

健常小児の QT 時間の日内変動に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾

研究協力者 塩川直宏²⁾

所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科

²⁾鹿児島大学医歯学総合研究科小児科学分野

研究要旨

【目的】健常児の睡眠中、起床前後、活動中（午前、午後、夜間）の QT 時間の日内変動と、QT 時間に与える年齢、性、自律神経活動（交感神経、副交感神経活動）の影響について検討すること。

【対象と方法】健常ボランティア 96 名のホルタ型心電図検査を用いた。年齢群を小学低学年、小学高学年、中学・高校の 3 群に分けた。深夜、起床時、日中の活動期（午前・午後・夜間）の 5 つの時間帯に分け、それぞれの時間帯における最高、最低、平均心拍数時の波形を抽出した。それぞれの時間帯で連続 3 心拍の QT/RR 間隔を測定後、Fridericia 法にて補正 QT 間隔(QTc 値)を求めた。解析には Mann-Whitney U test、Wilcoxon signed rank test を用いた。【結果】全年齢群、全時間帯において、最高心拍数における QTc 値 (maxQTc 値) は最低心拍数時の QTc 値より有意に長かった ($P < 0.0001$)。さらに、maxQTc 値は、深夜が他の時間帯と比較して有意に長かった ($P = 0.0001$)。性別に有意な差はなかった。深夜の maxQTc 値は小学低学年で 420 ± 18 ms、小学高学年で 430 ± 19 ms、中学高校で 437 ± 14 ms だった。【結論】深夜帯睡眠中の最高心拍数時における QTc 値が 1 日の中で最も延長しており、睡眠中の最高心拍数時の QT 時間に注目すべきと考えられた。ホルタ型心電図検査を用いた QTc 値の暫定基準値は小学低学年で 460 ms 以上、小学高学年・中学高校で 470 ms 以上が妥当と考えられた。

A. 研究目的

若年者の原因不明の突然死においては遺伝性不整脈の占める割合が 21~26% である^{1,2)}。日本の院外心停止 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) のうち原因不明で予後不良 (死亡または脳死) の頻度 (対 10 万) は乳児、幼児、小学生、12-19 歳で各々 40.4、3.3、1.0、1.2 である (消防庁データ)。OHCA が睡眠中に発生する割合は、乳児 68%、幼児 32%、小学生 10%、12-19 歳 5% である (九州学校検診協議会データ)。2012 年には日本全国で睡眠中に計 355 名の小児が予後不良に陥り、うち遺伝性不整脈による事故が 75~92 名に起きていたと推測される。深夜睡眠中 OHCA の救命率は極めて低い。遺伝性不整脈疾

患の睡眠中の症状出現防止は次世代を担う子どもの健全育成と心身障害発生予防の重要な柱と考えられる。

昨年度は治療を要した QT 延長症候群 (LQTS) 乳児 11 名 (平均週齢; 12 ± 3 週)、月齢をマッチさせた健常乳児 11 名 (12 ± 8 週) において、夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間に関する検討を行った³⁾。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 ± 20 ms) は昼間睡眠中 QTcB 値 (477 ± 21 sec, $P = 0.04$)、昼間活動中 QTcB 値

(458 ± 18 sec, $P=0.003$) 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。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。

そこで本年度は、児童生徒に範囲を広げ、QT 間隔と自律神経機能の日内運動解析を行った。本稿では QT 間隔の日内運動解析について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は 96 名の健常児とした。対象を小学生低学年 (6~8 歳)、小学生高学年 (9-11 歳)、中・高校生 (12~18 歳) に再分類した。

2. 方法

ホルタ型心電図記録からの QT/RR 間隔の測定は下記のように行った。ホルタ型心電図記録の心拍解析から、睡眠中、起床時、日中活動時間 (午前、午後、夜間) の 5 時間帯から各 1 時間を代表時間帯として抽出した。各時間帯の定義は下記のように行った。23:00-6:00 で総心拍数が最も少ない時間を睡眠時間、6:00-8:00 で心拍数が急峻に増加した時間を起床時、8:00-12:00、12:00-18:00、18:00-23:00 の各時間帯の中で、総心拍数が最も多い時間帯を午前、午後、夜間の活動時間とした。

各時間帯の最小心拍数、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 間隔を測定後、Fridericia 補正を用いて補正 QTc 値を求めた。

C. 結果

1. 対象者

小学生低学年 (6~8 歳)、小学生高学年 (9-11 歳)、中・高校生 (12~18 歳) がそれぞれ 31 名 (M/F=15/16)、32 名 (M/F=15/17)、33 名 (M/F=20/13) であった。

2. QT 間隔の日内変動

各年齢群、各時間帯とも最大心拍数時におけ

る QTcF 値が平均心拍数、最小心拍数の QTcF 値より長かった。図 1 に 9-11 歳児の各時間帯の最大、平均、最低心拍数での QTc 値を示した。最大心拍数時の日内変動をみると、各年齢群とも睡眠中が最も長く、次は起床時であった (図 2)。睡眠中の最高心拍数時 QTc 値の平均値(M)±標準偏差(SD)、最大値、M+2SD は 6-8 歳児で 420 ± 18、449、456 ms、9-11 歳児で 430 ± 19、468、468 ms、12-19 歳児で 437 ± 14、460、465 ms であった。

D. 考察

健常児の QTc 値をみると、最大心拍数時の QTc が平均心拍数、最低心拍数時の QTc 値より長かった。また、最大心拍数時の日内変動をみると、夜間睡眠中の QTc 値が最も長く、起床時の QTc 値が続いていた。

QT 延長症候群 (LQTS) のうち、2 型 (LQT2) は起床前後に、3 型 (LQT3) は睡眠中に起こることが知られている。

今後、LQTS 患児との QTc 値との比較、健常児と LQTS 児の自律神経の日内変動との関係を含め、睡眠中、起床前後の症状出現の成因を検討する必要がある。

E. 結論

夜間睡眠時の最大心拍数時における QTc 値が 1 日の中で最も延長しており、Holter 心電図検査を用いた QTc 値の暫定基準値は小学低学年で 460 ms 以上、小学高学年・中学高校で 470 ms 以上が適当と考えられた。

(参考文献)

1. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:524-39.
2. Bagnall RD, Das K J, Duflo J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden

unexplained death in the young. *Heart Rhythm*. 2014;11:655-62.

3. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, et al. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. *Circ J*. 2018 Jul 25;82(8):2152-2159.

図の説明

図 1. 9-11 歳児の QTc 値の日内変動

QTc 値は最大心拍数、平均心拍数、最小心拍数ともに睡眠中が最も長い。それぞれの記号は平均値と標準誤差で示してある。

図 2. 各年齢群、各時間帯別の最大心拍数時 QTc 値

最大心拍数時の QTc 値はどの年齢群でも睡眠中が最も長い。それぞれの記号は平均値と標準誤差で示してある。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, et al. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J*. 2018;82:831-839.
2. 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 Arrhythm*. 2018;34:291-293.
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, et al. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. *Circ J*. 2018;82:2152-2159.
4. Sumitomo N, (他13名), Yoshinaga M, (他17名). Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016) - Digest Version. *Circ J*. 2018 Aug 24;82(9):2385-2444.
5. Hazeki D, Ninomiya Y, Ueno K, Yoshinaga M. Tentative Screening Criteria for Short QT Interval in Children and Adolescents. *Circ J*. 2018;82:2627-2633.

6. Seki S, Yamashita E, Tanoue K, (他5名), Yoshinaga M. Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven hypertrophic cardiomyopathy. *J Arrhythm*. 2018;34(6):643-646.
7. Shimizu W, (他21名), Yoshinaga M, (他16名). Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):246-254. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4925.2019

[著書]

1. 吉永正夫. QT 延長症候群. 日本小児循環器学会編集、『小児・成育循環器学』、**診断と治療社**、p554-558、2018年7月17日発行
2. 吉永正夫. Q9 学校心臓検診において心電図自動解析装置（心電計自動解析装置）を利用する際の留意点を教えてください. 日本小児循環器学会編集、『学校心臓検診実践マニュアル』、**診断と治療社**、p20-21、2018年7月20日発行
3. 吉永正夫. Q28 QT 延長症候群による突然死の危険性について教えてください. 日本小児循環器学会編集、『学校心臓検診実践マニュアル』、**診断と治療社**、p71-72、2018年7月20日発行
4. 吉永正夫. Q40 小児の高血圧と心疾患との関連について教えてください. 日本小児循環器学会編集、『学校心臓検診実践マニュアル』、**診断と治療社**、p103-104、2018年7月20日発行

[総説]

1. 堀米仁志、吉永正夫. 乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較. *循環器専門医*. 2018; 26:64-69.
2. 吉永正夫. 小児 QT 延長症候群の診断と管理. *循環器内科*. 2018;84(6):738-744.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Tanaka Y, et al. Prevalence of

ventricular premature contraction and the risk for developing ventricular tachycardia with a structurally normal heart in general pediatric population. *Heart Rhythm* 2018, Boston, 2018.5.10.

2. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al, Nagashima M. Electrocardiographic Screening of 1-month-old Infant to Prevent Sudden Infant Death. *Heart Rhythm* 2018, Boston, 2018.5.11
3. Yoshinaga M, Hazeki D, Seki S, Ninomiya Y, Ueno K. Tentative screening criteria for short QT interval among children and adolescents. *European Society of Cardiology Congress (ESC) 2018, Munchen*, 2018.8.28.
4. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H. Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome. *The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) Scientific Session, Taipei*, 2018.10.20.

[国内学会]

1. 吉永正夫、安田和志、西原栄起、他。小児期肥大型心筋症の臨床像と治療の現状－全国調査成績から－。第4回日本心筋症研究会、平成30年6月2日、奈良
2. 樋木大祐、(他6名)、吉永正夫。小児期・青年期におけるQT短縮スクリーニング基準値に関する検討。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成30年7月5日、横浜
3. 堀米仁志、(他8名)、吉永正夫、堀江 稔。先天性QT延長症候群の診断におけるT波形態解析の有用性。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成30年7月5日、横浜
4. 吉永正夫。小児期心筋症の抽出基準・診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究。第22回日本心不全学会学術集会、平成30年10月12日、東京
5. Yoshinaga M, Nishihara E, Ohta K, et al. Tentative echocardiographic screening criteria for increased left ventricular thickness and decreased systolic function in childhood from a nationwide study. 第22回日本心不全学会学術集会、平成30年10月12日、東京
6. 吉永正夫、大坪善教、志田正典、他。九州地区に

- おける小児期院外心停止の発生状況。鹿児島救急医学会第84回学術集会、平成30年9月1日、鹿児島
7. 塩川直宏、堀之内健祐、吉永正夫。Holter心電図で睡眠中の著名なQT延長を示した12歳女児。第23回日本小児心電学会、平成30年12月1日、奈良
 8. Yoshinaga M, Yasuda K, Nishihara E, et al. Clinical Characteristics of Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy from a Nationwide Study: Effect of a Screening Program for Cardiovascular Diseases. 第83回日本循環器学会学術集会、2019年3月29日、横浜
 9. Yoshinaga M, Nishihara E, Hata T, et al. Criteria for Increased Left Ventricular Thickness to Screen Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) at a School-based Cardiovascular Screening Program. 第83回日本循環器学会学術集会、2019年3月30日、横浜

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 |

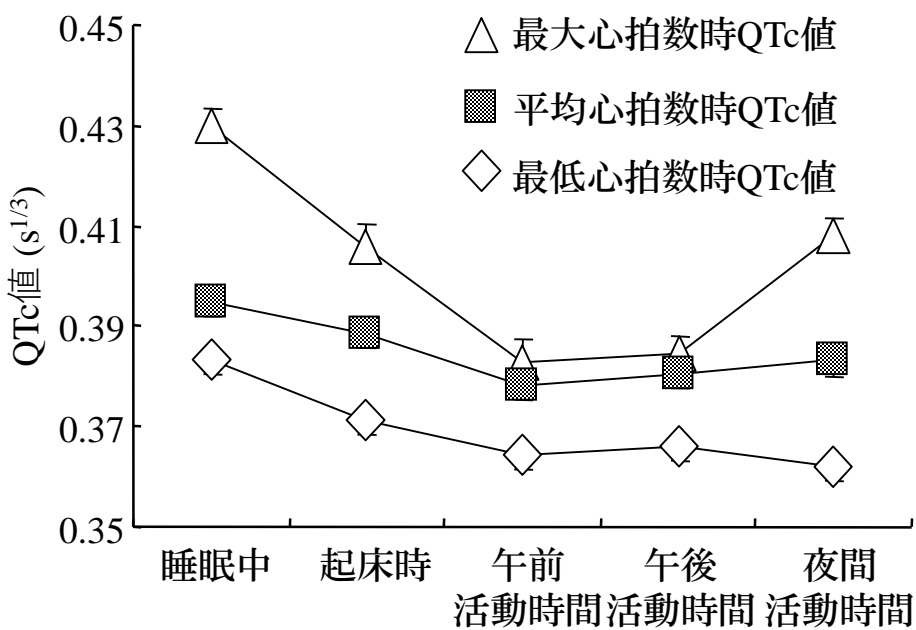


図 1. 9-11歳児のQTc値の日内変動

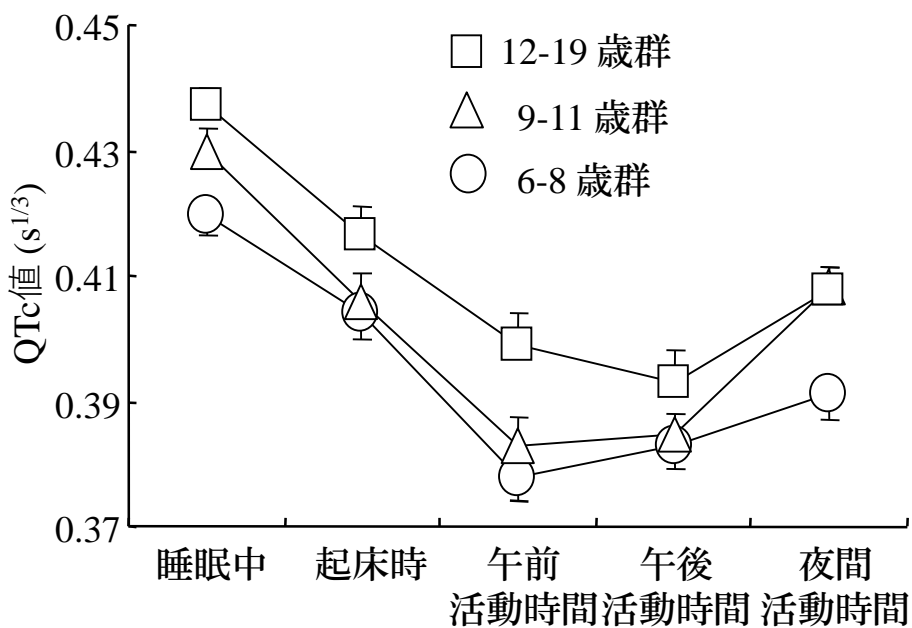


図2. 各年齢群、各時間帯別の最大心拍数時QTc値