

ブートストラップ法によるQT間隔基準値の上限の設定

宮原英夫
後藤寛司
池田憲昭

日本人健康若年男子の安静時心電図におけるQT基準値の上限を与える式を、A施設から提供された1276例の心電図データよりブートストラップ法を用いて作成した。その結果、伝統的に知られているFridericiaの補正と同じ指数 $1/3$ を持つ上限式； $QT_{upper\ limit} = 435 \times RR^{1/3}$ を導くことができた。一方、今日臨床心電図で利用されているBazettの補正に基づく上限式； $QT_{Bupper\ limit} = 460 \times RR^{1/2}$ は、 $RR^{1/2}$ の係数を変化させても、私たちが対象とした日本人健康若年男子の安静時心電図におけるQT基準値と外れ値を適切に判別できなかった。これらの結果から、私たちが作成したQT基準値上限式は、第1相、第2相の臨床試験のスクリーニングにおけるQT延長の判定に有用であり、Bazettの上限式に代わって採用されるべきであると結論した。

キーワード：QT間隔，基準値，ブートストラップ，Fridericia，Bazett

1. はじめに

第1相、第2相臨床試験を実施する際、治験志願者のQTは、スクリーニング時に必ず検査され、基準値^(註1)と比較して志願者を治験に組み入れるか、除外するかが判定される。また、治験開始後も、検査を頻繁に繰り返し、変化が見られないか観察が続けられる。その理由の一つは、QT延長が、臨床試験と関連した致死性不整脈の予測因子と考えられているからである¹⁾。

第1相、第2相臨床試験では、志願者の数が限られているので、試験に適した志願者は出来るだけ多く組み入れ、一方で適しない志願者は確実に除外することが求められる。このことは検査項目の一つであるQTに対しても成り立つことであり、それを実現するためには、精度の高い基準値上限の判定基準が必要である。しかし、基準を作成するためには、判別の対象となる集団と同じ性質の集団の心電図データが多数与えられなければならない、実行が困難なことも少なくない。さいわい、私たちは、日本人健康若年男子のスクリーニング時に記録された心電図データを解析する機会を得たので、RRとQTの同時分布を調べ、RRの関数の形でQT基準値の上限を与える式の設定を試みた^(註2)。

2. 対象と方法

2.1 解析対象

2006年3月20日から2007年7月26日までにAクリニックの第1相および第2相臨床試験に志願した20歳から35歳までの日本人健康若年男子1320名に対し、スクリーニング時に12誘導心電図を記録した。スクリーニング検査時にAクリニックの臨床試験への組み入れ基準に抵触する心電図所見を呈した44症例を除き、1276例の安静時心電図からRRとQTの対を取り出し解析対象とした(表1)。対象者1276例の平均年齢は23.8歳であった。心電計はフクダ電子製FCP-7431を使用した。RRとQTの計測は、心電計の計測プログラムを利用して実施し、一人の医師が目視により検証した。対象データの詳細については、別に報告した²⁾。

また、同じAクリニックで2007年8月1日から2008年4月14日までにスクリーニングを受けた20歳から35歳までの日本人健康若年男子656名の12誘導心電図記録から、同様の手順でRRとQTの対を抽出し、1276例のデータ(トレーニングサンプル)から作成したQT基準値上限の妥当性を評価するためのテストサンプルとした。

表1 施設除外基準と除外症例数

心電図所見	施設除外基準	症例数
洞頻脈	>100/分	2
洞徐脈	<40/分	2
左軸偏位	<-30度	8
右軸偏位	>110度	4
心筋虚血所見		2
完全右脚ブロック	>135ms	2
心室内伝導障害	>135ms	5
PR短縮	<80ms	1
第一度房室ブロック	>260ms	4
房室接合部調律		10
心室性期外収縮		2
上室性期外収縮		2
総数		44

2.2 方法

全データのRRとQTの結合分布をプロットすると共に、QTに対するRRの1次回帰式と指数回帰式を求めた。ついで、Aクリニックの臨床試験における組み入れ基準に合致する0.6sから1.5sまでのRRの範囲(心拍数で40/分から100/分)を階級幅0.075sの12階級に分けた。12階級の上下限値は表2に示した。組み入れ基準のRRの範囲と一致させるために、RRが一番短い階級(階級1)では、階級幅を0.600sから0.6625sまでの0.0625sとし、一番長い階

級(階級12)では階級幅を1.4125sから1.5000sまでの0.0875sとした。その他の10階級は、0.075s幅で階級付けを行った。次に、全症例をそのRRにしたがって、該当する階級に分類した。各階級に分類された各症例のQTは測定値をそのまま使用したが、RRは配属された階級の中央値に変換して使用した。それぞれのRRの階級において、QTの条件付分布の正規性をKolmogorov-Smirnov testを用いて検定し、正規分布が統計的に妥当であることを確かめた。

分布の正規性が確認できたので、ブートストラップ法³⁾を用いて、RRの各階級別にQTの平均のブートストラップサンプル ($m_{ij}; i=1, \dots, 12, j=1, \dots, 1000$)、標準偏差のブートストラップサンプル ($SD_{ij}; i=1, \dots, 12, j=1, \dots, 1000$)、および基準値上限のブートストラップサンプル ($UL_{ij} = m_{ij} + 1.96SD_{ij}; i=1, \dots, 12, j=1, \dots, 1000$)を作成した。ブートストラップサンプル数は1000に設定した。

階級*i*において、1000個ずつの m_{ij} と SD_{ij} をそれぞれ*j*について平均してQTの平均 ($m_{i\cdot}$)と標準偏差 ($SD_{i\cdot}$)を求めた。また、階級*i*における UL_{ij} を*j*について平均して基準値上限の平均 ($UL_{i\cdot}$)とその標準偏差 ($SD_{UL_{i\cdot}}$)を求めた。さらに、この両者から $UL_{i\cdot} \pm 1.96 \times (SD_{UL_{i\cdot}})$ を求めて、区間*i*における基準値上限の95%信頼区間の上限 ($UUL_{i\cdot}$)、下限 ($LUL_{i\cdot}$)とした。

別に、各階級別に1000個、12階級で総計12000個の基準値上限のブートストラップサンプル ($UL_{ij}; i=1, \dots, 12; j=1, \dots, 1000$)を用いて、QT基準値上限をRRの関数で近似する指数回帰式：

$$QT_u = c \times RR^d$$

を考えて、その係数*c*、指数*d*を重みづけ最小二乗法により推定した。

最後に、基準値上限の95%信頼区間内に存在していることを条件に、得られた指数回帰式の係数、指数を変化させて、取り扱いやすい回帰式を求め、それを基準値上限の指数回帰式 ($QT_{upper\ limit}$)とした。

設定した上限の指数回帰式の妥当性は、次のようにして検証した。まず、対象集団のRR-QT同時分布をプロットし、その上に、回帰式を重ねて描き、式と分布との関係を視察した。つぎに、トレーニングサンプルに $QT_{upper\ limit}$ を適用して外れ値を検出し、その検出率が、予定した2.5%を満足しているか調べた。さらに基準値の設定に使用していないテストサンプルにも $QT_{upper\ limit}$ を適用して外れ値を検出させ、その検出率を調べた。

これとは別に、現行のBazett⁴⁾の補正によるQT軽度延長の判定式 ($QT_B = 460 \times RR^{1/2}$)と、RRが1sのときに私たちの上限式と一致するように係数を定めたBazettの補正式 ($QT_B = c \times RR^{1/2}$)をトレーニングサンプルの判別に適用し、得られた外れ値を $QT_{upper\ limit}$ で同定した外れ値と比較した。

統計処理にはMicrosoft Excel 2003 SP2 (Service Pack 2)を使用した。すべての統計解析では、有意水準5%で統計的有意差を検定した。

研究の実施については、Aクリニックの倫理審査委員会の承認を受けた。また、検査の実施とデータの利用については、志願者に臨床試験の内容を説明した後、文書による同意を得た。

3. 結果

3.1 RRとQTの結合分布

RRの範囲は0.600sから1.491sまで、QTの範囲は344msから506msまでであった。全対象1276例のQTとRRの結合分布を図1に示した。RRの階級別に求めたQT分布の平均はRRの増加に伴って単調に増加した。RRとQTの相関係数は0.79であった。

QTからRRへの1次回帰式は

$$QT_{m1} = 125.6 \times RR + 277.1$$

が得られた。平均二乗誤差 (root mean square error: RMSE) は16.03msであった。

QTからRRへの指数回帰式は

$$QT_{m2} = 403.7 \times RR^{0.3190}$$

が得られた。RMSEは15.82msであった。指数回帰によるRMSEが直線回帰より小さい値を示したので、QT_mの近似は指数回帰の方が良いと考えられた。指数回帰によって得られた指数0.319とBazettが提案した指数0.5との差の絶対値は、Fridericia⁵⁾が提案した指数1/3との差の絶対値よりも大きかった。

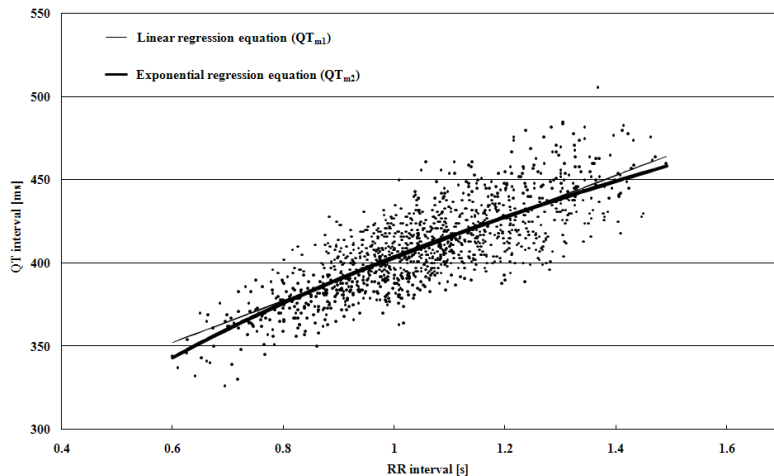


図1 日本人健康若年男子1276例の安静時心電図におけるQTとRRの
関係直線回帰式(細線)と指数回帰式(太線)を図中に示した。

各階級別にブートストラップ法を用いて推定したQTの標本平均(m_i)と標準誤差(SE of m_i), 従来の方法で求めた階級別の標本平均と標準誤差を表2に示した。ブートストラップ法で求めた階級別の標本平均は従来の方法である算術平均とよく一致した。ブートストラップ法で求めた階級別平均の標準誤差(SE of m_i)は、0.9msから4.1msの範囲にあったが、RRの値と共に増加するのではなく、各階級の症例数に反比例する傾向が認められた。ブートストラップ法で求めた階級別平均の標準誤差(SE of m_i)は、通常の方法で求められた標準誤差ともよく一致した。

表2 12階級別のQTの平均と標準誤差 (SEM)

Class No.	RR interval [s]		QT interval [ms]			
	Class value (range)	Number of Cases	Mean (Bootstrap)	SEM (Bootstrap)	Mean (Arithmetic)	SEM (Arithmetic)
1	0.625 (0.6000-0.6625)	9	347.6	3.8	348.0	4.2
2	0.700 (0.6625-0.7375)	21	359.4	3.3	359.6	3.5
3	0.775 (0.7375-0.8125)	59	372.8	1.6	372.7	1.5
4	0.850 (0.8125-0.8875)	107	382.8	1.4	382.8	1.4
5	0.925 (0.8875-0.9625)	154	395.4	1.1	395.4	1.1
6	1.000 (0.9625-1.0375)	243	403.1	0.9	403.2	1.0
7	1.075 (1.0375-1.1125)	240	413.9	1.0	413.9	1.0
8	1.150 (1.1125-1.1875)	162	422.1	1.2	422.1	1.2
9	1.225 (1.1875-1.2625)	129	427.6	1.7	427.6	1.7
10	1.300 (1.2625-1.3375)	95	439.6	2.1	439.7	2.1
11	1.375 (1.3375-1.4125)	43	446.5	2.9	446.3	3.0
12	1.450 (1.4125-1.5000)	14	459.4	4.1	459.3	4.5
		1276	409.67		409.69	

3.2 QT基準値の上限 (QT_u) の推定

RR階級別に求めたQT基準値の上限 (UL_i) とその標準偏差 (SD_{UL_i}), 基準値上限の95%信頼区間の上限 (UUL_i), 下限 (LUL_i) を表3に示した.

QTの平均と同様に, UL_iはRRが増加すると共に増加した. 階級別症例数が最大の階級6 (RR = 1s ; n = 243) におけるUL₆は432.6ms, SE of UL₆は1.5msであり, 下限 (LUL₆)は429.7ms, 上限 (UUL₆), は435.5msである. UL_iとm_iとの差は最大で40.2ms (階級10), 最小で22.7ms (階級1) であり, RRが長くなるにつれて大きくなる傾向が認められるが一様ではない. SD_{UL_i}は上限の標準誤差 (SE of UL_i) というともできるが, 症例数が50以下になる両端の4階級1, 2, 11, 12では, 4.5msから8.0msと大きくなるが, 症例数が100を越える中間の6階級では1.5msから3.3msであった. この値を, 上限と平均値との差に対する比で表すと, 階級1では35.2%に達するが, 階級6では5.1%であった (図2). 95%信頼区間の幅でみると, RRが0.812sと1.263sの間の領域では5.8msから13.03ms, RRが0.812sより小さい領域と1.263sより大きい領域での幅は11.0msから31.4msであった.

表3 ブートストラップ法を用いて推定した各階級のQT基準値分布の上限 (UL_i), 標準誤差 (SE of UL_i) と95%信頼区間の上限値 (UUL_i) と下限値 (LUL_i)

RR interval [s]	QT interval [ms]					
	Class value	UL _i	SE of UL _i	LUL _i	UUL _i	QT _u
0.625	370.3	8.0	354.6	386.0	377.3	369.2
0.700	389.4	4.5	380.6	398.2	388.3	383.7
0.775	395.7	2.8	390.2	401.2	399.2	397.2
0.850	411.1	2.9	405.4	416.8	410.2	409.9
0.925	421.9	1.8	418.4	425.4	421.1	421.9
1.000	432.6	1.5	429.7	435.5	432.1	433.3
1.075	444.1	2.0	440.2	448.0	443.0	444.1
1.150	452.5	2.0	448.6	456.4	454.0	454.4
1.225	465.1	3.3	458.6	471.6	464.9	464.3
1.300	479.8	3.5	472.9	486.7	475.9	473.8
1.375	484.4	6.6	471.5	497.3	486.8	483.0
1.450	490.6	5.0	480.8	500.4	497.8	491.8
1.033						

第6列と第7列はそれぞれQT₁とQT_uの近似値を示している. QT₁は直線回帰式 (QT₁ = 146.0 × RR + 286.1) により求め, QT_uは指数回帰式 (QT_u = 433.3 × RR^{0.3409}) により求めた.

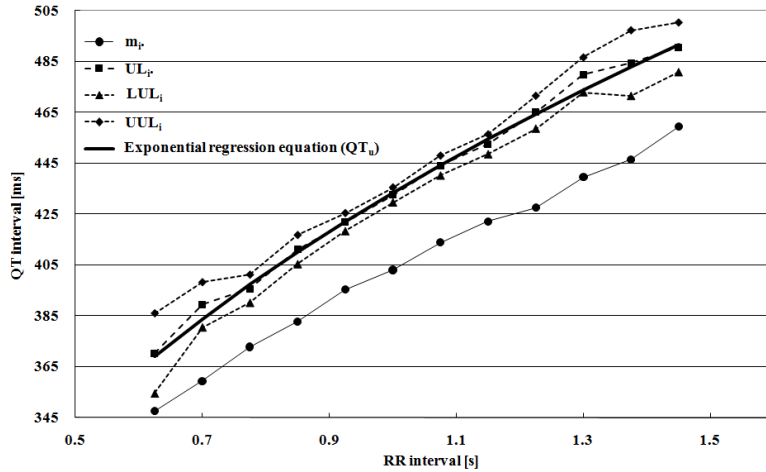


図2 RRの階級別にブートストラップ法で求めた平均 m_i (●), 基準値の上限 UL_i (■), 基準値の上限の95%信頼区間の下限値 LUL_i (▲)と上限値 UUL_i (◆) 指数回帰式 QT_u は実線で, 各階級の平均は細線, 基準値の上限は破線, 基準値の上限の95%信頼区間の上限値と下限値は点線で結んだ。

12000個のブートストラップサンプルを用いて, RRに対するQT基準値上限を近似する指数回帰式

$$QT_u = 433.3 \times RR^{0.3409}$$

が得られた。RMSEは1.236msであった。この式は, 0.6sから1.5sまでのRRの範囲で, 先に得られた基準値上限の95%信頼区間に含まれた。さらに, 指数を1/3, 係数を435に変更しても同様に, 0.6sから1.5sまでのRRの範囲で, 基準値上限の95%信頼区間に含まれた(図2)。勾配を136.6から, 157.1の間にとり, 適当な切片を設定すると, 一次回帰式でも0.6sから1.5sまでのRRの範囲で95%信頼区間に含ませることが出来る。たとえば, 12000個のブートストラップサンプルを使って最小二乗法で推定された一次回帰式; $QT_1 = 286.1 + 146.0 \times RR$ は上記の条件を満足した。ここでは, 記憶しやすく, かつBazettの補正と並んで, 古くから心電図研究者の間でよく知られているFridericiaの補正の指数と一致するという利点を生かして, 指数回帰式; $QT_{upper\ limit} = 435 \times RR^{1/3}$ をQT基準値の上限とした。

3.3 QT基準値上限の妥当性

RR-QT同時分布に重ねてこの式を記入すると, 分布の上限をよく近似できていることが視察できた。 $QT_{upper\ limit} = 435 \times RR^{1/3}$ を基準値の上限として, 基準作成に用いた1276例に適用すると, 33例(2.59%)が上限値を越え外れ値(outlier)と判定された。対象集団をRRが短い6階級と長い6階級に2分すると, 前者では593例中9例(1.5%)が, 後者では, 683例中の24例(3.5%)が外れ値と診断された。症例数が243の階級6での外れ値が1例(0.4%)であったのに対し, 症例数が240の階級7では外れ値が9例(3.8%)観察されたことも影響しているが, RRが大きい側で検出率が高い傾向が見られた。

同じ式を、テストサンプル656例に適用すると、22例(3.35%)が上限値を越える外れ値と判定された。対象集団をRRが短い6階級と長い6階級に2分すると、前者では340例中10例(2.9%)が、後者では、316例中の12例(3.8%)が外れ値と診断された。テストサンプルで、2.5%に近い3.35%という外れ値検出率が得られたことは、この基準の有用性を支持する所見であると考えられた。

3.4 Bazettの補正による上限式を用いた判別との比較

係数を435としたBazettの補正による上限式($QT_B = 435 \times RR^{0.5}$)を用いて対象集団から外れ値を判別させると、 $QT_{upper\ limit}$ により外れ値と判定された33例中20例が基準値と判定され、基準値とされていた35例が、外れ値と判定された。対象集団をRRが1.038s未満の6階級と、それ以上の6階級に分けて移動の詳細を見ると、前者の集団では、 $QT_{upper\ limit}$ により外れ値とされていた9例はすべて、そのまま外れ値と判定され、基準値と判定されていた584例中35例が外れ値と判定された。一方、後者の集団では、 $QT_{upper\ limit}$ により基準値と判定された659例が同様に基準値と判定され、 $QT_{upper\ limit}$ により外れ値と判定された24例中20例が基準値と判定された。見かけ上の外れ値の検出率は3.76%(48例/1276例)であるが、 $QT_{upper\ limit}$ による外れ値の検出と異なる症例の構成となった。また、RR-QT同時分布に式を重ねて視察すると、分布の上限と乖離していた。

RRの係数を460としたBazettの補正を使った判別式; $QT_B = 460 \times RR^{0.5}$ が、QT軽度延長の判定のために臨床的に使われている。私たちの対象集団にこの基準を適用すると全1276例が基準値と判定された。このような判定は、取り入れる被験者数を出来るだけ多くしたいという立場からは望ましいが、外れ値と判定されるべき被験者を正しく除外できないという危険性がある。これらの結果から、ここで取り上げたBazettの補正式は両方とも、QT延長者を除外するためには適当でないと考えられた。

4. 考察

4.1 指数関数式による近似

古くからQTの条件付分布を表すRRの関数として、一次式($QT = a + b \times RR$)や、定数項を持たない指数関数($QT = c \times RR^d$)が使用されている⁴⁾。中でもRRの指数dとして1/2を使ったBazettの補正式⁵⁾や、1/3を使ったFridericiaの補正式⁶⁾が良く知られている。このような指数関数表示は、得られたQTを、 $RR^{1/2}$ あるいは $RR^{1/3}$ で、除することによって、関心を持っている平均や上限を、定数化することが出来るという利点があるので、実際の臨床の場で広く使われている。今回の研究は、これまで注目されてきた平均ではなく、上限の近似であるが、変数変換の便宜を重視して、定数項を持たない指数関数で近似する方法を選択した。その結果、臨床的に満足できる精度で、1/3という指数を使った近似式を得ることが出来た。研究対象の症例数が増加して、上限の区間推定の精度が高まると、別の方法の方が、良い近似を与える可能性があるが、現在の精度では、私たちの採用した方法が、簡便であり利用しやすいと考えられた⁷⁾。

4.2 QT基準値上限の区間推定

上限を区間推定することによって得られる利点は二つ考えられる。一つは、標本数の変化に伴う上限値の信頼性の変化を定量的に表示できる点である。私たちはRRとともに変化するQTの上限を検討するに当たって、RRを多数の階級に分割して、階級ごとにQTの分布を調べた。その結果、標本数が少ない階級では、多い階級に比べて推定の精度が低下すると予想される。RRが1sの階級6では、症例数が243であり、95%信頼区間の幅5.8msで上限の推定ができた。全症例の93.2% (1189例) を含むRRが0.74s (階級3) から1.34s (階級10) までの8階級の範囲内では、上限の95%信頼区間の最大幅は13.72msであった。これに対して、症例数が21の階級2, 43の階級11では、上限の95%信頼区間の幅がそれぞれ17.6ms, 25.8msと拡大し、精度の低下が定量的に示された。階級6では、QTの上限の点推定値は432.6ms, 平均は403.1msであり、条件付分布の幅は59msであるので信頼区間の幅はQTの上限と下限の差の10%弱に当たる。一方、階級2でも、条件付分布の幅は60msと変わらないので、信頼区間の幅の分布の幅に対する割合は29.3%に増加する。このように信頼区間を用いて推定を行うことにより、基準値の信頼性の情報が与えられると共に、さらに精度を高めるためには、RRのどの部分の標本数を増すのが有効かという情報も得ることができる。

いま一つの利点は、信頼限界の中に含まれるという条件の下で、上限を表す式の係数や指数を変化させ、より利用しやすい形に手直しする作業が行えることである。この研究でも、ブートストラップサンプルから、上限の推定式として、回帰式； $QT_u = 433.3 \times RR^{0.3409}$ が得られたが、95%信頼限界に含まれるという条件の下で、先ずこの式のRRの指数をFridericiaの補正と同じ1/3とし、次にRRの係数を区切りの良い435に変更して上限を与える回帰式； $QT_{upper\ limit} = 435 \times RR^{1/3}$ を導出することができた。1/3というRRの指数は、Fridericiaの補正として長い歴史を持っているが、上限式でRRの係数をどのように決めるべきかについては、対象となる症例集団の分布が与えられていないと決めることができない。Fridericiaと同じ指数1/3を採用し、かつ、分布の上限に適合する係数を与えることができたことは、上限を区間推定したことによる成果であると考えられた。

4.3 RR-QT分布からRR-QTc分布への変換

QTを $RR^{1/3}$ で除することにより新しい変数QTc ($= QT/RR^{1/3}$) を生成する。これを用いて、各症例のRRとQTの対をRRとQTcの対に変換する。

全症例のRRとQTcの対を、変換された上限； $QTc_{upper\ limit} = 435$ と共にRR-QTc平面上に示した (図3)。RRとQTcの間の相関係数は-0.06であり、変数変換によってQTcとRRの相関がほぼゼロになることが示された。

この変換を利用すると、RR-QT平面上での基準値上限を表す指数回帰式； $QT_{upper\ limit} = 435 \times RR^{1/3}$ は、RR-QTc平面上での基準値上限を表す直線； $QTc_{upper\ limit} = 435$ に変換される。その結果、 $QTc = 435$ のRR軸に平行な直線を使って、基準値の判定が可能になる。また、この変換により、設定された上限式が、分布の上限をよく近似していることが一層明瞭になっている。

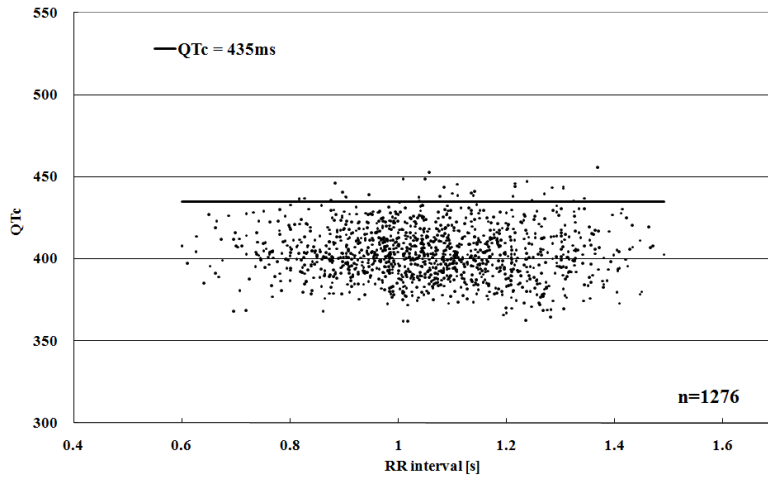


図3 日本人健康若年男子1276例の安静時心電図におけるQTcとRRの関係

QT_uとQT_lは、RR-QTc平面上でそれぞれ、 $QTc_u = 433.3 \times RR^{(0.3409-0.3333)}$ と、 $QTc_l = 286.1 \times RR^{-1/3} + 146.0 \times RR^{2/3}$ で表される。95%信頼区間の上限値 (UUL_i; i = 1,...,12) と下限値 (LUL_i; i = 1,...,12) を変換して、RR-QTc平面上における95%信頼限界を表示し、そこにQT_u、QT_lを変換して得られた式; QTc_u、QTc_lを記入したのが図4である。QTc_{upper limit} = 435と共に、QTc_uとQTc_lが、変換後の上限の95%信頼限界に含まれ、同時にRR軸とほぼ平行であることが視認できる。

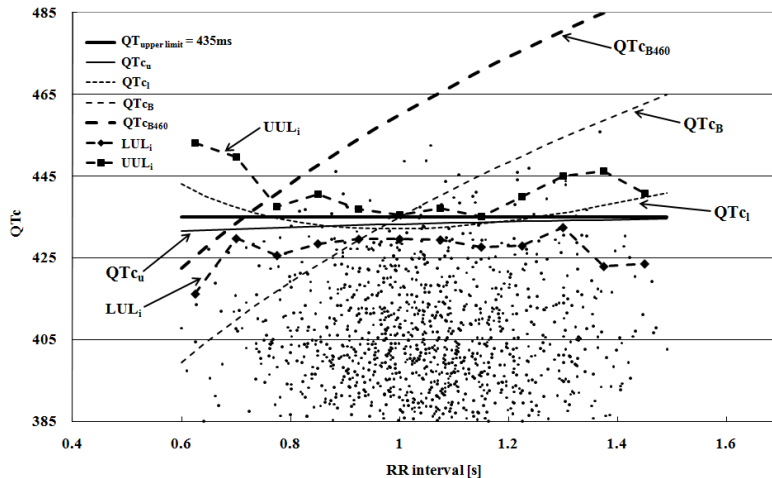


図4 RR-QTc平面上における5種のQT 上限推定式の比較

QTc_{upper limit}、QTc_u、QTc_l、QTc_B、QTc_{B460}は、それぞれ太線、細線、点線、破線、太い破線で示した。QTからQTcへの変換の結果QT_{upper limit}は、RR軸に平行な直線QTc_{upper limit} = 435msで示される。Bazettの補正による2種の上限QTc_BとQTc_{B460}が、日本人健康若年男子のQTc分布の上限と大きく乖離していることが認められる。RR = 1sにおいて、QTc_{upper limit}、QTc_u、QTc_Bはすべて435ms、QTc_lは432.1ms、QTc_{B460}は460msである。(略号の説明は本文)

RR-QTc平面上で QT_B は、指数回帰式; $QTc_B = 435 \times RR^{1/6}$ で表される。この軌跡(破線)は、 $RR = 1s$ で $QTc = 435$ と交叉し、 $RR < 1s$ の領域で下方に、 $RR > 1s$ の領域で上方に偏倚し、ブートストラップで求めた上限の信頼限界から逸脱している。同様に慣用されている $QT = 460 \times RR^{1/2}$ の変換式、 $QTc_{B460} = 435 \times RR^{1/6}$ を同じ平面に示して視察すると、対象集団の分布の上限と適合していないことが認められた。

5. 結語

日本人健康若年男子1276例の安静時心電図を対象にQTとRRの結合分布を調べ、QTの基準値上限をあらわす指標として、指数回帰式 $QT_{upper\ limit} = 435 \times RR^{1/3}$ を導出した。提案した判定基準の精度は、RRが0.812sから1.263s(心拍数48~74/分)までの範囲内で95%信頼区間の幅が5.8msから13.0msであったが、症例数が少ないRRが0.812sより短い範囲や1.263sより長い範囲では、11.0msから31.4msに広がり精度が低下した。指数回帰式は、私たちが対象とした集団の分布の上限によく適合していることがグラフ上に全症例をプロットし、そこに重ねて記入した回帰式の目視からも確認できた。

この式をトレーニングサンプルならびにテストサンプルに適用して外れ値を判定させると、それぞれ2.59%、3.35%の検出率が得られた。これらの値は、基準値上限の設定目標値2.5%とほぼ一致した。一方、係数を435としたBazettの補正に基づく上限基準をトレーニングサンプルに適用して外れ値を検出させると全体では3.76%の検出率が得られた。この値は、私たちが作成した式をテストサンプルに適用したときに得られた検出率にほぼ等しい。しかし、RRが1.03s未満の領域で、私たちの式で基準値とされていた9例が外れ値と判定された一方で、RRが1.03s以上の範囲では、外れ値と判定されていた20例が基準値であると判定され、その内訳は私たちの作成した上限式による判別とは大きく異なった。

これらの結果から私たちが作成したQT基準値上限式は、日本人健康若年男子を対象とする第1相、第2相臨床試験のスクリーニングにおけるQT延長の判定に利用できると結論した。一方、同じ目的で利用されているBazettの補正に基づく基準は、QT延長の判定基準としては適当でないと考えられた。

謝辞

本研究を行うにあたり、多大なご協力をいただいた守田憲崇氏、つくば国際臨床薬理クリニック臨床検査室の諸姉、フクダ電子株式会社 金子睦雄氏、山来 貴氏に感謝いたします。

注

注1: 数値で表すことができる臨床検査Aの基準値とは、健康と考えられる対象者を集めてAの分布を調べ、その累積度数分布の2.5パーセントイル値を下限、97.5パーセントイル値を上限と定義し、下限と上限の間に入る値として定義される。「基準値」の外側に出る値は「外れ値」と定義される。分布が平均値のまわりに釣り鐘型をとるような場合には、パーセントイル値の代わりに、

分布の平均の上下1.96X標準偏差を使って上限下限を定義することも多い。以前は「基準値」や「外れ値」の代わりに「正常値」や「異常値」という言葉が使われていたが、このような手順で上限や下限の外側に位置した値は、ただちに異常というわけではないので、現在では「基準値」、「外れ値」という呼び方が採用されている。

注2：QTは性別、年齢、人種、遺伝、疾患、自律神経活動、運動、薬物など多数の因子の影響を受けて変化することが知られているが、特に直前の心拍との時間間隔（RR間隔：RR）の影響を受けることが古くから知られており、性別や年齢などで適当に層別化されている健康者集団においても、RRの情報無しにQTの延長や短縮を判定することは難しい。したがって、臨床検査Aの基準値設定に倣ってQTの基準値を設定することになると、健康者集団のRRとQTの同時分布について、先ず適当な階級にRRを分割し（QTの条件付分布）、階級別に基準値の上限と下限を決めることから出発する。階級別に求められた上限や下限が、比較的簡単なRRの関数で近似的に表されるときには、それを利用してQTの基準値の範囲をRRの関数式で示すことができるが、それが難しい時には、階級別の基準値をそのまま使って提示したり、図示したりしている^{8,9,10,11,12}。

参考文献

1. Shah RR, Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline, An important milestone with challenges ahead, Drug Safety, 28, 1009–1028, 2005.
2. Goto H, Mamorita N, Takeuchi A, et al., Upper limit of the QT interval reference value for rest electrocardiograms of healthy young Japanese men, J Electrocardiol, 40, 82, 2007.
3. Efron B, Tibshirani, RJ, An introduction to the bootstrap, Boca Raton Chapman & Hall/CRC, 1998.
4. Bazett HC, An analysis of the time-relations of electrocardiograms, Heart, 7, 353–370, 1920.
5. Fridericia LS, Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken, Acta Medica Scandinavica, 57, 469–486, 1920.
6. Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, et al., Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study, emphasis on the cubic root Fridericia's equation, J Electrocardiol, 21, 219–229, 1988.
7. Rautaharju PM, Zhang ZM, Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: Eight decades of incorrect application of power functions, J Cardiovascular Electrophysiology, 13, 1211–1218, 2002.
8. Lepeschkin, Modern Electrocardiography (First Edition), Baltimore, Williams and Wilkins, 1951.
9. Simonson E, Cady LD, Woodbury M, The normal Q-T interval, Am Heart J, 63, 747–753, 1962.
10. Yoshinaga M, Tomari T, Aohoshi S, et al., Exponential correction of QT interval to minimize the effect of the heart rate in children, Jpn Circ J, 57, 102–108, 1993.
11. Karjalainen J, Viitasalo M, Manttari M, et al., Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values, JACC, 23, 1547–1553, 1994.
12. Sadanaga T, Sadanaga F, Yao H, et al., Heart rate modification of the QTc cut-off values can improve accurate evaluation of QT prolongation, Am J Cardiol, 93, 772–775, 2004.