

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
（分担）研究報告書

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・
ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器科 小児循環器科
研究協力者 宮崎 文 国立循環器病研究センター小児循環器科 小児循環器科

研究要旨: 胎児期・新生児期に Torsades de Pointes (TdP)や房室ブロックをきたす QT 延長症候群 (perinatal LQTS)では、てんかんや発達障害を高率に合併する。これらの神経障害は、チャンネル病に合併した “neurological phenotype” である可能性が示唆される。

A．研究目的

胎児期・新生児期に Torsades de Pointes (TdP)や房室ブロックをきたす QT 延長症候群 (perinatal LQTS)の生命予後は極めて不良であることが知られているが、近年の医療の進歩によりその生存率は改善している。成人例で、QT 延長症候群とてんかんの合併の関連についての検討がなされているが、perinatal LQTS での報告はない。今回、perinatal LQTS とてんかん・発達障害の関係を明らかにすることを目的に研究をおこなった。この研究結果で、QT 延長症候群およびてんかんに対する早期治療の介入、ひいてはその治療効果を向上させることが期待しうる。

B．研究方法

新生児期・乳児期に診断された QT 延長症候群患者 17 人を対象とし、周産期に TdP や房室ブロックがみられた 5 人 (perinatal LQTS) とその他の 12 人 (non-perinatal LQTS) に分け、臨床経過、てんかん・発達障害合併の有無について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめ

めとする本邦における法的規制要件を遵守し、当院倫理委員会等の承認を得た後に実施した。研臨床研究の倫理指針(第4項1-(2)-イ)に基づき、既存資料のみを用いる観察研究に該当し、患者本人からのインフォームド・コンセント取得は省略したが、本研究で得られた個人情報は厳重に保護し、患者個人が特定されるような情報は開示しないなど取り扱いには十分留意して行った。

C．研究結果

最終観察時年齢は 1.8-16.1 (中央値 5.5)歳で両群間に差はなかった。Perinatal LQTS の 5 人は LQT2 または LQT3 であった。この 5 人は全例、新生児期より抗不整脈薬を継続し、3 人に植え込み除細動器が植え込まれたが、経過中 3 人に TdP や失神がみられた。Non-perinatal LQTS の 12 人では、抗不整脈薬を内服していなかった 1 人に失神がみられた。Perinatal LQTS の 4 人 (80%)がてんかんと診断され、3 人 (60%)に発達障害がみられた。Non-perinatal LQTS ではてんかんや発達障害が指摘された例はなかった。いずれの群でも脳性麻痺を呈した例はなかった。

D．考察

KCNH2 や SCN5A は心臓だけではなく脳にも発現している。成人例ではこれらの遺伝子

変異とてんかんとの関係が報告されているが、分子レベルでは証明されていない。

E . 結論

Perinatal LQTS でてんかん・発達障害の合併が高率にみられた。これらの神経障害が胎児期の致死性不整脈による脳虚血に起因している可能性は残るが、チャネル病に合併した“neurological phenotype”である可能性が示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuoka M, Hayama Y, Shima Y, Tsujii N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias. JACCEP Published online January 20, 2016
2. Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H. A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. Heart Vessels 2015; 30: 687-691

2. 学会発表

1. Miyazaki A. Evaluating school-aged children with borderline QT intervals (oral). In 8th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Melbourne, Australia. 2015年11月22日
2. Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Miyamoto Y, Kusano K, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorder in congenital

long QT syndrome with perinatal arrhythmia (シンポジウム). 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会(京都), 2015年7月29日

3. Miyazaki A, Sakaguchi H, Kumakura, Aiba T, Matsuoka M, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorders in congenital long QT syndrome with perinatal arrhythmias (poster). In the meeting of the European heart rhythm association (EHRA) 2015, Milan, Italy. 2015年6月22日
4. 三宅 啓、坂口平馬、黒寄健一、宮崎 文、阿部忠朗、北野正尚、釣谷充弘、三好剛一、吉松 淳、白石 公。胎児期に頻回の心室頻拍/torsade de pointes を認めた先天性QT延長症候群3例。第21回日本胎児心臓病学会。2015年2月
5. Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyoshi T, Aiba T. Successful prenatal management of lethal ventricular arrhythmias in fetuses with congenital LQTS (poster). In the meeting of the European heart rhythm association (EHRA) 2015, Milan, Italy. 2015年6月22日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuo M, Hayama Y, Shima Y, Tsujii N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H.	Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias.	JACCEP		Published online	January 20, 2016
Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H.	A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers.	Heart Vessels	30	687-691	2015