

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））  
（総合）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 部長  
研究協力者 天理よろず相談所病院 宮崎 文 医師

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関して、以下の3研究をおこなった。

- 1) 胎児期・新生児期に Torsades de Pointes (TdP)や房室ブロックをきたす QT 延長症候群では、てんかんや発達障害を高率に合併した。これらの神経障害は、チャネル病に合併した“neurological phenotype”である可能性が示唆された。
- 2) 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。
- 3) QT延長症候群患者76症例136妊娠経過について心室性不整脈発症を中心とする心血管イベントの発症について分析。同時に 遮断薬の内服の有無について、イベントの発症と胎児への影響について検討した。早期の診断と早期の 遮断薬導入は胎児への影響が少なく、患者の心血管イベントの予防に有効であった。

#### A．研究目的

- 1) 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)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行った。
- 2) 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。
- 3) QT 延長症候群女性患者の妊娠と出産における心室性頻拍など心血管イベントの発症について、その詳細を調査するとともに、遮断薬の予防的効果と胎児への影響について検討する。

#### B．研究方法

- 1) 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 人と他の 12 人に分け、臨床経過、てんかん・発達障害合併の有無を検討した。
- 2) 対象は 1994 年-2016 年 4 月に 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 QTc<500 ms)の 59 人。後方的に臨床経過・遺伝子検査結果、補正 QT 間隔、LQTS スコアを検討した。
- 3) QT 延長症候群 76 症例 (平均 29+/-5 歳、LQ T1 が 22 症例、LQT2 が 36 症例、LQT3 が 1 症

例、遺伝子型不明が 17 症例)の合計 136 妊娠について、臨床症状、心電図所見、遮断薬内服の有無 (内服 42 症例、非内服 94 症例)における妊娠出産の経過および胎児への影響について後方視的に検討した。  
(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、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

1)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。

2) 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77回の安静時心電図(16±9回/人)における最大QTcと平均QTc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QTc、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。

3) 遮断薬内服症例は42例全例でLQTSの診断がついていたが、非内服症例94症例では、妊娠前にLQTSの診断が得られていたのは65%であった。遮断薬非内服症例では妊娠中に心拍数の増加が見られた。遮断薬内服の有無でQT時間に差は無かった。遮断薬内服群では有意に心血管イベントの低下がみられた(2/42 vs. 12/94)。2群間では胎児臓器異常には差はなかったが、遮断薬内服群では待機の発育遅延が見られた(OR 4.79)。

#### D. 考察

1) 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関連が報告されているが、分子レベルでは証明されていない。

2) 本研究の結果から、b-LQTS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<500ms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-LQTSであってもFollow-upは必要と考える。

3) 今後症例数を重ねて、LQTSのタイプ間での差がないか、遮断薬の胎児だけでなく新生児期以降の発育や神経学的予後に問題がないかを検討する必要がある。

#### E. 結論

1) 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、チャンネル病に合併した“neurological phenotype”である可能性が示唆された。

2) LQTS患者の妊娠と出産早期の診断と早期の遮断薬導入は、胎児への影響が比較的少なく、LQTS患者の心室性不整脈を中心とする重篤な心血管イベントの予防に有効であった。

3) LQTS患者の妊娠と出産早期の診断と早期の遮断薬導入は、胎児への影響が比較的少なく、LQTS患者の心室性不整脈を中心とする重篤な心血管イベントの予防に有効であった。

#### 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. JACC EP 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.

3. 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

4. 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

5. 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

6. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake

e 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]

7. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Oginio K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart*. 2017 Sep;103(17):1374-1379.

## 2. 学会発表

1. Miyazaki A. Evaluating school-aged children with borderline QT intervals (oral). In 8<sup>th</sup> 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、黒崎健一、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

6. 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、黒崎健一、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。

7. 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

8. 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

9. 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合同学術大会(京都), 2015年7月29日

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

## 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