

学校検診における QT 短縮例の検討

星名 哲・鈴木 博・羽二生尚訓

渡辺 健一・齋藤 昭彦

新潟大学医歯学総合病院小児科

Investigation of Short QT Intervals in Junior High School Check Up

Satoshi HOSHINA, Hiroshi SUZUKI, Hisanori HANIU

Kenichi WATANABE and Akihiko SAITOH

Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of

Medical and Dental Sciences

要 旨

学校検診受診者の QT 短縮者を抽出し、QT 短縮症候群 (SQTS) の有無と QT 短縮例に関する特徴と不整脈素因の有無を検討した。SQTS と診断された例はなかった。QT 短縮例で、運動負荷心電図、ホルター心電図で問題のある不整脈が検出された例はなかったが、抽出者の中に心臓関連死を疑われる若年突然死の家族歴を認めた。

一般小児で SQTS が判明することはまれであるが、今回の検討では QT 短縮者には、心拍数と QT 時間関係が SQTS と類似の所見を示す例や、不整脈関連死を示唆する家族歴もあり、不整脈素因については更なる検討が必要と考えられた。

キーワード：QT 短縮, QT 短縮症候群, 突然死, 致死性不整脈, 学校心臓病検診

緒 言

QT 短縮症候群 (SQTS) は、心電図上の著明な QT 短縮を特徴とし、心室細動 (VF)、心房細動 (AF) などの不整脈を引き起こし、若年突然死の原因となる。2000 年に初めて報告され、その濃厚な家族歴から、報告当初からイオンチャンネルなどの遺伝子異常が疑われ、現在いくつかの遺伝子変異が判明している^{1) - 3)}。しかし報告例が少ないため、診断基準が確立されておらず、頻度も不明である。また QT 延長が心関連イベントの危険因

子であると同様に、QT 時間の短縮も心関連イベントと関連するの、一定の見解はない。以上の問題から、検診における QT 短縮例の対応に明確な指針はない。また SQTS 家系には乳児期や小児期の突然死も報告されており²⁾、小児期から特徴的な心電図や症状を生じうると考えられ、学校検診などで小児期の早期発見と対応が必要と考えられる。今回我々は、学校心臓病検診において、SQTS の有無と QT 短縮例に関する不整脈素因の有無を検討した。

Reprint requests to: Satoshi HOSHINA
Department of Pediatrics Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学医歯学総合病院小児科 星名 哲

方 法

2009年度、中学1年生の新潟市学校心臓病検診受診者6,859例(男子3,633例,女子3,226例)から、1次検診者の4誘導心電図において、Fukuda Denshi EFS-85による自動解析で Bazett の補正で $QTc < 350\text{msec}$ の例を抽出し、2次検診での12誘導心電図と家族歴の詳細を調査した。専門医が1次検診での4誘導心電図、2次検診での12誘導心電図からQT時間を手動的に計測した。一次検診で QTc 時間の短い0.25パーセンタイルを基準とし、精密検査の対象として抽出した。家族、本人の同意を得た上で、家族歴や失神やけいれんなどの既往歴、電解質や性ホルモン等の血液生化学検査、ホルター心電図、トレッドミル運動負荷心電図、顔面浸水試験を施行した。これらの調査、検査に関しては、新潟大学医歯学総合病院倫理委

員会で承認を得た (IRB No 2009-872)。自動計測と用手計測の2群間の比較は paired t-test を、回帰曲線の有意差は分散分析を用い $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

全検診受診者の自動解析による QTc の分布を図1に示す。 QTc は正規分布に従い、 QTc は平均 396.1msec (標準偏差 19.8) であった。また性差は認めなかった。全体の170例(2.4%)が1次検診で $QTc < 360\text{msec}$ を、42例(0.6%)が1次検診で $QTc < 350\text{msec}$ を満たしていた。最短 QTc は 333msec であった。抽出基準を満たした17例中同意を得られた14例に精査を行った。抽出例14例の検査結果を表1、表2に示す。男子13例女子1例と男子が多かった。 QTc は1次で

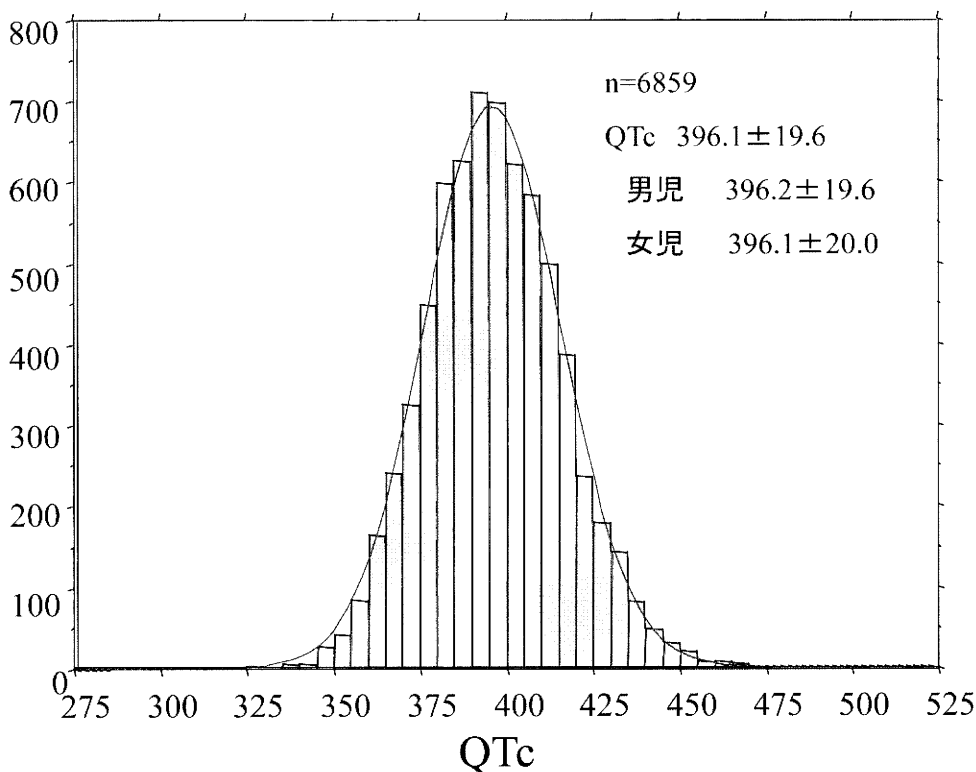


図1 心電図自動解析での QTc の分布

表 1 抽出例の検査結果

抽出例	14例
男児	13例(92%)
一次自動計測QTc	342(337~349)msec
心拍数	67/min(57~90)
用手計測QTc	334(313~350)msec
2次検診QTc用手計測値	332(312-355)msec
不整脈の既往	0例
心内構造異常	0例
血液生化学検査異常	0例

表 2 抽出例での心電図検査所見

トレッドミル運動負荷試験	
不整脈	0例
TWA、T波の変化	0例
顔面浸水試験	
不整脈	1例(SVPC & IDR)
TWA、T波の変化	0例
Holter心電図	
心房細動あるいは心房粗動	0例
上室性期外収縮散発(>10/day)	6例(13~33/day)
心室性期外収縮散発(>5/day)	2例(5~6/day)

TWA:T wave alternance SVPC:supraventricular premature beat IDR:idioventricular rhythm

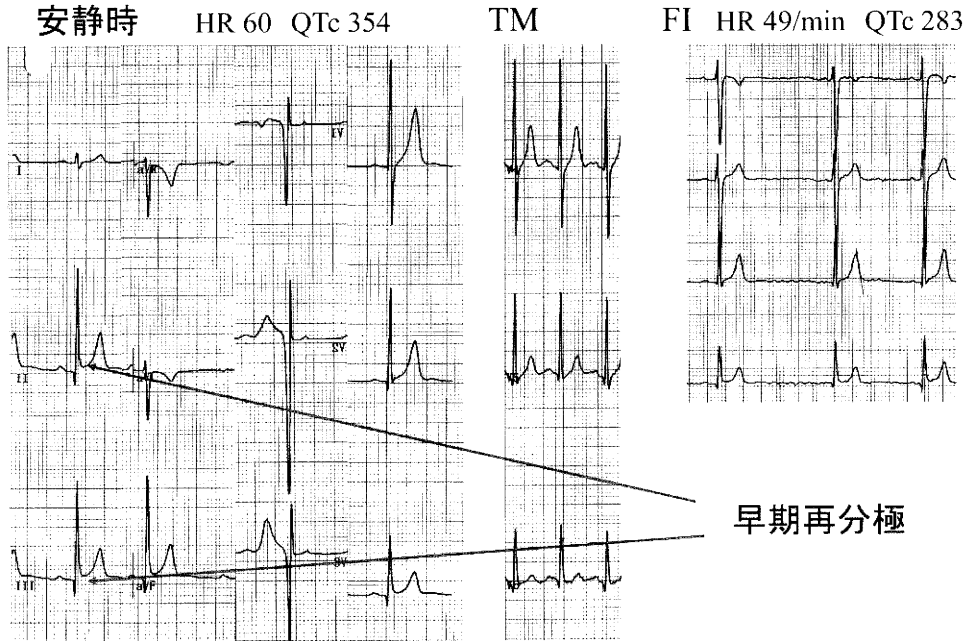


図2A Case Bの心電図所見

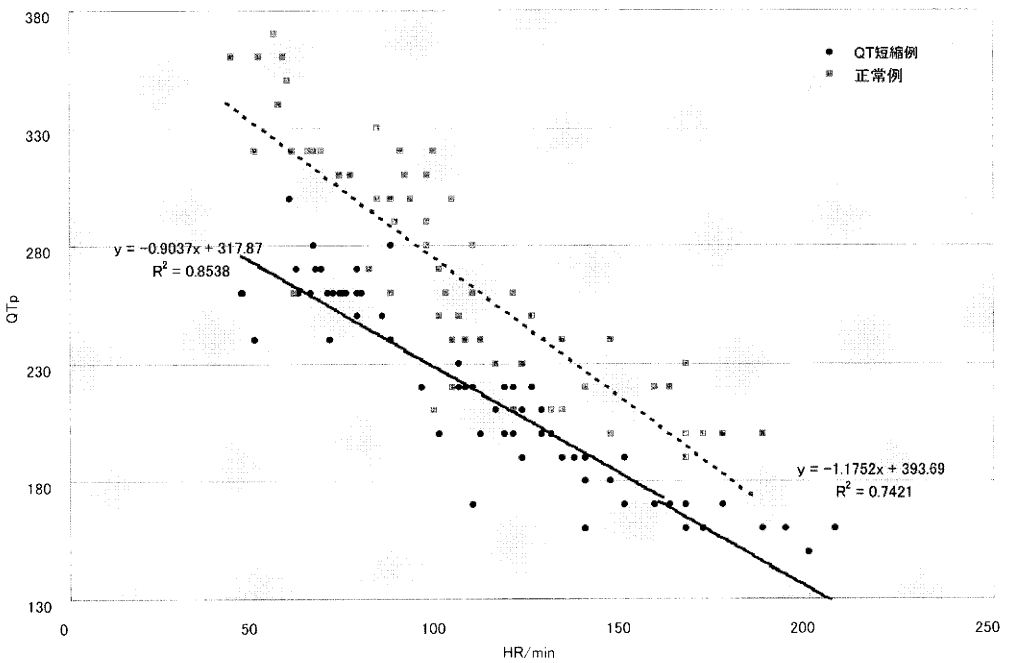


図2B 家族歴の認められたQT短縮例3例とQT間隔が正常の13歳のトレッドミル運動負荷心電図での心拍数とQtpeak間隔との関係. 正常群に比較してQT短縮例では心拍数の減少に対するQTp間隔が延長する反応が鈍い.

表 3 突然死の家族歴のあった 3 例

Case A	父が36歳で家族の目の前で突然失神→死亡
Case B	父方祖父 35歳で朝突然死
Case C	叔父が若年突然死

の自動計測値は平均 342msec (339-349msec) 用手計測で平均 333msec (313-350msec) で用手計測値が有意に短かった ($p < 0.05$)。2次検診の 12 誘導心電図でも QTc は平均 334msec (309-356msec) と全例で短縮していた。また顔面浸水やトレッドミル運動負荷心電図においても、全例で QTc は 360msec 未満を呈しており、抽出例の QTc は常に短縮していた。不整脈の既往例はなく、心エコーで構造異常や収縮能低下を認めた例はなかった。血液検査で QT 時間に影響しうる電解質や性ホルモンに異常を認めた例はなかった。トレッドミル運動負荷心電図、ホルター心電図、顔面浸水試験の結果を図 2A に示す。顔面浸水試験で固有心室調律や上室性期外収縮、ホルター心電図で上室性期外収縮や心室性期外収縮が散発する例は認められたが、AF や心室頻拍 (VT)、VF などを認めた例はなかった。また心室性不整脈の危険因子と考えられるような QT 時間の極端な変化、T 波の形状の変化や交代性 T 波を認めた例はなかった。

14 例中 3 例に心臓関連死を疑わせる若年突然死の家族歴を認めた (表 3)。

トレッドミル運動負荷心電図での心拍数-QT 時間関係を図 2B に示す。正常群と比較して 3 例は QT-HR 関係の傾きが有意に鈍く ($p < 0.05$)、SQTS と同様な傾向を認めた⁴⁾。

考 察

今回の研究で示されたことは以下の通りである。① SQTS と確定診断された例はなかった。② QT 短縮例の不整脈素因については、明らかな心関連症状や Af, VF, VT が認められた例はなかったが、不整脈での突然死を疑わせる家族歴を有する例があった。

今回の調査で SQTS と確定診断された例は認められなかった。現在 SQTS の明確な診断基準は確立されていないが、①明らかな QT 短縮、②失神の既往、③ VF や多型性心室頻拍あるいは AF が証明されること、④失神、突然死あるいは VF などの家族歴、⑤明らかな心疾患や QT 間隔を短縮させる心外の要因がないなどの所見を参考にして診断されることが多い⁵⁾。Gollob らは SQTS 例の報告例を踏まえて診断基準を提唱した (表 4)⁶⁾。今回の抽出例をその診断基準に当てはめると、今回の研究では、2 例が 5 点、6 例が 3 点、6 例が 2 点以下であり、2 例で SQTS の可能性が高いとの結果になった。ただしこの診断基準は、SQTS 報告例を基準に作成されたため、感度は高いが特異度は不明である。疑陽性の頻度は今後の検討が必要であり、今回 5 点となった 2 例も確定診断すべきではないと判断した。

抽出した QT 短縮者のなかで、問題になる不整脈が発見された例はなかった。QT 短縮者の催不整脈性の可能性については、これまで QT 短縮例で心臓突然死や VF が QT 正常群と比較して高い

表4 提唱されたSQTS診断基準 (Gollob et al)

1	QTc	point
	<370	1
	<350	2
	<330	3
2	J-Tpeak 間隔	
	<120ms	1
3	既往歴	
	突然の心停止の既往	2
	多源性VTあるいはVFの既往	2
	原因不明の失神	1
	Afの既往	1
4	家族歴	
	SQTSの家族歴(2親等以内)	2
	原因不明の突然死(2親等以内)	1
	乳児突然死症候群	1
5	遺伝子	
	SQTSで報告されている遺伝子異常	2
	報告されていないmutation	1

≥4 point SQTSの可能性が高い

3 point SQTSの可能性あり。

≤2 point SQTSの可能性は低い

という報告がある一方⁷⁾⁸⁾, QTc短縮例に関しての経過観察で心関連症状との関連を見いだせなかったとの報告もある⁹⁾¹⁰⁾。SQTS自体が心肺停止や失神を契機に診断される例も多い。これまでもトレッドミル運動負荷試験や24時間ホルター心電図などで異常を認められない例も報告されており、一度のHolter心電図検査やトレッドミル運動負荷心電図の不整脈の有無でQT短縮者の心臓突然死やVFの危険性を評価することは困難なのかもしれない。

今回の調査で14例中3例に突然死の家族歴が認められた。いずれもその家族歴とQT短縮との関係は不明であったが、1例は経過観察中に心関連症状を疑わせる失神を認め、SQTSを疑った。他の2例は早期再分極(ER)を呈していた。WatanabeらはSQTS例は、無症候性QT短縮例や正常QT間隔群よりもERを呈する頻度が高く、65%がERの所見を呈したと報告している¹¹⁾。また清水らは、症候性のSQTSと考えられた4例

ですべてに後壁または下壁誘導において早期再分極を認め、ハイリスクのSQTS患者を検出する一つの指標になる可能性がある^{と結論づけている¹²⁾}。早期再分極とSQTSに関しては密接な関連がある可能性があり、このような心電図所見を呈する例は、注意して経過を観察する必要があるのかもしれない。

家族歴を有した3例で心電図での心拍数、QTpeakとの関連では、正常群と比較して、心拍応答が不良である傾向が認められた。一般にQT時間は心拍数が上昇するに従い短縮するが、SQTS例では通常よりもその反応が鈍いとされ⁴⁾、SQTSと同様の反応と考えられる。

これらの所見から、QT短縮例の中には、SQTSの疑いの残る例やERによる特発性心室細動のリスクがある例が存在する可能性あると考えられた。

初期に報告されたSQTSはQTc<300msecと極端に短縮した例であったが、その後遺伝子異常

が判明した SQTS で QTc が 340 ~ 360sec の例が報告されており、QTc のみですべての SQTS と病的でない QT 短縮者を区別するのは不可能である。これまでの一般成人での調査から、男性では QTc < 350msec、女性では QTc < 360msec を QT 短縮とされ、QTc < 340msec は 0.5% 未満、QTc < 330msec はきわめて稀であると報告されている。これらの事実から Viskin は、男性では QTc 360msec 未満、女性では 370msec 未満で、SQTS を疑わせる症状や家族歴がある場合、SQTS を疑い反復して心電図や Holter 心電図を検査すべきであり、さらに QTc < 330msec はきわめて稀であるため、たとえ無症状であっても SQTS に留意するべきであろうと述べている¹³⁾。今回 QTc < 360msec を QT 短縮とすると自動解析では QT 短縮者は 2.6% に認められた。この頻度はこれまでの成人での報告と同等の頻度であった¹³⁾。一次検診での自動計測では、QTc < 330msec を呈した例はなかったが、用手計測では 2 例が QTc < 330msec であり、うち 1 例は突然死の家族歴を有していた。SQTS は、思春期以後に心関連症状を生じやすいとも報告されており¹⁴⁾、QTc が 330msec 未満の極端な QT 短縮者については、定期的な経過観察は行う必要があるのかもしれない。

QTc の自動計測の分布から、初期の SQTS 報告例のような QTc < 300msec を示すような典型的な SQTS を健診などで発見、抽出するのは、自動計測で QT 時間が適切に判定された場合には、困難ではないと考えられた。ただ、今回の検討で、QT 時間を接線法での用手計測と較べると、自動計測は長く測定されており、実際の QT 時間を過小評価する傾向があることは留意する必要がある。

QTc 340 ~ 360msec を示す SQTS 例がどの程度の割合で存在するのか、また短縮した QT 時間を有することそのものが心関連因子の危険因子となりうるかが、検診などにおいて QT 短縮者を抜いていく上で問題となる。QT 時間を短縮させる原因となるものとして、高カリウム血症、高カルシウム血症、低体温、アシドーシス、ジギタリス

などの薬剤や、カテコラミンやアセチルコリン、性ホルモンや KATP チャネルの活性化などがある⁵⁾。今回 QT 短縮で抽出された 14 例は男子に圧倒的に多かった。一般に男性は女性よりも QT 時間は短く SQTS も男性に多い。テストステロンは QT 時間を短縮させるが、QT 短縮者に対し、テストステロンは、一定の傾向は認めなかった。そのほか QTc 時間に関係するような薬剤の使用例はなく、施行した検査において QT 短縮の原因が判明した例はなかった。抽出された 14 例は全例 2 次検診でも QTc < 360msec であり、SQTS と重複する短縮した QTc 時間を有していた。またトレッドミル運動負荷試験や顔面浸水試験でも短縮が持続していた。これらより抽出例の QT 短縮は、電解質や性ホルモン以外の内因性の要因によるものと考えられるが、その原因は不明である。

SQTS の報告以前にも、QT 短縮に関して様々な見解は報告されていたものの、これまで一般的には病的な問題がないものと考えられ、催不整脈性や突然死に関する危険性は認知されておらず、あまり注目されてこなかった。我々は、近年の SQTS の報告から、2007 年から学校検診での QT 短縮者に関して調査を行ってきた。SQTS の初回発作の 80% が心停止であったと報告されており³⁾、SQTS は、早期発見と早期の対応がもっとも必要である。学校心臓病検診が普及している我が国では、このような特徴的な心電図所見が発見される可能性は高く、早期発見できる可能性が高いと考えられるが、学校心臓病検診、一般の健康診断での心電図所見から、SQTS、ハイリスク患者をいかに抽出していくかが重要である。安易な抽出基準は、本人ご家族の時間的負担、遺伝性不整脈の可能性があるという精神的負担を与えるとともに、医療者側にも負担、混乱を与えることになる。また医療経済的な側面も考慮する必要があり、これらを十分に検討した上での対応を考えていかなければならない。そのためにも、病的意義の少ない QT 短縮例の特徴、催不整脈性、SQTS との差異については今後十分な症例の蓄積と検討を行っていく必要があると考える。

結 語

一般小児でSQTSが診断されることは稀であるが、QT短縮者には、SQTSに認められる所見を呈する例や不整脈関連死を疑わせる家族歴を有する例があり、留意する必要がある。

謝 辞

ご協力頂きました新潟市医師会の先生方ご担当の方々 新潟市学校心臓病健診委員会の先生方、新潟市教育委員会の方々にこの場をおかりして深謝いたします。

文 献

- 1) Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR and Bjerregaard P: Idiopathic Short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 94: 99 - 102, 2000.
- 2) Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E and Borggrefe M: Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 108: 965 - 970, 2003.
- 3) Giustetto C, Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M and Gaita F: Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic therapeutic implications. *Eur Heart Journal* 27: 2440 - 2447, 2006.
- 4) Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C, Antzelevitch C, Cordeiro J, Dumain R, Brugada R, Hong K, Bauersfeld U, Gaita F and Borggrefe M: Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 54 - 58, 2005.
- 5) Patel C, Yan G and Antzelevitch C: Short QT syndrome: From Bench to Bedside. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3: 401 - 408, 2010.
- 6) Gollob M, Radpath C and Roberts J: The Short QT Syndrome Proposed Diagnostic Criteria. *J Am Coll Cardiol* 7: 802 - 812, 2011.
- 7) Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J and Lubsen J: QT interval variables from 24 - Hour electrocardiography and the 2 - year risk of sudden death. *Br Heart J* 70: 43 - 48, 1993.
- 8) Viskin S, Zeltser D, Ish - Shalom M, Katz A, Glikson M, Justo D, Tekes-Manova D and Belhassen B: Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. *Heart Rhythm* 1: 587 - 591, 2004.
- 9) Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, Rheunanen A, Viitasalo M and Huikuri H: Prevalence and Prognostic Significance of Short QT Interval in a Middle - Aged Finnish Population. *Circulation* 116: 714 - 720, 2007.
- 10) Fukuda A, Hayashi K, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Sakata K, Masuta E, Sakamoto Y, Tsubokawa T and Yamagishi M: Assessment of QT Intervals and Prevalence of Short QT Syndrome in Japan. *Clin. Cardiol* 31: 207 - 274, 2008.
- 11) Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Hirota O, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Hirie M, Aizawa Y and Shimizu W: High Prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 7: 647 - 652, 2010.
- 12) 清水 渉, 小山 卓, 山田優子, 岡村英夫, 野田 崇, 里見和博, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎: QT短縮症候群 JPN. *J. ELECTROCARDIOLOGY* Vol. 29 No.5 392 - 396, 2009.
- 13) Viskin S: The QT interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 6: 711 - 715, 2009.
- 14) Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggrefe M and Gaita F: Long - Term Follow - Up of Patient with Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 6: 587 - 595, 2011.

(平成25年6月20日受付)