

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2023

課題番号：17K10082

研究課題名（和文）小児期発症の神経筋疾患における心拍変動解析を用いた予後指標の作成

研究課題名（英文）Creation of prognostic indicators using heart rate variability analysis for childhood-onset neuromuscular diseases

研究代表者

服部 文子（Hattori, Ayako）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・准教授

研究者番号：80444975

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：24時間ホルター心電図を用いて、小児神経筋疾患患者における心拍変動の特性を見出し、心臓合併症の治療評価指標を見出すことが本研究の目的である。本研究全体の成果としては、デュシェンヌ型筋ジストロフィー113症例のホルター心電図データ603から心拍変動を解析した。初回到ホルター心電図検査したときの臨床情報と心拍変動のデータの欠損値を確認し111例の多因子分析を行っている。初回24時間ホルター心電図の心拍変動パラメーターが生命予後を予測できるかを最終的に多因子分析して、生命予後予測因子となりうる因子について論文発表する予定である。研究成果を2回学会発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年ではスマートデバイスでも心拍を検出できるようになってきた。筋疾患では移動自体が患者に負担であり、在宅医療（訪問診療や遠隔診療）が充実することは非常に有用である。一方で筋疾患は希少疾患であり経験豊富な医師は限られる。生命予後の重要な因子となる心筋症の状態を心拍変動で把握できるようになることは、在宅医療でもモニタリングが可能になり、専門医に相談しやすくなることを示唆する。本研究では心拍変動解析がデュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療で有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to use 24-hour Holter electrocardiograms to discover the characteristics of heart rate variability in pediatric-onset neuromuscular disease and to find treatment evaluation indicators for cardiac complications. As a result of this study as a whole, heart rate variability was analyzed from 603 Holter electrocardiogram data of 113 cases of Duchenne muscular dystrophy. A multifactorial analysis was performed on 111 cases by checking for missing values in the clinical information and heart rate variability data from the initial Holter electrocardiogram. We plan to determine heart rate variability parameters which can predict life prognosis by a final multifactorial analysis and present a paper. The research results were presented twice at academic conferences.

研究分野：小児科

キーワード：筋疾患 心電図 心拍変動 自律神経

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年ではスマートデバイスでも心拍を検出できるようになってきた。筋疾患では移動自体が患者に負担であり、在宅医療（訪問診療や遠隔診療）が充実することは非常に有用である。一方で筋疾患は希少疾患であり経験豊富な医師は限られる。生命予後の重要な因子となる心筋症の状態を心拍変動で把握できるようになることは、在宅医療でもモニタリングが可能になり、専門医に相談しやすくなることを示唆する。平成 25 ~ 28 年度の検討（文部省科学研究費情勢事業若手研究（B）課題番号 25860877）では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の死亡例 15 人 77 データについて解析した。その結果、生命予後予測に心拍変動が進行性に低下している傾向を認めた。

### 2. 研究の目的

24 時間ホルター心電図を用いて、さらに多くの小児神経筋疾患患者における心拍変動の特性を見出し、心臓合併症の治療評価指標を見出し臨床応用できるかどうかを検討することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

【対象】小児期発症の神経筋疾患患者

【方法】24 時間ホルター心電図を用いて心拍変動解析を行い、生命予後予測に有用かどうかを明らかにする。

### 4. 研究成果

平成 29 年度は 112 例 530 データを解析した。また、死亡例は計 20 例 82 データに増加した。前研究同様に死亡例で、心室性期外収縮、心拍変動の各パラメーター（SDNN、pNN50、r-MSSD、HRVTI、Deceleration capacity of heart rate、心拍変動スペクトル分析）を解析し、生命予後を予測できるか検討した。心拍変動の各パラメーターはすべて、死亡日に近くなると有意に低下する傾向を認めた。特に、HRTVI、SDNN、rMSSD、pN50、DC は相関が高かった。一方で心室性期外収縮では有意な傾向を認めなかった。多因子解析を要するため、令和 3 年度と 4 年度は、臨床情報と心電図解析のデータと各個体内で連結すべく、ホルター心電図を行っていた 113 症例の臨床情報（心機能、内服薬、身長、体重）を収集した。令和 5 年度は初回到ホルター心電図検査したときの臨床情報と心拍変動のデータの欠損値を確認し 111 例の多因子分析を行っている。

研究全体は、COVID-19 パンデミックを含む諸事情により当初の予定より大幅に遅れた。成果としては、113 症例のホルター心電図データ 603 から心拍変動を解析した。初回 24 時間ホルター心電図の心拍変動パラメーターが生命予後を予測できるかを最終的に多因子分析して、HRTVI、SDNN、rMSSD、pN50、DC のいずれが生命予後予測因子となりうるか論文発表する予定である。

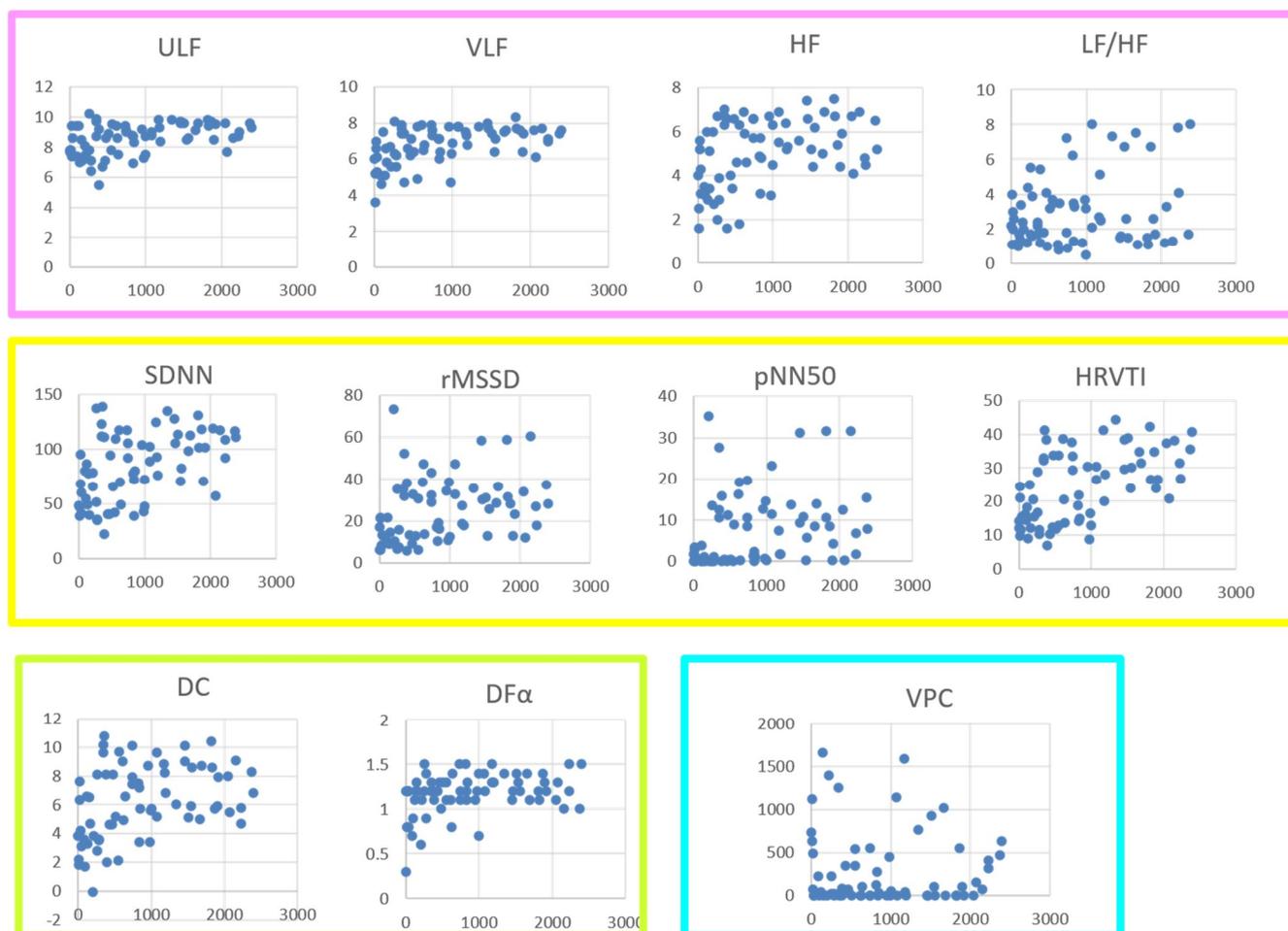
## 第 59 回日本小児神経学会学術集会発表の概要

【背景】非侵襲的人工呼吸器療法が普及してから、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の寿命は顕著に延長し、呼吸合併症より心合併症が予後に重要な役割を果たすようになった。しかし、側彎などの影響で心臓超音波検査はしばしば困難で、心臓 MRI や核医学検査は限られた施設でのみしか施行できず、BNP は病状を反映しないことをよく経験する。どの施設でも施行可能である 24 時間ホルター心電図を用いて、DMD 患者における予後指標を見出すことが本研究での目的である。

【方法】対象は死亡した DMD 患者 15 例(13~41 歳、平均 25.8 歳)。生前に 24 時間ホルター心電図を個人あたり 1~15 回(平均 4.6 回)行っており、計 77 データを解析対象とした。心室性期外収縮、心拍変動の各パラメーター(心拍変動スペクトル分析、SDNN、pNN50、rMSSD、HRVTI、Deceleration capacity of heart rate)を解析し、生命予後を予測できるか検討した。

【結果】心拍変動の各パラメーターはすべて、死亡日に近くなると有意に低下する傾向を認めた。特に、HRTVI、SDNN、rMSSD、pN50、DC は相関が高かった。一方で心室性期外収縮では有意な傾向を認めなかった。

【考察】第一報では DMD5 例について検討し、進行の早い例では SDNN、pNN50、rMSSD、DC が低い傾向であることを報告した。今回の結果でもこれらは死亡日が近くなると低下する傾向を認めた。これらの傾向は心筋梗塞における生命予後予測と類似する。今後、さらに多くの症例を解析することにより、心拍変動解析を用いて詳細に予後予測ができる可能性がある。



## 図の説明

横軸は「死亡する何日前に検査を行ったか」

縦軸は各パラメーター（単位：ms）

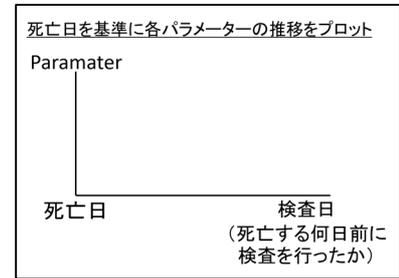
心拍変動スペクトル分析:

ULF, VLF, HF, LF/HF

心拍変動パラメーター:

SDNN, pNN50, r-MSSD, HRVTI, DC (Deceleration capacity of heart rate)

VPC (心室性期外収縮)



## その他の発表

### 学会発表

#### **デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける心拍変動の特性(第二報)**

[服部 文子](#)(名古屋市立大学 大学院医学研究科新生児・小児医学分野), [中村 勇治](#), [家田 大輔](#), [堀 いくみ](#), [根岸 豊](#), [本橋 裕子](#), [小牧 宏文](#), [久留 聡](#), [齋藤 伸治](#)

#### **急速に呼吸障害をきたした LMNA 関連先天性筋ジストロフィーの 1 例(会議録)**

[花井 知奈美](#), [家田 大輔](#), [堀 いくみ](#), [大橋 圭](#), [青山 幸平](#), [服部 文子](#), [長崎 理香](#), [西野 一三](#), [齋藤 伸治](#)

第 53 回日本小児神経学会東海地方会(2021 年)

#### Duchenne 型筋ジストロフィーの診断契機についての検討

[家田大輔](#), [服部 文子](#), [藤本 真徳](#), [岩城 利彦](#), [佐藤 恵美](#), [中村 勇治](#), [齋藤 伸治](#)

第 64 回日本小児神経学会学術集会(2022 年)

#### **筋疾患 代謝性ミオパチー(解説)**

#### **胃瘻造設の決断に難渋したデュシェンヌ型筋ジストロフィーの一例(会議録)**

[服部 文子](#)(名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 小児科), [家崎 一葉](#), [武内 温子](#), [中野 優](#), [遠藤 剛](#), [猪飼 千咲](#), [西垣 信宏](#), [藤本 真徳](#), [岩城 利彦](#), [佐藤 恵美](#), [中村 勇治](#), [家田 大輔](#), [堀 いくみ](#), [齋藤 伸治](#)

第 65 回日本小児神経学会学術集会(2023 年)

#### **【小児の治療方針】神経・筋 先天性ミオパチー(解説)**

[服部 文子](#)(名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 小児科)

小児科診療(0386-9806)86 巻春増刊 Page805-807(2023.04)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 服部文子
2. 発表標題 デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける心拍変動の特性(第二報)
3. 学会等名 第59回小児神経学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 家田大輔、服部 文子、藤本 真徳、岩城 利彦、佐藤 恵美、中村 勇治、齋藤 伸治
2. 発表標題 Duchenne型筋ジストロフィーの診断契機についての検討
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部 文子、家崎 一葉、武内 温子、中野 優、遠藤 剛、猪飼 千咲、西垣 信宏、藤本 真徳、岩城 利彦、佐藤 恵美、中村 勇治、家田 大輔、堀 いくみ、齋藤 伸治
2. 発表標題 胃瘻造設の決断に難渋したデュシェンヌ型筋ジストロフィーの一例
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023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	早野 順一郎  (Hayano Junichiro)  (90173054)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・名誉教授    (23903)	

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
---------	---------