

QRS 波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する検討

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⁷⁾

研究協力者 阿部勝巳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⁾愛知県済生会
リハビリテーション病院、⁸⁾東京都予防医学協会

研究要旨

【目的】 小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の男女別に肥大型心筋症 (HCM) 抽出のための心電図 QRS 波高基準値を作成すること。小学 4 年以降に診断された HCM 患児の小学 1 年時の心電図を検討し、QRS 波高基準値により早期診断が可能か検討すること。**【対象と方法】** [1] QRS 波高基準値の作成；小学 1 年 16,773 名、中学 1 年 18,126 名、高校 1 年 13,502 名、計 48,401 名の健常児心電図を使用した。小児期 HCM の頻度は 10 万人に 2.9 人と推測されており、5000 人に 1 人の抽出基準を検討した。肥大所見として、発表されている 1) SV_1+RV_5 、2) SV_1+RV_6 、3) 小児 HCM 肥大基準 ($RaVL+SV_2$)、4) Cornell 基準 ($RaVL+SV_3$)、を用いた。今回新たに 5) V_2 基準 (RV_2+SV_2)、6) V_3 基準 (RV_3+SV_3)、7) V_4 基準 (RV_4+SV_4) も検討した。[2] HCM の早期診断の検討；小学 4 年以降に初めて診断された 14 例の小 1 時の ECG が検討できた 13 例について早期診断が可能か検討した。**【結果】** [1] 基準値の作成；小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の男女別に 7 項目の基準値を作成した。[2] HCM の早期診断の検討；13 例中、1 例は省略 4 誘導心電図であり検討から除外し、最終的に 12 例で検討した。各基準を満たした患児数は V_3 基準 4 例、Cornell 基準 3 例、 V_4 基準 2 例、 SV_1+RV_5 基準、小児 HCM 基準、 V_2 基準がそれぞれ 1 例であった。 V_3 基準を満たした 4 例は突然死例、院外心停止例、中学 1 時心室壁厚が既に 19mm あった 1 例、および母親が HCM の 1 例であった。12 例中 2 例は心電図異常を指摘されたが、心エコー上心筋肥大が現在の基準値を満たさないため、正常とされていた。**【考察】** 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 V_3 基準の採用により、中学生以降発症 HCM 重症例は 6 年前の早期診断と早期介入が可能と考えられた。**【結論】** 今回の検討で作成された新基準 { V_3 基準 (RV_3+SV_3)} を用いると 4 例は小学 1 年時に診断可能であった。本研究による健常児、心筋症患児のデータ収集により、小児期 HCM の早期診断、早期介入が行え、HCM の心臓突然死予防が可能と考えられた。

A. 研究目的

小児における肥大型心筋症 (HCM) の ECG 上の抽出/診断基準は成人例を対象にしたもの

に準拠していることが多く、小児用に作成されたものは全世界的にない^{1,2)}。中学生以降で診断された HCM 患児の ECG 所見の出現時期に関す

る成績も少ない。HCM 患児の突然死は運動中がほとんどと考えられるが、その理由として、早期診断ができていなかったこと、あるいは診断された時には既に競争的スポーツ選手になっており適切な運動制限ができなかったこと等が存在する。早期診断が可能になれば適切な生活指導が可能になることが予想される。そこで心電図所見を用いてより早期の診断が可能か、HCM 患児の早期抽出のための波高基準値を作成し、中学 1 年時で初めて診断された患児の小学 1 年時の ECG を検討した。

B. 研究方法

[1] 基準値の作成

小学 1 年 16,773 名 (男子 8350 名、女子 8423 名)、中学 1 年 18,126 名 (男子 8943 名、女子 9183 名)、高校 1 年 13,502 名 (男子 6477 名、女子 7025 名)、計 48,401 名の心電図を使用した。本稿では、基礎疾患・不整脈・ST/T 波異常を有する例を除外した小学 1 年男子 8350 名の心電図を用いた。HCM の正確な頻度はわかっていないが、10 万人に 2.9 人と推測されており³⁾、統計学的に 5000 人に 1 人の抽出基準 (平均値 + 3.5401 x 標準偏差) とした。肥大所見として、従来心電図上の心室肥大判定基準として用いられることが多い 1) SV_1+RV_5 ³⁾、2) SV_1+RV_6 ³⁾、3) 小児 HCM 肥大基準 ($RaVL+SV_2$)²⁾、4) Cornell 基準 ($RaVL+SV_3$)⁴⁾ 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 (RV_3+SV_3)、7) V_4 基準 (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 16 例 (男児 12 例、女児 4 例) のうち、小学 4 年以降に初めて診断された 14 例 (男児 12 例、女児 2 例) の小学 1 年時の ECG が検討できた 13 例 (男児 11 例、女児 2 例) について早期診断が可能か検討した。1 例の心電図は省略 4 誘導のため検討から除外し、最終的に 12 名 (男子 10 名、女子 2 名) の心電図で検討した。12 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。

(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。

C. 研究結果

[1] 基準値の作成

学年別、性別の 5000 名に 1 人抽出する基準値を表 1 に示した。この基準値を用いた時本研究対象者 (健常者) から抽出される予測数は表 2 の通りであった。

[2] HCM 患児の心電図所見

表 2 に HCM 患児 12 例の小学 1 年生時の心電図の波高値を示した。各基準を満たした例数は V_3 基準 4 例、Cornell 基準 3 例、 V_4 基準 2 例、小児 HCM 基準、 V_2 基準、 SV_1+RV_6 基準がそれぞれ 1 例であった。 V_3 基準を満たした 4 例は中 1 時心室壁厚が既に 19mm あった 1 例 (Case 1)、院外心停止例 (Case 4)、突然死例 (Case 5)、母が HCM であった 1 例 (Case 11) であった。小 1 心電図の自動診断所見は [境界域-正常] (Case 1)、[境界域-異常] (Case 4)、[正常範囲内] (Case 5)、[要精密] (Case 11) であった。Case 4 は右室肥大所見 (Rsr' , $R=2.8mV$) があり、心エコー検査が行われていたが、心房中隔欠損症および心筋の肥大所見ないため正常と判断されていた。Case 6 は小学 1 年時既に V_1 , V_2 に Q 波を認め、心エコー検査を受けていたが、心エコー検査は正常であり、異常なしとされていた。

D. 考察

現在まで数万人規模の多数例からの心室肥大判定基準は作成されたことはない。本研究で健常児心電図として用いられた心電図は全て 2 名以上の小児循環器専門医の判読を受けたものであり、多数例であると同時により基準値として価値の高いものになっている。したがって本研究で得られた基準値は evidence-based の心室

肥大判定基準といえる。

今回の検討から、HCM の特徴の一つである心室中隔肥大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。また、心電図で異常を認めた場合、心エコーが正常でも経過観察が必要なことも確認できた。

E. 結論

健常児 48,401 名の心電図から、データに基づいた小児期の左室肥大基準を作成した。また、中学 1 年で診断された HCM 8 例の小学 1 年時の心電図所見を検討した。今回の検討で作成された新基準 {V₃ 基準 (RV₃+SV₃)} を用いると 4 例は小学 1 年時に診断可能であった。うち 1 例は心電図異常を指摘されていたが、心筋肥大が現在の基準値を満たさないため、正常とされていた。多数例の健常小児からの心電図・心臓超音波所見の統計学的抽出基準の作成と、心筋症患者の心電図・心臓超音波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・心臓超音波診断基準の作成と HCM の心臓突然死予防が可能である。

(参考文献)

1. Lakdawala NK, Thune JJ, Maron BJ, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1606-13.
2. Brothers MB, Oster ME, Ehrlich A, Strieper MJ, Mahle WT. Novel electrocardiographic screening criterion for hypertrophic cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1246-9.
3. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1220-1230.
4. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; **37**:

161-186.

5. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:572-580.

注：本内容は英文論文として発表予定である。

Priority は発表予定の英文論文にある。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. *J Arrhythmia*, 2018 (in press).
2. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J.* 2018;82(3):831-839.
3. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents with Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(4). pii: e004645.

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫. 乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較. *循環器専門医.* 2018; 26:64-69.
2. 吉永正夫. 学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告. *鹿児島県医師会報.* 2017; 796 (10): 31-32

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Ushinohama H, Ohno S. QT Intervals During Nighttime Sleep and Circadian Autonomic Activities in Healthy and Long QT Syndrome (LQTS) Infants. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.14
2. Sumitomo N, Shimizu W, Yoshinaga M, Horigome H, Aiba T, Suzuki T, Nakamura Y, Aragaki Y, Kurosaki K, Miura M, Ushinohama H, Takahashi H, Horie M. The Prognosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Scientific Session 2017 American Heart Association (AHA), Anaheim, 2017.11.12
3. Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
4. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.29
5. Ohno S, Ichikawa M, Takayama K, Itoh H, Yoshinaga M, Horie M. A rare variant in RYR2 is a candidate modifier for the patients with Brugada syndrome and conduction block. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
6. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Kayatani F, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A mutations related with bradycardia and conduction block in young patients. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona, 2017.8.27
7. Lahrouchi N, Tadros R, Mizusawa Y, Postema PG, Yoshinaga M, et al. Multinational genome-wide association study in long QT syndrome identifies a role for common genetic variation in disease susceptibility and points to a polygenic architecture in mutation-negative cases. Heart Rhythm 2017, Chicago,

2017.5.12.

8. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H. Marked early repolarization with age in boys. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.12.
9. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K. Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, 2017.5.11
10. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村裕一, 吉永正夫, 関 俊二, 樫木大祐, 上野健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西島 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫, 泉田直己, 岩本眞理, 牛ノ濱大也, 住友直方, 田内宣生, 堀米仁志, 阿部勝巳, 長嶋正實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第53回日本小児循環器学会学術集会、平成29年7月7日、浜松
5. 吉永正夫. 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第32回犬山カンファレンス、平成29年8月19日、京都
6. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 大野聖子, 野村裕一. 健

常乳児および QT 延長症候群 (LQTS) 乳児の睡眠
中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡
眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 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

表1 学年別・性別の抽出基準

	SV1+RV5	SV1+RV6	RaVL+SV2	RaVL+SV3	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Cornell Pr
小1男子	5.75	4.80	4.23	3.53	5.73	5.28	5.21	3148
小1女子	5.70	4.83	4.19	3.25	5.38	4.69	4.75	2773
中1男子	6.26	5.34	4.79	3.74	6.04	5.23	5.27	3651
中1女子	5.04	4.55	3.94	2.73	4.87	3.80	3.72	2516
高1男子	6.47	5.64	5.18	4.02	6.30	5.23	5.13	4123
高1女子	4.49	4.19	3.45	2.45	4.20	3.30	3.11	2323

表2 学年別・性別の健常者からの抽出数

									総対象者数
小1男子	9	12	4	14	10	15	7	20	8350
小1女子	9	15	10	6	17	11	7	14	8423
中1男子	20	17	9	14	15	16	13	22	8943
中1女子	26	24	18	25	19	25	30	29	9183
高1男子	14	11	7	8	11	8	11	12	6477
高1女子	16	11	8	18	15	21	21	26	7025
総計	94	90	56	85	87	96	89	123	48401

表3. 小学4年以降に診断された肥大型心筋症患者の小学1年時心電図所見

No	性	SV ₁ +RV ₅	SV ₁ +RV ₆	RaVL+SV ₂	RaVL+SV ₃	V ₂ (R+S)	V ₃ (R+S)	V ₄ (R+S)	Q(+)	ST	invT	他所見	小1自動診断	UCG施行	IVSTh	PWTh
1	1	5.34	5.00	2.50	4.40	3.66	6.20	4.90	-	-	-	-	境界域-正常	中1	12.1	19.2
2	1	2.40	2.05	2.95	1.99	4.80	3.64	3.15	-	-	-	-	正常範囲	中1	27.5	9.3
3	1	3.00	2.10	2.04	2.60	3.94	4.64	5.00	-	-	-	-	正常範囲	中1	8.3	10.5
4	1	4.30	3.90	1.95	2.67	6.14	6.82	4.62	-	-	-	RVH	境界域-異常	16歳	14	9
5	1	4.20	3.60	5.24	5.24	5.34	7.04	5.10	-	-	V6	-	正常範囲	中1	25.8	10.2
6	1	2.63	2.06	1.82	1.85	1.72	1.75	2.70	V1,V2	-	-	-	境界域-正常	中1	8.6	8.6
7	1	3.50	2.85	2.81	2.29	4.06	3.70	3.23	-	-	-	-	正常範囲	中1	18.7	8.8
8	1	2.90	2.60	2.69	2.35	4.04	3.14	4.00	-	-	-	-	正常範囲	小6	20.8	18.9
9	1	1.90	1.60	2.62	3.70	4.08	5.20	4.06	-	-	-	notched R, IVCD	境界域-異常	中1	13	13
10	1	3.60	3.00	2.54	2.80	5.08	4.90	7.18	-	-	-	-	正常範囲	中1	13.6	9.3
11	2	4.10	3.00	3.66	2.83	5.45	5.87	5.03	-	V3-5	-	-	要精密	小4	14.3	6.1
12	2	3.84	3.23	2.45	0.60	2.60	1.10	2.30	-	-	-	-	正常範囲	中1	19.7	10.1

【略語】 invT; inverted T wave, ST, ST depression, IVSTh; interventricular septal thickness (mm), PWTh; posterior thickness (mm), IVCD; interventricular conduction delay.

注 ; マークしてある部分は抽出基準を満たす部分もしくは他の所見で抽出される所見