

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業））
分担研究報告書

研究分担者 吉永正夫¹⁾
研究協力者 関 俊二¹⁾、山下恵里香²⁾、田上和幸²⁾、塗木徳人²⁾、園田正浩²⁾、大野聖子³⁾、
植田初江⁴⁾、田中裕治¹⁾
所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科、²⁾国立病院機構鹿児島医療センター第2循環器内
科、³⁾国立循環器病研究センター分子生物学部、⁴⁾国立循環器病研究センター病理部

心電図所見、心エコー所見の出現時期に関する肥大型心筋症 2 症例の検討

研究要旨

肥大型心筋症 (HCM) は若年者の心臓突然死の主要な原因の一つである。早期診断と早期介入ができれば心臓突然死を予防できる可能性がある。病理学的に HCM の診断のついた症例から HCM に特徴的な心電図、心エコー所見の出現時期を検討すること。症例 1 は 16 歳男子。運動中に心停止を起こし、目撃者心肺蘇生によって救命された。入院時の心筋厚は 164mm。小学 1 年時より心電図上、不完全右脚ブロックパターン、V2、V3 の RS 波高の増高を認めていたが、心エコー所見は正常であった。症例 2 は 12 歳男子。中学 1 年時の学校心臓検診で異常 Q 波を指摘され受診。受診時心エコー上の心筋厚は 8.6 mm。後方視的に調査すると、小学 1 年時に既に異常は出現していた。受診時より 20 か月後、心電図上 V4~V6 の ST、T 波異常と心エコー上の心筋肥厚が出現した。小児期 HCM を抽出するための心電図学的診断基準、HCM と診断するための心エコー上の診断基準の作成が急務である。また、心電図上の異常所見があった場合、経過観察を続ける必要がある。

A. 研究目的

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) は若年者の院外心停止の主要な原因の一つである。成人期の HCM の診断基準は他に原因のない心室壁の 15 mm 以上の肥厚であり、一親等親族は 13mm 以上の肥厚である¹⁾。小児期では明確な基準がなく、便宜的に一親等の基準が用いられて来た。欧州心臓病学会のガイドラインでは、小児期 HCM の診断は健常者の心筋厚の 2SD 値以上とすると述べているが²⁾、この基準では集団の 2.5% が異常心筋厚になる。小児期の HCM の頻度は 10 万人当たり 2.9 人と推測されている²⁾。適切な心電図学的、心臓超音波学的基準がないと、擬陽性、偽陰性の診断を行うことになる。

一方、HCM の心電図所見には、左室肥大所見、ST 部分・T 波の変化、異常 Q 波の組み合わせで診断される。しかし、心エコー所見の心筋の肥厚と心電図所見の出現時期については、よく知られていない。

そこで病理学的に証明された HCM の 2 例において、心電図所見および心エコー所見の出現時期について検討した³⁾。

B. 症例

【症例 1】16 歳男子。サッカーの練習中に突然心停止を来した。目撃者による心配蘇生と自動体外式除細動器の作動により心拍は再開した。失神の既往、心筋症、突然死の家族歴はなかった。入院時の心エコーにて心室中隔が 14 mm であり (図 1)、また心電図上肥大所見もあり、HCM が疑われ、右室からの心筋 biopsy が行われた。病理学的所見は HCM に compatible な所見であった (図 2)。遺伝学的検査にて Troponin T をコードする *TNNT2* の homologous mutation (c.388C>T, p.R130C) を認めた。

後方視的に学校心臓検診時の所見を検討した (図 3)。小学 1 年時の心電図所見で不完全右脚ブロックパターンと V2、V3 の RS 波高の増高を認め、二次

検診として心エコー検査が行われたが、先天性心疾患、心筋肥厚がなかったため、正常範囲と診断された。中学 1 年時も同様の所見を認めたが、小学 1 年時の心エコー所見が正常であったため、中学 1 年時の心エコー検査は行われなかった。

【症例 2】12 歳男子。中学 1 年の学校心臓検診で V1、V2 の異常 Q 波を指摘され受診した (図 4)。失神の既往、心筋症、突然死の家族歴はなかった。受診時の心エコー検査にて、心機能は正常であり、心室中隔肥厚もなかった (心室中隔厚、左室後壁厚ともに 8.6 mm)。小学 1 年時の学校心臓検診でも心電図上異常 Q 波を認めたため、心エコー検査を受けており、心室中隔厚は 6.3 mm であった。心エコー検査は正常であったが、異常 Q 波があるため経過観察を続けた。初診より 20 か月後 V1、V2 の所見は同様であった (図 5) が、V4~V6 の ST、T 波変化が出現した (図 6)。心エコー上の心室中隔厚も 11.9 mm に増大していた (図 7)。HCM が疑われるため、心筋 biopsy が行われ、所見は HCM と一致する所見であった (図 8)。

(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倫理委員会の承認を得て行った。遺伝学的検査についても倫理委員会の承認を得ている。

C. 考察

欧州心臓病学会は小児期の HCM の診断基準として、心エコー検査で左室心筋の厚さが平均値+2x (標準偏差) 値以上としている¹⁾。この基準を使用すると、母集団の 2.5% が異常と診断される。HCM の頻度は 10 万人に 2.9 と推測されている²⁾。そこで、臨床的には家族検診での診断基準である 13 mm 以上が小児用の診断基準として便宜的に使われている。新たな心エコー上の診断基準の作成が必要である。また、本 2 症例から言えることは、心電図上

HCM を疑わせる所見があった場合、心エコー所見が正常であっても、フォローを続ける必要がある。

D. 結論

小児期 HCM を抽出するための心電図学的診断基準、HCM と診断するための心エコー上の診断基準の作成が急務である。また、心電図上の異常所見があった場合、経過観察を続ける必要がある。

(参考文献)

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-2779.
2. 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.
3. Seki S, Yamashita E, Tanoue K, Nuruki N, Sonoda M, Ohno S, Ishibashi-Ueda H, Tanaka Y, Yoshinaga M. Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven hypertrophic cardiomyopathy. *J Arrhythm.* 2018;34:643-646.

E. 健康危険情報

なし

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;82:831-839.
2. 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 Arrhythm.* 2018;34:291-293.
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. *Circ J*. 2018;82:2152-2159.
4. Sumitomo N, (他13名), Yoshinaga M, (他17名); Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016) - Digest Version. *Circ J*. 2018;82:2385-2444.
5. Hazeki D, Ninomiya Y, Ueno K, Yoshinaga M. Tentative Screening Criteria for Short QT Interval in Children and Adolescents. *Circ J*. 2018;82:2627-2633.
6. Seki S, (他7名), Yoshinaga M. Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven hypertrophic cardiomyopathy. *J Arrhythm.* 2018;34:643-646.
7. Shimizu W, (他20名), Yoshinaga M, (他5名), Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT

Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry. *JAMA Cardiol.* 2019 Feb 13. [Epub ahead of print]

[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. 小児 QT 延長症候群の診断と管理. *循環器内科*, 2018;84(6):738-744.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Tanaka Y, Hazeki D, Ueno K, Masuda K, Nishibatake M, Nomura Y. Prevalence of ventricular premature contraction and the risk for developing ventricular tachycardia with a structurally normal heart in general pediatric population. *Heart Rhythm* 2018, Boston, 2018.5.10.
2. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Horigome H, Hata T, Tauchi N, Nishihara E, Sumitomo N, Ozawa A, Ichida F, Shiraishi H, Nomura N, Kucho Y, Takahashi H, Ohno S, Nagashima M. Electrocardiographic Screening of 1-month-old Infant to Prevent Sudden Infant Death. *Heart Rhythm* 2018, Boston, 2018.5.11
3. Yoshinaga M, Hazeki D, Seki S, Ninomiya Y, Ueno K. Tentative screening criteria for short QT interval among children and adolescents. *European Society of Cardiology Congress (ESC) 2018, Munchen*, 2018.8.28.
4. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H. Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome. *The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Taipei*, 2018.10.20.

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Kubo T, Shinomiya M, MD, Horigome H, Tokuda M, MD, Lin L, Ogata H, Nagashima M. Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. *The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*, 2018.3.23, Osaka.
2. 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.
3. 野村裕一, 吉永正夫, 関 俊二, 櫛木大祐, 上野健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西昌 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.
4. 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.
5. 吉永正夫. 小児期肥大型心筋症の臨床像と治療の現状—全国調査成績から—. 第4回日本心筋症研究会、平成30年6月2日、奈良

6. 吉永正夫, 小児期心筋症の抽出基準・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. 第22回日本心不全学会学術集会、平成30年10月12日、東京
7. Yoshinaga M, Nishihara E, Ohta K, Saitou T, Hata T, Abe K, Tateno S, Nomura Y, Horigome H, Iwamoto M, Ichida F, Hirono K, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Tentative echocardiographic screening criteria for increased left ventricular thickness and decreased systolic function in childhood from a nationwide study. 第22回日本心不全学会学術集会、平成30年10月12日、東京

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