

## 小児期拡張型心筋症の心エコー指標の推移と予後

研究分担者 堀米 仁志<sup>1)</sup>

研究協力者 野崎 良寛<sup>2)</sup>

所 属 <sup>1)</sup> 筑波大学医学医療系小児科、<sup>2)</sup> 筑波大学附属病院小児科

### 研究要旨

【目的】わが国における小児期拡張型心筋症（DCM）の臨床像、特に心エコー指標の推移と予後を把握し、今後の診療ガイドライン策定に寄与することを目的とした。【対象と方法】本研究班に所属する施設を対象として調査票を配布し、小児期 DCM 症例のデータを収集した。調査項目は、診断時年齢、診断の契機、臨床的特徴、遺伝的背景、心エコー所見、臨床経過、治療内容と予後等であったが、本年度は特に複数時点での心エコーがある症例の LVEF の経緯および予後について検討した。【結果】登録数は全体で 91 例（男 51 例、女 38 例、記載なし 2 例）、診断時年齢は 0 歳から 18 歳（中央値 5 年 7 か月）で、乳児期に発症のピーク（32 例）があった。全 91 例の初診時の LVEF は  $37.3 \pm 18.1\%$ 、乳児期発症例の初診時の LVEF は  $31.9 \pm 16.9\%$  であった。乳児期診断例の多くがその後の経過で左室機能の改善または正常化を示した。改善がみられた症例では初回から 1 年後の心エコーですでに LVEF の改善が見られたが、1 年後に LVEF が低下した 3 例は死亡した。予後については、全 91 例のなかで死亡／脳死／OHCA 後／心移植例を合わせると 24 例であった。内訳は死亡・脳死例が 15 例（そのうち OHCA 後が 12 例：すなわち OHCA 後で死亡や脳死に至っていないものが 3 例のみ）で、心移植が 6 例に行われた。【結論】小児期 DCM の発症のピークは乳児期にあったが、そのうちかなりの症例が経時的に臨床的改善を示した。死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると全体の 26% で、OHCA の予後も不良であった。小児期 DCM の診療ガイドライン策定には、心エコー指標の標準値の確立と、予後不良のリスク因子および予後改善の予測因子の同定が重要であると考えられた。

### A. 研究目的

拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy, DCM）は肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy, HCM）に比べると、突然死が少なく、心不全の割合が高いと考えられている。しかし、わが国における小児期 DCM の頻度や予後についてまとまった報告はなく、その実態は明らかでない。学童院外心停止の約 30% は心筋症であることを考えると、その予防は重要であるが、学校生活管理法も十分確立しているとは言えない。また、小児期に診断される DCM のなかには心機能が

正常化する症例があることも知られているため、その頻度や長期予後についても治験は少ない。そこで本研究では、本研究班所属施設から、小児期 DCM 症例のデータを収集し、診断時年齢、診断の契機、心エコー所見の推移、予後を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

本研究班の班員が所属する病院・施設で診断された、または経過観察されている小中学生の DCM について以下の項目について調査した。

調査項目：初診時年齢、診断の契機、家族歴、基礎疾患、合併疾患、心電図、ホルター心電図所見、心エコー所見、治療内容、予後

この中で、今回は特に心エコー所見の推移と死亡例について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省・文部科学省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。

本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、筑波大学医学医療系の医学系棟743号室で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

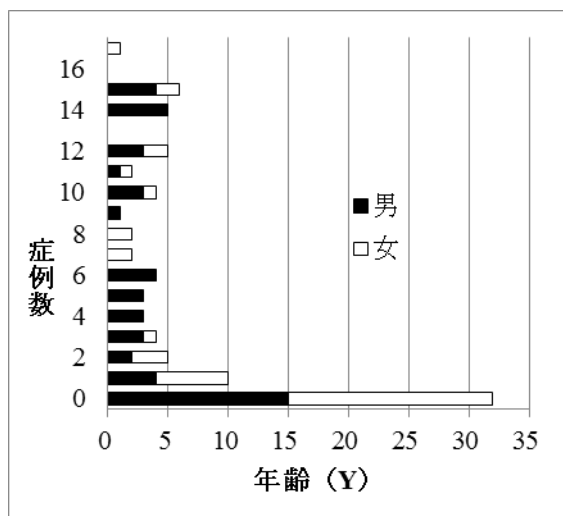
### C. 研究結果

1) 症例登録数は全体で91例(男51例、女38例、性別未記載2例)であった。

2) 診断時年齢

男女ともにもっとも多いのは1歳未満(乳児)、続いて1歳～2歳未満であった。(図1)

図1 DCM 症例の初診時年齢分布



全91例の経過観察期間は0か月～31年7か月(中央値5年7か月)(平均±標準偏差:6年

7か月±6年2か月)であった。

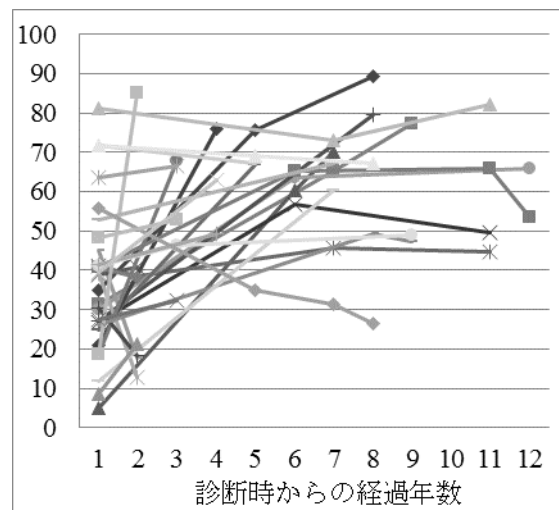
3) 家族歴

91例中、心筋疾患の家族歴があったのは13例(14%)で、すべてDCMであった。(兄弟姉妹8例、父3例、父方祖父母1例、不明1例)

4) 心エコー所見

全91例の初診時のLVEFは $37.3 \pm 18.1\%$ であった。もっとも症例数が多かった乳児期発症例(複数心エコーデータを収集できた23例)の初診時のLVEFは $31.9 \pm 16.9\%$ で、明らかな低値を示した。これらのなかから複数時点のデータが入手できた症例(乳児例23例、6歳以上8例)の経時的変化を図2に示した。乳児例では多くの症例で経時的に左室機能が回復していることがわかる。しかし、4例では経時的に低下していて、そのうち3例が死亡した。一方、6歳以上の例では左室機能は経時的に横ばいまたは低下していた。

図2 LVEF (%) の推移



複数の経時的LVEF値が記載されていた症例。

黒線：乳児期診断例

グレー線：6歳以降診断例

5) 予後

全91例のなかで死亡/脳死/OHCA後/心移植例を合わせると24例であった。その内訳は死亡・脳死例が15例(そのうちOHCA後が12例:すなわちOHCA後で死亡や脳死に至ってい

ないものが3例)、心移植が6例に行われた。

これら24例の初診時年齢は0歳0か月～15.7歳(中央値1.9歳)、死亡時年齢は0歳0か月～22.4歳(中央値4.7歳)、その間の経過観察期間中央値は1.9年であった。また、初診時のLVEFは $28.4 \pm 17.4\%$ であった。図2にみられる初診時LVEF30～40%台からおおよそ1年の経過で10%台に低下した3例はいずれも死亡した。初診から1～2年でLVEFが改善した症例では経時的にLVEFが改善または正常化した症例が多く、良好な予後を辿った症例が多くみられた(図2)。一方、6歳以上の症例ではLVEFが横ばいの値を示すことが多かった(図2)。しかし、心エコー指標の経時的変化のデータが十分に収集できていないため、詳細な解析はできなかった。

24例中、OHCA例は15例であった。これらの予後はCPC5が9例、CPC1が3例、記載なしが3例で、死亡または脳死に至ったものが12例(80%)に達した。

#### D. 考察

今回の小児期心筋症研究班の調査で新生児期・乳児期から高校生まで合わせて91例のDCM症例を集計することができた。後方視的な研究ではあるがこれだけの例数を集計した報告は今までなく、わが国における小児期DCMの現況を反映していると考えられる。

初診時年齢(図1)をみると乳児期(<1歳)がもっとも多く(32例)、1歳児がそれに続いた(10例)。それ以降には目立ったピークはなかった。これらの0～1歳児は経時的に観察していくと、左室機能が改善、正常化する症例がかなりあることがわかった。小学1年生、中学1年生時の心エコー所見をみるとLVDDやLVEFの値は正常化している症例が多い。小学1年生時のLVEFの平均値が約60%であるのはこのためと思われる。LVEFの改善または正常化を示す例では、初診から1年後にはすでに心エコー所見の改善(LVDDの低下、LVEFの上昇)としてその徴候が現れていて、今後、学童の心エコー指

標の標準値が確立すれば予後の予測に役立つ可能性がある。一方、初診時のLVEF30～40%台からおおよそ1年の経過で10%台に低下した3例はいずれも死亡した。

同様の傾向は欧米の報告でもみられる。Everittら(J Am Coll Cardiol2014)、Rusconiら(Circ Heart Fail, 2017)によると、LVEFの改善は診断から2～3年後に22～30%の症例にみられ、特に診断時年齢が1歳以下の症例に多かった。改善を予測する因子として、診断時の低年齢、LDEDD z-scoreの低値、心不全非合併などが報告されている。

生命予後に関して、DCMでは心不全死が注目される傾向があるが、HCMと同様に心臓突然死(SCD)の予防も重要である。今回の研究ではDCM91例中、死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると24例であった。OHCAは15例で、そのうち何例がSCDであったかは同定できなかったが、その予後はCPC5がもっとも多く、3例を除いて死亡または脳死に至っていることは、OHCA例の予後が不良であることを示していた。

今回の小児期DCM調査ではホルター心電図の施行率は高くなく、施行してあっても経時的に施行されていることが少なく、不整脈がSCDにどの程度関連しているかは、検討できなかった。実際に心室期外収縮が記録されていても心室頻拍の合併率は低い可能性が推測された。ICD施行例も6例のみで、ICDの適応基準を検討するまでには至らなかった。

米国における大規模研究(Pahlら、J Am Coll Cardiol, 2012)によれば、小児期DCMの5年間のSCD発生率は約3%であった。LVの拡大、LV後壁厚の薄さ、診断時年齢<14歳などがリスク因子として報告され、これらのリスク因子に基づいたICD適応の判断が推奨されている。

今後、小児期DCMの診療ガイドラインを作成していくためには、1)小児期DCM患者の心電図所見と心エコー所見を健常者から得た標準値と比較して、診断のための基準値を年齢ごと

に確立すること、2) 筋ジストロフィーなど神経筋疾患、代謝性疾患など続発性 DCM や家族性 DCM を特発性 DCM と分けてリスク因子を検討し、診断、治療アルゴリズムを作成していくことが必要であると考えられる。

## E. 結論

小児期 DCM の後方視的調査により、わが国における臨床像の概略を知ることができた。特に発症のピークは乳児期にあるが、そのなかには臨床的に改善を示す例が多いことが判明した。死亡・脳死・OHCA・心移植を合わせると全体の 26% で、OHCA の予後も不良であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### [英文]

- 1) 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):831-9.
- 2) Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, [Horigome H](#), Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(12):1203-13.
- 3) Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, [Horigome H](#), Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(9):1062-3.
- 4) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group: Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective

multicentre trial. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016597 (7 pages).

- 5) Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, [Horigome H](#), Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017:1-6. [Epub ahead of print]
- 6) Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, [Horigome H](#): Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. *Case Rep Pediatr*. 2017; 6570465 (3 pages).
- 7) 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.
- 8) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, [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*. 2017;14(5): 717-24.
- 9) Sumitomo N, [Horigome H](#), Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T; 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*. 2017;70(3):232-7.

#### [和文]

- 1) 堀米仁志:【適切な学校心臓検診 見逃してはいけないポイントと管理】不整脈. *日本医事新報*. 2018;

- 4898:24-31.
- 2) 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;26:64-9.
  - 3) 加藤愛章、堀米仁志：新生児医療 最新トピック NEXT(no.11) 胎児心磁図. **Neonatal Care**. 2018;31(2):152.
  - 4) 野崎良寛、堀米仁志：【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際. **Fetal & Neonatal Medicine**. 2017;9(2):68-72.
  - 5) 林立申、堀米仁志：【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に. **周産期医学**. 2017;47(4):495-500.
  - 6) 堀米仁志：手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義(Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome). **日本小児循環器学会雑誌**. 2017;33(4):332-334.

## 2. 学会発表

### [国際学会]

- 1) Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in japanese school children. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/16
- 2) Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/15
- 3) Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked early repolarization with age in boys. **Heart rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/12
- 4) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo

N, Shimizu W, Horigome H, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. **Heart rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/11

- 5) 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 rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
- 6) Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, Horigome H: Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. **Heart rythm** 2017, Chicago, USA, 2017/5/10

### [国内学会]

- 1) Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, Horigome H, Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
- 2) Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M: Treating childhood obesity by walking: A randomized controlled trial. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
- 3) Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, Horigome H: Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
- 4) Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Horigome H, Tokuda M, Lin L, Nagashima M: Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日

- 5) 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、青沼和隆：右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討。第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28 日
- 6) 川松直人、石津智子、山田典弘、川原有貴、後藤淳一、前村健治、樋口基明、石橋真由、千葉義郎、大平晃司、村田 実、堀米仁志：大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例。第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会。東京、2018 年 1 月 27 日
- 7) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、緒方邦臣、神鳥明彦、堀米仁志：心磁計の胎児不整脈への応用。つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
- 8) 稲葉 武、中澤陽子、吉田健太郎、加藤愛章、神鳥明彦、緒方邦臣、服部 愛、木村泰三、星 智也、石津智子、瀬尾由広、佐藤 明、関口幸夫、野上昭彦、渡邊重行、堀米仁志、川上 康、青沼和隆：筑波大学病院における心臓磁気計測 (心磁図) の臨床応用。つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
- 9) 堀米仁志：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール。第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017 年 11 月 25 日
- 10) 村上 卓、塩野淳子、林 立申、阿部正一、坂 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 11) 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林 立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下での Diaphragm Thickness Fraction による超音波横隔神経麻痺診断。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 12) 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 13) 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宜生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 14) 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 15) 林 立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- 16) 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 8 日
- 17) 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宜生、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総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
- 18) 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC 修復を経て TCPC を目指した無脾症候群の中期遠隔成績。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
- 19) 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down 症候群を伴う先天性心疾患に対する 25 年間の外科治療経験。第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日
- 20) 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴。第 42 回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017 年 6 月 18 日
- 21) 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなげられた重症肺静脈狭

窄を伴う総肺静脈還流異常症の1例. 第115回茨城  
小児科学会、つくば、2017年6月18日

22) 林立申、村上卓、塩野淳子、中村伸彦、泉維  
昌、堀米仁志: SCN5A多型を合併し、QT延長を呈  
したGitelman症候群の1例. 第120回日本小児科  
学会学術集会、東京、2017年4月15日

23) 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上卓、堀米  
仁志: 基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例.  
第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017年4  
月15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 |