

ペースメーカー治療が有効であった Fabry病類似非閉塞性肥大型心筋症の1例

松裏 裕行¹⁾, 星田 宏¹⁾, 竹内 大二¹⁾, 中山 智孝¹⁾
石北 隆¹⁾, 佐地 勉¹⁾, 吉原 克則²⁾, 小山 信彌²⁾

東邦大学医学部第一小児科¹⁾, 胸部心臓血管外科²⁾

Key words :

肥大型心筋症, Fabry病様, ペースメーカー,
小児, 血栓

Pacemaker Implantation to a Patient with Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Case Report

Hiroyuki Matsuura,¹⁾ Hiroshi Hoshida,¹⁾ Daiji Takeuchi,¹⁾ Tomotaka Nakayama,¹⁾
Takashi Ishikita,¹⁾ Tsutomu Saji,¹⁾ Katsunori Yoshihara,²⁾ and Nobuya Koyama²⁾

¹⁾First Department of Pediatrics and ²⁾Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Toho University, Tokyo, Japan

Background: DDD pacing is not indicated for patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Case Presentation: We report a 16-year-old boy with non-obstructive HCM who showed significant improvement on the specific activity scale (SAS score) and in congestive heart failure after pacemaker implantation.

A family history of cardiac and metabolic diseases was denied by his parents. WPW syndrome and persistent elevation of serum CK, AST, and ALT levels were pointed out when he was 5 years old. At the age of 9 years, he was diagnosed with non-obstructive HCM. Endomyocardial biopsy performed at the age of 11 years revealed vacuoles in the myocardial cells that mimicked Fabry's disease. However, neutrophil alpha-galactosidase activity was within normal limits.

Conventional therapy including a beta-blocker (propranolol, 60 mg/day), calcium channel blockade (verapamil, 160 mg/day), and diuretics (furosemide, 20 mg/day) was only partially effective, so that congestive heart failure manifested by pericardial effusion and exertional dyspnea was progressive. His serum brain natriuretic peptide level remained significantly elevated (peak value, 1030 pg/ml) for months. At 16 years of age, a dual-chamber pacemaker was implanted.

Results: Within 2 months, his congestive heart failure had improved markedly; indeed, his preoperative SAS score of 3.5 mets increased to 6.5 mets postoperatively. Postoperative echocardiography demonstrated a 23% increase in cardiac output.

Conclusion: We conclude that hemodynamic benefits and improvement in QOL can be expected in some patients with non-obstructive HCM treated with a DDD pacemaker. DDD pacemaker implantation could be valuable in young patients who suffer symptomatic deterioration in spite of conventional pharmacological treatment.

要 旨

背 景：非閉塞性肥大型心筋症に対するペースメーカー治療の有効性についてはまだ十分検討されていない。

症例提示：薬剤抵抗性の非閉塞性肥大型心筋症に対しペースメーカー治療を行い良好な結果を得たので報告する。症例は16歳男子で、家族歴に特記すべきことはない。5歳時にWPW症候群と持続性高CK・トランスアミナーゼ血症を指摘され、9歳時当院にて肥大型心筋症と診断した。11歳時に施行した心内膜心筋生検光顕像では軽度の間質浮腫と線維化を伴った心筋細胞内の空胞変性が顕著であったが、電顕所見は非特異的であった。内科的に管理していたが、心拡大(CTR63%)・著しい左室求心性心筋肥厚(心室中隔・左室後壁ともに約30mm)・左室腔狭小化は徐々に進行し、心液貯留・左室駆出率低下(45%)・血漿BNP高値(1,030pg/ml)を呈した。

結 果：DDDペースメーカー植込み術を施行したところ、SASスコアは術前3.5mets相当から術後2カ月で6.5mets相当へと改善し、QOLは著しく向上した。

結 論：薬剤抵抗性の非閉塞性肥大型心筋症に対するDDDペーシングは、治療法の選択肢の一つになりうる。

平成14年1月21日受付
平成14年8月19日受理

別刷請求先：〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1
東邦大学医学部第一小児科 松裏 裕行

序

肥大型心筋症(以下HCM)では心筋肥大によるコンプライアンスの低下,左室の拡張・充満能の障害がその病態の基本にあり,そのために急速拡張期流入減少・心拍出量の低下・拡張末期圧と左房圧の上昇などを呈する.治療法には β 遮断剤・Ca拮抗剤などの内科的治療のほか,閉塞性肥大型心筋症(以下HOCM)に対しては心室中隔切開術・切除術,僧帽弁置換術,アルコールによる心室中隔枝塞栓術¹などが行われてきた.さらに近年ペースメーカ治療が試みられ心筋肥大の退縮が報告されるなど注目を浴びている²が,非閉塞性肥大型心筋症(以下HNOCM)に対するペースメーカ治療の有効性についてははまだ十分検討されていない.今回われわれはHNOCMの16歳男子にDDDペースメーカ植込み術を施行し,明らかな臨床的効果とQOLの向上を認めたので若干の文献的考察を加え報告する.

症例提示

症例:16歳男子.

既往歴:特記すべきことなし.

家族歴:家族歴に特記すべきことなし.

現病歴:5歳時に某院にて斜視の術前検査の際にWPW症候群・トランスアミナーゼ上昇・高CK血症などを指摘され,8歳時に行った骨格筋生検では軽度の筋細胞の大小不同は認めたもののジストロフィン染色は陰性,Gomori染色でragged-red fiberは陰性で特異的所見を認めず,確定診断には至らなかった.その後,転居に伴い当院を受診した際に胸部X線上の心拡大と心エコー上著

しい心筋肥厚を認め,HCMと診断して経過観察していた.11歳時に施行した心臓カテーテル検査では肺動脈楔入圧・左室拡張末期圧の上昇を認め,左室造影では収縮期に左室内腔が著しい狭小化を示したが造影上も引き抜き圧曲線でも左室流出路に狭窄所見はなく,心拍出量7.5L/min,EFは77.7%であった.同時に施行した心内膜心筋生検のHE染色では,内膜の線維性肥厚や心筋細胞の著しい肥大,錯綜配列はなく,軽度の間質浮腫と線維化を伴った心筋細胞内の空胞変性が顕著で,Azan-Mallory染色では心筋細胞内に空胞変性が目立ち一見Fabry病の組織所見に類似していた(Fig.1).しかし白血球 α -galactosidase活性は正常範囲でPAS染色や電顕所見も非特異的であった.

その後インデラル・ワソラン・利尿剤などを併用し外来にて加療していたが,心拡大・著しい求心性心筋肥大に伴う左室腔狭小化は徐々に進行し,心不全はNYHA III度となった.さらに心液貯留・左室駆出率低下(45%)・BNP高値など左心不全の症候が顕著になったのでDDDペースメーカ植込み術を目的に入院となった.

入院時身体所見

身長176cm,体重62kg,心拍数60回/分・整,血圧92/56mmHg,呼吸数12回/分.チアノーゼ,浮腫,肝脾腫は認めず,胸部聴診上も心雑音なく呼吸音清であった.血液検査では多血症とトランスアミナーゼ・CK・Aldolaseなどの上昇を認め,BNPは1,030pg/mlと著明な高値を示していた(Table 1).入院時の胸部単純X線(Fig. 2A)では心胸郭比63%と明らかな心拡大を認めるものの

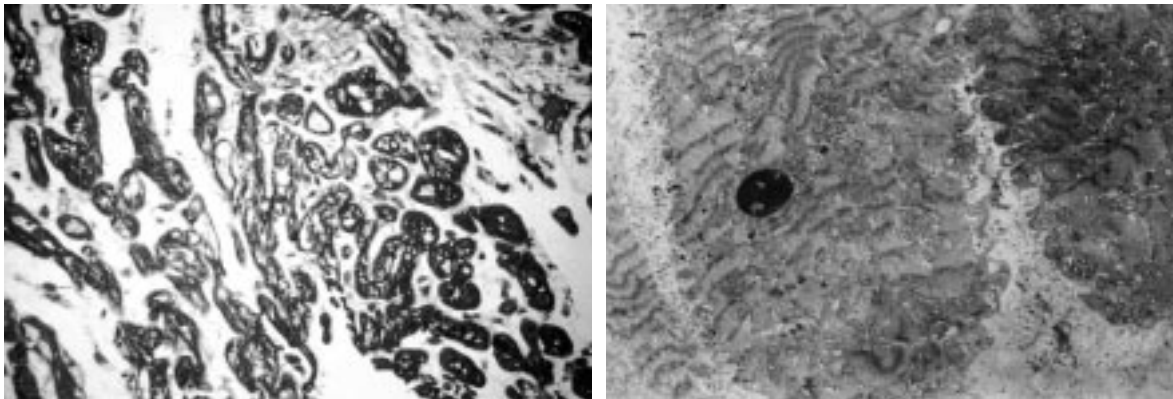


Fig. 1 Histopathology of endomyocardial biopsy performed at age 11 years.

A Azan-Mallory staining demonstrates myocardial hypertrophy and diffuse interstitial fibrosis. Vacuolation in the myocardial cells mimics the histopathology of cardiomyopathy of Fabry's disease.

B Electron microscopy reveals mild mitochondrial hyperplasia, but lamellar structure, specific to Fabry's disease, was not observed.

A B

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood cell counts		T. bil	1.2 mg/dl
WBC	5,300/ μ l	GOT	182 IU/L
RBC	547×10^4 / μ l	GPT	182 IU/L
Hgb	16.9 g/dl	LDH	659 IU/L
Hct	50.7%	Alp	241 IU/L
Plt	25.2×10^4 / μ l	CK	1,448 IU/L
Biochemical tests		CK-MB	31 IU/L
BUN	9 mg/dl	Aldolase	17.0 IU/L
Creat	0.79 mg/dl	Specific tests	
Na	141 mEq/L	Myosin light chain I	<1.0 pg/ml
K+	3.8 mEq/L	hANP	170 pg/ml
Cl	100 mEq/L	BNP	1,030 pg/ml

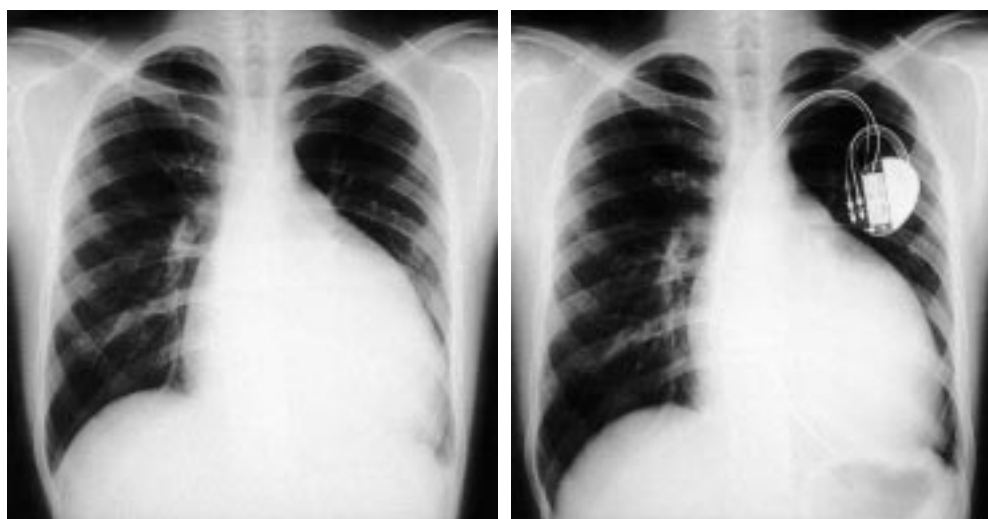


Fig. 2 Chest X-ray.
A On admission
B After pacemaker im-
plantation

肺うっ血や胸水の貯留は認めなかった。心電図(Fig. 3)では、心拍数は61回/分で正常軸・正常洞調律で完全左脚ブロックを呈していた。断層心エコー図(Fig. 4A)では多量の心液とともに左室壁の左室全周性の求心性肥大が顕著でびまん性の左室収縮力低下を示し左室駆出率は45%と低下していた。また左室流出路圧較差は認めず、収縮期左室壁厚は心室中隔28.8mm、後壁30.3mmであった。

ペースメーカ植込み術実施にあたってはDDDモードのペースメーカを用いてAV delayの設定を変更しながら、心エコーを用いて非観血的に心機能・房室弁逆流の程度などの評価を行った結果、AV delay = 108msec、基本レート = 60ppmと設定した。術後経過は順調で自覚症状は明らかに改善し、心不全はNYHA II度になるとともに心液が減少して(Fig. 4B)心胸郭比は63%から60%

へ(Fig. 2B)、BNPは1,030pg/mlから691pg/mlへと減少し、specific activity scalα(SAS)スコアは術前3.5metsから6.5metsへ改善してQOLは著しく向上した(Table 2)。

考 案

臨床的に原因が明らかでない左室心筋肥大を呈する成人男性患者のなかに非典型的Fabry病が存在する可能性が指摘されていて³⁾、本症例でも当初Fabry病が疑われた。心筋組織所見では光顕でFabry病に類似した所見を呈するもののFabry病に特徴的な沈着物が観察されず、特殊染色や電顕所見が異なること、α-galactosidaseの低下も認めなかったことなどからFabry病は否定され心筋肥大の原因については明らかにしえなかった。

労作時呼吸困難や胸痛を呈するHCMに対してはβ遮断剤・Ca拮抗剤・利尿剤・disopyramideなどが投与され、

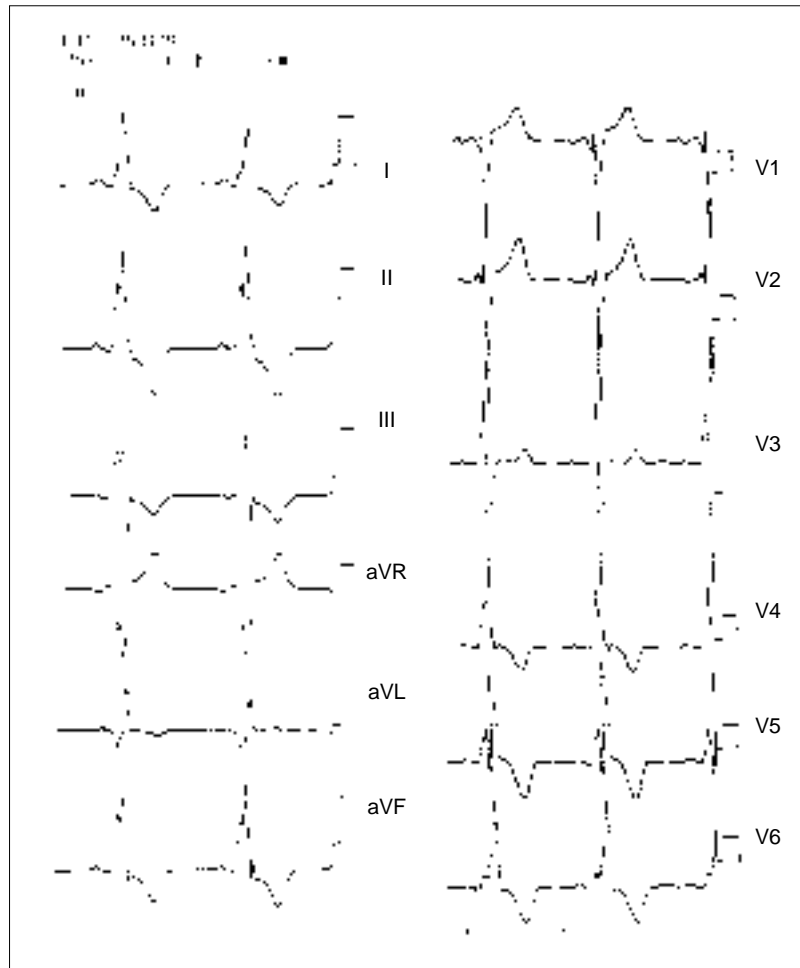


Fig. 3 Electrocardiogram on admission.
Calibration: 10 mm = 1 mV on limb leads, 5 mm = 1 mV on precordial leads.

さらに内科的治療が効果不十分なHOCMの症例では心室中隔切開術・切除術，僧帽弁置換術やアルコールによる心室中隔枝塞栓術¹⁾などが試みられるが，このような外科的治療は左室流出路狭窄のないHNOCMでは十分な効果が期待できない。

ペースメーカ治療は，薬物治療にもかかわらず失神など重篤な症状を呈し中等度以上の心不全を呈するHOCMが一般的な適応とされ，67～90%で自覚症状が改善し，左室流出路圧較差の軽減，運動耐容能の向上，心筋リモデリング⁴⁾などの効果が報告されている。さらに左室流出路狭窄の有無にかかわらずHCMではペースメーカにより心筋への血流分布が均一化傾向を示すとともに心筋酸素需要が減少したり⁵⁾，収縮末期容積が増大して心尖部の内腔閉塞が減少し心仕事量が軽減する⁶⁾などの機序で心仕事量・拡張障害の改善が期待でき，症状も軽減するとされる。Cannonら⁷⁾はHNOCMの成人11例にそれまでの投薬を中止したうえでDDDペー

スメーカ植込み治療を行ったところ1例が心不全のため死亡，6例で投薬再開，1例でペースメーカモードの変更を余儀なくされたことからHNOCMでは有効な治療にはならない，と結論付けている。しかし，彼らの症例のうち3例はペースメーカ植込み前にNYHA III度以上の心不全を呈していたのにDDDペースメーカ開始後は投薬なしでも自覚症状がほとんど認めておらず，少なくとも一部のHNOCMでは著効を示すことが示唆される。以上の理由に加え本症例では内科的治療にもかかわらず労作時の息切れが徐々に進行し，左室収縮力低下傾向・比較的多量の心液貯留を呈したのでインフォームドコンセントを得たうえでペースメーカ療法を選択した。術後はペースメーカ植込み後左室拡張末期容積や心拍出量が明らかに増加傾向を示したことからも症例を選べば有効な治療になりうると思われるが，その基準については症例の蓄積により今後の検討が必要である。

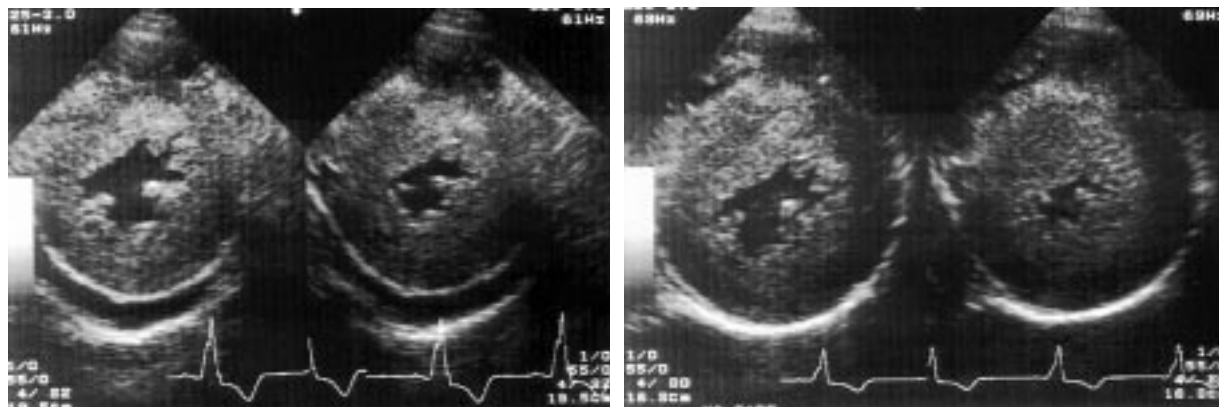


Fig. 4 Cross-sectional echocardiography.
A On admission
B After pacemaker implantation

A | B

小児のHCMの有効性についてもまだほとんど報告がないが、4～17歳のHOCM 7例での検討ではペースィング開始後1週間で急速に左室流出路圧較差の軽減を認め、その後も左室収縮期圧・左室流出路圧較差・肺動脈楔入圧などが有意に低下し自覚症状や運動耐容能の改善も認めたとした⁸⁾。すなわち少なくともHOCMでは小児例でも成人例と同様の効果が期待できるうえ、年長児では思春期の心筋肥厚の増加を軽減しmyectomyやmyotomyなどの時期を遅らせることが期待できるとされている^{9,10)}。しかし一方で、小児に対する長期的効果が明らかでない点、小児ではペースメーカー植込み術後も投薬が必要な場合が多いこと⁸⁾、乳幼児では心拍数が多く房室間伝導も速いためAV delayの設定がしばしば困難だったり治療効果が低いこと¹⁰⁾、成人に比べ合併症や再手術の頻度が有意に高いこと¹¹⁾、体格の小さな小児では心外膜電極が必要な場合もあり従って開胸手術が必要な場合があること、など小児特有の注意点も多く長期にわたる慎重な経過観察が必要と考える。

ペースメーカー植込みにあたってはペースィング様式のほか、電極の位置・AV delayの設定・心拍数の設定がポイントで、本症例でも左室コンプライアンスの低下を代償するために左房収縮が左室流入血液量に果たす役割を重要視して心房ブースター効果が期待でき、かつ運動などに伴い必要になる心拍数増加にも対応するDDDモードを選択した。また電極を極力右室心尖部に置くように留意するとともに^{4,8)}、心拍数についても拡張期圧を上昇させない程度にやや頻拍気味に設定すると冠血流量が増加して左室拡張機能を改善させる¹²⁾とされるが、本症例では心拍数を速くすると動悸を訴えたため、術前と同様の60回/分とした。またAV delayは短い方が左室流出路狭窄軽減には有利だが本症例では左

Table 2 Comparison of clinical parameters before and after pacemaker implantation

	Before	After
Cardiothoracic ratio	63%	60%
BNP	1,030 pg/ml	691 pg/ml
SAS score	3.5 mets	6.5 mets
Echocardiography		
C.O.	3.9 L/min	4.8 L/min
LVEDV	116 ml	129 ml
LVESV	48 ml	58 ml
IVSTd	24.5 mm	24 mm
IVSTs	28.8 mm	26.4 mm
LVPWTd	20.7 mm	20.9 mm
LVPWTs	30.3 mm	32.2 mm
FS	0.31	0.29
EF slope	70 mm/sec	78 mm/sec
R wave	0.75 m/sec	0.72 m/sec
A wave	0.45 m/sec	0.44 m/sec
A/R	0.6	0.61

室流出路狭窄がないので、僧帽弁の早期閉鎖・左室流入血流障害・左房収縮障害をもたらさないよう長めに設定する^{9,10)}こととした。これまでのHOCMを中心にした報告では60～80msecあるいは75～100msecが多いのに対し本症例では当初125msecと長めに設定した後、1週間目に心エコーで心機能を計測しながら108msecと修正し現在に至っている。

さて、われわれの症例で特徴的なのはペースメーカー植込み後2カ月目に左室心尖部に直径数mmの血栓と思われるエコー所見を認めたことである。外来にてワーファリンによる抗凝固療法を行ったところ、塞栓症などの合併症は認めず2カ月以内に血栓様エコーが消失

した。ペースメーカー植込み後の血栓形成については著者らの検索した範囲では報告が見られなかったが、ペースメーカーにより心室中隔が奇異性運動を呈し血栓形成が心尖部で生じやすい状況にあったうえ術後入院期間中、安静臥床時間が長かったため血栓形成が助長されたと考えられた。今後とも注意深い観察が必要だが、15カ月を経た現在まで再発はない。

HCMでのDDDペースングの効果は、約3割の症例では1年以上経過した時点で左室肥大の退縮など二次的効果が加わり術後早期と比べさらに臨床症状・薬剤の必要度・運動耐容能・血行動態指標などの点で改善することが期待できる²が、ペースングをどの程度の期間持続するべきかについては結論が出ていない。効果の持続性についてGalderらはHOCMに対する平均19カ月間治療後も中止に伴い早期に胸痛などの自覚症状が増悪と左室流出路圧較差の増大を認め、ペースング再開により軽快したと報告している¹³、今後さらに検討が必要である。また、血行動態や左室コンプライアンスの変化に伴うペースングの至適条件の定期的調整、長期的には左室の収縮拡張能に悪影響を及ぼす可能性が指摘されていること¹⁴などに配慮しながら今後とも慎重に経過観察する予定である。

謝 辞

本症例の心内膜心筋生検標本に対し貴重なコメント・ご指導を頂いた鹿児島大学第一内科 中尾正一郎先生に深甚の謝意を表します。

【参考文献】

- 1) Sigwart U: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-214
- 2) Fananapazir L, Epstein ND, Curiel R, et al: Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-2742
- 3) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-293
- 4) Betocchi S, Losi MA, Piscione F, et al: Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 498-502
- 5) Posma JL, Blanksma PK, Van Der Wall EE, et al: Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996; 76: 358-362
- 6) Pak PH, Maughan WL, Baughman KL, et al: Mechanism of acute mechanical benefit from VDD pacing in hypertrophied heart: Similarity of responses in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. *Circulation* 1998; 98: 242-248
- 7) Cannon RO 3rd, Tripodi D, Dilisizian V, et al: Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 571-576
- 8) Rishi F, Hulse JE, Auld DO, et al: Effects of dual-chamber pacing for pediatric patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 734-740
- 9) Fananapazir L, Cannon RO 3rd, Tripodi D, et al: Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and β -adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149-2161
- 10) Mann C, Antretter H, Hammerer I: Pacemaker therapy in a pediatric patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and rapid intrinsic atrioventricular conduction. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 229-231
- 11) Rao V, Williams WG, Hamilton RH, et al: Trends in pediatric cardiac pacing. *Can J Cardiol* 1995; 11: 993-999
- 12) Takenaga M, Matsuda J, Miyamoto N, et al: Effect of pacing rate in pacing therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998; 62: 546-548
- 13) Gadler F, Linde C, Ryden L: Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 553-557
- 14) Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al: Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-441