

令和元年6月18日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19627

研究課題名(和文)新しい心電図指標と心磁図マッピング法を用いた川崎病症例の心筋虚血検出法の確立

研究課題名(英文) Establishment of detection methods of myocardial ischemia in patients with Kawasaki disease using novel parameters of electrocardiography and magnetocardiography

研究代表者

加藤 愛章 (Kato, Yoshiaki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

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)：冠動脈造影で川崎病性冠動脈病変が確認されている63例の心磁図検査所見の解析を行った。心磁図から得られたST-Tの各時間帯の電流分布から再分極異常スコアを算出し、有意狭窄性病変群と非狭窄性病変群の2群に分けて比較した。再分極異常スコアは2群間で有意差があり($p = 0.019$)、狭窄病変群では平均 2.50 ± 1.68 と高値であった。スコア1以上は、狭窄病変の感度88.9%、特異度29.6%、陽性的中率62.7%であった。今回の検討では、心磁図での再分極異常スコア単独での心筋虚血の検出には限界があったが、他のモダリティと組み合わせることで心筋虚血の検出に心磁図検査は有用である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

川崎病の一部では冠動脈病変を来し、心筋虚血が問題となる。簡易かつ非侵襲的に心筋虚血を検出できる方法として心磁図の有用性を検討した。川崎病冠動脈病変の患者における再分極過程の異常を心磁図による電流分布から定量的な評価を行い、その特徴を検討した。心磁図を用いて早期に心筋虚血を検出し、治療介入を開始できれば、心血管イベントのリスクを軽減でき、川崎病患者の予後改善に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We analyzed parameters of magnetocardiography (MCG) in 63 patients who had Kawasaki disease-induced coronary artery lesions confirmed by angiography. We calculated the repolarization abnormal score from MCG parameters based on current distributions of T wave. We divided subjects into two groups according to the presence of coronary stenotic lesions, and compared the scores. There was a significant difference in the repolarization abnormal score between two groups ($p = 0.019$). Score was higher in the group of coronary stenotic lesions (2.5 ± 1.68). The sensitivity of the score over "1" for coronary stenotic lesion was 88.9%, and specificity and positive predictive value were 29.6% and 62.7% respectively. In this study, due to the low specificity, there was limitation in detection of coronary stenotic lesions using repolarization abnormal score alone. However, if combined with other modalities, MCG-based assessments might be useful in detection of myocardial ischemia.

研究分野：小児科学

キーワード：心磁図 川崎病 電流分布 心筋虚血 冠動脈病変 再分極異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

川崎病は未だに機序が解明されていない疾患だが、本態は系統的血管炎と考えられており、一部で冠動脈病変を来すことが知られている。大量ガンマグロブリン療法、ステロイド投与などの治療の進歩により、冠動脈病変の発生頻度は明らかに低下した。しかし、様々な治療にも関わらず冠動脈病変を来す症例が存在し、川崎病の全国調査では発症1か月以降での冠動脈拡大を有する症例は1.9%、冠動脈瘤を有する症例は0.78%、巨大瘤を有する症例は0.22%存在する。冠動脈瘤の流入部、流出部での内膜肥厚や瘤内の血栓形成による狭窄を来すことがあり、冠動脈瘤が残存した症例では冠動脈狭窄、心筋虚血のリスクが高いとされている。狭窄病変の評価は選択的冠動脈造影がゴールドスタンダードとされているが、侵襲的な検査である。最も一般的な検査である12誘導心電図は視覚的判断に依存し、心筋虚血の検出感度が低いため、他の生理学的検査、画像診断を組み合わせる必要がある。薬物負荷心筋シンチグラフィは感度70~90%、特異度33~100%で心筋虚血の検出ができると報告されているが、点滴確保を有し、薬物投与を行うなど簡便な検査ではないことが難点である。より簡便に記録でき、定量的に心筋虚血を評価できる検査の開発が望まれる。

超伝導技術の進歩により super conducting quantum interference device: SQUID (超伝導量子干渉素子) を用いた超高感度磁気センサーでの磁場測定が可能となり、心臓での電気活動を体表から記録可能な心磁計が開発された。2000分の1秒単位の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を非侵襲的に行うことが可能である。成人の動脈硬化を背景とした虚血性心疾患において、再分極過程を反映するST-T部位の電流分布について複合的な心磁図指標を用いスコアリングすることで、通常の12誘導心電図では判断が困難な初期の虚血を鋭敏に検出すること可能であったと報告されている。川崎病性冠動脈病変による心筋虚血を心磁図を用いることで、より鋭敏に検出できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、川崎病性冠動脈病変を有する患者での各種心磁図指標を検討し、心磁図が川崎病性冠動脈病変の検出にどの程度有効かを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

川崎病性冠動脈病変を有する患者の臨床経過および心磁図の各種指標を解析した。国立循環器病研究センターおよび筑波大学附属病院にて選択的冠動脈で冠動脈病変を有することが確認され、心磁図検査を施行した63例(男性50例)を対象とした。冠動脈造影で有意狭窄病変あり群(75%以上の局所性狭窄病変(LS)、閉塞(OC)、セグメント狭窄(SS)を有する群)と有意狭窄病変なし群の2群に分けて、以下に提示する心磁図指標で違いがあるかを検討した。

また、追加で75%未満の狭窄病変も含めた狭窄病変を有する群と狭窄病変の無い群の2群、有意狭窄病変の枝数(0、1、2以上)で3群に分けて、同様の検討を行った。

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ズ社製、MC6400)を用い、胸骨柄を測定位置の指標として正面および背面の2方向からそれぞれ30秒間の記録を行った(図1)。同時に記録した心電図のR波で同期させ、2方向のデータを同時に表示できるようにし、加算波形を作成した。それぞれのチャンネルの位置情報と磁場強度の情報を統合し、隣接する2点間の磁界勾配により各点の電流をベクトルアローとして表示する、電流アロー図を作成した(図2)。また、脱分極と再分極においての心筋血流を時間積分し、それぞれの時相に流れる総電流量を測定した。

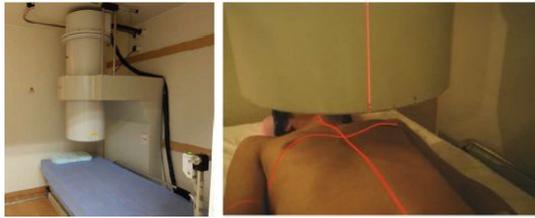


図 1. MC6400

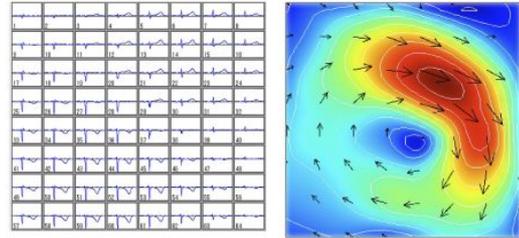


図 2. 電流アロー図の作成

検討した心磁図指標は、

- (1) 脱分極過程：QRS の最大電流角度、および強度
- (2) 再分極過程：T 波のピークを含む 4 時相 (ST80、ST110、Tpeak、Tend) の各時相における最大電流角度、平均電流角度を算出し、各時相間での平均電流角度の差も算出した (図 3)、最大電流角度 (Tp)、平均電流角度 (Tp)、平均電流角度差 (Tp-ST110)、平均電流角度差 (Tp-Te)、最大電流角度 (ST80)、平均電流角度 (ST80) を算出し、それぞれの基準値から外れた項目があれば 1 点として、合計点 (最大 6 点) を再分極異常スコアとして算出した。
- (3) 電流量：QRS、T 波でのそれぞれの時相での電流の総和の比と、差を算出した。

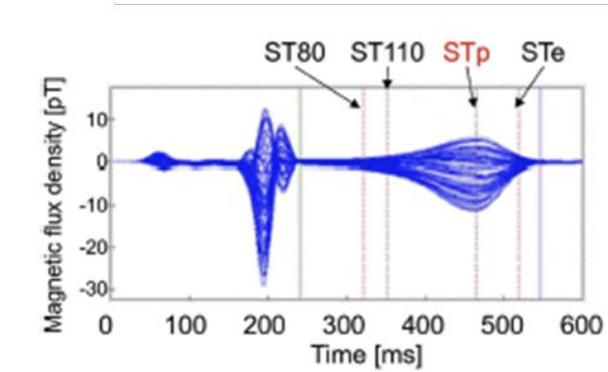
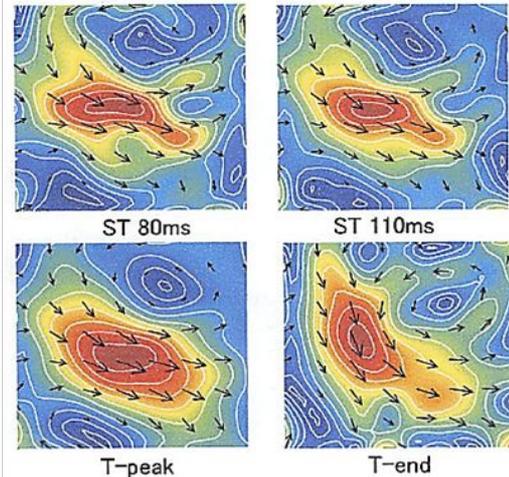


図 3. 再分極異常過程での電流アロー図



4. 研究成果

(1) 川崎病発症年齢は中央値 2.4 歳 (0.2 ~ 12.0 歳)、心磁図検査施行年齢は中央値 19.1 歳 (3.6 ~ 36.9 歳) であった。有意狭窄病変を有していたのは 36 例 (57.1%) で、うち 1 枝病変が 30 例 (47.6%)、2 枝以上病変が 6 例 (9.5%) であった。有意狭窄病変あり群の方が有意に発症年齢は小さかった。

(2) 脱分極過程の評価では、QRS 最大ベクトル角度異常を有したのは 6 例 (9.5%) で、2 群間では有意差はなかった。再分極過程の評価では、2 群間で再分極スコアは有意差が認められた ($p = 0.027$)。平均電流角度 (Tp)、平均電流角度差 (Tp-Te) の 2 項目での異常の有無で有意差が認められた。再分極異常スコア 1 以上は、狭窄病変の感度 88.9 %、特異度 29.6 %、陽性的中率 62.7%。再分極スコア 3 以上狭窄病変の感度 41.7%、特異度 85.2 %、陽性的中率 79.0 % であった。また、17 例の健常コントロール症例では、再分極スコアは全例で 0 点であった。

(3) QRS と T 波の総電流比は 2 群間では有意差が認められなかった。

[追加検討]

(4) 5 歳未満の狭窄病変も含めた狭窄病変を有する群と狭窄病変の無い群の 2 群での比較でも、QRS 最大ベクトル角度、総電流比で有意差はなかった。2 群間で再分極異常スコアに有意差があった ($p = 0.025$)。再分極異常スコア 1 以上と狭窄病変の有無の関連は有意であった ($p = 0.033$)。スコア 1 以上は狭窄病変検出において感度 88.6 %、特異度 36.8 %、陽性的中率 76.4 % であっ

た。

(5) 有意狭窄の病変数と再分極異常スコアで有意な相関関係はなかった。

[考案]

今回の研究における対象は冠動脈病変を有する症例で、有意狭窄病変の有無で2群に分けて検討した。成人の動脈硬化を背景とする冠動脈狭窄病変から考案された再分極異常スコアは、川崎病性冠動脈病変での有意狭窄の検出において感度は高いが、特異度が小さく、スコア単独での使用には限界があると考えられた。一般的に「有意狭窄」とされる75%以上の局所性狭窄で狭窄病変の有無の基準として2群に分類したが、狭窄病変なし群においても目視で判断できる心電図異常を有している症例が含まれていた。川崎病は全身の血管炎として冠動脈拡張、冠動脈瘤を形成した後に狭窄病変を形成することが多く、動脈硬化を背景とした冠動脈狭窄とは機序が異なる。より軽症の狭窄の症例でも川崎病症例では冠動脈瘤を合併し、血流障害などからすでに再分極異常を来していた可能性も考えられた。追加検討で、75%未満の狭窄病変も狭窄病変群として狭窄病変がない群と比較した場合には、再分極スコア1以上であることは狭窄病変の有無に有意に関連していたが、75%未満の狭窄病変が心筋虚血をどの程度反映していたかが不明確であった。心磁図がより鋭敏に心筋虚血を検出できている可能性があるが、その機序は十分に検討できておらず今後の検討課題である。

心筋虚血の検出を検討する為には、冠動脈形態としての狭窄病変の有無のみではなく、より精度が高いとされている薬物負荷心筋シンチグラフィなどとの比較が必要と考えられた。また、心磁図も安静時のみならず運動負荷や薬物負荷を加えて計測する方法も考案されており、それらを組み合わせることで心筋虚血の検出率を向上できる可能性があり、今後の検討課題である。

[結論]

今回の検討では、心磁図での再分極異常スコア単独での心筋虚血の検出には限界があったが、他のモダリティと組み合わせることで心筋虚血の検出が可能となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14件)

Serizawa Haruna, Lin Lisheng, Sato Takuro, Takahashi Igari Miho, **Kato Yoshiaki**. Low dose i.v. urokinase for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatric International* 2019;61:302-303 (査読有)doi:10.1111/ped.13783

Hosaka Sho, Kobayashi Chie, Saito Hirota, Imai-Saito Ayako, Suzuki Ryoko, Iwabuchi Atsushi, **Kato Yoshiaki**, et al. Establishment of immunity against Epstein Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. *Pediatric Transplantation* 2019 e13424 (査読有) doi:0.1111/petr.13424

Nozaki Yoshihiro, Nakayama-Inaba Kasumi, Ishizu Tomoko, Iida Noriko, **Kato Yoshiaki**, Hiramatsu, Yuji, Horigome Hitoshi. Endothelial Dysfunction of Conduit Arteries in Patients with Repaired Coarctation of the Aorta. *International Heart Journal* 2018;59:1340-1345 (査読有)doi: 10.1536/ihj.17-564

Sumitomo Naokata, Baba Reizo, Doi Shozaburo, Higaki Takashi, Horigome Hitoshi, Ichida Fukiko, Ishikawa Hiromi, Iwamoto Mari, Izumida Naomi, Kasamaki Yuji, Kuga Keisuke, Mitani Yoshihide, Musha Haruki, Nakanishi Toshio, Yoshinaga Masao, Abe Katsumi,

Ayusawa Mamoru, Hokosaki Tatsunori, Kato Taichi, **Kato Yoshiaki**, et al. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)-digest version-.Circulation Journal 2018;82:2385-2444(査読無)doi: 10.1253/circj.CJ-66-0153

Nozaki Yoshihiro, Lin Lisheng, **Kato Yoshiaki**. Ultrasonographic diagnosis of diaphragm paralysis in a neonate during mechanical ventilation after cardiac surgery. Cardiology in the young 2018;28:776-8.(査読有)doi: 10.1017/s1047951118000197

加藤愛章, 堀米仁志. 新生児医療 最新トピック 胎児心磁図. Neonatal Care 2018;31:152. (査読無)

加藤愛章. WPW症候群での心エコー検査はどこまで必要か? 日本小児循環器学会雑誌. 2018;34:75-6. (査読無) doi:10.9794/jspccs.34.75

Lin Lisheng, Takahashi-Igari Miho, **Kato Yoshiaki**, et al. Prenatal Diagnosis of Atrioventricular Block and QT Interval Prolongation by Fetal Magnetocardiography in a Fetus with Trisomy 18 and SCN5A R1193Q Variant. Case reports in pediatrics. 2017;2017:6570465.(査読有)doi: 10.1097/MBC.0000000000000187

Inaba Takeshi, Nakazawa Yoko, Yoshida Kentaro, **Kato Yoshiaki**, et al. Routine clinical heart examinations using SQUID magnetocardiography at University of Tsukuba Hospital. Superconductor Science and Technology. 2017;30(11):114003.(査読有)

Kaneshiro Takashi, Nogami Akihiko, **Kato Yoshiaki**, et al. Effects of Catheter Ablation Targeting the Trigger Beats in Inherited Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. JACC: Clinical Electrophysiology 2017;3:1062-3.(査読有) doi: 10.1016/j.jacep.2017.04.017

加藤愛章, 堀米仁志. これだけは知っておきたい! 胎児心磁図. 心電図2016;36:212-5 (査読無) doi: 10.5105/jse.36.212

加藤愛章. 成人先天性心疾患の不整脈. 日本小児循環器学会雑誌 2017;33:385-94.(査読有) doi: 10.9794/jspccs.33.385

加藤愛章. QT延長症候群の遺伝子検査 どの様に結果を解釈するか? 日本小児循環器学会雑誌. 2017;33:441-3.(査読無) doi: 10.9794/jspccs.33.441

高橋実穂, 堀米仁志, **加藤愛章**, et al. 胎児心エコー所見をもとに早期娩出し救命できたハイリスク仙尾部奇形腫の胎児例. 日本小児循環器学会雑誌 2016;32:328-34. (査読有) doi: 10.9794/jspccs.32.328

[学会発表](計 9件)

加藤愛章. 先天性心疾患症例と不整脈-術前の診断と評価-. 第 54 回日本小児循環器学会. 2018 年

加藤愛章. 心磁図の臨床応用-胎児から成人まで-. 第 22 回西日本小児循環器研究会. 2018 年

加藤愛章. 胎児心磁図の臨床応用. 第 69 回大阪小児循環器談話会. 2018 年

Kato Yoshiaki. Sports Allowance/Restriction in Patients with Long QT Syndrome. APHRS 2017. 2017 年

Kato Yoshiaki, Izumida Naomi, et al. Age Dependent Change in T Wave Polarity in Japanese School Children. APHRS 2017. 2017 年

Kato Yoshiaki, Nogami Akihiko, et al. Percutaneous Epicardial Ablation of Recurrent Idiopathic Left Ventricular Tachycardia in 15-Year-Old Boy. APHRS 2017. 2017年
加藤愛章. 遺伝性不整脈の症例. 第53回日本小児循環器学会. 2016年
加藤愛章, 稲葉武、他. 心磁図を用いた不整脈診断. 第52回日本小児循環器学会. 2016年
Kato Yoshiaki, Nozaki Yoshihiro, et al. Diagnosis of Fetal Arrhythmia Using Magnetocardiography: Single-Center Experience of 864 Cases. 第回不整脈心電学会. 2016年

〔図書〕(計 3 件)

加藤愛章. 心電・心音図判定. 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; 2018:195-198

加藤愛章. 1次検診および2次検診以降の検診で判定の際に見逃しやすい所見や疾患はありますか?. 日本小児循環器学会編集. 学校心臓検診実践マニュアル Q&A. 診断と治療社; 2018:41-43

加藤愛章. WPW 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 Q&A. 診断と治療社; 2018:73-74

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

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、研究者個人に帰属されます。