

平成 26 年度～28 年度厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の  
病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 26 年度～28 年度 分担研究報告書

研究課題：1 か月健診時心電図記録と遺伝学的/生化学的検査による乳幼児突然死症候群 (SIDS) およ  
び乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究

平成 26 年度

研究分担者：吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）  
研究協力者：堀米仁志（筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション）  
住友直方（埼玉医科大学国際医療センター）  
長嶋正實（愛知県済生会リハビリテーション病院）  
清水 渉（日本医科大学 内科学（循環器内科学））  
堀江 稔（滋賀医科大学呼吸循環器内科）  
蒔田直昌（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学・分子遺伝学）  
牛ノ濱大也（福岡こども病院感染症センター循環器科）  
田内宣生（愛知県済生会リハビリテーション病院）  
佐藤誠一（新潟民病院小児科総合周産期母子医療センター）  
高橋秀人（福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター情報  
管理・統計室）  
酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科）  
市田蒨子（富山大学大学院医学薬学研究部）  
岩本眞理（横浜市立大学附属病院小児循環器科）  
野村裕一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）  
太田邦雄（金沢大学医薬保健研究域医学系・血管発生発達病態学小児科）  
畑 忠善（藤田保健衛生大学大学院保健学研究科）

平成 27 年度

研究分担者：吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）  
堀米仁志（筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション）  
堀江 稔（滋賀医科大学呼吸循環器内科）  
清水 渉（日本医科大学 内科学（循環器内科学））  
蒔田直昌（長崎大学大学院医師薬学総合研究科内臓機能生理学・分子遺伝学）  
研究協力者：牛ノ濱大也（福岡こども病院感染症センター循環器科）  
長嶋正實（愛知県済生会リハビリテーション病院）  
佐藤誠一（新潟民病院小児科総合周産期母子医療センター）  
畑 忠善（藤田保健衛生大学大学院保健学研究科）  
田内宣生（愛知県済生会リハビリテーション病院）  
市田蒨子（富山大学大学院医学薬学研究部）  
酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科）

平成 28 年度

研究分担者：吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター）

## 研究要旨

【背景】乳児期 QT 延長症候群 (LQTS) の頻度と予後の報告についてはイタリアと日本の 2 報告のみであり、検証が必要である。【目的】厚生省研究班において 1 か月時の心電図記録により乳児の突然死予防が可能か検討した。【対象と方法】全国 8 地域 (鹿児島、福岡、名古屋、新潟、豊明、茨城、大垣、富山) において平成 26 年 9 月から平成 28 年 2 月まで 1 か月健診時の心電図記録を行った。LQTS の診断基準は連続 3 心拍の QTc (Bazett 補正) 平均値が 0.46 以上とし、経過観察中 0.50 以上を示した場合内服加療を開始した。他の遺伝性不整脈の診断と管理については三大陸不整脈学会基準を使用した。家族が希望した場合、遺伝学的検査を行った。【結果】全国 8 地域において計 6006 名 (男児 3022 名、女児 2982 名、不明 2 名) が参加した。平均 QTc 値は性差を認め (男児 412±20 ms、女児 414±20 ms,  $p<0.001$ )、在胎期間 (相関係数 0.058,  $p<0.001$ )、出生体重 (相関係数 0.066,  $p<0.001$ ) との相関を認めたが、例数が多いための有意差の出現と考えられ、抽出に影響するレベルではなかった。QT 延長を示した例は 6 例 (男児 2 例、女児 4 例)、うち治療を要した例は 3 例 (男児 1 例、女児 2 例) であった。治療を開始した 3 例に遺伝学的検査が行われ、1 例に LQT2 {KCNH2 変異 (K897T, 2690A>C)} を認めたが、本変異は一塩基多型と考えられた。WPW 症候群を 4 例認めた。上記以外に心電図異常を認めなかった乳児 2 例が乳児期前半 (各々生後 2 か月時、3 か月時) に突然死しており、いずれも found dead の状態であった。【結論】乳児期の LQTS の頻度は約 1000 人に 1 人、治療を有する例は約 2000 人に 1 人であった。前回の日本での検討と同様であり、治療を要する例に対しては生命予後の改善に有効であると考えられた。同時に遺伝性不整脈以外での乳児突然死もあり、乳児突然死に関してはさらに検討していく必要があると考えられた。今後、2 回の厚生労働科学研究による乳児突然死予防に関する研究でのデータと、総務省消防庁が行っている院外心停止データでの乳児突然死の頻度を比較検討し、突然死予防が可能か検討予定である。

## A. 研究目的

現在の日本での SIDS (Sudden infant death syndrome) の発症頻度はおおよそ出生 6000～7000 人に 1 人と推定され、生後 2～6 か月に多いことが知られている。約 20 年前に比べると 1/4 以下に減少しており<sup>1,2)</sup>、平成 26 年には 146 名の報告になっている<sup>3)</sup>。その診断には剖検による精査が必須である<sup>4)</sup>ことから、乳児死亡の中には SIDS として報告されていない例が予測される。2012 年の総務省消防庁による Utstein data では 0 歳児の原因不明の院外心停止のうち脳機能カテゴリー 5 (死亡、脳死)<sup>4)</sup>は 560 例となっている。

SIDS 犠牲者からの molecular autopsy から SIDS として報告された乳児の中に占める QT 延長症候群 (LQTS) 乳児がいることもわかってきた。2007 年の Arnestad ら<sup>5)</sup>のノルウェーの報告、2008 年の Otagiri ら<sup>6)</sup>の日本の報告である。Arnestad らは 1988 から 2004 年の 17 年間に発生した SIDS 201 例のうち、19 例 (9.5%) に、Otagiri らは、1995 から 2004 年の 10 年間に発生した 42 例の SIDS 児のうち 4 例

(9.5%) に LQTS の責任遺伝子変異を証明している。SIDS として死亡する乳児のうち、9.5% は LQTS の責任遺伝子を持っていることになる。LQTS 患者から責任遺伝子が証明されるのは 36% から 75% と大きな差がある。対象をどのように絞るかによって異なるのは当然であるが、大体 60% 程度と考えられている<sup>7)</sup>。SIDS 犠牲者の 17% 程度は LQTS による犠牲者が含まれている可能性が残されている。

乳児期 LQTS の頻度と予後の報告についてはイタリア<sup>8)</sup>と日本<sup>9)</sup>の 2 報告のみであり、検証が必要である。SIDS として報告されている中に LQTS だけでなく、Brugada 症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍による死亡が含まれていることも報告されている<sup>10)</sup>。LQTS 以外の遺伝性不整脈疾患における乳児期死亡頻度は不明であり検討が必要と考えられる。

本研究の目的は 1 か月健診時に心電図を記録することにより、LQTS を含む遺伝性不整脈を早期診断・早期治療を行い、乳児の突然死予防、ひいては次世代を担う子どもの健全育成と

母子保健対策に資することにある。

## B. 研究方法

平成 26 年 9 月より研究を開始し、平成 28 年 2 月まで、全国 8 地区 16 施設において 1 か月健診時での心電図記録を行った。

### 1. 1 か月健診時の心電図記録による遺伝性不整脈の早期診断・治療による突然死予防

#### (1) 実施計画書の作成と倫理申請

実施計画書（参考資料 1）を作成し、国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会に申請し、承認を得た。その後、各地区での倫理申請を順次行った。

#### (2) 協力病院への説明

各分担研究者が協力病院を設定した。協力病院へは説明文書「医療機関の皆さまへー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー」（参考資料 2）を用いて、研究分担者が協力病院の医師および職員に直接説明を行った。

#### (3) 保護者への協力依頼

全ての病院で、出産後退院までの間に各病院職員により説明文書「保護者の皆さまへー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー」（参考資料 3）を用いて、保護者に説明をしていただいた。同時に「心電図検査への協力の同意文書」（参考資料 4）、「同意撤回書」（参考資料 5）と「アンケート」（参考資料 6）、「病気の説明」（参考資料 7）も配布をお願いした。

#### (4) 心電図判読と結果の報告

研究分担者が LQTS を含め異常の有無を判読し、異常があった場合研究分担者が保護者に直接報告した。必要な場合、保険診療にて経過観察を行った。

異常を認めなかった場合、各研究分担者が保護者に郵送で正常である旨を報告した。

#### (5) 1 年後アンケート郵送

心電図記録日から 1 年後にアンケートを郵送し、失神、突然死やその他の症状が起きなかったか保護者に記入、返送の協力をしていただいた（参考資料 8）。

#### (6) LQTS の診断と管理

LQTS の診断と経過観察は平成 22 年度の厚生労働科学研究費（難治性疾患克服研究事業）『乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研

究』で作成された「乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム [1 か月健診時用]」（参考資料 9）に基づいて行った。

#### (7) 他の遺伝性不整脈の診断と管理

Brugada 症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍、QT 短縮症候群、進行性心臓伝導障害については三大陸不整脈学会の基準<sup>11)</sup>を暫定的に使用した。

## 2. 遺伝学的/生化学的診断による SIDS 及び ALTE の成因・病態解明

家族が希望した場合、遺伝学的検査を行った。遺伝性不整脈遺伝子変異の検索には Multi-gene panel を用い、55 種の遺伝性不整脈に関する遺伝学的検査を行った。対象遺伝子は参考資料 10 に示した。

## 3. 2 回の研究 (Study 1, Study 2) での LQTS 乳児に関する研究

厚生労働科学研究費により乳児突然死予防を目的とする 1 か月健診時心電図記録を下記の通り 2 回行った。

**Study 1;** 乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究 (H22-難治-一般-032) (2010 年 6 月～2011 年 3 月)<sup>9,12)</sup>

**Study 2;** 本研究 {乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の病態解明等と死亡数減少のための研究} (2014 年 9 月～2016 年 2 月)

2 回の研究における LQTS の頻度および治療を要した LQTS 乳児 (high risk LQTS 乳児) の頻度を検討した。High risk LQTS 乳児の遺伝学的検査を行った。

## 4. 2 回の研究 (Study 1, Study 2) での 1 か月健診心電図記録による乳児突然死の減少予測に関する研究

2 回の研究での原因不明の死亡の頻度と消防庁発表の原因不明の死亡の頻度を比較し、1 か月健診心電図記録により乳児突然死の減少が可能か検討した (データ収集が終了し次第、検討を行う)。乳児の原因不明の突然死は生後 2～5 か月に多いことが知られているので<sup>13)</sup>、乳児期前半 (0-5 か月) の原因不明の突然死を対象とした。

#### 4-1. 2回の厚生労働科学研究 (Study 1 & 2) での突然死数

2回の研究で原因不明の突然死数とした。

#### 4-2. 消防庁データでの原因不明の院外心停止 (OHCA) 数

消防庁データは当該年度を2年経過した後で発表される。現在2017年初頭であり、2014年までのデータでの比較が可能と考えられる。2回の厚生労働科学研究の実施年 (Study 1; 2010/6~2011/3, Study 2; 2014/9~2016/2) の消防庁データ (2010年~2014年) を用いる。消防庁データでは、原因が不明の場合心原性とされることが多い (personal communication) ことから、心原性のOHCAを原因不明のOHCAとした。

OHCAの予後については、消防庁データのOHCA後の脳機能カテゴリー (1: 機能良好、2: 中等度障害、3: 高度障害、4: 昏睡、5: 死亡、もしくは脳死<sup>4)</sup>) に準拠した。

乳児期前半の死亡が乳児全体の死亡に占める割合はCDCのデータ<sup>12)</sup>から、88.1%とした。

##### (倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行い、また各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行った。得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証する。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守して行なった。

### C. 研究結果

#### 1. 1か月健診時の心電図記録による遺伝性不整脈の早期診断・治療による突然死予防 (平成26~28年度)

##### (1) 参加者数

平成26年9月より研究を開始し、平成28年2月終了までに、全国で6006名の参加が得られた (表1)。

##### (2) 結果

###### 1) 参加者のQTc値

平均QTc値は性差を認め (男児 412±20 ms、女児 414±20 ms,  $p<0.001$ )、在胎期間 (相関係数 0.058,  $p<0.001$ )、出生体重 (相関係数 0.066,  $p<0.001$ ) との相関を認めたが、例数が多いための有意差の出現と考えられ、抽出に影響するレベルではなかった。

###### 2) QT延長症候群

1か月健診時にQT延長の基準 ( $QTc \geq 0.46$ ) を満たす乳児が6名 (男児2名、女児4名) いた。そのうち3例 (症例1~3) は経過観察中にQTc値が0.50以上になったため内服加療を開始した。症例1は女児。生後51日目にQTc値が0.509になったため治療を開始した。症例2も女児。生後94日目にQTc値が0.514になったため治療を開始した。症例3は男児。生後171日目にQTc値が0.475であったがQT延長症候群に特徴的なnotched T wave (切れ込みのあるT wave) が著明であったため、生後175日目に治療を開始した。同患児は治療開始直後の179日目にはQTc値が0.501と著明な延長を示すようになり、早期介入ができた例と考えられた。

治療を開始した3例に遺伝学的検査が行われ、1例にLQT2 {*KCNH2* 変異 (K897T, 2690A>C)} を認めた。ただし、本変異は一塩基多形と考えられた。

###### 3) その他の遺伝性不整脈

Brugada症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍、QT短縮症候群、進行性心臓伝導障害と診断された乳児はいなかった。

###### 4) その他の遺伝性不整脈以外の不整脈

WPW症候群を4例 (男児3名、女児1名) 認めた。WPW症候群の患児の中に頻脈発作等の症状が出現した例はない。

###### 5) 原因不明の乳児突然死

###### 5-1) 乳児期前半

参加した乳児のうち、産科施設より乳児2例 (生後2か月時、生後3か月時) に突然死してという報告があった。いずれもfound deadの状態であった。剖検はされなかった。2例ともに心電図異常を認めなかった。

###### 5-2) 乳児期後半

アンケート調査で乳児期後半に突然死したという返事が1例あった。確認中である。

## 2. 遺伝学的/生化学的診断による SIDS 及び

### ALTE の成因・病態解明

現在 4 名の院外心停止例の解析依頼があった (Case 1; 生後 26 週、Case 2; 生後 22 週、Case 3; 生後 2 週、Case 4; 生後 21 週)。遺伝性心疾患に関する網羅的遺伝学的解析では、Case 1 では変異を同定できず、Case 2 は Myosin Heavy Chain 7 変異 (R793Q)、Case 3 は Lamin A 変異 (T496S)、Case 4 は *KCNQ1* 変異 (G643S) が判明している。院外心停止との関係は今後検討を続ける必要がある。

## 3. 2 回の研究 (Study 1, Study 2) での LQTS 乳児に関する研究

2 回の厚生労働科学研究費による研究で計 10,325 名 (Study 1; 4319 名、Study 2; 6006 名) の乳児の 1 か月健診心電図記録を行った。QT 延長症候群と診断された乳児総数は 10 名 (1 名/1033 名)、うち治療を要する QT 延長症候群乳児数は 5 名 (1 名/2065 名)であった。治療を要した 5 名の乳児の遺伝学的検査を next generation sequencer で 52 種の遺伝子について解析したが、責任遺伝子変異を同定できたのは 1 名 (*KCNH2*; 3065 del T, L1021 fs+34X) のみであった。他 1 名に *KCNH2* 変異 (K897T, 2690A>C) を認めたが、一塩基変異と考えられた。

## 4. 2 回の研究 (2012 年および 2014~2016 年)での 1 か月健診心電図記録による乳児突然死の減少予測に関する研究

2 回の研究での生後 6 か月未満に発生した原因不明の突然死は 2 名であった。対 10 万人当たりでは 19.4 (2/10,325) であった。今後、本研究のアンケート調査を含むデータ収集が終了し、消防庁データの収集が終了し次第、最終的な検討を行う。

## D. 考察

本研究 (Study 2) において全国で 6006 名の 1 か月健診児の参加を得、6 名が QT 延長症候群と診断され、うち 3 名は著明な QT 延長を示すため治療介入を行った。2 回の厚生労働科学研究費 (Study 1 および Study 2) における乳児 LQTS の頻度は 1033 名に 1 名、うち治療を要する LQTS 乳児 (high risk LQTS 乳児) は 2065

名に 1 名であった。

三大陸不整脈学会の新しい LQTS の基準<sup>11)</sup>では、安静時心電図で 1 回でも QTc 値が 0.50 を超す場合、LQTS と診断することになっている。今回治療を開始した乳児 3 例は Holter 心電図の記録で睡眠中に 0.50 以上と著名な延長を示したため治療を開始した。

Schwartz らは 1 か月健診心電図記録と遺伝学的検査により乳児において LQTS の責任遺伝子を持つ頻度は約 2000 人に 1 人と報告している<sup>8)</sup>。Yoshinaga らは日本における 1 か月健診時の心電図記録から、心電図上 QT 延長を示す乳児の頻度は約 1000 人に 1 人、治療を要する乳児の頻度は約 2000 人に 1 人と報告している<sup>9)</sup>。本研究においても乳児期 LQTS の頻度は約 1000 人に 1 人、治療を要する LQTS 乳児 (high risk LQTS 乳児) は約 2000 人に 1 名であった。High risk LQTS 例全例が乳児突然死に結びつく訳ではないが、High risk LQTS 例は QTc 値で 0.50 以上のかかなりの QT 延長を示しており、生命予後の改善に有効であると考えられた。QT 時間に関しては乳児期前半が最も長く、その後若干短縮し<sup>14)</sup>、思春期に再び延長してることが明らかになっている<sup>14)</sup>。思春期の LQTS の頻度も 1000 名に 1 人と報告された<sup>15)</sup>。乳児期 LQTS を示す頻度は 1000 名に 1 人として今後検討していく必要があると考えられる。

原因不明の乳児突然死は 2~5 か月時にピークを示し、2012 年米国 CDC のデータでは 6 か月未満が 88.1% と報告されている<sup>13)</sup>。6 か月未満の乳児の突然死頻度を、厚労省の 2 回の研究と消防庁発表の院外心停止データとの比較により行う予定である。今回の研究のアンケート調査が終了 (平成 29 年 3 月) し、消防庁データの入手ができ次第行う。

## E. 結論

1 か月健診時における LQTS 頻度は約 1000 人に 1 名、治療を要する high risk LQTS 乳児頻度は約 2000 名に 1 名であると考えられる。1 か月健診時の心電図記録は LQTS を中心とする遺伝性不整脈の早期診断、早期治療、突然死予防に役立つと考えられる。

(注記)

本研究のアンケート調査を含むデータ収集

と最終的な解析は終了していない。本報告の内容に関しては研究終了後に発表予定の論文の方に priority がある。

#### 文献

1. 市川光太郎、戸莉創、加藤 稲子、中川聡、岩崎 志穂. SIDS 問診・チェックリストの改訂と記入要領の策定. 日本小児救急医学会雑誌, 2013;12(3):453-457.
2. 乳幼児突然死症候群について. 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids.html>. (2017.1.24 access)
3. 日本子ども資料年鑑 2016. 日本子ども家庭総合研究所編集、KTC 中央出版、2016.2.6 発行.
4. 総務省消防庁 救急救助の現況 [https://www.fdma.go.jp/neuter/topics/kyukyukyuj\\_o\\_genkyo/h28/01\\_kyukyu.pdf](https://www.fdma.go.jp/neuter/topics/kyukyukyuj_o_genkyo/h28/01_kyukyu.pdf) (2017.2.11 access)
5. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al: Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 115: 361-367. 2007
6. Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al: Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 64:482-487. 2008
7. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 115:2613-2620. 2007
8. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-7.
9. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(5):932-8.
10. Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: should the evaluation continue after the funeral? *Pediatr Cardiol*. 33:461-70. 2012
11. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932-63.
12. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, et al. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *Eur J Pediatr*, 2016 Sep 23. [Epub ahead of print].

13. 2012 Period Linked Birth/Infant Death Public Use File. [https://ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/NCHs/Dataset\\_Documentation/DVS/periodlinked/LinkPE12Guide.pdf](https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHs/Dataset_Documentation/DVS/periodlinked/LinkPE12Guide.pdf). (2016.12.1 access)
14. Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, et al. The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome. *J Arrhythmia*, 2011; 27:193-201.
15. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement. *Eur Heart J*, 2016;37:2490-2497

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, 2014;7(1):107-12.
2. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, Nii M, Arakaki Y, Ushinohama H, Takahashi T, Ohashi H, Yodoya N, Fujii E, Ishikura K, Tateno S, Sato S, Suzuki T, Higaki T, Iwamoto M, Yoshinaga M, Nagashima M, Sumitomo N. Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. **Circ J**. 2014;78(3):701-7.
3. Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki M, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. **Neurology** 2014;82(12):1058-64.
4. Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. **Pediatr**

Int. 2015;57(4):716-8.

5. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016;37:2490-7.
6. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr**, 2016; 175(12):1921-6.

## 2. 学会発表

### [国際学会]

1. Yoshinaga M, Sato S, Ushinohama H, Horigome H, Sumitomo N, Tauchi N, Iwamoto M, Tateno S, Izumida N, Nagashima M. Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs in Japan. 48 th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC 2014), Helsinki, 2014.5.22.
2. Yoshinaga M, Kucho Y, Tanaka Y, Ninomiya Y, Nomura Y. Prevalence of children and adolescents with long QT syndrome (LQTS) according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2014, Barcelona, 2014.9.2
3. Yamashita Y, Uruta S, Sato R, Yoshinaga M, Ishikawa S, Shida M, Hoshiko K, Mochinaga S, Nishihara S, Shimada S, Takamura K, Honjo S, Ganaha H, Sunagawa M, Nakarai T. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children and Adolescents in the Kyushu Area in Japan by Locally Obtained Data. Scientific Session 2014 American Heart Association (AHA), Chicago, 2014.11.19
4. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30
5. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
6. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
7. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. 7th Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm), Thessaloniki, Greek, 2017.2.5.

### [国内学会]

1. Yoshinaga M, Sato S, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Iwamoto M, Horigome H, Tateno S, Nagashima M. Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by screening programs in Japan. 第78回日本循環器学会学術集会、2014.3.22、東京
2. 平林雅子、田中裕治、吉永正夫、野村裕一、長嶋正實、牛ノ濱大也、佐藤誠一、田内宣生、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖. 乳幼児突然死症候群に關与するリスク環境の1か月健診時および1年後のアンケート調査による後方視的検討. 第117回日本小児科学会学術集会、平成26年4月11日、名古屋
3. Yoshinaga M. Symposium "Recent Topics of Inherited Arrhythmia". Diagnosis and Management of Children and Adolescents with Long QT Syndrome. 第29回日本不整脈学会学術大会・第31回日本心電学会、成26年7月24日、東京
4. Yoshinaga M. Symposium "How to Find High Risk Patients in Inherited Arrhythmia Syndromes? Screening of High Risk Infants, Children, and Adolescents with Long QT syndrome. 第29回日本不整脈学会学術大会・第31回日本心電学会、

成 26 年 7 月 25 日、東京

5. 吉永正夫、石川司朗、志田正典、星子浄水、持永俊一、西原重剛、高村一志、本庄 茂、我那覇仁. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第 118 回日本小児科学会学術集会、平成 27 年 4 月 17 日、大阪
6. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、田内宣生、西原栄起、市田蒔子、大野聖子. 1 か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 6 日、東京
7. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田蒔子、大野聖子、住友直方. Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会、平成 28 年 7 月 17 日、札幌
8. 吉永正夫、小児遺伝性不整脈について. 第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成 28 年 9 月 30 日、別府
9. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田蒔子、大野聖子、住友直方、岩本眞理. 1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか. 第 121 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得           なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他           なし

表1 1か月健診時心電図記録参加者数

	男児	女児	不明	計
北陸				
新潟	257	277	0	534
富山	52	41	0	93
関東				
茨城	102	103	0	205
東海				
名古屋	267	287	0	554
豊明	174	136	0	310
岐阜	79	82	0	161
九州				
福岡	432	398	2	832
鹿児島	1659	1658	0	3317
計	3022	2982	2	6006

## 実 施 計 画 書

### 1. 課題名

乳児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究

### 2. 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は、保護者の自由意思により決められ、強制されない。研究に同意しなくても不利益を受けることはない。一旦同意した場合でも、不利益を受けることなくいつでも同意を撤回できる。

### 3. 研究の背景

遺伝性 QT 延長症候群は、イオンチャネルあるいはイオンチャネルに影響する細胞骨格系の遺伝子変異により心筋細胞の再分極異常を来し、心電図上の QT 時間の延長、倒錯型心室頻拍を示し、失神、けいれん、突然死ニアミス (救命された心停止)、心臓突然死を主症状とする症候群である。現在までに 13 の責任遺伝子が確認されている。乳児期に心電図上 QT 延長を示す頻度、失神などの症状を起こす頻度は不明である。

最近、乳児突然死症候群 (乳児期に原因不明の突然死を起こす症候群) として死亡した乳児の遺伝子検査により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきた。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されている。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想される。

乳児突然死症候群として報告される死亡例の中に QT 延長症候群による突然死、突然死ニアミス例が含まれているという事実を認識しているのは、乳児突然死に関する専門家、致死性遺伝性不整脈の専門家に限られており、周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉の担当者および一般社会には現時点では認識されていないと考えられる。

### 4. 研究の目的

生後 1 か月前後の乳児、年間約 4,000 名を対象に心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児突然死予防が可能か検証する。結果を周産期医療、乳幼児医療、循環器医療関係者に公表・周知し、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

### 5. 研究の概要

1 か月健診前後の乳児期早期 4,000 名以上を対象に心電図を収集し、1 年間の追跡調査を行う。対象乳児は 1 か月健診受診児あるいは医療施設を受診した乳児で基礎疾患が否定された乳児とする。

## (参考資料 1)

### (1) 心電図記録

心電図記録は参加研究者の所属病院あるいは参加研究者の依頼を受け参加を承諾した病院とする。心電図記録施設に対しては事務費用として1人500円の謝礼を行う。

書面を持って説明を行い、本研究に参加を希望する保護者の乳児について行なう。免責事項として、本研究は1か月時の心電図記録によりQT延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものであり、乳児の突然死予防を主目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）を承諾した保護者であることを条件とする。診療は自由診療で行う。費用は心電図記録施設で決定する。

### (2) 情報収集

開始前にQT延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴等についてアンケートを行う。これらの項目を持っている乳児は症状発症のハイリスクであることを伝える。1年後にQT延長症候群関連症状がなかったか予後に関して調査する。

### (3) QT延長症候群の診断と管理

診断及び経過観察は2010年に作成された『乳児期QT延長症候群の診断・治療アルゴリズム（第1版）』に基づいて行う。結果を研究代表者に報告する。経過観察が必要と考えた場合、保護者に経過観察を勧める。その後の経過観察は各研究者が行ない、費用は保険診療とする。

### (4) QT延長症候群以外の診断と管理

QT延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合、研究代表者に報告し、保護者に経過観察を受けることを勧める。経過観察および治療は保険診療とする。

### (5) QT延長症候群、その他の所見がない場合

研究代表者に報告する。産科施設で心電図記録を行う場合、研究代表者はその旨を書面に記し、保護者に直接郵送する。

### (6) 遺伝病的検査

保護者が遺伝病的検査を希望した場合、QT延長症候群に関しては研究参加施設で保険診療で行う。QT延長症候群以外は研究費で行う。遺伝学的情報と症状、出現時期との関係を解明する。

### (7) 周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉担当者への普及

関係する諸学会のHPへの掲載、周産期、乳幼児期の保健・医療を担う福祉担当者に公表・周知し、乳児期QT延長症候群や不整脈による症状出現予防を行い、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

## 6. 研究期間

倫理委員会承認後より厚生労働科学研究費補助金を受けられる日（承認日から平成29年3月31日までの予定）とする。

(参考資料 1)

#### 7. 研究計画書の開示および計画の概要

研究参加者が希望する場合、研究代表者、研究分担者、研究協力者、心電図記録機関（産科婦人科施設等）を通じて研究計画の内容をみることができる。

#### 8. 予測される危険性

通常の安静時心電図記録であり危険性はない。問題が起きた場合、心電図記録施設で対応する。

#### 9. 保護者・乳児の利益及び不利益

利益；QT 延長を含む心電図異常が症状出現以前に早期に把握できる。QT 延長を伴う場合、失神、突然死ニアミス、突然死が予防できる確率が高い。  
不利益；本研究参加に伴う特別な不利益はない。

#### 10. 費用負担に関する事項

本研究での心電図記録は、自由診療で行う。

#### 11. 知的所有権

この研究によって生じる知的所有権は国、研究機関、および研究遂行者に属し、研究参加者には権利はない。

#### 12. 研究利益相反

本研究に関わる利益相反はない。

#### 13. 倫理的配慮

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行う。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。また、得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証する。

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」（平成 14 年 6 月 17 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年 7 月 30 日、平成 20 年 7 月 31 日全部改正）、「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月 29 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成 16 年 12 月 24 日）を遵守して行なう。

(参考資料 1)

1 4. 研究組織

	名前	所属	職名
研究申請者	吉永 正夫	国立病院機構鹿児島医療センター小児科	部長
研究分担者	堀米 仁志	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション	教授
	住友 直方	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科	教授
	長嶋 正實	愛知県済生会リハビリテーション病院	院長
	清水 渉	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	教授
	堀江 稔	滋賀医科大学 呼吸循環器内科・循環器内科学	教授
	蒔田 直昌	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科・分子生理学	教授
	牛ノ濱大也	福岡こども病院感染症センター循環器科	医長
	田内 宣生	愛知県済生会リハビリテーション病院	内科第2部長
	佐藤 誠一	新潟市民病院小児科総合周産期母子医療センター	副部長
	高橋 秀人	福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター 情報管理・統計室	教授
	酒井 規夫	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学	准教授
	市田 露子	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科	准教授
	岩本 眞理	横浜市立大学附属病院 小児循環器科	准教授
	野村 裕一	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学	准教授
	太田 邦雄	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科	准教授
	畑 忠善	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科	教授
研究協力者	小垣 滋豊	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科	講師

## 医療機関の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長  
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・分担研究者  
吉永 正夫

### 赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群は、心筋細胞のイオンチャネルの異常により心電図上 QT 間隔の延長、心室頻拍を呈し、臨床的には失神、けいれん、心臓突然死を主症状とする遺伝性不整脈です。心電図上 QT 延長を示す頻度は 1,200 人程度に一人、症状が出現するのは 5,000~10,000 人に一人と考えられています。

乳児突然死症候群は、それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群、と定義されています。生後 2~6 か月に多いことが知られています。頻度は稀であり 4,000 人に一人程度です。

最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検索により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されています。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1 か月前後の赤ちゃんの心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児期の突然死予防が可能か検証する目的の研究を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、心電図記録が行えることになりました。保護者の皆さんが自由診療という形でご参加いただける際に、医療機関としてお手伝いしていただければ本当に幸いです。

なお、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、2~3 週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設（心電図記録施設）を通じて結果を御報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は個人情報保護法（個人情報の保護に関する法律）を遵守して行うことを約束致します。

### 実施要綱

1. 対象；生後 1 か月前後の乳児（生後 21~41 日、基礎疾患のない方をお願い致します）
2. 期間；平成 26 年 7 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで（予定）
3. 内容 (1) 1 か月健診時（心電図記録日）のアンケート調査  
(2) 標準 12 誘導心電図検査  
(3) 1 年後のアンケート調査（1 年後に研究代表者から郵送致します）
4. 免責事項；本研究は 1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものです。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと（その前段階の研究であること）を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
5. 心電図記録費用；自由診療（実費）で行います。
6. 医療機関への謝礼；心電図記録施設には事務費用として参加乳児 1 名につき 500 円の謝礼を行います。同一の乳児の複数回の参加はご遠慮お願い致します。
7. 心電図所見があった場合；参加研究者の病院かお近くの病院受診をお勧め下さい。多くの病院が予約制になっていると思われまます。御予約もお願いして下さい。

(参考資料 2)

8. 研究利益相反に関する事項

利益相反はありません。

ご不明な点は、下記研究申請者か参加研究者にお問い合わせください。

(研究申請者) 鹿児島医療センター小児科 吉永正夫 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918

吉永が不在の場合、小児科医局秘書の渡邊綾乃、または猪八重有紀が承ります。

【本研究における心電図判読者及びその対象地域】

名前	対象地域	所属	電話番号
(研究申請者)			
吉永 正夫	鹿児島県	国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長	099-223-1151
(参加研究者 ; 研究分担者及び研究協力者)			
堀米 仁志	茨城県	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション 教授	
住友 直方	埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 教授	
長嶋 正實	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 院長	
牛ノ濱大也	福岡県	福岡こども病院感染症センター循環器科 医長	
田内 宣生	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 内科第2部長	
佐藤 誠一	新潟県	新潟市民病院小児科・総合周産期母子医療センター 副部長	
市田 蒔子	富山県	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科 准教授	
岩本 眞理	神奈川県	横浜市立大学病院小児科 准教授	
野村 裕一	鹿児島県	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学 准教授	
太田 邦雄	石川県	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科 准教授	
畑 忠善	愛知県	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科 教授	
小垣 滋豊	大阪府	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科 講師	

## 保護者の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長  
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・分担研究者  
吉永 正夫

### 赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群という病名は初めてお聞きになる病名かと存じます。心電図の変化 (QT 延長) に伴い、失神、けいれん、突然死を起こす遺伝性の不整脈です。(もっと詳しくお知りになりたい方は 3 頁の“病気の説明”を御参照下さい。)心電図上 QT 延長を示す頻度は 1,200 人程度に一人、症状が出現するのは 5,000~10,000 人に一人と考えられています。

乳児突然死症候群については御存じの方も多しと存じます。それまで元気であった赤ちゃんが、解剖によっても原因がわからない理由で睡眠中に突然死するものをいいます。生後 2~6 か月に多いことが知られています。頻度は稀であり 4,000 人に一人程度です。

最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検査により、QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていた乳児がいたこと、遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されています。1 か月前後の心電図を記録し、経過観察を行っていけば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1 か月前後の赤ちゃんの心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児期の突然死予防が可能か検証する目的の研究を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、心電図記録が行えることになりました。保護者の皆さんに自由診療 (自費での診療) という形でご参加いただき、保護者の皆さんのお子様へ優しい思いをお伝えいただければ本当に幸いです。

なお、検診結果につきましては、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、分担研究者の施設 (病院) では当日保護者の皆様へ、研究協力施設 (産科施設等) では 2~3 週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設 (産科施設等) を通じて結果をご報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は、個人情報保護法 (個人情報の保護に関する法律) を遵守して行うことを約束致します。

### 実施要綱

1. 対象 ; 生後 1 か月前後の乳児 (生後 21~41 日、基礎疾患のない方) にお願ひ致します)
2. 場所 ; 研究者の所属する病医院、または研究協力 (心電図記録) を了解された病医院
3. 期間 ; 平成 26 年 7 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで
4. 内容 (1) 1 か月健診時 (心電図記録日) のアンケート調査  
(2) 標準 12 誘導心電図検査  
(3) 1 年後のアンケート調査 (1 年後に研究代表者から郵送致します)
5. 免責事項 ; 本研究は 1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものです。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと (その前段階の研究であること) を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
6. 心電図記録費用 ; 自由診療 (実費) で行います。

(参考資料3)

7. 検査の時間及び予約方法；心電図記録施設に一任致します。
8. 心電図所見があった場合；研究参加者の病院かお近くの病院受診をお願い申し上げます。  
多くの病院が予約制になっていると思われます。御予約の上御受診下さい。
9. 研究利益相反に関する事項  
利益相反はありません。

ご不明な点は、下記研究申請者か参加研究者にお問い合わせください。

(研究申請者) 鹿児島医療センター小児科 吉永正夫 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918  
吉永が不在の場合、小児科医局秘書の渡邊綾乃、または猪八重有紀が承ります。

【本研究における心電図判読者及びその対象地域】

名前	対象地域	所属	電話番号
(研究申請者)			
吉永 正夫	鹿児島県	国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長	099-223-1151
(参加研究者；研究分担者及び研究協力者)			
堀米 仁志	茨城県	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション 教授	
住友 直方	埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 教授	
長嶋 正實	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 院長	
牛ノ濱大也	福岡県	福岡こども病院感染症センター循環器科 医長	
田内 宣生	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 内科第2部長	
佐藤 誠一	新潟県	新潟市民病院小児科・総合周産期母子医療センター 副部長	
市田 蒔子	富山県	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科 准教授	
岩本 眞理	神奈川県	横浜市立大学病院小児科 准教授	
野村 裕一	鹿児島県	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学 准教授	
太田 邦雄	石川県	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科 准教授	
畑 忠善	愛知県	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科 教授	
小垣 滋豊	大阪府	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科 講師	

(参考資料 4)

## 心電図検査への協力の同意文書

国立病院機構鹿児島医療センター院長 花田修一殿

私は「赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、実施方法、協力の仕方、倫理的配慮について理解しました。ついでには次の条件で協力致します。

同意することは次のとおりです（□の中に御自分で✓をつけてください）

- お子様の心電図記録を行うこと
- 1 か月健診時アンケートに記入すること
- 1 年後にアンケートがあり、返送が必要なこと
- 心電図検査は自由診療であること
- 経過観察の必要な心電図所見があったら診療を受けること
- 本研究は1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものであり、乳児の突然死予防を主目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）

を承諾し、本研究に参加することに同意致します。

記載日； 平成 年 月 日

お子様の名前； \_\_\_\_\_

保護者氏名； \_\_\_\_\_ ⑩

産科施設で心電図記録を行う場合、以下の記載もお願い致します。

住所 1（結果の郵送に必要です。記載漏れがないようお願いします）；  
〒（ ）（ ）  
電話番号；（ ）-（ ）-（ ）

住所 2（もし、住所 1 が里帰り先の場合、通常の住所もお願いします）；  
〒（ ）（ ）  
電話番号；（ ）-（ ）-（ ）

アンケートの記載もお願い致します

- 1 枚目；研究代表者用
- 2 枚目；保護者用
- 3 枚目；分担研究者用
- 4 枚目；心電図記録施設用

でお願い致します

## 同意撤回書

国立病院機構鹿児島医療センター病院長 殿

私は研究題目：乳児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究に関する研究に同意し、参加の予定でしたが、今般諸般の事情により同意を撤回しますので通知いたします。

<署名の上、研究担当者に渡してください。未成年者でも自分で署名していただければ、同意の取り消しができます。>

1、研究への参加の同意を撤回します。

平成 年 月 日

参加者の氏名

---

代諾者の署名または記名・捺印

---

住 所

---

電 話

---

## アンケート

お子様の<sup>ふりがな</sup>名前； \_\_\_\_\_ (男・女)

生年月日 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

- 問1. 保護者の年齢を教えてください  
お父さん ( \_\_\_\_\_ ) 歳、お母さん ( \_\_\_\_\_ ) 歳
- 問2. お子様の普段の睡眠中の体位を教えてください  
1 (  ) 仰向け寝 2 (  ) うつぶせ寝 3 その他 ( \_\_\_\_\_ )
- 問3. 現在の栄養方法を教えてください  
1 (  ) 母乳栄養 2 (  ) 人工栄養 3 (  ) 混合栄養
- 問4. お父さんの喫煙習慣について教えてください。  
1 (  ) ない 2 (  ) ある ( \_\_\_\_\_ 本/日)
- 問5. 問4で“ある”と答えた方にお尋ねします。お父さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか  
1 (  ) しばしばある 2 (  ) 時々ある 3 (  ) ない
- 問6. お母さんの喫煙習慣について教えてください。  
1 (  ) ない 2 (  ) ある ( \_\_\_\_\_ 本/日)
- 問7. 問6で“ある”と答えた方にお尋ねします。お母さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか  
1 (  ) しばしばある 2 (  ) 時々ある 3 (  ) ない
- 問8. うつぶせ寝では仰向け寝より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか  
1 (  ) はい 2 (  ) いいえ
- 問9. 母乳で育てると“乳児突然死症候群”の発生率が低いことを御存じですか  
1 (  ) はい 2 (  ) いいえ
- 問10. 保護者が喫煙していると喫煙していない場合より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか  
1 (  ) はい 2 (  ) いいえ
- 問11. “乳児突然死症候群”と診断されたお子様がいらっしゃいましたか  
1 (  ) はい 2 (  ) いいえ
- 問12. QT延長症候群と診断されている親族の方がいますか  
1 (  ) はい 2 (  ) いいえ 3 (  ) わからない
- 問13. “はい”と答えられた方にお尋ねします。その方とお子様との関係を教えてください  
(例えば、兄、姉、叔父、伯母、など) ( \_\_\_\_\_ )

## 病気の説明

「保護者の皆様へ」に出てきます QT 延長症候群と乳児突然死症候群についてご説明致します。QT 延長症候群については詳しくご説明致します

### QT 延長症候群

#### 1. QT 延長とは

心電図の QT 時間が延長したものを QT 延長と診断します。心電図は小さな波 (P 波)、大きな波 (QRS 波、細い矢印)、中くらいの波 (T 波、太い矢印) で構成されますが、QT 時間は大きな波 (QRS 波) の始まりから中くらいの波 (T 波) の終わるまでの時間です。

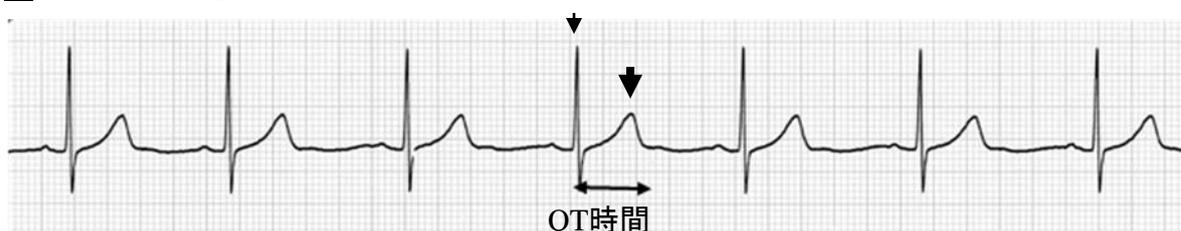


図 1. 正常の心電図 : QT 時間は正常

#### 2. QT 延長症候群とはどういう病気ですか。患者さんはどのくらいいるのですか

突然、脈が乱れて立ち眩みや意識を失う発作が起こる病気です。意識を失う発作が止まらない場合は死亡することがあります。しかし、発作がない時には自覚症状は全くありません。また、検査をしても心電図の QT 時間が長くなる、あるいは中くらいの波 (T 波) の形がちがってくる以外に異常が見つかりません。

心電図上の QT 延長だけを持つ人は約 1,200 人に一人、症状を起こす人は 5,000~10,000 人に一人と考えられています。



図 2. QT 時間がかかなり長くなっています。後半部分は心電図が波打っており、発作を起こしている時の心電図です。この心電図になると失神を起こします。

#### 3. この病気の原因はわかっているのですか

現在では 2 つの原因が考えられています。生まれつき遺伝子の異常を持っている場合 (先天性) と、遺伝子の異常がない場合です。

1 つは心臓の細胞の膜にあるチャンネルと呼ばれるトンネルの異常です。心臓の細胞はチ

(参考資料 7)

チャンネルというトンネルを使ってナトリウムやカリウムなどのイオンを出し入れします。「QT 延長症候群」の患者さんでは、このチャンネルが正常に働かなくなり、脈の乱れが起きやすくなります。チャンネルに異常が起こる原因はチャンネルを作る際に使った設計図の変化（変異）、すなわち遺伝情報の変化（変異）です。現在では 13 種類の遺伝子の変異が見つかっています。これら遺伝子の変異は遺伝子診断で診断することができます。しかし、この 12 種類のチャンネルの遺伝子に変化（変異）が見つかる割合は 60%程度で、見つからない遺伝子があると考えられています。

もう 1 つは遺伝子に異常はなく、特定のお薬を服用したときにおこることがあります。しかし、この時も遺伝子の異常がありながら異常がわかっていない人が特定のお薬を服用した時に起こっていることも考えられています。

#### 4. この病気ではどのような症状がおきますか

発作が起こらなければ無症状です。発作による症状は失神（意識の消失）です。突然倒れて全身がけいれんすることもあり、周囲の人が「てんかん」と誤ることもあります。

また、患者さんはある「きっかけ」から発作を起こします。この「きっかけ」には運動、水泳、精神的な緊張、特定の音（電話のベル、運動会などのピストルの音）などがあります。安静時、あるいは睡眠中に発作が起きることもあります。

#### 5. この病気にはどのような治療法がありますか

「QT 延長症候群」の原因そのものを治すことは現在できません。1 回発作が起こると繰り返しやすく、1 回でも発作を起こした人は治療を開始する必要があります。しかし、定期的な服薬により症状出現や突然死の予防ができるようになって来ています。

##### a. 薬による治療

交感神経の働きを抑える薬などを服用します。この薬により突然死をかなり予防できます。他にメキシレチンという不整脈を治す薬の一種を用いることもあります。これら二種のお薬を一緒に使うこともあります。

最近、QT 延長症候群の遺伝子診断が可能になり、遺伝子変異のタイプ毎に効果的な薬があることがわかり、遺伝子変異にあわせた治療の選択ができるようになって来ています。

##### b. ペースメーカー、植え込み型除細動器

「QT 延長症候群」の患者さんの中には脈が極端に遅い方がいます。このような場合、脈を正常まで速めてやると発作が起こりにくくなります。脈を速くするにはペースメーカーという医療機器を体に埋め込む必要があります。

以上の治療でも発作が起こる場合は、「植え込み式除細動器」も考慮する必要があります。これは体内に埋め込む目的で作られた小型の電気ショック装置です。

(参考資料 7)

#### 6. この病気はどのような経過をたどるのですか

発作を経験した場合、定期的な薬の服用が必要です。小児の全国的な調査から発作が再出現するのは“薬を飲み忘れること”が最も大きな要因であることがわかってきました。繰り返しますが、定期的な服薬により症状出現や突然死の予防ができる病気になって来ています。

注；この文章は難病医学研究財団/難病情報センターの特定疾患情報

<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/010.htm> に最近の情報を加えて作ったものです。

### 乳児突然死症候群

「それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」と定義されています。解剖しても原因がわからない突然死ということになります。

主として睡眠中に発症し、日本での発症頻度はおおよそ出生4,000人に1人と推定され、生後2ヵ月から6ヵ月に多く、稀には1歳以上で発症することがあります。

従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げています。日本では毎年11月を乳幼児突然死症候群対策強化月間として取り組んでいます。モットーは“うつぶせ寝はやめましょう”“タバコは絶対にやめましょう”“できるだけ母乳で育てましょう”です。皆様もよろしくお願い申し上げます。

注；この文章は

『乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）』

[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids\\_guideline.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.html)

に基づいて改変したものです。

平成26年4月30日

国立病院機構鹿児島医療センター小児科

吉永 正夫

## アンケート

お子様の名前； \_\_\_\_\_

お子様の誕生日； \_\_\_\_\_ 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

本アンケートの記載日； 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

問 1. お子様の現在の状態を教えてください

- ( ) 健康である  
( ) 何らかの病気で経過観察中または治療中である  
差し支えなければ病名を教えてください ( )  
( ) 亡くなった  
差し支えなければ病名を教えてください ( )

問 2. お子様に“チアノーゼ”（口唇が紫色になること）が出現したことがありますか

- ( ) はい ( ) いいえ

問 3. 問 2 で“はい”と答えた方（チアノーゼが出現した方）にお尋ねします

- (1) 起きたのはいつですか； ( ) 睡眠中、( ) おきている時  
(2) いつ頃、何回くらい起きましたか； 生後 ( ) か月頃、( ) 回

問 4. お子様に“けいれん”が出現したことがありますか

- ( ) はい ( ) いいえ

問 5. 問 4 で“はい”と答えた方（けいれんが出現した方）にお尋ねします

- (1) 起きたのはいつですか； ( ) 睡眠中、( ) おきている時  
(2) いつ頃、何回くらい起きましたか； 生後 ( ) か月頃、( ) 回  
(3) けいれん時、発熱がありましたか； ( ) はい ( ) いいえ

問 6. お子様は“心肺停止”を起こしたことがありますか

- ( ) はい ( ) いいえ

問 7. 問 6 で“はい”と答えた方（心肺停止を起こした方）にお尋ねします

- (1) 起きたのはいつですか； ( ) 睡眠中、( ) おきている時  
(2) いつ頃起きましたか； 生後 ( ) か月頃  
(3) その後の経過はいかがでしたか； ( )

問 8. お子様の 1 か月健診以後の睡眠中の体位を教えてください

- ( ) 仰向け寝 ( ) うつぶせ寝 ( ) その他 ( )

問 9. お子様の 1 か月健診以後の栄養方法を教えてください

- ( ) 母乳栄養 ( ) 人工栄養 ( ) 混合栄養

問 10. 問 9 で“母乳栄養”または“混合栄養”と答えた方にお尋ねします

- 母乳はいつ頃まで続けましたか  
( ) 生後 ( ) か月頃まで ( ) 現在も続けている

問 11. お父さんの現在の喫煙習慣について教えてください

- ( ) ない ( ) ある ( ) 本/日  
禁煙中の場合；禁煙の開始時期 ( ) 年 ( ) 月頃

問 12. お母さんの現在の喫煙習慣について教えてください

- ( ) ない ( ) ある ( ) 本/日  
禁煙中の場合；禁煙の開始時期 ( ) 年 ( ) 月頃

御協力ありがとうございました

# 乳児期QT延長症候群の診断・治療アルゴリズム(第1版)

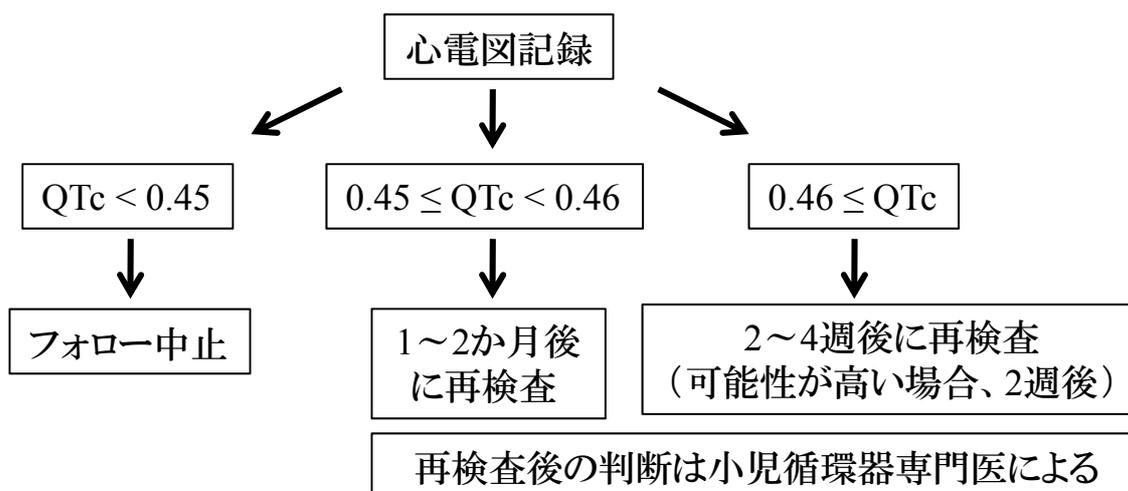
## [1か月健診時用]

- QT時間測定および補正QT時間算出方法
- V<sub>5</sub>誘導でQT時間とRR間隔を測定  
(V<sub>5</sub>誘導で測定できない場合Ⅱ誘導)
  - (QT時間) / (RR間隔)<sup>0.5</sup> を計算
  - 3心拍の平均値算出

QT時間の測定  
方法は裏面  
参照

- 乳児期QT延長症候群の診断基準
1. 補正QT時間 (QTc値)  $\geq 0.46$
  2. 下記を伴う場合、QT延長症候群の可能性が高い
    - (1) 3誘導以上に切れ込みのある (notched) T波がある
    - (2) 徐脈がある

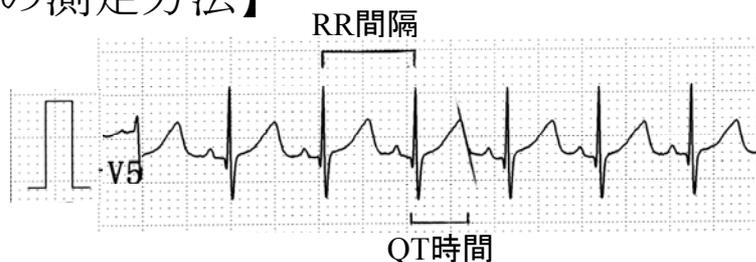
特徴的な  
心電図は  
裏面参照



### 乳児期QT延長症候群の治療開始基準(暫定基準)

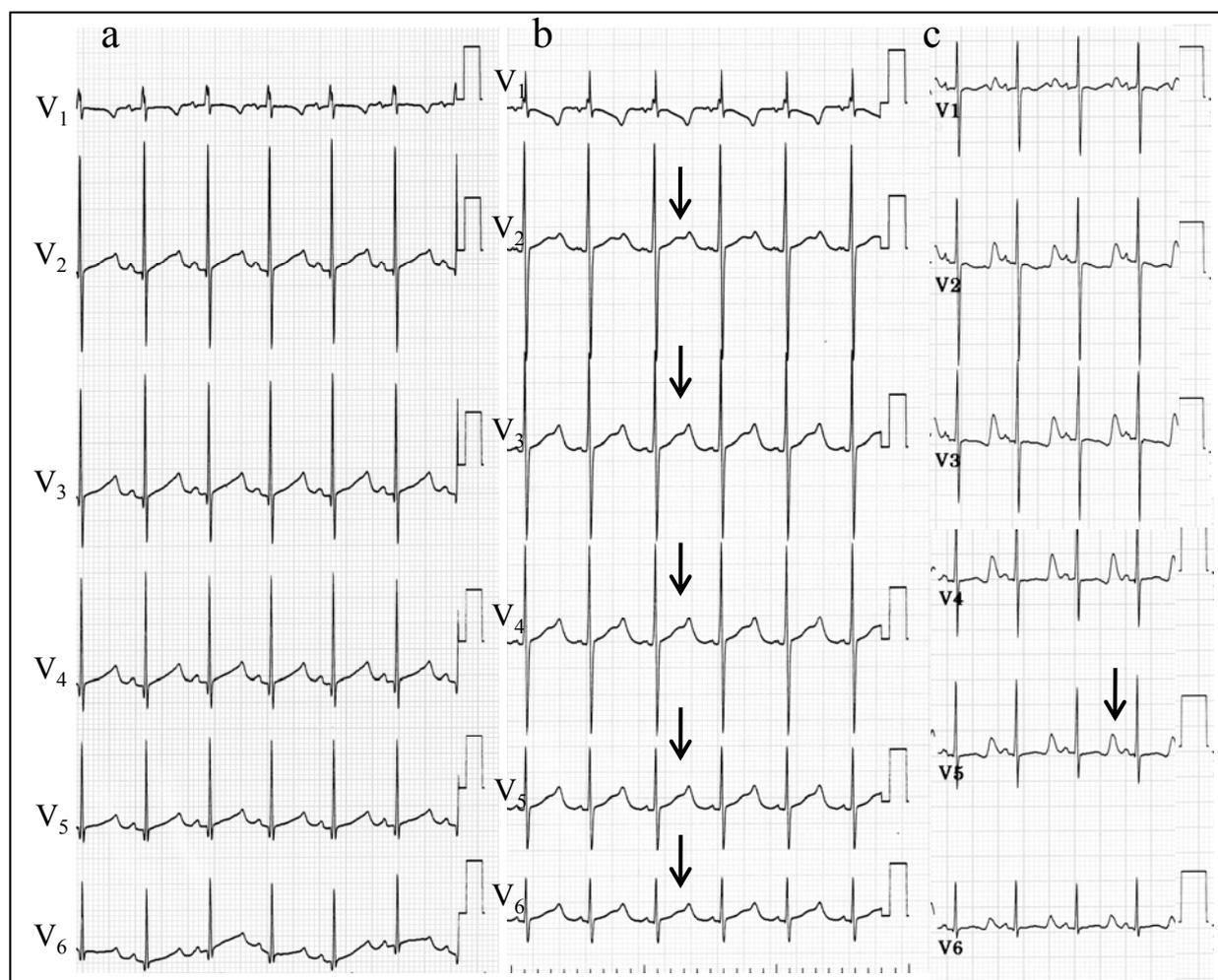
1. 症状が出現している
2. 補正QT時間 (QTc値) が0.50以上、又は持続的に延長する
3. QT延長があり、かつ家族歴がある
  - (1) 乳児突然死症候群の家族歴がある
  - (2) 症状が出現したQT延長症候群の家族歴がある

## 【QT時間の測定方法】



1. T波の下行脚に接線を引き、基線との交点を確認する
2. QRS波形の開始点から交点までの距離を測定する
3. 測定したQT時間の1心拍前のRR間隔を測定する
4. 測定は0.01秒単位で計測する

## 【乳児期QT延長症候群 (LQTS) の心電図の例】



- a. T波の頂点 peak がT波の後半に出現しT波下行脚が急峻になる (LQT1, 2か月児)
- b. V<sub>2</sub>~V<sub>6</sub>誘導のT波上行脚に切れ込みのある(notched) T波がある (LQT2, 2か月児)
- c. 平坦な長いST部分の後にT波が現れる (late onset T wave) (LQT3, 2か月児)

## 遺伝性不整脈疾患に関連する遺伝子

Target ID	LQTS	Brugada	CPVT	SQTS	PCCD	Af	VF	ARVC	Protein	Current	Locus	Regions
KCNQ1	1			2		○			Kv7.1	I <sub>Ks</sub>	11p7.1	18
KCNH2	2	8		1		○			Kv11.1	I <sub>Kr</sub>	7q35-36	16
SCN5A	3	1			○	○	○		Nav1.5	I <sub>Na</sub>	3p21-p24	28
ANK2	4								Ankyrin		4q25-q27	58
KCNE1	5					○			MinK	I <sub>Ks</sub>	21q22.1	1
KCNE2	6					○			MiRP1	I <sub>Kr</sub>	21q22.1	1
KCNJ2	7		3	3	○	○			Kir2.1	I <sub>K1</sub>	17q23	1
CACNA1C	8	3		4			○		Ca-L channel	I <sub>ca-L</sub>	12p13.3	53
CAV3	9								Caveolin3	I <sub>Na</sub>	3p25	2
SCN4B	10								Na channel β4-subunit	I <sub>Na</sub>	11q23.3	5
AKAP9	11								Yotiao	I <sub>Ks</sub>	7q21-q22	52
SNTA1	12								Syntrophin-α1	I <sub>Na</sub>	20q11.2	8
KCNJ5	13								Kir3.4	I <sub>K-Ach</sub>		2
CALM1	14		○						Calmodulin 1		14q32.11	7
CALM2	15								Calmodulin 2			9
CALM3	○		○						Calmodulin 3			7
GPD1L		2							G3PD1L	I <sub>Na</sub>	3p22.3	8
CACNB2		4		5			○		Ca-L channel β2-subunit	I <sub>ca-L</sub>	10p12	20
SCN1B		5			○	○			Na channel β1-subunit	I <sub>ca-L</sub>	19q13.1	5
KCNE3		6							MiRP2	I <sub>to</sub> /I <sub>Ks</sub>	11q13.4	1
SCN3B		7				○	○		Na channel β3-subunit	I <sub>Na</sub>	11q23.3	5
KCNJ8		9					○		Kir6.1	I <sub>KATP</sub>	12p12.1	2
CACNA2D1		10		6			○		Cavα2δ-1	I <sub>ca-L</sub>	7q21.1	42
RANGRF		11							MOG1	I <sub>Na</sub>	17p13.1	14
KCND3		13				○			Kv1.5 β-subunit	I <sub>to</sub>	1p13.1	7
HCN4		14							HCN4	I <sub>f</sub>		8
SLMAP		15							SLMAP	I <sub>Na</sub>	3p21.2-p14.3	
TRPM4		16			○				TRPM4	NSC <sub>Ca</sub>		25
SCN2B		17				○			SCN2B	Na <sub>v</sub> β2		4
KCNE1L (KCNE5)	○					○	○		MiRP4 β-subunit	I <sub>to</sub>	Xp	1
RYR2			1					2	Ryanodine receptor 2		1q42.1-q43	111
CASQ2			2						Calsequestrin 2		1p13.3-p11	11
TRDN			○						Triadin		6q22.31	49
GJA5					○	○			Gap junction prot connexin40			1
LMNA					○				Lamin A/C			17
SCN10A					○	○				I <sub>Na</sub>		27
CAMK2D						○			Ca/CALM-dependent PK2		4	23
DPP6							○		Dipeptidyl peptidase-like Pr			29
DSC2								11	Desmocollin-2		18q12.1	18
DSG2								10	Desmoglein-2		18q12.1	15
DSP								8	Desmoplakin		6q24	25
GJA1						○			Gap junction prot connexin43			1
JUP								Naxos	Plakoglobin		17q21	20
KCNA5						○			Kv11.1	I <sub>Kur</sub>		1
KCNE4						○						2
KCNIP2						○			K+-channel interacting pro	I <sub>to</sub>		13
KCNJ3						○			I <sub>K</sub> channel subfamily J, member 3			3
KCNN2						○			SK2	K <sub>Ca</sub>		10
MYBPC3									Myosin-binding prot C			34
MYH6									α-Myosin heavy chain		14q11.2-q12	37
MYH7									β-Myosin heavy chain		14q11.2-q12	38
NCS1							○?		Neuronal Ca sensor prot			8
PKP2								9	plakophilin-2		12q11	1
PLN									Phospholamban		6q22.1	4
SLC8A1							○		Na-Ca exchanger			13
TCAP									Telethonin		17q12-q21.1	2

Abbreviation (1): LQTS, QT延長症候群; Brugada, Brugada症候群;  
 CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia カテコラミン誘発多形性心室頻拍;  
 SQTS, QT短縮症候群; PCCD, progress cardiac conduction defect 進行性心臓伝導障害; Af, 心房細動;  
 VF, 心室細動; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 僅不整脈性右室心筋症  
 Abbreviaton (2): GSP, gamete-specific plus 1; GPD1L, Glycerol-3-phosphatete hydrogenase 1-like;  
 MOG1, multicopy suppressor of Gsp1dehydrogenase 1-like; NSCCa, Calcium activated Non-selective cation channel;  
 SLMAP, sarcolemmal membrane-associated protein; TRPM4, transient receptor potential melastatin protein number 4.