

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  
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

研究要旨

境界領域 QT 延長 (b-LQT) 59 人、観察期間 (6.0 ± 3.4 年) の臨床経過・予後について LQT スコアをもとに検討した。LQT スコアは b-LQT の学童を評価するには有用であると考え、LQTS スコアは経過観察中に変動し、perfect な方法とはいえない。b-LQT 児童の follow-up strategy の構築が望まれる。

A．研究目的

境界領域 QT 延長 (b-LQT) の明瞭な定義の記載はなく、その臨床経過や予後について検討された報告はない。本研究の目的は b-LQT 学童の臨床経過・予後を明らかにすることである。

B．研究方法

対象は 1994 年-2016 年 4 月に当科受診し、QT 延長のため経過観察必要と判断された学童 (5-18 歳)、b-LQT (400 ms  $Q_{Tc}$  < 500 ms) の 59 人。後方視的にその臨床経過・遺伝子検査結果、補正 QT 間隔 (Bazzet の式  $Q_{Tc}$ )、LQTS スコア (Schwartz PJ 2011) の推移を検討した。high、intermediate、low probability は LQTS スコアによって分類した。

(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、人を対象とする医学系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とする本邦にお

ける法的規制要件を遵守し実施した。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (第 5 章第 12 - 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する。しかし、研究計画に関しては院内掲示やホームページにて公表し、研究対象者となる患者が研究協力を拒否できるように十分配慮した。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おこなった。

C．研究結果

経過観察期間中 (6.0 ± 3.4 年)、初診時 LQTS スコア 4.5 の 2 人に失神がみられたが、突然死例や aborted cardiac arrest 例はなかった。LQTS 遺伝子陽性率は high、intermediate、low probability でそれぞれ 92%、57%、67% であった。経過観察期間中に行った無投薬 48 人 777 回の安静時心電図 (16 ± 9 回/人) における最大  $Q_{Tc}$  と平均  $Q_{Tc}$  は初診時の high、intermediate、low probability で有意に異なっていた。しかし経過観察期間中、安静時  $Q_{Tc}$ 、運動負荷後回

復期 4 分の QTc は大きく変動し、それとともに LQTS スコアも大きく変動、結果、観察期間終了時の LQTS の high、intermediate、low probability の分類は初診時と 23 人 (48%) で異なっていた。

#### D . 考察

本研究の結果から、b-LQT 学童から QT 延長症候群を 1 回の受信だけで判断するのは困難である。LQTS の学童においては、QTc <500 ms であっても 13 歳時には約 1-2% の突然死・aborted cardiac arrest の報告があり、b-LQT であっても Follow-up は必要と考える。

#### E . 結論

LQT スコアは b-LQT の学童を評価するには有用で、LQTS スコアが低値な児童の心事故のリスクは低いことが予想される。しかし、LQTS スコアは経過観察中に変動し、perfect な方法とはいえない。初診時 low probability であっても何か疑わしいと感じる場合には経過観察を続けるべきである。b-LQT 児童の follow-up strategy の構築が望まれる。

#### F . 研究発表

1. 論文発表 Hayama Y, Noritake K, Negishi J, Tsuda E, Miyamoto Y, Aiba T, Shimizu W, Kusano K, Shiraishi I, Ohuchi H. Mid-term follow-up of school-aged children with a borderline long QT interval. *Circ J*. 2017 In press

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. *J Am Coll Cardiol EP* 2016; 2: 266-276

2. Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyoshi T, Aiba T, Shiraishi I. Successful prenatal management of ventricular tachycardia and second-degree atrioventricular block in fetal long QT syndrome. *Heart Rhythm Case Reports*. Published online: September 21, 2016
3. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart Vessels*. 2016 Jul 11. [Epub ahead of print]

#### 2. 学会発表

1. 宮崎 文、坂口平馬、熊倉 啓、松岡倫生、羽山陽介、嶋侑里子、辻井信之、佐々木理、黒寄健一、大内秀雄。てんかん・発達障害を合併する周産期発症 QT 延長症候群の臨床像。第 119 回日本小児科学会学術集会 (札幌)。2016 年 5 月 13 日。
2. Miyazaki A. Evaluating school-aged children with borderline QT intervals (Symposium). In 8<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Melbourne, Australia. 2015 年 11 月 22 日
3. Miyazaki A, Sakaguchi H, Kumakura A, 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. 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

5. Miyazaki A. Evaluating patients with borderline long QT intervals (Symposium). In Pedirhythm 6, Istanbul, Turkey. 2014 年 9 月 18 日

4. Miyazaki A, Sakaguchi H, Matsumura Y,

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

なし