

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591570

研究課題名(和文) 学校心臓病検診における新規致死性不整脈のリスクの検討

研究課題名(英文) Risk of new lethal arrhythmia in School-based Electrocardiographic Screening Programs

研究代表者

鈴木 博 (Suzuki, Hiroshi)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：00401737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：QT短縮症候群は心電図でのQT間隔の短縮が特徴で、若年突然死の原因となる。しかし学校心臓検診での抽出基準はない。中1 13948名中QT間隔が短い0.25パーセンタイルとなる34名中30名に検査し、経過観察した。平均観察期間は2.1年。5名に若年突然死の家族歴があり、1名に運動負荷で心室頻拍を認めた。経過観察中3名が失神、1名はてんかん、2名は神経調節性失神と診断した。2名に遺伝子検査を行ったが、遺伝子異常はなかった。30名中12名が2013年のQT短縮症候群診断基準を満たしたが、うち7名は経過中QT間隔が正常化した。この診断基準を小児・思春期に適応するかは、さらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Short QT Syndrome (SQTS) is characterized by a short QT interval (QTI) and is a cause of sudden death at premature age. QTI were measured in 13948 subjects 12-13 years old in a school-based ECG screening program. 30 subjects with QTI below the 0.25th percentile of the total subjects, were enrolled. We conducted further examination. The mean follow-up period was 2.1 years. 12 of 30 met the SQTS diagnostic criterion proposed in 2013. 5 subjects had a family history of premature sudden death. One was observed with ventricular tachycardia. 3 had an episode of syncope during follow-up period. Among them, one was diagnosed with epilepsy, while the others were diagnosed with neurally mediated syncope. 7 of 12 who met the SQTS diagnostic criterion were observed with normal QTI during follow-up period. Genetic analysis for SQTS genes, did not show any mutations in two subjects. The criteria might overdiagnose SQTS in adolescent population.

研究分野：小児循環器

キーワード：学校心臓検診 致死性不整脈 若年突然死

## 1. 研究開始当初の背景

学校心臓検診は、学校保健安全法、学校保健安全法施行規則により、心疾患の早期発見と管理を目的に行われている。近年では、心臓突然死の原因となる心筋疾患や不整脈の診断が重要となっている。小、中、高校生が対象であり、心電図は小1、中1、高1に義務付けられている。学校心臓検診には心電図の抽出ガイドラインがあり、診断の精度向上と地域格差是正が図られている。医学の進歩に伴う新たな知見を取り入れ、常に改定が求められる。

QT 短縮と早期再分極は、以前は異常として捉えられていなかった心電図所見である。しかし近年、致死性不整脈と関連することが明らかになった。

QT 短縮は心電図での QT 間隔が短いことで、QT 短縮症候群の最も重要な特徴である。同症候群は西暦 2000 年にはじめて報告された遺伝性の致死的不整脈である。再分極の不均一な短縮が機序となり、心房細動、心室頻拍や心室細動が引き起こされ、若年突然死の原因となる。現在までに心筋イオンチャンネルに関連する遺伝子異常が複数報告されているが、遺伝子異常が同定されない例も多い。広く認められた QT 短縮症候群の診断基準は未だない。成人検診における QT 短縮者の致死的不整脈リスクの後ろ向きコホート研究はあるが、若年者一般集団の検診の検討は見当たらない。

早期再分極は心電図の J 点(QRS と ST の接合部)の上昇のことで、心筋の貫壁性の再分極不均一を表すと推察されている。以前は良性所見と考えられていたが、特発性心室細動の 31%に認める心電図所見として注目され始め、引き続き早期再分極を伴う特発性心室細動が発症や治療反応に特徴があること、遺伝性が報告され、早期再分極症候群として認められつつある。しかし遺伝子異常は未報告である。また一般成人においても早期再分極が心臓死亡の予測因子であること、スポーツ競技者の心停止、突然死との関連が示された。特に一般成人においては、

下壁誘導(II,III,aVF)の早期再分極が予後因子と報告された。しかし小児期の早期再分極の報告はわずかであり、その頻度や意義は十分に明らかになっていない。

QT 短縮症候群に高頻度で早期再分極が合併していることが日本を中心として最近報告された。その中の早期再分極を合併した QT 短縮症候群患者は、不整脈イベントが多いことが示された。

以上のことから、学校心臓検診における QT 短縮と早期再分極の病的意義を明らかにし、抽出する統一した基準とその取扱いのエビデンスが強く求められている。

## 2. 研究の目的

学校心臓病検診での、

- (1) QT 短縮と早期再分極の頻度を調査する。
- (2) QT 短縮者や早期再分極者を抽出、精査し前向きな観察を行い、致死的不整脈リスクと特徴を評価する。

- (3) 早期再分極者を抽出、精査し前向きな観察を行い、致死的不整脈リスクと特徴を評価する。

以上と既報の QT 短縮症候群、早期再分極症候群の情報をもとに、QT 短縮と早期再分極の抽出基準策定のための資料を作成する。

## 3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院倫理委員会の承認を受け以下の通り実施した。

- (1) QT 短縮と早期再分極の頻度と両者の合併率

新潟市学校心臓検診を受けた小・中学生を対象として QT 短縮者と早期再分極者の頻度を調査した。QT 短縮は QTc (Bazett 補正) < 350ms、早期再分極者は I, aVF または V6 誘導において J 点が基線 0.1mV 以上の上昇を認めた者と定義した。

- (2) QT 短縮者の精査と前向きに経過観察

QTc (Bazett 補正)が短い 0.25 パーセンタイルを対象として、家族歴、既往歴の聴取、24 時間心電図、トレッドミル運動負荷心電図、顔面浸水負荷心電図、心エコー、血液検査を行った。その後年1回の経過観察を行った。

(3) 早期再分極者の精査と前向きに経過観察 I, aVF または V6 誘導において J 点が基線 0.1mV 以上の上昇を認めた者を対象として前述の QT 短縮者と同様に行う。

#### 4. 研究成果

##### (1) QT 短縮と早期再分極の頻度と両者の合併率

新潟市学校心臓検診で無作為に抽出した小1 1446 名と中1 1503 名における、QT 短縮者の頻度は小1では、男女とも 1.0%であり、中1でも男女とも 0.8%であり、小1と中1で頻度に有意差なく、頻度に性差もなかった。早期再分極者の頻度は、小1では男子 2.3%、女子 1.7%であり、中1では男子 6.5% 女子 2.7%であった。小1では頻度に性差なく、中1では男子が女子に比し有意に頻度が高かった。男子では中1が小1に比し有意に頻度が高く、女子では小1と中1で頻度の差なかった。さらに早期再分極者における QT 短縮者の頻度を表1に示す。小1では、早期再分極者が少なく、0であった。非早期再分極者と比しても頻度が高くなかった。一方中1では、早期再分極者は非早期再分極者に比して QT 短縮者の頻度は高かった。

表1 早期再分極者における QT 短縮の頻度

学年		小1		中1	
早期再分極		+	-	+	-
(人数)		29	1417	72	1431
QT 短縮の頻度 (%)	<350*	0	1.1	1.4	0.8
	<330*	0	0.07	0	0

\*QTc (Bazett 補正)の値

表2 QT 短縮者における早期再分極の頻度

学年	小1		中1	
	QT 短縮*	+	-	+
(人数)	0	1446	50	1453
早期再分極の頻度 (%)	0	2.0	8.0	4.7

\*QT 短縮者: QTc (Bazett 補正) < 360

また表2に QT 短縮者における早期再分極の頻度を示す。小1では QT 短縮者がいなかった。中1では、QT 短縮者は非 QT 短縮者に比し高頻度で早期再分極を認めた。

##### (2) QT 短縮者の精査と前向きに経過観察

中1 13948 名中で QTc (Bazett 補正)が短い 0.25 パーセンタイルとなる 34 名のうちに精査を受けた 30 名(88%)を対象とした。平均観察期間は、2.1 年(1-5年)、1 次検診での心拍数は平均 64.7/分 (50-90/分)、QTc は平均 332ms (294 ~ 352)であった。心エコーで異常を認めるものはいなかった。血液検査で電解質等に異常を認めるものはなく、2 次性の QT 短縮は否定された。1名女子がトレッドミル運動負荷心電図で非持続性心室頻拍を認めた。顔面浸水負荷心電図で心室性不整脈を認める者はなかった。一方 40 歳未満の若年突然死の家族歴を持つものが 5 名(17%)いた。うち 3 名が睡眠中、1名が夕食後の突然死であった。さらに経過観察中 3 名が失神し(10%)、うち 2 名は若年突然死の家族歴(父、父方祖父)を併せ持っていた。いずれも神経学的後遺症は残さなかった。失神した 3 名には、さらに失神の精査(脳波、MRI、起立負荷試験、1名には電気生理学検査)を行い、1名はてんかん、他の 2 名は神経調節性失神と診断した。突然死の家族歴がある 2 名に遺伝子検査を行ったが、既知の遺伝子異常はなかった。

2013 年に Expert consensus report で QT 短縮症候群の診断基準が示された。それによると、1) QTc 330ms または 2) QTc 360ms かつ以下の一つ以上を認めるもの; 原因となる遺伝子異常がある。心室頻拍・心室細動の

既往(他に原因となる心疾患がない)。QT短縮症候群の家族歴。40歳以下の突然死の家族歴。これに従うと、今回の30例中12例がQT短縮症候群と診断された。さらにこの12例中7例が経過中にQTが正常化(QTc 360)した。成人で報告されているより高頻度でQT短縮症候群と診断され、そのうちの一部は正常化することより、この診断基準を小児から思春期に適応するかは、さらなる検討が必要と考えられた。

新潟市以外ではあったが、研究期間内に、学校心臓検診を契機に発見され、遺伝子診断が確定したQT短縮症候群1型があった。現在の学校心臓検診抽出ガイドラインでは、見逃され、QT短縮の抽出基準の必要性を示す症例であった。

(3) 早期再分極の精査と前向きに経過観察  
対象者が多い為、QT短縮者と同様の精査、経過観察を行うことは困難であった。しかし経過期間中に報告された新潟市内の小中学生の心肺停止例で事故前の学校心臓検診で早期再分極を認めた者はいなかった。

#### <引用文献>

Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: Executive Summary: HRS/EHRA/APHRS Expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2013; 10: 1932-63.

Suzuki H, Hoshina S, Ozawa J, Sato A, Minamino T, Aizawa Y, Saitoh A. A boy with short QT syndrome who was diagnosed by screening for heart disease. Pediatr Int. 2014; 56: 774-6.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H,

Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Pediatric cohort with long QT syndrome-KCNH2 mutation carriers present late onset but severe symptoms. Circ J. 2016;80: 696-702. (査読有)

DOI: 1253/circj.CJ-15-0933

Suzuki H, Hoshina S, Ozawa J, Sato A, Minamino T, Aizawa Y, Saitoh A. A boy with short QT syndrome who was diagnosed by screening for heart disease. Pediatr Int. 2014; 56: 774-6. (査読有)

DOI: 10.1111/ped.12308.

Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano K, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, N Tadashi, Irie T, Hasegawa K, Noda T, Kamakura S, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y. Electrical Storm in Patients with Brugada syndrome is Associated with Early Repolarization. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014; 7: 1122-8. (査読有)  
DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001806.

星名 哲, 鈴木 博, 羽二生尚訓, 渡辺健一, 齋藤昭彦. 学校検診におけるQT短縮例の検討. 新潟医学会雑誌 2013; 127: 681-688. (査読無)

Sato A, Chinushi M, Suzuki H, Numano F, Hanyu T, Iijima K, Watanabe H, Furushima H. Long QT syndrome with nocturnal cardiac events caused by a KCNH2 missense mutation (G604S). Intern Med. 2012; 51: 1857-60. (査読有)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/51/14/51\\_51.7494/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/51/14/51_51.7494/_article)

[学会発表](計3件)

鈴木 博, 星名 哲, 渡辺健一, 伊藤裕貴, 羽二生尚訓, 齋藤昭彦. 学校心臓病検診で抽出されたQT短縮者の経過. 第50回 日本小児循環器学会総会・学術集会 2014年7月3～5日 岡山コンベンションセンター (岡山県・岡山市)

鈴木 博, 星名 哲, 伊藤裕貴, 渡辺健一, 羽二生尚訓, 齋藤昭彦. QT短縮症候群におけるキニジン投与効果. 第18回日本小児心電学会 2013年11月29～30日 宮崎県医師会館 (宮崎県・宮崎市)

Suzuki H, Hoshina S, et al. Lethal arrhythmic risk of short QT interval in school health examination. 第77回 日本循環器学会学術集会 2013年3月15～17日 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計 2件)

鈴木博 他、診断と治療社、小児の症候群、2016、416 (p165～p165)

鈴木博 他、科学評論社、循環器疾患と分子遺伝学、2015、114 (p338～p344)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

無

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 博 (SUZUKI, Hiroshi)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授  
研究者番号：00401737

(2)研究分担者

星名 哲 (HOSHINA, Satoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・助教  
研究者番号：80444165

(3)連携研究者