

平成 27～29 年度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』
（総合）研究報告書

小児期肥大型心筋症の特徴と予後に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹

研究分担者・研究協力者

安田和志²、西原栄起³、鮎沢 衛⁴、堀米仁志⁵、小垣滋豊⁶、立野 滋⁷、岩本眞理⁸、
土井庄三郎⁹、泉田直己¹⁰、廣野恵一¹¹、市田露子¹¹、住友直方¹²、大野聖子¹³、榎木
大祐¹⁴、太田邦雄¹⁵、畑 忠善¹⁶、牛ノ濱大也¹⁷、佐藤誠一¹⁸、蒔田直昌¹⁹、緒方裕
光²⁰、高橋秀人²¹、堀江 稔²²、田内宣生²³、長嶋正實²³

所 属 ¹鹿児島医療センター小児科、²あいち小児保健医療総合センター循環器科、³大垣市民病院第2
小児科、⁴日本大学医学部附属板橋病院小児科、⁵筑波大学医学医療系・小児内科学、⁶大阪大学
大学院医学系研究科小児科学、⁷千葉県循環器病センター小児科、⁸済生会横浜市東部病院小児
科、⁹東京医科歯科大学小児科、¹⁰医療法人社団永泉会曙町クリニック、¹¹富山大学大学院医学
薬学研究部小児科、¹²埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科、¹³国立循環器病研究センター
分子生物学部、¹⁴鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野、¹⁵金沢大学医薬保健研究域
医学系小児科学講座、¹⁶藤田保健衛生大学大学院保健学研究科、¹⁷大濠こどもクリニック小児
科・心臓小児科、¹⁸沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児循環器内科¹⁹長崎大学
大学院医歯薬学総合研究科、²⁰女子栄養大学疫学・生物統計学研究室、²¹国立保健医療科学院、
保健・医療・福祉サービス研究分野、²²滋賀大学呼吸循環器内科、²³愛知県済生会リハビリテー
ション病院

研究要旨

【目的】小児期心筋症の学校心臓検診（心検）時の心電図・心エコー抽出基準とガイドライン作成の
ため、小児期肥大型心筋症（HCM）の臨床的特徴を把握し、今後のガイドライン策定に寄与するこ
と。【対象と方法】本研究班で収集した HCM 患児について下記情報を収集した；心筋症名、性、生
年月、初診年月、最終年月、基礎疾患、合併症、発見の契機、家族歴、身体所見、症状、薬物療法
（薬剤名および使用量）、非薬物療法、遺伝学的検査、安静時心電図所見、心エコー検査所見、およ
び予後。【結果】全国 16 施設から 135 例の報告があった。このうち、20 歳以上の 1 例を除いた 134
例で解析を行った。特発性 96 例、症候性（基礎疾患があるもの）38 例であった。特発性のうち 57%
は心検で診断されていた。予後が判明している 125 例のうち、死亡 2 例、心移植 2 例、院外心停止
（OHCA）後 12 例、移植待機中 1 例であった。死亡/心移植/OHCA 例総数は 17 例、全体の 13.6%であ
った。死亡/OHCA/移植/ICD ありを従属因子として risk factor(s) を検討すると、特発性群では初診
時既に症状出現していること ($P<0.001$)、総心筋厚（中隔+後壁厚）の大きいこと ($P=0.001$) が独立
した有意な予測因子であった。心検抽出は予後を改善する傾向にあった ($P=0.09$) が、有意なレベル
ではなかった。症候性群では有意な予測因子はなかった。【結論】特発性の HCM では心検で 57%が
診断されている。現時点では心検抽出群の予後が心検抽出以外群の予後より有意に良好なレベルま
でに至っていない。早期診断、早期介入が行われれば予後改善に寄与すると考えられた。

A. 研究目的

現在の小児期肥大型心筋症 (HCM)の診断は成人の基準に準拠している¹⁾。小児基準として健常小児の心臓超音波所見の SD-score >2 が提唱された²⁾が 10 万人あたり 2500 人抽出される。正確な頻度は不明だが、小児期 HCM の頻度は 10 万人あたり 2.9 人と推測されている³⁾。抽出には evidence に基づいた適切な値が必要である。本研究の目的は、多数例の健常児と心筋症患者の心電図・心臓超音波データに基づいた小児期心筋症の診断基準、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成を世界に先駆けて作ることにある。

日本においては、心検がある⁴⁾。早期診断、早期介入により予後改善が図れる可能性が高い。

本研究の目的は、小児期心筋症の心検時の心電図・心エコー抽出基準とガイドライン作成のため、小児期 HCM の臨床的特徴を把握し、今後のガイドライン策定に寄与することである。

B. 研究方法

研究に参加している施設から 2005 年 1 月以降に受診歴のある小児期 HCM の患者について下記項目について情報収集し、解析を行った。

1. 情報収集項目

- (1) 心筋症名、基礎疾患の有無、合併症の有無、新規に付与された施設内番号、生年月、診断年月、最終受診年月、
- (2) 発見の契機 (心検、症状受診、家族検診、その他)
- (3) 家族歴 (心筋症、突然死、心疾患の家族歴の有無とその内容)
- (4) 身体所見 (初診時、現在の身長、体重、心拍数、血圧)
- (5) 症状の有無と内容
- (6) 薬物療法の有無 (薬物名と服用量)
- (7) 非薬物療法の有無
- (8) 遺伝学的検査の有無と結果
- (9) 安静時心電図所見 (初診時、小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年時)

(10) 心エコー検査所見 (初診時、小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年時)

(11) 予後 (死亡、心移植、心停止の有無、心停止があった場合、脳機能カテゴリーの記載)

2. 脳機能カテゴリー (Cerebral Performance Categories; CPC)

予後の検討には院外心停止 (out-of-hospital cardiac arrest; OHCA) も用いた。OHCA の CPC は下記の通り消防庁の記載方式に準じた。

(1) CPC1: 機能良好意識は清明、普通の生活ができ、労働が可能である。障害があるが軽度の構音障害、脳神経障害、不完全麻痺などの軽い神経障害あるいは精神障害まで

(2) CPC2: 中等度障害意識あり。保護された状況でパートタイムの仕事ができ、介助なしに着替え、旅行、炊事などの日常生活ができる。片麻痺、痙攣失調、構音障害、嚥下障害、記憶力障害、精神障害など

(3) CPC3: 高度障害意識あり。脳の障害により、日常生活に介助を必要とする。少なくとも認識力は低下している。高度な記憶力障害や痴呆、Looked症候群のように目でのみ意思表示ができるなど

(4) CPC4: 昏睡昏睡、植物状態。意識レベルは低下、認識力欠如、周囲との会話や精神的交流も欠如

(5) CPC5: 死亡、若しくは脳死

3. 統計学的解析

予後の解析は回帰分析を用いた。特発性、症候性別に検討した。単回帰分析において、OHCA、移植、死亡、ICD ありのいずれかの存在を予後不良因子 (従属因子)、初診時年齢、性、心筋症家族歴、診断前の症状出現の有無、心検時診断の有無、心臓超音波での心筋厚 (心室中隔厚+左室後壁厚) を独立因子とした。単回帰分析で $P<0.10$ であった独立因子について重回帰分析を行った。最終的に $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

本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った。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行った。得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることが保証されている。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日告示、文部科学省・厚生労働省)を遵守して行なった。

C. 研究結果

全国16施設から135例の報告があった。このうち、20歳以上の1例を除いた134例で解析を行った。

1. 診断年齢、診断契機

特発性96例、症候性(基礎疾患があるもの)38例であった。基礎疾患例ではNoonan症候群が最も多く17例、Danon病4例、Leopard症候群3例が主な疾患であった。

特発性、症候性の診断時年齢、診断契機(心検時診断、心検時以外診断)は図1の通りであった。特発性96例のうち心検時診断群(55例、57%)では中学1年の心検時と考えられる12/13歳時にピークがあり、小学1年時(6/7歳)、小学4年時(9/10歳)、高校1年時(15/16歳)にも小さなピークが見られ、多くは中学1年で診断されていた。心検以外の診断群では0歳時にピークがあった。症候性の場合、心検時以外の診断例が多く、0歳にピークがあった。

2. 観察期間

特発性の経過観察期間(中央値、25/75パーセンタイル値)は6.4年(3.6/12.5年)、症候性は10.5年(4.4/19.0年)であった。

3. 家族歴

心筋症の家族歴の有無については、特発性96例中25例(26%)に認め、HCMが23例、DCMが2例であった。症候性36例では6例(17%)に認め、うちHCMが4例、DCMが2例であった。

心臓突然死の家族歴の有無については、特発性8例(8%)に認め、症候性では認めなかった。

4. 遺伝学的検査

特発性22例(23%)、症候性12例(32%)、計134例中34例(25%)に行われ、変異が確定された例は特発性17例(77%)、症候性11例(92%)であった。

5. 薬物療法

薬物療法の内容が記載された114例中、β遮断剤が73例、Cibenzolineが20例、利尿薬が14例、ACE阻害薬が13例、Angiotensin II受容体拮抗薬(ARB)が5例に使用されていた。

β遮断剤の中では、Carvedilol(30例、平均投与量0.24 mg/kg/day)、Propranolol(20例、平均投与量3.7 mg/kg/day)、Bisoprolol(13例、平均投与量0.12 mg/kg/day)、Atenolol(4例、平均投与量1.26 mg/kg/day)等が用いられていた。

6. 非薬物療法

非薬物療法は21例に行われていた。ICD5例、左室流出路形成術4例(うち+ICD1例、+僧帽弁置換術実施1例)、補助人工心臓3例、右室流出路形成2例、心臓再同期療法機能付きICD2例、不整脈に対するカテーテルアブレーション2例、Konno手術+ペースメーカー植込術1例、等であった。

7. 予後

予後が判明している125例(特発性88例、症候性37例)のうち、死亡2例、心移植2例、OHCA後12例(うちCPC5が7名、CPC1が2名、不明1名)、移植待機中1例であった。死亡/心移植/OHCA例総数は17例(特発性10例、症候性7例)、頻度は全体で13.6%(特発性11.4%、症候性18.9%)であった。これにICDを加えた死亡/心移植/OHCA/ICD例総数は20例(特発性13例、症候性7例)、頻度は全体で16.0%(特発性14.8%、症候性18.9%)であった。

死亡/OHCA/移植/ICDありを従属因子として重回帰分析でrisk factor(s)を検討すると、特発性では初診時既に症状出現($P=0.001$)、総心筋厚(中隔+後壁厚)($P=0.001$)が有意な予測因子

であった (表 1)。心検抽出は予後を改善する傾向にあったが ($P=0.09$)、有意ではなかった。症候性では、有意な予測因子はなかった。

D. 考察

心筋症の予後、特に HCM の予後は改善してきているが⁵⁾、予後不良の患児が多数存在する⁶⁾。Maron らは 1992~2013 年の 7~29 歳の HCM の予後について、死亡、移植、院外心停止を含めた頻度は 474 例中 50 例 (11%)、他に 1 次・2 次予防としての ICD あり例が 31 例 (7%) あったと報告している⁷⁾。本報告での予後は米国での予後と同等と考えられる。

日本には小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の全児童生徒を対象とした心検があり、QT 延長症候群等の不整脈疾患では症状出現以前に診断され、適切な指導を受けることによって予後改善に寄与していることが報告されている⁸⁾。現時点では心検抽出群の予後は心検抽出以外群の予後よりいい傾向にある ($P=0.09$) が有意差を認めるまでに至っていない。小児期心筋症を早期に抽出/診断できる基準があり、また適切な生活指導や適切な治療も早期に導入できれば心臓突然死や心肺停止による脳機能障害を予防できると考えられる。

E. 結論

特発性の HCM では心検で 57%が診断されている。現時点では心検抽出群の予後が心検抽出以外群の予後より有意に良好なレベルまでに至っていない。早期診断、早期介入が行われれば、予後改善に寄与すると考えられた。

**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。**

参考文献

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*,

2011;124(24):2761-96.

2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2014;35(39):2733-79.
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. 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/APHR expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016;37:2490-2497.
5. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1:98-105.
6. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2302-10.
7. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83-99.
8. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7:107-12

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.
 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

[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

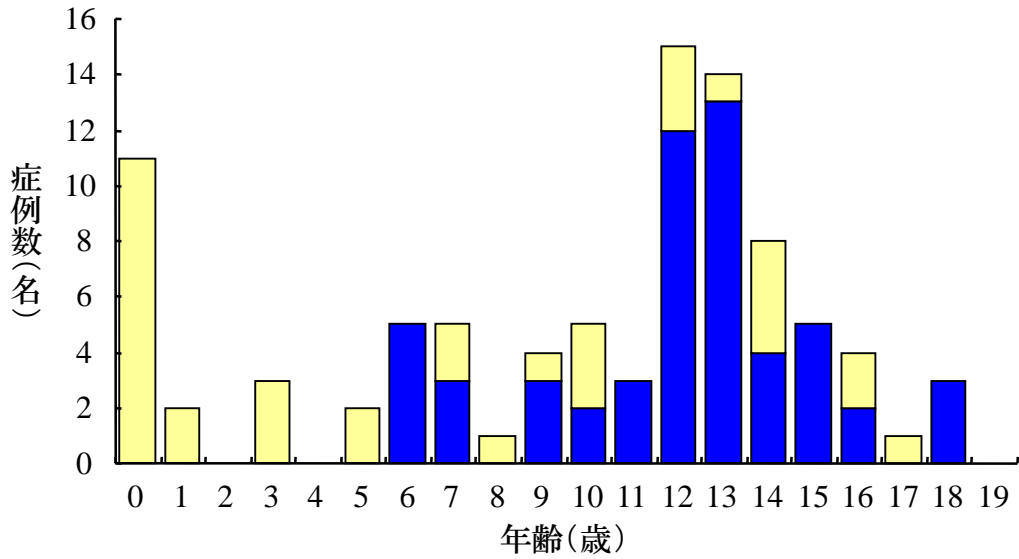
- Controlled Trial. The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2018.3.25, Osaka.
2. 野村 裕一, 吉永 正夫, 関 俊二, 樋木 大祐, 上野 健太郎, 田中 裕治, 益田 君教, 西畠 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. The 82nd Annual 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. 健康乳児および 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

図1. 肥大型心筋症の診断年齢

a. 特発性



b. 症候性

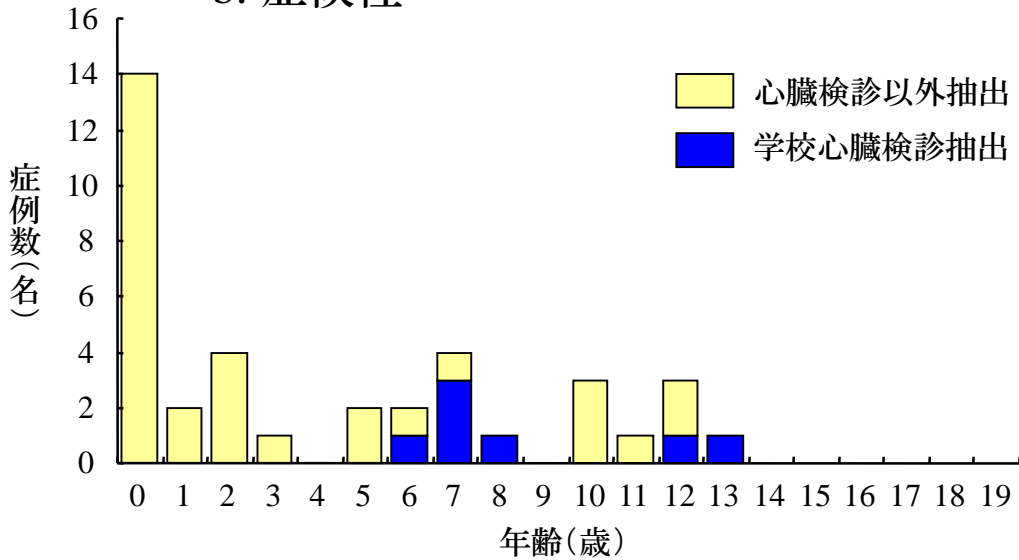


表1. 特発性心筋症の risk factors

	単回帰分析						重回帰分析					
	係数	SE ^a	β^b	t 値	P 値	95%CI ^c	係数	SE	β	t 値	P 値	95%CI
初診時年齢	0.001	0.008	0.017	0.0158	0.88	-0.014 ~ 0.016						
性	0.095	0.078	0.13	1.216	0.23	-0.060 ~ 0.250						
心検抽出	-0.137	0.079	-0.187	-1.732	0.09	-0.295 ~ 0.020	-0.136	0.079	-0.175	-1.726	0.089	-0.294 ~ 0.021
心筋症家族歴	0.157	0.368	0.047	0.426	0.67	-0.525 ~ 0.888						
症状既往	0.425	0.091	0.462	4.864	<0.001	0.245 ~ 0.606	0.408	0.097	0.421	4.19	<0.001	0.214 ~ 0.603
総心筋厚 ^d	0.011	0.003	0.349	3.07	0.003	0.004 ~ 0.018	0.011	0.003	0.353	3.532	0.001	0.005 ~ 0.017

a; 標準誤差、b; 標準偏回帰係数、c; 95%信頼限界（下限～上限）、d; 心室中隔厚+左室後壁厚

表2. 症候性心筋症の risk factors

	単回帰分析					
	係数	SE ^a	β^b	t 値	P 値	95%CI ^c
初診時年齢	0.022	0.014	0.248	1.518	0.14	-0.007 ~ 0.050
性	0.095	0.078	0.13	1.216	0.23	-0.060 ~ 0.25
心検抽出	0.172	0.177	0.162	0.971	0.34	-0.188 ~ 0.532
症状既往	0.295	0.161	0.295	1.828	0.08	-0.033 ~ 0.623
総心筋厚 ^d	0.009	0.008	0.197	1.084	0.287	-0.008 ~ 0.026

a; 標準誤差、b; 標準偏回帰係数、c; 95%信頼限界（下限～上限）、d; 心室中隔厚+左室後壁厚

症候性心筋症群では心筋症家族歴のあった例は0例のため解析していない