

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25860877

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の臨床応用

研究課題名(英文)Clinical application of heart rate variability for child-onset neuromuscular diseases

研究代表者

服部 文子(HATTORI, Ayako)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

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)：心拍変動解析を用いて、神経筋疾患における予後指標を見出すことが本研究での究極の目標である。今回は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とし、生命予後を予測する因子について検討した。死亡例で生前に施行されていた24時間ホルター心電図、15人分計77データを解析対象とした。不整脈、心拍変動の各パラメーターを解析し、生命予後との関連を検討した。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。不整脈の出現に関しては有意な傾向はなかった。これらの結果は心筋梗塞における生命予後予測と類似する。心拍変動解析は、神経筋疾患の生命予後を予測できることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study is to find prognostic factors of neuromuscular disease, using heart rate variability. Here we investigated the relation between heart rate variability and mortality of Duchenne muscular dystrophy. We analyzed 77 24-hour holter ECG data of 15 patients who died. Each parameters of heart rate variability was depressed nearing to death, statistically significant. But there were no significant correlations between arrhythmia and mortality. These results was similar to previous reports of myocardial infarction. Heart rate variability was suggested to predict the prognosis of patients with neuromuscular diseases.

研究分野：小児科

キーワード：予後予測 心拍変動 神経筋疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児期に発症する神経筋疾患におけるマネージメントの現状

神経筋疾患患者は、病期の進行に伴い呼吸不全と心不全が進行し生命予後を決定するが、呼吸器の導入を契機に小児期発症の神経筋疾患患者の寿命は延長している。一番頻度の高い Duchenne 型筋ジストロフィーを例にとると、1960 年代は平均寿命が 14.4 歳、人工呼吸器を導入開始となった 1990 年代は平均 25.3 歳、側弯手術が始まった 2000 年代は平均 30 歳、ステロイド療法が始まった近年は 40 歳以上生存し社会生活を送っている例も増えてきた。

非侵襲的陽圧人工呼吸療法により呼吸不全の管理が向上し、呼吸不全よりも拡張型心筋症による心不全が主なる死因となっている。心不全に対しては ACE 阻害剤や拮抗剤を用いることで心負荷を改善することがわかってきた。心筋障害は早い例では 5 歳頃より出現すると言われており、早期より心不全治療を行うことにより生活の質の改善や寿命延長が期待でき、これらの療法を行うために何らかの指標が必要である。一般に心不全の指標として胸部 X 線、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、心エコー、心筋シンチグラフィが用いられる。しかしながら神経筋疾患において心エコーは側弯が進行した例では十分に行えず、また、検者による格差が出やすい。心筋シンチグラフィは行える施設に限られる。BNP は筋力が低下した神経筋疾患では重症の心不全でも高値とならない例がある。一方、ホルター心電図はどの病院でも施行することができ手技における施設間や検者間での格差はないが、現在は不整脈の発見に使用されているのみにとどまっている。

(2) 小児期発症の神経筋疾患と心拍変動解析

心臓の拍動周期にはゆらぎがあり、24 時間心電図を基準とする長時間心拍変動は心疾患の予後予測に用いられる。心拍変動解析に Heart rate variability (以下 HRV) スペクトル分析が従来非常に多く用いられていたが、近年は Heart rate turbulence (HRT)、Deceleration capacity of heart rate (DC) が新しい指標として注目されており、成人の心筋梗塞の予後予測では HRV スペクトル分析より HRT や DC の方が高い相関があることが確認されている。小児における心拍変動解析の報告は少ないが、HRV スペクトル分析、HRT、DC とともに先天性心疾患での報告があり小児でも解析できることが示唆されている。

しかし、小児の神経筋疾患患者における心合併症の評価や予後予測の方法は確立していない。

小児期発症の神経筋疾患では病期が進行するに伴い必ず心合併症 (心筋障害、多くは拡張型心筋症や不整脈) と呼吸不全を合併する。これまで、筋緊張性ジストロフィー、Duchenne 型筋ジストロフィーなどで HRV スペクトル分析を行った報告があり、コントロールとの比較でこれらの疾患では異常を認めている。しかしながら、筋緊張性ジストロフィーで 5 報告、Duchenne 型筋ジストロフィーで 4 報告あるのみで報告数は少なく、HRT は筋緊張性ジストロフィーで 1 報告あるのみで DC は報告がない。

2. 研究の目的

HRV スペクトラム分析のみならず、予後予測に高い相関がある HRT や DC を小児期発症の神経筋疾患において分析することにより、どの施設でも施行可能なホルター心電図を用いて心合併症の発症や生命予後を予測できる可能性が大きい。この予測により心合併症の治療開始時期を決め、治療効果を判定する指標を作成することが本研究の究極的な目的である。

3. 研究の方法

(1) 名古屋市立大学病院小児科、国立病院機構鈴鹿病院、国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科に通院ないし入院中の患者を対象とした。本研究では Duchenne 型筋ジストロフィー (以下 DMD) を対象とした。

(2) 各病院で倫理委員会の承認を得た。

(3) 診療で行ったホルター心電図記録を、Hayano のソフトを用いて心拍変動解析を行った。

(4) (3) の結果と臨床症状の関連を解析した。

4. 研究成果

本研究の期間では、心拍変動と死亡との因果関係を検討した。

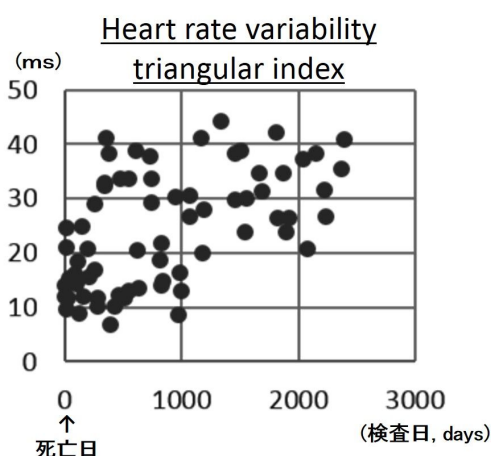
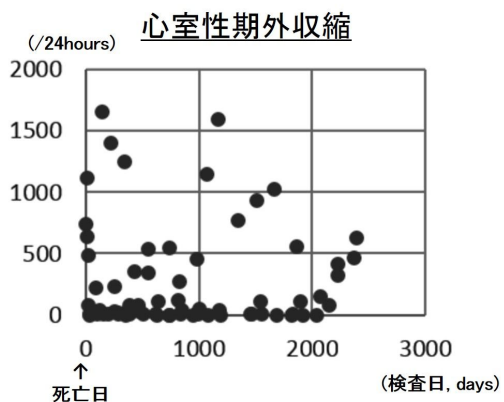
(1) 死亡した DMD 患者 15 例 (13 ~ 41 歳、平均 25.8 歳) で、生前に 24 時間ホルター心電図を個人あたり 1 ~ 15 回 (平均 4.6 回) 行っており、計 77 データを解析対象とした。心室性期外収縮、心拍変動の各パラメーター (SDNN、pNN50、r-MSSD、HRVTI、Deceleration capacity of heart rate、心拍変動スペクトル分析) を解析し、生命予後を予測できるか検討した。

(2) 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。

図に、心拍変動の指標のひとつである HRVTI (Heart rate variability triangular index) と VPC (心室性期外収縮) のデータを示す。HRTVI は、死亡日に近づくに伴い低下する傾向を有意に認めている ($p < 0.001$, 回帰分析)。一方、VPC では検査時点から死亡日まで

での相関を認めず生命予後の予測は困難である。



この結果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。

(3)今後の展望

2017年5月現在も、心拍変動解析を用いた神経筋疾患の予後予測指標は、国内外で発表されていない。今回の結果は論文作成中である。更なる症例数を増やしていけば、生命予後のみならず、心合併症の発症や予後を予測する指標作成ができる可能性が高い。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計7件)

服部文子、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

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)

第59回日本小児神経学会学術集会、2017年6月15~17日、大阪国際会議場(大阪府、大阪市)

立川雅美子 服部文子 家田大輔 堀いくみ 根岸豊 安藤直樹 犬飼幸子 齋藤伸治

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心臓MRIの有用性と問題点

第58回日本小児神経学会学術集会、2016年6月3~5日、京王プラザホテル(東京都、新宿区)

服部文子 家田大輔 堀いくみ 根岸豊 安藤直樹 米川貴博 西野一三 齋藤伸治
COL6A2遺伝子の複合ヘテロ変異によるミオパチーの一例

第57回日本小児神経学会学術集会、2015年5月28~30日、帝国ホテル大阪(大阪府、大阪市)

家田大輔 服部文子 堀いくみ 根岸豊 安藤直樹 米川貴博 西野一三 齋藤伸治
VI型コラーゲン関連ミオパチーの臨床的多様性

第57回日本小児神経学会学術集会、2015年5月28~30日、帝国ホテル大阪(大阪府、大阪市)

立川 雅美子, 家田 大輔, 堀 いくみ, 田中 達之, 尾関 和芳, 佐々木 智章, 篠原 務, 鈴木 一孝, 遠藤 剛, 服部 文子, 安藤 直樹, 犬飼 幸子, 齋藤 伸治

心不全増悪を繰り返し死に至った Duchenne 型筋ジストロフィーの13歳男児

第 51 回中部日本小児科学会、2015 年 8 月 23
日、ウインクあいち（愛知県、名古屋市）

服部文子

筋疾患の診断と治療の実際

第 277 回小児科臨床懇談会、2015 年 1 月 18
日、愛知県医師会館（愛知県、名古屋市）

服部文子 堀いくみ 根岸豊 安藤直樹

齋藤伸治

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(第一報)

第 54 回小児神経学会、2014 年 5 月 29 ~ 31 日、
アクトシティ浜松（静岡県、浜松市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

特記すべきことなし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

服部 文子 (HATTORI, Ayako)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：80444975

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

早野 順一郎 (HAYANO, Junichiro)

水野 久美子 (MIZUNO, Kumiko)

久留 聡 (KURU, Satoshi)

本橋 裕子 (MOTOHASHI, Yuko)