

## 小児期肥大型心筋症の臨床像に関するEditorial Comment

富山医科薬科大学小児科  
市田 蒔子

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM) は、左室の拡張障害を特徴とし、小児や成人においても突然死の重要な原因の一つである。成人では、発生頻度が1:500とそれほどまれではなく、優性遺伝を示す症例が多く、おもに10種の責任遺伝子が知られている。突然死の危険因子は、若年発症、高度の心筋肥厚、家族歴、心室頻拍や心停止の既往、特異な遺伝子異常と報告されている<sup>1,2)</sup>。これに対し、小児期のHCMの頻度は極めて低く、米国からの報告では、心筋症全体の発生頻度が1.13:100,000で、そのうちの42%がHCMである。HCMの発症には、乳児期と思春期に2つのピークがあり、特に1歳未満の乳児では、それ以降の年齢に比べ圧倒的に高頻度で全体の40%を占めている<sup>3)</sup>。思春期では、家族性HCMが多くなるのに対し、乳児期には、Noonan症候群をはじめとする奇形症候群、Pompe病などの代謝異常、ミトコンドリア病などの神経筋疾患など、2次的心筋症が主体で原因疾患も多彩である<sup>4)</sup>。そのため、乳児期発症の心筋症は、特異な臨床像を示し、心不全で発症する例が多く、左室閉塞性病変のみならず、右室流出路狭窄を伴う例があることは、それ以降の年長児と異なる点である。しかも、心不全の進行による死亡が多く、年長児や成人のような突然死は少ない。心不全の進行、失神や虚脱の既往、上室性不整脈の合併は予後不良因子である<sup>5-8)</sup>。小児例の石川らの論文でも、乳児群では、発見時に心不全を呈している例が多く、多彩な臨床像を示し、高度閉塞性病変や難治性不整脈の合併も多い<sup>9)</sup>。

Noonan症候群は、発生頻度が1:1,000~1:2,500とまれな疾患ではなく、約20~30%にHCMを合併し、乳児期のHCMでは、最も頻度の高い原因疾患である<sup>4)</sup>。石川らの論文でも全例がNoonan症候群である。2001年に、Tartagliaらが、PTPN11がNoonan症候群の疾患遺伝子の一つであることを報告し<sup>9)</sup>、PTPN11の変異は、Noonan症候群の約50%に認められている。Tartagliaらの遺伝型と表現型の検討では、PTPN11変異を有する群と有しない群では、肺動脈狭窄は、有意にPTPN11変異を有する群に多く(70.6% vs 46.2%,  $p = 0.008$ )、逆にHCMは、変異を有する群に少ないことが分かった(5.9% vs 26.2%,  $p = 0.004$ )<sup>10)</sup>。これは、SHP-2が、心筋細胞の増殖よりは、半月弁形成において、より重要な役割を果たしている可能性を示す興味深い所見である。Noonan症候群自体が、予後不良因子であるかどうかは異論のあるところで、Sudaらも、心筋肥厚が後壁まで広範囲にわたった場合には、拡張障害を来し拡張末期圧は上昇し、不整脈や伝導障害を合併し予後不良であるが、原因疾患自体が予後を決定する因子とはならないとしている<sup>6)</sup>。Noonan症候群の典型的な心筋肥大は、心室中隔の肥厚であり、乳児期に高度の中隔肥厚を示しながらも無症状で長期間経過する場合もあり、必ずしも予後不良とは言えないとする報告もある<sup>4,11)</sup>。逆に後壁や左室全体に心筋肥厚が広がった場合や、高度閉塞性病変を合併した場合には予後不良である。病理組織学的には、Noonan症候群の場合も、特発性のHCMと差がないことが報告されている<sup>12)</sup>。

小児期のHCMは、成長とともに心筋肥厚が進行する例が多く、経時的な検査が必要である。特に家族歴を有する症例では、初回の心エコー検査が正常であっても、成長とともに心筋肥厚が明らかとなる場合があり、心エコー検査を繰り返し行うことが重要である。HCMの特徴である拡張障害の評価には、ドブラ心エコー上の僧帽弁流入波形が用いられるが、これは後負荷の影響を受けやすい。このため、最近では、組織ドブラ法による指標が用いられ、小児期HCMにおいても、予後の判定や心室頻拍などの心事故を予知するうえで、従来のドブラ法に比べより鋭敏であることが報告されている<sup>13)</sup>。また、突然死の予知には、心電図上のQT dispersionの増大、ホルターECG上の心室頻拍の存在が鋭敏であり、繰り返し検査していくことが重要である<sup>7)</sup>。

---

**【参考文献】**

- 1 Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308–1320
- 2 Elliot PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, et al: Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; 357: 420–424
- 3 Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al: The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 1647–1655
- 4 Towbin JA, Lipshultz SE: Genetics of neonatal cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 250–262
- 5 Maron BJ, Tajik AJ, Ruttenberg HD, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in infants: Clinical features and natural history. *Circulation* 1982; 65: 7–17
- 6 Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, et al: Echocardiographic predictors of poor outcome in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 595–600
- 7 Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, et al: Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1943–1950
- 8 衣川佳数, 中澤 誠, 門間和夫, ほか: 小児期発症の肥大型心筋症の自然歴. *日小循誌* 1992; 8: 402–412
- 9 Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al: Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 465–468
- 10 Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1555–1563
- 11 Skinner JR, Manzoor A, Hayes AM, et al: A regional study of presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Heart* 1997; 77: 229–233
- 12 Nishikawa T, Ishiyama S, Shimojo T, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 91–98
- 13 McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al: Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 1756–1762