

本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

研究分担者 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

【目的】拡張型心筋症（DCM）は左室の拡張と収縮不全を病態とする予後不良の疾患である。小児期心筋症のなかでは肥大型心筋症、左室心筋緻密化障害とともに頻度が高く、その早期診断と治療介入は重要であるが、本邦における発生頻度、治療の現状、予後については十分に解明されていない。また、診断基準も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、心電図所見との対比データの作成が求められている。【対象と方法】全国 18 施設に調査票を配布し、診断時 20 歳未満の DCM のデータを収集した。調査項目は初診時年齢、診断の契機、家族歴、症状、検査所見、薬物治療、非薬物治療、予後等であった。（ただし、心電図所見、心エコー所見については平成 29 年度にかけて現在調査進行中である。）【結果】8 施設からの 66 例（男 38 例、女 28 例）が登録された。初診時の年齢は新生児～15 歳 11 か月。乳児（1 歳未満）が 19 例で最も多く、続いて 1 歳児が 10 例で、0～2 歳児が 35 例（54%）を占めた。診断の契機は心筋症関連症状が 35 例、筋疾患でのスクリーニングが 8 例、学校心臓検診が 7 例で、心筋症または突然死の家族歴があったのは約 20% であった。薬物療法はβブロッカー（特にカルベジロール）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジゴキシンを中心にほとんどの症例で行われていたが、デバイス治療は少なく、中央値約 2 年のフォロー期間に約 5 例が死亡、2 例が心臓移植を受けていた。【結論】小児期 DCM は乳児期から 2 歳までに心筋症関連症状で診断されることが多く、心不全を呈して予後不良な症例が多かった。小児期心エコー指標の標準値を作成し、早期診断と予後予測に基づいて早期介入することが重要と考えられた。

A. 研究目的

拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy, DCM）は左室の内腔拡大と収縮機能障害で特徴付けられ、心不全、不整脈、突然死等を呈する予後不良の疾患である。小児期心臓移植の対象となる疾患としても重要である。病因はサルコメア、サルコレンマの異常、心筋炎後、全身の神経筋疾患、先天性代謝異常、ミトコンドリア病、家族性など多岐にわたるが、およそ 2/3 は原因不明で特発性とされている。

小児期 DCM は胸痛、動悸、息切れ、失神、

心雑音、心不全症状などを契機に診断されることが多いが、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ある。しかし、本邦における小児期 DCM の実態は十分に把握されているとは言えない。また、心電図と心エコー所見による診断基準も十分確立していないため、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、成人における診断基準を満たさなかつ

たため正常範囲とされ、心不全が進行したり、心停止を起こした例が発生している。

本研究では、第一段階として、全国の主要医療施設を対象として20歳未満の小児期DCM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、同疾患の年齢分布、診断の契機、臨床像、心筋症や突然死の家族歴の有無、薬物治療・非薬物治療の状況、予後と死亡例について把握することを目的とした。（心電図、心エコー所見については現在、二次調査として進行中である。）

B. 研究方法

1. 拡張型心筋症患者のデータ収集

研究に参加する全国18施設に調査票を配布し、診断時20歳未満のDCMのデータを収集した。調査票に記載する項目は下記の通りである。

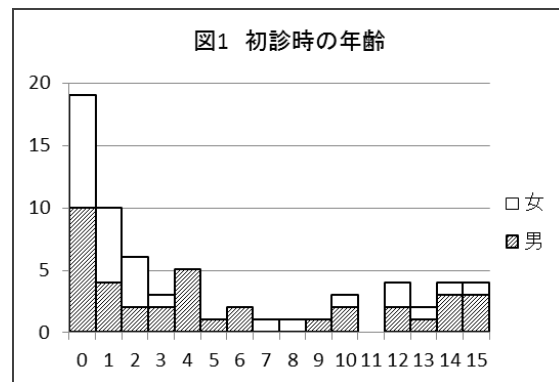
- 1) 施設内番号、生年月、診断年月、最終受診日、発見の契機
- 2) 家族歴（心筋症、突然死の家族歴）
- 3) 症状の有無と内容、治療の有無と内容、予後
- 4) 遺伝学的検査の有無と結果
- 5) 初診時、小学1年、中学1年、高校1年時の身長、体重、心拍数、血圧
- 6) 安静時心電図所見（初診時、小学1年、中学1年、高校1年時）
- 7) 心エコー検査所見（初診時、小学1年、中学1年、高校1年時）：心筋厚（心室中隔、左室後壁、心尖部、右室壁）、心筋重量、左室拡張末期/収縮末期径、左室収縮能（駆出率/短縮率）、拡張能（左室・右室流入血流速度、E波減速時間）、僧帽弁輪移動速度、肺静脈血流波形、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。
- 8) 薬物療法の内容
- 9) 非薬物療法の有無と内容
- 10) 予後

（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。

C. 研究結果

DCMとして登録され、次項に述べる項目の解析ができたのは8施設からの66例（男38例、女28例）であった。初診時の年齢は0.0歳～15歳11か月。年齢分布を図1に示した。乳児（1歳未満）19例で最も多く、続いて1歳児が10例で、0～2歳児が35例（54%）を占めた。

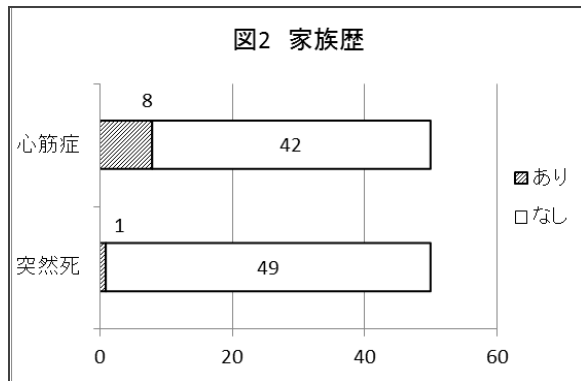


合併症：DCMの基礎疾患としては、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（4例）、先天性筋線維タイプ不均衡症候群（3例）、ベッカー型筋ジストロフィー（1例）、先天性ミオパチー（1例）、カルニチン欠乏症（1例）等、不整脈としては、完全（高度）房室ブロック（3例）、心室頻拍（2例）、WPW症候群・上室頻拍（3例）等であった。

診断の契機は、心不全、不整脈、心雑音などを含めた心筋症関連症状が35例、筋疾患でのスクリーニングが8例、学校心臓検診が7例であった。

家族歴について記載があったのは50例で、心筋症の家族歴があったのが8例、突然死の家族歴があったのは1例であった（図2）。遺伝子検

査が施行された症例は2例のみであった。

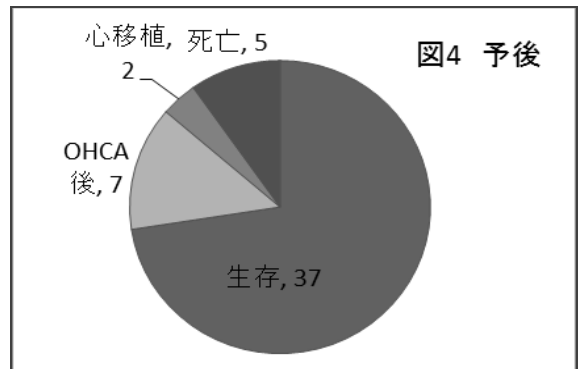
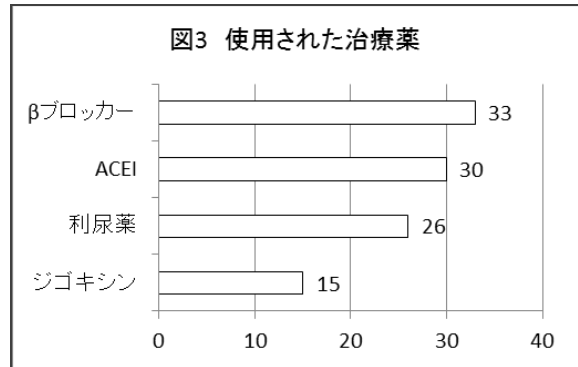


薬物治療について記載があったのは48例で、主に使用されていた薬剤は多い順にβブロッカー33例、アンジオテンシン変換酵素阻害薬30例、利尿薬（フロセミド、スピロノラクトン）26例、ジゴキシシン15例であった（図3）。それ以外に用いられていたものは、PDEIII阻害薬（ピモペンダン、オルプリノン）、ドパミン、カルペリチド（ハンブ）、ユビデカレノン（ノイキノン）、イソソルビド、抗不整脈薬（ベプリジル、アミオダロン）、抗凝固薬等であった。

非薬物療法としては、血漿交換2例、人工換気3例、ペースメーカー植込み術（PMI）2例、心臓再同期療法（CRT）3例、左室補助人工心臓（LVAD）1例であった。2例が心臓移植を受

けた。

予後を図4に示した。0か月～19年11か月（中央値1年11か月）のフォローアップ期間で、5例が死亡、2例が心臓移植を受けていた。



<死亡例> 5例

	診断	性別	初診時年齢	死亡時年齢	死因
1	DCM、デュシェンヌ型筋ジストロフィー	男	14歳8か月	16歳11か月	心不全
2	DCM、心室頻拍	男	14歳7か月	19歳2か月	心不全
3	DCM	男	2歳6か月	22歳5か月	交通事故（心室細動）
4	DCM、先天筋線維タイプ不均等症候群	女	3歳5か月	3歳7か月	心不全
5	DCM、完全房室ブロック	男	0日	3歳6か月	心不全

<拡張型心筋症の心電図、心エコー検査所見>
現在、後方視的に調査中であり、次年度にまとめることとなった。

D. 考察

本研究班では小児期心筋症の全タイプを対象としてデータを収集しているが、症例数は肥大

型心筋症（HCM）（33%）、左室心筋緻密化障害（LVNC）（33%）、拡張型心筋症（DCM）（25%）の3者が多く、拘束型心筋症、催不整脈性右室心筋症の頻度は低かった。そのなかでDCMは診断時年齢が低く、乳児期が最多、続いて1歳児で、0～2歳児が過半数を占めるという特徴があった。このことは、診断の契機は心不全症状

が多く、無症状で学校心臓検診において診断される症例が少なく約 10%に留まっていることと関係している。この点は HCM と対照的であった。

小児の DCM では左室拡大や収縮機能障害が経過とともに改善し、正常化する症例が 20～30%あることが知られている。それは年齢が若い例や初期の左室拡張末期径や短縮率・駆出率の Z-score が良好な症例に多いとされている

(Everitt MD, et al: J Am Coll Cardiol 2014)。本研究における DCM 症例の年齢分布が 0～2 歳に多いことを考えると、このことは患者の管理上重要である。一方で、小児期 DCM の生命予後不良因子には新生児期および 5 歳以上の発症、家族性筋症、初期の左室短縮率 Z-score 低値は予後不良因子とされている (Alexander PAM, et al: Circulation 2013)。以上のことから、今後、左室拡張末期径や収縮機能の年齢別正常値を確立していくことが重要と考えられる。

DCM の原因、合併症は神経筋疾患を除けば頻度は低く、多くの登録例は特発性であった。筋症の家族歴も 16%に留まり、遺伝子検査が行われた症例も HCM に比べると非常に低かった。しかし、家族性 DCM は予後不良因子の一つであること、家系構成員のスクリーニングによって早期治療介入の可能性が広がることを考えると、心電図検査、遺伝子検査を含めた積極的な家系調査が望まれる。

薬物治療で主に使用されていたのは β ブロッカー (特にカルベジロール)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 30 例、利尿薬、ジゴキシンであり、多くの症例で複数の薬剤が使用されていた。一方、PMI、CRT、LVAD、心臓移植など非薬物療法の症例数は少なかった。後方視的検討で症例数も少ないため、これらの治療の生命予後改善効果は不明であるが、今後、症例を蓄積が待たれる。

本研究班では、健常ボランティア小児からのデータ収集を含め、心電図と心エコー所見の対比も重要な目的の一つに設定している。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。また、DCM の早期診断、早期介入には小児期の年齢や体格に応じた心エコー計測値の標準値確立が必須である。前述のように、初期の心エコー計測値は DCM の正常化または悪化の予測にも有用な可能性がある。これらのデータ収集は現在進行中である。

E. 結論

小児期 DCM 症例の後方視的検討において、初診時年齢は 0～2 歳が多く、筋症関連症状を契機に診断されていることが判明した。多くの症例で多剤抗心不全療法が行われているが、中央値約 2 年のフォロー期間に約 10%が心不全で死亡または心臓移植を受けていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 1) Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, (他 19 名), [Horigome H](#), (他 3 名). Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochemistry and Biophysics Reports**. In Press.
- 2) Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takechi F, Tateno S, [Horigome H](#), Aonuma K. Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. **Int J Cardiol**. 2017; 234 69-75. Epub 2017.
- 3) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 11 名), [Horigome H](#), Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm**. Epub 2017.
- 4) Sumitomo N, [Horigome H](#), Miura M, et al; Heartful Investigators. Study design for control of HEART rate in infant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. **J Cardiol**. Epub 2017.

- 5) Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr.** 2016; 175(12): 1921-1926. Epub 2016.
- 6) Horigome H. Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. **Cir J.** 2016; 80(5):1110-1112. Epub 2016.

[和文]

- 1) 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、他. 胎児心エコー所見をもとに早期娩出し救命できたハイリスク仙尾部奇形腫の胎児例. **日本小児循環器学会雑誌** 2016; 32(4) 328-334
- 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** 2016; 32(1) 19-25

2. 学会発表

[国際学会]

- 1) Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 2) Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 3) Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 4) Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他 7 名), Horigome H, (他 4 名). Flecainide suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/29
- 5) Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, Horigome H, et al. Electrocardiographic (ECG)

screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/27

- 6) Horigome H. Clinical characteristics and genetic background of congenital Long-QT syndrome diagnosed pre- and postnatally. 2nd Munich Symposium on Fetal Cardiology, Munich, 2016/7/23
- 7) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Takahashi-Igari M, Horigome H. Combination Therapy of Flecainide and Nadolol in Andersen Tawil Syndrome Type 1. **Heart Rhythm** 2016, San Francisco, 2016/5/4

[国内学会]

- 1) 堀米仁志. 日本循環器学会 委員会セッション (ガイドライン委員会) ガイドライン解説 3 : 2014 2015 年度活動ガイドライン作成班解説講演 学校心臓検診のガイドライン (日本循環器学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン) 「右左短絡性心疾患の管理」. 第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月 18 日
- 2) 堀米仁志. シンポジウム 9 (A) 心臓突然死の遺伝的背景「Genetic Background of Congenital Long QT Syndrome Diagnosed in Infancy and Comparison of Their Gene Mutations with Those in SIDS」. 第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月 18 日
- 3) 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、(他 4 名). 心室中隔欠損を介した特殊な circular shunt が示唆された Ebstein 奇形の胎児診断例. 第 23 回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2017 年 3 月 3 日
- 4) 大内香里、加藤愛章、野崎良寛、(他 4 名)、堀米仁志. Treprostinil 持続皮下注療法を導入した特発性肺動脈性肺高血圧の男児例. 第 23 回日本小児肺循環研究会、東京、2017 年 2 月 4 日
- 5) 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、他. Fontan 術後の無脾症、右室型単心室不全に対する心臓再同期療法導入の検討. 第 19 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、三重、2017 年 1 月 14 日
- 6) 林 立申、高橋実穂、石川伸行、(他 5 名)、堀米仁志. 中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の長

- 期予後. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、東京、2016 年 10 月 8 日
- 7) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、(他 9 名)、胎児不整脈治療班. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 副作用報告 (第 2 報). 第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会、富山、2016 年 7 月 16 日
- 8) 吉永正夫、堀米仁志、住友直方、他. 新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児期肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 8 日
- 9) 村上 卓、塩野淳子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂 有希子、堀米仁志. 動脈管、主要体肺側副動脈の両者を伴わない肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症、22q.11.2 欠失の 2 例. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 8 日
- 10) 堀米仁志. 『学校心臓検診のガイドライン』の解説: 先天性心疾患の管理基準. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 7 日
- 11) 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、坂 有希子、野間美緒、阿部正一、堀米仁志. フォンタン手術適応疾患患者における心臓以外の手術. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 7 日
- 12) 高橋実穂、加藤愛章、野崎良寛、林 立申、中村昭宏、堀米仁志. ハイリスク新生児における臍帯静脈アプローチによるバルーン心房中隔裂開術 (BAS) および static BAS. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 7 日
- 13) 石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、鬼澤裕太郎、齊藤久子、今井博則、加藤愛章、堀米仁志. 気道感染症後に遷延する低酸素血症を契機に診断された左上大静脈遺残左房開口の 1 歳女児. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 7 日
- 14) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聰、川滝元良、堀米仁志、(他 10 名). 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験—副作用報告 (第 2 報)—. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 7 日
- 15) 松原宗明、石井知子、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、阿部正一、平松祐司. 小児開心術後の難治性感染症をいかに早期鎮静化すべきか? 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 16) 住友直方、堀米仁志、三浦 大、他. 小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオロールの前向き多施設共同治験 (HEARTFUL study); 小児の臨床試験立案の経験から. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 17) 加藤愛章、稲葉 武、林 立申、(他 4 名)、堀米仁志. 心磁図を用いた不整脈診断—胎児から成人まで—. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 18) 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田蒔子、大野聖子. 1 か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 19) 指宿知子、松原宗明、阿部正一、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、平松祐司. Jatene 術後中期から遠隔期までの心エコー所見から見た大動脈弁閉鎖不全発症要因. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 20) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、(他 5 名)、堀米仁志. ファロー四徴症における右室流出路前面の形態について—右室造影側面像からの検討—. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 21) 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、(他 6 名)、堀米仁志. 超音波横隔膜麻痺診断における膜筋厚変化率の有用性. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 22) 林 立申、加藤愛章、原 英輝、野崎良寛、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 内臓錯位症候群における不整脈の検討. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016 年 7 月 6 日
- 23) 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、河野達夫、堀米仁志. 川崎病で頸部 CT を施行した症例—後咽頭浮腫の所見を中心に—. 第 35 回関東川崎病研究

- 会、東京、2016年6月11日
- 24) 林 立申、堀米仁志、加藤愛章、他. 心磁図の臨床応用～胎児から成人まで～. 第31回日本生体磁気学会大会、金沢、2016年6月10日
- 25) 芹澤陽菜、林 立申、山田晶子、(他5名)、堀米仁志、須磨崎 亮. 無症候性川崎病性冠動脈瘤内血栓に対して経静脈的血栓溶解療法が有効であった1幼児例. 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月15日
- 26) 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 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月14日
- 27) 塙 淳美、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志. 総肺静脈還流異常症を合併した心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症の一例. 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月13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