

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

小児期心筋症の早期診断のための心エコー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 西原 栄起²⁾、畑 忠善³⁾、阿部勝己⁴⁾、太田邦雄⁵⁾、立野 滋⁶⁾、野村裕一⁷⁾、堀米仁志⁸⁾、
 廣野 恵一⁹⁾、岩本眞理¹⁰⁾、樫木大祐¹¹⁾、佐藤誠一¹²⁾、二宮由美子¹⁾、田中裕治¹⁾、倉石建
 治¹³⁾、斎藤和由³⁾、泉田直己¹⁴⁾、岩崎 秀紀⁵⁾、武智史恵¹⁵⁾、松島将士¹⁶⁾、筒井裕之¹⁶⁾、緒
 方裕光¹⁷⁾、高橋秀人¹⁸⁾、田内宣生¹⁹⁾、長嶋正實¹⁹⁾
 所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科、²⁾大垣市民病院第2小児科、³⁾藤田医科大学医学部
 小児科、⁴⁾公益財団法人東京都予防医学協会、⁵⁾金沢大学小児科、⁶⁾千葉市立海浜病院小児科、⁷⁾
 鹿児島市立病院小児科、⁸⁾筑波大学医学医療系小児科、⁹⁾富山大学大学院医学薬学研究部小児
 科、¹⁰⁾済生会横浜市東部病院こどもセンター、¹¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学
 分野、¹²⁾沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、¹³⁾大垣市民病院小児循環器新生児
 科、¹⁴⁾曙町クリニック、¹⁵⁾千葉県循環器病センター、¹⁶⁾九州大学循環器内科、¹⁷⁾女子栄養大
 学、¹⁸⁾国立保健医療科学院、¹⁹⁾あいち小児保健医療総合センター

研究要旨

【研究目的】小児期心筋症の早期診断のための心エコーによる抽出基準を作成すること。
 【研究方法】579名のボランティア小児（男子293名、女子286名；小学1年255名、中学1年194名、高校1年130名）で心エコー検査を行い、左室壁厚（心室中隔厚、左室後壁厚）を測定した。測定値は体表面積で補正した。日本における小児期HCMの頻度は1/23,000程度と予測されているため、1/2000～1/5000の基準を作成した。【研究結果】補正された左室壁厚の抽出基準値（暫定値）は、男子は3学年とも9.0 mm、女子は小1が8.4 mm、中1/高1が8.8 mmであった。実測値による抽出基準値（暫定値）は男子の小1、中1、高1がそれぞれ8.5、10.5、11.5 mm、女子の小1、中1/高1が8.0、10.5 mmであった。【結論】今後、前方視的研究が必要であるが、暫定基準値により小児期HCMの早期抽出が可能であると考えられた。

A. 研究目的

肥大型心筋症 (HCM) は現在でも若年者の心臓突然死あるいは蘇生された心停止の主要な原因の一つである^{1,2)}。その理由の一つは小児期 HCM の心エコー診断基準が作成されていないことにある。成人患者の第1親等の診断基準 (左室壁厚 ≥ 13 mm)³⁾ では早期診断は不可能と考えられ、母集団の平均値 (M) + 2.0 x 標準偏差 (SD)³⁾ あるいは M + 2.5 x SD⁴⁾ では一般集団の44人に1人あるいは161人に1人を抽出してしまう。日本人小児における HCM の頻度は23,000人に1人と推測されている⁵⁾ので過剰抽出になる。頻度に合った抽出値の検討が必要である。

B. 研究方法

全国11の循環器小児科施設を受診した小1、中1、高1のボランティア健康小児623名を対象に心室中隔厚 (IVST)、左室後壁厚 (PWT) を測定した。測定方法は米国心エコー学会/欧州心血管イメージング学会の勧告に準拠した⁶⁾。体格値の中で左室心筋厚は体表面積に最も相関していたため、IVSTの場合次のように補正した⁷⁾。(補正した IVST 値、

IVSTa) = (実測 IVST 値) / (体表面積)^α。臨床的簡便性のために実測値での抽出基準も検討した。実測値は正規分布より裾広がりになるため暫定的に5000人～30,000人に1人抽出する基準 (M + 3.540SD ~ M + 3.991SD) 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。研究への参加は参加者もしくは保護者の書面での同意を得て行った。

C. 研究結果

最終対象者は579名（男子293名、女子286名；小学1年255名、中学1年194名、高校1年130名）。左室壁厚は体表面積と強い相関を有していた。補正値算出のためのべき指数 α は IVSTa 用が男子0.40、女子0.48、PWTa 用が男子0.47、女子0.48であった。補正後の IVSTa 及び PWTa の平均値 (単位 mm) は男子が 6.25 ± 0.73 、 6.12 ± 0.75 、女子が 5.96 ± 0.69 、 5.90 ± 0.77 であり、補正後、心室中隔値 (図1)、左室後壁値 (図2) においても体表面積

との有意な相関は消失していた。また補正後の値は正規分布を示していた(図1、2)補正值での心室中隔/左室後壁増高の抽出基準は男子9.0、女子は小1が8.3、中1/高1が8.7であった。実測IVST値は男子が小1; 5.85 ± 0.67 、中1; 7.07 ± 0.90 、高1; 7.70 ± 1.00 、女子が小1; 5.48 ± 0.62 、中1/高1; 6.94 ± 0.90 であり、IVST増高の抽出値は男子の小1、中1、高1で8.5, 10.5, 11.5mm、女子は小1が8.0、中1/高1が10.5mm程度と考えられた。

D. 考察

今回の研究から、左室壁厚値は体表面積と著明な相関を示し、体表面積で補正した値は正規分布を示していた。

これまでの研究のうち、小児期の左室壁厚値は体表面積で補正した値で報告されることが多く(表1)、平均値は6mmあるいは7mmと報告されている。この理由は明らかでないが、今回の日本人小児の値はKampmannら(ドイツ)⁹⁾、Pettersenら(米国)¹⁰⁾、Wangら(中国)¹²⁾のデータと同様であり、アジア系と欧米諸国との人種者ではないことがわかる。一方、実測値で報告されたデータは少ないが(表2)、神宮寺ら¹⁵⁾、Landonら¹⁶⁾のデータと同様であり、補正值においても、実測値においても過去のデータと同等と考えられる。

体表面積で補正された値および実測値での暫定抽出値は3.4SD(1/3000から4.0SD(1/30,000)に相当していた。日本での小児期HCMの頻度が1/23,000程度と予測されること、母集団の分布は正規分布より裾広がりになることを考えると抽出基準としては妥当と考えられる。今後、診断のための基準を検討する必要がある。

E. 結論

学童期における心エコーによるHCMの抽出基準を作成した。今後、前方視的研究が必要であるが、心電図による暫定抽出基準⁹⁾および心エコーによる暫定基準値により小児期HCMの早期抽出が可能であると考えられた。

本報告の内容は英文論文として投稿中である。

Priorityは投稿中の論文にある。

【参考文献】

1. Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of Clinical Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Child First-Degree Relatives. *Circulation* 2019; 140:184-192.
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. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2733-2779.
4. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:e159-e240.
5. 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; 86:118-127.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1-39.e14.
7. Lopez L, Colan S, Stylianos M, et al. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10:e006979.
8. Huwez FU, Houston AB, Watson J, et al. Age and body surface area related normal upper and lower limits of M mode echocardiographic measurements and left ventricular volume and mass from infancy to early adulthood. *Br Heart J* 1994; 72: 276-80.
9. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000; 83: 667-72.
10. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 922-34.
11. Majonga ED, Rehman AM, McHugh G, et al. Echocardiographic reference ranges in older children and adolescents in sub-Saharan Africa. *Int J Cardiol* 2

017; 248: 409-413.

12. Wang SS, Hong WJ, Zhang YQ, et al. Regression equations for calculation of z scores for echocardiographic measurements of left heart structures in healthy Han Chinese children. *J Clin Ultrasound* 2018; 46: 328-333.
13. Gokhroo RK, Anantharaj A, Bisht D, et al. A pediatric echocardiographic Z-score nomogram for a developing country: Indian pediatric echocardiography study - The Z-score. *Ann Pediatr Cardiol* 2017; 10: 31-38.
14. Majonga ED, Norrish G, Rehman AM, et al. Racial Variation in Echocardiographic Reference Ranges for Left Chamber Dimensions in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatr Cardiol* 2018; 39: 859-868.
15. Jinguji H, Ayusawa M, Ohira K, et al. The examining of the fiducially point and reporting both the heart functions and measurement values based on physique of growth phase. *The Japanese Journal of Medical Ultrasound Technology* 2004; 29: 486-492. (in Japanese)
16. Landon G, Denjoy I, Clero E, et al. Reference values of electrographic and cardiac ultrasound parameters in Russian healthy children and adolescents. *Sci Rep* 2021; 11: 2916.

図の説明

図1. 実測値左室中隔厚 (IVST) と体表面積 (Body Surface Area) との関係 (左側パネル)、補正されたIVSTとBSAとの関係 (中央パネル)、および補正されたIVSTの分布。

上段が男子、下段が女子。

図2. 実測値左室後壁厚 (PWT) と体表面積 (Body Surface Area) との関係 (左側パネル)、補正されたPWTとBSAとの関係 (中央パネル)、および補正されたPWTの分布。

上段が男子、下段が女子。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirose S, (他4名), **Yoshinaga M**, (他10名), Ohno S. Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome. *Europace*. 2022;24(3):497-510.
2. Fukuyama M, (他8名), **Yoshinaga M**, Nakagawa Y, Ohno S. School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome. *Europace*. 2022;24(9):1496-1503.
3. Ozawa J, (他6名), **Yoshinaga M**, (他3名), Horie M. Increased CaV1.2 late current by a CACNA1C p.R4

12M variant causes an atypical Timothy syndrome without syndactyly. *Sci Rep*. 2022;12(1):18984.

4. Mori H, (他54名), **Yoshinaga M**, (他4名), Kato R. Efficacy of Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in ≤ 18 year-old CHILDREN: SAVE-CHILDREN registry. *Int J Cardiol*. 2023;371:204-210.
5. **Yoshinaga M**, Takahashi H, Ito Y, et al. Developmental trajectories at a high risk for childhood overweight/obesity. *Pediatr Int*. 2022;e15425.

2. 学会発表

- 1 石坂俊介、(他3名)、**吉永正夫**、岡本康裕. 新生児QT延長症候群の1例. 第125回日本小児科学会学術集会、2022年4月16日、福島 (WEB開催)
2. **Yoshinaga M**, Ninomiya Y, Kucho Y. Genetic testing from the view of a pediatric cardiologist in the era of school-based screening programs. IN, “Symposium 7 The Role of Genetic Testing for Inherited Arrhythmia Syndromes in the Era of Next Generation Sequencer” 第68回日本不整脈心電学会、2022年6月9日、横浜市
3. 二宮由美子, 田中裕治, **吉永正夫**. ホルター心電図はQT延長症候群の管理に有用か? 第58回日本小児循環器学会総会・学術集会、2022年7月21日、札幌市
4. **吉永正夫**. [Keynote Lecture] 学校心臓検診の心電図の重要性を見直す. シンポジウム11 心筋症における心電図の意義を見直す. 第58回日本小児循環器学会総会・学術集会、2022年7月22日、札幌市

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. 補正された左室壁厚の文献的比較

Author	Year published	Population studied	age (range)	Number of subjects	IVST (-2SD, +2SD) ^a	PWT (-2SD, +2SD) ^a
Huwez FU, et al. ⁸⁾	1994	British	0-19 yr	127	7.1 (5.2, 9.0)	6.4 (4.6, 8.3)
Kampmann C, et al. ⁹⁾	2000	German	0-18 yr	2036	5.8 (4.0, 7.6)	5.9 (3.7, 8.1)
Pettersen MD, et al. ¹⁰⁾	2008	US American	1-18 yr	813	5.9 (3.9, 9.0) ^c	5.4 (3.7, 7.9) ^c
Majonga ED, et al. ¹¹⁾	2017	Zimbabwean	10.7 (3.0) ^b	282	7.0 (5.0, 9.1) ^c	6.8 (5.2, 8.5) ^c
Wang SS, et al. ¹²⁾	2018	Chinese	0-18 yr	562	5.8 (4.5, 7.0)	4.3 (3.6, 5.0)
Gokhroo, RK, et al. ¹³⁾	2022	Indian	4-15 yr	746	7.4 (5.5, 9.3) ^c	7.2 (5.4, 9.1) ^c
Present study		Japanese	6-16 yr	579	6.1 (4.7, 7.6)	6.0 (4.5, 7.5)

^aData were expressed as mean (-2 SD, +2 SD).

^bData were expressed as mean (SD).

^cThese data were also referred to (Majonga et al., *Pediatr Cardiol*, 2018; 39: 859-868).¹⁴⁾

Abbreviations: BSA, body surface area; IVST, interventricular septum thickness; SD, standard deviation; PWT, posterior wall thickness.

表 2. 実測値での左室壁厚の文献的比較

		Year Published	Population studied	Males			Females		
				1st	7th	10th	1st	7th	10th
IVST	Jinguji, et al. ^a	2004 ¹⁵⁾	Japanese	6.0±0.8	7.4±1.3	7.9±1.1	5.8±0.9	6.9±1.1	7.1±1.0
	Present study ^a		Japanese	5.9±0.7	7.1±0.9	7.7±1.0	5.5±0.6	7.0±0.9	6.9±0.9
	Landon, et al. ^b	2021 ¹⁶⁾	Russian	6 (4, 9) ^c	8 (6, 10) ^d		6 (4, 8) ^c	7 (5, 10) ^d	
PWT	Jinguji, et al. ^a	2004 ¹⁵⁾	Japanese	5.4±0.9	6.9±1.4	7.6±1.2	5.3±0.9	6.4±1.2	6.5±1.2
	Present study ^a		Japanese	5.7±0.7	7.0±1.0	7.9±1.0	5.4±0.6	6.9±1.1	7.0±1.0
	Landon, et al. ^b	2021 ⁶⁾	Russian	6 (4, 8) ^c	8 (6, 10) ^d		6 (4, 8) ^c	7 (5, 10) ^d	

^aData of Jinguji et al. and the present study were expressed as mean (standard deviation).

^bData of Landon et al. were expressed as mean (2nd percentile and 98th percentile).

^cData were those of children aged 5–7 years.

^dData were those of young adolescents aged 12–15 years.

Abbreviations: BSA, body surface area; 1st, first; 7th, seventh; 10th, tenth.



