

## QT 延長児における顔面冷水浸水負荷中の QT/HR 関係

### QT 延長児に対する水泳処方を試み

(平成 11 年 1 月 11 日受付)

(平成 11 年 5 月 10 日受理)

鹿児島大学医学部小児科, 鹿児島市立病院小児科<sup>1)</sup>

上村 順子 吉永 正夫 福重 寿郎 島子 敦史  
楠生 亮 西 順一郎 田中 裕治 益田 君教  
河野 幸春 中村 真 野村 裕一 奥 章三<sup>1)</sup>  
宮田晃一郎

**key words** : QT 延長症候群, 顔面冷水浸水負荷試験, QT 間隔, 心拍数, 学校心臓検診

#### 要 旨

最近, 水泳中の溺水ニアミス後, QT 延長症候群(以下 LQTS)と診断される例が数多く報告されている。一方, 学校心臓検診で抽出される QT 間隔が延長している児童(QT 延長児)は大半が病歴や家族歴のない児童である。このような児童の水泳に関する運動処方を決定するため, 顔面冷水浸水負荷試験を行った。対象は学校心臓検診で抽出された QT 延長児群 13 名と健常児群 48 名で, 冷水負荷中の QT 間隔と RR 間隔あるいは QT 間隔と心拍数の関係(以下 QT/RR 関係あるいは QT/HR 関係)を検討した。QT/HR 関係の一次式の傾きを表す  $k_{2HR}$  は LQTS スコアと強い相関を示し,  $k_{2HR}$  により冷水負荷時に著明な QT 延長を示す児童を抽出できると思われた。 $k_{2HR}$  は年齢, 性, 体格に影響されず, QT 延長児の冷水負荷時の QT 延長の判定に有用な指標と考えられた。異常な  $k_{2HR}$  値を示す児童に将来症状が出現するか, 今後 prospective study が必要である。

#### はじめに

LQTS は, 心電図 QT 間隔の延長, T 波, U 波の異常及び多形性心室頻拍を特徴とする疾患で, その症状は多彩であり, しばしば運動や精神的ストレスにより, 失神発作や突然死を来す<sup>1)</sup>。特に小児では水泳中や潜水時に失神発作を来し, 溺水, あるいはニアミスを起こすことが知られている<sup>2,3)</sup>。最近, 既往歴も家族歴もない児童が水泳中に溺水ニアミスを起こし, その後 LQTS と診断された例が, 相次いで報告されている<sup>4)-6)</sup>。一方, 学校心臓検診で抽出される QT 延長児は大半が失神等の病歴や家族歴のない児童である。水泳特に, 潜水時には陸上の運動と異なり, 潜水性徐脈という特異的な循環動態となっており, QT 延長児が

水泳を行って良いかどうか, 明確な指針はない。病歴や家族歴を認めない QT 延長児に対し, 顔面冷水浸水負荷試験時の QT/RR 関係あるいは QT/HR 関係の検討により, 適切な運動水泳処方が可能か検討した。

#### 対 象

対象は鹿児島県の学校心臓検診で抽出され, 当科を受診した表 1 に示す LQTS 診断基準<sup>7)</sup>のスコアが 1 ポイント以上の QT 延長児群 13 名(男児 5 名, 女児 8 名), コントロールは川崎病既往児等を含むスコアが 0 ポイントの健常児群 48 名(男児 27 名, 女児 21 名)である。QT 延長児群の年齢は 6 歳~15 歳(中央値 12 歳), 健常児群の年齢は 6 歳~17 歳(中央値 12 歳)であった。QT 延長児群は全例病歴や家族歴を認めない心電図所見のみの児童で, LQTS スコアが 1 ポイント 3 名, 2 ポイント 3 名, 3 ポイント 1 名, 4 ポイント 6 名であった。4 ポイントの QT 延長児 6 名の心電図所

別刷請求先:(〒890 8520) 鹿児島市桜ヶ丘八丁目 35 番 1 号  
鹿児島大学小児科 上村 順子

表1 QT延長症候群の診断基準<sup>7)</sup>

	Points		Points
1. 心電図所見		2. 病歴	
A. QTc		A. 失神	
480msec <sup>1/2</sup>	3	ストレスを伴う場合	2
460-470msec <sup>1/2</sup>	2	ストレスを伴わない場合	1
450msec <sup>1/2</sup> (男性)	1	B. 先天性聾	0.5
B. Torsade de pointes	2	3. 家族歴	
C. T-wave alternans	1	A. 明確なQT延長症候群	1
D. 3誘導でのnotched T wave	1	B. 30歳未満の心臓性突然死	0.5
E. 安静時年齢不相応の徐脈	0.5		

スコア 1 point ; low probability  
スコア 4 points ; high probability

スコア 2 3 points ; intermediate probability

表2 QT/RR関係, QT/HR関係の検討

一次式 (QT/RR関係)	$QT = k_{1RR} + k_{2RR} \times [RR]$
(QT/HR関係)	$QT = k_{1HR} + k_{2HR} \times [HR]$
二次式 (QT/RR関係)	$QT = k_{3RR} + k_{4RR} \times [RR] + k_{5RR} \times [RR]^2$
(QT/HR関係)	$QT = k_{3HR} + k_{4HR} \times [HR] + k_{5HR} \times [HR]^2$

見(スコア)の内訳は, 全例QTc 480 msec<sup>1/2</sup> (3ポイント)と, 3誘導でのnotched T wave(1ポイント)であった。

方法

[1] 顔面冷水浸水負荷試験

心電計はFCP-4711(福田電子[株])を用いた。全対象者について水温10度の冷水で最大吸気後に顔面浸水負荷を開始し, 呼吸の続く限り, 負荷を継続させた。負荷前, 負荷中, 負荷後の心電図をV4~V6誘導で連続記録し, 負荷中の全てのQT/RR間隔をV5誘導でマニュアル測定した。紙送り速度は25mm/分とし, 感度は10mm/mVとした。QT間隔の測定基準は, QRS波の始まりから, T波の終わりとし, 判定困難な対象ではT波の下行脚が基線と交叉する点までとした。また, V5誘導で二峰性のT波もしくはTU complexが出現した場合は, 後の波もしくはU波が基線に戻る点までとした。RR間隔はQTに先行するRR間隔を測定し, QT/RR間隔共に最小スケールを0.01秒とした。

[2] 統計学的解析

1) QT/RR関係あるいはQT/HR関係における一次式と二次式の係数の算出

表2に示すように冷水負荷中のQT/RR関係及びQT/HR関係の一次式の傾き(以下k<sub>2RR</sub>, k<sub>2HR</sub>)及び二次式の傾き(以下k<sub>5RR</sub>, k<sub>5HR</sub>)を算出した。各係数の算出には, 冷水負荷中のQT間隔を従属変数, RR間隔

(あるいは心拍数)を独立変数として各個人毎にregression analysisを行った。得られたk<sub>2</sub>及びk<sub>5</sub>と, LQTSスコアとの相関係数を算出し, 最も良好な相関係数を示した係数をその後用いた。

2) 対象属性

k<sub>2</sub>あるいはk<sub>5</sub>を冷水負荷時のQT延長指標として用いる場合, その指標は年齢, 性等に影響されることが望ましい。対象属性として年齢, 性, 身長, 体重, Body Mass Index, SchwartzらのLQTSスコア, 冷水負荷時間, 負荷中最高心拍数, 負荷直後最低心拍数, 及び心拍数減少率を用いた。Body Mass Indexは(体重kg)/(身長m)<sup>2</sup>とした。データは示さないが, 負荷中最高心拍数は通常, 負荷試験開始後数秒で得られ, 負荷直後最低心拍数は負荷試験終了時か, 終了直後数秒で得られた。心拍数減少率は(最高心拍数) - (最低心拍数)/(最高心拍数)として算出した。

3) 係数(k<sub>2</sub>あるいはk<sub>5</sub>)と対象属性との相関

係数(k<sub>2</sub>あるいはk<sub>5</sub>)を従属変数, この係数と有意の相関を示した対象属性を独立変数として, step-wise regression analysisを行った。

4) 二群間の平均値の検定

Mann-Whitney testを用いた。統計学的解析は全てp<0.05を有意とした。

結果

1) 顔面冷水浸水負荷が心拍数に与える影響(表3)

表3 顔面冷水浸水負荷が心拍数に与える影響

	健常児群	( range )	QT 延長児群	( range )	p 値
冷水負荷時間	29 ± 11 秒	( 4 ~ 54 秒 )	21 ± 6 秒	( 9 ~ 30 秒 )	0.0139
負荷中最高心拍数	110 ± 16bpm	( 79 ~ 154bpm )	101 ± 14bpm	( 71 ~ 120bpm )	n.s.
負荷直後最低心拍数	55 ± 13bpm	( 36 ~ 105bpm )	52 ± 10bpm	( 33 ~ 67bpm )	n.s.
心拍数減少率	49.6 ± 10.5%	( 15.8 ~ 67.8% )	48.6 ± 8.2%	( 33.7 ~ 64.5% )	n.s.

n.s. ; not significant bpm ; beats per minutes

表4 k<sub>2</sub>, k<sub>5</sub> と LQTS スコアとの相関

傾き	相関係数	p 値
k <sub>2RR</sub>	0.724	0.0001
K <sub>2HR</sub>	- 0.816	< 0.0001
K <sub>5RR</sub>	- 0.364	0.0037
K <sub>5HR</sub>	- 0.089	n.s.

n.s. ; not significant

冷水負荷時間は QT 延長児群が平均 21 秒で、健常児群の 29 秒に比べて有意に短かった (p=0.0139)。しかし、負荷中最高心拍数、負荷直後最低心拍数に有意差を認めず、心拍数減少率も健常児群 49.6%、QT 延長児群 48.6% と有意差を認めなかった。

2) k<sub>2</sub> 及び k<sub>5</sub> と LQTS スコアとの相関 (表 4)

k<sub>5</sub> より k<sub>2</sub> の方がよく相関し、k<sub>2</sub> においては k<sub>2RR</sub> より k<sub>2HR</sub> の方がさらによく相関していた (p<0.0001)。これ以後は、k<sub>2HR</sub> について検討を行った。

3) LQTS スコア別の k<sub>2HR</sub>

図 1 にスコア別の k<sub>2HR</sub> を示す。k<sub>2HR</sub> の平均値は健常児群 -1.23 ± 0.34 (最小値 -2.07, 最大値 -0.66), 4 ポイント QT 延長児群 -3.98 ± 0.78 (最小値 -4.99, 最大値 -3.16) であり、両群に有意差を認めた (p<0.0001)。k<sub>2HR</sub> の正常値を、健常児群の平均 -2 SD 値 (-1.91) から、暫定的に -1.9 以上とすると 4 ポイント群の k<sub>2HR</sub> は全て異常低値であった。1~3 ポイント群では、-1.32 ± 0.28 (最小値 -1.82, 最大値 -1.08) であり、健常児群と同様の値を示した。図 2 に健常児 2 名と 4 ポイントの QT 延長児 2 名の QT/HR 関係を示す。健常児では徐脈になっても QT 間隔はそれ程延長しないが、QT 延長児では k<sub>2HR</sub> が異常低値であり、徐脈に伴い、QT 間隔が延長し続けていた。

4) 冷水負荷中の T 波の変化

4 ポイント QT 延長児 6 名全てに、負荷中、notched T wave を認めた。健常児群や 3 ポイント以下の QT 延長児群ではこのような T 波の変化は認めなかった。

5) k<sub>2HR</sub> と対象属性との相関

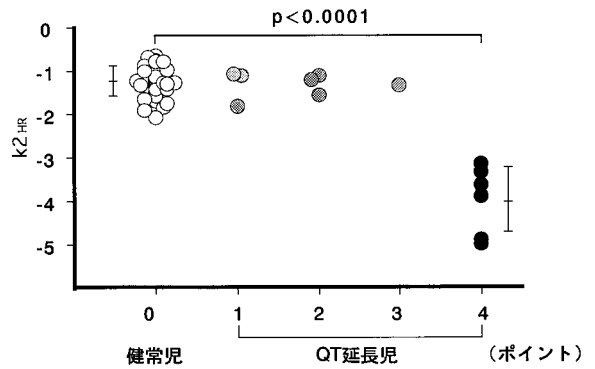


図1 LQTS スコア別の k<sub>2HR</sub>

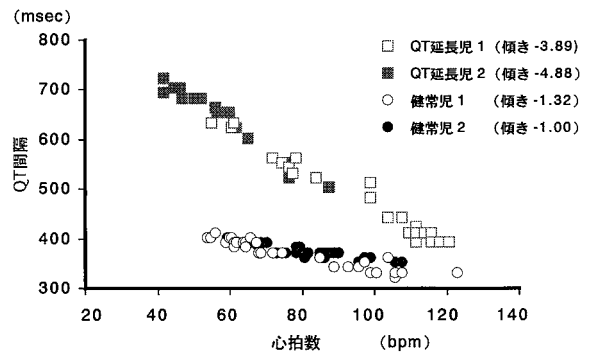


図2 顔面冷水浸水負荷中の QT/HR 関係

まず、k<sub>2HR</sub> と対象属性との相関を、健常児群、QT 延長児群、対象児全ての三群に分け、検討した(表 5)。QT 延長児群では、スコアだけが k<sub>2HR</sub> に影響していた。健常児群では、年齢、負荷時間、最高心拍数が k<sub>2HR</sub> と有意の相関を示したが、stepwise regression analysis では最高心拍数だけが有意であった (t 値 = 2.87)。対象児全てでは、スコアと最高心拍数が k<sub>2HR</sub> と有意の相関を示したが、stepwise regression analysis ではスコアだけが有意であった (t 値 = -10.92)。

考 察

LQTS の病因はイオンチャンネル異常による再分極

表5 k<sub>2HR</sub> と対象属性との相関

対象属性	健常児群		QT 延長児群		対象児全て	
	相関係数	p 値	相関係数	p 値	相関係数	p 値
年齢	- 0.300	0.0379	- 0.283	n.s.	- 0.102	n.s.
性	0.207	n.s.	- 0.483	n.s.	- 0.186	n.s.
身長	- 0.267	n.s.	- 0.306	n.s.	- 0.096	n.s.
体重	- 0.267	n.s.	- 0.130	n.s.	- 0.050	n.s.
Body Mass Index	- 0.114	n.s.	0.122	n.s.	0.005	n.s.
LQTS スコア	●	●	- 0.849	< 0.0001	- 0.816	< 0.0001
冷水負荷時間	- 0.325	0.0254	- 0.225	n.s.	0.047	n.s.
負荷中最高心拍数	0.391	0.0055	0.028	n.s.	0.262	0.0409
負荷直後最低心拍数	0.105	n.s.	0.052	n.s.	0.108	n.s.
心拍数減少率	0.146	n.s.	0.000	n.s.	0.070	n.s.

n.s. ; not significant

障害, 心臓を支配する交感神経系のアンバランスが考えられている<sup>9)</sup>. Na や K イオンチャンネルの遺伝子異常では T 波の形態, 運動負荷に対する QT 間隔の変化, 失神の原因となる torsades de pointes の発症パターンといった表現型が異なることがわかっている<sup>1)</sup>. LQTS の失神の誘因として怒り, 恐怖, 驚きといった精神的ストレスやランニング, 水泳等の肉体的ストレスが挙げられる<sup>2)</sup>. 症状のある若年 LQTS 患者の 67% は運動で症状が誘発される<sup>9)</sup>との報告があり, さらに Schwartz ら<sup>2)</sup>は特に小児において, 水泳はしばしば LQTS の失神を引き起こすスポーツの一つであろうと述べている. 従って小児の LQTS 患者に対する水泳処方には細心の注意が払われるべきである. Garson ら<sup>9)</sup>によると, 若年 LQTS 患者の 9% は先行する症状なしに心停止を来たしている. また既往歴も家族歴もない児童が水泳中に溺水ニアミスを起こし, その後 LQTS であることが証明された例が報告されている<sup>4)-6)</sup>. 従って病歴や家族歴が明らかでない QT 延長児にも水泳中の突然死の危険性はあり得ると考えられ, 運動 (水泳) 処方の決定が必要である.

#### 1) 顔面冷水浸水負荷試験の方法及び効果

水中で行う運動やスポーツでみられる最も特異的な循環動態は潜水性徐脈である. 潜水性徐脈は, 迷走神経緊張により起こる現象であるが, これには息ごらえ, 顔面皮膚寒冷受容器, 中心血流量の増加等の因子<sup>10)-12)</sup>の関与が考えられている. Marsh ら<sup>13)</sup>は, 寒冷暴露と息ごらえを同時に行うと人の潜水性徐脈効果は別々に行った場合より相加的に増大し, これに顔面浸水を加えると徐脈効果はさらに相乗的に増大したと報告している. また最大吸気後の息ごらえによる徐脈効果は,

肺の伸展受容器を刺激するため, より効果が増大するかもしれないとしている. さらに Schagatay ら<sup>14)</sup>によると, 顔面浸水による人の徐脈効果は, 外気温と水温の両方により影響を受け, 一定の外気温では水温に反比例すると報告している. このため, 私たちは最大吸気後に冷水に顔面浸水する方法で, 外気温 20~30, 水温 10 に設定して負荷試験を行った. これまで, 健康小児・成人<sup>15)</sup>, 不整脈を有する小児<sup>16)</sup> LQTS 患児<sup>17)</sup>で潜水または顔面浸水負荷による心拍数減少率は負荷前の約 50% と報告されている. 今回私たちが施行した負荷でも, 健常児, QT 延長児両群の心拍数減少率は共に約 50% であり, その徐脈効果はこれらの報告と同程度であった.

#### 2) 冷水負荷中の k<sub>2HR</sub> の検討

健常児群の k<sub>2HR</sub> は狭い範囲に分布していた. 一方 4 ポイントの QT 延長児群 (high probability 群) の k<sub>2HR</sub> は全て異常低値を示した. この結果, 冷水負荷中の k<sub>2HR</sub> が異常低値をとる対象を選択することにより, 冷水負荷時の異常な QT 延長を示す児童を抽出することが可能であると考えられた. 反対に, 今回の検討で k<sub>2HR</sub> が異常低値を示した児童は全て high probability 群 QT 延長児であり, LQTS スコアによる QT 延長児の重症度評価は冷水負荷時の異常な QT 延長推測にも有効な方法と考えられた. 今後, 冷水負荷時の異常な QT 延長が将来の症状出現の予測に役立つか, prospective study が必要と考えられた.

#### 3) 冷水負荷中の T 波の変化

LQTS の心電図異常として, QT 間隔の著明な延長の他に T wave alternans 等の T 波の形態異常がある. Katagiri ら<sup>16)</sup>は, 顔面冷水浸水負荷で誘発された

TU complex の異常を観察し、新しいLQTSの診断手段としての可能性を示唆している。今回の私たちの検討でも4ポイントのQT延長児では全例、notched T waveあるいはT wave alternansが検出された。冷水負荷におけるT波の形態変化もLQTS診断の一助になるものと考えられた。

#### 4) $k_{2HR}$ と対象属性との相関

健常児群において検討すると、 $k_{2HR}$  は負荷中最高心拍数に正の影響を受けていた。すなわち負荷中の最高心拍数が高い程、 $k_{2HR}$  は大きい(正常である)ことを示しており、負荷中最高心拍数は健常児群の方がQT延長児群より若干高いことを反映していると考えられた。対象児全体でみると、 $k_{2HR}$  はスコアにのみ影響され、年齢、性、体格には影響されず、冷水負荷の指標として有用であることが示唆された。

#### 5) 本研究の問題点

対象としたQT延長児におけるQT延長の成因が不明であること、家族性のLQTS患児が含まれていないこと、LQTS患児数が少ないことである。今後、さらに症例を増やして検討していく予定である。

Ishikawaらは、水中で誘発される不整脈の殆どは、潜水誘発性と水泳誘発性に分類され、不整脈の検出手段として、顔面冷水負荷は潜水負荷の代用として、トレッドミル運動負荷は水泳の代用として有効である<sup>17)</sup>と報告している。トレッドミル運動負荷に顔面冷水浸水負荷を加えることで、QT延長児についてもより精密な判定が可能と考えられた。

### 結 語

顔面冷水浸水負荷中の $k_{2HR}$ により、冷水負荷時に著明なQT延長を示す児童を抽出できると思われた。これらの児童は全て4ポイントのhigh probability群であった。 $k_{2HR}$ は年齢、性、体格に影響されず、QT延長児の冷水負荷試験に有用な指標と考えられた。異常な $k_{2HR}$ 値を示す児童に将来症状が出現するか、今後prospective studyが必要である。

### 文 献

- 1) Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM, for the SADS Foundation Task Force on LQTS : Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 1996 ; 94 : 1996 2012
- 2) Schwartz PJ, Zaza A, Locati E, Moss AJ : Stress and sudden death. The case of the long QT syndrome. *Circulation* 1991 ; 83( suppl II) : II-71 II-

80

- 3) Niimura I, Maki T : Sudden cardiac death in childhood. *Jpn Circ J* 1989 ; 53 : 1571 1580
- 4) Harris EM, Knapp JF, Sharma V : The Romano-Ward syndrome : A case presenting as near drowning with a clinical review. *Pediatric Emergency Care* 1992 ; 8 ( 5 ) : 272 275
- 5) Ackerman MJ, Porter CJ : Identification of a Family with inherited long QT syndrome after a pediatric near-drowning. *Pediatrics* 1998 ; 101 ( 2 ) : 306 308
- 6) Aihoshi S, Yoshinaga M, Nakamura M, Oku S, Haraguchi T, Nishibatake M : Screening for QT prolongation using a new exponential formula. *Jpn Circ J* 1995 ; 59 : 185 189
- 7) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS : Diagnostic Criteria for the Long QT Syndrome. *An Update Circulation* 1993 ; 782 784
- 8) Schwartz PJ, Locati EH, Napolitano C, Priori SG : The long QT syndrome. In : Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology : From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa : WB Saunders Co ; 1995 : 788 811
- 9) Garson A, Dick MII, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, Van Hare GFIII, Vetter V, Vick GWIII : The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993 ; 87 : 1866 1872
- 10) Song SH, Lee WK, Chung YA, Hong SK : Mechanism of apneic bradycardia in man. *J Appl Physiol* 1969 ; 27 : 323 327
- 11) Moore TO, Lin YC, Lally DA, Hong SK : Effects of temperature, immersion, and ambient pressure on human apneic bradycardia. *J Appl Physiol* 1972 ; 33 ( 1 ) : 36 41
- 12) Finley JP, Bonet JF, Waxman MB : Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *J Appl Physiol* 1979 ; 47 ( 6 ) : 1218 1222
- 13) Marsh N, Askew D, Beer K, Gerke M, Muller D, Reichman C : Relative contributions of voluntary apnoea, exposure to cold and face immersion in water to diving bradycardia in humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1995 ; 22 : 886 887
- 14) Schagatay E, Holm B : Effects of water and ambient air temperatures on human diving bradycardia. *Eur J Appl Physiol* 1996 ; 73 : 1 6
- 15) 浅井利夫, 森田正人, 栗倉 真 : 健康小児・成人における水泳中の心電図変化に関する研究。デサントスポーツ科学 1986 ; 7 : 126 137

16) Ishikawa H, Matsushima M, Nagashima M, Osuga A : Screening of children with arrhythmias for arrhythmia development during diving and swimming. Face immersion as a substitute for diving and exercise stress testing as a substitute for swimming. *Jpn Circ J* 1992 ; 56 : 881 - 890

17) Katagiri-Kawade M, Ohe T, Arakaki Y, Kurita T, Shimizu W, Kamiya T, Orii T : Abnormal response to exercise, face immersion, and isoproterenol in children with the long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995 ; 18( 12 Pt 1 ) : 2128 - 2134

### Relationship Between QT Interval and Heart Rate of Children with Prolonged QT Interval During Face Immersion Tests in Cold Water

Junko Kamimura, Masao Yoshinaga, Toshiro Fukushima, Atsushi Shimago, Ryo Kusubae, Jun-ichiro Nishi, Yuji Tanaka, Kiminori Masuda, Yukiharu Kono, Makoto Nakamura, Yuichi Nomura, Shozo Oku<sup>1)</sup> and Koichiro Miyata  
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagoshima University,  
Kagoshima Municipal Hospital<sup>1)</sup>

Recently, many cases of near-drowning as the first manifestation of LQTS have been reported. However, most of the school-aged children screened for the evidence of prolonged QT intervals by the heart disease screening program, had neither clinical symptoms nor family histories of prolonged QT intervals. To determine whether swimming could be permitted in children only with prolonged QT intervals, we performed face immersion tests in cold water. The subjects were 13 children with prolonged QT intervals and 48 control children with normal QT intervals. We investigated the linear and linear-quadratic relationships between QT intervals and RR intervals ( QT/RR relationship ) or between QT intervals and heart rate ( QT/HR relationship ) during face immersion tests. The face immersion tests revealed the following :

1 ) Among the four regression parameters studied, the slope of the linear QT/HR relationship showed the highest correlation coefficient with the LQTS score by Schwartz et al (  $p < 0.0001$  )

2 ) The slope of 6 children with high probability of LQTS was significantly different from that of the 48 control children (  $p < 0.0001$  )

3 ) The slope was not influenced by age, gender, or body size of the subject. A prospective study is necessary to determine whether the present findings can be useful for predicting the possibility of syncopal episodes in the future.

---