

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 30 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350944

研究課題名(和文) 発育に伴う心筋再分極特性の変化に関する研究

研究課題名(英文) Developmental changes of myocardial repolarization characteristics in neonate

研究代表者

畑 忠善 (Hata, Tadayoshi)

藤田保健衛生大学・保健学研究科・教授

研究者番号：70267954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：【背景】高い心拍数のためにQT終末点の判読が困難なために、幼少児の再分極時間変動性に関する研究は少ない。【目的】計測が可能なJ点からT波頂点までのJTpを計測し、臨床応用されているQT variability index (QTVI)とJTp variability index (JTpVI)の相関性を評価する。【対象と方法】0～7歳の健康幼少児623名と比較に健康大学生57名を用い、年齢から3群に分類し検討した。【結果】JTpVIは乳児期に減少し、就学期には成人と同等の値となった。JTpVIとQTVIに高い相関性が存在した。【結語】再分極変動性の評価に早期再分極時間を用いることが可能である。

研究成果の概要(英文)：Background: The QT variability index (QTVI) provides a ratio of normalized QT variability to normalized heart rate variability, and therefore includes an assessment of autonomic nervous activity. However, measurement of QT time is particularly difficult in children, who exhibit physiologically high heart rates compared with adults. Purpose: In this study, we developed a set of standard values of J point to Tpeak interval (JTp) for infants by age, and assessed the correlation of QTVI with the JTp variability index (JTpVI). Methods: Subjects included 623 infants and children (0 to 7 years of age) and 57 healthy university students. Subjects were divided into three groups by age. Results: JTpVI markedly decreased in infancy and slowly decreased thereafter, reaching adult values by school age. There was also a strong correlation of JTpVI with QTVI. Conclusions: JTp can be used to evaluate the variability of the repolarization time.

研究分野：心臓電気生理学

キーワード：心筋再分極 自律神経活動 QT interval J point to peak interval QT variability index JTp variability index

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトでは生直後より胎児循環から生後循環に移り変わり、その循環制御における心室ポンプの優位性は右から左心室にシフトする。この時期には肺血管抵抗の低下、自律神経や細胞イオンチャネル機構の成熟に伴い心筋再分極過程は著しい時間的・電位的変化を示すことが推測されている。健康新生児にて観察される心電図波形の特徴、低電位、T波の平低化、QT延長等の所見は生後1から4週間の間に著しい変化を示す事が知られているが、その機序については未だ不明な点が多い。さらに、病態を有する新生児や乳児では、低酸素血症やアシドーシス、電解質異常の影響、新生児心筋の細胞内Ca²⁺ハンドリングの未熟性など、より多くの因子に影響を受けているために、心筋再分極について分析と明解な解釈は行われていない。そこで新生児期から生後1ヶ月までの新生児の体表面心電図記録から、RR間隔とQT時間の再分極特性値を算出し、発達過程における再分極の変動を明らかにしようとする。多くの健康児群と病態を有する児童のデータから得られる研究結果は新生児集中治療と管理だけでなく、まだ解明されていない心源性の乳幼児突然死症候群の抽出に応用できる可能性が高い。

(2) これまでの基礎研究から、自律神経系の不均衡が新生児のQT時間を延長する因子であると示された。その後、ほ乳類小動物を用いて、心筋イオンチャネルの機能的成熟により胎児期から新生児期、成獣期にかけて再分極時間が著しく変動することが示された。現在、僅かながら再分極の変動メカニズムに関する知見が示され理解が深まりつつあるが、未だに臨床心電図の解析を用いた研究は少ない。成人では臨床研究において、QT延長を含めた再分極異常の評価として貫壁性の不均一性を解析する手法(Tp-e/QT解析)が提唱されている。これはT波の頂点からT波の終末までの時間が心内膜側と心外膜側の活動電位持続時間の差分を示すことを応用し、心筋壁内の電気的な勾配の差分を解析する手法である。このTp-e/QT値の増加は電気的不均衡による不整脈基質を意味し、成人では心筋梗塞や心筋症患者、小児では川崎病患儿における病態や予後評価方法としての有用性が証明されている。さらにT波の上行脚時間(QT peak, JT peak)は自律神経の興奮に依存して短縮、延長することが推定されている。また、成人では心周期RR間隔の変動に対するQT時間の変動(追従性)を観察したQT variability indexやvariability ratioが心筋再分極の不安定性を教示し、不整脈イベントの発生を予測することが知られている。近年、成人領域では心筋再分極特性の分析と理解が深まっている。今回、自律神経や心筋細胞機能の未熟な新生児では生後変化による影響がQT variability indexやvariability index値に反映される可能性があ

り興味ある結果が得られると考える。

体表面心電図記録は諸検査の制約される新生児や乳児に対して非侵襲的に記録できる。デジタル化処理した記録から、解析ソフトを用いてQT時間の計測、Tp-e/QT比率、JT peak/QT比率、QT時間とRR間隔の変動特性比率variability index、変動特性の指数であるQT variability index、早期再分極時間のJT peak intervalのvariability等の心筋再分極特性の変化を評価することが可能である。ここで得られる健康児童の心筋再分極特性値は、全世界において研究が始まっている乳幼児突然死症候群に対する先天性QT延長症候群の関与という論点に有用な情報となるであろう。

2. 研究の目的

(1) QTVIとJTpVIの関係

QTVIは心拍変動が招くQT時間の変動を心拍数の平均値と分散で正規化することで評価できる優れた指標である。これまでに我々はQTVIを用いて、小児期の基準値・発育曲線の作成、病態における不整脈性基質の評価を試みてきた。しかし、QT時間を用いた評価はQRS時間を含む為に純粋な再分極過程を評価していないことに加え、生理的に基礎心拍数が高い小児ではT波終末点と次心拍のP波が重なるためにQT時間終末の測定が困難な症例に遭遇する。そこで我々はQT時間に代わる指標を用いて再分極不安定性の評価を行うことはできないのか検討を重ねた。近年、QT時間を脱分極と再分極のサブインターバルに分割して分析する手法が考案された。ひとつとして、QT時間から脱分極時間であるQRS時間を除いたJT時間である。さらにJT時間はQRS波の終点(J点)からT波の頂点(Tpeak)までのJTp時間とT波の頂点(Tpeak)からその終点(Tend)までのTpe時間に分割される。Tpe時間は後期の再分極時間を表し、このTpeとQT時間の関係を分析することで不整脈性を捉えられることができる。一方、JTp時間はTpeakを用いるため、Tendが捉えられなくても正確に計測することが出来るという利点がある。即ち、乳幼児の高い心拍数の波形においても計測可能な指標となる。加えて脱分極波形であるQRS波を除外しているため、脚ブロックが認められる波形にも用いることができる。よって、これまでQT時間による評価に困難を極めた心電図波形でも、部分的ではあるが早期再分極過程を評価出来ると考えた。現在、早期再分極時間の意義については電気生理学的に十分な説明が行われていない。この時相を規定するイオン電流で、中心となるIK1電流は自律神経の影響は少なく、かたや内向きカルシウム電流は自律神経の影響を受け活動電位持続時間を変化すると理解されている。さらに心筋内膜側と外膜側の電位勾配や心尖部と心基部間の空間的電位勾配から、JTpeakを含めた再分極時

間は誘導部位によって異なることが予想されている。このような理解から我々は早期再分極時間自体の意義を直接的に説明することではなく、現在臨床にて用いられている QTVI と早期再分極時間の変動指数である JTpVI の相関を評価することに主題をおいた。加えて、発育に伴った生理学的変化を伴うことが予想されるため、年齢別の基準値を提示することを本研究の副主題とした

(2) QTVI と周産期プロフィールの関係

世界的にみても早産児は一般的になり、出産に対する割合も増加している。我が国では出生数は低下傾向にあるが、1980年代以降、新生児医療が飛躍的に進歩し、周産期母子医療センターの整備とも相まって、いまでは"世界でもっとも新生児死亡率の低い国"となっている。一方で、何の予兆や既往歴もないまま乳幼児が死に至る病気(乳幼児突然死症候群 SIDS)により、我が国では2015年度に96名の赤ちゃんが亡くなり、乳児期の死亡原因としては第3位である。世界的にみても SIDS の発症は生後1-4ヶ月に多く、早産児に発生率が高い事が示されている。これまで SIDS の病態についての検討が進み、呼吸および心血管系の自律神経系調節の機能不全が一因であると推定されているが、未だ不明な点が多い病態である。心拍変動は心血管系に対する自律神経制御を非侵襲的に RR 間隔の変動から評価する事が可能な指標である。早産児は同年齢の乳児と比較して低い心拍変動を示し自律神経制御の発達遅延を有する。さらに SIDS で失った児童において、生前の心電図記録から得た心拍変動では周波数パワー値の低下を認めたことより、心拍変動の低い早産児は SIDS の危険性を有していると推測される。

一方、活動電位持続時間である QT 時間は先行する心周期によって変調を受け、その QT 間隔は RR 間隔に追従して変動する事が知られている。追従性の低下である心筋再分極過程の不安定性は致死性不整脈の易発現基質であり、何らかの誘発因子が加わることで致命的な病態を引き起こすと考えられている。早産児は同じ生後年齢の正期産児に比較して乳児期に心拍変動の低下を認め、心臓自律神経制御の発達遅延が推測される。さらに心筋再分極に異常が生ずれば乳幼児突然死症候群の一因となる可能性が示唆されているが、いまだ発達と自律神経制御、心筋再分極との関係については不明な点が多い。今回の研究は生後1ヶ月の健常な乳児を対象に、心筋再分極変動指数の QTVI と周産期プロフィールの関係を前方視的研究から検証する。

3. 研究の方法

(1) QTVI と JTpVI の関係

藤田保健衛生大学病院小児科において、心電図検査と心臓超音波検査から器質的心疾患を否定された0~7歳の624名を対象とした。

さらに健常対照として、健常大学生57名を用いた。文書にて保護者もしくは本人よりインフォームドコンセントを得た。

心電図記録は Biopac 社製生体ポリグラフ記録装置 MP-150 を用いて CM5 誘導記録を実施した。検査は午後4時から6時の時間帯の夕食前に実施した。基線の安定した60心拍の記録に解析ソフト Acqknowledge ver 3.9 (Biopac Systems Inc. CA. USA) を使用して RR 間隔の自動解析を行った。次いで心電図波形に対して一次微分処理と絶対値処理を行い、QRS 波の開始点と終点(J点)、T波の終点(Tend)を決定し、RR 間隔と同心拍の QT 時間、J 点から T 波の頂点(Tpeak)までの JTp 時間を計測した。また、それぞれの時間について解析心拍の平均値(mean)、分散値(Variance)を算出した。その後、Bergerらの Variability Index Formula ($QTVI = \log_{10}[(QTv/QTm2)/(HRv/HRm2)]$) を用いて心拍数の平均値(HRm)とその分散値(HRv)、QT 時間の平均値(QTm)とその分散値(QTv)または JTp 時間の平均値(JTpM)とその分散値(JTpV)から QTVI と JTpVI をそれぞれ算出した。

対象681名の心電図波形から解析した数値を、1群:1歳未満(n=309)、2群:1-7歳(n=314)、3群:健常大学生(n=57)3群に分けて加齢による変化を比較検討した。

統計学的検討には、JMP 統計解析ソフト(SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を用い、QTVI と JTpVI の相関性の確認には線形回帰分析、各年齢群と健常大学生の比較には Wilcoxon signed rank test 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

(2) QTVI と周産期プロフィールの関係

対象は2014年の10月から2015年の11月までの間に、藤田保健衛生大学で出生し生後1ヶ月検診にて外来受診した乳児230名である。全身性疾患や先天性心疾患を有する児童は除外し、解析対象となった209名の平均年齢は 32.9 ± 4.3 日、在胎週数は平均 32.9 ± 4.3 週であった。文書にて両親または保護者よりインフォームドコンセントを得た。

心電図記録は Biopac 社製生体ポリグラフ記録装置 MP-150 を用いて CM5 誘導記録を実施した。記録は午後2時から3時の哺乳前に、仰臥位の安静覚醒(quiet awake)状態にて記録を行なった。基線の安定した60心拍の記録に解析ソフト Acqknowledge ver 3.9 (Biopac Systems Inc. CA. USA) を使用して RR 間隔の自動解析を行った。次いで心電図波形に対して一次微分処理と絶対値処理を行い、T波の終点(Tend)を決定し、RR 間隔と同心拍の QT 時間を計測した。また、それぞれの時間について解析心拍の平均値(mean)、分散値(variance)を算出した。その後、Bergerら(18)の Variability Index Formula ($QTVI = \log_{10}[(QTv/QTm2)/(HRv/HRm2)]$) を用いて心拍数の平均値(HRm)とその分散値

(HRv)、QT 時間の平均値 (QTm) とその分散値 (QTV) から QTVI を算出した。補正 QT 時間は Bazett と Fridericia の補正式を用いた。米国産婦人科学会の提言(22)に基づき、在胎週数 37 週末満を早産児 (GA 37w 未満、28 名) とし、その他の 181 名を対照群として比較検討した。統計学的検討には、JMP 統計解析ソフト (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用い variability indexes と在胎週数等の相関には線形回帰分析、両群の心電図特性値の比較には Wilcoxon ranked test を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

4. 研究成果

(1) QTVI と JTpVI の関係

心電図パラメータの比較

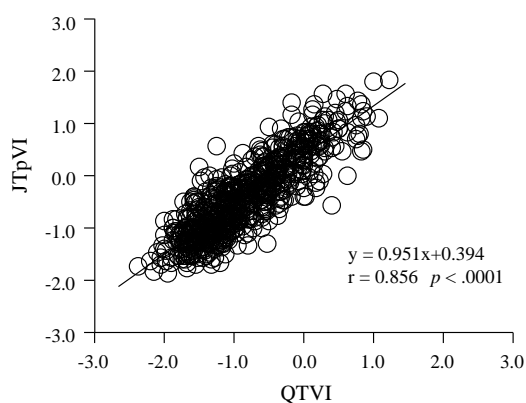
心電図パラメータを 3 群別に示し、健常大学生と比較検定した。各群の平均心拍数は加齢とともに減少する生理的な変化を示した。一方、QRS 時間は加齢とともに増加し、そのなかで 1 群と 2 群は健常大学生間に有意差を認めた。補正 QT 時間では 1 群と健常大学生間に有意差を観察した。補正 JT 時間と補正 JTp 時間については、一定の傾向を観察しなかった。

変動指数

QTVI, JTVI, JTpVI 値について年齢群別に健常大学生群と比較検討した。全ての変動指数において 1 群は健常大学生群間に有意差を認めた。しかし、2 群と健常大学生群間には有意差を観察しなかった。

QTVI と JTpVI

対象小児の QTVI と JTpVI の線形回帰分析の結果を示す。両指標間に強い相関性が観察された ($r = 0.856$)。



我々は心筋再分極の不安定性を評価する QTVI と、サブインターバル解析より求めた JTpVI 両者の相関性の評価、および JTpVI の年齢群別の基準値を提示した。健常児童における QTVI と JTpVI は有意な正相関を有することが判明し、JTpVI も心筋再分極不安定性の評価方法として応用できる可能性が示唆された。さらに、加齢に伴った JTpVI 値の変化は心周期と再分極に対する自律神経入力

の変化、つまり生理的な自律神経発達が反映される可能性が示唆された。今後、臨床応用する為には基質的な病態心における JTpVI の検討が必要であり、早期再分極症候群の評価に応用されることを願う。

(2) QTVI と周産期プロフィールの関係

心電図パラメータ (HR, QT, QTc) を早産児と対照群 2 群間で比較した結果、有意な差は観察されなかった。

QTVI と生下時体重、在胎週数、Apg (1min), Apg (5min) との相関性を線形回帰分析により観察したところ、QTVI 値と在胎週数に弱い相関性を認めた。

2 群間での再分極変動指数の比較検定。HR の平均値と分散に有意差は無く、QT 時間の平均と分散にも有意差は無かった。しかし QTVI では、早産群は対照群に比較して有意な高値を示した ($p = 0.024$)。

		< 37 weeks (n=28)	37 weeks (n=181)
HR mean	Mean±SD	167.8±16.5	163.1±18.2
HR Var	Mean±SD	22.5±25.0	30.9±29.2*
QT mean	Mean±SD	246.1±18.6	249.9±20.0
QT Var	Mean±SD	31.7±16.9	30.7±19.8
HRVN(10 ³)	Mean±SD	0.84±0.93	1.25±1.28*
QTVN(10 ³)	Mean±SD	0.53±0.30	0.50±0.34
QTVI	Mean±SD	0.01±0.50	-0.26±0.48*

今回、我々は生後 1 ヶ月児の心電図を解析し、心周期と心室再分極時間の関係を変動指数 QTVI から観察した。結果、QTVI 値は在胎週数と負の関係を有する傾向を認めた。対象を 37 週末満の早産児群と対照群に分類し、QTVI を構成する QTVN (分母) と HRVN (分子) について比較した結果、QTVN には有意差は観察されず、HRVN に有意差を認めた。早産群において有意に高い QTVI 値を認める機序は心周期の変動性の低下と考えられた。これまでの先行研究で観察したように QTVI は生後の自律神経発達と心室再分極の成熟を示すだけでなく、胎生期情報を反映する興味ある指標であった。

今回、生後 1 ヶ月児の心電図解析より得られる QTVI には心筋再分極異常は認めず、心周期の変動性から早産児を教示する指標であることを検証した。これは早産児が満期産児とは異なる神経成熟過程を有することを示したものであり、早産児に対する新たな発達評価法の開発に大きく寄与する可能性が示された。

<引用文献>

Manoach M, Fein A, Hecht Z, Varon D. A cellular basis for the prolonged QT interval in mammals.

Ann N Y Acad Sci.27、1992、84-92

Kato Y, Masumiya H, Agata N, Tanaka H, Shigenobu K. Developmental changes in action potential and membrane currents in fetal, neonatal and adult guinea-pig ventricular myocytes.

J Mol Cell Cardiol.28、1996、1515-1522

Kusuki H, Kuriki M, Horio K, et al. Beat-to-beat QT interval variability in children : normal and physiologic data.

J Electrocardiol 44、2011、326-329.

Kuriki M, Fujino M, Tanaka K, et al. Ventricular repolarization lability in children with Kawasaki disease.

Pediatr Cardiol 32、2011、487-491.

Dobson CP, Kim A, Haigney M. QT Variability Index. Prog Cardiovasc Dis 56、2013、186-94.

American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk.

Pediatrics. 116、2005、1245-55.

Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Odoi A, Walker AM, Horne RS.

The Effect of Gestational Age at Birth on Post-Term Maturation of Heart Rate Variability.

Sleep. 38、2015、1635-1644.

Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD

Beat-to-beat Repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death.

J Cardiovasc Electrophysiol 9、1998、899-908.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Takeuchi Y, Omeki Y, Horio K, Nishio M, Nagata R, Oikawa S, Nagatani A, Funamoto Y, Uchida H, Fujino M, Eryu Y, Boda H, Miyata M, Hata T.

Relationship between QT and JT peak Interval Variability in Pre-Pubertal Children.

Annals of Noninvasive Electrocardiology. 査読有り、2017、in press

DOI: 10.1111/anec.12444.

Eryu Y, Hata T, Nagatani A, Funamoto

Y, Uchida H, Fujino M, Boda H, Miyata M, Yoshikawa T.

Electrocardiographic RR and QT Interval Variability in Patients with Atrial Septal Defect and Healthy Children.

Pediatr Cardiology. 査読有り、38、2017、582-587

DOI: 10.1007/s00246-016-1551-z.

Uchida H, Nishio M, Omeki Y, Takeuchi Y, Nagata R, Oikawa S, Nagatani A, Eryu Y, Hata T, Yoshikawa T.

Variability of Myocardial Repolarization in Pediatric Patients with a Ventricular Septal Defect.

Pediatr Cardiol. 査読有り、37、2016、1458-1464

DOI 10.1007/s00246-016-1457-9:

Boda H, Uchida H, Takaiso N, Ouchi Y, Fujita N, Kuno A, Hata T, Nagatani A, Funamoto Y, Miyata M, Yoshikawa T, Kurahashi H, Inagaki H.

A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome.

J Hum Genet. 査読有り、32、2016、1038-1045

DOI: 10.1038/jhg.2016.32.

Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, Ito Y, Kimura H Yoshikawa T.

A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications.

BMC Pediatrics. 査読有り、16、2016、172-176. DOI:10.1186/s12887-016-0718-3

〔学会発表〕(計 7 件)

長谷有紗, 畑 忠善, 舟本有里, 内田英利, 江竜喜彦, 帽田仁子, 宮田昌史, 吉川哲史. Variability Ratio を用いた周産期プロフィールの推測

第 53 回日本小児循環器学会学術集会 2017 年.7 月 8 日 浜松

長谷有紗, 畑 忠善, 舟本有里, 内田英利, 江竜喜彦, 帽田仁子, 宮田昌史, 吉川哲史.

周産期プロフィールと心筋再分極変動指数の関係

第 110 回日本小児科学会学術集会

2017 年 4 月 15 日.東京

Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Horigome H, Sumitomo N, Ichida F, Hata T, Horie M, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of

1-month-old Infants May Prevent Out-of-hospital Cardiac Arrest in Infancy.

AHA. 2016 年 11 月 16 日 New Orleans.

吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田蔭子、大野聖子. 1 か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究 『乳幼児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究』班第 33 回日本心電学会学術集会 2016 年 7 月 15 日 札幌

内田英利、長谷有紗、江竜喜彦、畑 忠善.
心室中隔欠損症における短絡率と早期再分極変動比率の関係
第 50 回日本小児循環器学会総会・学術集会
2016 年 7 月 8 日 東京

竹内佑佳、長谷有紗、内田英利、江竜喜彦、畑 忠善.
QT 時間と早期再分極時間の変動性の相関
第 32 回日本心電学会学術集会 2015 年 7 月 30 日

竹内佑佳、長谷有紗、内田英利、江竜喜彦、畑 忠善.
RR 間隔に対する QT 時間と JTp 時間の変動性に関する検討
第 21 回日本小児心電学会学術集会
2015 年 11 月 24 日静岡

〔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〕

ホームページ等 無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

畑 忠善 (HATA Tadayoshi)

藤田保健衛生大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：70267954

(2) 研究分担者

宮田昌史 (MIYATA Masafumi)

藤田保健衛生大学・小児科・准教授

研究者番号：00387721

(4) 研究協力者

内田英利 (UCHIDA Hidetoshi)

長谷有紗 (NAGATANI Arisa)

竹内佑佳 (TAKEUCHI Yuka)

水谷優里 (MIZUTANI Yuri)