

## Secondary atypical hypertrophy: 後天性因子を有する肥大型心筋症について

## Secondary atypical hypertrophy: Hypertrophic cardiomyopathy with acquired risk factors

古賀 義則  
板家 研一\*  
戸嶋 裕徳\*

Yoshinori KOGA  
Kenichi ITAYA\*  
Hironori TOSHIMA\*

### Summary

New clinical concept of "secondary atypical hypertrophy" was proposed for hypertrophic cardiomyopathy (HCM) associated with an acquired risk factors such as hypertension, strenuous exercise, etc, based on the following findings.

1) Case-control study suggested that history of hypertension, physical labor and weight gain were thought to be risk factors of apical hypertrophy. History of hypertension was also demonstrated in 55% of older cases of HCM ( $\geq 35$  yrs) with asymmetric septal hypertrophy, and this figure was appreciably higher than that in general population (around 26% in our population survey). Thus hypertension was suggested to have a causal relationship to HCM as an important risk factor in older cases.

2) Even in cases without hypertension, 29% of non-obstructive HCM exhibited a marked increase in systolic blood pressure on bicycle ergometer stress test, suggesting an importance of transient hypertension during exercise as a risk factor of unusual hypertrophy.

3) The cases of HCM with definite family history and the cases of HCM with secondary atypical hypertrophy, with acquired risk factors such as hypertension, presented different clinical features. The latter is older and predominant in males. In the former, QRS pattern was less distorted, suggesting milder congenital defect of the myocardium. Left ventricular function was less impaired in cases with secondary atypical hypertrophy if judged from diastolic descent rate of the mitral valve, left ventricular enddiastolic pressure and functional aerobic impairment (FAI). On the other hand, no differences were observed between cases with ventricular septal hypertrophy and left ventricular outflow obstruction.

4) Follow-up study demonstrated rather favorable prognosis in cases with secondary atypical hypertrophy because of the absence of sudden death despite of their older age.

These distinctive difference in clinical features, prognosis and then management in cases with HCM with acquired risk factors suggested a validity of the concept of secondary atypical hypertrophy in clinical practice.

久留米大学 循環器病研究所  
\*久留米大学医学部 第三内科  
久留米市旭町 67 (〒830)

Institute of Cardiovascular Disease and \*The  
Third Department of Internal Medicine, Kurume  
University School of Medicine, Asahi-machi 67,  
Kurume 830

Presented at the 22nd Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Sound held in Tokyo, March 25-26, 1981  
Received for publication May 28, 1981

**Key words**

Asymmetric septal hypertrophy      Apical hypertrophy      Case-control study      Hypertension  
Physical labor

はじめに

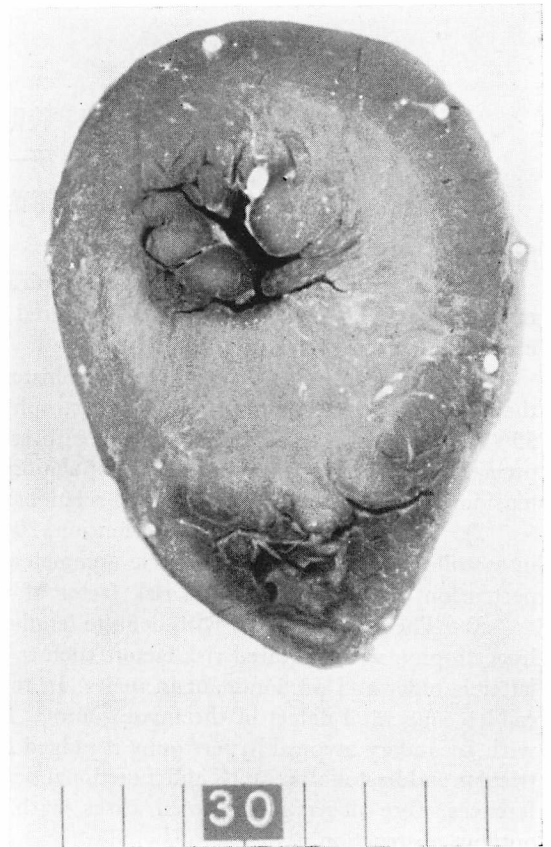
肥大型心筋症は定義的には、原因または関連の不明な心筋疾患のうち心筋の肥厚を主体とするものとされるが、明らかな家族性を見ることが多い本症は本質的には遺伝性の先天性異常に基づく疾患と考えられている<sup>1,2)</sup>。しかし Brock<sup>3)</sup> の最初の肥厚性大動脈弁下狭窄例の報告に高血圧合併例が含まれていたごとく、日常臨床では高血圧<sup>4,5)</sup>、スポーツなどの後天性因子の関与が疑われる症例を経験することも決してまれではない。

**Fig. 1** の症例<sup>6)</sup> は約 20 年前より高い時では 210/110 mmHg の高血圧がみられ、高血圧性心臓病として当科で経過観察してきた患者で、72 歳時に脳血管障害を起こし、その 1 年後に肺炎を併発して死亡した。剖検では著明な心室中隔の非対称性肥厚がみられ、この部位には心筋の錯綜配列も認められた。この非対称性中隔肥厚は M モードおよび断層心エコー図でもみられ、心電図は著明な高電位差と  $-25\text{ mm}$  の巨大陰性 T 波を呈した。さらに長兄も高血圧と同様な心電図所見を示したところより、本例は先天性素因の上に高血圧が加わり非対称性中隔肥厚を来たしたものと推測された。

**Fig. 2** は 1 年前より高血圧に気付き心雑音の精査のために当科を訪れた患者の M モード心エコー図であるが、ほぼ典型的な閉塞性肥大型心筋症の所見が認められる。本例では安静時に 30 mmHg の左室内圧較差が認められた。

このように肥大型心筋症の病態を示す症例に高血圧、高度な肉体労働、スポーツ選手歴などがみられた場合、まず両者の因果関係が問題となる。そこで本稿ではまず高血圧と肥大型心筋症の関連につき論じ、ついで高血圧を合併した肥大型心筋症、すなわち著者らの提唱している secondary

atypical hypertrophy<sup>5)</sup> の臨床像を検討した。



**Fig. 1. Thickening of the interventricular septum seen in an autopsied case of hypertension during past 20 years (72-year-old male).**

Remarkable thickening of the interventricular septum is observed. This case was treated for moderate hypertension and atrial fibrillation for 20 years. M-mode and 2-D echocardiograms also revealed asymmetric septal hypertrophy (septal thickness=2.5 cm, posterior wall thickness=1.2 cm) and ECG showed high voltage (R in  $V_5=60\text{ mm}$ ) and a giant negative T ( $-19\text{ mm}$  in  $V_4$ ). Microscopic examination demonstrated a fiber disarray in the septal myocardium.

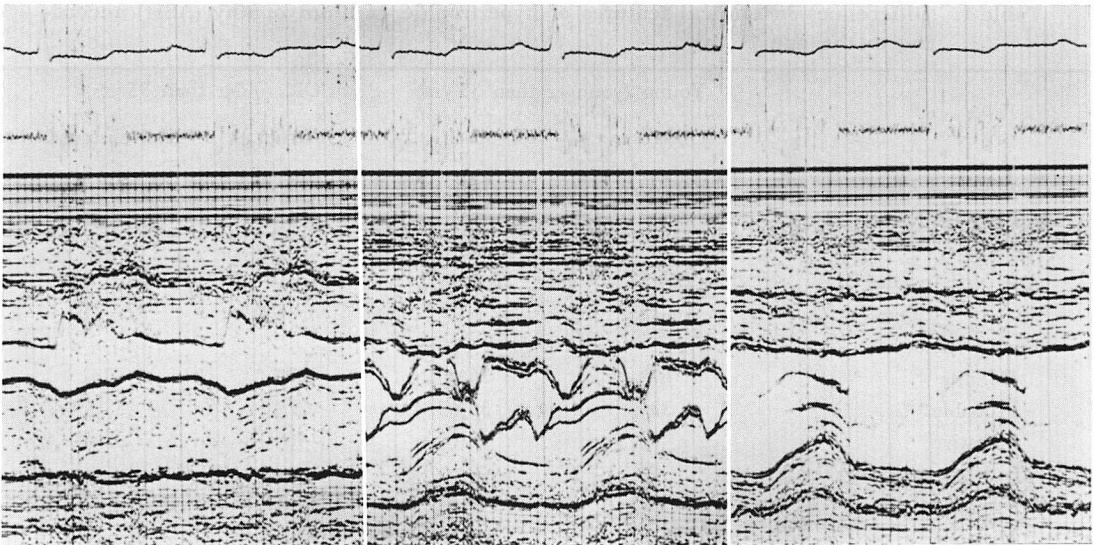


Fig. 2. Echocardiograms of a 39 years old male with moderate hypertension with asymmetric septal hypertrophy and the characteristic findings suggesting left ventricular out-flow obstruction.

Systolic anterior movement of the mitral valve and mid-systolic closure of the aortic valve are observed. Pressure gradient of 30 mmHg at rest is demonstrated within the left ventricle.

### 臨床的観察

#### 高血圧と肥大型心筋症の関係について

当科に入院し、心臓カテーテル、左室造影、冠動脈造影を含む精査を行った肥大型心筋症 68 例を、35 歳以上の高年群と 34 歳以下の若年群に分け、高血圧と本症の関連を検討した。うち閉塞性症例 26 例は安静時に 30 mmHg 以上の左室内圧較差を認めた症例であり、非閉塞性症例は M モードおよび断層心エコー図で心室中隔厚 1.5 cm 以上、心室中隔厚 / 左室後壁厚比 1.3 以上の非対称性中隔肥厚を認めた症例 42 例のみを選択した。

Table 1 にその結果を示すが、若年群では閉塞性 12 例、非閉塞性 12 例、高年群では閉塞性 14 例、非閉塞性 30 例がみられ、肥大型心筋症や非対称性肥厚は高齢者でも決してまれではない疾患であることが示された。性別では若年群では男女比はほぼ同数であったが、高年群では圧倒的に男性が多く見られた。若年群の最低年齢は閉塞性では 16 歳、非閉塞性で 12 歳であり、高年群の最高

年齢は閉塞性で 68 歳、非閉塞性で 71 歳であった。家族性の検討は兄弟、両親、子供のうち 2 例以上の心電図が得られた 52 例を用いて行い、ST-T 波変化を伴う明らかな心電図異常があるものを definite な家族性、異常 Q、軸偏位、V<sub>1</sub>R 波の増高などの minor change や突然死がみられたものを probable な家族性とした。

その結果とくに若年群の閉塞性では全例に家族性の存在が疑われ、一方常染色体性優性遺伝とされる閉塞性でも、高年群では 46% に明らかな家族性を認めなかった点が注目された。病歴では 2 回以上の高血圧を指摘された例は若年群では 1 例のみであったが、高年群では閉塞性で 57%、非閉塞性で 53% の高率に認められた。ちなみに当教室で 1978~79 年にかけて実施した久留米市近郊・農村部での疫学調査における高血圧病歴の陽性率は 40 歳男子で 18%、50 歳台男子で 31% であり、今回の高年群肥大型心筋症の高血圧病歴陽性率はこれに比し明らかに高率であった。したがって高齢者肥大型心筋症での高血圧の合併は決して偶然

**Table 1. Differences in clinical features of hypertrophic cardiomyopathy (ASH) according to the age**

	Young (younger than 35 yrs)		Old (older than 35 yrs)	
	Obstruct.	Non-obstruct.	Obstruct.	Non-obstruct.
Number of cases	12	12	14	30
Male	8	5	11	25**
Female	4	7	3	5
Age (yrs., mean±SD)	24±7	23±6	51±10	53±9
range	16-34	12-32	38-68	37-71
Family history				
Definite	67%	36%	27%*	33%
Probable	33%	36%	27%	33%
Negative	0%	8%	46%	33%
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	114±13	122±14	128±20	129±20
Diastolic	55±12	63±15	74±12	77±10
History of hypertension	0%	8%	57%**	53%**
LVEDP (mmHg)	23±7	21±11	21±7	13±5**
FAI (%)	53±12	51±18	40±17	27±20**

\* p<0.05, \*\* p<0.01, differs from younger cases.

LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; FAI=functional aerobic impairment.

ではなく、両者には何らかの因果関係が存在するものと推測された。

一方臨床的重症度の指標としては、左室拡張末期圧 (LVEDP)、座位自転車 ergometer stress test による functional aerobic impairment (FAI) を比較したが、非閉塞性では高年群の LVEDP, FAI が有意に小さく、むしろ若年群より軽症例が多く認められた。閉塞性でも有意ではないが高年群の LVEDP, FAI が若干低値で、高年群は若年に発症した症例が高齢に達した末期進行例ではなく、その多くは恐らくは晩期に発症した軽症例であることが示唆された。

以上のように高齢者の肥大型心筋症は先天性素因の影響が強い若年例とは明らかに病像を異にし、軽症の晩期発症例が多く含まれているものと考えられた。そして高年群は男性に多く高血圧との関連が示唆されることなどは、先天性素因に加えて高血圧やその他の後天性因子がその発症、進展に関与していることを示す所見と考えられ

た。

Apical hypertrophy<sup>7,8)</sup> はしばしば巨大陰性 T 波を伴う特異な肥大心として最近注目されているが、本症は 40 歳以降の中・高年男子に好発するところより後天性因子の関与が強く示唆される。Table 2 に左室造影第 1 斜位像で左心室がスパード型を呈した apical hypertrophy のおもな臨床所見を示す。なお心室中隔厚 1.5 cm 以上かつ心室中隔厚 / 左室後壁厚 1.3 以上の非対称性中隔肥厚例は対象より除外した。Apical hypertrophy 33 例の自験例中、男性が 85% を占め、しかも 85% は 40~50 歳台であった。家族性の検討では ST-T 波異常を伴う明らかな心電図異常を認めたものが 2 例 (11%)、minor change が見られた例が 8 例 (42%) に認められた。一方高血圧の病歴がみられた例は 18 例 (55%)、入院時収縮期血圧が 140 mmHg 以上の例が 17 例 (52%) の高率にみられた。これらの症例に座位自転車 ergometer stress test を施行すると、最大負荷時の収縮期血

**Table 2. Clinical features of apical hypertrophy**

	No. of cases (%)	
Total	33	
Male	28	85
Female	5	15
Age		
30's	3	9
40's	11	33
50's	17	52
60's	2	6
Family history		
Definite	2	11
Probable	8	42
Negative	9	47
History of hypertension	18	55
SBP $\geq 140$ mmHg	17	52
DBP $\geq 90$ mmHg	14	42
Exercise SBP $> 200$ mmHg	15	83
$\leq 200$ mmHg	3	17
Precordial T wave $\leq -10$ mm	26	79

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.

圧が 200 mmHg をこえる強い血圧上昇反応を示す症例が 85% に達した。したがって、apical hypertrophy では例えば安静時には高血圧がみられなくても、このような労作時の高血圧が心尖部の異常な肥厚に関与していることが示唆された。

そこで case-control study 法を用いて、apical hypertrophy に関連する諸因子の分析を行った。この case-control study 法は発生頻度の低い疾患にも応用可能な疫学的手法で、タバコと肺癌<sup>9)</sup>、経口避妊薬と血栓性疾患<sup>10)</sup>などの関連性の検討に用いられて来た方法である。本検討<sup>11)</sup>で case として用いた症例は前述の左室がスペード型を呈した 33 例で、この全例に心電図で  $-10$  mm 以上の巨大陰性 T 波が見られたが、やや症例数が少ないため、左室造影未施行例や左室のびまん性肥厚例の 9 例を加えた 42 例を case とした検討も併せて行った。そして前者を apical 群、後者を apical+GNT 群として別々に分析した。Control は短期人間ドックより性、5 歳階級毎に年齢およ

**Table 3. Risk factors of apical hypertrophy according to the case-control study**

	Relative risk (odds ratio)	
	Apical (n=33)	Apical+GNT (n=42)
History of hypertension	1.82	2.14*
Anti-hypertensive drugs	1.88	3.26***
Physical labor	1.82	2.35**
Weight gain $\geq 5$ kg/5 yrs.	2.51	3.42**
History of diabetes	1.12	1.02
Education $\geq$ high school	0.69	0.56
Regular sports	0.64	0.55
Food $\geq$ average		
Meat	1.08	1.18
Fish	0.74	0.94
Rice	0.71	0.86

\*  $p < 0.10$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.025$

GNT=cases of giant negative T waves ( $\leq -10$  mm)

び入院月日を match させ、case 1 に対して 2 名ずつ選択した。短期ドック利用者は大半は比較的大企業の従業員、地方公務員、公共企業体の従業員であり、人間ドックの費用は健康保健組合より支給される。したがって control は特殊な高額所得者ではなく、これらの企業の平均的従業員であり、社会、経済的にはほぼ中流階級に相当するものと考えられる。検討した諸因子と apical hypertrophy との関連の程度を示す指標としては relative risk (odds ratio) を用い、分析は unmatched sampling と仮定して行い、検定には  $\chi^2$  test (Yates の補正) を用いた。

Table 3 にその結果を示す。Apical 群では症例数が不足したためか、有意に高値または低値の relative risk を示した因子は認められなかったが、apical+GNT 群では高血圧病歴者、降圧剤服用歴者、肉体力労働者および最近 5 年間で 5 kg 以上の体重増加をみた例の relative risk がおのおの 2.14 ( $p < 0.10$ ), 3.26 ( $p < 0.025$ ), 2.35 ( $p < 0.05$ ), 3.42 ( $p < 0.05$ ) と有意に増加した。しかし糖尿病の病歴、スポーツ歴、食習慣、最終学歴などには case と control に有意差は認められな

った。

さらに高血圧の病歴がある例, 時々血圧が高いといわれている例, ほぼ常時血圧が高い例とに分けると, 後者は前者よりさらに本症のリスクが増加し, この傾向は Bartholomew's test で apical 群で  $p < 0.10$ , apical+GNT 群では  $p < 0.025$  の危険率で有意であった。同様に仕事での肉體労働の程度により対象を desk work 例, 自動車, 機械の運転や立ち仕事などの軽作業例, および荷役, 力仕事などの重労働例の3群に分けて検討すると, 重労働者の relative risk は desk work 者に比し apical 群で 6.0 倍, apical+GNT 群で 6.6 倍にも増加した (Tables 4, 5)。

以上のように apical hypertrophy や巨大陰性 T 波の発症, 進展に関与している risk factor として高血圧, 肉體労働あるいは体重増加による心

臓への負荷の増大が関与していることが示された。とくに重労働者の relative risk が 6 倍以上の高値であったことは, 本症での運動負荷試験中の過剰な血圧上昇反応を考えあわせると, 非常に興味深い所見であった。

非閉塞性肥大型心筋症の運動負荷時の血圧変化について

前述のように高齢者の非対称性中隔肥大例や apical hypertrophy 例と高血圧の間には因果関係の存在が示唆されるが, これらの患者では病歴や外来時には高血圧が見られても, 入院後は急速に血圧は正常化する動揺性の高血圧であることが多かった。また apical hypertrophy において 6 倍にも達する重労働者の relative risk の増加がみられたことは, 労作時の循環動態の異常が本症の

Table 4. Risk factors of apical hypertrophy according to the case-control study (1:2 matching)

	History of hypertension					
	Apical (n=33)			Apical+GNT (n=42)		
	Total	Case (%)	Odds	Total	Case (%)	Odds
No	55	15 (27)	1.00	70	18 (26)	1.00
Occasional	20	7 (35)	1.45	25	9 (36)	1.63
Often	24	11 (46)	2.22	31	15 (48)	2.67
Bartholomew's test	$\bar{\chi}^2 = 2.81$ $c = 0.63$ $p < 0.10$			$\bar{\chi}^2 = 5.34$ $c = 0.64$ $p < 0.025$		

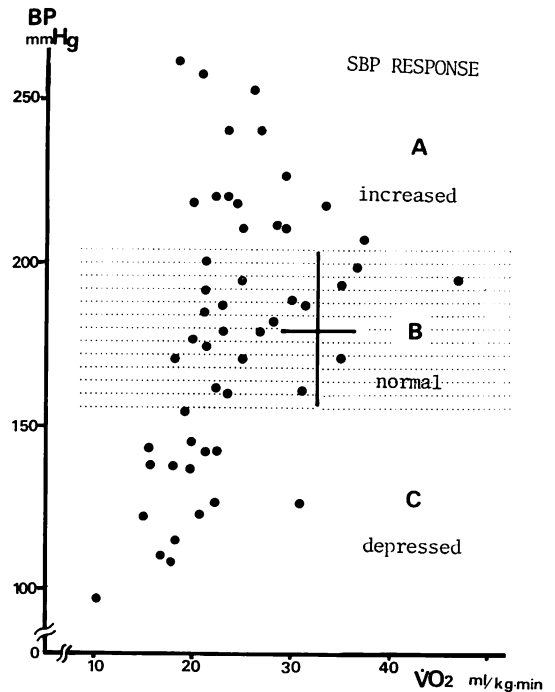
Table 5. Risk factors of apical hypertrophy according to the case-control study (1:2 matching)

	Physical activity at work					
	Apical (n=33)			Apical+GNT (n=42)		
	Total	Case (%)	Odds	Total	Case (%)	Odds
Desk work	44	11 (25)	1.00	56	13 (23)	1.00
Moderate physical labor	40	12 (30)	1.29	52	17 (33)	1.60
Hard physical labor	15	10 (67)	6.00	18	12 (67)	6.62
Bartholomew's test	$\bar{\chi}^2 = 9.28$ $c = 0.38$ $p < 0.005$			$\bar{\chi}^2 = 12.12$ $c = 0.37$ $p < 0.005$		

発症, 進展に關与している可能性を示唆する. そこで非閉塞性肥大型心筋症患者に自転車エルゴメーター運動負荷試験を行い, 運動時の血圧変化について検討<sup>12)</sup>した.

対象は心臓カテーテル, 左室造影, 冠動脈造影を含む諸検査を施行し, 非閉塞性肥大型心筋症と診断した 52 例 (男性 40 例, 女性 12 例) で, 平均年齢は 44.3 歳 (15~68 歳) である. 入院時血圧 160/95 mmHg 以上の症例や, 降圧剤,  $\beta$ -blockade,  $Ca^{++}$ 拮抗剤使用中の症例は対象より除外した. また閉塞性症例も, 左室流出路狭窄のために運動負荷時の血圧反応が修飾されるため除外した. 運動負荷にはシーメンス製電気制動式自転車エルゴメーターを使用し, 20 W より開始し 3 分ごとに 20 W ずつ漸増する, 坐位多段階負荷法を用いた. 運動負荷中の酸素摂取量はフクダエレクトロメタボラー BMS 600 を用いて測定し, 心電図は Viagram stress monitor にて II, aVF,  $V_{3-6}$  を, 血圧はコロトコフ音またはドプラー血流音にて収縮期血圧を, おおの 1 分ごとに測定した. 運動負荷の中止基準は胸痛, 呼吸困難, 全身疲労等の自覚症状, 有意の不整脈や ST 変化とし, これらの徴向がない場合には予測最大心拍数 (220-年齢) の 85% の心拍数に達した時点で運動負荷を中止した.

**Fig. 3** に最大運動時の収縮期血圧と酸素摂取量との関係を示すが, 本症の運動時の血圧は 200 mmHg を越える強い上昇反応を示す症例からほとんど血圧が上昇しない例や, 逆に低下する例まで多様な反応が見られた. そこで対象を最大運動時の収縮期血圧が健常者対照例の最大血圧の平均値  $\pm$  標準偏差の範囲内に含まれる正常血圧反応群 (**Fig. 3** 中 B 群), この範囲をこえる血圧上昇を示す血圧上昇反応亢進群 (図中 A 群), および血圧がこの範囲に達しない血圧上昇反応低下群 (図中 C 群) の 3 群に分類し, おもな臨床所見を比較検討した. なおここで用いた健常対照例は 22~51 歳までの 18 例で, 最大運動時の収縮期血圧の平均値  $\pm$  標準偏差は  $179 \pm 24$  mmHg であった.



**Fig. 3. Relation of maximal systolic blood pressure (SBP) and oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ ) on a stress test in 52 cases of non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy without hypertension.**

Multi-stage near maximal bicycle ergometer stress test was performed, using an end-point as occurrence of symptoms such as dyspnea, angina, leg weakness, severe arrhythmia or hypotension or 85% of the age-predicted maximal heart rate. Response of SBP on the stress test is normal in 21 cases, being included within the range of mean  $\pm$  1 SD ( $179 \pm 24$  mmHg) of that in healthy controls. SBP response is increased in 15 cases, exceeding this range ( $>203$  mmHg) and depressed in 16 cases, being below this range ( $<155$  mmHg).

その結果を **Table 6** に示すが, 入院時血圧には 3 群間で差はなく, 最大心拍数にも有意差は認められなかった. 最大酸素摂取量は血圧反応低下群で他の 2 群に比し有意に低値で, したがって functional aerobic impairment (FAI) は有意に増加し, 運動能力の障害が高度であった. これに対して血圧上昇反応亢進群では FAI 21% と運動

**Table 6. Differences in clinical features of non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy based on the response of systolic blood pressure (SBP) on the bicycle ergometer stress test**

	SBP response to stress test <sup>‡</sup>		
	Increased	Normal	Depressed
	SBP > 203 mmHg	155 ≤ SBP ≤ 203 mmHg	SBP < 155 mmHg
Number of cases	15	21	16
Male	14	18	8
Female	1	3	8
SBP on admission (mmHg)	129 ± 10	125 ± 8	113 ± 12
Maximal SBP (mmHg)	226 ± 19	180 ± 13	129 ± 17
Maximal heart rate (beats/min)	143 ± 13	144 ± 19	134 ± 23
Maximal $\dot{V}O_2$ (ml/kg·min)	26.0 ± 4.9**	26.3 ± 7.2**	20.1 ± 5.1
Functional aerobic impairment (%)	21.0 ± 18.5***	23.1 ± 19.8**	42.8 ± 18.6
Age (yrs)	53 ± 8***	46 ± 12**	35 ± 12
Family history (%)	7*	29	44
History of hypertension (%)	47**	33*	6
History of sports or physical labor (%)	66***	33	13
Asymmetric septal hypertrophy (%)	53	65	56
Giant negative T ≤ -10 mm (%)	60**	33	13

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001, differs from cases with depressed SBP response.

<sup>‡</sup>: See Fig. 3 for the details of classification of SBP response to the stress test.

能力の障害は比較的軽度であった。さらに血圧上昇反応亢進群と低下群を比較すると、前者は、1) 中高年男子に多く、2) 家族性がみられる例は7%と少なく、3) 約半数に高血圧の既往がみられ、4) 66%に漁師、潜水業、レンジャー部隊勤務、港湾荷役、土方などの重労働またはサッカー、マラソン、柔・剣道、ボデービルなどの定期的なスポーツ歴を認めた。心エコー図での非対称性中隔肥厚は約半数にみられ3群で差はなく、胸部誘導の-10 mmをこえる巨大陰性T波は血圧上昇反応亢進群に多く認められた。

以上のように非閉塞性肥大型心筋症では、例えば安静時血圧は正常範囲内であっても、運動負荷時に強い血圧上昇反応を示す症例が少なからず認められた。そしてこれらの例の大半は中高年男子で、肉体的労働やスポーツ歴を有する症例が多い所より、このような労作時の著明な血圧上昇が本症

の異常な心筋肥大に関与していることが推測された。また前述のように apical hypertrophy では反応 83% の例で 200 mmHg をこえる強い血圧上昇反応が見られるところより、労作時の高血圧が本症の心尖部肥大に関与する重要な要因であることがうかがわれた。

#### 高血圧などの後天性因子を伴う肥大型心筋症：secondary atypical hypertrophy について

このように高齢者の asymmetric septal hypertrophy 例の約半数で、また apical hypertrophy ではほぼ全例において、その発症、進展に高血圧が関与しているものと考えられる。またスポーツ心などでも肥大型心筋症類似の病態を来しうることが知られている。著者らの経験では、かかる後天性 risk factor が明らかでない例は、家族性が明らかでない先天性素因の強い例とは臨床像が若干異なる



ものと考えられる。そしてこれらの例では、この risk がなければ異常な肥厚を予防しえ、またこの risk をコントロールすれば、今後の病態の進展を防止しうる可能性が考えられる。このような観点より著者らは以前より後天性 risk factor の明らかな症例を、secondary atypical hypertrophy<sup>5)</sup>として、先天性素因の強い例とは区別すべきことを主張してきた。

そこで本稿では、心室中隔肥厚を主体とする肥大型心筋症の病像を有する症例のうち高血圧の病歴を有する secondary atypical hypertrophy と、家族歴の明瞭な familial 例の臨床像の比較検討を行った。なお前述のように半数以上が高血圧の病歴を有し、8割以上が運動負荷時に著明な血圧上昇を示す apical hypertrophy は、著者らの secondary atypical hypertrophy の範疇に含まれるべきものと解される。

対象は1973年以降当科で入院、精査し、Mモード、断層心エコー図、左室造影所見において心室中隔の非対称性肥厚がみられた非閉塞性42例、および30 mmHg以上の安静時左室内圧較差が認められた閉塞性26例であり、閉塞性例でも1例を除き全例に非対称性中隔肥厚を認めた。そして対象とした計68例を1)病歴で2回以上の高血圧の指摘を受けた secondary atypical hypertrophy 群(以下 secondary 群)25例(閉塞性8例、非閉塞性17例)、2)ST-T波異常を伴う definite な家族性を有する familial 群18例(閉塞性10例、非閉塞性8例)、3)両因子ともに不明瞭で、分類不能な equivocal 群25例(閉塞性8例、非閉塞性17例)に分類し、臨床所見の比較検討を行った(**Table 7**)。なお definite な家族歴は secondary 群で3例(12%)、probable な家族歴は secondary 群で5例(20%)、equivocal 群で12例(48%)に認められた。

まず診断時年齢では secondary 群では閉塞性で平均49歳、非閉塞性で53歳と圧倒的に高齢者に多く、また何らかの心症状や心電図異常などを発現した初発年齢もこれより3~4年以前にすぎ

ず、これらの例では中高年に至って初めて発症してきたことがうかがわれた。これに対して familial 群の診断時年齢は閉塞性27歳、非閉塞性37歳と secondary 群に比し有意に若く、しかもたとえ高齢者であっても、その多くは10歳代または20歳代に何らかの心症状を発症していたことが多くの例で認められ、平均初発年齢は両群ともに20歳代であった。入院時血圧は secondary 群で閉塞性138/79 mmHg、非閉塞性140/82 mmHg と familial 群に比べ有意に高く、入院時収縮期圧140 mmHg以上の例はおのおの50%、47%であった。

心電図所見では0°以下または90°以上の軸偏位を示す例が familial 群では17例中9例(53%)の高頻度に認められ、閉塞性では secondary 群との間に有意差がみられた。また有意ではなかったが secondary 群は familial 群に比し V<sub>1</sub>誘導のR波高およびR/S波高比が小さく、逆にV<sub>5</sub>誘導のR波高が高い傾向がみられ、この傾向は閉塞性でより顕著であった。前胸部誘導の陰性T波も secondary 群でより深い傾向があり、-10 mm以上のgiant negative T波も secondary 群に多く認められた。このように secondary 群でのQRS波は通常の大心と同様な左室肥大所見を示すのに対して、familial 群では軸異常など非典型的な心電図異常を示す例も多く、より強い先天的な心筋異常を示唆する所見と考えられた。

心エコー図所見では心室中隔厚には3群で明らかな差は認められなかったが、左室後壁厚は secondary 群の閉塞性で増厚し、したがって、同群では心室中隔厚/左室後壁厚比が有意に低値を示した。増幅弁前尖の拡張期後退速度は閉塞性では弁エコーが中隔と接する例が多く十分検討しえなかったが、非閉塞性では secondary 群が familial 群に比べ有意な高値を示した。また血行動態的にも左室拡張末期圧は非閉塞性では secondary 群では11±6 mmHgと有意に低く、同群の左室流入障害、左室コンプライアンス障害の程度はそれ程強くないことがうかがわれた。しかし閉塞性例

Table 7. Differences in clinical features of hypertrophic cardiomyopathy (with ASH) according to the history of hypertension and familial occurrence

	Secondary #		Equivocal #		Familial #	
	Obstruct.	Non-obstruct.	Obstruct.	Non-obstruct.	Obstruct.	Non-obstruct.
Number of cases	8	17	8	17	10	8
Male: Female	7: 1	13: 4	6: 2	11: 6	6: 4	6: 2
Age at admission (yrs)	49±11***	53±11*	41±18	39±15	27±11	37±18
at 1st symptom (yrs)	46± 9***	49±11***	35±15	34±17	22±10	26±18
Systolic BP (mmHg)	138±19**	140±18*	114±14	118±14	114±12	121±16
≥140 mmHg (%)	50*	47	0	6	0	13
Diastolic BP (mmHg)	79±11**	82± 9**	58±15	66±12	61±12	69±12
CTR (%)	55± 5	51± 5	55± 5	51± 7	54± 5	55± 4
ECG findings						
QRS axis >90°, <0° (%)	0*	24	25	41	56	50
R in V <sub>5</sub> (mm)	33±17	31±11	26±15	28±16	19±18	32±10
R/S in V <sub>1</sub>	.13±.16	.28±.31	.21±.24	.47±.44	.42±.37	.43±.45
T in precord. lead (mm)	-6± 8	-9± 9	-3± 6	-6± 6	-2± 7	-6± 8
Echocardiographic findings						
DDR (mm/sec)	49±26	76±39*	30±18	72±30	47±14	44±11
IVST (mm)	23± 4	23± 4	27± 7	24± 5	27± 6	23± 6
PWT (mm)	17± 4**	13± 2	16± 3	13± 3	12± 1	13± 4
IVST/PWT	1.4±.3***	1.8±.3	1.7±.5	2.0±.4	2.2±.4	1.8±.4
LVDd (mm)	41± 6	42± 6	36± 4	37±10	41± 6	41± 4
Haemodynamics and stress test						
LVEDP (mmHg)	22± 5	11± 6**	19± 9	17± 9	23± 4	20± 8
LV press. gradient (mmHg)	71±33		55±32		54±29	
FAI (%)	49±18	22± 4	38±15	42±19	50±15	39±28

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, differs from familial cases.

Abbreviations; BP=blood pressure, CTR=cardiothoracic ratio, DDR=diastolic descent rate of the mitral valve, IVST=thickness of the ventricular septum; PWT=thickness of the posterior left ventricular wall, LVDd=left ventricular diameter at end-diastole, LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure, FAI=functional aerobic impairment.

# Sixty-eight cases of obstructive and non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy (with asymmetric septal hypertrophy) were divided into three groups, based on the history of hypertension and familial occurrence. Secondary group (secondary atypical hypertrophy) included 25 cases with history of hypertension. Familial group consisted of 18 cases with definite family history, documented by ECG examination. Remaining 25 cases without history of hypertension or definite familiarity were classified as an equivocal group.

での左室内圧較差の程度には3群で差は認められなかった。自転車 ergometer を用いた symptom-limited の near maximal stress test (症状がない時には予測心拍数の85%をend-pointとした)でも、非閉塞性では secondary 群で FAI (func-

tional aerobic impairment) の程度は小さく、閉塞性でも secondary 群が高齢にもかかわらず3群で FAI に差は認められなかった。

以上のように高血圧の病歴を有する secondary atypical hypertrophy 群は, familial 群に比し高

齢者に多く、心電図的には QRS 波は通常の左室肥大とほぼ同様な所見を示し、軸偏位、V<sub>1</sub> の R 波増高などの先天性心筋異常を思わせる所見に乏しかった。心エコー図的には secondary 群は familial 群とほぼ同程度の心室中隔肥厚を認め、また左室流出路狭窄の程度にも明らかな差は認められなかった。これに対して、心機能障害は secondary 群は高齢にもかかわらずそれほど強くなく、とくに非閉塞性では僧帽弁拡張期後退速度、左室拡張末期圧に familial 群と有意差がみられ、左室拡張期障害の程度はむしろ軽度であった。このように secondary atypical hypertrophy は、先天性素因がそれほど強くない症例に、高血圧などの後天性因子が加わり発症して来た晩発型の症例であることが示唆された。そして臨床的には高齢にもかかわらず軽症例が多く、またその予後もそれほど不良ではないことが示唆された。

**Table 8** は今回の 1973 年以降の症例 68 例の予後をみたものである。Secondary 群では 25 例中 3 例が死亡し、うち 2 例は心臓以外の原因による死亡であった。死亡例 3 例ともに 35 歳以降に発症し、41 歳、49 歳、72 歳で死亡した。Familial 群と equivocal 群では 42 例中 4 例が死亡し、うち 3 例は帰宅中、ジョギング中および入浴中の突

然死で、ほかの 1 例は発作性心房細動が誘発したと考えられる脳塞栓症で死亡した。一方、1975 年以降の apical hypertrophy の自験例 33 例には、いまだ死亡例を経験していない。このように secondary atypical hypertrophy の予後は高齢にもかかわらず良好で、とくに突然死がみられない点が注目された。一方、いわゆる idiopathic 群の大半は青年期に突然死をきたし、secondary 群ほど高齢には達しえないことが推測された。

### 結 語

冠動脈造影法の普及により虚血性心疾患と肥大型心筋症との鑑別が可能となり、後者が中・高齢者にも少なからず認められることが明らかとなってきたが、かかる症例では遺伝的素因とともに後天性因子、とくに高血圧の関与を考慮する必要がある。本検討ではまず 1) case-control study による検討で、apical hypertrophy には高血圧、肉体労働・体重増加による心臓への負荷の増大が risk factor として関与している可能性が強いこと、2) 非対称性中隔肥厚例でも 35 歳以上の高齢者では 55% の高率に高血圧の病歴がみられ、両者には関連性があるものと推測されること、3) 安静時血圧は正常でも労作時の著明な血圧上昇が

**Table 8. Fatal cases of hypertrophic cardiomyopathy\***

	Age at			Family history	Cause of death
	1st symptom	Diagnosis	Death		
Secondary atypical hypertrophy (n=25)					
S. K. obstructive	38	40	41	Negative	CHF
A. T. obstructive	45	47	49	Negative	Liver cirrhosis
T. T. non-obstruct.	58	71	72	Definite	CVD
Familial and equivocal (n=42)					
T. T. obstructive	13	16	23	Definite	Sudden death
H. H. non-obstruct.	17	17	23	Definite	Sudden death
H. N. non-obstruct.	43	46	49	Probable	Sudden death
M. H. non-obstruct.	12	41	47	Definite	Cerebral embolism
Apical hypertrophy (n=33)	No fatal cases				

\* Follow-up period is 0.5 to 8 years.

CHF=congestive heart failure; CVD=cerebrovascular disease

risk factor として関与している可能性があることを示し, 肥大型心筋症での高血圧の合併は単なる偶然ではなく, 両者には何らかの因果関係が疑われ, 高血圧が本症の異常な心筋肥大の発症, 進展に関与している可能性が強いことを示唆した. そしてこの後天性 risk factor の認められる症例は先天性素因の強い症例とは臨床像を異にし, 後天性リスクが加わり発症してきた遅発, 軽症例と考えられる点から, secondary atypical hypertrophy として区別すべきであるという著者らの従来からの主張を繰り返した. この secondary atypical hypertrophy では, 高血圧—とくに労作時の高血圧—をコントロールすれば, 異常な心筋肥大の発症・進展を防止しうる可能性があり, また追跡検査からも比較的予後良好で突然死も経験されないところより,  $\beta$ -遮断剤などで労作時の血圧上昇をコントロールすれば, 若年例ほど嚴重な日常労作の規制の必要はないのではないかと考えられた. このように治療法・予後も異なることから, 後天性 risk factor のみられる例は secondary atypical hypertrophy として区別すべきものと考えられた.

## 要 約

非対称性中隔肥厚を伴う肥大型心筋症 68 例(閉塞性 26 例, 非閉塞性 42 例), および apical hypertrophy 33 例を用いて, 後天性 risk factor, とくに高血圧との関係を検討し, 1) 高血圧の合併は偶然ではなく本症と何らかの因果関係が存在すること, 2) 高血圧症などの後天性 risk factor を有する例は先天性素因の強い例とは臨床像に差がみられ, また治療法・予後も異なることから, secondary atypical hypertrophy として区別されるべきことを主張した.

1) Case-control study 法による検討では, 高血圧, 肉体労働, 体重増加による心臓への負荷の増加が apical hypertrophy の risk factor と考えられた.

2) 非対称性中隔肥厚例でも, 閉塞性, 非閉塞

性ともに 35 歳以上の中・高齢者では 55% の高率に高血圧の病歴を有する例が認められた. したがって高血圧の合併は単なる偶然ではなく, 両者の間に因果関係があり, 本症の異常な心筋肥大の発症・進展に高血圧が関与している可能性が示唆された.

3) 非閉塞性肥大型心筋症 52 例を用いた運動時の血圧反応の検討では, 安静時の血圧は正常であっても, 運動負荷時に著明な血圧上昇をみる例が本症の 29% にみられ, 労作時の一過性高血圧が本症の risk factor として注目されるべきことを示した. とくに apical hypertrophy では, 83% の症例で運動時の強い血圧上昇がみられ, これが心尖部肥大に関与していることが推測された.

4) 一方, 高血圧の病歴を有する著者らの secondary atypical hypertrophy 群と家族歴の明らかな familial 群との比較検討では, 心室中隔肥厚や流出路狭窄の程度には両群で差はなかったが, QRS 軸偏位など先天性心筋異常を思わせる所見は familial 群に多く, 逆に secondary 群は高齢者が多数を占めるにもかかわらず, 心機能障害はむしろ軽度であった. したがって secondary 群は先天性心筋異常は比較的軽度で, これに高血圧などの後天性因子が加わり, 中高齢で発症して来た軽症, 晩発型と考えられ, secondary atypical hypertrophy として区別されるべきものと考えられた.

5) 予後の検討でも, 高齢にもかかわらず secondary atypical hypertrophy の予後は比較的良好で, 突然死がいまだ経験されない点が注目された. したがって  $\beta$ -遮断剤などでとくに労作時の血圧のコントロールを行えば, 本群では突然死予防のための嚴重な生活規制の必要はないものと考えられた.

このように治療法, 予後も異なることから高血圧などの後天性 risk factor を有する例は, secondary atypical hypertrophy として区別して考慮されるべきものと考えられた.

本研究の一部は厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究  
班研究補助金の援助により行われた。

文 献

- 1) Clark C, Henry WL, Epstein SE: Familial prevalence and genetic transmission of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *New Engl J Med* **289**: 709, 1973
- 2) Yamaguchi M, Toshima H, Yanase T, Ikeda H, Koga Y, Yoshioka H, Ito M, Fujino T, Yasuda H: A family study of idiopathic cardiomyopathy. *Proc Jpn Acad* **53** (ser B): 209, 1977
- 3) Brock R: Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalvular stenosis). *Guy's Hosp Rep* **106**: 221, 1957
- 4) Toshima H, Koga Y, Yoshioka H, Akiyoshi T, Kimura N: Echocardiographic classification of hypertensive heart disease. A correlative study with clinical features. *Jpn Heart J* **16**: 377, 1975
- 5) 戸嶋裕徳, 秋吉俊則, 古賀義則, 三木延茂, 上村春甫: Secondary atypical hypertrophy の検討. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和 52 年度報告書, p 154, 1977
- 6) 小田原健一, 古賀義則, 溝淵博司, 牛島 久, 戸嶋裕徳, 柴田英徳, 足達 教, 谷村 晃: 非対称性中隔肥厚を伴った高血圧性心臓病の 1 剖検例. *心臓* **11**: 831, 1979
- 7) Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, Umeda T, Machii K: Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* **44**: 401, 1979
- 8) Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y, Hayashi T, Amano K: Giant negative T wave inversion as a manifestation of asymmetric apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasonocardiographic study. *Jpn Heart J* **17**: 611, 1976
- 9) Doll R, Hill AB: A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J* **2**: 1271, 1952
- 10) Vessey MP, Doll R: Investigation of relation between use of oral contraceptive and thromboembolic disease. *Br Med J* **2**: 199, 1968
- 11) 古賀義則, 宇津典彦, 板家守夫, 高橋啓美, 戸嶋裕徳: Case-control study による apical hypertrophy の関連因子の検討. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 55 年度報告書 p 54, 1981
- 12) 古賀義則, 長田浩司, 板家研一, 松村 順, 熊谷英一郎, 緑川啓一, 戸嶋裕徳: 非閉塞性肥大型心筋症患者の運動中の血圧変化について. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 55 年度報告書, p 161, 1981