

心筋緻密化障害に関する研究

研究分担者 市田 路子、廣野 恵一

所 属 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）小児科学講座

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。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。しかし、学校心臓検診における心筋緻密化障害患者の診断や臨床像については明らかとなっていない。【対象と方法】心筋緻密化障害の臨床像と学校心臓検診の関連を明らかにするために、小児の心筋緻密化障害患者を対象に後方視的にコホート研究を行った。【結果】対象は 0～18 歳までに診断された心筋緻密化障害患者 105 例（男子 67 例、女子 38 例）であった。診断契機は、学校心臓検診が 45 例（43.3%）、症状が 25 例（24.0%）、家族検診が 6 例（5.8%）であった。その他の心合併症は 6 例（5.7%）にみられた。心外合併症は 13 例（12.4%）にみられた。家族歴では、心筋症が 17 例（16.5%）、突然死が 8 例（8.1%）、心血管病が 7 例（8.0%）であった。治療は 37 例（35.9%）で行われていた。心移植は 1 例（1.0%）、死亡は 4 例（3.8%）であった。院外心肺停止は 5 例（4.8%）であった。ホルター検査では、VPC が 22 例（68.75%）に、VT が 1 例（3.2%）に認められた。心イベントの有無で 2 群間比較した場合、診断時年齢、心外合併症、治療の有無、初診時の X 線上の肺鬱血の有無、初診時および最終受診時の心臓超音波の FS および EF において有意差が見られた。心電図所見としては、fragmented QRS は 49 例（33.4%）に、J 波は 23 例（15.7%）に、右脚ブロック 16 例（10.9%）に認められた。【結論】学校心臓検診において fragmented QRS、J 波、右脚ブロックといった心電図異常が心筋緻密化障害の検出の一助になると思われた。今後は健常群での心電図と比較し、これらの心電図異常の発症頻度を解析し、特異度と感度を検証することが必要である。

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。しかし、これまで学校心臓検診における心筋緻密化障害患者の診断や臨床像については明らかとなってい

ない。

B. 研究方法

1. 心筋緻密化障害患児のデータ収集

研究に参加する全国 16 施設に調査票を配布し、診断時 20 歳未満の心筋緻密化障害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、富山大学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

対象は0~18歳までに診断された心筋緻密化障害患者105例(男子67例、女子38例)で、診断時年齢は平均 7.63 ± 5.04 歳であった(図1)。

診断契機は、学校心臓検診が45例(43.3%)、症状が25例(24.0%)、家族検診が6例(5.8%)であった。

その他の心合併症は6例(5.8%)にみられた。心外合併症は13例(12.4%)にみられた。

家族歴では、心筋症が17例(16.5%)、突然死が8例(8.1%)、心血管病が7例(8.0%)であった。

治療は37例(35.9%)で行われており、内訳はACE阻害剤が24例(23.3%)、 β 遮断薬が18例(17.5%)、ARBが3例(2.9%)、利尿剤が16例(15.5%)で、非薬物治療が7例(6.8%)であった。

心移植は1例(1.0%)、死亡は4例(3.8%)であった。院外心肺停止は5例(4.8%)であった。

ホルター検査では、VPCが22例(68.8%)に、VTが1例(3.2%)に認められた。

心イベントの有無で2群間比較した場合、診断時年齢、心外合併症、治療の有無、初診時のX線上の肺鬱血の有無、初診時および最終受診時の心臓超音波のFSおよびEFにおいて有意差が見られた(表1)。

経過中のX線上の心胸郭比および心臓超音波のFSについては有意な変化は見られなかった(図2)。

心電図所見としては、全体として、心拍数は平均 68.73 ± 13.18 /分であった。PR時間は平均 141.75 ± 20.09 msecであった。QRS時間は平均 95.89 ± 17.38 msecであった。QT時間は平均 387.3 ± 34.0 msecであった。QTbc時間は平均 410.6 ± 34.9 msecであった。QTfc時間は平均 402.3 ± 29.5 msecであった。SV1は平均 1.37 ± 0.77 mVであった。RV5は平均 1.98 ± 0.94 mVであった。SV1+V5は平均 3.35 ± 1.22 mVであった。右軸偏位は8例(5.4%)に認められた。左軸偏位は10例(6.8%)に認められた。fragmented QRSは49例(33.4%)に認められた。J波は23例(15.7%)に認められた。異常Q波は1例(0.6%)に認められた。ST異常は2例(1.3%)に認められた。陰性T波は6例(4.1%)に認められた。右脚ブロックは16例(10.9%)に認められた。左脚ブロックは4例(2.7%)に認められた。

小学1年生、中学1年生、高校1年生間の右軸偏位、左軸偏位、fragmented QRS、J波、異常Q波、ST低下は2例、T波、右脚ブロック、左脚ブロックの発症頻度に有意差は認められなかった(表2)。

生存時間解析分析では、治療歴を有する例、初診時の X 線上の肺鬱血を有する例、初診・最終受診時の FS が 30%以下の例では予後が不良であった (図 3)。

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、心筋緻密化障害は診断時年齢が低く、乳児期が最多で、続いて学童期に過半数を占めるという特徴があった。このことは、診断の契機は乳児期は心不全症状が多く、学童期は無症状で学校心臓検診において診断される症例が多いことと関係している。この点は肥大型心筋症と対照的であった。

心電図異常では、fragmented QRS は 49 例 (33.4%)、J 波は 23 例 (15.7%)、右脚ブロックは 16 例 (10.9%) が多く認められた。fragmented QRS は近年、成人の心筋緻密化障害において報告が散見されている。fragmented QRS が存在すると VT の合併が高率で認められるとの報告があるが、本研究では VT 発症例は 1 例のみで有意な相関は見られなかった。なお、成人の心筋緻密化障害患者においては、fragmented QRS の合併率が本研究より高率であった。成人例では VT 発症例も多く、本研究では VT 合併例が少ないことを考えると、fragmented QRS は心筋緻密化障害患者における催不整脈性を予測するマーカーとなりうるかもしれない。Limitation として、健常群での fragmented QRS、J 波、右脚ブロックの発症頻度を検証する必要があるが、学校心臓検診において fragmented QRS、J 波、右脚ブロックといった心電図異常が心筋緻密化障害の検出の一助になると思われた。また、肥大型心筋症とは対照的に、心電図上、左室肥大等の肥大所見は本研究では認められなかった。

E. 結論

小児期の心筋緻密化障害症例の後方視的検討において、初診時年齢は乳児期と学童期が多く、乳児期は心筋症関連症状を契機に診断さ

れ、学童期は無症状で学校心臓検診において診断されていることが判明した。フォロー期間に約 6%が心不全で死亡または心臓移植を受けていた。

学校心臓検診において fragmented QRS、J 波、右脚ブロックといった心電図異常が心筋緻密化障害の検出の一助になると思われた。

今後は健常群での心電図と比較し、これらの心電図異常の発症頻度を解析し、特異度と感度を検証することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Ichida F: Management and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* 2016;80:753-774.
<http://www.j-circ.or.jp>
2. Yoshida Y, Hirono K, Nakamura K, Suzuki T, Hata Y, Nishida N. A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. *Heart Rhythm Case Report*. 2016;2:92-97.
3. Hachiya A, Motoki K, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Ichida F, Koike K. LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation. *Ped Int* 2016;58(8):797-800.
4. Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, Hirono K, InanlooRahatloo K, Ebert AD, Shukla P, Abilez OJ, Churko JM, Karakikes I, Jung G, Ichida F, Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC. Abnormal activation of TGF β signaling as a pathogenesis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Nat Cell Biol*. 2016;10: 1031-42.
5. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Takasaki A, Mori H, Nishida N. Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1544-51.

6. Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, Ichida F, Inoue H, Nishida N. Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K+ channel modulator. **Heart Vessels**. 2017;32(2):186-192.
7. Fujino N, Yoshimuta T, Ichida F, Kinugawa K, Usuda K, Kitayama M, Ino H, Kawashiri MA, Tada H, Mizuno S, Hayashi K, Takemura H, Yamagishi M; all the members of the Japanese Circulation Society in Hokuriku District. Overview of the 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society-Cardiovascular Medicine for the Next Generation. **Circ J**. 2017;81(9):1261-1267.
8. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015)-Digest Version. **Circ J**. 2017;81(4):581-612.
9. Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M, Furutani M, Furutani Y, Kawamura Y, Sugimoto M, Ishihara J, Fujiwara M, Soga T, Kawana M, Fuji S, Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Heart Vessels**. 2017; 32(6):700-707.
10. Wang C, Hata Y, Hirono K, Takasaki A, Ozawa SW, Nakaoka H, Saito K, Miyao N, Okabe M, Ibuki K, Nishida N, Origasa H, Yu X, Bowles NE, Ichida F; for LVNC Study Collaborators. A Wide and Specific Spectrum of Genetic Variants and Genotype-Phenotype Correlations Revealed by Next-Generation Sequencing in Patients with Left Ventricular Noncompaction. **J Am Heart Assoc**. 2017;6(9).
11. Wang C, Takasaki A, Watanabe Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito K, Ibuki K, Hirono K, Yoshimura N, Yu X, Ichida F. Long-Term Prognosis of Patients With Left Ventricular Noncompaction-Comparison Between Infantile and Juvenile Types. **Circ J**. 2017;81(5):694-700.
12. Wang C, Yu X, Ichida F. Survival in Young Patients With Noncompaction May Not Only Depend on Cardiac But Also on Neuromuscular Comorbidity-Reply. **Circ J**. 2017;81(8):1239.
13. Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, Ichida F, Inoue H, Nishida N. Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K+ channel modulator. **Heart Vessels**. 2017;32(2):186-192.

[和文]

- 小澤綾佳、市田露子：心筋緻密化障害 竹中 克編『心エコーハンドブック 心不全』金芳堂、京都 2016.
- 廣野恵一、市田露子：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2016-17』編 総合医学社 東京、2016:
- 廣野恵一、市田露子：『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、2016:
- 西田直樹、市田露子：『診断モダリティとしての心筋病理：ダノン病』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016:
- 田口雅登、市田露子：ワーファリンの治療・投与量予測『小児の遺伝学的検査・診断・カウンセリング 実践ケースファイル』奥山虎之、山本俊至編 診断と治療社 2016;163-165.
- 廣野恵一、市田露子：『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、617-622.
- 廣野恵一、市田露子：「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

8. 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;121-131.
9. 小澤綾佳、市田蒔子：学校心臓検診を臨床に生かす 呼吸と循環 2016;7:718-724.
10. 市田蒔子：心筋症、心筋炎の管理. 学校心臓検診のガイドライン（2016年版）日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン 一般社団法人日本循環器学会 2016;57-60
11. 廣野恵一、市田蒔子：『循環器疾患』、小児内科（小児臨床検査のポイント2017）、東京医学社
12. 廣野恵一、市田蒔子：『肥大型心筋症』、小児科診療増刊号（81巻増刊号）「特集：小児の治療指針」、診断と治療社
13. 廣野恵一、市田蒔子：『拡張型心筋症』、小児科診療増刊号（81巻増刊号）「特集：小児の治療指針」、診断と治療社
14. 廣野恵一、市田蒔子：『肥大型心筋症』、小児循環器学、診断と治療社
15. 廣野恵一、市田蒔子：『心筋緻密化障害』、小児循環器学、診断と治療社
16. 廣野恵一、市田蒔子：「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」、週刊日本医事新報、日本医事新法社
17. 市田蒔子：心疾患をもつ乳幼児の日常生活の管理と指導『今日の治療指針-2017年版』 山口徹、北原光男編、医学書院、東京 2017; p1360-61
18. 市田蒔子：心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理『今日の治療指針-2017年版』 山口徹、北原光男編、医学書院、東京 2017; p429
19. 小澤綾佳、市田蒔子：妊娠・分娩時の血行動態を含む母体の変化 Heart View 2017;21:26-30.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Hirono K, Takasaki A, Hata Y, Okabe M, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Nishida N, Ichida F. Clinical Features and Prognosis of Pediatric Patients with Left Ventricular Noncompaction. European society for

cardiology congress 2016、2016.8.27. ローマ

2. Fukiko Ichida: Invited Lecture Clinical features of left ventricular noncompaction: long-term clinical course and genetic background. The 6th APPCS, Oct 22. 2016, Shanghai
3. Keiichi Hirono, Wang Ce, Yukiko Hata, Asami Takasaki, Sayaka Ozawa, Hideyuki Nakaoka, Mako Okabe, Nariaki Miyao, Kazuyoshi Saito, Naoki Nishida, and Fukiko Ichida. Long-term prognosis of the pediatric patients with Left Ventricular Noncompaction 2nd International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2016、2016年12月3日、京都
4. Keiichi Hirono, Yukiko Hata, Sayaka Ozawa, Ce Wang, Takako Toda, Nobuo Momoi, Ryo Inuzuka, Nagamine Hiroki, Heima Sakaguchi, Kenichi Kurosaki, Mako Okabe, Naruaki Miyao, Hedeyuki Nakaoka, Keijirou Ibuki, Kazuyoshi Saito, Naoki Nishida, Fukiko Ichida. Phenotype-Genotype correlations in the fetal patients with left ventricular noncompaction. The 13th Japan-China- Korea Pediatric Heart Forum with Asian Pacific Symposium、2017年7月9日、浜松
5. Fukiko Ichida: Invited Lecture The Zebras in Pediatric Cardiology. A National Registry of Rare Cardiac Disease in Children. The 51th Annual Meeting of AEPC, Mar 30, 2017 Lyon
6. Fukiko Ichida: Invited Lecture. Clinical and molecular mechanism of left ventricular noncompaction Scientific sessions of AHA Nov. 14, 2017 Anaheim

[国内学会]

1. 市田蒔子：特別講演 心筋緻密化障害の臨床～20年間の研究から見たもの 第9回郡山セミナー 2016.4.23. 郡山
2. Keiichi Hirono, Asami Takasaki, Yukiko Hata, Hideyuki Nakaoka, Keijiro Ibuki, Sayaka Ozawa, Michikazu Sekine, Naoki Yoshimura, Naoki Nishida, and Fukiko Ichida. Sarcomere gene mutations in the patients with left ventricular noncompaction. 第79回日本循環器学会、4月25日、大阪
3. Koshi Kinoshita, Ryosuke Yokoyama、Hiroyuki Takahashi、Yukiko Hata、Toshihide Tabata、Makoto

- Nakazawa, Keiichi Hirono, Fukiko Ichida, Naoki Nishida A Novel HCN4 Mutation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Impairs the Pacemaker Current. 第 80 回日本循環器学会学術集会、3 月 18 日、仙台
4. Yukiko Hata, Koshi Kinoshita, Koichi Mizumaki, Yoshiaki Yamaguchi, Keiichi Hirono, Fukiko Ichida, Naoki Nishida. Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing. 第 80 回日本循環器学会学術集会、3 月 18 日、仙台
 5. Keiichi Hirono, Yukiko Hata, Asami Takasaki, Naruaki Miyao, Hideyuki Nakaoka, Keijiro Ibuki, Sayaka Ozawa, Naoki Nishida, Fukiko Ichida. Clinical and Genetic Characteristics in the Fetal Patients with Left Ventricular Noncompaction. 第 80 回日本循環器学会学術集会、3 月 19 日、仙台
 6. 木下 聡、島袋祐士、平辻知也、知念清治、廣野恵一、市田路子、畑 由紀子、西田尚樹：産褥期に発症した心不全で明らかになった、左室心筋緻密化障害の一例. 第 120 回日本循環器学会九州地方会、2016.6.25、大分
 7. 廣野恵一：ミニシンポジウム：小児循環器領域における iPS 細胞を用いた研究の現状「心筋症」 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2016.7.7、東京
 8. 廣野恵一、市田路子：パネルディスカッション：学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る「心筋症」 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2016.7.7、東京
 9. 小澤綾佳、廣野恵一、市田路子、米田徳子、米田 哲、齋藤 滋、中嶋隆彦：剖検で両心室に線維化と石灰化を認め胎児心筋緻密化障害が疑われた一例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 10. 堀 香織、中村常之、小栗真人、岡部真子、廣野恵一、市田 路子：児の徐脈、多孔性筋性部心室中隔欠損、左室緻密化障害(LVNC)を契機に診断した HCN4 遺伝子変異の親子例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 11. 吉田葉子、加藤有子、鈴 嗣敏、中村好秀、數田高生、押谷知明、中村香絵、川崎有希、江原英治、村上洋介、岡部真子、廣野恵一、市田路子：PRKAG2 変異による刺激伝導系異常を伴った肥大型心筋症 (HCM) の兄弟例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 12. 廣野恵一、王 策、岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、伊吹 圭二郎、齋藤和由、小澤綾佳、市田路子：心筋緻密化障害の小児患者における予後 -心臓超音波検査の観点から -第 25 回日本小児心筋疾患学会、2016.10.8、東京
 13. 市田路子：教育講演 心筋緻密化障害 第 15 回日本心臓血管発生研究会 10 月 14 日、大阪
 14. 岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田路子：右心低形成(hypo RV)と肥大型心筋症(HCM)を合併した小児の一例. 第 36 回日本小児循環動態研究会、2016.10.21、金沢
 15. 廣野恵一：会長特別企画 2 「循環器領域難治性稀少疾患の克服にむけて」 Left Ventricular Non-compaction. 第 81 回日本循環器学会学術集会、2017.3.17、金沢
 16. 廣野恵一、市田路子：「ガイドライン解説 3」 2014-2015 年度活動 学校心臓検診のガイドライン、4. 心筋症・心筋炎の管理 第 81 回日本循環器学会学術集会、2017.3.18、金沢
 17. 廣野恵一：「心臓病の最新治療」：こどもの心臓病-早期発見と最新治療について 富山大学附属病院循環器センター市民公開講座. 2017.6.3、富山
 18. 齋藤和由、廣野恵一、岡部真子、宮尾成明、小澤綾佳、市田路子：V407I-BMP10 変異は心筋の分化および増殖を障害し、左室心筋緻密化障害の原因となるかもしれない. 2017 年度日本小児循環器学会、2017.7.8、浜松
 19. 宮尾成明、岡部真子、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田路子：小児慢性特定疾病レポジトリーに基づくアンケート結果からみた左室心筋緻密化障害の臨床像. 2017 年度日本小児循環器学会、2017.7.8、浜松
 20. 廣野恵一：第 14 回教育セミナー:Basic course 、B ここまで知っておきたい心筋症：「1.解剖から分子医学まで」 2017 年度日本小児循環器学会、2017.7.9、浜松

21. 小澤綾佳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、廣野恵一、市田蒔子、青木正哉、芳村直樹：右室低形成と心室中部閉塞性肥大型心筋症を合併した小児の一例. 第 26 回日本小児心筋疾患学会、2017.10.14、倉敷
22. 廣野恵一、酒井武彦、小澤綾佳、畑由紀子、西田直徳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、芳村直樹、西田尚樹、市田蒔子：MYH7 遺伝子変異と CD36 遺伝子変異が見いだされた心筋緻密化障害の一例. 2017 年度第 26 回日本小児心筋疾患学会、2017.10.14、倉敷
23. 廣野恵一、酒井武彦、小澤綾佳、畑由紀子、西田直徳、岡部真子、宮尾成明、齋藤和由、芳村直樹、西田尚樹、市田蒔子：A novel MYH7 and CD36 gene variants in a fetus with left ventricular noncompaction; crosstalk between beta myosin heavy chain and fatty acid translocase deteriorates heart failure after surgical intervention. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、2017.11.16、神戸
24. 廣野恵一、宮尾成明、岡部真子、齋藤和由、小澤綾佳、市田蒔子、畑由紀子、西田尚樹：会長要望演題「小児心筋疾患と不整脈」. 第 22 回日本小児心電学会学術集会、2017.11.24、徳島
25. 市田蒔子：特別講演 心筋緻密化障害の臨床～～症例報告から遺伝子解析まで 20 年間の研究から見えたもの～. 第 319 回日本小児科学会北陸地方会、2017.3.12、富山
26. 市田蒔子：特別企画 「先輩に学ぶキャリアの積み方・活かし方」地域医療を支える女性医師の活躍を支援する富山大学の試み. 第 120 回日本小児科学会 2017.4.14、東京
27. 市田蒔子：分野別シンポジウム 国際的な小児循環器研究を学ぶ午後「心筋緻密化障害の分子遺伝医学」 第 120 回日本小児科学会 2017.4.14、東京
28. 市田蒔子：高尾賞受賞記念講演「心筋緻密化障害症例報告から遺伝子解析まで 20 年間の研究から見えたもの」 第 53 回日本小児循環器学会 2017.7.8 浜松

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. 患者の臨床症状

	計 (n=105)		生存 (n=99)		死亡/移植/OHCA (n=6)		p value
	平均値、有	%	平均値、有	%	平均値、有	%	
性別 (男)	67	63.8	62	62.6	5	83.3	0.4141
初診時年齢 (平均)	7.63±5.04		8.13±5.12		3.48±5.57		0.0342
診断契機							
学校心検	45	43.3	44	44.4	1	16.7	0.3025
症状受診	25	24.0	26	26.3	3	50.0	0.3025
家族検診	6	5.8	5	5.1	1	16.7	0.3025
その他	29	27.9	24	24.2	1	16.7	0.3025
心合併症	6	5.7	6	6.1	0	0.0	1.0000
心外合併症	13	12.4	10	10.1	3	50.0	0.0243
家族歴				15.3		33.3	
心筋症	17	16.5	15	7.4	2	20.0	0.2532
突然死	8	8.1	7	7.1	1	25.0	0.3468
心血管病	7	8.0	6	14.3	1	40.0	0.2865
遺伝学的検査	15	15.8	13	28.6	2	100.0	0.1725
遺伝子変異	8	36.4	6	31.6	2	100.0	0.0427
治療	37	35.9	31	2.0	6	16.7	0.0015
ARB	3	2.9	2	13.3	1	83.3	0.1648
β遮断薬	18	17.5	13	20.4	5	66.7	0.0005
ACE阻害剤	24	23.3	20	13.3	4	50.0	0.0245
利尿剤	16	15.5	13	20.4	3	83.3	0.0453
他の薬剤	25	24.3	20	4.1	5	50.0	0.0029
非薬物	7	6.8	4	5.8	3	50.0	0.0035
治療開始後症状	6	10.5	3	0.0	3	16.7	0.0114
心移植	1	1.0	0	0.0	1	66.7	0.0571
死亡/脳死	4	3.8	0	0.0	4	83.3	<0.0001
OHCA	5	4.8	0		5		<0.0001
Holter年齢 (全)	11.50±6.30		10.96±5.69	37.9	15.66±11.23	0.0	0.2225
VPC	22	68.75	19	65.5	3	100.0	0.5343
VT	1	3.2	0	0.0	1	33.3	0.0968
他の不整脈	13	43.3	11		2		0.5645
XP年齢_初診	7.94±4.81		8.06±4.72		5.75±6.75		0.3521
CTR	48.31±7.99		47.8167±7.5113	6.8	57.25±12.20	25.0	0.0205
左房拡大	5	6.5	4	3.4	1	25.0	0.2877
右室拡大	3	3.9	2	1.7	1	25.0	0.1814

肺鬱血	2	2.6	1		1		0.0101
UCG 年齢_初診	8.15±4.69		8.46±4.85		4.33±7.50		0.1568
FS	35.61±6.47		36.39±5.46		20.00±6.08		<0.0001
EF(S)	71.46±10.46		72.56±9.08		48.03±12.17		<0.0001
BNP 初回年齢	10.08±7.60		10.57±7.43		7.75±9.17		0.5119
BNP 初回値	69.7±128.4		70.3±137.9		67.1±96.6		0.9659
BNP 最高年齢	13.4±10.1		13.8±9.5		11.7±13.8		0.7225
BNP 最高値	209.9±373.9		188.0±396.4		286.6±318.2		0.6560
NT-pro-BNP 初回年齢	8.23±8.49		6.50±6.02		29		0.0042
NT-pro-BNP 初回値	1354.8±2495.8		1138.4±2476.1		3952		0.2983
NT-pro-BNP 最高年齢	7.1±9.5		4.0±3.9		29		0.0010
NT-pro-BNP 最高値	2901.3±4233.5		2751.2±4549.7		3952		0.8132
XP 年齢_最終	11.33±5.45		11.31±5.70		11.66±4.04		0.9175
CTR	47.09±4.61		46.97±4.88	7.4	47.33±1.15	66.7	0.9018
左房拡大	4	11.4	2	0.0	2	0.0	0.0394
右室拡大	0	0	0	0.0	0	50.0	
肺鬱血	1	2.8	0		1		0.0938
UCG 年齢_最終	12.77±4.95		12.92±5.37		16.00±9.27		0.2800
FS	35.97±5.69		36.24±5.50		25.76±2.48		0.0092
EF(S)	73.03±7.66		73.38±7.40		58.80±4.38		0.0071
fQRS (全)	40	44.4	37	43.5	3	60.0	0.6251
J波 (全)	16	17.7	16	18.8	0	0.0	0.5811
RBBB (全)	13	14.4	13	15.3	0	0.0	1.0000
QRS>120 (全)	15	16.6	14	16.5	1	20.0	1.0000

表 2. 年齢ごとの心電図所見

	全 (n=146)		小学 1 年生 (n=36)		中学 1 年生 (n=61)		高校 1 年生 (n=49)		p value
	平均値、有	%	平均値、有	%	平均値、有	%	平均値、有	%	
HR (bpm)	68.73±13.18		79.61±11.42		65.68±11.69		64.55±11.85		<0.0001
PR (msec)	141.75±20.09		135.25±21.42		142.21±19.26		146.06±19.20		0.0484
QRS (msec)	95.89±17.38		89.38±13.32		95.72±18.85		100.89±16.78		0.0097
QT (sec)	387.31±33.99		370.00±37.79		392.29±32.24		393.83±29.17		0.0016
QTc (bazzet)	410.58±34.87		423.57±38.55		407.37±35.64		405.02±28.82		0.033
QTc (fridericia)	402.27±29.50		404.69±36.02		401.94±30.08		400.90±23.35		0.8391
SV1 (mV)	1.37±0.77		1.34±0.62		1.43±0.81		1.31±0.83		0.7333
RV5 (mV)	1.98±0.94		1.84±0.89		2.12±0.99		1.91±0.91		0.2964
SV1+RV5 (mV)	3.35±1.22		3.19±1.08		3.55±1.30		3.23±1.21		0.2465
右軸偏位	8	5.4	3	8.3	3	4.9	2	4.0	0.6743
左軸偏位	10	6.8	4	11.1	4	6.5	2	4.0	0.4446
fQRS(narrow)	42	28.7	16	44.4	14	22.9	12	24.4	0.0561
fQRS(wide)	7	4.7	1	2.7	2	3.2	4	8.1	0.3973
J 波	23	15.7	4	11.1	9	14.7	10	20.4	0.4891
異常 Q 波	1	0.6	0	0	1	1.6	0	0	0.4958
ST 異常	2	1.3	1	2.7	0	0	1	2.0	0.4633
陰性 T 波	6	4.1	2	5.5	1	1.6	3	6.1	0.4406
RBBB	16	10.9	3	8.3	6	9.8	7	14.2	0.6412
LBBB	4	2.7	1	2.7	1	1.6	2	4.0	0.7377
WPW 症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
QRS>120	20	13.6	6	16.6	8	13.1	6	12.2	0.8297
PAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PVC	4	2.7	0	0	2	3.2	2	4.0	0.4937
AVB	1	0.6	0	0	0	0	1	2.0	0.3961

図 1. 患者の年齢分布

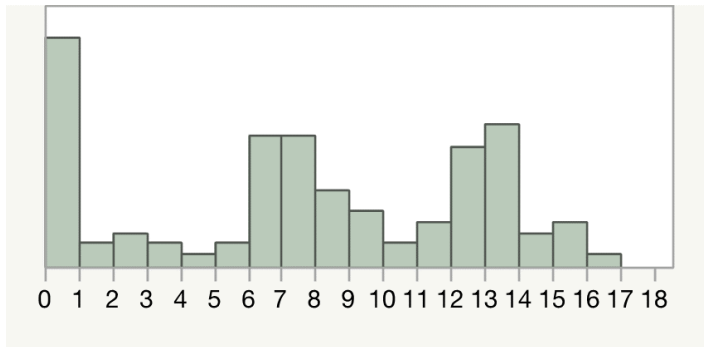
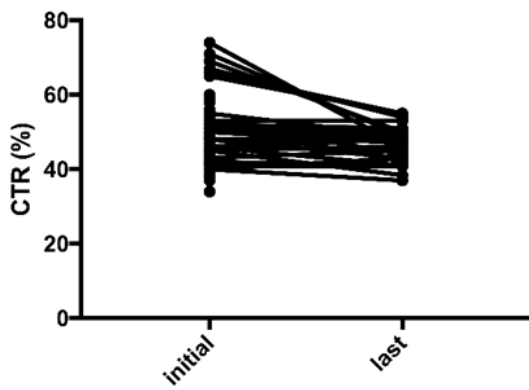
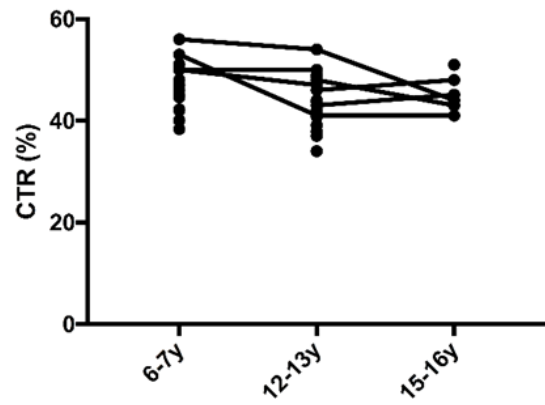


図 2. X 線上の心胸郭比および心臓超音波の FS の推移

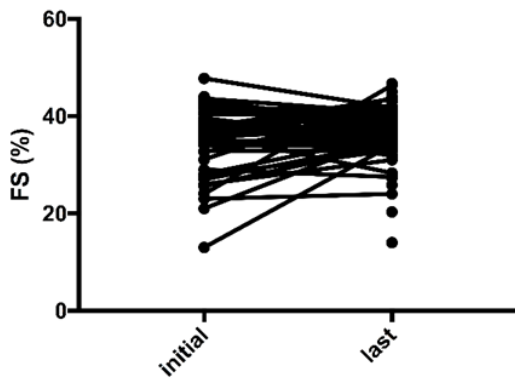
(A) 初診時と最終診断時の X 線上の心胸郭比の推移



(B) 小学 1 年生、中学 1 年生、高校 1 年生の X 線上の心胸郭比の推移



(C) 初診時と最終診断時の心臓超音波の FS の推移



(D) 小学 1 年生、中学 1 年生、高校 1 年生の心臓超音波の FS の推移

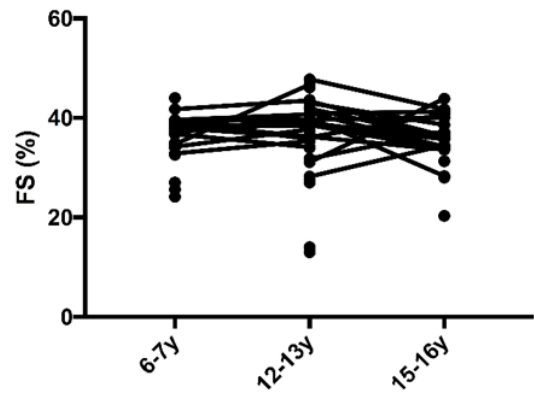
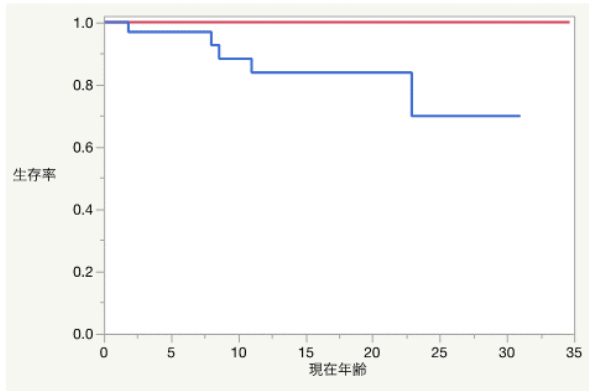


図 3. 心筋緻密化障害患者における時間生存解析

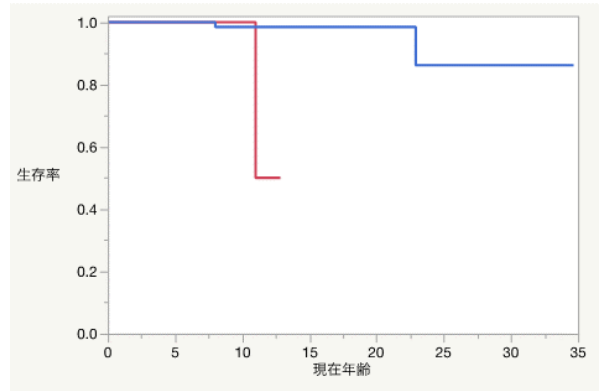
(A) 治療の有無から見た予後

(上段：無治療群、下段：治療群, $p=0.0013$)



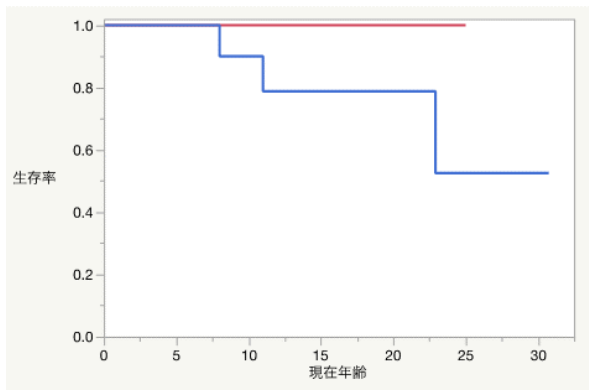
(B) 初診時の肺鬱血の有無から見た予後

(上段：肺鬱血が無い群、下段：肺鬱血群, $p=0.0007$)



(C) 初診時の心臓超音波の FS から見た予後

(上段：FS>30%、下段：FS<30%, $p=0.0015$)



(D) 最終受診時の心臓超音波の FS から見た予後

(上段：FS>30%、下段：FS<30%, $p=0.0070$)

