

< Editorial Comment >

Noncompaction ~ 全国調査 その後 ~

富山医科薬科大学小児科 市田 路子

1) 新生児期乳児期発症 noncompaction

「乳児期に急激な経過をとり死亡した孤立性心筋緻密化障害の1例」¹⁾この症例は欧米から報告されている乳児期発症の孤立性心筋緻密化障害(noncompaction)と臨床経過が類似している。欧米では、新生児期、乳児期発症の典型的な noncompaction は、重篤な心不全症状で発症し、Infantile cardiomyopathy の中でも、予後の悪い疾患とされている²⁾。Bleylらは、一家系男児6例の新生児期乳児期発症の noncompaction を報告しているが、そのうち4例は死亡、一例は移植時期と極めて予後は不良である³⁾。この時期には、網目状の心筋により左室壁は肥厚し、左室内腔は拡張していない場合もあるが、一般的には Hypertrophic Dilated Cardiomyopathy (HDCM) と表現されている。本邦でも、全国調査の後⁴⁾⁵⁾、乳児期の重症例の報告が続いており¹⁾⁶⁾、Batista手術や心移植施行例もあり、同様の症例が少なからず存在するものと思われる。

心機能障害が生ずる時期は、症例により新生児期~乳児期、学童期~思春期、あるいは成人で心不全発症するものまで多岐にわたっている。この心機能が低下するメカニズムは、複雑な肉柱構造のため心内膜下の虚血が起こるためと考えられている。このため組織学的にも心内膜下や肉柱間隙に線維化が認められる。荒い肉柱構造が左室のほぼ全体をしめるものでは、複雑な肉柱構造そのものによって、物理的に拡張障害、収縮障害が生ずる。他に忘れてならない点は、本来発達すべき左室心筋緻密層が低形成であり、心機能低下が起こりうることである。特に、新生児期、乳児期発症例では、この左室心筋緻密層の肥厚が起こっておらず菲薄で、より重篤な心不全症状を呈するとも考えられる。

2) 原因

胎児期の心室心筋は、心筋線維が粗な網目状の肉柱を形成し、正常の胎児心筋の発達過程では、この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。noncompaction では、この緻密化していく過程が障害され、スポンジ状の胎児心筋が遺残すると仮説されている⁷⁾。しかし、実際に胎児エコーで、胎児期に noncompaction と診断されたのは、Kohlらの1例のみであり、しかも、この症例は生後診断がついた時点で在胎23週の胎児エコーを見直し、左室の noncompaction に漸く気付いたものである⁸⁾。また、noncompaction の大家系で、同胞3例に prospective に施行した胎児エコーでは、診断は不可能であったと報告されている³⁾。本邦でも、胎児エコーが日常化していて、施設によっては夥しい数の検査がなされているが、未だ胎児エコーでの noncompaction 診断の報告はない。従って、心筋発達過程の障害のみが noncompaction の原因であるのか、生後に網目状の肉柱構造がさらに顕著になっていく例がたあるのかは不明である。年長児や成人にみられる肉柱や深い間隙が、新生児期の小さな左室に同様であったとは考えにくく、おそらくは成長とともに変化していくのであろう。この肉柱構造の変化のみならず、菲薄な緻密層が肥厚してゆき、自験例のように、新生児期に心不全で発症しても、次第に心不全がコントロールされる例もあるのだろう⁹⁾

3) 予後

予後に関して、全国調査時には27例中死亡例2例、心移植術期例1例であったが、3年の経過で、さらに突然死1例と心移植待期中の死亡1例、心移植待期1例がふえ、予後不良群は6例になっている。心移植待期の1例では、完全房室ブロックのためのペースメーカー植込込み時に、左室心筋(緻密層)の菲薄化が確認されている。最近、成人期に発症した症例の報告が続いているが¹⁰⁾¹¹⁾、心電図検診時で無症状のうちに発見された症例は、この成人期に発症する症例を早期にとらえている可能性もある。全国調査でも、経過とともに心機能の低下が見られ、10年以上経過した症例では89%に著しい左心機能低下が認められ長期予後は不良である⁴⁾⁵⁾。

4) 心疾患合併例

左室流出路狭窄や冠動脈起始異常に合併して見られることがあると報告されていたが⁷⁾、実際にはより発

生頻度の高い心室中隔欠損や心房中隔欠損との合併例が多く報告されるようになった¹²⁾¹³⁾。これらの症例では、原疾患では説明の付かない心不全症状が続き、noncompactionの合併に気付いている。特に、スイスチーズ様の筋性部心室中隔欠損との合併は、左室心筋緻密層の形成不全の延長線上にある可能性があり興味深い¹²⁾。また、これら心疾患合併例と孤立性 noncompaction の症例が同一家系内に認められる点はこれを裏付けるものと思われる。

5) 遺伝学的側面

これまで、noncompactionの原因遺伝子はX染色体上(Xq28)に遺伝子座があるG4.5遺伝子であり、Barth症候群とはallelicであると言われている¹⁴⁾。しかし、本邦の全国調査の結果では、高率(40%)に家族例が認められるものの、半数は女兒であり、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、この疾患の遺伝的多様性が明らかとなった⁴⁾⁵⁾。また、本邦の症例では、未だ、このG4.5遺伝子の異常は報告されていない。

FKBP12のノックアウトマウスでは、左室のnoncompactionが認められ¹⁵⁾、他にN-myc, RXR- α , WT1, TEF1, gp130, β -ARK1, tyrosine hydroxylase geneのノックアウトマウスでも左室心筋緻密層の形成不全が認められている。しかし、これらの遺伝子異常によるヒトのnoncompactionの報告も、未だない。

全国調査から3年経った現在、著者は、この未知なる遺伝子を求めて“gene hunting”の毎日である。

文 献

- 1) 二瓶浩一, 榊山浩彦, 池田周子, 四宮範明, 青木継稔: 乳児期に急激な経過をとり死亡した孤立性心筋緻密化障害の1例. 日本小児循環器学会雑誌, 2000; 16: 40-45
- 2) JA Towbin, SE Lipshultz: Genetics of neonatal cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 1999; 14: 250-262
- 3) Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, Paggoto LT, Carey JC, Pysher TJ, Ward K, Chin TK: Xq28 linked noncompaction of the left ventricular myocardium: Prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. Am J Med Genet 1997; 72: 257-265
- 4) 市田路子, 篠崎健太郎, 浜道裕二, 上勢敬一郎, 橋本郁夫, 津幡真一, 宮崎あゆみ, 宮脇利男, 小野安生, 神谷哲郎, 浜田洋通, 広瀬 修, 磯部剛志, 古城昌展, 黒飛俊二, 三戸博志, 三宅俊治, 西 猛, 篠原 真, 瀬口正史, 田代慎二郎, 富松宏文: 本邦における小児期 isolated noncompaction of the ventricular myocardium の臨床像 全国調査結果. 日本小児循環器学会雑誌 1998; 14: 402-412
- 5) Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, Hamada H, Hirose O, Isobe T, Kojou M, Kurotobi S, Mito H, Miyake T, Mumakami Y, Nishi T, Seguchi M, Tashiro S, Tomimatsu H: Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: Long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 233-240
- 6) 角野敬恵, 矢内 淳, 駒井孝行, 杉山 央, 北野正尚, 中澤眞平, 由谷親夫, 池田善彦: 拡張型心筋症を呈した孤立性心筋緻密化障害の病理組織学的検討. 日本小児循環器学会雑誌 1999; 15: 293
- 7) Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R: Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. Circulation 1990; 82: 507-513
- 8) Kohl T, Villegas M, Silverman N: Isolated noncompaction of ventricular myocardium detection during fetal life. Cardiol Young 1995; 5: 187-189
- 9) 市田路子, 篠崎健太郎, 上勢敬一郎, 浜道裕二, 橋本郁夫, 津幡真一, 宮崎あゆみ, 宮脇利男, 岡田英吉: 孤立性心筋緻密化障害の兄弟例. 日本小児科学会雑誌 1996; 100: 1524-1532
- 10) Shan CP, Nagi KS, Thakur RK, Boughner DR, Xie B: Spongy left ventricular myocardium in an adult. Texas Heart Institute Journal 1998; 25: 150-151
- 11) Jenni R, Rojas J, Oechslin E: Isolated noncompaction of the myocardium. N Engl J Med 1999; 340: 966-967
- 12) 羽根田紀幸, 田坂 勝, 竹谷 健, 山口清次, 小笹 浩, 梶野恭久, 岸田憲二, 塩見浩太郎, 石田 健: 孤立性心筋緻密化障害とスイスチーズ様筋性部多発性心室中隔欠損は同じ disease entity の疾患か. 日本小児科学会雑誌 1999; 103: 126
- 13) 田坂 勝, 羽根田紀幸, Enkhsaiphon Purevjav, 小笹 浩: 心尖部筋性心室中隔欠損自然閉鎖後に心筋緻密化障害と診断された1例. 日本小児循環器学会雑誌 1999; 15: 238
- 14) Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, Carey JC, Pysher TJ, Chin TK, Ward K: Neonatal, lethal noncompaction of the ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. Am J Hum Genet 1997; 61: 868-872
- 15) Shou W, Aghdasi B, Armstrong DL, Guo Q, Bao S, Charng MJ, Mathews LM, Schneider MD, Hamilton SL, Matzuk MM: Cardiac defects and altered ryanodine receptor function in mice lacking FKBP12. Nature 1998; 391: 489-492