

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 吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科

研究要旨：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資する目的下記の研究を行った。

研究 I：HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement 基準に基づいた

小児期 QT 延長症候群の頻度に関する研究

【目的】学校心臓検診（心検）で抽出される QT 延長症候群（LQTS）の頻度を HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement 基準で決定すること。

【方法及び結果】鹿児島市学校心臓検診を受診した小学生 32,982 名、中学生 34,572 名を最終対象者とした。精密検査後、小学 1 年生 10 名、中学 1 年生 32 名が HRS/EHRA/APHRs 基準により high probability of LQTS と診断された。本期間中、中学生では既に小学 1 年の心検において 3 名が LQTS と診断されており、小学 1 年、中学 1 年での頻度は 1:3298 および 1:988 と考えられた。

【結論】心検における a high probability of LQTS の頻度は小学 1 年(6 歳)でおおよそ 1:3300、中学 1 年(12 歳)で 1:1000 である。

研究 II；LQTS 乳児の夜間睡眠中の自律神経機能、QT 間隔の研究

【目的】LQTS 乳児および健常乳児における夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間活動中の自律神経機能と QT 時間を検討すること。

【方法及び結果】治療開始前の LQTS 乳児 11 名（平均週齢；12 ± 3 週）、月齢をマッチさせた健常乳児 11 名（12 ± 8 週）、健常児は乳児期後半（40 ± 6 週）にもデータ収集を行った。夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間活動中の心電図から QT/RR 間隔を測定し、Bazett 補正值（QTcB 値）した。自律神経機能には、心拍変動（Heart rate variability, HRV）を用いた。LQTS 乳児は健常乳児に比し、夜間睡眠中に有意な副交感神経機能の低下と交感/副交感神経バランスの亢進を認めた。乳児期前半の自律神経機能は乳児期後半の機能より有意に未発達であった。LQTS 乳児の夜間睡眠中 QTcB 値は昼間睡眠中、昼間活動中 QTcB 値より有意に延長していた。

【結論】LQTS 乳児の乳児期前半の QT 間隔の著明な延長と自律神経 imbalance が同時に存在していることが、LQTS 関連症状発生に関係していると考えられた。

A．研究目的

研究 I：LQTS 患児の頻度に関する研究

QT 延長症候群（LQTS）は心電図上 QT 延長を示し、症状として失神、突然死、蘇生された心停止を示す遺伝性不整脈疾患の一つである。現在まで 16 の責任遺伝子が証明されている。

1957 年に難聴と QT 延長を伴う 4 例が報告されて以来、LQTS の病態、診断、治療への理解は

急速に進んでいる。健常新生児での LQTS の頻度は 2,000 人に一人と報告されている。

日本では小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年生の全員に対して学校心臓検診（以下、心検）による心電図スクリーニングが行われ、多くの QT 延長を示す児童生徒が抽出されている。心検により診断される頻度は中学生で 1,200 人に一人である⁷⁾。三大陸不整脈学会 {不整脈学会(HRS)、欧州不整

脈学会(EHRA)、環太平洋不整脈学会(APHRS)}は2013年に遺伝性不整脈に関する診断と治療に関する基準を発表した。

そこで本研究において、HRS/EHRA/APHRS基準による小児期LQTSの頻度を鹿児島市学校心臓検診のDataを用いて検討した。

研究：LQTS乳児の自律神経機能、QT間隔の研究

乳児突然死症候群(SIDS)の発生のpeakは生後2~3か月時であり、死亡した乳児の多くが夜間睡眠中~早朝にfound deadの状態で見られている。一方、SIDS victimsの約10%はQT延長症候群(LQTS)の責任遺伝子を持っていることが報告されている。LQTS患児において責任遺伝子が証明されるのは60%程度であり、この頻度を勘案するとSIDS victimsの17%はLQTS患児であることが予測される。しかし、睡眠中、覚醒中のQT時間の変化や、QT時間に与える自律神経の影響に関しては成人例でも報告が少なく、乳児・小児例では報告がない。

本研究では、LQTS乳児および健常乳児における睡眠中と覚醒中のQT時間および心拍変動による自律神経機能を検討した。

B. 研究方法

研究I：LQTS患児の頻度に関する研究

1. 対象

2008年から2013年までの鹿児島市心臓検診受診対象者小学1年生32,982名、中学1年生34,572名を対象にした。

2. QT延長のスクリーニング法

(1) べき指数補正によるQTc値(QT/RR^{0.31})

1993~2009年はべき指数によるスクリーニングを行った。基準値は下記の通りとした。

	男子	女子
小学生	0.430	0.430
中学生	0.445	0.450

(2) Fridericia補正によるQTc値(QT/RR^{1/3})

2010年以降はFridericia補正によるスクリーニングを行った。基準値は下記の通りとした。

	男子	女子
小学生	0.430	0.430
中学生	0.445	0.445

3. High probability of LQTS (definite LQTS)の診断基準(HRS/EHRA/APHRS statement)

High probability of LQTS (definite LQTS)の診断基準はHRS/EHRA/APHRS statementに準拠した。

4. 徐脈の診断基準

LQTS risk scoreには徐脈に関する診断項目があり、心臓検診における徐脈の診断基準がないため、2006~2009年の鹿児島市の心臓検診を受診した下記対象者数から決定した。各学年/性における2パーセンタイル値は下記の通りであった。

- ・小学生男子 (n=9,849) ≤ 63
- ・小学生女子 (n=9,518) ≤ 63
- ・中学生男子 (n=10,401) ≤ 56
- ・中学生女子 (n=10,868) ≤ 58

5. 統計学的解析

統計学的解析にはunpaired t-testかFisher's exact probability testを用いた。統計学的解析にはIBM® SPSS® Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan)を用い、両側でP < 0.05を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

研究：LQTS乳児の自律神経機能、QT間隔の研究

1. 対象

対象は治療開始前のLQTS乳児11名(平均週齢; 12 ± 3週)、対照は月齢をマッチさせた健常乳児11名(12 ± 8週)とした。健常児は乳児期後半(40 ± 6週)にも行った。

2. QT時間の測定

対象乳児のHolter心電図検査(SCM-8000,

Fukuda Denshi, Tokyo, Japan) で得られた心電図を用いた。LQTS 乳児は QTc 値 (Bazett 補正) が 0.50 以上になったため治療を開始したが、Holter 心電図データは治療開始前のものを用いた。

(1) 対象時間

夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間覚醒中のそれぞれ 1 時間とした。夜間は 23:00 から翌朝 6:00 までとした。

(2) QT 時間の測定

対象時間の最低心拍数、平均心拍数、最大心拍数時の心電図を print out し、連続 3 心拍の QT/RR 間隔を測定した。QT 時間の補正には Bazett 補正值 (QTcB 値) を用いた。

3. 心拍変動 Heart rate variability(HRV)の解析

心拍変動も上述した Holter 心電図機器を用いた。1024-point fast Fourier transform algorithm を用いて low-frequency (LF: 0.04-0.15Hz) および high-frequency (HF: 0.15-0.40Hz) components を得た。自然対数変換を行い、 $\ln(HF)$ を副交感神経活動指標、 $\{\ln(LF)/\ln(HF)\}$ 比を交感/副交感神経バランスの指標とした。

4. 遺伝学的解析

HaloPlex HS custom kit および next generation sequencer を用いて行った。Target genes として LQTS, カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT), Brugada 症候群を含む 52-54 種の遺伝子を検索した。

5. 統計学的解析

統計学的解析には Mann-Whitney test か Wilcoxon signed-ranks test を用いた。統計学的解析には IBM® SPSS® Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan) を用い、両側で $P < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

C . 研究結果

研究 I : LQTS 患児の頻度に関する研究

1. 検診・診断の Flow

本研究の検診・診断の Flow は図 1 の通りであった。

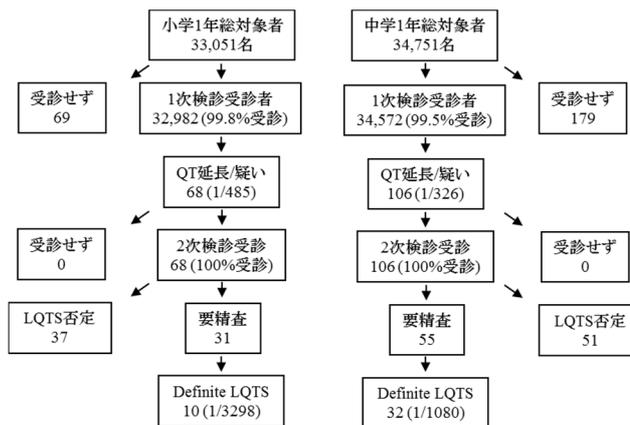
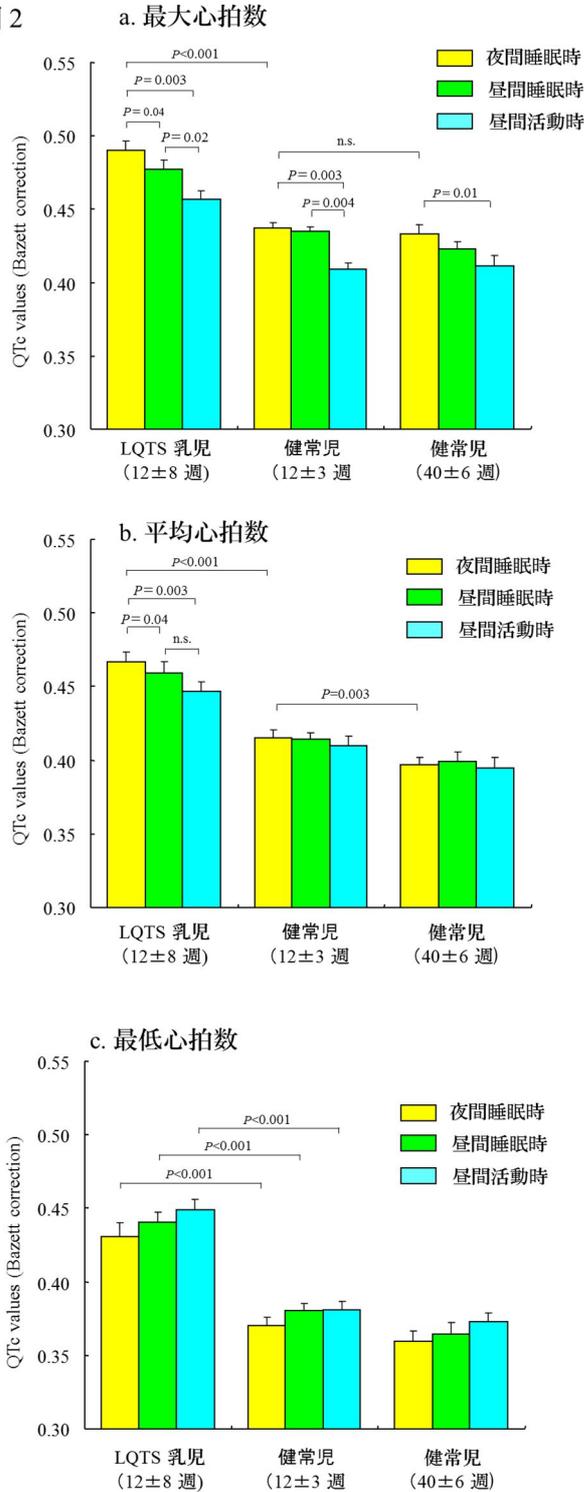


図1 鹿児島市学校心検でのLQTS抽出のフロー

2. 対象者の QTcB 値

本研究においては診断時の QTc としては Bazett での補正を指定してあるため、図では Bazett 補正での QTc 値 (QTcB) を用いた。対象者、1 次、2 次での QTcB 値を図 2 に示した。対象者のうち、3 次検診受診者が 1 次スクリーニング、2 次検診ともに QTcB 値が長いのは当然であるが、2 次検診までの受診者 (3 次検診が必要でなかったもの)、3 次検診受診者ともに 1 次スクリーニング時の QTcB 値が 2 次検診時の QTcB 値より有意に高値であった。今後の検診で注意すべきことと考えられた。

図 2



3. 心検における LQTS 患児の頻度

心検時における High probability of LQTS の頻度は小学 1 年 (6 歳) 時、10 名/32,982 名 (1/3298)、中学 1 年 (12 歳) 時、32 名/34,572 名 (1/1080)であった。中学 1 年生 (12 歳)においては 3 名は既に小学 1 年で抽出されており、最終

的には(32+3)名/34,572 名 (1/988)の頻度であった。

研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔の研究

1. LQTS 乳児の遺伝学的検査

11 例のうち、6 例に LQTS 原因遺伝子 (KCNQ1 変異 3 名、KCNH2 変異 3 名) の変異を認め、残り 5 名には変異を認めなかった。

2. QTc 値

各時間において、最低心拍数、平均心拍数、最大心拍数での QTcB 値を求めたが、最大心拍数での QTcB 値が最も高値であったため、最大心拍数での QTcB 値で比較した。

LQTS 乳児の夜間睡眠中 QTcB 値は、乳児期前半および乳児期後半の健常児 QTcB 値より著明に延長していた ($P < 0.001$) (図 2)。LQTS 乳児では、夜間睡眠中 QTcB 値は昼間睡眠中 QTcB 値より有意に延長し ($P = 0.04$)、昼間睡眠中 QTcB 値は昼間覚醒中 QTcB 値より有意に延長していた ($P < 0.02$)。乳児期前半の健常児では夜間と昼間の睡眠中での QTcB 値には有意差はなく、昼間睡眠中と昼間覚醒中の間に有意差を認めた。乳児期後半になると、健常児では夜間睡眠中・昼間睡眠中、昼間睡眠中・昼間覚醒中の間には有意差はなく、夜間睡眠中と昼間覚醒中の QTcB 値間に有意差を認めた。

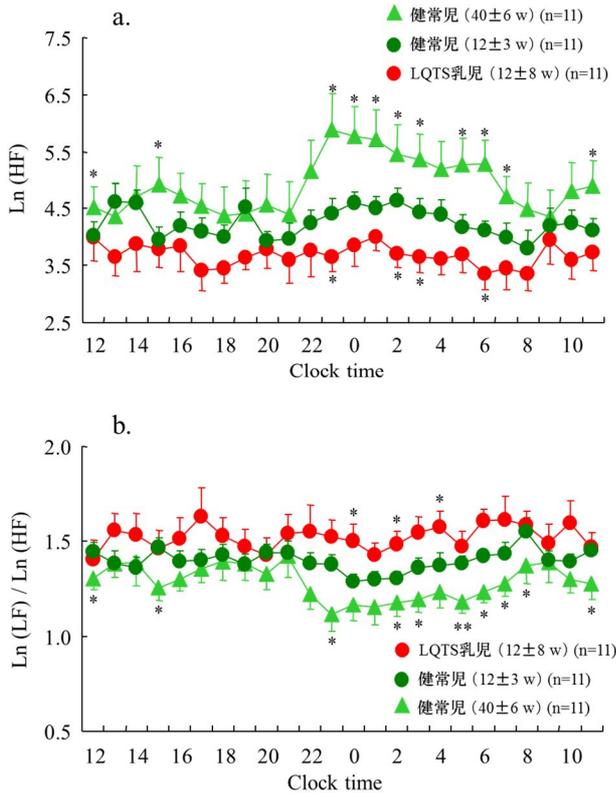
3. HRV

自律神経活動の circadian rhythm を LQTS 乳児 (乳児期前半時期の検査のみ) と乳児期前半の健常児で比較してみると、LQTS 乳児は 1 日中 Ln(HF) power が低下しており、23:00 時台 (23:00-23:59)、1:00 時台から 3:00 時台、6:00 時台では健常乳児より有意に低値であった (図 3)。Ln(LF)/Ln(HF)比においても、LQTS 乳児は 00:00 時台、2:00 時台、4:00 時台に有意に高値を示していた。

健常児の乳児期後半では、夜間睡眠中の副交感神経機能の増大と、交感/副交感神経バランス

の減弱を認め、自律神経機能の発達をうかがわせた。

図 3



D. 考察

研究 I : LQTS 患児の頻度に関する研究

High probability of LQTS の頻度は診断基準により異なっていた。新生児期における遺伝子診断を基にした頻度は 1/2000 と考えられている⁵⁾。LQTS においては遺伝子診断における変異の変異確定率がおおよそ 60% であり、この変異確定率を考慮に入れると実際には 1/1200 と考えられる。実際、心電図を基に診断を行うと 1/1100 であったことが報告されている。

児童生徒における頻度は日本における Data しかない。小学 1 年生における頻度は今回の報告が初めてである。中学 1 年生において心電図を基にした診断では 1:1200 であったという報告があり、今回の報告と同様の結果であった。

LQTS は肥大型心筋症と同様、小児において心臓突然死を起こす代表的な疾患であり、今回の

Data は小児期における心臓突然死の予防対策および突然死予防の費用対効果の検討に重要な根拠を与えるものと考えられる。

研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔の研究

LQTS 乳児は、昼間覚醒中より昼間睡眠中が、睡眠中においても昼間睡眠中より夜間睡眠中の QTcB 値が有意に延長していた。健常乳児では、乳児期前半においては昼間における睡眠中と覚醒中の QTcB 値は有意差を認めたが、夜間と昼間の睡眠中の QTcB 値には有意差を認めなかった。健常児は乳児期後半になると、昼間覚醒中と夜間睡眠中の際にだけ有意差を認められた。LQTS 乳児の自律神経機能をみると、入眠してからしばらくの時間および早朝において、副交感神経機能の低下と交感神経機能の亢進が示唆された。

健常児においても、乳児期前半に昼間覚醒中より夜間睡眠中の QT 時間が有意に長く、何らかの因子の負荷が加わることによって QT 延長に由来する不整脈発生の危険因子になることが予想される。特に、LQTS 乳児においては、同じ睡眠中でも昼間より夜間の QTcB 値が有意に延長していた。長い QT 時間は LQTS 関連症状発生の risk factor である⁷⁾。LQTS 乳児も夜間睡眠中に LQTS 関連症状が起きやすいことが示唆された。今後、QT 時間に与える睡眠深度の関係も検討していく必要がある。

乳児期前半の自律神経機能においても、LQTS 乳児と健常乳児では著明な差を認めた。入眠期から入眠初期と思われる 23:00 時～3:00 時および覚醒前後と考えられる 6:00 時台において、Ln(HF)の有意な低下、すなわち副交感神経機能の有意な低下と、Ln(LF)/Ln(HF)の有意な高値、すなわち有意な sympathovagal imbalance が認められた。自律神経機能異常が不整脈発生と関連することはよく知られている⁸⁾。今後、自律神経機能障害が QT 延長に直接関

与するか検討を進めていく必要がある。

E . 結論

研究 I : LQTS 患児の頻度に関する研究

心検で LQTS と診断できる頻度は小学 1 年時
でおおよそ 1/3300、中学 1 年時で おおよそ
1/1000 である。QT 延長に関しては 1 次検診時
の QTc 値も重要と考えられる。

研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔 の研究

LQTS 乳児の乳児期前半の QT 間隔の著明な延
長と自律神経 imbalance が同時に存在している
ことが、LQTS 関連症状発生に関係していると
考えられた。

注 : 研究 の内容は英文論文として発表予定で
ある。Priority は発表予定の英文論文にある。

図の説明

図 1 鹿児島市学校心検での LQTS 抽出のフロ
ー

図 2 QT 延長症候群 (LQTS) 乳児および健常
乳児における QTc 値の差

LQTS 乳児、健常乳児の乳児期前半と乳児期後
半の最大心拍数 (1a)、平均心拍数(1b)、最小心
拍数(1c)での QTc 値の変化

図 3 自律神経機能の概日変動。

副交感神経機能{Ln (HF) 成分} (2a)と交感/副
交感神経バランス{Ln (LF) / Ln (HF) 比}の
概日変動

F . 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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/APHS expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016 Aug;37(31):2490-2497.
- (2) 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 Dec;175(12):1921-1926.

- (3) Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank A C, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents with Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2017;10(4). pii: e004645.
 - (4) Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. **Circ J**. 2018;82(3):831-839.
 - (5) Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. **J Arrhythmia**, 2018 (in press).
- ### 2. 学会発表
- (1) 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
 - (2) 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
 - (3) Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (**Pedirhythm**) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
 - (4) Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H. Marked early repolarization with age in boys. **Heart Rhythm** 2017, Chicago, 2017.5.12.
 - (5) Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. **European Society of Cardiology Congress (ESC)** 2017, Barcelona, 2017.8.29
 - (6) Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian h

heart rate variability in healthy and long
QT interval infants. **European Society of
Cardiology Congress (ESC) 2017**, Barcelo
na, 2017.8.29

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