

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

【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】

QT 延長症候群 (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。

【方法】

治療を要した LQTS 乳児 11 名 (平均週齢;  $12 \pm 3$  週)、月齢をマッチさせた健常乳児 11 名 ( $12 \pm 8$  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 ( $40 \pm 6$  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 ( $490 \pm 20$  ms) は昼間睡眠中 QTcB 値 ( $477 \pm 21$  ms,  $P=0.04$ )、昼間活動中 QTcB 値 ( $458 \pm 18$  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<sup>5,6)</sup>、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/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(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。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。

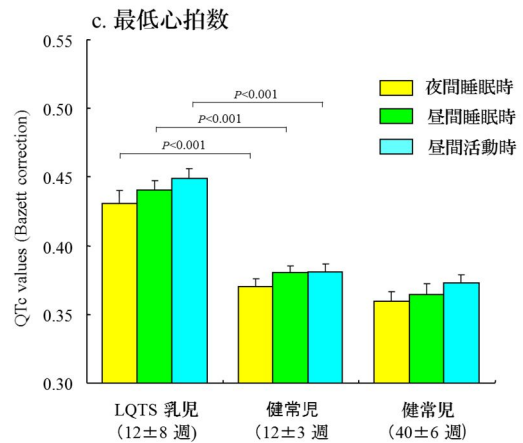
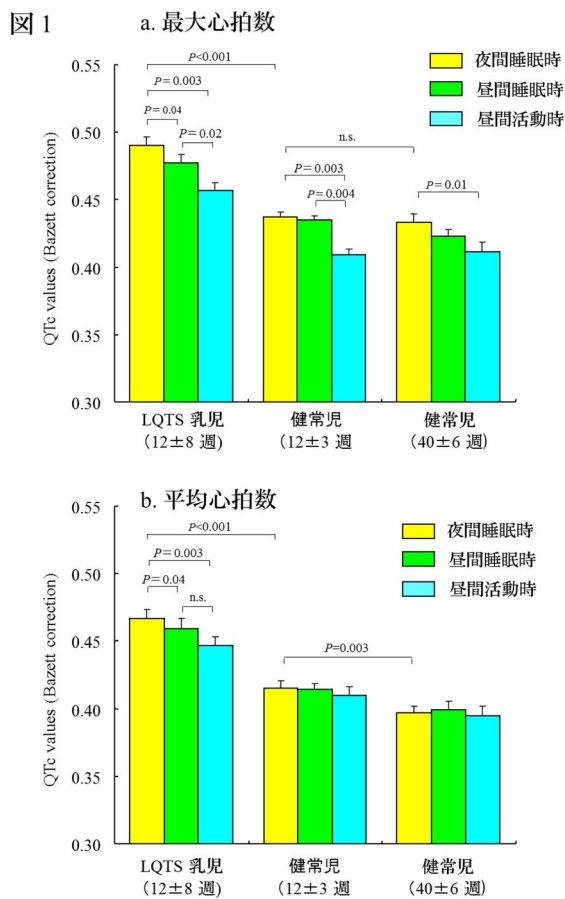
### 2. QTc 値

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、昼間睡眠中・昼間覚醒中の間に有意差はなく、夜間睡眠中と昼間覚醒中の QTcB 値間に有意差を認めた。

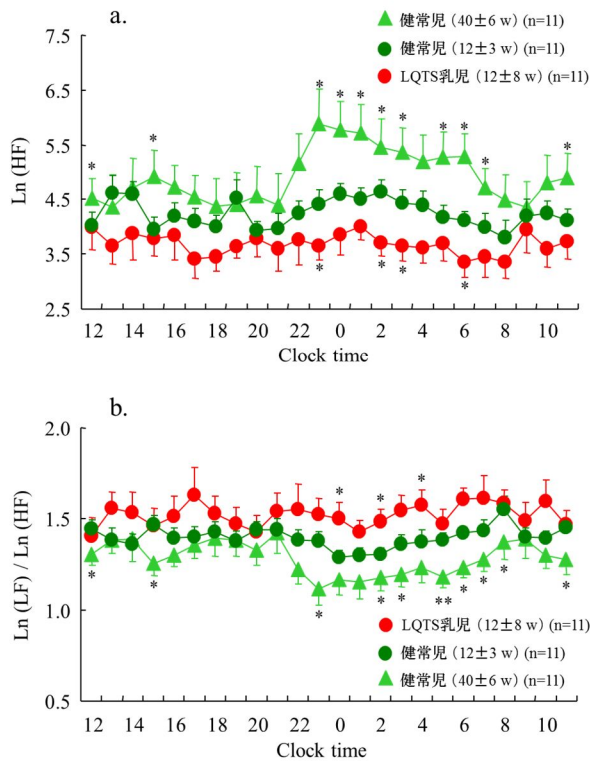


### 3. HRV

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。

図 2



#### 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と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<sup>7)</sup>。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、 $\text{Ln}(\text{HF})$  の有意な低下、すなわち副交感神経機能の有意な低下と、 $\text{Ln}(\text{LF})/\text{Ln}(\text{HF})$  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<sup>8)</sup>。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。

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。

#### 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{ $\text{Ln}(\text{HF})$  成分} (2a)と交感/副交感神経バランス{ $\text{Ln}(\text{LF}) / \text{Ln}(\text{HF})$  比}の概日変動

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank A C, 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).

## 2. 学会発表

(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 he

art rate variability in healthy and long QT interval infants. **European Society of Cardiology Congress (ESC)** 2017, Barcelona, 2017.8.29

## 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