

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07765

研究課題名（和文）胎児QT延長症候群の非侵襲的な早期診断法確立のための研究

研究課題名（英文）Development of a non-invasive early diagnosis method for fetal long QT syndrome

研究代表者

加藤 愛章（Kato, Yoshiaki）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：90635608

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：胎児QT延長症候群の早期診断法を確立するための研究を行った。QT延長症候群の母体の胎児33例を対象として胎児心磁図を記録し、それに引き続く早期新生児期は26例の新生児を対象として心電図を連日記録し、QT間隔を計測しその特徴を検討した。また、胎児心エコーでQT延長を診断するため、パルスドプラー法、Speckle tracking法を用いたパラメータの基礎的なデータの検討を行った。今回の検討において、胎児～早期新生児期では、日齢1の心電図でQT延長が最も顕在化しやすいことが示唆された。胎児心エコーでの診断法についての有効性を示すことはできなかったが、今後も、症例を集積し検討していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性QT延長症候群は代表的な遺伝性不整脈で、一部では胎児期に発症し致死的な経過をとるが、臨床経過、心電学的な特徴は未だ不明な点が多い。有効な胎児治療を行うために、正確な診断が必要だが、胎児においては通常的心電図を用いることができず、診断自体が難しい。胎児心磁図による診断が行われているが、使用できる施設は限られている。そのため、より一般的に普及している医療機器での診断法の開発が期待されている。胎児～新生児期の特徴を明らかにし、心エコーなどで診断ができるようになれば、致死的な胎児・新生児発症の先天性QT延長症候群の予後を改善に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：We conducted a study to establish diagnostic methods for early diagnosis of fetal long QT syndrome (LQTS). We studied the changes in the QT interval and its characteristics by recording fetal magnetocardiograms in fetuses whose mothers had LQTS, and electrocardiograms in the early neonatal period. We also studied the basic data of parameters using pulsed Doppler and Speckle tracking methods to diagnose LQTS by fetal echocardiography. Our results suggested that during fetal to early neonatal period, QT prolongation is most apparent in the second-day-of-life electrocardiogram. We could not validate the diagnostic method with fetal echocardiography in this study, and we would like to continue the study with more cases in the future.

研究分野：医歯薬学

キーワード：QT延長症候群 胎児 心磁図 胎児心エコー

### 1. 研究開始当初の背景

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は心筋のイオンチャネルの機能異常により不整脈を来し心臓突然死の原因となる代表的な遺伝性不整脈であり、その一部は胎児期に発症し、子宮内胎児死亡の原因となる。胎児においても重症例は治療を要し、抗不整脈薬を母体へ投与する胎内治療を施行することがあり、その診断方法の開発が課題となっている。胎児心磁図は心電図と同様に PQRST 波形を記録して QT 間隔を計測することで胎児 LQTS の診断が可能で胎児 LQTS の最も信頼性の高い診断方法と考えられている。しかし、本邦において胎児心磁図検査を施行できる施設は限られ、LQTS を疑われた全症例で使用することはできない。そこで、より一般に普及している医療機器を用いた精度の高い胎児 LQTS の診断方法の開発が期待されている。

現在、最も普及している胎児不整脈の診断方法は胎児心エコーである。M-mode 法やパルスドプラ法で心臓の壁の運動や血流などの機械的な動きを観察し、それに先行する心臓の電気生理学的な活動である P 波と QRS 波の時間的關係を推測することで不整脈機序を診断する。しかし、T 波の終末部に対応するものはなく、QT 間隔そのものを推測することは困難である。近年、主に成人を対象とした研究で、QT 延長に伴い心臓の動き自体が変化すると報告が相次いでおり、パルスドプラ法を用いた等容拡張時間 (IRT) が延長し、speckle tracking 法を用いた global longitudinal strain (GLS) が低下するとされている。

### 2. 研究の目的

①胎児、新生児期の QT 間隔の変動を明らかにし、②胎児心エコーを用いた QT 延長の診断できるかを明らかにするための研究を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 胎児心磁図による LQTS の診断

LQTS とすでに診断されている母体の胎児心磁図の所見を検討した。当センターにて 2011 年 1 月～2024 年 3 月の期間に胎児心磁図を施行した母体 LQTS27 例 (LQT1 は 13 例、LQT2 は 4 例、LQT3 は 1 例、LQT7 は 2 例、遺伝型不明は 7 例) の胎児 33 例を対象とした。64 チャンネルの心磁計 (日立ハイテクノロジーズ社製 MC-6400) を用いて、母体腹壁上から磁場変化を記録した。母体心臓から発生した磁場変化による波形を除去した後に、胎児心磁図の QRS 波形のピークを検出し、RR 間隔を計測し、加算波形を作成した。マニュアルで PQRST を同定し、QT 間隔を測定した (図 1)。胎児心磁図で記録された QT 間隔、生後初回の心電図の QT 間隔、遺伝子検査による病的バリエーションの有無について検討した。

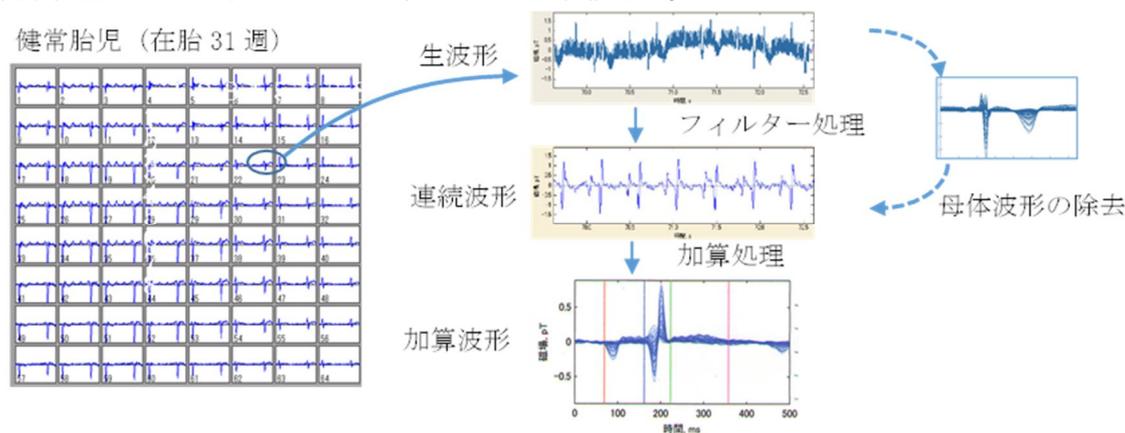


図 1. 胎児心磁図による QT 間隔

#### (2) 早期新生児期の心電図による QT 間隔の変化

LQTS が疑われる新生児の心電図変化について検討した。2018 年 4 月～2024 年 3 月の期間に当センターで母体 LQTS26 例 (LQT1 は 9 例、LQT2 は 6 例、LQT3 は 1 例、LQT7 は 1 例、遺伝子型不明は 9 例) から出生した新生児 26 例を対象とし、日齢 0 から日齢 6 まで連日 12 誘導心電図を記録した。安定した RR 間隔の部位の波形を抽出し、PC 上で接線法を用いたマニュアル計測で T 波の終末を同定した。新生児の遺伝子型、心拍数、QT 間隔、それらの経時的変化を検討した。

#### (3) 胎児心エコーによる QT 延長の推定

パルスドプラ法を用いた等容拡張時間 (IRT) などのパラメータと speckle tracking 法を用いた global longitudinal strain (GLS) の関係性について検討した。母体腹壁上から超音波診断装

置 (Canon 社 Aplio i800) を用いて評価を行った。母体 LQTS の胎児 2 例、健常胎児 16 例の計 18 例における 23 回の記録を対象とした。B-mode、M-mode、パルスドプラでの計測値は記録時に計測し、その際に記録した四腔断面像を用いオフラインで GLS を計測した (図 2)。各パラメータの在胎週数での変化、LVEF と GLS、s' の関係を検討した。

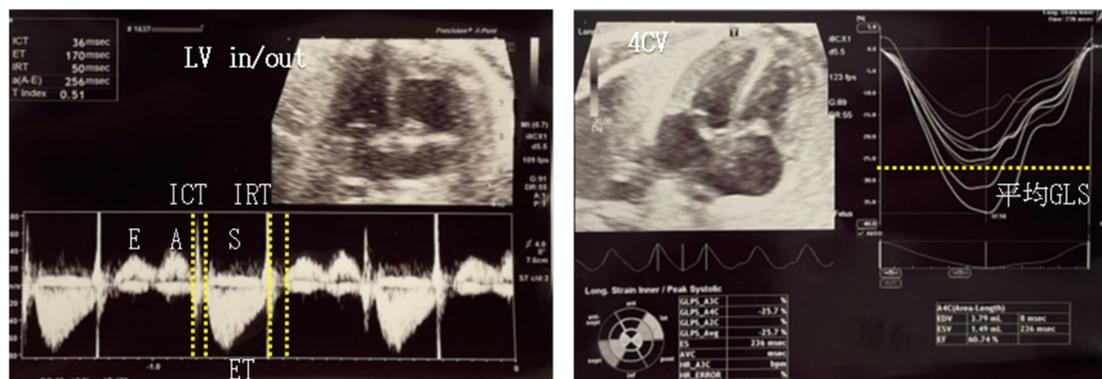


図 2. 胎児心エコーによる等容拡張時間と global longitudinal strain (GLS) の計測

#### 4. 研究成果

##### (1) 胎児心磁図による LQTS の診断

母体 LQTS の胎児を対象とした今回の検討では、胎児期に心室頻拍を呈した症例はなく、明らかな徐脈を呈したのは LQT1 の胎児 1 例のみで、いずれも胎児治療は行わなかった。LQTS の病的バリエーションが同定されていた 18 例の母体から出生した児の 23 例で遺伝子検査を施行されたが、15 例で母体と同一の病的バリエーションを認め (LQT1 は 10 例、LQT2 は 3 例、LQT3 は 1 例、LQT7 は 1 例) 8 例は陰性であった。胎児心磁図で QTc(B) が 480ms 以上を呈したのは 5 例 (22%)、生後初回の心電図で QTc(B) が 480ms 以上を呈したのは 10 例 (43%) であった。胎児心磁図による生後の心電図での QT 延長の再現率は 30%、特異度は 91%、陽性的中率は 60% であった。遺伝子検査を施行した 23 例では、胎児心磁図での QT 延長による病的バリエーションの感度は 13%、特異度は 88%、陽性的中率は 67% であった。心電図での QT 延長による病的バリエーションの感度は 53%、特異度は 100%、陽性的中率は 100% であった。

本邦での全国調査 (Horigome 2009)、そして最近の国際的な多施設共同研究 (Moore 2020) でも心室頻拍や 2:1 房室ブロックで胎児期に発症する LQTS は、特に LQT2、LQT3 では致死的となることも多く、LQT3 においてはその殆どが de novo 症例であった。今回の研究で対象とした母体 LQTS の胎児は、のちに遺伝学的に LQTS と診断された症例が含まれるが、いずれも胎児～新生児期には無症候で、軽症の症例のみであった。また、先天性 LQTS は浸透率が低く、必ずしも全例で QT 延長を来さず、年代で QT 間隔は変動する。生後の心電図で QT 延長が指摘されたが、胎児心磁図では QT 延長が指摘できなかった症例については、実際に生後に QT が延長したのか、心磁図で観察される T 波の振幅が小さいために T の終末部の認識が難しく QT 間隔を過小評価したためか、その原因については今後も検討を要する。当センターからも、胎児期に 2:1 房室ブロックや心室頻拍があり、胎児心磁図で著明な QT 延長があり、LQTS と診断された症例を報告してきた (Miyake.2017)。通常の臨床で LQTS の診断として胎児心磁図を使用しており、経験的にその有用性は明らかである。今回の検討では、胎児心磁図で QT 延長がある場合は LQTS である可能性は高いと言えるが、胎児心磁図で QT 延長がない場合に LQTS を否定することは困難であることが示された。

##### (2) 早期新生児期の心電図による QT 間隔の変化

今回の検討では房室ブロックを呈した症例はなく、全例で洞調律を維持していた。生後に 17 例で遺伝子検査を施行され、10 例で病的バリエーションを認め (LQT1 が 6 例、LQT2 が 2 例、LQT3 が 2 例) 7 例では陰性であった。心拍数は日齢 1~2 にかけて一旦低下し、それ以降に増加傾向を示した。QTc は病的バリエーションを有する群で有意に大きく、平均では日齢 1 で最大値をとり、以後は短縮傾向にあった (図 3)。QTc が 480ms 以上となったのは、Bazett 補正で 12 例 ( )

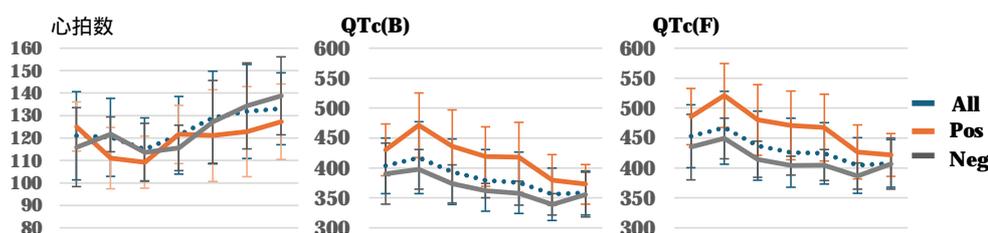


図 3. 心拍数、QTc の日齢での変化 (平均±標準誤差)

**Friericia** 補正で 6 例であった。病的なバリエーションを有する児では、早期新生児期にいずれかの段階で QT 延長（全例で QTc(B)は 460ms 以上となり、LQT1 の 2 例以外では 480ms 以上）を来したが、全ての症例で日齢 6 の時点では QTc は 480 未満に短縮していた。

新生児早期の心電図波形は連日、大きく変動することが知られている。健常児の心電図変化を検討した北欧からの報告（**Europace. 2021;23:278**）でも、日齢 0～1 に QTc は最大となり、以後短縮傾向となり、我々の症例でも同様の傾向を呈していた。新生児は生理的に日齢 0～1 に QT 間隔は長くなる傾向があり、特に病的なバリエーションを有する LQTS の症例ではその時期に QT 延長が顕在化しやすいと考えられた。自律神経活動の変化、母体から移行したホルモンの影響などがその機序として推測されているが、未だ不明な点も多い。今回の検討でも、病的バリエーションを有する LQTS でも生後 1 週には QT 延長は目立たなくなり、正常範囲内となることがあった。病的な LQTS を検出するためには、生後 1 週のみでは見逃す可能性があり、Cutoff 値などは今後も検討が必要だが、日齢 1 の心電図記録が有用である可能性が示唆された。

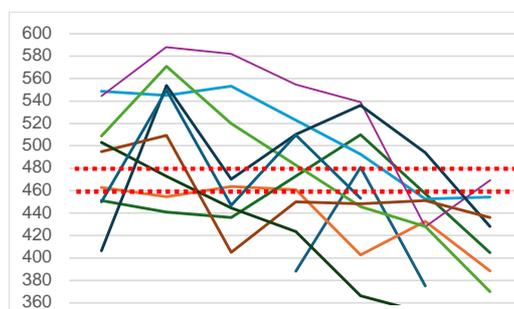


図 4. 病的バリエーションを有する児の QTc(B)

### (3) 胎児心エコーによる QT 間隔の推定

母体 LQTS の胎児を含めた検討であったが、後にいずれの症例も病的バリエーションが無いことが判明し、結果的に健常胎児のみの検討となった。各パラメータは LVDd 11.1±2.9 mm、LVDs 6.7±2.2 mm、LVEF 71.0±13.7 %、E 46.8±23.5 cm/s、A 58.1±19.5 cm/s、E/A 0.84±0.35、ICT 38.2±10.9 ms、ET 165.5±12.1ms、IRT 53.6±16.8 ms、Tei index 0.56±0.14、s' 4.3±0.8 cm/s、e' 4.9±1.4 cm/s、a' 5.6±1.8 cm/s、GLS -23.3±4.9 %であった。LVDd は在胎週数と正の相関を呈したが（ $r=0.50$ ）その他のパラメータは在胎週数との明らかな相関はなかった。収縮性の指標となる LVEF と GLS、s'にも明らかな相関関係はみられなかった。

今回の対象に LQTS の胎児が含まれず、QT 間隔と各パラメータとの比較による検討ができなかったが、今後、症例を集積し検討していく予定である。右心系が優位である胎児心臓において成人と同様に心エコー所見に変化が出現するかなど不明な点が多い。特に、胎児における speckle tracking 法での GLS については、新しい技術で未だ基準値も確立されていない。本研究で使用したシステムでは AI 技術を用い、半自動的に GLS が算出されるが、同一症例で同時期に記録したデータでも、心拍毎で異なる数値が算出され、再現性に課題があった。今後、記録方法などの工夫をしながら、GLS も含めた検討を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kato Yoshiaki, Nozaki Yoshihiro, Takahashi-Igari Miho, Sugano Masato, Makita Naomasa, Horigome Hitoshi  | 4. 巻<br>8                 |
| 2. 論文標題<br>Progressive atrial myocardial fibrosis in a 4-year-old girl with atrial standstill associated with an SCN5A gene mutation  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>HeartRhythm Case Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>636 ~ 638   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.hrcr.2022.06.010  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Tsuda Etsuko, Ito Yuki, Kato Yoshiaki, Sakaguchi Heima, Ohuchi Hideo, Kurosaki Kenichi  | 4. 巻<br>80                |
| 2. 論文標題<br>Thirty-year outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy based on the type   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cardiology   | 6. 最初と最後の頁<br>557 ~ 562   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jjcc.2022.07.016  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Shimamoto K, Ohno S, Kato K, Takayama K, Sonoda K, Fukuyama M, Makiyama T, Okamura S, Asakura K, Imanishi N, Kato Y, Sakaguchi H, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Kusano K, Horie M, Aiba T | 4. 巻<br>-                 |
| 2. 論文標題<br>Impact of cascade screening for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Heart   | 6. 最初と最後の頁<br>2021-320220 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1136/heartjnl-2021-320220  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                 |
| 1. 著者名<br>加藤愛章、相庭武司   | 4. 巻<br>84                |
| 2. 論文標題<br>【小児遺伝子疾患事典】循環器疾患 KCNQ1(関連疾患:QT延長症候群/Brugada症候群 関連遺伝子:KCNH2、SCN5A)  | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>小児科診療   | 6. 最初と最後の頁<br>1601-1606   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>加藤 愛章                                     | 4. 巻<br>65                |
| 2. 論文標題<br>増刊号 なんだか気になる心電図 1章 標準12誘導心電図 この波形はなんだろう? | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>臨床検査                                      | 6. 最初と最後の頁<br>1077 ~ 1081 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11477/mf.1542202844  | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難              | 国際共著<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Toyoshima Yuka, Tsuda Etsuko, Kato Yoshiaki, Iwasa Tohru, Sakaguchi Heima, Shimahara Yusuke, Tabata Shinya, Ikedo Taichi, Shiraiishi Isao, Kurosaki Kenichi | 4. 巻<br>25              |
| 2. 論文標題<br>Coronary artery aneurysms of unknown origin in a 14-year-old girl  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cardiology Cases   | 6. 最初と最後の頁<br>106 ~ 109 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jccase.2021.07.011  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshinaga M, Horigome H, Ayusawa M, Yasuda K, Kogaki S, Doi S, Tateno S, Ohta K, Hokosaki T, Nishihara E, Iwamoto M, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Kato Y. et.al | 4. 巻<br>86              |
| 2. 論文標題<br>Electrocardiographic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Pre- and Post-Diagnostic Phases in Children and Adolescents   | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Circulation Journal   | 6. 最初と最後の頁<br>118 ~ 127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1253/circj.CJ-21-0376  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                             | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 吉松 淳<br><br>(Yoshimatsu Jun)<br><br>(20221674) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長<br><br><br><br>(84404) |    |

6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                              | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 大野 聖子<br><br>(Ohno Seiko)<br><br>(20610025)      | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長<br><br><br><br>(84404) |    |
| 研究分担者 | 坂口 平馬<br><br>(Sakaguchi Heima)<br><br>(70574630) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長<br><br><br><br>(84404)  |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |