

日本内科学会生涯教育講演会 平成17年度 Bセッション

1. 肥大型心筋症の病態と治療：UPDATE 2005

土居 義典

Key words：生涯にわたる左室リモデリング，病態の多様性，高リスク群と低リスク群，圧較差への治療戦略，突然死予防（植込型除細動器）

はじめに

肥大型心筋症(Hypertrophic Cardiomyopathy: HCM)は、常染色体優性遺伝の遺伝形式を示し、遺伝性の心疾患の中で最も発生頻度が高く(500人に1人)、とくに青少年の突然死の原因として重要な疾患である¹⁻⁴⁾。左室肥大の原因となる高血圧や大動脈弁狭窄症などの病態が存在せず、心エコー図で高度の左室肥大(とくに非対称性中隔肥大)を証明できれば、診断はそれほど困難ではない。心電図検診の発達した我が国では、原因不明の左室肥大や異常Q波、ST-T変化などが診断のきっかけとなることが比較的多い。鑑別診断が必要な病態には、代謝異常による心室壁肥厚と高血圧性左室肥大がある。代謝異常症としては心アミロイドーシス(アミロイド蓄積)、心ファブリー病(グリコスフィンゴリピッド蓄積)、糖原病(グリコーゲン蓄積；ポンベ病、ダンノン病、PRKAG2)などがあるがその頻度は比較的低い。日常臨床で問題となるのは高血圧による左室肥大との鑑別である。その多くは対称性肥大であること、右室肥大を欠如すること、高血圧の程度にふさわしい肥大の程度、などが

HCM：生涯にわたる左室リモデリング過程

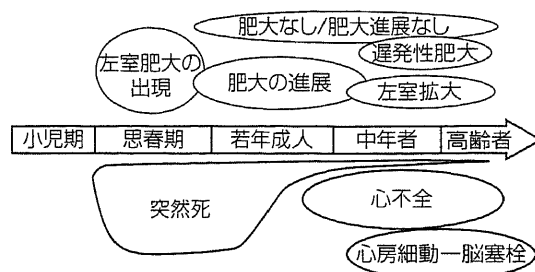


図1. 経年的な病態変化と合併症の発生時期

参考となる。

1. 生涯にわたる左室リモデリング(図1)

本症の臨床病態を正しく理解するためには高度の心肥大についても決して一断面での評価ではなく、生涯にわたる左室リモデリング(病態変化)の中で、今どの時相にあるかという視点でとらえることが大切である(図1)。すなわち、思春期の身体発育の時期にみられる高度の肥大の発現、思春期から青年期にかけての肥大の進展、中年から老年期にかけての左室拡大や遅発性肥大などである^{5,6)}。予後や合併症についても、同様に縦断的な視点で対処することが重要となる。思春期から青年期の突然死、中年期からの

どい よしのり：高知大学老年病科・循環器科

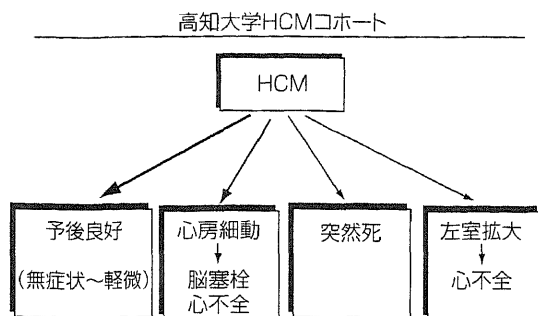


図 2. 長期予後と合併症

心不全，中年から老年期の心房細動による脳塞栓である³⁻⁷⁾。これらの重大な合併症を予防するという観点からHCMの経年的な病態変化をとらえることが，質の高い日常臨床につながる。

2. 多様性

HCMは遺伝子変異の種類，症状，肥大の程度・部位，臨床経過などいずれもheterogeneousな病像を示す。遺伝子変異については，これまでに10種類のサルコメア構成蛋白の異常が報告され，200以上の遺伝子変異部位が同定されている^{4,6,8)}。典型的な症状としては，主に圧較差を有する患者で胸痛，息切れ，失神，倦怠感などの訴えがみられる。圧較差のない患者では無症状のことも多い。肥大の程度については，我が国では20mm以下の壁肥厚を示す患者が多いが，20mm以上の中等度の肥大や30mm以上の高度の肥大も少なくない。肥大部位については，中隔肥大が最も多いが，対称性肥大や心基部中隔に限局した肥大もみられる。また我が国では心尖部に限局する肥大も少なくない⁹⁾。臨床経過では生涯にわたって無症状の例が最も多い(図2)。ただ無症状であっても，重大な合併症(突然死，心不全，心房細動による脳塞栓)には常に留意して予防的視点で診療にあたるのが大切である。さらに病態生理についても，①拡張障害(ほぼ全例)，②左室流出路圧較差(約25%)，③致死的不整脈(心室頻拍・心室細動)による突然

死，④その他：心筋虚血や心房細動，拡張相，など実に多彩である^{3-5,7)}。包括的に病像を把握した上での治療を心掛ける必要がある。

3. 患者選択：高リスク群 vs. 低リスク群

HCMはこれまで突然死の頻度の高い予後不良の疾患と理解されてきた。しかし最近の，地域の一次施設(非専門施設)の報告から，必ずしも予後不良ではないことが明らかとなった⁴⁾。年間死亡率でみると三次施設(専門施設)では，3~4%の死亡率が報告され，さらに小児では4~6%の年間死亡率も報告されてきた³⁾。一方，非専門施設の年間死亡率は0.5~1.5%であり，必ずしも予後不良ではないこと，専門施設からのこれまでの報告は比較的重症のHCM患者を中心としたものであること，などが明らかとなった。我々の施設におけるHCM140例の経過観察(8.2±5.7年)でも，10年生存率88%，15年生存率77%であり，欧米の非専門施設からの報告に近い¹⁰⁾。

4. 左室流出路圧較差の意義

圧較差(安静時 ≥ 30 mmHg)はHCM患者の20~25%にみられる。拡張障害とともに重要な臨床病態である。血行動態的診断が中心であった1960年から1970年代にかけて，圧較差は本症の最も重要な病態と解釈されIdiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis (IHSS)という用語もしばらく用いられてきた²⁾。しかし1970年代からの心エコー図の普及と，その後の遺伝子解析の結果，むしろ圧較差を伴わないHCM患者が多いこと，主病態は左室拡張障害にあること，が明らかになった。圧較差はまた，症状および病態進行に関連する因子ではあるが，突然死に直結する因子ではないことも明らかとなってきた。すなわち，約1,100名のHCM患者を6.3±6.2年経過観察したMaronらの報告では，圧較差は約25%の患者にみられ，NYHA III~IV度への進行と心不全・

表. HCM:治療戦略

1. 薬物治療	
2. 外科治療	・心室中隔心筋切開/心筋切除術 ・僧帽弁置換術
3. 房室順次(DDD)ペーシング	
4. 心室中隔アルコール焼灼術(PTSMA)	
5. 植込型除細動器(ICD)	

脳梗塞の予測因子であるが、突然死を予測する上では、その意義は低いことが報告された¹¹⁾。

5. 治療戦略(表)

治療法としては、①薬物療法、②外科治療(心室中隔心筋切開・心筋切除術、および僧帽弁置換術)、③房室順次(DDD)ペーシング、④心室中隔アルコール焼灼術(PTSMA)、⑤植込型除細動器(ICD)などがある^{8,12)}(表)。①～④は主に圧較差の軽減、⑤は突然死の予防を目的として行う。

①薬物治療

β遮断薬、ベラパミルやジルチアゼムなどの非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ジソピラミドやシベンゾリンなど、陰性変力作用による圧較差軽減を目指した治療が中心となる。アミオダロンは心室頻拍や心房細動の軽減に有効である。ワーファリンによる抗凝固療法は心房細動合併例の塞栓予防に必須である。

②外科治療

心室中隔心筋切開・心筋切除術(Morrow法)は安静時圧較差50mmHg以上で薬物治療に不応例が対象となる。経大動脈的に基部中隔の一部を切除し圧較差の軽減をはかる。死亡率は専門施設で0～5%と報告されている。僧帽弁置換術も圧較差軽減・症状改善に有効とされている。

③DDDペースメーカー

圧較差軽減・症状改善に有効とされている。ただ約4割の患者で圧較差が軽減しないこと、運動耐容能などの客観的指標の改善が証明され

ていない点が問題であるが、我々の経験でも圧較差および症状改善に極めて有効である症例も有り、適応を選べば有用な治療法と考えられる。

④心室中隔アルコール焼灼術(PTSMA)

冠動脈中隔枝にカテーテルを用いて少量のエタノールを注入し、肥大した中隔基部に人工的に心筋梗塞を作成して圧較差の軽減をはかる。薬物治療にかかわらずNYHA III～IV度で、安静時圧較差50mmHg以上の患者が対象となる。死亡率は0～4%と外科治療とほぼ同等であり、長期的にも圧較差軽減・肥大の退縮・運動耐容能の改善が報告されている。問題は完全房室ブロックの合併であり、恒久的ペースメーカーを要する患者が20～25%の率で発生する点である。また人工的に心筋梗塞を作成するため、これが致死的不整脈の発生源や、長期的には拡張相への移行につながる可能性も残されている。

圧較差を有するのはHCM患者4～5人に1人であり、その中で薬物治療に抵抗性のNYHA III～IV度の患者の数は限られる。また、この治療法が予後改善につながるか否かについての長期的データは未だ明らかではない。その一方で、我が国では心室中隔心筋切開・心筋切除術の経験豊富な施設は極めて限られており、左室リモデリングの防止という長期的視点からもこの新しいカテーテル療法が適切な治療法として確立されることが望まれる。

6. 突然死予防とリスク評価

HCMの予後を考えるうえで突然死は最も重要な病態である。またその70%は35歳以下の若年者に発症するという点でも重要である。心室頻拍および心室細動がその原因と考えられているが、心筋の錯綜配列が基質として存在し、そこに誘因として心房細動や心筋虚血、強い労作や圧較差が加わることにより、心室頻拍・心室細動が生じて突然死につながると推定されている。

突然死の予防という視点で治療法を考える時、ICDの臨床応用は極めて重要な意味を持つ。心停止後に蘇生された患者、持続性心室頻拍や心室細動が証明された患者ではICDの絶対的な適応となる(二次予防)⁸⁾。現在議論になっているのは一次予防である。すなわち、突然死の可能性が高い患者を、リスク評価を通していかに正確に同定するかという点である。突然死の予測因子として、家族性の突然死の既往、予後不良の遺伝子異常、繰り返す労作性の失神、反復性の非持続性心室頻拍、運動時血圧反応異常、高度の左室肥大、などが報告されている^{4,8)}。ただ、いずれの因子もpositive predictive valueが低いという問題があり、またどのような組み合わせが高リスク患者の同定に最も有用であるかは明らかでない。今後は、どのような患者を突然死の高リスクと同定し、一次予防としてICDの適応を考えるべきか、さらに検討を進める必要がある。

まとめ

HCMはその全てが従来報告されているように予後不良の疾患ではない。多くの患者は無症状や症状軽微で、かつ予後も良好である。ただその中に、突然死、左室拡大から心不全、心房細動から脳塞栓という重大な合併症を発症する患者が存在する。これらの合併症を予防するという視点で、思春期における左室肥大の出現、思春期から若年成人にみられる肥大の進展、中年以降にみられる左室拡大や遅発性肥大という生涯にわたる左室リモデリング(病態変化: 図1)

を理解し、対処することが、質の高い日常臨床につながるものと考える。

文 献

- 1) Goodwin JF, et al: Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 22: 403-414, 1960.
- 2) Braunwald E, et al: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 30 (Suppl 4): 3-119, 1964.
- 3) McKenna WJ, et al: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 46: 168-172, 1981.
- 4) Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 287: 1308-1320, 2002.
- 5) Koga Y, et al: Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: Japanese experience. *J Cardiol* 37(suppl 1): 147-154.
- 6) Kubo T, et al: Lifelong left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy caused by a founder frameshift deletion mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene among Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2005 (in press).
- 7) Doi Y, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly: significance of atrial fibrillation. *J Cardiol* 37 (suppl 1): 133-138, 2001.
- 8) American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 42: 1687-1713, 2003.
- 9) Kitaoka H, et al: Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. *Am J Cardiol* 92: 1183-1186, 2003.
- 10) Kitaoka H, et al: Long-term prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in Kochi: significance of heart failure-related death in a regional cohort. 2005 (in submission).
- 11) Maron MS, et al: Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 348: 295-303, 2003.
- 12) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2000-2001年度合同研究班報告): 肥大型心筋症の診療に関するガイドライン. *Circ J* 66 (Suppl IV): 1401-1417, 2002.