

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860782

研究課題名(和文)新しい心磁図指標を用いた小児の早期再分極症例の突然死リスク評価に関する研究

研究課題名(英文) Assessment of Sudden Cardiac Death Risk in Children with Early Repolarization by Magnetocardiography

研究代表者

加藤 愛章 (Kato, Yoshiaki)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：90635608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：心電図で早期再分極(J波)を有する小児の突然死リスクの評価に心磁図が有効かを検討した。一般小児におけるJ波の頻度、出現パターンについて、7,540名の健常小児の心電図を用いて解析した。中学1年生の男児では12.8%でJ波を有し、年長児の男児でJ波が多い傾向があった。J波を有した91例の心磁図の解析では、Brugada症候群のJ波は電流アロー図で特徴的な所見がみられた。他の症例では、J波を立体的な電流ベクトルとしてとらえることができたが、一貫した傾向を見出すことができなかった。今回の検討で突然死の予測には心磁図の有用性は示せなかったが、J波の詳細な検討に心磁図が有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We assessed the utility of clinical application of magnetocardiography (MCG) in assessment of risk of sudden cardiac death in children with early repolarization (J wave) in electrocardiogram. We analyzed 7,540 electrocardiograms of healthy children obtained in school screening. J wave was observed in 12.8% of boys in the seventh grade. We analyzed 91 MCG records of J wave syndrome. Using current vector arrow map of MCG, we could identify the characteristic abnormal current in Brugada syndrome cases. We could visualize current arrow of J wave in three dimensions, however there was no consistent current vector pattern in other J wave syndrome cases. In this study, we failed to show the utility of MCG in assessment of risk of sudden cardiac death. However, MCG analysis using current vector arrow map may be helpful in assessment of electrophysiological property of J wave.

研究分野：小児科学

キーワード：早期再分極症候群 心磁図 J波症候群 特発性心室細動 突然死 学校心臓検診

1. 研究開始当初の背景

心電図において QRS 波の終末部に記録される小さなノッチは J 波と呼ばれており、心筋細胞の早期再分極を反映する所見とされている。下方誘導 (II, III, aVF) と中側方胸部誘導 (V3-6) の J 波は早期再分極パターンとして多くは健常者にみられる心電図所見として特に病的な所見ではない正常亜型とみなされてきた。しかし、近年の研究により特発性心室細動などの致死的不整脈との関連が示唆され、再び注目されてきている。未だに J 波の機序は不明な点があるが、下方誘導、中側方胸部誘導で J 波が増高し ST 部分も増高する早期再分極症候群と、右側胸部誘導 (V1-3) で J 波が増高し ST 部分も増高する Brugada 症候群の両者を含めた “J 波症候群” として疾患概念が提案されており、共通した心筋イオンチャネルの機能異常が背景にあると考えられている。成人において特発性心室細動の症例では J 波を持つ症例が多いことは判っているが、J 波を持つ症例で心室細動を来す症例は非常に少ない。健常人でも観察されることの多い J 波は、どれが病的意義のあるものかの判断が临床上では非常に重要であり、様々な研究が進められてきている。

日本において、小児は学校心臓検診で心電図記録が少なくとも小学 1 年生、中学 1 年生で記録されるが、これまで J 波は正常亜型とされて注意が払われなかった経緯もあり、J 波を有する小児の頻度やそのパターンなどは判っていない。また、学校心臓健診において多くの地域で 12 誘導心電図ではなく、省略 4 誘導心電図を用いて記録することがあり、早期再分極のタイプ分けも難しいことが多い。小児において特発性心室細動から突然死を来す症例の数は少ないと予想されるが、植え込み型除細動器の導入などで突然死を防ぎえる可能性がある

ため、J 波を有する小児の症例の実態、電気生理学的特徴を解明し高リスク症例をスクリーニングすることは非常に重要である。特発性心室細動を来した症例の比較などから突然死リスク評価のために J 波の出現する誘導、J 波の波高などの様々な指標が提案されているが、J 波の出現は年代で変化することが知られており、リスク評価法は年齢を考慮し、成人とは異なるものが必要となると考えられる。また、J 波は QRS 直後の短い時間幅の心電図上の事象であり、通常の 12 誘導心電図による視覚的判断のみでは限界があり、それ以外の心臓電気生理学的指標も導入することがリスク評価の上で有効である可能性がある。

心磁図は心臓から発生する磁場を体表面においた磁気センサーで記録し、心臓の電気生理活動を評価するものである。SQUID (超伝導量子干渉素子) を用いた超高感度磁気センサーにより、高い時間分解能での評価、同時多点記録による電流分布の空間的な広がりの評価が非侵襲的に行うことが可能である。早期再分極症候群においても J 波、ST 部分での電流分布を心磁図で得られる指標を複合的に評価することで、新しいリスク評価の指標となる可能性がある。

近年、QT 延長症候群に代表される、器質的心疾患によらない不整脈症候群の原因遺伝子が次々に明らかになってきた。同定された原因遺伝子のほとんどは心筋細胞に発現するイオンチャネルとその機能異常を修飾する関連蛋白である。未だに J 波の成因は不明であるが、J 波を有する特発性心室細動の症例の一部で、Ca チャネル、K チャネル、Na チャネルの遺伝子異常を有することが報告されている。特発性心室細動の症例においても、遺伝子異常を同定することで、予後を推定し、有効な抗不整脈薬の選択による予防へつなぐことができる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は(1)一般小児におけるJ波の頻度、J波の出現パターンを明らかにし、(2)J波を有する症例での心磁図を用いての電流分布の特徴を明らかにし、心磁図がJ波を有する症例において心室細動の発症、突然死のリスク評価の指標になり得るかを検討することを目的とした。

また、(3)J波を有し心室細動を来した症例の遺伝子変異を明らかにし、遺伝的背景と心磁図所見の関連を検討することも目的とした。

3. 研究の方法

(1)一般小児におけるJ波の頻度、J波の出現パターン

茨城県県南地域における2014年度学校心臓検診受診者7,540名(小学1年男1,594名/女1,506名、小学4年男1,117名/女927名、中学1年男1,242名/1,154名)を対象とし、1次検診で施行した省略4誘導心電図(I, aVF, V1, V6)を評価した。心電図上J点からST部分について、0.1mV以上の上昇を早期再分極陽性と定義し、所見陽性者の年齢、性別、各誘導で検出される頻度を検討した。省略4誘導では連続2誘導の評価ができないため、一つの誘導のみで評価した。

(2)J波を有する症例の心磁図所見

2014年4月から2016年3月までの期間に筑波大学附属病院で施行した1,722件の小児・成人の心磁図検査のうち、心磁図所見としてJ波を有した91例(うちBrugada様心電図を呈したのが16例)の心磁図所見について検討した。磁気シールドルーム内に設置された64チャンネル同時記録が可能な心磁計(日立ハイテクノロジー製、MC-6400)(図1)を用い、正面・側面・背面の3方向からそれぞれ30秒間の記録を行った。それぞれを心電図で同期させ、3方向のデータを同時に表示できるようにし、多チャンネル同時記録から、加算波形、電流方向をベクトルとして可視化

する電流アロー図を作製した。心磁図の信号強度は距離に大きく依存し、現段階ではQRS波週末部のノッチでどの程度の大きさのものがJ波とすべきかの定義はないため、通常のQRS波と同時相にみられる電流の成分が消失後に異常電流が観察された場合にJ波があると判断した。電流アロー図を用いJ波の部位、方向を検討した。



図1. MC-6400

(3)遺伝的背景の検討

小児の心室細動のあった症例について、遺伝子変異の検索を行うこととした。心室細動を来す代表的な遺伝性不整脈であるQT延長症候群、QT短縮症候群、Brugada症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の原因遺伝子に加え、特発性心室細動の原因遺伝子として報告されているKCNJ8、CACNA1C、CACNB2、CACNA2D1、SCN5Aを含む検索を行うこととした。

4. 研究成果

(1)一般小児におけるJ波の頻度、出現パターン

学年・性別ごとの早期再分極所見の頻度(表1)は、小学1年生5.26%(男5.83%/女4.65%)、小学4年生6.36%(男6.80%/女5.83%)、中学1年生10.31%(男12.80%/女7.63%)。小学1年生、小学4年生では男女では有意差はなかったが、中学1年生では有意に男児で多かった。

表1. 学年、性別ごとの頻度

	小1	小4	中1	計
男子	5.83%	6.80%	12.80%	8.30%
女子	4.65%	5.83%	7.63%	5.91%
計	5.26%	6.36%	10.31%	7.16%

早期再分極所見を有する例での部位ごとの頻度（表 2）は、小学 1 年生で側壁のみ 28.2%、下壁のみ 45.4%、側壁・下壁 26.4%、小学 4 年生で側壁のみ 25.4%、下壁のみ 42.3%、側壁・下壁 32.3%、中学 1 年生で側壁のみ 21.9%、下壁のみ 39.7%、側壁・下壁 38.5% であった。

表 2. 早期再分極所見の部位

	側壁(I or V6)のみ	下壁のみ (aVF)	側壁・下壁両方
小 1	28.2%	45.4%	26.4%
小 4	25.4%	42.3%	32.3%
中 1	21.9%	39.7%	38.5%
全体	24.6%	42.0%	33.3%

高学年ほど早期再分極所見の頻度は高く、側壁・下壁両方で示す頻度が高かった。

(2) J 波を有する症例の心磁図所見

通常の脱分極過程において、心電図の QRS と同時相で、正面像では大きく 3 方向の最大電流ベクトル、左側方から下方に向かう成分、中央から左下方へ向かう成分、中央から右上方へ向かう成分が順に形成される（図 2）。J 波はその後に異常電流ベクトルとして出現し、一部は T 波が形成する電流ベクトルへ連続的に移行していた。

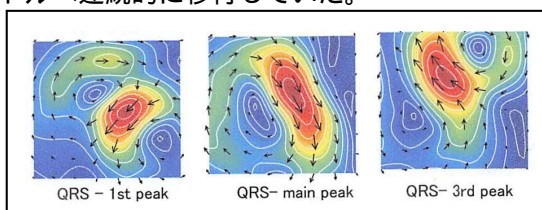


図 2：健常者の電流アロー図（正面）

Brugada 様心電図を有する症例では、通常の脱分極の時相に続き、垂直から左上方向への最大ベクトルが観察された（図 3）。

心室細動を来した小児例では心電図では II, aVF, V5, V6 で J 波を認め、心磁図での電流アロー図では垂直上方かつ背側に向かう J 波成分を認めた（図 4）。しかし、心電図で側方誘導のみ、下方誘導のみ、側方・下方誘導の両方に、J 波を有する症例に分けて検討したが、J 波の位置・方向に一貫

した傾向は見出せなかった。

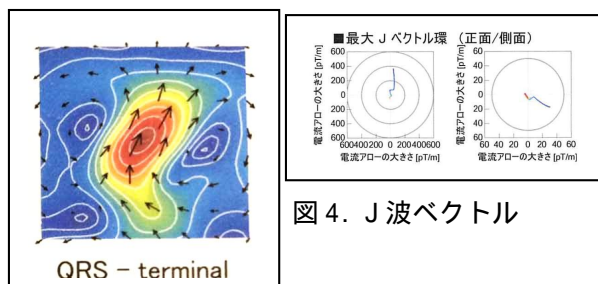


図 3. Brugada 症候群

また、電流アロー図で捉えられた J 波は体表心電図では、必ずしも R 方向に一致せず、陰性のノッチとなるものもみられ、定義上の J 波とは異なるものも一部含まれていた。

(3) 遺伝的背景の検討

これまで 8 例の心室細動症例から採取した約 2ml の全血から DNA を抽出し、Ion Proton (Thermo Fisher 社) を用いた Cardiovascular Panel シークエンスを施行し、現在解析中である。

【考案】

今回の省略 4 誘導心電図を用いた検討では、年長になるにつれて J 波の出現頻度は高く、側方・下方誘導両方で J 波が出現するパターンで変化の年長者で顕著に高率であった。健常小児のおいても頻繁にみられる心電図所見であることが再確認された。7500 例以上の多数例の検討で貴重なデータを得ることができたが、これまでの経過観察期間でこれらの症例で明らかに心室細動を来したものはいない。小児において、J 波の存在自体は短期間の経過観察では病的意義は見出せなかった。心電図所見で心室細動のリスクを評価するためには、さらに多くの症例で検討するか、長期間の経過観察を行うことが必要であろう。

心磁図は心電図に比べて空間分解能、時間分解能ともに優れ、電流アロー図を用いることで、立体的な J 波の電流ベクトルなど、詳細な J 波の特徴を調べることができた。特に Brugada 症候群もにおいては、心電図では不完全右脚ブロックなどと類似することがある

が、電流アロー図では明らかに異なるパターンを呈し、鑑別に有用な、臨床上意義のある指標を得ることができた。

12 誘導心電図では特に前後方向の電位変化についての情報は限られているが、側面からも 64 チャンネル同時記録できる心磁図では左右上下方向だけでなく、前後方向の成分も含んだ電流ベクトルをとらえることができる。前後方向の情報が加味され、12 誘導心電図に比べ、J 波についてよりバリエーションに富んだパターンが認識できた。しかし、心電図所見との比較では一貫した傾向が見出せなかったことの原因解明には今後の検討を要する。また、心磁図で J 波としてとらえられたものの中には、R 波とは反対方向のノッチを有し、一般的な J 波とは異なるものも含まれた。目視で判断する心電図では R 波と同方向のノッチは認識しやすいが、陰性のもは認識しにくいと考えられる。J 波とは同義の電気生理学的変化ではないが、J 波と同時相の変化であり、何かしらの心室筋の早期の再分極（または脱分極）の異常を反映しているものと考えられ、今後の検討が必要である。我々の症例では、J 波を有し、特発性心室細動を来した症例は 1 例のみであり、心磁図の所見のみから心室細動発症のリスクを評価するのは困難であった。リスク評価のための心磁図の有用性を証明するためには、今後、心室細動を有する症例を蓄積しての検討が必要である。

【結論】

実際に心室細動を発症した症例が少なく、心室細動の発症・突然死のリスク評価として心磁図の有用性を証明することは困難であったが、J 波の詳細な解析には心磁図が有用である可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Lin L, Horigome H, Kato Y, Kikuchi T, Nakahara S, Sumazaki R. Significant

Association between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of Cardiovascular Risk Factors in Japanese Elementary Schoolchildren. Blood Coagulation & Fibrinolysis 2015;26:75-80 (査読有) DOI: 10.1097/MBC.000000000000187 Sugano A, Ishizu T, Nakamura A, Kawamatsu N, Kato Y, Takahashi M, Kanemoto S, Seo Y, Horigome H, Hiramatsu Y, Aonuma K. Cardiac Resynchronization Therapy in a Patient With a Failing Systemic Ventricle. Canadian Journal of Cardiology 2015;31:819e5-e7 (査読有) DOI: 10.1016/j.cjca.2015.01.004

〔学会発表〕(計 4 件)

加藤愛章, 他 6 名. 抗 SS-A 抗体陽性母体の胎児における心磁図を用いた心拍変動解析. 第 50 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2014 年 7 月 4 日, 岡山コンベンションセンター(岡山市)

Kato Y, 他 7 名. Analysis of Heart Rate Variability Using Fetal Magnetocardiography in Fetuses with Congenital Heart Disease. 第 29 回日本不整脈学会学術集会, 2014 年 7 月 25 日, ザ・プリンス パークタワー東京(東京都)

Kato Y, 他 7 名. Heart Rate Variability Analysis Using Fetal Magnetocardiography Predicts Prognosis of Fetuses with Heart Failure Combined with Congenital Heart Disease. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日, 大阪国際会議場(大阪府)

Kato Y, 他 5 名. Progressive Atrial Myocardial Fibrosis in A 4-year-old Girl with Atrial Standstill Associated with SCN5A Gene Mutation. Heart Rhythm 2015, 36th Annual Scientific Sessions, 2015 年 5 月 15 日, Boston (米国)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

加藤愛章 (KATO, YOSHIAKI)

筑波大学 医学医療系 講師

研究者番号 : 90635608