

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括分担研究報告書

小児期心筋症の早期診断のための心電図スクリーニング基準に関する研究

研究分担者 吉永正夫¹⁾
研究協力者 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⁾、加藤太一⁸⁾、加藤愛章⁹⁾、鉾碓竜範¹⁰⁾、檜垣高史¹¹⁾、阿部勝巳¹²⁾、二宮由美子¹⁾、田中裕治¹⁾、塗木徳人¹³⁾、園田正浩¹³⁾、大野聖子¹⁴⁾、長嶋正實¹⁵⁾
所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科、²⁾筑波大学医学医療系小児科、³⁾埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科、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⁾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⁾名古屋大学小児科、⁹⁾国立循環器病研究センター小児循環器内科、¹⁰⁾横浜市立大学附属病院小児循環器、¹¹⁾愛媛大学大学院医学系研究科分子・機能領域小児科学講座、¹²⁾公益財団法人東京都予防医学協会、¹³⁾国立病院機構鹿児島医療センター第2循環器内科、¹⁴⁾国立循環器病研究センター分子生物学部、¹⁵⁾あいち小児保健医療総合センター

研究要旨

【目的】 中学1年前後以降に診断された肥大型心筋症 (HCM) の小学1年時心臓検診時心電図を用いて、小児期心筋症の心電図学的早期診断基準を作成すること

【方法】 HCM 9例 (男子7名、女子2名) の心電図を用いた。小児期心筋症の頻度は10万人に2.9人と推定されているので、偽陰性を避ける目的で2000名～5000名から1人抽出する基準を設定した。本検討では2000人に1人の基準を用いた。作成には健常小児の心電図を用いた。診断項目としては従来用いられてきた基準、および最近報告されてきた基準を用いたが、mid-precordial leadsのS波を中心に検討を行った。

【結果】 全誘導S波の中で最も深いS波とV4誘導のS波の加算値 (S_D+SV_4)、I誘導R波とV3誘導S波 or V4誘導加の加算値 ($RI+SV_3$ or $RI+SV_4$)、V3誘導/V4誘導のR波とS波の加算値 (RV_3+SV_3 or RV_4+SV_4) の5項目が9例中4例 (感度44%) を抽出していた。異常Q波、再分極異常のないものに対象を絞ると S_D+SV_4 、 $RI+SV_4$ が6例中4例 (感度67%) を抽出しており、良好であった。

【考察・結論】 小児期HCMの早期診断にはmid-precordial leads (V3, V4) のS波を含んだ項目の感度が高く、抽出基準として採用すべきと考えられた。

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¹⁾。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。

HCMの心電図所見には、異常Q波、再分極異常 (ST部分・T波の変化)、左室肥大所見の組み合わせで診断される²⁾。左室肥大所見としてはCornell基準 ($RaVL+SV_3$)³⁾、Sokolow-Lyon基準 (SV_1+RV_5 or SV_1+RV_6)⁴⁾が臨床によく使用されているが、小児期心筋症用としてpediatric specific criteria ($RaVL+SV_2$)⁵⁾も報告されている。最近、V4誘導のS波を用いた基準として12誘導中の最も深いS波 (S_D)とSV4加算値 (S_D+SV_4)基準⁶⁾、I誘導のSV3の加算値 ($RI+SV_4$) 基準⁷⁾が報告された。これらの基準を含め、HCMの特徴である心室中隔肥大を反映するmid-precordial leadsの単一のR/S波高、あるいは加算値について小児期HCMの抽出感度に関する詳細な検討がない。

日本には小学1年(6歳)、中学1年(12歳)、高校1年(15歳)の全員を対象とした学校心臓検診 (心検) があり、小児期HCMの57%は心検でスクリーニングされている⁸⁾。心検時に診断された児童生徒の過去の心検時の心電図を検討することができれば早期診断の基準作成も可能と考えられる。

本研究では中学1年時 (小学5年の1名を含む) 以降に診断されたHCM 患児の小学1年時の心臓心電図を検討し、QRS波高による早期診断が可能か、どの誘導の波高が有用か検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

K医療センターを受診し、中学1年 (小学5年の1名を含む) 以降にHCMと診断された9名 (男子7名、女子2名) の小学1年時心臓心電図を対象とした。

2. 抽出基準値の作成

(1) 健常小児の心電図収集

標準12誘導各々のR波、S波について統計値 (平均値、標準偏差、パーセンタイル値) を作成した。

K市の心臓検を受診した小学1年 16,773名 (男子8,350名、女子8,423名) の健常児の心電図を用いた⁹⁾。基礎疾患・不整脈・ST/T波異常を有する例は除外した。

(2) 心電図QRS波高に関する統計値

1) 単一誘導R波およびS波

標準12誘導毎にR波、S波について平均値、標準偏差、パーセンタイル値も算出した。

2) 加算値

Sokolow-Lyon基準 (SV_1+RV_5 or SV_1+RV_6) 以外は、I誘導のR波高、aVL誘導のR波高、 S_D とmid-precordial leads (V2, V3, V4) のいずれかのS波高の加算値になっている。これらの組み合わせすべてについて検討した。

また、mid-precordial leadsのR波とS波の加算値についても検討した。

(3) 左室肥大抽出基準値の設定

小児期HCMの頻度は10万人に2.9人 (1:34,482)と推定されている¹⁰⁾。抽出基準としては偽陰性を避けるために2,000人～5,000人に1人抽出する程度が妥当と考えられる。本検討ではパーセンタイル値を用い、2,000人に

1人抽出する基準 (99.95パーセンタイル値) を統計学的に算出し検討した。

(4) 異常Q波、脱分極異常値基準

異常Q波、脱分極異常基準値としては「学校心臓検診2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂)」に準拠した¹¹⁾。

(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。

C. 研究結果

(1) 左室肥大基準の設定

Filterの有無別、性別の小学1年の2,000人に1人抽出する基準 (99.95パーセンタイル値) を表1に示した。

(2) 項目別の抽出数、感度

S_D+SV₄、RI+SV₃、RI+SV₄、RV₃+SV₃、RV₄+SV₄の5項目が9例中4例 (感度44%) を抽出していた。異常Q波、再分極異常のないものに対象を絞るとS_D+SV₄、RI+SV₄が6例中4例 (感度67%) を抽出しており、良好であった。

D. 考察

今回の検討から、小児期HCMの波高基準を用いた早期診断にはmid-precordial leads (V₃, V₄) のS波を含んだ項目、S_D+SV₄、RI+SV₃、RI+SV₄、RV₃+SV₃、RV₄+SV₄が妥当であることが分かった。

最近、成人の左室肥大に関していくつかの新しい診断基準が報告されている。Pegueroらは全誘導S波の中の最も深いS波 (S_D) とV₄誘導のS波⁶⁾、NaritaらはI誘導のR波とV₄誘導のS波⁷⁾が成人期左室肥大抽出に最も感度、特異度が高いと報告している。

小児期HCMの早期診断においてもmid-precordial leads (V₃, V₄) のS波を含んだ項目による抽出基準を作成すべきと考えられた。

E. 結論

小児期HCMの早期診断にはmid-precordial leads (V₃, V₄) のS波を含んだ項目の感度が高く、抽出基準として採用すべきと考えられた。

【参考文献】

1. 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.
2. 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;108:1606-13.
3. 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.
4. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:572-580.
5. Brothers MB, Oster ME, Ehrlich A, et al. Novel electrocardiographic screening criterion for hypertrophic cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol* 2014;113:12

46-1249.

6. Peguero J G, Lo Presti S, Perez J, et al. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *JACC*, 2017
7. Narita M, Yamada M, Tsushima M, et al. Novel Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in the Japanese General Population. *Int Heart J*. 2019;60(3):679-687.
8. 吉永正夫, 安田和志, 西原栄起, 他. 小児期肥大型心筋症の特徴と予後に関する研究. 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. p9-p16. 2018
9. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, et al. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J*. 2018;82:831-839.
10. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: a nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol*. 1997;146:385-393.
11. 鮎澤衛, 岩本眞理, 加藤愛章, 他. 日本小児循環器学会 学校心臓検診 2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂). 日本小児循環器学会雑誌, 2019;35(S3):S3.1-S3.12.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakauchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol*. 2019 Mar 1;4(3):246-254.
2. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019 Nov 14:e12721. doi: 10.1111/anec.12721. [Epub ahead of print]
3. Nomura Y, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M, Yoshinaga M. Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart. *J Arrhythmia*, [Epub ahead of print] 2019 December 16: <https://doi.org/10.1002/joa3.12286>
4. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Ya

- suda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan. A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction. **Heart Vessels**. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00380-020-01571-7. Online ahead of print. PMID: 32161993
5. 鮎澤衛, 岩本眞理, 加藤愛章, 加藤太一, 住友直方, 豊野学朋, 安田謙二, 山本英一, 長嶋正實, 吉永正夫, 泉田直己, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 堀米仁志, 檜垣高史, 鋒崎竜範, 阿部勝己, 新垣義夫, 小川俊一, 加藤貴雄, 高橋尚彦, 平岡昌和. 日本小児循環器学会 学校心臓検診 2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S3):S3.1-S3.12.
 6. 太田邦雄, 鮎澤衛, 猪飼秋夫, 岩本眞里, 牛ノ濱大也, 小穴慎二, 岡本吉生, 桐淵博, 坂本哲也, 佐藤誠一, 住友直方, 田中秀治, 長嶋正實, 新田雅彦, 檜垣高史, 三谷義英, 三田村秀雄, 吉永正夫, 石見拓, 輿水健治, 小林正直, 千田いずみ, 高橋宏幸, 月ヶ瀬恭子, 原貴大. 日本小児循環器学会 学校管理下AEDの管理運用に関するガイドライン (2019年度). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S4):S4.1-S4.53.
2. 学会発表
1. **Yoshinaga M**, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Abe K, Nagashima M. Tentative criteria of a combined RV3+SV3 voltage for early diagnosis of pediatric patients with HCM. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2019, Paris, 2019.8.
 2. 川村 順平, 野村 裕一, 塩川 直宏, 樫木 大佑, 上野 健太郎, 田中 裕治, 益田 君教, 西島 信, 吉永 正夫. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月29日、札幌
 3. 吉永 正夫, 志田 正典, 星子 浄水, 大坪 善数, 八浪 浩一, 藤本 保, 金谷 能明, 高木 純一, 砂川 信, 添田 修, 石川 司朗. 九州地区における小児期院外心停止の発生状況. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月28日、札幌
 4. 吉永 正夫, 岩本 眞理, 堀米 仁志, 住友 直方, 牛ノ濱 大也, 泉田 直己, 田内 宣生, 阿部 勝己, 長嶋 正實. V3誘導 (R+S波) 加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月27日、札幌
 5. 樫木 大祐, 吉永 正夫, 堀米 仁志, 鮎澤 衛, 安田 和志, 小垣 滋豊, 土井 庄三郎, 立野 滋, 岩本 眞理, 長嶋 正實. 小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響—全国調査成績から—. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月29日、札幌
 6. 堀米 仁志, 野崎 良寛, 安田 和志, 西原 栄起, 鮎澤 衛, 小垣 滋豊, 岩本 眞理, 土井 庄三郎, 大野 聖子, 住友 直方, 吉永 正夫. 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月29日、札幌
 7. 廣野 恵一, 宮尾 成明, 吉永 正夫, 堀米 仁志, 鮎澤 衛, 安田 和志, 立野 滋, 岩本 眞理, 長嶋 正實, 西原 栄起, 市田 蒔子. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月27日、札幌
 8. 泉田 直己, 岩本 眞理, 堀米 仁志, 住友 直方, 牛ノ濱 大也, 吉永 正夫, 田内 宣生, 阿部 勝己, 長嶋 正實. 心電図研究の経緯と方法. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月28日、札幌
 9. **Yoshinaga M**, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Ayusawa M, Abe A, Nagashima M. Tentative Criteria of a Combined RV3+SV3 Voltage for Early Diagnosis of Pediatric Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. 第66回日本不整脈心電学会, 2019年7月25日、横浜
- H. 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

	RI	RaVL	RV5	RV6	SV1	SV2	SV3	SV4	S _D	S _D S3	S _D S4	S1R5	S1R6	RLS2	RLS3	RLS4	RIS2	RIS3	RIS4	V2RS	V3RS	V4RS
小1男子	1487	1090	4327	3177	3110	3860	3468	2605	3860	7000	5907	5798	5180	4227	3718	2908	4653	4063	3128	6030	5875	5476
小1女子	1494	1047	4203	3148	3039	4141	3209	2424	4141	6875	5399	5787	5269	4499	3302	2630	4856	3611	2926	5835	4928	4956
Abbreviations: S _D , deepest S wave at any lead; S _D S3, S _D +SV3; S _D S4, S _D +SV4; S1R5, SV1+RV5; S1R6, SV1+RV6;																						
RLS2, RaVL+SV2; RLS3, RaVL+SV3; RLS4, RaVL+SV4; RIS2, RI+SV2; RIS3, RI+SV3; RIS4, RI+SV4;																						
V2RS, RV2+SV2; V3RS, RV3+SV3; V4RS, RV4+SV4.																						