

肥大型心筋症の臨床

Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy

濱田 希臣^{1,*} 泉直樹¹ 山根 健一¹ 大島 弘世¹ 石橋 堅¹ 大島 清孝¹ 池田 俊太郎¹ 重松 裕二²

Mareomi HAMADA, MD, FJCC^{1,*}, Naoki IZUMI, MD¹, Kenichi YAMANE, MD¹, Kousei OHSHIMA, MD¹, Ken ISHIBASHI, MD¹, Kiyotaka OHSHIMA, MD¹, Shuntaro IKEDA, MD¹, Yuji SHIGEMATSU, MD, FJCC²

¹市立宇和島病院循環器内科, ²愛媛大学医学部看護学科

要約

肥大型心筋症の診断, 病態の経時的変化, 治療および予後について記載した。特に診断の項では心電図変化が診断に至るきっかけになることが多いが, 重要であるにもかかわらず見落としやすい心電図の特徴を記載した。心音・心機図は肥大型心筋症の診断には欠かせないにもかかわらず今日の臨床の場で欠落しているのではと危惧している点を強調した。肥大型心筋症は10年から20年の経過の中で大きく病態を変化させる。特に持続的に進行する心筋傷害は本症の予後に最も密接に関連している。したがって, HCM患者の予後評価のためには最低10年以上の経過観察が必須である。心不全を発症したHCM患者の予後は極めて不良であり, 心筋傷害の抑制治療の開発は急がねばならない。HOCM患者の左室内圧較差の存在が予後と密接に関連していることは間違いない。左室内圧較差軽減治療について内服治療の現状, 観血的治療法の現状につき記載した。HCM患者の治療には本症の有するすべての病態を改善させる効果, すなわち, 左室拡張障害の改善, 左室内圧較差の軽減, 左室心肥大の退縮効果がなければ左室心筋傷害を阻止できない。Naチャンネル遮断薬はこの治療法の一つになり得るのではないかと密かに考えている。

<Keywords> 肥大型心筋症
拡張不全
肥大

心室リモデリング
抗不整脈薬 (Naチャンネル遮断薬)

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 1 – 19

はじめに

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) は日常臨床の場で数多く経験する心疾患である。HCMはこれまで突然死を数多く発症することが問題視されてきたが, その他にも心不全の発症頻度が高いこと, また心房細動の発症頻度も高く, それに伴う血栓塞栓症も多い。HCMの予後については多数例の長期にわたる経過観察なくしては解明はむずかしい。治療についてもβ遮断薬とカルシウム拮抗薬を中心とした治療では予後の改善が困難であることは明らかである。また, 今日の循環器診療の中で心音・心機図が軽視されてきた結果見逃されているHCMも多いのではとの危惧もある。本稿ではHCMの診断, 治療, 予後についての現状につき解説する。

肥大型心筋症の定義とタイプ

HCMは, 「心筋の肥大と拡張不全を特徴とする心筋症」であり, 左室内圧較差の有無により, 閉塞性肥大型心筋症 (hypertrophic obstructive cardiomyopathy: HOCM) と非閉塞性肥大型心筋症 (hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy: HNCM) の2型に分類されている。右室側に圧較差が存在する患者も稀ならず存在する¹⁾。また, 左室内圧較差は固定された値ではなく病状の変化によりその値を大きく変化させることが特徴であり, 一人の患者がHOCMとHNCM双方のタイプを呈することはまれではない。HOCMは閉塞部位により2型に分類されている。図1はFalicovとResnekovによるHOCM2型の圧較差発生部位のシェーマを示したものである²⁾。左室流出路が僧帽弁前尖のため狭窄を呈する特発性肥厚性大動脈弁下狭窄症 (idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: IHSS³⁾) (図1-A) と肥厚した心筋による心室中部での狭窄を特徴とする心室中部閉塞型心筋症 (mid-ventricular obstruction: MVO⁴⁾) (図1-B) である。MVOでは一般的に高圧を示す

*市立宇和島病院循環器内科
798-8510 宇和島市御殿町 1-1
E-mail: mhamada@uwasjima-mh.jp
2009年4月29日受付, 2009年4月30日受理

A Subaortic obstruction

B Mid-ventricular obstruction

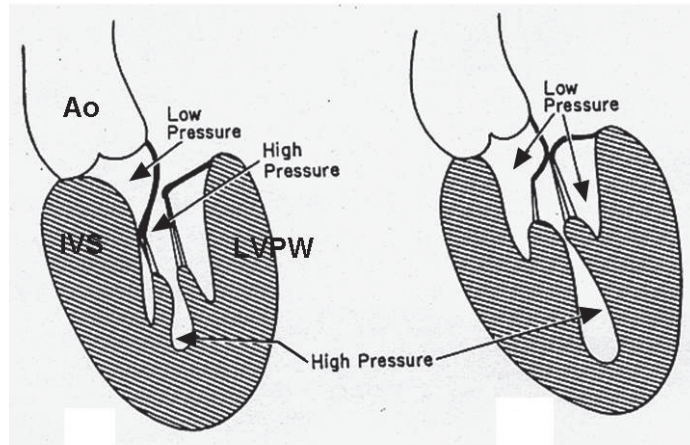


図1 HOCMの2型。(文献2より改変)

Ao: aorta, IVS: interventricular septum, LVPW: left ventricular posterior wall.

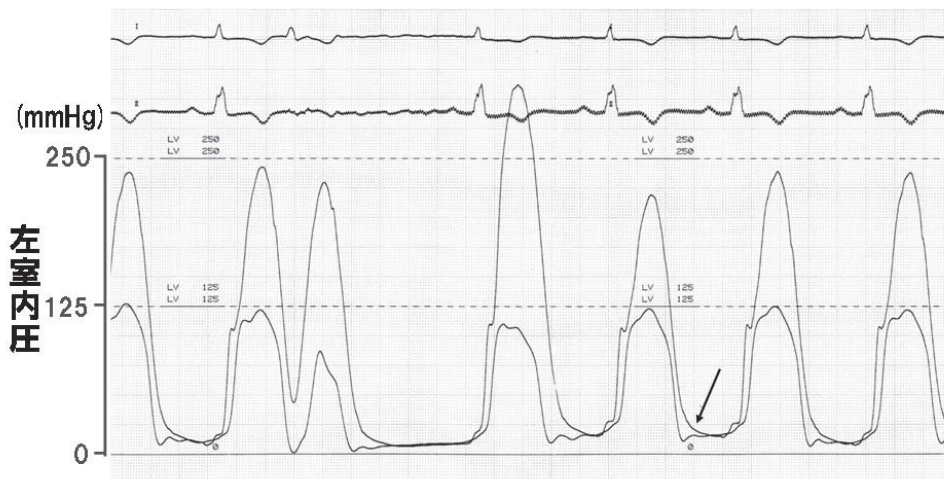


図2 MVO患者の左室内圧較差。(文献6から引用)

Brockenbrough現象後左室内圧較差は約190 mmHgにまで上昇する。矢印で示したように高圧の左室内圧波形は低圧の左室内圧波形のように拡張早期に最低血圧値が出現しない。心尖拍動図と同様の波形を生ずる。

腔がIHSSに比較し小さいため圧較差は小さいことが多い^{5,6)}。図2はMVO患者の左室内圧較差を示したものである。安静時の左室内圧較差は110 mmHg程度であるがBrockenbrough現象後は190 mmHg程度にまで上昇している。MVO患者でも左室内圧較差が100 mmHg以上の症例は決してめずらしくはなく、注意深い観察が重要である。

肥大型心筋症の診断

HCMでは自覚症状がほとんどない症例も多く存在するが、胸痛、胸部絞扼感という狭心症との鑑別が必要な症例、また、めまいや失神などの脳症状を強く訴える症例も多い。このような訴えのある患者ではHCMの合併を考えなければならない。本項では家族歴、心電図、心音・心機図、心エコー図について簡単に説明する。

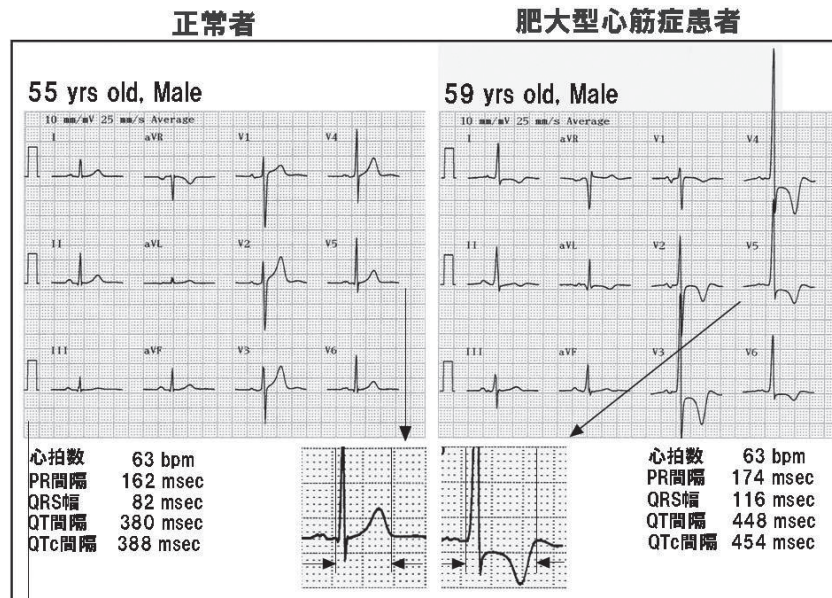


図3 正常者とHCM患者の12誘導心電図の比較。
HCM患者ではQT時間の延長も特徴の一つである。

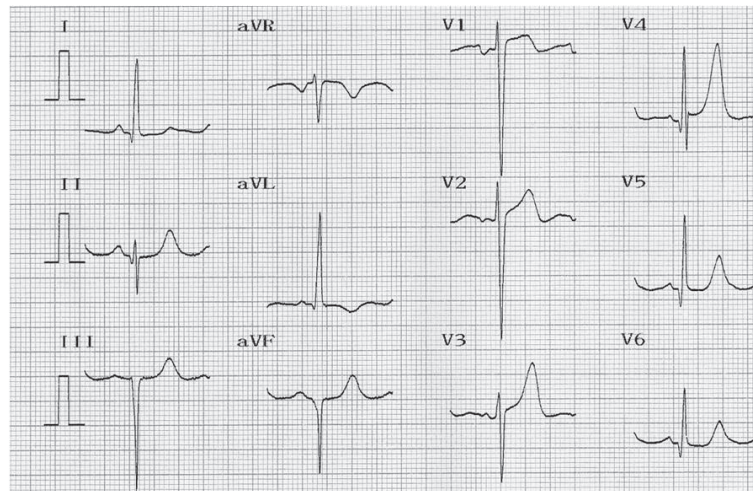


図4 通常の左室肥大と異なる心電図所見を呈するHCM患者。

II, III, aVFにおけるq～Q波と胸部誘導におけるR波高/T波高比が小さいことが特徴である。このような心電図変化を示すHCM患者は極めて多く、本症発見の重要な糸口である。

- (1) 家族歴：HCM患者の約半数は常染色体優性遺伝形式に従う明らかな家族歴を認めることから詳細な家族歴の聴取は必須である。同一家系内のHCM患者の心エコー図は同様の形態を取ることが多く、突然死が多発する家系も存在する。
- (2) 心電図：心電図は心肥大を疑うには優れた検査法であ

る。図3は正常者と典型的な左室肥大を示すHCM患者の心電図を示した。R波の高電位と陰性T波の存在は典型的な左室肥大所見の反映である。また、HCM患者ではQT時間の延長も特徴の一つである。しかし、中にはこれらの心電図変化を認めないHCM患者も多く、注意が必要である。図4は典型的な左室肥大所見

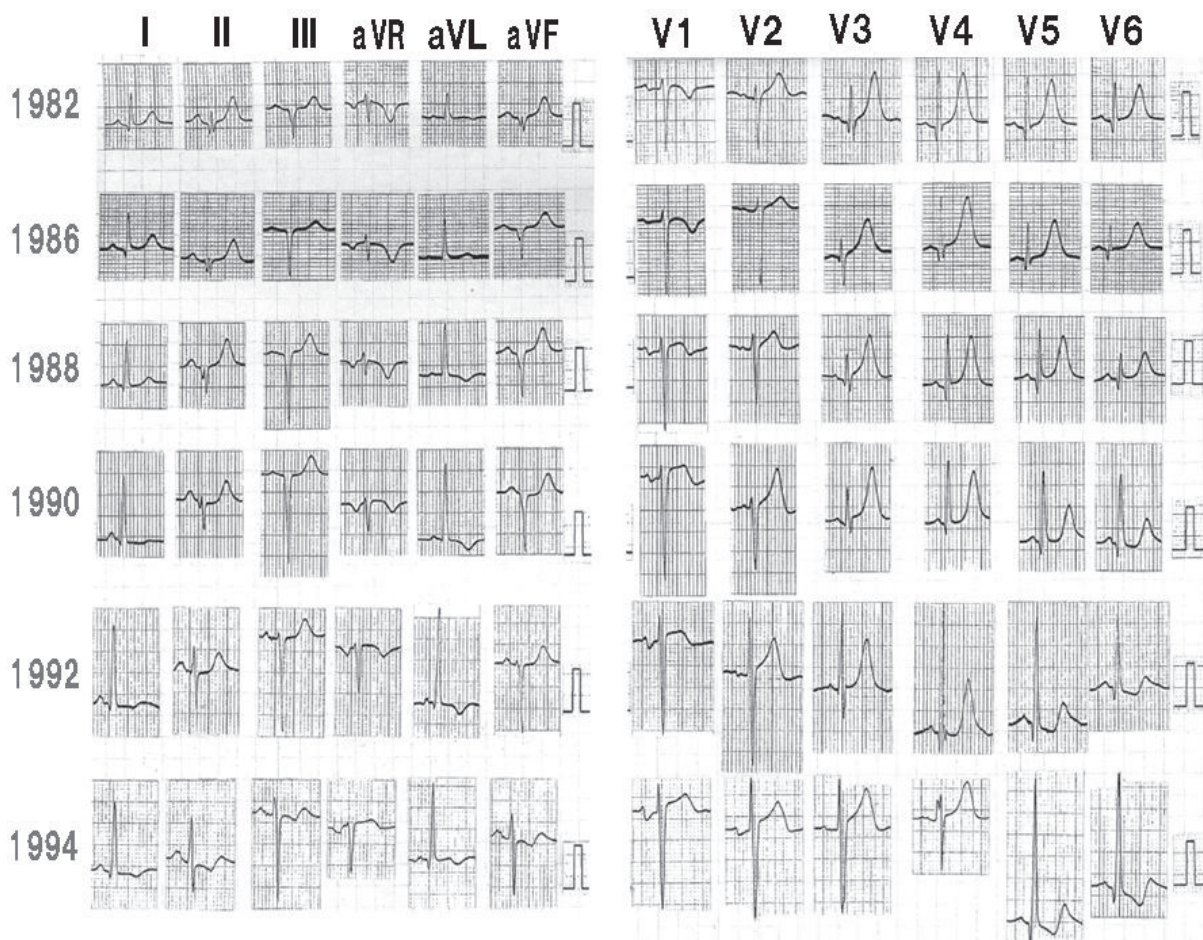


図5 図4の心電図の経時的変化。

図4はこの心電図の経時的変化の中の1990年の心電図を示した。患者は1986年から左室内圧較差が出現している。II, III, aVFのQ波は経時的に深さを増し、やがてR波が出現し左室内圧較差の増加とともにR波高は増加する。胸部誘導では左室内圧較差の増加とともにR波高は増加する。

を示さないHCM患者の心電図を提示した。II, III, aVFのq～Q波を認め、一見下壁梗塞と見間違われる心電図所見である⁷⁾。心筋梗塞と異なりII, III, aVFのT波は陽性であり、また胸部誘導ではR波高/T波高比が小さいことも重要な所見である。多くは心室中隔基部壁の肥厚した重症HCM患者であることが多い。この患者の初診時から突然死直前までの心電図変化を図5に示した。II, III, aVFのQ波は肥大の進展とともに徐々に深さを増し、さらに新たにR波が出現しその高さが増加した。胸部誘導では、R波高/T波高比の低値は1990年まで続き、その後典型的な左室肥大所見に転じた。心電図の変化の背後にある心筋性状の変化を読み

取らねばならない。

(3) 心音・心機図：聴診所見はHCM患者の診断には極めて有効である。多くの患者で巨大IV音（心尖部で触知可能）を聴取し、また多くの患者でIII音を聴取する。IHSS患者では駆出性雑音に加え、僧房弁閉鎖不全症による汎収縮性雑音も聴取する。図6³⁾の上段はIHSS患者の心音・心機図を、下段にはMモード心エコー図を示した。頸動脈波はスパイクとドーム型を呈し、また収縮早期心音（early systolic sound: ESS）が認められる。さらに、本症例のように重症のIHSS患者ではII音の奇異性分裂が認められる。下段ではESSは僧房弁前尖が心室中隔に当たってできる音であることがわかる。

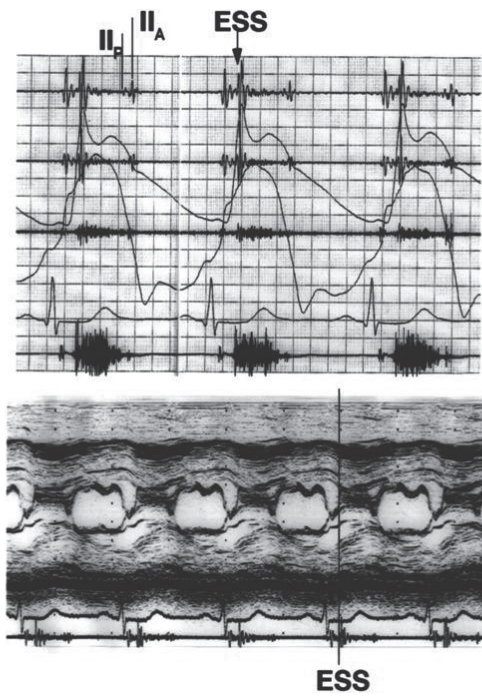


図6 IHSS患者の心音図と心機図上の特徴. (文献8より引用)

IHSS患者の頸動脈波は立ち上がりが急峻であり、また収縮期は spike & dome という特異的なパターンを認める。心音図上、左室内圧較差の高い患者では II 音の奇異性分裂が認められる。また、駆出性雑音と逆流性雑音に加え、収縮早期心音 (ESS) を聴取する。ESS は下段の心エコー図にあるように僧房弁が心室中隔に接触する時相に一致する。

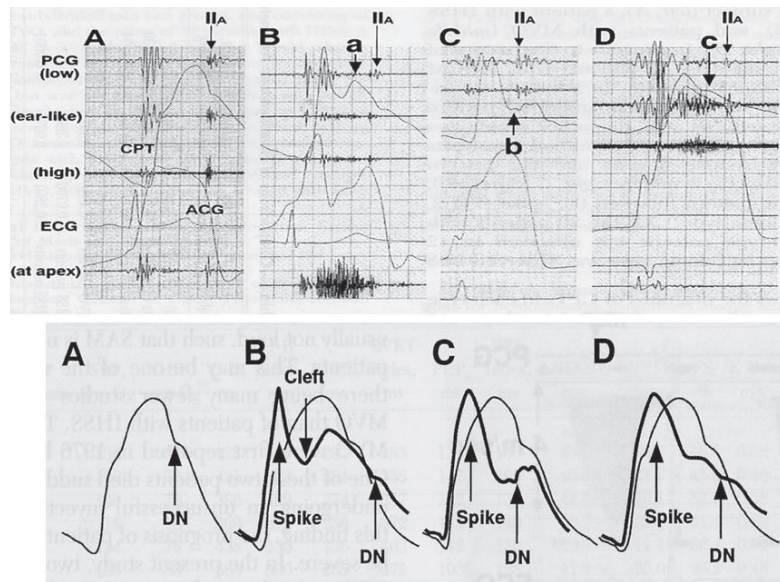


図7 HOCM 各型の頸動脈波の特徴. (文献5から引用)

上段：実記録，下段：シエマ. A：正常対照，B：IHSS，C：MVO，D：MVO.

IHSSではESSを100%確認することができ、I-ESS時間の長さは左室内圧較差の程度を推定する良き目安でもある。図7はHOCM患者各型における頸動脈波パターンを示したものである⁵⁾。上段は実記録を、下段は頸動

脈波をシエマで示したものである。MVO患者の収縮期雑音は小さく、IHSS患者に比較し雑音上の特徴もなく診断に苦慮することも多い。頸動脈波を記録することでIHSS患者のみならず多くのMVO患者の診断も容易

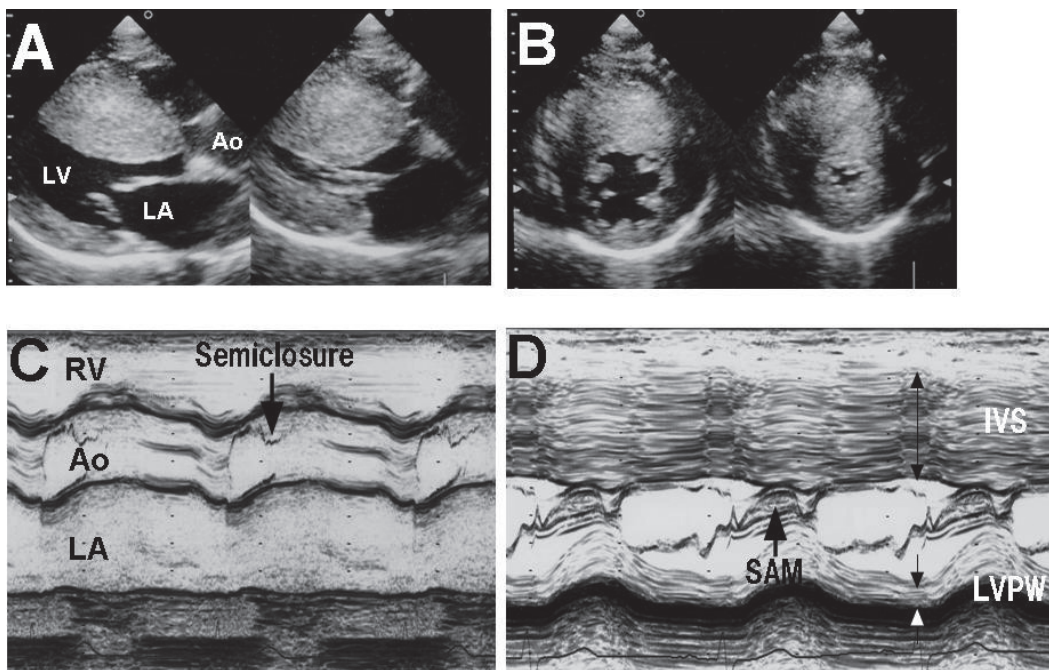


図8 HCM患者の心エコー図。

A: 長軸断層像, B: 短軸断層像, C&D: Mモード心エコー図。

Ao: aorta, LV: left ventricle, RV: right ventricle, LA: left atrium, IVS: interventricular septum, LVPW: left ventricular posterior wall.

であり, その価値を再認識しなければならない。

(4) 心エコー図: 肥大型心筋症の確定診断に心エコー図は必須の検査法である。図8の上段は長軸断層像(A)および短軸断層像(B)を下段はMモード心エコー図像を示したものである。多くのHCM患者では心室中隔厚/左室後壁厚比 >1.3 とASH (asymmetric septal hypertrophy)⁹⁾を認め, またIHSS患者では大動脈弁の半閉鎖と僧房弁のSAM (systolic anterior motion)¹⁰⁾を認める。本邦で多い心尖部肥大型心筋症^{11,12)}では通常ASHは認めないものの, 心室中隔と左室自由壁が心尖部に向かって肥大する所見から容易に診断できる。パルスドプラ法による左室流入血流速度波形と左室流出路血流速度波形の記録から左室拡張機能と左室内圧較差を定量評価することが出来る。特に, 左室流入血流速度波形からは左室拡張末期圧の推測が可能とされる¹³⁾が, HCM患者では左室拡張末期圧の予測は困難とされている¹⁴⁾。

近年, パルスドプラ法による拡張機能評価に加え, 組織ドプラ法により記録した僧房弁輪速度を用いた左室拡張機

能評価が盛んに用いられている。拡張早期僧房弁輪速度(EaまたはE')は前負荷の影響を受けにくい指標でありHCMにおいてもE/Eaは左室拡張末期圧を反映することが知られている¹⁵⁾。

左心機能

HCM患者では左室壁応力が低下しているため左室収縮期心機能は正常か過大である。HCMの左心機能上の特徴は左室拡張機能の低下していることであり, この点が本患者の自覚症状や予後に大きく関与しているものと考えられる。左室拡張能は非観血的にはパルスドプラ法による左室流入血流速度波形からの拡張早期血流速度(E波)と心房収縮期血流速度(A波)の計測, また両速度比(E/A), E波の減速時間(deceleration time: DcT)で評価されることが多い。本稿ではこれらの指標は治療の項で述べることにする。

図9は弛緩期の指標であるpeak negative dp/dtと左室内圧下降脚における時定数(time constant)を正常対照群と比較したものである¹⁶⁾。HCM患者のpeak negative dp/dtは低下し, 時定数は増加しており, HCM患者では弛緩障

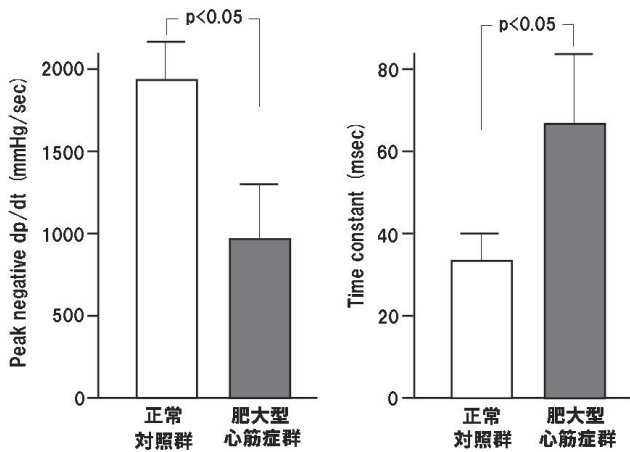


図9 正常対照群とHCM群におけるPeak negative dp/dtとTime constantの比較。(文献16から引用)

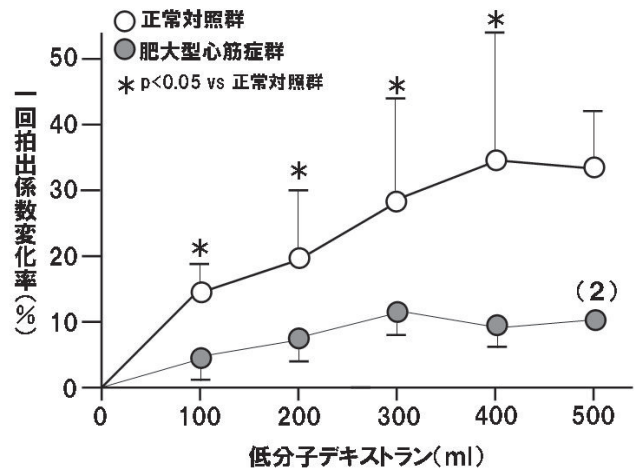


図10 正常対照群とHCM群における低分子デキストラン負荷時の一回拍出係数変化率の比較。(文献17から引用)

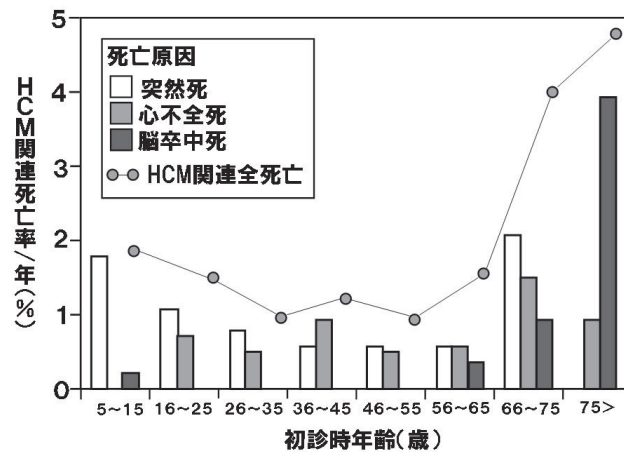


図11 HCM患者における年齢別死亡原因(突然死, 心不全死, 脳卒中死)の比較。(文献18から改変)

害の存在することが明らかである。

図10は低分子デキストラン負荷時の一回拍出係数の変化を見たものである¹⁷⁾。正常対照群に比較し、HCM患者群では一回拍出係数の増加度は有意に低下していた。HCM患者群のなかにはこの負荷中に胸部圧迫感や呼吸困難の出現のため低分子デキストランの投与を中止せざるをえない患者もあり、HCM患者では前負荷予備能が著しく傷害されることが明らかである。

病状の変化と自然経過

HCM患者は長い経過の中で形態と機能を大きく変化させ

る。心肥大の進行する患者、また左室心筋障害が進行する患者も多い。家族内で突然死が多発する家系もまれではない。本項では、(1) HCM患者の典型的な合併症について、(2) 経過観察中の各種合併症の頻度について、(3) HCMと拡張型心筋症(dilated cardiomyopathy: DCM)の心不全発症時のリモデリングの特徴と予後の比較について説明する。

(1) 合併症について

HCM患者の予後に、突然死、心不全、血栓塞栓による脳梗塞の発症が大きく関与していることに間違いはない。米国の成績では、図11に示すように、突然死は全年齢を通じ

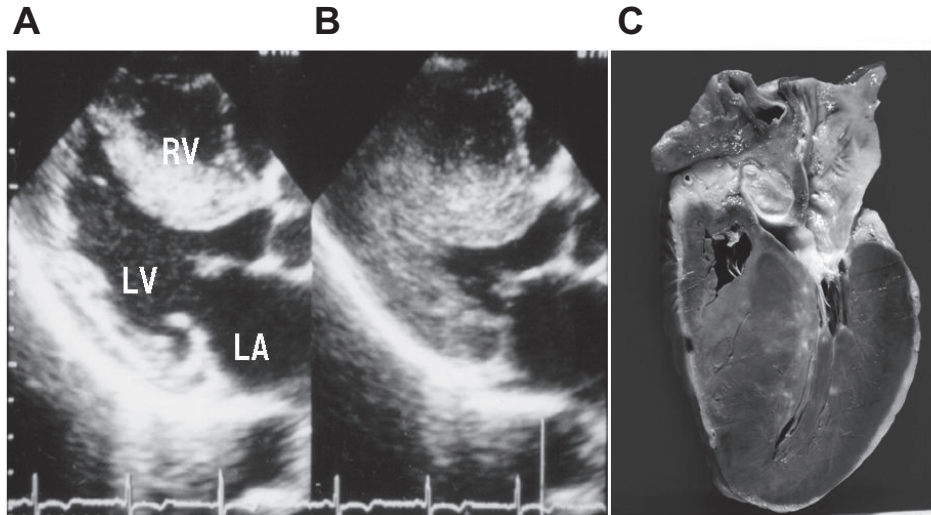


図12 突然死した HCM 患者の長軸断層心エコー図と剖検心.

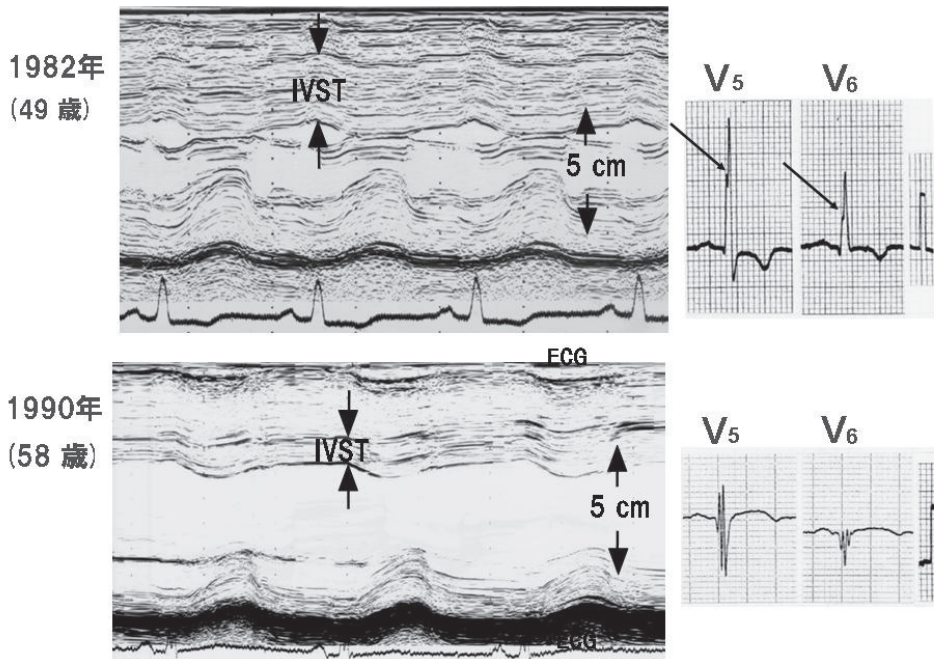


図13 心不全死した HCM 患者の心エコー図と心電図 (V5, V6) の初診時と死亡 3 カ月前の比較.

ておきているが、心不全死は中年以降に多く、塞栓症は高齢者に多い¹⁸⁾。図12はシャワー中に突然死した患者の安静時心エコー図 (A, B) と剖検心 (C) を比較したものである。剖検心では生前の収縮末期の像に類似していた。HCM 患者の突然死は通常苦痛を訴えることなく、“しんどい”あるい

は“だらしい”との訴えのみで多くは瞬間死のことが多い。労作中より、労作直後や睡眠中の突然死が多い。

HCM 患者の中には左室心筋障害が進行し、DCM 類似の病態 (拡張相肥大型心筋症) を呈し、やがて心不全を発症する患者も少なくない¹⁹⁾。図13は初診時から約8年の経過で

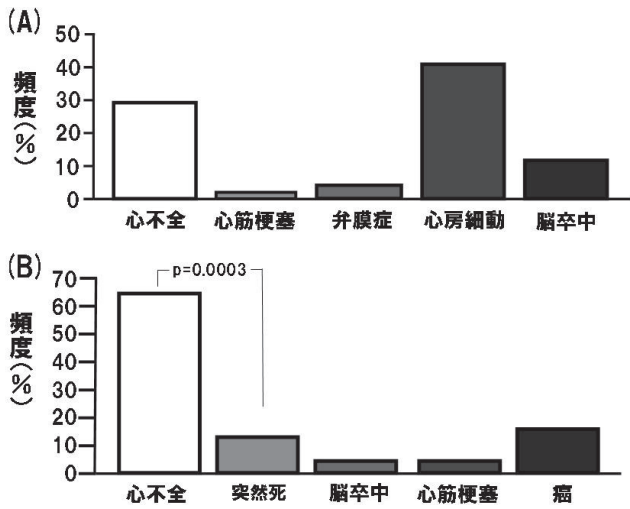


図14 HCM患者における心血管合併症(上段)と死亡原因の頻度(下段).

心不全を発症し死亡した患者の初診時の心エコー図と死亡3カ月前の心エコー図である。ASH, SAMを伴う典型的なHCMの形態から心室中隔と左室後壁の皮薄化, 左室内径の拡大, 壁運動の低下が確認された。心電図ではV5, V6誘導R波の減少が認められた。すでに初診時から, 心電図のventricular activation time上にスラー(矢印)を認め, 初診時から心筋傷害の始まっていたことが確認された。心筋傷害の進展とともにスラーの出現する誘導が増加し, R波高および陰性T波高が減少するのがHCM患者の心筋傷害の心電図上の特徴である。

心房細動を合併したHCM患者では血栓塞栓の発症頻度が極めて高い。Yamamotoらは僧房弁狭窄症の凝固能の亢進が左心房のみであるのに対し, HCM患者では全身の凝固能の亢進が認められたことを報告している²⁰⁾。また, 慢性心房細動と一過性心房細動で血栓塞栓の発症頻度に差はなく²¹⁾, 心房細動の合併を認めたHCM患者ではワーファリンによる抗凝固療法は必須である²²⁾。

(2) 合併症の頻度について

HCM患者の合併症の内, 心不全, 血栓塞栓の発症は心筋傷害の程度がある一定以上進行した時点で発症する。われわれの経験ではHCMの心不全は心筋障害の開始が確認された後, 少なくとも10年前後経過した時点で発症する患者が多い。したがって, HCMの合併症の検討のためには少なくとも10年以上の経過観察が必要である。われわれの施

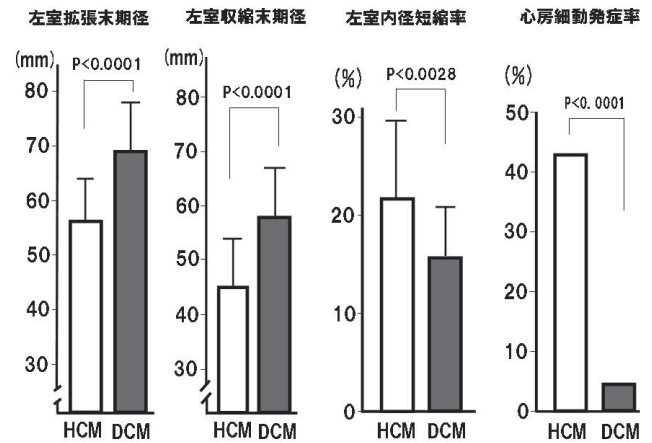


図15 HCM患者群とDCM患者群の心不全発症時の左室リモデリングの程度と心房細動発症頻度の比較。(文献26から改変引用)

設では1988年と1989年に診断された78名のHCM患者の合併症と死亡原因を18年間前向きに検討してきた。この間に25名のHCM患者が死亡した。図14の上段は心血管合併症の頻度を, 下段は死亡原因を図示したものである。心血管合併症の内最も高頻度に認められたものは心房細動であり, 心不全も約30%で認められた。死亡原因としては心不全死が64%と圧倒的に多く, 突然死(12%)の5倍以上の頻度であった。HCM患者では血中心筋逸脱酵素の上昇している患者が多いことが報告されており²³⁻²⁵⁾, 持続的な心筋障害が進行しているものと考えられる。

(3) HCMとDCMの心不全発症時のリモデリングの差と心不全発症後の予後の比較

DCMは心不全の原因として最も重要な疾患の一つである。われわれの検討ではHCM患者の死亡原因としては心不全の頻度が最も高い。DCM患者の多くは内科的治療で良好な経過を取ることが確認されている。両疾患の心不全発症時のリモデリングおよび心不全発症後の予後に差があるのか否かを検討した²⁶⁾。対象患者はHCM群26名(心不全発症時平均年齢 54 ± 18 歳), DCM群72名(49 ± 12 歳)である。HCM患者の初診時から心不全発症までの平均期間は 146 ± 44 カ月であった。図15は心不全発症時の左室リモデリングの程度を比較したものである。左室拡張末期径および収縮末期径ともHCM群がDCM群に比較し有意に小さかった。また, 左室内径短縮率はHCM群がDCM群に比

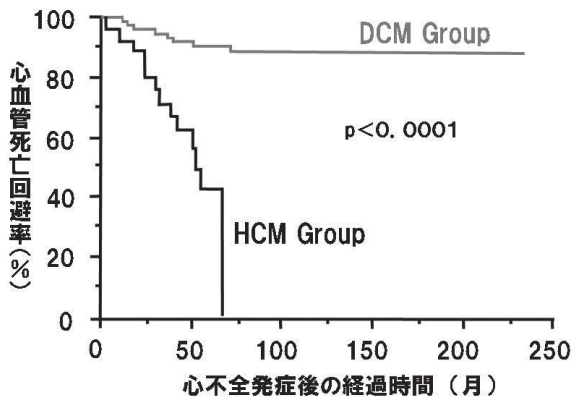
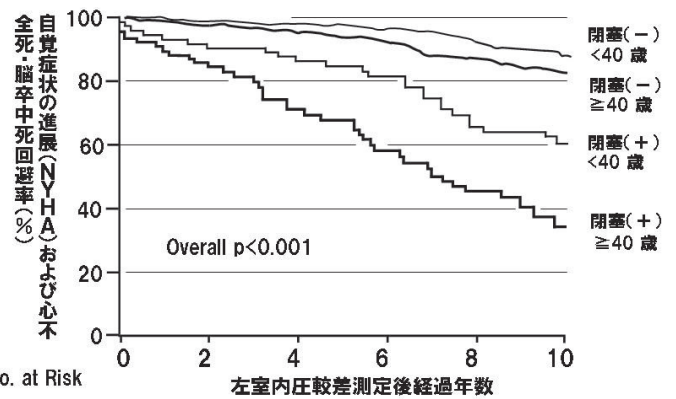


図 16 HCM 患者群と DCM 患者群の心不全発症後の予後比較。(文献 26 から引用)



	No. at Risk					
	0	2	4	6	8	10
閉塞(-)(<40 歳)	349	251	206	146	103	80
閉塞(-)(≥40 歳)	421	306	258	188	128	108
閉塞(+)(<40 歳)	106	70	52	37	21	15
閉塞(+)(≥40 歳)	118	74	51	29	18	10

図 17 左室内圧較差と年齢の自覚症状の進展度合いおよび心不全死・脳卒中死に及ぼす影響。(文献 28 から改変引用)

較し有意に大であった。すなわち、HCM 群では DCM 群に比較し左室内径の小さい時点で心不全を発症することが明らかである。換言すれば、HCM 群ではフランク・スターリン機序が作動しにくい状況にあると言える。心不全発症時の心血管合併症では図 15 右端に示すように HCM 群で DCM 群に比し心房細動の発症が多いのも特徴であった。図 16 は両群の生命予後の比較を示したものである。心不全発症後の平均観察期間は HCM 群 38 ± 17 カ月、DCM 群 225 ± 38 カ月である。図のように HCM 群の生命予後は DCM 群に比較し圧倒的に悪い。全症例、 β 遮断薬および ACE 阻害薬の投与が行われていることを考えると、現時点では心不全を発症した HCM 患者に対しては有効な内科的治療法は極めて乏しいといわざるを得ない。

治療

HCM 患者の予後については左室流出路狭窄の存在が重要視されてきている。本項では、(1) 左室流出路狭窄の治療上の重要性、(2) β 遮断薬とカルシウム拮抗薬の現況、(3) Na^+ チャンネル遮断薬の意義、(4) 非薬物治療について説明する。

(1) 左室流出路狭窄の治療上の重要性

左室流出路狭窄が HCM 患者の予後に密接に関連しているとの報告は多くの研究で明らかにされている^{27,28)}。2003 年

発表された欧米の共同研究は規模も大きく重要な所見を多く含んでいる²⁸⁾。対象患者は総数 1,101 名、HCM 患者 828 名、HOCM 患者 273 名であり、安静時の左室内圧較差が 30 mmHg 以上を HOCM と診断している。平均観察期間は 6.3 ± 6.2 年であり、観察期間としては短い。図 17 は自覚症状の進展度合いおよび心不全死、脳卒中死に及ぼす圧較差の有無と年齢の影響を比較したものである。圧較差の存在および 40 歳以上の年齢で悪化の度合いが高い。しかし、これらの重症度への進展あるいは死亡への関与に安静時の圧較差の程度そのものは無関係であると報告されている。突然死に及ぼす圧較差の関与についても HOCM 群で有意に高値であることが示されているが、心不全死と脳卒中死に及ぼす差に比較すればその程度は極めて小さい。また、この研究では臨床症状の程度、心房細動の存在、肥大の程度は突然死の危険因子ではなかったと報告している。このことから、著者らは圧較差が存在し、自覚症状が強いのみで予防的に ICD を用いることについては積極的ではない。

(2) β 遮断薬とカルシウム拮抗薬の現況

β 遮断薬は HCM 患者の治療薬としては 1960 年前後から臨床応用されてきており²⁹⁾、今日でも HOCM の第一選択薬として使用されている。本薬は労作時の心拍数軽減や左室収縮力の低下による左室内圧較差の減少効果により自覚症状の軽減につながっているものと思われる。しかし、左室拮

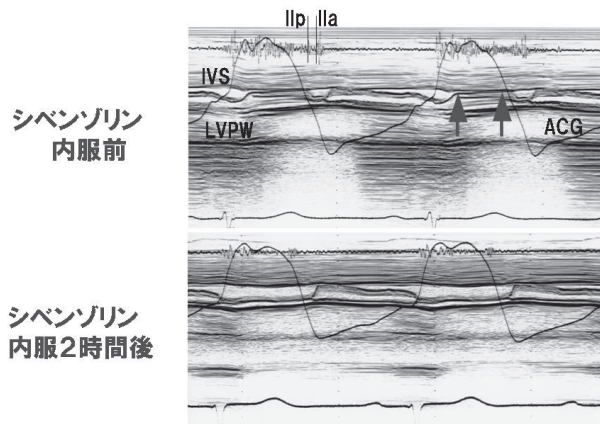


図18 シベンゾリン内服治療前と内服2時間後のMモード心エコー図の変化。(文献40から引用)

張障害の改善効果は乏しいこと、また心肥大退縮効果はなく、心筋障害進展の抑制効果(いわゆる拡張相への移行の抑制)は極めて乏しいことから長期の生命予後の改善効果は乏しいと思われる。

1970年前後からベラパミルを中心としたカルシウム拮抗薬の使用が盛んになってきた³⁰⁾。細胞内Ca²⁺濃度の上昇がHCM患者の左室拡張障害に強く関与していること³¹⁾、また、細胞内Ca²⁺濃度の上昇そのものが心肥大の程度とも密接に関連していることが明らかになっている^{32,33)}。したがって、カルシウム拮抗薬をHCM患者に使用することは理に適っている。さらに、カルシウム拮抗薬が左室拡張障害を改善することはよく知られた事実であり、HNCMに対しては第一選択薬といって良い。しかし、HOCM患者に対しては重篤な副作用の出現することがあること、また左室内圧較差を増加させることも少なからずある³⁴⁾ことを考えるとHOCM患者に対しては慎重な対応が望まれる。また、拡張相への移行の抑制効果は非常に乏しい。

(3) Na⁺チャンネル遮断薬の意義

①ジソピラミドの左室内圧較差と左室拡張機能に対する効果

1982年Pollickは抗不整脈薬(Na⁺チャンネル遮断薬)であるジソピラミドが左室内圧較差を軽減することを初めて明らかにした³⁵⁾。ジソピラミドのこの効果は左室収縮力の抑制による結果と解されている³⁶⁾。さらに、ジソピラミドは左室拡張末期圧の軽減効果のあることも明らかにされているが、これは左室内圧較差の軽減による二次的結果と解されてい

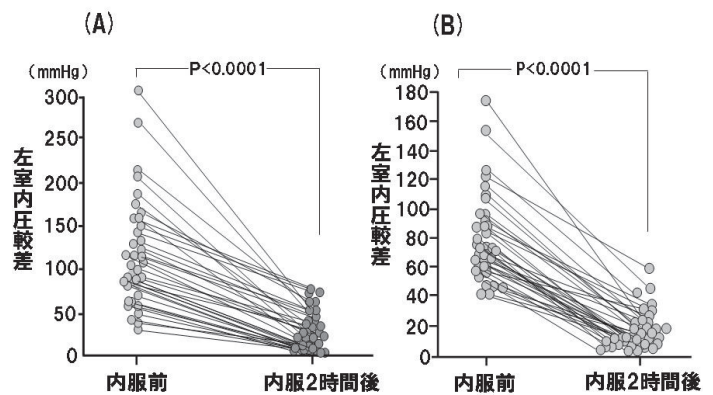


図19 シベンゾリン200mg内服治療のIHSS患者(左)とMVO患者の左室内圧較差に及ぼす効果。(文献43から引用)

る³⁷⁾。本薬はまたカルシウム拮抗薬と同様の左室拡張機能改善効果もあり³⁸⁾、HOCM治療薬として非常に優れている。ジソピラミドの欠点は強い抗コリン作用を有すること³⁹⁾であり、口渴、排尿障害などのため内服を急に中止することによる重篤な合併症に気をつけなければならない。

②シベンゾリンの左室内圧較差に対する効果

1997年、われわれはジソピラミドと同じNa⁺チャンネル遮断薬であるシベンゾリンが左室内圧較差に対し強い軽減効果のあることを報告した⁴⁰⁾。シベンゾリン内服後の血中濃度は内服2時間後に得られる⁴¹⁾。図18はシベンゾリン200mg内服第1例目の内服前と内服2時間後のMモード心エコー図の変化を示している⁴⁰⁾。左室内圧較差は204 mmHgから14 mmHgに減少するとともにSAMも消失し、II音の奇異性分裂も消失した。図19はシベンゾリン200mg内服前後の左室内圧較差の変化をIHSS(左)とMVO(右)で示したものである^{42,43)}。圧較差は両タイプとも減少し、閉塞の場所に無関係に軽減させることが判明した。左室内圧較差の軽減はシベンゾリン300-450 mg/日の使用で慢性期にも維持されている。左室内圧較差に対する効果は運動負荷中の左室内圧較差をも軽減することが明らかになっている⁴⁴⁾。

③シベンゾリンの左室拡張機能に及ぼす効果

シベンゾリンは左室内圧較差を軽減するとともに左室流入血流速波形を著しく改善する⁴⁰⁾。図20はシベンゾリン内服前後の左室流入血流速波形の変化を上段に、駆出血流速波形を下段に示したものである。駆出血流速の減少に加え流入血流速波形が著しく改善していることが明らかであ

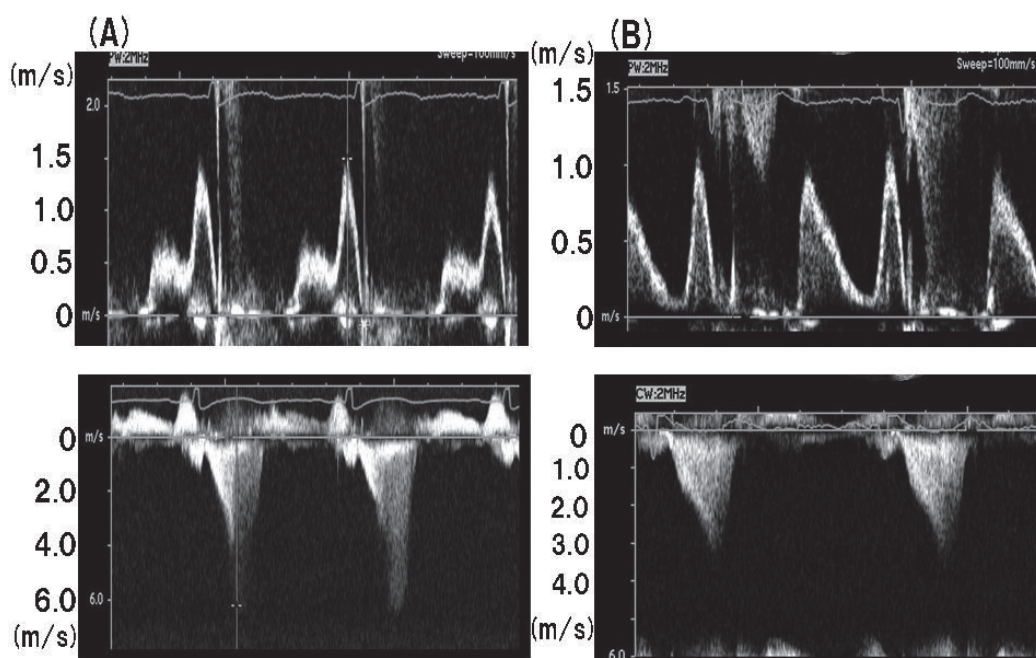


図20 シベンズリン 200mg 内服治療の左室流入血流速波形(上段)と駆出血流速波形(下段)に及ぼす効果.

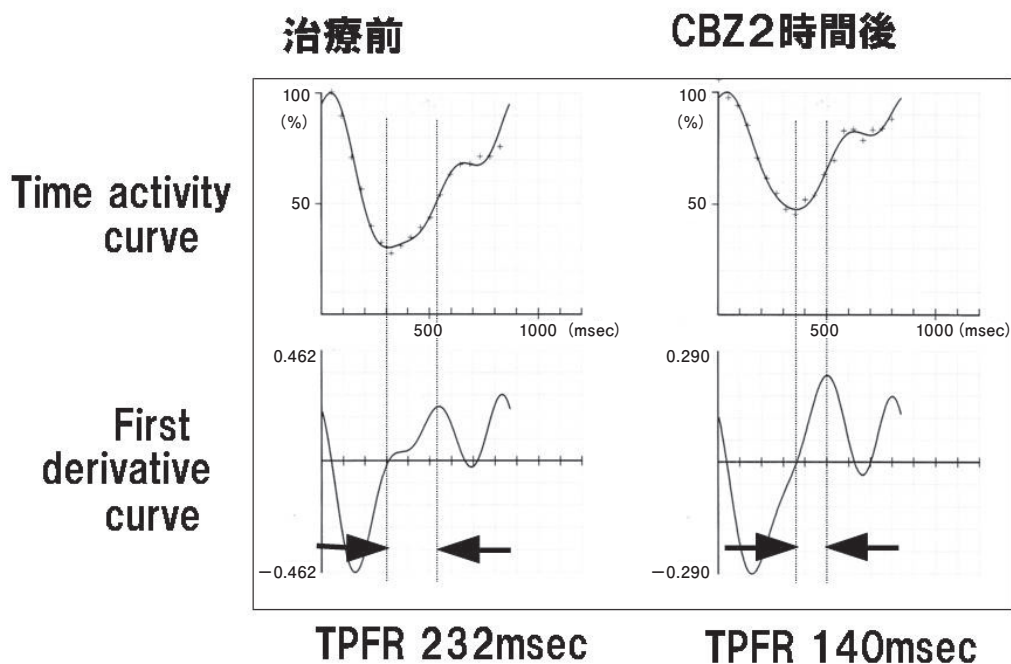


図21 シベンズリン 200mg 内服治療の心プールシンチグラフィに及ぼす影響. (文献 45 から改変引用)

る. 左室拡張障害の改善効果はHOCM患者のみならず HNCM 患者でも同様に認められる⁴⁵⁾. 図21はHNCM患者の心プールシンチグラフィの変化を示したものである. 延長していたtime to peak filling rate (TPFR) はシベンズリン内

服後正常化した. 図22はHOCM, HNCM両群のシベンズリン内服前後のTPFRとE/A比の変化示したものである⁴⁵⁾. HOCM患者のみならず, すべてのHNCM患者でTPFRとE/A比は改善を示した. したがって, シベンズリンのHCM

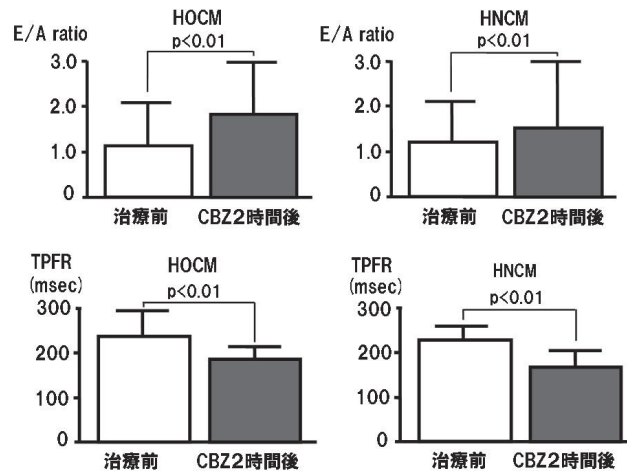


図22 シベンゾリン 200mg 内服治療の E/A ratio と TPFR に及ぼす影響. (文献 45 から改変引用)

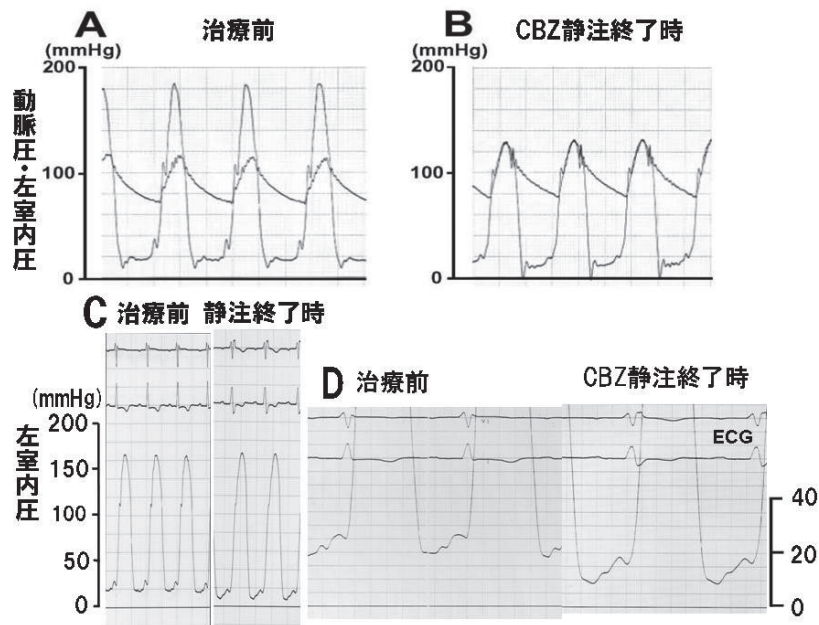


図23 シベンゾリン静注に伴う HOCM 患者 (上段) と HNCM 患者 (下段) の大動脈圧と左室内圧に及ぼす影響. (文献 46 から改変引用)

に対する左室拡張機能の改善効果は圧較差の軽減に伴い発生した付随的な結果ではなく、シベンゾリンの有する本質的作用機序によることを示している。

④シベンゾリンの左室内圧に対する効果

HCM 患者に対するシベンゾリンの左室拡張機能改善効果の機序を明らかにする目的でシベンゾリンの左室内圧に及ぼす影響を検討した。シベンゾリン 1.4 mg/kg を 5 分か

て静脈内投与し、投与前と投与終了直後の大動脈圧と左室内圧の変化を検討した⁴⁶⁾。図23の上段はHOCM患者に及ぼす影響をみたものである。静脈注射終了時左室内圧較差は全く消失し、また左室最小血圧値と左室拡張末期圧が減少していることが確認できる。下段はHNCM患者に及ぼす影響をみたものである。図中Cにあるように収縮期最高血圧値に治療前後で変化はないものの、図中Dの左室圧の拡

表1 シベンゾリン静注による大動脈圧および左室内圧の変化。(文献46より)

	Age (years)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	LV maximal BP (mmHg)	LV minimal BP (mmHg)	LVEDP (mmHg)
HOCM (n = 7)	61 ± 4					
Before		126 ± 22	69 ± 15	193 ± 41	9 ± 4	22 ± 7
5 min		145 ± 16	79 ± 11	155 ± 27	1 ± 5	14 ± 5
p value		0.0122	0.0144	0.0040	0.0049	0.0106
HNCM (n = 9)	61 ± 16					
Before		139 ± 28	77 ± 5	140 ± 29	9 ± 5	20 ± 6
5 min		137 ± 28	77 ± 5	137 ± 26	5 ± 3	14 ± 3
p value		0.2153	0.8548	0.1640	0.0036	0.0033

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure.

大図で確認できるように左室最小小血圧値と左室拡張末期圧が減少した。表1はシベンゾリン静注によるHOCM患者とHNCM患者の大動脈圧と左室内圧に及ぼす結果を示したものである⁴⁶⁾。HOCM患者群では左室内圧の減少に伴う一回拍出量の増加のため収縮期血圧値の増加が認められた。特筆すべきはHOCM群とHNCM群双方とも大動脈圧の低下はないに拘らず、左室最小小血圧値と左室拡張末期圧が低下することである。このことはシベンゾリンが直接左室心筋に作用し、左室拡張機能を改善していることを反映しているものと考えられる。

シベンゾリンの作用機序としては、まだ明確になっていない。ジソピラミドで説明されているように左室内圧較差が軽減したことによる二次的な結果では説明できない。また、急性期には左室収縮期心機能は抑制されるが、この抑制は比較的早期に解除される。著者らは本薬の有するNa⁺チャネルの抑制によりNa/Ca exchangerの活性化が起き、その結果発生する細胞内のCa²⁺濃度の低下がシベンゾリンの作用機序に密接に関連しているものと考えている。著者らは当初シベンゾリン使用の根拠として、シベンゾリンの持つCa²⁺チャネル抑制効果に着目していた^{47,48)}が、じつはこの効果は非常に弱いことが判明している。この考えが正しいのであれば、シベンゾリンの長期使用によりHCM患者の心肥大の退縮効果も十分期待できる。シベンゾリンの抗コリン作用は極めて弱いため臨床上問題になることは極めて少ない。しかし、本薬もジソピラミドと同様低血糖を誘発することがあり注意が必要である。

(4) 非薬物治療

HCM患者の非薬物治療はHOCM患者の左室内圧較差軽減のための治療法である。

①心室中隔切除術

心室中隔切除術治療の長期成績については多くの報告がある⁴⁹⁻⁵¹⁾。McIntoshとMaron⁵⁰⁾は123人の心室中隔切除術患者の経過観察結果を報告している。手術関連死10名、経過観察の出来なかった11名を除いた102名の11.5年の観察の結果、死亡した患者が53名、この内HCM関連死が29名と報告している。Ommenら⁴⁹⁾は1983年から2001年にかけて多施設で施行した心室中隔切除術患者289名と同治療未施行HOCM患者228名の比較を行っている。平均観察期間は6±6年である。図24はHNCM患者、心室中隔切除術施行HOCM患者、同手術未施行HOCM患者のHCM関連死を比較したものである。驚くべきは心室中隔切除術施行HOCM患者の死亡が、HNCM患者よりも少ないことである。本研究のスタート時のNYHAクラスの評価ではIII-IV群が心室中隔切除術施行HOCM患者群では89%、同手術未施行HOCM患者群では15%、HNCM群では7%であったことを考えると、この結果は驚嘆に値する。心室中隔切除術施行HOCM患者群の中で研究期間内にHCM関連死した患者は突然死5名、心不全死2名のみである。

②DDDペースメーカー

内服治療抵抗性のHOCM患者に対しDDD ペーシング(dual-chamber pacing)の有用性が報告されている^{52,53)}。ペーシングによる左室収縮様式の変化が収縮早期の閉塞を減

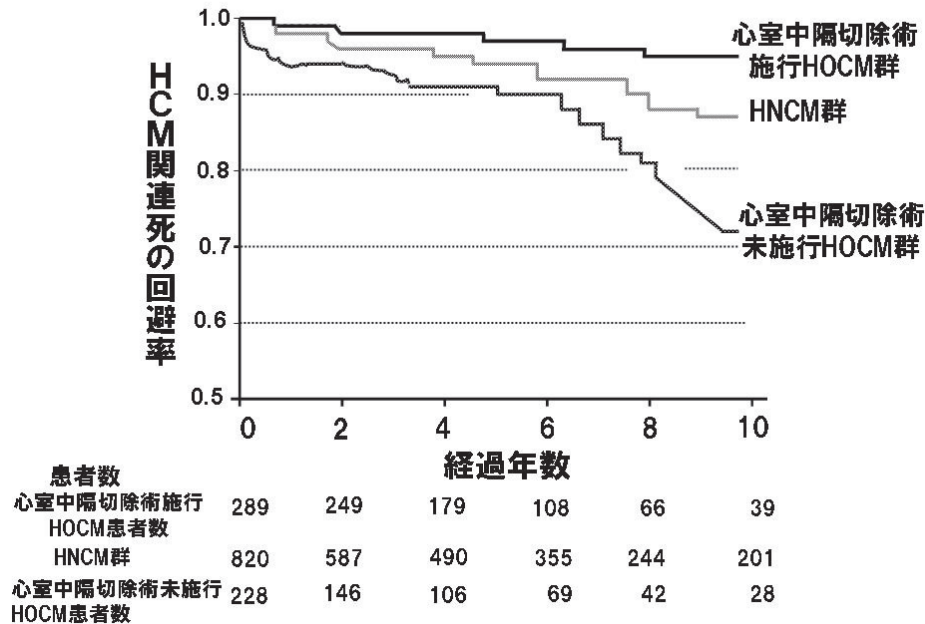


図24 心室中隔切除術のHCM患者に及ぼすHCM関連死への影響。(文献49から改変引用)

弱させ、左室内圧較差の低下がもたらせられると考えられている。この効果の発現にはAV間隔の変化により左室内圧較差が変化することが指摘されている⁵²⁾。最近の研究では、DDDペースメーカーによる治療効果を否定する研究⁵⁴⁾、あるいは適応患者は少ないとする研究⁵⁵⁾があり、今後さらに検討する必要がある。

③PTSMA

左室内圧較差の軽減療法として今日頻用されている治療法にPTSMA (percutaneous transluminal septal myocardial ablation) がある^{56,57)}。PTSMAにより、安静時の左室内圧較差のみならず期外収縮や薬剤による増強効果も抑制されることも明らかになっている⁵⁸⁻⁶⁰⁾。さらに、PTSMAによる左室内圧較差の減少により、自覚症状の改善^{57,58,60)}、左室拡張機能の改善^{58,60,61)}、運動能力の改善^{59, 60)}することも指摘されている。図25はShamimら⁶⁰⁾によるPTSMA後平均3年間観察した時点の左室内圧較差の変化とトレッドミル運動時間の変化を示したものである。左室内圧較差は抑制され、運動耐用能の改善が認められる。PTSMAの左室内圧較差軽減効果は明らかであり、HOCM患者の極めて有力な治療手段であることは間違いない。しかし、いくつかの注意事項も念頭においておかねばならない。上述の多くの論文は対象を薬剤抵抗性としているが、薬剤

の使用頻度が極めて少ない^{59,62)}、あるいは薬剤使用の背景が不明である。PTSMAにより非常に多くの患者が右脚ブロックを併発し、17%⁵⁸⁾から27%⁶⁰⁾程度の患者が完全房室ブロックのためにペースメーカーの挿入が必要となっている。また4%程度⁵⁸⁾にPTSMAに関連した死亡の報告もある。PTSMAは心筋梗塞の作成であり、将来致命傷となりうる重篤な不整脈の発生源となる可能性も否定出来ない⁶³⁾。将来の心事故特に心不全の発症との関連のためにもさらに長期の経過観察が必要と思われる。

Naguehら⁶²⁾はPTSMAと心筋切除術を行った各41名の患者の1年間の経過を比較している。両治療の間には左室内圧較差の改善度合い、臨床症状の改善度には有意な差はなかった。しかし、心室中隔切除術を受けた群では大動脈弁閉鎖不全症の発症(27%)が多く、またPTSMA治療を受けた群では恒久的ペースメーカー治療を必要とした患者が多かった(22%)のが特徴であった。さらに、薬剤の使用について、心室中隔切除群に比較し、PTSMA群での β 遮断薬とカルシウム拮抗薬の使用頻度が著しく減少したのが特徴の一つであると報告している。

おわりに

1995年から約80例のHOCM患者にシベンゾリン治療を

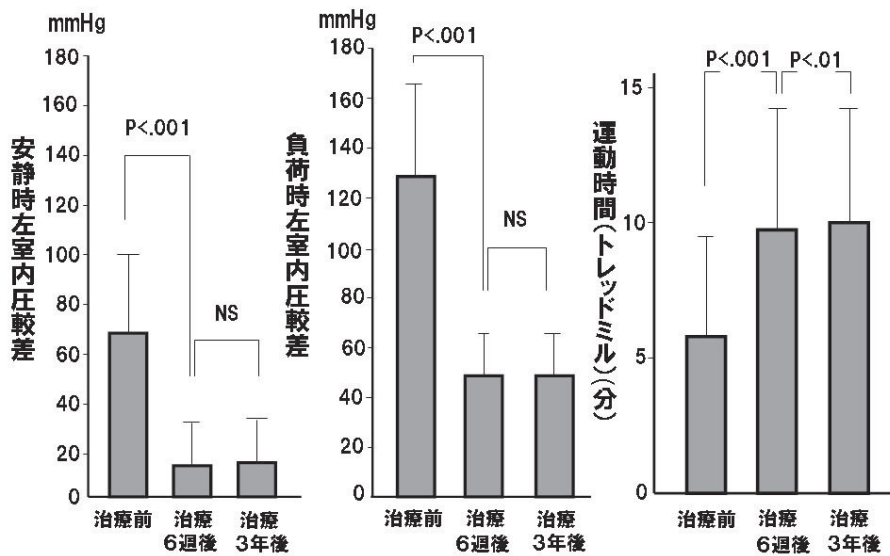


図 25 PT SMA 治療の左室内圧較差と運動耐用能に及ぼす慢性効果. (文献 59 から改変引用)

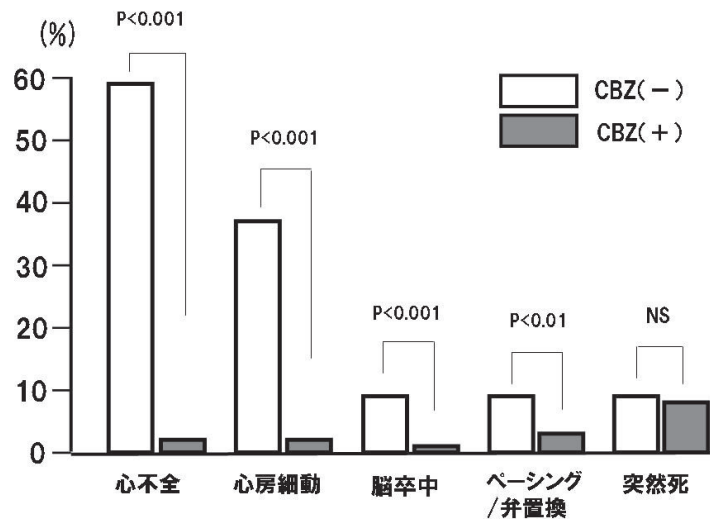


図 26 シベンゾリン治療の有無の HOCM 患者の心血管合併症に及ぼす効果.

表 2 肥大型心筋症治療薬の特徴. (文献 26 より)

	左室内圧較差較減作用	左室拡張機能改善作用	心肥大退縮効果	心不全抑制効果	副作用
β遮断薬	△~○	△	△	△	肺疾患, ASO に使用が困難
カルシウム拮抗薬	○~▲	○	△	△	圧較差が増加することがある
ジソピラミド	◎	◎	?	?	強い抗コリン作用, 低血糖
シベンゾリン	◎	◎	○~◎	?	低血糖

△: あまりない, ▲: 逆効果のことがある, ○: ある, ◎: 非常にある, ?: 不明.

行ってきた。その間4名の突然死を経験した。シベンゾリン使用前に既に心不全を発症していた患者の心不全死は経験しているが、シベンゾリン治療開始後にはまだ心不全死、脳梗塞死の経験はない。左室拡張期心機能の改善に加え心電図の陰性T波の消失する患者もあり、シベンゾリン治療により左室肥大が退縮している可能性もあるのではないかと考えている。図26はシベンゾリン使用前のHOCM患者43名とシベンゾリン使用後のHOCM患者76名の心血管合併症を比較したものである。シベンゾリン使用患者の平均観察期間が約10年とまだ短いため有意差がでた可能性もあるが、今後の予後の改善効果が期待される。表2は現在汎用されているHCM治療薬の効果および使用に際し予測される主な副作用につき記載したものである²⁶⁾。これまで汎用されてきたβ遮断薬とカルシウム拮抗薬では心不全への移行は全く抑制することはできない。心不全への移行の抑制には左室拡張障害に対する持続的な改善効果を有し、しかも心肥大退縮効果も併せ持つ薬剤の開発が必須であると考えている。この意味でNaチャンネル遮断薬であるジソピラミドやシベンゾリンには大きな可能性があるものと期待している。

文 献

- Hiasa G, Hamada M, Matsunaka T, Suzuki J, Saeki H, Ogimoto A, Ohtsuka T, Hamada H, Okura T, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K. Attenuation of biventricular pressure gradients by cibenzoline in an 18-year-old patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ J* 2002; 66: 1173-1175.
- Falicov RE, Resnekov L. Mid ventricular obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. New diagnostic and therapeutic challenge. *Br Heart J* 1977; 39: 701-705.
- Braunwald E, Morrow AG, Cornell WP, Aygen MM, Hilbish TF. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Med* 1960; 29: 924-945.
- Falicov RE, Resnekov L, Bharati S, Lev M. Mid-ventricular obstruction: a variant of obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 432-437.
- Hamada M, Shigematsu Y, Ohshima K, Suzuki J, Saeki H, Ogimoto A, Ohtsuka T, Hara Y. Diagnostic usefulness of carotid pulse tracing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to midventricular obstruction: a comparison with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Chest* 2003; 124: 1275-1283.
- 濱田希臣. 心室中部閉塞性心筋症. 循環器症候群 (III) (別冊日本臨床), 2008; 50-55.
- 國府達郎, 越智隆明, 濱田希臣, 伊藤武俊. 下壁梗塞を思わせる心電図所見を呈する閉塞性肥大型心筋症. *循環科学* 1983; 3: 418-426.
- 濱田希臣. 2. 心音図と心機能. 濱田希臣, 日和田邦男編, 肥大型心筋症~改訂新版~. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2000, p. 134-145.
- Henry WL, Clark CE, Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy: echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. *Circulation* 1973; 47: 225-233.
- Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1969; 40: 3-11.
- Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y. Giant T wave inversion as manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle: echocardiographic study. *Jpn Heart J* 1976; 17: 611-629.
- Yamaguchi Y, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, Umeda T, Machii K. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with negative T wave (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 401-412.
- Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressure using two-dimensional and Doppler echocardiography in adults patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1972-1982.
- Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Irstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1226-1233.
- Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254-261.
- Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* 1987; 62: 756-763.
- Mukai M, Hamada M, Sumimoto T, Sekiya M, Kokubu T. Disparate difference in preload reserve between myocardial hypertrophy due to essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Hypertens* 1988; 6 (suppl 4): s138-s140.
- Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referral-based patients population. *Circulation* 2000; 102: 858-864.
- 濱田希臣. 肥大型心筋症から拡張型心筋症類似病態へ. *日本内科学会雑誌* 1993; 82: 188-193.
- Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irokawa M, Naqkayama T, Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1634-1640.
- Shigematsu Y, Hamada M, Suzuki M, Ohtani T, Abe M,

- Matsuoka H, Sumimoto T, Hiwada K. Mechanism of atrial fibrillation and increased incidence of thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1995; 59: 329-336.
- 22) Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flyqenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bonqioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-307.
- 23) Nagata S, Park Y, Minamikawa T, Yutani C, Kamiya T, Nishimura T, Kozuka T, Sakakibara H, Nimura Y. Thallium perfusion and cardiac enzyme abnormalities in patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985; 109: 1317-1322 .
- 24) Hamada M, Shigematsu Y, Fujiwara Y, Sumimoto T, Hiwada K, Kokubu T. Persistent elevation of plasma cardiac enzymes in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: with special reference to electrocardiographic, echocardiographic and 201-thallium myocardial scintigraphic findings. *Jpn Circ J* 1990; 54: 354-360.
- 25) Hamada M, Ohtani T, Sekiya M, Fujiwara Y, Sumimoto T, Hiwada K, Morita S, Tsukada H. Serum creatine kinase MM isoforms in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Sci* 1991; 81: 723-726.
- 26) 濱田希臣 . 心筋症の臨床 . 循環器科 2007; 61: 459-466.
- 27) Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650-655.
- 28) Maron MS, Olivetto L, Betocchi S, Susan AC, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
- 29) Harrison DC, Brqaunwald DE, Glick G, Mason DT, Chidsey CA, Ross J Jr. Effect of beta adrenergic blockade on the circulation, with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1964; 29: 84-98.
- 30) Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979; 42: 35-42.
- 31) Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, Callahan MJr, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991; 87: 1023-1031.
- 32) Palmiter KA, Solaro RJ. Molecular mechanisms regulating the myofilament response to Ca²⁺: of mutations causal for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1997; 92: 63-74.
- 33) Molkenstin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, Grant SR, Olson EN. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93: 215-228.
- 34) 濱田希臣 . 肥大型心筋症治療薬としての I 群抗不整脈薬の可能性 . 心電図 2002; 22: 42-56.
- 35) Pollick C. Muscular subaortic stenosis. Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982; 307: 997-999.
- 36) Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1248-1251.
- 37) Kimball BP, Bui S, Wigle ED. Acute dose-response effects of intravenous disopyramide in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1993; 125: 1691-1697.
- 38) Sumimoto T, Hamada M, Ohtani T, Suzuki M, Abe M, Matsuoka H, Fujiwara Y, Sekiya M, Hiwada K. Effect of disopyramide on left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: comparison with diltiazem. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 425-428.
- 39) Cazes M, Chassaing C, Martinet M, Cloarec A, Provost D, Boucher M, Duchene-Marullaz P. Comparison of anticholinergic effects of cibenzoline, disopyramide, and atropine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 308-316.
- 40) Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S, Hara Y, Okayama H, Kodama K, Ochi T, Hiwada K. Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: a new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 1520-1524.
- 41) Khoo KC, Szuna AJ, Colburn WA, Aogaichi K, Morganroth J, Brazzell RK. Single-dose pharmacokinetics and dose proportionality of oral cibenzoline. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 283-288.
- 42) Hamada M, Shigematsu Y, Inaba S, Aono J, Ikeda S, Watanabe K, Ogimoto A, Ohtsuka T, Hara Y, Higaki J. Antiarrhythmic drug cibenzoline attenuates left ventricular pressure gradient and improves transmitral Doppler flow pattern in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by midventricular obstruction. *Circ J* 2005; 69: 940-945.
- 43) 濱田希臣 . 2) 薬物療法の実際 . 磯部光章・松崎益徳編 , 新・心臓病診療プラクティス , 10. 心筋症を識る・診る・治す , 東京 : 文光堂 ; 2007. p. 145-149.
- 44) 近藤信介 , 櫻井和弘 , 豊田智彦 , 横山正樹 , 大門雅夫 , 富士本善英 , 増田善昭 . 肥大型心筋症の運動誘発圧較差に対する cibenzoline の有効性 . 心臓 2001; 33: 841-846.
- 45) Hamada M, Shigematsu Y, Hara Y, Suzuki M, Ohtsuka T, Hiasa G, Ogimoto A, Saeki H, Suzuki J, Hiwada K. Antiarrhythmic drug, cibenzoline, can directly improve the left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; 65: 531-538.
- 46) Hamada M, Aono J, Ikeda S, Watanabe K, Inaba S, Suzuki J, Ohtsuka T, Shigematsu Y. Effect of intravenous administration of cibenzoline on left ventricular diastolic pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy—its relationship to transmitral Doppler flow profiles—. *Circ J* 2007; 71: 1540-1544.

- 47) Holck M, Osterrieder W. Inhibition of the myocardial Ca^{2+} inward current by the class I antiarrhythmic agent, cibenzoline. *Br J Pharmacol* 1986; 87: 705-711.
- 48) Matsuoka S, Nawada T, Hisatome I, Miyamoto J, Hasegawa J, Kotake H, Mashiba H. Comparison of Ca^{2+} channel inhibitory effects of cibenzoline with verapamil on guinea-pig heart. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 87-91.
- 49) Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, Gersh BJ, AcKerman MJ, McCully RB, Dearani JA, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ, Nishimura RA. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 470-476.
- 50) McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 487-495.
- 51) ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SMPG, Vermerlen FEE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994; 90: 1781-1785.
- 52) Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-1323.
- 53) Fananapazir L, Cannon III RO, Tripodi D, Panza JA. 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.
- 54) Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 191-196.
- 55) Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2927-2933.
- 56) Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-214.
- 57) Knight C, Kurbann AS, Seggewiss H, Henein M, Gunning M, Harrington D, Fassbender D, Gleichmann U, Sigwart U. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997; 95: 2075-2081.
- 58) Gietzen FH, Leuner ChJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Hedselmann J, Strunk-Mueller C, Kuhn HJ. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 1342-1354.
- 59) Rużyło W, Chojnowska L, Demkow M, Witkowski A, Kuśmierczyk-Droszcz B, Piotrowski W, Rausiuska L, Karcz M, Małecka L, Rydlewska-Sadowska W. Left ventricular outflow tract gradient decrease with non-surgical myocardial reduction improves exercise capacity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 770-777.
- 60) Shamim W, Yousufuddin M, Wang D, henein M, Seggewiss H, Flather M, Coats AJ, Sigwart U. Nonsurgical reduction of the interventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 1326-1333.
- 61) Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quinones MA, Spencer WH 3rd. Changes in left ventricular diastolic function 6 months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 344-347.
- 62) Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, Zoghbi WA, Schaff HV, Danielson GK, Quinones MA, Tajik AJ, Spencer WH. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1701-1706.
- 63) Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 425-426.