

## 心筋緻密化障害の多様性

片山医院小児科

片山 博視

本論文<sup>1)</sup>は、小児の心筋緻密化障害の臨床像を検討した論文で、検討症例数も非常に多く、乳児期発症群と若年発症群で比較検討した初めての報告である。心筋緻密化障害は、胎生初期の“スポンジ”状の心筋が緻密化する過程の障害が原因と考えられており、AHAの心筋疾患の分類<sup>2)</sup>でも遺伝性疾患として分類されている。しかしその臨床像は多彩で、臨床経過もいまだ不明な点も多い。

## 基礎疾患の多様性

本疾患は散発例、家族性ともに認められ、過去の報告ではおよそ20～50%が家族性である。本疾患の一部は神経筋疾患や染色体異常を伴うことが知られている。Barth症候群は骨格筋異常、低身長、好中球減少、心筋症(本疾患や拡張型心筋症)を特徴とするX染色体劣性遺伝の疾患であり<sup>3)</sup>、1p36欠失症候群<sup>4)</sup>や1q43欠失症候群<sup>5)</sup>でも本疾患の合併が認められる。また本疾患はミトコンドリア病の一部としても認められ、Scagliaら<sup>6)</sup>は小児のミトコンドリア病の心筋症のうち、13%が本疾患であったと報告している。さらに本疾患は、孤立性心筋緻密化障害として先天性心疾患などの心血管奇形の合併を除外していたが、近年、本疾患と先天性心疾患の合併を認める報告が多くなされるようになってきた。

## 臨床経過の多様性

本疾患は予後不良の疾患として報告されたが、最近ではそれほど予後は悪くないとの報告もある。本疾患の過去のおもな報告<sup>1, 7-15)</sup>を表に示した。死亡例や移植に至る症例は小児で5～38%、成人で2～47%と報告により大きな開きがある。Chinら<sup>7)</sup>は1990年に8例の小児例の報告をしている。その報告では3例が死亡しており、その後の小児例の報告でも予後不良の疾患と考えられていた。またRitterら<sup>16)</sup>は1997年に成人における本疾患の報告を行っているが、やはり予後は非常に不良であった。しかし、2005年のMurphyら<sup>12)</sup>の成人での報告では、45例中1名の死亡を認めるのみであった。またFazioら<sup>10)</sup>の2007年の21人の小児での報告でも死亡例は認めていない。Pignatelliら<sup>8)</sup>は小児期にいったん左室駆出率が改善し、その後再び増悪すると報告している。さらにMenonら<sup>17)</sup>は胎児期に低下していた左室駆出率が出生後、改善したと報告している。

このように報告によって本疾患の臨床経過に大きな開きがあるのには以下のようないくつかの要因が考えられる。

1)本疾患が広く認識されてきて、カラードプラを含むエコー診断の精度が向上し、その診断基準<sup>18)</sup>もより明確になってきたことによって、無症状、あるいは軽度の症例の診断精度が向上したことが関与していると思われる。Lofiegoら<sup>15)</sup>は成人例での報告で、心不全などの症状に基づく診断がなされた群は、家族歴や心電図異常などの症状のない症例群に比べ、予後不良であると報告している。

2)本疾患の一部で、いくつかの原因遺伝子が同定されるようになり、遺伝子検索による本疾患のスクリーニングも可能となってきたため、無症状の症例の診断がさらに増加している可能性がある。

3)臨床像が明らかになるにしたがい、予後決定因子の検討などもなされるようになった<sup>1, 9, 11, 13-15)</sup>。その診断、治療、合併症(進行性心不全、血栓塞栓症、致死的不整脈など)の予防などが適切に行われるようになってきた。Chinら<sup>7)</sup>、Oechslinら<sup>11)</sup>の初期の報告に比べ、近年の報告では血栓塞栓症の合併率は低下している(Table 1)。

## 遺伝的多様性

本疾患の原因遺伝子としてタファジン(TAZ/G4.5)、 $\alpha$ ディストロブレピン(DTNA)、サイファー(LDB3)、ラミンA/C(LMNA)、SCN5A、心筋 $\beta$ ミオシン重鎖(MYH7)、心筋ミオシン結合蛋白C(MYBPC3)が知られている。

TAZ/G4.5のコード蛋白はXq28に位置するミトコンドリア蛋白でBarth症候群の原因遺伝子である。DTNAのコード部位はディストロフィン関連蛋白で、Ichidaら<sup>19)</sup>は本疾患の家系を報告しており、その多くは心室中隔欠損などの先天性心疾患を合併している。LDB3のコード蛋白はサルコメアZ帯構成蛋白でその変異は本疾患、拡張型心筋

Table 1 Clinical characteristics of patients with noncompaction of ventricular myocardium

Author Published year	Chin et al <sup>(7)</sup> 1990	Pignatelli et al <sup>(8)</sup> 2003	Wald et al <sup>(9)</sup> 2004	Fazio et al <sup>(10)</sup> 2007	Current study et al <sup>(1)</sup> 2009
Patients	children	children	children	children	children
Study period	1984-1988	1997-2002	1988-2003	1998-2005	1996-2005
Number of patients	8	36	22	21	88
Age (yr)(mean)	11m-22.5 (8.9)	1d-17 (90d)	0-16 (3.9)	21d-27 (4.9)	0-15
Gender (% of male)	63%	56%	41%	62%	57%
Follow-up duration (yr) (mean)	-5	0.5-12 (3.2)*****	0.1-16 (3)*****	1-18 (7.8)	0.08-22 (4)*****
Associated anomaly					
CHD	excluded	5		11	excluded
%	na	14%	0%	52%	na
Extracardiac disorders*	3	5	7	4	
%	38%	14%	32%	19%	0%
Familial occurrence					
Familial occurrence	4	7	8	8	26
%	50%	19%	36%	38%	30%
Genetic disorders	na	2	na	na	6****
%	na	6%	na	na	8%
Responsible gene		TAZ			TAZ, LDB3, DTNA
Complications					
NYHA (III/IV)/heart failure	5	14	12	11	30
%	63%	39%	55%	52%	34%
Arrhythmia**	6	3	7	0	19
%	75%	8%	32%	0%	22%
Ventricular tachycardia	3		5	0	5
%	38%	0%	23%	0%	6%
Thromboembolism	3	1	0	0	6
%	38%	3%	0%	0%	7%
Symptom at presentation					
Number of asymptomatic cases	3	15	3	9	53
%	38%	42%	14%	43%	60%
Prognosis					
Death	3	5	3	0	8
%	38%	14%	14%	0%	9%
Transplantation (list)	0	3	3	1	5
%	0%	8%	14%	5%	6%
Total poor outcome (%)***	38%	22%	27%	5%	15%
Risk factors					
	na	na	NC/C ratio LVd	na	Age LVEF HF

症、筋ジストロフィの原因となる<sup>20)</sup>。Xingら<sup>21)</sup>は日本人における本疾患の検討で、その8%に遺伝子異常(TAZ/G4.5, DTNA, LDB3)を認めたと報告している。またLMNAのコード蛋白は核膜蛋白のラミンA/Cで、その変異は家族性拡張型心筋症に認められているが、本疾患でも認められている<sup>22)</sup>。SCN5Aは心筋ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニットをコードする遺伝子で、その変異はBrugada症候群、LQT3の原因となるが、最近、本疾患の合併も報告されている<sup>23)</sup>。MYH7, MYBPC3はそれぞれ $\beta$ ミオシン重鎖、ミオシン結合蛋白Cをコードする遺伝子で、家族性肥大型心筋症のおもな原因遺伝子であるが、その変異は拡張型心筋症にも認められる。近年、本疾患でもその異常が認められることがわかってきた。またBuddeら<sup>24)</sup>はMYH7の変異を認める家系でエプスタイン奇形、心房中隔欠損の合併も認めたと報告している。

このように本疾患の遺伝子異常は肥大型心筋症や拡張型心筋症の遺伝子異常ともオーバーラップしており、Zaragozaら<sup>25)</sup>は、これらの心筋疾患との関連も含め、今後の検討が必要であると述べている。

Author Published year	Oechslin et al <sup>11)</sup> 2000	Murphy et al <sup>12)</sup> 2005	Espinola-Zavaleta et al <sup>13)</sup> 2006	Aras et al <sup>14)</sup> 2006	Lofiego et al <sup>15)</sup> 2007
Patients	adults	adults	adults	adults	adults
Study period	1984-1998	1992-2002	2000-2005	2001-2005	1991-
Number of patients	34	45	53	67	65
Age (yr)(mean)	16-71 (42)	13-63 (37)	16-74 (43)	16-75 (41)	45
Gender (% of male)	74%	62%	47%	66%	
Follow-up duration (yr)(mean)	0.05-11 (3.7)	0.5-15 (3.8)	0.08-2 (0.6)	0.75-4.17 (2.5)	0.5-16 (3.8)
Associated anomaly					
CHD		na	14	excluded	
%	0%	na	26%	na	0%
Extracardiac disorders*		0		na	
%	0%	0%	0%	na	0%
Familial occurrence					
Familial occurrence	6	23	16	12	20
%	18%	51%	30%	33%	31%
Genetic disorders	na	na	na		
%					
Responsible gene					
Complications					
NYHA (III/IV)/heart failure	16	16	13	20	21
%	47%	36%	25%	30%	32%
Arrhythmia**	14	10	26	27/42*****	
%	41%	22%	49%	64%	0%
Ventricular tachycardia	14	10	4	16/45*****	
%	41%	22%	8%	36%	0%
Thromboembolism	8	2	3	6	3
%	24%	4%	6%	9%	5%
Symptom at presentation					
Number of asymptomatic cases	10	16		8	17
%	29%	36%		12%	26%
Prognosis					
Death	12	1	3	10	7
%	35%	2%	6%	15%	11%
Transplantation (list)	4	0	0	3	9
%	12%	0%	0%	4%	14%
Total poor outcome (%)***	47%	2%	6%	19%	23%*****
Risk factors					
	LVDd		NYHA	Age	NYHA
	NYHA		VT	NC/C ratio	VT
	AF		NC segment	NC segment	LA size
	L/RBBB				symptom

CHD: congenital heart disease, TAZ: tafazzin, NC/C ratio: ratio of noncompacted to compacted layer, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, LDB3: LIM domain binding protein 3, DTNA:  $\alpha$ -dystrobrevin, LVEF: left ventricular ejection fraction, HF: heart failure, AF: atrial flutter, L/RBBB, left or right bundle branch block, VT: ventricular tachyarrhythmia, NC segment; segment of noncompacted region, na: not available

\*: Extracardiac disorders include neuromuscular disorders, dysmorphic face, developmental delay, etc. \*\*: Arrhythmia includes supraventricular and ventricular tachycardia, sick sinus syndrome, atrioventricular block, etc. \*\*\*: Total poor outcome indicates total number of death, transplantation, and transplantation list. \*\*\*\*: Reported by Xing et al.<sup>21)</sup> \*\*\*\*\*: Numbers in parentheses express median values. \*\*\*\*\*: Among 42 patients, in whom Holter ECG was performed. \*\*\*\*\*: Follow up of 45 patients. \*\*\*\*\*: One patient died after heart transplantation.

## 今後の展望

上記のように、本疾患の原因遺伝子は明らかになりつつあるが、遺伝子が同定されているのはまだわずかであり、まだ明らかになっていない原因遺伝子が多く存在するものと思われる。原因遺伝子により臨床経過が異なっている可能性はあるが、いまだ明らかではなく、さらなる検討と今後のフォローが必要である。ことに小児、若年成人期に発見された症例の臨床経過の把握は重要となるであろう。さらにわが国では諸外国と異なり、学校心臓検診が非常によく機能しており、無症状の孤発例を診断できる貴重な機会があり、わが国における検討が本疾患の臨床像の解明に大きく寄与できるのではないかと期待している。

## 【参考文献】

- 1) 渡辺綾佳, 斉藤和由, 伊吹圭二郎, ほか: 左室心筋緻密化障害の臨床像の検討—乳児発症例と若年発症例の相違. 日小循誌 2009; 25: 16–22
- 2) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, 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* 2006; 113: 1807–1816
- 3) Spencer CT, Bryant RM, Day J, et al: Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: e337–e346
- 4) Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al: Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics* 2008; 121: 404–410
- 5) Kanemoto N, Horigome H, Nakayama J, et al: Interstitial 1q43-q43 deletion with left ventricular noncompaction myocardium. *Eur J med Genet* 2006; 49: 247–253
- 6) Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al: Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004; 114: 925–931
- 7) Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al: Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507–513
- 8) Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al: Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2672–2678
- 9) Wald R, Veldtman G, Golding F, et al: Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1581–1584
- 10) Fazio G, Pipitone S, Iacona MA, et al: The noncompaction of the left ventricular myocardium: our paediatric experience. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 904–908
- 11) Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al: Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493–500
- 12) Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al: Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005; 26: 187–192
- 13) Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Castellanos LM, et al: Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4: 35
- 14) Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al: Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail* 2006; 12: 726–733
- 15) Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, et al: Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2007; 93: 65–71
- 16) Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al: Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 26–31
- 17) Menon SC, O'Leary PW, Wright GB, et al: Fetal and neonatal presentation of noncompacted ventricular myocardium: expanding the clinical spectrum. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1344–1350
- 18) Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al: Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666–671
- 19) Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al: Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1256–1263
- 20) Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al: Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2014–2027
- 21) Xing Y, Ichida F, Matsuoka T, et al: Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 71–77
- 22) Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, et al: Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol* 2004; 94: 50–54
- 23) Shan L, Makita N, Xing Y, et al: SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 468–474
- 24) Budde BS, Binner P, Waldmüller S, et al: Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a De Novo mutation in the  $\beta$ -myosin heavy chain gene. *Pros One* 2007; 2: e1362
- 25) Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J: Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 619–627