

氏名	眞鍋正彦
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1308号
学位授与の日付	2022年9月29日
学位論文題名	Effect of Hypothermia on Myocardial Depolarization and Repolarization in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Due to Asphyxia 「新生児仮死により発症した低酸素性虚血性脳症児の心筋脱分極、再分極に対する低体温療法の影響」 Pediatric Cardiology. in press
指導教授	吉川哲史
論文審査委員	主査 教授 井澤英夫 副査 教授 鈴木達也 教授 長崎弘

論文内容の要旨

【緒言】

低体温療法は中等度または重度の新生児仮死により発症した低酸素性虚血性脳症(以下、HIE)に対する標準治療とされている。成人では、偶発的低体温患者に心筋再分極異常と致死性不整脈が合併することが知られ、基礎実験や臨床的検討が進んでいる。しかし新生児領域では治療的低体温がもたらす心筋再分極異常についての臨床研究は行われていない。

【目的】

治療的低体温療法が新生児の心筋脱分極および再分極過程にどのような影響を及ぼすかを、QT時間、心内膜と心外膜の電位勾配を示すTpeak to Tend(Tpe)、催不整脈基質を示すTpe/QT、及び不整脈源性のバイオマーカー QRS/QTc等を用いて明らかにする。

【対象】

2018年4月から2020年7月の間に当院NICUに入院した684名のうち中等度以上のHIE児3名を対象とした。

【方法】

2015年の新生児蘇生ガイドラインに従って蘇生は実施された。低体温療法にはArctic Sun TM5000を使用した。心電図は日本光電社BSM-6701にて記録し、RPM-7400に保存して分析に用いた。心電図のRR、P波時間(Pd)、PR、QRS、QT、Jpoint to Tend(JT)、Tpe時間をBiopac社のAcknowledge4.2.0を使用し絶対微分法によって測定した。そしてHR、再分極時間を示すQTc、JTc、Tpe、Tpe/QT、QRS/QTcを算出した。体温と心電図の同時記録サンプル(33サンプル)を使用して治療直前、治療中、治療後12時間の関係を評価した。

【結果】

平均QTcは治療前 427.0 ± 26.1 msから治療終了時に 500.9 ± 58.2 ms、復温後には 394.4 ± 18.8 msと有意な変化を示した。児の体温と脱分極時間(Pd、PR、QRS)は相関性を示さなかったが、再分極時間(QTc、JTc)は体温の低下に伴い延長する有意な負の相関($r: -0.680$, $p < 0.0001$, $r: -0.697$, $p < 0.0001$)を示した。催不整脈性を示すTpe/QT、QRS/QTcも体温と有意な正の相関($r: 0.470$, $p = 0.0058$, $r: 0.689$, $p < 0.0001$)を示したが、低体温による増悪を認めなかった。

【考察】

低体温がもたらす心臓電気生理学的な変調は、洞結節自動能の低下、刺激伝導速度の低下、活動電位持続時間の延長であり、これは直接的または間接的に心筋イオンチャネル(INa, ICa, IKr, IK, Ito)を抑制するために再分極時間が延長すると理解されている。このQT時間の延長は心筋再分極の空間的、時間的な不均一性を亢進してtorsade de pointesなどの致死性不整脈の発症基質となることも知られている。しかし、本研究では低体温によるQTcの延長は復温によって正常化することを見出し、Tpe/QTやQRS/QTc値から推測する催不整脈性の増悪は認めなかった。一方で低体温は血清カリウムの細胞内シフトを生み、低カリウム血症を引き起こして心筋の再分極時間を延長することも知られているが、検討症例では低体温中に低カリウム血症を認めず、観察した再分極時間の延長は低体温によるイオンチャネル機能の変調と推測した。

【結語】

新生児に対する治療的低体温療法は患児の心筋脱分極時間に影響しないが、再分極時間を延長させた。しかし催不整脈基質を誘発することなく安全に実施できることが予想された。

論文審査結果の要旨

新生児仮死に伴う低酸素性虚血性脳症に対する治療的低体温療法の催不整脈性について、電気生理学的に解析した臨床研究である。治療的低体温療法を受けた3名の新生児の心筋脱分極および再分極過程への影響を、QT時間、心内膜と心外膜の電位勾配を示すTpeak to Tend (Tpe)、催不整脈基質を示すTpe/QT、及び不整脈源性のバイオマーカーQRS/QTc等を用いて解析した。平均QTcは治療に伴い延長し、復温後には治療前と同程度まで短縮した。児の体温と脱分極時間は相関性を示さなかったが、再分極時間は体温の低下に伴い延長する有意な負の相関($r: -0.680$, $p < 0.0001$, $r: -0.697$, $p < 0.0001$)を示した。催不整脈性を示すTpe/QT、QRS/QTcも体温と有意な正の相関($r: 0.470$, $p = 0.0058$, $r: 0.689$, $p < 0.0001$)を示し、低体温による増悪はなかった。以上から、新生児に対する治療的低体温療法は患児の心筋脱分極時間には影響を与えないが、再分極時間は延長させることを明らかにした。しかし催不整脈基質を誘発することなく安全に実施できることが予想された。解析症例数は少ないものの、これまで不明であった新生児に対する低体温療法実施時の心筋脱分極と再分極過程を解析した臨床上きわめて有益性の高い研究であり、審査委員会での質疑応答も的確になされたことから、博士論文として十分に値すると判断した。