

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16928

研究課題名（和文）小児がん患者の抗腫瘍薬による致死性不整脈の早期検出法の確立

研究課題名（英文）Establishment of early detection methods for lethal arrhythmia related to anticancer drugs in pediatric cancer survivors

研究代表者

武口 真広（Takeguchi, Masahiro）

大分大学・医学部・医員

研究者番号：10457632

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：日本人健常小児の心電図における致死性不整脈の予測因子である心室再分極指標（Tpeak-endやTpeakend/QT）の基準値を、学校心臓検診の心電図から測定し報告した。特にTpeak-end/QTは年齢や性別によらず一定であることを確認した。そして、アドリアマイシン等の抗がん化学療法による心筋障害の晩期合併症が問題となる急性リンパ芽急性白血病の小児患者を対象として、大分大学医学部小児科で小児白血病研究会JACLSのALL-02プロトコールで抗がん化学療法を施行された17名を対象として同指標を検討し、3名で急性期にTpeak-end/QTが上昇していることを確認し報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

まず、日本人小児の心室性不整脈の予測因子としての心室再分極指標（Tpeak-end、Tpeak-end/QT）の基準値の報告は世界初である。そして、Tpeak-end/QTが年齢、性別によらない良い指標であることを確認した。疾患への臨床応用としては、小児急性リンパ芽急性白血病患者ではアドリアマイシン等の抗がん化学療法によって心筋障害を呈し、致死性不整脈のリスクが急性期に一過性に高くなっている可能性が示唆された。よって、白血病を含めた小児がん経験者における同指標による合併症の検討が今後の疾患フォローアップや治療プロトコールの検証に有用である可能性が考えられ、さらなる大多数の検討が望まれる。

研究成果の概要（英文）：We retrospectively summarized the Tpe interval, QT interval, QTc interval, and Tpe/QT ratio in healthy Japanese children. Electrocardiography data recorded from students in 1st and 7th grades were randomly selected from a database maintained by the school-based screening system in the Oita city cohort, Japan. Subsequently, chronological data of the Tpe/QT ratio in 17 pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia were analyzed over time. The mean \pm standard deviation of the Tpe interval in 1st and 7th graders was 70 ± 7 and 78 ± 17 ms, respectively, while the mean \pm standard deviation of the Tpe/QT ratio was 0.21 ± 0.02 and 0.22 ± 0.02 ms, respectively. During the intensive phase of treatment, the Tpe/QT ratios of 3 high-risk patients among the 17 patients with acute lymphoblastic leukemia exceeded the upper limit.

研究分野：小児循環器

キーワード：心室再分極 Tpeak-end/QT 致死性不整脈 学校心臓検診 小児急性リンパ芽急性白血病

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児、AYA 世代のがんの治療成績は向上したが、治療後長期生存における治療合併症が QOL 低下につながるため問題視されている (厚生労働省. 第 3 期がん対策推進基本計画)。中でも心毒性は注目され、腫瘍循環器学 Onco-Cardiology という新たな領域を生み出した。有名なアントラサイクリン心毒性は、急性期は一過性の心収縮力低下や不整脈、晩期は拡張型心筋症や不整脈が起こる。近年、欧州心臓病学会や米国心臓協会から成人を主とした抗腫瘍薬の心合併症に対するガイドラインが発表され、心毒性の指標としては心エコーや血液検査の BNP 等が推奨されている。不整脈に関しては QT 延長のみがリスク因子として言及されている。

近年、致死性不整脈、心臓突然死の心電図のリスク指標として、QT 延長の他に Tpeak-end 時間 (Tp-e) 等が提唱されている (日本循環器学会. 心臓突然死の予知と予防ガイドライン 2010 年改訂版. Tse G. Europace. 2017)。これらは心室再分極の指標であり、心筋梗塞、川崎病など心筋障害を起こす疾患において高頻度に出現し、心筋障害とそれに伴う致死性不整脈、心臓突然死との関連性が考察されている。また、日本人小児における心電図の心室再分極の基準値はまだ確立されていないため、基準値の策定も求められる。

動物実験 (Kharina S. Fundam Clin Pharmacol. 2013) において、アントラサイクリン投与後の心室再分極の不均一性が証明され、心室性不整脈との関連が示唆された。研究代表者は小児、思春期・若年成人 Adolescent & Young Adult (AYA) 世代の急性リンパ性白血病 acute lymphoblastic leukemia (ALL) 患者において治療後早期の心室再分極異常の増加を予備的検討において確認した。

2. 研究の目的

小児、AYA 世代のがん患者の急性期や晩期の心合併症としての不整脈リスクの指標は現在 QT 延長のみであるが、致死性不整脈、心臓突然死の心電図のリスク指標として報告されている Tp-e 等の心室再分極指標と心毒性の関係性を継続的に検討することで、不整脈の発生リスクを早期から予測し、治療マネージメントにつなげることができないかと考えた。小児、AYA 世代のがん患者の心合併症の不整脈発生リスクの指標として、心電図における心室再分極の指標 (Tp-e、Tp-e/QT 等) を継続的に検討し、心毒性との関係性や他の検査との比較を検討する。

また、比較対象として、学童心臓検診の健常小児のデータを使用して日本人健常小児の上記指標の基準値を確立する。

3. 研究の方法

まず、大分市の学校心臓検診 (小学 1 年生 4476 人、中学 1 年生 3915 人) から二次検診に抽出されていない児童の中から小学 1 年 100 人 (男/女 = 49/51 人)、中学 1 年 (男/女 = 56/44 人) を無作為に層化抽出し、その心電図の心室再分極指標 (Tp-e、Tp-e/QT 等) を手動計測し、日本人小児の基準値を設定した。Tp-e は過去の文献を参考に胸部誘導 6 つにおいて検討した。T 波の終点の決定には接線法を用いた。QT 間隔は V5 誘導で連続 3 拍を測定し平均値を使用した。修正 QT 時間 (QTc) の計算には Fridericia の式を使用した。統計ソフトは EZR を使用し、数値の正規性の検討には Shapiro-Wilk テストを使用し、2 群間の有意差の検定には対応のないサンプルの t 検定を使用した。

次に、大分大学小児科において、日本小児白血病研究会 JACLS02 プロトコールに準じてアントラサイクリン等の抗腫瘍薬を投与した小児、AYA 世代のがん患者 17 人 (男/女 = 11/6 人。発症年齢 1~11 歳、中央値 4 歳) を後方視的に検討した。JACLS02 プロトコールでは、治療初期に複数の予後不良因子の有無からリスクを層別化し、標準リスク、高リスク、超高リスクに分類し、リスクに応じた治療法を行ったが、本研究の患者の内訳としては、標準リスク 5 人、高リスク 9 人、超高リスク 2 人であった。再発は標準リスクで 1 人、超高リスクで 1 人の計 2 人であった。フォローアップ期間は 2~15 年で、中央値 11 年であった。17 人の治療前、治療中、治療後フォローアップ中の心電図の同指標を継続的に検討し、抗腫瘍治療の治療前、治療中、治療後の長期フォローアップ中の同指標に異常所見の出現の有無を検討した。

4. 研究成果

学校心臓検診の研究では、2 学年の Tp-e、QT、小学 1 年の Tp-e/QT は正規分布していた。性別では、中学 1 年の男女の Tp-e、QT、Tp-e/QT、小学 1 年の男性の QTc、中学 1 年の女性の Tp-e/QT は正規分布をしておらず、それ以外の数値が正規分布していた。胸部 6 誘導における Tp-e 値の各誘導内ばらつきの傾向は小学 1 年と中学 1 年で同様の傾向を示し、V2 誘導で最大のばらつき、V5 誘導で最小のばらつきを示した。過去の文献とも一致し、Tp-e の基準値を計測する誘導として V5 誘導が妥当であることを確認した。

小学 1 年生と中学 1 年生の Tp-e の平均 ± 標準偏差は、それぞれ 70 ± 7 ms、 78 ± 17 ms であった。Tp-e/QT の平均 ± 標準偏差は、それぞれ 0.21 ± 0.02 、 0.22 ± 0.02 であった。Tp-e 過去の海外の正常値の文献と今回の検討を比較したところ、Tp-e/QT は、人種、年齢、性別にかかわらず、一定

の数値であり、小児疾患の検討における reference range として有用であることが示唆された。

次に、17 名の小児白血病患者の研究では、予後不良の高リスクの 3 人において急性期治療中に Tp-e 時間/QT が一時的に高値を呈し、治療後フォローアップでは正常範囲まで低下することを確認した。3 人中 1 例は治療中に急性心不全を発症したが、その前から Tp-e 時間/QT が延長していた。

上記結果から、Tp-e 時間/QT は小児・思春期がん生存者の長期フォローアップにおける心室性不整脈の発症リスクの予測に対する臨床的適応の有用性が示唆された。また、日本人小児における心室再分極指標としての Tp-e、Tp-e/QT の基準値の報告は世界初である。この結果を論文投稿し、受理された。そして、国際学会において報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeguchi Masahiro、Kusumoto Satoshi、Sekiguchi Kazuhito、Suenobu Souichi、Ihara Kenji	4. 巻 12
2. 論文標題 Predicting Long-Term Ventricular Arrhythmia Risk in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Normal Values of Ventricular Repolarization Markers Established from Japanese Cohort Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4723 ~ 4723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12144723	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 武口 真広
2. 発表標題 日本人小児における新しい心室再分極指標の基準値の確立
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Takeguchi
2. 発表標題 Establishment of normal values of ventricular repolarization markers in Japanese healthy children, and predicting long-term ventricular arrhythmia risk in children with acute lymphoblastic leukemia using their markers
3. 学会等名 The 18th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR) (国際学会)
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
研究協力者	楠本 諭史 (Kusumoto Satoshi)		
研究協力者	関口 和人 (Kazuhito Sekiguchi)		
研究協力者	末延 聡一 (Suenobu Souichi)		
研究協力者	井原 健二 (Ihara Kenji)		

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