



# Familial Aggregation of Dilated Cardiomyopathy: Evaluation of Clinical Characteristics and Prognosis

本多, 由佳

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1995-10-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1964

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001964>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	ほん だ ゆ か 本 多 由 佳	（兵庫県）
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）	
学位記番号	博ろ第1471号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成7年10月11日	
学位論文題目	Familial Aggregation of Dilated Cardiomyopathy: Evaluation of Clinical Characteristics and Prognosis （特発性拡張型心筋症の家族内発症に関する検討：臨床所見及び予後の評価）	
審 査 委 員	主査 教授 横 山 光 宏 教授 岡 田 昌 義      教授 松 尾 雅 文	

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【序 文】

特発性拡張型心筋症は原因不明の心室の収縮、及び拡張不全を特徴とする心筋疾患であり、その関連因子として、心筋炎、飲酒過多、妊娠、高血圧、遺伝的素因等の関与が考えられている。本症には家族内発症を来す一群があることが知られているが、その臨床的特徴については未だ明らかでない。拡張型心筋症の家族調査を施行し、家族内発症例の発症頻度、発症様式、病態、予後について検討を行なった。

### 【方 法】

対象は当施設を受診した特発性拡張型心筋症（IDC）患者中、詳細な病歴を聴取でき、家族調査を施行し得たIDC117家系の発端者117例（男性90例、女性27例、平均年齢 $47 \pm 16$ 歳）と、その4親等内の同胞1237例である。

IDCの確定診断は、WHO/ISFC task forceの報告に基づき、心エコー検査、心臓カテーテル検査、心筋生検、剖検にてなされた。IDCの診断基準は、心エコー上、左室拡張期末期径が56mm以上、左室内径短縮率28%以下、もしくは左室造影上、左室駆出率45%以下とした。冠動脈疾患、弁膜症、肺性心、先天性心疾患、全身性疾患、拡張相肥大型心筋症例は除外した。

協力の得られた同胞に、まず心電図、心エコー図の非観血的検査を施行した。心筋疾患の疑われた同胞に対しては、さらに心臓カテーテル法、心筋生検を施行した。上記診断基準により、同胞に1人以上IDC 確診例を有する家系を家族性拡張型心筋症“確診家系”、IDC が疑われるが確定診断に至らない同胞を有する家系を“疑診家系”、また同胞に確診例、疑診例のいずれも有さない家系を、“非家族性拡張型心筋症家系”とし、各々の家系の発症頻度、発症様式につき検討した。次に、確診家系のIDC 症例（発端者、同胞）をF-IDC 群とし、非家族型IDC 家系中の発端者をNF-IDC 群として臨床諸指標及び予後につき対比検討した。臨床指標としては確定診断等の年齢、NYHA 心不全重症度（NYHA）、血圧（SBP、DBP）、心拍数（HR）、胸部レントゲン上の心胸郭比（CTR）、

Holter 心電図上のLown分類, 心エコー指標 [左室拡張末期径 (LVDd), 左室収縮末期径 (LVDs), 左室内径短縮率 (%FS)], 血行動態指標 [肺動脈楔入圧 (PCWP), 心係数 (C.I.), 左室拡張末期圧 (LVEDP)] を用いた。予後は各群の5年生存率をKaplan Meier 法にて求め, さらに死亡例につき死因 (心不全死, 突然死, 非心臓死) を調査した。またF-IDC 群をさらに生存, 死亡群に分け臨床指標を比較した。

統計学的処理上の有意差検定は, Student's t-test  $\chi^2$  検定を用い, 各々  $P > 0.05$  を有意水準とした。

## 【結 果】

### 1. IDC の家族内発症頻度, 発症様式:

IDC117家系中, 発端者の同胞においてIDC と確診されたのは10家系 (9%) で, 10家系中のIDC 確診例は24例 (F-IDC 群: 発端者10例, 同胞14例) であった。疑診家系は, 19家系 (16%) であった。従って, 家族性IDC 確診, 疑診の両家系あわせて29家系 (25%), 非家族性IDC 家系は88家系 (75%) を認めた。

家族内発症が確診された家系における家族内発症様式は3~4世代にわたり検討した結果, 6家系では, 常染色体優性遺伝が, また4家系では, 常染色体劣性遺伝もしくは, 浸透率の不完全な常染色体優性遺伝が疑われた。

### 2. F-IDC 群, NF-IDC 群の臨床諸指標の比較:

F-IDC 群はNF-IDC 群に比し確定診断時の平均年齢が有意に若く ( $38 \pm 18$  vs  $50 \pm 14$  歳,  $p < 0.05$ ), NYHA心機能分類上軽症例が多い傾向にあった。しかし性差及びBP, HR, CTR, Holter 心電図のLown分類, 心エコー指標, 血行動態指標に差は認めなかった。

### 3. F-IDC 群, NF-IDC 群の予後, 死因の比較:

F-IDC 群は平均観察期間1678日間で, 11例 (45.8%) が死亡し, NF-IDC 群は1673日間で34例 (38.6%) が死亡した。F-IDC 群とNF-IDC 群間の5年生存率は, 各々48%, 64%で有意差は認めなかったが, NYHAⅢ度, Ⅳ度例のみでの検討では, F-IDC 群はNF-IDC 群に比し1年及び5年生存率は有意に不良であった (1年生存率56% vs 88%,  $p < 0.05$ , 5年生存率14% vs 53%,  $p < 0.05$ )。

更に, 死因につき検討したところ, F-IDC 群では突然死が多数を占めていたのに比し, NF-IDC 群では心不全死が高頻度であった (心不全死; 45% vs 71%,  $p < 0.05$ , 突然死; 55% vs 21%,  $p < 0.05$ )。

### 4. F-IDC 群中の生存率, 死亡率の比較:

F-IDC の生存群と死亡群間の検討では, 死亡群はPCWP, LVEDP は有意に高値で, C.I.は低値, %FSは低値傾向であった。即ち, 死亡群は診断時の心機能指標が, 生存率に比し不良であった。その他の指標には差は認めなかった。

## 【考 案】

肥大型心筋症 (HCM) に比し, IDC の家族内発症は稀とされていたが, 近年IDC の家族内発症の報告が相次ぎ, 必ずしも少なくないものと思われる。しかし, その発症頻度は2~30%と諸家により異なる。今回の検討の結果, IDC117例中29家系 (25%) において家族内発症が疑われ, 確診家系は10家系 (9%), 疑診家系は19家系 (16%) であった。Michel等は, IDC 59例中12家系 (20%) において家族内集積を認めたとしている。しかし, 家族内発症が40~70%と高頻度で常染色体優性遺

伝が多いHCM に比べ、家族性IDC は浸透率が低く不完全で、疾患自身が多様性に富み、単一な遺伝子素因の異常によるものかは不明である。さらに予後不良であるため、一家系内に複数の患者が同時に生存していることが少なく、また未調査の家族員にIDC が存在している可能性が否定できない点を考慮すれば、諸家による頻度の違いは、方法論上の違いのみならず、IDC の疾患特有の性質に起因しているものと考えられた。

家族性拡張型心筋症の臨床的特徴についての検討では、F-IDC 群は平均年齢が低値であり、NYHA 軽症例が多数をしめる傾向にあった。この結果は、F-IDC 群にはfamily study により発見された同胞が含まれている事により生じた可能性がある。しかし、年齢が若く、自覚症状が軽症であっても、心機能指標はNF-IDC 群と差を認めない点に注目したい。即ち、F-IDC 群は若年発症例が多く、心機能低下の程度に比し自覚症状が軽症のため、日常生活が制限されておらず医療施設の受診が遅れやすい事が示唆される。

F-IDC の予後については、一般に急速に進展悪化するとされており、心移植の対象とされている。足立等は、F-IDC 群の5例のうち3例(60%)が1年以内に死亡したと報告している。しかし、予後についての報告は少ない。今回、Kaplan Meier 法を用いて予後を比較検討したところ、F-IDC 群、NF-IDC 群の5年生存率に差は認めなかった。一方、診断時NYHA III度群とIV度群のみの検討では、F-IDC 群はNF-IDC 群に比し有意に5年生存率が不良であった。また死因に関しては、F-IDC 群は死亡例中突然死が55%と多数を占めた。Mac Lennan は若年発症し多数の突然死を認めた家系を報告しており、また山口等もF-IDC 群家系において家族調査された近親以外に若年の突然死が多い事を報告している。今回の著者等の検討により、F-IDC 群において若年の突然死が多い事が証明され、また自覚症状が出現後に治療を受けた症例はNF-IDC 群に比べ急速な経過をたどり、予後不良である事が明らかとなった。従って、この結果よりもF-IDC 群では早期発見、早期治療が重要であると言える。

家族性心筋症を引き起こす発症機序としては、主として2つ考えられている。第一に、心筋障害そのものが遺伝子学的に決定されている場合、即ち、細胞膜情報伝達系、ミトコンドリア、心筋収縮蛋白等の異常が遺伝的に決定されている場合と、第二に何らかの外的環境因子に対する反応性の障害、即ち免疫応答系等の異常が遺伝的に決定されている場合である。第一にメカニズムに関しては、近年HCM において遺伝子解析が進み、 $\beta$ cardiacmyosin heavy chain, troponin T,  $\alpha$ -tropomyosin などのgenes の突然変異が発見された。IDC では、fatal type cardiac myosin expression の報告がなされている。一方、ミトコンドリアの構造やDNA の異常についての報告も認められる。第二のメカニズムに関しては、近年IDC へのvirus 性心筋炎の関与、IDC における免疫応答系の異常に関する報告も散見されるようになった。しかし、IDC は多様性を有する疾患の為、その機序は未だ明らかでない。今後さらなる機序解明がその病態把握と適切な治療にとって重要であると思われる。

以上より、家族性拡張型心筋症の発症機序については未だ不明であるが、本研究から、家族調査に基づく家族性拡張型心筋症の早期発見及び治療が、その予後改善に重要であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

特発性拡張型心筋症(IDC)は原因不明の心室の収縮おとび拡張不全を特徴とする心筋疾患であり、その関連因子として、心筋炎、飲酒過多、妊娠、高血圧、遺伝的素因等の関与が考えられている。本症には家族内発症を来す一群があることが知られているが、その臨床的特徴については未だ明らかで

ない。拡張型心筋症の家族調査を施行し、家族内発症例の発症頻度、発症様式、病態、予後について検討を行った。

対象は特発性拡張型心筋症患者中、詳細な病歴を聴取でき、家族調査を施行し得た117家系の発端者117例（男性90例、女性27例、平均年齢 $47 \pm 16$ 歳）と、その4親等内の同胞1237例である。IDCの確定診断は、WHO/ISFC task forceの報告に基づき、心エコー検査、心臓カテーテル検査、心筋生検、剖検にてなされた。

その結果、IDC117家系中、発端者の同胞においてIDCの確定10家系（9%）、疑診19家系（16%）の家族性IDC家系あわせて29家系（25%）非家族性IDC家系は88家系（75%）を認めた。家族内発症が確定された家系における家族内発症様式は3～4世代にわたり検討した結果、6家系では常染色体優性遺伝が、また4家系では常染色体劣性遺伝もしくは、浸透率の不完全な常染色体優性遺伝が疑われた。

家族性確定家系のIDC（F-IDC群）は非家族性のIDC（NF-IDC群）に比し確定診断時の平均年齢が有意に若く（ $38 \pm 18$  vs  $50 \pm 14$ 歳,  $p < 0.05$ ）、NYHA心機能分類上軽症例が多い傾向にあった。しかし性差及び血圧、心拍数、胸部X線写真上の心胸廓比、Holter心電図のLown分類、心エコー指標、血行動態指標に差は認めなかった。F-IDC群は平均観察期間1678日間で11例（45.8%）が死亡し、NF-IDC群は1673日間で34例（38.6%）が死亡した。F-IDC群とNF-IDC群間の5年生存率は、各々48%、64%で有意差は認めなかったが、NYHAⅢ度、Ⅳ度例のみでの検討ではF-IDC群はNF-IDC群に比し1年および5年生存率は有意に不良であった（1年生存率56% vs 88%,  $p < 0.05$ , 5年生存率14% vs 53%,  $p < 0.05$ ）。更に、死因につき検討したところ、F-IDC群では突然死が多数を占めていたのに比し、NF-IDC群では心不全死が高頻度であった（心不全死；45% vs 71%,  $p < 0.05$ , 突然死；55% vs 21%,  $p < 0.05$ ）。

F-IDCの生存群と死亡群間の検討では、死亡群は肺動脈楔入圧と左室拡張末期圧は有意に高値で、心係数は低値、左室内径短縮率は低値傾向であった。即ち、死亡群は診断時の心機能指標が、生存率に比し不良であったが、他の指標には差は認めなかった。

IDCの家族内発症の報告によれば、その発症頻度は2～30%と諸家により異なる。今回の検討の結果、IDCの25%において家族内発症が疑われ、確定家系は9%であった。F-IDCの予後については一般に急速に進展悪化するとされており、心移植の対象とされている。

今回の著者等の検討により、F-IDC群において若年の突然死が多い事が証明され、また自覚症状が出現後に治療を受けた症例はNF-IDC群に比べて急速な経過をたどり、予後不良である事が明らかとなった。従って、この結果よりF-IDC群では早期発見、早期治療が重要であると言える。

家族性心筋症を引き起こす発症機序としては、主として2つ考えられている。第一に、心筋障害そのものが遺伝学的に決定されている場合、即ち、細胞膜情報伝達系、ミトコンドリア、心筋収縮蛋白等の異常が遺伝的に決定されている場合と、第二にウイルス性心筋炎などの外的環境因子に対する反応性の障害、即ち免疫応答系等の異常が遺伝的に決定されている場合である。しかし、発症機序については今後さらなる解明が待たれる。

本研究は、特発性拡張型心筋症の家族調査を行い臨床像の特徴について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった家族性拡張型心筋症の発症様式と病態および予後について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

よって本研究者は、博士（医学）学位を得る資格があると認める。