

小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 住友直方 埼玉医科大学 国際医療センター 小児心臓科 特任教授

先天性LQTSの全国多施設登録による早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証する研究の一環として、過去に日本大学附属板橋病院小児科で経過観察していた症例と、埼玉医科大学 国際医療センター 小児心臓科で経過観察中の患者背景を検討した。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS)は運動、水泳、大きな音などが原因となり、失神発作や心室細動などを生じ、突然死の原因となる遺伝性不整脈である。主な原因遺伝子は *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* など K チャネル、Na チャネルの gain of function であるが、原因遺伝子の不明の LQTS、上記以外の LQTS も少なからず存在し、小児では、生涯にわたる治療、管理が必要になるため、どのような症例に薬剤治療を行うのか、どのような症例に非薬物治療を行うのか、その予後はどうなのか、などまだ検討すべき課題が多い。そこで、過去に日本大学附属板橋病院小児科で経過観察していた症例と、埼玉医科大学 国際医療センター 小児心臓科で経過観察中の患者背景を検討した。

B. 研究方法

家族歴、失神歴、学校心臓検診などにより先天性 QT 延長症候群(LQTS)が疑われ遺伝子診断を行なった症例で、遺伝子変異が確定され、LQT 型が確定された症例 64 例を対象とした。(Andersen-Tawil 症候群、Timothy 症候群を含む)

C. 結果

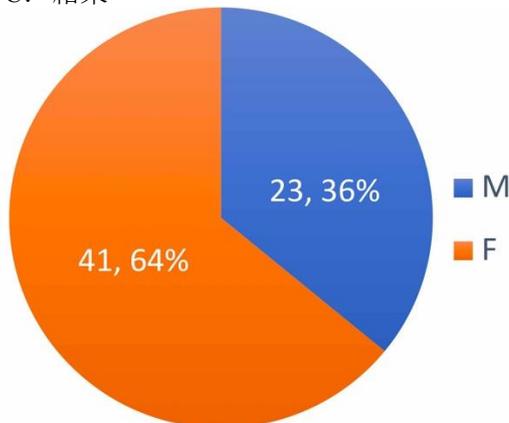


図1 性別  
性別は男：女（26：41）（図1）と女性が約2倍で

あり、有意に女性が多かった。発症時年齢は  $14.7 \pm 15.2$  歳、現在の年齢  $26.4 \pm 17.5$  で平均 12 年の経過観察期間であった。遺伝子型は LQT1 が 44 例 (69%) と圧倒的に多く、ついで LQT2 11 例 (17%)、LQT3 3 例 (5%)、LQT7 2 例、LQT8 1 例、LQT1+2 1 例、LQT1+3 2 例と compound mutation も 3 例に認めた。(図2)

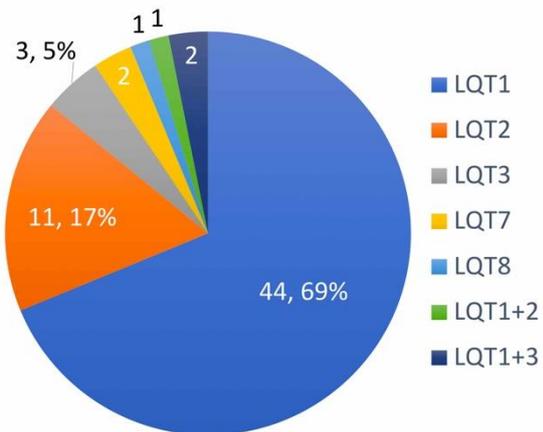


図2 遺伝子型

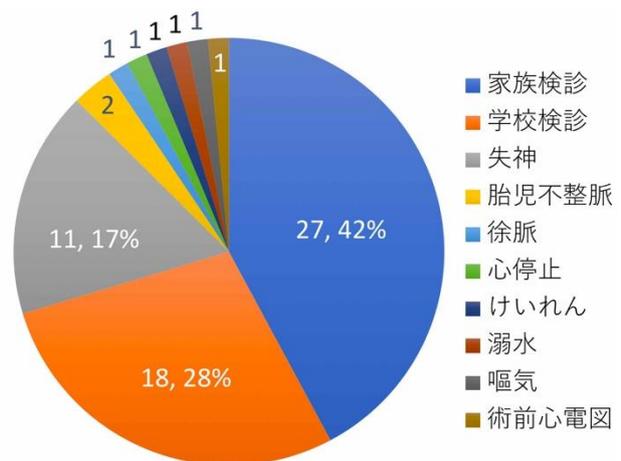


図3 発見の動機

発見の動機では家族検診が 27 例 (42%) と最も多く、ついで学校心臓検診 18 例 (28%)、失神 11 例 (17%)、胎児不整脈 2 例、それ以外では徐脈、心

停止、痙攣、溺水、嘔気、術前心電図がそれぞれ1例であった。(図3)

#### E. 結論

関東の小児例では、女性が多く、LQT1が多く、家族検診、学校検診で発見されるLQTSが多かった。今後、これらの症例の予後に与える影響を検討したい。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, **Sumitomo N**, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M: Multivariate analysis of T-U wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations, *Ann Noninv Electrocardiol*, 2020 May;25(3):e12721.
2. Imamura T, **Sumitomo N**, Muraji S, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida I, Nagashima M, Makiyama T, Yoshinaga M: Impact of the T-wave characteristics on distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from healthy children, *Int J Cardiol*, 2020 Jan 15;323:168-174
3. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, **Sumitomo N**, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M: Genetic Background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J*. 2020;84(11):2124-2126.
4. Suzuki H, Horie M, Ozawa J, **Sumitomo N**, Ohno S, Hoshino K, Ehara E, Takahashi K, Maeda Y, Yoshinaga M, Tateno S, Takagi J, Doi S, Hoshina S, Sato I, Ishikawa T, Makita N, Chinushi M, Akazawa K, Nagashima M. Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents. *Europace*. 2021 Jun 28; euab097.
5. Yodogawa K, Aiba T, **Sumitomo N**, Yamamoto T, Murata H, Iwasaki YK, Kokubo Y, Shimizu W. Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring: A multicenter cross-sectional study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021 Sep;26(5):e12878.
6. Taki M, Muraji S, Mori H, Nabeshima T, Toda K, Iwamoto Y, Masutani S, Kojima T, Yoshida S, Kobayashi T, **Sumitomo N**: Efficacy of a subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in a child with early repolarization syndrome, *Int Heart J*, 2021 Jul 30;62(4):919-923.
7. Nogami A, Kurita T, Abe H, Ando K, Ishikawa T, Imai K, Usui A, Okishige K, Kusano K, Kumagai K, Goya M, Kobayashi Y, Shimizu A, Shimizu W, Shoda M, **Sumitomo N**, Seo Y, Takahashi A, Tada H, Naito S, Nakazato Y, Nishimura T, Nitta T, Niwano S, Hagiwara N, Murakawa Y, Yamane T, Aiba T, Inoue K, Iwasaki Y, Inden Y, Uno K, Ogano M, Kimura M, Sakamoto SI, Sasaki S, Satomi K, Shiga T, Suzuki T, Sekiguchi Y, Soejima K, Takagi M, Chinushi M, Nishi N, Noda T, Hachiya H, Mitsuno M, Mitsuhashi T, Miyauchi Y, Miyazaki A, Morimoto T, Yamasaki H, Aizawa Y, Ohe T, Kimura T, Tanemoto K, Tsutsui H, Mitamura H; CORRIGENDUM: JCS/JHRS 2019 Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. JCS/JHRS Joint Working Group. *Circ J*. 2021;85(9):1692-1700.
8. 小野克重、岩崎雄樹、清水 渉、赤尾昌治、池田

隆徳、石井邦明、因田恭也、草野研吾、小林義典、是恒之宏、笹野哲郎、住友直方、高橋尚彦、庭野慎一、萩原誠久、久留一郎、古川哲史、本莊晴朗、丸山 徹、村川裕二、矢坂正弘、渡邊英一、相庭武司、網野真理、伊藤英樹、小川 尚、奥村恭男、神谷千津子、岸原 淳、小谷英太郎、小松 隆、坂本裕資、里見和浩、志賀 剛、篠原徹二、鈴木 敦、鈴木信也、関口幸夫、永瀬 聡、速水紀幸、原田将英、藤野紀之、牧山 武、丸山光紀、三明淳一郎、連 翔太、村田広茂、森田典成、横式尚司、吉岡公一郎、淀川顕司、井上 博、奥村 謙、木村 剛、筒井裕之:2020 年改訂版『不整脈薬物治療ガイドライン』JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン, 2020.3.13、99-101, 106-113, 124, [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Ono.pdf)

2. 学会発表

1. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Session Title: SCD 2, ICD Implantations in Children,

The 12<sup>th</sup> Korean Heart Rhythm Society, Seoul(Web), 2020.11.21

2. Naokata Sumitomo: Invited Lecture, Current Topics of Brugada Syndrome in Children, In Pediatric: Approach to Complex Arrhythmias in Ped & CHD, The 13<sup>th</sup> Scientific Session of the Korean Heart Rhythm Society, Web, 2021.6.5
3. Naokata Sumitomo: Channelopathy in Pediatrics - from Fetus to Adolescence, in VT in Pediatrics and ACHD, THRS 2022 Electrophysiology in Post-Pandemic Era, Web 2022.3.20
4. 住友直方: Diagnosis and management of inherited arrhythmias in children, Symposium 2: Diagnosis and management for Primary Inherited Arrhythmia and Cardiomyopathy, 第67回日本不整脈心電学会学術大会, Web, 2021.7.1

- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。) なし