

心筋症の診かた，考えかた

末永祐哉 編集

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学

はじめに

心筋症は、その病態・原因・治療方針のいずれにおいても多様性に富んだ疾患群であり、循環器診療における重要なテーマのひとつです。とくに近年では、心サルコイドーシスや心アミロイドーシス、ファブリー病など、疾患特異的治療の有効性が示される病態も増えてきており、単なる心機能評価だけでなく「何の心筋症か」を見極める診断力がますます求められています。

しかしながら、診断基準や鑑別の進め方が複雑なことも多く、初学者にとっては敷居が高いと感じられる分野でもあります。本書では、心筋症診療の最前線で実際に数多くの症例を経験し、診断・治療を行っている国内の専門家の先生方にご執筆をお願いし、実臨床の現場で「どう疑い、どう検査を進め、どう診断し、どう治療するか」をコンパクトに整理しました。

頻度の高い肥大型心筋症や拡張型心筋症だけでなく、遭遇頻度は少なくとも診断がつけば治療方針が大きく変わるような重要疾患についても、必要な検査や診断のコツを含めて解説しています。また、心筋症の診断に不可欠な心臓 MRI に関しては、実際の症例画像を多数掲載し、画像所見をもとに診断から治療方針へつなげる過程を初学者でも理解できるよう配慮しています。

本書が、研修医や若手循環器内科医の皆さんが少しでも心筋症に対する理解を深め、忙しい日常診療のなかで心筋症患者を適切に診断し、必要な治療を患者さんに届けられる手助けとなることを願っています。

2026 年 7 月

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学
末 永 祐 哉

02 心筋症を理解するために 必要な遺伝学的知識

はじめに

次世代シーケンサーの登場以後、希少疾患における遺伝学的検査が飛躍的に発展し循環器疾患においてもその知見が活用されるようになった。これまで“特発性”心筋症と呼称されていた心筋症において遺伝学的検査とそれに続く研究により、心臓を構成する様々なタンパク質をコードする遺伝子におけるバリエーションがその病態生理を説明しうることが明らかになってきた。来るべき心筋症遺伝学的検査の保険収載を見据えて、本項ではその基礎的な知識と近年の知見をまとめる。

用語の整理

多くの循環器医にとって遺伝学とそれに関連した用語は馴染みが薄いことが想定されるため、その概要を説明することから始める。生体内では DNA が転写、翻訳されることでタンパク質が生成され生体機能が構成されている。DNA はアデニン (A)、チミン (T)、グアニン (G)、シトシン (C) の 4 種類の塩基が A と T、G と C の対となり、30 億塩基対が連なって構成され、この DNA 配列上で特定のタンパク質をコードしている領域を遺伝子と呼称している。例えば人体の中で最も大きいタンパク質でサルコメアの重要な構成要素であるタンパク質タイチンをコードしている 2 番染色体上の領域を *TTN* 遺伝子と呼ぶ。そして DNA 塩基配列に生じた違いのことを一般にバリエーションと定義している。バリエーションは疾患だけでなく個体の多様性そのものも反映しており、疾患に関与すると考えられる (病的バリエーション)、そうでないもの、病的意義不明 (VUS) に位置する 3 者に大別される。疾患における遺伝学的検査は、疾患に関わると考えられる遺伝子上の病的バリエーションの有無を探す作業に該当する。

遺伝学的検査の方法

遺伝性疾患は先天的に備わった遺伝的要因により発症すると考えられるため、解析対象は生まれながらに保有している生殖細胞系列バリエーションである。生殖細胞バリエーションは受精卵で既に、親から受け継いだもしくは突然変異として存在しているため全身の細胞どれをとっても同じ DNA 配列として存在している。そのため、心臓に関わる遺伝子のバリエーションも、全身のあらゆる細胞からでも DNA を抽出することで解析が可能で、サンプル採取の侵襲性と DNA 回収の効率性から血液 (厳密には白血球) が最も広く使用されている。解析手法は多岐にわたるものの、断片化された DNA をキャピラリー電気泳動し 1 塩基ずつ解読する

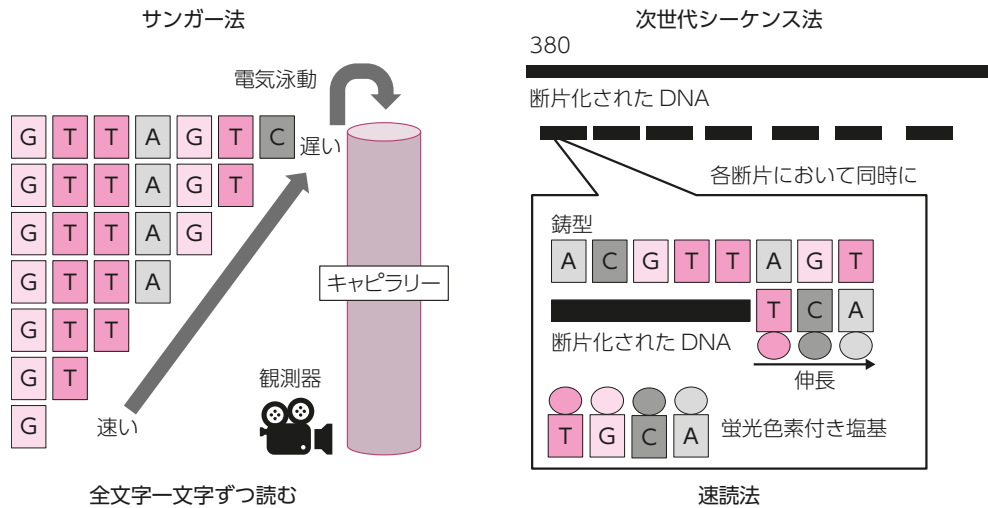


図1 サンガー法と次世代シーケンス法の概念図

サンガー法はヒトゲノムプロジェクトに大きく貢献したが、現代では次世代シーケンス法 (NGS) の広い領域、複数のサンプルを同時に解析することができる効率性に軍配が上がり、広く使用され NGS がゲノム研究の主役といっても過言ではない (図1)。ただ、サンガー法は誤差も少なく NGS 解析で検出したバリエーションの妥当性の確認に現在でも頻繁に使用されている。これらの手法によって同定されたバリエーションは上述の通り疾患への関与の程度が様々であり、米国臨床遺伝学会¹⁾の提示するガイドラインに沿ってスコアリングされ、一般には Pathogenic もしくは Likely pathogenic に該当するバリエーションが病的バリエーションとして取り扱われる。なお、心筋症の合併も知られる Duchenne 型 /Becker 型筋ジストロフィーは X 染色体上の *DMD* 遺伝子のバリエーションによって発症するが、数千から数万塩基の欠失 / 重複が多く、これらは NGS (特にショートリードシーケンサー) では原理上解析が困難でありこれらの疾患が強く疑われる場合には MLPA 法が適切な方法であり既に保険適用されている。

心筋症の遺伝学的背景

肥大型心筋症 (HCM) はサルコメアに関連した遺伝子、不整脈原性心筋症 (ACM) は細胞接着に関連した遺伝子、拡張型心筋症 (DCM) はこれら二つに加えた多くの遺伝子の病的バリエーションが病因病態に関与していることが報告されている (図2)。各遺伝子において心筋症との関連についてのエビデンスが蓄積しているかは ClinGen のデータベース (<https://clinicalgenome.org/>) を参照するのが役立つ。このデータベースによると心筋症に関連した遺伝子はこれまでに 200 以上報告されているがその中でもエビデンスが確立されている遺伝子数は DCM で 16 個、HCM で 17 個、ACM で 4 個となっており頭に入れておきたい重要な遺伝子である。そのほか、各疾患の遺伝的素因の詳細については本書の別項に譲る。一方、DCM において病的バリエーション陰性例の 20~30% にも家族歴があるこ

05 心アミロイドーシス (ATTR)

はじめに

心アミロイドーシスはアミロイドという異常蛋白が心臓に沈着することで機能障害を引き起こす疾患である。比較的稀な疾患と考えられており、診断時には進行例であることが少なくはなかった。しかし近年は画像検査の発展によって診断される症例が以前より劇的に増加している。治療薬も開発されており、より早期診断・早期治療が重要視されている。

病態生理と分類

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アミロイド線維を形成し、全身のさまざま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。そのうち、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。免疫グロブリン L 鎖が沈着したものが AL アミロイドーシス、トランスサイレチン (TTR) が沈着したものが ATTR アミロイドーシスである。ATTR アミロイドーシスについてはさらに、遺伝性変異に基づく TTR のアミノ酸変異のために四量体の形成能が低下することによる遺伝性 TTR (ATTRv) アミロイドーシスと遺伝性変異を伴わない野生型 TTR (ATTRwt) アミロイドーシスに分類される。

疫学および予後

ATTR アミロイドーシスにおいて、かつては希少疾患と考えられていたが、特に ATTRwt アミロイドーシスについては近年では当初の想定以上の有病率であることが示唆されている。ATTRv アミロイドーシスは地域性が確認されており、長野県と熊本県に大きな患者集積地が存在する。厚生労働省「アミロイドーシスに関する調査研究班」による疫学調査の結果では、国内の推定患者数は約 830 人と報告されているが¹⁾、実際の患者数はさらに多いと考えられている。ATTRwt アミロイドーシスは男性の方が女性より多く、加齢により発症リスクが高くなることが知られているが、本邦における 80 歳以上の剖検症例のうち 12% に野生型 TTR の沈着が報告された²⁾。

ATTR 心アミロイドーシス (ATTR-CA) の予後については AL 心アミロイドーシス (AL-CA) よりも良好とされているが、ATTRwt 心アミロイドーシス (ATTRwt-CA) の確定診断後の予後は 3 年半程度と報告されている³⁾。しかし、近年においては画像診断を中心とした probable 診断と治療薬の開発が進んだため、早期診断・早期治療を行うことにより長期予後が見込めるようになった。

どのような症例で疑うか？

アミロイドーシスは間質にアミロイドが沈着することで心肥大を呈することが一般的である。特に心肥大の割に 12 誘導心電図で低電位を示すことが多く、NT-proBNP や心筋トロポニンなどのバイオマーカーも他の心筋症と比べて上昇しやすい特徴がある。心肥大がなくても左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）を対象に心筋生検を施行したところ約 14% にアミロイド沈着が確認されたと報告されており⁴⁾、肥大心や HFpEF においては、一度は心アミロイドーシスを疑うことが重要である。

その他に心アミロイドーシスでは心房細動を含めた徐脈性不整脈、大動脈弁狭窄症などの心疾患を合併しやすいことも知られている^{5, 6)}。特に大動脈弁狭窄症と心アミロイドーシスいずれも心肥大を呈するため早期の鑑別は困難であるが、大動脈弁への介入後にも心不全症状が残存する場合においては心アミロイドーシスの除外が必要だろう。

診断に必要な検査とその所見

● 身体所見

ATTRwt-CA において、手根管症候群を合併することが多く、手根管症候群患者の 5% に ATTRwt-CA の合併が確認されている⁷⁾。そのため、心アミロイドーシスを疑った際には手根管症候群を示唆する手指のしびれなどの自覚症状の有無を聴取し、Phalen 徴候や Tinel 徴候などの所見を確認する。

- Phalen 徴候：手関節の掌屈により正中神経領域のしびれが誘発される所見。
- Tinel 徴候：手関節部の正中神経の叩打により、同領域のしびれや放散痛が誘発される所見。

● 血液・尿検査

NT-proBNP と心筋トロポニンは心アミロイドーシスにおいて診断ならびに予後に有用である⁸⁾。これらのバイオマーカーは心不全の程度や腎機能障害をはじめとした併存疾患によっても変動するが、心アミロイドーシス評価として確認するのが望ましい。

また、AL-CA では M 蛋白が検出されるため、ATTR-CA が疑われる場合でも血清遊離軽鎖（フリーライトチェーン、FLC）と血清・尿免疫電気泳動を確認する。

● 12 誘導心電図・ホルター心電図

心アミロイドーシスにおける心電図所見として、低電位、偽梗塞パターン、伝導障害、心房細動などが有名である。肥大心においては左室高電位の所見となるのが通常であるため、低電位は心アミロイドーシスに特徴的な所見であるが、疾病進行と関連するため病初期では見られないこともある⁹⁾。心房細動に加えて PR 間隔の延長、QRS 幅の延長はペースメーカを要する高度徐脈のリスクであるため¹⁰⁾、必要に応じてホルター心電図を実施する。

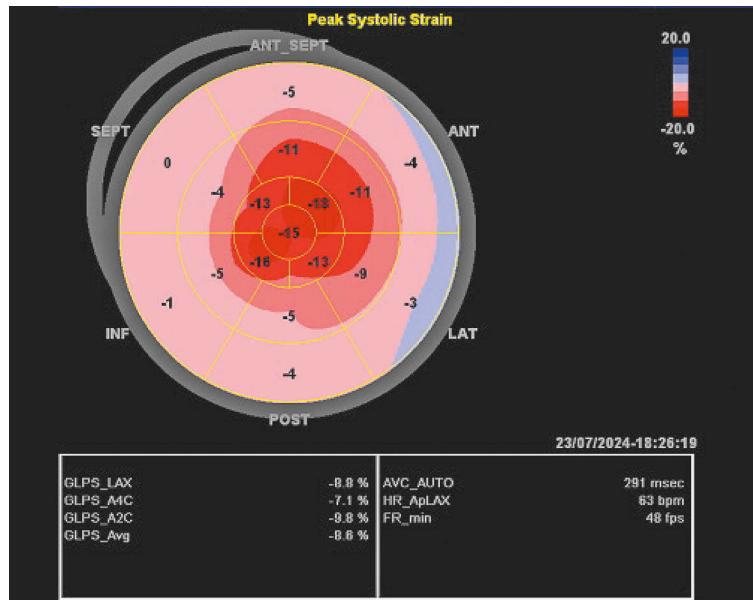


図1 スペックルトラッキングによる左室長軸方向ストレインの Bull's eye 表示

apical sparing pattern を認める。

●心エコー図

左室壁だけでなく右室壁や心房中隔、乳頭筋、弁の肥厚がみられることがある。Granular sparkling は心筋に不均一に顆粒状の高輝度エコーを認める所見であり、心アミロイドーシスに特徴的と考えられていたが、感度が低く、エコー機器によっても描出が異なるため近年ではその有用性が疑問視されている。一方でスペックルトラッキングエコーによる心筋ストレインが注目されている。原因は不明だがアミロイドーシスでは、病期が進行すると左室長軸方向のストレイン値は心室基部から低下していくことが知られており¹¹⁾、左室長軸方向ストレインの Bull's Eye 表示では視覚的に apical sparing（心基部の長軸方向ストレインが低下し、相対的に心尖部ではストレインが保たれている）を可視化できる 図1。

●心臓 MRI

心臓 MRI は他の肥大心との鑑別においても重要である。Cine MRI で心エコー図で評価が不十分であった心形態を確認し、造影可能であれば心筋遅延造影（LGE）を確認する。心アミロイドーシスにおいてはびまん性心内膜下遅延造影が特異的な所見である 図2。その他に、T1 mapping も診断と予後評価として有用である。心アミロイドーシスでは native T1、細胞外容積分画（ECV）とも極端な異常高値を示すことが多い¹²⁾。

●骨シンチグラフィ

ATTR-CA においてなぜ骨シンチグラフィで心集積するのかははっきりと解明されていないが、ATTR-CA の診断において極めて有効な検査である。一部の AL-CA も心筋に集

抗ミトコンドリア抗体関連心筋症

はじめに

抗ミトコンドリア抗体 (antimitochondrial antibody: AMA) は原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis: PBC) に特徴的な抗体として知られる。以前から PBC, 炎症性筋疾患, 心病変の合併や関連性を示す症例報告は散見されていたが, 2012 年に初めて前田らが AMA 関連筋炎についてまとめたものを報告した¹⁾。また, 多発性筋炎や皮膚筋炎に代表される特発性炎症性筋疾患は骨格筋症状だけではなく, 皮膚・関節・肺・心病変や悪性腫瘍併発など, 多彩な臨床症状を呈する不均一な病態であるという理解が進んだ。特に AMA 関連筋炎は心病変の合併率が高いことから, 近年注目を集めている²⁾。なお, AMA 関連心筋症や AMA 陽性筋炎など様々な呼称が見られる。臨床的に心筋炎の経過を辿る症例も存在するものの, 必ずしも組織学的に心筋炎を示す所見を伴うわけではないため, 本稿では AMA 関連心筋症と記載する。

疾患概念

標準化された疾患の定義や診断基準はないが, AMA 関連心筋症とは, AMA 陽性例のうち, 他に明らかな原因を説明できない心筋障害を呈する病態を指す。AMA 陽性であっても虚血性心疾患の除外やその他の二次性心筋症のスクリーニングが重要であることは言うまでもない。また, その臨床形態は多彩であり, 心病変のみを認める症例では心臓限局性サルコイドーシスとの鑑別が困難な場合もありうる^{3, 4)}。鑑別には組織学的評価を要するが, 心筋生検や筋生検には感度の限界もある。

疫学

AMA 関連筋炎は 30~70 歳, 男女比 1 : 1.5~6 と中年女性に多いとされるが, 心病変の合併自体は男性に多いという報告もある^{5, 6)}。心病変は炎症性筋疾患における主な死亡原因の 1 つである。AMA は炎症性筋疾患の 5~10% に検出され, AMA 関連筋炎では心病変の合併が非常に多く, 30~70% とされる。心病変を合併している場合, 初発症状の多くがそれによるものであり, 多くの症例で循環器科が初診科であったと報告されている⁷⁾。なお, PBC のうち心病変がみられるのは 4% と少ないが, その多くは心機能低下と不整脈であり, 半数以上は両方ともを合併していた⁸⁾。また, 拡張型心筋症を対象とした研究では 1.1% に AMA が陽性であり, いずれも呼吸不全を伴っていた⁹⁾。これらの報告からは, 拡張型心筋症や原因不明の心筋症と診断されている中に一定の割合で AMA 関連心筋症が存在している可能性を示唆している。