

専門医トレーニング問題 I

35歳，女性．24歳で第一子出産時に心雑音を指摘されたが，特に精査を行わなかった．感冒で近医を受診したところ，心雑音を指摘され，精査目的で来院した．胸骨左縁第2肋間で Levine II/VIの収縮期駆出性雑音を聴取した．心電図および心エコー図を示す（図1，図2）．

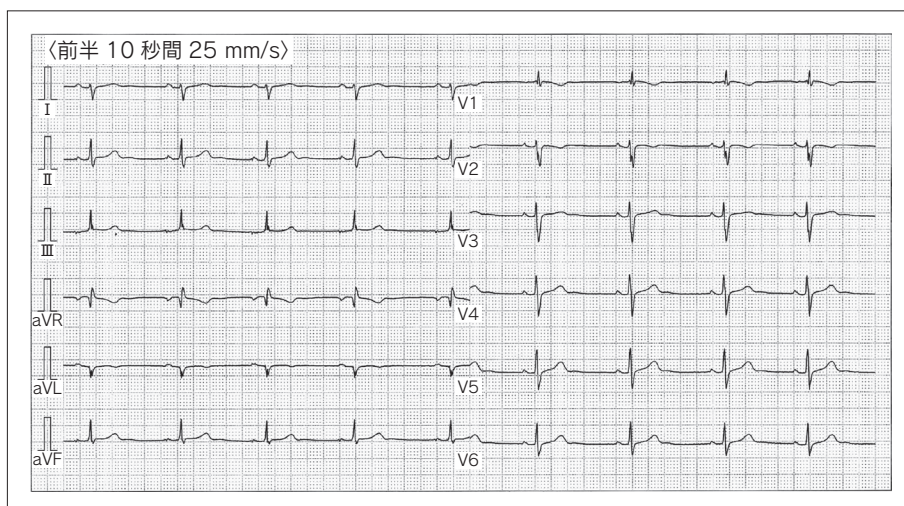


図1 心電図

不完全右脚ブロック，右軸偏位を認めるが，それ以外の所見はない．

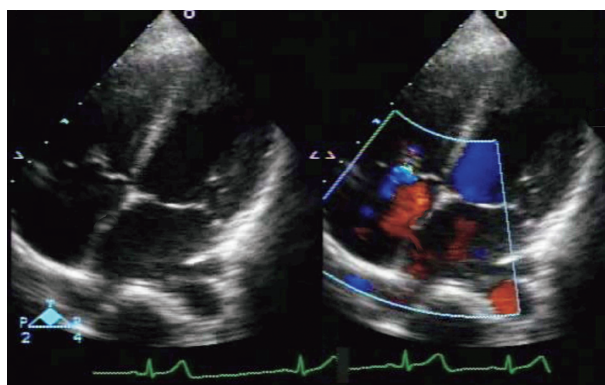


図2 心エコー

問1 治療として正しいのはどれか。

- a. 利尿薬
 - b. β 遮断薬
 - c. 経過観察
 - d. PDE-5 阻害薬
 - e. Amplatzer 閉鎖栓
-

問2 この疾患で放置しても起こる可能性の低い病態はどれか。

- a. 脳梗塞
 - b. 心不全
 - c. 肺高血圧
 - d. 心房細動
 - e. 細菌性心内膜炎
-

問題Ⅰ 解答と解説

問1 正解 c

解説 胸骨左縁第2肋間でLevineⅡ/Ⅵの収縮期駆出性雑音を聴取することから肺動脈狭窄が疑われ、心電図での右軸偏位、不完全右脚ブロック、心エコーの所見から心房中隔欠損(ASD)と診断される。

ASDは欠損孔の位置により、①二次孔欠損、②一次孔欠損、③上位静脈洞欠損、④下位静脈洞欠損、⑤冠静脈洞欠損(図3)に分類される。

まず上方から一次中隔が発生し、下方の心内膜床と接着することで一次中隔が形成される。心内膜床部分に欠損孔が残ったものが一次孔欠損と呼ばれ、不完全型房室中隔欠損と同義語である。一次中隔は後上方部分が吸収され二次孔が形成される。

二次中隔は一次中隔の右房側の上部から発生し、心内膜床方向に進展し、二次孔を閉鎖するが、そこで進展は終わる。この二次中隔の欠損部位を卵円窩と呼び、一次中隔と二次中隔の隙間を通り二次孔につながる交通路を卵円孔と呼ぶ(図4)¹⁾。二次孔欠損は二次中隔の一部が欠損することにより生じ、少なくとも一部の卵円窩を含む。

静脈洞欠損は、胎生期の静脈洞角と洞房口の結合の異常により発生し、卵円窩は含まない。右静脈洞角の発生異常からは上位および下位静脈洞欠損が発生し、左静脈洞角の発生異常から冠静脈洞欠損が発生する。また上位静脈洞欠損には右上の部分的肺静脈還流異常

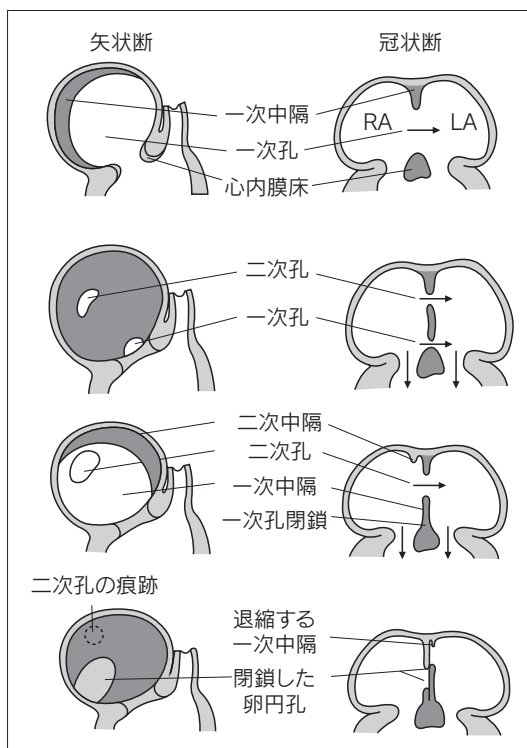


図4 心房中隔の発生
(文献1より改変)

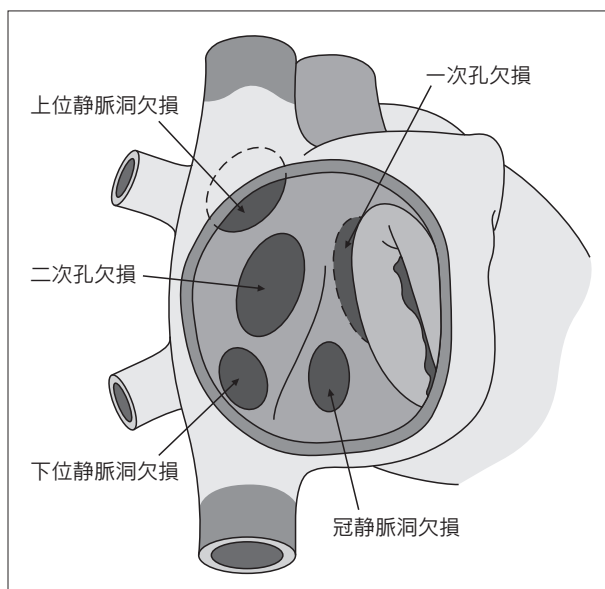


図3 心房中隔欠損のタイプ

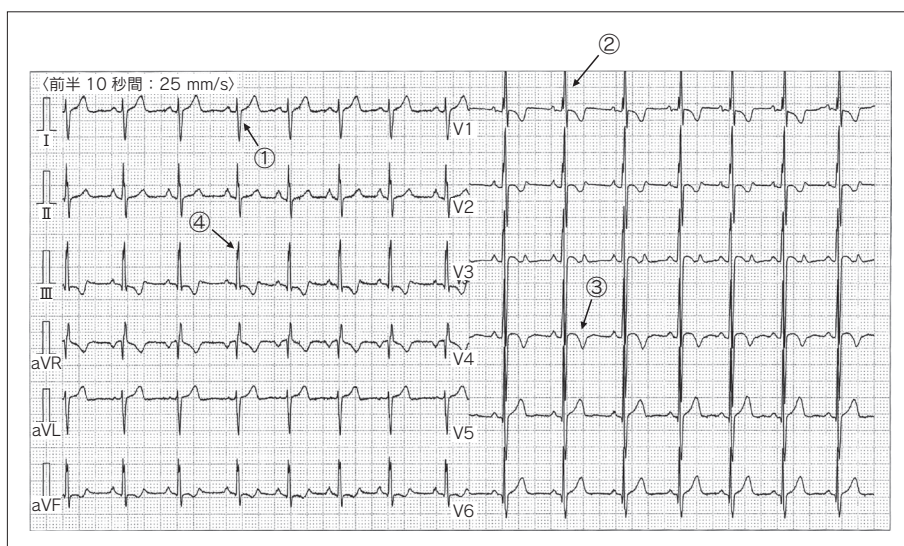


図5 二次孔欠損の典型的な心電図

- ① I 誘導が陰性であり、右軸偏位である。
- ②不完全右脚ブロック
- ③孤立性陰性 T 波
- ④ crochetage パターン

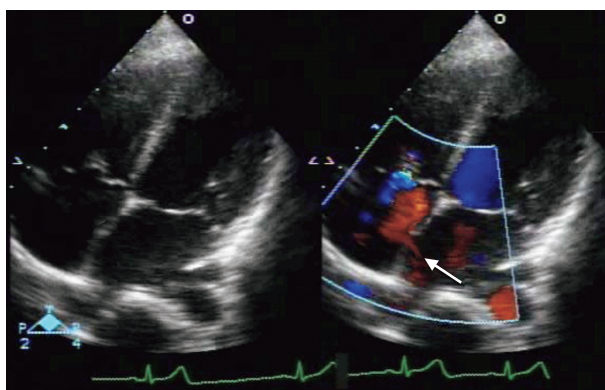


図6 心エコー

心房中隔での軽度の短絡（矢印）を認めるが、右心系の拡大は認めない。

を合併することが多く、下位静脈洞欠損には右下の部分の肺静脈還流異常を合併することがある。

ASD は小児期にはほとんどの症例で無症状である。欠損孔が小さければ、生涯無症状の例もあるが、欠損孔が大きくても20～30歳代までは症状のないことが多い。その後、労作時息切れ、易疲労感などの心不全症状が出現する。

心雑音は相対的肺動脈弁狭窄の雑音として胸骨左縁第2肋間に収縮期駆出性雑音を聴取し、2音の固定性分裂を認め、短絡量が多いと相対的三尖弁狭窄の雑音

として胸骨左縁下部で拡張期ランブルを聴取する。胸部X線写真では左第2弓突出、右室肥大の所見を認める。

心電図では短絡量が多い症例では右房負荷に伴う高いP波を認め、二次孔欠損では右軸偏位、一次孔欠損では左軸偏位を認める。また右室容量負荷の影響で不完全右脚ブロック（V1誘導でrsR'型）、II、III、aVFが二峰性もしくはR波上行脚のノッチ（crochetageパターン）を認めることがある。またV4、V3誘導で陰性T波（T波の不連続、孤立性陰性T

波)を認めるのも特徴である(図5)。

本例では心エコーで右心系の拡大は著明ではなく、短絡は少なく(図6)、また心音で2音亢進は認めず、心電図で右室肥大も認めないことから肺高血圧はないと判断される。症状からも心不全は認められないため、肺高血圧、心不全に対する治療は必要ない。このような場合には経過観察を行うことが一般的である。したがって答えはc.経過観察である。将来的に何らかの症状が出現、もしくは本人が希望すれば、e. Amplatzer 閉鎖栓の閉鎖も行われる。

問2 正解 e

解説 体血流量が少ないため、成人期に達すると、労作時息切れ、易疲労感などの左心不全症状が出現することがある。また心房容量負荷に伴い心房細動、心

房粗動の合併が増加する。無治療例では奇異性塞栓による脳梗塞のリスクがあるが、肺高血圧や三尖弁閉鎖不全を伴うとさらに奇異性塞栓の可能性が高まる。肺高血圧を合併すると右左短絡を合併し、チアノーゼも出現するようになる。しかし細菌性心内膜炎を合併することは稀と言われている。

●文献

- 1) Hara H, Virmani R, Ladich E et al: Patent Foramen Ovale: Current Pathology, Pathophysiology, and Clinical Status. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1768-1776

【解説】 埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科

住友直方]

専門医トレーニング問題Ⅱ

75歳男性。3年前から労作時息切れがあり、2年前に慢性心房細動に対するアブレーション治療が成功するも、息切れとふらつき症状が増悪するため受診。

既往歴：20年前から高血圧を認め内服治療中。10年前に手根管症候群・脊柱管狭窄症の手術

家族歴：特記事項なし

血液検査：TP 7.9 g/dL, Alb 4.0 g/dL, BNP 220 pg/mL, M 蛋白を認めない

尿検査：Bence Jones 蛋白を認めない

12誘導心電図（図1）、心エコー（図2）を示す。心エコー検査では全周性左室肥厚を認めるが左室駆出率は58%と保たれている。冠動脈CTでは冠動脈狭窄を認めない。心臓MRIでは左室内膜側に全周性のガドリニウム（Gd）遅延造影を認める。テクネシウムピロリン酸（Tc-PYP）心筋シンチグラムでは心筋全体に肋骨より強い集積を認める。

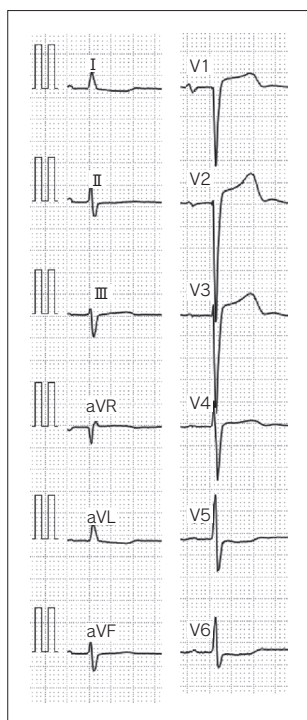


図1

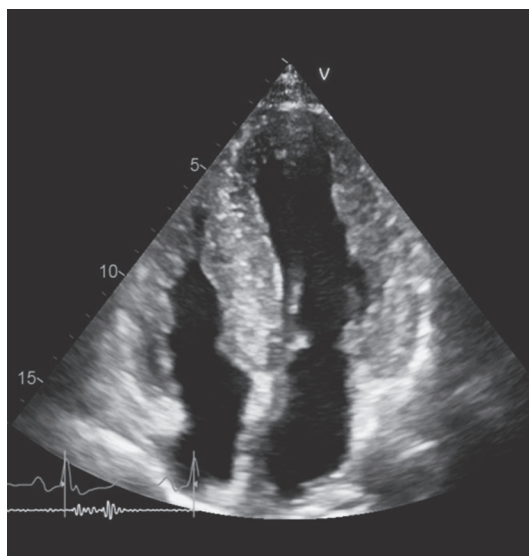


図2

問1 考える疾患はどれか。1つ選べ。

- a. アミロイドーシス
 - b. 肥大型心筋症
 - c. ファブリー病
 - d. 高血圧性心疾患
 - e. サルコイドーシス
-

問2 治療を行う際に必要な確定診断のための検査はどれか。2つ選べ。

- a. 冠動脈造影
 - b. ^{18}F -FDG PET
 - c. ガリウムシンチグラム
 - d. 心筋生検（免疫組織化学染色）
 - e. 遺伝子検査
-

問題Ⅱ 解答と解説

左室肥大を伴う慢性心不全に対しての診断に関する問題である。本症例は、高血圧の治療歴、びまん性の左室肥大から高血圧性心疾患として治療されていたが、心電図では、肢誘導低電位と前胸部誘導でQSパターンを認め、心エコーではびまん性左室肥大に加えて心房中隔の肥厚、右室肥大を認め、またMRIによる遅延Gd造影像が心内膜側で陽性、M蛋白を認めずTc-PYP心筋シンチグラム陽性所見からトランスサイレチン(TTR)型心アミロイドーシス(amyloid transthyretin: ATTR)が疑われる症例である。

問1 正解 a

解説 いずれも左室肥大をきたしうる疾患である。

- 病歴、各種検査所見からアミロイドーシスに矛盾しない。
- 肥大型心筋症では、心電図では高電位のことが多く、異常Q・陰性Tがみられることがある。MRIでは左室壁の肥厚部および、心室中隔と右室自由壁との接合部にGa遅延造影を認めることが特徴的である。本症例では心電図で低電位を認め、Tc-PYPシンチグラムが陽性であることも合わない。
- ファブリー病の15%にPQ時間の短縮を認め、MRIでは心基部の後側壁にGd遅延造影像を認めることが特徴的である。
- 高血圧の既往があるが左室肥大があるにもかかわらず、低電位を認めること、Tc-PYPシンチグラムが陽性であることが合わない。
- サルコイドーシスは炎症細胞浸潤と間質浮腫・線維化に先行して心肥大を認めることがある。また病理学的なサルコイドーシスの分布に一致してMRIでは心外膜側あるいは全層性にGa遅延造影が局在することが多い。

問2 正解 d, e

解説 心アミロイドーシスを診断するには、組織からコンゴレッド染色等によりアミロイド沈着を証明すること、免疫組織学的染色にてAL(amyloid light-chain)またはATTRのタイピングを行い、ATTRであればTTR遺伝子解析にて野生型ATTRアミロイドーシス(ATTRwt)と遺伝性ATTRアミロイドーシス(ATTRv)を鑑別することが重要である。

- 冠動脈CTにて虚血を示唆する所見を認めないため冠動脈造影は診断に寄与しない。
- c. ^{18}F -FDG PET, ガリウムシンチグラムは心サルコイドーシスに有用な検査である。
- d. 心筋等の生検組織からアミロイド沈着の証明と免疫組織化学染色によるアミロイドのタイピングは診断に必須である。
- e. 家族歴がなくてもATTRwtとATTRvの鑑別のためにTTR遺伝子解析は必須である。

●心アミロイドーシスの診断と治療

アミロイドーシスは、折りたたみ異常を起こした前駆蛋白質が、特有の β シート構造に富むアミロイド線維を形成し、全身の様々な臓器に沈着することで機能障害を起こす疾患の総称である。心臓の間質にアミロイド線維が沈着し、形態的かつ機能的な異常をきたす病態を心アミロイドーシスと呼ぶ。心肥大、拡張障害主体の病態を呈するとともに、収縮障害、房室伝導障害、心房細動、致死性不整脈などを引き起こす。

心アミロイドーシスをきたす主要な病型は、ALアミロイドーシスとATTRアミロイドーシスに大別される。

ALアミロイドーシスは異常形質細胞により産生されたモノクローナルな免疫グロブリン(M蛋白)の軽鎖(L鎖)がアミロイドとなり心臓に蓄積する。多発性骨髄腫の類縁疾患であり、多発性骨髄腫は骨髄中の形質細胞比率が10%以上かつ血清M蛋白が3g/dL以上または尿中M蛋白500mg/24時間以上で定義され、高カルシウム血症、腎障害、貧血および骨病変)のいずれか1つ以上を有する場合に症候性骨髄腫と診断される。この基準を満たさない場合にはMonoclonal Gammopathy of Undetermined Significance(MGUS)と判断されるため、MGUSを背景としたALアミロイドーシス、すなわち原発性ALアミロイドーシスの診断となる。ALアミロイドーシス診断のためには、血清遊離軽鎖(Free light chain: FLC)、血清蛋白電気泳動、血清・尿蛋白免疫固定法にてM蛋白を同定することが重要である。これらの検査によりM蛋白が検出されると、骨髄検査により形質細胞の比率により多発性骨髄腫との鑑別を行う(図3)¹⁾。

肝臓から産生されるトランスサイレチン由来のアミロイド線維が沈着する心アミロイドーシスとして遺伝子変異がないATTRwtと遺伝子変異があるATTRvに分類される。トランスサイレチンは四量体を形成す

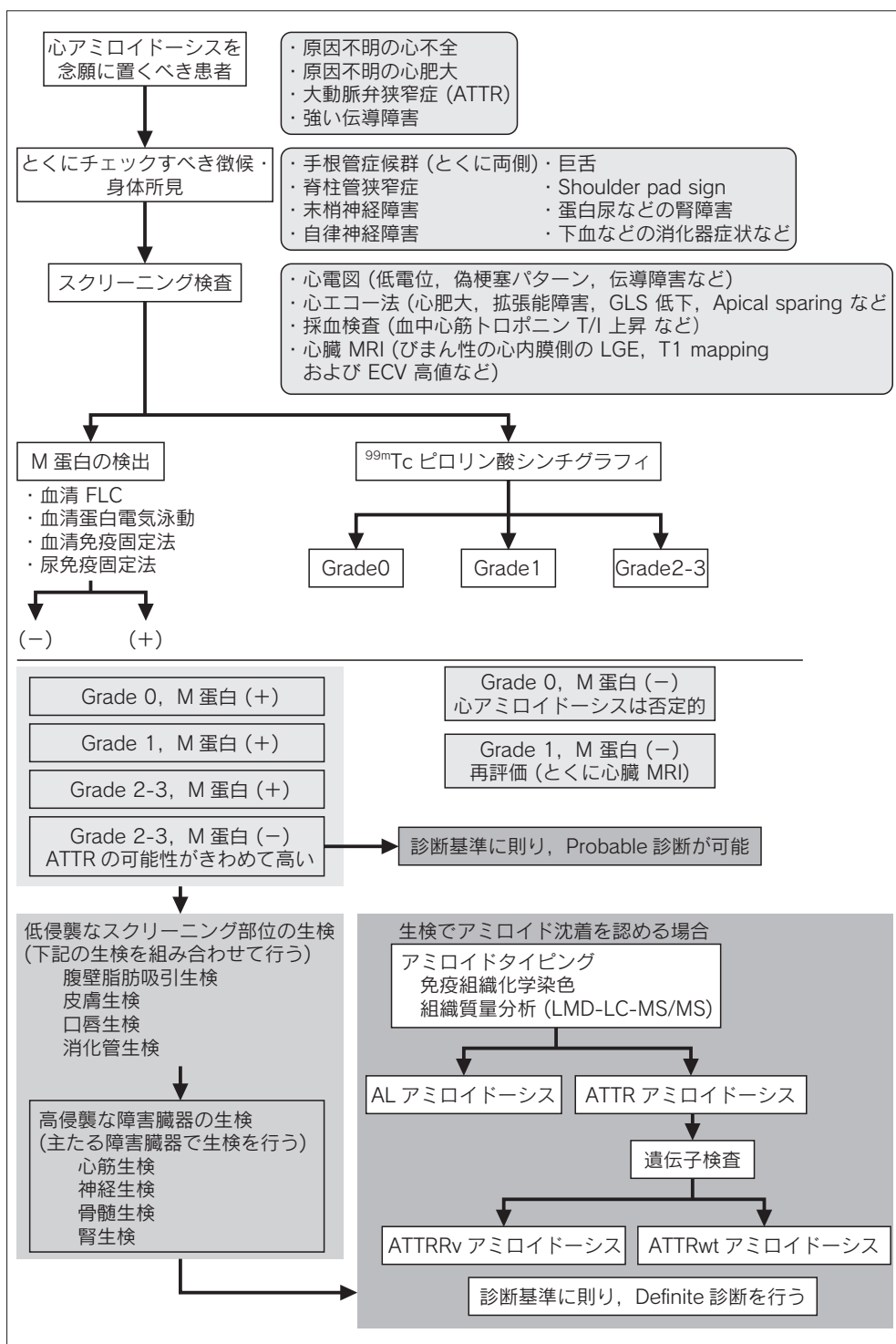


図 3 心アミロイドーシス診療のアルゴリズム

(文献 1 より引用)

ることで血中に安定して存在するが、加齢により機序は不明であるが四量体が不安定となり解離して単量体を形成し、ミスフォールディングから重合しアミロイド線維の基質となる。このアミロイド線維は、心臓に加えて関節・靱帯にも沈着することから、本症例のように手根管症候群・脊柱管狭窄症の既往を聴取することが重要である。

Tc-PYP 心筋シンチグラムは、ATTR 心アミロイドーシスの検出に有効であることが知られている（表1）。本症例のようにM蛋白を認めずALアミロイドーシスを除外した場合、Tc-PYP 心筋シンチグラムのATTRの診断特異度と陽性的中率は100%と報告されている。

確定診断には、組織生検でアミロイドの沈着とトランスサイレチンの前駆蛋白の存在を免疫染色で証明することが本邦では必須である。しかし心筋生検は侵襲度の高い検査であるため、心エコーやMRIにて心アミロイドーシスを示唆する所見があり、他の組織においてアミロイドの沈着が証明されれば心アミロイドーシスと診断することは許容されている。ALアミロイドーシスやATTRvでは腹壁皮下組織や胃・十二指腸におけるアミロイドーシスの検出率は70-80%以上であるのに対して、ATTRwtはそれぞれ15%、38%と検出率が低いことから、1つの部位からの生検が陰性の場合には他部位からの生検することが必要である。アミロイド沈着が検出された場合、免疫組織学的染色にて、アミロイド前駆蛋白をタイピングする。心アミロイドーシスでは、TTR、遊離軽鎖（ κ 鎖、 λ 鎖）の抗体を用いた検出が重要となる。さらにATTRwtとATTRvアミロイドーシスとの鑑別にはTTR遺伝子

表1 Tc-PYP シンチグラムによる評価法

Grade 0	心臓への集積なし
Grade 1	肋骨よりも弱い心臓への軽度集積
Grade 2	肋骨と同等の心臓への中等度集積
Grade 3	肋骨よりも強い心臓への高度集積
Grade 2 と Grade 3 を陽性と判定する	

(Dorbala S et al: J Nucl Cardiol 2019; 26: 2065-2123より改変)

検査（保険適用）が必須である。

いずれの心アミロイドーシスも左室拡張不全にともなう体液貯留に対する利尿薬による対症療法を行う。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬や交感神経系抑制薬である β ブロッカーは心アミロイドーシスの予後を改善させないばかりか、低心拍出・徐脈を助長し副次作用を生じさせるリスクがある。

アミロイド沈着をふせぐ治療として、ALアミロイドーシスでは、アミロイドの元となる遊離軽鎖を低下させる化学療法が主である。一方、ATTRwの治療に関しては、TTRの四量体構造が単量体に解離することを防ぐタファミジスが広く使用されている。ATTRvはタファミジスに加えて、肝移植、核酸治療薬（siRNA製剤）による治療が行われている。

●文献

- 1) 日本循環器学会2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン

[解説 徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学

八木秀介, 佐田政隆]