

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K02505

研究課題名(和文) 健やかな発育を示す心筋再分極変動指数に関する研究

研究課題名(英文) Myocardial repolarization variability index indicates healthy development in children

研究代表者

畑 忠善 (Hata, Tadayoshi)

藤田医科大学・ばんだね病院 臨床検査部・病院特命教授

研究者番号：70267954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：【内容】新生児において、低体温誘発の心筋再分極異常は未知の点が多い。そこで心電図を分析して脱分極・再分極に対する影響を検討した。対象は低酸素性虚血性脳症にて脳低体温療法を受けた新生児。心電図から各種指標と催分極特性比やバイオマーカーを算出した。【結果】QTc、JTcは低体温と有意な負相関を示し、特性比Tp-e/QT、バイオマーカーQRS/QTは低体温と有意な正相関を示した。【方向性】治療的低体温は未熟な新生児の心筋脱分極過程に影響せず、再分極過程を延長したが催不整脈性の増悪は否定的であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児期の自律神経の発達は心電図より算出する心拍変動の分析値に反映される事が知られている。我々は先行研究として心筋再分極異常を検出できるQT variability indexおよびTp-e/QTは心拍変動と強い相関性を有すること、さらに生後1ヶ月児では在胎週数に相関した自律神経機能の成熟度を心筋再分極指標から推測できる事を示した。さらに今回報告した治療的低体温が新生児の未熟な心筋脱分極・再分極に与える影響を初めて提示した報告であり、今後の新生児医療、中でも乳幼児突然死候群の予防に応用される情報と考える。

研究成果の概要(英文)：[Description] Hypothermia-induced myocardial repolarization abnormalities in neonates are largely unknown. Therefore, we analyzed the electrocardiogram and examined the effect on depolarization/repolarization. The subjects were neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who underwent therapeutic cerebral hypothermia. HR, RR, P wave, PR, QRS, QT, QTc, JT, JTc, Tp-e, Tp-e/QT, and QRS/QTc were calculated from the electrocardiogram. [Results] QTc and JTc showed a significant negative correlation with hypothermia, and Tp-e/QT and QRS/QT showed a significant positive correlation with hypothermia. [Directions] Therapeutic hypothermia did not affect the myocardial depolarization process in premature neonates, prolonging the repolarization process but negatively proarrhythmic exacerbation.

研究分野：心臓電気生理学・心電図学

キーワード：小児科学 心筋再分極 自律神経活動 心拍変動 QT時間 T peak to T end interval QT variability index 低体温療法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

QT 間隔の変動によって検出される心筋再分極の不安定性(QT variability index: QTVI)は致死的な不整脈を誘発する基質を示します。心筋の機能不全を有する成人患者では、心筋再分極後期過程の Tpeak to Tend interval の延長を認め、再分極特性値である Tp-e/QT の増加が観察されることが知られ、生命予後を推測する指標とされています。

小児の心筋再分極を評価する研究は限られており、十分な臨床応用は達成されていないのが現実です。これまでの我々の研究から、新生児期の QTVI や Tp-e/QT には生後の自律神経発達が関与することを明らかにして来ました。この再分極指標や特性値を使用して乳児の心筋再分極の特性を評価することは生後発育や病態生理を理解するために貴重な情報を得ることになります。事実、この指標は乳児期から学齢期までの健康な子供では年齢とともに変化する事を示し、さらに健康な生後 1 か月の乳児では QTVI は在胎週数と負の相関が存在することを証明しました。これは本指数が在胎週数に依存する心臓自律神経系の成熟度を、生後の心電図記録を用いた心筋再分極特性値から推定できる事を示しました。最終年度の研究では健常児童の健やかな発育とは対極となる新生児期の病態を有する児童の心筋再分極の特性値に注目し、新生児仮死に伴う低酸素性能症に対する脳低体温療法中の心電図変化に焦点を当てました。これまでに低体温症は心臓ペースメーカー細胞の自発的興奮と伝導系の伝導速度を低下させ、活動電位の持続時間を延長し、異常な脱分極や再分極を引き起こしうる。低体温実験モデルで、心室性不整脈の発現は急速な体温低下により起こり、さらに 受容体刺激が促進されることで頻度は増す。心筋再分極の遅延により引き起こされる QT 間隔と Tp-e 時間の延長より、心筋再分極の不均一性および心内膜心筋と心外膜心筋の電位勾配が増加するために催不整脈基質は悪化する。近年では QRS/QTc は低体温症における催不整脈基質の有用なバイオマーカーであることも示されています。

2. 研究の目的

新生児の未熟な心筋に対して、低体温療法は心筋脱分極および再分極にどのような影響を与えているかを明らかにし、新生児仮死に対する低体温療法を安全に行うために催不整脈作用について検討する。

3. 研究の方法

対象： 過去三年間に当院 NICU に入院した 684 人の新生児の内、仮死に低酸素性脳症を合併し脳低体温療法を行った 3 症例。ベットサイドモニター (BSM-6701, 日本光電) から保存した記録に生体信号解析ソフト (Acknowledge4.2.0, Biopac 社) を使用して生波形に対して微分絶対値法を用いて RR、Pd、PR、QRS、QT、JT、Tp-e を計測した。ECG 評価項目には QTc・JTc(再分極時間)、Tp-e(貫壁性心筋再分極の不均一性)、Tp-e/QT(再分極特性比)、

QRS/QTc(催不整脈基質のバイオマーカー)を用いた。ECG と体温(食道温)との関係は体温同時記録の 33 記録を自動解析により評価した。統計解析は解析ソフト(JMP ソフトウェア, JMP 社)を使用して、ピアソン相関による線形回帰分析を行った。

4. 研究結果(文献 3 から引用)

- (1) 図 1 に典型例の心電図生波形を示す。低体温により補正 QT 時間の延長が明らかであった。体温は直腸温を用いている。
- (2) 体温と補正 QT 時間、補正 JT 時間との相関(図 2)を示す。低体温の進行により QTc、JTc は延長することが観察された。
- (3) 体温と再分極特性値 Tp-e/QT、QRS/QT との相関(図 3)を示す。低体温の進行により Tp-e/QT、QRS/QT 値は増加することが観察された。
- (4) 心電図パラメーターの時系列を示す(図 4)。

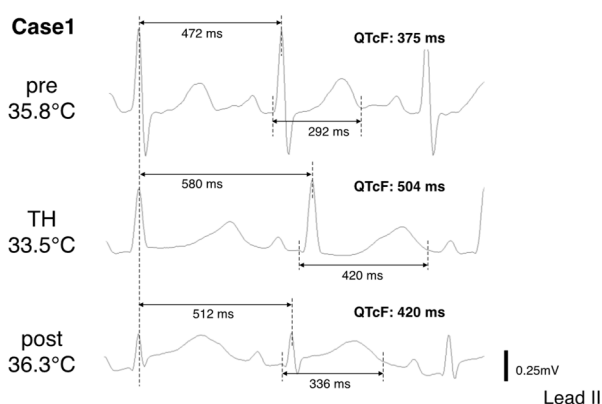


図 1 典型例を示す。Pre は低体温前、TH は低体温治療中、post は復温後の心電図記録を示す。QTcF は Fridericia 補正による QT 時間を示す。

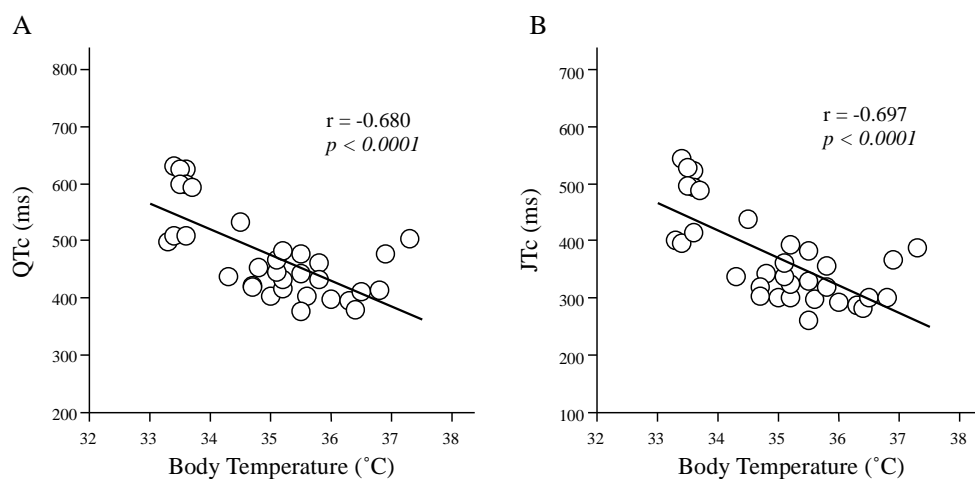


図 2 体温と QTc、JTc の関係 両指標ともに低体温と有意な負の相関を示す。

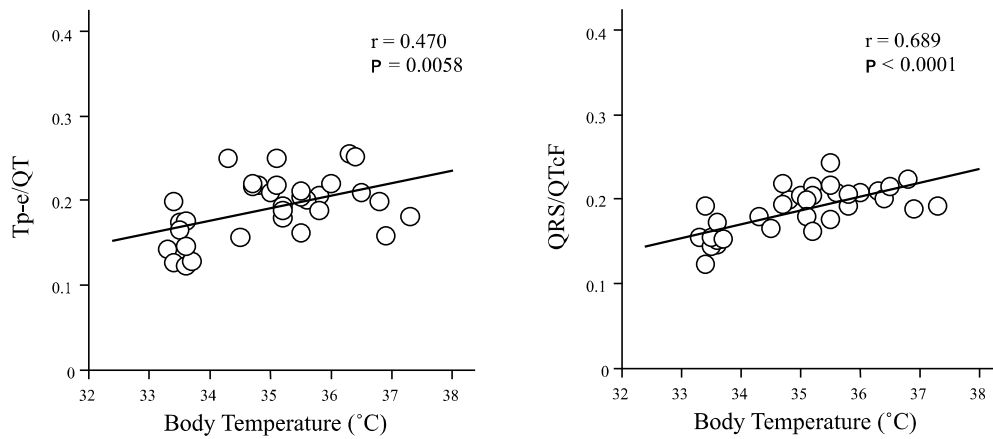


図3 体温と Tp-e/QT、QRS/QT の関係 両指標ともに低体温と有意な正相関を示す。

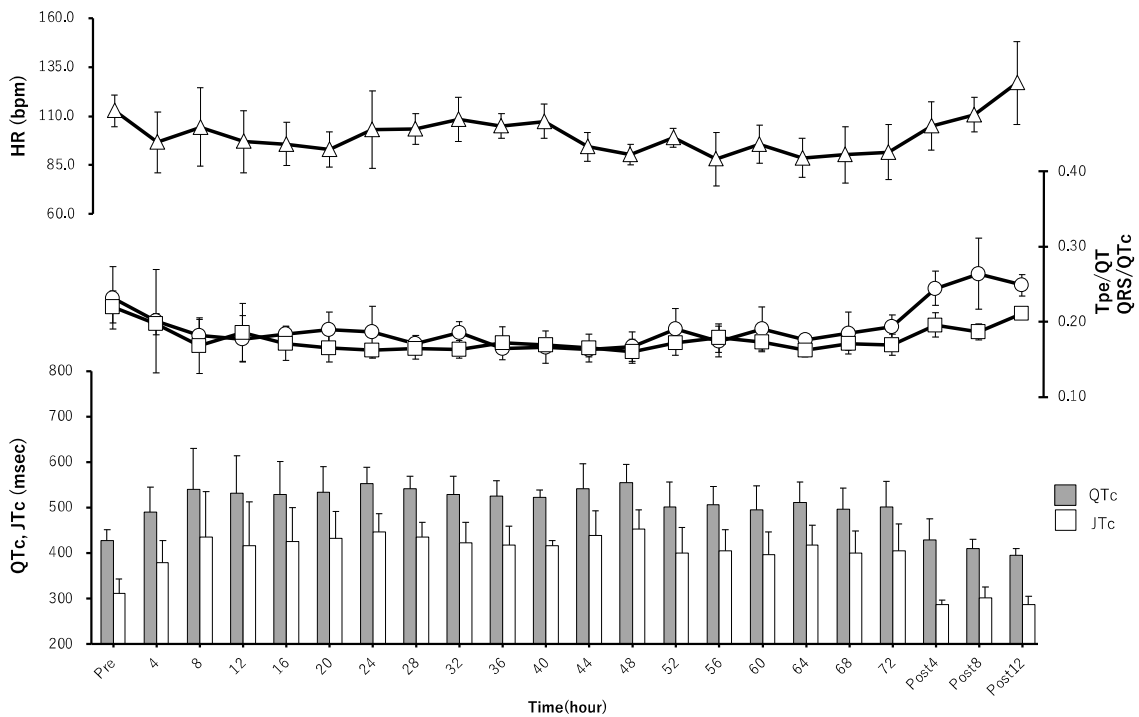


図4 時系列で見た再分極特性値の変化 上段から心拍数 HR、中段には再分極特性比 Tp-e/QT と催不整脈性のバイオマーカーQRS/QTc を示す。下段は QTc と JTc 値を棒グラフで示す。治療的低体温中に Tp-e/QT、QRS/QTc の有意な上昇を認めなかった。

5. 研究成果

新生児仮死に対する治療的低体温療法は心房や心室の脱分極に影響を与えず、心筋再分極時間を延長した。基礎研究で示されているように、低体温療法は心筋イオンチャンネルを直接的、間接的に阻害することによって再分極を延長させると考えた。また 33.5 の治療的低体温では心筋脱分極を担うイオンチャンネルの抑制は軽微であるが、顕著な再分極時間の延長があり、これは late sodium current の不活性化の遷延が主たる原因と推測した。催不整脈基質を示す QRS/QTc は体温とともに低下した。さらに再分極時間の不均一性を示す Tp-e は治療的低体温前後で変化を認めず、Tp-e/QT は低下した。成人に対する治療的低体温で Tp-e/QT は低下することが知られているが、これは Tp-e に比較して延長する QT 時間によるものであり、心筋障害がなければ治療的低体温療法での致死的不整脈の発生率は低いと説明している。観察結果から、未熟な細胞内 Ca²⁺ハンドリング機能を持つが、障害心筋の無い新生児では治療的低体温単独が不整脈を誘発する可能性は低いと結論付けた。

6. 引用文献

- (1) Kusuki H, Tsuchiya Y, Mizutani Y, Nishio M, Oikawa S, Nagata R, Kiriyangi Y, Horio K, Kojima A, Uchida H, Kojima N, Saito K, Sadanaga T, Hata T. QT Variability Index is Correlated with Autonomic Nerve Activity in Healthy Children. *Pediatric Cardiology* 41:1432-1437, 2020.
- (2) Kusuki H, Tsuchiya Y, Mizutani Y, Nishio M, Oikawa S, Nagata R, Kiriyangi Y, Horio K, Hosoi M, Matsuura H, Sadanaga T, Hata T. Myocardial repolarization time, J-point to T-peak and T-peak to T-end intervals, have different heart rate dependency and autonomic nerve interference in healthy prepubertal children. *J Electrocardiol.* 67:119-123, 2021.
- (3) Manabe M, Fujino M, Kusuki H, Sadanaga T, Hata T, Miyata M, Yoshikawa T. Effect of Hypothermia on Myocardial Depolarization and Repolarization in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Due to Asphyxia. *Pediatr Cardiol.* 2022 Dec;43(8):1792-1798.
- (4) Kojima A, Hata T, Sadanaga T, Mizutani Y, Uchida H, Kawai Y, Manabe M, Fujino M, Eryu Y, Boda H, Miyata M, Yoshikawa T. Maturation of the QT Variability Index is Impaired in Preterm Infants. *Pediatr Cardiol.* 2018 Jun;39(5):902-905.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirofumi Kusuki	4. 巻 67
2. 論文標題 Myocardial repolarization time, J-point to T-peak and T-peak to T-end intervals, have different heart rate dependency and autonomic nerve interference in healthy prepubertal children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Electrocardiol	6. 最初と最後の頁 119-123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jelectrocard.2021.05.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Atsuko Kato	4. 巻 78
2. 論文標題 The mid-term outcome of Fontan conversion compared with primary total cavopulmonary connection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 213-218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2021.02.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masao Yoshinaga	4. 巻 24
2. 論文標題 Electrocardiographic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Pre- and Post-Diagnostic Phases in Children and Adolescents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 118-127
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-21-0376.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tomohiko Imamura	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of the T-wave characteristics on distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from healthy children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 168-174
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2020.08.088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Genki Mizuno	4. 巻 28
2. 論文標題 Evaluation of red blood cell parameters provided by the UF-5000 urine auto-analyzer in patients with glomerulonephritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 1547-1553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/cclm-2021-0287.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirofumi Kusuki	4. 巻 41
2. 論文標題 QT Variability Index is Correlated with Autonomic Nerve Activity in Healthy Children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Cardiology	6. 最初と最後の頁 1432-1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00246-020-02399-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizutani Y, Takeuchi Y, Kusuki H, Kojima A, Hata T, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Evaluation of perinatal autonomic development in infants using the QT/RR variability ratio	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fujita Medical Journal	6. 最初と最後の頁 17-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20407/fmj.2019-006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Hata T, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01571-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Arisa Kojima	4. 巻 39
2. 論文標題 Maturation of the QT Variability Index is Impaired in Preterm Infants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Cardiology	6. 最初と最後の頁 902-905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00246-018-1839-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Manabe M, Fujino M, Kusuki H, Sadanaga T, Hata T, Boda H, Miyata M, Yoshikawa T	4. 巻 43
2. 論文標題 Effect of Hypothermia on Myocardial Depolarization and Repolarization in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Due to Asphyxia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediater Cardiol	6. 最初と最後の頁 1792-1798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00246-022-02916-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 秦野敬子
2. 発表標題 川崎病急性期のホルター心電図における Tpe/QTと冠動脈瘤の関係
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daijiro Suzuki
2. 発表標題 Analysis of corrected QT interval in children with hyperthyroidism
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田英利
2. 発表標題 小児における尿中NT-proBNP/Creの有用性
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuyoshi Saito
2. 発表標題 Prognosis and congenital heart disease in twins in our hospital during 2010- 2020
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木孝典
2. 発表標題 RSウイルス劇症型心筋炎の完全房室ブロック発症前後の心電図変化
3. 学会等名 第25回 日本小児心電学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Horigome H, Hata T. et al.
2. 発表標題 The role and significance of school screening for left ventricular noncompaction: A multicenter, retrospective study
3. 学会等名 ESC congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hata T, Kusuki H, Kojima A, Uchida H, Eryu Y, Saito K, Sadanaga T.
2. 発表標題 The Electrophysiological Index (Tp-e /QT) in Combination with Clinical Risk Score Can Effectively Predict Subsequent Coronary Artery Aneurysm Formation in Children with Kawasaki Disease
3. 学会等名 AHA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Kusuki, Tadayoshi Hata, et al.
2. 発表標題 The QT variability index is associated with autonomic tone in children without heart disease.
3. 学会等名 Asia Pacific Heart Rhythm Society 11th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadayoshi Hata, Yuri Mizutani, et al.
2. 発表標題 The electrophysiological index of transmural dispersion of repolarization (Tpeak to Tend /QT) can predict the response of immunoglobulin therapy and subsequent coronary artery lesions in Kawasaki disease
3. 学会等名 The 12th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮田 昌史 (Miyata Masafumi) (00387721)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------