トピックス

II. 二次性心筋症を見逃さない

5. 心筋緻密化障害

市田 路子

要 旨

心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を形態的特徴とする新しい心筋症で、最近のAHA（American Heart Association）分類では、遺伝的要素の強いprimary cardiomyopathyの一つとして分類されている。典型例は、新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患であるが、近年、年長児や成人の報告例も多く、新たに注目されている疾患である。高率に家族性が見られ、遺伝的多様性があり、G4.5, LDBC, サルコメア遺伝子などの多数の遺伝子異常が報告されている。新生児期から成人まで発症時期は幅広く、その臨床像が多彩であるため、容易に見逃されやすい。心不全を呈した症例や、学校心臓検診で心電図異常や不整脈を指摘された場合には、心エコーによる心尖部までの十分な観察が重要である。経過とともに心機能低下は進行し、致死的不整脈や塞栓症の合併も多く、長期予後は不良の疾患で、心移植の対象となる疾患であり、早期発見により治療計画を立てることが重要である。成人では、二次的な心筋障害のremodelingの過程で、肉柱形成が見られることがあり、over diagnosisされている可能性がある。そのため、今後、診断基準の見直しと、統一した診断基準の立案が求められる。

〔日内会誌 103：327～335, 2014〕

Key words 心筋緻密化障害, 心筋症, 遺伝的多様性, 遺伝子異常, 心エコー

はじめに

心筋緻密化障害（noncompaction of ventricular myocardium）は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を形態的特徴とする心筋症で（図1）、最近のAHA（American Heart Association）分類では、遺伝的要素の強いprimary cardiomyopathyの一つとして分類されている¹⁾。胎児心筋が緻密な心筋構造になっていく過程が

障害され、スポンジ状の胎児心筋が遺残し、逆に、心筋緻密層が低形成で心機能低下が起こると仮説されている。典型例は、新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患であるが²⁾、近年、年長児や成人の報告例も見られるようになり、それほど稀ではないことがわかり、新たに注目されている疾患である³⁻⁵⁾。日本小児循環器学会の希少疾患調査でも、小児期の年間の発生数は、拡張型心筋症や肥大型心筋症と比較しても、ほぼ同数が報告されている

富山大学医学部小児科

Cardiomyopathy : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : II. Secondary Cardiomyopathy ; 5. Noncompaction of the ventricular myocardium.

Fukiko Ichida : Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toyama, Japan.

トピックス

図 1. 心筋緻密化障害の心エコー所見による診断基準

特徴的な心筋緻密化障害の心エコー所見。A：左室長軸断面，B：短軸断面カラードプラ，C：短軸断面，左室拡張期像。心尖部を中心に著明な肉柱形成（白矢印）と深い間隙が認められ，左室壁は外側の緻密層（C：compacted layer）と肉柱層（NC：noncompacted layer）の二層構造を呈し，その比NC/C ratioが2以上である。カラードプラでは肉柱間隙に血液が入り込む様子が観察される。

表 1. 平成 17-24 年 小児期希少心筋疾患サーベイランス結果

	H17 年	H18 年	H19 年	H20 年	H21 年	H22 年	H23 年	H24 年
DCM	56	56	43	52	39	41	30	38
HCM	53	58	41	45	27	28	23	23
RCM	11	10	7	7	6	9	6	16
ミトコンドリア筋症	11	7	5	9	5	6	7	8
ARVC	0	5	1	0	1	3	2	1
LVNC	31	37	39	34	21	25	22	28
EFE	1	6	7	6	3	4	0	5
Pompe病	3	2	1	1	2	2	0	0
急性心筋炎	44	58	60	66	45	63	50	46

（小児循環器学会学術委員会 2013）
DCM：拡張型心筋症，HCM：肥大型心筋症，RCM：拘束型心筋症，ARVC：不整脈源性右室心筋症，LVNC：左室心筋緻密化障害，EFE：心内膜線維弾性症

（表 1）.

著者らは，1996 年に孤立性心筋緻密化障害の兄弟例を報告し⁶⁾，さらに全国調査を行い，本邦におけるこの疾患の臨床的特徴と遺伝学的多様性を明らかにした³⁾．さらに，この全国調査の結果をもとに，遺伝子解析を中心とする臨床遺伝学的研究を進めてきた⁷⁻⁹⁾．本稿では，これまでの臨床的ならびに遺伝学的研究をもとに，心筋緻密化障害の発生と病態，遺伝学的背景，臨床像と診断に関して概説する．

1. 発生と病態

胎生初期においては，心室心筋はスポンジ状で，正常の胎児心筋の発達過程では，次第に網目状の肉柱や深い間隙が消失し，緻密な心筋構造になっていく．正常では，胎生初期以降にこの網目状の肉柱形成が遺残することは極めて稀

表 2. ヒトで報告されている心筋緻密化障害の遺伝子異常（文献 9 より改変）

遺伝子	疾患	遺伝子座	Child/Adult	文献
α -Dystrobrevin (<i>DTNA</i>)	LVNC with CHD muscular dystrophy	18q12	child	8)
<i>G4.5</i> (<i>TAZ</i>)	Barth syndrome, LVNC, DCM, EFE	Xq28	child	8, 9, 12) 17, 19)
LIM Domain Binding protein (<i>LDB3/ZASP</i>)	LVNC, DCM	10q22-q23.2	child/adult	10, 18)
<i>Lamin A/C</i>	LVNC, DCM	1q22	child/adult	21)
Mitochondria DNA mutation	muscular dystrophy LVNC, DCM, HCM		child	33)
Sarcomere proteins				
<i>MYH7</i>	HCM, DCM, LVNC	14q11.2-q13	adult/child	22, 23, 25)
<i>ACTC</i>	HCM, DCM, LVNC	15q11-q14	adult	22, 23)
<i>MYBPC</i>	HCM, DCM, LVNC	11p11.2	child	自例験
<i>TPM1</i>	HCM, DCM, LVNC	15q22.1	child	13)
<i>TNNT2</i>	HCM, DCM, LVNC	1q32	adult	22, 24)

LVNC : left ventricular noncompaction, CHD : congenital heart disease, DCM : dilated cardiomyopathy, HCM : hypertrophic cardiomyopathy, EFE : endocardial fibroelastosis, *MYH7* : β -myosin heavy chain, *ACTC* : α -cardiac actin, *MYBPC* : myosin binding protein C, *TPM1* : α -tropomyosin, *TNNT2* : cardiac troponin T

である。心筋緻密化障害においては、この緻密化する過程が停止し、スポンジ状の胎児心筋が遺残し、逆に、心筋緻密層が低形成になると仮説されている²⁾。血行動態の特徴は心収縮力の低下で、左室の拡大と肥厚を伴う。年長児や成人では、左室拡大がなく、拘束型心筋症に類似した血行動態を呈している症例も報告されている³⁾。心筋緻密化障害において心収縮力が低下する機序は、著明な肉柱形成のために心内膜面や肉柱間隙からの血液供給が障害され、心内膜下の心筋虚血を引き起こし、さらに本来の緻密層が菲薄であるためと推論されている。収縮力の低下している網目状の肉柱の間に血栓が形成されやすく、他の拡張型心筋症に比べ脳塞栓など全身の塞栓症や肺梗塞を合併する危険性が高い²⁻⁵⁾。

2. 遺伝学的背景

本邦の全国調査の結果では、高率（40%）に家族例が認められ、X連鎖性の他、優性遺伝形式あるいはミトコンドリア遺伝子異常が疑われる

家系もあり、遺伝的多様性が明らかとなった³⁾。*TAZ*, *DTNA*や*LDB3*などの多数の遺伝子異常が原因であることがわかっている（表 2）。最近、成人を中心とした左室心筋緻密化障害(left ventricular noncompaction : LVNC)の遺伝子解析では、これまでHCMやDCMで報告されているサルコメア蛋白の遺伝子異常が多数報告され、サルコメア蛋白も胎児心筋の発達過程で重要な役割を果たしている可能性が示唆された。小児と成人のLVNCでは、原因遺伝子にも差が見られ、成人では、サルコメア遺伝子異常が主体で、*TAZ*, *LDB3*などの小児でみられる遺伝子変異はまれである。著者らは、最近、運動時の突然死の家系の検索で、*TPM1* 遺伝子変異のあるLVNCの一家系を報告した(図 2)⁸⁾。これまで、サルコメア遺伝子異常は、肥大型心筋症では、10種の遺伝子に550種の遺伝子変異が、拡張型心筋症では10種の遺伝子に52種の遺伝子変異、心筋緻密化障害では4種の遺伝子に17種の遺伝子変異が報告されている（表 2）。同様のしかし同一ではないサルコメア遺伝子異常が異なる心筋症phenotype

トピックス

図2. 運動時突然死の家系における α -tropomyosin (*TPM1*) 遺伝子変異

Ex 1, A109G [K37K, E] が認められた。兄が運動中に突然死したため、妹を検査したところ心筋緻密化障害と診断された。同時に家族の精査で、母、叔母も心筋緻密化障害であることが、初めて明らかになった。母方、祖母とその姉妹も若年で心不全死している。(文献8より引用改変)

の原因となっていることは、これらの心筋症の発生学的な連続性を示唆している可能性がある。実際に、肥大型心筋症と心筋緻密化障害のoverlapping phenotypeも報告されている。

心筋緻密化障害の多様な臨床像を説明する修飾遺伝子としては、*SCN5A*遺伝子変異が不整脈合併例や心不全発症例に高頻度に見られ、その重症度に関与している可能性が示唆された。

単一遺伝子異常のほかにも、染色体異常、筋疾患、ミトコンドリア筋症などの疾患に合併してみられることがあり、多数の原因があることがわかっている。

3. 臨床像と長期予後

臨床経過は、1)次第に心収縮力が低下し拡張

型心筋症の病態を呈する、2)壁血栓のため塞栓症を合併する、3)不整脈、特に致死的な不整脈を合併する場合があります、きわめて多彩である。発症の時期は、症例により新生児期～乳児期、学童期～思春期、あるいは成人と発症時期は幅広く、臨床像が多彩であるため見逃されやすい⁹⁾。

新生児期、乳児期発症例は、重篤な心不全症状で発症し、一時的に心不全が軽快する例もあるが、10～15年で約半数は心移植の適応あるいは死亡している(図3A)¹⁰⁾。さらに重症の胎児心不全、胎児死亡例も報告されている。これに対し、患者家族の検索や、心電図検診等で発見された若年発症例は、無症状で長い間経過し、経過とともに心機能の低下が見られるが、10～15年では心移植あるいは死亡する症例は、1～2割である(図3A)。若年発症例は、成人期に心

図 3

A 乳児発症例と若年発症例の予後の比較

乳児期発症例は、10–15年で約半数は心移植の適応あるいは死亡しているが、若年発症例は、無症状で長い間経過し、経過とともに心機能の低下が見られ、成人期に心不全となる

B 初診時の心機能（EF）による予後の比較

初診時EF<50%の症例では、5年の経過で、約半数は心移植の適応あるいは死亡している。

（文献10より引用改変）

HT：heart transplantation

不全や不整脈、塞栓症で発症する症例を先取りしている可能性がある。乳児発症例と若年発症例では、肉柱層の深さや左室壁での広がり の程度には差が認められず、形態的な違いは認められない。この予後を決する最大の因子は、初診時の心機能低下と心不全の有無である(図3B)¹⁰⁾。

小児期発症例と成人発症例の比較では、肉柱

層の広がりには差は認められず、いずれも心尖部、側壁、下壁にみられ、心室中隔や前壁は少ない(表3)^{2–5)}。顔貌異常や家族性は小児期で高頻度に認められる。心電図所見は、乳児期に心不全で発症する例では著しい左室肥大が特徴であるが、それ以外の症例では特異性に乏しい。いずれの年齢においても不整脈の合併が高率である

トピックス

表 3. 小児例と成人例の臨床像の違い

	小児		成人	
	Chin ²⁾	Ichida ³⁾	Ritter ⁴⁾	Oechslin ⁵⁾
症例数	8	27	17	34
男性, %	63	56	82	74
診断時年齢 (中央値, 歳)	0.9 ~ 22.5 (7)	0 ~ 15 (5)	18 ~ 71 (45)	16 ~ 71 (40)
経過観察期間, 年	≤5	≤17	≤6	≤11
顔貌異常, %	38	33	0	0
家族性, %	50	44	12	18
肉柱層の分布 %				
心尖部	高頻度	100	100	94
下壁, 後壁	—	70	100	94
側壁	—	41	—	100
心電図異常, %	88	88	88	94
脚ブロック	25	15	47	56
WPW 症候群	13	15	0	0
心室頻拍	38	0	47	41
心房細動	—	—	29	26
心機能低下, %	63	60	76	82
うっ血性心不全, %	63	30	53	68
塞栓症, %				
全身塞栓, %	38	0	24	21
肺梗塞, %	0	7	6	9
心室内血栓, %	25	0	6	9
心移植, %	0	4	12	12
死亡, %	38	7	47	35
突然死, %	13	0	18	18

WPW : Wolff-Parkinson-White

が、小児期ではWPW (Wolff-Parkinson-White) 症候群や上室性頻拍、完全房室ブロック、洞不全など先天性の要素が強い不整脈が多く認められ、心筋と刺激伝導系の発達障害が同時に起こっていることが示唆される。一方、年長児や成人では心室性期外収縮、心室頻拍や心房細動など心筋障害や線維化による二次的な不整脈の発症が主体である。他の心不全や塞栓症、心移植や死亡例は、小児と成人のいずれにも見られる所見である。

4. 診断基準と病理像

診断には心エコーによる心尖部までの十分な

観察が重要である。先天性心疾患に合併してみられる場合と、孤立性の場合がある。心筋緻密化障害の診断には心エコーがもっとも有用であるが、統一した診断基準はない^{2~5)}。

JenniやStollbergerらのヨーロッパの診断基準では、成人の心不全症例において診断基準を満たす症例が多数存在し、over diagnosisされている可能性が指摘されている。これを回避するため、米国Milwaukee診断基準では、左室心筋の肥厚の程度を拡張末期で計測することを提唱している。

1. 心室壁の著明な肉柱形成と深く切れ込んだ間隙の特徴的な形態 (non-compacted layer) が心室壁の1区域以上に広がっている (図1)。

図 4. 右室心筋生検組織像～学校心臓検診での発見例～

心内膜の不均一な肥厚と心内膜下の線維弾性症，間質の線維化，壁在血栓が認められる。

A Hematoxylin-Eosin染色，B Elastica-van Gieson染色

(文献6より引用改変)

2. 心室壁が，肉柱形成 (NC: noncompacted layer) と緻密層 (C: compacted layer) と2層構造を呈し，拡張末期において，その比NC/C ratioが2以上 (図1)。

3. カラードプラで間隙間に血流を確認できる。

この3つの条件が，現時点では一般的に用いられている。成人では，神経筋疾患，産褥心筋症，腎不全などに，心筋のremodelingの過程で二次的にみられることがあり，現在の診断基準では，これらと先天性の心筋緻密化障害を区別することは難しい。網目状の肉柱形成は心尖部を中心に側壁，下壁に見られることが多く，心室中隔や前壁にはまれである。肥大型心筋症では心室中隔の肥厚が主体であることから，鑑別に役立つ。心尖部に限局する症例では見逃しやすい。カラードプラ上も心尖部を中心とする網目状の肉柱形成の間隙に血液が入り出す様子が観察され，心尖部肥大型心筋症とは明らかに異なる。

左室造影やCT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging) は，左室壁が粗な肉柱形成層と緻密層の2層構造を呈する特徴的所見が観察される。また，MRIやCT，心筋イメージングでは，心筋虚血や線維化などの組織変化が推測され，微小循環の異常が心筋緻密化

障害における壁運動低下の原因であることが推察されている。

心筋生検の所見は，線維化，心筋肥大，心内膜の肥厚や心内膜下の弾性線維増殖など非特異的な変化が主体であり (図4)，診断上の意義は乏しい⁶⁾。病理組織学的な報告は稀であるが，Burkeらは，心筋緻密化障害の14例の小児例に関する詳細な検討を行っている。僧帽弁や，弁下組織の異常を合併する例が多く見られる。左室全体の58～75%に肉柱層の広がりがあり，しかも約半数に右室の心筋緻密化障害を合併している。死亡後初めて心筋緻密化障害と診断されている症例も多く，病理診断医がこの疾患により注意を払うべきであると強調している。画像診断で疑われたように，心内膜下には虚血によると思われる著しい線維化や弾性線維増殖が認められ，複雑な肉柱構造を覆うような心内膜の線維性肥厚は共通してみられる所見である (図5)。また，脂肪細胞の浸潤や心筋細胞壊死が見られることがある。電子顕微鏡所見では，胎児心筋に類似し，ミトコンドリアの蛇状に延長した形態変化が報告されている。

トピックス

図 5. 孤立性心筋緻密化障害の心移植時、左室心筋の病理組織像～乳児期発症～
A, B Masson trichrome染色 複雑な肉柱構造（赤）を覆うような心内膜の線維性肥厚（青）があり、肉柱層と緻密層の二層構造が明らかである。
C：緻密層、NC：肉柱層
(コロンビア大学病理学 Charles Marboe教授より提供)

5. 治 療

治療は、拡張型心筋症に準じ、利尿薬、ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬、 β 遮断薬などによる心不全の治療を行う。複雑な肉柱構造のため血栓形成が高頻度であり、抗血小板や抗凝固療法を行い、塞栓を予防することが重要である。アスピリンは、早期から開始することが推奨される。重症例では、心移植の対象になる。また、高率に不整脈を合併するため、抗不整脈薬、ペースメーカーや除細動器の植え込みが必要になる例がある。最近、心筋緻密化障害では、肉柱層の存在する部位でのdyssynchronyが認められるため、心室再同期療法が有効であると報告されている。また、著しい心機能低下のあるLVNCの一例で、左室形成術を施行し、効果を認めた症例も報告されている。また、欧米では心移植が積極的に施行されている。

心筋緻密化障害は、新生児期から成人まで発症時期は幅広く、その臨床像が多彩であるため、容易に見逃されやすい。心不全を呈した症例や、

学校心臓検診で心電図異常や不整脈を指摘された場合には、心エコーによる心尖部までの十分な観察が重要である。成人では、二次的な心筋障害のremodelingの過程で、肉柱形成が見られることがあり、over diagnosisされている可能性がある。そのため、今後、診断基準の見直しと、統一した診断基準の立案が求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Maron BJ, et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113: 1807-1816, 2006.
- 2) Chin TK, et al: Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. *Circulation* 82: 507-513, 1990.
- 3) Ichida F, et al: Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 34: 233-240, 1999.

- 4) Ritter M, et al: Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 72: 26-31, 1997.
 - 5) Oechslin E, et al: Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 36: 493-500, 2000.
 - 6) 市田 露子, 他: 孤立性心筋緻密化障害の兄弟例. *日児誌* 100: 1524-1532, 1996.
 - 7) Ichida F, et al: Mutations of α -dystrobrevin and G4.5 in left ventricular noncompaction and Barth syndrome. *Circulation* 103: 1256-1263, 2001.
 - 8) Chang B, et al: Identification of a novel *TPM1* mutation in a family with left ventricular noncompaction and sudden death. *Mol Genet Metab* 102: 200-206, 2011.
 - 9) Ichida F: Review～Left ventricular noncompaction～. *Circ J* 73 (1): 19-26, 2009.
 - 10) 渡辺綾佳, 他: 左室心筋緻密化障害の臨床像の検討—乳幼児発症例と若年発症例の相違—. *日本小児循環器学会雑誌* 25: 16-22, 2009.
-