

# 小児肥大型心筋症にみられる拡張相への移行に関する検討

# Progression to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in children

吉林 宗夫	Muneo YOSHIBAYASHI
小野 安生*	Yasuo ONO*
木幡 達*	Tohru KOHATA*
岩谷 一*	Hajime IWATANI*
野木 俊二*	Shunji NOGI*
神谷 哲郎*	Tetsuro KAMIYA*
西村 恒彦**	Tsunehiko NISHIMURA**
高宮 誠**	Makoto TAKAMIYA**
由谷 親夫***	Chikao YUTANI***

## Summary

Twenty-three children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) (aged 2 months to 15 years) were followed up for more than four years using thallium myocardial imaging (TMI) and echocardiography. With echocardiography, the left ventricular end-diastolic dimension (LVDD) and fractional shortening (FS) were measured. Perfusion defect (PD) was assessed using TMI. Cardiac catheterization and right ventricular endomyocardial biopsy were performed in 18 patients within one week before or after their TMI. During the follow-up period, two patients showed a marked increase in LVDD and a marked decrease in FS at ages 13 and 16 years, respectively. These two patients were judged to have progressed to the dilated phase. In these two patients, extensive PD was detected in the left ventricular wall on TMI, 15 and 31 months prior to the appearance of the echocardiographic changes, respectively. Right ventricular endomyocardial biopsy at the time of extensive PD revealed marked interstitial fibrosis along with hypertrophy and disarray of myocardial cells.

In conclusion, progression to the dilated phase is not a rare event in children with HCM and TMI appears to be a useful tool for early detection of the progression.

## Key words

Hypertrophic cardiomyopathy      Children      Thallium myocardial imaging      Echocardiography

京都大学医学部 小児科  
京都市左京区聖護院川原町 54 (〒606)

\*国立循環器病センター 小児科

\*\*同 放射線科

\*\*\*同 病理

Department of Pediatrics, Kyoto University School of Medicine, Shogoin Kawaharacho 54, Sakyo-ku, Kyoto 606

Departments of \*Pediatrics, \*\*Radiology, and \*\*\*Pathology, National Cardiovascular Center

Received for publication June 19, 1989; accepted September 25, 1989 (Ref. No. 36-404)

はじめに

肥大型心筋症 (HCM) が突然死の原因となり得ることは知られているが, 近年 HCM で, 経過とともに鬱血性心不全を来し, 拡張型心筋症 (DCM) に類似した病像を呈して死に至る, いわゆる拡張相に移行する症例の存在が注目されている. 今回, 小児期の HCM において, タリウム心筋イメージングと心エコー図を中心に経過観察を行い, 拡張相への移行に関して検討した.

対象と方法

対象は当科で HCM と診断され, タリウム心筋イメージングを施行後 4 年以上 (最長 8 年間) 経過観察し得た男児 10 例, 女児 13 例の計 23 例である. 初回の心筋イメージング施行時の年齢は 2 ヶ月から 15 歳まで, 平均 10 歳 8 ヶ月であり, 23 例中 12 例で 2 回以上検査を施行した. 心筋イメージングの方法は, 安静時にタリウム 50  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  を静注し, 10 分後より, 正面, LAO 45°, LAO 70°

Table 1. Summary of 23 patients

ID	Age (yrs)	Sex	Cardiac catheterization			RV biopsy Fibrosis	PD on TMI				Outcome
			LVEDV (%)	LVEF	LV EDP (mmHg)		1	2	3	4	
0392958	13	F	102	0.74	10	##	+				†1
0639499①	10	F	83	0.86	14	+	-	+	+	+	
②	13		116	0.36	15	##					
0681894	13	F	80	0.70	10	nd	-	-			†2
0473242	9	F	121	0.71	13	+	-				†2
0650638	15	F	100	0.82	10	+	-				
0695028	15	F	72	0.83	22	+	-	-			
0443409	14	M		nd		nd	-				
0473297	13	F	91	0.85	6	+	-				
0649230	12	M		nd		nd	-	-			
0727570	12	F	96	0.82	5	-	-	-			
0508458	12	M	82	0.87	15	-	-	-			
0043351	11	F		nd		nd	-				
0455145	11	M	101	0.79	6	+	-	-			
0348502	10	M	99	0.64	4	-	-				
0019486	9	F	55	0.84	30	+	-	-	-		
0665445	9	F		nd		nd	-				
0927576	9	F	109	0.71	22	+	-	-			
0455158	9	F	108	0.82	8	+	-	-	-	-	
0186054	9	M	129	0.71	11	-	-	-	-		
0647755	8	M	91	0.91	17	+	-				
0666712	6	M	102	0.64	9	-	-	-	-		
0527082	6	M	109	0.75	9	+	-				
0286578	0	M	104	0.83	5	+	-				

†1=death due to congestive heart failure; †2=sudden death; LVEDV=left ventricular end-diastolic volume (% of normal); LVEF=left ventricular ejection fraction; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; RV=right ventricle, nd=not done; PD=perfusion defect; TMI=thallium myocardial imaging.

の三方向から撮像し、左室心筋上の灌流欠損の有無をみた。全例で心エコー図により左室拡張末期径(LVDd)と短縮率(FS)を求め、その経時的变化を観察した。23例中19例で延べ20回心カテーターを、18例で延べ19回右室心内膜心筋生検を、タリウム心筋イメージングと同時期に施行した。

結 果

Table 1 に23例全例の初回心筋イメージング

施行時年齢、性、心カテーター、心血管造影での左室拡張末期容積の% of normal、左室駆出率、左室拡張末期圧、右室心内膜心筋生検での線維化の程度、タリウム心筋イメージングでの灌流欠損の有無および予後をまとめた。23例中、心筋イメージング上灌流欠損を認めたのは2例で、いずれも左室心筋に広範にみられた。

Fig. 1 に心エコー図でのLVDdの経過を、Fig. 2 にFSの経過を示す。いずれも各症例ご

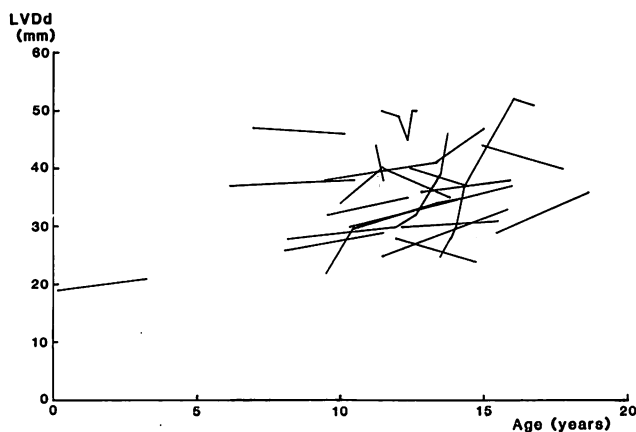


Fig. 1. Changes in left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) in 23 patients. In 2 patients, LVDd increased markedly during the follow-up period.

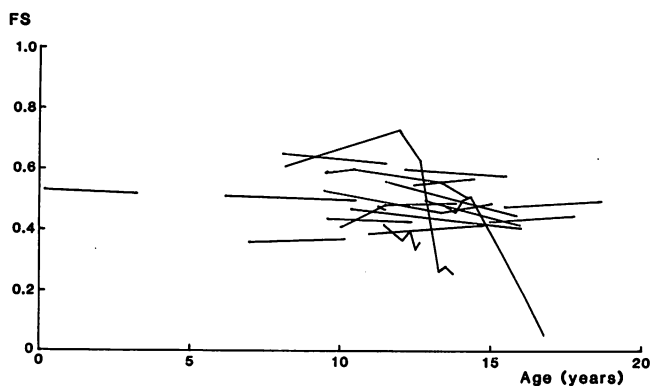


Fig. 2. Changes in fractional shortening (FS) in 23 patients. In 2 patients, the value of FS decreased markedly during the follow-up period.

とにその経過を線で結んだものである。23例中2例(9%)で、経過観察中、LVDdの著明な増大とFSの著明な低下が認められ、この2例を拡張相への移行例と診断した。拡張相への移行の年齢はおのおの16歳と13歳であり、うち1例は心不全死した。この2例は、タリウム心筋イメージング上左室心筋に広範な灌流欠損を認めた2例と同一症例であった。

拡張相への移行を認めた2例を示す。

第1例：心不全死した症例であるが、Fig. 3は13歳時に施行したタリウム心筋イメージング所見である。この時点ですでに、左室心筋に広範な灌流欠損が認められていた。同時期に施行した右室心内膜心筋生検標本のH.E.染色所見では(Fig. 4)、心筋肥大、心筋の錯綜配列、異常心筋核の出現とともに、間質の著明な線維化が認められた。Fig. 5に心エコー図でのLVDdとFSの経過を示す。13歳6カ月の時点では、心筋イメ

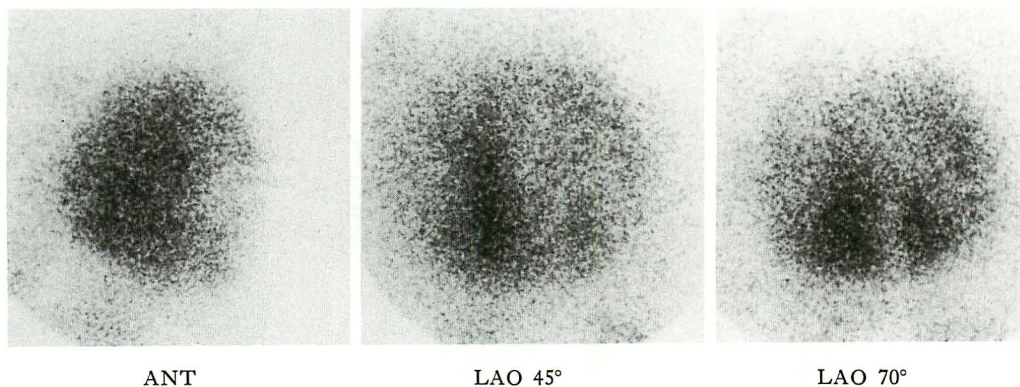


Fig. 3. Thallium myocardial images in Patient 1 (0392958). Extensive perfusion defects are seen in the left ventricular wall.

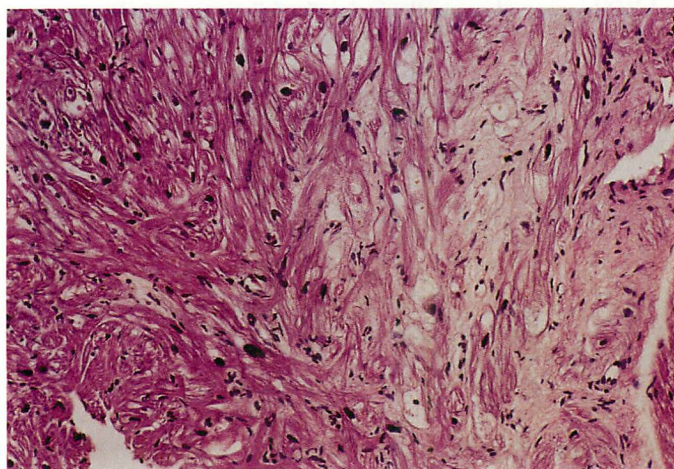
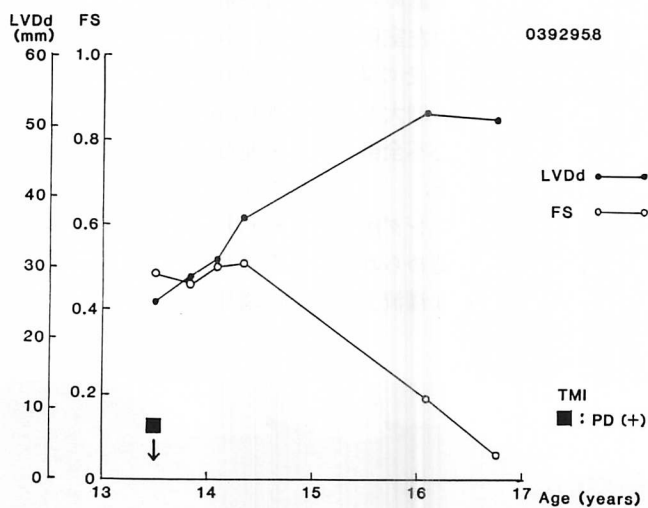
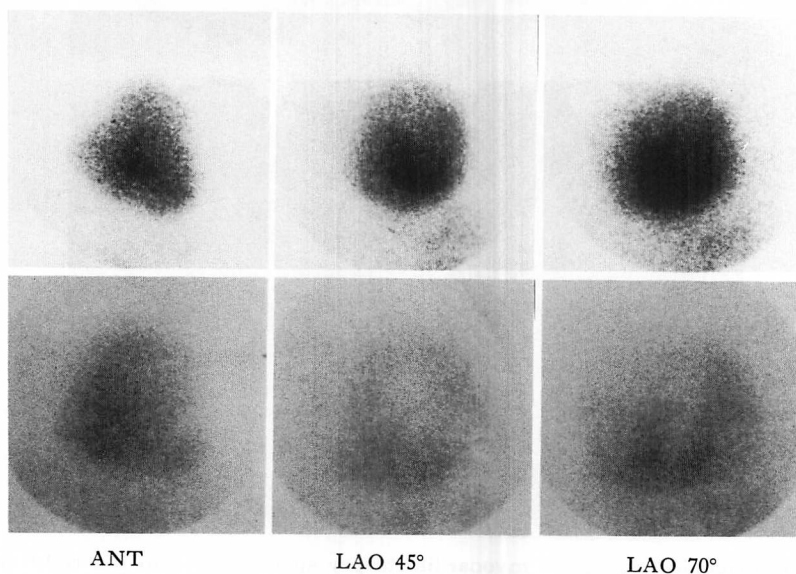


Fig. 4. Microscopic findings of myocardial biopsy specimen from the right ventricular wall of Patient 1 (Hematoxylin and eosin stain). Marked interstitial fibrosis is seen with disarray and hypertrophy of myocardial cells.



**Fig. 5.** The course of left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) and fractional shortening (FS) in Patient 1.

Perfusion defects (PD) were detected on TMI (thallium myocardial imaging) 15 months prior to the appearance of echocardiographic changes.



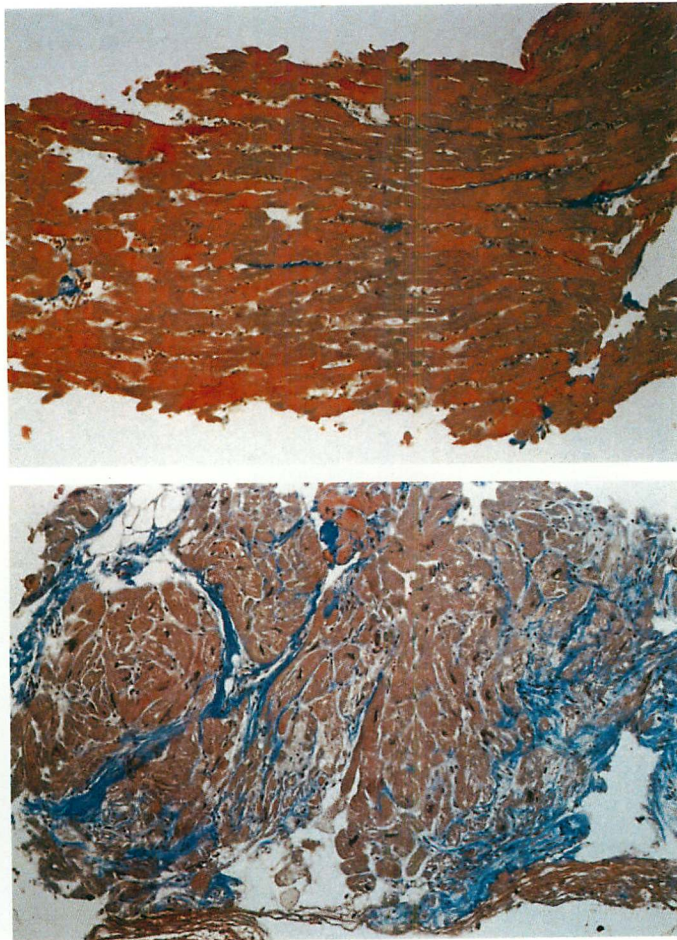
**Fig. 6.** Thallium myocardial images in Patient 2 (0639499).

Perfusion defects which were not seen at the age of 10 years and 4 months (top figures) appeared extensively in the left ventricular wall at the age of 12 years (bottom figures).

ージング上, 左室心筋に広範な灌流欠損が認められたものの, 心エコー図では左室腔拡大や左室壁運動低下の所見は認められていなかった. その2年7ヵ月後より, 心エコー図上 LVDd の増大と FS の低下が出現し, その4ヵ月後より心不全徴候が現れ, さらにその8ヵ月後に死亡した.

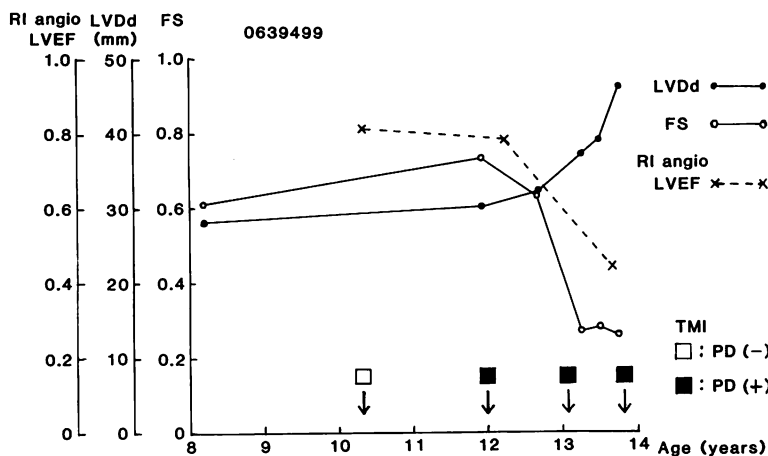
第2例: **Fig. 6** はタリウム心筋イメージング所見である. 10歳4ヵ月時には灌流欠損は認められなかったが, 12歳時に, 左室心筋に広範な灌流欠

損が新たに出現した. 13歳時, 13歳8ヵ月時にも, 12歳時と同様, 左室心筋に広範な灌流欠損を認めた. 本症例では, 10歳4ヵ月時と13歳8ヵ月時の2回, 心カテーテルと右室心内心筋生検を施行した. **Fig. 7** に右室心内膜心筋生検標本のマッソン-トリクローム染色所見を示す. 10歳4ヵ月時にはごく僅かな間質の線維化を認めるのみであったが, 13歳8ヵ月時には線維化は明らかに増加していた. **Fig. 8** に心エコー図での LVDd



**Fig. 7. Microscopic findings of myocardial biopsy specimens from the right ventricular wall in Patient 2. (0639499) (Mallory-Weiss stain).**

The slight interstitial fibrosis which was seen at the age of 10 years and 4 months (top figure) is markedly intensified at the age of 13 years and 8 months (bottom figure).



**Fig. 8. The course of left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) and fractional shortening (FS) measured by echocardiography; left ventricular ejection fraction (LVEF) by RI angiography, and the presence of perfusion defects (PD) by TMI (thallium myocardial imaging) in Patient 2.**

PD appeared 31 months prior to the echocardiographic and RI angiographic changes.

と FS, および RI アンジオでの左室駆出率の経過を示す。12歳時に心筋イメージング上新たに左室心筋に広範な灌流欠損が出現したが、この時点では心エコー図上左室腔拡大や壁運動低下の所見はなく、RI アンジオでの LVEF も正常範囲にあった。その1年3ヵ月後より、心エコー図上 LVDd の増加と FS の低下, RI アンジオ上 LVEF の低下が認められるようになった。また心血管造影での左室駆出率も、10歳4ヵ月時に0.86であったのが、13歳8ヵ月時には0.36と著明な低下を示した。

### 考 按

HCM の自然歴に関しては従来より数多くの報告が見られるが<sup>1-7)</sup>、時に突然死を来すことを除けば、一般にその予後は DCM に比べて良好であるとされてきた。しかし近年、HCM のなかに、経過とともに心筋の菲薄化と収縮低下、心内腔の拡大を来し、DCM に類似した病像を呈して死に至る、いわゆる拡張相に移行する<sup>8)</sup>症例の存

在が注目されるようになって<sup>9-18)</sup>。過去の報告例のうち、小児期から経過観察されていたのは4例で、拡張相への移行を認めた年齢はおのおの17歳、14歳、20歳、17歳である<sup>13-16)</sup>。これらはいずれも症例報告であり、小児期 HCM における拡張相への移行の頻度は検討されていない。今回の検討では、タリウム心筋イメージングを施行後4年以上(最長8年間)経過観察し得ている小児期の HCM において、23例中2例(9%)の頻度で拡張相への移行を認め、移行時の年齢は16歳と13歳であった。今後更に経過観察を続けることにより、そのような症例が増える可能性があり、小児期 HCM において、少なからぬ頻度で拡張相へ移行すると考えられる。また DCM と診断されている症例のなかには、HCM からの移行例も相当数含まれている可能性があると思われる。

過去の報告例では、拡張相へ移行後の心筋生検あるいは剖検での組織像で、全例に共通して、心筋の錯綜配列とともに著明な線維化が認められて

いる<sup>10-15)</sup>。今回の報告における 2 症例においても、右室心内膜心筋生検上、心筋の錯綜配列とともに間質の著明な線維化が認められた。HCM における拡張相への移行は、心筋線維化の進行によるものと考えられる。

拡張相に移行した HCM 症例において、タリウム心筋イメージング上、灌流欠損が見られたという報告があるが<sup>19,20)</sup>、今回拡張相への移行を認めた 2 例においても、タリウム心筋イメージング上、左室心筋に広範な灌流欠損を認めた。この所見は心エコー図での LVDd の増大や FS の低下よりも、おのおの 2 年 7 ヶ月、1 年 3 ヶ月早期に出現した。また、心筋イメージングと同時期に施行した右室心内膜心筋生検では、広範な灌流欠損を認めた時期に一致して、間質の著明な線維化の所見が認められた。特に第 2 例では、心筋イメージング上、灌流欠損が出現する前後で心筋生検が行われているが、線維化の明らかな進行が認められている。心筋イメージングでの広範な灌流欠損は、心筋の著明な線維化によるものと考えられるが、この所見は心エコー図上の変化よりも早期に出現しており、したがってタリウム心筋イメージングによって、HCM における拡張相への移行を早期に予測し得ると考える。

## 要 約

小児期 HCM 症例をタリウム心筋イメージングと心エコー図を中心に経過観察し、いわゆる拡張相への移行に関して検討した。

対象は心筋イメージングを施行後 4 年以上経過観察し得ている男児 10 例、女児 13 例の計 23 例で、初回心筋イメージング施行時年齢は 2 ヶ月から 15 歳まで、平均 10 歳 8 ヶ月である。23 例中 12 例では心筋イメージングを 2 回以上施行した。23 例全例で、心エコー図上 LVDd と FS を求め、その経時的変化を観察した。

23 例中 2 例 (9%) において、経過観察中、心エコー図上 LVDd の著明な増大と FS の著明な低下を認め、この 2 例を拡張相への移行例と診断

した。うち 1 例は心不全死した。心エコー図上の変化が出現した年齢はそれぞれ 16 歳時と 13 歳時であった。この 2 例ではいずれも、タリウム心筋イメージング上、左室心筋に広範な灌流欠損を認めたが、その出現は心エコー図上の変化の出現よりもおのおの 2 年 7 ヶ月、1 年 3 ヶ月先行した。23 例中 18 例において延べ 19 回、心筋イメージングと同時期に右室心内膜心筋生検を施行したが、心筋イメージング上、広範な灌流欠損を認めた時期に一致して、間質の著明な線維化の所見が得られた。

小児期 HCM において、拡張相への移行は少なからぬ頻度でみられ、その自然歴を論ずる上で重要な病態であると考えられた。タリウム心筋イメージングは、拡張相への移行を早期に予測し得る点で、HCM の経過観察に有用であると考えられた。

## 文 献

- 1) Maron BJ, Tajik AJ, Rutenberg HD, Graham TP, Atwood GF, Victorica BE, Lie JT, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy in infants: Clinical features and natural history. *Circulation* 65: 7-17, 1981
- 2) 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
- 3) Shah PM, Adelman AG, Wigle ED, Gobel FL, Burchell HB, Hardarson T, Curiel R, Calzada C, Oakley CM, Goodwin JF: The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A multicenter study. *Circ Res* 34 and 35 (Suppl II): 179-195, 1974
- 4) Goodwin JF: Congestive and hypertrophic cardiomyopathies: A decade of study. *Lancet* 1: 731-739, 1969
- 5) Goodwin JF: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. *Circulation* 50: 210-219, 1974
- 6) 戸嶋裕徳, 古賀義則: 特発性心筋症の経過と予後. *日本臨床* 38: 115-123, 1980
- 7) Kawanishi H, Inoh T, Yokota Y, Hayakawa M, Kumaki T, Kaku K, Fukuzaki H: Follow up observation with echocardiography in idiopathic hy-



- pertrophic cardiomyopathy (HCM). 日超医講演論文集 8: 281-282, 1981
- 8) 永田正毅, 榊原 博, 仁村泰治: 肥大型様より拡張型様に移行する心筋症とその分析 (1) 臨床的考察. 臨床科学 22: 1512-1521, 1986
  - 9) Brett W, Brandt PWT, Bierre AR, Roche AHG, Easthope RN: Progression of hypertrophic cardiomyopathy to congestive cardiomyopathy: Case report. Newz Med J 27: 994-998, 1985
  - 10) Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, Shirane H, Kato H, Yoshikawa J, Osakada G, Sasayama S, Kawai C: Progression from hypertrophic obstructive cardiomyopathy to typical dilated cardiomyopathy-like features in the end stage. Jpn Circ J 48: 1210-1214, 1984
  - 11) Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Hatanaka K, Nagata S, Sakakibara H, Nimura Y: Three autopsy cases of progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 109: 545-553, 1985
  - 12) Kawanishi H, Yokota Y, Hayakawa M, Kaku K, Kumaki T, Matsumoto K, Fujitani K, Ito Y, Inoh T, Fukuzaki H: Hypertrophic cardiomyopathy with dilatation of the left ventricle and congestive heart failure: Comparison with postmyocarditis cardiomegaly and hypertensive heart failure. J Cardiogr 13: 537-550, 1983 (in Japanese)
  - 13) Nagata S, Park YD, Sakakibara H, Yutani C, Nimura Y, Mimasu S, Kuniya T, Harada S, Yoshida K: Progressive left ventricular dilatation in a child with hypertrophic cardiomyopathy: A case report. J Cardiogr 16 (Suppl IX): 49-55, 1986 (in Japanese)
  - 14) Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Imakita M, Minamikawa T, Nagata S, Sakakibara H: Hypertrophic cardiomyopathy developing into dilated cardiomyopathy-like dilatation, accompanied by lymphocytic myocarditis. 病理と臨床 4: 343-348, 1986
  - 15) 仁村泰治, 由谷親夫, 永田正毅, 榊原 博: 臨床上 Uhl 氏病様右室を伴い, 左室拡張に推移した肥大型心筋症様の剖検例. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班. 昭和60年度研究報告集, 1986, pp 193-196
  - 16) Beder SD, Gutgesell HP, Mullins CE, McNamara DG: Progression from hypertrophic obstructive cardiomyopathy to congestive cardiomyopathy in a child. Am Heart J 104: 155-156, 1982
  - 17) Ten Cate FJ, Roelandt J: Progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Am Heart J 97: 762-765, 1979
  - 18) Funakoshi M, Imamura M, Sasaki J, Fujino M, Kawano T, Sasaki Y, Nakashima Y, Motooka T, Fukuda K, Imagawa M, Hiroki T, Arakawa K: Seventeen year follow-up of a patient with hypertrophic cardiomyopathy which progressed to dilated cardiomyopathy. Jpn Heart J 25: 805-809, 1984
  - 19) Nagata S, Park YD, 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 109: 1317-1322, 1985
  - 20) Nagata S, Minamikawa T, Park YD, Nishimura T, Yutani Y, Ohmori F, Sakakibara H, Nimura Y: Asymmetric septal hypertrophy of sporadic form with abnormal thallium perfusion and myocardial enzymes. J Cardiogr 16 (Suppl IX): 57-65, 1986 (in Japanese)