

## 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

研究代表者 吉永正夫<sup>1)</sup>  
研究分担者 堀米仁志<sup>2)</sup>、大野聖子<sup>3)</sup>、住友直方<sup>4)</sup>、岩本眞理<sup>5)</sup>、野村裕一<sup>6)</sup>、高橋秀人<sup>7)</sup>、  
緒方裕光<sup>8)</sup>、清水 渉<sup>9)</sup>、堀江 稔<sup>10)</sup>、野上昭彦<sup>11)</sup>、蒔田直昌<sup>12)</sup>、相庭武司<sup>13)</sup>、  
宮本恵宏<sup>14)</sup>、牧山 武<sup>15)</sup>、森田 宏<sup>16)</sup>、中野由紀子<sup>17)</sup>、林 研至<sup>18)</sup>、  
岩崎雄樹<sup>9)</sup>、村田広茂<sup>9)</sup>  
研究協力者 末永和榮<sup>19)</sup>、青木寿明<sup>20)</sup>  
所 属 <sup>1)</sup>国立病院機構鹿児島医療センター小児科  
<sup>2)</sup>筑波大学医学医療系小児科、<sup>3)</sup>国立循環器病研究センター分子生物学部、  
<sup>4)</sup>埼玉医科大学国際医療センター、<sup>5)</sup>済生会横浜市東部病院こどもセンター、  
<sup>6)</sup>鹿児島市立病院小児科、<sup>7)</sup>国立保健医療科学院、<sup>8)</sup>女子栄養大学疫学・生物  
統計学研究室、<sup>9)</sup>日本医科大学循環器内科、<sup>10)</sup>滋賀医科大学アジア疫学研究セ  
ンター、<sup>11)</sup>筑波大学医学医療系循環器内科、<sup>12)</sup>国立循環器病研究センター研究  
所、<sup>13)</sup>国立循環器病研究センター臨床検査部、<sup>14)</sup>国立循環器病研究センターゲ  
ノム医療支援部、<sup>15)</sup>京都大学大学院医学研究科、<sup>16)</sup>岡山大学大学院医歯薬学総  
合研究科、<sup>17)</sup>広島大学大学院医系科学研究科、<sup>18)</sup>金沢大学附属病院検査部、  
<sup>19)</sup>東京睡眠医学センタースリープクリニック調布、<sup>20)</sup>大阪府立病院機構大阪  
母子医療センター

### 研究要旨

【目的】 健常小児と遺伝性不整脈患児のホルタ心電図、睡眠時脳波検査の同時記録を行い、心電図指標（QT 時間）、自律神経機能、睡眠深度の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測と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】 睡眠中の QT/RR 間隔の自動解析、自律神経機能（心拍変動、HRV）解析、睡眠深度の解析を行った。対象は QT 延長症候群（LQTS）患児 20 名、健常児 51 名。本研究では、このうち心電図・脳波とも解析可能であった 6 歳以上の LQTS 患児 11 名 {QT 延長症候群 2 型（LQT2）患児 8 名、LQT3 患児 3 名}、健常児 27 名を用いた。HRV 解析はホルタ心電図解析装置から得られた周波数領域解析を 2 分毎に行い、low frequency (LF), high frequency (HF) データを得た。Log (HF) 値を副交感神経指標、Log(LF) / Log (HF) 比を交感/副交感神経バランス指標とした。ポータブル型簡易脳波計を用い、睡眠深度の判定は American Academy of Sleep Medicine に準拠した。解析は心拍数帯毎（低心拍数帯; 2.5th パーセンタイル値未満、中心拍数帯; 2.5th 以上、97.5th パーセンタイル値未満、高心拍数帯; 97.5th パーセンタイル値以上の心拍数帯）、睡眠深度毎 {N3 期, N2 期, N1 期, rapid eye movement (REM) 期} 毎に行った。【結果】 健常児では高心拍数帯が低、中心拍数帯より QTc 値、交感/副交感神経バランス指標 {Log(LF)/Log(HF) 比} は有意に高かった。同様に、LQT2 患児でも高心拍数帯では QTc 値、Log(LF)/Log(HF) 比は有意に高かった。LQT3 患児も同様の傾向を示したが、例数が少なく有意差は認めなかった。LQT2 患児においては QTc 値 $\geq$ 500 ms の出現頻度は、高心拍数帯が低および中心拍数帯より有意に高く、LQT2 患児では

交感/副交感神経バランス指標が高くなるほど、LQT3 患児では副交感神経機能が低下するほど、QTc 値 $\geq 500$  ms の頻度は高くなっていった。健常児、LQTS 患児ともに睡眠深度間で QTc 値に有意差を認めなかった。【結論】睡眠中の QTc 値高値の出現は、特定の睡眠深度との関係はなく、高心拍数の出現と関係しており、LQTS のタイプにより自律神経の関与は異なっていた。

## 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<sup>1,2)</sup>。2017 年日本での 19 歳未満の院外心停止 (OHCA) 例 1803 名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 48.5、5.2、1.9、6.7 である (消防庁データ)。OHCA が睡眠中に発生する割合は、乳児 72%、幼児 34%、小学生 12%、12-19 歳 10% である (九州学校検診協議会データ、486 例、2012-2016 年)<sup>3)</sup>。2017 年には日本全国で乳児 336 名、幼児 88 名、小学生 15 名、12-19 歳 62 名、計 501 名が睡眠中に予後不良の状態に陥ったと推測される。このうち遺伝性不整脈によるものが毎年 105~130 名に起きていることになる。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。

初年度~2 年度の研究において、LQTS 乳児は夜間睡眠中の QTc 値は昼間睡眠中の QTc 値より有意に長く、また睡眠中の最大心拍数時に QTc 値が最も長いことを証明した<sup>4)</sup>。このことは副交感神経活動中である睡眠中に交感神経活動が加わったことを意味すると考えられた。

本研究の目的は、健常児および遺伝性不整脈患児、特に LQTS 患児において、ホルタ心電図検査による QT 間隔解析と心拍変動解析 (heart rate variability, HRV)、睡眠中脳波検査による睡眠深度 {N3 期, N2 期, N1 期, rapid eye movement (REM) 期睡眠} 解析を行い、小児期遺伝性不整脈疾患における睡眠中症状出現因子を決定することである。

## B. 研究方法

### 1. 対象

平成 29 年度~令和元年度までに検査を行った QT 延長症候群患児 20 名、健常児 51 名を対象にした。

### 2. 方法

#### (1) QT/RR 間隔の自動測定

QT/RR 間隔の自動解析はホルタ心電図解析装置 (SCM-8000 システム, Ver.54-11, Fukuda Denshi, Tokyo) を用いた。各心拍の QT 間隔測定を自動測定で行い、その後マニュアルで測定が適切に行われているかチェックした。

QT 間隔値は Fridericia 法にて補正した  $\{QTcF = (QT \text{ 間隔}) / (RR \text{ 間隔})^{1/3}\}$ 。

#### (2) 心拍変動 (自律神経機能) 解析

上記ホルタ解析装置を用い、周波数領域解析を 1 分毎 (解析サンプル数 64)、2 分毎 (解析サンプル数 128)、1 時間毎 (解析サンプル数 1024) で fast Fourier transform algorithm から low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz), high frequency (HF; 0.15-0.40 Hz) データを得た。Log (HF) 値を副交感神経指標、Log (LF) / Log (HF) 比を交感/副交感神経バランス指標とした。

#### (3) 心拍数帯毎の解析

初年度~2 年度の研究により、乳児では最大心拍数時に最大 QTc 値が得られることがわかった<sup>4)</sup> ことより、心拍数帯を 3 群に分類した。低心拍数、高心拍数の指標として睡眠中の全心拍の 2.5th パーセンタイル値、97.5th パーセンタイル値を対象者ごとに算出し、2.5th パーセンタイル値未満の心拍数帯を低心拍数帯、2.5th 以上 97.5th パーセンタイル値未満の心拍数帯を中心心拍数帯、97.5th パーセンタイル値以上を高心拍数帯として解析を行った。

#### (4) 睡眠深度による解析

ポータブル型簡易脳波計 (脳波センサ ZA、プロアシスト(株)、大阪) を用い、自宅でデータ収集を行った。本システムは2チャンネルで、脳波(0.5~40 Hz) を前額部と左耳後部に置いた端子で、眼球運動(0.5~10 Hz) を左外眼角部上部と右外眼角部下部に置いた端子でデータを収集した。サンプリング周波数は128 Hzとした。睡眠深度はN3期、N2期、N1期、REM期、覚醒期とした。覚醒期は入眠後、起床前の就寝中覚醒期のみで検討した。解析はProassist Ltd (Osaka) に依頼した。睡眠深度の判定はAmerican Academy of Sleep Medicine に準拠した<sup>5)</sup>。

#### (5) QTc 値 $\geq$ 500 ms の頻度

LQTS においては QTc 値 $\geq$ 500 ms は症状出現の risk と考えられているので、各心拍数帯、各睡眠深度での総心拍数に対する QTc 値 $\geq$ 500 ms の頻度を算出した。

#### (6) 統計学的解析

平均値の差の検定には Mann-Whitney U-test または Wilcoxon signed-ranks test を用いた。健常児群、LQT2 患児群、LQT3 患児群の各群における心拍数帯群別、睡眠深度別の QTc 値、HRV 変数値の統計学的解析にはまず対応のある分散分析で心拍数3群全体の有意差を検定し、有意差があった場合、多重比較 (ボンフェロニの方法で2群間の P 値を調整) を行い、2群間の有意差を検定した。

(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。遺伝学的検査についても倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1. 対象者

##### (1) ボランティア健常児

平成29年度~令和元年度で総数51名(男子25名、女子26名)が参加した。内訳は乳児5名(男児4名、女児1名)、幼児(1~5歳)13名

(男児6名、女児7名)、6-11歳25名(男児10名、女児15名)、12-19歳8名(男児5名、女児3名)、ホルタ型心電図、脳波ともに解析可能であったのは乳児5名、幼児12名、6-11歳23名、12-19歳6名、計46名(検査対象者の90.2%)であった。

##### (2) 遺伝性疾患群患児

遺伝学的検査で変異が確認された1-5歳4名(男児1名、女児3名)、6-11歳7名(男児2名、女児5名)、12-19歳9名(男児2名、女児7名)、計20名を対象にした。ホルタ型心電図、脳波ともに解析可能であったのは1-5歳3名、6-11歳7名、12-19歳6名、計16名(検査対象者の80.0%)であった。遺伝性不整脈患児群はLQT1患児2名、LQT2患児9名、LQT3患児4名、カテコラミン誘発多形性心室頻拍患児1名であった。LQT2患児9名中、記録時治療中であつたものが5名あつた。LQT3患児4名中2名は治療中であつた。

##### 2. 6歳以上対象者の心拍数、QTc 値、HRV 値

幼児期の疾患対象群が少なかったため6歳以上の40例を対象とした。またLQT1は2名のみであつたため解析対象から外し、最終的に健常児27名、LQT2患児8名、LQT3患児3名、計38名で解析を行った。

表1に睡眠中解析時間全体の心拍数、QTc 値、HRV を示した。

##### 3. 心拍数帯別の QTc 値、HRV 値

健常児群、LQT2患児、LQT3患児での QTc 値、HRV 値を表2に示した。健常児では高心拍数帯が低、中心拍数帯より QTc 値、交感/副交感神経バランス指標 {Log(LF)/Log(HF) 比} は有意に高値であつた。同様に、LQT2患児でも高心拍数帯では QTc 値、Log(LF)/Log(HF) 比は有意に高かつた。LQT3患児も同様の傾向を示したが、例数が少なく有意差は認めなかつた。

LQT2患児においては QTc 値 $\geq$ 500 ms の頻度は、高心拍数帯が低および中心拍数帯より有意に高かつた(表2)。

そこで、低・中・高心拍数帯の3群をまとめ、

QTc 値 $\geq$ 500 ms の頻度を従属因子、Log(HF)、Log(LF) / Log (HF) 比を独立因子として回帰分析を行うと、LQT2 患児では交感/副交感神経バランス指標が高くなるほど、LQT3 患児では副交感神経機能が低下するほど、QTc 値 $\geq$ 500 ms の頻度は高くなっていった (表 3)。

心拍数帯別での健常児、LQT2、LQT3 患児の QTc 値および HRV 値を検討した (表 4)。QTc 値には当然ながら健常児と LQTS 患児の間に著明な有意差を認めなかったが、HRV 値には差を認めなかった。

#### 4. 睡眠深度別の心拍数、QTc 値、HRV 値

健常児、LQT2 患児、LQT3 患児毎に各睡眠深度における心拍数、QTc 値、HRV 値を検討した (表 5)。健常児の副交感神経機能は各睡眠深度で差を認めなかったが、Log(LF) / Log (HF) 比は N3 期が最も低く、N2 期、N1 期、REM 期になるほど高値になっており (全体の trend  $P=0.009$ )、各睡眠深度間でも有意差を認めた。しかし、QTc 値は睡眠深度間で有意差を認めなかった。

LQT2 患児においても Log(LF) / Log (HF) 比の変化がみられ (全体の trend  $P<0.001$ )、N3 期は N2 期より有意に低値であった。QTc 値、QTc 値 $\geq$ 500 ms の頻度に関しては全体の Trend  $P$  においても、各睡眠深度間においても有意差を認めなかった。

睡眠深度毎に、健常児、LQT2 患児、LQT3 患児間での心拍数、QTc 値、HRV 値を検討した (表 6)。心拍数帯毎の変化と同様に、LQTS 患児の QTc 値は全ての睡眠深度で有意に長かったが、HRV 値間には有意差を認めなかった。

#### D. 考察

今回の検討で、睡眠中の QTc 値は睡眠深度そのものより、睡眠中に高心拍になることと強い関係があることが分かった。また LQTS において症状出現の risk factor である QTc 値 $\geq$ 500 ms の頻度は LQT2 患児では交感/副交感神経バランスの亢進が、LQT3 では副交感神経機能の低下が関与していることが示唆された。

睡眠中における QTc 値の変化には種々の報告がある<sup>4,6-9)</sup>。初年度の本研究班での乳児での検討において、睡眠中の最大心拍時に最も QTc 値が高いことがわかり、睡眠中 (副交感神経興奮帯) における交感神経の亢進が示唆された。一般的な概念からすると REM 期に同様なことが起きていることが予測される。今回の検討でも REM 期の副交感神経状態は深睡眠の N3 期と同様の値であったが、交感/副交感バランス値は REM 期が N3 期より有意に高値になっていた (表 5)。しかし、REM 睡眠期と N3 期では QTc 値に有意差を認めず、non-REM 期全体でも有意差をみとめなかった (data not shown)。

今回の検討からは高心拍の出現が QTc 高値の頻出と関係しており、また LQTS のタイプにより自律神経の関与が異なることが示唆され、タイプ別の介入方法の検討が必要なことが分かった。今回の結果からは睡眠中の QTc 値は睡眠深度と関係がないことを示しており、過去の数多くのホルタ心電図から QTc 値に与える心拍数、自律神経の関係を加えて、夜間の症状出現予防に関して更に詳細な解析が可能であることを示唆している。今回の検討では QT 延長症候群 1 型が少なかったが、各群とも大幅に症例を増やし介入方法を定めることも可能になる。その場合、各群別に  $\beta$  遮断剤等の薬物治療開始前後の検討も行う必要がある。

#### E. 結論

睡眠中の QTc 値高値の出現は、特定の睡眠深度との関係はなく、高心拍数の出現と関係しており、LQTS のタイプにより自律神経の関与は異なることが分かった。

#### (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, Duflou 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, Otsubo Y, Shida M, Hoshiko K, Yatsunami K, Kanaya Y, Takagi J, Takamura K, Ganaha H, Sunagawa M, Soeda O, Ishikawa S, Kashima N. Out-of-hospital cardiac arrest in pediatric patients in Kyushu area in Japan. (in submission).
4. 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.
5. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications, Version 2.3. <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/> (accessed 2019/05/20)
6. Haddad GG, Krongrad E, Epstein RA, et al. Effect of sleep state on the QT interval in normal infants. *Pediatr Res* 1979; 13: 139 – 141.
7. Haddad GG, Epstein MA, Epstein RA, et al. The QT interval in aborted sudden infant death syndrome infants. *Pediatr Res* 1979; 13: 136 – 138.
8. Montague TJ, Finley JP, Mukelabai K, et al. Cardiac rhythm, rate and ventricular repolarization properties in infants at risk for sudden infant death syndrome: Comparison with age- and sex-matched control infants. *Am J Cardiol* 1984; 54: 301 – 307.
9. Franco P, Groswasser J, Scaillet S, et al. QT interval prolongation in future SIDS victims: A polysomnographic study. *Sleep* 2008; 31: 1691 – 1699.
- H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 2019 Mar 1;4(3):246-254.
2. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. 2019 Nov 14:e12721. doi: 10.1111/anec.12721. [Epub ahead of print]
3. Nomura Y, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M, Yoshinaga M. Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart. **J Arrhythmia**, [Epub ahead of print] 2019 December 16: <https://doi.org/10.1002/joa3.12286>
4. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan. A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction. **Heart Vessels**. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00380-020-01571-7. Online ahead of print. PMID: 32161993

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### [英文]

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi

#### [和文]

1. 山田洸夢、本村秀樹、横川真理、蓮把朋之、中垣麻里、伊達木澄人、吉永正夫、相庭武司、森内浩幸. 思春期にQT時間が短縮したQT延長症候群の2男子例. *日児誌*, 2019;123(6):991-995
2. 鮎澤衛, 岩本真理, 加藤愛章, 加藤太一, 住友直

- 方, 豊野学朋, 安田謙二, 山本英一, 長嶋正實, 吉永正夫, 泉田直己, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 堀米仁志, 檜垣高史, 銚碓竜範, 阿部勝己, 新垣義夫, 小川俊一, 加藤貴雄, 高橋尚彦, 平岡昌和. 日本小児循環器学会 学校心臓検診 2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S3):S3.1-S3.12.
3. 太田邦雄, 鮎澤衛, 猪飼秋夫, 岩本真里, 牛ノ濱大也, 小穴慎二, 岡本吉生, 桐淵博, 坂本哲也, 佐藤誠一, 住友直方, 田中秀治, 長嶋正實, 新田雅彦, 檜垣高史, 三谷義英, 三田村秀雄, 吉永正夫, 石見拓, 興水健治, 小林正直, 千田いづみ, 高橋宏幸, 月ヶ瀬恭子, 原貴大. 日本小児循環器学会 学校管理下 AED の管理運用に関するガイドライン (2019年度). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S4):S4.1-S4.53.

## 2. 学会発表

### [国際学会]

1. Yoshinaga M. Electrocardiographic Screening of 1-Month-Old Infants to Prevent Them from Sudden Death, Particularly from Long QT Syndrome. Scientific Session 2019 American Heart Association (AHA), Philadelphia, 2019.11.17

### [国内学会]

1. 川村順平, 野村裕一, 塩川直宏, 樫木大佑, 上野健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西島 信, 吉永正夫. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019 年 6 月 29 日、札幌
2. 吉永正夫, 志田正典, 星子浄水, 大坪善教, 八浪浩一, 藤本 保, 金谷能明, 高木純一, 砂川 信, 添田修, 石川司朗. 九州地区における小児期院外心停止の発生状況. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019 年 6 月 28 日、札幌
3. 林 立申, 堀米 仁志, 岩本 眞理, 大橋 直樹, 後藤 浩子, 鈴木 嗣俊, 高橋 一浩, 三浦 大, 吉永 正夫, 住友 直方. 房室ブロックを呈するハイリスク先天

- 性 QT 延長症候群の胎児、新生児期からの管理. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019 年 6 月 27 日、札幌
4. 樫木大祐, 吉永正夫, 堀米仁志, 鮎澤 衛, 安田和志, 小垣滋豊, 土井庄三郎, 立野 滋, 岩本眞理, 長嶋正實. 小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響—全国調査成績から—. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019 年 6 月 29 日、札幌
5. 堀米仁志, 野崎良寛, 安田和志, 西原栄起, 鮎澤衛, 小垣滋豊, 岩本眞理, 土井庄三郎, 大野聖子, 住友直方, 吉永正夫. 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019 年 6 月 29 日、札幌
6. 廣野恵一, 宮尾成明, 吉永正夫, 堀米仁志, 鮎澤衛, 安田和志, 立野 滋, 岩本眞理, 長嶋正實, 西原栄起, 市田露子. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019 年 6 月 27 日、札幌
7. 泉田直己, 岩本眞理, 堀米仁志, 住友直方, 牛ノ濱大也, 吉永正夫, 田内宣生, 阿部勝己, 長嶋正實. 心電図研究の経緯と方法. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019 年 6 月 28 日、札幌
8. Shiokawa N, Horinouchi K, Yoshinaga M. The Circadian QT Intervals in Healthy Children and the Criteria for Screening Prolonged QT Interval on Holter Electrocardiography. 第 66 回日本不整脈心電学会、2019 年 7 月 26 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 |

表 1. 参加者の Profiles (6 歳以上のみ)

	健常児	LQT2 患児	LQT3 患児
例数	27	8	3
性 (M/F)	11/16	2/6	1/2
年齢 (歳)	9.7 (2.4)	12.5 (2.9)	12.5 (2.7)
身長 (cm)	135 (16)	146 (11)	147 (14)
体重 (kg)	33 (13)	44 (8)	45 (17)
収縮期血圧 (mmHg)	102 (9)	96 (8)	102 (8)
解析時間	435 (94)	400 (76)	483 (38)
平均心拍数 (回/分)	69 (7)	59 (9)*	61 (4)
2.5th percentile 値 (回/分)	60 (7)	49 (6)*	51 (8)
97.5th percentile 値 (回/分)	94 (8)	80 (11)*	87 (4)
QTcF 値 (ms)	398 (16)	477 (16)**	479 (43)*
Log (LF)	2.94 (0.35)	2.94 (0.33)	2.90 (0.45)
Log (HF)	3.07 (0.46)	3.26 (0.38)	3.02 (0.64)
Log(LF)/Log(HF)比	0.97 (0.08)	0.91 (0.06)	0.97 (0.06)

統計値は平均値 (標準偏差) で示した。

補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正 (QTcF) 値を示した。

統計学的解析は QT 延長症候群患児と健常児との間で行った。\*; P<0.05, \*\*; P<0.001

略語 ; LQT1, QT 延長症候群 1 型、LQT2, QT 延長症候群 2 型、LF, low frequency, HF, high frequency,

表 2. 健常児、QT 延長症候群児の心拍数帯毎の QTc 値と HRV 値

1. 健常児 (n=27)

	Low HR (L)		Mid HR (M)		High HR (H)		全体	L vs H	M vs H	L vs M
心拍数 (回/分)	54	(6)	69	(7)	100	(8)	<.001	.005	<.001	<.001
QTcF 値 (ms)	380	(14)	399	(14)	426	(16)	<.001	<.001	<.001	<.001
Log (LF)	3.28	(0.33)	2.92	(0.35)	3.46	(0.24)	<.001	<.001	<.001	<.001
Log (HF)	3.38	(0.43)	3.06	(0.46)	3.08	(0.40)	<.001	<.001	ns	<.001
Log(LF)/Log(HF)比	0.98	(0.09)	0.96	(0.08)	1.15	(0.10)	<.001	<.001	<.001	ns

2. QT 延長症候群 2 型 (n=8)

	Low HR (L)		Mid HR (M)		High HR (H)		全体	L vs H	M vs H	L vs M
心拍数 (回/分)	48	(6)	59	(9)	86	(12)	<.001	<.001	<.001	.001
QTcF 値 (ms)	457	(21)	477	(15)	513	(22)	<.001	<.001	<.001	.006
QTcF $\geq$ 500ms 頻度(%) <sup>a</sup>	1.6	(2.8)	12.7	(18.8)	66.2	(29.0)	<.001	<.001	<.001	ns
Log (LF)	3.06	(0.35)	2.92	(0.34)	3.46	(0.18)	<.001	.014	<.001	ns
Log (HF)	3.42	(0.35)	3.26	(0.38)	3.28	(0.32)	.029	ns	ns	ns
Log(LF)/Log(HF)比	0.90	(0.05)	0.90	(0.06)	1.06	(0.06)	<.001	<.001	.002	ns

3. QT 延長症候群 3 型 (n=3)

	Low HR (L)		Mid HR (M)		High HR (H)		全体	L vs H	M vs H	L vs M
心拍数 (回/分)	50	(8)	61	(4)	92	(6)	.003	.004	.003	ns
QTcF 値 (ms)	459	(53)	479	(44)	490	(13)	.350	ns	ns	ns
QTcF $\geq$ 500ms 頻度(%) <sup>a</sup>	21.7	(37.7)	33.8	(51.3)	36.3	(25.2)	.407	ns	ns	ns
Log (LF)	3.32	(0.28)	2.88	(0.47)	3.51	(0.09)	.057	ns	ns	ns
Log (HF)	3.29	(0.58)	3.01	(0.65)	3.03	(0.34)	.292	ns	ns	ns
Log(LF)/Log(HF)比	1.02	(0.11)	0.96	(0.05)	1.18	(0.12)	.010	ns	ns	ns

統計値は平均値 (標準偏差) で示した。補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正 (QTcF) 値を示した。統計学的解析は対応のある分散分析で心拍数 3 群全体の有意差を検定。有意差があった場合、多重比較 (ボンフェロニの方法で 2 群間の P 値を調整) を行い、2 群間の有意差を検定した。

略語; Low HR, 低心拍数帯 (2.5th percentile 未満の心拍数帯); Mid HR, 中心拍数帯 (2.5th 以上 97.5th パーセンタイル値未満の心拍数帯); High HR, 高心拍数帯 (97.5th パーセンタイル値以上の心拍数帯; LF, low frequency; HF, high frequency; ns, not significant. a; 各群の総心拍数に対する QTc $\geq$ 500ms の頻度(%)。



表 3. QTc $\geq$ 500 ms の頻度に与える心拍変動指標の影響

1. QT 延長症候群 2 型

	係数	標準誤差	標準回帰係数	t 値	P 値
(定数)	-2.869	0.948		-3.03	0.006
Log(HF)	0.256	0.176	0.253	1.45	0.16
Log(LF)/Log(HF)比	2.4	0.618	0.676	3.88	0.001

2. QT 延長症候群 3 型

	係数	標準誤差	標準回帰係数	t 値	P 値
(定数)	2.382	0.708		3.36	0.02
Log(HF)	-0.678	0.112	-0.943	-6.04	0.001
Log(LF)/Log(HF)比	0.032	0.424	0.012	0.08	0.94

略語: HF, high frequency; LF, low frequency.

表 4. 心拍数帯別の健常児と QT 延長症候群患児との差

1. Low HR

	健常児 (n=27)	LQT2 (n=8)	LQT3 (n=3)
心拍数 (回/分)	54 (6)	48 (6)	50 (8)
QTcF 値 (ms)	380 (14)	457 (21) <sup>***</sup>	459 (53) <sup>*</sup>
Log (LF)	3.28 (0.33)	3.06 (0.35)	3.32 (0.28)
Log (HF)	3.38 (0.43)	3.42 (0.35)	3.29 (0.58)
Log(LF)/Log(HF)比	0.98 (0.09)	0.90 (0.05)	1.02 (0.11)

2. Mid HR

	健常児 (n=27)	LQT2 (n=8)	LQT3 (n=3)
心拍数 (回/分)	69 (7)	59 (9) <sup>*</sup>	61 (4)
QTcF 値 (ms)	399 (14)	477 (15) <sup>***</sup>	479 (44) <sup>*</sup>
Log (LF)	2.92 (0.35)	2.92 (0.34)	2.88 (0.47)
Log (HF)	3.06 (0.46)	3.26 (0.38)	3.01 (0.65)
Log(LF)/Log(HF)比	0.96 (0.08)	0.90 (0.06)	0.96 (0.05)

3. High HR

	健常児 (n=27)	LQT2 (n=8)	LQT3 (n=3)
心拍数 (回/分)	100 (8)	86 (12) <sup>*</sup>	92 (6)
QTcF 値 (ms)	426 (16)	513 (22) <sup>***</sup>	490 (13)
Log (LF)	3.46 (0.24)	3.46 (0.18)	3.51 (0.09)
Log (HF)	3.08 (0.40)	3.28 (0.32)	3.03 (0.34)
Log(LF)/Log(HF)比	1.15 (0.10)	1.06 (0.06)	1.18 (0.12)

統計値は平均値（標準偏差）で示した。

補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正 (QTcF) 値を示した。

統計学的解析は QT 延長症候群患児と健常児との間で行った。\*; P<0.05, \*\*; P<0.001

略語 ; LQT1, QT 延長症候群 1 型、LQT2, QT 延長症候群 2 型、LF, low frequency, HF, high frequency,

表 5. 各群の睡眠深度別の QTc 値および心拍変動変数値

1. 健常児 (n=27)

	N3 (n=27)		N2 (n=27)		N1 (n=26)		REM (n=27)		wake (n=27)		全体	N3-N2	N3-N1	N3-REM	N3-Wake	N2-N1	N2-REM	N2-Wake
心拍数 (回/分)	67	(7)	68	(7)	71	(8)	72	(7)	75	(10)	<.001		0.008	<.001	<.001	.009	<.001	0.002
QTcF 値 (ms)	399	(17)	399	(16)	395	(17)	397	(17)	397	(21)	.125							
Log(LF)	2.64	(0.35)	2.94	(0.36)	3.22	(0.37)	3.10	(0.31)	3.23	(0.52)	<.001	<0.001	<0.001	<.001	<.001	.003	0.01	0.018
Log(HF)	3.03	(0.50)	3.11	(0.46)	3.14	(0.46)	3.03	(0.46)	3.09	(0.49)	.078							
Log(LF)/ Log(HF)	0.88	(0.09)	0.95	(0.09)	1.04	(0.12)	1.04	(0.10)	1.06	(0.14)	<.001	<0.001	<0.001	<.001	<.001	.001	<0.001	0.001

2. QT 延長症候群 2 型 (n=8)

	N3 (n=8)		N2 (n=8)		N1 (n=8)		REM (n=8)		wake (n=8)		全体
心拍数 (回/分)	58	(10)	58	(9)	63	(12)	61	(8)	67	(15)	.044
QTcF 値 (ms)	482	(15)	477	(17) <sup>a</sup>	483	(13)	474	(16) <sup>a</sup>	480	(22)	.271
QTc=>500ms 頻度	17	(22)	14	(20)	22	(19)	12	(17)	20	(18)	.682
Log(LF)	2.63	(0.38)	2.92	(0.40)	3.24	(0.45)	3.12	(0.28)	2.99	(0.28)	.054
Log(HF)	3.21	(0.37)	3.28	(0.39)	3.36	(0.29)	3.25	(0.39)	3.07	(0.46)	.787
Log(LF)/ Log(HF)	0.82	(0.07) <sup>b</sup>	0.89	(0.08) <sup>b</sup>	0.94	(0.08)	0.98	(0.06)	0.98	(0.09)	.009

a; P=0.001, b; P=0.01

### 3. QT 延長症候群 3 型 (n=3)

	N3 (n=3)		N2 (n=3)		N1 (n=3)		REM (n=3)		wake (n=3)		全体
心拍数 (回/分)	61	(4)	61	(4)	62	(3)	62	(5)	67	(12)	.487
QTcF 値 (ms)	481	(40)	480	(46)	475	(45)	476	(41)	459	(32)	.138
QTc=>500ms 頻度	35	(55)	34	(52)	35	(56)	33	(45)	14	(20)	.408
Log(LF)	2.53	(0.36)	2.87	(0.53)	3.14	(0.57)	3.17	(0.38)	3.35	(0.27)	.222
Log(HF)	2.92	(0.66)	3.01	(0.67)	3.11	(0.69)	3.11	(0.61)	3.15	(0.41)	.369
Log(LF)/ Log(HF)	0.87	(0.08)	0.95	(0.04)	1.02	(0.05)	1.03	(0.09)	1.09	(0.22)	.073

統計値は平均値（標準偏差）で示した。補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正值。

統計学的解析はまず対応のある分散分析で睡眠深度 5 群全体の有意差を検定。有意差があった場合、多重比較（ボンフェロニの方法で 2 群間の P 値を調整）を行い、2 群間の有意差を検定した。

多重比較欄の空白は not significant

略語； LF, low frequency, HF, high frequency,

表 6. 睡眠深度別の健常児、QT 延長症候群患児の QTc 値および心拍変動変数値

1. N3

	健常児	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 67 (7)	[8] (58) (10)	[3] (61) (4)
QTcF (ms)	[27] 399 (17)	[8] (482) (15) <sup>***</sup>	[3] (481) (40) <sup>*</sup>
Log(LF)	[27] 2.64 (0.35)	[8] 2.63 (0.38)	[3] 2.53 (0.36)
Log(HF)	[27] 3.03 (0.50)	[8] 3.21 (0.37)	[3] 2.92 (0.66)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 0.88 (0.09)	[8] 0.82 (0.07)	[3] 0.87 (0.08)

2. N2

	健常児	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 68 (7)	[8] (58) (9)	[3] (61) (4)
QTcF (ms)	[27] 399 (16)	[8] (477) (17) <sup>***</sup>	[3] (480) (46) <sup>*</sup>
Log(LF)	[27] 2.94 (0.36)	[8] 2.92 (0.40)	[3] 2.87 (0.53)
Log(HF)	[27] 3.11 (0.46)	[8] 3.28 (0.39)	[3] 3.01 (0.67)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 0.95 (0.09)	[8] 0.89 (0.08)	[3] 0.95 (0.04)

3. N1

	健常児	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[26] 71 (8)	[7] 63 (12)	[3] 62 (3)
QTcF (ms)	[26] 395 (17)	[7] 483 (13) <sup>***</sup>	[3] 475 (45) <sup>*</sup>
Log(LF)	[26] 3.22 (0.37)	[6] 3.24 (0.45)	[3] 3.14 (0.57)
Log(HF)	[26] 3.14 (0.46)	[6] 3.36 (0.29)	[3] 3.11 (0.69)
Log(LF)/Log(HF)	[26] 1.04 (0.12)	[7] 0.94 (0.08)	[3] 1.02 (0.05)

#### 4. REM

	健常見	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 72 (7)	[8] 61 (8)	[3] 62 (5)
QTcF (ms)	[27] 397 (17)	[8] 474 (16) <sup>***</sup>	[3] 476 (41) <sup>*</sup>
Log(LF)	[27] 3.10 (0.31)	[7] 3.12 (0.28)	[3] 3.17 (0.38)
Log(HF)	[27] 3.03 (0.46)	[8] 3.25 (0.39)	[3] 3.11 (0.61)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 1.04 (0.10)	[8] 0.98 (0.06)	[3] 1.03 (0.09)

#### 5. 覚醒時

	健常見	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 75 (10)	[5] 67 (15)	[3] 67 (12)
QTcF (ms)	[27] 397 (21)	[5] 480 (22) <sup>**</sup>	[3] 459 (32)
Log(LF)	[27] 3.23 (0.52)	[5] 2.99 (0.28)	[3] 3.35 (0.27)
Log(HF)	[27] 3.09 (0.49)	[5] 3.07 (0.46)	[3] 3.15 (0.41)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 1.06 (0.14)	[5] 0.98 (0.09)	[3] 1.09 (0.22)

統計値は[例数]、平均値、(標準偏差)で示した。補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正值。統計学的解析は QT 延長症候群患者と健常見との間で行った。<sup>\*</sup>; P<0.05, <sup>\*</sup>; P<0.01, <sup>\*\*\*</sup>; P<0.001

略語 ; LQT2, QT 延長症候群 2 型、LQT3, QT 延長症候群 3 型、LF, low frequency, HF, high frequency,