

201510086A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

**小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的
診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した
診療ガイドラインの作成に関する研究**

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉永 正夫

（国立病院機構鹿児島医療センター小児科）

平成28(2016)年5月

はじめに

厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』（平成 27 年）の研究成果を報告申し上げます。

心筋症は、小児の院外心停止（Out-of-hospital Cardiac Arrest; OHCA）の主要な原因の一つです。OHCA に遭った小児には、未診断の場合も、診断後の場合もあります。心筋症における OHCA を防ぐためには両者ともに防止する必要があります。

心筋症患者が未診断時に OHCA に遭遇する理由の一つは、小児期の診断基準が確立されていないことにあると思われます。たとえば成人での肥大型心筋症の診断基準は心室壁厚 ≥ 15 mm（一親等親族は壁厚 ≥ 13 mm）ですが、小児では一親等診断基準が便宜的に使用されています。小児の診断基準値はこの値より小さい筈です。2014 年に小児基準として健常児壁厚の SD-score >2 が提唱されましたが、これでは 10 万人当たり 2500 人をも抽出してしまいます。日本の学校心臓検診での中学生の肥大型心筋症の頻度は 10 万人に 5 人程度と推測されています。心臓検診における抽出基準としてより適切な値を早急に確立する必要があると考えられます。

診断後の心筋症の OHCA 予防はこれから確立する必要があります。遺伝性心疾患、たとえば QT 延長症候群では遺伝学的検査が普及したことにより、発症時期、性差、誘因等に差があることが解明され、tailor-made の指導が可能になりました。疾患頻度が低く、遺伝学的検査が普及していない心筋症ではまだ不可能ですが、本研究により患児の臨床データ、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインが出来ればと考えております。

本研究を採択していただきました国立保健医療科学院の関係者の皆様方、および協力していただいています分担研究者の皆様に心よりお礼申し上げます。本研究が小児期心筋症患者の院外心停止予防に繋がることを証明できるよう努力を重ねて行きたいと考えています。

平成 28 年 5 月

研究代表者 吉永 正夫

目 次

I. 総括研究報告

小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と
遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

吉永正夫 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 小児の心電図基準値作成に関する研究

吉永正夫、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、
岩本眞理、泉田直己、田内宣生、長嶋正實 -----13

2. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた肥大型心筋症の早期抽出基準に関する検討

吉永正夫、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、
岩本眞理、泉田直己、田内宣生、長嶋正實 -----26

3. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

吉永正夫、堀米仁志、大野聖子、市田露子、住友直方、長嶋正實、
緒方裕光、堀江 稔、蒔田直昌、牛ノ濱大也、田内宣生、佐藤誠一、
高橋秀人、岩本眞理、太田邦雄、立野 滋、泉田直己、畑 忠善、
小垣滋豊、安田和志、西原栄起、野村裕一、江口太助、鮎沢 衛 -----34

4. 心筋症患者情報の収集と抽出基準・診断基準の作成に関する研究

ー 1 次調査結果についてー

吉永正夫、堀米仁志、大野聖子、市田露子、住友直方、長嶋正實、
緒方裕光、堀江 稔、蒔田直昌、牛ノ濱大也、田内宣生、佐藤誠一、
高橋秀人、岩本眞理、太田邦雄、立野 滋、泉田直己、畑 忠善、
小垣滋豊、安田和志、西原栄起、野村裕一、江口太助、鮎沢 衛 -----51

5. 一施設における小児期心筋症の臨床像と予後に関する研究

堀米仁志 -----61

6. 小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と 遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

住友直方 -----68

7. 次世代シーケンサーを用いた心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討

市田露子、廣野恵一 -----76

8. 小児期心筋症の遺伝学的検査に関する研究 催不整脈性右室心筋症のコピー数多型	大野聖子 -----81
9. 進行性心臓伝導障害の新規疾患遺伝子に関する研究	蒔田直昌、石川泰輔 -----85
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----89

小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を 反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究の概要

健常児 48,691 名の心電図データ、1500 名の心臓超音波データと、心筋症患児 {肥大型心筋症 200 名、拡張型心筋症 100 名、左室心筋緻密化障害 100 名、うち半数は学校心臓検診（心検）抽出例} のデータから、現在まで存在しなかった小児期心筋症の抽出基準/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患児情報から診療ガイドラインを作成する。拘束型心筋症、催不整脈性右室心筋症患児データも収集し、暫定案を作成する。

研究要旨

1. 小児の心電図基準値作成に関する研究

健常児 48,691 名の心電図データから作成された小児心電図基準値は本研究の『小児期心筋症の心電図学的抽出基準作成』に大きく寄与すると考えられた。

2. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた肥大型心筋症 (HCM) の早期抽出基準に関する検討

多数例の健常小児からの統計学的抽出基準の作成と心筋症患児の心電図所見を比較検討することにより、小児期 HCM の適切な心電図抽出基準の作成と HCM の心臓突然死予防が可能と考えられた。

3. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

心臓超音波所見においても、多数例でのエビデンスに基づいた各項目の基準値作成が必要であり、本研究により基準値作成が可能と考えられた。

4. 心筋症患児情報の収集と抽出基準・診断基準の作成に関する研究－1 次調査結果について－

各疾患群を年齢別、性別、診断機会別に分け、健常群との対比を行うことにより、小児期心筋症の抽出基準/診断基準の作成と、遺伝学的検査を含めた診療ガイドラインの作成が可能と考えられた。

5. 一施設における小児期心筋症の臨床像と予後に関する研究

小児期では成長過程において心不全の進行、致死的不整脈、突然死が問題となる。小児期心エコー指標の標準値を作成し、効率よいスクリーニングと正確な診断基準が急務と考えられた。

6. 小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

非医療従事者による AED 使用が普及し、2007 年以降は学校管理下心停止の救命事例が報告され始めた。心臓系突然死予防のため、適切な心電図学的抽出基準の策定が重要と考えられた。

7. 次世代シーケンサーを用いた心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討

国内外を通じて今回初めて心筋緻密化障害において網羅的な遺伝子異常スクリーニングを行った。今後は iPS 細胞由来心筋細胞を用いて機能解析を行う予定である。

8. 小児期心筋症の遺伝学的検査に関する研究 催不整脈性右室心筋症のコピー数多型

催不整脈性右室心筋症患者において、原因と考えられる遺伝子変異が同定されない場合には、CNVのスクリーニングが重要である。

9. 進行性心臓伝導障害の新規疾患遺伝子に関する研究

巨大サルコメア遺伝子 *TTN* は拡張型心筋症のみならず、進行性心臓伝導障害の原因遺伝子であることが判明した。

【研究分担者氏名】

吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター
小児科医師
堀米 仁志 筑波大学附属病院 茨城県小児地域
医療教育ステーション 教授
大野 聖子 滋賀医科大学アジア疫学研究セン
ター 特任講師
市田 蒔子 富山大学大学院医学薬学研究部
准教授
住友 直方 埼玉医科大学国際医療センター
教授
長嶋 正實 愛知県済生会リハビリテーション
病院 院長
緒方 裕光 国立保健医療科学院 研究情報支援
研究センター センター長
堀江 稔 滋賀大学呼吸循環器内科 教授
蒔田 直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究
科 教授
牛ノ濱大也 大濠こどもクリニック 院長
田内 宣生 大垣市民病院 嘱託医
佐藤 誠一 新潟市民病院小児科総合周産期母
子医療センター 部長
高橋 秀人 福島県立医科大学医学部 放射線医
学県民健康管理センター 情報管
理・統計室 教授
岩本 眞理 済生会横浜市東部病院こどもセン
ター こどもセンター長
太田 邦雄 金沢大学医薬保健研究域医学系
准教授
立野 滋 千葉県循環器センター 主任医長
泉田 直己 医療法人社団永泉会曙町クリニッ
ク 小児科医師
畑 忠善 藤田保健衛生大学大学院保健学研
究科 教授

小垣 滋豊 大阪大学大学院医学系研究科 講師

A. 研究目的

日本の学童院外心停止 58 例のうち心筋症が 16 例 (28%) を占める。2012 年の 6~17 歳の心原性の院外心停止例 165 例のうち死亡例は 117 例である (消防庁データ)。心筋症が 28% 占めると仮定すると、毎年 46 例の院外心停止、33 例の死亡が起きていることになる。日本には学校心臓検診 (心検) があり、抽出/診断基準、診療ガイドラインが整備されれば予防も可能と考えられる。現在の小児期心筋症の診断は成人の基準に準拠している。小児基準として健常小児期心臓超音波所見の SD-score >2 が提唱されたが 10 万人あたり 2500 人抽出される。適切な値が必要である。

そこで、健常児 48,961 名の心電図データ、1500 名の心臓超音波データと、心筋症患者 {肥大型心筋症 200 名、拡張型心筋症 100 名、左室心筋緻密化障害 100 名、うち半数は学校心臓検診 (心検) 抽出例} のデータから、現在まで存在しなかった小児期心筋症の抽出基準/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患児情報から診療ガイドラインを作成する。拘束型心筋症、催不整脈性右室心筋症患者データも収集し、暫定案を作成する。

B. 研究方法

1. 小児の心電図基準値作成に関する研究

2006 年から 2009 年までに K 市心検を受診した総計 65,571 名、小学 1 年生 21,693 名、中学 1 年生 25,283 名、高校 1 年生 18,595 名を対象にした。全ての心電図を 2 人以上の小児循環器医がマニュアル判読し、洞調律の心電図のみを採用

した。心疾患の既往のある小児の心電図、不整脈や左側胸部誘導で ST 低下/逆転 T 波を認めるものは除外した。全波形での平均値 (心拍数、RR 間隔、PQ 間隔、QRS 幅、電気軸、心室興奮時間)、各誘導での P 波、QRS 波、ST 部分、T 波の基準値を作成した。疾患の頻度が予測される場合にどの値で抽出すればいいかを示すために、パーセンタイル値と予測される頻度を示し、抽出基準は平均値と標準偏差およびパーセンタイル値で検討可能な形にした。

2. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた肥大型心筋症の早期抽出基準に関する検討

[1] 基準値の作成；基礎疾患・不整脈・ST/T 波異常を有する例を除外した小 1 男子 8408 名の ECG を用いた。心検時の HCM の抽出頻度は数万人に 1 人と推測されており、5000 人に 1 人の抽出基準を検討した。対象者の 99.98 パーセンタイル値および統計学的に片側で 5000 人を抽出する値 (平均値 + 3.5401 x 標準偏差) のいずれかを満たす値とした。肥太所見として、従来用いられてきている 1) SV_1+RV_5 , 2) SV_1+RV_6 , 3) Cornell 基準 (RaV_L+SV_3), 4) Cornell product (Cornell 基準 x QRS 幅) を用いた。今回新たに 5) V_2 基準 (V_2 の R 波と S 波の加算値, RV_2+SV_2), 6) V_3 基準 (V_3 の R 波と S 波の加算値, RV_3+SV_3), 7) V_4 基準 (V_4 の R 波と S 波の加算値, RV_4+SV_4) も検討した。

[2] HCM 患児の心電図所見；K 病院でフォロー中の心検時診断例 11 例 (男児 9 例、女児 2 例) のうち、中学 1 年以降に診断された 9 例 (全例男児) の小 1 時の ECG を入手し検討した。

3. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

3 年間で健常小児 1500 名 (小、中、高の 1 年生男女別 250 名ずつ) を対象に、統一された記録手順で前方視的に収集する。同時に体格値 (身長・体重)、血圧、運動量の Data も収集し、特に心筋厚との関係を検討する。また 12 誘導心電図も記録し、心臓超音波所見との比較検討も行う。本報告では、K 医療センター 61 名を用いて、心室中隔厚、左室後壁厚について、学年差、

性差があるか検討した。

4. 心筋症患児情報の収集と抽出基準・診断基準の作成に関する研究— 1 次調査結果について —

小児期心筋症患児 {肥大型心筋症 (HCM) 200 名、拡張型心筋症 (DCM) 100 名、左室心筋緻密化障害 (LVNC) 100 名} の心電図、心臓超音波所見を含めた患児情報を収集する。うち半数は学校心臓検診 (心検) での抽出例とする。拘束型心筋症 (RCM)、催不整脈性右室心筋症 (ARVC) 患児データも収集する。HCM に関しては以前収集されたデータも参照する。承諾が得られたら心筋症の責任遺伝子を解明する。これらの目的を達成するために、本年度 (初年度) は一次調査を行った。K センターの患児では遺伝学的検査も行った。

5. 一施設における小児期心筋症の臨床像と予後に関する研究

健常児 (小学校 1 年、中学校 1 年、高校 1 年の男女) を対象として体格、血圧測定、運動量の調査をするとともに、心エコー検査、心電図検査を行って学年男女別標準値の作成を開始した。また、1992 年から 2015 年に筑波大学附属病院小児科を受診し、心筋症と診断された 20 歳以下の例を抽出し、臨床データ、心筋症のタイプ、遺伝子型、合併症、治療状況と予後を後方視的に調査した。

6. 小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

2004 年から 2011 年に学校災害共済給付制度に報告された心事故例中、原因が HCM と判断された例を検討した。

7. 次世代シーケンサーを用いた心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討

心筋緻密化障害の患者を対象に、臨床像の検討、患者血液サンプルの採取および遺伝子解析、患者血液サンプルからの iPS 細胞の樹立および iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導、患者 iPS 細胞由来心筋細胞の分化能および増殖能の評価、

電気生理学的機能測定を行った。

8. 小児期心筋症の遺伝学的検査に関する研究

不整脈性右室心筋症のコピー数多型

ARVC と診断された 71 人に対し、CNV を含めたデスモゾーム関連遺伝子の変異解析を行った。

9. 進行性心臓伝導障害の新規疾患遺伝子に関する研究

既知の遺伝子変異が除外された日本人進行性心臓伝導障害 10 家系の網羅的遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行う。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

C. 研究成果

1. 小児心電図の基準値作成に関する研究

本報告では全波形での平均値 (心拍数、RR 間隔、PQ 間隔、QRS 幅、電気軸、心室興奮時間) のみを示した。

2. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた肥大型心筋症の早期抽出基準に関する検討

[1] 基準値の作成; 小 1 男児の HCM 抽出のための基準値は、1) $SV_1+RV_5 \geq 5.7 \text{ mV}$, 2) $SV_1+RV_6 \geq 4.8 \text{ mV}$, Cornell 基準 $\geq 3.5 \text{ mV}$, Cornell Product $\geq 3148 \text{ mm}\cdot\text{ms}$, V_2 基準 $\geq 5.7 \text{ mV}$, V_3 基準 $\geq 5.3 \text{ mV}$, V_4 基準 $\geq 5.2 \text{ mV}$ であった。

[2] HCM 患児; 検討した男子 9 例中、1 例が 18 歳で突然死し、1 例は 16 歳時院外心停止を起こした。各基準を満たした患児数は V_3 基準 3 例、Cornell 基準、Cornell product、が各々 2 例、 V_2 基準が 1 例であった。 V_3 基準を満たした 3 例は突然死例、院外心停止例、および中 1 時心室壁厚が既に 19mm あった 1 例であった。小 1 心電図の自動診断所見は [正常範囲内]、[境界域-異常]、[境界域-正常] であった。

3. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

平成 27 年度 (初年度) は、各施設の倫理委員会の承認を得る必要があり全施設を含め初回実施日が平成 28 年 2 月 7 日であった。全国 7 施設において 2 か月弱で 149 名実施できており、平成 28 年度以降は単年度 500 名以上の実施は可能である。K 医療センターで行われた 61 例という小数例の検討においても、心室筋厚には学年別、性別に有意差を認めた。

4. 心筋症患児情報の収集と抽出基準・診断基準の作成に関する研究— 1 次調査結果について —

一次調査で全国 16 施設から心筋症患児 386 例の報告があった。以前の HCM のデータ 63 例を合わせると 449 例であった。内訳は HCM 159 例、DCM 137 例、LVNC 104 例、RCM 34 例、ARVD 15 例であった。K センターでの心筋症 10 例 (HCM9 例、DCM1 例) のうち 7 例 (HCM6 例、DCM1 例) に遺伝学的検査を行い、4 例で変異が判明した。

5. 一施設における小児期心筋症の臨床像と予後に関する研究

筑波大で心筋症と診断されたのは 38 例 (男性 19 例、女性 19 例) で、肥大型心筋症 (HCM) 20 例、拡張型心筋症 (DCM) 12 例、肥大型心筋症拡張相 (dHCM) 3 例、左室心筋緻密化障害 (LVNC) 2 例、その他 1 例であった。初診時年齢 5.4 ± 5.2 歳。11.1 $\pm$ 6.5 年の経過観察期間に 15 例で重症不整脈、心不全の進行、血栓塞栓症などの合併症がみられた。29 例で薬物治療 (ACE 阻害薬/ARB、 β 遮断薬等)、6 例で非薬物治療: 植込型除細動器 (ICD) 3 例、心臓再同期療法 (CRT) 4 例、左室補助人工心臓 (LVAD) 2 例が行われた。LVAD 装着例の 1 例は国内で心臓移植を施行できたが、もう 1 例は移植待機中に死亡した。

6. 小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

調査期間中、HCM が原因の突然死は 29 例、蘇生後生存例は 15 例あった。生存例中、ICD 埋込後 1 例を除く 14 例で AED が使用された。死亡、生存例ともに男子が多かった。死亡例では幼稚園生や小学生を認めたが、生存例は中学・高校生のみであった。死亡例の 48%、生存例の 20%が事前に HCM と診断されていた。心事故は死亡、生存例とも運動中に多かった。

7. 次世代シーケンサーを用いた心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討

血液検体から DNA を抽出し次世代シーケンサーにて遺伝子異常の有無を検討した結果、2 家系からサルコメアの 2 遺伝子異常が明らかとなった。患者血液サンプルからの iPS 細胞を樹立し、多能性を確認した。iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導し、患者 iPS 細胞由来心筋細胞の分化能および増殖能の評価を行った。

8. 小児期心筋症の遺伝学的検査に関する研究 不整脈性右室心筋症のコピー数多型

71 人中 33 人にデスモゾーム関連遺伝子変異を同定した。そのうち 1 名はデスモゾーム関連遺伝子の中でも頻度の高い、PKP2 の欠失であり、欠失範囲は隣接した二つの遺伝子にまで及んでいた。もともと PKP2 変異は missense 変異よりも停止コドンを生じる nonsense 変異や frameshift 変異の頻度が高い。そのため、今回 PKP2 欠失が同定された患者も、これまで PKP2 変異が同定された患者と同等の臨床症状を呈していた。

9. 進行性心臓伝導障害の新規疾患遺伝子に関する研究

5 世代の PCCD 日本人家系（罹患者 17 人、非罹患者 9 人）で、表現型と遺伝型が完全に一致するタイチン (*TTN*) のスプライシング変異を見出した。その他の PCCD 9 家系のうち 1 家系に *TTN* のナンセンス変異を同定した。

D. 考察

1. 小児心電図の基準値作成に関する研究

総数 48,691 名からの健常小児の心電図に関する基準値を作成することができた。本研究のよ

うに、全ての心電図を小児循環器専門医が、マニュアル判読し、数万例という多数例を用いた小児心電図の基準値の報告は全世界的に発表されていない。

2. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた肥大型心筋症の早期抽出基準に関する検討

疾患頻度を考慮した統計学的抽出基準値の作成および心室中隔肥厚を反映すると考えられる V₃ 基準の採用により、小児期 HCM 重症例の早期診断と早期介入が可能と考えられた。小 1 女子、中 1、高 1 での基準値作成も必要である。

3. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

肥大型心筋症の小児用の基準として便宜的に用いられている心室筋厚 13 mm 以上では false negative diagnosis の可能性があることが示唆される。今後、健常児 1500 名のデータと心筋症毎のデータ、特に症例数の多い肥大型心筋症、拡張型心筋症、心筋緻密化障害の患児のデータの比較から各心筋症での診断基準を確立していく必要がある。

4. 心筋症患児情報の収集と抽出基準・診断基準の作成に関する研究－1 次調査結果について－

小児期心筋症はいずれも心臓突然死の可能性のある疾患群である。日本では学校心臓検診があり、症状出現以前に診断/抽出可能な例が存在し、適切な生活指導/治療が早期に導入されれば心臓突然死を予防できる可能性がある。学校心臓検診対象学年は小学校 1 年、中学校 1 年、高校 1 年である。多数例の対象健常児と心筋症患児の心電図所見、心臓超音波所見を収集し、適切な抽出基準/診断基準の作成が可能と考えられた。

5. 一施設における小児期心筋症の臨床像と予後に関する研究

筑波大学附属病院小児科で心筋症と診断された 20 歳以下の症例の後方視的検討においては、下記のことが明らかとなった。頻度は HCM、DCM の順に多かったが、その他のタイプも含まれ、心電図と心エコーを対比したスクリーニング

と各種画像検査や遺伝子検査を組み入れた精査が不可欠であること、初診時に無症状であっても経過中に心不全や不整脈を合併し、薬物治療やデバイス治療が必要となる症例が少なくないこと、そして実際に心不全や突然死で死亡したり、心臓移植の対象となる例が約 1/5 に達することである。運動中の心事故が多い疾患であるため、運動制限を含めた学校生活管理を徹底するためにも、心エコーの年齢別標準値に基づいた効率よいスクリーニング体制と正確な診断が不可欠と考えられる。

6. 小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

今回の研究により、学校管理下における HCM による心停止について、2006 年以前では AED が使われた報告はあるが「生存例」を認めなかったことと、2007 年以降は、AED による救命事例が報告されるようになったことが明らかになった。「生存例」では、事前に HCM と診断され ICD 植え込みが行われていた 1 例を除いた全例で、AED の装着が確認された。AED を装着しても死亡した例もあるが、AED 装着または ICD 埋め込みなしに生存した例は認めなかった。さらに、AED 装着までの時間や病院搬送までの時間が、救命の成否に強く関わったと考えられた。しかし、時間経過について詳細は不明であった。心事故予防の対策を検討するうえで、今後は詳細な記録を残していくことが必要であると考えられる。

7. 次世代シーケンサーを用いた心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討

本研究では、NGS により遺伝子異常が判明した患者の血液細胞から樹立した iPS 細胞から心筋細胞を誘導し、さらに iPS 細胞由来心筋細胞において関連遺伝子の機能解析を行う計画を立て、網羅的遺伝子解析の施行と iPS 細胞由来心筋細胞の樹立ができた。この全く新しい研究パラダイムを樹立できたことで、従来研究上の障壁であった機能解析が生体標本にて容易に行え

るようになり、今後、心筋緻密化障害関連遺伝子の網羅的解析がはじめて可能になると考えられた。

8. 小児期心筋症の遺伝学的検査に関する研究 催不整脈性右室心筋症のコピー数多型

ARVC の主要な原因としてデスモゾーム関連遺伝子変異が報告されているが、その同定率は 60%程度に留まっている。その理由の一つは、新規原因遺伝子の存在と考えられるが、NGS を用いた全エクソン解析が可能になった現在、新たな原因遺伝子の報告は多くないと思われる。PCR をベースとした解析では、NGS であっても特殊なデータ解析を実施しなければ、今回報告した CNV の同定は困難である。そのため、臨床像がこれまで報告されているデスモゾーム関連遺伝子変異キャリアと類似している場合には、CNV による疾患発症を考慮する必要がある。

9. 進行性心臓伝導障害の新規疾患遺伝子に関する研究

本研究で明らかにされた *TTN* の変異がどのようなメカニズムで伝導障害をきたすかに関しては、現時点では不明である。しかし *TTN* はサルコメアの Zバンドと Mバンドを結ぶ巨大タンパクタイチンをコードするだけでなく、心臓の伝導に関連する様々な遺伝子産物 (*MYHC*, *NEB*, *DES*, *KCNE1*) と直接的・間接的に連関していることが知られており、これらの機能分子の連関異常が心臓伝導障害の基盤になっている可能性が考えられる。

E. 結論

1. 小児心電図の基準値作成に関する研究

本研究成果は『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』に大きく寄与するものと考えられる。

2. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた肥大型心筋症の早期抽出基準に関する検討

多数例の健常小児からの統計学的抽出基準の作成と、心筋症患者の心電図所見を比較検討す

ることにより、小児期 HCM の適切な心電図抽出基準の作成と HCM の心臓突然死予防が可能と考えられた。

3. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

心臓超音波所見においても、多数例でのエビデンスに基づいた各項目の基準値作成が必要であり、本研究により基準値作成が可能と考えられた。

4. 心筋症患者情報の収集と抽出基準・診断基準の作成に関する研究－1次調査結果について－

HCM、DCM、LVNC に関しては3年間の研究期間で目標が達成可能と考えられた。今後、各疾患群における年齢別、性別、診断機会別（学校心臓検診抽出群、症状受診群、その他群）に健常群との対比を行い、小児期心筋症の抽出基準/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患者情報から診療ガイドラインを作成する。

5. 一施設における小児期心筋症の臨床像と予後に関する研究

小児期心筋症では初診時に無症状であっても、成長過程において心不全の進行、致死的不整脈、突然死が問題となる症例が少なくない。小児期心エコー指標の標準値を作成し、効率よいスクリーニングと正確な診断基準を確立することが急務と考えられた。

6. 小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

非医療従事者による AED の使用が普及し、2007 年以降は HCM による学校管理下心停止の救命事例が報告され始めた。心臓系突然死予防のため、適切な心電図学的抽出基準の策定が重要と考えられた。

7. 次世代シーケンサーを用いた心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討

国内外を通じて心筋緻密化障害において系統的な臨床遺伝学的研究はなされておらず、今回初めて網羅的な遺伝子異常スクリーニングを行

った。今後は iPS 細胞由来心筋細胞を用いて機能解析を行う予定である。

8. 小児期心筋症の遺伝学的検査に関する研究 催不整脈性右室心筋症のコピー数多型

ARVC 患者において、原因と考えられる遺伝子変異が同定されない場合には、CNV のスクリーニングが重要である。

9. 進行性心臓伝導障害の新規疾患遺伝子に関する研究

巨大サルコメア遺伝子 *TTN* は拡張型心筋症のみならず、PCCD の原因遺伝子であることが判明した。

F. 健康危険情報

研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報（国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報）として 厚生労働省に報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. **Pediatr Int**. 2015;57(4):716-8. doi: 10.1111/ped.12573.
2. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016 Mar 29. pii: ehw072. [Epub ahead of print]
3. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, et al. Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. **Euorpace**. 2016 Mar 22. pii: euw038. [Epub ahead of print]
4. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J Arrhythmia**. 2016 Feb 24. [Epub ahead of print]

5. Honda T, Kanai Y, Ohno S, Ando H, et al. Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. **Pediatr Int**. 2016 Feb 3. doi: 10.1111/ped.12832. [Epub ahead of print]
6. Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, Ohno S, Horie M. LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. **J Cardiol**. 2015 Nov 24. pii: S0914-5087(15)00355-X. [Epub ahead of print]
7. Hirono K, Hata Y, Ibuki K, Yoshimura N. Familial Ebstein Anomaly, Left Ventricular Noncompaction, and Ventricular Septal Defect Associated With a MYH7 Mutation. **J Thorac Cardiovasc Surg**. 2014;148:e223-6.
8. Nomura Y, Momoi N, Hirono K, Hata Y, Takasaki A, Nishida N, Ichida F. A Novel MYH7 Gene Mutation in a Fetus With Left Ventricular Noncompaction. **Can J Cardiol**. 2015; 31:103.e1-3.
9. 阿部百合子、(他8名)、住友直方、(他3名). 学校管理下における肥大型心筋症による心事故発生状況の変化. **Ped Cardiol Cardiac Surg** 2015;31(5): 240-245.
10. Suzuki T, Sumitomo N, Yoshimoto J, Miyazaki A, Hinokiyama K, Ushinohama H, Yasukochi S. Current Trends in Use of Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy With a Pacemaker or Defibrillator in Japanese Pediatric Patients. **Circ J**. 2014;78(7): 1710-1716.
11. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, Nii M, Arakaki Y, Ushinohama H, Takahashi T, Ohashi H, Yodoya N, Fujii E, Ishikura K, Tateno S, Sato S, Suzuki T, Higaki T, Iwamoto M, Yoshinaga M, Nagashima M, Sumitomo N. Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. **Circ J**. 2014;78:701-707.
12. Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, Makita N, et al. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. **Int J Cardiol** 2016;207: 349-358.
13. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol** 2015;8(2):400-408.
14. Maharni N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, Makita N, et al. Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes. **Circ J** 2015;79(12):2659-2668.
15. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. **J Am Coll Cardiol** 2015;66(18):1976-1986.
16. Nakano U, Iwamoto M, Masuda M. Usefulness of Real-time three-dimensional trans-esophageal echocardiography for detection of isolated unroofed coronary sinus. **Cardiology in Young**. 2014;19:1-3.
17. 泉田直己. 心臓検診 小児科 2015;56: 1313-1324.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, et al. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30
2. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Nakamura A, Takahashi M,

- Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K, Horigome H. Refractory tachyarrhythmias caused by ryanodine receptor type 2 gene mutation in two patients with left ventricular noncompaction. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015.5.13
3. Kato Y, Nozaki Y, Takahashi-Igari M, Lin L, Nakamura A, Horigome H. Progressive atrial myocardial fibrosis in A 4-year-old girl with atrial standstill associated with SCN5A gene mutation. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015.5.16
4. Ohno S, Aizawa Y, Fukuyama M, et al. Do desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
5. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Yagihara N, Watanabe H, Horie M. Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
6. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, et al. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy with peculiar ventricular aneurysm and TMEM43 mutations. (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy)
7. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Khojitani Y, Ohno S, et al. Abnormal expression of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
8. Ohno S. Case 4: Learning from Challenging Genetic Heart Disease Cases. (APHRS2015, Melbourne, Australia)
9. Ohno S, Horie M. Left ventricular non-compaction (APHRS2015, Melbourne, Australia)
10. Takasaki A, Ozawa S, Miyao N, Nakaoka H, Ibuki K, Hirono K, Yoshimura N, Ichida F. Clinical Features and Prognosis of Patients with Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: A Comparison between Infantile and Juvenile Types. The 88th Scientific sessions of AHA 2015, Orlando, Florida, 2015.11
11. Sumitomo N. Key Note of Joint Session AEPC and JSPCCS: Screening and prevention of sudden cardiac death in the general paediatric population, AEPC 2015, Prague, Czech, 2015.5. 21
12. Sumitomo N. Invited Lecture; Japanese Heart Disease Screening in Schools, 2nd Annual Think Tank on Prevention of Sudden Cardiac Death in the Young: Developing A Rational, Reliable & Sustainable National Health Care Resource, Miami, USA, 2016. 2.18
13. Ayusawa M, Kato M, Watanabe H, Chou A, Komori A, Abe Y, Kamiyama H, Sumitomo N. How do we explain the risk of sudden death caused by representative cardiovascular diseases diagnosed by the screening system for school children?, European Society of Cardiology 2014, Barcelona, Spain, 2014.8.30
14. Komori A, Ayusawa M, Kato M, Chou A, Watanabe H, Abe Y, Jinbo S, Kamiyama H, Sumitomo N, Takahashi S. Analysis of Successful Resuscitation for an Emergency in School Demonstrates Contribution of Teachers and Proposes Issue for Location of Automated External Defibrillator, Resuscitation Science Symposium 2014, Chicago, 2014.11.16
15. Ayusawa M, Kato M, Chou A, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Kamiyama H, Sumitomo N, Takahashi S. Basic Life Support and Defibrillation Are Changing the Prognosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in School Students, Resuscitation Science Symposium 2014, Chicago, 2014.11.16
- [国内学会]
1. 吉永正夫, 石川司朗, 志田正典, 他. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第118回日本小児科学会学術集会、平成27年4月17日、大阪.
2. Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, et al. Risk assessment of pediatric patients with long QT syndrome who were diagnosed by the screening

- program in Japan. 第 79 回日本循環器学会学術集会、平成 27 年 4 月 24 日、大阪
3. 吉永正夫、小川結実、山下 和、他. 九州地区における小児期院外突然死の状況. 第 8 回蘇生科学シンポジウム、平成 27 年 6 月 4 日、富山
 4. 樋木大輔、吉永正夫、福重寿郎. 学校心臓検診での QT 短縮症候群スクリーニングに関する検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 27 年 7 月 16 日、東京
 5. 野村裕一、吉永正夫、上野 健太郎、他. 学校心臓検診の自動解析正常で医師判読により二次検診へスクリーニングされた心電図の検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 27 年 7 月 16 日、東京
 6. 岩本眞理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方. 学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 27 年 7 月 17 日、東京
 7. 吉永正夫、九町木綿、西畠 信、緒方裕光、野村裕一. Prevalence of Children and Adolescents with Long QT Syndrome According to the Criteria of the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
 8. 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、堀米仁志、森崎裕子. 多彩な症状を呈した ACTA2 遺伝子変異の 1 例. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 17 日
 9. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 先天性筋線維タイプ不均等症に拡張型心筋症を合併した 3 例. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 17 日
 10. 石津智子、瀬尾由広、堀米仁志、山本昌良、町野智子、青沼和隆. 新しい右室 3 次元エコースペックルトラッキング法による右室駆出率の計測精度. 第 63 回日本心臓病学会学術集会、横浜、2015 年 9 月 18~20 日
 11. 石川伸行、塩野淳子、堀 淳美、村上 卓、堀米仁志. 房室ブロックを伴った急性心筋炎 5 例. 第 110 回茨城小児科学会、日立、2015 年 11 月 15 日
 12. Ohno S, Horie M. What is Needed for Cardiologists Who Engage Themselves in Childcare (第 79 回日本循環器学会総会・学術集会、2015 シンポジウム)
 13. Ohno S, Wada Y, Sonoda K, Horie M: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from the Genetic Basis to the Clinical Symptoms (第 30 回日本不整脈学会学術大会、2015 シンポジウム)
 14. 小澤綾佳、仲岡英幸、伊吹圭二郎、廣野恵一、市田蒔子. 胎児期に右心不全にて気付かれた左室心筋緻密化障害の 3 例. 第 21 回日本胎児心臓病学会学術集会、平成 27 年 2 月 13 日、三重
 15. Hirono K, Takasaki A, Hata Y, et al. Sarcomere gene mutations in the patients with left ventricular noncompaction. 第 79 回日本循環器学会、平成 27 年 4 月 25 日、大阪
 16. Hata Y, Kinoshita K, Ichida F, Hirono K, et al. Targeted Next-generation Sequencing for Postmortem Molecular Analysis of Sudden Cardiac Death. 第 79 回日本循環器学会学術集会、平成 27 年 4 月 25 日、大阪
 17. 廣野恵一、畑由紀子、宮尾成明、(他 5 名)、市田蒔子. TAZ 遺伝子変異を伴う左室心筋緻密化障害における臨床遺伝学的検討. 第 1 回日本心筋症研究会、平成 27 年 7 月 4 日、東京
 18. 高崎麻美、廣野恵一、(他 6 名)、市田蒔子. 若年性左室心筋緻密化障害におけるサルコメア遺伝子異常とその臨床的意義. 第 1 回日本心筋症研究会、平成 27 年 7 月 4 日、東京
 19. 廣野恵一、畑 由紀子、(他 6 名)、市田蒔子. 胎児期・新生児期発症の左室心筋緻密化障害における臨床遺伝学的検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 27 年 7 月 16 日、東京
 20. 趙 麻未、鮎沢 衛、(他 7 名)、廣野恵一、市田蒔子、(他 2 名). 家族歴による早期遺伝子診断と介入を行ないえた Barth 症候群の乳児例. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 27 年 7 月 17 日、東京
 21. 廣野恵一、畑由紀子、(他 13 名)、市田蒔子. TAZ

- 遺伝子変異を伴う左室心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討
22. 高崎麻美、小澤綾佳、宮尾成明、仲岡英幸、伊吹圭二郎、廣野恵一、市田蒔子、左室心筋緻密化障害の乳児発症例と若年発症例の臨床像の検討、第24回小児心筋疾患学会 学術集会、平成27年10月24日、大阪
 23. 住友直方、特別講演「運動と小児不整脈」、第14回群馬スポーツ医学研究会、高崎、2014.7.29
 24. 住友直方、日本の学校心臓検診の現状と問題点、平成27年度学校医研修会、津、2015.9.13
 25. 住友直方、1枚の心電図からの予後推定(1):2次検診以降の精査方法、学校検診ワークショップ 特別講演、第20回日本小児心電学会、静岡、2015.11.28
 26. 三谷義英、太田邦雄、長嶋正實、住友直方、Public access defibrillation の時代の児童生徒の心臓性突然死の防止策 児童生徒の心原性院外心停止の実態とAEDの役割、第117回日本小児科学会、名古屋、2014.4.13
 27. 神山 浩、鮎沢 衛、(他7名)、住友直方、(他1名)、シンポジウム14 川崎病既往社における思春期成人期の問題点、川崎病冠動脈障害患者のトランジションと診療システムについて、第50回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.4
 28. 三谷義英、大槻祥一郎、淀谷典子、大橋啓之、澤田博文、太田邦雄、住友直方、児童生徒の心臓性突然死防止に向けて、学校検診と救急蘇生の新たなエビデンス、第51回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
 29. 平林雅子、田中裕治、吉永正夫、野村裕一、堀米仁志、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、佐藤誠二、住友直方、白石裕比湖、SIDSに関する1ヵ月健診時と1年後の環境リスク因子の検討、第117回日本小児科学会、名古屋、2014.4.11-13
 30. 阿部百合子、鮎沢 衛、(他7名)、住友直方、(他1名)、学校管理下の肥大型心筋症による心事故発生状況の変化、第50回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
 31. 加藤雅崇、鮎沢 衛、(他7名)、住友直方、心蘇生後に植込み型除細動器の適応となった学校生徒に関する分析、第50回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.4
 32. 岩本眞理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方、学校一次心臓検診の心電図検査の実態(12誘導心電図vs省略4誘導心電図)、第19回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
 33. 岩本眞理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方、学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について、第51回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
- ### 3. 書籍
1. 廣野恵一、市田蒔子、『肥大型心筋症類縁疾患』呼吸と循環 医学書院 東京、2015: 63 巻7号
 2. 廣野恵一、市田蒔子、『診断モダリティとしての心筋病理：心筋緻密化障害』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2015
 3. 廣野恵一、市田蒔子、『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』Heart View 「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」メジカルビュー 東京、2016
 4. 廣野恵一、市田蒔子、『心筋疾患』ガイドラインと最新文献で学ぶ 小児科学レビュー 総合医学者 東京 2016
 5. 廣野恵一、市田蒔子、『心筋症』小児科臨床 「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」日本小児医事出版社 東京 第69巻第4号
 6. 廣野恵一、市田蒔子、『孤立性左室緻密化障害』「最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針」中山書店 東京 2016
 7. 衛藤 隆、長嶋正實、岩本眞理、(他8名)、児童生徒の健康診断における心臓検査に関する調査平成25年度学校生活における健康管理に関する調査事業報告 日本学校保健会 東京 2014;23-38
 8. 石川泰輔 蒔田直昌、Brugada 症候群の遺伝子診断～有効性と限界～ 不整脈症候群―遺伝子変異から不整脈治療を捉える― 南江堂 東京 2015; 82-85.
 9. 蒔田直昌、早期再分極(J波)症候群の遺伝子解析～危険なJ波は見極められるか?～ 不整脈症候群―遺伝子変異から不整脈治療を捉える― 南

- 江堂 東京 2015;116-120.
10. 蒔田直昌. 遺伝子解析が有効な不整脈疾患は？
不整脈診療クリニカルクエスチョン 診断と治療社 東京 2015;162-163.
 11. 蒔田直昌. Progressive cardiac conduction disturbance (PCCD)とは？不整脈診療クリニカルクエスチョン 診断と治療社 東京 2015: 164-165
 12. 蒔田直昌. 不整脈診療クリニカルクエスチョン 診断と治療社 東京 2015;166-167.
 13. 蒔田直昌. 不整脈のゲノムワイド解析はどこまで進んでいる？ 不整脈診療クリニカルクエスチョン 診断と治療社 東京 2015;167-168.
 14. 泉田直己. 児童生徒などの健康診断 今日の小児治療指針第 16 版 医学書院 東京 2015;777-779

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

小児心電図の基準値作成に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾
研究分担者 堀米仁志²⁾、住友直方³⁾、牛ノ濱大也⁴⁾、岩本眞理⁵⁾、泉田直己⁶⁾、
田内宣生⁷⁾、長嶋正實⁸⁾
所 属¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター、²⁾筑波大学附属病院、茨城県小児地域医療教育
ステーション、³⁾埼玉医科大学国際医療センター、⁴⁾大濠こどもクリニック、⁵⁾済生会
横浜市東部病院こどもセンター、⁶⁾医療法人社団永泉会曙町クリニック、⁷⁾大垣市民
病院、⁸⁾愛知県済生会リハビリテーション病院

研究要旨

【目的】多数例の健常児心電図を用いて、学校心臓検診用の小児心電図基準値を作成すること。
【対象と方法】2006 年から 2009 年までに K 市学校心臓検診（心検）を受診した総計 65,571 名、小
学 1 年生 21,693 名、中学 1 年生 25,283 名、高校 1 年生 18,595 名を対象にした。全ての心電図を 2
人以上の小児循環器医がマニュアル判読し、洞調律の心電図のみを採用した。心疾患の既往のある
小児の心電図、不整脈や左側胸部誘導で ST 低下/逆転 T 波を認めるものは除外した。全波形での平
均値（心拍数、RR 間隔、PQ 間隔、QRS 幅、電気軸、心室興奮時間）、各誘導での P 波、QRS 波、
ST 部分、T 波の基準値を作成した。疾患の頻度が予測される場合にどの値で抽出すればいいかを示
すために、パーセンタイル値と予測される頻度を示し、抽出基準は平均値と標準偏差およびパーセ
ンタイル値で検討可能な形にした。【結果】本報告では全波形での平均値（心拍数、RR 間隔、PQ 間
隔、QRS 幅、電気軸、心室興奮時間）のみを示した。【考察】総数 48,691 名の正常心電図を抽出し、
健常小児の心電図に関する基準値を作成することができた。本研究のように、全ての心電図を小児
循環器専門医がマニュアル判読し、数万例という多数例を用いた小児心電図の基準値の報告は全世
界的に発表されていない。【結論】本研究結果は『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波
学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』に大きく寄
与するものと考えられる。

A. 研究目的

小児期における心臓突然死 Sudden cardiac death (SCD) はいかなる理由にせよ家族、学校、
地域社会を深い愁嘆と後悔に落とし入れる。そ
こで、小児期 SCD 予防のためのスクリーニング
が考慮されることになるが、費用対効果に関し
ては議論の余地が残されている^{1,2)}。

小児期・思春期の SCD 予防のための戦略とし

ては二つの方法が考えられる。競争的運動に参
加する若年者を対象としたスクリーニング
pre-participation screening^{1,2)}と若年者全てを対象
としたスクリーニングである³⁾。Pre-participation
screening の中で、American Heart Association
(AHA) と the American College of Cardiology
(ACC) は包括的な病歴聴取と理学所見診察を
推奨し (level of Class I)、12 誘導心電図を取り入

れる場合、適切な精度管理も推奨している (the level of *Class IIb*)¹⁾。European Society of Cardiology (ESC) は 12 誘導心電図、病歴聴取、理学所見診察の組み合わせを推奨している²⁾。日本においては 1994 年から法律による学校心臓検診 (心検) が開始された³⁾。内容は 12 誘導心電図と病歴聴取 (問診票) によるスクリーニングになる。いずれの方法を採用するにせよ、小児期の心電図の基準値⁴⁻⁶⁾と心電図判読のための指針^{4, 7-14)}が必要である。

小児期心電図基準値に関する現在までの報告には多くの難点があった^{8, 14)}。マニュアル測定
の報告が多いことから、心電図基準としての項目が少ないことがあること、対象数が少ないことである。これらは自動解析を用いた小児期集団検診のデータを用いることによって解消できるはずである。日本においては、1985 年に発行された書籍¹⁵⁾以降に小児期心電図の基準値について包括的に発表されたデータはない。反対に集団検診による心電図収集の場合に注意すべきことは、心電図記録時におけるフィルタの問題である。一般的な心電図記録においては 150 Hz までの周波数帯で記録されているが¹⁶⁾、集団検診においては時間的な制限の中で判読しやすい心電図を得るために、電気的交流、筋電図、ドリフトを除去するためのフィルタが用いられていることが多い。臨床的には集団検診用時のフィルタを用いた記録での基準値とフィルタを用いていない基準値が必要になってくる。

本研究の目的は、心検という集団検診においてフィルタを用いた心電図記録における小児期心電図の基準値を作成することにある。

B. 研究方法

1. 対象者

2006 年から 2009 年までに K 市心検を受診した 65,571 名、小学 1 年生 21,693 名 (男子 11,080 名、女子 10,613 名)、中学 1 年生 25,283 名 (男子 12,671 名、女子 12,612 名)、高校 1 年生 18,595 名 (男子 9055 名、女子 9540 名) を対象にした。

2. 用いた心電図

心検で得られた心電図を用いた。心電計には portable PC-based system (Fukuda, ECP-7631, Tokyo, Japan) を用い、25 mm/s の速度でフィルタを用いて記録した。全ての心電図を 2 人以上の小児循環器医がマニュアル判読し、洞調律 (I、II 誘導で陽性 P 波) の心電図のみを採用した。下記の心電図は除外した。

- (1) 心疾患の既往のある小児の心電図
- (2) 端子の付け間違い、体動の影響の強い心電図

(3) 下記の不整脈を認める心電図

P 波のリズム異常 (移動性ペースメーカ、接合部調律)、2 度・3 度房室ブロック、心室内伝導障害 (完全脚ブロック、WPW 症候群)、心房・心室期外収縮

(4) 下記所見のある心電図

V1 誘導で Q 波を認めるもの、左側胸部誘導で ST 低下/逆転 T 波を認めるもの。

3. 統計表の作成

全ての項目で統計値として、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値を示した。診断基準にパーセンタイル値を示すものがあることから、パーセンタイル値も示した。疾患の頻度が予測される場合にどの値で抽出すればいいかを示すために、パーセンタイル値と予測される頻度を示し、抽出基準は平均値と標準偏差およびパーセンタイル値で検討可能な形にした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会の承認を得て行った。心電図の情報利用に関しては鹿児島市医師会会長の承認を得た。基準値 (正常値) 作成に使用される心電図情報としては、個々の心電図に与えられた (個人情報を含まない) ID、学年、性別のみを用い、個人を特定できる情報は一切残されていない。

C. 研究結果

1. 最終対象者数

上述した心電図を除外した最終対象心電図数は総数 48,691 名、小学 1 年生 16,870 名 (男子 8408 名、女子 8462 名)、中学 1 年生 18,228 名 (男子 9000 名、女子 9228 名)、高校 1 年生 13,593 名 (男子 6535 名、女子 7058 名) であった。

2. 解析結果

本報告においては、心拍数、RR 間隔、QRS 幅、PQ 間隔、QRS 電気軸、心室興奮時間について記載した。

(1) 心拍数 (図 1a～1f、表 1)

心拍数は小 1、中 1、高 1 とともに、男子は女子より有意に低い ($p<0.0001$)。男子、女子ともに、小・中学生間、中・高校生間で高学年の方が有意に低い ($P<0.0001$)。QT 延長症候群の診断基準に徐脈基準として 2 パーセントイル値の使用が記載されているが、小 1 男子、女子、中 1 男子、女子、高 1 男子、女子の基準はそれぞれ 63、65、56、59、46、50 になる。またカテコラミン誘発性多型性心室頻拍では安静時には徐脈を示すことがあり¹⁷⁾、Brugada 症候群では徐脈性不整脈を伴いやすい¹⁸⁾。今後の徐脈を伴う疾患の抽出または診断基準作成に参考になると考えられる。

(2) RR 間隔 (図 2a～図 2f、表 1)

RR 間隔についても、学年別・性別に示した。心拍数同様、性別、学年別に有意差を認めている。

(3) QRS 幅 (図 3a～図 3f、表 1)

QRS 間隔は小 1、中 1、高 1 とともに、男子は女子より有意に長く ($p<0.0001$)、男子、女子ともに、小・中学生間、中・高校生間で高学年の方が有意に長い ($P<0.001$)。

現在、現在心室内伝導遅延の抽出基準は小学生 100 ms、中学生以降 120 ms となっている。統計表から見ると、小学生男子、女子、中学生男子、高校生男子では、それぞれ 100 人、250 人、2000 人、200 人に一人となり、中学生女子、高校生女子では最大値になっていることがわか

る。心室内伝導遅延のスクリーニング基準は変更する余地があると考えられる。

(4) PQ 間隔 (図 4a～図 4f、表 1)

PQ 間隔の平均値はほぼ同様であるが、絶対数が多いことから性差が出現している。性差に関する有意度は小学生 $P=0.009$ 、中学生 $P=0.0009$ 、高校生 $P=0.0001$ である。ただし、男子、女子ともに小・中学生間、中・高校生間で有意に高学年の方が長い ($P<0.0001$)。

現在の PQ 延長の抽出基準は小学生 200 ms 以上 (C 基準) または 240 ms (A 基準)、中・高校生では 240 ms 以上 (B 基準) または 280 ms (A 基準) となっている。統計表からすると、PQ 延長の基準値についても再考の必要があると考えられる。

(5) 電気軸 (表 1)

QRS の電気軸に関しては、小学生、中学生では性差があり女子が電気軸は有意に高い (右軸方向に傾いている、 $P<0.0001$)。高校生においては性差を認めていない。年齢差については、男子においては、高校生が小学生、中学生より有意に高く (いずれも $P<0.0001$)、小・中学生間には有意差はない。女子においては、小・中・高校生ともほぼ同様であるが、上述したように絶対数が多いことから、小学生が、中・高校生よりわずかに低く (それぞれ $P=0.04$, $P=0.009$)、中・高校生間には有意差を認めない。

小児期においてよく用いられる右軸偏位基準 (120 度以上) は各学年、性とも 500 人から 1000 人に 1 人であり、左軸偏位基準 (-30 度以下) は各学年、性とも 2500 人から 500 人に 1 人である。

(6) 心室興奮時間 (Ventricular activation time; VAT) (表 1)

心室興奮時間は QRS 波の始まりから R 波の頂点に至るまでの時間であり、心室肥大の基準として用いられている。小学生においては、数値上は性差がないように見えるが、統計上は $P<0.0001$ と有意になっている。中学生、高校生では男子が女子より有意に長い (いずれも $P<0.0001$)。

D. 考察

本研究においては、自動解析データを用いることによって総数48,691名からの健常小児の心電図に関する基準値を作成することができた。本研究のように、全ての心電図を小児循環器専門医がマニュアル判読し、数万例という多数例を用いた小児心電図の基準値の報告は全世界的に発表されていない。QRS波高、ST部分、T波についても詳細な検討を進めていく予定である。

本研究による小児心電図基準値は『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』に大きく寄与するものと考えられる。

E. 結論

総数48,691名からの健常小児の心電図に関する基準値を作成することができた。本研究成果は『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』に大きく寄与するものと考えられる。

参考文献

1. Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, et al. Assessment of the 12-lead electrocardiogram as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12-25 years of age). *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1479-514.
2. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol.. *Eur Heart J*. 2005;26:516-24.
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016 Mar 29. pii: ehw072. [Epub ahead of print]
4. Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2002;23:1329-44.
5. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010;31:243-59.
6. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. *Br J Sports Med*. 2013;47:122-4.
7. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol*. 1994;27 Suppl:14-9.
8. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2001;22:702-11.
9. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart*. 2005;91:1626-30.
10. Chan TC, Sharieff GQ, Brady WJ. Electrocardiographic manifestations: pediatric ECG. *J Emerg Med*. 2008;35:421-30.
11. Semizel E, Oztürk B, Bostan OM, Cil E, Ediz B. The effect of age and gender on the electrocardiogram in children. *Cardiol Young*. 2008;18:26-40.
12. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med*. 2013 Feb;47:125-36.
13. Wasfy MM, DeLuca J, Wang F, et al. ECG findings in competitive rowers: normative data and the prevalence of abnormalities using contemporary screening recommendations. *Br J Sports Med*. 2015;49:200-6.
14. Rijnbeek PR, van Herpen G, Bots ML, et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16-90 years. *J Electrocardiol*. 2014;47:914-21.
15. 大國真彦、伊藤昭治、早川国男、他. 小児心電図の正常値. 大國真彦編集、医学書院、東京、1985.
16. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the standardization and