

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

研究分担者 岩本眞理¹⁾

研究協力者 渡辺重朗²⁾

所 属 ¹⁾済生会横浜市東部病院、²⁾横浜市立大学附属病院

研究要旨

【目的】 遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定する。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。【対象と方法】 対象は遺伝性不整脈患児（20 歳未満）のホルター心電図検査と運動負荷心電図およびアドレナリン負荷テストを施行する。ホルター心電図記録からは昼覚醒時と夜間睡眠中の RR 間隔と QT の関係を解析する。運動負荷心電図では運動による QT の変化を解析する。【結果】 QT 延長症候群（LQTS）の 2 名の患児にたいしホルター心電図と運動負荷心電図を施行した。LQT1 では夜間睡眠時の QTc は覚醒時よりも短く、QT-RR 関係は slope 0.16 であった。LQT2 では昼間覚醒時より夜間睡眠中の QTc 延長が顕著で、QT-RR 関係は slope 0.25 と大きめであった。アドレナリン負荷では両者ともに QTc が延長した。運動負荷テストでは LQT1 で運動後に QTc 延長の増強を認めた。【結論】 LQTS でも、チャンネル異常の部位によって睡眠中の QTc のパターンは異なることが予測された。

A. 研究目的

若年者の原因不明の突然死の 41～48%は睡眠中に起きており、死亡後の遺伝学的検査で遺伝性不整脈の責任遺伝子が 21～26%に証明されている。遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定する。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。

B. 研究方法

対象は遺伝性不整脈患児（20 歳未満）にホルター心電図検査と運動負荷心電図と運動負荷心電図（トレッドミル検査）を施行し、以下の心電図指標を解析する。

ホルター心電計は ELA Medical SYNESCOPE Multichannel Version 3.10 を使用し、QT 間隔の自動計測後に、目視で QT 間隔を確認し補正した。QTc は Bazett 法 ($QTc = QT \text{ 間隔} / RR \text{ 間隔}^{1/2}$) にて施行した。

解析内容は 1) 24 時間心電図の RR と QT 時間を 1 拍毎に自動計測し、夜間睡眠中と昼覚醒時の QTc を比較する。

2) 24 時間心電図から QT 間隔と RR 間隔の関係: RR の変化にたいする QT 間隔の変化の式を求める。具体的には $QTc = (\text{slope } a) \times RR \text{ 間} + b$ (msec) で表す。Slope a の夜間睡眠中と昼間覚醒時を比較検討する。

3) 運動負荷心電図から、運動負荷による QTc の変化を解析する。

（倫理面への配慮）

ホルター心電図および運動負荷心電図は通常の診療で行われているもので、侵襲のない検査項目である。また解析データの個人情報も消去して保存する。

C. 研究結果

LQTS の 2 例にたいして検査を行った。1 例は LQT1 の 7 歳男児、もう 1 例は LQT2 の 7 歳男

児であった。2例ともに家族歴があるが、これまでに症状を呈していない例である。其々の結果は以下のとおりであった。

LQT1:

1) 夜間睡眠時の RR 間隔は平均 916ms (msec), SD 97ms, 最小値 597ms, 最大値 1103ms, で QTc は平均 410ms (msec), SD 9 ms, 最小値 338ms, 最大値 432ms。

昼間覚醒時の RR 間隔は平均 732ms (msec), SD 85ms, 最小値 538ms, 最大値 993ms, で QTc は平均 418ms (msec), SD 12ms, 最小値 341ms, 最大値 432ms であった。

2) QT 間隔と RR 間隔の関係 :

夜間睡眠時 $QTc = 0.165 * RR + 246$ (msec)

昼間覚醒時 $QTc = 0.178 * RR + 246$ (msec)

3) トレッドミルによる運動負荷心電図 : 運動負荷によって QTc 延長あり。負荷後 3 分で QTc 490ms と最大となった。

LQT2:

1) 夜間睡眠時の RR 間隔は平均 851ms (msec), SD 102ms, 最小値 526ms, 最大値 1086ms, で QTc は平均 440ms (msec), SD 15 ms, 最小値 335ms, 最大値 476ms。

昼間覚醒時の RR 間隔は平均 665ms (msec), SD 55ms, 最小値 525ms, 最大値 862ms, で QTc は平均 419ms (msec), SD 14ms, 最小値 327ms, 最大値 416ms であった。

2) QT 間隔と RR 間隔の関係 :

夜間睡眠時 $QTc = 0.246 * RR + 207$ (msec)

昼間覚醒時 $QTc = 0.107 * RR + 295$ (msec)

3) トレッドミルによる運動負荷心電図 : 運動負荷によって QTc 延長なし。

2例の比較 : LQT1 ではホルター心電図では睡眠中の特徴は明らかではなかったが、運動負荷心電図で運動後の QTc 延長が目立った。

LQT2 ではホルター心電図にて夜間睡眠中の QTc が長く、また RR 間隔との関連においては slope a が大きかった。

D. 考察

LQTS の中でも、チャンネル異常のタイプによって睡眠中の QTc のパターンは異なることが示唆された。

ホルター心電図と運動負荷心電図の組み合わせによって、自律神経による不整脈にたいする影響をより詳しく知ることができる可能性がある。

平成 29 年度は終夜睡眠ポリグラフの記録ができなかったため、次年度に施行し睡眠との関連について研究を進める。

E. 結論

LQTS でも、チャンネル異常の部位によって睡眠中の QTc のパターンは異なることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T, 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. 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.

[和文]

1. 正本雅斗, 鉾碓竜範, 岩本真理, 中野裕介, 渡辺重朗, 原 良紀, 伊藤秀一. チアノーゼ性心疾患に合併した肥厚性骨関節症の小児例. *横浜医学*, 2017; 68巻1-2号:23-27.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Iwamoto M, Yoshinaga M , Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N , Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Marked early Repolarization with age in boys. HEART RHYTHM 2017 ,Chicago Illinois, 2017.5
2. Iwamoto M, Yoshinaga M , Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N , Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Characteristics and reference values of Electrocardiographic findings in children and Adolescents. 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2017, 横浜, 2017.9

[国内学会]

1. 渡辺重朗、岩本真理、青木春香、正本雅斗、中野祐介、銚碕竜範. 二次性 QT 延長症候群により Torsade de pointe を認めた3例. 第22回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017.11
2. 柴田愛子、銚碕竜範、菅谷憲太、正本雅斗、鈴木彩代、中野裕介、渡辺重朗、伊藤秀一、岩本真理. 劇症型心筋炎後の完全房室ブロックと重症心不全に対し両心室ペースメーカーが有効であった1例、第365回小児科学会神奈川県地方会、横浜、2017.

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