

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

学校心臓検診で抽出された小児期肥大型心筋症の特徴

研究分担者 吉永正夫¹⁾
研究協力者 堀米仁志²⁾、鮎沢 衛³⁾、安田和志⁴⁾、二宮由美子¹⁾、小垣滋豊⁵⁾、土井庄三郎⁶⁾、立野 滋⁷⁾、岩本眞理⁸⁾、廣野恵一⁹⁾、太田邦雄¹⁰⁾、櫛木大祐¹¹⁾、西原栄起¹²⁾、住友直方¹³⁾、畑 忠善¹⁴⁾、石川友一¹⁵⁾、牛ノ濱大也¹⁶⁾、泉田直己¹⁷⁾、田内宣生¹⁸⁾、加藤太一¹⁹⁾、加藤愛章²⁰⁾、銚碕竜範²¹⁾、檜垣高史²²⁾、阿部勝巳²³⁾、市田蒨子²⁴⁾、田中裕治¹⁾、野崎良寛²⁵⁾、小森暁子²⁶⁾、河井 悟⁴⁾、大野聖子²⁷⁾、長嶋正實¹⁸⁾

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⁾日本大学医学部附属板橋病院小児科、⁴⁾あいち小児保健医療総合センター循環器科、⁵⁾大阪急性期・総合医療センター小児科、⁶⁾国立病院機構災害医療センター小児科、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こどもセンター、⁹⁾富山大学附属病院小児科、¹⁰⁾金沢大学医薬保健研究域医学系小児科、¹¹⁾鹿児島市立病院小児科、¹²⁾大垣市民病院第二小児科、¹³⁾埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科、¹⁴⁾藤田医科大学医学部小児科学、¹⁵⁾福岡市立こども病院循環器科、¹⁶⁾大濠こどもクリニック、¹⁷⁾曙町クリニック、¹⁸⁾愛知県済生会リハビリテーション病院、¹⁹⁾名古屋大学小児科、²⁰⁾国立循環器病研究センター小児循環器内科、²¹⁾横浜市立大学附属病院小児循環器、²²⁾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、²³⁾公益財団法人東京都予防医学協会、²⁴⁾山王病院小児科、²⁵⁾筑波大学附属病院小児科、²⁶⁾日本大学医学部小児科学系小児科学分野、²⁷⁾国立循環器病研究センター分子生物学部

研究要旨

【目的】小児期肥大型心筋症のうち、学校心臓検診（心検）で抽出された症例の特徴を検討すること。
【方法】平成27～29年度厚生労働科学研究費補助金で収集された20歳未満の小児期HCM135例に加え、その後に収集された12例、計147例を対象に、臨床データを検討した。死亡/脳死、心移植、院外心停止/救命された心停止（OHCA/ACA）を予後不良I群、予後不良I群に非薬物療法採用例を加えたものを予後不良II群とした。【結果】全国16施設から147例の報告があった。このうち、20歳以上の1例を除いた146例で解析を行った。特発性105例、症候性（基礎疾患があるもの）41例であった。特発性心筋症のうち、心検抽出群は中学での心検時診断例が多く、心検以外例は乳児期診断例が最も多かった。予後不良I群は14例、非薬物療法採用は16例（重複あり）であった。心検抽出群は非薬物療法の選択頻度が有意に低かった（ $P=0.002$ ）。多重ロジスティック回帰分析で、予後不良I群を予測する有意な因子は診断前の症状既往（ $P=0.003$ ）、左室総心筋厚（ $P=0.03$ ）、非薬物治療の選択（ $P=0.003$ ）であった。心検抽出は予後を改善する因子にはなっていない。予後不良II群を予測する因子は症状の既往（ $P=0.004$ ）、左室総心筋厚（ $P=0.004$ ）であり、心検抽出は予後不良II群を減少させる因子になっていた（ $P=0.006$ ）【考察・結論】心検抽出は予後不良I群の改善因子にはなっていない。心検抽出群の非薬物療法選択の低さと予後との関係について、さらに詳細な検討が必要と考えられた。

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⁾。小児期HCMの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²⁾。

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）がある。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が、心検で抽出された小児期HCMに関する詳細なデータの報告が少ない。

本研究では平成27～29年度厚生労働科学研究費補助金で収集されたデータと、その後に収集されたデータを合わせ、心検で抽出された小児期HCMの特徴を解析した。

B. 研究方法

1. 対象

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』で収集された20歳未満の小児期HCM135例に加え、その後に収集された12例、計147例について検討した。

2. 情報収集項目

- 下記項目等について検討した。
- (1) 心筋症名、基礎疾患の有無、合併症の有無、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、突然死の家族歴の有無とその内容）
 - (4) 症状の有無と内容
 - (5) 薬物療法の有無
 - (6) 非薬物療法の有無
 - (7) 心エコー検査所見
心室中隔厚+左室後壁厚を左室総心筋厚とした。
 - (8) 予後

死亡/脳死、心移植、院外心停止（OHCA）例を予後不良I群とした。予後不良I群に非薬物治療を要した例を含めたものを予後不良II群とした。

3. 統計学的解析

予後の解析は回帰分析を用いた。単回帰分析において、予後不良I群、予後不良II群を従属因子とした。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

全国16施設から147例の報告があった。このうち、20歳以上の1例を除いた146例で解析を行った。

1. 心筋症分類

特発性105例、症候性(基礎疾患があるもの)41例であった。特発性105例のうち解析可能な100例について検討を行った。症候性ではNoonan症候群が最も多く20例、Danon病4例、Leopard症候群3例が主な疾患であった。

2. 特発性心筋症の特徴

(1) 年齢分布

特発性心筋症100例の診断年齢を図1に示した。特発性のうち65例(65%)が心検により抽出されていた。心検以外群は乳児期が最も多く、心検抽出群は12~13歳と中学1年の心検で多く抽出されていた。

心検抽出群と心検以外群の特徴を表1に示した。心検以外例は上述した理由で診断年齢は有意に低く($P<0.001$)、非薬物治療の頻度が有意に高かった($P=0.002$)。

(2) 非薬物療法

特発性群の非薬物療は16例に行われていた。ICD埋込(6名)、流出路再建術(4名)(左室3名、うち1例はICD植込みまで施行、右室1名)、CRTD(2名)、カテーテル治療2名、Konno術+PMI(1名)、移植(1名)であった。

(3) 予後不良群の予測因子

予後不良I群の内訳は、死亡/脳死7例、心移植1例、OHCA13例(重複例あり)、計14例であった(表1)。

予後不良I群を従属因子として多変量解析を行うと症状の既往($P=0.003$)、左室総心筋厚($P=0.03$)、非薬物療法($P=0.002$)の存在が予後不良を予測する因子であった(表2)。

非薬物療法は予後の改善のため採用されることが多いと考えられるため、予後不良I群に非薬物療法を加えた群を予後不良II群として回帰分析をおこなった(表3)。症状の既往($P=0.004$)と左室総心筋厚($P=0.004$)は予後不良を予測する因子であり、心検抽出は予後不良II群を減少させる因子であった。

D. 考察

日本においては小児期特発性HCMの65%は心検により抽出されていた。小児期HCMの予後不良I群の予測因子は診断前の症状の既往と非薬物治療の存在の2項目であった。診断前の症状出現を予防するためには、現在よりもさらに早期の診断が必要と考えられる。医師が非薬物治療を選択すること自体が1次的または2次的に予後を改善する目的と考えられるので、非薬物療法の選択が予測因子になることは当然の結果と考えられる。心検抽出は予後不良I群の小児期HCMの予後改善の予測因子になっていなかった。

予後不良I群に薬物療法採用を加えた予後不良II群の予測因子は症状の既往と左室総心筋厚であり、心検抽出は予後不良II群を減少させる(改善させる)因子になっていた。心検抽出群で非薬物治療が少ないことを反映し

ていると考えられるが、非薬物療法が少ない点に関しては更に詳細な検討が必要であると考えられる。

E. 結論

心検抽出は小児期心筋症の予後(死亡/脳死、心移植、心停止既往)を改善する因子にはなっていなかった。心検抽出群の非薬物療法選択の低さと予後との関係について、さらに詳細な検討が必要と考えられた。

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. 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. 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.
3. 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.
4. 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]
5. 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>
6. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda 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 electrocardiogra

m 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, 銚碕竜範, 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, 千田いづみ, 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, 西畠 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 露子. 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