

QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係に関する研究

研究分担者 住友直方
所 属 埼玉医科大学国際医療センター

研究要旨

【目的】QT 延長症候群 (LQTS) は運動、驚愕、睡眠中に突然死を起こす可能性のある遺伝性不整脈疾患である。Holter 心電図を用いて、QT 延長症候群の睡眠中と覚醒時の QT 時間を検討するのが、本研究の目的である。【対象と方法】今までに分担研究者が経過観察している QT 延長症候群で、Holter 心電図を記録した症例の QT-RR 関係を後方視的に検討した。【結果】Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候群の中で遺伝子診断がついたものが 24 例 (83%) であった。LQT1 は 18 名 (75%)、LQT2 が 4 名 (16%)、LQT3 が 1 名 (4%)、LQT1+2 が 1 名 (4%) であった。LQT1、LQT2 では傾き、切片は睡眠中、覚醒時でほとんど変化がなく、同一の直線上をプロットされる点が移動する傾向があったが、LQT3 では睡眠中ではプロットされる点が全体に上方に移動し、QT 時間が延長する傾向が見られた。症例の最も多かった LQT1 では、症例の平均心拍数は 71.0 ± 5.7 、平均 QT 時間は 442.0 ± 39.0 msec、平均 QTc 時間は 480.1 ± 31.8 msec、最大 QT 時間は 536.8 ± 68.7 msec、最大 QTc 時間は 597.2 ± 56.5 msec、平均 QTe-QTa 時間は 63.8 ± 11.6 msec、最大 QTe-QTa 時間は 112.6 ± 25.0 msec であった。【結論】LQTS に対するホルター心電図での QT-RR 関係を検討することは、LQTS での夜間心事故発生を予測する一つの因子になることが推測された。

A. 研究目的

QT 延長症候群 (LQTS) は torsade de pointes、心室細動を起こし、突然死する可能性のある遺伝性不整脈疾患である。不整脈を起こす状況は LQT1 では運動、水泳中が多く、LQT2 では驚愕、LQT3 では睡眠中が多いとされる。しかし、Holter 心電図を用いた 1 日の継続的な QT 時間の検討を行った報告はない。Holter 心電図を用いて、QT 延長症候群の睡眠中と覚醒時の QT 時間を検討するのが、本研究の目的である。

【対象と方法】今までに分担研究者が経過観察している QT 延長症候群で、Holter 心電図を記録した症例の QT-RR 関係を後方視的に検討した。

B. 研究方法

Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候

群の中で遺伝子診断がついたものが 24 例 (82.7%) であった。これらの患者の Holter 心電図を後方視的に検討した。
(倫理面への配慮)

患者情報はそれぞれの施設で匿名化され、厳重に管理され、外部に漏洩することはない。

C. 研究結果

1. LQTS の内訳

遺伝子診断のついた 24 名のうち、LQT1 は 18 名 (75%)、LQT2 が 4 名 (16%)、LQT3 が 1 名 (4%)、LQT1+2 が 1 名 (4%) であった。(図 1) 性別は男 8 名 (33%)、女 16 名 (67%) であった。

2. QT-RR 関係

LQT1、LQT2、LQT3 の代表的な覚醒時と睡眠時の QT-RR 関係を図 2~4 に示す。

LQT1、LQT2では傾き、切片は睡眠中、覚醒時でほとんど変化がなく、同一の直線上をプロットされる点が移動する傾向があったが、LQT3では睡眠中ではプロットされる点が全体に上方に移動し、QT時間が延長する傾向が見られた。

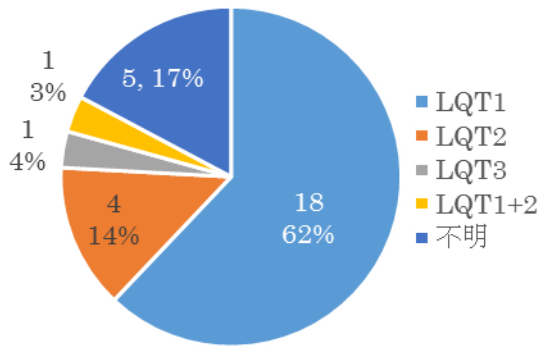


図1 LQTSの内訳

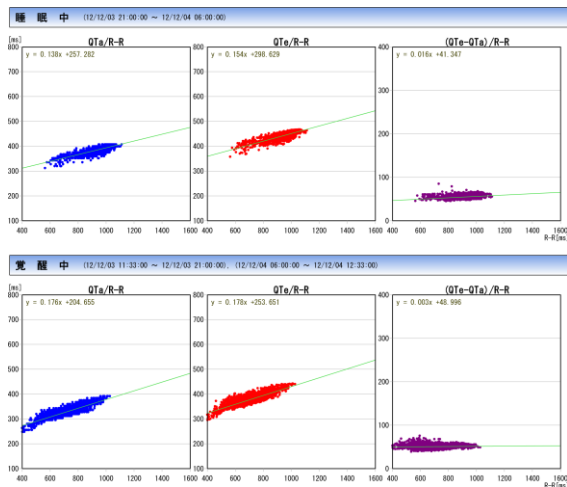


図2 LQT1の睡眠中と覚醒時のQT-RR関係
上段が睡眠中、下段が覚醒時のQT-RR関係
QTa: QRSからT波頂点までの時間、QTc: QRSからT波終末までの時間、R-R: 先行するRR間隔

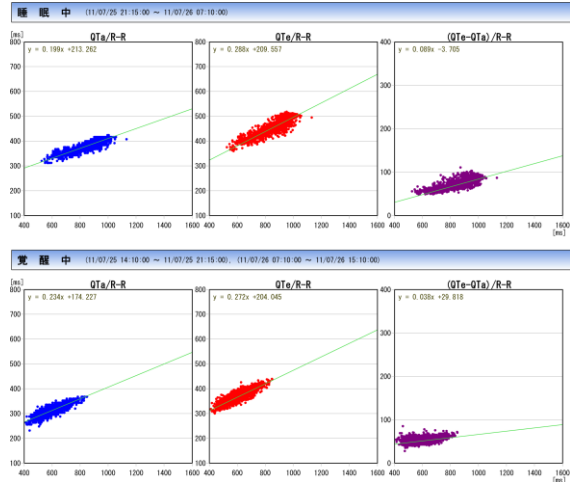


図3 LQT2の睡眠中と覚醒時のQT-RR関係
上段が睡眠中、下段が覚醒時のQT-RR関係
QTa: QRSからT波頂点までの時間、QTc: QRSからT波終末までの時間、R-R: 先行するRR間隔

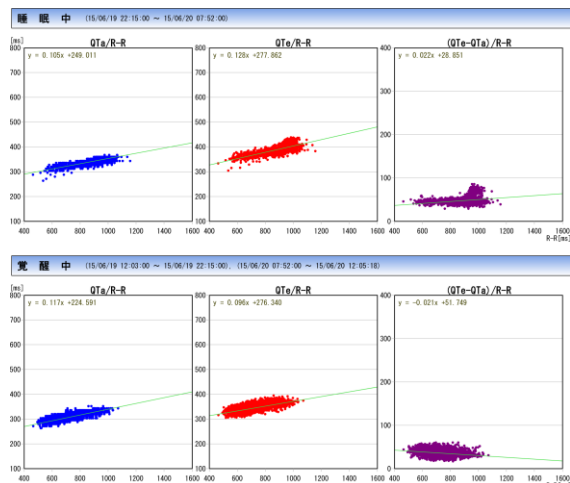


図4 LQT3の睡眠中と覚醒時のQT-RR関係
上段が睡眠中、下段が覚醒時のQT-RR関係
QTa: QRSからT波頂点までの時間、QTc: QRSからT波終末までの時間、R-R: 先行するRR間隔

3. LQT1での検討

症例の最も多かったLQT1での検討を行った。
症例の平均心拍数は 71.0 ± 5.7 、平均QT時間は 442.0 ± 39.0 msec、平均QTc時間は 480.1 ± 31.8 msec、最大QT時間は 536.8 ± 68.7 msec、最大QTc時間は 597.2 ± 56.5 msec、平均QTc-QTa

時間は 63.8 ± 11.6 msec、最大 QTe-QTa 時間は 112.6 ± 25.0 msec であった。(表 1)

	mean \pm SD
HR ave (/min)	71.0 ± 5.7
HR max (/min)	122.3 ± 18.0
HR min (/min)	49.4 ± 6.0
QTe ave (msec)	442.0 ± 39.0
QTe max (msec)	536.8 ± 68.7
QTe min (msec)	357.4 ± 37.8
QTec ave (msec)	480.1 ± 31.8
QTec max (msec)	597.2 ± 56.5
QTec min (msec)	418.5 ± 28.4
QTe-QTa ave (msec)	63.8 ± 11.6
QTe-QTa max (msec)	112.6 ± 25.0
QTe-QTa min (msec)	40.2 ± 10.4

表 1 LQT1 の平均結果

HR : 心拍数、QTe : QRS から T 波終末までの時間、QTc : QRS から T 波終末までの時間、QTa : QRS から T 波頂点までの時間、ave : 症例の平均時間の平均、max : 症例の最大時間の平均、min : 症例の最小時間の平均

	All day	Sleep	Awake
QTa/RR slope	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.05	0.15 ± 0.05
QTa/RR intercept	221.1 ± 36.4	244.5 ± 42.5	246.9 ± 48.4
QTe/RR slope	0.21 ± 0.05	0.19 ± 0.07	0.15 ± 0.07
QTe/RR intercept	265.5 ± 47.2	285.8 ± 57.3	304.0 ± 59.6
(QTe-QTa)/RR slope	0.02 ± 0.03	0.03 ± 0.03	0.01 ± 0.03
(QTe-QTa)/RR intercept	44.3 ± 21.9	41.3 ± 22.7	57.1 ± 23.1

表 2 LQT1 の睡眠中と覚醒時の比較

QTe : QRS から T 波終末までの時間、QTc : QRS から T 波終末までの時間、QTa : QRS から T 波頂点までの時間、slope : 直線の傾き、intercept : 直線の切片

LQT1 では睡眠中の QTe/RR の傾きの平均は 0.19 ± 0.07 であり、覚醒時の QTe/RR の傾きの平均 0.15 ± 0.07 と有意差はなかった。また睡眠中の QTe/RR の切片の平均は 285.8 ± 57.3 で、覚醒時の QTe/RR の切片の平均は 304.0 ± 59.6 と有意差はなかった。

D. 考察

LQTS では LQT1、LQT2、LQT3 のタイプにより睡眠中と覚醒時の QTe/RR に変化があることが推測された。LQT1 では睡眠、覚醒での QT-RR 関係はほぼ同一の直線上に存在し、心拍数の変動のみで QT 時間が変化することが示されたが、LQT3 では睡眠中と覚醒時での直線は別の動態をとり、睡眠時には QT がより延長するようにシフトすることが考えられた。

このことは睡眠中に LQT3 でより心室性不整脈や突然死が起こりやすい可能性が示唆された。しかし、本研究での LQT3 が少なく、LQT2、LQT3 の症例の蓄積を行い、さらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

LQTS に対するホルター心電図での QT-RR 関係を検討することは、LQT での夜間心事故発生を予測する一つの因子になることが推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. [Sumitomo N](#), Horigome H, Miura M, et al ; Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in infant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. **J Cardiol.** 2017;70(3):232-237
2. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 8 名), [Sumitomo N](#), (他 5 名): Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left

- Ventricular Non-compaction, **Heart Rhythm**. 2017;14(5):717-724
- Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, (他 25 名), Sumitomo N, (他 11 名); Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version. **Circ J**. 2017;81(4):581-612
 - Hata H, Sumitomo N, Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. **Ann Thorac Surg**. 2017;103(5):e449-e451
 - Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, et al: CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. **Cardiol Young**. 2017; 27(8):1504-1521.
 - Inoue YY, Aiba T, Kawata H, (他 9 名), Sumitomo N, (他 7 名): Different responses to exercise between Andersen–Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2017; 0, 1-8
 - Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, et al: Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. **Circ J**. 2018;82(3):831-839.

[和文]

- 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他8名): His東近傍の副伝導路に対しクライオアブレーションを行った3小児例. **Therapeutic Research** 2017; 38(10): 101-105

2. 学会発表

[国際学会]

- Sumitomo N: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
- Sumitomo N: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic

- Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
- Sumitomo N: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in inFANT and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease) , 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
 - Sumitomo N: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
 - Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, et al: Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. **Heart Rhythm** 2017, Chicago, USA, 2017.5.11
 - Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked Early Repolarization with Age in Boys, **Heart Rhythm** 2017, Chicago, USA, 2017.5.12
 - Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, et al: Characteristecs and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
 - Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
 - Sumitomo N, Shimizu W, Aonuma K, et al: What

factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12

10. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al :

Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18

11. Muraji S, Sumitomo N, Ichikawa R, Fukuhara J,

Ayusawa M : Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19

[国内学会]

1. 住友直方 : 小児の遺伝性不整脈、EP Expertカンファレンス、福岡、2017.4.15

2. 住友直方 : 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第18回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15

3. 住友直方 : 学校心臓検診のガイドラインについて、第61回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成29年度九州学校検診協議会(年次大会)、佐賀、2017.8.6

4. 住友直方 : CPVT、第32回犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19

5. 住友直方 : 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座2メディカルプロフェッショナルに伝えたい!心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17

6. 住友直方 : 成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第65回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29

7. 住友直方 : 学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3

8. 住友直方 : シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -, 第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9

9. 牛ノ濱大也、住友直方 : シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9

10. 中村隆広、加藤雅崇、小森暁子、(他6名)、住友直方 : 成人期の術後フォロー四徴症の問題点とト

ランジション、第120回日本小児科学会、東京、2017.4.14

11. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、(他6名)、住友直方、深町大介、加藤真帆人: 進行性心臓伝導障害(PCCD)に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22

12. 小柳喬幸、今村知彦、中野茉莉恵、(他6名)、住友直方、(他6名): 当院でBerlin heartを装着した心筋症の2例、第79回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20

13. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他6名): 両側大腿静脈閉塞を伴うJatene術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会2017、札幌、2017.7.7

14. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方 : Fontan candidateにおけるVeno-Venous collateralに対するAmplatz Vascular Plug留置 遺残短絡を生じないためのデバイスサイズの検討、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7

15. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方 : 先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7

16. 小島拓朗、戸田紘一、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方 : 先天性心疾患術後急性期の循環動態評価における、心筋トロポニンIの有用性、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7

17. 杉谷 雄一郎、牛ノ濱 大也、佐川浩一、石川司朗、住友直方 : WPW症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8

18. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方 : 当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8

19. 春日美緒、佐藤里絵子、新井聡美、住友直方 : 新人看護師に対するOJTの有効性-内服薬の投与後の経胃管チューブの閉塞によるインシデントからの

- 考察、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
20. 小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方：肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション -インターベンションは予後を改善できているのか？-、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
21. 鈴木 博、住友直方、星野健司、江原英治、高橋一浩、吉永正夫：小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
22. 小柳喬幸、連 翔太、戸田紘一、小林俊樹、住友直方：当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 169 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17
23. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 6 名)：学校心臓検診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
24. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 6 名)：永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
25. 長田洋資、住友直方、今村知彦、(他 11 名)：失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女児例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
26. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名)：Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
27. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 8 名)：極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
28. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
29. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 16 回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
30. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった、房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 51 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
31. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第 30 回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
32. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
33. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第 30 回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
34. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、(他 5 名)、住友直方、鈴木孝明、柘岡 歩、保土田健太郎、Hybrid stage 1 手技中の重大な問題 -合併症回避に向けての検討 - Severe troubles during Hybrid stage 1 - Discussion to avoid complications-、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
35. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村知彦、(他 5 名)、住友直方：開心術後に生じた閉塞上大静脈に対するカテーテルインターベンション -難治性乳糜胸水は改善したか？ - Catheter intervention for obstructed SVC after open heart surgery-Refractory chylothorax was improved-、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
36. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名)：Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった 1 例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
37. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 9 名)：小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation

- for pediatric AVNRT、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
38. 長田洋資、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名) : ECMO 管理下に施行した心臓カテーテル検査および治療 Cardiac catheterization and catheter intervention in pediatric patients supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
39. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方 : Norwood 型手術後の左肺動脈狭窄に対する早期ステント留置の中期予後 Early stent placement for post-operative severe left pulmonary artery stenosis in Norwood type operation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
40. 今村知彦、住友直方、連翔太、(他 9 名) : 小児に対する着用型自動除細動器 (WCD) の適応と問題点、第 10 回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12
41. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名) : 肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第 25 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし