

肥大型心筋症の経年変化における伝導障害出現の意義

Prevalence and clinical significance of development of conduction disturbances in patients with hypertrophic cardiomyopathy

諏訪 道博
弘田 雄三
中山 康
米田 豊
楠川 順也
中山 明子
河村慧四郎

Michihiro SUWA
Yuzo HIROTA
Yasushi NAKAYAMA
Yutaka YONEDA
Junya KUSUKAWA
Akiko NAKAYAMA
Keishiro KAWAMURA

Summary

To clarify the prognostic significance of electrocardiographic changes in hypertrophic cardiomyopathy, we retrospectively evaluated serial electrocardiograms of 77 patients with hypertrophic cardiomyopathy who were followed more than one year. Conduction disturbance was analyzed as an electrocardiographic feature. Excluding four cases of sudden death, various conduction disturbances developed in 32 of the 73 patients. Intraventricular conduction delay was the most frequent among them (47%). Left ventricular end-diastolic pressure at the initial investigation was significantly higher, and clinical deterioration developed more frequently in patients with conduction disturbances, as compared with those without conduction disturbances. Histopathological analyses showed that proliferation of collagen fibers in the left ventricle was frequently associated with conduction disturbances. However, the electrocardiographic changes did not develop in the four patients who died suddenly.

It was concluded that conduction disturbances comprise a significant parameter suggestive of poor prognoses in patients with hypertrophic cardiomyopathy, but that they are not predictors of sudden death.

Key words

Hypertrophic cardiomyopathy

Conduction disturbance

Intraventricular conduction delay

大阪医科大学 第三内科
高槻市大学町 2-7 (〒569)

The Third Division, Department of Internal Medicine, Osaka Medical College, Daigaku-cho 2-7, Takatsuki, Osaka 569

Received for publication March 3, 1988; accepted April 16, 1988 (Ref. No. 35-97A)

はじめに

肥大型心筋症の臨床経過は比較的安定しており, その進行も緩徐で, 年間死亡率は 3~4%, 突然死がその主体であると言われている. 突然死には若年発症, 心室頻拍の存在, 突然死の家族歴などが関連するとされている¹⁻³⁾. 一方, 心房細動の発生は心不全の進行を助長させるため, 臨床経過上の問題点の一つであり, 本症の重症度と関連している¹⁻³⁾.

したがって, 本症の予後を心電図学的な立場より評価した場合, 心房細動の発生, 心室頻拍の存在が重要な指標になると考えられている.

我々は本症の経過観察中, 病像の進行例に心電図上脚ブロックや心室内伝導障害が新たに出現する症例が多々あることを経験している. しかし, 伝導障害の出現が本症の予後関連指標となり得るのかについては, 現在のところ十分解明されていない. 以上の点に注目し, 本症患者の予後と心電図変化, とくに伝導障害出現との関連を検討した.

方 法

当科において 1 年以上経過観察されている肥大型心筋症患者 77 名 (男性 59 名, 女性 18 名) において, 心電図変化が本症の予後に関連するか否かを評価する目的にて, 初診時より最終経過観察時までの心電図を retrospective に検討した. 本症の診断は超音波心臓検査, 心カテーテル検査を含めた厚生省特発性心筋症調査研究班の診断の手引き⁴⁾に基づいて行った. 初診時の年齢は 8~72 歳 (平均 44 歳) で, 初診時 75 名が正常洞調律, 2 名は心房細動であった. NYHA 心機能分類では 3 度の 4 名を除いて全例が 1~2 度であった. 77 名中 28 名は閉塞型, 9 名には家族歴が認められ, 12 名は心尖部肥大を示した.

経過中 4 名 (男性 3 名, 女性 1 名) は突然死をきたしており, うち 2 名には突然死の家族歴がある. 突然死を除く 73 名の経過観察期間は 1~22 年 (平均 6 年), このうち 10 年以上が 28 名, 5 年

以上が 11 名, 1 年以上が 34 名あった. また, 過去 2 年間 (1987 年 12 月末現在) に心電図, 超音波心臓検査を含めた経過観察が少なくとも一回は行われているが, 過去 5 年間に計 2 名の心不全死を, さらに 10 年以上の経過観察を行い得た 2 名の非心臓死を認めている. 最終観察の時点では 20 名が無症状であったが, 心症状を有する 53 名にはなんらかの投薬治療が行われていた. また, 心房性あるいは心室性不整脈を有する患者に対しては抗不整脈剤が投与されている.

心電図変化は初診時および最終観察時までの間で伝導障害出現の有無を retrospective に観察した. 伝導障害としては WHO/ISFC task force の基準⁵⁾に基づいて, atrioventricular block, bundle branch block, intraventricular conduction delay, left fascicular block を検討した.

左心カテーテル検査はカテ先マノメーターを使用して行われ, 血行動態の指標として左室拡張終期圧が評価された. また, 初診時の心カテーテル検査施行時, 左室は左室自由壁, 右室は心室中隔よりそれぞれ心内膜心筋生検を行い, その光顕像より心筋の線維化の程度を 0~4 度の 5 段階表示し⁶⁾, 0~1 度を線維化 (-), 2~4 度を線維化 (+) とし 2 群に分類し伝導障害出現の有無と対比した.

なお, 統計解析には Student t-test および chi-square analysis が使用された.

結 果

77 名中 4 名が突然死, 20 名は無症状, 33 名は種々の心症状のため, Ca 拮抗剤あるいは β 遮断薬治療下にあった. また, 残る 20 名中 7 名に一過性の例も含めた心房細動が, 13 名に心不全がそれぞれ認められ, ジギタリス剤, 利尿剤の単独あるいは併用投与が行われ, うち 2 名は心不全死していた.

突然死 4 名を除く 73 名中 32 名 (44%) に種々の伝導障害が認められ (Table 1), このうち心室内伝導障害が 47% と最も高率であった. 初診時の平均年齢は伝導障害出現群で 42 ± 15 歳, 非出

Table 1. Various conduction disturbances observed in patients with hypertrophic cardiomyopathy (n=32)

Atrioventricular block	4
Complete right bundle branch block	3
Left anterior fascicular block	3
Intraventricular conduction delay	15
Atrioventricular block with right bundle branch block, left fascicular block or intraventricular conduction delay	5
Left anterior fascicular block with intraventricular conduction delay	2

現群で 47 ± 13 歳と伝導障害出現の有無で初診時の平均年齢に有意差を認めなかったが、経過観察の平均期間は 7.5 年および 4.7 年と前者が有意に長期であった。

伝導障害が出現した 32 名中 25 名には初診時伝導障害を認めなかった。初診時に種々の伝導障害を示した 7 名のうち 2 名には経過中新たな伝導障害が出現したが、5 名は不変であった。また、4 名は lazy sinus あるいは完全房室ブロックが出現したため、1 名には初診時、3 名には経過中に、それぞれペースメーカーが装着された。なお、これらの伝導障害出現に関して経過中の薬剤治療との関連を認めていない。

初診時の左室拡張終期圧を伝導障害出現の有無により対比すると、伝導障害出現群は 16 ± 7 mmHg、非出現群は 11 ± 6 mmHg と前者が有意に ($p < 0.01$) 高値を示した (Fig. 1)。また、心房細動や心不全をきたした経過不良例の出現は伝導障害出現群では 32 名中 17 名 (53%) と高率であったのに対し、非出現群では 41 名中 3 名 (7%) に認められたのみで、伝導障害出現と臨床経過との間に有意な ($p < 0.005$) 関連が示された (Fig. 1)。

しかし、突然死例では左室拡張終期圧は 4 名中 3 名で著明に上昇していたが、これらの心電図変化を認めなかった。

Fig. 2 および Fig. 3 に経過中伝導障害出現をきたした代表例を呈示する。Fig. 2 の患者は 1965

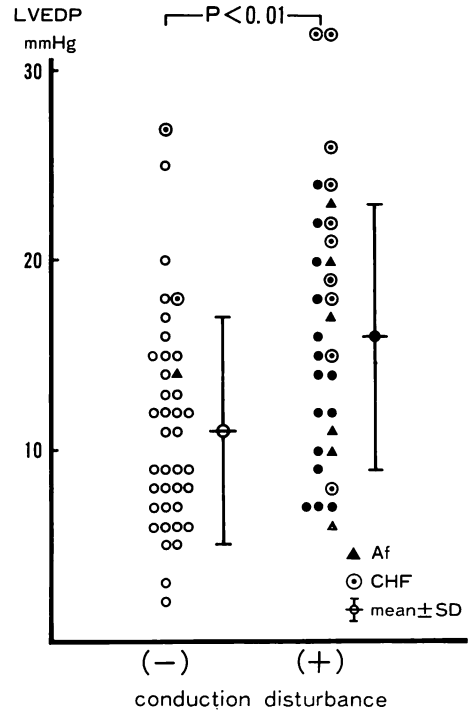


Fig. 1. Comparison of left ventricular end-diastolic pressure and clinical course in patients having hypertrophic cardiomyopathy with and without conduction disturbances.

Left ventricular end-diastolic pressure at the initial investigation was significantly increased in patients with conduction disturbance (16 ± 7 mmHg) as compared with those without it (11 ± 6 mmHg). Also, clinical deterioration suggested by atrial fibrillation (▲) or heart failure (CHF: ○) is more frequently observed in patients with conduction disturbances.

年より経過観察を行っている 51 歳女性で、初診当時は閉塞性肥大型心筋症であった。LVEDP は 26 mmHg、経過中 β 遮断薬治療および一過性心房細動の発生により左心不全をきたしたことがあり、現在左室内腔は拡大傾向を示し、左室流出路狭窄は消失、数年前より digitalis 剤および利尿剤の治療下に NYHA 3~4 度の状態である。経年的に心電図上 QRS 時間の延長が認められており、いわゆる心室内伝導障害を示している。Fig. 3 の患者は 1979 年より経過観察を行っているア

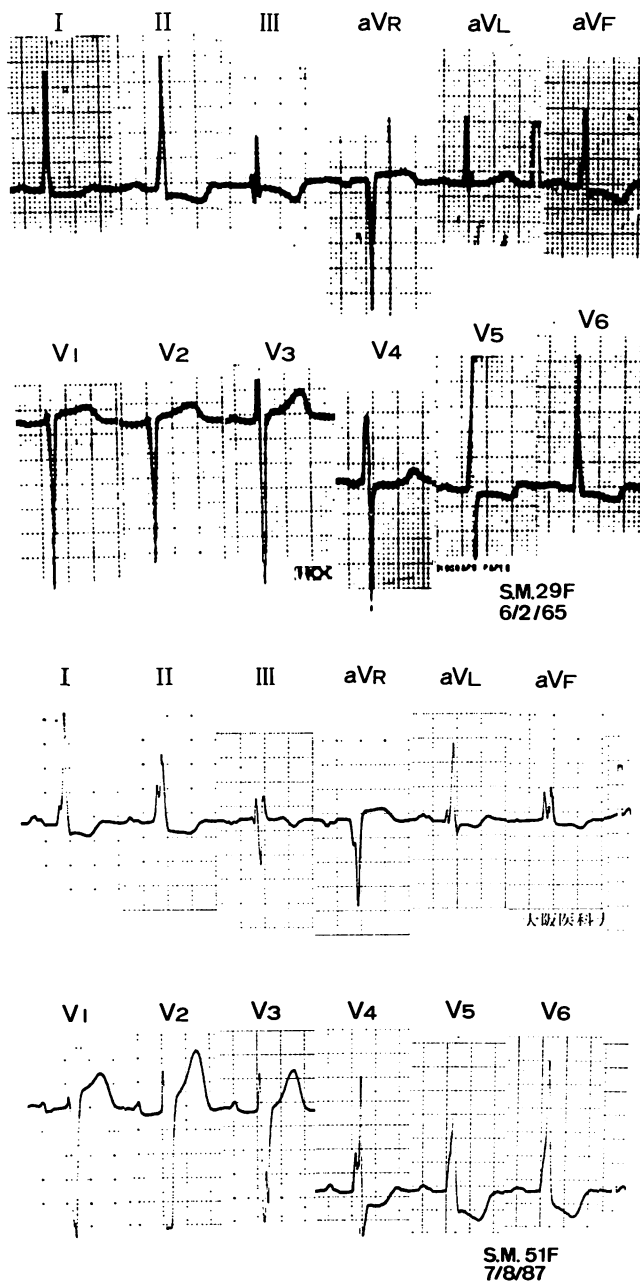


Fig. 2. Electrocardiograms of a representative case with a developed conduction disturbance.

These electrocardiograms were recorded at the initial investigation in 1965 (top) and recently in 1987 (bottom) in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Prominent widening and notching of QRS in standard limb and precordial leads are newly developed in 1987.

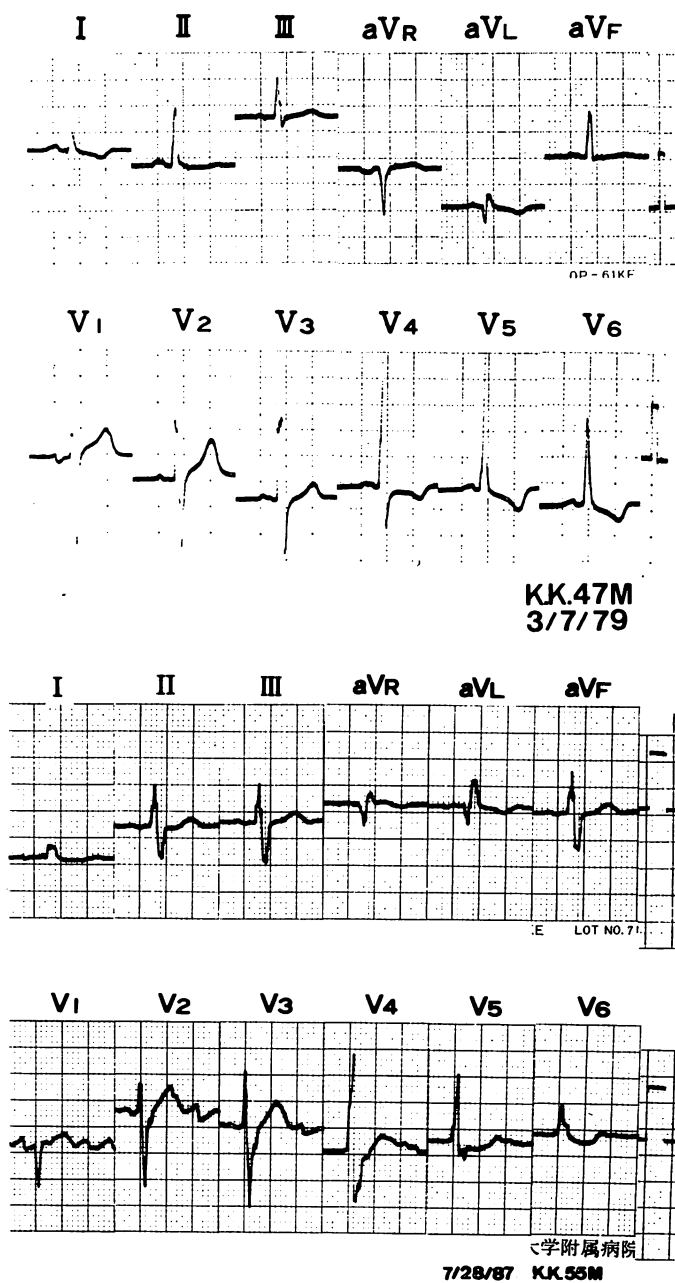


Fig. 3. Electrocardiograms of a representative case with a developed conduction disturbance and the reduction of left precordial voltage.

These electrocardiograms were recorded initially in 1979 (top) and recently in 1987 (bottom) in a patient with hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. The voltage of SV_1+RV_5 is markedly decreased from 4.9 to 2.1 mV and the QRS is somewhat prolonged with notching.

ルコール歴を有する現在 55 歳の非閉塞性肥大型心筋症の患者である。LVEDP は 32 mmHg, 初診時より一過性の心房細動を反復し, それに伴う心不全を発症していたが, 数年前より心房細動は固定型となり, 現在 NYHA 3~4 度の状態である。経年的には心電図上 QRS 時間の延長以外に, 左側胸部誘導において QRS 電位差の著明な減少が認められている。

心内膜心筋生検は左室では 39 名に, 右室では 52 名にそれぞれ施行され, この内有意な線維化が左室では 10 名に, 右室では 23 名に認められた。この線維化出現率を伝導障害の有無により左室・右室別に対比すると, 左室における線維化が伝導障害出現群では 7/15 (47%), 非出現群では 3/24 (13%) と前者に高率であった ($p < 0.05$) が, 右室では両者の間に差異を認めなかった (Table 2)。

考 察

肥大型心筋症患者の予後に関連する指標としては, 若年発症, 心房細動の出現, 心室頻拍の存在, 突然死の家族歴などが注目されている¹⁻³⁾。また, 左室拡張終期圧も本症の重症度と関連するとされているが, 一定の傾向を認めない場合が多い⁷⁾。心電図は経年的に不整脈を含め, 種々の変化が出現するとされており, QRS 時間は不変あるいは延長, QRS 電位差の変化も様々で, 時に種々の房室伝導障害, 主として完全房室ブロック, を認めることがあると言われている^{7,9)}。現在, 拡張型心筋症においては心室内伝導障害の出現が予後判定に有用な指標であると考えられている⁹⁾。しかし, 肥大型心筋症においてはこれら伝導障害と予後との関連については現在明らかにされていない。

今回の検討では, 伝導障害出現が明らかに本症の予後, とくに病状の進行例の予知に有用な指標となり得ることが明らかとなったが, 突然死の予知には関連を示さなかった。初診時, 臨床的には伝導障害出現の有無によって病像・病態に著しい差異を認めていないが, 左室心筋の線維化が強度である症例が伝導障害出現群に多発していること

Table 2. Incidence of myocardial fibrosis in left and right ventricles observed by endomyocardial biopsy among patients with and without conduction disturbances in hypertrophic cardiomyopathy

Myocardial fibrosis	Conduction disturbances	
	Developed	Not developed
RV	12/25 (48%)	11/27 (41%)
LV	7/15 (47%)*	3/24 (13%)

*: $p < 0.025$

が示された。一般的には, 刺激伝導系を担う特殊心筋においてもこれら作業心筋と同様の変化が出現していると考えられる。したがって, 伝導障害出現およびそれらに伴う臨床症状の悪化には経年的に進行したこれら心筋の線維化が関連しているものと推察される。また, これらの点は肥大型心筋症の左脚ブロック患者において電気生理学的評価と病理組織学的検索において伝導障害発現部位に一致して組織学的異常を見たとする報告と合致する¹⁰⁾。

一方, 左室拡張終期圧はかなりの重複例があるものの, 伝導障害出現群は非出現群に比べ, 初診時すでに左室拡張終期圧が有意に上昇しており, その高値を示す例に臨床経過上重症例が多発していた。現在, 突然死と左室拡張終期圧の上昇との間に関連が認められないと言われている⁷⁾。また, 心症状との関連も明確ではないとされている⁷⁾。しかし, 本検討より左室拡張終期圧の上昇が本症の臨床経過, とくに進行性の重症例の判別に対しある程度有用な指標となりえると考えられる。

また, 突然死には若年発症が関連すると言われているが, 初診時の年齢には伝導障害出現の有無で差異を認めなかった。しかし, 伝導障害出現群の経過観察期間が有意に長く, 突然死例や観察期間が短い症例においてこれらの伝導障害が認められないことはこれらの心電図変化出現に観察期間が関連している可能性を否定できない。

Fig. 3 の症例において認められたごとく、本症の経年変化として、左室 QRS 電位差の減衰も認められることがあり、予後との関連をさらに検討することが必要である。

要 約

肥大型心筋症の経年観察において出現する心電図変化、とくに伝導障害を、予後との関連から、経過観察可能であった 77 名の患者において検討した。突然死 4 名を除く 73 名中 32 名に種々の伝導障害が出現し、そのうち心室内伝導障害が 47% と最も高頻度であった。伝導障害出現群では非出現群に比べ、初診時の左室拡張終期圧が有意に高く、経過中の心房細動や心不全の出現が高率であった。また、左室心内膜心筋生検より観察した心筋の線維化が、伝導障害出現群に高頻度に認められ、伝導障害出現と関連を示した。しかし、突然死例ではこれらの心電図異常を認めなかった。

以上より、肥大型心筋症の経年変化における伝導障害の出現は、本症の重症例を示唆する重要な所見と考えられる。しかし、突然死例を判別する所見とはならなかった。

文 献

- 1) Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE: Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J* **32**: 652-659 1970
- 2) Brandenburg RO: Cardiomyopathies and their role in sudden death. *J Am Coll Cardiol* **5**: 185B-189B, 1985
- 3) 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
- 4) 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班: 特発性心筋症診断の手引. 昭和 60 年度研究報告集 p 13
- 5) Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Fish C, Krikler D, Mazur NA, Meijler FL, Mogense L, Moret P, Pisa Z, Rautaharja PM, Surawicz B, Watanabe Y, Wellens H: Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. *J Am Coll Cardiol* **5**: 1261-1275, 1985
- 6) Noda S: Histopathology of endomyocardial biopsies from patients with idiopathic cardiomyopathy: Quantitative evaluation based on multivariate statistical analysis. *Jpn Circ J* **44**: 95-116, 1980
- 7) Frank S, Braunwald E: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* **37**: 759-788, 1968
- 8) Ingham RE, Mason JW, Rossen RM, Goodman DJ, Harrison DC: Electrophysiologic findings in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Cardiol* **41**: 811-816, 1978
- 9) Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV: Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **54**: 147-152, 1984
- 10) Bharati S, McAnulty JH, Lev M, Rahimtoola SH: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with split His bundle potentials: Electrophysiologic and pathologic correlations. *Circulation* **62**: 1373-1380, 1980