

QT 延長症候群の QT-RR 関係に関する研究（第 2 報）

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 26 例 (89%) であった。LQT1 は 18 名 (75%)、LQT2 が 4 名 (16%)、LQT3 が 2 名 (8%)、LQT7、LQT1+2 が 1 名 (4%) であった。LQT1 群 (18 名) と LQT2、LQT1+2 を LQT2 群 (5 名) としてそれぞれの Holter 心電図を後方視的に検討した。平均心拍数、平均 QTe、平均 QTec、QTe - QTa は LQT1 群、LQT2 群間で有意差は認められなかった。全日の QTa/RR の傾きは LQT1 0.180 ± 0.039 、LQT2 0.265 ± 0.056 、 $p = 0.01$ であり、全日の QTe/RR の傾きは LQT1 0.203 ± 0.052 、LQT2 0.296 ± 0.059 、 $p = 0.01$ であり、いずれも LQT2 で有意に傾きが大きかった。しかし、睡眠中の QTa/RR の傾きは LQT1 0.162 ± 0.049 、LQT2 0.169 ± 0.045 、 $p = 0.77$ 、睡眠中の QTe/RR の傾きは LQT1 0.188 ± 0.066 、LQT2 0.200 ± 0.069 、 $p = 0.73$ であり、いずれも有意差を認めなかった。

【結論】 遺伝子の確定診断のついた LQT で Holter 心電図による睡眠中及び全日の QT/RR 関係を検討することで、夜間睡眠中の不整脈イベントの起こりやすさを予測することが可能と考えられる。

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 延長症候群中、遺伝子診断がついたものが 26 例 (89%) であり、LQT1 が 18 名 (75%)、LQT2 が 4 名 (16%)、LQT3 が 2 名 (8%)、LQT7、LQT1+2 が 1 名 (4%) であった。この中で比較的数の多かった LQT1 群 (18 名) と LQT2、LQT1+2 を LQT2 群 (5 名) としてそれぞれの Holter 心電図を後方視的に検討した。使用した Holter 心電図はスズケン社製 Kenz Cardy 303 pico で CM5 もしくは CRC5 誘導の RR 間隔、Q 波開始から T 波頂点までの時間 (QTa)、Q 波開始から T 波終末までの時間 (QTe) を自動解析し、Bazett で補正した QTec、RR 間隔との一次回帰曲線の傾きを算出した。

統計学的検討は JMP®14.2 を用い、数が少な

いために分散が等しくないと仮定し、Welch の T 検定を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

(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. 基本計測値

平均心拍数、平均 QTe、平均 QTec、QTe - QTa は表 1 のごとく LQT1 群、LQT2 群間で有意差は認められなかった。

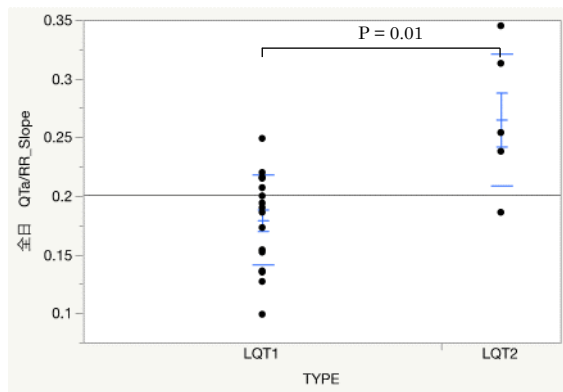
表 1 基本計測値の比較

	LQT1	LQT2	P
平均心拍数	71.3 ± 5.7	77.8 ± 13.1	0.28
平均 QTe (msec)	441 ± 38	442 ± 104	1.0
平均 QTec (msec)	480 ± 31	491 ± 67	0.72
QTe - QTa (msec)	63 ± 12	69 ± 14	0.39

2. 全日の QT/RR 関係

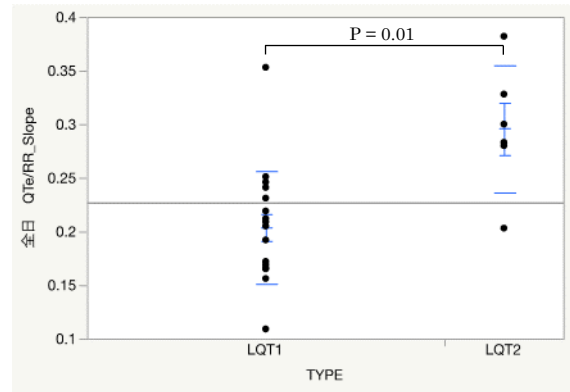
全日の QTa/RR の傾きは LQT1 0.180 ± 0.039 、LQT2 0.265 ± 0.056 , $p = 0.01$ (図 1) であり、LQT2 で有意に傾きが大きかった。

図 1 全日の QTa/RR 傾き



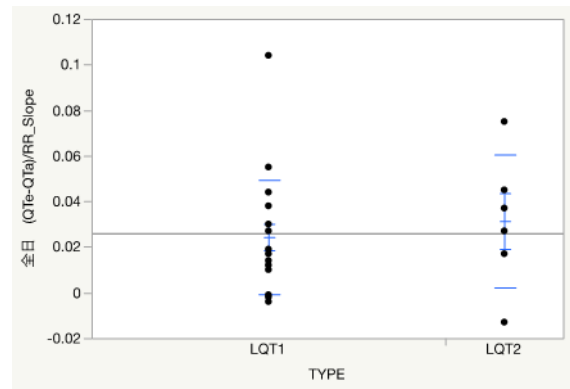
全日の QTe/RR の傾きは LQT1 0.203 ± 0.052 、LQT2 0.296 ± 0.059 , $p = 0.01$ (図 2) であり、LQT2 で有意に傾きが大きかった。

図 2 全日の QTe/RR 傾き



全日の (QTe-QTa)/RR の傾きは LQT1 0.024 ± 0.025 、LQT2 0.031 ± 0.029 , $p = 0.61$ (図 3) であり有意差を認めなかった。

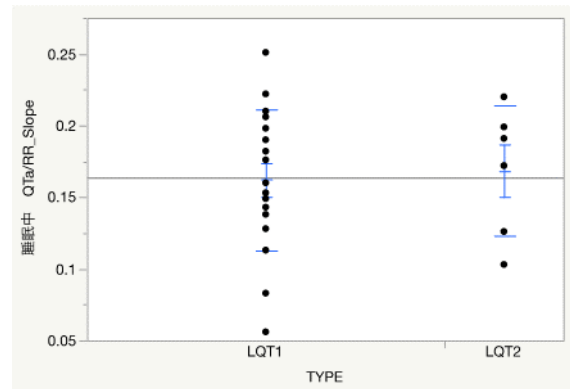
図 3 全日の (QTe-QTa)/RR 傾き



3. 睡眠中の QT/RR 関係

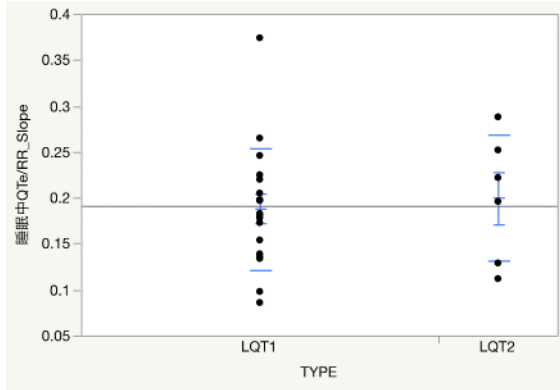
睡眠中の QTa/RR の傾きは LQT1 0.162 ± 0.049 、LQT2 0.169 ± 0.045 , $p = 0.77$ (図 4) であり有意差を認めなかった。

図 4 睡眠中の QTa/RR 傾き



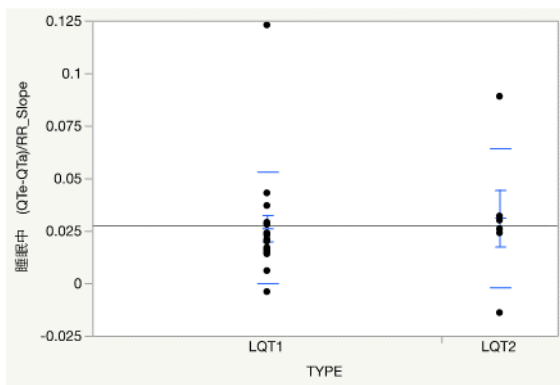
睡眠中の QTe/RR の傾きは LQT1 0.188 ± 0.066 、LQT2 0.200 ± 0.069 , $p=0.73$ (図 5) であり有意差を認めなかった。

図 5 睡眠中 QTe/RR 傾き



睡眠中の(QTe-QTa)/RR の傾きは LQT1 0.026 ± 0.026 、LQT2 0.031 ± 0.033 , $p=0.76$ (図 6) であり有意差を認めなかった。

図 6 睡眠中(QTe-QTa)/RR 傾き



D. 考察

LQT1、LQT2 を比較すると全日では LQT2 が QT/RR の傾きが大きいことがわかった。つまり LQT2 では頻脈になるほど QTp、QTe が短縮することを示す。反対に LQT1 では頻脈になっても QTp、QTe 短縮が起きにくいことを示す。このことから、LQT1 では頻脈や運動時に心室不応期の不均一性が増強し、不整脈関連イベントが起きやすいことを示唆する。

睡眠中の検討では LQT1 と LQT2 で QT/RR に有意差は認められなかった。つまり、LQT1、LQT2

は睡眠時には不整脈イベントは起こりにくい可能性が示唆された。

E. 結論

遺伝子の確定診断のついた LQT で睡眠中及び全日の QT/RR 関係を検討することで、夜間睡眠中の不整脈イベントの起こりやすさを予測することが可能と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, Shimizu H, Yoshiba S, Kobayashi T, Oyanagi T, Yamagishi H, Sumitomo N: Successful radiofrequency catheter ablation of a life threatening atrial tachycardia in an infant with asplenia syndrome. **J Cardiol Case**. 2019;19:1-4.
2. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: The necessity of Implantable Cardioverter Defibrillators in patients with Kearns-Sayre Syndrome - Systematic review of the articles -. **Int J Cardiol**.2019;279:105-111.
3. Lieve KVV, Verhagen J, Wei J, (他 18 名), Sumitomo N, (他 5 名). Linking the Heart and the Brain: Neurodevelopmental Disorders In Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **Heart Rhythm**. 2019;16(2):220-228.
4. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, (他 26 名), Sumitomo N, (他 8 名): Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry. **JAMA Cardiol**. 2019;4(3):246-254. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4925.2019
5. Mori H, Muraji S, Sumitomo N, et al: The Safety and Accuracy of the RHYTHMIA Mapping System in Pediatric Patients. **Heart Rhythm**.2019;16(3):388-394.
6. Abe Y, Sumitomo N, Ayusawa M, Yamada T, Sugitani M: Congenital multiple pulmonary vein atresia and stenosis in an infant. **Pediatr Int**. 2018;60(10):976-978.
7. Mori H, Sumitomo N, Muraji S, Imamura T, Kobayashi

- T, Kato R: Successful demonstration of the detailed connection between the twin atrioventricular nodes and sling in a Patient with asplenia syndrome. **Heart Rhythm Case Rep.** 2018;4(10):480-483.
8. Sumitomo N, Baba R, Doi S, et al; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)- Digest Version -. **Circ J.** 2018;82(9):2385-2444.
9. 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.
10. 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.** 2018;20(10):1675-1682.

[和文]

1. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、戸田 紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁 : 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なった 3 小児例、**Therapeutic Research.** 2018;39(10):13-17.
2. 学会発表
[国際学会]
1. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: Clinical and electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in children, European Heart Rhythm Association 2019, Lisbon, 2019.3.17.
2. Sumitomo N: Invited Lecture, Role of Exercise in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT), Complex Issues in SCD in Children, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.10.20.
3. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, et al: Electrophysiological properties of ATP sensitive AT in 6 children, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.9.16.
4. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: A Study of Fatal Arrhythmia in Kearns-Sayre Syndrome :Necessity of Implantable Cardioverter Defibrillator, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.9.16.
5. Mori H, Muraji S, Sumitomo N, et al: Utility of a RHYTHMIA Mapping System in Pediatric Patients, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.9.16.
6. Sumitomo N: Symposium 30 Pediatric Arrhythmia 2 Cardiac Pacing and Ablation in Pediatrics, Device Implantation in Pediatric and Congenital Heart Disease Patients, Asian Pacific Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2018, Bali, Indonesia, 2018.9.1.
7. Sumitomo N: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Update, Topics 12 Inherited Cardiac Disorders and ECG, International Congress on Electrocardiology 2018, Chiba, 2018.6.30.
8. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, (他 4 名), Sumitomo N, (他 8 名): Electrocardiographic Screening of 1-month-old Infants to prevent sudden infant death, Heart Rhythm 2018, Boston USA, 2018.5.11.
9. Krystien V.V. Lieve, Conor M. Lane, J. Martijn. Bos, (他 4 名), Sumitomo N, (他 21 名): Implantable Cardioverter-defibrillators For Secondary Prevention Of Sudden Cardiac Death In Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Heart Rhythm 2018, Boston USA, 2018.5.10.
10. Kashiwa A, Aiba T, Makimoto H, (他 6 名), Sumitomo N, (他 7 名). Kusano, Wataru S, The Japanese LQTS registry investigators: Mutation Hot-spot-based Risk Stratification In Long Qt Syndrome Type 1 : Data From A Nationwide Japanese Lqt Registry, Heart Rhythm 2018, Boston USA, 2018.5.10.
11. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al : Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, European Heart Rhythm Association 2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18.
12. Muraji S, Sumitomo N, Ichikawa R, Fukuhara J,

Ayusawa M : Familial Sick Sinus Syndrome -
Electrophysiologic Study of 6 Families -, European
Heart Rhythm Association 2018, Barcelona, Spain,
2018.3.19.

[国内学会]

1. Yodogawa K, Aiba T, Sumitomo N, Shimizu W.
Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by
QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring,
The 83rd Japanese Circulation Society, Yokohama,
2019. 3.29.
2. 岩崎美佳、柘岡 歩、細田隆介、保土田健太郎、
連 翔太、住友直方、鈴木孝明：新生児期にペー
スメーカー治療を行った先天性完全房室ブロッ
クの1例、第46回日本集中治療医学会学術集会、
京都、2019.3.1.
3. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、
長田洋、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊
樹、松本万夫：先天性心疾患術後の房室ブロッ
クに於けるペーシング率の推移に関する検討、第11
回植込みデバイス関連冬季大会、品川、2019.2.16.
4. 住友直方：アブレーションの進歩、第30回 JPIC
学会、浦和、2019.1.25.
5. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、長田洋
資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：
小児 Verapamil 感受性心室頻拍に対するアブレー
ション後の再発についての検討、第30回 JPIC 学
会、浦和、2019.1.25.
6. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、小柳
喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、
柘岡 歩、鈴木孝明：ATP 感受性心室頻拍を合併
した Fallot 四徴症、VACTERL 症候群乳児の1例、
第31回臨床不整脈研究会、東京、2019.1.12.
7. 住友直方：特別シンポジウム「スポーツ関連突然
死の現状と対策—東京オリンピックを契機とし
て—」若年スポーツ関連突然死の病態と対応策
(不整脈系)、第31回心臓性急死研究会、東京、
2018.12.15.
8. 森 仁、住友直方、連 翔太、今村知彦、柘岡歩、
小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、鈴木
孝明、加藤律史、松本万夫：乳児期の特発性心室
細動に対して心外膜腔に ICD 植え込みを施行し
た一例、第17回平岡不整脈研究会、熱海、
2018.12.8.
9. 住友直方：体育・部活動・スポーツと心臓突然死、
日本循環器学会関東甲信越支部主催、第4回心肺
蘇生法 市民公開講座、横浜、2018.12.1.
10. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、小柳
喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、保土田健
太郎、柘岡 歩、鈴木孝明：新生児期から心室性
不整脈を合併した Fallot 四徴症、VACTERL 症候
群の一例、第23回日本小児心電学会学術集会、
奈良、2018.12.1.
11. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、小森暁
子、岩下憲行、長田洋資、小柳喬幸、小島拓郎、
葭葉茂樹、小林俊樹：小児 Valsalva 洞起源心室性
不整脈に対するカテーテルアブレーションの有
効性と安全性、第23回日本小児心電学会学術集
会、奈良、2018.12.1.
12. 森 仁、住友直方、連 翔太、今村知彦、柘岡歩、
小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、鈴木
孝明、加藤律史、松本万夫：乳児期の特発性心室
細動に対して心外膜腔に ICD 植え込みを施行し
た一例、第23回日本小児心電学会学術集会、奈
良、2018.11.30.
13. 堀口明由美、鈴木詩央、百木恒大、大越陽一、河
内貞貴、菱谷 隆、星野健司、小川 潔、連 翔
太、住友直方：診断と治療に苦慮した特発性心室
細動の乳児例、第23回日本小児心電学会学術集
会、奈良、2018.11.30.
14. 森 仁、住友直方、連翔太、今村知彦、加藤律史、
松本万夫、小林俊樹：CARTO Ripple が頻拍回路の
同定に有用であった大血管転位 Senning 術後の心
房粗動の1例、カテーテルアブレーション関連秋
季大会 2018、那覇、沖縄、2018.11.10.
15. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、岩下憲
之、小森暁子、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、
葭葉茂樹、小林俊樹：小児 Verapamil 感受性心室
頻拍の再発についての検討、カテーテルアブレー
ション関連秋季大会 2018、那覇、沖縄、2018.11.10.

16. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、岩下憲之、小森暁子、小林俊樹：RHYTHMIATM による AVNRT の頻拍回路解析、カテーテルアブレーション関連秋季大会 2018、那覇、沖縄、2018.11.10.
17. 岩下憲行、森仁、加藤律史、連翔太、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直文、大木寛生、石崎怜奈、古道一樹、内田敬子、前田潤、山岸敬幸、三浦大、松本万夫、小林俊樹、住友直方：複数回のアブレーションを必要とした多発性心房頻拍を合併した Noonan 症候群の小児例、カテーテルアブレーション関連秋季大会 2018、那覇、沖縄、2018.11.10.
18. 住友直方：小児不整脈の診断と治療、第 10 回日本小児循環器学会教育セミナー Advanced Course、東京、2018.10.21.
19. 住友直方：小児肥大型心筋症の臨床的特徴、シンポジウム「肥大型心筋症と QT 延長症候群の遺伝学」、第 63 回日本人類遺伝学会、横浜、2018.10.13.
20. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, Osada Y, M Nakano, T Oyanagi, T Kojima, S Yoshiba, T Kobayashi, K Hosoda, H Nagase, M Iwazaki, K Hotoda, A Masuoka, T Suzuki: Experience Introducing WCD to 2 Children with Cardiopulmonary Arrest Resuscitation, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 東京、2018.7.14.
21. 長田洋資、住友直方、連 翔太、今村知彦、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、柘岡 歩、鈴木孝明：冠動脈起始異常により失神・心停止に至った 2 症例、第 9 回失神研究会、東京、2018.7.15.
22. 住友直方：小児の失神、第 9 回失神研究会、東京、2018.7.13.
23. Mori H, Muraji S, Sumitomo N, et al: The Safety and Efcacy of RHYTHMIA Mapping System in Pediatric Patients, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 2018.7.13.
24. Nagashima K, Fukamachi D, Hiro T, (他 10 名), Sumitomo N, (他 5 名): Anomalous Origins of Coronary Arteries Coursing between the Great Vessels Presenting with Cardiovascular Events: Clinical Features, Management, and Major Determinants of Clinical Outcome (J-CORONARY Registry), Japanese Heart Rhythm Society 2018, 2018.7.13.
25. Nabeshima T, Ushinohama H, Muraji S, Kuraoka A, Sagawa K, Ishikawa S, Sumitomo N: An Overview of EPS and RFCA for Pediatric Patients with Ebstein's Anomaly: 20-year Experience of a Single Institute, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 東京、2018.7.13.
26. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, Imamura T, Ueda H, Shibata A, Komori A, Iwashita N, Kobayashi T: Efficacy of Catheter Ablation of ATP Sensitive AT in 6 Children, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 東京、2018.7.13.
27. 住友直方：学校心臓検診と小児の不整脈、第 23 回和歌山小児循環器談話会、和歌山、2018.6.2.
28. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、柴田映道、上田秀明、小森暁子、岩下憲之、小林俊樹：小児の ATP 感受性心房頻拍 6 例に対するカテーテルアブレーション、第 54 回日本小児循環器学会、横浜、2018.7.7.
29. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：Kearns-Sayre 症候群と致死的不整脈の合併に関する考察：植込み型除細動器の必要性について、第 54 回日本小児循環器学会、横浜、2018.7.6.
30. 堀米仁志、石川康宏、林 立申、野崎良寛、石川伸行、加藤愛章、高橋実穂、岩本真理、住友直方、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、横浜、2018.7.5.
31. 森 仁、住友直方、連翔太、今村知彦、加藤律史、松本万夫、小林俊樹：CARTO Ripple が頻拍回路の同定に有用であった大血管転位 Senning 術後の一例、第 8 回関東アブレーションフロンティア、東京、2018.6.30.
32. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：複数回のアブレーションを必要とした Noonan 症候群に合併した心房頻拍の小児

例、第 52 回埼玉不整脈ペーシング研究会、さいたま市、2018.6.9.

33. 長田洋資、住友直方、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枅岡 歩、鈴木孝明: 冠動脈起始異常により心肺停止に至った 2 症例、第 32 回日本小児救急医学会、筑波、2018.6.3.
34. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹: Fontan 術後単心室症の twin AV node による房室回帰頻拍に対してカテーテルアブレーションを行なった 1 例- 頻拍回路及び伝導系の考察 -, 第 48 回臨床電気生理研究会、東京、2018.5.26.

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