

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)

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防 に関する研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉永 正夫

(国立病院機構鹿児島医療センター小児科)

平成 30 (2018) 年 5 月

はじめに

厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）『小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究』（平成 29 年）の研究成果を報告申し上げます。

若年者の原因不明の突然死においては遺伝性不整脈の占める割合が 21～26 % と考えられています。日本の院外心停止（OHCA）のうち原因不明で予後不良（死亡または脳死）の頻度（対 10 万）は乳児、幼児、小学生、12-19 歳で各々 40.4、3.3、1.0、1.2 になります（消防庁データ）。OHCA が睡眠中に発生する割合は、乳児 68%、幼児 32%、小学生 10%、12-19 歳 5% です（九州学校検診協議会データ）。2012 年には日本全国で睡眠中に計 355 名の小児が予後不良に陥り、うち遺伝性不整脈による事故が 75～92 名に起きていたと推測されます。深夜睡眠中 OHCA の救命は困難です。遺伝性不整脈疾患の睡眠中の症状出現防止は次世代を担う子どもの健全育成と心身障害発生予防の重要な柱と考えられます。

健常小児と遺伝性不整脈患児のホルター心電図、終夜睡眠ポリグラフィー検査を行い、心電図指標（QT 時間、心室不整脈出現）と自律神経機能、脳波・睡眠深度の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定し遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成するのが本研究の目的です。

本研究を採択していただきました国立保健医療科学院の関係者の皆様方、および協力していただいています研究分担者の皆様に心よりお礼申し上げます。本研究が次世代を担う子どもの健全育成と心身障害発生予防に繋がることを証明できるよう努力を重ねて行きたいと考えています。

平成 30 年 5 月

研究代表者 吉永 正夫

目 次

I. 総括研究報告	
小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究	吉永正夫 ----- 1
II. 分担研究報告	
1. QT 延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間に関する研究	吉永正夫、大野聖子、九町木綿 ----- 16
2. 小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT 時間に関する研究	吉永正夫 ----- 24
3. 乳児突然死症候群および早期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) から 検出される LQTS 関連遺伝子変異に関する研究	堀米仁志 ----- 30
4. 次世代シーケンサーを活用した特発性遺伝性不整脈症候群患者における コピー数多型の同定	大野聖子 ----- 37
5. QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究	住友直方 ----- 43
6. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究	岩本眞理 ----- 50
7. 小児期不整脈の予後に関する研究	野村裕一 ----- 53
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 56

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

研究代表者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究の概要

健常小児と遺伝性不整脈患児のホルター心電図、終夜睡眠ポリグラフィー検査を行い、心電図指標（QT 時間、心室不整脈出現）と自律神経機能、脳波・睡眠深度の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定する。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。

研究要旨

1. QT 延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間に関する研究

QT 延長症候群 (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。

2. 小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT 時間に関する研究

簡易脳波計システムを用いることにより、自宅での睡眠中の睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経、QT 時間の相互関係解析が可能と考えられた。

3. 乳児突然死症候群および早期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) から検出される LQTS 関連遺伝子変異に関する研究

早期発症 LQTS 群と SIDS 群の間で LQT2、LQT3 関連遺伝子の変異部位はオーバーラップが少なかった。その原因として、別の集団をみている可能性があること、SIDS の発症には、LQTS 関連遺伝子変異に加えて環境因子等、他の因子の役割が重要であることなどが考えられた。

4. 次世代シーケンサーを活用した特発性遺伝性不整脈症候群患者におけるコピー数多型の同定

遺伝性特発性不整脈症候群の原因として、コピー数多型は重要であり、次世代シーケンサーデータでも検出が可能である。

5. QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究

QT 延長症候群 (LQTS) に対するホルター心電図での QT-RR 関係を検討することは、LQTS での夜間心事故発生を予測する一つの因子になることが推測された。

6. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

QT 延長症候群 (LQTS)でも、チャンネル異常の部位によって睡眠中の補正 QT 時間 (QTc) のパターンは異なることが予測された。

7. 小児期不整脈の予後に関する研究

学校心臓検診で診断される VPC の予後は一般的に良好であったが、一部に悪化する例もあった。学校心臓検診心電図で VPC 数が多い場合は注意深い経過観察が重要である。

【研究分担者氏名】

吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター
小児科医師
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
大野 聖子 国立循環器病研究センター
分子生物学部長
住友 直方 埼玉医科大学国際医療センター
教授
岩本 眞理 済生会横浜市東部病院
こどもセンター長
野村 裕一 鹿児島市立病院 部長待遇
高橋 秀人 国立保健医療科学院 統括研究官
緒方 裕光 女子栄養大学 教授

A. 研究目的

健常小児と遺伝性不整脈患児のホルター心電図、終夜睡眠ポリグラフィ検査を行い、心電図指標（QT時間、心室不整脈出現）と自律神経機能、脳波・睡眠深度との関係解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測を行う。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。

B. 研究方法

1. QT延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動とQT時間に関する研究

治療を要した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）とした。LQTS乳児は治療開始前のデータを収集した。健常児は同一コホートで、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、昼間活動中のそれぞれ1時間の最低心拍数、平均心拍数、最大心拍数時の心電図から連続3心拍のQT/RR間隔を測定した。Bazett補正值（QTcB値）を用いた。自律神経機能には、心拍変動（Heart rate variability, HRV）を用いた。Power spectral解析を行い 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、 $\{\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})\}$ 比を交感/副交感神経バランスの指標とした。遺伝学的解析には Next generation sequencer を用いた。

2. 小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT時間に関する研究

3年間で患児15名および年齢・性を一致させた健常児15名を目標にする。外来において、睡眠中の心電図と脳波を同時記録する。睡眠中脳波記録から睡眠深度および脳波成分（ α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波、 γ 波）のFast Fourier transformation (FFT)解析を行う。ホルター心電図記録からQT/RR間隔の測定、自律神経機能解析（heart rate variability解析）による副交感神経活動、交感副交感神経バランスを検討する。最終的に、睡眠深度、脳波FFT解析、自律神経活動、QT時間の相互関係を解析し、睡眠中突然死の risk factors を解明する。

3. 乳児突然死症候群および早期発症先天性QT延長症候群（LQTS）から検出されるLQTS関連遺伝子変異に関する研究

全国調査で登録された早期発症LQT2、LQT3症例および文献上報告されている同様の症例（早期発症LQTS群）を対象として、診断時のQTc、機能的房室ブロックとtorsade de pointes (TdP)/心室頻拍 (VT) の頻度を検討した。また、これらの症例から検出されたLQTS関連の変異部位を、molecular autopsyによってSIDS群から検出された変異部位と比較検討した。

4. 次世代シーケンサーを活用した特発性遺伝性不整脈症候群患者におけるコピー数多型の同定

対象は遺伝性特発性不整脈症候群（Inherited Primary Arrhythmia Syndrome, IPAS）と診断された487人。このうち、従来法で遺伝子変異が検出されず、家族歴や病態から遺伝子変異が強く疑われる患者63人についてコピー数多型（Copy Number variation, CNV）について検討した。CNVの同定にはAgilent社のSureCall softwareのpair analysisを用いた。Pair analysisでCNVが疑われる場合には、定量PCR（qPCR）法、long PCR法、Comparative Genomic hybridization法（CGH）を

用いて、CNV の範囲を確定した。

5. QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究

Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候群の中で遺伝子診断がついたものが 24 例

(82.7%) であった。これらの患者の Holter 心電図を後方視的に検討した。

6. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

対象は遺伝性不整脈患児 (20 歳未満) のホルター心電図検査と運動負荷心電図およびアドレナリン負荷テストを施行する。ホルター心電図記録からは昼覚醒時と夜間睡眠中の RR 間隔と QT の関係を解析する。運動負荷心電図では運動による QT の変化を解析する。

7. 小児期不整脈の予後に関する研究

対象は 2001 年から 2015 年の鹿児島市学校心臓検診を受けた小学 1 年生 81,844 人と中学 1 年生 88,244 人とした。対象から後方視的に学校心臓検診で初めて心室期外収縮を診断された学童の予後の調査を行った。予後は心臓検診後に紹介された小児心臓専門施設から情報を得た。

(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。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

C. 研究成果

1. QT 延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間に関する研究

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 (490 ± 20 ms) は昼間睡眠中 QTcB 値 (477 ± 21 ms, $P=0.04$)、昼間活動中 QTcB 値 (458 ± 18 ms,

$P=0.003$) より有意に延長していた。LQTS 乳児の夜間睡眠中 QTc 値は健常児より有意に延長していた。

2. 小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT 時間に関する研究

本年度は健常児 16 名 (就学前幼児 2 名、小学生 13 名、中学生 1 名) について行った。全例について睡眠深度・脳波 FFT 解析、自律神経機能解析 (heart rate variability)、QT 時間測定が可能な記録が得られた。

3. 乳児突然死症候群および早期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) から検出される LQTS 関連遺伝子変異に関する研究

早期発症 LQTS は合計 120 例 (LQT2: 35 例、LQT3: 39 例) であった。LQT2、LQT3 関連の遺伝子変異が検出された SIDS 報告例は 50 例であった。早期発症 LQT2、LQT3 例はともに著明な QT 延長を呈し、高率に重症不整脈を伴っていた。<遺伝子変異部位> *KCNH2* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群ではほとんど pore 部位に位置したのに対して、SIDS 群では細胞内の N 末端、C 末端に分布し、両群の変異部位にオーバーラップはなかった。*SCN5A* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群では膜貫通部位と C 末端に多い傾向があったのに対して、SIDS 群ではチャンネル蛋白全体に広く分布していた。両群間でオーバーラップが見られたのは 4 つのミスセンス変異が各 1 例のみであった。

4. 次世代シーケンサーを活用した特発性遺伝性不整脈症候群患者におけるコピー数多型の同定

487 人中、232 人に従来法で遺伝子変異が同定された。遺伝子変異が同定されなかった 255 人のうち、63 人に対して NGS での CNV 解析を実施した。その結果、4 人に CNV を同定した。

5. QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究

Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候群の中で遺伝子診断がついたものが 24 例

(83%) であった。LQT1 は 18 名 (75%)、LQT2 が 4 名 (16%)、LQT3 が 1 名 (4%)、LQT1+2 が

1名(4%)であった。LQT1、LQT2では傾き、切片は睡眠中、覚醒時でほとんど変化がなく、同一の直線上をプロットされる点が移動する傾向があったが、LQT3では睡眠中ではプロットされる点が全体に上方に移動し、QT時間が延長する傾向が見られた。症例の最も多かったLQT1では、症例の平均心拍数は 71.0 ± 5.7 、平均QT時間は 442.0 ± 39.0 msec、平均QTc時間は 480.1 ± 31.8 msec、最大QT時間は 536.8 ± 68.7 msec、最大QTc時間は 597.2 ± 56.5 msec、平均QTe-QTa時間は 63.8 ± 11.6 msec、最大QTe-QTa時間は 112.6 ± 25.0 msecであった。

6. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

LQTSの2名の患児にたいしホルター心電図と運動負荷心電図を施行した。LQT1では夜間睡眠時のQTcは覚醒時よりも短く、QT-RR関係はslope 0.16であった。LQT2では昼間覚醒時より夜間睡眠中のQTc延長が顕著で、QT-RR関係はslope 0.25と大きめであった。アドレナリン負荷では両者ともにQTcが延長した。運動負荷テストではLQT1で運動後にQTc延長の増強を認めた。

7. 小児期不整脈の予後に関する研究

VPCは小学1年生の133名(0.16%)に認め、中学1年生の270名(0.31%)に認めた。心臓検診の心電図(10秒間)で 1.8 ± 1.5 個のVPCを認め、43例(11%)が2段脈もしくは3段脈を呈しており、3例で連発を認めた。165例の予後情報が得られ、55例(33%)でVPCが消失し改善と判断され、91例(55%)が不変だった。10例(6%)が連発の増加やshort run(7例)を、3例が心室頻拍をきたし、計10例(6%)が悪化していた。VPCの悪化の予後には心臓検診の心電図における心拍数やQRS幅は関連しなかった。心臓検診心電図におけるVPC数(/10秒)は悪化群で有意に多かった(悪化群、 4.3 ± 2.6 、悪化しなかった群、 1.8 ± 1.4 、 $p < 0.0001$)。VPC患者の悪化する予後は心臓検診心電図でのVPC数で予測可能であり、小学1年生でのCut-off値は4個以上であり、感度75%、特異度

85%だった。中学1年生でのCut-off値は3個以上であり、感度80%、特異度80%であった。

D. 考察

1. QT延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動とQT時間に関する研究

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。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。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。

2. 小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT時間に関する研究

ポータブル簡易脳波計システムを用いれば、学童、幼児でも睡眠中の睡眠深度、脳波成分のFFT解析が可能であることが分かった。

最終的に、睡眠深度、脳波FFT解析、自律神経活動、QT時間の相互関係を解析し、睡眠中突然死のrisk factorsを解明する。

3. 乳児突然死症候群および早期発症先天性QT延長症候群(LQTS)から検出されるLQTS関連遺伝子変異に関する研究

SIDSの発症には、①critical developmental period, ②extrinsic risk factors, ③vulnerable infant (genetic predisposition)の3つのリスク因子が重なることが重要であるとするtriple risk hypothesisがある。SCN5A(LQT3)の変異部位を比較検討した今回の検討では、早期発症LQT3とSIDSの間にみられたオーバーラップはわず

かであった。早期発症 LQT3 の 1/3 の症例が集積した R1623Q 変異も SIDS では 1 例にみられたのみであった。また、KCNH2 (LQT2) 変異部位については、早期発症 LQT2 がほとんど例外なく pore 部位にあったのに対して、SIDS ではそれ以外の場所であり、オーバーラップはなかった。この理由の一つとして、早期発症 LQTS の発症時期は妊娠満期～新生児期（特に出生後数日以内）にピークがあるため、SIDS の好発時期（生後 2～4 か月）と異なり、別の集団を見ている可能性がある。今回の検討では対象数が少ないこと、人種による差が検討できていないことも影響した可能性がある。

また、前述の triple risk hypothesis によれば、LQTS 関連の遺伝子変異が基礎にあり、環境因子が加わったときにはじめて SIDS を発症するため、変異遺伝子の存在のみでは SIDS を説明できない場合が多いことを示唆している。

4. 次世代シーケンサーを活用した特発性遺伝性不整脈症候群患者におけるコピー数多型の同定

今回我々が採用した NGS データを用いた解析では、一般的な NGS を用いた遺伝子解析後のデータを活用することができる。そのため、安価に CNV を同定することができる。ただ、現時点での陽性的中率は非常に低く、解析ソフトの改善が望まれる。CNV を同定する最適な方法は、PCR を行わずに長鎖 DNA を読む 1 分子シーケンサーであるが、現在はまだ非常に高価であり、現実的ではない。

一般的な解析の後、変異が同定されなかった場合には、CNV 同定の解析を行い、CNV が疑われる場合には、qPCR 等で CNV の範囲を決定することができる。一方、CNV が疑われないような場合には、exome sequencing など、さらに広範囲の解析が必要になるかもしれない。

5. QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究

LQTS では LQT1、LQT2、LQT3 のタイプにより睡眠中と覚醒時の QTc/RR に変化があることが推測された。LQT1 では睡眠、覚醒での

QT-RR 関係はほぼ同一の直線上に存在し、心拍数の変動のみで QT 時間が変化することが示されたが、LQT3 では睡眠中と覚醒時での直線は別の動態をとり、睡眠時には QT がより延長するようにシフトすることが考えられた。

このことは睡眠中に LQT3 でより心室性不整脈や突然死が起こりやすい可能性が示唆された。しかし、本研究での LQT3 が少なく、LQT2、LQT3 の症例の蓄積を行い、さらなる検討が必要と考えられた。

6. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

QT 延長症候群の中でも、チャンネル異常のタイプによって睡眠中の QTc のパターンは異なることが示唆された。

ホルター心電図と運動負荷心電図の組み合わせによって、自律神経による不整脈にたいする影響をより詳しく知ることができる可能性がある。

7. 小児期不整脈の予後に関する研究

これまでも学校心臓検診のデータを用いた VPC の頻度は報告されている。Hosaki らは小学 1 年および中学 1 年の VPC の頻度をそれぞれ 0.29% および 0.46% と報告し、長嶋は 0.19% および 0.35%、また長嶋らは 0.28% および 0.50% だった。これらの報告に較べて今回の検討における頻度は低かったが、基礎疾患や管理中の例を除外しているためと考えられた。

心臓検診の心電図は記録時間が基本的に 10 秒と短いため、VPC 数が少ない場合はそのパターンの解析も不可能になる等の問題点もある。しかし、今回の検討では、スクリーニングとして有用であることが示された。また、管理方針の情報としても有用であることも示された。

E. 結論

1. QT 延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間に関する研究

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。

2. 小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT 時間に関する研究

簡易脳波計システムを用いることにより、自宅での睡眠中の睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経、QT 時間の相互関係解析が可能と考えられた。

3. 乳児突然死症候群および早期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) から検出される LQTS 関連遺伝子変異に関する研究

LQT2 (*KCNH2* 遺伝子)、LQT3 (*SCN5A* 遺伝子) の変異部位を、早期発症 LQTS 群と SIDS 群の間で比較検討した結果、オーバーラップは少なかった。その原因として、両群の好発年齢には差があるため、別の集団をみている可能性があること、LQTS 関連遺伝子変異の存在のみでは SIDS を発症することは少なく、環境因子その他の関与が重要であることなどが考えられる。今後、症例数を増やして、同一の人種内で比較検討することが必要であると考えられた。

4. 次世代シーケンサーを活用した特発性遺伝性不整脈症候群患者におけるコピー数多型の同定

今回我々は、NGS で得られたデータを用いて、CNV を同定した。CNV による遺伝性疾患は決して少なくはなく、その可能性を念頭において解析を行う必要がある。

5. QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究

LQTS に対するホルター心電図での QT-RR 関係を検討することは、LQTS での夜間心事故発生を予測する一つの因子になることが推測された。

6. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

LQTS でも、チャンネル異常の部位によって睡眠中の QTc のパターンは異なることが示唆された。

7. 小児期不整脈の予後に関する研究

心臓検診で診断される VPC は小学 1 年の 576

人に 1 人であり、中学 1 年の 315 人に 1 人だった。VT が出現する頻度は中学 1 年の 29,415 人に 1 人だった。多くは予後良好であるが、一部に悪化し連発や VT をきたす例があった。心臓検診心電図で VPC 数が多い場合には注意深い経過観察が重要である。

F. 健康危険情報

研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報 (国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報) として 厚生労働省に報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, 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.
2. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, et al. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J*. 2018;82(3):831-839.
3. 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).
4. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H. Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome. *Circ J* (accepted).
5. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Horigome H, Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(12):1203-13.

6. Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, [Horigome H](#), Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **JACC Clin Electrophysiol.** 2017;3(9):1062-3.
7. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, (他 3 名), [Horigome H](#), (他 14 名); Japan Fetal Arrhythmia Group: Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. **BMJ Open.** 2017;7(8): e016597 (7 pages)
8. Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, (他 5 名), [Horigome H](#), (他 9 名); on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2017 Jul 19:1-6. [Epub ahead of print]
9. Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, [Horigome H](#): Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. **Case Rep Pediatr.** 2017; 2017:6570465 (3 pages).
10. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他4名), [Ohno S](#), (他14名), [Horigome H](#), Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep.** 2017;9:245–256.
11. Ishikawa T, [Ohno S](#), Murakami T, (他 8 名), [Sumitomo N](#), Shimizu W, Yoshiura KI, [Horigome H](#), Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm.** 2017;14:717-724.
12. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, (他 8 名), [Ohno S](#), Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. **J Cardiol.** 2017;70:74-79.
13. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, (他 9 名), [Ohno S](#), (他 6 名). Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. **Hum Mol Genet.** 2017;26:1670-1677.
14. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, (他 9 名), [Ohno S](#), (他 24 名). Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart.** 2017;103:1374-1379.
15. Yamagata K, Horie M, Aiba T, (他 13 名), [Ohno S](#), (他 12 名). Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. **Circulation.** 2017;135:2255-2270.
16. Aoki H, Nakamura T, Horie M, [Ohno S](#), Makiyama T, Takemura T. Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythm.** 2017;33:35-39.
17. Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, (他 14 名), [Ohno S](#), (他 5 名). Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors? **Int J Cardiol.** 2017;241:288-294.
18. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, (他 14 名), [Ohno S](#), (他 5 名). The development of a patient-derived induced pluripotent stem cell model for the investigation of SCN5A-D1275N-Related cardiac sodium channelopathy. **Circ J.** 2017;81:1783-1791.
19. Shirai Y, Goya M, [Ohno S](#), et al. Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **Pacing Clin Electrophysiol.** 2017;40:600-604.
20. Sonoda K, [Ohno S](#), Otsuki S, et al. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 2017;19:644-650.

21. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, (他 16 名), Ohno S, (他 12 名). Gene-based risk stratification for cardiac disorders in LMNA mutation carriers. **Circ Cardiovasc Genet**. 2017;10:e001603.
22. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med**. 2017;5:639-651.
23. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, Ohno S, Horie M, Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T, Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation. **J Cardiothorac Surg**. 2017;12:118.
24. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, et al. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm**. 2017;14:98-107.
25. Nakagawa Y, Nishikimi T, Sakai H, Ohno S, et al. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. **Clin Biochem**. 2018;52:148-152.
26. Ozawa J, Ohno S, Saito H, Saitoh A, Matsuura H, Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects. **Heart Rhythm Case Reports**. (in press)
27. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, et al. Who is the pathogenic culprit? A LQTS family with three compound genetic mutations. **Scientific Reports**. (in press)
28. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, (他 6 名), Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol**. (in press)
29. Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol**. 2018;71:401-408.
30. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, Ohno S. A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **J Cardiol**. (in press)
31. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, et al. Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome. **Heart Rhythm**. (in press)
32. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. **Intern Med**. (in press)
33. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, et al ; Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. **J Cardiol**. 2017;70(3):232-237
34. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, (他 25 名), Sumitomo N, (他 11 名); Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version. **Circ J**. 2017;81(4):581-612
35. Hata H, Sumitomo N, Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. **Ann Thorac Surg**. 2017;103(5):e449-e451
36. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, et al: CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. **Cardiol Young**. 2017; 27(8):1504-1521.
37. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, (他 9 名), Sumitomo N, (他 7 名): Different responses to exercise between Andersen–Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2017; 0, 1-8

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫. 乳児期発症先天性QT延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられるLQTS関連遺伝子変異の比較. **循環器専門医**. 2018;26:64-9.
2. 吉永正夫. 学校検診における心臓検診の役割〜九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告. **鹿児島県医師会報**. 2017;796(10):31-32
3. 加藤愛章、堀米仁志: 新生児医療 最新トピック NEXT(no.11) 胎児心磁図. **Neonatal Care**. 2018;31(2):152.
4. 野崎良寛、堀米仁志: 【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際. **Fetal & Neonatal Medicine**. 2017;9(2):68-72.
5. 林立申、堀米仁志: 【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に. **周産期医学**. 2017;47(4):495-500.
6. 堀米仁志: 手掌多汗症と先天性QT延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義 (Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome). **日本小児循環器学会雑誌**. 2017;33(4):332-334.
7. 大野聖子. 不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用. **Medical Practice** Vol.34, No.6, 989-993, 2017
8. 大野聖子. QT延長症候群 — QT時間だけでは決められない. **循環器ジャーナル 心電図診断スキルアップ** Vol65, No.2, 327-335, 2017
9. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他8名): His束近傍の副伝導路に対しクライオアブレーションを行った3小児例. **Therapeutic Research** 2017;38(10): 101-105
10. 正本雅斗、銚碯竜範、岩本眞理、中野裕介、渡辺重朗、原 良紀、伊藤秀一. チアノーゼ性心疾患に合併した肥厚性骨関節症の小児例. **横浜医学**. 2017;68巻1-2号:23-27.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome.

Pediatric and Congenital Rhythm Congress

(Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5

2. 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.
3. 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
4. Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. **European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona**, 2017.8.29
5. Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in japanese school children. 第64回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/16
6. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 第64回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/15
7. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. **Heart rhythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
8. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo

- N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening Japanese school children for cardiovascular disease: Establishing reference values of p/QRS waves on electrocardiograms for 48,000 children. Heart rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
9. Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, Horigome H: Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. Heart rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/10
 10. Wada Y, Ohno S, Wuriyanghai Y, Makiyama T, Horie M. Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 11. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Novel N-Terminal KCNH2 Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 12. Aiba T, Ohno S, Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, Horie M, Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 13. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 14. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 15. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 16. Ohno S. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 17. Ohno S. Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
 18. Ohno S. Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
 19. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
 20. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 21. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 22. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 23. Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11-13. Anaheim.)
 24. Sumitomo N: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
 25. Sumitomo N: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15

26. Sumitomo N: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in inFANT and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease) , 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
27. Sumitomo N: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
28. Sumitomo N, Shimizu W, Aonuma K, et al: What factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12
29. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al : Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18
30. Muraji S, Sumitomo N, Ichikawa R, Fukuhara J, Ayusawa M : Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村裕一, 吉永正夫, 関 俊二、櫛木大祐、上野 健太郎、田中裕治、益田君教、西畠 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫, 泉田直己、岩本真理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第 53 回日本小児循環器学会学術集会、平成 29 年 7 月 7 日、浜松
5. 吉永正夫, 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第 32 回犬山カンファレンス、平成 29 年 8 月 19 日、京都
6. 吉永正夫、牛ノ濱大也、大野聖子、野村裕一. 健常乳児および QT 延長症候群(LQTS)乳児の睡眠中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 日
7. Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, Horigome H, Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
8. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M: Treating childhood obesity by walking: A randomized controlled trial. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
9. Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, Horigome H: Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
10. Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Horigome H, Tokuda M, Lin L, Nagashima M: Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
11. 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、青沼和隆：右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28

- 日
12. 川松直人、石津智子、山田典弘、川原有貴、後藤淳一、前村健治、樋口基明、石橋真由、千葉義郎、大平晃司、村田 実、堀米仁志：大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例。第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会。東京、2018 年 1 月 27 日
 13. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、緒方邦臣、神鳥明彦、堀米仁志：心磁計の胎児不整脈への応用。つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
 14. 稲葉 武、中澤陽子、吉田健太郎、加藤愛章、神鳥明彦、緒方邦臣、服部 愛、木村泰三、星 智也、石津智子、瀬尾由広、佐藤 明、関口幸夫、野上昭彦、渡邊重行、堀米仁志、川上 康、青沼和隆：筑波大学病院における心臓磁気計測（心磁図）の臨床応用。つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
 15. 堀米仁志：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール。第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017 年 11 月 25 日
 16. 村上 卓、塩野淳子、林 立申、阿部正一、坂 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 17. 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林 立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下での Diaphragm Thickness Fraction による超音波横隔神経麻痺診断。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 18. 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 19. 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本真理、牛ノ濱大也、田内宜生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 20. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 21. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
 22. 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 8 日
 23. 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC 修復を経て TCPC を目指した無脾症候群の中期遠隔成績。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
 24. 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down 症候群を伴う先天性心疾患に対する 25 年間の外科治療経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
 25. 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴。第 42 回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017 年 6 月 18 日
 26. 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなげられた重症肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常症の 1 例。第 115 回茨城小児科学会、つくば、2017 年 6 月 18 日
 27. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、中村伸彦、泉 維昌、堀米仁志：SCN5A 多型を合併し、QT 延長を呈した Gitelman 症候群の 1 例。第 120 回日本小児科学会学術集会、東京、2017 年 4 月 15 日
 28. 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上 卓、堀米仁志：基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例。第 120 回日本小児科学会学術集会、東京、2017

年 4 月 15 日

29. 大野聖子. Can We Detect and Know All the Pathogenic Mutations by Next Generation Sequencer in Patients with Inherited Cardiovascular Diseases? 次世代シーケンサーで全部わかるの? JCS2017 (2017.3.17-19, 金沢)
30. 大野聖子. カテコラミン誘発多形性心室頻拍最近の話題 小児循環器病学会 遺伝性不整脈のブレイクスルー (2017.7.7 浜松)
31. 大野聖子. 総論ーゲノム医学の基礎 第 32 回犬山不整脈カンファレンス (2017.8.19)
32. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
33. 住友直方: 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第 18 回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
34. 住友直方: 学校心臓検診のガイドラインについて、第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会 (年次大会)、佐賀、2017.8.6
35. 住友直方: CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
36. 住友直方: 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェッショナルに伝えたい! 心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
37. 住友直方: 成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
38. 住友直方: 学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
39. 住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題-、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
40. 牛ノ濱大也、住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
41. 中村隆広、加藤雅崇、小森暁子、(他 6 名)、住友直方: 成人期の術後フォロー四徴症の問題点とトランジション、第 120 回日本小児科学会、東京、2017.4.14
42. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、(他 6 名)、住友直方、深町大介、加藤真帆人: 進行性心臓伝導障害 (PCCD) に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22
43. 小柳喬幸、今村知彦、中野茉莉恵、(他 6 名)、住友直方、(他 6 名): 当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 79 回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20
44. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 6 名): 両側大腿静脈閉塞を伴う Jatene 術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017.7.7
45. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: Fontan candidate における Veno-Venous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置 遺残短絡を生じないためのデバイスサイズの検討、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
46. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方: 先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
47. 小島拓朗、戸田紘一、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 先天性心疾患術後急性期の循環動態評価における、心筋トロポニン I の有用性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
48. 杉谷 雄一郎、牛ノ濱 大也、佐川浩一、石川司朗、住友直方: WPW 症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
49. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
50. 春日美緒、佐藤里絵子、新井聡美、住友直方: 新人看護師に対する OJT の有効性-内服薬の投与後の経胃管チューブの閉塞によるインシデントからの考察、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9

51. 小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方：肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション -インターベンションは予後を改善できているのか？-、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
52. 鈴木 博、住友直方、星野健司、江原英治、高橋一浩、吉永正夫：小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
53. 小柳喬幸、連 翔太、戸田紘一、小林俊樹、住友直方：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 169 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17
54. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 6 名)：学校心臓検診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
55. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 6 名)：永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
56. 長田洋資、住友直方、今村知彦、(他 11 名)：失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女児例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
57. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名)：Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
58. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 8 名)：極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
59. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本真理、吉永正夫、長嶋正實：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
60. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 16 回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
61. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった、房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 51 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
62. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第 30 回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
63. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
64. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第 30 回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
65. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、(他 5 名)、住友直方、鈴木孝明、柘岡 歩、保土田健太郎、Hybrid stage 1 手技中の重大な問題 - 合併症回避に向けての検討 - Severe troubles during Hybrid stage 1 - Discussion to avoid complications -、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
66. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、(他 5 名)、住友直方：開心術後に生じた閉塞上大静脈に対するカテーテルインターベンション - 難治性乳糜胸水は改善したか？ - Catheter intervention for obstructed SVC after open heart surgery-Refractory chylothorax was improved-、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
67. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名)：Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった 1 例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
68. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 9 名)：小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation for pediatric AVNRT、第 29 回日本 Pediatric

- Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
69. 長田洋資、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名) : ECMO 管理下に施行した心臓カテーテル検査および治療 Cardiac catheterization and catheter intervention in pediatric patients supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
70. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方 : Norwood 型手術後の左肺動脈狭窄に対する早期ステント留置の中期予後 Early stent placement for post-operative severe left pulmonary artery stenosis in Norwood type operation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
71. 今村知彦、住友直方、連翔太、(他 9 名) : 小児に対する着用型自動除細動器 (WCD) の適応と問題点、第 10 回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12
72. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名) : 肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第 25 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10
73. 渡辺重朗、岩本真理、青木春香、正本雅斗、中野祐介、銚碕竜範. 二次性 QT 延長症候群により Torsade de pointe を認めた 3 例. 第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017.11
74. 柴田愛子、銚碕竜範、菅谷憲太、正本雅斗、鈴木彩代、中野裕介、渡辺重朗、伊藤秀一、岩本真理. 劇症型心筋炎後の完全房室ブロックと重症心不全に対し両心室ペースメーカーが有効であった 1 例、第 365 回小児科学会神奈川県地方会、横浜、2017.

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

QT 延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾

研究分担者 大野聖子²⁾

研究協力者 九町木綿¹⁾

所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター 小児科
²⁾国立循環器病研究センター 分子生物学部
(前 滋賀医科大学アジア疫学研究センター)

研究要旨

【背景】乳児突然死症候群 (SIDS) は主として夜間睡眠中に出現している。SIDS で死亡した乳児の約 10%に QT 延長症候群 (LQTS) の責任遺伝子が証明されている。【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。【対象と方法】治療を要した 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) とした。LQTS 乳児は治療開始前のデータを収集した。健常児は同一コホートで、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、昼間活動中のそれぞれ 1 時間の最低心拍数、平均心拍数、最大心拍数時の心電図から連続 3 心拍の QT/RR 間隔を測定した。Bazett 補正值 (QTcB 値) を用いた。自律神経機能には、心拍変動 (Heart rate variability, HRV) を用いた。Power spectral 解析を行い 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、 $\ln(\text{HF})$ を副交感神経活動指標、 $\{\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})\}$ 比を交感/副交感神経バランスの指標とした。遺伝学的解析には Next generation sequencer を用いた。【結果】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 (490 ± 20 ms) は昼間睡眠中 QTcB 値 (477 ± 21 ms, $P=0.04$)、昼間活動中 QTcB 値 (458 ± 18 ms, $P=0.003$) より有意に延長していた。LQTS 乳児の夜間睡眠中 QTc 値は健常児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

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 の状態で発見されている¹⁾。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^{2,3)}。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⁴⁾、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^{5,6)}、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

1. 対象

対象は11名の治療を要したLQTS乳児(平均週齢; 12 ± 3 週)とした。治療開始前のデータを用いた。対象は月齢をマッチさせた健常乳児11名(12 ± 8 週)とした。健常児は同一コホートで、乳児期後半(40 ± 6 週)にもデータ収集を行った。

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。昼間は8:00~18:00とした。夜間睡眠中は夜間で1時間当たりの総心拍数が最も少なく、心拍変化が少ない時間、昼間睡眠中は昼間で上述した時間とした。昼間覚醒中は昼間で1時間当たりの総心拍数が最も多い時間とした。

(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時間/RR間隔を測定した。QT時間の補正にはBazett補正 $\{QTcB = (QT \text{ 時間}) / (RR \text{ 間隔})^{0.5}\}$ 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。夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間覚醒中のQTc値と心拍数の平均値の比較にはFriedman's ANOVA とDunn-Bonferroni 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

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1)。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られた。乳児期後半になると、健常児では夜間睡眠中・昼間睡眠中との間、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 2)。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。

D. 考察

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間にだけ有意差を認めた。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

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。

(参考文献)

1. Blair PS, Platt MW, Smith IJ, et al. Sudden Infant Death Syndrome and the time of death: factors associated with night-time and day-time deaths. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1563-1569
2. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-367.
3. Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64:482-487.
4. 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 Aug;37(31):2490-2497.
5. Lanfranchi PA, Ackerman MJ, Kara T, et al. Gene-specific paradoxical QT responses during rapid

- eye movement sleep in women with congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7:1067-74.
6. Porta A, Girardengo G, Bari V, et al. Autonomic control of heart rate and QT interval variability influences arrhythmic risk in long QT syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:367-374.
7. Priori SG1, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;343:1866-74
8. Shen M J, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res* 2014;114:1004-21.

図の説明

図1 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2 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

注：本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。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, 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.
- 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.

- 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).
- Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H. Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome. *Circ J* (accepted).

[和文]

- 堀米仁志、吉永正夫. 乳児期発症先天性QT延長症候群(LQTS)と乳児突然死症候群にみられるLQTS関連遺伝子変異の比較. *循環器専門医*. 2018;26:64-9.
- 吉永正夫. 学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会(心臓部門)の報告. *鹿児島県医師会報*. 2017;796(10):31-32

2. 学会発表

[国際学会]

- Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
- 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.
- 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
- Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29

[国内学会]

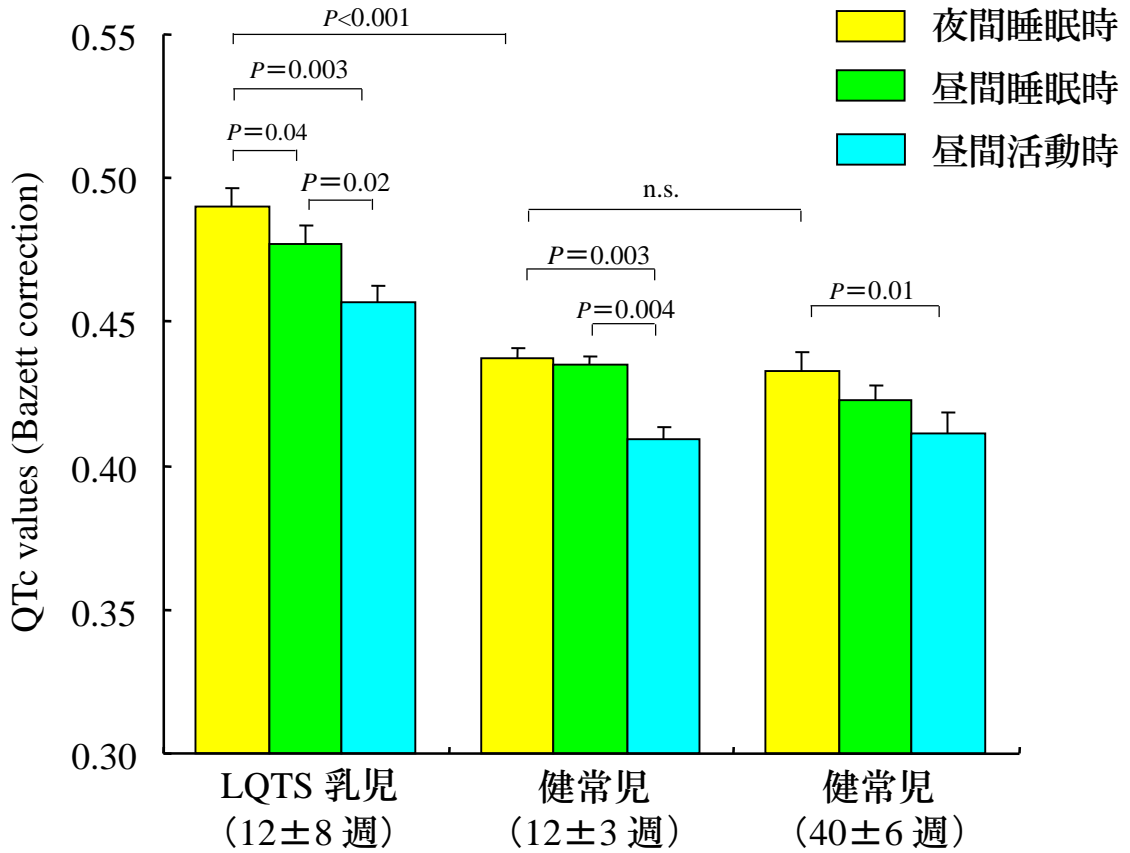
1. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村裕一、吉永正夫、関 俊二、櫛木大祐、上野 健太郎、田中裕治、益田君教、西畠 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第 53 回日本小児循環器学会学術集会、平成 29 年 7 月 7 日、浜松
5. 吉永正夫. 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第 32 回犬山カンファランス、平成 29 年 8 月 19 日、京都
6. 吉永正夫、牛ノ濱大也、大野聖子、野村裕一. 健常乳児および QT 延長症候群(LQTS)乳児の睡眠中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

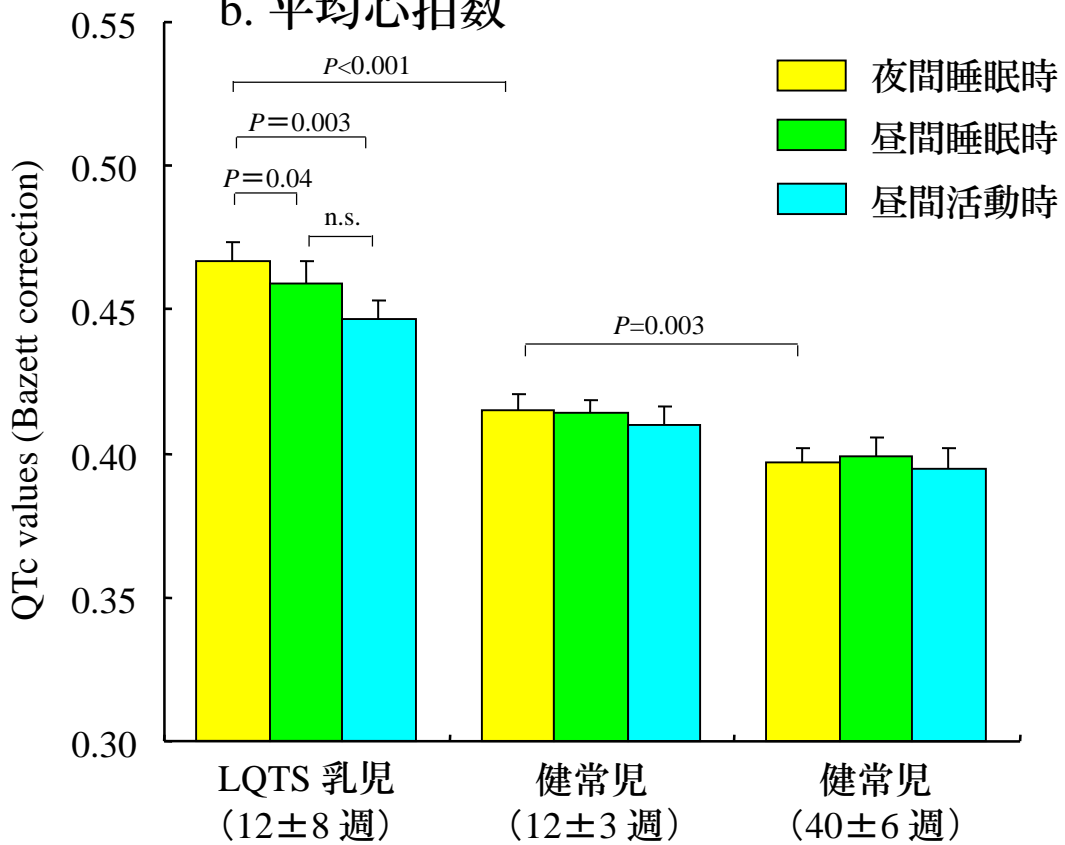
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図 1

a. 最大心拍数



b. 平均心拍数



c. 最低心拍数

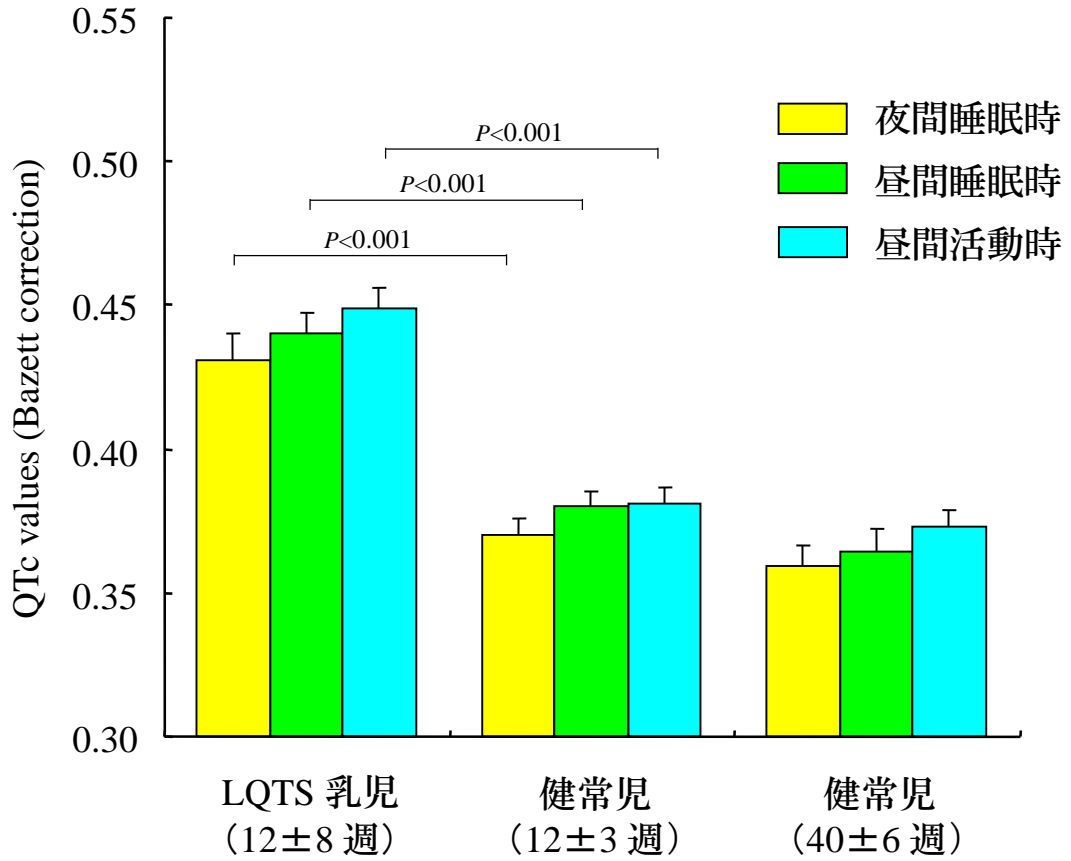
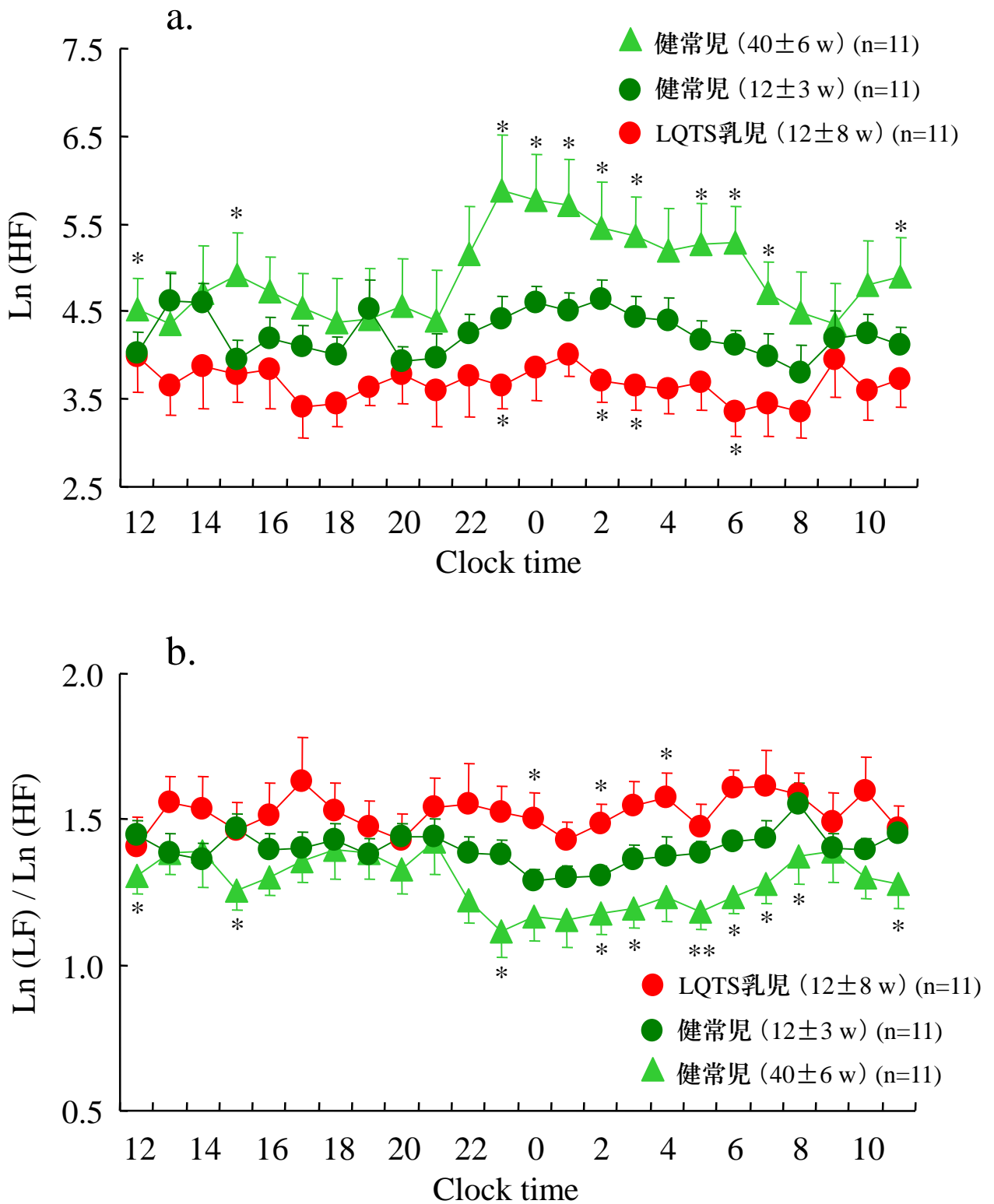


図 2



図は平均値および標準誤差を示した。統計学的解析はLQTS乳児と乳児期前半の健常児間及び健常児の乳幼児前半と後半の間で行った; *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT 時間に関する研究

研究代表者 吉永正夫

所 属 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科

研究要旨

【目的】 健常小児と遺伝性不整脈患児のホルター心電図、終夜睡眠ポリグラフィー検査を行い、心電図指標（QT 時間、心室不整脈出現）と自律神経機能、睡眠深度・脳波の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定すること【対象と方法】 3年間で患児 15名および年齢・性を一致させた健常児 15名を目標にする。外来において、睡眠中の心電図と脳波を同時記録する。睡眠中脳波記録から睡眠深度および脳波成分（ α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波、 γ 波）の Fast Fourier transformation (FFT) 解析を行う。ホルター心電図記録から QT/RR 間隔の測定、自律神経機能解析（heart rate variability 解析）による副交感神経活動、交感副交感神経バランスを検討する。最終的に、睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経活動、QT 時間の相互関係を解析し、睡眠中突然死の risk factors を解明する。【結果】 本年度は健常児 16名（就学前幼児 2名、小学生 13名、中学生 1名）について行った。全例について睡眠深度・脳波 FFT 解析、自律神経機能解析（heart rate variability）、QT 時間測定が可能な記録が得られた。【結論】簡易脳波計システムを用いることにより、自宅での睡眠中の睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経、QT 時間の相互関係解析が可能と考えられた。

A. 研究目的

若年者の原因不明の突然死においては遺伝性不整脈の占める割合が 21~26% である^{1,2)}。日本の院外心停止（out-of-hospital cardiac arrest, OHCA）のうち原因不明で予後不良（死亡または脳死）の頻度（対 10 万）は乳児、幼児、小学生、12-19 歳で各々 40.4、3.3、1.0、1.2 である（消防庁データ）。OHCA が睡眠中に発生する割合は、乳児 68%、幼児 32%、小学生 10%、12-19 歳 5% である（九州学校検診協議会データ）。2012 年には日本全国で睡眠中に計 355 名の小児が予後不良に陥り、うち遺伝性不整脈による事故が 75~92 名に起きていたと推測される。深夜睡眠中 OHCA の救命率は極めて低い。遺伝性不整脈疾患の睡眠中の症状出現防止は次世代を担う子どもの健全育成と心身障害発生予防の重要な柱と考えられる。

そこで、健常小児と遺伝性不整脈患児のホル

ター心電図、終夜睡眠ポリグラフィー検査を行い、心電図指標（QT 時間、心室不整脈出現）と自律神経機能、睡眠深度・脳波の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

1. 対象

3年間で患児 15名および年齢・性を一致させた健常児 15名を目標にする。外来において、睡眠中の心電図と脳波を同時記録する。

2. 方法

(1) 睡眠脳波解析

乳幼児にも簡便に検査可能なポータブル簡易脳波計システムを用いた。 α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波、 γ 波全てについて Fast Fourier transformation (FFT) 解析を行った。

(2) ホルター心電図解析

1) QT/RR 間隔の測定

24 時間各時間の最小心拍数、平均心拍数、最大心拍数時の心電図を print out し、連続 3 心拍の補正 QTc 値を求めた。

2) 自律神経機能解析

心拍変動解析を用いて自律神経機能を 1 時間毎に FFT 解析し、副交感神経活動、交感副交感神経バランスを検討する。対象者の最大 QTc 値を示す時間及び頻発する心室期外収縮、心室頻拍を認めた場合、前後の beat-to-beat analysis も追加する。

3) 心臓突然死予測因子解析

高分解能記録 (1 ms 毎) 機器を用いて、心臓突然死の予測因子である T 波オルタナンス、心室遅延電位の解析を行う。心室期外収縮が記録されている場合 heart rate turbulence も解析する。

3. 遺伝学的検査 (吉永正夫、大野聖子)

承諾が得られた場合、遺伝性不整脈疾患について網羅的遺伝学的検査を行う。QT 延長症候群 16 種、Brugada 症候群 11 種、カテコラミン誘発多形性心室頻拍 6 種、QT 短縮症候群 6 種の遺伝子について解析する。

(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。遺伝学的検査についても倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 対象者

本年度は健常児 16 名 (就学前幼児 2 名、小学生 13 名、中学生 1 名) について行った。全例について睡眠深度・脳波 FFT 解析、自律神経機能解析 (heart rate variability)、QT 時間測定が可能な記録が得られた。

2. 睡眠深度、脳波 FFT 解析

4 名について睡眠深度・睡眠脳波解析例を示

した (図 1)。それぞれ上段が睡眠深度解析で朱色が REM (rapid eye movement) 睡眠の時間になる。下段に脳波成分 (δ 波、 θ 波、 α 波、 σ 波、 β 波、 γ 波) の FFT 解析になる。

3. ホルター心電図解析

前稿『小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究 1. QT 延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間の関係』と同様、自律神経の日内変動 (Heart rate variability) と REM 睡眠・Non-REM 睡眠・覚醒中の QT 時間の解析を行う。

D. 考察

ポータブル簡易脳波計システムを用いれば、学童、幼児でも睡眠中の睡眠深度、脳波成分の FFT 解析が可能であることが分かった。

最終的に、睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経活動、QT 時間の相互関係を解析し、睡眠中突然死の risk factors を解明する。

E. 結論

簡易脳波計システムを用いることにより、自宅での睡眠中の睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経、QT 時間の相互関係解析が可能と考えられた。

(参考文献)

1. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. Mayo Clin Proc. 2012;87:524-39.
2. Bagnall RD, Das K J, Duflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. Heart Rhythm. 2014;11:655-62.

図の説明

図 1. 睡眠深度および脳波成分の FFT 解析

6 歳男児(a)、6 歳女児(b)、10 歳男児(c)、10 歳女児(d)の睡眠深度および脳波成分の FFT 解析。それぞれ上段が睡眠深度解析で朱色が REM (rapid eye movement) 睡眠の時間になる。下段に脳波成分の δ 波、 θ 波、 α 波、 σ 波、 β 波、 γ 波の FFT 解析。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, 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.
2. 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.
3. 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).
4. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H. Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome. **Circ J** (accepted).

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫. 乳児期発症先天性QT延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられるLQTS 関連遺伝子変異の比較. **循環器専門医.** 2018;26:64-9
2. 吉永正夫. 学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告. **鹿児島県医師会報.** 2017;796(10):31-32

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
2. 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.
3. 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
4. Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. **European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona,** 2017.8.29

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. **The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,** 2018.3.25, Osaka.
2. 野村裕一、吉永正夫、関 俊二、櫛木大祐、上野 健太郎、田中裕治、益田君教、西島 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. **The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,** 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. **The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,** 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正

實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第 53 回
日本小児循環器学会学術集会、平成 29 年 7 月 7 日、
浜松

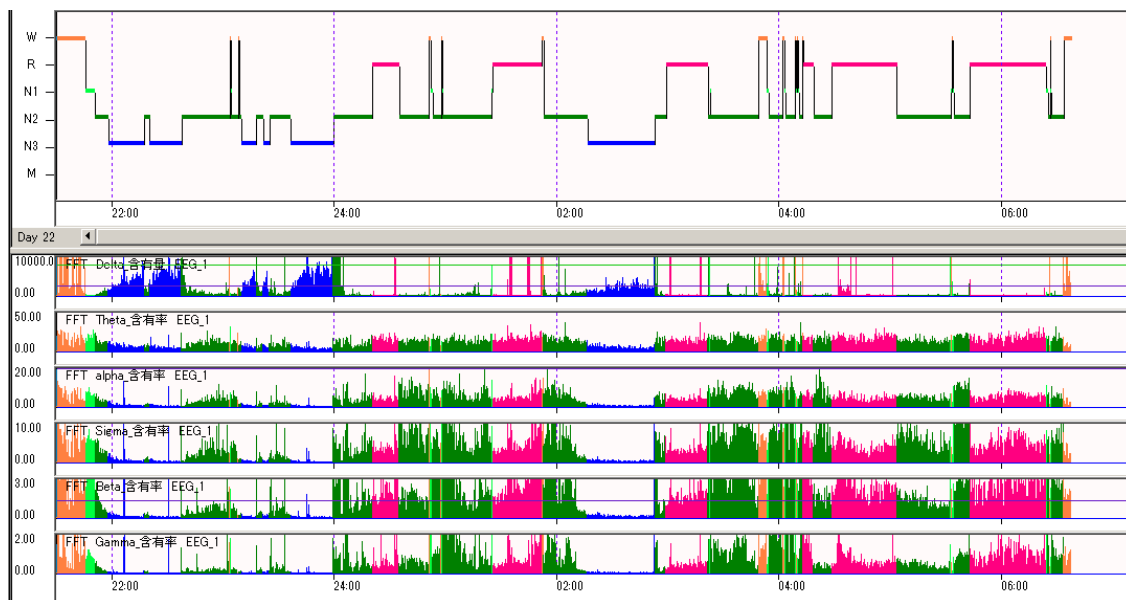
5. 吉永正夫. 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第 32 回犬山カンファレンス、平成 29 年 8 月 19 日、京都
6. 吉永正夫、牛ノ濱大也、大野聖子、野村裕一. 健康乳児および QT 延長症候群(LQTS)乳児の睡眠中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

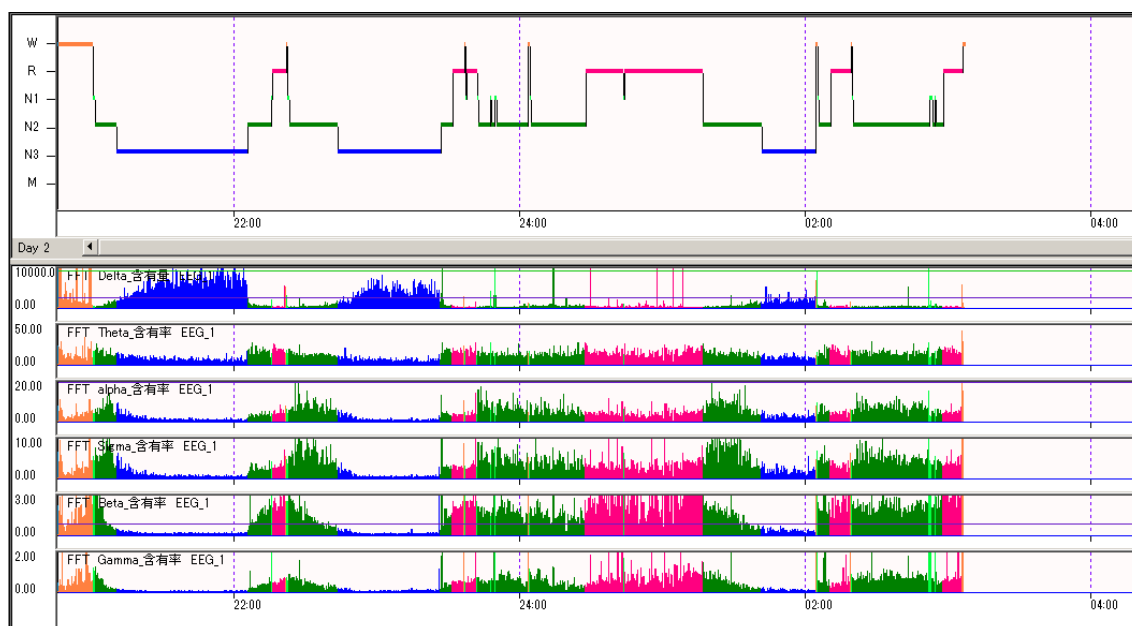
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図 1. 睡眠深度および脳波成分の FFT 解析

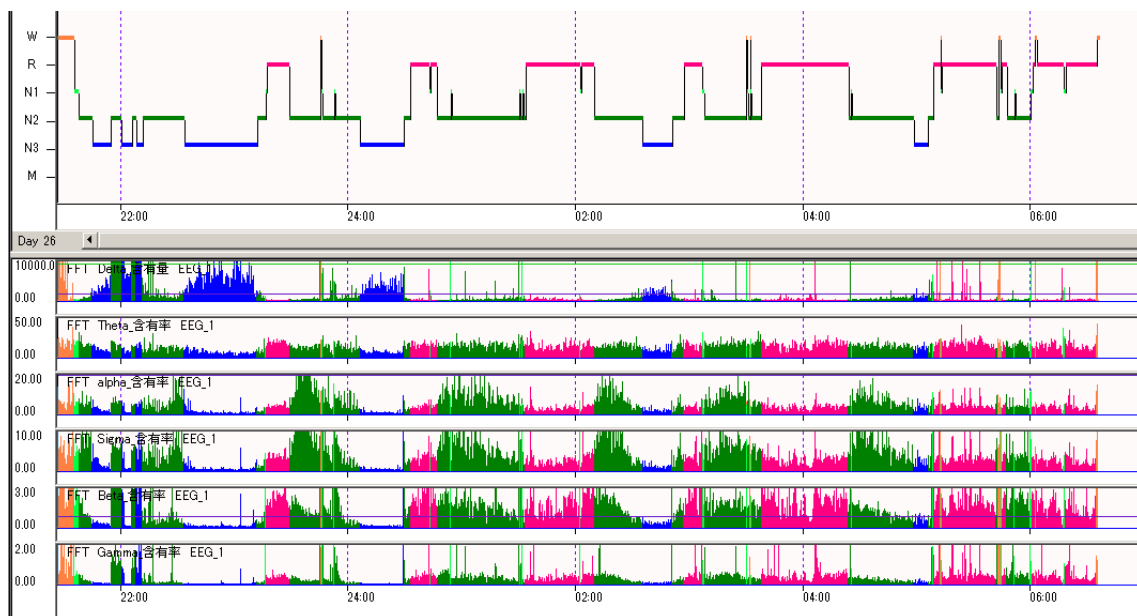
a. 6 歳男児



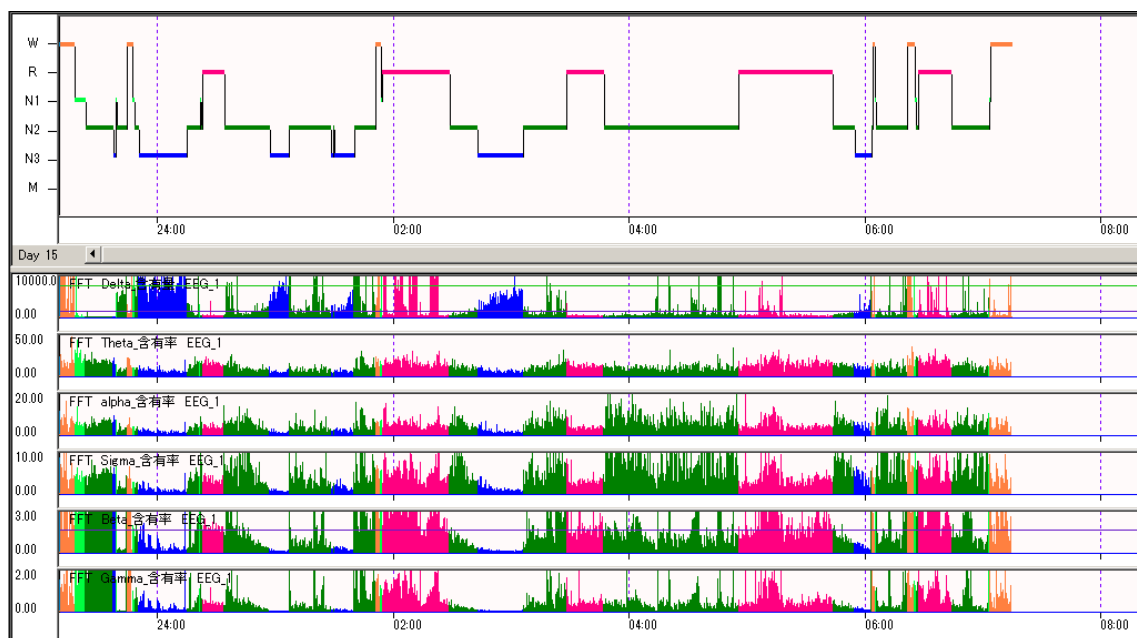
b. 6 歳女児



c. 10 歲男兒



d. 10 歲女兒



乳児突然死症候群および早期発症先天性 QT 延長症候群（LQTS）から検出される LQTS 関連遺伝子変異に関する研究

研究分担者 堀米仁志

研究協力者 林 立申

所 属 筑波大学医学医療系小児科

研究要旨

【目的】わが国の乳児死因第 3 位を占める乳児突然死症候群 (SIDS) の一部から、先天性 QT 延長症候群 (LQTS) 関連の遺伝子変異（特に LQT3 の原因である *SCN5A* 変異）が検出されることから、両者の関連が注目されている。一方、新生児・乳児期に重症不整脈を呈する早期発症 LQTS で多いのは LQT3 と LQT2 (*KCNH2* 変異) である。そこで両者から検出される *SCN5A* と *KCNH2* の変異部位を比較検討した。【対象と方法】全国調査で登録された早期発症 LQT2、LQT3 症例および文献上報告されている同様の症例（早期発症 LQTS 群）を対象として、診断時の QTc、機能的房室ブロックと torsade de pointes (TdP) / 心室頻拍 (VT) の頻度を検討した。また、これらの症例から検出された LQTS 関連の変異部位を、molecular autopsy によって SIDS 群から検出された変異部位と比較検討した。

【結果】早期発症 LQTS は合計 120 例 (LQT2 : 35 例、LQT3 : 39 例) であった。LQT2、LQT3 関連の遺伝子変異が検出された SIDS 報告例は 50 例であった。早期発症 LQT2、LQT3 例はともに著明な QT 延長を呈し、高率に重症不整脈を伴っていた。＜遺伝子変異部位＞*KCNH2* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群ではほとんど pore 部位に位置したのに対して、SIDS 群では細胞内の N 末端、C 末端に分布し、両群の変異部位にオーバーラップはなかった。*SCN5A* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群では膜貫通部位と C 末端に多い傾向があったのに対して、SIDS 群ではチャンネル蛋白全体に広く分布していた。両群間でオーバーラップが見られたのは 4 つのミスセンス変異が各 1 例のみであった。

【結論】早期発症 LQTS 群と SIDS 群の間で LQT2、LQT3 関連遺伝子の変異部位はオーバーラップが少なかった。その原因として、両群の好発年齢には差があるため、別の集団をみている可能性があること、SIDS の発症には、LQTS 関連遺伝子変異に加えて環境因子等、他の因子の役割が重要であることなどが考えられた。

A. 研究目的

近年、我が国の乳児死亡率（出生数 1,000 に対する死亡）は世界最低レベルを記録し、2015 年に 1.9 まで低下した。乳児死因順位をみると、1 位の「先天異常・染色体異常」（2015 年に全乳児死亡の 37.3%）、2 位の「(仮死・呼吸障害など) 周産期に発生した病態」（同 25.4%）は 1990 年以降不動であるが、注目すべきは 3 位に乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome,

SIDS)（2015 年に全乳児死亡の 5.0%）がランクされてきたことである。SIDS の好発月齢は 2～4 か月であるため、新生児期を除くと SIDS は先天異常に続いて乳児死因第 2 位となる。

SIDS 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剖検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」と定義されているが、以前から先天

性 QT 延長症候群 (LQTS) など遺伝性不整脈の SIDS 発症への関与が注目されている。両者の関連を裏付ける事象として、①ニアミス SIDS を起こした乳児の心電図で torsade de pointes (TdP) が記録され、LQTS 関連の遺伝子変異が検出されたという報告 (Schwartz PJ: N Engl J Med, 2000)、②34,400 人余りの新生児 (日齢 3~4) の心電図を記録してフォローした結果、QTc > 0.44s の群は QTc ≤ 0.44s の群よりも SIDS の発症が 41 倍高かったという大規模研究 (Schwartz PJ: N Engl J Med 2000) ③SIDS 例の死亡後遺伝子検査 (molecular autopsy) を行うと LQTS 関連遺伝子の変異が約 10~15% で検出されること (Arnestad M: Circulation, 2007) などである。

LQTS のなかには胎児・新生児期、乳児期早期に TdP や (機能的) 房室ブロック (atrioventricular block, AVB) を伴って発症する重症な一群がある。そのなかで頻度が高いのは LQT2 と LQT3 である。(この時期の LQT1 は洞性徐脈のみを呈することが多い) (Horigome H: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010; Cuneo BF: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013)

また、SIDS の molecular autopsy では様々な遺伝性不整脈関連の遺伝子変異が検出されているが (表 1)、もっとも多いのは LQT3 の SCN5A 変異である。学童や成人の LQT3 は安静時に心イベントをきたしやすく、睡眠中に起きやすい SIDS との共通点とも言える。そこで本研究では、LQT2 (KCNH2 遺伝子)、LQT3 (SCN5A 遺伝子) の変異部位を、早期発症 LQTS と SIDS の間で比較検討した。

B. 研究方法

筆者らが中心となって行った全国調査で登録された胎児・新生児期~乳児期の LQT2、LQT3 症例および文献上報告されている同様の症例 (早期発症 LQTS 群) を対象として、その遺伝子変異の部位、診断時の QTc、機能的 AVB と TdP/心室頻拍 (ventricular tachycardia, VT) の頻度を検討した。SIDS 症例から検出された LQT2、

LQT3 関連の遺伝子変異については、我が国では大規模な molecular autopsy が行われていないため、国内外を含め文献上報告されている遺伝子変異を集計した (SIDS 群)。遺伝子変異部位について、早期発症 LQTS 群と SIDS 群間で比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省・文部科学省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日改正)」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。

本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、筑波大学医学医療系の医学系棟 743 号室で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

C. 研究結果

早期発症 LQTS 群は全国調査で登録されたものが 82 例、文献上報告されたものが 38 例で合計 120 例であった。そのうち LQT2 は 35 例 (29%)、LQT3 は 39 例 (33%) であった。また、SIDS 群で molecular autopsy によって LQT2、LQT3 関連の遺伝子変異が検出された報告例は 50 例であった。

胎児・新生児期、乳児期に診断された LQT2、LQT3 の QTc および機能的 AVB、TdP/VT の頻度を表 1 に示した。LQT2、LQT3 ともに著明な QT 延長を呈し、高率に重症不整脈を伴っていた。

表 1 胎児・新生児期、乳児期に診断された LQT2 と LQT3 の心電図所見

	n	QTc (ms)	AVB	TdP/VT
LQT2	35	585±81 (480-840)	26/35 (74%)	24/35 (68.5%)
LQT3	39	616±100 (446-860)	28/39 (72%)	26/39 (67%)

AVB, atrioventricular block; TdP, torsade de pointes; VT, ventricular tachycardia

LQT2 の *KCNH2* (別名 *HERG*) 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群ではほとんど例外なく pore 部位に位置したのに対して、SIDS 群では細胞内の N 末端、C 末端に分布し、両群間にオーバーラップはなかった。早期発症 LQT2 で多くの症例が集積した変異は T613M (9 例) と G628S (4 例) であった。

LQT3 の *SCN5A* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群では膜貫通部位と C 末端に多い傾向があったのに対して、SIDS 群ではチャネル蛋白全体に広く分布していた。多くの症例が集積した変異としては、早期発症 LQT3 では R1623Q が 11 例、SIDS 群では F2004L が 3 例にみられた。両群間でオーバーラップが見られたのは、T1304M, R1623Q, V1951L, P2006A の 4 つのミスセンス変異が各 1 例のみであった。

D. 考察

SIDS の発症には、①critical developmental period, ②extrinsic risk factors, ③vulnerable infant (genetic predisposition) の 3 つのリスク因子が重なることが重要であるとする triple risk hypothesis がある。①は呼吸・循環の自律神経調節、特に睡眠時の無呼吸などからの覚醒反応が未熟で、成熟過程にあること、②はうつぶせ寝、柔らかい寝具、高温環境、親の喫煙など環境因子の関与、③は SIDS 発症に関連する遺伝的背景であり、LQTS の遺伝子変異は③に含まれる。SIDS 症例の molecular autopsy で検出される遺伝性不整脈関連の遺伝子変異は表 2 に示したようにさまざまなものがあるが、約半数は LQT3 や Brugada 症候群の原因遺伝子としても知られる *SCN5A* の変異である。LQT3、Brugada 症候群ともに安静時に症状がみられることを考えると、睡眠中に起きやすい SIDS との関連は考えやすい。

表 2 SIDS 症例の molecular autopsy で変異の報告がある LQTS 関連遺伝子

Na チャネル : *SCN5A*, *SCN3B*, *SCN4B*, *GPD1-L*,
CAV3 (caveolin-3), *SNTA1* ($\alpha 1$ -syntrophin)
K チャネル : *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*,
KCNJ2, *KCNJ5*, *KCNJ8*
Calmodulin : *CALM1*

しかし、*SCN5A* (LQT3) の変異部位を比較検討した今回の検討では、早期発症 LQT3 と SIDS の間にみられたオーバーラップはわずかであった。早期発症 LQT3 の 1/3 の症例が集積した R1623Q 変異も SIDS では 1 例にみられたのみであった。また、*KCNH2* (LQT2) 変異部位については、早期発症 LQT2 がほとんど例外なく pore 部位にあったのに対して、SIDS ではそれ以外の場所であり、オーバーラップはなかった。この理由の一つとして、早期発症 LQTS の発症時期は妊娠満期～新生児期 (特に出生後数日以内) にピークがあるため、SIDS の好発時期 (生後 2～4 か月) と異なり、別の集団を見ている可能性がある。今回の検討では対象数が少ないこと、人種による差が検討できていないことも影響した可能性がある。

また、前述の triple risk hypothesis によれば、LQTS 関連の遺伝子変異が基礎にあり、環境因子が加わったときにはじめて SIDS を発症するため、変異遺伝子の存在のみでは SIDS を説明できない場合が多いことを示唆している。

Davis ら (Davis AM: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016) は LQTS が SIDS 発症に寄与する程度に応じて 4 つのカテゴリーに分けている (表 3)。

表3 SIDS発症に寄与する程度に応じたLQTSの分類

【Group A】: まれな重症型LQTSで、SIDS発症に環境因子のトリガーは必ずしも必要ない。

LQTSがSIDSに関与しているという論拠になっている。de novo変異が多く、子宮内胎児死亡の原因ともなる。(カテコラミン誘発多形心室頻拍、QT短縮症候群、Brugada症候群など、他のまれなチャンネル病も含まれる。)

【Group B】: 通常のLQTSで有病率は約2000人に1人である。環境因子がトリガーとなってSIDSを発症することがある。

【Group C】: 機能異常を伴うイオンチャンネルの遺伝子多型で、環境因子によってチャンネルがダウンレギュレーションされたときのみSIDS発症のリスクとなる。

【Group D】: 機能異常を伴わないイオンチャンネルの遺伝子多型がある場合とない場合があるが、SIDSの原因は心臓以外にある。SIDSのなかで最多である。

グループAはまれな重症型LQTSで、その多くのみでSIDSを説明できるものであり、その多くはde novo変異とされている。筆者らの早期発症LQTSの調査でも家族歴の頻度は25-40%に留まり、家族歴調査がLQTSの早期診断、SIDS予防につながる可能性は高くない。

今回集計した早期発症LQT2とLQT3にはいくつかの特徴があった。QTcは著明に延長し(平均約600ms)と70%前後の症例がAVB(多くは機能的ブロック)やTdP/VTを伴って重症に経過していることである。遺伝子型で多かったのは、LQT2ではT613MとG628S、LQT3ではR1623Qであり、特に後者は早期発症LQT3の1/3を占めた。この変異はすでに機能解析でNaチャンネルのgain-of-functionを示すことがわかっている。一方、学童期以降でもっとも多くみられるLQT3の変異はSCN5A-E1784Kで、予後は比較的良好とされるが、この変異は早期発症

LQT3のなかにほとんどみられず、遺伝子型によって発症時期や予後が異なることを示している。

E. 結論

LQT2 (KCNH2 遺伝子)、LQT3 (SCN5A 遺伝子)の変異部位を、早期発症LQTS群とSIDS群の間で比較検討した結果、オーバーラップは少なかった。その原因として、両群の好発年齢には差があるため、別の集団をみている可能性があること、LQTS関連遺伝子変異の存在のみではSIDSを発症することは少なく、環境因子その他の関与が重要であることなどが考えられる。今後、症例数を増やして、同一の人種内で比較検討することが必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. 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):831-9.
2. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, [Horigome H](#), Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**. 2017;30(12):1203-13.
3. Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, [Horigome H](#), Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **JACC Clin Electrophysiol**. 2017;3(9):1062-3.
4. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group:

Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. **BMJ Open**. 2017;7(8): e016597 (7 pages)

5. Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, [Horigome H](#), Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. **J Matern Fetal Neonatal Med**. 2017 Jul 19:1-6. [Epub ahead of print]
6. Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, [Horigome H](#): Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. **Case Rep Pediatr**. 2017; 2017:6570465 (3 pages).

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫：乳児期発症先天性QT延長症候群（LQTS）と乳児突然死症候群にみられるLQTS関連遺伝子変異の比較。 **循環器専門医**. 2018;26:64-9.
2. 加藤愛章、堀米仁志：新生児医療 最新トピック NEXT(no.11) 胎児心磁図。 **Neonatal Care**. 2018;31(2):152.
3. 野崎良寛、堀米仁志：【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際。 **Fetal & Neonatal Medicine**. 2017;9(2):68-72.
4. 林 立申、堀米仁志：【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に。 **周産期医学**. 2017;47(4):495-500.
5. 堀米仁志：手掌多汗症と先天性QT延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義 (Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome). **日本小児循環器学会雑誌**. 2017;33(4):332-334.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, [Horigome H](#), Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children. 第64回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/16
2. Iwamoto M, Yoshinaga M, [Horigome H](#), Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 第64回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/15
3. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, [Horigome H](#), Abe K: Marked early repolarization with age in boys. **Heart rhythm 2017**, Chicago, USA, 2017/5/12
4. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, [Horigome H](#), Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. **Heart rhythm 2017**, Chicago, USA, 2017/5/11
5. [Horigome H](#), Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening Japanese school children for cardiovascular disease: Establishing reference values of p/QRS waves on electrocardiograms for 48,000 children. **Heart rhythm 2017**, Chicago, USA, 2017/5/11
6. Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, [Horigome H](#): Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. **Heart rhythm 2017**, Chicago, USA, 2017/5/10

[国内学会]

1. Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, Horigome H, Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
2. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M: Treating childhood obesity by walking: A randomized controlled trial. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
3. Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, Horigome H: Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
4. Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Horigome H, Tokuda M, Lin L, Nagashima M: Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
5. 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、青沼和隆：右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28 日
6. 川松直人、石津智子、山田典弘、川原有貴、後藤淳一、前村健治、樋口基明、石橋真由、千葉義郎、大平晃司、村田 実、堀米仁志：大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 27 日
7. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、緒方邦臣、神鳥明彦、堀米仁志：心磁計の胎児不整脈への応用. つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
8. 稲葉 武、中澤陽子、吉田健太郎、加藤愛章、神鳥明彦、緒方邦臣、服部 愛、木村泰三、星 智也、石津智子、瀬尾由広、佐藤 明、関口幸夫、野上昭彦、渡邊重行、堀米仁志、川上 康、青沼和隆：筑波大学病院における心臓磁気計測（心磁図）の臨床応用. つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
9. 堀米仁志：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール. 第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017 年 11 月 25 日
10. 村上 卓、塩野淳子、林 立申、阿部正一、坂 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
11. 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林 立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下での Diaphragm Thickness Fraction による超音波横隔神経麻痺診断. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
12. 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
13. 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宜生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
14. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
15. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
16. 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、

2017年7月8日

17. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實：小児心電図基準値作成に関する研究。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
18. 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC修復を経てTCPCを目指した無脾症候群の中期遠隔成績。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
19. 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down症候群を伴う先天性心疾患に対する25年間の外科治療経験。第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
20. 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴。第42回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017年6月18日
21. 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなげられた重症肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常症の1例。第115回茨城小児科学会、つくば、2017年6月18日
22. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、中村伸彦、泉 維昌、堀米仁志：SCN5A多型を合併し、QT延長を呈したGitelman症候群の1例。第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017年4月15日
23. 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上 卓、堀米仁志：基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例。第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017年4月15日

G. 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

次世代シーケンサーを活用した特発性遺伝性不整脈症候群患者における コピー数多型の同定

研究分担者 大野聖子

所 属 国立循環器病研究センター 分子生物学部
(前 滋賀医科大学アジア疫学研究センター)

研究要旨

【目的】 遺伝性特発性不整脈症候群（Inherited Primary Arrhythmia Syndrome, IPAS）の原因として、多くの原因遺伝子・変異が同定されている。本研究では、従来法では検出困難なコピー数多型を次世代シーケンサー（Next generation sequencer, NGS）を用いて IPAS 患者に同定する。

【対象と方法】 487 人の IPAS 患者において、NGS データと CNV 検出用ソフトを用いて解析する。NGS の解析で CNV が疑われた場合には、long PCR、定量 PCR 等の方法で CNV を確定した。

【結果】 487 人中、232 人に従来法で遺伝子変異が同定された。遺伝子変異が同定されなかった 255 人のうち、63 人に対して NGS での CNV 解析を実施した。その結果、4 人に CNV を同定した。

【結論】 IPAS の原因として、CNV は重要であり、NGS データでも検出が可能である。

A. 研究目的

遺伝性特発性不整脈症候群（Inherited Primary Arrhythmia Syndrome, IPAS）は、若年者突然死の原因として重要な疾患である。その代表疾患である先天性 QT 延長症候群（LQTS）での遺伝子変異同定率は 70% 近くになるが、他の疾患での遺伝子変異同定率は低い。その原因の一つが、コピー数多型（Copy Number variation, CNV）である。CNV は従来の polymerase chain reaction (PCR) 法では検出が困難であり、特殊な解析法を必要としていた。ところが近年、次世代シーケンサー（Next Generation Sequencer, NGS）解析ソフトの進歩により、NGS で得られたデータで CNV を検出することが可能になった。本研究では NGS データを用いて、CNV を検出することを目的とする。

B. 研究方法

対象は IPAS と診断された 487 人。このうち、従来法で遺伝子変異が検出されず、家族歴や病

態から遺伝子変異が強く疑われる患者 63 人について CNV について検討した。CNV の同定には Agilent 社の SureCall software の pair analysis を用いた。Pair analysis で CNV が疑われる場合には、定量 PCR (qPCR) 法、long PCR 法、Comparative Genomic hybridization 法 (CGH) を用いて、CNV の範囲を確定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、滋賀医科大学の倫理委員会承認の上、患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

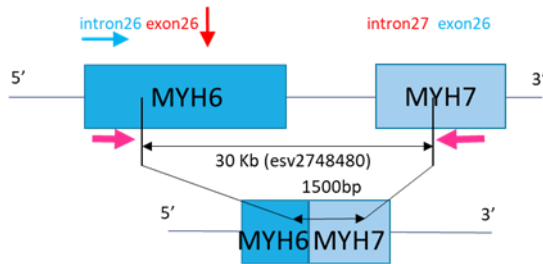
CNV の解析を行った 63 人中 4 人に 3 種類の CNV を同定した。

二人に同定した CNV はカテコラミン誘発性多形性心室頻拍（Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT）の主要な原因遺伝子である RYR2 の exon3 が欠失する CNV であり、筆者らは以前、別の方法で同定し、報告している（参考文献 1）。臨床像も CPVT に一致

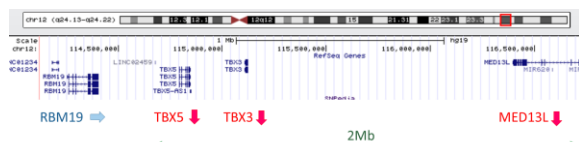
していた。

2番目のCNVはミオシン重鎖をコードするMYH6のexon26とMYH7のintron26にまたがる約30Kbの欠失であった。qPCRで欠失範囲を予測したあと、long PCRで欠失を確認した。

(下図)



この欠失が同定された患者は、心房中隔欠損症と上室性期外収縮頻発を合併していた0歳男児であり、この欠失による疾患と考えられた。3番目のCNVは、転写因子であるTBX5遺伝子の全欠損であった。qPCRで欠損範囲を確認したところ、その欠失範囲は3'側のTBX3を超える広い範囲の欠失であった。(下図)



そのため、CGH法を用いて、現在欠損範囲を確認している。このCNVが同定された患者はLQTSと診断されているが、横隔膜ヘルニアと肺低形成を合併しており、臓器分化に関わる重要な遺伝子の欠損が原因と考えられた。

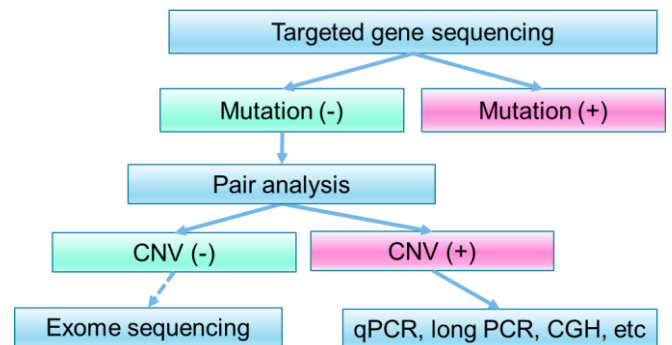
D. 考察

CNVはexonを超えた遺伝子の欠失や重複を指す。広範囲のCNVを同定するにはFISH法等も用いられたが、狭い領域でのCNV同定には適していない。Exonから遺伝子レベルでのCNV同定にはMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法が有効であるが、Targetとなる遺伝子・領域が決まっていることが多く、それ以外の遺伝子については検出が困難である。Comparative Genomic Hybridization (CGH)

法はゲノムレベルのSNPを調べることによってCNVを同定することができる。ただCGHの検査費用は高価であり、日本では保険診療での検査が認められていないことから、その適応は限定的である。

一方、今回我々が採用したNGSデータを用いた解析では、一般的なNGSを用いた遺伝子解析後のデータを活用することができる。そのため、安価にCNVを同定することができる。ただ、現時点での陽性的中率は非常に低く、解析ソフトの改善が望まれる。CNVを同定する最適な方法は、PCRを行わずに長鎖DNAを読む1分子シーケンサーであるが、現在はまだ非常に高価であり、現実的ではない。

このような結果より、遺伝性疾患が疑われる場合に次世代シーケンサーを用いて解析を行う場合には、次図のような方針が考えられる。一般的な解析の後、変異が同定されなかった場合には、CNV同定の解析を行い、CNVが疑われる場合には、qPCR等でCNVの範囲を決定することができる。一方、CNVが疑われないような場合には、exome sequencingなど、さらに広範囲の解析が必要になるかもしれない。



E. 結論

今回我々は、NGSで得られたデータを用いて、CNVを同定した。CNVによる遺伝性疾患は決して少なくはなく、その可能性を念頭において解析を行う必要がある。

(参考文献)

1. Ohno S, et al.: Europace, 16:1646-1654,2014

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep.** 2017;9:245–256.
2. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm.** 2017;14:717-724.
3. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. **J Cardiol.** 2017;70:74-79.
4. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitan H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. **Hum Mol Genet.** 2017;26:1670-1677.
5. 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, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraiishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart.** 2017;103:1374-1379.
6. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. **Circulation.** 2017;135:2255-2270.
7. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, Makiyama T, Takemura T. Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythm.** 2017;33:35-39.
8. Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors? **Int J Cardiol.** 2017;241:288-294.
9. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitan H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, Horie M, Kimura T. The development of a patient-derived induced pluripotent stem cell model for the investigation of SCN5A-D1275N-Related cardiac sodium channelopathy. **Circ J.** 2017;81:1783-1791.
10. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, Hirao K. Elimination of ventricular arrhythmia in

- catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **Pacing Clin Electrophysiol.** 2017;40:600-604.
11. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T, Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 2017;19:644-650.
 12. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in LMNA mutation carriers. **Circ Cardiovasc Genet.** 2017;10:e001603.
 13. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med.** 2017;5:639-651.
 14. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, Ohno S, Horie M, Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T, Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation. **J Cardiothorac Surg.** 2017;12:118.
 15. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm.** 2017;14:98-107.
 16. Nakagawa Y, Nishikimi T, Sakai H, Ohno S, Kinoshita H, Inazumi H, Moriuchi K, Kuwahara K, Horie M, Kimura T. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. **Clin Biochem.** 2018;52:148-152.
 17. 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.** (in press)
 18. Ozawa J, Ohno S, Saito H, Saitoh A, Matsuura H, Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects. **Heart Rhythm Case Reports.** (in press)
 19. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding W-G, Higaki T, Wang Q, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, Horie M. Who is the pathogenic culprit? A LQTS family with three compound genetic mutations. **Scientific Reports.** (in press)
 20. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol.** (in press)
 21. Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol.** 2018;71:401-408.
 22. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, Ohno S. A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **J Cardiol.** (in press)
 23. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, Horie M. Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome. **Heart Rhythm.** (in press)
 24. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a

Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. **Intern Med.** (in press)

[和文]

1. 大野聖子. 不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用、**Medical Practice** Vol.34, No.6, 989-993, 2017
2. 大野聖子. QT延長症候群 — QT時間だけでは決められない、**循環器ジャーナル 心電図診断スキルアップ** Vol65, No.2, 327-335, 2017

2. 学会発表

[国際学会]

1. Wada Y, Ohno S, Wuriyanghai Y, Makiyama T, Horie M. Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
2. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Novel N-Terminal KCNH2 Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
3. Aiba T, Ohno S, Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, Horie M, Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
4. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
5. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017.

(2017.9.14-17. Yokohama)

6. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
7. Ohno S. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
8. Ohno S. Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
9. Ohno S. Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
10. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
11. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
12. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
13. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
14. Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Kise H, Hoshi ai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11-13. Anaheim.)

[国内学会]

1. 大野聖子. Can We Detect and Know All the Pathogenic Mutations by Next Generation Sequencer in Patients with Inherited Cardiovascular Diseases? 次世代シーケンサーで全部わかるの? JCS2017 (2017.3.17-19, 金沢)

2. 大野聖子, カテコラミン誘発多形性心室頻拍最近の話題 小児循環器病学会 遺伝性不整脈のブレークスルー (2017.7.7 浜松)
3. 大野聖子, 総論ーゲノム医学の基礎 第32回犬山不整脈カンファレンス (2017.8.19)

G. 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

QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究

研究分担者 住友直方
所 属 埼玉医科大学国際医療センター

研究要旨

【目的】 QT 延長症候群 (LQTS) は運動、驚愕、睡眠中に突然死を起こす可能性のある遺伝性不整脈疾患である。Holter 心電図を用いて、QT 延長症候群の睡眠中と覚醒時の QT 時間を検討するのが、本研究の目的である。**【対象と方法】**今までに分担研究者が経過観察している QT 延長症候群で、Holter 心電図を記録した症例の QT-RR 関係を後方視的に検討した。**【結果】** Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候群の中で遺伝子診断がついたものが 24 例 (83%) であった。LQT1 は 18 名 (75%)、LQT2 が 4 名 (16%)、LQT3 が 1 名 (4%)、LQT1+2 が 1 名 (4%) であった。LQT1、LQT2 では傾き、切片は睡眠中、覚醒時でほとんど変化がなく、同一の直線上をプロットされる点が移動する傾向があったが、LQT3 では睡眠中ではプロットされる点が全体に上方に移動し、QT 時間が延長する傾向が見られた。症例の最も多かった LQT1 では、症例の平均心拍数は 71.0 ± 5.7 、平均 QT 時間は 442.0 ± 39.0 msec、平均 QTc 時間は 480.1 ± 31.8 msec、最大 QT 時間は 536.8 ± 68.7 msec、最大 QTc 時間は 597.2 ± 56.5 msec、平均 QTe-QTa 時間は 63.8 ± 11.6 msec、最大 QTe-QTa 時間は 112.6 ± 25.0 msec であった。**【結論】** LQTS に対するホルター心電図での QT-RR 関係を検討することは、LQTS での夜間心事故発生を予測する一つの因子になることが推測された。

A. 研究目的

QT 延長症候群 (LQTS) は torsade de pointes、心室細動を起こし、突然死する可能性のある遺伝性不整脈疾患である。不整脈を起こす状況は LQT1 では運動、水泳中が多く、LQT2 では驚愕、LQT3 では睡眠中が多いとされる。しかし、Holter 心電図を用いた 1 日の継続的な QT 時間の検討を行った報告はない。Holter 心電図を用いて、QT 延長症候群の睡眠中と覚醒時の QT 時間を検討するのが、本研究の目的である。

【対象と方法】今までに分担研究者が経過観察している QT 延長症候群で、Holter 心電図を記録した症例の QT-RR 関係を後方視的に検討した。

B. 研究方法

Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候

群の中で遺伝子診断がついたものが 24 例 (82.7%) であった。これらの患者の Holter 心電図を後方視的に検討した。
(倫理面への配慮)

患者情報はそれぞれの施設で匿名化され、厳重に管理され、外部に漏洩することはない。

C. 研究結果

1. LQTS の内訳

遺伝子診断のついた 24 名のうち、LQT1 は 18 名 (75%)、LQT2 が 4 名 (16%)、LQT3 が 1 名 (4%)、LQT1+2 が 1 名 (4%) であった。(図 1) 性別は男 8 名 (33%)、女 16 名 (67%) であった。

2. QT-RR 関係

LQT1、LQT2、LQT3 の代表的な覚醒時と睡眠時の QT-RR 関係を図 2~4 に示す。

LQT1、LQT2では傾き、切片は睡眠中、覚醒時でほとんど変化がなく、同一の直線上をプロットされる点が移動する傾向があったが、LQT3では睡眠中ではプロットされる点が全体に上方に移動し、QT時間が延長する傾向が見られた。

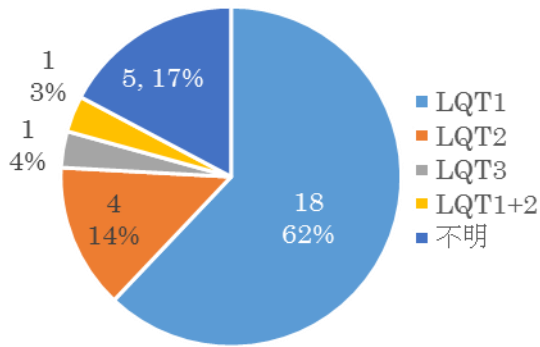


図1 LQTSの内訳

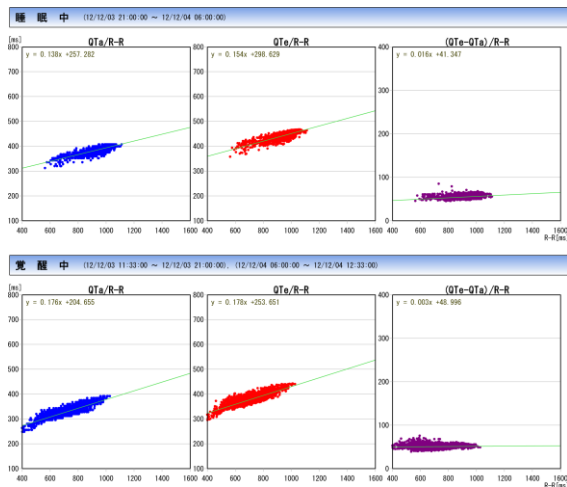


図2 LQT1の睡眠中と覚醒時のQT-RR関係
上段が睡眠中、下段が覚醒時のQT-RR関係
QTa: QRSからT波頂点までの時間、QTc: QRSからT波終末までの時間、R-R: 先行するRR間隔

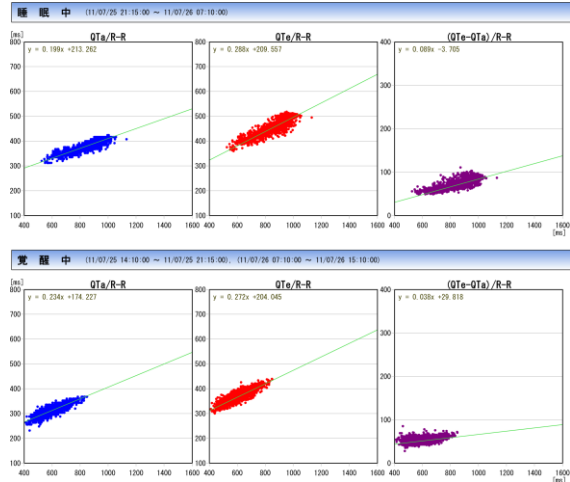


図3 LQT2の睡眠中と覚醒時のQT-RR関係
上段が睡眠中、下段が覚醒時のQT-RR関係
QTa: QRSからT波頂点までの時間、QTc: QRSからT波終末までの時間、R-R: 先行するRR間隔

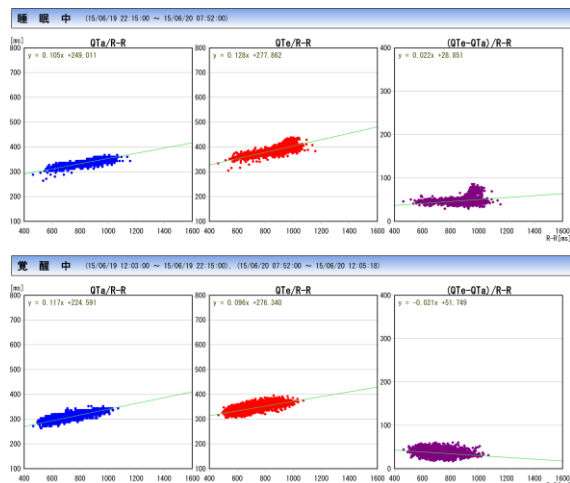


図4 LQT3の睡眠中と覚醒時のQT-RR関係
上段が睡眠中、下段が覚醒時のQT-RR関係
QTa: QRSからT波頂点までの時間、QTc: QRSからT波終末までの時間、R-R: 先行するRR間隔

3. LQT1での検討

症例の最も多かったLQT1での検討を行った。
症例の平均心拍数は 71.0 ± 5.7 、平均QT時間は 442.0 ± 39.0 msec、平均QTc時間は 480.1 ± 31.8 msec、最大QT時間は 536.8 ± 68.7 msec、最大QTc時間は 597.2 ± 56.5 msec、平均QTc-QTa

時間は 63.8 ± 11.6 msec、最大 QTe-QTa 時間は 112.6 ± 25.0 msec であった。(表 1)

	mean \pm SD
HR ave (/min)	71.0 ± 5.7
HR max (/min)	122.3 ± 18.0
HR min (/min)	49.4 ± 6.0
QTe ave (msec)	442.0 ± 39.0
QTe max (msec)	536.8 ± 68.7
QTe min (msec)	357.4 ± 37.8
QTec ave (msec)	480.1 ± 31.8
QTec max (msec)	597.2 ± 56.5
QTec min (msec)	418.5 ± 28.4
QTe-QTa ave (msec)	63.8 ± 11.6
QTe-QTa max (msec)	112.6 ± 25.0
QTe-QTa min (msec)	40.2 ± 10.4

表 1 LQT1 の平均結果

HR : 心拍数、QTe : QRS から T 波終末までの時間、QTc : QRS から T 波終末までの時間、QTa : QRS から T 波頂点までの時間、ave : 症例の平均時間の平均、max : 症例の最大時間の平均、min : 症例の最小時間の平均

	All day	Sleep	Awake
QTa/RR slope	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.05	0.15 ± 0.05
QTa/RR intercept	221.1 ± 36.4	244.5 ± 42.5	246.9 ± 48.4
QTe/RR slope	0.21 ± 0.05	0.19 ± 0.07	0.15 ± 0.07
QTe/RR intercept	265.5 ± 47.2	285.8 ± 57.3	304.0 ± 59.6
(QTe-QTa)/RR slope	0.02 ± 0.03	0.03 ± 0.03	0.01 ± 0.03
(QTe-QTa)/RR intercept	44.3 ± 21.9	41.3 ± 22.7	57.1 ± 23.1

表 2 LQT1 の睡眠中と覚醒時の比較

QTe : QRS から T 波終末までの時間、QTc : QRS から T 波終末までの時間、QTa : QRS から T 波頂点までの時間、slope : 直線の傾き、intercept : 直線の切片

LQT1 では睡眠中の QTe/RR の傾きの平均は 0.19 ± 0.07 であり、覚醒時の QTe/RR の傾きの平均 0.15 ± 0.07 と有意差はなかった。また睡眠中の QTe/RR の切片の平均は 285.8 ± 57.3 で、覚醒時の QTe/RR の切片の平均は 304.0 ± 59.6 と有意差はなかった。

D. 考察

LQTS では LQT1、LQT2、LQT3 のタイプにより睡眠中と覚醒時の QTe/RR に変化があることが推測された。LQT1 では睡眠、覚醒での QT-RR 関係はほぼ同一の直線上に存在し、心拍数の変動のみで QT 時間が変化することが示されたが、LQT3 では睡眠中と覚醒時での直線は別の動態をとり、睡眠時には QT がより延長するようにシフトすることが考えられた。

このことは睡眠中に LQT3 でより心室性不整脈や突然死が起こりやすい可能性が示唆された。しかし、本研究での LQT3 が少なく、LQT2、LQT3 の症例の蓄積を行い、さらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

LQTS に対するホルター心電図での QT-RR 関係を検討することは、LQT での夜間心事故発生を予測する一つの因子になることが推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. [Sumitomo N](#), Horigome H, Miura M, et al ; Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in infant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. **J Cardiol.** 2017;70(3):232-237
2. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 8 名), [Sumitomo N](#), (他 5 名): Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left

- Ventricular Non-compaction, **Heart Rhythm**. 2017;14(5):717-724
3. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, (他 25 名), Sumitomo N, (他 11 名); Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version. **Circ J**. 2017;81(4):581-612
 4. Hata H, Sumitomo N, Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. **Ann Thorac Surg**. 2017;103(5):e449-e451
 5. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, et al: CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. **Cardiol Young**. 2017; 27(8):1504-1521.
 6. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, (他 9 名), Sumitomo N, (他 7 名): Different responses to exercise between Andersen–Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2017; 0, 1-8
 7. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, et al: Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. **Circ J**. 2018;82(3):831-839.

[和文]

1. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他8名) : His東近傍の副伝導路に対しクライオアブレーションを行った3小児例. **Therapeutic Research** 2017; 38(10): 101-105

2. 学会発表

[国際学会]

1. Sumitomo N: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
2. Sumitomo N: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic

- Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
3. Sumitomo N: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in inFANT and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease) , 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
 4. Sumitomo N: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
 5. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, et al: Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. **Heart Rhythm** 2017, Chicago, USA, 2017.5.11
 6. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked Early Repolarization with Age in Boys, **Heart Rhythm** 2017, Chicago, USA, 2017.5.12
 7. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, et al: Characteristecs and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
 8. Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
 9. Sumitomo N, Shimizu W, Aonuma K, et al: What

factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12

10. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al :

Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18

11. Muraji S, Sumitomo N, Ichikawa R, Fukuhara J,

Ayusawa M : Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19

[国内学会]

1. 住友直方 : 小児の遺伝性不整脈、EP Expertカンファレンス、福岡、2017.4.15

2. 住友直方 : 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第18回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15

3. 住友直方 : 学校心臓検診のガイドラインについて、第61回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成29年度九州学校検診協議会(年次大会)、佐賀、2017.8.6

4. 住友直方 : CPVT、第32回犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19

5. 住友直方 : 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座2メディカルプロフェッショナルに伝えたい!心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17

6. 住友直方 : 成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第65回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29

7. 住友直方 : 学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3

8. 住友直方 : シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9

9. 牛ノ濱大也、住友直方 : シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9

10. 中村隆広、加藤雅崇、小森暁子、(他6名)、住友直方 : 成人期の術後フォロー四徴症の問題点とト

ランジション、第120回日本小児科学会、東京、2017.4.14

11. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、(他6名)、住友直方、深町大介、加藤真帆人: 進行性心臓伝導障害(PCCD)に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22

12. 小柳喬幸、今村知彦、中野茉莉恵、(他6名)、住友直方、(他6名): 当院でBerlin heartを装着した心筋症の2例、第79回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20

13. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他6名): 両側大腿静脈閉塞を伴うJatene術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会2017、札幌、2017.7.7

14. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方 : Fontan candidateにおけるVeno-Venous collateralに対するAmplatz Vascular Plug留置 遺残短絡を生じないためのデバイスサイズの検討、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7

15. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方 : 先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7

16. 小島拓朗、戸田紘一、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方 : 先天性心疾患術後急性期の循環動態評価における、心筋トロポニンIの有用性、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7

17. 杉谷 雄一郎、牛ノ濱 大也、佐川浩一、石川司朗、住友直方 : WPW症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8

18. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方 : 当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8

19. 春日美緒、佐藤里絵子、新井聡美、住友直方 : 新人看護師に対するOJTの有効性-内服薬の投与後の経胃管チューブの閉塞によるインシデントからの

- 考察、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
20. 小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方：肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション -インターベンションは予後を改善できているのか？-、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
21. 鈴木 博、住友直方、星野健司、江原英治、高橋一浩、吉永正夫：小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
22. 小柳喬幸、連 翔太、戸田紘一、小林俊樹、住友直方：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 169 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17
23. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 6 名)：学校心臓検診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
24. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 6 名)：永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
25. 長田洋資、住友直方、今村知彦、(他 11 名)：失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女児例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
26. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名)：Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
27. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 8 名)：極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
28. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
29. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 16 回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
30. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった、房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 51 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
31. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第 30 回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
32. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
33. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第 30 回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
34. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、(他 5 名)、住友直方、鈴木孝明、柘岡 歩、保土田健太郎、Hybrid stage 1 手技中の重大な問題 -合併症回避に向けての検討 - Severe troubles during Hybrid stage 1 - Discussion to avoid complications-、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
35. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、(他 5 名)、住友直方：開心術後に生じた閉塞上大静脈に対するカテーテルインターベンション -難治性乳糜胸水は改善したか？ - Catheter intervention for obstructed SVC after open heart surgery-Refractory chylothorax was improved-、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
36. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名)：Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった 1 例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
37. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 9 名)：小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation

- for pediatric AVNRT、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
38. 長田洋資、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名) : ECMO 管理下に施行した心臓カテーテル検査および治療 Cardiac catheterization and catheter intervention in pediatric patients supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
39. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方 : Norwood 型手術後の左肺動脈狭窄に対する早期ステント留置の中期予後 Early stent placement for post-operative severe left pulmonary artery stenosis in Norwood type operation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
40. 今村知彦、住友直方、連翔太、(他 9 名) : 小児に対する着用型自動除細動器 (WCD) の適応と問題点、第 10 回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12
41. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名) : 肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第 25 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10

G. 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

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

研究分担者 岩本眞理¹⁾

研究協力者 渡辺重朗²⁾

所 属 ¹⁾済生会横浜市東部病院、²⁾横浜市立大学附属病院

研究要旨

【目的】 遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定する。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。【対象と方法】 対象は遺伝性不整脈患児（20 歳未満）のホルター心電図検査と運動負荷心電図およびアドレナリン負荷テストを施行する。ホルター心電図記録からは昼覚醒時と夜間睡眠中の RR 間隔と QT の関係を解析する。運動負荷心電図では運動による QT の変化を解析する。【結果】 QT 延長症候群（LQTS）の 2 名の患児にたいしホルター心電図と運動負荷心電図を施行した。LQT1 では夜間睡眠時の QTc は覚醒時よりも短く、QT-RR 関係は slope 0.16 であった。LQT2 では昼間覚醒時より夜間睡眠中の QTc 延長が顕著で、QT-RR 関係は slope 0.25 と大きめであった。アドレナリン負荷では両者ともに QTc が延長した。運動負荷テストでは LQT1 で運動後に QTc 延長の増強を認めた。【結論】 LQTS でも、チャンネル異常の部位によって睡眠中の QTc のパターンは異なることが予測された。

A. 研究目的

若年者の原因不明の突然死の 41～48%は睡眠中に起きており、死亡後の遺伝学的検査で遺伝性不整脈の責任遺伝子が 21～26%に証明されている。遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定する。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。

B. 研究方法

対象は遺伝性不整脈患児（20 歳未満）にホルター心電図検査と運動負荷心電図と運動負荷心電図（トレッドミル検査）を施行し、以下の心電図指標を解析する。

ホルター心電計は ELA Medical SYNESCOPE Multichannel Version 3.10 を使用し、QT 間隔の自動計測後に、目視で QT 間隔を確認し補正した。QTc は Bazett 法 ($QTc = QT \text{ 間隔} / RR \text{ 間隔}^{1/2}$) にて施行した。

解析内容は 1) 24 時間心電図の RR と QT 時間を 1 拍毎に自動計測し、夜間睡眠中と昼覚醒時の QTc を比較する。

2) 24 時間心電図から QT 間隔と RR 間隔の関係: RR の変化にたいする QT 間隔の変化の式を求める。具体的には $QTc = (\text{slope } a) \times RR \text{ 間} + b$ (msec) で表す。Slope a の夜間睡眠中と昼間覚醒時を比較検討する。

3) 運動負荷心電図から、運動負荷による QTc の変化を解析する。

（倫理面への配慮）

ホルター心電図および運動負荷心電図は通常の診療で行われているもので、侵襲のない検査項目である。また解析データの個人情報も消去して保存する。

C. 研究結果

LQTS の 2 例にたいして検査を行った。1 例は LQT1 の 7 歳男児、もう 1 例は LQT2 の 7 歳男

児であった。2例ともに家族歴があるが、これまでに症状を呈していない例である。其々の結果は以下のとおりであった。

LQT1:

1) 夜間睡眠時の RR 間隔は平均 916ms (msec), SD 97ms, 最小値 597ms, 最大値 1103ms, で QTc は平均 410ms (msec), SD 9 ms, 最小値 338ms, 最大値 432ms。

昼間覚醒時の RR 間隔は平均 732ms (msec), SD 85ms, 最小値 538ms, 最大値 993ms, で QTc は平均 418ms (msec), SD 12ms, 最小値 341ms, 最大値 432ms であった。

2) QT 間隔と RR 間隔の関係 :

夜間睡眠時 $QTc = 0.165 * RR + 246$ (msec)

昼間覚醒時 $QTc = 0.178 * RR + 246$ (msec)

3) トレッドミルによる運動負荷心電図 : 運動負荷によって QTc 延長あり。負荷後 3 分で QTc 490ms と最大となった。

LQT2:

1) 夜間睡眠時の RR 間隔は平均 851ms (msec), SD 102ms, 最小値 526ms, 最大値 1086ms, で QTc は平均 440ms (msec), SD 15 ms, 最小値 335ms, 最大値 476ms。

昼間覚醒時の RR 間隔は平均 665ms (msec), SD 55ms, 最小値 525ms, 最大値 862ms, で QTc は平均 419ms (msec), SD 14ms, 最小値 327ms, 最大値 416ms であった。

2) QT 間隔と RR 間隔の関係 :

夜間睡眠時 $QTc = 0.246 * RR + 207$ (msec)

昼間覚醒時 $QTc = 0.107 * RR + 295$ (msec)

3) トレッドミルによる運動負荷心電図 : 運動負荷によって QTc 延長なし。

2例の比較 : LQT1 ではホルター心電図では睡眠中の特徴は明らかではなかったが、運動負荷心電図で運動後の QTc 延長が目立った。

LQT2 ではホルター心電図にて夜間睡眠中の QTc が長く、また RR 間隔との関連においては slope a が大きかった。

D. 考察

LQTS の中でも、チャンネル異常のタイプによって睡眠中の QTc のパターンは異なることが示唆された。

ホルター心電図と運動負荷心電図の組み合わせによって、自律神経による不整脈にたいする影響をより詳しく知ることができる可能性がある。

平成 29 年度は終夜睡眠ポリグラフの記録ができなかったため、次年度に施行し睡眠との関連について研究を進める。

E. 結論

LQTS でも、チャンネル異常の部位によって睡眠中の QTc のパターンは異なることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- Sumitomo N, Horigome H, Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T, Heartful Investigators. Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. *J Cardiol.* 2017;70(3):232-237.
- 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.

[和文]

- 正本雅斗, 鉾碓竜範, 岩本真理, 中野裕介, 渡辺重朗, 原 良紀, 伊藤秀一. チアノーゼ性心疾患に合併した肥厚性骨関節症の小児例. *横浜医学*, 2017; 68巻1-2号:23-27.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Iwamoto M, Yoshinaga M , Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N , Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Marked early Repolarization with age in boys. HEART RHYTHM 2017 ,Chicago Illinois, 2017.5
2. Iwamoto M, Yoshinaga M , Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N , Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Characteristics and reference values of Electrocardiographic findings in children and Adolescents. 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2017, 横浜, 2017.9

[国内学会]

1. 渡辺重朗、岩本真理、青木春香、正本雅斗、中野祐介、銚碯竜範. 二次性 QT 延長症候群により Torsade de pointe を認めた3例. 第22回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017.11
2. 柴田愛子、銚碯竜範、菅谷憲太、正本雅斗、鈴木彩代、中野裕介、渡辺重朗、伊藤秀一、岩本真理. 劇症型心筋炎後の完全房室ブロックと重症心不全に対し両心室ペースメーカーが有効であった1例、第365回小児科学会神奈川県地方会、横浜、2017.

G. 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

小児期不整脈の予後に関する研究

研究分担者 野村裕一
所 属 鹿児島市立病院

研究要旨

【目的】学校心臓検診で診断される小児期不整脈である心室期外収縮（VPC）の予後を調査する。

【対象と方法】対象は 2001 年から 2015 年の鹿児島市学校心臓検診を受けた小学 1 年生 81,844 人と中学 1 年生 88,244 人とした。対象から後方視的に学校心臓検診で初めて心室期外収縮を診断された学童の予後の調査を行った。予後は心臓検診後に紹介された小児心臓専門施設から情報を得た。

【結果】VPC は小学 1 年生の 133 名（0.16%）に認め、中学 1 年生の 270 名（0.31%）に認めた。心臓検診の心電図（10 秒間）で 1.8 ± 1.5 個の VPC を認め、43 例（11%）が 2 段脈もしくは 3 段脈を呈しており、3 例で連発を認めた。165 例の予後情報が得られ、55 例（33%）で VPC が消失し改善と判断され、91 例（55%）が不変だった。10 例（6%）が連発の増加や short run（7 例）を、3 例が心室頻拍をきたし、計 10 例（6%）が悪化していた。VPC の悪化の予後には心臓検診の心電図における心拍数や QRS 幅は関連しなかった。心臓検診心電図における VPC 数（/10 秒）は悪化群で有意に多かった（悪化群、 4.3 ± 2.6 、悪化しなかった群、 1.8 ± 1.4 、 $p < 0.0001$ ）。VPC 患者の悪化する予後は心臓検診心電図での VPC 数で予測可能であり、小学 1 年生での Cut-off 値は 4 個以上であり、感度 75%、特異度 85%だった。中学 1 年生での Cut-off 値は 3 個以上であり、感度 80%、特異度 80%だった。【結論】学校心臓検診で診断される VPC の予後は一般的に良好であったが、一部に悪化する例もあった。学校心臓検診心電図で VPC 数が多い場合は注意深い経過観察が重要である。

A. 研究目的

心室期外収縮（VPC）の予後は、構造異常がなければ良好であると考えられているが、詳細は解明されていない。学校心臓検診では基礎疾患がなく VPC を初めて診断される学童がおり、その予後は明確ではない。健常者の VPC 頻度とその予後を調査する目的で学校心臓検診における VPC の頻度と予後を調査した。

B. 研究方法

対象は 2001 年から 2015 年の鹿児島市学校心臓検診を受けた小学 1 年生および中学 1 年生とした。対象から後方視的に学校心臓検診で初めて VPC を診断された学童の予後の調査を行った。基礎疾患のある場合や既に管理されている

例は除外して検討した。VPC と診断された例の予後は心臓検診後に紹介された各小児心臓専門施設のカルテ情報を後方視的に収集した。

予後は VPC が消失して定期検査を終了した場合を軽快と定義し、VPC が持続し、経過観察を継続している場合を不変と定義した。連発の出現や悪化、心室頻拍（VT）をきたした場合を悪化と定義した。これらの予後の判定は、ホルター心電図や運動負荷心電図結果をもとに判断された。

（倫理面への配慮）

本研究は鹿児島市立病院倫理委員会で承認され、研究概要は鹿児島市立病院ホームページで案内した。

C. 研究結果

対象は小学1年生が81,844人で中学1年生が88,244人だった。VPCは小学1年生の133名で診断され、中学1年生の270名においても診断された。各年度で多少の増減はあるが、小学1年生は0.09%から0.28%の頻度であり、平均0.16%、576人に1人の頻度だった。中学1年生は0.21%から0.41%の頻度であり、平均0.31%、315人に1人の頻度だった。男女比は小学1年生が58/65で中学1年生が140/130と大きな偏りはなかった。

VPCは心臓検診の心電図(10秒間)で、小学1年は 1.8 ± 1.5 個、中学1年は 1.7 ± 1.5 個認められた。VPC数は1-3個の場合がほとんどであり、小学1年生で88%、中学1年生で89%だった。VPCのパターンは小学生はRBBBパターンが54%と多く、LBBBパターンは41%であったが、中学生はLBBBパターンが57%と多くなっていた。これらのVPCは下方軸がほとんどであった。小学1年の14例(10%)、中学1年の29例(10%)が2段脈もしくは3段脈を呈しており、小学1年の1例と中学1年の2例で連発を認めていた。

小学1年の59例と中学1年の106例、合計165例の予後情報が得られた。小学1年の27例(46%)でVPCが消失し改善と判断され、28例(47%)が不変だった。4例(7%)が連発の増加があり、悪化と判定された。中学1年は31例(29%)が改善と判断され、69例(65%)が不変だった。6例(6%)が悪化と判定された。

悪化した小学1年の4例の心臓検診心電図ではVPC数は2-8個で、VPCパターンは4例ともCLBBBパターンだった。3例が2・3段脈であり、1例に連発を認めた。悪化した中学1年の6例の中の1例は心臓検診心電図では不整脈はなく、校医の診察で不整脈を指摘されスクリーニングされ、VPCが診断された。経過中にVTがあり、その後カテーテル治療が行われた。残り5例の心臓検診心電図ではVPC数は1-7個で、VPCパターンは5例ともCLBBBパターンだった。3例が2・3段脈であり、2例に連発を認め

た。2段脈の1例と3段脈の1例が経過中にVTを認め、カテーテル治療が行われた。

VPCの悪化の予後には心臓検診の心電図における心拍数やQRS幅は関連しなかった。心臓検診心電図におけるVPC数(/10秒)は悪化群で有意に多かった(小学1年;悪化群 vs. 悪化しなかった群、 4.7 ± 2.2 vs. 2.2 ± 1.6 , $p=0.006$ 、中学1年; 4.6 ± 2.6 vs. 1.9 ± 1.2 , $p=0.002$)。また、2/3段脈の例は悪化群に有意に多く(小学1年;75% vs. 13%, $p=0.013$ 、中学1年;60% vs. 8%, $p=0.008$)、連発の有る例も悪化群に多く、中学生では有意差を認めた(小学1年;25% vs. 0%, $p=0.068$ 、中学1年;40% vs. 0%, $p=0.002$)。VPC患者の悪化する予後は心臓検診心電図でのVPC数で予測可能であり、小学1年生でのAUCは0.894(95%信頼区間;0.792-0.995)であり、Cut-off値を4個以上とすると感度75%、特異度85%だった。中学1年生でのAUCは0.831(95%信頼区間;0.596-1.000)であり、Cut-off値を3個以上とすると、感度80%、特異度80%だった。全例におけるAUCは0.864(95%信頼区間;0.721-1.000)であり、Cut-off値を3個以上とすると、感度89%、特異度77%だった。

D. 考察

これまでにも学校心臓検診のデータを用いたVPCの頻度は報告されている。Hosakiら(Acta Paediatr Jpn)は小学1年および中学1年のVPCの頻度をそれぞれ0.29%および0.46%と報告し、長嶋(小児科診療)は0.19%および0.35%、また長嶋ら(小児不整脈)は0.28%および0.50%だった。これらの報告に較べて今回の検討におけるVPCの頻度は低かったが、今回の検討で基礎疾患や管理中の例を除外しているためと考えられた。

心臓検診の心電図は記録時間が基本的に10秒と短いため、VPC数が少ない場合はそのパターンの解析も不可能になる等の問題点もある。しかし、今回の検討では、スクリーニングとして有用であることが示された。また、管理方針

の情報としても有用であることも示された。ただ、記録時間が短いことから VPC を心電図だけではスクリーニングできなかつた事例もあり、学校医の診察も重要と考えられた。

E. 結論

心臓検診で診断される VPC は小学 1 年の 576 人に 1 人であり、中学 1 年の 315 人に 1 人だった。VT が出現する頻度は中学 1 年の 29,415 人に 1 人だった。多くは予後良好であるが、一部に悪化し連発や VT をきたす例があつた。心臓検診心電図で VPC 数が多い場合には注意深い経過観察が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

なし

[和文]

なし

2. 学会発表

[国際学会]

なし

[国内学会]

1. Nomura Y, Yoshinaga M, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M. Prognosis of patients with ventricular premature contraction diagnosed in the school-based cardiovascular screening. 第 82 回日本循環器学会総会 2018.3.20-22 (大阪)
2. 吉永正夫、牛ノ濱大也、大野聖子、野村裕一. 健康乳児および QT 延長症候群(LQTS)乳児の睡眠中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 日

G. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
<u>住友直方</u>		加藤貴雄、 住友直方	実力心電図— 「読める」のそ の先に	一般社団 法人日本 不整脈心 電学会	東京	2018	
<u>住友直方</u>	不整脈	猿田享男、 北村惣一郎	1336専門家によ る私の治療、 2017-18年度版	日本医事 新報社	東京	2017	1580-15 83
<u>大野聖子</u>	不整脈症候群の 遺伝子解析によ る診断と治療へ の活用	池田隆徳	Medical Practice	文光堂	東京	2017	989-993
<u>大野聖子</u>	QT 延長症候群 — QT 時間だけ では決められな い	池田隆徳	循環器ジャーナ ル 心電図診断 スキルアップ	医学書院	東京	2017	327-335

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
Saito A, <u>Ohno S</u> , Nuruki N, <u>Nomura Y</u> , Horie M, <u>Yoshinaga M</u> .	Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations.	J Arrhythmia			In press
Sonoda K, <u>Ohno S</u> , Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, Horie M.	Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome.	Heart Rhythm			In press
Ozawa J, <u>Ohno S</u> , Saito H, Saitoh A, Matsuura H, Horie M.	A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects	Heart Rhythm Case Reports			In press
Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, <u>Ohno S</u> .	A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1.	J Cardiol			In press
<u>Yoshinaga M</u> , Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, <u>Ohno S</u> , Ogata H.	Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome.	Circ J			accepted

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M</u>	Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents	Circ J	82(3)	831-839	2018
Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, <u>Ohno S.</u>	Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome.	J Cardiol	71	401-408	2018
Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, <u>Yoshinaga M</u> , 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	10(4)	pii: e004645	2017
Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, <u>Horigome H</u> , Aonuma K, Kawakami Y	Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography	J Am Soc Echocardiogr	30(12)	1203-1213	2017
Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, <u>Horigome H</u> , Aonuma K	Effects of Catheter Ablation Targeting the Trigger Beats in Inherited Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	JACC: Clinical Electrophysiology	3(9)	1062-1063	2017
Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, <u>Horigome H</u> , Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group	Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial	BMJ Open	7(8)	e016597 (7 pages)	2017
Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, <u>Horigome H</u> , Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group	The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan	J Matern Fetal Neonatal Med		Epub ahead of print	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, <u>Horigome H</u>	Prenatal Diagnosis of Atrioventricular Block and QT Interval Prolongation by Fetal Magnetocardiography in a Fetus with Trisomy 18 and SCN5A R1193Q Variant	Case Rep Pediatri	2017	6570465 (3 pages)	2017
<u>Sumitomo N</u> , <u>Horigome H</u> , Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, <u>Iwamoto M</u> , Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T	Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL)	J Cardiol	70(3)	232-237	2017
Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, <u>Sumitomo N</u> , Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K	Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015)	Circ J	81(4)	581-612	2017
<u>堀米仁志</u> 、 <u>吉永正夫</u>	乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較	循環器専門医	26	64-69	2018
加藤愛章、 <u>堀米仁志</u>	新生児医療 最新トピック NEXT (no.11) 胎児心磁図	Neonatal Care	31(2)	152	2018
<u>吉永正夫</u>	学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会(心臓部門)の報告	鹿児島県医師会報	796 (10)	31-32	2017
野崎良寛、 <u>堀米仁志</u>	【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際	Fetal & Neonatal Medicine	9(2)	68-72	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>堀米仁志</u>	手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義 (Meaning of Sympathectomy for Patients with Palmar Hyperhidrosis and Congenital Long QT Syndrome)	日本小児循環器学会雑誌	33(4)	332-334	2017
林 立申、 <u>堀米仁志</u>	【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に	周産期医学	47(4)	495-500	2017
<u>住友直方</u>	不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ	小児科診療	80(1)	99-105	2017
<u>岩本真理</u>	12 誘導心電図でここまで読みたい不整脈	日本小児循環器学会雑誌	33(2)	111-119	2017
<u>岩本真理</u>	【小児循環器のファーストタッチから専門診療へ】不整脈	小児科診療	80	61-67	2017