

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・
ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科

研究要旨

【目的】QT 延長症候群 (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すること。

【方法】対象は治療開始前の LQTS 乳児 (平均月齢; 2.8 ± 1.7 か月) 12 名、月齢をマッチさせた健常乳児 18 名 (平均月齢; 2.7 ± 1.0 か月)、乳児期後半 (6~11 か月) の健常乳児 8 名 (平均月齢; 9.6 ± 1.6 か月) とした。夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間覚醒中のそれぞれ 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。心拍変動 (Heart rate variability, HRV) は 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、 $\{\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})\}$ 比を交感神経/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 ($P=0.007$)、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 ($P<0.02$)。健常乳児は乳児期前半でも夜間睡眠中と昼間睡眠中の QTcB 値の有意差が消失し、乳児期後半では昼間睡眠中と覚醒中の有意差が消失した。LQTS 乳児は入眠期初期と覚醒前後に副交感神経機能の低下と sympathovagal imbalance の状態を認めた。

【結論】LQTS 乳児は乳児期前半の夜間睡眠中は LQTS 関連症状発生の high risk 状態にあると考えられる。早期診断と早期介入が重要と考えられる。

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 12 名の LQTS 乳児（平均月齢； 2.8 ± 1.7 か月, range; 1 ~ 5 か月）とした。治療開始前のデータを用いた。対象として 18 例の月齢をマッチさせた乳児期前半の健常乳児（平均月齢； 2.7 ± 1.0 か月, range; 1 ~ 5 か月）を用いた。乳児期前半と乳児期後半（6 ~ 11 か月）で QT 時間に差があるか検討するため、乳児期後半の健常乳児 8 名（平均月齢； 9.6 ± 1.6 か月, range; 7 ~ 11 か月）も対象とした。

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 12 例中 11 例は 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/RR 間隔を測定した。QT 時間の補正には Bazett 補正值 (QTcB 値) 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、 $\ln(\text{HF})$ を副交感神経活動指標、 $\{\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})\}$ 比を交感神経/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。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

12 例のうち、8 例に LQTS 原因遺伝子 (KCNQ1 変異 3 名、KCNH2 変異 5 名) の変異を認め、残り 4 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 ($P = 0.007$)、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 $\ln(\text{HF})$ 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)。 $\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})$ 比においても、LQTS 乳児は 23:00 時台から 3:00 時台、6:00 時台に有意に高値を示していた。

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 値は有意差を認めしたが、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見ると、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、 $\ln(\text{HF})$ の有意な低下、すなわち副交感神経機能の有意な低下と、 $\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})$ 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 乳児は乳児期前半の夜間睡眠中は LQTS 関連症状発生の high risk 状態にあると考えられる。早期診断と早期介入が重要と考えられる。

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。

文献

1. Fleming PJ, Blair PS, Pease A. Sudden unexpected death in infancy: aetiology,

- pathophysiology, epidemiology and prevention in 2015. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 984-988.
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. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. 2009; 6:1297-1303.
 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;65:367-74.
 7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1866-74.
 8. Shen MJ, 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 (2-5 か月) と乳児期後半 (5-11 か月)

図 2 Ln (HF) 成分の概日変動

図 3 Ln (LF) / Ln (HF) 比の概日変動

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 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;37: 2490-7.
2. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr**, 2016; 175(12):1921-6.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
2. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
3. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. 7th Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm), Thessaloniki, Greek, 2017.2.5.

[国内学会]

1. 吉永正夫、牛ノ濱 大也、長嶋 正實、佐藤 誠一、畑 忠善、堀米 仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、田内 宣生、西原 栄起、市田 路子、大野聖子 . 1 か月健診時の

心電図記録による乳児突然死予防に関する研究．第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会，平成 28 年 7 月 6 日、東京

2. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方．
Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会，平成 28 年 7 月 17 日、札幌
3. 吉永正夫、小児遺伝性不整脈について．第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成 28 年 9 月 30 日、別府
4. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方、岩本眞理．1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか．第 121 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島
5. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日、金沢
6. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 19 日、金沢

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし