厚生労働科学研究費補助金（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　（国立病院機構鹿児島医療センター小児科）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨
本研究班は平成 30 年度より健常児の心電図、心臓超音波データおよび心筋症患児（肥大型心筋症、拡張型心筋症、心筋緻密化障害、うち半数は学校心臓検診（心検）抽出例）のデータを用いて小児期心筋症の実態解明に関する研究を推進してきた。2021 年度は電図抽出基準、心エコー抽出基準、および心筋症院外心停止内容の検討を行い、小児肥大型心筋症における心電図診断基準を明らかにした（*Circ J.* 86(1):118-127. 2021）。

A．研究目的

肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy, HCM）は若年者の心臓突然死・院外心停止の主要な原因の一つである[1-4]。肥大型心筋症とアスリートでは心電図波形が一部オーバーラップする[5]ため鑑別診断が重要になるが、現在の無症状アスリート者の心電図判読基準は 12-35 歳を対象に考えられている[6]。一方、小児期 HCM の発症は平均 12.2 歳である。競争的運動あるいは professional な選手を目指す児童生徒はこれ以前の年齢から sports を始めていると考えられ、無症状の小児期における心電図判読基準が必要と考えられる。

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[1]。左室肥大所見としてはこれまでいくつもの診断基準が発表されてきた[7-14]。しかし、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[15]。

日本には小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の全員を対象とした学校心臓検診（心検）があり[16]、小児期 HCM の 57%は心検でスクリーニングされている[17]。一方で、突然死 (SCD)や救命された心停止 (ACA)を経験した児童生徒の約 60%は診断されていなかったという報告もある[18]。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[18]。

本研究の目的は、心電図波高基準を用いて中学 1 年で診断される HCM 患児を小学 1 年時、すなわち 6 年前に、診断可能か検討することである。また、検討された波高基準と現行の心電基準の小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の HCM 患児心電図の診断の感受性も検討した。

B．研究方法

1. 対象

2000 年から 2019 年に日本全国の 14 施設を受診した 20 歳未満の 124 名の HCM 患児の心電図を用いた。124 名 202 の心電図から 24 名の二次性 HCM 患児からの 44 心電図と完全脚ブロック等の QRS 波高に影響を及ぼす所見を持つ 37 心電図を除外した（図 1）。患児は pre-diagnostic group と post-diagnostic group に分類した。

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会での承認を得たうえで行った。

2. Pre-diagnostic group

鹿児島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 11 名 (男子 9 名、女子 2 名) の小学 1 年時心検心電図を対象とした（表 1）。診断時平均年齢は 13.2±2.0 歳であり、その 6.4±1.8 年前の心電図を検討した。

HCM の診断は心筋厚≥15mm (成人での診断基準[1]) を用いた。心筋厚が 15mm 未満の場合、組織学的診断に拠った（表 1 の症例 10 および 11）。

3. Post-diagnostic group

全国 14 病院の 64 名の患児を用いた。平均年齢は 11.2±3.9 歳であった。Post-diagnostic group での HCM の診断は欧州心臓病学会の基準[1]（心筋厚≥15mm または各年齢の心筋厚の 2SD 値以上）に準拠した。内訳は小学 1 年 15 名、中学 1 年 32 名、高校 1 年 17 名であった。心電図記録時の年齢はそれぞれ 6.7±0.6 歳、12.9±0.6 歳、15.8±0.7 歳であった。

4. 波高基準のために使用した誘導および波高

1:2000 でスクリーニングするための波高基準を決定するため、下記の 51 の単一誘導 R/S 波高または加算された R/S 波高を用いた。

1) 単一波高の R/S 波高

i) 各 12 誘導の R 波高（R, R'波がある場合は加算した）

ii) 各誘導の S 波高

2) 既に報告されている異なる誘導での R/S 波高加算値

i) Cornell criteria {aVL 誘導の R 波(RaVL) + V3 誘導の S 波 (SV3), (RaVL+SV3)}[7];

ii) paediatric specific criteria (RaVL+SV2)[8];

iii) Gubner-Ungerleider criteria {I 誘導の R 波+ III 誘導の S 波 (RI+SIII)}[9];

iv) Lewis criteria {(RI + SIII) –(SI+RIII)}[10];

v) Sokolow-Lyon criteria {(SV1+RV5) および (SV1+RV6)}[11];

vi) 12 誘導の S 波の中で最も深い S 波 (SD) + V4 誘導の S 波 (SD+SV4)[12];

vii) I 誘導の R 波 + V4 誘導の S 波 (RI+SV4)[13];

viii) RaVL+SV4, SD+SV3, RI+S2, and RI+SV3

12 誘導の S 波の中で最も深い S 波は小児においては V2 が 80%を占めるため SD+SV2 は項目に採用しなかった。また全 12 誘導全ての QRS 波高加算値 [14] も臨床的には使用困難なため検討項目には入れなかった。

3) V1 誘導の R 波高と V2～V3 の S 波高加算値; RV1+SV2, RV1+SV3, RV1+SV4.

研究対象となった 11 例の中に高い R 波と V2～V3 の深い S 波を示す例があったため検討した。

4) mid-precordial leads の R 波高と S 波高の加算値

i) V2(R+S), RV2+SV3, RV2+SV4;

ii) RV3+SV2, V3(R+S), RV3+SV4;

iii) RV4+SV2, RV4+SV3, V4(R+S).

5) mid-precordial leads の S 波の加算値; SV2+SV3, SV2+SV4, and SV3+SV4

5. 学校心臓検診における心電図スクリーニング基準

HCM の心電図所見 (HCM-related criteria) として用いられる異常 Q 波、ST 低下、T 波逆転、および右室肥大、左室肥大の心電図所見は、学校心臓検診で用いられるガイドライン [20] に準拠した。本研究での現行基準はこのガイドライン [20] での基準を意味する。

6. deep Q 波の基準

健常小児心電図においては Filter On でも Filter OFF ともに肢誘導III誘導、V6 誘導での Q 波は-0.7 mV 未満であったため、-0.7 mV 以上の Q 波を示す場合も、本研究では deep Q wave として扱った。

7. 統計学的解析

データは平均値±標準偏差で表した。統計学的解析は統計学的ソフト(IBM® SPSS® Statistics v23.0; IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan)を用いた。R/S 波高基の暫定的基準値 (99.95 パーセンタイル値, 1:2000) の作成は健常児の対象数が 2000 名以上の場合、学年別・性別に EXCEL 2016® (Microsoft Japan, Co. Ltd., Tokyo, Japan)の PERCENYILE.EXC function を用いて計算した。2000 名未満の場合、外挿法にて推定した。

いくつかの候補誘導間で 99.95 パーセンタイル値 (1:2000) での感度が等しい場合、1:1500, 1:2500 での感度を検討し、感度の robustness analysis を行った。この場合、$[1 – \text{sensitivity}]^2 + [1 – \text{specificity}]^2$ が変動しないものを robustness がより強いと判断した。

（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

1. HCM 患児の心電図収集の経過（図 1）

124 名 202 枚の心電図から、QRS 波高に影響を及ぼす所見を持つ心電図、2 次性の HCM を除外し、最終的に Pre-diagnostic phase 11 例、Post-diagnostic phase として小学 1 年 15 例、中学 1 年 32 例、高校 1 年 17 例の心電図を用いた。

2. Pre-diagnostic group 11 例の特徴（表 1）

症例 1～9 は診断時、既に心室中隔は 15 mm 以上を示していた。症例 10 と 11 は心筋生検で診断した。診断機会は心検 9 例、家族検診 1 例、院外心停止例 1 例であった。診断年齢は平均 13 歳、その 7 年前の小学 1 年時の心電図を検討した。

3. Pre-diagnostic group での各波高基準の診断感度

Pre-diagnostic phase の小学 1 年時の波高基準の陽性頻度を図 2 に示した。各患児で各波高基準を満たしているところを網掛けで示した。症例 10 と 11 は現行基準を満たしていた。残りの 9 例のうち 5 例、56%で RI+SV3 および V3(R+S)の波高基準を満たしており、どちらも SV3 を含んでいた。

RI+SV3 と V3 (R+S)の感度が同一であったので、両者について感度の Robustness 堅牢性を検討した(表 2)。抽出基準を 1:1500 あるいは 1:2500 と変化させても、V3(R+S)では感度は変化せず、V3(R+S)基準が妥当と考えた。

4. Pre- および Post-diagnostic groups での波高基準値の感度の変化

Pre-および Post-diagnostic group において、いくつかの波高基準と現行の診断基準での感度を図 3、図 4 に示した。SV3 波高を含んだ基準を見ると、V3(R+S) は Pre-diagnostic phase では感度は高かったが、post-diagnostic phase, すなわち画像で診断される頃になると感度が減少し、中学 1 年では 10%台の感度に落ちていた (図 3)。Cornell criteria、R1+SV3、は post-diagnostic phase の小 1 までは 50%前後の感度があったが、中学 1 年になると感度は悪くなっていた。

SV4 波高を含んだ基準をみると、RI+SV4 は Pre-diagnostic phase では 10%と極めて低かったが、post-diagnostic phase の小学 1 年では 50%程度と上昇した。その後感度は落ちたが、中学 1 年、高校 1 年でも使用可能と考えられた。aVL+SV4 も似たような変化であった。

現行基準、および HCM-related criteria は中学 1 年以降になると極めて高い感度を示していた。

D．考察

本研究によって中学 1 年で診断された HCM 患

った。Robustness analysis を行うと V3(R+S)の方が RI+SV3 より有用性が高かった。また post-

diagnostic group の小学 1 年、中学 1 年では RI+SV4 も有用と考えられた。ただ、post-diagnostic group、特に中学 1 年以降は波高基準の診断感度は低くなり、現行基準が有用であることがわかった。

HCM においては、心電図所見が心エコー所見より先に出現することはわかっていた。その所見を見つけるための手段の一つとして、有意な遺伝学的変異を持つが画像診断にてまだ所見が表れていない (genotype positive-phenotype negative) 患児での心電図変化から類推することが考えられるが、経過観察中に画像診断で陽性になる頻度が 17% (12 例中 2 例)[21] あるいは 7% (119 例中 8 例)[22] と低く、比較が困難であった。

本研究では、新しい試みとして中学 1 年で診断された HCM 患児の小学 1 年時心電図を用いて診断基準の作成が可能か検討した。学校心臓検診がある日本だからこそできた研究である。また、多数の健常児心電図を収集し、小児期肥大型心筋症の頻度から 2000 人に 1 人抽出する波高基準を決定した。

上記から、HCMの画像診断の特徴的所見の一つである非対称性心室中隔肥厚を反映すると考えられるV3(R+S)がpre-diagnostic groupでは有用であることがわかった。Post-diagnostic groupの小学1年、中学1年ではV4のS波を含むRI+SV4が有用であった。HCMの病変が中隔に始まり左心室の方向に進展していくことが示唆された。

E. 結論

中学 1 年で診断されている HCM 患児の半数以上で、V3(R+S)の波高基準を用いて小学 1 年に診断可能であった。今後、前方視的研究も必要であるが、本方法を用いることによって HCM 患児に起きうる心事故を予防できる可能性を示唆している。心電図所見は心エコー所見より早期に出現するため、波高基準を満たした対象者は経過観察が必要である。

本内容は、英文論文[23]として論文発表した。

【参考文献】

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2014;35:2733-79.
2. 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.
3. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. Eur Heart J 2016;37:2490-2497.
4. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, et al. Long-term Outcomes of Pediatric-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy and Age-Specific Risk Factors for Lethal Arrhythmic Events. JAMA Cardiol 2018;3:520-525.
5. Zorzi A, Calore C, Vio R, et al. Accuracy of the ECG for differential diagnosis between hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: comparison between the European Society of Cardiology (2010) and International (2017) criteria. Br J Sports Med 2018;52:667-673.
6. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. Eur Heart J 2018;39:1466-1480.
7. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, et al. Electrocadiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 572 – 580.
8. Brothers MB, Oster ME, Ehrlich A, et al. Novel electrocardiographic screening criterion for hypertrophic cardiomyopathy in children. Am J Cardiol 2014;113:1246 – 1249.
9. Gubner R, Ungerleider HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy. Arch Intern Med 1943:72:196–209.
10. Lewis T. Observations upon ventricular hypertrophy with special reference to one or other chamber. Heart 1914:5:367–403.
11. 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.
12. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, et al. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. J Am Coll Cardiol 2017;69:1694-1703.
13. 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;60:679-687.
14. Dollar AL, W C Roberts WC. Usefulness of total 12-lead QRS voltage compared with other criteria for determining left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: analysis of 57 patients studied at necropsy. Am J Med 1989;87:377-81.
15. Erice B, Romero C, Andériz M, et al. Diagnostic value of different electrocardiographic voltage criteria for hypertrophic cardiomyopathy in young people. Scand J Med Sci Sports 2009;19:356-63.
16. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of

17. Yoshinaga M. Study on the characteristics and prognosis of childhood hypertrophic

cardiomyopathy. In Report to the Grand by the Ministry of Health, Labour, and Welfare [H27-019]. (in Japanese) https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201711005B (accessed on 2020/10/08)
18. 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.
19. Seki S, Yamashita E, Tanoue K, et al. Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven hypertrophic cardiomyopathy. J Arrhythm 2018;34:643-646.
20. Sumitomo N, Baba R, Doi S,et al. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools-Digest Version. Circ J 2018;82:2385-2444.
21. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: A 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. Circulation 2013; 127:48-54.
22. Vermeer AMC, Clur SB, Blom NA, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children who are mutation positive. J Pediatr 2017; 188: 91 – 95.
23. Yoshinaga M, Horigome H, Ayusawa M, et al. Electrocardiographic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Pre- and Post-Diagnostic Phases in Children and Adolescents. Circ J. 2021;86(1):118-127.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, Makiyama T, **Yoshinaga M**. Impact of the T-wave characteristics on distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from healthy children. **Int J Cardiol**. 2021;323:168-174.

2) Muraji S, Sumitomoa N, Imamuraa T, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, **Yoshinaga M**. Electrocardiographic features of pediatric restrictive cardiomyopathy. **Heart Vessels**. 2021. doi: 10.1007/s00380-021-01784-4. Online ahead of print. PMID: 33496817

3) **Yoshinaga M**, Ishikawa S, Otsubo Y, Shida M, Hoshiko K, Yatsunami K, Kanaya Y, Takagi J, Takamura K, Ganaha H, Sunagawa M, Soeda O, Ogawa Y, Ogata H, Kashima N. Sudden out-of-hospital cardiac arrest in pediatric patients in Kyushu area in Japan. **Pediatr Int.** 2021;63(12):1441-1450.

4) **Yoshinaga M**, Horigome H, Ayusawa M, Yasuda K, Kogaki S, Doi S, Tateno S, Ohta K, Hokosaki T, Nishihara E, Iwamoto M, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Kato Y, Kato T, Chisaka T, Higaki T, Yoneyama T, Abe K, Nozaki Y, Komori A, Kawai S, Ninomiya Y, Tanaka Y, Nuruki N, Sonoda M, Ueno K, Hazeki D, Nomura Y, Sato S, Hirono K, Hosokawa S, Takechi F, Ishikawa Y, Hata T, Ichida F, Ohno S, Makita N, Horie M, Matsushima S, Tsutsui H, Ogata H, Takahashi H, Nagashima M. Electrocardiographic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Pre- and Post-Diagnostic Phases in Children and Adolescents. **Circ J**. 2021;86(1):118-127.

5) 川村順平，野村裕一，塩川直宏，櫨木大祐，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．**日本小児循環器学会雑誌**, 2021; 37(2):96-103. (2021.5 発行)

6) 櫨木大祐，吉永正夫．学校心臓検診と突然死−特に心筋症に合併する不整脈について−．**日本小児循環器学会雑誌**、2021;37(4):255-264.

2. 学会発表

1) 吉永正夫．シンポジウム 1 「様々な疾患の成長期の心電図変化を知る」小児期肥大型心筋症の心電図所見の変化．第 25 回日本小児心電学会学術集会、2021 年 11 月 27 日、新潟（WEB 講演）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし