

- 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 ヶ月健診時と 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ト 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

G. 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

表 1. 心筋症一次調査

	HCM	DCM	LVNC	RCM	ARVD
0 歳	23	25	15	2	1
1 歳	4	6	3	2	0
2 歳	2	4	2	0	0
3 歳	3	3	0	1	0
4 歳	1	5	2	0	0
5 歳	5	2	3	0	0
6 歳	8	7	13	1	1
7 歳	7	4	9	0	1
8 歳	4	3	7	1	0
9 歳	3	3	4	1	1
10 歳	7	4	2	0	0
11 歳	5	1	2	1	0
12 歳	19	5	12	1	0
13 歳	17	1	12	3	2
14 歳	9	5	3	0	2
15 歳	6	5	2	0	3
16 歳	4	1	1	0	2
17 歳	2	1	0	0	1
18 歳	4	0	1	0	1
19 歳	0	0	0	0	0
不明	26	52	11	21	0
計	159	137	104	34	15

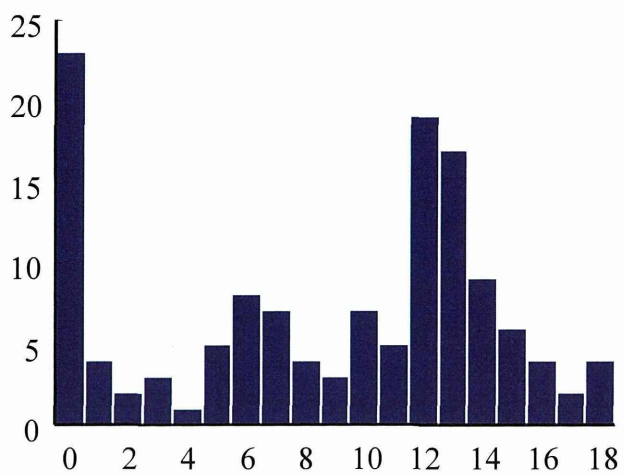


図1-1 HCM

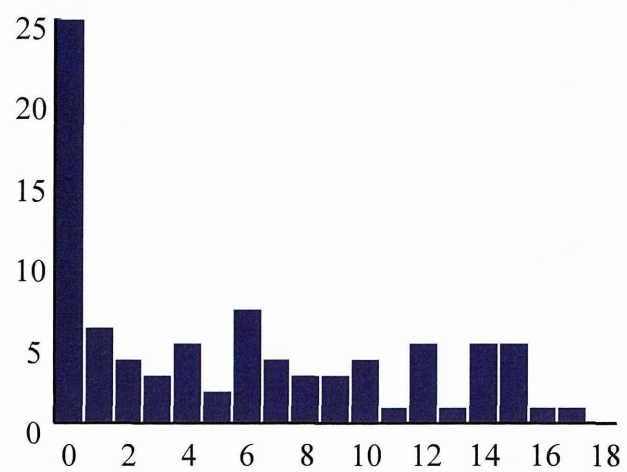


図1-2 DCM

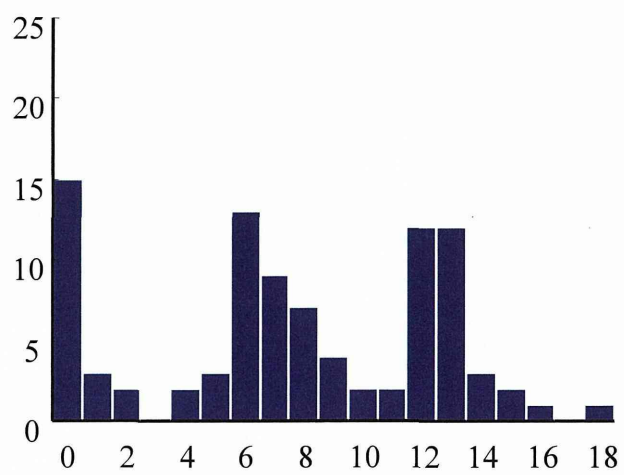


図1-3 LVNC

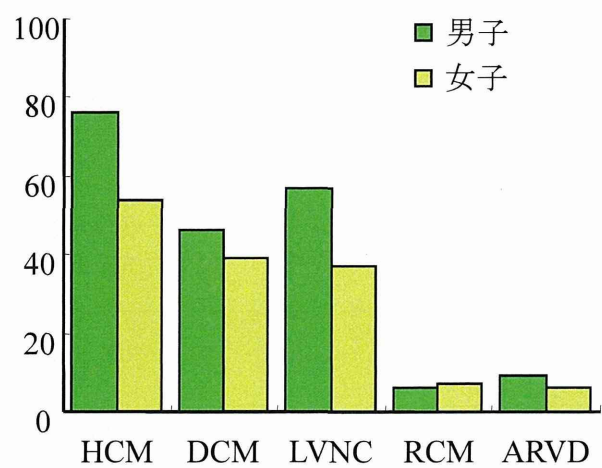


図2 男女別

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

分担研究者 堀米 仁志
所 属 筑波大学医学医療系小児科、
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

研究要旨

【背景】心筋症は胸痛などの自覚症状、心不全症状、不整脈などを契機に診断されることがあるが、無症状で学校心臓検診の心電図異常を契機に発見されることも多い。心筋症は心臓突然死を起こしやすい疾患の一つであり、日本の学童院外心停止の約 1/3 を占めるとされている。しかし、心エコー指標による小児期心筋症の診断基準は十分確立しているとは言えず、年齢に応じた心エコー指標の基準値と心電図所見との対比データの作成は急務である。【対象と方法】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。【結果】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 ± 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。【結論】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。

A. 研究目的

小児期心筋症には成人期と同様に肥大型心筋症、拡張型心筋症、心筋緻密化障害、拘束型心筋症、催不整脈性右室心筋症や、神経筋疾患、ミトコンドリア病、代謝性疾患、奇形症候群に伴うものなどがある。心筋症は心臓突然死を起こしやすい疾患の一つであり、日本の学童院外心停止の約 1/3 を占めるとされている。心筋症は胸痛、動悸、失神、心雑音、心不全症状などを契機に診断されることもあるが、無症状で学

校心臓検診の心電図異常を契機に診断されることも多い。しかし、心電図と心エコー所見による小児期心筋症の診断基準は十分確立しているとは言えず、小児期の年齢に応じた心エコー診断基準と、心エコー上の基準を満たさなくても経過観察すべき心電図所見を決定する必要がある。実際、小・中学校の学校心臓検診で心電図異常がありながら、成人の肥大型心筋症診断基準を満たさなかったため正常範囲とされ、心停止を起こした例が発生している。

本研究では、健常な小学生、中学生、高校生の心エコー検査と心電図検査を行い、年齢に応じた心エコーデータの標準値（心筋壁厚、心室内腔径、機能など）を確立するとともに、心電図との相関を検討して、学校心臓検診における適切な抽出基準を作成することを目的とする。

それと同時に、全国の主要医療施設を対象として、20歳未満の小児期心筋症患者についてアンケート調査（後方視的なデータ収集）を行い、同疾患の診断の契機、臨床像、心電図、心エコー所見、予後と死亡例について把握することを目的とする。そのなかで、筆者（研究分担者）は小中学生の拡張型心筋症に関するデータ収集を担当する。本年度はその第一段階として、研究分担者が所属する一大学病院における20歳未満の小児期心筋症患者を対象として、心筋症のタイプと臨床像、特に予後と死亡例について後方視的に調査し、現況を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1. 健常小児のデータ収集

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、下記のデータを収集した。

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 氏名、性、生年月、連絡先、部活動（またはスポーツクラブ）の内容、運動量（開始年齢、1週間の回数、1回の時間）
- 3) 心エコー検査
- 4) 心電図検査

体格や血圧、運動量は心筋壁厚に影響するため上記項目に含め、心エコー標準値作成の参考とするために心電図検査も含めた。

2. 心筋症患者のデータ収集

調査票に記載する項目は下記の通りである。

- 1) 施設内番号、生年月、診断月、最終受診日、発見の契機、家族歴、症状の有無と内容、治療の有無と内容、予後

- 2) 初診時の身長、体重、血圧
- 3) 安静時心電図検査
- 4) 心エコー検査：心筋厚（心室中隔、左室後壁、心尖部、右室壁）、心筋重量、緻密化障害比、左室拡張末期/収縮末期径、左室収縮能（駆出率/短縮率）、拡張能（左室・右室流入血流速度、E波減速時間）、僧帽弁輪移動速度、肺静脈血流波形、左室・右室流出路血流速度、左房径、右室径、右室容積、下大静脈径、各弁逆流の有無と程度。

<筑波大学附属病院における心筋症患者のデータ収集>

1992年1月から2015年12月まで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、2015年12月までの臨床経過を後方視的に調査した。項目は、初診時年齢、心筋症のタイプ、遺伝子検査の有無と遺伝子型、臨床経過、合併症、治療状況と予後であった。

小中学生の拡張型心筋症に関する全国アンケート調査については、一次、二次調査項目を設定した。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）を遵守し、筑波大学臨床研究倫理審査委員会および茨城県立こども病院倫理審査委員会の承認を得た上で行った。得られた被験者のデータや個人情報、研究責任者および分担研究者の研究室にて管理され、秘密が厳守されることを保証したうえで研究を行った。また、健常小児のデータ収集の研究については、いずれも本人または保護者に対して十分な説明を行った上で同意が得られた場合のみ対象とした。

C. 研究結果

1. 健常小児のデータ収集

平成27年度は、倫理委員会承認とボランティア

ア募集の時期の関係で、計 6 名（小 1 女子 3 名、中 1 男子 2 名、高 1 男子 1 名）の参加があり、データ収集を行った。（まだ少人数であるため、得られたデータは省略する。）

2. 心筋症患者のデータ収集

＜筑波大学附属病院における心筋症患者のデータ収集＞

心筋症と診断されたのは 38 例（男性 19 例、女性 19 例）であった。初診時の年齢は 5.4 ± 5.2 歳（0.0 歳～16.1 歳）で、フォローアップ期間は 11.1 ± 6.5 年であった。

診断名の内訳は、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、代謝疾患関連 1 例（ムコリピドーシス II, I-cell 病）で、拘束型心筋症（RCM）はなかった。心筋生検が施行されて診断されたのは 7 例であった。家族歴を有していたのは 11 例であった。

学校検診が診断の契機となったのは 38 例中 8 例（21%）で、小学校 1 年 3 例、4 年 2 例、中学校 1 年 2 例、高校 1 年 1 例で、疾患の内訳は HCM 7 例（うち HOCM 1 例、dHCM 1 例）、DCM 1 例であった。いずれも初診時に自覚症状はなく、心電図で要精査となり、心エコー検査等で

確定診断に至っていた。

遺伝子検査が施行されたのは 13 例で、6 例で遺伝子変異が検出された（*PTPN11* 変異 3 例、*LAMP2* 変異 1 例、*RyR2* 変異 1 例、*ACTA1* 変異 1 例）。

＜合併症＞

管理が必要な不整脈：9 例（心室頻拍 6 例、多形性心室期外収縮 3 例、完全房室ブロック 3 例）。

血栓塞栓症：4 例（心室内血栓 3 例、右内頸動脈内血栓 1 例）。いずれも DCM または dHCM で低心機能の症例であった。

妊娠を経験した症例はなかった。

＜治療＞

薬物治療：29 例

DCM は 12 例全例で行われ、内容は ACE 阻害薬/ARB、カルベジロールなどの β 遮断薬が多かった。HCM 患者では β 遮断薬のみ、 β 遮断薬＋シベンゾリン、または無投薬であった。

非薬物治療：6 例

ICD3 例、CRT4 例、心移植に向けて LVAD を使用していたのが 2 例であった。LVAD を使用した 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。

＜死亡例＞ 7 例

	診断		性別	初診時年齢(y)	死亡時年齢(y)	死因
1	LVNC	RyR2, Y4725C	male	10.3	29.8	心不全
2	DCM		male	2.4	22.4	突然死 詳細不明
3	DCM	ACTA1, Met49Val	female	3.6	3.6	心不全
4	dHCM	LAMP-2 (2 塩基欠失)	male	7.7	23.4	
5	dHCM		male	7.1	17.3	
6	dHCM		female	9.3	19.8	LVAD 使用・移植 待機中に死亡
7	DCM		male	0.0	3.5	

<小中学生の拡張型心筋症の全国調査>

小中学生の拡張型心筋症に関する全国アンケート調査については、前記の調査項目を組み入れることとなり、次年度から調査を開始することとなった。

D. 考察

小児の HCM や DCM のなかには、軽症で自覚症状が何もなく、学校心電図検診で初めて診断される例が少なくない。今回の筑波大学附属病院での後方視的検討でも、小児期心筋症全体の約 20% が入学時の心電図検診で発見されていた。それらの症例は必ずしも心筋肥大や左室機能障害の程度が軽いわけではなく、実際に、その後の経過で HCM から dHCM へ進行し、LVAD 装着下に心臓移植待機中に心不全で死亡した症例や、心移植を施行された例が含まれていた。一方で、心電図異常を指摘されながら、2 次検査で行われる心エコー検査で心筋肥大の程度が軽いために HCM と診断されず、管理不要となる症例がある。小児期の年齢や体格に応じた心エコー計測値の標準値が確立されていないことが一因である。成人の HCM では左室壁厚（後壁厚または心室中隔厚） $\geq 15\text{mm}$ （一親等親族では $\geq 13\text{mm}$ ）という基準が提唱されているが、小児では一親等診断基準が便宜的に使用されているのが現状である。心筋症は心臓突然死を起こしやすい疾患の一つであり、日本の学童院外心停止の約 1/3 を占めるとされていることから考えても、小児の心エコー標準値の確立は急務であり、特に HCM では思春期に心筋肥大が進行することが知られているため、学年別の基準値を設定する必要がある。また、日本では学童の心電図検診が広く普及しているため、心電図所見と心エコー所見の対比は、小児期心筋症のスクリーニング効率をあげるために極めて重要と考えられる。

本年度の健常ボランティア小児からのデータ収集は、倫理委員会承認とボランティア募集の時期の関係で、計 6 名（小 1 女子 3 名、中 1 男

子 2 名、高 1 男子 1 名）に留まったが、次年度において十分な例数を対象としたデータ収集ができる見込みを持っている。

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。

E. 結論

一大学病院における小児期心筋症例の後方視的検討において、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約 1/5 にみられることが判明した。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不可欠と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 1) Murakami T, Horigome H, Shiono J, Ishiodori T, Ban Y, Gomi S, Abe M. Prenatal Diagnosis of Congenital Absence of Aortic Valve: A Report of Two Cases with Different Outcomes and a Literature Review. **Fetal Diagn Ther.** 2015; 38(4):307-14. Epub 2014 Aug 22.
- 2) Sugano A, Ishizu T, Nakamura A, Kawamatsu N, Kato Y, Takahashi M, Kanemoto S, Seo Y, Horigome H, Hiramatsu Y, Aonuma K. Cardiac resynchronization

therapy in a patient with a failing systemic right ventricle. **Can J Cardiol.** 2015; 31(6):819.e5-7. Epub 2015 Jan 14.

- 3) Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. **Mod Rheumatol.** 2015 Nov 20:1-7. [Epub ahead of print]

[和文]

- 1) 神崎美玲、石踊 巧、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志. 乾癬様皮疹を合併した難治性川崎病の1例. **皮膚科の臨床** 2015; 57(8) 1303-08
- 2) 鈴木孝典、林 泰佑、小野 博、前野泰樹、堀米仁志、村島温子. 母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子. **日本小児循環器学会雑誌** 2015; 32(1) 19-25

2. 学会発表

[国際学会]

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Horigome H, Yoshiaki Kato, Lisheng Lin, Takeshi Inaba, Miho Takahashi, Yoshihiro Nozaki, Akihiro Nakamura, Ryo Sumazaki. In utero diagnosis and treatment of long QT syndrome -Literature review with a special reference to the usefulness of MCG. **Asian Symposium on Magnetocardiography** 2015, Daejeon, Korea, 2015/11/3

[国内学会]

- 1) 高尾 航、大原玲奈、眞弓みゆき、人見義郎、八木洋也、安部加奈子、永井優子、小畠真奈、堀米仁志、濱田洋実、吉川裕之. 洞性徐脈の評価に胎児心磁図が有用であった症例. 第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会、横浜、2015 年 4 月 11 日
- 2) 林 立申、堀米仁志、鈴木涼子、和田宏来、金井雄、岩本真理、吉永正夫、須磨崎 亮. 幼児の心血管危険因子に与える本人と保護者の生活習慣の影響. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015 年 4 月 18 日
- 3) 石川伸行、亀田有里、堀米仁志、加藤啓輔、中尾朋平、吉見 愛、村上 卓、塩野淳子、小池和俊、土田昌宏. 化学療法後小児がん患者の心エコーズベックルトラッキング法を用いた心機能評価. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015 年 4 月 19 日
- 4) 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、堀米仁志. 小児病院が関わる心疾患患者の妊娠の問題. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015 年 4 月 19 日
- 5) 林 立申、高橋実穂、森田篤志、永藤元道、野崎良寛、中村昭宏、加藤愛章、小関 剛、小倉 剛、小畠真奈、濱田洋実、堀米仁志. 胎児心磁図により出生前に徐脈・房室ブロック・QT 延長の合併を診断された 18 トリソミーの 1 例. 第 30 回日本生体磁気学会大会、旭川、2015 年 6 月 5 日
- 6) 原 モナミ、林 立申、今井綾子、星野雄介、野崎良寛、竹内秀輔、酒井愛子、石川伸行、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、須磨崎 亮. 心室頻拍を呈し、異なる治療戦略を選択した 4 新生児例. 第 109 回茨城小児科学会、つくば、2015 年 6 月 7 日
- 7) 青木真智子、吉永正夫、徳田正邦、宮崎あゆみ、濱島崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、久保俊英、立川俱子、原光彦、岩本真理、厚生労働科学研究『未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究』班. 小児生活習慣病検診における心血管危険因子値と本人・保護者の生活習慣との関係および

- DUALSCAN における内臓脂肪・皮下脂肪面積の年齢による検討. 第 26 回日本小児科医会総会フォーラム、大分、2015 年 6 月 13-14 日
- 8) 村上 卓、塩野淳子、石橋奈保子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂有希子、堀米仁志. 心房中隔欠損症・心房中隔欠損閉鎖術が小児の身体発育に及ぼす影響. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
- 9) 堀米仁志、中村昭宏、石津智子、野崎良寛、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、松原宗明、平松祐司. 成人先天性心疾患外来の現況と紹介患者の心肺運動負荷テストを含めた重症度評価. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
- 10) 堀米仁志、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本眞理、吉永正夫. 主成分分析と独立成分分析を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波の解析 — LQT1 と LQT3 における解析 —. 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
- 11) 松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、阿部正一、平松祐司. 心房細動を合併した成人先天性心疾患患者に対する Radial 手術の有用性. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
- 12) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 省略 4 誘導心電図による小児期早期再分極所見の検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 16 日
- 13) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志、平松祐司. 狭小肺動脈 PAI=100 で Fontan 手術を行った 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 16 日
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 指宿知子、松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、阿部正一、平松祐司. 高侵襲小児開心術後の非外科的持続性出血に対する第 VII 因子製剤の有効性. 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
- 17) 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、野崎良寛、中村昭宏、堀米仁志、松原宗明. 低形成中心肺動脈を有する肺動脈閉鎖、心室中隔欠損、主要体肺側副動脈に対する姑息的右室流出路形成を含めた肺血流の調整. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
- 18) 林 立申、堀米仁志、岩本眞理、宮崎あゆみ、徳田正邦、久保俊英、吉永正夫. 幼児の心血管危険因子値に与える本人、保護者の生活習慣の影響～全国調査～. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
- 19) 平松祐司、吉村幸浩、松原宗明、高橋実穂、加藤愛章、堀米仁志、阿部正一、寺田正次. Pulmonary cusp and annular extension technique による Fallot 四徴症根治術; 新術式導入後 4 年までの評価. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
- 20) 阿部正一、坂 有希子、野間美緒、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志、松原宗明、平松祐司. Kreutzer technique によるファロー四徴症、肺動脈弁欠損の治療. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
- 21) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志、平松祐司. 小児心臓手術後の ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation) の経験. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015 年 7 月 18 日
- 22) Yoshinaga M, Horigome H, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleeping and around wake-up periods in school-aged patients with long QT syndrome and age-matched healthy controls. 第 30

- 回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015年7月29日
- 23) 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
- 24) 吉永正夫、宮崎あゆみ、青木真智子、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川俱子、郡山暢之、原 光彦、岩本眞理. 小学生の心血管危険因子値の基準値に関する検討. 第6回日本肥満学会、名古屋、2015年10月3日
- 25) 青木真智子、吉永正夫、宮崎あゆみ、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川俱子、郡山暢之、原 光彦、岩本眞理. 行動療法（生活習慣改善）による小学生の肥満治療の介入試験成績. 第6回日本肥満学会、名古屋、2015年10月3日
- 26) 吉永正夫、宮崎あゆみ、青木真智子、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川俱子、郡山暢之、原 光彦、岩本眞理. 幼児、小・中学生の心血管危険因子値に与える本人、保護者の生活習慣の影響. 第6回日本肥満学会、名古屋、2015年10月3日
- 27) 宮崎あゆみ、吉永正夫、高橋秀人、青木真智子、濱島 崇、長嶋正實、堀米仁志、篠宮正樹、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、岩本眞理、原 光彦、緒方裕光、郡山暢之、立川俱子、厚生労働省「未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究」班. Latent class growth model による小児期肥満出現時期の検討. 第6回日本肥満学会、名古屋、2015年10月3日
- 28) 石川伸行、塩野淳子、村上 卓、堀米仁志. 血球貪食症候群を合併した川崎病の3例. 第35回日本川崎病学会・学術集会、鹿児島、2015年10月9日
- 29) 石川伸行、塩野淳子、塙 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
- 30) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. KCNJ2 遺伝子変異による Andersen-Tawil 症候群に対する Flecainide, Nadolol 併用療法の効果. 第20回日本小児心電学会学術集会、静岡、2015年11月28日
- 31) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、白石 公、坂口平馬、上田恵子、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈薬投与の臨床試験一副作用報告（第2報）一. 第22回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016年2月19日
- 32) 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、石川伸行、雪竹義也、藤木 豊. 予後不良な染色体異常の出生前診断が在宅医療移行に及ぼす影響. 第22回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016年2月20日

G. 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

分担研究者 住友 直方
所 属 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科

研究要旨

【背景】肥大型心筋症（HCM）は学校管理下突然死の主要な原因の一つであるが、救急蘇生による救命例が報告され始め、予後が改善している可能性が予想される。【対象と方法】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。【結果】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。【結論】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。

A. 研究目的

わが国では 2004 年 7 月に非医療従事者による自動体外式除細動器（AED）の使用が認められて以降、学校を含めた公共施設への設置が急速に進んでいる。近年は、学校管理下での AED 使用の報告がみられてきた。今回、学校管理下における HCM の心事故の検討を行い、近年の救命措置の普及が、その病歴にどのように影響しているか調査した¹⁾。

B. 研究方法

対象は、2004 年から 2011 年に日本スポーツ振興センターが管轄する学校災害共済給付制度に報告された、小・中・高等学校、幼稚園および保育所の学校管理下での健康被害事例である。学校管理下の時間帯としては、学校教育を受けるために登校してから下校し終わるまでであるが、林間学校、臨海学校、修学旅行、部活動、定時制、通信制高校の教育施設内で起こった事

故なども含まれる²⁾。このうち、死亡事例の中から心臓系突然死に分類された事例は 218 例あり、その報告資料の内容から HCM が原因で突然死したと判断される事例（以下、「死亡例」とする）を抽出した。さらに、心臓系突然死を除いた全ての事例（年間約 200 万事例）から、「心停止」、「AED」、「除細動」、「心筋症」によりキーワード検索を行って該当した 140 例を分析することにより、HCM を原因とする心停止からの蘇生成功例（以下「生存例」とする）を抽出した。「死亡例」と「生存例」の 2 群について、男女比、学校種、発症前診断の有無、AED 装着の有無に加え、運動の有無・種類など発症時の状況を比較した。突然死の定義については、世界保健機構（WHO）の定義である「発症から 24 時間以内の予期せぬ内因（病）死」に加え、その状況から意識不明などのまま発症後数日から数か月の期間を経て死亡した例を含めた²⁾。この制度の加入率は全国生徒の 97%で

あり、実数調査として評価した。

(倫理面への配慮)

日本体育スポーツセンターのデータからの引用であり、個人名、その他の引用はなく、倫理的問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. 「死亡例」と「生存例」の推移

調査期間中の心臓系突然死 218 例のうち、HCM による「死亡例」は 29 例 (13.3%) であった。一方、キーワード検索該当の 140 例のうち、HCM による心停止後の「生存例」は 15 例であった。これらの患者の予後を図 1 に示す。

「生存例」は 2006 年までは報告がなく、2007 年 1 例、2008 年 6 例、2009 年 2 例、2010 年 4 例、2011 年 2 例であった。

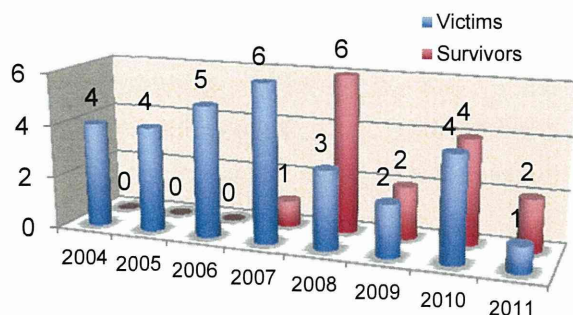


図 1 HCM 患者の予後

「突然死及び心肺蘇生例」44 例のうち、2004 年および 2005 年に AED の装着の報告はなく、2006 年以降の「突然死及び心肺蘇生例」36 例中 AED の装着が確認されたのは 21 例中 14 例 (67%) で、1 例は ICD の作動による救命例であった。

2. 性別

生存例 29 例と死亡例 15 例で性別を比較した。生存例では男：女＝24：5、死亡例では男：女＝10：5 で死亡例に男児が多い傾向があったが、有意差は認めなかった ($p=0.22$) (図 2)。

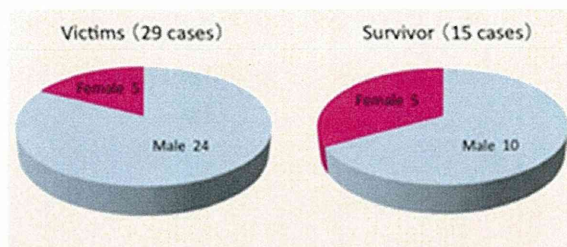


図 2 死亡例、生存例の男女比

3. 学校種別

死亡例 29 例のうち、保育園・幼稚園 1 例、小学校 3 例、中学校 10 例、高等学校 15 例であったが、生存例 15 例中、中学校 8 例、高等学校 7 例で、小学校以下の学校種では生存例がいなかった (図 3)。

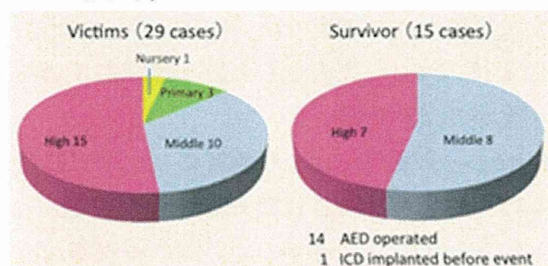


図 3 死亡例と生存例の学校種別頻度

4. 心事故前の管理

死亡例では 29 例中 14 例が HCM と診断されて管理されていたが、生存例 15 例中 3 例しか HCM と診断されていなかった ($p=0.06$) (図 4)。また HCM と診断された 17 例は運動制限を受けていたが、心事故を発生していた。

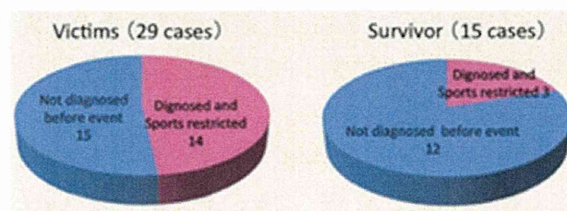


図 4 心事故発生前の管理

5. 心事故発生時の状況

死亡例 29 例中、運動中 16 例、休み時間 6 例、登校・帰宅中 5 例、着席中 1 例、睡眠中 1 例であったが、生存例 15 例中、運動中 14 例、休み時間 1 例であり、生存例では運動中に心事故が

おこり AED で救命された例が多かった(図 5)。

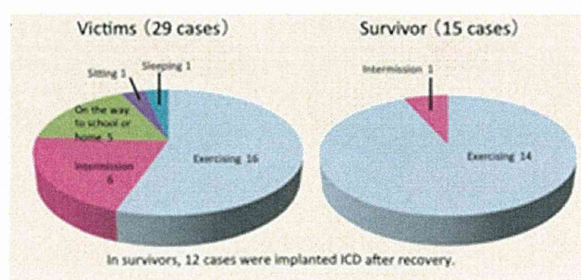


図 5 心事故発生時の状況

D. 考察

HCM は若年者の突然死の原因として最も多いものであり、若年者の突然死を予防する際に重要な疾患である³⁻⁵⁾。2002 年にわが国で行われた大規模な疫学調査では、HCM の年間死亡率は 2.8% であり、死因としては不整脈が 31.9%、心不全が 21.3% であった³⁻⁶⁾。

Maron らの報告では、若年者のスポーツに関連した突然死の原因として HCM は最多で、26.4% であった⁷⁾。近年のわが国の報告では、若年者の病院外の心停止 58 例のうち、HCM は 8 例であり、そのうち学校での心停止が 6 例、運動中または運動後が 4 例であった⁸⁾。

今回の研究では、学校管理下における心臓系突然死事例総数 218 例中、HCM による「死亡例」は 29 例 (13.3%) で、以前よりもやや突然死の中での比率は減少している可能性がある。また、「死亡例」、「生存例」とともに HCM が原因の心事故は男児に多く、発症状況は運動中が最多であり、学校種では、「死亡例」、「生存例」とともに高校生が最も多かった。

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。

E. 結論

HCM は若年者の心臓系突然死の主因となるが、非医療従事者による AED の使用が認められて以降、学校管理下における心停止が救命されるようになってきた。心臓系突然死の予防のために、適切な心電図学的抽出基準の策定が必要と考えられた。

文献

1. 阿部百合子、鮎沢 衛、加藤雅崇、渡邊拓史、趙 麻美、小森暁子、大熊洋美、市川理恵、神山 浩、住友直方、伊東三吾、高橋昌里：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* 31(5): 240–245, 2015
2. 鮎沢 衛、伊東三吾、岡田和夫、ほか：学校における突然死予防必携 (改訂版). 第 2 版, 1 刷, 東京, 独立行政法人日本スポーツ振興センター, 2011
3. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy: A common cause of sudden death in the young competitive athlete. *Eur Heart J* 1983; 4 Suppl F:135–144
4. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, et al: Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 29: 1636–1643
5. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al: Incidence of cardiovascular sudden death in Minnesota high school athletes. *Heart Rhythm* 2013; 10: 374–377
6. Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al: Epidemiology and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: Results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66: 323–336
7. Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J*

Med 2003; 349: 1064–1075

8. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al: Circumstances and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in elementary and middle school students in the era of public-access debrillation. *Circ J* 2014; 78: 701-707

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J Arrhythm* 21; (in press), 2016
- 2) Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in children, *Circ J*, 80(3); 598-600, 2016
- 3) Kojima T, Yasuhara J, Kumamoto T, Shimizu H, Yoshida S, Kobayashi T, Sumitomo N. Usefulness of the Red Blood Cell Distribution Width to Predict Heart Failure in Patients with a Fontan Circulation, *Am J Cardiol*. 2015; 116(6):965-8
- 4) Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol*. 2015; 190:393-402.
- 5) 阿部百合子、鮎沢 衛、加藤雅崇、渡邊拓史、趙 麻美、小森暁子、大熊洋美、市川理恵、神山 浩、住友直方、伊東三吾、高橋昌里：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* 31(5): 240-245, 2015
- 6) Sumitomo N: E1784K Mutation in SCN5A and Overlap Syndrome, *Circ J*, 78(8): 1839-1840, 2014
- 7) Sumitomo N: Device therapy in Children and Patients with Congenital Heart disease, *J Arrhythmia*, 30(6) 428-432, 2014
- 8) Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe, I Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium Channelopathy Underlying Familial Sick Sinus Syndrome with Early Onset and Predominantly Male Characteristics. *Circ Arrhythm*

Electrophysiol. 7(3):511-7, 2014

- 9) 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*. 78(7): 1710 - 1716, 2014
- 10) 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*. 78:701-7, 2014
- 11) Abe Y, Sumitomo N, Okuma H, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Miyashita M, Kamiyama H, Ayusawa M, Watanabe, M Joo K, Makita N, Horie M: Successful Control of Life Threatening Polymorphic Ventricular Tachycardias by Radiofrequency Catheter Ablation in an Infant. *Heart Vessels*. 29:422-6. 2014

2. 学会発表

- 1) 住友直方: 特別講演「小児における遺伝性不整脈」、第 23 回 近畿不整脈フォーラム、大阪、2014.7.19
- 2) 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
- 3) 住友直方: 器質的心室頻拍（先天性心疾患）日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋期大会 2013、カテーテルアブレーション研修セミナー、新潟、2014.10.11
- 4) 住友直方: 学校健診で注意すべき心電図異常、第 8 回城北不整脈フォーラム、東京、2014.10.24
- 5) 住友直方: カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT） update、第 7 回お茶の水ハートリズム研究会、東京、2014.10.25
- 6) Sumitomo N: Invited Lecture, Ablation of Pediatric Idiopathic Ventricular Tachyarrhythmia, Pediatric Ablation: tips and tricks, 7th Asian Pacific Heart

- Rhythm Society 2014, New Delhi, India, 2014.10.30
- 7) 住友直方：ランチョンセミナー「小児・若年者の遺伝性不整脈」第159回日本循環器学会東北地方会、仙台、2014.12.6
- 8) 住友直方：特別講演「学校健診と小児の不整脈」、第158回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2014.12.7
- 9) 住友直方：特別講演「小児・若年者の致死性不整脈」、北区医師会学術講演会、東京、2015.1.27
- 10) 住友直方：特別講演「小児不整脈治療の進歩」、第3回神奈川小児疾患カンファレンス、横浜、2015.1.28
- 11) 住友直方：特別講演「小児の遺伝性不整脈-最近の話題を含めて-」、Arrhythmia Expert Seminar、名古屋、2015.2.13
- 12) 住友直方：特別講演「小児不整脈に対するカテーテルアブレーション」、第121回成育医療センターカンファレンス、日高、2015.3.2
- 13) 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
- 14) 住友直方：遺伝性不整脈、ACHD 診療 basic course, 診療の state of art、第12回成人先天性心疾患セミナー、東京、2015.6.28
- 15) Sumitomo N：Current topics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, JHRS & JSE 2015, Tokyo, 2015.7.30
- 16) 住友直方：小児の遺伝性不整脈、第15回九州・沖縄小児救急医学研究会、宮崎、2015.8.8
- 17) 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
- 18) 住友直方：小児の遺伝性不整脈、第19回福島県小児循環器研究会、福島、2015.10.10
- 19) 住友直方：器質的心室頻拍（先天性心疾患）、日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋期大会2015、カテーテルアブレーション研修セミナー、福島、2015.10.17
- 20) Sumitomo N：Invited Lecture; Re-synchronization therapy in pediatric cardiology, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.19
- 21) Sumitomo N：Invited Lecture; Experience and prophylaxis recommendations of palivizumab in Japan, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.20
- 22) 住友直方：特別講演；小児不整脈の進歩、第3回 日立の医療を考える会、日立、2015.10.28
- 23) Sumitomo N：Invited Lecture; Challenges of LQTS in children, In Genetics 7: Latest in the Clinical and Genetic Aspects of congenital LQTS, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.21
- 24) Sumitomo N：Invited Lecture; Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device? In Paeds 9: Paediatric EP Matters for Judgement, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
- 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) 住友直方：特別講演、遺伝性不整脈、ICD 友の会・講演会、東京、2015.12.5
- 27) 住友直方：特別講演；小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、久喜、2016.2.15
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 神山 浩、鮎沢衛、唐澤賢祐、加藤雅崇、渡邊拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、阿部修、住友直方、高橋昌里：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
- 31) 住友直方：学術諮問委員会提言シンポジウム、テーマ：遺伝性不整脈の治療戦略、「小児科領域の遺

- 伝性不整脈に対する薬物療法」、第 31 回日本心電学会、第 29 回日本不整脈学会、東京、2014.7.23
- 32) Sumitomo N: Symposium 12 Recent Topics of Inherited Arrhythmias, Progressive Cardiac Conduction Defect in Children, 29th Japanese Heart Rhythm Society & 31st Japanese Society of Electrcardiology, Tokyo, 2014.7.25
- 33) 住友直方: How to use cryoablation for children、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
- 34) 住友直方: 小児の不整脈に対するデバイス治療の現状と問題点、JHRS & JCE 2015、東京、2015.7.31
- 35) 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
- 36) 住友直方: 日本小児循環器学会ジョイントシンポジウム、市民による除細動の時代の児童生徒、若年成人の心臓性突然死対策、不整脈からみた小児突然死、第 63 回日本心臓病学会、横浜、2015.9.18
- 37) 住友直方: 遺伝性不整脈と先天性心疾患、先天性心疾患-突然死予防のための up-date-、第 8 回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016.2.6
- 38) 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、佐藤誠一、住友直方、白石裕比湖: SIDS に関する 1 ヶ月健診時と 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
- 39) 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙 麻未、渡邊拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、神山 浩、鮎沢衛、高橋昌里: QT 延長症候群における当院での管理、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
- 40) 阿部百合子、鮎沢衛、加藤雅崇、渡邊拓史、趙 麻未、小森暁子、大熊洋美、市川理恵、神山 浩、住友直方、伊東三吾: 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
- 41) 堀米仁志、林立申、加藤愛章、高橋美穂、中村昭宏、後藤浩子、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、田内宣生: 胎児・新生児期に発症する先天性 QT 延長症候群 3 型の遺伝子型と臨床症状の関連および治療と予後、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
- 42) 加藤雅崇、鮎沢衛、渡邊拓史、趙 麻未、小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、神山 浩、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
- 43) 趙 麻未、住友直方、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、鮎沢衛: 心房中隔欠損術後、心室性期外収縮に伴う心不全を発症し、カテーテルアブレーションにより改善した幼児例、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.5
- 44) 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
- 45) 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙麻未、渡辺拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、福原淳示、松村昌治、神山浩、鮎沢衛、高橋昌里: QT 延長症候群の管理についての検討、第 18 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2014.9.13
- 46) 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、宇野吉雅、枘岡 歩、鈴木孝明: 先天性心疾患術後の頻拍発作に対する III 群薬の効用について、第 18 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2014.9.13
- 47) Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi T, Yasuhara J, Kojima T, Shimizu H, Yoshida S: The case of 32years old who implanted stents for occluded iliofemoral vein in purpose of catheter ablation, 2014.9.23
- 48) 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

- 49) 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
- 50) 熊本 崇、住友直方、小林俊樹、葭葉茂樹、安原潤、小島拓朗、清水寛之: Glenn 術後の両側大腿静脈閉塞に対し、右腸骨静脈にステント留置術を行い、アブレーションに成功した心房粗動の一例、第 45 回埼玉不整脈ペーシング研究会、さいたま市、2014.11.22
- 51) 安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、小柳喬幸、山岸敬幸: 無脾症候群、二重房室結節に合併した心房頻拍に対し、緊急カテーテルアブレーションを行なった 1 例、第 26 回アブレーション関連秋季大会、新潟、2014.10.10
- 52) 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、岡 健介: 左側自由壁に存在する slow conducting 副伝導路による房室回帰頻拍を認めた乳児例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.28
- 53) 小野晋、渡邊友博、新津麻子、金基成、西澤崇、柳貞光、上田秀明、住友直方: 副伝導路の焼灼に失敗したが、頻拍のコントロールが可能であった Ebstein 奇形の 1 例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
- 54) 趙 麻未、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、高橋昌里、住友直方: アミオダロンによる肝機能障害のため心室頻拍抑制に難渋した急性心筋炎の乳児例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
- 55) 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
- 56) 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、岡 健介、片岡功一: 左室自由壁副伝導路を介する permanent form of junctional reciprocating tachycardia (PJRT) の乳児例、第 27 回臨床不整脈研究会、東京、2015.1.10
- 57) 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹: 乳児 Permanent form of junctional reciprocating tachycardia (PJRT) の一例、第 159 回日本小児科学会埼玉地方会、大宮、2015.2.14
- 58) Lieve KV, Verhagen JM, van der Werf C, van den Heuvel F, Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Crijns HJ, A. Blank C, Wiesveld AC, Blom NA, Sumitomo N, de Graaf-van de Laar I, Wilde AA: Linking the heart and the brain: Neuropsychiatric abnormalities in patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15
- 59) van der Werf C, Lieve KV, Viskin S, Kannankeril PJ, Takeshi A, Sacher F, Shimizu W, Sumitomo N, Willems AR, van der Veen MJ, Krahn AD, Leenhardt A, Wilde AA: Five-year follow-up of patients receiving flecainide for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15
- 60) Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu M: Triggers of cardiac events in RYR2 positive CPVT patients before and after optimal medical treatment. Importance of exercise restriction and avoidance of emotional stress especially in younger patient. Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.14
- 61) Sumitomo N, Kumamoto T, Yasuhara J, Shimizu H, Kojima T, Yoshida S, Kobayashi T, Cho A, Komori A, Kato M, Watanabe H, Okuma H, Abe Y, Chinen S, Kamiyama H, Ayusawa M: Characteristics of pediatric Brugada Syndrome, Association for European Pediatric Congenital Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.20
- 62) 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

- 63) 熊本 崇、住友直方、安原潤、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、栢岡 歩、宇野吉雅、鈴木孝明：Partial anomalous pulmonary venous connection(PAPVC)修復術；Williams 法後の一過性洞機能低下についての検討、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
- 64) 堀米仁志、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本眞理、吉永正夫：主成分分析と独立成分分析を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波の解析 — LQT1 と LQT3 における解析 —、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
- 65) 倉岡彩子、牛ノ濱大也、井福俊充、中村 真、佐川浩一、石川司朗、住友直方、大野聖子、堀江 稔：カテコラミン感受性多形性心室頻拍 CPVT に対する当院での治療経験、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
- 66) 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対する Amiodarone の使用経験、第 20 回アミオダロン研究会、東京、2015.10.3
- 67) Kumamoto T, Sumitomo N, Yasuhara J, Kojima T, Shimizu H, Yoshiba S, Kobayashi T, Uno Y, Masuoka A, Suzuki T: Acute effect of amiodarone and nifekarant to control of tachyarrhythmias in children with post surgical congenital heart disease, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
- 68) Kumamoto T, Sumitomo N, Chou A, Yasuhara J, Kojima T, Shimizu H, Yoshiba S, Kobayashi T, Uno Y, Masuoka A, Suzuki T: How to prevent sinus node dysfunction after PAPVC repair: Investigation after Williams procedure, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
- 69) 趙 麻未、安原 潤、熊本崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：2：1 房室ブロックを呈した先天性 QT 延長症候群の新生児例、第 47 回埼玉不整脈ペーシング研究会、埼玉、2015.12.12

G. 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 |

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

研究分担者 市田 露子¹⁾

研究協力者 廣野 恵一²⁾

所 属 ¹⁾富山大学大学院 医学薬学研究部（医学）小児科学教室

²⁾富山大学附属病院小児科

研究要旨

【目的】心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、難治性心不全や突然死の原因となる疾患であるが病態は明らかにされていない。本研究では次世代シーケンサーを用いて心筋緻密化障害の臨床遺伝学的検討を行った。【対象と方法】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。【結果】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 細胞の樹立し、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。【結論】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。

A. 研究目的

心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、難治性心不全や突然死の原因となる疾患である。2006 年の AHA 分類でも遺伝的要素の強い primary cardiomyopathy として分類されている。典型例は新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患である。

我々は、本邦で初めて心筋緻密化障害の症例を報告し（市田露子、他。日本小児科学会雑誌 1996）、さらに全国調査を行い、その臨床像が心不全、不整脈や塞栓症など極めて多彩であることを報告した（Ichida, et al. Am J Coll Cardiol, 1999）。また、心筋緻密化障害には遺伝的多様性があり、その発症には、Barth 症候群に見られ

る G4.5 (TAZ) 遺伝子の他（Ichida, et al. Mol Genet Metab, 2002）、Dystrobrevin 遺伝子 (DTNA) 変異（Ichida, et al. Circulation, 2001）、や細胞骨格蛋白関連遺伝子である cypher/ZASP (LDB3) など数多くの遺伝子が関与していることを明らかにした（Ichida, et al. Mol Genet Metab, 2002）。しかしながら、これらの既知の遺伝子異常が認められる例は、10%未満に過ぎず、他の未知の遺伝子が原因となっている可能性が高い（Ichida, Circ J, 2009）。

正常では、胎生期において、心室壁の発達は 2 層の心筋細胞層から始まり、続いて心内膜面から肉柱構造が形成されていく。ヒト胎生 8 週では、両心室が形成され心収縮力が増し、これに応じて肉柱層の緻密化が進む。同時に心外膜