

異常肥大の発症過程を確認  
し得た肥大型心筋症の3例

Hypertrophic cardiomyopathy manifesting different modes of illness: Report of three cases

志田 正典  
宮崎 義隆  
松山 公明  
岩見 元照  
大賀 雅信  
千葉未知夫  
古田陽一郎  
戸嶋 裕徳  
古賀 義則\*

Masanori SHIDA  
Yoshitaka MIYAZAKI  
Kohmei MATSUYAMA  
Gensho IWAMI  
Masanobu OOGA  
Michio CHIBA  
Yoichiro FURUTA  
Hironori TOSHIMA  
Yoshinori KOGA\*

**Summary**

Three cases of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) which presented with different modes of appearance of left ventricular hypertrophy are reported.

Case 1: A 24-year-old man had three relatives with HCM. At 13 years of age, he showed no electrocardiographic or echocardiographic abnormalities characteristic of HCM. During the ensuing 11 years, he developed asymmetric septal hypertrophy (ASH) and systolic anterior motion of the mitral valve (SAM), with right bundle branch block and T-wave inversion. Cardiac catheterization confirmed the diagnosis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy by demonstrating an intraventricular pressure gradient of 25 mmHg. These observations indicate that this case developed abnormal hypertrophy during adolescence on the basis of genetic predisposition of an autosomal dominant trait.

Case 2: A 51-year-old woman had three proven and three possibly affected relatives. At 35 years of age, she had a normal electrocardiogram, although the echocardiogram was not available. Now, 16 years later, she had developed ASH with abnormal Q-waves and was diagnosed as having non-obstructive HCM. These suggest that ASH can be manifested as late as during middle-age, even in those with genetic predisposition.

Case 3: A 47-year-old woman was diagnosed as having hypertension and her blood pressure was 190/100 mmHg at 40 years of age, though she had no abnormal electrocardiographic findings and heart murmurs. Now, at 47 years of age, she had developed T-wave inversion, ASH, SAM, and an in-

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

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

Received for publication July 4, 1986; accepted July 29, 1986 (Ref. No. 31-5)

traventricular pressure gradient of 50 mmHg. Thus, her ASH appeared during middle-age, and was probably provoked by hypertension, though a complete family survey could not be conducted.

These three patients' findings indicate that there may be various modes of appearance of left ventricular hypertrophy in HCM. In the majority of patients with genetic predisposition, abnormal hypertrophy may develop during adolescence as in Case 1. In others, it may develop in middle-age, as it did in Case 2. The disease spectrum of HCM may additionally include those who develop abnormal hypertrophy during middle-age, following provocation by hypertension, as in Case 3.

#### Key words

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)      Asymmetric septal hypertrophy (ASH)      Hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM)      Genetic predisposition

### はじめに

肥大型心筋症 (HCM) は、一般に常染色体性優性遺伝に基づいて発症する遺伝性の疾患とされている<sup>1,2)</sup>。しかし、10歳以下の症例は比較的少なく<sup>3-5)</sup>、また我々の家族調査経験では、10歳以下の近親者では家族内発症例を認めていない。したがって本症は遺伝性疾患としても、異常肥大は思春期以降に発現してくることが推測される。一方、高齢者例においては、むしろ高血圧、スポーツなどの後天性因子が関与して発症したと推測される例が少なくはなく、遺伝的素因以外に本症の発症を修飾する因子の存在が注目されている<sup>6)</sup>。

我々は、最近、このような HCM の発症過程を示唆する興味ある3例を経験したので報告する。

### 症 例

症例 1: 24歳, 男性, 学生

主訴: 労作時の呼吸困難

家族歴: 母親, 兄, 叔父が閉塞性肥大型心筋症 (Fig. 1)

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 18歳頃より体育などの激しい運動の際に、息切れ、易疲労感を自覚するようになり、激しい運動を避けていた。これらの症状は以後次第に増強し、最近では階段昇降などの日常の労作によっても呼吸困難を自覚するようになった。今回、検診の際に心雑音の指摘を受け、精査目的に

て当科に入院した。

入院時現症: 身長 181 cm, 体重 70 kg. 体温 36.2°C. 脈拍 76/分, 整. 血圧 112/80 mmHg, 左右差なし. 貧血, 黄疸認めず. 聴診上第4肋間胸骨左縁に最強点を有する Levine II/VI の収縮期中期雑音を聴取した. 呼吸音には異常認めず. 肝, 腎, 脾は触知せず. 下腿に浮腫は認めなかった。

心電図所見 (Fig. 2): 1973年, 13歳時, 兄の家族調査の際にとられた心電図では、胸部誘導での高電位差を認めたが、ST・Tに変化は認めなかった。しかし、1984年, 24歳時の心電図では、左軸偏位, 左室肥大, 右脚ブロック, および左側胸部誘導での ST 下降, 陰性 T 波を認めた。

心エコー図所見 (Fig. 3): 1973年の M モード心エコー図では、心室中隔厚 (IVST) 11 mm, 左室後壁厚 (PWT) 10 mm で、僧帽弁の小さな systolic anterior motion (SAM) 様運動以外には異常な所見は認めなかった。しかし、1984年の M モード心エコー図では、明らかな SAM に加えて、IVST 23 mm, PWT 15 mm, IVST/PWT 1.53 の非対称性中隔肥厚 (ASH) を認めた。

心臓カテーテル所見: 左心カテーテル検査では、左室拡張末期圧 (LVEDP) は 18 mmHg で、また引き抜き圧測定にて左室内に 25 mmHg の圧較差を認めた。なお、冠動脈造影には異常を認めなかった。

以上の所見より、本例は閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) と診断した。

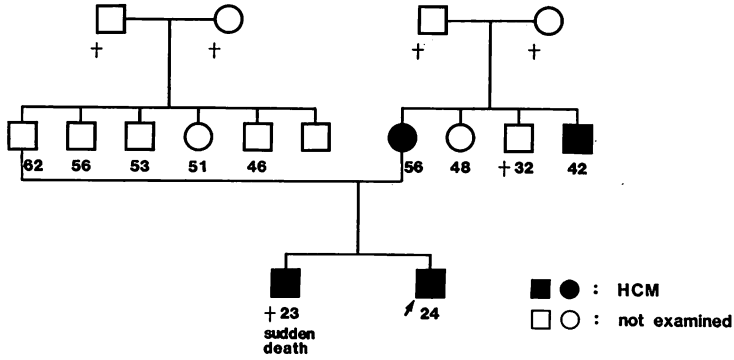
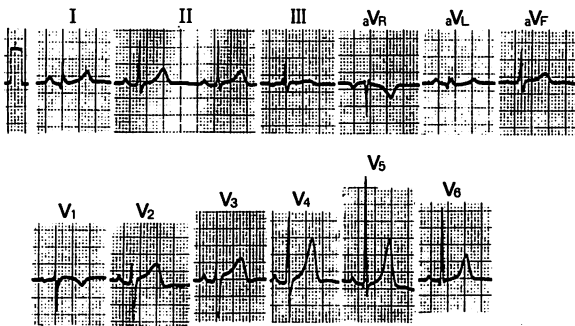


Fig. 1. Family tree of Case 1, showing 3 affected relatives.

1973. 12 (13 yrs.)



1984. 12 (24 yrs.)

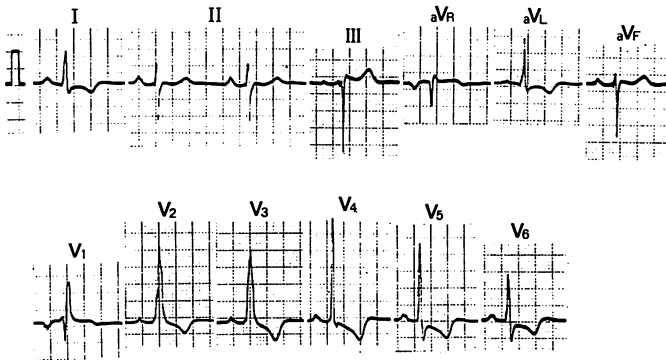
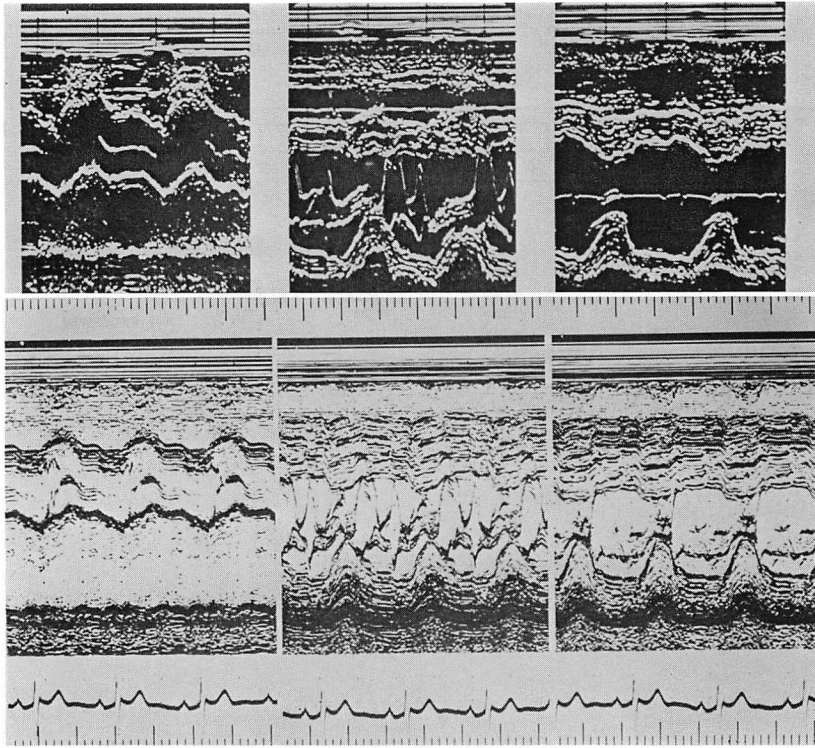


Fig. 2. Electrocardiograms of Case 1.

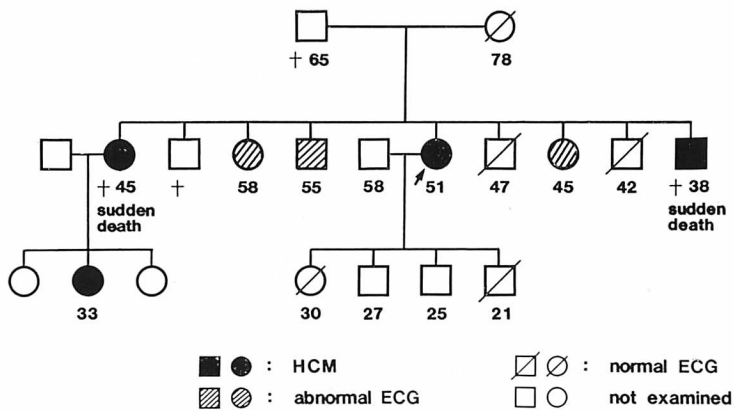
Electrocardiogram taken at age 13 (upper) shows high voltage in  $V_5$ , but no abnormalities indicating hypertrophic cardiomyopathy. At age 24 (lower), he developed a right bundle branch block with left axis deviation and negative T-waves in the precordial leads.



**Fig. 3. Echocardiograms of Case 1.**

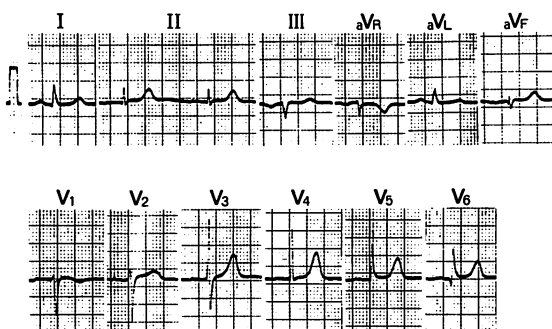
At age 13 (upper), he shows SAM-like motion of the mitral valve, but no left ventricular hypertrophy (septal thickness=11 mm, posterior wall thickness=10 mm). At age 24 (lower), he developed asymmetric septal hypertrophy (septal thickness=23 mm, posterior wall thickness=15 mm) and SAM of the mitral valve. Cardiac catheterization revealed a resting intraventricular pressure gradient of 25 mmHg and an elevated left ventricular end-diastolic pressure of 18 mmHg.

SAM=systolic anterior motion.



**Fig. 4. Family tree of Case 2, showing 6 relatives with proven or possible hypertrophic cardiomyopathy.**

1969. 1 (35 yrs.)



1985. 6 (51 yrs.)

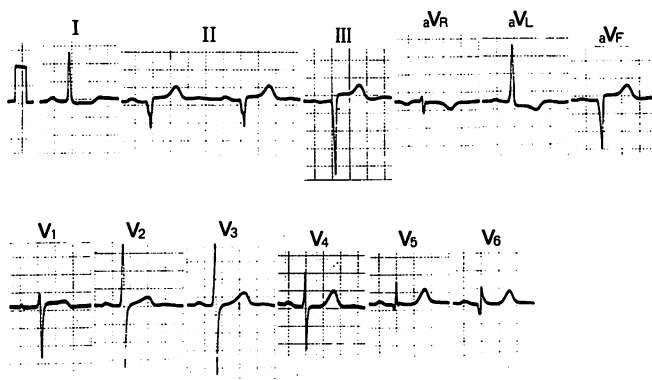


Fig. 5. Electrocardiograms of Case 2.

Electrocardiogram made at age 35 (upper) appears to be nearly normal. Abnormal Q-waves in leads II, III, aVF and V<sub>6</sub> and left axis deviation developed during the following 16 years (lower).

症例 2: 51 歳, 女性, 主婦

主訴: 動悸, 胸部圧迫感

家族歴: 近親者 3 例に HCM を認め, 他の 3 例では心電図より HCM が疑われた (Fig. 4)

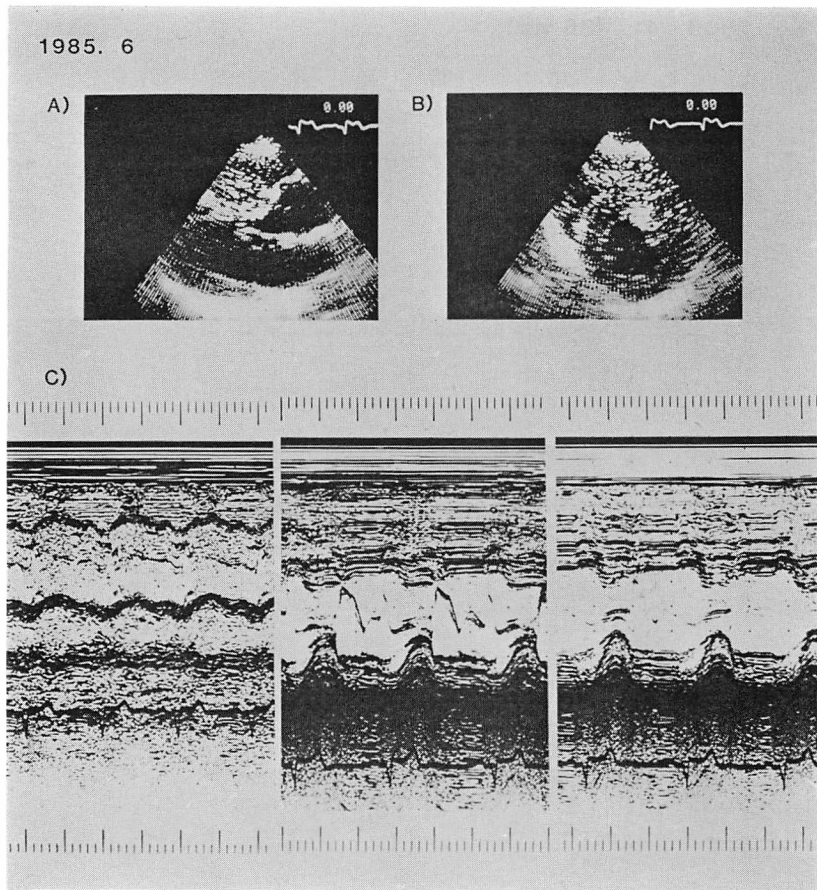
既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 30 歳代より疲労時に軽い動悸を自覚することがあったが, 安静にて改善するため放置していた. 一年程前より過労の際の夜間就寝中に, 軽い動悸, 胸部圧迫感が出現するようになり, 数時間持続した. 最近, このような症状が週に 1 回程度出現するため, 近医を受診し, 精査目的で当科に入院した.

入院時現症: 身長 153 cm, 体重 50 kg. 体温 36.3°C. 脈拍 60/分, 整. 血圧 96/60 mmHg, 左右差なし. 貧血, 黄疸認めず. 聴診上第 4 肋間胸骨左縁に最強点を有する Levine II/VI の収縮中期雑音を聴取した. 呼吸音には異常認めず. 肝, 腎, 脾は触知せず. 下腿に浮腫は認めなかった.

心電図所見 (Fig. 5): 1969 年, 35 歳時, 弟の家族調査の際の心電図では明らかな異常は認めなかった. しかし, 1985 年, 51 歳時の心電図では, 左軸偏位に加えて, II, III, aVF, V<sub>6</sub> に異常 Q 波の出現を認めた.

心エコー図所見 (Fig. 6): 断層心エコー図で



**Fig. 6. Two-dimensional and M-mode echocardiograms of Case 2.**

At age 51, marked thickening of the anterior interventricular septum and the anterior free wall is observed (septal thickness=23 mm, posterior wall thickness=13 mm). No systolic anterior motion of the mitral valve is found, although the right side of the interventricular septum is not distinct in the M-mode echocardiogram. Cardiac catheterization revealed an elevated left ventricular end-diastolic pressure of 18 mmHg and no intraventricular pressure gradient. No stenotic lesion was observed by coronary arteriography.

は、心室中隔の前方部から左室前壁部が一部腫瘤状に肥厚しており、この部の IVST 23 mm (中隔中部では 18 mm), PWT 13 mm と ASH を認めた。

心臓カテーテル所見：左心カテーテル検査にて LVEDP は 18 mmHg と上昇していたが、引き抜き圧測定では左室内圧較差は認めなかった。また、冠動脈造影にも異常は認めなかった。

以上の所見より、本例は非閉塞性肥大型心筋症 (HNCM) と診断した。

症例 3：47 歳，女性，主婦

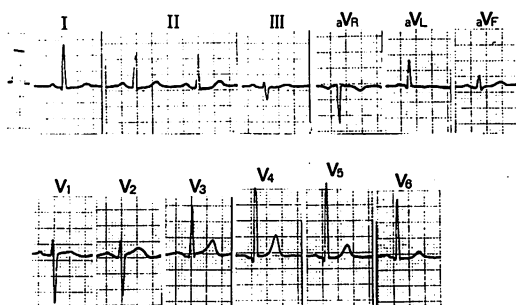
主訴：労作時の動悸，息切れ，胸部絞扼感

家族歴：同胞 2 人中，長姉には異常を認めなかったが，次姉は検索し得なかった

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：35 歳時，近医で高血圧の指摘を受け

1978. 8 (40 yrs.)



1985. 6 (47 yrs.)

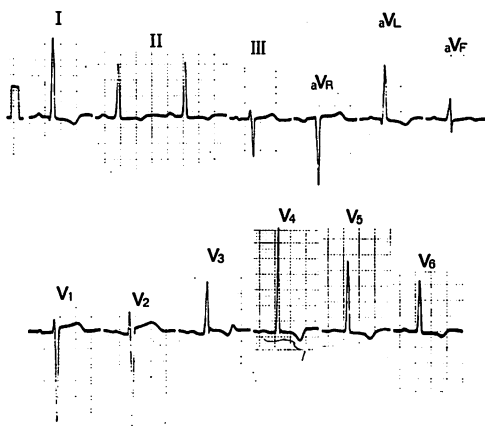


Fig. 7. Electrocardiograms of Case 3.

At age 40 (upper) when she was diagnosed as having hypertension (190/100 mmHg), a mild increase in QRS voltage but no abnormalities suggestive of hypertrophic cardiomyopathy are observed. No heart murmur was reported at that time. In the following 7 years, there was an increase in QRS voltage, and negative T-waves developed in the left precordial leads (lower).

たが、自覚症状がないため放置していた。40歳時、頭痛などの症状のため近医を受診した際、高血圧(190/100 mmHg程度)の指摘を受け降圧剤を服用したが、一年程で中止した。なお、この時心雑音の指摘はうけなかった。最近になり日常の軽い労作でも動悸、息切れ、胸部絞扼感が出現するため近医を受診し、高血圧、心雑音、心拡大の指摘を受け、精査目的で当科に入院した。

入院時現症：身長 149 cm、体重 51 kg。体温 36.6°C。脈拍 70/分、整。血圧 150/106 mmHg、左右差なし。貧血、黄疸認めず。聴診上心尖部に最

強点を有する Levine III/VI の収縮中期雑音を聴取した。呼吸音には異常認めず。肝、腎、脾は触知せず。下腿に浮腫は認めなかった。

心電図所見 (Fig. 7)：1978年、40歳時の心電図には異常所見は認めなかった。しかし、1985年、47歳時の心電図では、高電位差、陰性 T 波の出現を認めた。

心エコー図所見 (Fig. 8)：心室中隔、左室前壁を中心とした肥厚を認め、IVST 21 mm、PWT 14 mm、IVST/PWT 1.5 の ASH および SAM を認めた。

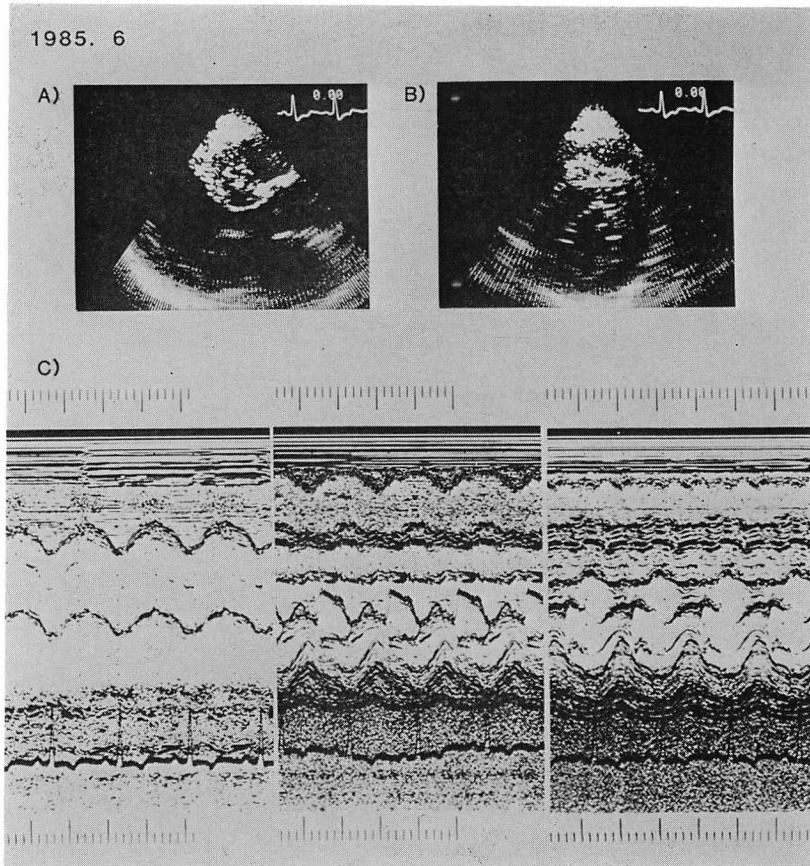


Fig. 8. Echocardiograms of Case 3.

Echocardiograms made at age 47 show asymmetric septal hypertrophy (septal thickness=21 mm, posterior wall thickness=14 mm) and systolic anterior motion of the mitral valve. Cardiac catheterization revealed an intraventricular pressure gradient of 50 mmHg and an elevated left ventricular end-diastolic pressure of 16 mmHg.

心臓カテーテル所見：左心カテーテル検査では LVEDP は 16 mmHg で、また引き抜き圧測定にて左室内に 50 mmHg の圧較差を認めた。なお、冠動脈造影には異常を認めなかった。

以上の所見より、本例は HOCM と診断した。

#### 考 按

HCM は常染色体性優性遺伝に基づく遺伝性疾患とされている。例えば Clark ら<sup>1)</sup>は、M モード心エコー図を用いて HCM の家族性の検討を行い、本症の 30 例中 28 例 (93%) に家族内発生を、

また、第 1 度近親者 105 例中 48 例 (46%) に ASH を認めたと報告している。また、山口ら<sup>2)</sup>も、家族性を認める HCM 例の大半は、常染色体性優性遺伝の法則に合致する遺伝形式を示すことを確認している。しかし、本症では 10 歳未満の症例をみることは比較的少なく、Shah ら<sup>3)</sup>の multicenter study では 190 例中 11 例 (5.8%) であり、また McKenna ら<sup>4)</sup>の報告では、254 例中に 14 歳以下の症例は 27 例 (10.6%) であったと記載されている。本邦の心筋症研究班の集計でも<sup>5)</sup>、10 歳以下の症例は極めて少数であり、自験例に



においても151例中わずか1例を認めるにすぎなかった。以上のように、HCMは遺伝性疾患であるとしても、10歳未満ではその大多数はまだ異常肥大型を発現していないものと推測される。

一方Maronら<sup>7)</sup>は、思春期のHCM患者およびその家族21例(平均11歳)を3~5年追跡し、HCM8例に急速な左室肥大型の進行を認め、3例に新たにHCMが発症したと報告し、本症は思春期以降に発症、進展すると推測している。また、ASHを伴うHCM42例の自験例の心電図の経年変化(平均6.5年)の検討<sup>8)</sup>では、 $SV_1+RV_5$ は10歳代では著明に増加したが、20歳以降では明らかな変化を認めなかった。したがって遺伝性素因を有するHCM例の大半は思春期に発症し、20歳代でほぼその病態が完成することが推測される。

今回の症例1も、母親、母方叔父、兄がHOCMであることが確認されており、常染色体性優性遺伝に合致する濃厚な家族性を有する例であったが、13歳時の兄の家族調査の際にとられた心電図、心エコー図ではHCMを思わせる明らかな所見は認めなかった。しかし、11年後(24歳)には典型的なHOCMの病態が完成しており、思春期に異常肥大型が発現したことが確認された。したがって、本例は遺伝性素因が濃厚な肥大型心筋症の典型的な発症過程を示した1例と考えられた。

一方、症例2も家系内に3例のHCMがみられ、他の3例もHCMと推測され、症例1と同様に常染色体性優性遺伝形式に合致する濃厚な家族性を有する例であった。本例も35歳当時に弟の家族調査で心電図検査を受けたが、全く異常所見は認めなかった。残念ながら当時心エコー図は無く、左室形態は確認していないが、我々の検討では、HCMで正常心電図を示す例は極めてまれであり、特に家族調査では、心電図が正常であった症例の中に異常肥大型を有する例は1例も認めなかった<sup>9)</sup>。したがって、本例も35歳当時にはHCMを発症していなかったものと推測される。

しかし16年後(51歳)には心電図で左軸偏位、異常Q波が出現、心エコー図でASHが認められ、本例ではおそらく例外的に40歳代に異常肥大型が発症、進展したものと推測された。一方、本例の家系中3例は20歳代にすでにHCMと診断されており、本家系では同一遺伝子であるにもかかわらず、その表現度に大きな違いがみられる。山口ら<sup>10)</sup>も詳細な本症の遺伝形式の検討から、本症の遺伝子の表現度は極めて多彩であることを指摘しており、今後はその修飾因子の検討が必要と思われる。いずれにしても、症例2は、遺伝性素因に基づいて発症する例の中にも、中年以降に発症して来る例が存在することを示した貴重な症例と考えられ、本症の近親者は家族調査時に異常が認められなくても、長期間の追跡が必要なことを示唆した例といえよう。

一方、HCMの中には家族性が明瞭でない単発例も少なくなく、その病因は決して単一ではないことが推測される。Maronら<sup>11)</sup>も、最近、以前のClarkら<sup>1)</sup>の論文を批判し、本症の44%に単発例がみられたと報告している。自験例の検討でも<sup>6)</sup>、30歳未満のHCMでは閉塞性の80%、非閉塞性の72%の高率に家族性がみられ、性比もほぼ1:1と常染色体性優性遺伝形式に合致した。しかし、高齢化するにつれ家族性を有する症例の割合が低下し、逆に高血圧を認める症例の頻度が増加した。また、我々<sup>6)</sup>はcase-control study法を用いて中高齢者のHCMと高血圧との関係を検討し、高血圧の病歴を有する例の本症の相対危険は2.9と有意に高く、両者の間になんらかの因果関係が推測されることを指摘した。したがって、中高齢者HCMの中には、常染色体性優性遺伝とは遺伝性素因が異なり、高血圧などの後天性因子が加わって発症するsubgroupが存在するものと考えられる。そしてこれらの例は、柳瀬<sup>12)</sup>の言う、染色体上の複数の座位の遺伝子と環境とが働き合って起こる“第3のカテゴリー”に属するgroupであるものと我々は推測している。症例3では遠隔地在住のため家族性の検索を十分

なし得なかったが, 40歳時の高血圧を指摘された時の心電図には異常はなく, また, 心雑音も指摘されていない。しかし, 47歳時の心電図では, 高電位差, 陰性 T 波が出現し, 心エコー図で ASH, SAM がみられ, 心臓カテーテル検査で 50 mmHg の左室内圧較差を認めた。したがって, 本例では高血圧が誘因となって ASH, 流出路狭窄を誘発した可能性が強く, 前述のように, 高血圧などの後天性因子が加わって発症する HCM の発症過程を示唆する例と考えられた。

以上のように, HCM は本質的には遺伝性疾患と考えられるが, 遺伝性素因やその表現度は決して単純ではなく, これに種々の修飾因子の関与が加わって, 主に思春期以降に多彩な様式で発症してくるものと考えられる。したがって, このような本症の発症様式やその修飾因子の検討は, 本症の予防対策を考える上で極めて重要と思われ, 今後さらに検討を続けていきたい。

## 結 語

異常肥大の発症過程を確認し得た肥大型心筋症 (HCM) の 3 症例を報告した。

症例 1 は濃厚な家族性を有し, 思春期に異常肥大を発症し, 遺伝的素因に基づく古典的な HCM の代表的な発症過程を示す症例と考えられた。

症例 2 も濃厚な家族性を認めた例であるが, 40歳代に異常肥大を発症したのと考えられた。したがって本例は, HCM の遺伝子の表現度は多様であり, 遺伝的素因に基づく例の中にも, 中年以降に発症する例が存在することを示す症例と考えられた。

症例 3 では明らかな高血圧の病歴がみられたが, 家族性は証明されず, 40歳代に急速に異常肥大を発症した。したがって, 本例は中高齢者にみられる家族性が明らかでなく, むしろ, 高血圧などの後天性因子の関与が推測される HCM の発症過程を示す症例と考えられた。

以上のように, HCM は遺伝性疾患としても必ずしも生下時より異常肥大が発現されてはおら

ず, むしろ, 多様な過程で思春期以降に発症するものと考えられた。したがって本症の発症様式やその修飾因子の検討は, 予防対策を考える上でも極めて重要と考えられた。

## 要 約

左室肥大発症過程の異なる興味ある 3 症例の HCM を報告した。

症例 1 は 24 歳男性で, 3 例の家系内発症を認めた。13 歳時の心電図, 心エコー図では HCM を示唆する明確な所見は認めなかった。しかし, 11 年後の心エコー図では非対称性中隔肥厚 (ASH), 僧帽弁の収縮期前方異常運動 (SAM), および心電図で右脚ブロックと陰性 T 波を認めた。また心臓カテーテル検査で 25 mmHg の左室内圧較差を認め, 閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) と診断した。本例は遺伝性素因に基づいて思春期に異常肥大が出現した例と思われた。

症例 2 は 51 歳女性で, 家系内に 3 例の HCM, 3 例の HCM 疑例を認めた。35 歳時の心電図は正常であったが, 心エコー検査は施行できなかった。16 年後の心エコー図で ASH, また心電図で異常 Q 波を認め, 非閉塞性肥大型心筋症 (HNCH) と診断した。本例は遺伝的素因に基づいて中年以降に異常肥大が出現した例と思われた。

症例 3 は 47 歳女性で, 高血圧の既往を有する。40 歳時に高血圧 (190/100 mmHg) と診断された際には, 心電図異常, 心雑音は指摘されていない。7 年後, 陰性 T 波, ASH, SAM, および 50 mmHg の左室内圧較差を認め, HOCM と診断した。本例は中年以降に高血圧などの後天性因子が関与して, 異常肥大が出現した例と思われた。

濃厚な遺伝性素因を有する HCM の大多数は, 症例 1 のように, 思春期に異常肥大が出現するが, 少数例ながら, 症例 2 のように, 中年以降に出現する例も存在する。また, 症例 3 のように, 中年以降に高血圧などの後天性因子が関与して発症する例も含まれ, HCM の異常肥大の発症は多彩なものと考えられた。

本研究の一部は厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究費補助によった。

文 献

- 1) Clark CE, Henry WL, Epstein SE: Familial prevalence and genetic transmission of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N Eng J Med* **289**: 709-714, 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** (series B): 209-214, 1977
- 3) Shah PM, Adelman AG, Wigle ED, Gobel FL, Burchell HB, Hardarson T, Curiel R, de la Calzada C, Oakley CM, Goodwin JF: The natural and unnatural history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A multicenter study. *Circ Res* **34** (Suppl II): 179-195, 1974
- 4) McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* **47**: 532-538, 1981
- 5) 服部 謙, 中野為夫, 澤田 恂, 塚 幹太: 特発性心筋症の疫学調査. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和 50 年度研究報告集: 17-26, 1975
- 6) 古賀義則, 戸嶋裕徳: 老年者の心疾患. 2. 心筋疾患. *日老医誌* **22**: 310-316, 1985
- 7) Maron BJ, Wesley Y: Spontaneous appearance or marked progression of left ventricular hypertrophy during adolescence in hypertrophic cardiomyopathy: Identification by 2-dimensional echocardiography. *Circulation* **70** (Suppl II): 18, 1984 (abstr)
- 8) 池田久雄, 板家研一, 杉 健三, 古賀義則, 戸嶋裕徳: 肥大型心筋症の長期心電図経過: 自然経過および予後との関係. *心電図* **5**: 499-506, 1985
- 9) Matsuyama K, Ogata M, Shida M, Miyazaki Y, Koga K, Utsu F, Toshima H: Usefulness of ECG and 2-D echo in family survey of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* **49**: 803-804, 1985 (abstr)
- 10) 山口雅也: 心筋症の遺伝的素因. *内科* **54**: 69-74, 1984
- 11) Maron BJ, Nichols PF, Pickle LW, Wesley YE, Mulvihill JJ: Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy: Assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* **53**: 1087-1094, 1984
- 12) 柳瀬敏幸: ヒトの有害相当量. *日内誌* **73**: 1285-1297, 1984