

心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)

JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies

合同研究班参加学会・研究班

日本循環器学会 日本心不全学会 日本心臓病学会 日本心エコー図学会
日本胸部外科学会 日本不整脈心電学会 日本小児循環器学会 日本心臓血管外科学会
日本心血管インターベンション治療学会 日本心臓リハビリテーション学会
厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」研究班
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」研究班

班長

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

北岡 裕章
高知大学医学部
老年病・循環器内科学

班員

磯部 光章
榊原記念病院

井手 友美
九州大学医学部
循環器内科

植田 初江
国立循環器病研究センター
病理部

小野 稔
東京大学大学院医学系研究科
心臓外科

加藤 誠也
福岡県済生会福岡総合病院
病理診断科

神谷 千津子
国立循環器病研究センター
周産期・婦人科

絹川 弘一郎
富山大学大学院医学薬学研究部
内科学第二

絹川 真太郎
北海道大学大学院医学研究院
循環病態内科学

木原 康樹
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
循環器内科学

久保 亨
高知大学医学部
老年病・循環器内科学

小垣 滋豊
大阪急性期・総合医療センター
小児科・新生児科

小室 一成
東京大学大学院医学系研究科
循環器内科学

坂田 泰史
大阪大学大学院医学系研究科
内科学講座 循環器内科学

澤 芳樹
大阪大学大学院医学系研究科
外科学講座 心臓血管外科学

清水 渉
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

近森 大志郎
東京医科大学
循環器内科

寺岡 邦彦
榊原記念クリニック
内科

萩原 誠久
東京女子医科大学
循環器内科

肥後 太基
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

福田 恵一
慶應義塾大学医学部
循環器内科

藤野 陽
金沢大学医薬保健研究域保健学系

前川 裕一郎
浜松医科大学
内科学第三講座

眞茅 みゆき
北里大学大学院看護学研究科
地域・看護システム学

牧田 茂
埼玉医科大学国際医療センター
心臓リハビリテーション科

松居 喜郎
北海道大学大学院医学研究院
循環器・呼吸器外科

松島 将士
九州大学病院
循環器内科

吉村 道博
東京慈恵会医科大学
内科学講座 循環器内科

渡辺 昌文
山形大学医学部
内科学第一(循環・呼吸・腎臓内科学)講座

協力員

<p>石田 洋子 日本医科大学武蔵小杉病院</p>	<p>今村 輝彦 東京大学医学部附属病院 重症心不全治療開発講座</p>	<p>川井 真 東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科</p>	<p>北川 知郎 広島大学大学院歯薬保健学研究科 循環器内科学</p>
<p>栗栖 智 広島大学大学院歯薬保健学研究科 循環器内科学</p>	<p>河野 隆志 慶應義塾大学医学部 循環器内科</p>	<p>志賀 剛 東京女子医科大学 循環器内科</p>	<p>高野 仁司 日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野</p>
<p>武井 康悦 東京医科大学病院 循環器内科</p>	<p>永田 庸二 金沢大学附属病院 循環器内科</p>	<p>中村 牧子 富山大学附属病院 第二内科</p>	<p>彦惣 俊吾 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学</p>
<p>肥田 敏 東京医科大学 循環器内科</p>	<p>福島 新 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学</p>	<p>森田 啓行 東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座</p>	<p>湯浅 慎介 慶應義塾大学医学部 循環器内科</p>
<p>山本 哲平 日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野</p>	<p>渡邊 哲 山形大学医学部附属病院 第一内科</p>		

外部評価委員

<p>赤阪 隆史 和歌山県立医科大学 循環器内科</p>	<p>北風 政史 国立循環器病研究センター 臨床研究部</p>	<p>木村 剛 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学</p>	<p>小菅 雅美 横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター内科</p>
<p>高山 守正 榊原記念病院 肥大型心筋症センター長</p>	<p>土居 義典 近森病院 心筋症研究所</p>	<p>友池 仁暢 榊原記念病院</p>	

(五十音順, 構成員の所属は2018年12月26日現在)

目次

改訂にあたって	7
第1章 はじめに	8
表1 推奨クラス分類	8
表2 エビデンスレベル	8
表3 Minds 推奨グレード	9
表4 Minds エビデンスレベル (治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)	9
第2章 心筋症の定義と分類	9
表5 1995年WHO/ISFC合同委員会による心筋症の定義と病型分類	9
表6 特定心筋疾患	10

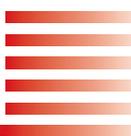
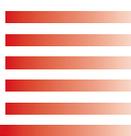


図 1	米国心臓協会 (AHA) による心筋症の定義と分類	10
図 2	欧州心臓病学会 (ESC) の心筋症の分類	11
表 7	心筋症の MOGE(S) classification	11
図 3	本ガイドラインにおける心筋症の定義と分類	12

第 3 章 肥大型心筋症 13

1. 定義と分類	13	
1.1 定義	13	図 4 肥大型心筋症の定義 13
1.2 分類	14	表 8 肥大型心筋症の表現型の分類 14
1.3 Lifelong disease としての肥大型心筋症 およびフォローアップの重要性	15	図 5 肥大型心筋症の左室リモデリングと心血管イベント 15
2. 原因	15	
2.1 サルコメア遺伝子異常	15	図 6 肥大型心筋症および肥大型心筋症類似心肥大の発症要因 15
2.2 肥大型心筋症と鑑別すべき二次性心筋症	16	表 9 肥大型心筋症の原因となる主要なサルコメア関連遺伝子 16
		表 10 肥大型心筋症類似心筋肥大を示す二次性心筋症 17
		表 11 肥大型心筋症類似心肥大の鑑別に有用な心外症状 17
3. 疫学	18	
3.1 有病率	18	
3.2 予後	18	
4. 診断と検査	18	
4.1 症状・身体所見	18	表 12 肥大型心筋症の主な臨床症状と身体所見 18
4.2 心電図	19	図 7 閉塞性肥大型心筋症の収縮期雑音と二峰脈を呈する頸動脈波 19
4.3 心エコー法	21	推奨・EL 表 13 肥大型心筋症における心肺運動負荷試験 21
		推奨・EL 表 14 肥大型心筋症における経胸壁心エコー検査 22
		図 8 HFpEF 患者における拡張能障害の診断 22
		図 9 左室流出路狭窄の評価・治療プロトコール 23
		図 10 左室流出路狭窄の評価と治療 24
		推奨・EL 表 15 肥大型心筋症における経食道心エコー検査 24
4.4 心臓 MRI (CMR)	24	推奨・EL 表 16 肥大型心筋症における心臓 MRI による臨床的評価 25
		図 11 肥大型心筋症のシネ MRI 25
		図 12 肥大型心筋症の遅延造影 MRI 26
4.5 核医学・CT	27	推奨・EL 表 17 肥大型心筋症の診断、評価のための核医学検査 28
		図 13 肥大型心筋症の心筋血流画像 (左) と BMIPP 画像 (右) 28
		推奨・EL 表 18 肥大型心筋症または肥大型心筋症が疑われる患者の病態把握における CT 検査 29
4.6 心臓カテーテル検査	29	推奨・EL 表 19 肥大型心筋症における心臓カテーテル検査 30
4.7 心内膜心筋生検・病理	31	表 20 クリニカルシナリオによる心筋生検の適応 32
		表 21 心筋生検の検体採取から標本作製までの注意事項 32
		表 22 心筋生検所見チェックリスト 33
		図 14 心筋生検における代表的なアーチファクトと合併症に関連した組織像 34
		図 15 種々の心筋症の生検組織所見 34

		推奨・EL	表 23 肥大型心筋症における心筋生検	35	
			図 16 肥大型心筋症：剖検例の肉眼病理所見	35	
			図 17 肥大型心筋症とその鑑別疾患の組織所見	36	
			表 24 肥大型心筋症の病理組織学的な特徴および主な類縁疾患との鑑別点	37	
4.8	遺伝子検査および家族スクリーニング (遺伝カウンセリング含む) ……………	38	推奨・EL	表 25 肥大型心筋症が疑われる患者と家族に対する遺伝カウンセリング	39
			推奨・EL	表 26 肥大型心筋症が疑われる患者における遺伝子診断	39
			推奨・EL	表 27 肥大型心筋症家族内調査	39
5.	病態別評価 ……………	40			
5.1	胸痛 ……………	40			
5.2	心不全 ……………	40			
5.3	失神 ……………	41			
5.4	診断フローチャート ……………	41		図 18 肥大型心筋症の診断フローチャート	
6.	治療 ……………	41			
6.1	一般的治療 ……………	41		図 19 肥大型心筋症の治療フローチャート	
			推奨・EL	表 28 肥大型心筋症による心不全における治療薬	
6.2	突然死 ……………	43		表 29 肥大型心筋症患者の突然死リスク因子	
				図 20 肥大型心筋症患者の ICD 植込み適応フローチャート	
				表 30 肥大型心筋症における突然死予防	
6.3	左室流出路圧較差・左室中部圧較差 ……	44		表 31 閉塞性肥大型心筋症の圧較差軽減のための治療薬	
			推奨・EL	表 32 左室流出路閉塞に対する中隔縮小治療	
			推奨・EL	表 33 左室流出路閉塞に対するペーシング	
6.4	上室性不整脈と血栓塞栓症 ……………	50	推奨・EL	表 34 肥大型心筋症における上室性不整脈治療と血栓塞栓症の予防	
6.5	特別な病態への対応 ……………	51		表 35 高血圧性心疾患と肥大型心筋症の鑑別を補助する臨床的特徴	
			推奨・EL	表 36 大動脈弁狭窄を合併した肥大型心筋症に対する中隔縮小手術	
			推奨・EL	表 37 肥大型心筋症患者の歯科処置時の予防的抗生物質投与	
6.6	小児における肥大型心筋症 ……………	53		表 38 小児領域における肥大型心筋症	
				図 21 小児の肥大型心筋症の治療	
7.	日常管理 ……………	57			
7.1	日常生活 ……………	57			
7.2	運動 ……………	57	推奨・EL	表 39 肥大型心筋症における運動療法	
7.3	妊娠・出産 ……………	58		図 22 妊娠中の循環血漿量の増加率と器質的心疾患における心不全好発時期	
第 4 章 拡張型心筋症		60			
1.	定義 ……………	60		表 40 拡張型心筋症と鑑別すべき主な二次性心筋症（特定心筋症）	
2.	原因（基本病態） ……………	60			
2.1	拡張型心筋症の基本病態と概念 ……	60			
2.2	拡張型心筋症の原因 ……………	60			



3. 疫学	62		
3.1 拡張型心筋症の有病率	62	表 41 わが国における主な心不全コホート研究における拡張型心筋症の割合	62
3.2 拡張型心筋症の予後	62		
4. 診断基準, 鑑別診断	63		
4.1 鑑別すべき心筋症	63	図 23 心筋炎と炎症の遷延による細胞障害説	64
		表 42 アントラサイクリン薬剤による心筋症発症の危険因子	66
		表 43 左室機能障害を引き起こす抗がん剤	66
4.2 症状・身体所見	67		
4.3 心電図	67		
4.4 バイオマーカー	68	図 24 BNP, NT-proBNP 値の心不全診断へのカットオフ値	68
		推奨・EL 表 44 心不全におけるバイオマーカー	69
4.5 心エコー法	68	推奨・EL 表 45 拡張型心筋症における心エコー検査	70
4.6 MRI	69	推奨・EL 表 46 拡張型心筋症における心臓 MRI による臨床的評価	70
		推奨・EL 表 47 その他の心筋症における心臓 MRI による臨床的評価	71
4.7 核医学・CT	72	推奨・EL 表 48 拡張型心筋症における核医学検査による臨床的評価	72
4.8 運動耐容能	73	表 49 身体活動能力指数 (Specific Activity Scale; SAS)	74
		表 50 運動耐容能の比較の目安	74
		推奨・EL 表 51 心不全における運動耐容能評価	75
4.9 心臓カテーテル検査	74	推奨・EL 表 52 拡張型心筋症における右心カテーテル検査	75
4.10 心内膜心筋生検・病理	76	推奨・EL 表 53 拡張型心筋症における心筋生検	76
		図 25 拡張型心筋症 (剖検症例)	77
		図 26 拡張相肥大型心筋症 (剖検症例)	77
		図 27 虚血性心筋症 (剖検症例)	77
		図 28 アルコール性心筋症 (剖検症例)	77
		図 29 急性 (劇症型) 心筋炎 (剖検症例)	78
		図 30 慢性心筋炎 (剖検症例)	78
		図 31 心臓サルコイドーシス (剖検症例)	78
		図 32 ヘモクロマトーシス (剖検症例)	78
		表 54 拡張型心筋症の病理組織学的な特徴および主な類縁疾患との鑑別点	80
4.11 遺伝子検査 (遺伝カウンセリング含む)	79	表 55 拡張型心筋症との関連が報告されている遺伝子	81
		推奨・EL 表 56 拡張型心筋症における遺伝子検査	81
		推奨・EL 表 57 拡張型心筋症における遺伝カウンセリング	82
5. 病態別評価と治療	82		
5.1 心不全 (VAD・心移植も含む)	82	推奨・EL 表 58 急性心不全に使用する薬剤	83
		表 59 INTERMACS/J-MACS 分類とデバイスの選択	84
		図 33 急性心不全の初期対応から急性期病態に応じた治療の基本方針	84
		推奨・EL 表 60 HFrEF における治療薬	85
		推奨・EL 表 61 CRT	86
		推奨・EL 表 62 MitraClip	87

		表 63 植込型 LVAD の BTT (bridge to transplantation) 適応基準	87
	推奨・EL	表 64 植込型 LVAD 治療	87
		表 65 心臓移植の適応	87
	推奨・EL	表 66 心臓移植	88
5.2		上室性不整脈	88
	推奨・EL	表 67 上室不整脈治療	89
5.3		心臓突然死と心室不整脈	90
	推奨・EL	表 68 拡張型心筋症に対する ICD 植込み	91
		図 34 拡張型心筋症症例における心臓突然死予防フローチャート	92
	推奨・EL	表 69 失神合併例に対する心臓電気生理学的検査	92
	推奨・EL	表 70 拡張型心筋症に合併した心室不整脈に対する薬物療法	93
	推奨・EL	表 71 拡張型心筋症に合併した心室不整脈に対するカテーテルアブレーション	94
5.4		血栓塞栓症	94
6.		日常管理	95
6.1		日常生活	95
6.2		運動	96
	推奨・EL	表 72 拡張型心筋症における運動療法	97
		表 73 心不全の運動療法の禁忌	98
		表 74 心不全の運動療法における運動処方	99
6.3		妊娠・出産	97

付表	心筋症診療ガイドライン：班構成員の利益相反 (COI) に関する開示	100
文献		106

(無断転載を禁ずる)

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ARVC	arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	不整脈原性右室心筋症
ASH	asymmetric septal hypertrophy	非対称性中隔肥大
BTT	bridge to transplantation	心臓移植への橋渡し
CMR	cardiac magnetic resonance imaging	心臓磁気共鳴画像
CPEO	chronic progressive external ophthalmoplegia	慢性進行性外眼筋麻痺症候群
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
D-HCM	dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy	拡張相肥大大型心筋症
DCM	dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
GWAS	genome-wide association studies	ゲノムワイド関連解析

HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction	左室駆出率が軽度低下した心不全
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率が保持された心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率が低下した心不全
HOCM	hypertrophic obstructive cardiomyopathy	閉塞性肥大型心筋症
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IHSS	idiopathic hypertrophic subaortic stenosis	特発性肥厚性大動脈弁下狭窄
ISFC	International Society and Federation of Cardiology	国際心臓連合
LAMP-2	lysosome-associated membrane protein-2	リソソーム関連膜蛋白 2 型
LGE	late gadolinium enhancement	ガドリニウム遅延造影
LVNC	left ventricular noncompaction cardiomyopathy	左室緻密化障害
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction	左室流出路閉塞

MELAS	mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes	脳卒中様症状を伴うミトコンドリア脳筋症
MERRF	myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers	赤色ぼろ線維を伴うミオクロームステんかん
MVO	midventricular obstruction	心室中部閉塞
PTSMA	percutaneous transluminal septal myocardial ablation	経皮的な中隔心筋焼灼術
RCM	restrictive cardiomyopathy	拘束型心筋症
S-ICD	sub-cutaneous ICD	皮下植込み型除細動器
SAM	systolic anterior motion	(僧帽弁)収縮期前方運動

SCD	sudden cardiac death	心臓突然死
SRT	septal reduction therapy	中隔縮小治療
TTR	transthyretin	トランスサイレチン
VAD	ventricular assist device	心室補助人工心臓
WHO	World Health Organization	世界保健機関
α -Gal	α -galactosidase	α -ガラクトシダーゼ

改訂にあたって

診療ガイドラインは、診療行為における有益性と不利益のバランスなどを考慮した患者および医療者の意思決定を支援する。それは、evidence-based medicine (EBM) をもとに作成されるが、一方、EBMの十分ではない疾患もあり、また欧米の試験がそのまま日本人に当てはまるわけでもなく、最終的な診療方針は、診療ガイドラインを参考に、患者の病状、意思、社会的背景などを最もよく知る主治医を含む医療チームで決定されるべきである。

本ガイドラインで取り上げる心筋症は、虚血性心疾患などに比べ、十分なエビデンスのある領域とは言いがたいが、一方、従来原因不明とされた病因に関して急速な進歩を遂げた疾患でもある。Goodwinが、1961年に心筋症を、“a subacute or chronic disorder of heart muscle of unknown or obscure aetiology, often with associated endocardial, and sometimes with pericardial involvement, but not atherosclerotic in origin”とし¹⁾、この概念を引き継いだ1980年のWHO/ISFC合同委員会では、心筋症は“原因不明の心筋疾患”と定義された²⁾。しかし、肥大型心筋症における遺伝子変異の同定に始まり、心筋症の病因の一部が次第に解明され、“原因不明”という概念が、心筋症の定義にそぐわなくなってきた。これらの進歩をうけ、1995年のWHO/ISFC合同委員会の定義では“原因不明”が削除され³⁾、2006年にAHAより、2008年にESCより新しい心筋症の定義、分類が提唱された^{4, 5)}。さらに、肥大型心筋症

では、2011年にACC/AHAより⁶⁾、2014年にESCよりガイドラインが発表されている⁷⁾。わが国では、2005年に「心筋症診断の手引きとその解説」が作成され⁸⁾、独自の心筋症分類を採用している。循環器病の診断と治療に関するガイドラインも整備され、「2002年肥大型心筋症の診療に関するガイドライン(吉川純一班長)、2007年、2012年改訂(土居義典班長)⁹⁾」、「2011年拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン(友池仁暢班長)¹⁰⁾」が策定されている。

今回改訂された本ガイドラインは、これまで策定されたガイドラインを参考にしながら、肥大型心筋症と拡張型心筋症に関する診療ガイドラインを統合した世界で初めての「心筋症診療ガイドライン」である。

本ガイドラインは、

1. 心筋症のこれまでの分類法を参考にしながら、わが国の診療実態に即した心筋症の新しい定義の作成
2. 肥大型心筋症は、EBMの十分でない疾患であることより、前述のACC/AHA、ESCのガイドラインを参考に、わが国より発信されたエビデンスを盛り込みながら、診療現場での実際の意思決定に有用であること
3. 拡張型心筋症における病因解明の進歩を折り込み、本症が左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)の代表的な疾患であることより、急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)¹¹⁾を参照にした最新の診療・治療方

針を明示すること
を目標に作成した。

心筋症には、この2つの疾患以外にも拘束型心筋症や不整脈原性右室心筋症 (ARVC) など他の心筋症もあるが、現時点ではガイドラインを作成するエビデンスが十分ではないと判断した。今後のエビデンスの蓄積に期待し、次回の改定への課題としたい。

本ガイドラインは、日本循環器学会と日本心不全学会の2学会の合同ガイドラインとして作成され、従来のガイドライン作成班の班員・協力員に加え、上記の2学会を含む

10学会 (日本循環器学会, 日本心不全学会, 日本心臓病学会, 日本心エコー図学会, 日本胸部外科学会, 日本不整脈心電学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心血管インターベンション治療学会, 日本心臓リハビリテーション学会) から推薦いただいた班員で研究班を組織した。また、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」と、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」の2つの研究班にも参画いただいた。

第1章 はじめに

推奨・エビデンスレベル

本ガイドラインにおける推奨・エビデンスレベルの決定および記載法は、急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版) に準拠した¹¹⁾。以下に概要を引用する。

推奨クラスとエビデンス・レベルの記載は、従来のガイドラインの記載方法を踏襲した (表1, 2)。これは、これまで公表された論文に基づいて執筆者が判断し、最終的には班員および外部評価員の査読により決定した。わが国の循環器領域では、従来の推奨クラス分類とエビデンスレベルが広く普及しており、海外のエビデンスレベルとの整合性も取りやすい。一方で、日本医療機能評価機構が運営する医療情報サービス事業 Minds (マインズ) では、『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』において推奨グレードとエビデンスレベルとして異なる記載を行っている (表3, 4)¹²⁾。そこで、本ガイドラインでは、特定の診断や治療内容について、可能なかぎり両者を併記し、表としてわかりやすく表示した (推奨クラス・エビデンスレベルと Minds 推奨グレード・Minds エビデンス分類)。従来のガイドラインのエビデンスレベルの表記では、無作為介入臨床試験の結果は登録研究よりエビデンスレベルが高いという考えを基本としているのに対し、Minds のエビデンス分類は、エビデンスのもととなった試験や研究の種類を示したものであり、これらの表記内容は同一ではない。したがって、本ガイドラインにおける Minds 推奨グレード・

Minds エビデンス分類は、あくまでも参考として記載したものである。

表1 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。
クラス II	手技・治療の有効性・有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。
クラス IIa	エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。
クラス III	手技・治療が有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

表2 エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為介入臨床試験、またはメタ解析で実証されたもの。
レベル B	単一の無作為介入臨床試験、または大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの。
レベル C	専門家、および / または小規模臨床試験 (後ろ向き試験および登録を含む) で意見が一致したもの。

表3 Minds 推奨グレード

グレード A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
グレード B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
グレード C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
グレード C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
グレード D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(Minds診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢 他. 医学書院. p.16. 2007¹²⁾より)
推奨グレードは、エビデンスのレベル・数と結論のばらつき、臨床の有効性の大きさ、臨床上的適用性、害やコストに関するエビデンスなどから総合的に判断される。

表4 Minds エビデンス分類

(治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)

I	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(Minds診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢 他. 医学書院. p.15. 2007¹²⁾より)

第2章 心筋症の定義と分類

心筋症は“心機能障害を伴う心筋疾患”と定義され、わが国では1970年の日本循環器学会総会で「特発性心筋症」という名称が提唱された。1974年に厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班が発足し、現在まで継続している。同研究班により1985年に「心筋症の診断の手引き」が作成され、1994年に一部改訂、さらに2005年に「心筋症：診断の手引きとその解説」が作成された⁸⁾。この手引きでは、特発性心筋症は「高血圧や冠動脈疾患などの明らかな原因を有さず、心筋に病変の首座がある一連の疾患」と定義され、1995年のWHO/ISFC分類(表5)³⁾に基づいてはいるものの、(1) 拡張型心筋症、(2) 肥大型心筋症、(3) 拘束型心筋症、(4) 不整脈原性右室心筋症、(5) 家族性突然死症候群、(6) ミトコンドリア心筋症、(7) 心ファブリー病、(8) たこつぼ心筋障害を取り上げた独自の分類が採用された。これに対して「特定心筋症」とは、原因または全身疾患との関連が明らかな心筋疾患の総称で、WHO/ISFC分類の「特定心筋疾患」に相当する(表6)³⁾。「特定心筋症」のうち虚血性心筋症、弁膜症性心筋症、高血圧性心筋症

は、それぞれの原疾患による心筋障害の程度が高度な場合をさし、通常の虚血性心疾患、弁膜症、高血圧性心疾患と心筋症は区別されるべきである。

米国心臓協会(AHA)は、2006年に心筋症についての

表5 1995年WHO/ISFC合同委員会による心筋症の定義と病型分類

定 義：心筋症は心機能障害を伴う心筋疾患をいう
病型分類：1. 拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy; DCM) 2. 肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy; HCM) 3. 拘束型心筋症 (restrictive cardiomyopathy; RCM) 4. 不整脈原性(催不整脈性)右室心筋症 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy) 5. 分類不能の心筋症 (unclassified cardiomyopathy) 特定心筋症 (specific cardiomyopathies)

(McKenna W, et al. 1996³⁾を参考に作表)

定義と分類を提唱した(図1)⁴⁾。AHA分類における心筋症の定義は、「心筋症はしばしば(必ずではない)心室の肥大や拡張を示す機械的および・または電気生理学的機能異常を伴う一群の疾患である。その原因は多岐にわたるがしばしば遺伝性である。心臓死や心不全の原因となりうる」であり、病変の首座が心臓にある心臓原発性と全身疾患の心病変である二次性心筋症に大別している。原発性心筋症は遺伝性、混合型(遺伝性と後天性)、後天性の3つに分類され、QT延長症候群やBrugada症候群などのイオンチャネ

ル病も遺伝性に含まれた。

これに対して、2008年に発表された欧州心臓病学会(ESC)の分類(図2)⁵⁾は1995年のWHO/ISFC分類の延長上に位置するものであるが、心筋症の定義は「冠動脈疾患・高血圧・弁膜症・先天奇形によるものではない、構造的・機能的異常を伴う心筋疾患」とされ、二次性心筋症という概念が排除されている。この分類ではAHA分類と同様、遺伝性/非遺伝性という概念を導入しており、形態・機能的異常をもとにした分類である。

近年、心筋症に関連した多くの遺伝子変異が同定され、今後もさらに変異を含む家系や機能が明らかとなり、ESCや米国心臓病学会(ACC)でも、いわゆる「原発性心筋症」は、そのほとんどが既知あるいは未知の遺伝子異常または自己抗体によるものであろうという考えが主流となってきた。遺伝的素因にさまざまな環境因子が加わることで、表現型も異なってくることから、心筋症を、治療に必要な情報としての形態と機能を主軸として、形態と機能(M: Morpho-functional phenotype)、罹患臓器(O: Organ/system involvement)、遺伝子変異(G: Genetic inheritance pattern)、原因や病態(E: Etiology)、ステージや重症度(S: Stage)までを統合して表記する方法としてMOGE(S)の分類体系が提案された(表7)¹³⁾。診断およびリスクの理解と経時的な重症度、さらなる治療法・突然死の予防の選択へとつながることが期待できる新たな表記法として注目されている。このように、定義と分類についての見解は、日米欧それぞれの分類が一定していないのが現状である。また、用語の使用方法も統一されていない。

表6 特定心筋疾患(1995年WHO/ISFC)

虚血性心筋疾患 弁膜性心筋疾患 高血圧性心筋疾患 炎症性心筋疾患(心筋炎など) 代謝性心筋疾患 内分泌性—甲状腺中毒性、甲状腺機能低下症、副腎皮質不全、褐色細胞腫、末端肥大症、糖尿病など 蓄積性—ヘモクロマトーシス、グリコーゲン蓄積症(ハーラー病、ハンター病)、レフスム病、ニーマン・ピック病、ハンド・シュラー・クリスチャン病、ファブリー病、モルキオ・ウールリッヒ病など 欠乏性—カリウム欠乏、マグネシウム欠乏、栄養失調(貧血、脚気、セレンウム欠乏)、家族性地中海熱など 全身性心筋疾患—膠原病、サルコイドーシス、白血病、肺性心など 筋ジストロフィー—デュシェンヌ型、ベッカー型、強直性筋萎縮症など 神経・筋疾患—フリードライヒ失調症、ヌーナン症候群など 過敏性、中毒性疾患—アルコール性心筋症、薬剤性、放射線性など 産褥性心筋疾患
--

(McKenna W, et al. 1996³⁾を参考に作表)

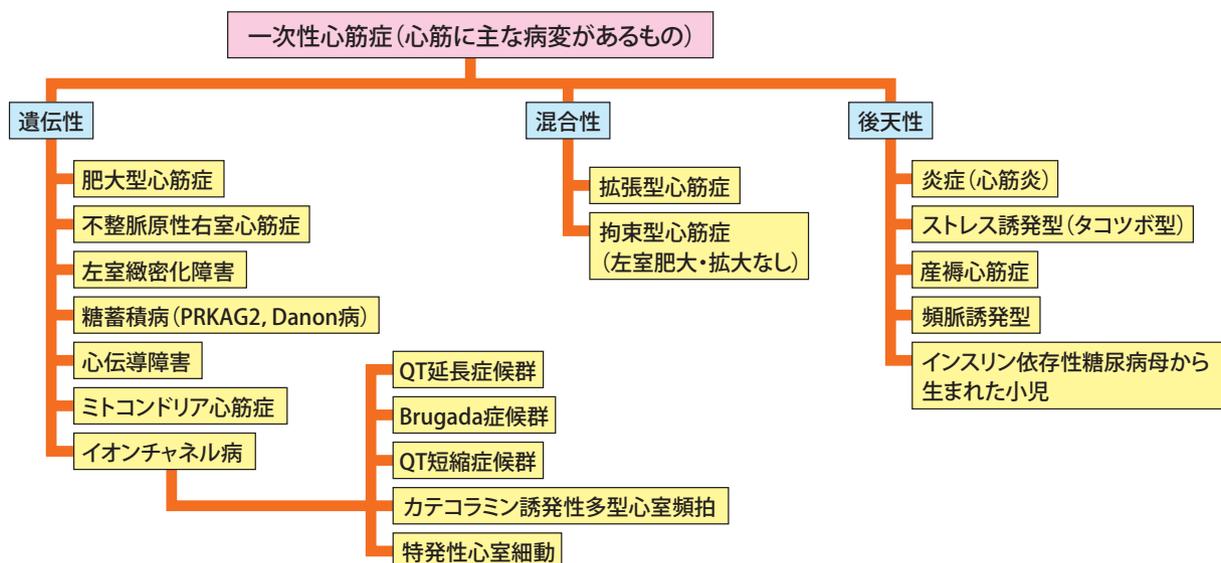


図1 米国心臓協会(AHA)による心筋症の定義と分類

(Maron BJ, et al. 2006⁴⁾より) ©2006 American Heart Association, Inc.

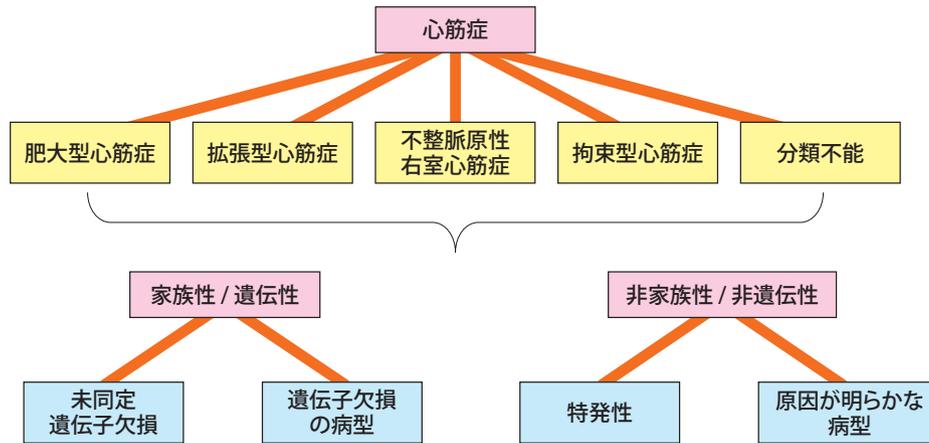


図2 欧州心臓病学会 (ESC) の心筋症の分類

(Elliott P, et al. 2008⁹⁾より)

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit www.escardio.org/Guidelines/Consensus-and-Position-Papers/Myocardial-and-Pericardial-Diseases

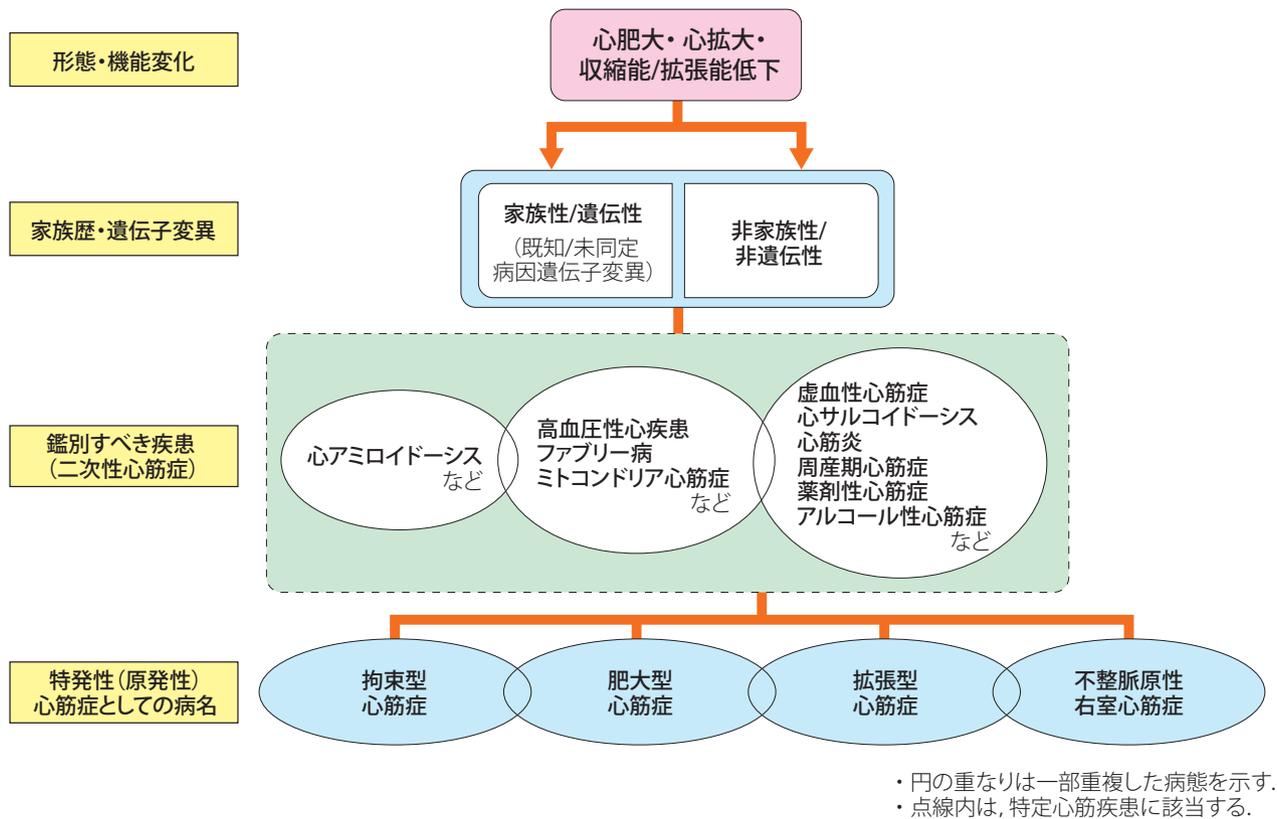
OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

表7 心筋症の MOGE(S) classification

M	O	G	E	S
形態と機能	臓器	遺伝子	原因	ACC/AHA ステージ分類, NYHA分類
(D) 拡張型 (H) 肥大型 (R) 拘束型 (A) 不整脈原性右室心筋 (NC) 左室緻密化障害 "オーバーラップする場合は, (H+R), (D+NC) など" (E) 早朝 (NS) 非特異的形態 (NA) 情報なし (O) 形態異常なし	(H) 心臓 (M) 骨格筋 (N) 神経 (C) 皮膚 (E) 眼 (A) 耳 (K) 腎臓 (G) 消化器 (S) 骨 (O) 罹患臓器なし	(N) 家族歴なし (U) 家族歴不明 (AD) 常染色体優性 (AR) 常染色体劣性 (XLR) 伴性劣性 (XLD) 伴性優性 (XL) 伴性 (M) 母性遺伝 (DN) 家族内初発発生 (O) 家族歴未調査	(G) 遺伝的原因・遺伝子変異を併記 (OC) キャリア (ONC) ノンキャリア (DN) 家系内初発 (C) 2種以上の遺伝子変異 (Neg) 既知の遺伝子異常が否定された (NA) 遺伝子検査未施行 (N) 遺伝子異常非同定 (O) 遺伝子検査不可(あらゆる理由による) (M) 心筋炎 (AI) 自己免疫性 (A) アミロイドーシス (I) 感染性, 非ウイルス性 (T) 中毒性, 薬物性 (EO) 好酸球性心筋障害	ACC/AHA ステージ分類 (A, B, C, D) NYHA機能分類 (I, II, III, IV)
MD, MH, MR, MA, MNC, MO, MH+R, MD+A	OH, OM, OK, OC	GN, GU, GAD, GAR, GxLR, GxLD, GxD, GM, GDN	EG-MYH[R403E], EV-HCMV, EG-A-TTR[V30M], EM-sarcoidosis	SA-I, SA-II

(Arbustini E, et al. 2013¹³⁾より改変)

© 2013 by the American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.



・円の重なりは一部重複した病態を示す。
 ・点線内は、特定心筋疾患に該当する。

*4つの基本病態に分類できない心筋症を分類不能心筋症 (unclassified cardiomyopathy) とする。

図3 本ガイドラインにおける心筋症の定義と分類

本ガイドラインにおける心筋症の定義と分類

本ガイドラインでは、従来からのわが国の診断の手引きにおける定義・分類に準拠しながら、実際の日常診療において心筋症を正しく診断するうえで指標になる基本的な思考過程を重視した。その意味では、2008年のESCの分類に近い。図3に示すように、心室壁の肥厚や心腔拡大に大別される形態、収縮能および拡張能といった機能の低下、次に、家族歴や遺伝子変異の有無についての十分な検討と検索を重視し、心筋症、すなわち「心機能障害を伴う心筋疾患」のうち、いわゆる「原発性」(以前からの「特発性」)心筋症を、肥大型心筋症、拡張型心筋症、不整脈原性右室心筋症、拘束型心筋症、の4つに分類した。原発性心筋症の4つの基本病態の一部は重複を示し、相互に鑑別が困難なこともしばしばある。この基本病態の重なりを明示したのが本ガイドラインの心筋症の定義と分類における重要なポイントの1つである。さらに2008年のESCの分類と異なる点は、これら4つの原発性心筋症の診断は可能なかぎ

り二次性心筋疾患/二次性心筋症(「特定心筋疾患」ないし2005年の診断の手引きにおける「特定心筋症」*)を鑑別したうえで確定されるべきとする。これまでのわが国の心筋症の概念を継続するものである。現状では4つの基本病態に分類できない心筋症を分類不能心筋症 (unclassified cardiomyopathy) とする。

*日本循環器学会用語集第三版に基づき、以下を原発性心筋症と二次性心筋疾患として表記を統一すべきであるが、二次性心筋疾患に関しては、改定前のガイドラインで「二次性心筋症」の用語が使用されており、わが国の臨床の現場でも二次性心筋症の用語を使用することが多く、以下二次性心筋症で統一する。また、「特発性」という表現も、心筋症の原因の一部が解明された現在、適切ではない部分があるが、厚生労働省指定難病事業で「特発性拡張型心筋症」の病名が指定難病として使用されており、本ガイドラインでは「特発性」の用語を使用するものとする。

第3章 肥大型心筋症

1. 定義と分類

1.1 定義

2005年の特発性心筋症調査研究班の手引き⁸⁾同様、肥大型心筋症 (HCM) は、「(1) 左室ないしは右室心筋の肥大と (2) 心肥大に基づく左室拡張能低下を特徴とする疾患群」と定義される。診断の確定には、基礎疾患ないし全身性の異常に続発し類似した病態を示す二次性心筋症（「特定心筋症」(1995年WHO/ISFCの「特定心筋疾患」に該当)）を除外する必要がある⁹⁾。すなわち、サルコメア関連遺伝子などに病変変異が同定されている場合、あるいは蓄積疾患や浸潤性疾患を含む他の心疾患や全身疾患に伴う左室肥大などの原因を認めない場合を肥大型心筋症とする。しかしながら、小児科領域では、他に原因がある心肥大も肥大型心筋症としてきた、わが国の歴史があり、本ガイドラインも小児肥大型心筋症に関しては、他に原因のある心肥大も肥大型心筋症として取り扱う。

臨牀的に肥大型心筋症は、心エコー検査もしくは心臓MRI (Cardiac MRI; CMR) で、15mm以上の最大左室壁厚 (肥大型心筋症の家族歴がある場合は13mm以上) で定義される (図4)^{6,7,14,15)}。

2014年のESCのガイドライン⁷⁾では、具体的な診断基準が提唱されている。以下に重要な点を列挙する。

- 1つ以上のsegmentにおいて、15mm以上の左室壁厚が認められる。これは心エコー検査、CMRなどの画像診断を用い、安静時での評価による。
- 13～14mmの壁厚の場合、肥大型心筋症の診断は家族歴、心臓以外の症状や兆候、心電図所見、遺伝子検査、各種画像検査での評価を含めた総合的な判断となる。
- 左室壁厚が15mm以上の肥大型心筋症患者の第1度近親者以内の親族については、心エコー検査、CMR、心臓CTなどの画像診断で1つ以上のsegmentにおいて

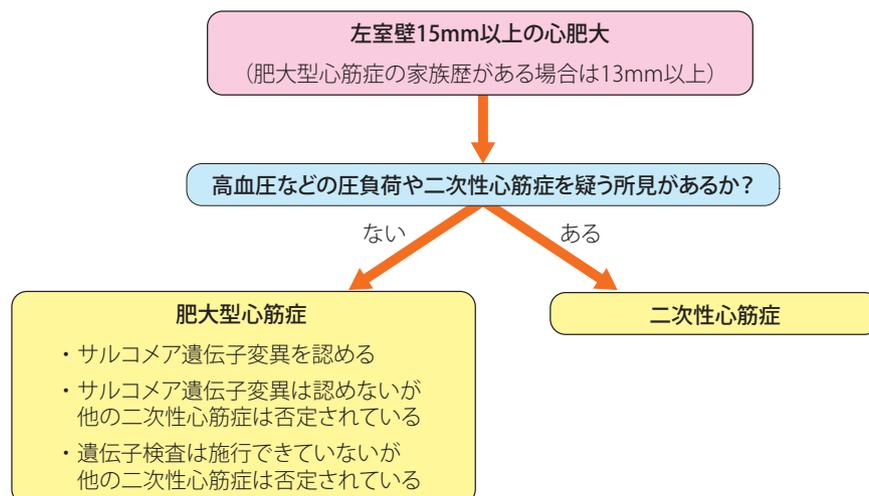


図4 肥大型心筋症の定義

13mm以上の左室壁肥厚を認めた場合、肥大型心筋症の可能性を考慮する。

上記のように15mm以上の壁肥厚が認められた場合は、肥大型心筋症の可能性が高まること、13～14mmの場合も肥大型心筋症の可能性を念頭に除外診断を行うことと遺伝子検査などの肥大型心筋症を支持するような検査を追加することの重要性を強調している。

蓄積疾患や心臓外病変を有する全身疾患に伴う心肥大については、肥大型心筋症類似の病態を呈する二次性心筋症として区別する。二次性心筋症は、原因によっては疾患特異的な治療法があることに留意すべきである(第3章2原因の項参照)。ファブリー病は、酵素補充療法が導入されてから10年以上が経過し、その有用性は確立している¹⁶⁾。また、アミロイドーシスに対する新規治療も急速に進展しており¹⁷⁾、二次性心筋症の適切な診断はますます重要になってくる。

1.2 分類

肥大型心筋症の病型はさまざまであるが、本ガイドラインでは、2005年特発性心筋症調査研究班の分類をもとに、近年の知見を加味し、肥大型心筋症の病型を以下のように定義する(表8)^{6-8, 14, 15)}。

1.2.1 閉塞性肥大型心筋症 (HOCM)

従来、安静時に左室流出路圧較差30mmHg以上存在する病型と定義されてきたが、安静時に有意な圧較差を認めなくても、運動などの生理的な誘発で有意な圧較差を認める症例が多いことが報告されてきたため¹⁸⁻²³⁾、本ガイドラ

インでは以下のように定義する。

- ・ HOCM (basal obstruction)
安静時に30mmHg以上の左室流出路圧較差を認める。
- ・ HOCM (labile /provocable obstruction)
安静時に圧較差は30mmHg未満であるが、バルサルバ法や運動などの生理的な誘発で30mmHg以上の圧較差を認める。

1.2.2 非閉塞性肥大型心筋症 (non-obstructive HCM)

安静時および誘発時に30mmHg以上の圧較差を認めない。

1.2.3 心室中部閉塞性心筋症 (MVO)

肥大に伴う心室中部での内腔狭窄がある場合、形態的には、左室中部に著しい肥大を認め、砂時計様の左室形態を示す。日本人肥大型心筋症の10%程度に認めると報告されている²⁴⁾。MVOに対する薬物療法は、しばしば効果は十分ではなく、治療に難渋することもある。経過中に約25%の患者が左室心尖部瘤を形成する。心尖部瘤を合併した場合、同部が心室頻拍の起源になったり、左室内血栓を生じ塞栓症の原因になる^{25, 26)}。

1.2.4 心尖部肥大型心筋症 (apical HCM)

心尖部に肥大が限局する場合。1976年坂本二哉ら、1979年山口洋らによりわが国から初めて報告された疾患である^{27, 28)}。その後、欧米からも本症の報告がなされたが、わが国と欧米からの報告では、心尖部肥大型心筋症の頻度や臨床像の違いがみられた。わが国では、中年以降の男性の孤発例が多く認められ、自覚症状はないか軽微であるのに対し、欧米では家族性であるものや症状の重篤な症例が報告された。この違いの理由の1つとして、診断方法や診断基準が一定でないことも一因と考えられ、本ガイドラインでは、心尖部肥大型心筋症の定義を心エコー検査で乳頭筋レベル以下の心尖部に限局して壁肥厚を認めるものとする^{29, 30)}。この診断基準で検討した心尖部肥大型心筋症の頻度は、日本で肥大型心筋症患者全体の15%程度に認められるのに対して米国では3%と低頻度である³¹⁾。乳頭筋を越して心室中部よりまで肥大を認めるもの(広義の心尖部肥大型心筋症)も、臨床の現場では、心尖部肥大型心筋症と診断される場合もあるが、心尖部に肥大が限局した心尖部肥大型心筋症に比し、家族歴を有する頻度や重症の心不全症状を認める場合が多い²⁹⁾。

1.2.5 拡張相肥大型心筋症 (D-HCM)

肥大型心筋症の経過中に、肥大した心室壁厚が減少・菲

表8 肥大型心筋症の表現型の分類

<p>1. 閉塞性肥大型心筋症 (HOCM)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HOCM (basal obstruction) 安静時に30mmHg以上の左室流出路圧較差を認める ・ HOCM (labile /provocable obstruction) 安静時に圧較差は30mmHg未満であるが、運動などの生理的な誘発で30mmHg以上の圧較差を認める
<p>2. 非閉塞性肥大型心筋症 (non-obstructive HCM)</p> <p>安静時および誘発時に30mmHg以上の圧較差を認めない</p>
<p>3. 心室中部閉塞性心筋症 (MVO)</p> <p>肥大に伴う心室中部での30mmHg以上の圧較差を認める</p>
<p>4. 心尖部肥大型心筋症 (apical HCM)</p> <p>心尖部に限局して肥大を認める</p>
<p>5. 拡張相肥大型心筋症 (dilated phase of HCM; D-HCM)</p> <p>肥大型心筋症の経過中に、肥大した心室壁厚が減少・菲薄化し、心室内腔の拡大を伴う左室収縮力低下(左室駆出率50%未満)をきたし、拡張型心筋症様病態を呈する</p>

薄化し、心室内腔の拡大を伴う左室収縮力低下（左室駆出率50%未満）をきたし、拡張型心筋症様病態を呈した場合。

その診断は経過観察されていれば確実であるが、経過観察されていなくても、以前に肥大型心筋症と確かな診断がされている場合も含まれる³²⁻³⁵⁾。

1.3

Lifelong diseaseとしての肥大型心筋症およびフォローアップの重要性

肥大型心筋症は、生涯にわたる左室リモデリングを通じ、病型や病態が変化し、病態に応じて心血管イベントを認める（図5）³⁶⁾。よって、lifelong diseaseとして、長期のフォローアップが重要である。肥大型心筋症と診断され、病態が安定している場合は1～2年に1度程度のフォローアップが望ましい。家族に肥大型心筋症患者が存在するものの、現在心肥大を認めない場合、成人では少なくとも5年に1度、急速に肥大が進む場合もある20歳以下では、1～1.5年に1度程度の評価が望ましい^{6,7,14)}。

2.

原因

2.1

サルコメア遺伝子異常

肥大型心筋症の約60%が常染色体顕性遺伝に従う家族

歴を有し、そのうち約40～60%の症例が心筋の収縮単位であるサルコメアなど心筋構成蛋白をコードする遺伝子の変異によって発症する（図6）⁷⁾。肥大型心筋症の病因として、現在11種類以上の遺伝子において1,400種類以上の変異が報告されている^{14,15)}。肥大型心筋症の原因となる代表的なサルコメア遺伝子を表9に示す。このうち心筋ミオシン重鎖（MYH7）、心筋ミオシン結合蛋白C（MYBPC3）の変異が多数を占めており、ついで心筋トロポニンT（TNNT2）、心筋トロポニンI（TNNI3）、トロポミオシン（TPMI）、心室型ミオシン必須軽鎖（MYL3）などのサルコメア遺伝子変異が続いている^{7,37)}。

心筋の収縮単位であるサルコメアは、2本の隣接するZ帯（Z-disk）の間にアクチンフィラメント（thin filament）とミオシンフィラメント（thick filament）が並行に折り重なる構造になっている。サルコメア遺伝子変異は、これらサルコメア構成分子を形成する蛋白の欠損や、アミノ酸配列の異常を引き起こす。これらの異常により、心筋におけるサルコメアの構造的な障害や、カルシウム感受性の亢進、ATP加水分解酵素の活性低下が惹起され、引き続いてCalcineurinやMitogen-activated Protein Kinase（MAPK）、Transforming growth factor（TGF）- β など心筋肥大や線維化に関与する複数のシグナル伝達経路の賦活化やミトコンドリア機能障害を介して、心筋の肥大や錯綜配列、間質の線維化など、心不全や不整脈などの臨床表現型に繋がる病理形態的な異常が生じる^{7,14,15,37-39)}。なお、Angiotensin-1 converting enzyme（ACE）遺伝子の変異も肥大型心筋症の修飾遺伝子として報告されてお

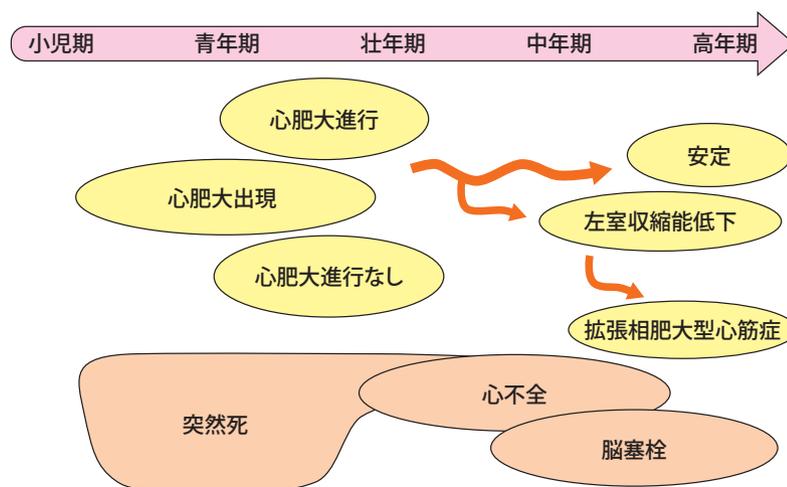


図5 肥大型心筋症の左室リモデリングと心血管イベント

(Olivotto I, et al. 2012³⁶⁾を参考に作図)

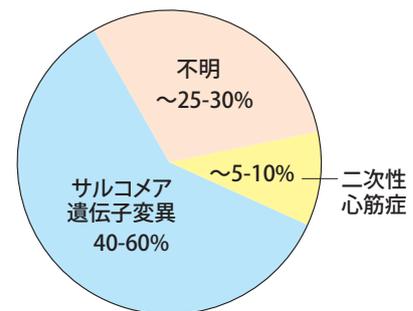


図6 肥大型心筋症および肥大型心筋症類似心肥大の発症要因

(Elliott PM, et al. 2014⁷⁾を参考に作図)

表9 肥大型心筋症の原因となる主要なサルコメア関連遺伝子
(Online Mendelian Inheritance in Man: OMIM phenotypic series, 192600)

Gene	Location	Protein	OMIM gene number	Frequency	
Giant filament	<i>TTN</i>	2q31.2	Titin; タイチン	188840	< 5%
Thick filament	<i>MYH7</i>	14q11.2	Myosin-7 (β -myosin heavy chain); 心筋ミオシン重鎖	160760	10-20%
	<i>MYL2</i>	12q24.11	Myosin regulatory light chain 2; 心室型ミオシン調節軽鎖	160781	-
	<i>MYL3</i>	3q21.31	Myosin light chain 3; 心室型ミオシン必須軽鎖	160790	1%
Intermediate filament	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	Myosin-binding protein C, cardiac-type; 心筋ミオシン結合蛋白C	600958	15-30%
Thin filament	<i>TNNT2</i>	1q32.1	Troponin T, cardiac muscle; 心筋トロポニンT	191045	3-5%
	<i>TNNI3</i>	19q13.42	Troponin I, cardiac muscle; 心筋トロポニンI	191044	1-5%
	<i>TPM1</i>	15q22.2	Tropomyosin alpha-I chain; α トロポミオシン	191010	< 5%
	<i>ACTC1</i>	15q14	Actin, alpha cardiac muscle I; 心筋 α アクチン	102540	-
Z-disc	<i>CSPR3</i>	11p15.1	Cysteine and glycine-rich protein 3, muscle LIM protein; 筋LIM蛋白	600824	-
Calcium-Handling	<i>PLN</i>	6q22.31	Cardiac phospholamban; フォスフォランバン	172405	-

(Elliott PM, et al. 2014⁷⁾を参考に作表)

り⁴⁰⁾、血中ACE濃度の変動など、心筋肥大に関与するさまざまな修飾因子が、肥大型心筋症の発症進展に影響を及ぼすものと推察される。

サルコメア遺伝子変異を有する肥大型心筋症症例は、それらを有さない肥大型心筋症症例と比較して左室肥大の程度はより重度であり、心筋組織内の微小循環障害や心筋線維化の程度がより高度であることが知られている⁴¹⁾。また、サルコメア遺伝子変異を有する肥大型心筋症の約5%は複数のサルコメア変異を保有しており、より重篤な表現型を呈することが報告されている⁴²⁾。さらにわが国の多施設共同研究でも、サルコメア遺伝子変異を有する肥大型心筋症症例では、遺伝子変異の非保有症例と比較して心血管イベントの発生率が有意に高率であることが報告されている⁴³⁾。

肥大型心筋症の遺伝子表現型相関 (genotype-phenotype correlation) に関する報告はこれまでも数多くなされているが、現時点では個々の症例における長期予後管理に応用するための十分なエビデンスの構築には至っていない¹⁴⁾。遺伝子診断によるリスク層別化と予後予測については、現在のところ解決すべき課題が多いのが現状であり、今後次世代シーケンスを用いた網羅的な遺伝情報の解析による、新たな知見の集積が待たれている。

2.2

肥大型心筋症と鑑別すべき二次性心筋症

蓄積疾患や心臓外病変を有する全身疾患に伴って心肥大を呈する二次性心筋症は、その原因によっては特異的な治療法が効果がある可能性があるため、その鑑別は重要である。表10に肥大型心筋症類似の表現型を呈する二次性心筋症を示す^{7,23)}。

二次性心筋症の頻度は、臨床的に肥大型心筋症が疑われる患者全体の5~10%と考えられている。多くの代謝性疾患は心肥大を呈することが知られている。

ファブリー (Anderson-Fabry病) 病が頻度としては最多で、35~40歳以上の肥大型心筋症患者の0.5~1.0%とされている⁴⁴⁾。日本人の心肥大患者におけるファブリー病の頻度については1~3%の報告がある^{45,46)}。X染色体長腕Xq22.1にコードされたGLA遺伝子の変異により、ライソゾームの加水分解酵素の1つである α -ガラクトシダーゼ (α -Gal) の活性低下や欠損により生じるX連鎖性遺伝性疾患である。男性では血漿、白血球 α -Gal活性を測定することで診断される。一方、X連鎖性であるため女性ではヘテロ接合体となり、酵素活性だけでは診断ができない場合があり、家族歴や遺伝子検査などにより判断する。

AMP活性化プロテインキナーゼ (PRKAG2) 遺伝子変

表 10 肥大型心筋症類似心筋肥大を示す二次性心筋症

代謝異常
糖尿病 Pompe病, PRKAG2遺伝子異常, Danon病, Forbes病 脂質蓄積 全身性Carnitine欠損症 ライソゾーム病 ファブリー病
ミトコンドリア病
MELAS病, MERFF病
神経筋疾患
Friedreich失調症, FHL-I遺伝子異常
Malformation Syndromes
Ras/MAPK関連蛋白異常 Noonan症候群, LEOPARD症候群, Castello症候群
浸潤性疾患
心アミロイドーシス 家族性, 遺伝性TTR, 全身性野生型TTR, ALアミロイドーシス
炎症性疾患
急性心筋炎
内分泌疾患
糖尿病罹患母体からの出生児 褐色細胞腫, 巨人症
薬剤
ステロイド, タクロリムス, ヒドロキシクロロキン

(Elliott PM, et al. 2014⁷⁾を参考に作表)

異はWPW症候群に伴う肥大型心筋症様病態を示す糖尿病の原因となる⁴⁷⁻⁴⁹⁾。Danon病は、LAMP-2遺伝子変異により生じるミオパチー、精神遅滞、心筋障害を3主徴としたX連鎖性遺伝型のまれな疾患である^{50,51)}。肥大型心筋症類似の心肥大を認める。MELASなどのミトコンドリア病やFriedreich失調症などの神経筋疾患では全身症状の一所見として心筋肥大を認める。また、心肥大誘導経路であるRas/MAPKシグナルの関連蛋白異常が原因であるNoonan症候群、LEOPARD症候群、Castello症候群でも心肥大を認める⁵²⁻⁵⁴⁾。

心アミロイドーシスは、骨髄形質細胞の異常を基盤に発生するALアミロイドーシスとトランスサイレチン(TTR)アミロイドーシスが大部分である⁵⁵⁻⁵⁷⁾。TTRアミロイドーシスは、TTR遺伝子変異を原因とする遺伝性ATTRアミロイドーシス(従来の家族性アミロイドポリニューロパシー)と、TTR遺伝子変異を認めない野生型TTRの沈着による

表 11 肥大型心筋症類似心肥大の鑑別に有用な心外症状

症状	疑うべき疾患
学習障害, 精神発達遅滞	ミトコンドリア病 Danon病 Noonan症候群
感音性難聴	ミトコンドリア病 ファブリー病
眼症状 ・外眼筋麻痺, 網膜色素変性症 ・硝子体混濁, 緑内障 ・角膜混濁	ミトコンドリア病 アミロイドーシス ファブリー病
手根管症候群	アミロイドーシス
筋力低下	ミトコンドリア病 糖尿病
四肢末端痛, 無汗症	ファブリー病
被角血管腫	ファブリー病
腎障害	ミトコンドリア病 アミロイドーシス ファブリー病

(Rapezzi C, et al. 2013⁶³⁾を参考に作表)

全身性野生型ATTRアミロイドーシス(老人性全身性アミロイドーシス)に分類される。アミロイドーシスの確定診断には組織におけるアミロイド沈着を病理組織学的に証明する必要があるが、侵襲的検査である心筋生検は、とくに高齢者では施行しにくい場合が多く、腹壁脂肪や上部消化管粘膜の生検が行われる。^{99m}Tc-PYPピロリン酸心筋シンチグラフィがATTR心アミロイドーシスのスクリーニングとして注目されている(第3章4.5核医学の項参照)。TTRが証明された場合、遺伝性ATTRアミロイドーシスと全身性野生型ATTRアミロイドーシスを鑑別するため、遺伝子検査が必要である。

急性心筋炎では炎症細胞浸潤や心筋浮腫により心肥大を生じる⁵⁸⁾。糖尿病罹患母体からの出生児や褐色細胞腫、巨人症など、内分泌疾患が原因で心肥大を呈することがあり⁵⁹⁻⁶¹⁾、さらにステロイド製剤などの薬剤で心肥大が誘導されることもある⁶²⁾。

これらの肥大型心筋症類似心肥大の鑑別には、既往歴、家族歴、心外症状、心電図、採血、特殊検査などを順を追って評価・実施する必要がある⁶³⁾。表11に肥大型心筋症の鑑別に有用な心外症状を示す。

3. 疫学

3.1 有病率

肥大型心筋症の有病率は、対象や調査方法の違いによりばらつきが大きい。厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班が1998年(平成10年)に行った、病院へのアンケートによる全国疫学調査では、全国推計患者数は21,900人、有病率は人口10万人あたり17.3人である。肥大型心筋症患者の男女比は2.3:1と男性が多く、年齢別分布は男女ともに60~69歳にピークを示した⁶⁴⁻⁶⁶⁾。

しかし、肥大型心筋症は無症状で経過する例が多いことなどから、有病率の算出には一般住民コホート研究による推定が必要とされている。世界的にこれまで報告されたコホート研究では、肥大型心筋症の有病率は約500人に1人と推定され、人種差も強くないとされている⁶⁷⁻⁷²⁾。

一方で、近年、心エコーやCMRによる画像診断技術が進歩し、さらに遺伝子スクリーニング技術により、診断率が向上し、画像診断と遺伝子異常の検出の組み合わせによって推定することで、実際にはもう少し高い有病率であることが予測されている⁷³⁾。

3.2 予後

1982年(昭和57年)の厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班の報告では肥大型心筋症の5年生存率および10年生存率は、それぞれ91.5%と81.8%で、約20%の患者が診断後10年以内に死亡していることが報告され⁷⁴⁾、一概に、予後良好とはいえず、欧米での報告でも年間死亡率は4~6%とされてきた^{75,76)}。肥大型心筋症における疾患関連死の主な原因は突然死、心不全死、主に心房細動により起こる塞栓症による脳卒中である。

2002年にわが国で行われた大規模な疫学調査では、肥大型心筋症の年間死亡率は2.8%であり、死因としては不整脈が31.9%、心不全が21.3%であった⁶⁶⁾。女性患者のほうが男性よりも予後が悪い⁷⁷⁾。しかし、肥大型心筋症患者の中には、80歳、90歳を超える年齢までほぼ無症状で経過する例も少なくなく、近年の地域在住肥大型心筋症患者の予後に関する検討では、治療法の進歩も相まって0.5~1.5%/年程度の死亡率と報告されている⁷⁸⁻⁸⁰⁾。

4. 診断と検査

自覚症状や身体所見から、肥大型心筋症を疑い各種検査を進めていく。無症状でも健診などでの心電図異常で疑われる場合も多い。肥大型心筋症が疑われた場合、心エコー検査を行い、心肥大の存在や圧較差の存在を評価する。その後、精密検査を進めていくが、その際、蓄積疾患や心臓外病変を有する全身疾患などを除外することが重要である(詳細は、第3章2.2 肥大型心筋症と鑑別すべき二次性心筋症の項を参照)。病態把握、重症度判定を目的とし、CMRや心臓CTといった画像診断、各種全身検索、心臓カテーテル検査(心筋生検含む)、遺伝子検査などを進めていく。

4.1 症状・身体所見(表12)

4.1.1 自覚症状

一般的に肥大型心筋症患者は無症候であることも多く、本症に特徴的な症状はないと言ってよい。ただ、左室流出路狭窄では、有症候の場合も多く、治療方針とも関連して重要な情報となる。肥大型心筋症患者の自覚症状は大きく胸部症状と脳症状に2分できる。

a. 胸部症状

労作時息切れや呼吸困難は多くみられる訴えである。左室拡張障害に伴う左室拡張末期圧の上昇による肺毛細管圧の上昇、また左室内腔の狭小化による低心拍出量などが

表12 肥大型心筋症の主な臨床症状と身体所見

臨床症状
(I) 肥大に伴う症状 胸痛、息切れ、呼吸困難、動悸
(II) 流出路狭窄に伴う症状 立ちくらみ、眼前暗黒感、失神
(III) 不整脈 動悸、立ちくらみ、めまい、眼前暗黒感、失神、突然死
(IV) 塞栓症による症状 麻痺(四肢、顔面)、構音障害、四肢疼痛
身体所見
(I) 触診 左房収縮の触知(double apical impulse、頸動脈での二峰脈)
(II) 聴診 IV音、III音、II音奇異性分裂、収縮期駆出雑音

呼吸困難の出現に関連しているものと考えられる。胸痛や胸部絞扼感も肥大型心筋症患者がよく訴える症状である。相対的心筋虚血が原因と考えられる。冠攣縮⁸¹⁾や冠動脈狭窄の可能性もある。

動悸は、不整脈、頻脈、あるいは収縮力の増大に伴う過収縮に起因している。上室性あるいは心室性不整脈に伴う動悸のことも多い。発作性心房細動や持続性心房細動による動悸もあり、ホルター心電図などを用い適切な診断を行うことが重要である。とくに心房細動を合併すると心機能への影響は大きく、また高頻度に血栓塞栓を合併することが知られている⁸²⁾。

b. 脳症状

立ちくらみ、眼前暗黒感、失神などの脳虚血を思わせる症状は肥大型心筋症患者の重要な症状であり、突然死に至る前駆症候としても重要である⁸³⁾。これらの症状は心室頻拍、心室細動などの重篤な不整脈による場合と⁸⁴⁾、流出路狭窄による動作時・起立時の血圧低下から起こる脳血流減少による場合がある。左室内腔の小さい患者、左室内圧較差のある患者での発生頻度は高い⁸⁵⁾。また、血管拡張薬などの禁忌薬の使用時、起立動作時、飲酒時などに好発する。

4.1.2

身体所見

a. 視診・触診

肥大型心筋症患者の触診で最も重要な所見は、左室のコンプライアンス低下に伴う強い左房収縮 (atrial kick) の触知である。左室拍動とともに double apical impulse として触診できる⁸⁶⁾。この所見は左側臥位でより明瞭に触診できる。double apical impulse は閉塞性肥大型心筋症患者では頻度の高い所見で、非閉塞性肥大型心筋症患者でもその出現頻度は高い。頸動脈の触診でも二峰脈が触知される (図7)。

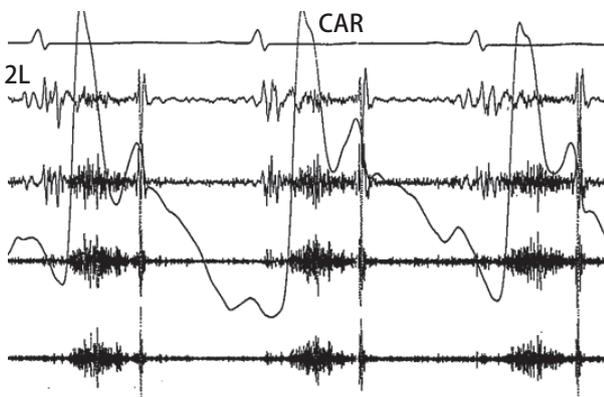


図7 閉塞性肥大型心筋症の収縮期雑音と二峰脈を呈する頸動脈波

b. 聴診

肥大型心筋症患者で最も高頻度で聴取される異常音はIV音である。左室のコンプライアンス低下に起因する左房収縮音であり、とくに収縮能の良好な肥大型心筋症患者で聴取される。また、III音も高頻度で聴取される。非閉塞性の患者でも左室流出路が狭い患者も多く、また駆出速度が速いことから収縮期雑音を聴取することがある。

左室流出路閉塞性の患者での聴診所見の特徴は、心尖部から第4肋間胸骨左縁に聴かれる収縮期雑音である。収縮中期から後期にピークを有する。大動脈弁狭窄症の収縮期駆出性雑音との違いは頸部への放散はないか、あっても弱いことである。この収縮期雑音は、圧較差を増強させるバルサルバ手技や立位負荷で容易に増強することが重要である。期外収縮心拍でも雑音は顕著に増強する⁸⁷⁾。左室流出路閉塞性の患者では僧帽弁逆流を合併することが多く、心尖部あるいは腋窩領域で多くの患者では汎収縮期の高調な音として聴取される。左室流出路狭窄の存在は左室駆出時間の延長をもたらすため、II a音とII p音の分裂間隔の短縮あるいはII a音とII p音の時相の逆転 (奇異性分裂) を示すことがある。

心室中部閉塞型での聴診所見の特徴は、心尖部付近での柔らかい収縮期雑音を聴取する程度である。

4.2

心電図

4.2.1

12誘導心電図

肥大型心筋症の75～96%で異常Q波、ST-T変化、陰性T波、左側胸部誘導の高電位など何らかの心電図異常がみられ⁸⁸⁾、心電図は感度の高い有用なスクリーニング検査である。無症候例の多くは心電図が診断の契機となる。個々の心電図所見は肥大の病型や程度、病期と関連しており、病態把握の助けとなる。一方、その所見は多様でかつ非特異的であり、心電図のみから肥大型心筋症の確定診断、閉塞性・非閉塞性の鑑別はできない。

a. P波の異常

左房負荷所見は左室拡張障害による心房負荷を反映する。

b. QRS波の異常・QRS波高の増減

高頻度に左側胸部誘導の高電位所見を認める。非閉塞性では、高電位はV5、6よりもV3、4誘導で顕著な例が多い⁸⁹⁾。左室肥大所見は肥大が心室中隔に限局するよりも、左室自由壁にもびまん性に広がる例や心尖部肥大型心筋症で出現する頻度が高い⁹⁰⁾。また、右前胸部誘導のR波の増高は中隔肥厚の反映と考えられる。

5年間に1.0mV以上QRS波が増高する例では、心事故発生の頻度が高いという報告⁹¹⁾もあるが、一方、QRS波の減高をみる例では、心筋の変性、線維化を反映する^{90,92)}。QRS波の持続的な減高は拡張相肥大型心筋症にしばしばみられ、心室内伝導障害や異常Q波が新たに出現すると予後は不良である⁹³⁾。

i. 異常Q波ならびに中隔性Q波の消失

異常Q波は、成人例の25～31%に認められる⁹⁰⁾。異常Q波形成には、中隔の不均等な肥大と心筋変性の2つの成因が推測される。前者は幅の狭い深いQ波を示し、初期中隔ベクトルが左から右方向に向かう場合にはV5、6に、上方向よりであればII、III、aVFにQ波が形成される。中隔に限局した若年肥大型で異常Q波の頻度が高く⁹⁰⁾、肥大が左室自由壁へ進展するか、中隔の心筋に線維化が生じれば、Q波は減高し消失することがある。また、心尖部肥大型心筋症や右室肥大型では、異常Q波を伴わない⁹⁴⁾。後者は、心筋の変性、線維化による局所の起電力消失であり、R波の減高とともに新たな異常Q波が出現する。このQ波はV4-6誘導にみられ、拡張相肥大型心筋症に多い。

ii. その他のQRS異常

軸偏位は20～30%に認められ、左軸偏位が多い。刺激伝導系の障害を反映する。1～5%にWPW症候群など心室早期興奮が合併し、まれに突然死の原因となる^{94,95)}。

c. ST-T変化

ST下降と陰性T波は大多数の症例に認められる。心室肥大に伴う心内膜下心筋の相対的心筋虚血、肥大心筋の再分極過程の遅延に伴う一次性変化、脱分極過程の変化に伴う二次性変化などによる変化と推測される。ストレインパターンが多い。

心尖部肥大型心筋症でみられる左側胸部誘導の高電位を伴う巨大陰性T波はV3～5を中心に、1.0mV以上で対称性を示し、しばしばST下降を伴い、心尖部肥厚の程度が強いほど深くなる。高電位や巨大陰性T波は経過とともに減少、消失することが多く、予後不良の徴候である場合がある⁹⁶⁾。

ときに、左側胸部誘導、II、III、aVF、あるいはI、aVL誘導に、R波の減高や幅の広い異常Q波を伴うST上昇を認めることがあり、心筋変性の進行が推測される。拡張相肥大型心筋症や心尖部心室瘤合併例にしばしばみられる。

d. QT間隔の延長

肥大型心筋症では、しばしばQT間隔あるいはQTc間隔の延長を認めるが⁹⁷⁾、致死的不整脈の発生と直接関連とする報告はない。また、12誘導心電図におけるQT dispersionの増大が、致死的不整脈の発生や突然死の予測因子になりえるかについてのエビデンスはない^{97,98)}。

4.2.2

ホルター心電図

心室性あるいは上室性の頻脈性不整脈、徐脈性不整脈など、多彩な不整脈が発生し、失神発作や突然死、心原性血栓塞栓症の原因となる。不整脈の多くは無症状であるため、全例、ホルター心電図の適応となる。欧米のガイドラインでは、48時間以上の記録を年に1回は施行することが勧められている。

a. 心室性不整脈の評価

ホルター心電図では肥大型心筋症の50～85%に心室性期外収縮を、20～28%に非持続性心室頻拍を認める^{99,100)}。ほとんどは無症候性で、頻拍レート180/分以下が多く、閉塞性と非閉塞性で出現頻度に差はない。持続性心室頻拍の多くは多形性であり、血行動態の悪化から失神あるいは突然死に至る。他方、持続性単形性心室頻拍は、拡張相肥大型心筋症や左室心尖部心室瘤を有する肥大型心筋症に合併することがある¹⁰¹⁾。非持続性心室頻拍は突然死の危険因子と考えられている^{99,100)}。その感度、特異度はいずれも70%前後であり、陰性的中率は95%以上と高い¹⁰²⁾が、陽性的中率は20～25%と低い。小児や若年の肥大型心筋症の突然死例には心室性不整脈のみられない症例も多い。

b. 上室性不整脈の評価

肥大型心筋症のホルター心電図では、30～50%に心房性頻脈性不整脈を認め、発作性心房細動の検出率は5～15%である¹⁰²⁾。肥大型心筋症の上室性頻脈性不整脈は予後悪化因子であり、急性循環不全を起こす直前、直後の心電図で上室性不整脈を認めることがある。

c. 加算平均心電図

加算平均心電図による心室遅延電位 (late potential; LP) の検出頻度は15～30%で、心室頻拍の有無との関連があると報告されているが、有用性に関してはコンセンサスは得られていない^{103,104)}。

4.2.3

運動負荷心電図および心肺運動負荷試験 (表13)

運動に関係した原因不明の失神は、突然死のきわめて強い危険因子である。また、運動負荷中に血圧の上昇反応の弱い症例 (25mmHg未満)、持続的に血圧低下を示す症例、または回復早期に一時的に血圧低下を示す血圧異常反応は、若年例や突然死の家族歴を有する例に多く認められ、突然死の主要危険因子の1つである^{105,106)}。

肥大型心筋症の多くは比較的軽微な症状しか認めないが、実際は運動耐容能が低下している患者も多い。肥大型心筋症1,005例を対象とした心肺運動負荷試験では、最大酸素摂取量が予測値の100%を超える患者が全体の8%、51～100%が77%、50%未満の患者が15%であった¹⁰⁷⁾。

表 13 肥大型心筋症における心肺運動負荷試験の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
運動中の血圧変化および運動耐容能評価のための心肺運動負荷試験	IIa	C	B	IVb
圧較差軽減のための非薬物治療の適応や効果判定のための心肺運動負荷試験	IIa	C	C1	IVb

肥大型心筋症における運動耐容能の低下は、左室拡張能、左室流出路圧較差、心筋虚血、収縮能低下、心房細動などの多くの因子が関係する。心肺運動負荷試験における最大酸素摂取量や換気応答の低下は、全死亡や心不全症状の悪化¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾、突然死¹¹⁰⁾などと関連することが報告されている。さらに心筋切除術や経皮的中隔心筋焼灼術による圧較差の軽減により、運動耐容能が改善することも報告されている。よって、肥大型心筋症における運動耐容能の評価は、予後予測や圧較差軽減のための治療方針の決定や治療に対する反応性の評価に有用である²⁰⁾。ただし、安静時に圧較差のある肥大型心筋症患者では、重篤な不整脈や運動中の血圧低下など運動負荷試験中の合併症が報告されており、安全には十分配慮し、検査に精通した施設で施行する必要がある。

4.2.4 臨床電気生理学的検査

心房期外刺激や高頻度刺激で持続性心房細動または心房粗動が誘発されたり、リエントリー性上室性頻拍が誘発されることがある。無症候性の肥大型心筋症では、持続性心室頻拍の誘発率は高くない。失神、心肺蘇生の既往、あるいは非持続性心室頻拍を有する肥大型心筋症での持続性心室頻拍の誘発率も、通常の2連早期刺激では15～18%、3連早期刺激まで行くと27～44%に上昇するが、その多くは多形性心室頻拍である^{111,112)}。持続性心室頻拍の誘発は心事故予測因子の1つである¹¹³⁾が、その心事故予測の感度は80%、特異度70%であるのに対し、陽性的中率は17%で、電気生理学的検査による突然死の予測には限界がある。

4.3 心エコー法

肥大型心筋症における心エコー検査法の役割は、肥大型心筋症の診断、分類に寄与する心形態評価と重症度に寄与する心機能・血行動態・合併症評価である。なお、心筋症の心エコーについては、「循環器超音波検査の適応と

判読ガイドライン(2010年改訂版)^{113a)}にも詳細が記載されているので、参照されたい。

4.3.1 経胸壁心エコー検査(表14)

a. 心形態評価

肥大型心筋症の特徴的な肥大様式は、左室壁のいずれかの場所で15mm以上(家族歴のある患者では13mm以上)の、圧負荷などで説明のつかない非均等型の左室壁肥厚である¹¹⁴⁾。肥大の部位は心室中隔のみならず、左室後壁や前壁、側壁、さらに右室に局在することがある。わが国では、海外に比し心尖部肥大型心筋症が多いとされる³¹⁾。Maronの分類は、前部中隔に局限する肥厚(I型)、中隔全体の肥厚(II型)、中隔から左室前壁や側壁を含む肥厚(III型)、前部中隔以外の部位の肥厚(IV型)とされ、心尖部肥大型心筋症の少ない欧米ではよく用いられる¹¹⁵⁾。肥大パターンは、傍胸骨短軸像を基本として、傍胸骨長軸像、さらに心尖部二腔、四腔断面像を併用し、見逃しのないように観察する。心尖部型は心エコー図では描出困難な場合があり、CTやCMRなど他の画像診断法から総合的に診断する。ただし、非均等型の左室壁肥厚は本症以外にも高度の右室負荷心、高血圧性心肥大、大動脈弁狭窄症などでもみられること、また、本症でも対称性壁肥厚もまれではないことも銘記すべきである¹¹⁶⁾。心ファブリー病は、心筋細胞へのスフィンゴ糖脂質蓄積により全周性の左室肥大を示すため、鑑別を要する。左室、左房拡大、左室拡張障害、僧帽弁逆流を合併する^{117,118)}。

b. 心機能・血行動態・合併症評価

i. 左室収縮機能

肥大型心筋症では通常左室駆出率は正常か軽度増加を示す。ただし、とくに内腔が狭小化している症例では、1回拍出量は低下していると考えられ、低心拍数の場合は注意を要する。また、一見左室駆出率は保たれていても、global longitudinal strain値は低下している症例が認められ、これらの症例はその後の予後が不良という報告があり、左室収縮機能は必ずしも正常と考えるべきではない¹¹⁹⁾。

表 14 肥大型心筋症における経胸壁心エコー検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード
肥大型心筋症が疑われる患者における形態診断評価、とくに拡張期壁厚評価 1) 肥大型心筋症の診断、心機能・血行動態・合併症の評価 2) 肥大の分布・程度の評価 3) 収縮機能・拡張機能の評価 4) 左室流出路閉塞の有無、ある場合はその程度評価 5) 僧帽弁逆流の合併の有無、ある場合はその程度評価	I	B	B
肥大型心筋症の確定診断患者で心機能、血行動態による心不全重症度の評価	I	C	B
肥大型心筋症と診断が確定している患者で 1) 症状に変化があった場合の上記評価点の再評価 2) 臨床的に感染性心内膜炎が疑われる場合の疣贅の有無の評価 *必要に応じて経食道心エコー法を併用する (表 15 参照)	I	C	C1
肥大型心筋症の確定診断患者で、安静時左室流出路速度による推定圧較差 50mmHg 未満の症例におけるバルサルバ手技、または立位テスト	I	C	C1
肥大型心筋症の確定診断患者で、症状があり安静時左室流出路速度による推定圧較差 50mmHg 未満の症例における運動負荷テスト	IIa	B	C1
肥大型心筋症と診断が確定している場合で、とくに変化がない場合のフォローアップ	IIa	C	C1
肥大型心筋症の確定診断患者で症状がなく、バルサルバ手技、または立位テストにおいても左室流出路速度による推定圧較差 50mmHg 未満の症例における運動負荷テスト	IIb	C	C2
家族歴のある例におけるスクリーニング	IIb	C	C2

一部の症例では経過中に、肥大した心室壁厚が減少、さらに菲薄化し、正常収縮ないし過収縮している壁運動が低下、左室内径は増大傾向から左室拡大に至り、左室拡張と収縮能障害からついにはうっ血性心不全など拡張型心筋症と類似の病態を示し¹²⁰⁾、拡張相肥大型心筋症と分類される。これらの症例は予後不良と考えられ、日本の心臓移植症例の約10%を占めている。

ii. 左室拡張機能、血行動態

肥大型心筋症では左室拡張機能は障害されている。肥大型心筋症における典型的な左室流入血流異常は拡張早期波 (E波) の低下、その減速の延長および心房収縮期波 (A波) の増高であるが、進行すれば、いわゆる偽正常化波形 (pseudonormalized pattern) や拘束型波形 (restrictive pattern) となる¹²¹⁾。これらの波形は左房圧の上昇が一因と考えられているが、一方、肥大型心筋症は左室駆出率が保たれており、左室拡張期内圧は左室流入血流速度波形から予測困難ともいわれ¹²²⁾、組織Doppler法による僧帽弁輪運動速度の早期拡張速度 (e') とE波の最大血流速度の比 (E/e')、三尖弁逆流速度、左房容積拡大の有無が用いられる (図8)¹²³⁾。これらの左室拡張機能低下、また心房細動によ

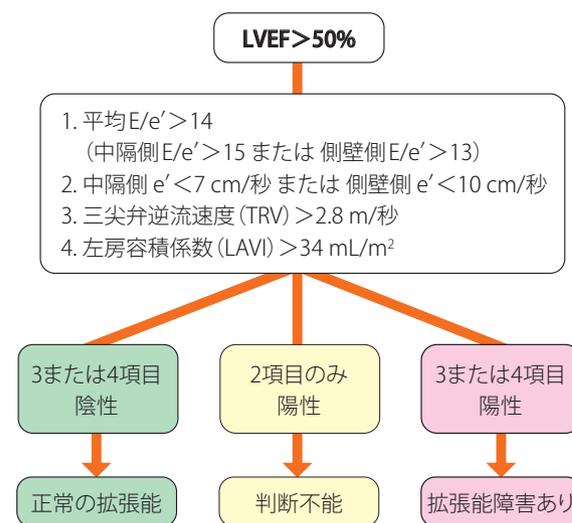


図 8 HFpEF 患者における拡張能障害の診断

(Nagueh SF, et al. 2016¹²³⁾を参考に作図)

り、左房拡大を示す症例が多い。

c. 合併症：左室腔内閉塞

i. 左室流出路狭窄，僧帽弁複合体 (Mitral Complex) の異常

肥大型心筋症では、心室中隔左室面と僧帽弁前尖の間に機能的狭窄を呈する症例が多い。これは閉塞性肥大型心筋症と分類され、非閉塞型と区別される。

左室流出路閉塞は、左室収縮期圧の上昇を引き起こし、結果として左室弛緩時間の延長、左室拡張末期圧の上昇、僧帽弁尖の収縮期前方運動 (SAM) による僧帽弁逆流、心筋虚血および心拍出量の低下をもたらす。その主たる機序としては、一時期は、閉塞した流出路を、血液が高速で通過して生じる陰圧により、僧帽弁が中隔に引っ張られる Venturi 効果で説明がなされてきたが、現在ではその関与はわずかであると考えられている。

近年は、①乳頭筋の前方偏位のため、収縮により僧帽弁が中隔側に引っ張られ、流出路内に偏位する、②前尖が伸長して、前尖の体部が後尖と接合するため、前尖先端部に余剰部分が生じる、③乳頭筋間が狭小化して、前尖中央部に付着する腱索にたるみが生じるため、僧帽弁先端部 (とくにその中央部) は緊張がなくなり、流出路の血流の影響を受けて中隔に押し付けられるなどにより、左室収縮期に僧帽弁複合体の位置が偏移し、それが drag force により前尖の流出路へのさらなる偏移をきたし (flow drag [pushing] mechanism)、結果として流出路の閉塞を引き起こす、という機序が主たる原因とされている¹²⁴⁻¹²⁶。その証拠として、前尖の収縮期前方運動開始時には、多くの症例で左室流出路の流速は正常範囲内であるという事実が挙げられ、流速が速くなることにより陰圧が生じ、前尖が引っ張られるという Venturi 効果説と実際の現象とは解離があることが明らかとなっている¹²⁷⁻¹²⁹。流出路の圧較差は種々の要因により非常に変化しやすい。とくに収縮性の増強、前負荷の減少、後負荷の減少は、心室の容積を減少させ、僧帽弁を中隔に近づけ、圧較差が増強するように働く。

SAMはMモード法にて確認する。左室流出路閉塞により駆出血流が途絶する例では、大動脈弁の収縮中期半閉鎖がみられる。左室流出路を通過する高速血流はカラードブラ像のモザイクシグナルとして、また、連続波ドプラ法では、収縮中期～後期にピークを有する駆出血流速波形として観察される。簡易 Bernoulli 式を用いて、この駆出血流の最高流速 (V_{max}) より左室流出路圧較差 (pressure gradient: ΔP) が推定でき ($\Delta P = 4V_{max}^2$)¹³⁰、心臓カテーテル法で求めた圧較差と良好な一致を示す¹³¹。左室流出路血流速度波形は僧帽弁逆流血流速度波形と酷似するが、前者は大動脈弁開放時から大動脈弁閉鎖時まで、後者は僧

帽弁閉鎖から僧帽弁開放まで持続し、持続時間の違いで鑑別する。しかし、両者の血流信号が重なり、鑑別が困難な場合は high PRF (pulse repetition frequency) 法が役立つ。

内腔狭窄による圧較差の有無は、突然死リスク評価において重要であり、安静時、さらに座位や半座位にてバルサルバ手技を行い検出を試みる必要がある (図9)¹³²。簡易 Bernoulli 式による圧較差が 50mmHg 未満の症例において、無症状の場合は1年ごとの経過観察でよいが、有症状の場合はトレッドミルまたはエルゴメータを用いた運動負荷エコーが推奨される (図10)^{7, 18, 19}。ただし、統一されたプロトコルはなく、またリスクも存在するため、それぞれの検査室で十分トレーニングを受けて行うことが望ましい¹³³。心エコー検査施行下でのドブタミンや硝酸剤による圧較差誘発は、生理的誘発ではないため、運動負荷が困難な症例に限定して行われるべきである。閉塞性肥大型心筋症における SAM にて僧帽弁尖部の歪みを生じ、僧帽弁逆流が出現する場合がある。また、拡張相肥大型心筋症では、心拡大、収縮機能低下に伴い機能的僧帽弁逆流が認められ、予後に影響することより慎重な評価が必要である。

増強因子	収縮力	前負荷	後負荷
Valsalva 手技	-	↓	↓
立位	-	↓	-
期外収縮後	↑	↑	-
β 刺激薬	↑	↓	↓
硝酸薬	↑	↓	↓
PDE5 阻害薬	-	↓	↓
脱水	-	↓	↓
頻脈	↑	↓	-
労作後	↑	↑	↓
減弱因子			
Muller 手技	-	↑	↑
蹲踞	-	↑	↑
α 刺激薬	-	-	↑
β 遮断薬	↓	↑	-
ジソピラミド・シベンゾリン	↓	-	-
全身麻酔	↓	-	-
ハンドグリップ手技	-	-	↑

図9 左室流出路狭窄の評価・治療プロトコール

(Braunwald E. 1997¹³²より改変)

© Elsevier (1997)

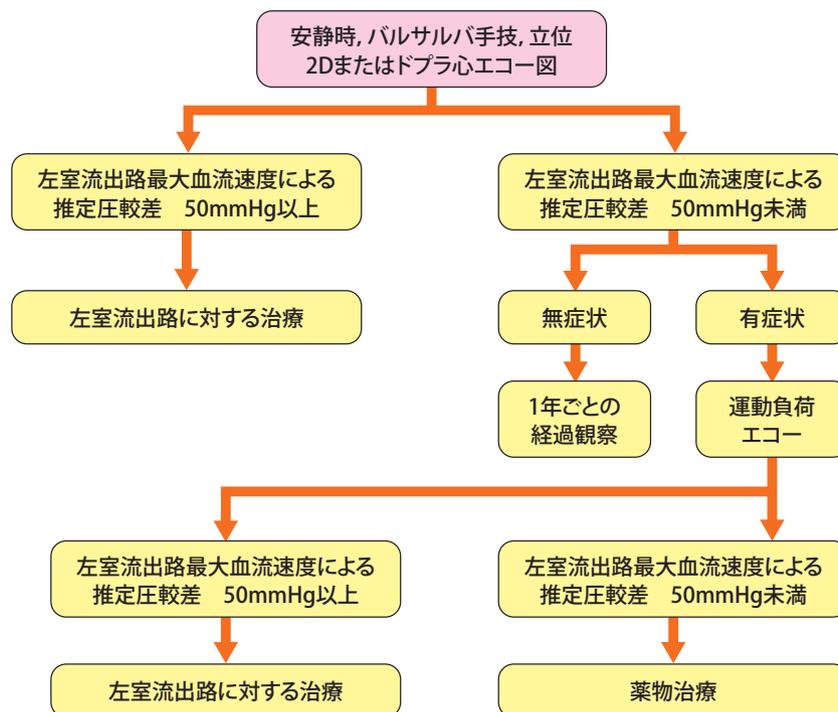


図 10 左室流出路狭窄の評価と治療
(Elliott PM, et al. 2014⁷⁾より)

表 15 肥大型心筋症における経食道心エコー検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード
臨床症状または経胸壁エコー図で肥大型心筋症が強く疑われるが、経胸壁エコー図の画質不良のため、左室流出路および血行動態の観察が不十分な場合、または心筋切除例における術中のモニター	I	C	B

ii. 左室中部閉塞

心室中部閉塞型心筋症 (MVO) は、左室中部で閉塞機転を生じるタイプであり、肥大した乳頭筋が収縮期に偏位することにより左室自由壁との間で閉塞をつくることによる⁸⁶⁾。具体的には、中隔、側壁および乳頭筋、各部分の肥厚の程度、収縮中期の位置関係により左室中部に閉塞をきたす。心尖部肥大型心筋症では、心尖部を中心とした肥大により内腔閉塞が起こり、心尖部に心室瘤を合併する例があり、そのような症例では内腔閉塞を起こしている部位が中部閉塞の部位となる³⁰⁾。その重症度は、収縮性、前負荷、後負荷により影響を受ける。なお、心尖部肥大型心筋症で内腔閉塞および心尖部に心室瘤を合併している症例は、予後不良と報告されている。心尖部心室瘤は、経胸壁心エコーでは、40%の症例で診断できず、CMRの施行によりはじめて診断可能という報告もある²⁵⁾。

4.3.2

経食道心エコー検査 (表 15)

経食道エコー法は、経胸壁エコー法にて十分な図が得られない場合、内腔狭窄による圧較差を観察する際に僧帽弁逆流による血流速との鑑別が必要な場合、さらに心筋切除術を行う際の術中評価^{134, 135)}に有用である。

4.4

心臓MRI (CMR) (表 16)

肥大型心筋症の画像診断ではこれまで長く、経胸壁心エコー検査が用いられてきた。しかし近年、CMRのソフトおよびハードの目覚ましい発展に伴い、高い空間分解能と時間分解能によって、より安定して心臓の形態や機能をとらえることが可能となり、CMRの占める重要性は次第に増加している。種々の撮影法のうち、シネMRIは、空間分

表 16 肥大型心筋症における心臓 MRI による臨床的評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心エコー検査では観察しにくい部位（前側壁や心尖部）における左室の肥大や僧帽弁や乳頭筋の解剖学的異常のより優れた評価が、シネ MRI で可能である	I	A	B	II
CMR における遅延造影パターンは肥大型心筋症と他の肥大心との鑑別に有用である	I	B	B	IVa
遅延造影の有無と広がり、肥大型心筋症の突然死、心臓死および総死亡と有意に関連する	I	A	B	IVa

解能の高い動画を任意の断面で撮影が可能で、肥大型心筋症における肥厚の部位と程度の特異性や僧帽弁の収縮期前方移動や流出路閉塞の有無の評価に優れている。さらに、ガドリニウム造影剤を用いた遅延造影 MRI は、障害された病変部と正常心筋とのコントラスト識別能が高く、造影 CT よりも明瞭に障害された心筋や線維化部位を描出可能であるため、肥大型心筋症の診断ばかりでなく、突然死リスク評価を含めた重症度の判定でも貴重な情報をもたらす。

4.4.1

シネ MRI による肥大型心筋症の診断と形態評価

a. 肥厚部位および肥大壁厚の評価

実際の撮影においては、Steady state free precession (SSFP) sequences の使用が推奨されている。シネ MRI は、心臓において左室容積、右室容積、心拍出率、心重量、および局所壁運動評価の基準であることは広く認識されている^{136, 137)}。

心エコー検査で肥大が確定できる十分な画像が得られないような症例は、CMR のよい適応となる。CMR はその高い空間および時間分解能のため、血流と心筋との高いコントラストを得られるばかりでなく、イメージング画面や撮像面での制限がない。

すなわち、解剖学的構造の評価においては、CMR は心エコー検査で得られる情報を超えた追加的な情報をもたらす^{138, 139)}。また、心エコー検査では観察しにくい部位（前側壁や心尖部）における左室の肥大や僧帽弁や乳頭筋の解剖学的異常のより優れた評価が、シネ MRI で可能である^{138, 140-144)} (図 11)。

b. 左室流出路、乳頭筋、弁下部の解剖学的評価

左室流出路の閉塞は、肥大型心筋症の重要な表現型の 1 つであり、中隔、左室流出路、僧帽弁および乳頭筋の複雑な解剖学的関係で決定される。左室流出路の解剖とフロープロフィールの評価の標準となるのは、経胸壁あるいは経食道心エコー検査であるが、CMR の有利な点は、心室中

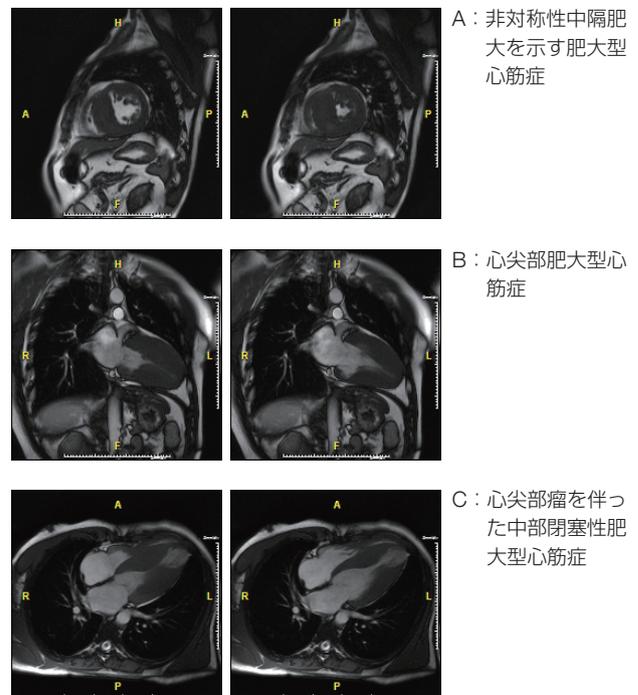


図 11 肥大型心筋症のシネ MRI

隔の収縮期前方運動と弁下部の状態の描出にある。中部心室の肥大に関連した中部心室性閉塞も同様に評価が可能である。また、肥大型心筋症では、乳頭筋の異常の頻度が高いため、短軸のシネ MRI と同様に、長軸のシネ MRI の観察により、弁下部の解剖が観察可能である。とくに、古典的な中隔の非対称性肥厚を有しない、ダイナミックな左室流出路閉塞を有する例で有効である。また、侵襲的なカテーテル治療や外科治療の対象となる症例の僧帽弁や乳頭筋の構造的異常の評価にも CMR は貢献する。さらに、心エコー検査で識別できない、肥大部位の追加や僧帽弁や乳頭筋の構造的異常、あるいは左室流出路閉塞の機能的責任の所在を明確にすることが、CMR では可能なことが

ある^{138, 143, 144)}。

したがって、流出路狭窄に対するアルコール中隔焼灼術や外科的中隔切除術の適応を検討する際には、評価のために行うことが望ましい^{114, 138, 143, 145)}。その他、左室重量の定量的評価¹⁴⁶⁾、右室心筋への肥大の波及¹⁴⁷⁾、非連続性の心筋肥大^{139, 145)}などが、シネMRIを用いて評価が可能である。

4.4.2

肥大型心筋症の主な亜型：心尖部肥大型心筋症と中部閉塞性肥大型心筋症

心尖部肥大型心筋症の心尖部肥大は、アコースティックウィンドウの制限と短縮のため、経胸壁心エコー検査では観察が困難であり、CMRの施行は有効である¹⁴⁸⁾。非対称性の中隔肥厚を有する群と心尖部肥大を有する群における遅延造影の分布パターンを比較検討すると、斑状の遅延造影はそれぞれの主な肥大部位に認められ、遅延造影の分布には明らかな違いが認められた¹⁴⁹⁾。また、心尖部の心室瘤は非造影の経胸壁心エコー検査では40%が見逃されるとい報告があるが²⁵⁾、CMRでは多くの例で描画は容易である。心尖部瘤は、収縮低下あるいは無収縮を示す菲薄化した心筋を呈し、遅延造影ではしばしば貫壁性の線維化による陽性を呈し有害事象と関連する。また、心室瘤を伴う中部閉塞性肥大型心筋症では、しばしば重症不整脈を伴い、その診断に遅延造影MRIは有用である¹⁵⁰⁾。

4.4.3

遅延造影MRI

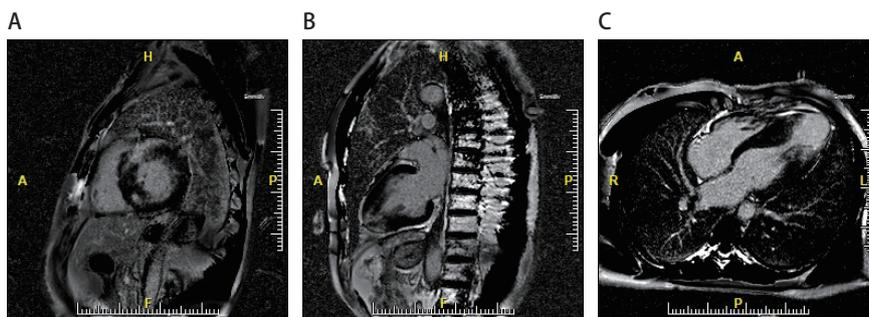
肥大型心筋症において、遅延造影MRIで高信号を示す部位(LGE)の多くは心筋の線維化を示していると考えられる。このように高信号を示す部位は、LGE陽性と判定され、全左室容積のパーセントで定量評価が可能である。LGE陽性は肥大型心筋症の約7割前後で認められ、主に左室壁の肥厚部および、心室中隔と右室自由壁との接合部に認められる(図12)。このような遅延造影の造影パターンは、肥大型心筋症と他の肥大を示す疾患との鑑別診断に有用である^{151, 152)}。

に認められる(図12)。このような遅延造影の造影パターンは、肥大型心筋症と他の肥大を示す疾患との鑑別診断に有用である^{151, 152)}。

突然死リスクの層別化

肥大型心筋症において、LGEの有無とその予後との関連については、今日なお議論のあるところであるが、遅延造影を示さない症例は一般に予後は良好である。711人の肥大型心筋症患者を対象に、LGEの有無と予後との関係を3.5年間観察した研究では、LGEと突然死のリスクとの間には全く関係が認められなかったとする報告がある¹⁵³⁾。

一方、1,300人の肥大型心筋症で定量的造影MRIを用いた検討では、広範なLGEの陽性は、突然死の独立した予後予測因子であり、LGEの量が左室重量の15%を超えると、一般的な突然死のリスクを持たない肥大型心筋症でも、突然死のリスクは2倍になることが示されている¹⁵⁴⁾。24時間ホルター心電図上の心室頻拍のリスクを、肥大型心筋症のLGEの有無で比較した観察研究では、LGEを有する肥大型心筋症の心室頻拍のリスクはLGEを示さない肥大型心筋症に比して非常に高く、心筋の線維化が潜在的に致命的なりエンター性心室頻拍の発生のための構造的な病巣であることが示唆された¹⁵⁵⁾。7つの研究を検討したメタ解析では、LGEが存在すると突然死のリスクが増大し、心臓突然死は3.41倍、全死亡は1.8倍、心臓死は2.93倍であった。また、LGEの広がりには心臓突然死の増加と関連しており、LGEの範囲が10%では、心臓突然死は1.56倍、心不全死は1.61倍、全死亡は1.29倍、心臓死は1.57倍であった。ベースラインの基準値で調整しても、LGEの広がりには心臓突然死のリスクと強く関連し、LGE 10%でリスクは1.57倍であった¹⁵⁶⁾。LGEの有無と広がり、肥大型心筋症の突然死および心臓死および全死亡と強く関連していることが報告されている^{157, 158)}。



A：非対称性中隔肥大を示す肥大型心筋症に認められた遅延造影
B：心尖部肥大型心筋症の遅延造影
C：中部閉塞性肥大型心筋症の心尖部瘤に認められた遅延造影

図12 肥大型心筋症の遅延造影MRI

4.4.4

他の肥大心との鑑別診断

a. 高血圧性心疾患，大動脈弁狭窄

両疾患とも，肥大の形式は求心性肥大を示すことが多い。肥大型心筋症と高血圧性心疾患はときに鑑別が難しいことがあるが，高血圧性心疾患では，左室壁厚は15～16mmにとどまることが多い。高血圧性心疾患と大動脈弁狭窄では，遅延造影陽性はまれと考えられてきたが，最近の報告では，両疾患の高度左室肥大例で50%以上に斑状の線維化が認められるとした報告もある¹⁵⁹⁾。T1 mapping法より計測する造影前のNative T1により，肥大型心筋症を高血圧性心疾患と正確に分けることができるとする報告もある¹⁶⁰⁾。

b. スポーツ心臓

Athlete's heartの特徴は左室の軽度拡張と左室壁の対称性肥厚(15mm以下)およびドップラーエコー図における正常拡張能である。CMRは左室容積，左室重量および左室機能を正確に再現性高く計測できるため，経胸壁心エコー検査に対して補完的である。

c. 左室緻密化障害

CMRは，緻密化部と非緻密化部の描画に優れている。拡張末期の非緻密化部と緻密化部の比が2.4:1.0以上を非緻密化障害の画像診断の診断基準として提唱されている。

d. 浸潤性心疾患

i. ファブリー病

遅延造影は左室肥大の拡大に関連して広がり，典型例では心基部の下側壁の中層，あるいは心外膜下に認められる¹⁶¹⁾。T1 mappingにおけるNative T1値は，他の肥大心が高いNative T1値を示すのに比べ，低値を示す特徴がある¹⁶²⁾。とくに，肥大を示す前は，脂質の心筋への蓄積によるNative T1値の中等度低下を示す¹⁶³⁾。CMRは，本疾患に対する酵素補充療法に伴う左室肥大の退縮の経過観察に用いられる¹⁶⁴⁾。

ii. 好酸球増加症候群

好酸球増加症候群に伴うLöffler心筋炎では，心内膜下の線維化と壁在血栓を認める。遅延造影では線維化部および炎症部が陽性を示し，さらに，壁在血栓の特定に有用である¹⁶⁵⁾。

iii. サルコイドーシス

通常拘束型心筋症形態を示すが，とくに炎症の急性期では，炎症部位が肥厚を呈し，非対称性の中隔肥厚のため，肥大型心筋症類似の形態を示し，鑑別が必要となる。遅延造影の分布パターンはさまざまである¹⁶⁶⁾。

iv. アミロイドーシス

収縮機能は保たれ，びまん性の左室肥厚，心房の自由壁

や中隔の肥厚も認められる。CMRでは，基部から中部の心内膜下に全周性のLGEを認める。ガドリニウム造影剤投与後の心筋のシグナルゼロまでの時間が短いことが特徴で，通常の撮影よりも早期に遅延造影の撮影を開始しないと，遅延造影陽性の時間を逃してしまう可能性がある¹⁶⁷⁾。T1 Mappingでは高度にNative T1値が延長することが知られている¹⁶⁸⁾。

4.5

核医学・CT

4.5.1

核医学検査(表17)

現在，時間分解能，空間分解能のすぐれた心エコー検査・CMRなどの進歩により，肥大型心筋症の形態的，機能的診断における核医学検査の有用性は相対的に低下したと言わざるをえないが，核医学検査では，他の検査法では知ることのできない，心筋血流や心筋代謝，心筋交感神経機能の評価が可能であり，予後の推定に有用である。

a. 心筋血流イメージング

塩化タリウム(Tl-201Cl)とテクネシウム(Tc-99m)標識のsestamibi, tetrofosminのいずれの核種も心筋組織への集積は，心筋血流量と心筋細胞の量に依存する。肥大部はトレーサーの高集積として描出されるので，形態的な非対称性肥大の診断が可能である¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾。また，心電図同期収集を行えば，左室局所の収縮能を評価できる。

肥大型心筋症では，負荷タリウム心筋シンチグラフィで見られる再分布現象や固定欠損などの血流異常所見は冠動脈硬化病変以外にも，冠血流予備能の低下，心筋細胞壊死，心筋組織の線維化，瘢痕化などを反映している¹⁷²⁻¹⁷⁶⁾。

固定欠損は，失神の既往，左室腔，左房径の拡大，左室収縮能の低下，最大酸素摂取量の低下と関連する。また，CMRで評価されるガドリニウムの遅延造影効果との関連性も報告されている¹⁷⁷⁾。再分布は必ずしも狭心症症状とは関係しないが，左房径の拡大，左室壁厚の増大と関係し，左室収縮能が保たれている症例で見られることが多い^{178, 179)}。

若年者で可逆性欠損を示す患者は致死的不整脈のハイリスク群である¹⁸⁰⁾。一方，成人症例において負荷心筋血流イメージングと予後が実際に関連するか否かについては，一定の見解は得られていない¹⁸¹⁾。

b. 心筋脂肪酸代謝イメージング

I-123-15-(p-iodophenyl)-3-(R, S)-methylpentadecanoic acid (BMIPP)は心筋の脂肪酸代謝状態に応じて心筋細胞に摂取され保持される。

表 17 肥大型心筋症の診断, 評価のための核医学検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード
心エコー図で評価不能な症例での左室の機能診断のための RI アンギオグラフィ	IIa	C	C1
変異または野生型トランスサイレチン沈着による心アミロイドーシス除外のためのピロリン酸シンチグラフィ	IIa	B	B
心サルコイドーシス鑑別のためのガリウムシンチグラフィあるいは FDG-PET	IIa	C	C1
左室の非対称性肥大診断, 予後推定のための心筋血流イメージング	IIb	C	C2
心筋障害診断, 予後推定のための心筋脂肪酸代謝イメージング	IIb	C	C2
心筋障害診断, 予後推定のための心筋交感神経イメージング	IIb	C	C2
心エコー図で評価可能な症例での左室の形態, 機能診断のための RI アンギオグラフィ	IIb	C	C2

肥大型心筋症においては, BMIPPの欠損は, 心室中隔の前壁側および後壁側の右室自由壁付着部に好発し, その程度は心筋細胞障害の程度を反映する¹⁸²⁾. 心筋血流トレーサーと比較してより高度な BMIPPの取り込み低下(ミスマッチ現象)は肥大型心筋症ではしばしばみられるが(図 13), 左室肥大をきたす他の疾患(高血圧性心疾患など)ではみられず, 疾患の鑑別に有用である¹⁸³⁻¹⁸⁶⁾. 欠損の低下の程度が強く, 範囲が広いほどその後の心事故の発生が多く, 生命予後が不良である^{187, 188)}.

c. 心筋交感神経イメージング

I-123-metaiodobenzylguanidine (MIBG) はノルエピネフリンの類似体であり, 心筋に対する神経分布密度と交感神経機能を評価できると考えられている. 欠損部位は肥大大部位と一致し, 欠損が強いほど心筋障害が強い¹⁸⁹⁾. 健常者と比較して中隔心尖部でクリアランスが亢進しており^{190, 191)}, 収縮能および拡張能が低下するほど, 肥大の程度が強いほどクリアランスが大きい^{192, 193)}. また, 左室全体でのクリアランスの亢進と心室頻拍との関連性も報告されている^{194, 195)}.

d. RIアンギオグラフィ

肥大型心筋症において, 平衡マルチゲート法は左右心室腔を描出することにより形態的に非対称性中隔肥大や, 収縮期の左室内腔の狭小化, 左室流出路狭窄を検出できる¹⁹⁶⁾.

また, 左室拡張能指標の悪化(最大充満速度の低下, 最大充満速度までの時間の延長, 等容拡張時間の延長)も検



図 13 肥大型心筋症の心筋血流画像(左)と BMIPP 画像(右)

出でき, 最大充満速度の低下は, 肥大型心筋症の心臓死の予測因子の1つとなるかもしれない¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾.

e. その他

F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) を用いたポジトロンエミッショントモグラフィ(positron emission tomography [PET])は心筋糖代謝の評価が可能であるが, 肥大した心室中隔で, FDG取り込みが低下²⁰¹⁻²⁰³⁾あるいは亢進²⁰⁴⁾していると報告されている.

変異または野生型トランスサイレチン沈着による心アミロイドーシスでは Tc-99m-pyrophosphate の心筋への異常集積がみられ, とくに感度が高く診断に有用であると報告されている²⁰⁵⁻²⁰⁷⁾. 肥大型心筋症では集積がみられることはなく, 鑑別に有用である.

4.5.2

心臓CT (表18)

臨床現場では造影CTが主であるが、その目的は心臓の形態評価と壁運動評価および冠動脈評価、心筋組織評価に分かれる。冠動脈評価では多列マルチスライスCTによる冠動脈狭窄の評価や閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的中隔心筋焼灼術 (PTSMA) の中隔枝描出がその目的となる。後者では主にガドリニウム造影剤を用いたCMRでの遅延造影法による心筋組織評価がゴールドスタンダードになっているが、近年空間的解像度が優れた心臓CTによる評価に関する報告もなされている。

a. 形態・機能評価

肥大型心筋症の形態診断に心エコー検査は必須であるが、ときに心エコー法の描出の困難な場合、CTやCMRが有用である。近年CTは、従来よりもさらに空間的解像度のよい像が得られ、壁運動の変化など機能評価も可能である。ただし、左室長軸像や短軸像での評価は困難であり、任意の断面像を得にくいという点では心エコー法やCMRに劣る。また、CTやCMRは心電図同期が必要なため、心房細動や不整脈患者での撮像が困難なときがある。さらに、呼吸によるアーチファクトも注意が必要である。

b. 冠動脈評価

マルチスライスCTを用い、心拍数コントロールが十分な洞調律症例であれば冠動脈描出は可能である。症例数は少ないものの、閉塞性肥大型心筋症の心室中隔の外科的切除における肥大部分および冠動脈評価や、経皮的中隔心筋焼灼術のターゲットとなる心室中隔穿通枝の評価にも応用できることが報告されている²⁰⁸⁻²¹⁰⁾。

c. 組織評価

肥大型心筋症ではCMRでのガドリニウムの遅延造影による組織評価が一般的である。しかし近年、心臓CTによる同様の遅延造影による組織評価も行われ、かつCMRと

の比較に関する報告も散見される。少数例の検討ではあるが、両者の評価は症例別、心筋セグメント別であってもほぼ同等であり、またCMRではペースメーカー等デバイス治療後で施行が困難な症例であってもCTでは評価可能であることからCTの優位性を報告したものもある²¹¹⁻²¹³⁾。

4.6

心臓カテーテル検査 (表19)

肥大型心筋症の診断における心臓カテーテル検査の目的は、1) 左室造影検査による左室形態評価と僧帽弁閉鎖不全がある場合の逆流の評価、2) 左心カテーテル検査による左室内圧測定と左室内圧較差の正確な評価、3) 右心カテーテル検査による心拍出量測定や右心系の圧測定、4) 心内膜心筋生検による二次性心筋症の鑑別、5) 虚血性心疾患が疑われる場合の冠動脈造影検査による冠動脈病変の評価、6) 動悸や失神などの頻脈性あるいは徐脈性不整脈合併が疑われる場合のカテーテルアブレーションやペースメーカー治療検討を前提とした電気生理学的検査などである。

4.6.1

左室造影検査

肥大型心筋症が疑われる患者に対する左室造影は以前から行われていた検査であるが、現在では心形態評価は非侵襲的な心エコー検査やCMR、心臓CTなどで行われることが多い^{136, 138, 139)}。ただし、心エコー検査での評価が困難な場合、心房細動などの不整脈の合併やICDやCRTが植込まれているなどの理由でCMRや心臓CTが施行困難な場合には考慮される。

左室造影では、左室壁の肥厚と内腔の狭小化を認め、肥厚や左室内狭窄の部位診断が可能である。閉塞性肥大型心筋症では、正面像にて僧帽弁前尖の収縮期前方運動により左室流出路で造影剤が薄くなり、W字型またはV字

表 18 肥大型心筋症または肥大型心筋症が疑われる患者の病態把握における CT 検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード
肥大型心筋症の患者における冠動脈狭窄の評価	I	C	B
閉塞性肥大型心筋症の患者における PTSMA のターゲットとなる心室中隔穿通枝の評価	IIa	C	B
肥大型心筋症が疑われるが心エコー図の描出が困難、かつ CMR 施行が困難な患者における形態および機能評価	IIa	C	C1
CMR 施行が困難な肥大型心筋症患者における遅延造影効果による心筋性状の評価	IIb	C	C2

型の透亮像を認めたり (W sign または V sign), 心尖部肥大型心筋症では心尖部で急に内腔が狭くなりトランプのスペード型となったり²⁸⁾, 心室中部閉塞性心筋症では, 左室中央部の心筋肥厚により左室腔は中央部が細くくびれて砂時計状あるいは瓢箪型を呈するなどの特徴的所見が得られる²⁴⁾。また, 拡張相肥大型心筋症へ移行した場合には左室壁運動の低下と左室駆出率の低下, 左室内腔の拡大を認める。

4.6.2 左心カテーテル検査

心内圧を直接測定することにより, 拡張期コンプライアンスの低下や左室内の収縮期圧格差を正確に評価することが可能である。左室流出路もしくは左室中部の圧格差の測定は心エコー検査の連続波ドップラー法にて行われることが多いが, 心エコー検査で正確な評価が困難な場合や, β遮断薬, Ca拮抗薬, Ia群抗不整脈薬などによる薬物療法, 経皮的中隔心筋焼灼術, 心筋切除術, あるいはペースメーカー植込み術などの侵襲的治療を考慮する場合, 重症度の正確な評価と治療効果判定目的で左心カテーテル検査にて心内圧と圧格差を評価することは妥当である。収縮期圧較差を有する症例の大動脈圧波形は急峻な立ち上がり後, 駆出早期にスパイクを形成後下降し, 再びドーム状に上昇し二峰性 (spike-and-dome型) となる。安静時に 30mmHg 以上の有意な圧較差を認めない場合でも, バルサルバ法や心室性期外収縮後の Brockenbrough 現象²⁵⁾ などにより有意な圧較差が誘発されることがあり, Labile obstruction の評価にも有用である¹⁵⁾。なお, 侵襲的治療の

適応は, 症候性で最大限の内科的治療を行っても安静時もしくは誘発時の圧較差が 50mmHg 以上の場合に考慮する。

4.6.3 右心カテーテル検査

肥大型心筋症におけるルーチンでの右心カテーテル検査の有用性は証明されていない。心不全症状を認め, 心エコー検査などの非侵襲的評価が困難な場合, 標準的治療を行っても心不全症状が改善しない場合, 閉塞性肥大型心筋症に対する侵襲的治療を考慮する場合, 機械的循環補助や心移植の検討が必要な場合に血行動態評価目的で行われる。また, 肥大型心筋症では右室流出路や右室内にも圧格差を生じることがあることが報告されており²¹⁶⁾, 圧較差の正確な評価を目的に行うことがある。

4.6.4 心内膜心筋生検

次項 (第3章4.7. 心内膜心筋生検・病理) 参照のこと。

4.6.5 冠動脈造影検査

肥大型心筋症の主な症状の1つに労作時あるいは安静時の胸痛や胸部圧迫感があり, 冠動脈疾患の合併が疑われる場合には冠動脈造影を検討する。年齢, 性別や冠動脈疾患の危険因子などを考慮し, 軽度から中等度の冠動脈疾患の検査前確率の患者では冠動脈CTの代用による除外診断でもよい²¹⁷⁾。肥大型心筋症に冠動脈疾患を合併している場合には予後が不良であることが報告されており²¹⁸⁾, 検査前確率が高い患者, 心停止蘇生後や持続性心室頻拍, 過去に PCI を施行された症候性の患者などでは推奨され

表 19 肥大型心筋症における心臓カテーテル検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
機械的循環補助や心臓移植の適応を検討する場合, 血行動態評価の目的で行う右心および左心カテーテル検査	I	B	B	IVa
成人で心停止の既往や持続性心室頻拍あるいは CCS クラス 3 以上の狭心症状を有する場合, 冠動脈疾患合併評価の目的で行う冠動脈造影	I	C	B	IVa
心不全症状を認め, 心エコー検査や心臓 MRI などの他の画像検査にて評価が困難または不十分な場合, 左室流出路や左室中部狭窄の重症度や左室充滿圧の正確な評価の目的で行う右心および左心カテーテル検査	IIa	C	B	IVa
経皮的中隔心筋焼灼術や外科的中隔心筋切除術の適応を検討する場合, 治療対象となる心室中隔穿通枝の評価の目的で行う冠動脈造影	IIa	C	B	V
冠動脈疾患の検査前確率が軽度から中等度で, CCS クラス 3 未満の狭心症状を有する場合, 冠動脈病変の評価目的で行う冠動脈造影	IIa	C	B	V
心エコー検査や心臓 MRI, 心臓 CT などの他の画像検査にて評価が困難または不十分な場合, 左室形態ならびに僧帽弁逆流の評価目的で行う左室造影	IIb	C	C1	V

※ CCS; Canadian Cardiovascular Society

る。肥大型心筋症の冠動脈造影では収縮期に一致して、心筋による圧迫によって左冠動脈前下行枝が狭小化するmyocardial bridgingと呼ばれる狭窄所見を認めることがあるが、心臓突然死などとの関連性については確立されていない²¹⁹⁻²²¹⁾。

また、閉塞性肥大型心筋症において、経皮的中隔心筋焼灼術や外科的中隔心筋切除術の適応を検討する場合には、治療対象となる心室中隔穿通枝の同定や還流領域の評価の目的で冠動脈造影もしくは冠動脈CTでの評価を考慮する^{208, 222)}。

4.6.6 電気生理学的検査

前項(第3章4.2.4臨床電気生理学的検査)参照のこと。

4.7 心内膜心筋生検・病理

4.7.1 心内膜心筋生検(心筋生検):総論

a. 心筋生検の適応

今日、世界で普及している心臓カテーテル法を用いた心内膜心筋生検(endomyocardial biopsy, 心筋生検)は、1962年今野、榊原によって開発され²²³⁾、外科的材料を除くと生体において心筋の組織学的情報を得る唯一の方法である。心筋症の確定診断に心筋生検は必須ではないが、心筋生検は移植心の拒絶反応のモニタリングに必須な検査であるだけでなく、原発性の心筋症と心筋炎、その他の特異的な二次性心筋症の鑑別、ときに心臓腫瘍の診断にも有用である²²⁴⁻²²⁶⁾。

心筋生検の適応に関する国際的なガイドラインとしては2007年、米国心臓協会、米国心臓病学会および欧州心臓病学会が合同でクリニカルシナリオに基づく分類を提唱²²⁵⁾、2011年には欧州心臓血管病理協会と心臓血管病理学会との合同声明が公表されており²²⁴⁾、表20に前者の概略を示す。この中で、急性期に血行動態の破綻した新規発症心不全(クリニカルシナリオ1)は、主としてステロイド等の免疫抑制療法の適応となる劇症型の壊死性好酸球性心筋炎や巨細胞性心筋炎の早期鑑別を念頭においたものであるが²²⁵⁾、心筋組織での好酸球浸潤は必ずしも好酸球増多症を伴わないため、慢性期を含めて過敏性反応や自己免疫性機序を反映する好酸球浸潤の検出は治療法の選択に有用である。その他、比較的頻度が高く有用性の高い事例はサルコイドーシス、アミロイドーシス、ファブリー病やアントラサイクリン系薬剤等による薬剤性心筋症を疑う症例等の鑑別であるが²²⁴⁻²²⁶⁾、わが国では心臓移植適応判定の申請に先立って、明らかな虚血性心筋症を除いては心

筋生検による二次性心筋症の鑑別が必須とされている²²⁷⁾。

国立循環器病研究センターの直近12年間、5,260例の心筋生検では心臓移植後の拒絶反応のモニタリングが31.5%と最多であり、次いで拡張型心筋症、肥大型心筋症、心筋炎と診断されたものがそれぞれ23.8%、14.9%、7.5%であった²²⁶⁾。

b. 検体採取と合併症

心筋生検では右室ないし左室から検体を採取するが、組織情報の有用性や合併症の頻度においてそれらの優劣は必ずしも定まてはいない。施術者の技量、施設内での経験則や患者の状態、病変部位等により選択されるが、多くの場合、検体は右室中隔から採取され、同部位は左室の一部とみなすこともできる。透視下に盲目的に検体を採取するため、病変が局在する疾患の場合はサンプリングエラーの頻度が高く²²⁸⁾、通常、3~5個の検体の採取が望まれる。近年、とくにサルコイドーシスが疑われる症例において、MRI²²⁹⁾、18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)²³⁰⁾や電気解剖学的マッピング²³¹⁾による病変部位の同定を併用し診断精度を上げる試みも報告されている。

心筋生検では生検用カテーテル(bioptome)の穿通による血性心嚢液貯留による心タンポナーデ、血管損傷、心室性ないし上室性不整脈、脚ブロック、気胸、肺塞栓や脳梗塞、三尖弁や僧帽弁の腱索断裂による弁逆流、迷走神経反射、穿刺部の血腫や感染などの合併症のリスクがある^{224, 225)}。心筋生検において重篤な合併症を生じる頻度は1%未満とされ、1998年のわが国での調査では左右のアプローチを問わず心室穿孔が0.7%(147/19,964人)、死亡例が0.05%(10/19,964人)であり、穿孔した場合の死亡率は左心室12.9%、右心室5.2%であった²³²⁾。ドイツからの2010年の報告では心嚢ドレナージを要した穿孔は右室0.8%(4/490人)、左室0.3%(2/622人)で死亡例はなかった²³³⁾。施術後に血圧低下、頻脈を呈し、心エコー検査で心嚢液貯留が認められた場合は、速やかにエコーガイド下の穿刺ないし直視下心膜切開によるドレナージが必要である²³⁴⁾。

c. 組織検体の取扱いと検索方法(表21)

心筋生検で得られた組織検体は10%中性緩衝ホルマリン液中(室温)で一晩固定し、光学顕微鏡(光顕)用のプレパレート作製に賦す。標準染色であるHE染色と線維化の描出に優れたMasson's trichrome染色を基本に適宜、(ジアスターゼ消化)PAS染色、Congo-red等のアミロイド染色、EVG(弾性線維)染色、ベルリンブルー鉄染色等の特殊染色を追加する。サルコイド肉芽腫の検出などサンプリングエラーの懸念される症例では組織ブロックの深切り、

表 20 クリニカルシナリオによる心筋生検の適応

シナリオ番号	クリニカルシナリオ	代表的な鑑別疾患	クラス分類	エビデンスレベル	ESC 病理分科会推奨レベル
1	新規発症2週間以内の血行動態の破綻した心不全で、左室腔は正常大ないし拡大を示すもの	心筋炎(ウイルス性、好酸球性、巨細胞性)・心筋症	I	B	S
2	新規発症2週間～3カ月の心不全で、左室腔拡大と新規発症の心室性不整脈、Ⅱ～Ⅲ度房室ブロック、あるいは1～2週間の一般的治療に不応性を示すもの	心筋炎・心筋症・心臓サルコイドーシス	I	B	S
3	3ヵ月以上継続する心不全で、左室腔拡大と新規発症の心室性不整脈、Ⅱ～Ⅲ度房室ブロック、あるいは1～2週間の一般的治療に不応性を示すもの	心筋症(DCM, HCMなど)	Ⅱ a	C	M
4	DCM様病態の心不全(病恟期間を問わない)でアレルギー反応(過敏性反応)や血中好酸球増多を示すもの	レフレル心内膜心筋炎、好酸球性心筋炎	Ⅱ a	C	S
5	アントラサイクリン系薬剤による心筋症の疑われるもの	薬剤性心筋症	Ⅱ a	C	M
6	原因不明のRCM様病態を示す心不全	RCM・心アミロイドーシス、ファブリー病などの蓄積疾患	Ⅱ a	C	M
7	心臓腫瘍が疑われるもの	肉腫、癌腫の転移、リンパ腫	Ⅱ a	C	S
8	小児の原因不明の心筋症	先天性代謝異常症など	Ⅱ a	C	M
9	新規発症2週間～3カ月の心不全で、左室腔拡大を示すも新規発症の心室性不整脈、Ⅱ～Ⅲ度房室ブロックが見られず、1～2週間の一般的治療に反応するもの		Ⅱ b	B	
10	3ヵ月以上継続する心不全で、左室腔拡大を示すも新規発症の心室性不整脈、Ⅱ～Ⅲ度房室ブロックが見られず、1～2週間の一般的治療に反応をするもの		Ⅱ b	C	
11	HCM様病態に合併した原因不明の心不全	HCM・心アミロイドーシス、ファブリー病などの蓄積疾患	Ⅱ b	C	
12	ARVC/Dが疑われるもの	ARVC/D	Ⅱ b	C	S
13	原因不明の心室性不整脈	種々の二次性心筋症	Ⅱ b	C	
14	原因不明の心房細動		Ⅲ	C	

註：ESC病理分科会推奨レベル、S：supported、M：mixture of supported and not supported (Leone O, et al. 2012²²⁴, Cooper LT, et al. 2007²²⁵より改変) © 2007 by the American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.

すなわち deep cut section の作製により感度の向上を期待しうる。炎症細胞の同定には CD3 (T-cell), CD68 (macrophage) 等の免疫染色が有用である。アミロイド前駆蛋白の検索についても免疫グロブリン軽鎖 (kappa, lambda), トランスサイレチン (transthyretin), Amyloid-A component, そして透析患者であれば β_2 -microglobulin を加えて免疫染色を行うが、アミノ酸解析や遺伝子検索が必要な場合は専門施設への依頼を考慮する^{235, 236}。その他、免疫染色が有用な例として major basic protein (MBP) 等の好酸球性顆粒、ファブリー病における globotriaosylceramide (Gb3) 等の検出、筋ジストロフィー症が疑われる症例での dystrophin などがある²³⁷。

少なくとも1個の組織片は電子顕微鏡(電顕)用に2.5%グルタルアルデヒド固定液(冷蔵)で固定することが望

表 21 心筋生検の検体採取から標本作製までの注意事項

- sampling error を少なくするために、検体は3～5個採取することが望ましい
- ホルマリン固定は室温で行う(低温では contraction band artifact が出現する)
- 組織で陰性所見であっても、臨床データから疑わしい場合は、検体の深切りを行う
- 標本の人工産物 artifact を極力なくするため、artifact を理解し、検体の取り扱いに慣れる必要がある

ましく、とくに光顕上、空胞変性として観察される心筋内沈着物(ファブリー病の際の層状ライソゾーム封入体など)やミトコンドリアの形態変化、アミロイド細線維の確認に有用である。また拡張型心筋症においては、電顕所見上の筋原線維の粗鬆化ないし融解像が予後の悪化を²³⁸、逆に

表 22 心筋生検所見チェックリスト

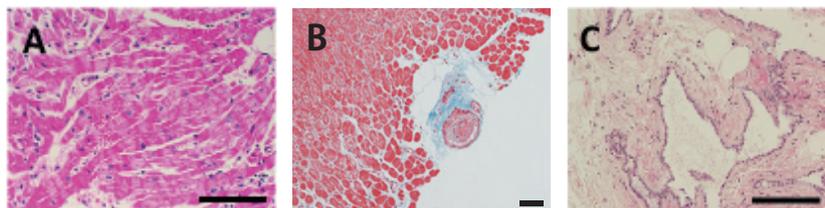
組織学的パラメーター	程度			
心筋細胞の横径 (μm) 肥大度	—	+	2+	3+
大小不同性	—	+		
核の変性所見 (腫大, 濃縮, 不整, 複核など)	—	+	2+	3+
リポフスチンの沈着	—	+	2+	3+
筋原線維の粗鬆化	—	+	2+	3+
空胞変性	—	+	2+	3+
好塩基性変性	—	+		
contraction band artifactの程度	—	+	2+	3+
心筋配列の乱れ	—	+	2+	3+
錯綜配列	—	+	2+	3+
線維化				
血管周囲性	—	+	2+	3+
間質性	—	+	2+	3+
置換性	—	+	2+	3+
その他	巣状	癒痕化		
心内膜肥厚	—	+	2+	3+
脂肪浸潤	—	+	2+	3+
アミロイド沈着	—	+		
(外来性) 細胞浸潤 リンパ球, マクロファージ, 好酸球, 好中球, 形質細胞, 多核巨細胞など	—	+	2+	3+
類上皮性肉芽腫	—	+		
小動脈壁の肥厚	—	+	2+	3+
その他の所見				
心筋横径による肥大度の目安 右室 (肥大- : $\sim 15\mu\text{m}$, 1+ : $16\sim 20\mu\text{m}$, 2+ : $21\sim 25\mu\text{m}$, 3+ : $26\sim \mu\text{m}$) 左室 (肥大- : $\sim 18\mu\text{m}$, 1+ : $19\sim 23\mu\text{m}$, 2+ : $24\sim 28\mu\text{m}$, 3+ : $29\sim \mu\text{m}$) (心筋生検研究会編, 診断モダリティとしての心筋病理, 南江堂, p.20, 2017 ²³⁷⁾ より許諾を得て改変転載)				

オートファジー像が見られるものは予後がよいとする報告がある²³⁹⁾。あるいは核周囲クロマチンの凝集に連続性のある例は、非連続性を示す例に比し予後がよいとする報告²⁴⁰⁾など電顕所見が予後予測に役立つ可能性も指摘されているが、電顕における微細構造の変化と予後との関連については研究段階である。

その他、分子生物学・生化学的解析のため液体窒素による急速凍結やRNA保存液を使用し、遺伝子変異やウイルスゲノムの検索に用いることも可能であるが²²⁴⁻²²⁶⁾、光顕、電顕とは異なり保険収載されておらず、通常は専門施設で臨床研究として実施されていることが多い。

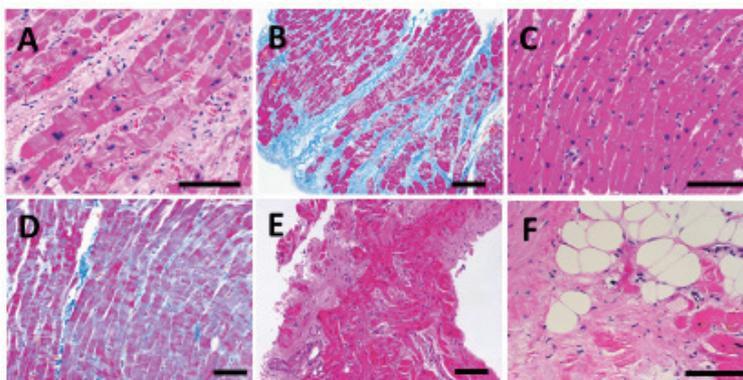
d. 鏡検と解釈

心筋生検で見られる病理組織学的所見の多くは非特異的であるため、表22に示すような組織パラメーターを系統的に評価することが見落としを減らし、病変の成り立ちを解釈するのに役立つ^{237, 241)}。また心臓移植申請の際のレシピエントデータシートには、心筋細胞肥大、線維化、(炎症)細胞浸潤についての4段階(—~+++)の評価が求められている²⁴²⁾。なお、心筋生検ではしばしば採取時の組織の牽引によるcontraction band artifact (図14A)をはじめ生検鉗子による圧挫(crash artifact)、血栓と間違いやすい凝血塊の混入や小血管の陥入(テレスコープ現象)(図



A: Contraction band artifact (HE染色, Bar: 100 μ m)
 B: テレスコープ現象 (Masson's trichrome染色, Bar: 50 μ m)
 C: 中皮細胞に被覆される心外膜組織 (HE染色, Bar: 100 μ m)

図 14 心筋生検における代表的なアーチファクトと合併症に関連した組織像



A-D: 拡張型心筋症, A, BとC, Dはそれぞれ同一症例の組織像を示す。A, Bの症例では代償性肥大, 線維化が高度であるが, C, Dに示す症例も同程度の心機能低下を示す拡大心である。
 E: 拡張相肥大型心筋症, F: 不整脈源性右室心筋症
 A, C, E, F: HE染色, B, D: Masson's trichrome染色 (Bar: 100 μ m)

図 15 種々の心筋症の生検組織所見

14B), 染色むらなどのアーチファクトが見られ, 過大に評価しないように注意が必要である。また, 線維脂肪性結合組織上に中皮細胞の被覆が見られる場合 (図 14C) は針子の穿通が示唆される²³⁷⁾。

心筋生検の主たる目的は特異的な二次性心筋症の除外であり, 心筋生検による組織病理所見のみをもって原発性 (特発性) の心筋症と確定診断することはできず, 多くの症例では除外診断上の参考所見として臨床病理学的に確定診断がなされる。心筋生検においては, 鑑別上問題となる種々の二次性心筋症を含めて, それぞれの病態に特異的な病理組織学的所見が得られることはむしろまれであり, 臨床情報から想定しうる病因や病態との関連を念頭に特徴的な所見を拾い上げながら総合的に解釈する。一般に病悩期間の長い進行例では, 光顕的にも退行性の強い典型的な組織像が観察されることが多く (図 15A, B)²⁴³⁾, 典型的な例は拡張相肥大型心筋症にみられる (図 15E)。脂肪浸潤もしばしば線維化に伴って生じるが, 不整脈源性右室心筋症での fibro-fatty change は特徴的な所見とされる (図 15F)。

しかしながら, 組織学的な変性所見が軽度であっても重篤ないし非可逆的な心筋症を否定することはできない (図 15C, D)。いくつかの組織学的なパラメーター, たとえば心筋の変性, 融解, 断裂, 線維化の程度が心収縮力低下や予後と相関し, 病態の裏付けとして有用であるとする見解もあるが²⁴⁴⁾, 反面, 心筋生検の組織所見からの予後推定は困難とする報告もあり^{245, 246)}, 心筋生検による予後の推定は確立していない。

わが国では拡張型心筋症が心臓移植適応疾患の半数以上に及び, 移植後の経過観察にも心筋生検による拒絶反応の評価が不可欠であるが, 移植心における組織所見の判定法については既に刊行されているガイドラインを参照されたい²²⁷⁾。

4.7.2

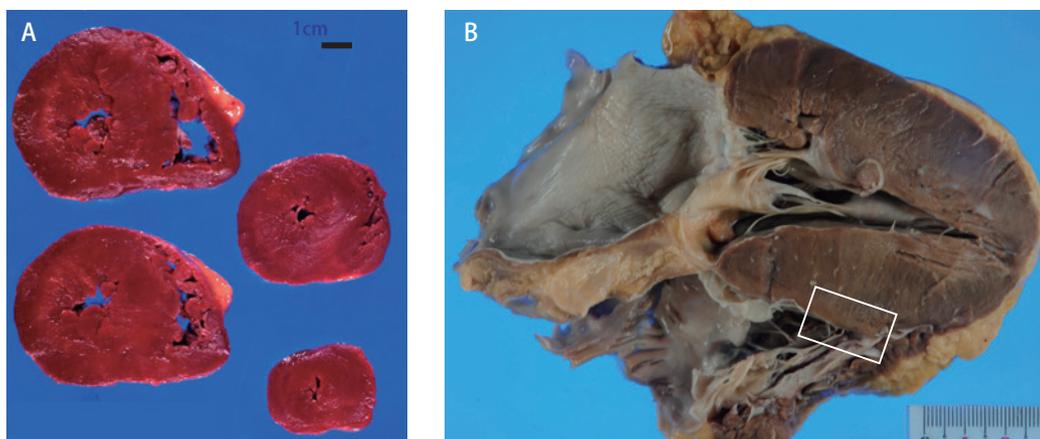
肥大型心筋症における心筋生検と病理

a. 心内膜生検の適応

肥大型心筋症では特徴的な病理学的所見を認めるが, 臨床評価やCMRを含む非侵襲的検査が優先され, 確定診

表 23 肥大型心筋症における心筋生検の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心筋肥大を認める患者で、二次性心筋症が疑われ、他の検査法で診断できない場合	IIa	C	C1	V



A：求心性肥大心であるが、心室中隔は2cmを超える壁肥厚を示す。

B：高度な中隔肥大と心尖部の菲薄化を認める例。通常右心室生検では□で囲んだ付近から採取され、組織は肥大、配列異常を反映すると考えられる。

図 16 肥大型心筋症：剖検例の肉眼病理所見

断のための心筋生検をルーチンに行う必要はない。しかし、二次性心筋症が疑われ、他の検査法で診断できない場合は、鑑別診断のための心内膜生検は有用である(表23)。

b. 肥大型心筋症ならびに関連する主な二次性心筋症の病理

i. 肥大型心筋症の肉眼病理所見

肥大型心筋症は臨床的に心臓の壁厚の増加など volume の大きくなったもので、大動脈弁狭窄、高度の高血圧などによる明らかな原因が存在しない場合の診断名である。肉眼病理的に肥大型心筋症の心筋肥大は15mm以上の壁厚を示すことが多いが、びまん性に起こるとは限らず、不均等な壁肥厚を示す(図16A, B)。特徴的な錯綜配列は心基部寄りの心室中隔や前壁に多く、典型例では左室後壁に対する心室中隔厚の比が1.5以上で、非対称性中隔肥大(ASH)を示す。

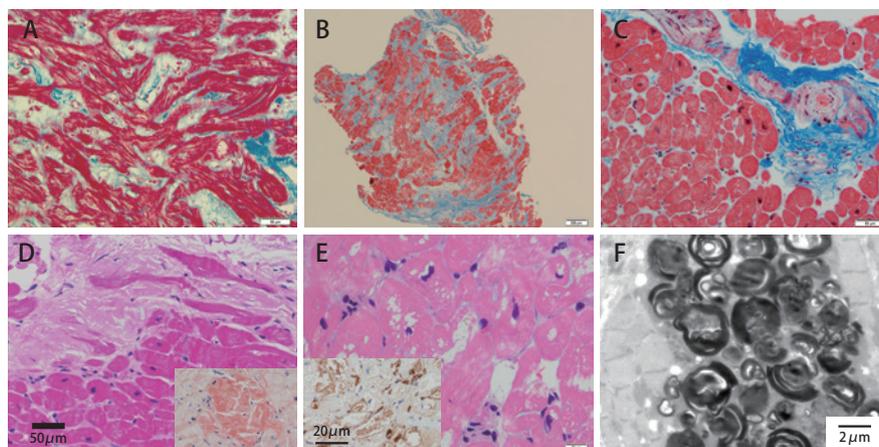
肥大型心筋症における遺伝子型と表現型との比較では、myosin heavy chain (MYH7) 変異では著明な肥大、troponin T (TNNT2) 変異では軽度の肥大と催不整脈性、thin filament 変異では若年発症、著明な拡張障害などとされるが、genotype-phenotype correlationの詳細は明らかではない¹⁵⁾。

ほとんどの肥大型心筋症患者は、その症状が軽く長期生存し、とくに心筋の肥厚が心尖部に限局するもの(apical hypertrophy)は予後がよい。約15%に広汎な線維化を伴いながら、徐々に心腔が拡張していく拡張相肥大型心筋症(D-HCM)と呼ばれる病型がある。また、20~30%の症例では左室大動脈弁下の肥大による狭窄、閉塞を示す(いわゆる閉塞性肥大型心筋症[HOCM]、かつて特発性肥厚性大動脈弁下狭窄[IHSS]と言われた病型も含まれる)²⁴⁷⁾。

若年性突然死例の病理学的検討では、虚血に関連した巣状の置換性線維化が示され、しばしば心室中隔に線維性瘢痕が認められる²⁴⁸⁾。これらの領域はMRIでのガドリニウム遅延造影(LGE)の領域と関連している。MRIでは肥大型心筋症患者の50~80%に心室中隔中輪状筋層に巣状のLGEが認められる。左室全体の20%を超えるLGEは突然死の独立した予測因子とされている¹⁵⁴⁾。

ii. 肥大型心筋症の組織病理所見

肥大型心筋症における病理組織学的診断で重要な所見は心筋錯綜配列(myocardial disarray)と心筋細胞肥大、核型不整である。これは、剖検心では乳頭筋の付着部近傍や左右両心室の中隔と前後壁の合流部にみられる生理的錯綜配列のある部位以外、多くは中隔や、前壁自由壁に認



- A: 肥大型心筋症，剖検例Masson's trichrome (MT) 染色，典型的なdisarrayを示す。
 B: 肥大型心筋症，心筋生検MT染色，斑状のplexiform fibrosisで高度な線維化を示す症例では拡張相肥大型心筋症への移行も疑われる。
 C: 肥大型心筋症，心筋生検MT染色，small intramural coronary artery dysplasia (SICAD) が心筋生検で確認された。
 D: 心アミロイドーシス症例，HE染色 (inset: Congo red 染色陽性)，高齢者の心筋生検でATTRであった。
 E: 肥大型心筋症疑診例の心筋生検HE染色，細胞質に高度な空胞変性が見られる (insetはGb3の免疫染色)。ファブリー病が示唆された。
 F: Eと同一症例の電顕では無数のlamellar bodyが観察された。

図 17 肥大型心筋症とその鑑別疾患の組織所見

められる。心筋線維の配列の乱れとして重畳 (overlapped)，渦巻き (whorled)，交錯 (intertwined)，異常分岐 (abnormally branching) などが散見される。典型例では正常心にみられる心筋細胞の平行走行は消失し，錯綜配列が多くなり，個々の心筋細胞の高度な肥大，心筋の核型は不整となり，または巨大化し，核クロマチンの増量が出現する (bizarre myocardial hypertrophy with disorganization; BMHD)。錯綜配列を示す部位の間質には編みこんだような線維化がみられ，これは plexiform fibrosis と呼ばれている (図 17A, B)。また肥厚した心室壁には小動脈の内膜および中膜の肥厚がみられる (small intramural coronary artery dysplasia; SICAD) (図 17C)。

しかし，このような組織学的所見は剖検心に見られることが多く，心筋生検によって得られる材料においても肥大型心筋症に特徴的な心筋肥大や錯綜配列を認めれば有力な所見となるが，生検標本上では肥大のみの所見であることもある。実際の心筋生検はサンプリングエラーが多く，確定診断には心エコー検査などの臨床情報が必須である。しかし，以下に述べるような肥大を主体とした二次性心筋症との鑑別には心筋生検は有用な検査である^{15, 247, 249)}。

iii. 肥大型心筋症と鑑別の必要な特発性 (原発性) 心筋症

拘束型心筋症 (RCM) との鑑別が重要である。小児例と異なり成人の拘束型心筋症は比較的まれな疾患であるが，

近年，特有の遺伝子異常も指摘されている²⁵⁰⁾。拘束型心筋症は心室の拡張不全が主症状であり，収縮能は比較的保持されている病態であるが，この病態を示す疾患としては，拘束性機能障害を呈する肥大型心筋症の他，高血圧性心肥大，心内膜層が線維性肥厚する疾患，たとえば心内膜線維弾性症や好酸球増多症を伴うレフレル心内膜炎がある。また，組織学的には肥大型心筋症と鑑別できない拘束型心筋症の病態を示す症例もしばしば経験する。さらに，心アミロイドーシス，ヘモクロマトーシス，糖原病などの蓄積病などの場合もあり，これらの鑑別には心筋生検が有用である。これら肥大型心筋症，拘束型心筋症ならびに関連する主な二次性心筋症の病理組織学的な鑑別の要点については以下に記す。表 24 もあわせて参照されたい。

iv. 肥大型心筋症と鑑別が必要な主な二次性心筋症

a) 心アミロイドーシス

原因不明の心機能低下，拡張不全を示す症例で心電図上の low voltage，心エコー図でも心筋の肥厚，エコー輝度の増加を示すときは，心筋生検による心アミロイドーシスの検索が望まれる。また，臨床的に高血圧性心疾患や肥大型心筋症が疑われた症例で心筋生検によりアミロイドーシスであることが判明することもある。

アミロイドは組織学的に HE 染色で無構造な好酸性を示し，間質に沈着，コンゴ赤染色または DFS 染色では橙色を

表 24 肥大型心筋症の病理組織学的な特徴および主な類縁疾患との鑑別点

	肥大型心筋症	拘束型心筋症	心アミロイドーシス	ファブリー病	糖原病	ミトコンドリア心筋症	その他の二次性心筋症
肉眼病理所見	<p>典型例では非対称性中隔肥厚 (ASH) に代表される不均等な壁肥厚。流出路狭窄の高度な閉塞型、心尖部肥大型など亜型がある。拡張相に移行すると ASH などの特徴は失われる (図 16)。</p>	<p>いわゆる肥大型 (壁厚増大) や拡大心 (心腔拡張) の明らかでない拡張不全心。心内膜の高度線維性肥厚は心内膜線維弾性症やレフレル心内膜炎を疑う。両心房は高度に拡大する。</p>	<p>通常、両心室全周性に高度な壁厚の増大を伴う肥大型の形態で、断面は光沢を有する蠟様を示し、高度な沈着例はゴムのような硬度となる。</p>	<p>肥大型を呈する機会が多いが、RCM 様の機能形態を示す場合や、収縮能が低下すると心腔が拡大する。</p>	<p>壁肥厚を伴う心肥大が見られ、Pompe 病ではとくに左室自由壁や乳頭筋が肥厚し心腔が狭小化する。断面は薄桃色でゴム状を呈しうる。心内膜線維弾性症を伴う症例もある。</p>	<p>HCM に類似した高度肥大型を呈する機会がある。また、DCM 様、あるいは左室緻密化障害様の形態変化を示す場合もある。</p>	<p>高血圧や大動脈弁狭窄による圧負荷では均等な求心性肥大を生じることが多いが、ときに不均等な肥大を示し HCM と鑑別を要する。糖尿病や尿毒症、ステロイドも肥大型を呈しうる。スポーツ心臓 (athletic heart) は生理的適応とされるが、疾患素因が顕性化されるリスクがあり、ときに病的肥大との鑑別が難しい。</p>
組織病理所見	<p>典型例では奇様な変性核を有する肥大型心筋の錯綜配列、すなわち BMHD 像を呈し、蔓状線維化や小動脈壁肥厚を伴う。錯綜配列は電顕で筋原線維レベルでも観察される。拡張相に移行したものは線維化の強い退行的な組織像を示す (図 17A-C)。</p>	<p>心筋肥大、間質の線維化、心筋配列異常等が見られるが、軽度な例が多く、特異的な所見はない。原発性の RCM の診断において組織像は、拘束型機能障害を示す種々の心内膜・心筋疾患の除外診断に有用である。</p>	<p>アミロイドはエオジン好性無構造物として血管周囲、間質に沈着し、Congo red 染色陽性 (図 17D)。偏光レンズ下で黄緑色の複屈折性を認めることで確定する。心臓に沈着するものは主に AL、ATTR、AA で、透析患者では AβM の場合がある。</p>	<p>心筋細胞は肥大し空胞変性が目立ち、典型的な例は network pattern を示す (図 17E、F)。空胞化した部分は電顕用トルイジンブルー染色標本で濃染し、電顕では同心円状のライソゾーム封入体が観察される。確定には酵素活性の測定、遺伝子検索を行う。</p>	<p>心筋は高度の空胞変性を示し、沈着するグリコーゲンにより筋原線維が細胞辺縁に圧排されるため、レース状の形態を呈する。グリコーゲンは PAS 染色陽性を示す。小児例の組織像では横紋筋腫との鑑別を要する。</p>	<p>心筋は空胞変性を示すが、代償的に増加したミトコンドリアにより細胞質が赤色顆粒状に観察されることがある。電顕ではリング状の大型ミトコンドリアをはじめさまざまな形態異常が観察される。ミトコンドリア酵素活性や遺伝子レベルでの確定が必要である。</p>	<p>高血圧心では小血管壁の肥厚、血管周囲性線維化が見られるが、同様の変化は肥満者、糖尿病でも見られ、尿毒症性の場合も合併する高血圧の影響が大きい。ただし、いずれも特異的な所見はなく、臨床病理相関を考慮して判断する。なお、CD36欠損症も HCM 様形質を示す場合があるが、免疫染色で心筋周囲の毛細血管における CD36 発現が欠如する。</p>
補足事項	<p>心筋生検では剖検心に見られるような特徴的所見が得られないことも多く、非特異的所見を示す。診断は臨床事項も含めた除外診断のうえ、総合的に確定される。錯綜配列も特異的所見ではなく、生理的ないし各種病態でも観察される。</p>	<p>RCM は小児に多く、特発性 RCM は成人では稀であるが、心筋生検は HCM、アミロイドーシス、レフレル心内膜炎などの鑑別に有用である。</p>	<p>前駆蛋白の確定が予後の推定、治療法の選択に重要。通常は免疫染色で行うが、判定の難しい場合は、専門施設にアミノ酸解析や遺伝子解析を含めて同定を依頼することができる。</p>	<p>心筋に観察される空胞変性の鑑別には電顕が有用で、光顕標本作製時に流失する脂溶性物質も保持される。このため心筋生検では 1 切片は電顕用検体を確保しておくことよい。</p>	<p>心症状を示す糖原病は II、III、IV 型で多くは小児科領域だが、稀に成人期に発見される。電顕では心筋細胞に著明なグリコーゲン蓄積がみられ、IV 型では微細線維状を呈する。Danon 病では LAMP2 欠損を免疫染色で検出可能。電顕では自己貪食空胞が増加する。</p>	<p>心筋において電顕で観察されるミトコンドリア形態異常の多くは非特異的な代償機転や細胞障害を反映した所見であり、必ずしもミトコンドリア異常症を意味しない。疑診例ではミトコンドリア酵素活性や遺伝子検索が考慮される。</p>	<p>高血圧では心筋肥大を生じても HCM 様の心筋径の大小不同性や錯綜配列などの構築異常は稀とされるが、しばしば両者は合併する。その他、甲状腺機能異常症などの内分泌疾患も原疾患に関連した心障害と二次性高血圧を介した心障害が関与しうる。また、褐色細胞腫によるものはタコツボ様機能障害を呈する場合がある。</p>

呈し、偏光レンズ下ではアップルグリーン色の複屈折性を示す(図17D)。電顕では幅8~15nmの細線維状である^{249,251}。これまでに判明した30種以上のアミロイド前駆蛋白のうち心機能障害の原因となるものには免疫グロブリン性アミロイド(AL:通常は軽鎖由来)、ATTR、Amyloid A蛋白(AA)、A β 2Mなどがある。かつて原発性アミロイドーシスとされ骨髄疾患ないし骨髄腫に合併するアミロイド蛋白は大部分がAL蛋白であり、心不全は急速に進行する。老人性全身性アミロイドーシスは野生型ATTRの沈着によるが、まれに家族性アミロイドポリニューロパチー同様に変異型TTRによる心アミロイドーシスも報告されている^{252,253}。関節リウマチや結核などの慢性炎症後の二次性アミロイドーシスはAAによる。前駆蛋白の確定は予後の推定や治療に関連し、臨床情報を加味して免疫染色による同定や専門施設へ解析を依頼することも可能である^{235,236}。

b) ファブリー病 (Anderson-Fabry病)

α -galactosidase (ceramide trihexoside 分解酵素)の欠如または低下が先天的にみられる遺伝性脂質代謝異常である。X連鎖劣性遺伝病であるが、女性保因者にも発症する。ヘテロ接合体では個体差も大きく、また重症型は小児期に発病するが、家族歴が明らかでなく中年以降にceramide trihexosidaseの蓄積が増加し、心エコー検査などで、肥大型心臓が指摘され肥大型心筋症を含めた鑑別目的に心筋生検が施行されることがある。組織所見上、心筋のHE染色では心筋の空胞化がみられ、高度な場合は編み目状(network pattern)を示す。globotriaosylceramide (Gb3またはGL3)の免疫染色で陽性となるが、判定が難しい場合もある(図17E)。電顕ではライソゾームへのセラミドの沈着によりミエリン様の渦巻状沈着物(myelin figure)が心筋内に観察される(図17F)。ただし、このような渦巻状沈着物はその他のライソゾーム蓄積病に共通する所見であり、血清学的な α -galactosidaseの活性異常あるいは遺伝子検査による診断確定が必要である。なお電顕標本の作製に先立って作られるトルイジンブルー染色切片でも心筋内にオウミウム好性沈着物の検出が可能であり、スクリーニング法として有用である²⁴⁹。

c) 糖原病

まれな疾患であるが、心症状を呈するType II, III, Vが知られている。この中でもType II (Pompe病)が重要である。先天的にacid α -1, 4glycosidaseが欠損しているため、全身にグリコーゲンが沈着するが、とくに心臓と肝臓への蓄積が著しい。心肥大を顕著に認め、多彩な臨床症状を呈する。心筋生検標本では心筋細胞の胞体が空胞化し独得のレース状を呈し、この部分はPAS染色陽性となる。電顕ではライソゾーム内にグリコーゲン顆粒が認められ

る。また近年、肥大型心筋症様の病態を示し、ライソゾーム関連膜蛋白2 (LAMP2)、PRKAG2の変異を示すDanon病 (Type IIb, 自己貪食空胞性ミオパチー)が報告されており、若年者の肥大型心筋症の場合、これらの疾患の鑑別が望まれる^{249,254}。

d) ミトコンドリア心筋症

心筋内ミトコンドリアは種々の病態、たとえば虚血、心肥大などにいち早く対応して、数の増加等を示す小器官である。したがって、心筋生検(電顕)上のミトコンドリアの形態変化の多くは非特異的であるが、ミオパチー、糖尿病、聴覚障害等を伴い、心筋にも異常ミトコンドリアの増加が認められる場合などでは、ミトコンドリア心筋症が鑑別にあがる²⁵⁵。診断確定にはミトコンドリア酵素活性や遺伝子レベルでの検索が必要となる。

4.8

遺伝子検査および家族スクリーニング (遺伝カウンセリング含む) (表25~27)

4.8.1

遺伝子診断にあたって

心臓血管疾患における病態解明は急速に進歩しており、心筋症においても例外ではない。とくに分子遺伝学の進歩により、従来原因不明とされていた心筋症の原因遺伝子が同定され数多くの変異が報告されている。

2003年、わが国の遺伝医学関連10学会および研究会は、診療行為として位置づけられる遺伝学的検査に関する統一したガイドライン「遺伝学的検査に関するガイドライン」を提案した²⁵⁶。このガイドラインの中では、遺伝学的検査を行う際には事前に「遺伝カウンセリング」を行うことが必須であることが明記され、このことは他のガイドラインでも同様に扱われ²⁵⁷⁻²⁶¹、遺伝カウンセリングの重要性が以前にも増して重視されている。

また、当然十分なインフォームド・コンセントが必要であることは大前提であり、さらに、遺伝情報が最高度の個人情報であることから、その扱いについてはきわめて厳格な規則のもと、厳重に管理されることが必須とされている。日本医学会は2011年、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を公表した²⁶²。医師等が医療の場において遺伝学的検査・診断を実施する際に留意すべき基本事項と原則がまとめられている。日本循環器学会でも「心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」を作成し²⁶³、部分改定したものを2010年に発表している²⁶⁴。心筋症の遺伝子診断に当たっては、同ガイドラインの内容を把握し、これを遵守することを強く要望する。

表 25 肥大型心筋症が疑われる患者と家族に対する遺伝カウンセリングの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
肥大型心筋症患者に対しての遺伝カウンセリング（家族内スクリーニングの実施にかかわらず）	I	B	A	IVa
遺伝子診断を受ける際の遺伝カウンセリング（遺伝子診断の意義および生じうるリスクについての説明）	I	B	A	IVa
心血管疾患の遺伝学に精通した者による遺伝カウンセリング	IIa	C	C1	IVa

表 26 肥大型心筋症が疑われる患者における遺伝子診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
肥大型心筋症としては非典型的な臨床像や特徴を示す二次性心筋疾患を疑う場合の遺伝学的検査による確定診断	I	B	A	IVa
家族内調査が可能な肥大型心筋症患者における遺伝子診断	IIa	B	B	IVa
家族内調査が困難な肥大型心筋症患者における遺伝子診断	IIb	B	C2	IVa
突然死リスク評価としての遺伝子診断	IIb	B	C2	III

表 27 肥大型心筋症家族内調査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
肥大型心筋症患者の家系図の作成	I	C	C1	V
肥大型心筋症患者の第1度近親者に対する臨床的スクリーニング（遺伝学的検査の有無を問わず）	I	C	A	IVa
発端者の病変変異が同定された場合、同一変異を有する未発症血縁者の臨床的スクリーニングの継続（20歳までは少なくとも1年～1年半ごと、20歳以降は少なくとも5年に1回）	I	C	A	IVa
肥大型心筋症患者の病変変異が同定された場合、第1度近親者の遺伝子診断	IIa	B	B	IVa
発端者の病変変異が同定された場合、病変変異を有しない血縁者の継続的な臨床評価の中止（ただし、検診等での心異常の指摘や心症状が出現した際には再評価を行う）	IIa	B	B	IVa
発端者の病変変異が同定されていない場合の血縁者の遺伝子診断 *ただし、発端者に検出されたバリエーションが病変か否かを明らかにするための家族内調査（臨床的スクリーニングおよび遺伝子検査）は推奨される。	III	C	D	V

また、遺伝子診断を臨床応用する際に注意すべき点として、同定されたバリエーションが病変変異か否かに関して慎重に検討する必要がある。検出されたバリエーションが病変変異かどうかを決定するのは容易ではなく、病変変異として報告された変異であってもその後病変性が取り下げられた変異も存在している。現時点では、同定されたバリエーションの病変性については、病変か否かの二者択一ではなく、pathogenic, likely pathogenic, variant of uncertain significance (VUS), likely benign, benignの段階で判定される状況であることを認識しておかなければならない。

4.8.2 肥大型心筋症における疾患遺伝子の種類

Seidmanらによる肥大型心筋症における心筋βミオシン重鎖遺伝子点突然変異の発見以来、心筋症での原因遺伝子の報告が世界各地で行われている²⁶⁵。肥大型心筋症では、明らかな家族歴を有する患者の約半数、家族歴がないか不明な患者の約15%で、サルコメア構成要素等をコードする遺伝子のいずれかに変異が検出され、これらの蛋白の異常が肥大型心筋症の原因になりうる事が判明している²⁶⁶⁻²⁶⁹。肥大型心筋症の約半数は常染色体顕性遺伝の家族内発症であり、このような家族性肥大型心筋症の多くは心筋サルコメア疾患と捉えられている。家族性肥大型心筋症の主な遺伝子異常には、心筋βミオシン重鎖遺伝子(MYH7)、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子(MYBPC3)、トロポニンT遺伝子(TNNT2)が挙げられ、16を超える遺伝子の1000種以上の変異が報告されている^{265, 270}。同定される変異のなかでは、心筋βミオシン重鎖遺伝子(MYH7)と心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子(MYBPC3)の2者が多くを占めている^{266-268, 271}。遺伝学的検査によって既報の遺伝子変異が同定されなかった場合でも未同定の変異が原因となっていることがあり、また、これまでに報告された上記遺伝子に変異が同定されなくても他の遺伝子に病変変異が存在している可能性が残る。

4.8.3 遺伝子解析と臨床応用

心筋症の遺伝子解析が行われその病変が次々と明らかになってきたが、これらの解析はまだ限られた施設での研究段階の部分が多く、わが国においては臨床の場で日常的には行われていないのが現状である。しかしながら今後は、遺伝子診断実施施設(民間の商業ベースも含む)の増加や次世代型シーケンサー活用による多検体の迅速シーケンスが可能となった点から、多くの患者で遺伝子診断が行われる可能性が高まってきている。

肥大型心筋症が疑われる患者に対して遺伝学的検査を行うメリットは次のようなものが挙げられる。①発端者の

遺伝学的検査により病変遺伝子変異が同定されれば、その家族内血縁者の診断やフォローアップの必要性を決定することができる。また発端者の遺伝子診断が確定することで家族内スクリーニングを促進することが期待される。②肥大型心筋症類似の形態を呈する特定心筋症の鑑別に有用である。とくに疾患特異的治療の存在している特定心筋症を診断し治療介入に結び付ける意味は大きい。③肥大型心筋症患者の予後の推定に遺伝子診断が有用かもしれない。ただしこれまでの知見からは、同一遺伝子変異を有している患者でも異なる臨床経過をたどることが示されており、遺伝子変異から臨床病型を、また臨床病型から原因遺伝子を推定することは容易ではない。一方で最近の報告では、サルコメア遺伝子変異を有している肥大型心筋症患者は変異が同定されず家族歴もない患者よりも予後が不良であることが示されている²⁷²。

5. 病態別評価

5.1 胸痛

胸痛は、運動時などの頻拍時に起きやすいが、安静時に胸痛が出現する場合もある。食事や飲酒で増悪することもある。冠動脈造影で有意狭窄のない症例でも胸痛は出現し、心肥大に伴う心筋酸素需要の増大に見合うだけの血流が供給されない相対的虚血や微小循環障害のために生じると考えられている。

5.2 心不全

5.2.1 心不全の病態

肥大型心筋症ではしばしば労作時息切れや呼吸困難などの心不全症状が出現する。多くの場合は左室拡張障害に伴う二次的な左房圧上昇に起因し、左室駆出率が保持された心不全(HFpEF)の病態を呈するが、閉塞性肥大型心筋症では心拍出量低下に基づく心不全症状がより顕著となる^{22, 33, 34}。さらに、拡張相肥大型心筋症へ移行した場合には、左室駆出率が低下した心不全(HFrEF)を呈し心不全死や突然死の頻度が高く、予後不良である^{23, 35}。また、合併する頻脈性心房細動や心室頻拍は肥大型心筋症の血行動態を著しく悪化させ、心不全の増悪因子となる²⁷³。

5.2.2

心不全の診断と重症度評価

肥大型心筋症による心不全の診断・重症度評価は一般的な心不全診療に準じる。自覚症状および理学所見から心不全が疑われた場合には、血漿ナトリウム利尿ペプチド (BNPないしNT-proBNP) 値を含む採血検査・検尿・心電図・胸部X線写真等を行い診断の妥当性を検討する。とくに心不全の補助診断法として確立しているBNPは肥大型心筋症においても有用であり²⁷⁴⁾、左室肥大や左室内圧較差だけでなく^{275, 276)}、心不全の重症度²⁷⁷⁾、運動耐容能²⁷⁸⁾、さらには臨床予後とも関連することが報告されている²⁷⁹⁾。これに加えて心エコー検査での心機能ならびに血行動態の評価、運動負荷試験による運動耐容能の評価、Swan-Ganzカテーテルによる血行動態の評価によって総合的に重症度を判断する。

5.3

失神

約2割の患者で認められ、頻脈性および徐脈性不整脈、脱水、左室流出路圧較差や異常血管反応などによる血圧低下など、原因は多岐にわたる。原因不明の最近の失神は、突然死の危険因子としてとくに重要である。

5.4

診断フローチャート

図18に診断へのフローチャートを示す。

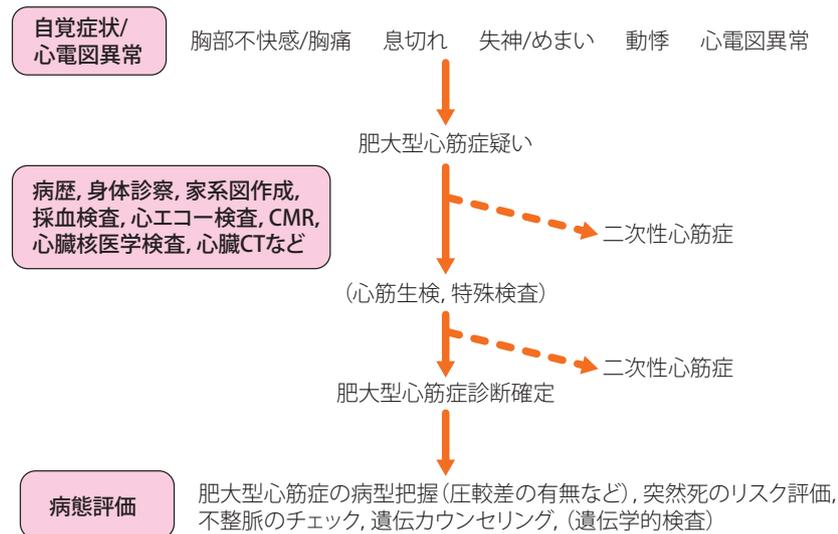


図18 肥大型心筋症の診断フローチャート

6.

治療

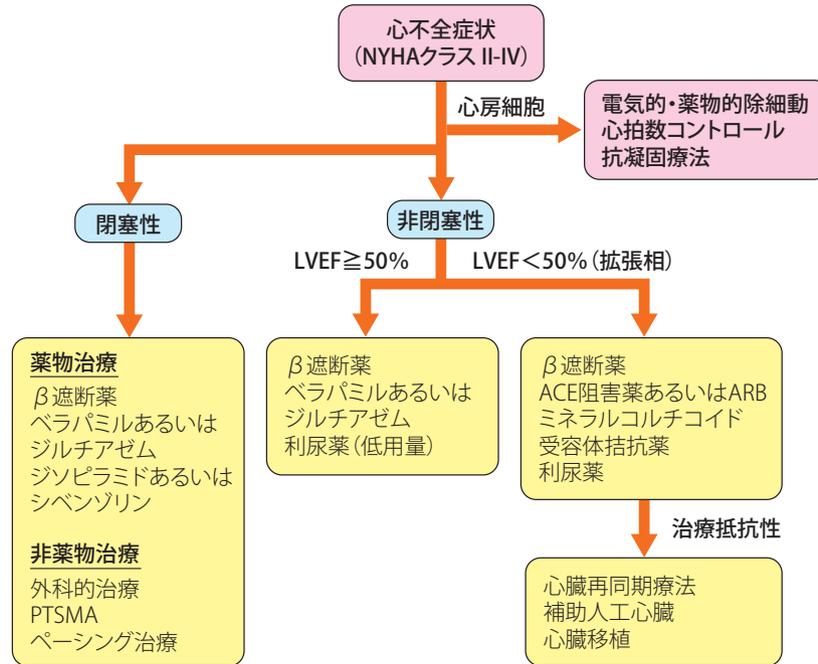
6.1

一般的治療

肥大型心筋症に対する治療のフローチャートを図19に示す。閉塞性(流出路狭窄, 第3章6.3参照)や上室性不整脈に対する治療(第3章6.4参照)は別項目に記載する。

非閉塞性肥大型心筋症では、 β 遮断薬やカルシウム拮抗薬(ベラパミル, ジルチアゼム)が肥大型心筋症の拡張障害に起因する自覚症状を改善する対症療法として使用されるが、確立したエビデンスは多くない^{280, 281)}。 β 遮断薬は心拍数の減少(陰性変時作用)によって拡張時間を延長し、運動時の頻拍に伴う左室拡張末期圧の上昇を抑制することが確認されているが^{282, 283)}、左室心筋障害(拡張相肥大型心筋症への移行)を抑制することはできず、生命予後の延長に結びつくエビデンスはない。 β 遮断薬は β 受容体サブタイプを選択性、内因性交感神経刺激作用(ISA)の有無、膜安定化作用(MSA)の有無、 α 遮断作用の有無により分類されている。 β 1選択性か非選択性のどちらがより適しているかは現在のところ明らかではないが、気管支喘息などの合併例では β 1選択性の β 遮断薬が好ましい。また、 α 遮断作用やISAを有しているものは適応とはならず、組織移行性のよい β 遮断薬の選択を考慮すれば水溶性より脂溶性が推奨される。

カルシウム拮抗薬(ベラパミル, ジルチアゼム)は β 遮



*非閉塞性肥大型心筋症で、全く無症状の患者に対する確立した薬物治療はない。

図 19 肥大型心筋症の治療フローチャート

断薬と同様に陰性変時作用による拡張機能の改善を目的として用いられ、β遮断薬により症状の改善がみられない例においても有用である²⁸⁴⁻²⁸⁷。しかし、本剤とβ遮断薬のどちらを優先して使用すべきか、併用、単剤のどちらが有効かについて明確なコンセンサスは得られていない。ベラパミルは心筋細胞内カルシウム過負荷を抑制し、弛緩特性を改善し²⁸⁸、弛緩異常の原因となる拡張期のasynchronousな壁運動に対し、左室局所の拡張期asynchronous motionを改善する^{289, 290}。また、ベラパミルは拡張早期の冠血流改善により、運動負荷時の心筋虚血を改善させる²⁹¹。さらにベラパミルは冠拡張作用、冠スパズムの抑制作用を有し、肥大型の心内膜下虚血を改善させる²⁹²。しかし、ベラパミルの陰性変力作用により収縮性を悪化させ、心不全が増悪する可能性もあり注意を要する。ジルチアゼムは、静脈内投与^{286, 287}、経口投与^{293, 294}とともに、左室等容拡張時間の短縮、最大左室充満速度 (PFR) 増加、左室圧下降の時定数 (Tau) の改善など、拡張機能を改善させ、ベラパミルと同等の自覚症状と運動耐容能の改善²⁹⁵、心筋虚血の改善が認められる²⁹⁶。一方、ニフェジピンを含むジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は末梢血管拡張の伴う左室流出路圧較差の増大²⁹⁷の他、肺動脈楔入圧の上昇、収縮期血圧の低下²⁹⁸、左室拡張末期圧の上昇²⁹⁹など、血行動態が悪化する症例が報告され、肥大型心筋症に対する有用性は乏しいと考えられている。

β遮断薬、カルシウム拮抗薬、あるいはそれらの併用によっても肺うっ血が高度で息切れが持続する場合には急性期および慢性期において、低用量利尿薬 (ループ系あるいはサイアザイド) の併用が考慮される^{7, 114}。ただし、過度の前負荷の減少に注意が必要であり、とくに閉塞性肥大型心筋症患者では前負荷減少による圧較差増大をもたらすため一般的に用いない。

非閉塞性肥大型心筋症に対するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の有効性については、ヒトHCMで確認された心筋トロポニンTの点変異 (Arg92Gln) を導入した肥大型心筋症モデルマウスにおけるARBの心筋線維化抑制効果³⁰⁰や、アンジオテンシンタイプ1受容体の遺伝子多型 (1166の位置におけるadenine/cytosineの置換) が臨床上の心肥大の程度の差異に関連する報告³⁰¹から、有効な治療手段となる可能性がある。しかし、非閉塞性肥大型心筋症におけるACE阻害薬/ARBの症状軽減作用や長期予後改善効果は確立されておらず、十分なエビデンスに乏しい。一方、閉塞性肥大型心筋症では、ACE阻害薬やARBのように血管拡張作用を有する薬剤は左室流出路狭窄を増強させる可能性が高いことから、これらの薬剤の使用は望ましくない。

拡張相肥大型心筋症では、薬物治療のエビデンスはほとんどないが、左室駆出率が軽度低下した心不全 (HFmrEF) あるいはHFrEFの標準的な薬物治療が推奨される。すな

わち、わが国のガイドラインで定めたACE阻害薬あるいはARB、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、利尿薬による標準的な薬物治療が推奨される。これらの標準的な薬物治療に反応しないNYHAクラスIII-IVの心不全症状を有する肥大型心筋症では、わが国のガイドラインで定めた適応基準に準じて心臓再同期療法、補助人工心臓および心臓移植が適応となりうる。

全く無症状の肥大型心筋症患者、とくに誘発を行っても圧較差を認めない非閉塞性肥大型心筋症患者に対する確立した薬物治療のエビデンスはない。併存疾患の治療は心不全のステージを進めないために有用かもしれない。また、現時点で無症状であっても定期的な経過観察は必要である。

肥大型心筋症による心不全における治療薬の推奨とエビデンスレベルを表28に示す。

6.2 突然死

突然死は肥大型心筋症関連死の約40%を占めると報告されており^{80, 302}、最も重大な死因の1つである。肥大型心筋症に伴う突然死の発現頻度は1%/年あるいはそれ未満といわれ^{80, 302-304}、突然死の危険性が高い患者は多くないが、一部に高リスク患者が存在している。一般的に、突然死の危険性が高い例は若い症例（とくに25歳未満）に多いとされてきたが、中年以降も認められる^{80, 302}。

突然死の危険因子として、心停止、心室細動あるいは持続性心室頻拍からの蘇生例は、再発の危険性が高い（年率10%程度^{305, 306}）。さらに突然死の危険因子として5つの危険因子が知られている^{306, 307}。1) 肥大型心筋症に伴う突然

死の家族歴、2) 原因不明の失神、3) 著明な左室肥大（ $\geq 30\text{mm}$ ）、4) ホルター心電図による非持続性心室頻拍、5) 運動中の血圧異常反応が報告されてきた^{105, 307}。肥大型心筋症の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）では⁹、これらの危険因子を横並びで記載し、患者背景も鑑みた上で突然死予防のための植込み型除細動器（ICD）適応を検討することを推奨した。一方でこれらの危険因子の重みづけは均等ではなく、突然死と関連している程度が各因子で異なるとの指摘がある。たとえば、非持続性心室頻拍については、若年（30歳以下）では独立した危険因子になるという報告もあるが³⁰⁸、単独では弱いとされる³⁰⁷。さらに、近年の研究から左室流出路閉塞、CMRによる広い遅延造影像、拡張相に移行した肥大型心筋症、左室心尖部の瘤形成（左室中部閉塞に伴うものを含む）などが突然死の危険因子としての可能性を指摘されている^{24, 25, 154, 307, 309}。なお、心房細動や電気生理学的検査による持続性心室頻拍・心室細動誘発の誘発性については、突然死の予測性に限界がある^{307, 310}。また、遺伝子変異についても臨床転帰との関連性について調べられてきているが、現時点では突然死の予測性はまだ確立していない³¹¹。

2011年ACCF/AHAガイドラインでは¹¹⁴、危険因子のなかでも第1度近親者の突然死歴、最近の原因不明の失神、著明な左室肥大（ $\geq 30\text{mm}$ ）を重要視している。また、非持続性心室頻拍や運動中の血圧異常反応は単一の危険因子としては強くはないが、それ以外の病態（左室流出路狭窄、CMRでのガドリニウム遅延造影所見、心尖部瘤、突然死関連の強いとされる遺伝子変異）もあわせてICD適応決定のための突然死の危険度を層別化している。2014年

表28 肥大型心筋症による心不全における治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
NYHA I の非閉塞性肥大型心筋症（HFpEF）の拡張機能改善を目的とした β 遮断薬あるいはカルシウム拮抗薬（ベラパミル）投与	IIb	C	C2	V
NYHA II-IV の非閉塞性肥大型心筋症（HFpEF）の症状改善を目的とした β 遮断薬あるいはカルシウム拮抗薬（ベラパミル・ジルチアゼム）投与	I	B	B	III
NYHA II-IV の非閉塞性肥大型心筋症（HFpEF）のうっ血症状改善を目的とした低用量利尿薬（ループ系あるいはサイアザイド）の投与	I	C	C1	VI
拡張相肥大型心筋症（HFmrEF, HFrEF）に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬および β 遮断薬	I	C	C1	VI
NYHA II-IV の拡張相肥大型心筋症（HFmrEF, HFrEF）に対するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬投与	IIa	C	C1	VI
NYHA II-IV の拡張相肥大型心筋症（HFmrEF, HFrEF）のうっ血症状改善を目的とした利尿薬投与	I	C	C1	VI

ESCガイドラインでは左室壁肥厚は連続変数であることも考慮して7つのリスク因子からなる計算式 (HCM Risk-SCD Calculator) を提案した⁷⁾。これは年齢、最大壁厚、左房径、左室流出路圧較差 (安静時あるいは誘発時の圧較差) の実数値の入力、突然死の家族歴、非持続性心室頻拍、失神の既往の有無の合計7項目を入力することで5年間の突然死推定発生率を提示し、ICD植込みの推奨度を示すものである。

この2つのガイドラインは突然死の高リスク患者を同定するためにはきわめて重要で参考となるものであるが、それぞれのガイドラインの限界も指摘されている。2011年ACCF/AHAガイドラインでは、突然死イベントの陰性的中率は高いものの陽性的中率は低く、2003年ACC/ESCガイドラインと比べてもROC曲線の曲線下面積値に改善がないことが報告された³¹²⁾。また、2014年ESCガイドラインに関しても、高リスクと判断された患者のイベント発生率は高いものであったが、突然死相当イベント患者の半数以上は低リスク群と判定されていた³¹³⁾。日本人206人を含むValidation studyでも同様に高リスク群のイベント予測には有用であったが、低-中リスク群と判断された患者からも一定の突然死は生じている³¹⁴⁾。

このように肥大型心筋症の突然死高リスク群の同定 (とくにICDの1次予防目的の植込み対象患者の同定) はいまだ十分ではなく、とくに日本人における今後のさらなる知見の蓄積が必要である^{24, 30, 315)}。本ガイドラインにおける肥大型心筋症突然死のリスク因子を表29に、ICD植込み適応フローチャートを図20に示す。これまでに報告された主要なリスク因子のなかでも、「最近の心原性あるいは原因不明の失神」(とくに6ヵ月以内の失神歴はリスクが高いと報告されている)と「左室壁厚30mm以上の著明な肥大」はとくにリスクの高い因子とし、これらのリスクのどちらか1つを有している場合はICD植込み適応 (1次予防) とした。また、前述の2014年ESCガイドラインにおけるHCM Risk-SCD Calculatorにてハイリスク (5年間のイベント予測が6%より大きい) と判定される場合もICD植込み適応とする。

前記以外の主要リスク因子である「突然死の家族歴 (第1度および第2度近親者の肥大型心筋症に起因すると思われる突然死)」(注釈: 第何近親者までが突然死リスクとなるかについてはいまだ十分な情報がない)、「非持続性心室頻拍」, 「運動時の血圧反応異常」を複数有している患者、あるいは、これらの主要リスク因子は1つのみであるが修飾因子 (「左室流出路閉塞 (心エコー検査にて30mmHg以上の圧較差: 負荷時も含む)」, 「CMRで広範囲なLGE」, 「拡張相肥大型心筋症」, 「心室瘤」) を同時に有する患者に

表 29 肥大型心筋症患者の突然死リスク因子

主要リスク因子
<ul style="list-style-type: none"> 心室細動・心室頻拍による心停止の既往 持続性心室頻拍の既往 6ヵ月以内の心原性あるいは原因不明の失神 左室壁厚30mm以上の著明な肥大 2014ESCガイドライン計算式 (HCM Risk-SCD Calculator) にてハイリスク (5年間のイベント予測が6%より大) 突然死の家族歴 (第1度近親者 (両親, 兄弟姉妹, 子供) および第2度近親者 (祖父母, 孫, おじ・おば, 甥・姪, 片親の異なる兄弟姉妹), 40歳未満の突然死あるいはHCM診断患者では年齢は問わず, 突然死イベントには心肺停止蘇生成功およびICD適切作動を含む) 非持続性心室頻拍 運動時の血圧反応異常
修飾因子
<ul style="list-style-type: none"> 左室流出路閉塞 (心エコー検査にて30mmHg以上の圧較差: 負荷時も含む) CMRで広範囲なLGE 拡張相肥大型心筋症 心室瘤

対してもICD植込み (1次予防) の積極的な適応を推奨するものとした。

なお、ICD治療を受けている肥大型心筋症334人 (92%が1次予防) を対象とした観察研究によると、適切作動が8% (年率2.3%) であり、不適切作動が16% (年率4.6%)、植込みに伴う合併症が18% (年率5.1%) に認められた³¹⁶⁾。ICDの適応のみならず管理 (不適切作動の回避や長期デバイス合併症の予防など) を慎重に行っていく必要がある。

突然死予防の観点で薬剤治療に関して、アミオダロンは不整脈抑制効果があるものの突然死予防については限界がある^{303, 317, 318)}。リスクがある例についてはICDが最も有効である^{7, 305, 306, 319-321)}。皮下植込み型除細動器 (S-ICD) は、経静脈ICDにくらべ、とくに若年者において有益である可能性があるが、その長期の有効性については検討が必要である³²²⁾。

肥大型心筋症における突然死予防の推奨とエビデンスレベルを表30に示す。

6.3

左室流出路圧較差・左室中部圧較差

6.3.1

薬物療法 (表31)

適切な薬物療法が行われることで自覚症状の軽減が得られる症例も多いが、その効果の持続性や長期予後改善効果については不明である。

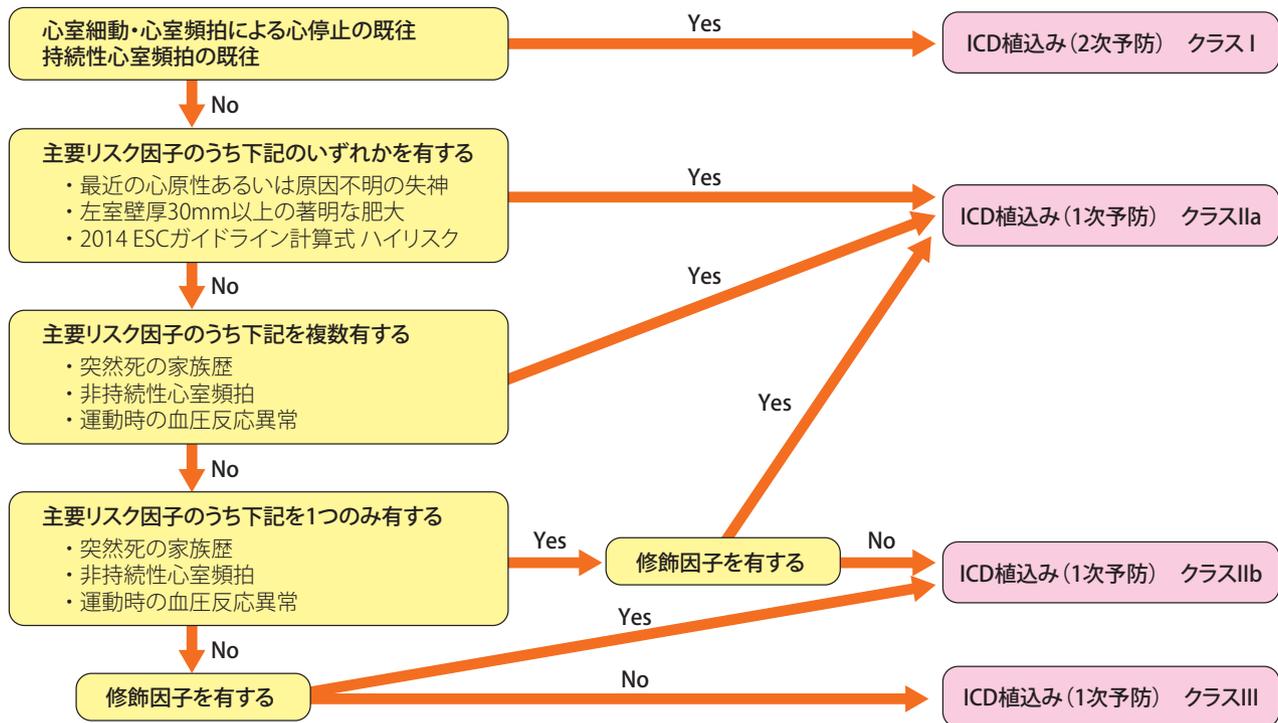


図 20 肥大型心筋症患者の ICD 植込み適応フローチャート

註：第1度近親者の突然死の家族歴は、2011年ACCF/AHAガイドラインでは、とくにリスクの高い因子としている⁶⁾。本ガイドラインにおける取扱いには議論があった。日本人の肥大型心筋症の予後の報告において、突然死の家族歴がとくにリスクの高い因子であるか結果が一致しなかったため、本ガイドラインでは、本リスク単独ではICD植込み適応とはしなかった^{315, 315a, 315b)}。

a. β 遮断薬

β 遮断薬は、陰性変力作用および陰性変時作用を有しており、左室内圧較差を軽減する効果が期待される。閉塞性肥大型心筋症のなかでもとくに閉塞により交感神経が賦活化し、過収縮に陥っている症例には有効であると考えられる。つまり、安静時の圧較差よりも労作時の圧較差を軽減する効果が期待できる薬剤である³²³⁾。忍容性が高く、副作用に関しても徐脈、血圧低下には注意が必要であるが、副作用が大きな問題となる症例はそれほど多くはない。

投与方法は通常、初回は低用量から始め、効果、副作用の点を十分考慮して、可能なかぎり最大投与量まで増加させることが望ましいが、現実的には、症状の軽減の程度、血圧、心拍数から、症例ごとの最終投与量を定めることになる。胸痛や労作時の息切れなどの自覚症状軽減効果があるとされる。上述の左室内圧較差の他に拡張障害、相対的心筋虚血改善効果を有する。明確なエビデンスはないが、 α 遮断作用(血管拡張作用)を有しない $\beta 1$ 選択性の β 遮断薬使用が望ましい。致死的不整脈予防の観点からの β 遮断薬投与は、エビデンスがない^{324, 325)}。

b. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬は、 β 遮断薬が何らかの理由(副作用など)で投与できない症例に投与する。陰性変力作用、陰性変時作用による左室内圧較差軽減を期待して用いられる。安静時および労作時の圧較差軽減、拡張障害の改善効果が期待される。過去に有効としていた報告はベラパミルによるものがほとんどであり、また、用量も通常わが国で用いられる用量よりも多く、用いる場合は副作用に注意しながら最大耐用量まで増加することが望ましい。なお、過去の報告ではベラパミル投与による収縮期血圧低下に伴う左室内圧較差の上昇がみられており³²⁶⁾、 β 遮断薬と同様、副作用の有無、血圧、心拍数を確認しながら適切な用量を決定する。

ジルチアゼムについては、ほとんどエビデンスがなく²⁹⁵⁾、 β 遮断薬およびベラパミルが投与できない症例に対してのみ選択を考慮する⁷⁾。なお、血管親和性が高く、強い血管拡張作用を有するジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ニフェジピン)は、左室内圧較差を増加させるため使用すべきではない²⁹⁸⁾。

表 30 肥大型心筋症における突然死予防の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
競技スポーツを避ける	I	C	B	IVa
過去に心室細動・心室頻拍による心停止の既往あるいは持続性心室頻拍の既往を有する場合の ICD 植込み	I	B	A	IVa
以下の主要リスク因子のいずれかを有する場合の ICD 植込み 主要リスク因子：6ヵ月以内の心原性あるいは原因不明の失神、左室壁厚 30mm 以上の著明な肥大、2014 ESC ガイドライン計算式にてハイリスク	IIa	C	B	IVa
以下の主要リスク因子を複数有する場合の ICD 植込み 主要リスク因子：突然死の家族歴、非持続性心室頻拍、運動時の血圧反応異常	IIa	C	B	IVa
以下の主要リスク因子を1つのみ有しておりかつ修飾因子を有する場合の ICD 植込み 主要リスク因子：突然死の家族歴、非持続性心室頻拍、運動時の血圧反応異常 修飾因子：左室流出路閉塞、CMR で広範囲なガドリニウム遅延造影、拡張相肥大型心筋症、心室瘤	IIa	C	B	IVa
以下の主要リスク因子を1つのみ有しておりかつ修飾因子を有さない場合の ICD 植込み 主要リスク因子：突然死の家族歴、非持続性心室頻拍、運動時の血圧反応異常 修飾因子：左室流出路閉塞、CMR で広範囲なガドリニウム遅延造影、拡張相肥大型心筋症、心室瘤	IIb	C	C1	IVa
主要リスク因子を有さず修飾因子のみ有する場合の ICD 植込み 修飾因子：左室流出路閉塞、CMR で広範囲なガドリニウム遅延造影、拡張相肥大型心筋症、心室瘤	IIb	C	C1	IVa
突然死の主要リスク因子や修飾因子を有さない場合のルーチン治療としての ICD 植込み	III	C	D	IVa
突然死のリスク評価を初診時および定期的（1～2年ごと）にあるいは症状が変化した際に行う	I	B	B	IVa
ICD 植込み患者における心室性不整脈による ICD 作動軽減目的としてのβ遮断薬あるいはアミオダロンの使用	I	C	B	IVa

c. Naチャンネル阻害薬 (Ia群抗不整脈薬)

Naチャンネル阻害薬 (Ia群抗不整脈薬) は、強い陰性変力作用を有し左室内圧較差を軽減する効果を有する。海外ではジソピラミドが、わが国では濱田らにより報告された^{327, 328)} シベンゾリンが使用されることが多い。β遮断薬は、安静時よりも運動時の左室内圧較差を軽減する効果が強いが、ジソピラミドおよびシベンゾリンは運動時だけでなく安静時の圧較差を減少する効果も強い。そのため、β遮断薬およびカルシウム拮抗薬よりも強い自覚症状軽減効果を有する。また、ジソピラミドは長期予後改善効果が報告されている^{329, 330)}。有効性が実証されているが、その処方率は必ずしも高くはない。その理由として、副作用としての抗コリン作用（口渇、便秘および排尿障害など）およびQT延長がある。シベンゾリンについては、長期投与による持続的左室内圧較差軽減効果が得られると報告されている^{327, 328)}。ジソピラミドおよびシベンゾリン開始前にはか

ならず心電図を施行し、補正QT間隔 (Qtc) を確認する。処方にあたっては、Qtc延長をきたす他の内服薬との併用、脱水および電解質異常をきたす状況を避けるように厳重に注意する必要がある。

ジソピラミドおよびシベンゾリンの血中濃度のモニタリングは、管理上きわめて重要である。シベンゾリンは、ジソピラミドよりも抗コリン作用が少ないことからわが国では頻用されているが、低血糖には注意が必要である。

6.3.2 非薬物治療

現在では、外科的中隔心筋切除術と経皮的中隔心筋焼灼術 (PTSDA/alcohol septal ablation; ASA) が症候性かつ薬剤抵抗性HOCMに対する非薬物治療として位置づけられ、両者を総称して2011年ACCF/AHAガイドライン⁶⁾あるいは2014年ESCガイドライン⁷⁾では、中隔縮小治療 (SRT) と呼んでいる。

表 31 閉塞性肥大型心筋症の圧較差軽減のための治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
非血管拡張性β遮断薬の安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的とした投与および忍容性のあるなかでできるだけ増量	I	B	B	IVa
非血管拡張性β遮断薬を使用できない安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的としたベラパミルの投与および忍容性のあるなかでできるだけ増量	I	B	B	IVa
非血管拡張性β遮断薬あるいはベラパミルに加えてシベンゾリンおよびジソピラミドの安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的とした投与および忍容性のあるなかでできるだけ増量	I	B	B	IVa
低血圧および肺水腫を伴う重症誘発性左室流出路閉塞に対する経口および静注非血管拡張性β遮断薬と血管収縮薬の投与	IIa	C	C1	V
無症候の安静時および誘発性左室流出路閉塞の圧較差減少を目的とした非血管拡張性β遮断薬あるいはベラパミルの投与	IIb	C	C1	V
症候性の安静時および誘発性左室流出路閉塞を伴う労作時息切れ改善目的の低用量のループあるいはサイアザイド利尿薬の投与	IIb	C	C1	V
非血管拡張性β遮断薬およびベラパミルを使用できない安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的としたジルチアゼムの投与および忍容性のあるなかでできるだけ増量	IIb	C	C1	V
左室流出路閉塞を有する患者における血管拡張作用のある薬剤や陽性変力作用を有する薬剤（ジギタリスなど）	III	C	C2	V

また、SRTとは別に位置づけられ、古くから行われてきたDDDペースング療法も侵襲的治療の1つではあるが、現在では、何らかの理由でSRTの適応とならない薬物療法抵抗性の症候性閉塞性肥大型心筋症に施行されるか、左室流出路圧較差軽減目的以外でペースメーカー植込みを必要とする場合、突然死の一次あるいは二次予防の目的で左室収縮能が保たれた閉塞性肥大型心筋症にICDを植え込んだ場合、DDDペースングの効果を確認し、効果が確認できれば施行するというのが現状である。

a. 中隔縮小治療（SRT）の適応^{6, 7, 331}（表32）

SRTの適応症例は、次の3点すべてが揃う必要がある。1) 左室内に有意な圧較差を伴う肥大型心筋症であること（左室流出路および左室中部閉塞を伴う肥大型心筋症）、かつ2) 薬物療法抵抗性であること、かつ3) 症候性であることである。

b. 治療法の選択

i. 中隔心筋切除術か、PTSMAか？

まず、中隔心筋切除術の適応を考える。開胸にて同時に修復できる併存心疾患がある場合は、中隔心筋切除術を選択する。実際には収縮期前方運動によるものではない重症僧帽弁閉鎖不全症が最も頻度の多い併存疾患であろう。以下に中隔心筋切除術を積極的に考慮すべき症例を記す。

1. 外科治療を要する左室流出路または僧帽弁腱索複合体

の構造的異常を有する症例

2. 外科治療を要する器質的大動脈弁または僧帽弁疾患を合併している症例
3. 上記1, 2を除く閉塞性肥大型心筋症でとくに若年・青壮年の症例
4. 閉塞を生じる心室中隔局所の壁厚が30 mm以上の閉塞性肥大型心筋症の症例
5. PTSMAによる中隔縮小効果が不十分な症例
僧帽弁腱索複合体の構造的異常の有無につき確認することは、SRTを実施するうえで非常に重要な点であり、さまざまな画像モダリティを用いて確認する³³²。また、冠動脈の解剖上、PTSMAに不向きな症例は中隔心筋切除術が選択される。中隔心筋切除術か、PTSMAかの選択は、肥大型心筋症の治療に精通した循環器内科医、心臓外科医他の多職種からなるハートチームにより議論したうえで行われることが望ましい。また、SRTは、合併症率が低率と予想される治療経験のある施設で行われることが望ましい³³³。

ii. 外科的中隔心筋切除術

心筋切除の基本術式は、Morrowによる経大動脈弁アプローチである^{334, 335}。僧帽弁前尖への異常腱索の付着、僧帽弁前尖への癒合した前乳頭筋頭直接付着、僧帽弁前尖から中隔への異常線維連続がある場合は、心筋切開に工夫

表 32 左室流出路閉塞に対する中隔縮小治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
多職種からなるハートチームの一員である経験ある術者による中隔縮小治療の施行（術者は10例以上の治療経験，施設が20例以上の治療実績）	I	C	C1	VI
最大耐用量の薬物療法施行にもかかわらず，NYHA III-IVの心不全症状を有し，安静時あるいは誘発時の左室流出路圧較差が50mmHg以上の症状の改善を目的とした中隔縮小治療	I	B	B	IVb
最適な薬物療法が施行されているにもかかわらず，安静時あるいは誘発時の左室流出路圧較差が50mmHg以上により引き起こされる胸痛または繰り返す労作性失神の再発予防を目的とした中隔縮小治療の施行	I	B	B	IVb
左室流出路閉塞のある薬剤抵抗性肥大型心筋症に対して，外科的中隔心筋切除術をまず第一に検討する	IIa	C	C1	IVb
中隔以外の他の部位，たとえば僧帽弁置換あるいは僧帽弁形成術あるいは乳頭筋に対する手術が必要な症例における経皮的な中隔心筋焼灼術より中隔心筋切除術の実施	IIa	C	C1	VI
僧帽弁の収縮期前方運動によらない中等度から重症の僧帽弁閉鎖不全症を伴う安静時あるいは誘発時の左室流出路圧較差が50mmHg以上の症候性症例の僧帽弁置換術あるいは形成術の実施	IIa	C	C1	V
重大な併存症のある患者や，高齢で開心術が禁忌か危険が大きいと考えられる薬剤抵抗性の症状がある閉塞性肥大型心筋症患者への経皮的な中隔心筋焼灼術の実施	IIa	C	C1	V
僧帽弁尖 - 中隔接触部での中隔壁厚が16mm以上，あるいは中隔心筋切除後で中等度から重症僧帽弁閉鎖不全症があり安静時あるいは誘発時の左室流出路圧較差が50mmHg以上の症例に対する僧帽弁置換術あるいは形成術	IIb	C	C1	V
薬剤抵抗性肥大型心筋症（NYHA IIa～III度）で，他の治療が困難な左室中流部閉塞を有する患者へのPTSMAの実施	IIb	C	C1	V
無症状ないし薬物療法にて運動耐容能の保たれた閉塞性肥大型心筋症に対する中隔縮小治療	III	C	C2	V
症状はあるが安静時あるいは誘発時の左室流出路圧較差を認めない肥大型心筋症に対する中隔縮小治療	III	C	C2	V
中隔縮小治療を実施できる患者の左室流出路閉塞の解除の目的で実施する僧帽弁置換術	III	C	C2	V
開心術の適応となる他の弁膜症，冠動脈疾患などを併存する患者へのPTSMAの実施	III	C	C2	V
外科的治療非適応を除く20歳未満の患者への経皮的な中隔心筋焼灼術の実施，ならびに40歳未満の患者への積極的な経皮的な中隔心筋焼灼術の実施	III	C	C2	V
肥大型心筋症の長期的かつ多面的ケアプログラムのない施設で実施される中隔縮小治療	III	C	C2	V

を要したり，弁形成術あるいは弁置換術を行う³³⁶⁾。術中・術後心エコー図により，心室中隔肥厚部の十分な切開，僧帽弁収縮期前方運動（SAM）の改善を評価し，十分な解除が得られない場合，再大動脈遮断で追加処置を行うこともある。最近では，心室中部，心尖部の閉塞を合併している例では経大動脈弁アプローチと経心尖部で十分な心筋切除を行う³³⁷⁾。

現在では，心エコー検査，心臓CTおよびCMRなどの

画像診断技術の進歩に伴い，左室内に圧較差を生じる理由が単なる心筋肥大だけではなく，僧帽弁弁尖の延長，心室中隔から僧帽弁に直接付着する異常筋束や心尖部に変位した乳頭筋より出ている異常腱索などが，圧較差を生じる原因となっていることが報告されている³³⁸⁻³⁴⁰⁾。また左室流出路だけではなく中部にも閉塞機転が存在する症例も少なくないことから，肥大心筋切除（resection），僧帽弁弁尖の縫縮（plication）および異常筋束や腱索の切除（release）

を合わせて行う、RPR repairという考え方が浸透している³⁴¹⁾。

中隔心筋切除術後は、症状を改善するだけでなく生存率も改善し、非閉塞性と同等の生命予後が期待できる^{342, 343)}。治療経験が豊富な施設では、90%以上の症例で左室流出路閉塞が解除され、再発はほとんどみられない。70%以上の症例で5年以上にわたり、心不全の改善、運動能力の向上がみられ、10年生存率は72～88%である。とくに若年の症例では、同手術の成績は良好であり、若年例では第一選択とすべきである。一方、手術死亡は3.2～4.6%（経験豊富な施設では0～2%）と報告されている。手術死亡の危険因子としては、高齢、術前のNYHA class IV、および肺高血圧症があげられる^{342, 344, 345)}。

周術期合併症として、死亡、房室ブロックに代表される徐脈性不整脈、脳梗塞、心タンポナーデ、頻脈性致死的不整脈（持続性心室頻拍および心室細動）、心室中隔穿孔、大動脈弁損傷、冠動脈瘻などがあげられる³⁴⁶⁾。

iii. 経皮的な中隔心筋焼灼術 (PTSMA)

PTSMAとは、閉塞性肥大型心筋症において、左室流出路あるいは左室中部に圧較差が生じる一因である肥大心筋に対し、肥大心筋を灌流する冠動脈、多くは左前下行枝から分岐している中隔枝を介してエタノールを注入し、肥大心筋の菲薄化を図り、最終的に圧較差の軽減を得る手技であり、中隔縮小治療の1つである。

治療成績の報告は、欧米からの報告が多い^{347, 348)}。対象症例数は研究によりばらつきはあるが、多くても600～700症例、観察期間としては長いもので10年である。手技に伴い新規に恒久的ペースメーカー挿入が必要となる率は10～30%、院内死亡率は1～2%、再度PTSMAが必要となる率は5～15%、5～10年生存率は80～95%であった³⁴⁸⁻³⁵³⁾。最大規模のレジストリー（The Euro-ASAレジストリー）からの報告では、PTSMAに伴う周術期合併症は低く、また長期死亡率も低率であり、重症症候性閉塞性肥大型心筋症に対してPTSMAは症状軽減および左室流出路閉塞の解除に有効な治療法であると結論づけた³⁵⁴⁾。ただし、術後の左室流出路閉塞の増悪は、症状および予後の悪化と関連があり、流出路閉塞解除のため、適切な治療が選択されるべきとしている。

合併症として、頻脈性不整脈（心室頻拍、心室細動）および徐脈性不整脈（完全房室ブロックなど）のほかに、エタノール注入、カテーテル手技や一時的ペースメーカー挿入、留置に伴う合併症がある。完全房室ブロックについては、注入したエタノール量と関連があるという報告もあり、焼灼心筋量が多ければ合併率は上昇するが、エタノール量が少なくても中隔最基部を栄養する中隔枝にエタノールを

注入した場合は併発する場合もある。手技中の完全房室ブロック合併は、血圧低下をきたし、ときとして手技の継続を困難にすることがあるので術者は合併した際の対応について習熟する必要がある。

若年者に対しては、中隔心筋切除術を施行するべきと考えるが（特別な状況を除いてPTSMAを治療の選択肢として考えるべきではない）、中高年に対しては、はっきりとした年齢での線引きがあるわけではない。過去の文献に基づいて65歳未満は中隔心筋切除術、65歳以上は両者いずれも選択可能という意見³⁴⁸⁾もあるが、最近では50歳以下の症例でもPTSMAの成績は容認できるという報告³⁵⁵⁾もあり、40歳以上の症例については、単に年齢だけではなく症例ごとに背景因子やさまざまな検査所見（経胸壁あるいは経食道エコー、心臓CT、CMRなど³⁵⁶⁻³⁵⁸⁾）をふまえて、循環器内科医、心臓血管外科医などで構成されるハートチームで議論し、どちらが当該症例にとって有効な治療かを検討するのが望ましい。

術者経験：PTSMAは、他の侵襲的治療同様、経験により治療成績が左右される。2011年ACCF/AHAガイドラインにおいて、経験のある術者とは、20例以上の第一術者としての経験、50例以上の治療経験のある施設で手技に携わっていることと定義されている。2011年ACCF/AHA⁶⁾および2014年ESCガイドライン⁷⁾、わが国の先天性疾患、心臓大血管の構造的疾患に対するカテーテル治療のガイドライン（2014年版）³³¹⁾、いずれにおいてもクラスIとして、経験のある術者により施行されるべき、とされている。本ガイドラインでも術者は10例以上の治療経験、施設が20例以上の治療実績を要する、をクラスIとした。

iv. DDDペーシング (表33)

以前は、左室内圧較差軽減に有効であるという報告も散見されたが、欧米で施行された無作為化クロスオーバー比較試験であるThe Pacing In Cardiomyopathy (PIC) study³⁵⁹⁾とM-PATHY (Multicenter Study of Pacing Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy)³⁶⁰⁾により、その有効性は否定された。その後は、薬物療法抵抗性有症候性の症例では、左室内圧較差軽減目的の治療は、中隔縮小治療が第一選択とされ、前述の理由があるときのみ本治療は選択を考慮される（第3章6.3.2非薬物治療の項参照）。肥大型心筋症では、左室拡張能が低下しており、右室ペーシングのみでは左房収縮による左心室への流入が減少するため、心房収縮に同期した、AV間隔を自由に設定できるDDDペーシングが選択される。

合併症として、感染、植込み部位の違和感およびペースメーカー電極のdisplacementが挙げられている^{361, 362)}。

6.4

上室性不整脈と血栓塞栓症 (表34)

6.4.1

総論

心房細動は肥大型心筋症に最も遭遇する不整脈である。33の臨床研究に基づいたメタ解析によると、肥大型心筋症における心房細動の有病率は22.5%、心房細動合併例での血栓塞栓症の有病率は27.1%と報告されている³⁶³⁾。さらに、心房細動の新規発症率(100人・年あたり)は3.1%、心房細動合併例での血栓塞栓症の新規発症率は3.8%とされ、心房細動および血栓塞栓症の発症リスクとして年齢と左房拡大があげられている³⁶³⁾。また、心房細動は肥大型心筋症の疾患関連死亡(突然死、心不全死、脳卒中死)のリスクを上げる(心房細動3%/年、洞調律1%/年)²⁷³⁾。一方、肥大型心筋症に心房細動を伴うと80%以上が何らか

の症状を呈するといわれる²⁷³⁾。その症状は息切れ、呼吸困難などの心不全症状や胸痛、さらには失神などの意識消失があげられる。肥大型心筋症では、頻脈性心房細動を伴うと拡張期コンプライアンスの低下と拡張期充満時間の短縮による左室拡張末期圧の上昇から左房圧、肺毛細管圧の上昇をきたし、頻脈による拡張末期容積の減少から心拍出量が減少することなどがこれら症状の発現に関係すると考えられる。

なお、肥大型心筋症に伴う心房粗動あるいは他の心房性不整脈の有病率および特徴に関するデータはほとんどない。心房粗動については、心房細動治療ガイドラインの方針³⁶⁴⁾と同じく心房細動に準じて対応することが勧められる。また、発作性上室性頻拍において、WPW症候群あるいは房室結節リエントリー性頻拍の予防には、カテーテルアブレーションの有効性が高い。

表 33 左室流出路閉塞に対するペーシングの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
経皮的中隔心筋切除術あるいは中隔心筋切除術によりブロックをきたす高リスク症例	IIb	C	C1	VI
薬物療法抵抗性の安静時あるいは誘発時の左室流出路圧較差が50mmHg以上ある患者で、経皮的中隔心筋切除術あるいは中隔心筋切除術が禁忌の症例である症例	IIb	C	C1	V
安静時あるいは誘発時の左室流出路圧較差が50mmHg以上あり、洞調律で薬剤抵抗性の患者に対する、ICDの適応がある際のICDあるいはdual chamber ICD	IIb	C	C1	VI

表 34 肥大型心筋症における上室性不整脈治療と血栓塞栓症の予防の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
肥大型心筋症に伴う心房細動患者に抗凝固療法を行う	I	B	A	IVa
肥大型心筋症に伴う持続性あるいは持続性心房細動の心拍数調整として、β遮断薬、ベラパミル、ジルチアゼムを使用する	I	C	B	IVa
最近発症した心房細動に対して電氣的除細動あるいはアミオダロンによる薬理的除細動を行う	IIa	C	B	IVa
肥大型心筋症に伴う再発性心房細動に対し、アミオダロンあるいはI群抗不整脈薬による再発予防を行う	IIa	C	B	IVa
薬物抵抗性あるいは抗不整脈薬が使用できない例で、著明な左房拡大を有さない心房細動に対するカテーテルアブレーションを考慮する	IIa	C	C1	IVb
薬物治療にても十分な心拍数調節がつかない頻脈性心房細動に対し、房室結節アブレーションを考慮する	IIb	C	C1	VI

6.4.2 血栓塞栓症予防

肥大型心筋症に伴う心房細動は脳梗塞を含めた血栓塞栓症の重要なリスクである^{273,363}。肥大型心筋症に伴う心房細動患者を対象とした抗凝固薬の血栓塞栓症予防効果を検証した無作為化試験はないが、若年でも塞栓症を生じることがあり、心房細動が見つかった時点で、禁忌がないかぎり抗凝固療法を開始することが推奨される。CHA₂DS₂-VAScスコアあるいはCHADS₂スコアによるリスク層別化は勧められない^{6,7}。

抗凝固療法としてはワルファリンの使用 (PT-INR 2.0-3.0, 70歳以上PT-INR 1.6-2.6) が推奨される^{273,365}。また、直接型経口抗凝固薬 (DOAC) については、肥大型心筋症を対象とした臨床試験は多くはないが、その有用性は期待される³⁶⁶。なお、除細動前後での抗凝固療法の使用については心房細動治療 (薬物) ガイドラインに従う^{6,7,364}。

6.4.3 心拍数調節

頻脈性の心房細動では、心拍数を抑えることで、血行動態を保ち、症状の改善が得られる。心拍数調節にはβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 (ベラパミルやジルチアゼム)、あるいはその併用が勧められる^{6,7}。ジゴキシンは左室流出路狭窄を伴う閉塞性肥大型心筋症に対しては狭窄度を強めることから使用しない。なお、明らかな左室流出路狭窄がなく、中等度以上の左室収縮能低下 (左室駆出率<50%) を伴う場合はジゴキシン単独あるいはβ遮断薬との併用が有用かもしれない^{6,7}。

一方、薬物治療にても十分な心拍数調節がつかない頻脈性心房細動では、房室結節アブレーションとペースメーカー植込みが考慮される^{6,7}。

6.4.4 洞調律化・再発予防

心不全の増悪など致命的危険が迫っている心房細動、あるいは速い心室拍数が薬物療法に迅速に反応せず、血行動態の破綻を伴う心房細動に対しては心房細動治療 (薬物) ガイドライン³⁶⁴に従い電氣的除細動を行う。血行動態は安定し、待機的に除細動を行う場合は、十分な抗凝固療法を行ったうえで電氣的除細動あるいはアミオダロンによる薬理的除細動を行う。

肥大型心筋症で心房細動予防に関する抗不整脈薬あるいはカテーテルアブレーションによる効果を検討した無作為化試験はない。観察研究による報告のみだが、肥大型心筋症に伴う心房細動予防としてアミオダロンに有効性が示されている^{367,368}。一方、左室流出路狭窄を伴う閉塞性肥大型心筋症に圧較差軽減目的でジソピラミドやシベンゾリ

ンなどI群抗不整脈薬使用が行われるが、心房細動に対する洞調律維持効果は不明である。

近年、肥大型心筋症に伴う心房細動に対するカテーテルアブレーション治療の有効性が報告されており、症状やQOL改善に期待されている^{369,370}。ただ、肥大型心筋症では一般の心房細動アブレーションに比し再発率が高く、洞調律維持には抗不整脈薬併用例が多く、左房径が大きな例は再発が多い^{369,370}。現在のところ、薬物抵抗性あるいは使用できない例で、左房径が大きくなり、持続の比較的短い心房細動など限られた例においてのみ適応を考慮する。また、Maze手術の有用性も報告されている³⁷¹が、その評価には限界がある。なお、肥大型心筋症にWPW症候群を合併し、副伝導路を介した早期興奮を伴う心房細動・粗動には副伝導路に対するカテーテルアブレーションを突然死予防として推奨する。

6.5 特別な病態への対応

6.5.1 高血圧を合併した肥大型心筋症

肥大型心筋症と形態的に類似した疾患の1つとして高血圧性心疾患がある。高血圧性心疾患は血圧の持続高値が原因で左室肥大が進行し、まず拡張能の低下が出現、さらに進行すると収縮能の低下をきたす³⁷²。肥大型心筋症様の心臓形態を持つ患者が高血圧症を合併していた場合、高血圧性心疾患により左室肥大が進行したのか、肥大型心筋症に続発して高血圧が合併したかを明確に判断することは困難である^{373,374}。臨床背景や心エコー法・CMRなどの画像診断、12誘導心電図などを用いて総合的に判断することになる。心エコー検査では左室の最大壁厚が15mmを超える患者の割合や拡張障害が著しい割合が肥大型心筋症に多く^{374,375}、CMRでは高血圧性心疾患と肥大型心筋症ともにガドリニウムによる遅延造影が見られる症例があるが、後者ではとくに心室中隔右室接合部または左室肥大が最も顕著な部位に観察される例が多いと報告されている³⁷⁶⁻³⁷⁹。12誘導心電図では、肥大型心筋症では再分極異常、伝導障害、異常Q波などの高電位以外の異常が多く観察される^{374,380}。

2014年ESCガイドラインに掲載された高血圧性心疾患とHCMの鑑別ポイントを示す (表35)⁷。また、わが国の肥大型心筋症の特徴として心尖部肥大型の割合が多いことがあげられるが³¹、この型の場合は肥大型心筋症を示唆する^{29,30}。

高血圧性心疾患の進展予防・退縮には厳格な血圧コントロールが有効であるが³⁸¹⁻³⁸⁴、閉塞性肥大型心筋症では

血管拡張作用の強いジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬やレニン-アンジオテンシン系阻害薬投与が流出路圧較差を悪化させる可能性がある^{297, 298}。高血圧と左室肥大を呈する患者に対し降圧薬を選択する場合には、閉塞性肥大型心筋症を鑑別したうえで検討する必要がある。

6.5.2

大動脈弁狭窄を合併した肥大型心筋症

大動脈弁狭窄症では持続的な圧負荷により左室肥大が進行してくるため、肥大型心筋症と類似した心臓形態になる場合がある。とくに臨床的に問題となるのは、重度大動脈弁狭窄症患者が閉塞性肥大型心筋症様の中隔基部の不

均一な肥厚を伴っている場合である。この場合に左室流出路の圧較差と大動脈弁の圧較差を厳密に区別することは非侵襲的には困難である^{385, 386}。大動脈弁置換術の際にその直下にある突出した中隔心筋を切除することは比較的容易な手技であり、手術後に左室流出路狭窄が残存して症状改善が制限されることや前負荷の軽減で流出路狭窄が悪化する可能性も想定されることから、大動脈弁置換時に積極的に中隔心筋切除術を追加することを推奨する意見が多い³⁸⁶⁻³⁸⁹ (表36)。高齢者では経皮の大動脈弁置換術が選択されることが増えてきているが^{390, 391}、臨床的に問題となる流出路狭窄を合併し中隔縮小治療が必要と考えられる場合にはPTSMAを追加あるいは先行して行われている³⁹² (表36)。

6.5.3

肥大型心筋症患者の感染性心内膜炎合併

感染性心内膜炎は心臓内の血液の逆流・乱流・ジェット流などにより心内膜が損傷した部位に菌が付着して生じることから、肥大型心筋症のうち左室内圧較差を有する閉塞性肥大型心筋症患者や僧帽弁閉鎖不全などの重度弁膜症を合併した患者に生じる危険が高い³⁹³。閉塞性肥大型心筋症患者が感染性心内膜炎を併発し重度の僧帽弁逆流・大動脈弁逆流あるいは両者を合併した場合には外科的な置換術をする必要がある³⁹⁴。閉塞性肥大型心筋症患者の場合、肥厚した僧帽弁前尖と心室中隔中核側に隣接する表面が感染床の好発部位とされる^{394, 395}。

ESCのガイドラインでは閉塞性肥大型心筋症を含めた感染性心内膜炎発症リスクの高い患者に対する歯科処置時の予防的抗生物質投与は推奨されていないが³⁹⁶、わが国では歯科処置時に予防的抗生物質投与を行うべきリスクの高い心疾患の1つとして閉塞性肥大型心筋症を含めている (表37)³⁹⁷。

表 35 高血圧性心疾患と肥大型心筋症の鑑別を補助する臨床的特徴

高血圧単独を支持する臨床的特徴
正常12誘導心電図または再分極異常を伴わない高電位
厳格な6～12ヵ月間の収縮期血圧コントロール(130mmHg未満)による左室肥大の退縮
肥大型心筋症を支持する臨床的特徴
肥大型心筋症の家族歴
右室肥大
CMRで心室中隔右室接合部または左室肥大が最も顕著な部分に遅延造影が局在
左室最大壁厚15mm以上(白人)、20mm以上(黒人)
重度の拡張障害
著明な再分極異常や伝導障害、Q波をもつ12誘導心電図

(Elliott PM, et al. 2014⁷⁾より)

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Hypertrophic-Cardiomyopathy

OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

表 36 大動脈弁狭窄を合併した肥大型心筋症に対する中隔縮小手術の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
中隔基部肥厚が病態の悪化関与に明確な左室流出路狭窄を合併した重度大動脈弁狭窄症患者に対し、大動脈弁置換術試行時に中隔心筋切除術を追加する	I	B	B	III
中隔基部肥厚があり術後に左室流出路狭窄が残存する可能性が高い重度大動脈弁狭窄症患者に対し、大動脈弁置換術試行時に中隔心筋切除術を追加する	IIa	C	C1	IVb
経皮の大動脈弁置換術適応の大動脈弁狭窄患者が中隔基部肥厚により重度左室流出路狭窄を合併している場合にPTSMAを先行あるいは追加で行う	IIa	C	C1	V

表 37 肥大型心筋症患者の歯科処置時の予防的抗生物質投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
左室内圧較差を有する閉塞性肥大型心筋症患者や重度弁膜症を合併した肥大型心筋症患者に対する歯科処置時の予防的抗生物質投与	IIa	C	C1	VI

6.6

小児における肥大型心筋症

6.6.1

小児肥大型心筋症の特徴と疫学

日本小児循環器学会稀少疾患サーベイランスでは、小児の肥大型心筋症は年間30～40例前後の新規発症がある³⁹⁸⁾。北米の Pediatric Cardiomyopathy Registry では、小児肥大型心筋症の年間発症率は100万人あたり1歳未満で30.3人、1歳～18歳で3.2人である³⁹⁸⁾。小児肥大型心筋症の原因疾患は多様であり(表38)、特発性(74%)、代謝疾患(9%)、症候群(9%)、神経筋疾患(8%)が含まれる³⁹⁹⁾。乳幼児期診断例には、症候性(Noonan症候群、糖原病など)の肥大型心筋症が多く、学齢期診断例には、学校心臓検診で発見される無症状の特発性肥大型心筋症や、運動中の失神や突然死が初発症状である特発性肥大型心筋症が含まれる。

予後は、肥大型心筋症をきたす原疾患や発症年齢、機能的表現型により異なり、先天性代謝異常に伴う肥大型心筋症、肥大型心筋症/拡張型心筋症混合型、肥大型心筋症/拘束型心筋症混合型の予後は悪く、1歳未満で診断される例や先天異常症候群に伴う肥大型心筋症も予後が悪い^{400,401)}。1歳以降で診断された純粋な特発性肥大型心筋症の予後が最もよい。予後規定因子として、発症年齢、体重増加不良、うっ血性心不全、心収縮力低下、左室壁厚などがあげられ、複数の危険因子をもつほど悪いとされている⁴⁰¹⁾。オーストラリアのレジストリー研究では、0歳から10歳までに診断された肥大型心筋症の死亡または移植の回避率は、1年で86%、10年で80%、20年で78%と報告され、危険因子として、対称性左室肥大、Noonan症候群、左室後壁厚、収縮力低下をあげている⁴⁰²⁾。

6.6.2

小児肥大型心筋症の診断時期と契機

a. 胎児肥大型心筋症

妊婦検診におけるエコー検査の普及により、胎児期に心疾患が疑われる機会が増え、先天性心疾患や胎児不整脈診断に加えて胎児心筋症も診断されている。胎児期に肥大型心筋症を呈する疾患には、糖尿病母体児、双胎間輸血

表 38 小児領域における肥大型心筋症

特発性肥大型心筋症
サルコメア遺伝子異常、Z帯遺伝子異常、カルシウム調節遺伝子異常 ほか
特定肥大型心筋症 (二次性心筋症)
Genetic/Familial
症候性 Noonan症候群 (PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 ほか) LEOPARD症候群 (PTPN11) Costello症候群 Beckwith-Wiedemann症候群 Friedreich失調症 (FXN) 先天性筋緊張性ジストロフィー
糖原病: Pompe (GAA), Forbes, Danon (LAMP2), PRKAG2 ほか
ライソゾーム病: Fabry (GLA), Sandhoff, Hurler, Hunter, I-cell ほか
ミトコンドリア病: 呼吸鎖欠損症候群の一部、脂肪酸代謝異常の一部
金属代謝異常: Wilson, ヘモクロマトーシス
Non-genetic/Non-familial
糖尿病母体児 (IDM: Infant of Diabetic Mother)
双胎間輸血症候群 (TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome)
ステロイド治療関連
少年スポーツ選手

症候群、RAS/MAPK症候群などが知られている⁴⁰³⁾。

b. 新生児～乳幼児肥大型心筋症

新生児期から乳幼児期に定期的に行われる健診で異常を指摘され診断に至ることがある。胸部聴診上の心音異常や心雑音が契機となる以外に、体重増加不良、低身長、身体的特徴(顔貌、胸郭異常など)、肝腫大が指摘された場合に心精査から肥大型心筋症の診断に至る例もある。また、気管支炎や肺炎などの他の理由による胸部X線がきっかけとなることもある。この時期に診断される肥大型心筋症は、疾患(症候群)に関連するものが多い⁴⁰⁴⁾。

c. 学齢期肥大型心筋症

学校保健法に定められた小中高入学時の学校心臓検診

で、心音異常や心雑音、心電図異常を契機に無症状の肥大型心筋症が診断されることがある。失神や胸痛による受診、他の理由による心電図記録や胸部X線、他の発端者に伴う家族検診などにより肥大型心筋症の診断に至ることもある。

学校心臓検診では、問診表に胸痛や失神の既往や突然死の家族歴の記載がある場合には、心電図が正常でも二次検診に抽出し、必要に応じて三次検診で精査を行う。心電図所見は、年齢別基準⁴⁰⁵⁾を参考に、QRS波高電位差、左房ないし右房負荷、ST-T波異常、Q波異常、不整脈などがあれば、肥大型心筋症も鑑別に含めて二次検診さらに三次検診へと進める。RaVL+SV₂>23mmが小児肥大型心筋症のスクリーニングに適しているとの報告もある⁴⁰⁶⁾。2017年に日本人小児の年齢別心電図所見正常値が新たに発表され⁴⁰⁷⁾、今後小児肥大型心筋症の心電図診断基準が見直される予定である。心臓MRI所見で線維化を反映するガドリニウム遅延造影(LGE)は、小児期でも約半数に観察され、経年的に増加するとの報告がある⁴⁰⁸⁾。

この時期に診断される肥大型心筋症のなかには、Danon病や心ファブリー病なども含まれる。心ファブリー病は、酵素補充療法が可能であり早期診断が望まれる。Danon病は、10代で発症し、ミオパチーが軽症であるため見逃さ

れている可能性が高い。

6.6.3

小児特発性肥大型心筋症の治療

肥大型心筋症の治療の目的は、心機能の改善と症状の軽減、合併症(突然死、不整脈、塞栓症、感染性心内膜炎)の予防、生命予後の改善である。個々の疾患の病態に基づき、薬物療法と非薬物療法の適応を検討するとともに、内科的には生活指導を含めた総合的管理が重要になる⁷⁾。

a. 閉塞性肥大型心筋症の場合

i. 一般的注意事項

左室流出路における心エコー血流ドプラ法ピークで30mmHg以上を有意な左室流出路狭窄(LVOTO)と考える。症状の有無にかかわらず、脱水や過剰な運動は避け、肥満にならないよう生活指導する。症状(胸痛、動悸、息切れ、易疲労など)がある場合は、中等度および強い運動を禁止する(学校生活管理指導表BないしC区分)(図21)。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)などの血管拡張薬やジゴキシンはLVOTOを悪化させるので避ける。新規発症の心房細動(Af)は早期に洞調律に戻す。

ii. 薬物療法の適応

ハイリスク児や有症状児では成人の場合と同様に薬物療

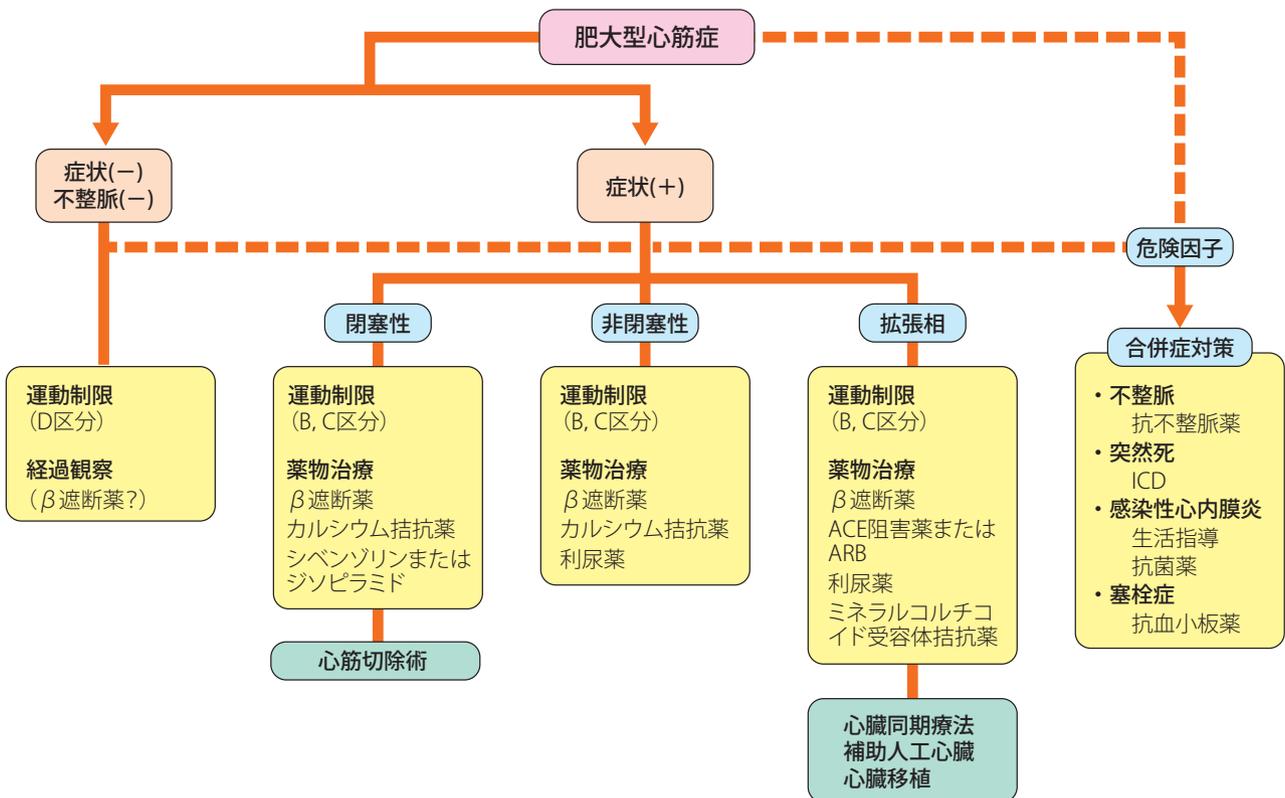


図 21 小児の肥大型心筋症の治療

法は必須であり、 β 遮断薬が基本となる。

a) β 遮断薬

有意なLVOTOに対しては血管拡張作用のない β 遮断薬が第1選択となる。 β 遮断薬は、心拍数を減少させ、陰性変力作用がある。心拍数の減少により、拡張期は延長し左房圧の低下が期待される。また、運動時の心拍増加を抑え左室拡張末期圧上昇が抑制されることも期待される。一方、陰性変力作用により、左室内圧較差を減少させ、胸痛や失神発作などの自覚症状を改善する。プロプラノロールなどの非選択的な β 遮断薬が使われることが多く⁴⁰⁹⁾、用量は2~5mg/kg/日が一般的であるが、さらに高用量(8~24mg/kg/日)が生存率を改善させたという報告がある^{410,411)}。他の β 遮断薬(アテノロール、メトプロロール)なども用いられるが、小児では各 β 遮断薬の比較検討はない。

b) カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬には、陰性変力作用と心拍減少効果があることから、成人ではベラパミルが症状と運動量の改善をもたらすとの報告がある。小児でのデータは乏しいが、症候性で β 遮断薬が無効の場合は試してみる⁴¹²⁾。ベラパミルの用量は3~8mg/kg/日が一般的である。ただし、強いLVOTOや肺高血圧を合併している場合には、肺水腫や突然死をきたす可能性があり注意する³²⁶⁾。

c) 抗不整脈薬

ジブピラミドやシベンズリンは、Naチャンネル抑制による陰性変力作用を有し、左室流出路圧較差軽減および抗不整脈作用があるため、成人では症状改善に有用とされる⁴¹³⁾が、小児での経験は少なく慎重に投与を考慮する⁴¹⁴⁾。心電図をモニターし、QTを延長させるアミオダロンやソタロールとは併用しない。これらの薬物は心拍数を増加させる可能性があるため、 β 遮断薬の併用が望ましい。経口投与では血中濃度が上がりにくいことにも留意する。

d) ACE阻害薬

ジゴキシン、その他の強心薬(陽性変力作用薬)、ACE阻害薬については、閉塞を悪化させる可能性があるため原則使用しない。しかし、ACE阻害薬は拡張相肥大型心筋症では用いられることがある。

e) 利尿薬

利尿薬は前負荷の減少をもたらすので一般的に用いないが、心不全を呈する症候性幼児や労作時息切れが強い場合には、注意しながら少量の利尿薬を用いることで症状の改善が得られることがある。

iii. 非薬物治療の適応

a) 経皮的中隔心筋焼灼術(PTSMA)

成人では、経験のある施設で行う冠動脈心室中隔穿通枝への選択的アルコール注入により、LVOTO圧較差軽減、

症状改善、運動耐容能改善が得られると報告されているが、小児では長期予後のデータがなく、体格の小さな小児ではリスクも高いため現時点で推奨する根拠がない。

b) 中隔心筋切除術

中隔心筋切除術(septal myotomy-myectomy: Morrow procedure)、Modified Konno手術などが行われているが、小児での経験は少なく長期的な成績も不明である^{415,416)}。

c) 不整脈治療

幼少児では不整脈はまれであるが、コホート研究で16~18%が非持続性心室頻拍を示していた⁴¹⁷⁾。心室性頻拍に対して、アミオダロンないし手術適応のある場合には心筋切除術、あるいはICD植込みで対処する。小児でのICDの経験は少ないが、突然死が学童期や若年者に多いことから考慮すべきである⁴¹⁸⁾。

b. 非閉塞性肥大型心筋症の場合

症状もなく不整脈もない場合、薬物治療の適応があるかは議論のあるところである。何らかの危険因子(突然死の家族歴、遺伝子異常など)を有する場合には、運動制限を考慮する。中等度および強い運動は禁止する(学校生活管理指導表BないしC区分)。症状がある場合には、左室拡張期圧を下げ、症状を軽減し、不整脈を管理することが目標となる。収縮力低下がなく労作時息切れや労作時胸痛がある場合は、 β 遮断薬またはCaチャンネル拮抗薬が考慮される。息切れが主体の場合は注意しながら少量の利尿薬を追加する。収縮力低下(EF<50%)があり症状がある場合には、 β 遮断薬に加えACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、少量の利尿薬を考慮する。

6.6.4

合併症の予防

a. 突然死の予防

肥大型心筋症は若年者の心臓突然死の最も一般的な原因であり、とくに運動に関連した突然死が多い⁴¹⁹⁾。小児では成人に比べ突然死の頻度が約2倍とされ、最も起こしやすい年齢は12~35歳である⁸³⁾。成人では、突然死に関連する危険因子として、診断時年齢(若年)、非持続性心室頻拍(3連発以上、心拍数120/分以上、30秒以内)、最大左室壁厚(≥ 30 mm)、突然死の家族歴(年齢を問わず肥大型心筋症と診断された1親等内の突然死、または肥大型心筋症の診断の有無にかかわらず1親等内の40歳未満の突然死)、失神(とくに運動中)の既往、心停止あるいは持続性心室頻拍の既往、左房拡大(左房径 ≥ 45 mm)、左室流出路圧較差、運動時の血圧反応の異常(年齢40歳以下で運動時の収縮期血圧上昇が20mmHg未満)が報告されてきた^{105,420,421)}。肥大型心筋症における5年の心臓突然死予測確率モデル(HCM Risk-SCD formula)が考案され、リ

スクの層別化に基づいた植込み型除細動器 (ICD) の適応が提唱されている⁷⁾。小児でこのようなデータはないが、一般的には、左室肥大の重症度 (最大左室壁厚が30mm以上またはZ-score \geq 6)、失神の既往、非持続性心室頻拍、突然死の家族歴、心肺蘇生の既往が心臓突然死の危険因子と考えられている⁴¹⁸⁾。

日本学校保健会の作成した学校生活管理指導表 (平成23年度版) に基づき、ハイリスク児ではほとんどの運動やスポーツ競技は禁止する (学校生活管理指導表B区分)。有症状児および閉塞性肥大型心筋症の症例では中等度および強い運動は禁止する (学校生活管理指導表BないしC区分)⁴²²⁾。突然死の危険性が低いとされるものや無症状の例ではレクリエーション程度の運動は制限する必要はないが、スポーツトレーニングや競技は禁止する。蘇生既往例ではICDが第1選択となる。上記危険因子を2つ以上有する場合にもICDの適応を考慮する。危険因子が1つだけの場合は、個々の症例で患児と家族のリスクと有益性を鑑みたくうえで慎重に適応を考慮する。

小児において有症状例やハイリスク群 (肢誘導のQRS電位の合計 $>$ 10mV、心室中隔厚が正常の190%を超える) の突然死を検討した報告⁴²³⁾では、 β 遮断薬 (プロプラノロール、メトプロロール、ピソプロロール) の高用量投与のみが突然死を予防するうえで有効で、さらにジソピラミドの併用が突然死のリスクを軽減したとされるが、現時点で確立したものではない。一方で、肥大型心筋症に洞結節機能不全や房室ブロックを伴い症候性の徐脈をきたす症例があることにも注意を払う必要がある。

乳幼児期発症例ではうっ血性心不全のため多くが死亡し予後不良である⁴²⁴⁾。心雑音のみの症状の乳児でも1年生存率は50%であるが、数年経つとうっ血性心不全の症状は軽減するかわりに突然死の割合が高くなっていく⁴²⁵⁾。

b. 感染性心内膜炎の予防

閉塞性肥大型心筋症では感染性心内膜炎の罹患率が高くなるので、抗菌薬の予防内服が必要とされているが³⁹³⁾、確立されたエビデンスはない。

c. 塞栓症の予防

心房細動等を合併する場合は、心原性塞栓症を起こすことがあるため抗凝固薬の投与が必要で、抗血小板薬を併用することもある。

6.6.5

拡張相肥大型心筋症の治療

肥大型心筋症の経過中に、心拡大の進行と収縮力低下をきたす例があり、拡張相肥大型心筋症と呼ばれる。拡張相肥大型心筋症の評価や治療は慢性心不全の管理に準じ、 β 遮断薬 (カルベジロール) に加え、ACE阻害薬やARB、

利尿薬の使用を考慮する⁴²⁶⁾。

6.6.6

疾患関連肥大型心筋症の管理と治療

a. RAS/MAPK 症候群

Noonan 症候群はRAS/MAPK 症候群 (RASopathies) の1つであり、複数の責任遺伝子 (PTPN11, SOS1, RAF1, BRAF, KRAS, HRAS, SHOC2) が報告されている。低身長、翼状頸、外反肘、特異顔貌、胸郭異常などの特徴があり、心合併症として、肥大型心筋症、肺動脈弁異常形成・狭窄、心房中隔欠損、心室中隔欠損、両大血管右室起始などがある。RAF1 遺伝子変異を伴う例では高率 (約90%) に高度の肥大型心筋症を呈する⁴²⁷⁾。肥大型心筋症は、左室壁肥厚、非対称性中隔肥大など特発性肥大型心筋症と同様の形態所見を呈すが、予後は特発性肥大型心筋症より悪く、とくに生後6ヵ月未満で心不全を伴って診断される例の予後は悪く、低身長や収縮力低下も独立した危険因子とされている⁴²⁸⁾。

LEOPARD 症候群もRAS/MAPK 症候群の1つであり、主要症状の多発性黒子 (multiple Lentiginosities)、心電図異常 (electrocardiographic conduction abnormalities)、眼間解離 (ocular hypertelorism)、肺動脈狭窄 (pulmonary artery stenosis)、性器異常 (abnormal genitalia)、成長障害 (retardation of growth)、感音性難聴 (sensorineural deafness) を認める。常染色体優性遺伝であるが、孤発例が多い。約80%の症例に肥大型心筋症を認め、その重症度が予後に影響する。非対称性中隔肥大や全周性肥大を呈し、約40%に左室流出路の狭窄を認める。責任遺伝子のPTPN11の変異箇所と重症度との関連も示唆され、Gln510Glu変異例は、新生児期より重度の肥大型心筋症を呈する⁴²⁹⁾。RAS/MAPK系を修飾する治療法の試みが報告されている⁴³⁰⁾。

b. 代謝異常症

Pompe病 (糖原病II型) は、グリコーゲン分解酵素 (acid-alpha-glucosidase) の欠損または活性低下により多量の正常グリコーゲンが細胞内に蓄積する常染色体劣性遺伝を示す糖代謝異常症である。心臓、肝臓、骨格筋でグリコーゲン蓄積が顕著で、とくに乳児型Pompe病 (2歳までに筋力低下で発症) では全周性心肥大を認め、肥大型心筋症の形態を呈する。アルグルコシダーゼアルファ (遺伝子組換え) による酵素補充療法を早期に行えば、心機能の改善が得られることが示唆されている⁴³¹⁾。

ファブリー病は、 α -ガラクトシダーゼ欠損または活性低下により糖脂質がライソゾームに蓄積し心筋肥大をきたす。アガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) による酵素補充療法を行い、対処療法を併用する⁴³²⁾。

Danon病は、ライソゾーム膜のLAMP-2蛋白の異常により筋細胞に空胞が多数できるX連鎖性優性遺伝を示す代謝異常症である。肥大型心筋症に加え、筋力低下、精神神経症候を重症度に応じて認め、心病変（肥大型心筋症、不整脈）が予後を規定する。肥大型心筋症は求心性肥大から拡張相肥大型心筋症へと進展し、心臓移植対象となることがある⁴³³⁾。男性がより早期に発症し重症であるが、女性の重症例もある。いまだ疾患特異的治療法は開発されていない。

糖尿病Ⅲ型は、ケトン食療法の可能性が示唆されている^{434, 435)}。

c. ミトコンドリア病

ミトコンドリアの構造や機能に関わる遺伝子の異常を背景にさまざまな臓器の症状を呈する病態で、小児ミトコンドリア病の20～40%に心筋症を合併し、表現型は肥大型心筋症が多いが拘束型心筋症、拡張型心筋症、左室緻密化障害など多彩である。新生児期・乳児期発症例はきわめて予後不良であり、原因不明の肥大型心筋症として見逃されている可能性もある。

d. 糖尿病母体児

糖尿病母体（1型、2型）から出生する児の約3分の1に病的な心肥大の合併を認める。母体の高血糖が、胎児の高血糖と高インスリン血症を引き起こし、心筋細胞肥大をきたす。軽度の左室肥大から高度の両心室肥大まで重症度は幅広く、ときに致死的な経過をたどる。心肥大の多くは数日～数ヶ月で消退する。胎児心エコーの指標と予後との関連が報告されている^{436, 437)}。

e. 双胎間輸血症候群

一絨毛膜双胎の10～30%にみられる合併症で、双胎の胎盤間に血管吻合が存在し、一方の胎盤動脈から他方の胎盤静脈へ血液が慢性的に送られると、受血側は多血で体格は大きく、供血側は貧血で体格が小さくなる。受血児に、心肥大、心筋障害、右室流出路狭窄などがみられる⁴³⁸⁾。胎内から両心室肥大を認め、致死の経過をたどる例もあるが、生後10日～2ヶ月で消退する例もある。

7. 日常管理

7.1 日常生活

拡張型心筋症の項（第4章6.1日常生活参照）にまとめて記載。

7.2 運動（表39）

これまでスポーツ選手や若年者において、肥大型心筋症が突然死の原因疾患として知られており⁴³⁹⁾、また身体活動によって突然死が引き起こされる⁴⁴⁰⁾として、肥大型心筋症についてはスポーツ活動に関する許可条件としての論文がみられており^{439, 441)}、運動療法の対象から外されてきた経緯がある。肥大型心筋症患者は息切れ、胸痛や失神など身体活動に伴う症状を訴えることがある。これらの症状は左室流出路狭窄、心筋虚血、拡張不全の増悪や運動に直接関与しない血管床の不適切な拡張などに伴って出現するといわれており⁴⁴²⁻⁴⁴⁴⁾、これらにより運動耐容能が制限されていると考えられている⁴⁴⁵⁾。しかし、心不全患者の過度の安静がもたらす弊害や定期的な運動が心血管系イベントを減らし、身体機能やQOLを向上させることが知られるようになり、運動トレーニングがHFrEF患者の再入院を減少させ、QOLと身体機能を向上させることが明らかとなった。

HFpEFについては、無作為割付試験^{446, 447)}およびメタアナリシス⁴⁴⁸⁾において、運動トレーニングが最高酸素摂取量で示される運動耐容能を高め、QOLを向上させることが示されている。しかし、これらの報告はHFpEF全般の運動療法効果を示しており、詳細なHFpEFの原因疾患を示しておらず、肥大型心筋症に限った効果であるか否か検討されていなかった。

表 39 肥大型心筋症における運動療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
肥大型心筋症に対し、運動耐容能改善を目的として実施する	IIb	C	C1	III
デコンディショニングの進んだ肥大型心筋症患者や身体機能の低下した患者については、レジスタンストレーニングによる筋力ならびに筋持久力改善により日常生活活動やQOLが向上する	IIb	C	C1	V

近年、肥大型心筋症患者に対する運動療法の効果を示した論文がKlempfnerら⁴⁴⁹⁾とSaberira⁴⁵⁰⁾から報告された。まず、Klempfnerらは20人の肥大型心筋症患者(年齢62±3[平均±標準偏差]歳、男性70%)を対象に週2回60分間の監視型運動療法(平均41時間)と自宅でのウォーキングを実施した。対象の心エコーでの主な所見は、左室中隔厚17±5mm、後壁厚12±2mm、左室駆出率53±15%、左室流出路圧格差50±24mmHgであった。また、運動負荷試験の結果では、運動時血圧反応が正常であったものは60%であり、38±19bpmと心拍予備能は低かった。その結果、運動トレーニング中に有害反応は起こらず、50%の患者に慢性心不全NYHAクラス分類が1段階改善した。運動耐容能も4.7±2.2から7.2±2.8METsと有意に改善した(P=0.01)。Klempfnerらは、内科的治療を受けている有症状の肥大型心筋症患者でも、監視型運動トレーニングプログラムによって明らかな身体機能改善が見込まれるとした。

さらに、Saberiraらは症例数を136人に増やし、無作為化比較試験を実施した。16週間にわたる運動トレーニング群67人(年齢50.4±13.3歳、男性58%)と通常治療群69人に振り分けた。介入群の運動療法内容は、心肺運動負荷試験の結果をもとに、最初は心拍予備能の60%に相当する負荷強度を設定し20分間週3回の有酸素運動から開始し、ボルグ指数11~14の中程度強度になるように指導した。その後徐々に運動強度と量を増加していき、心拍予備能70%、1回60分週4~7回に増やしていった。16週間の介入の結果、運動トレーニング群は最高酸素摂取量の変化が+1.35(95%CI, 0.50 to 2.21) mL/kg/min、通常治療群は

+0.03(95%CI, -0.62 to 0.79) mL/kg/minと有意に改善した。そして、期間中重大な心事故は発生しなかった。

現時点では、肥大型心筋症における競技的運動は避けるべきである。本症に対する運動療法はまだ緒に就いたばかりである。今後はさらに症例数を増やし、長期間にわたる効果や安全性の検討をしていく必要があると思われる。

7.3 妊娠・出産

7.3.1 妊娠・出産における循環動態変化

妊娠・出産時に、循環動態はダイナミックに変化するため、母体心機能予備力が必要とされる。循環血漿量は妊娠28週から32週ごろには非妊時の約1.5倍に増加し、心拍出量も同様の増加を示すが、妊娠前半では主に1回心拍出量が、妊娠後半では主に心拍数が増加することによって、心拍出量の増加が達成される⁴⁵¹⁾。器質的心疾患を持つ女性にとって、循環血漿量の増大がピークを迎える30週前後が最も心不全合併の多い時期⁴⁵²⁾である(図22)。また、希釈性に血色素は低下する。分娩時にはさらに心拍出量が増加し、陣痛(子宮収縮)ごとにおよそ300~500mLの子宮胎盤の血液が体循環へと移行する。分娩時の母体出血量は500mL程度であり、妊娠中にもたらされた循環血漿量の増大で補われる範囲である。分娩直後は子宮による下大静脈の圧迫が解除され、急激な静脈還流の増加が起こる。循環動態が正常化するまでに分娩後1~3ヵ月程度を要する。

肥大型心筋症合併妊娠では、このような変動に対し、常に潜在的なリスクを伴うことに留意する。

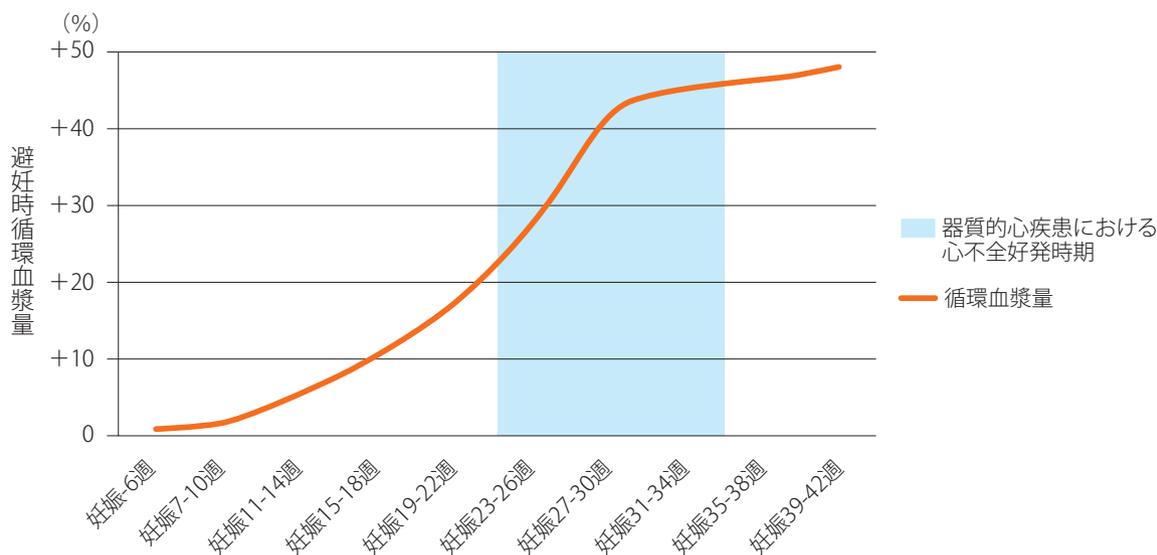


図22 妊娠中の循環血漿量の増加率と器質的心疾患における心不全好発時期

閉塞性肥大型心筋症合併妊娠では、妊娠中の循環血漿量の増大により左室腔が拡大すれば、流出路狭窄が軽減する可能性が考えられるが、重症例では、左室拡張障害に加え、心拍数の増加すなわち心室拡張期が短縮することにより、流出路の圧較差が増大する。非閉塞性肥大型心筋症合併妊娠でも、拡張障害が重度であれば、循環血漿量の増大に耐容できず、左室拡張末期圧が上昇し、うっ血性心不全のリスクとなる。妊娠中の左房拡大は、心房細動のリスクを上げ、また凝固能亢進により血栓リスクも増加する。

7.3.2 妊娠・出産リスク

肥大型心筋症の多くは妊娠に耐えうるが、おおよそ2～4割に心血管合併症を認める⁴⁵³⁻⁴⁵⁷。母体突然死の報告もあり、突然死の濃厚な家族歴や最大壁厚が30mm以上の症例であったことから⁴⁵⁴、肥大型心筋症における突然死の危険因子（肥大型心筋症に伴う突然死の家族歴（40～50歳未満）、原因不明の失神、著明な左室肥大（ $\geq 30\text{mm}$ ）、ホルター心電図による非持続性心室頻拍、運動中の血圧異常反応→第3章6.2突然死の項参照）をもつ女性では、より注意深い妊娠前評価とカウンセリング、必要に応じて抗不整脈薬治療や植込み型除細動器治療などを事前に行う。

心血管合併症の危険因子は、妊娠前NYHA分類II度以上⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁷、閉塞性病変⁴⁵⁴、妊娠前心血管合併症の既往⁴⁵⁴、妊娠前からの内服治療⁴⁵⁸などが報告されている。妊娠前リスク評価スコアのCARPREGスコアでは、エコー上の左室流出路狭窄圧較差 $> 30\text{mmHg}$ を心血管イベント予測因子の1つにあげている⁴⁵⁹。

妊娠初期から産後にかけて不整脈を広く認める一方、心不全合併症の好発時期は循環血漿量が増加する妊娠第2期から分娩後にかけての発症が多く^{452, 455, 458}、とくに非閉塞性よりも閉塞性肥大型心筋症合併妊娠において、より早期に心不全が出現する傾向にあった⁴⁵²。

日本循環器学会のガイドラインでは、妊娠の際嚴重な注意を要するあるいは妊娠を避けるべき心疾患の1つに、左室流出路狭窄（平均圧較差 $> 40\sim 50\text{mmHg}$ ）をあげている⁴⁶⁰。

7.3.3 妊娠・出産管理

流出路狭窄や心房細動の心拍数調整、心室性不整脈に対しては、 β 遮断薬が有効である^{461, 462}。妊娠前から内服している場合には妊娠中も継続し、妊娠中に症状が出現した場合は新たに開始する。重度の拡張障害や流出路狭窄の症例では、1回心拍出量がほとんど増えないため、妊娠中の心拍出量増加のためには、心拍数の増加が大きな役割を果たす。 β 遮断薬の開始・増量の際には、心拍数の低下から、循環血漿量の増大に適応できず心不全をきたす場合があることに注意する。ベラパミルも胎児の房室ブロック出現に注意しながら使用可能である。心房細動に対しては除細動を試みるが、洞調律に復帰しない場合は、心拍数調整と抗凝固療法を行う。適応症例では、妊娠前にPTSMAや中隔心筋切除術、アブレーションやペースメーカー・植込み型除細動器を行う。これらの治療を、妊娠中や産直後に行った報告もある^{463, 464}。

一般には経膈分娩可能であるが、分娩時には静脈還流を低下させる体位や怒責はなるべく避ける。多量の出血や血管拡張性薬剤・交感神経刺激性薬剤の投与、子宮収縮薬の使用、硬膜外麻酔や脊髄麻酔の際には、母体・胎児の変化に十分注意しなければならない。とくに、重度の閉塞性病変では、分娩時の局所麻酔により、末梢血管拡張による静脈還流の減少と血圧低下が生じるため、その適応は慎重に検討する。多量の出血時や長時間の分娩による脱水時には、血圧が低下しないよう適宜補液や輸血による体液量調整を行う。一方、拡張障害のため、分娩直後の静脈還流の増加は肺うっ血を惹起する。

第4章 拡張型心筋症

1. 定義

2005年の特発性心筋症調査研究班の手引き⁸⁾同様、本ガイドラインでも拡張型心筋症は、「(1)左室のびまん性収縮障害と(2)左室拡大を特徴とする疾患群」と定義した。診断の確定には、基礎疾患ないし全身性の異常に続発し類似した病態を示す「二次性心筋症」(WHO/ISFCの「特定心筋疾患」)に該当³⁾を除外する。なおESCの分類でも、拡張型心筋症は、「左室拡大と左室収縮能障害を特徴とし、びまん性の収縮障害を引き起こしうる異常な負荷状況(高血圧や弁膜症)および冠動脈疾患の合併がない疾患群」と定義されている⁵⁾。

拡張型心筋症と鑑別すべき二次性心筋症

AHA分類で示されているように拡張型心筋症は形態学および機能学的な分類に基づくものであり、病因論的には遺伝性と後天性の混合した疾患群である(図1)⁴⁾。臨床的には、「左室拡大」と「左室収縮能障害」をきたす類似の疾患は多く存在する。したがって、いわゆる原発性(特発性)の拡張型心筋症の診断においては種々の二次性心筋症、いわゆる原因が明らかである特定心筋症を除外する必要がある(表40)。それらをふまえて、拡張型心筋症とさらに鑑別が必要な心筋症として、拡張相へ移行した肥大型心筋症である拡張相肥大型心筋症や、不整脈原性右室心筋症があげられる。とくに拡張相肥大型心筋症は、長い経過を経て、診断時は形態からのみでは拡張型心筋症と鑑別するのが困難であることがしばしば経験される。

2. 原因(基本病態)

2.1 拡張型心筋症の基本病態と概念

拡張型心筋症は、「原発性」心筋症のなかで(1)心筋収縮不全と(2)左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、慢性心不全症状を特徴とし急性増悪を繰り返す予後不良・進行性の疾患である。また、致死性不整脈による突然死や動脈の血栓塞栓症を生じることもある。

家族内発症による遺伝子変異キャリアや、不整脈のみで発症した早期の拡張型心筋症について、収縮力がほぼ正常であっても早期から診断に努めることが重要である。二次的に説明できない心筋の構造的機能的異常を認めた場合には、拡張型心筋症の早期あるいは前臨床期をみている可能性を考え、継続的な検査と適切な時点でのマネジメントおよびリスク評価が重要である。典型的な左室拡張がなくとも、収縮力のみが低下する病態(hypokinetic non dilated cardiomyopathy; HNDC)あるいは軽度拡張型心筋症(mildly dilated cardiomyopathy; MDCM)も、臨床病態的には重篤な例も含まれ、注意が必要である^{465,466)}。家族性拡張型心筋症家系内で無症状で左室拡張が認められない症例の10~20%で5年以内に拡張型心筋症に進展することも報告され、注意深い経過観察が必要となる^{467,468)}。

2.2 拡張型心筋症の原因

拡張型心筋症の病因は長らく不明とされてきたが、遺伝性(家族性)と非遺伝性(非家族性)に分けて分析されるようになり、とくに成人で発症する拡張型心筋症の多くは、両成因が関与した症候群という考えが主流となっている。

2.2.1 遺伝性(家族性)

現時点でも既知の変異が、家族性拡張型心筋症患者の

表 40 拡張型心筋症と鑑別すべき主な二次性心筋症（特定心筋症）

心筋の異常による心筋症		
虚血性心疾患		心筋梗塞、スタニング、ハイパネーション、微小循環障害
ストレスなど		たこつぼ心筋症
妊娠		周産期心筋症
自己免疫疾患		関節リウマチ、多発性筋炎、SLE、混合性結合組織病など
心毒性物質	習慣性物質	アルコール
	重金属	銅、鉄、鉛、コバルト、水銀
	薬剤	抗癌剤、NSAIDs、麻酔薬、抗ウイルス薬など
炎症	感染性	ウイルス性、非ウイルス性心筋炎
	非感染性	サルコイドーシス
浸潤性疾患		アミロイドーシス、ヘモクロマトーシス
内分泌疾患		甲状腺機能亢進症、クッシング病、褐色細胞腫、副腎不全、成長ホルモン分泌異常など
代謝疾患		糖尿病、肥満
先天性酵素異常	ライソゾーム病	ファブリー病
	糖原病	ポンベ病
	ムコ多糖症	ハーラー症候群、ハンター症候群
神経筋疾患、全身症候性		筋ジストロフィー、ラミノパチー、ミトコンドリア病など
機械的負荷（圧負荷・容量負荷）による心筋症		
高血圧		高血圧性心疾患
心臓の構造異常	先天性	先天性弁膜症、心房中隔欠損症、その他の先天性心疾患
	後天性	弁膜症
心内膜の異常		好酸球増多心内膜炎（レフレル症候群）、心内膜弾性線維症
高心拍出によるもの		重症貧血、甲状腺機能亢進症、骨パジェット病、動静脈瘻、脚気心
不整脈による心筋症		
	徐脈性	洞不全症候群、房室ブロックなど
	頻脈性	心房細動、心房頻拍など

約20～40%に検出されるが、非家族性のなかにもいまだ明らかにされていない遺伝子変異（詳細は第4章4.11 遺伝子検査を参照）が多く関連していると予想される⁴⁶⁹⁾。多くの既知の原因遺伝子は、直接心収縮に関連するサルコメア蛋白をコードする遺伝子や心収縮力を伝達する役割を担うジストロフィン関連蛋白をコードする遺伝子、細胞内カルシウム調節に関与する蛋白の変異である。欧州で実施された大規模な次世代シーケンスによる拡張型心筋症のゲノムコホート研究では、38%以上で複数の変異を認め、13%に3つ以上の変異を検出したと報告されている⁴⁷⁰⁾。

一方、遺伝子変異が外因性あるいは環境因子により影響をうけることも明らかになってきた。近年、ゲノムワイド

関連解析（Genome-Wide Association Studies; GWAS）により同定された、複数の感受性遺伝子の累積効果を数理モデルにより予測するポリジェニックリスクスコアが開発されるなど、単一遺伝子異常のみで説明できない遺伝素因の考え方に基づいたリスク評価の試みも始まっている。実際、これらの技術により、生涯における環境因子との組み合わせによって心筋症発症リスクを予測することが可能になると考えられる⁴⁷¹⁾。

2.2.2 非遺伝性（非家族性）

非遺伝性の拡張型心筋症の原因についてはいまだ不明である。これまでの知見をふまえると、何らかの慢性炎症

や自己免疫によるものも原因として考えられている。拡張型心筋症のなかには、炎症細胞浸潤がなくとも、拡張型心筋症と診断された患者組織からウイルスゲノムが検出されたことが報告されている⁴⁷²⁾。また、拡張型心筋症患者において主要組織適合抗原クラスII分子を介して心筋炎感染後の持続的な免疫応答に関与するヒト白血球型抗原DQ/DR/DP変異と強く関連することなどから、ウイルス感染を契機に持続的な自己免疫機序が作動し、拡張型心筋症に移行することが推定されている。実際、拡張型心筋症患者の血清にはミオシン、 β 1アドレナリン受容体^{473,474)}、M2ムスカリン受容体⁴⁷⁵⁾、トロポニンI⁴⁷⁶⁾、Na-K-ATPaseポンプ⁴⁷⁷⁾、ラミニン⁴⁷⁸⁾などのさまざまな抗心筋自己抗体が存在することが指摘され、これらの少なくとも一部は何らかの病態生理学的意義を有することが示されている。一方で、拡張型心筋症症例における何らかの自己抗体の検出率は9~95%であり、報告により著しいばらつきや特異度の低さが指摘されており⁴⁷⁹⁾、個々の症例での自己抗体検出の臨床的意義はいまだ一定していない。

3. 疫学

3.1 拡張型心筋症の有病率

拡張型心筋症の有病率については、その正確な報告はいまだない。わが国はもとより、米国でも、拡張型心筋症の正確な有病率は不明である。心不全患者のうちの心筋症の割合から推定すると、2017年度の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は26万157人で、年に1万人以上の割合で増加している。日本全体における心不全患者総数に関する正確な統計はないが、推計では2020年には120万人に達するとされる。米国では、心不全患者数が全人口に占める割合は2%とされ、この比率

でいくとわが国では約240万人の心不全患者がいることになる。わが国におけるさまざまなコホート研究^{480-482a-e)}(表41)によれば、拡張型心筋症を基礎疾患とした患者は心不全入院のうち15~27%の割合であり、さらに約30~40%は再入院患者であることを加味すると、心不全症状を呈する心筋症患者は、人口千人あたり1~3人ということになるが、これらには二次性心筋症の一部がかなり含まれていると考えられる。一方、拡張型心筋症を指定難病として特定疾患受給者証の発行数(厚生労働省衛生行政報告)で見ると、認定患者は、平成24年で25,233人、平成29年度で27,968人であった。平成27年度からは中等症以上の患者に限られて登録されるようになったことを加味すると、軽症を含めた拡張型心筋症の有病率は人口千人あたり0.5人つまり約2,000人に1人程度と推定される。

18歳以下の小児を対象とした登録研究^{482f)}において10万人あたり1年に1.13件の心筋症の発症とされる。同じ研究で年齢については、1歳未満で10万人あたり1年に8.34件、1~18歳で10万人あたり1年に0.70件の発症と報告されている。

3.2 拡張型心筋症の予後

拡張型心筋症の予後については、明確な調査がないのが現状であるが、一般の心不全患者の予後を参考にする、その1年死亡率はJCARE-CARD⁴⁸⁰⁾、CHART-1⁴⁸¹⁾では7.3%と報告されている。心不全患者の3年以内の再入院率はCHART-1で30%、CHART-2で17%、総死亡率はCHART-1で24%、CHART-2で15%と改善を認めていることから、わが国では心不全の予後が以前より改善している可能性が予想される⁴⁸²⁾。わが国では心臓移植の原因疾患として最も多く、2018年8月までに408例の心臓移植症例のうち、68%を拡張型心筋症が占め、依然として移植に至る重症心不全の原因疾患として最多である⁴⁸³⁾。拡張型心筋症に関してのみの最近の予後に関するデータはないが、平成11年の厚生省の調査で5年生存率76%となって

表 41 わが国における主な心不全コホート研究における拡張型心筋症の割合

	N	虚血性	拡張型心筋症	弁膜症	高血圧症	その他	報告年
CHART-2 ^{482a)}	3,029	59	17	17	10	7	2013
JCARE-GENERAL ^{482b)}	2,685	30	15	26	35	17	2007
JCARE-CARD ^{482c)}	2,675	32	24	-	25	18	2009
NARA-Heart ^{482d)}	432	40	27	11	3	19	2016
WET-HF ^{482e)}	1,876	36	15	23	38		2016

いたが、その後の適切な薬物治療、心臓再同期療法 (CRT)、植込み型補助人工心臓などととも改善していると考えられる。

4. 診断基準, 鑑別診断

拡張型心筋症は、左室心筋の構造的・機能的異常のなかでも、左室のびまん性収縮障害と左室拡大を呈し、冠動脈疾患・高血圧・弁膜症・先天奇形などの二次性心筋症を鑑別・除外するものである。収縮力低下は、2種以上の画像診断で駆出率の低下が証明されるか、経時的に異なるポイントで同一画像診断による駆出率の低下が示されることが望ましい。

4.1 鑑別すべき心筋症

4.1.1 鑑別すべき二次性心筋症 (特定心筋症)

さまざまな原因により拡張型心筋症様の病態を呈する疾患のなかでも、比較的頻度が高く、臨床上しばしば鑑別に注意を要する心筋症を下記に述べる。拡張型心筋症の診断のためにはこれらの疾患を除外することが必要であり、主なものについて以下に述べる。

a. 虚血性心筋症

慢性虚血を原因とする拡張型心筋症に類似した左室の拡大と収縮機能の低下を特徴とする重症虚血性心疾患である。多くは陳旧性心筋梗塞を背景疾患とするが、狭心症を繰り返して発症することによる重症心筋虚血、貧血や睡眠時無呼吸症候群などによる心筋の低酸素状態も原因となる。心不全増悪による入院の原因として最多であることから、拡張型心筋症を疑う症例では必ず最初に除外する。冠動脈支配領域に一致した局所的壁運動低下が特徴的だが、びまん性低下の場合もあり、また特発性拡張型心筋症でも不均一な壁運動低下を認めることもあるため、両者の鑑別が困難な場合も少なくない。鑑別には虚血性心疾患の既往などの病歴に加えて、カテーテル検査やCTによる冠動脈造影検査が必要となる。造影剤が使用できない場合には血流シンチグラフィなどによる代用も可能である。

b. 高血圧性心疾患

高血圧性心筋疾患は左室肥大および心筋細胞肥大、間質や血管周囲線維化などの組織学的異常とともに心機能障害として収縮不全を呈した拡張型心筋症類似の病態である。左室拡大を伴う遠心性肥大を呈することが特徴であり、

とくに病初期にはさまざまな左室肥大の形態を示す⁴⁸⁴。病後期には左室肥大を認めず左室駆出率が低下することがあるため、左室肥大がなくとも、高血圧の病歴や左室肥大の既往の有無について十分な評価が必要である。心不全の発症には、心臓の組織学的・機能的障害に加え、血管、腎臓など高血圧による他の臓器障害も寄与していることが多い。

c. 心サルコイドーシス

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、肺、肺門リンパ節、眼、皮膚に好発する。サルコイドーシスにおける心臓病変の正確な頻度は不明であり、臨床的には5%程度といわれているが、剖検例の検討ではさらに頻度が高くなる^{485,486}。わが国では女性は中高年に多く、男性では好発年齢がなく若年者にもみられる⁴⁸⁷。

診断はとくとして困難で、心臓に限局して発症する心臓限局性心サルコイドーシスもあることから、心筋症として治療されていた症例の剖検や心臓移植後にはじめて明らかになることもある⁴⁸⁸。初期には、肉芽腫性炎症や間質浮腫の存在する部位に一致した心室壁肥厚を認め、次第に炎症が消褪し病変部の線維化が進むと、心室中隔基部にはしばしば特徴的な壁の菲薄化を生じる。左室および右室の局所壁運動低下や心室瘤を認めるが、病変が広範に広がれば拡張型心筋症様の病態を呈する⁴⁸⁹。病理組織学的には、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫、間質浮腫を伴ったリンパ球浸潤、線維化、微小血管病変と多彩な特徴を有する。18F FDG PETや心臓MRI、病理組織による鑑別が重要である。

d. アミロイドーシス

アミロイドーシスは、アミロイドと呼ばれる異常な線維性蛋白が心、肺、肝、腎、脾、消化管などの諸臓器に沈着する全身疾患であり、ALアミロイドーシス、AAアミロイドーシス、遺伝性ATTRアミロイドーシス、野生型ATTRアミロイドーシス、透析関連アミロイドーシスに分類される。心アミロイドーシスは、心臓へのアミロイド沈着に起因する心機能障害をきたした病態であり、主要病態として、アミロイドの沈着による心室壁の肥厚に伴った拡張不全が主体であるが、さらに病期が進行すると、収縮不全と、進行性かつ難治性の心不全を呈する。また、刺激伝導系が障害され種々の不整脈が認められる。心エコー上、左室および右室壁肥厚、心筋内顆粒状光輝 (granular sparkling sign)、弁肥厚、両心房拡大、心房壁肥厚、心嚢液貯留、心房内血栓などを認めることがある⁴⁹⁰⁻⁴⁹²。冠血管へのアミロイド沈着から虚血を生じることもある⁴⁹³。病理組織学的にアミロイド沈着を証明することで確定診断に至るが、遺伝性アミロイドーシスが疑われる場合には遺伝子解析が

不可欠である⁴⁹⁴⁾。

e. 心筋炎

心筋炎の多くは、ウイルスや細菌、リケッチア、クラミジア、真菌、寄生虫などの感染によって発症する。ウイルス性心筋炎の原因ウイルスとしてはコクサッキー B 群ウイルスが最も頻度が高い。感冒症状に引き続き、その一部は劇症型心筋炎として急激な経過をとることがある。急速で広範な心筋の炎症後に広範な繊維化を伴い左室機能低下が遷延することも少なくなく、心内膜下生検による速やかな診断と循環維持のための急性期管理が重要である。また、心筋炎には、非感染性のもも含まれ、それらは自己抗体が関与していることが考えられる。いずれの場合も、炎症の持続により心筋細胞壊死が生じると、それに続いて生じる自己抗原の放出が引き金となり、慢性心筋炎として炎症が持続し、最終的には拡張型心筋症へ進行することがある(図23)⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷⁾。そのような持続的炎症に関連した拡張型心筋症について、ESCでも組織所見とあわせて炎症性拡張型心筋症⁵⁸⁾(inflammatory dilated cardiomyopathy; iDCM)として定義しているが、病因や診断についてはまだ確定的なところに至っていないのが現状である。

f. 筋ジストロフィーに伴う心筋疾患

筋ジストロフィーは遺伝性で進行性に筋力低下を示す疾患群であり、Duchenne型、Becker型、Emery-Dreifuss型、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型、ミオトニー型に分類される。筋ジストロフィーは筋細胞骨格と細胞外マトリックスを構造的に結合するジストロフィン蛋白の遺伝子変異が原因となる。

i. Duchenne型筋ジストロフィーに伴う心筋症

患者の多くは10代に左室収縮能の低下を認める。運動

制限のため心不全症状を伴わないことが多いため、症状の有無に関係なく定期的な心機能評価が必要である。胸郭変形や側湾の影響により心エコーによる評価が困難となることも少なくない。左室壁運動が正常であっても、²⁰¹Tl心筋シンチグラフィでの広範な灌流欠損が予後予測に有用とされる。心筋細胞の脂肪/線維性置換が左室後壁基部から徐々に左室自由壁に広がるのが特徴的である。肥大性心筋症様よりも拡張型心筋症様の表現型が多いが、肥大型心筋症から拡張型心筋症へと移行する例も認められる。ほぼ全例で僧帽弁逸脱が認められるが、その正確な原因は不明である。ジストロフィン蛋白はほぼ欠損しているが、心機能異常は骨格筋力低下の程度とは相関せず、運動機能がまだ保たれている場合にも合併することがある⁴⁹⁸⁾。

ii. Becker型筋ジストロフィー

Duchenne型と類似する臨床像を示すが、歩行困難などの進行はやや遅い。Becker型筋ジストロフィーの心筋症合併頻度は60~75%で⁴⁹⁹⁾、発症時期は個人差が大きく、歩行可能な時期でも心機能低下を示すことがあり、中学生以降では定期的評価が必要である。Duchenne型で特徴的な左室後壁の線維化は通常認められず、肥大型心筋症様または拡張型心筋症様の表現型、局所左室壁運動異常、心尖部血栓、僧帽弁閉鎖不全症等が認められる。初期に右室拡大をきたし、その後に左室拡大と左室収縮不全に陥るのが典型的な経過である⁵⁰⁰⁾。Duchenne型もBecker型もX染色体連鎖の遺伝形式をとるが、保因者であっても約11%に進行性の左室機能低下を合併すると報告され、経過観察が重要である⁵⁰¹⁾。

iii. Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー

X連鎖潜性遺伝形式または常染色体顕性遺伝形式をと

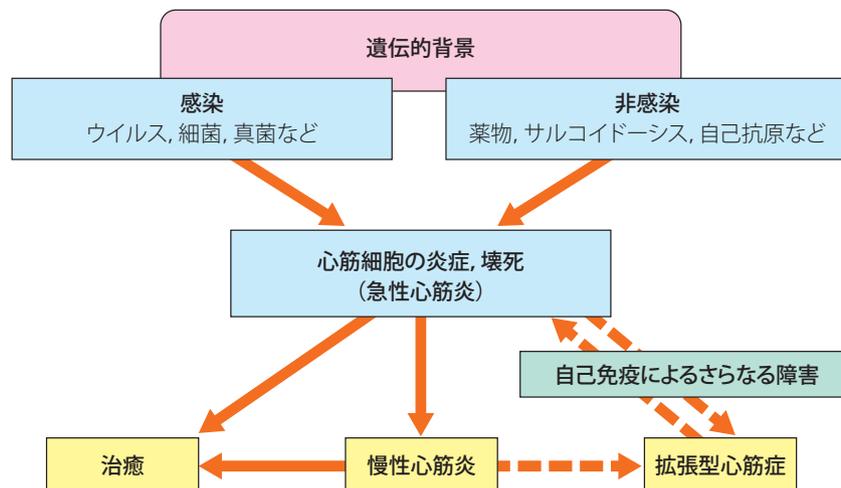


図23 心筋炎と炎症の遷延による細胞障害説

るが、骨格筋症状は乏しいにもかかわらず、高頻度に完全房室ブロックや洞不全などの刺激伝導障害を呈するのが特徴である。また、右房や左房の拡大も認められる筋緊張性ジストロフィーでは、心臓刺激伝導障害をきたすことがあるが、典型的な拡張型心筋症を呈することはまれである。顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーでは、心房性不整脈の頻度が高いが、心筋症の表現型はごく軽度にとどまる。

g. アルコール性心筋症

長期かつ多量の飲酒をすることによって発生する中毒性心筋症の1つで、一般的には、1日80～90gの純エタノール換算量(日本酒4～5合、ビール中瓶4～5本)を5年以上にわたり摂取すると発症するとされている。初期には拡張障害、左室肥大を生じ、進行すると左室は拡大、左室壁厚は正常ないし減少し、拡張型心筋症と同様の基本病態を呈する。組織学的には、細胞内小器官の構造変化、とくにミトコンドリアの大小不同・増大、心筋内の脂肪滴などが認められる。禁酒が基本であり、少量でも飲酒により増悪する。

h. ミトコンドリア心筋症

ミトコンドリア心筋症は、ミトコンドリア病の1つであり、ミトコンドリアの機能障害によって、心筋症あるいは心伝導障害などの病態を呈する。心筋症のみが前景に立つ場合と、中枢神経系症状などに合併する、いわゆるミトコンドリア脳筋症の部分症として出現する場合がある。ミトコンドリア心筋症に関連すると考えられるミトコンドリア遺伝子の変異(点変異もしくは欠失)は、20種類以上が報告されており、変異の多くが、代表的なミトコンドリア病であるMELAS、MERRF、慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO)あるいはKearns-Sayre症候群(KSS)の原因となり、その部分症として心筋症を呈することも多い。また、呼吸鎖酵素などミトコンドリア内で機能する蛋白をコードしている核遺伝子の変異でもミトコンドリア心筋症が起こりうるが、その場合は原因遺伝子を特定することは多くの場合困難である。ミトコンドリア心筋症は、肥大型の病型をとることが多いが、拡張型や拘束型の病型を呈することもある。初期には、心筋肥厚の程度に比べて収縮能が保たれていることが多いが、病期の進行に従って急激に収縮能が低下し、拡張型心筋症様の病態を呈することがある。

i. ミトコンドリアDNA 遺伝子異常

最も高頻度に見られる3243A>GによるMELASなどミトコンドリア遺伝子異常による心筋症であれば、変異ミトコンドリアが一定のヘテロプラスミー(変異型遺伝子と正常型遺伝子が混在する)比率を超えると疾患が発症する。変異の割合は臓器により異なることから、心筋生検による遺伝子診断、電子顕微鏡による評価が重要である。心臓以

外の罹患臓器としては、骨格筋、中枢神経、内分泌腺、消化管、末梢神経などである。Adams-Stokes症候群や突然死のリスクを有するため、診断当時の心病変は軽度であっても経時的な観察が必要である⁵⁰²⁾。

ii. 核DNA 遺伝子異常

核DNAでコードされたミトコンドリア呼吸鎖や関連遺伝子の異常によるミトコンドリア病では、その原因遺伝子を同定することは多くの場合容易ではない。骨格筋生検もあわせてミトコンドリア機能異常を評価する必要がある。

i. 薬剤性心筋症

薬剤によって引き起こされる心筋障害により心筋症を呈するのが薬剤性心筋症の基本病態である。近年、高齢化を背景にがん患者は増え続け、日本人の2人に1人ががん罹患するとされるが、さまざまながん治療薬の進歩により治療も期待できる時代となり、がん患者の生命予後は著しく改善している。

抗がん剤による心毒性としては、古くからアントラサイクリン系のドキシソルピシン(アドリアマイシン)やイダルビシン(イダマイシン)、アルキル化剤のシクロフォスファミド(エンドキサン)やイホスファミド(イホマイド)、代謝拮抗薬のクロファラビン、微小管阻害薬のドセタキセル(タキソテール)が知られていたが、その他分子標的薬を含めた抗がん剤による治療が心血管病発症のリスクとなり患者QOLや生命予後に大きく影響することから、「Cardio-Oncology」という学際領域に発展し、さまざまな体制整備が進められている。欧州腫瘍学会議(European Society for Medical Oncology; ESMO)、ESC、米国癌治療学会議(American Society of Clinical Oncology; ASCO)において相次いでガイドラインおよびtask forceが発表された⁵⁰³⁻⁵⁰⁶⁾。

i. アントラサイクリン系抗がん剤による心筋症

心筋に対する障害が強く、広く使用されている代表的な薬剤はドキシソルピシン(アドリアマイシン)である。慢性毒性は蓄積性の心毒性であり、総投与量に比例して出現する。最終投与日から10年を経過しても発症するとされているが、通常は投与後3ヵ月を中央値とした期間内に発症することが多い(表42)⁵⁰⁶⁾。

ii. トラスツズマブによる心筋症

また、HER2受容体に対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ(ハーセプチン)は、予後不良とされていたHER2過剰発現の乳癌患者の予後を著しく改善したが、一方心筋症発症頻度も高い。治療においては心機能のモニタリングが必要である。アントラサイクリン系抗がん剤の併用、前投与は、トラスツズマブ単独より心筋症発症頻度が高い。

表 42 アントラサイクリン薬剤による心筋症発症の危険因子

<ul style="list-style-type: none"> • 総投与量 • 女性 • 65歳以上, 18歳未満 • 腎不全 • 心臓を含めた胸部放射線療法の併用および既治療 • 化学療法の併用 (アルキル化剤, 微小管阻害薬, 免疫療法) • 心負荷を増大させる基礎心疾患 • 高血圧症 • 遺伝的要因
--

(Zamorano JL, et al. 2016⁵⁰⁶)を参考に作表)

iii. 免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎, 心筋障害

免疫性副作用として心筋炎が報告されている。頻度としては、ニボルマブによる心筋炎が0.06%、ニボルマブとイピリムマブの併用で0.27%と高くはないが、初期症状が軽微でも急速に劇症化し致死的になることがあるため注意が必要である⁵⁰⁷。

その他、心筋症を発症しうる抗がん剤を表43に示す⁵⁰⁶。

j. ファブリー病

心ファブリー病の心病変は、左室肥大を主とした障害が基本病態であるが、病期の進行に伴い左室収縮機能障害とともに肥大の退縮や左室後壁基部に局限した菲薄化が出現し、拡張相肥大型心筋症様の病態を呈する。

k. 周産期心筋症 (産褥性心筋症)

心疾患の既往がなく、心不全を発症する原因が他にみあたらない女性が、妊娠・産褥期に心不全を発症し、拡張型心筋症様の病態を呈するものである。半数以上は完全治癒するが、約4割に心機能低下が残存し、重症例は致死性である。妊娠・分娩が本疾患の発症と進展に関与していると考えられ、妊娠高血圧症、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤使用に頻度が高く、その後の再妊娠で再発傾向を認める^{465, 508}。

4.1.2

鑑別すべき他の心筋症

原因が特定できない原発性心筋症のなかで、構造的・機能的変化が拡張型心筋症と類似しているが、鑑別すべき心筋症として、拡張相肥大型心筋症、不整脈原性右室心筋症、また心筋症としての分類ではないが、左室緻密化障害があげられる。

a. 拡張相肥大型心筋症

肥大型心筋症の一部には、長い経過中に肥大した心筋壁厚が次第に薄くなり、左室収縮力の低下、左室内腔の拡大をきたし、拡張型心筋症に似た病態を呈するものがある。家族歴を有する割合が高く、致死性不整脈による突然死や心不全増悪を繰り返すことが多く、予後不良である。

表 43 左室機能障害を引き起こす抗がん剤

抗がん剤	発症率 (%)
アントラサイクリン	
ドキシソルビシン (アドリアマイシン)	
400 mg/m ²	3~5
550 mg/m ²	7~26
700 mg/m ²	18~48
イダルビシン (> 90 mg/m ²)	5~18
エピルビシン (> 900 mg/m ²)	0.9~11.4
ミトキサントロン (> 120 mg/m ²)	2.6
リボソーマルアントラサイクリン (> 120 mg/m ²)	2
アルキル化剤	
シクロフォスファミド	7~28
イホスファミド	
< 10 g/m ²	0.5
12.5-16 g/m ²	17
代謝拮抗剤	
クロファラビン	27
微小管阻害薬	
ドセタキセル	2.3~13
パクリタキセル	< 1
モノクローナル抗体	
トラスツズマブ	1.7~20.1
ベバシズマブ	1.6~4
ベルツズマブ	0.7~1.2
小分子チロシンキナーゼ阻害薬	
スニチニブ	2.7~19
パゾパニブ	7~11
ソラフェニブ	4~8
ダサチニブ	2~4
イマチニブメシル酸塩	0.2~2.7
ラパチニブ	0.2~1.5
ニロチニブ	1
プロテアソーム阻害剤	
カルフィルゾミブ	11~25
ボルテゾミブ	2-5

(Zamorano JL, et al. 2016⁵⁰⁶)を参考に作表)

b. 不整脈原性右室心筋症 (ARVC)

不整脈原性右室心筋症は、右室優位の心拡大と心機能低下、右室起源の重症心室性不整脈を基本病態とする⁵⁰⁹⁾。左室は正常ないし軽度異常にとどまる。主に右室心筋の脂肪変性と線維化を認める。伝導遅延により右側前胸部誘導(V1-3誘導)のε波または限局性のQRS幅延長(>110ms)が特徴的所見である。右室起源の左脚ブロック型の心室期外収縮の頻発や心室頻拍がみられることが多い。しばしば家族性で、不整脈原性右室心筋症の原因としてデスモゾーム関連遺伝子異常が報告されている。心室頻拍と心不全の合併が予後不良とされる⁵¹⁰⁾。

c. 左室緻密化障害 (LVNC)

左室緻密化障害は、WHOではunclassified cardiomyopathyの1つとして位置づけられ³⁾、AHA分類では遺伝性心筋症とされている。胎児心筋が緻密な心筋構造に形成される過程が障害され、スポンジ状の胎児心筋が遺残しながら、心筋緻密層が低形成のため心機能低下が生じると考えられる。左室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とする疾患群である。エコー上、心筋壁が心内膜側の緻密化障害のある厚い層と心外膜側の緻密化した薄い層の二層構造を呈する。従来、先天性心疾患として認識されていたが、エコーやMRIなどの画像診断の発達とともに成人例での報告が増加している。これまでZASP、tafazzinなどの遺伝子異常が報告されている。家族内発症もあるが孤発性が多く、小児から成人まで発症するが有病率などの実態は不明である。複雑な肉柱構造のため血栓形成が高頻度である。血栓症や不整脈を合併することがあり、びまん性の壁運動低下、左室の拡大および収縮不全を呈し、臨床的には拡張型心筋症の病態をとる^{511,512)}。

4.2

症状・身体所見

4.2.1

自覚症状

拡張型心筋症に特徴的な自覚症状はない。また、無症候性に経過することも多い。心不全による臓器うっ血や心拍出量低下に伴う症状がみられる。自覚症状としての呼吸困難、浮腫、易疲労感、食思不振や悪心がみられる。さらに不整脈や塞栓症による症状を訴えることもある。不整脈としては、洞性頻脈、心室性不整脈、心房細動が多くみられる。心室頻拍あるいは徐脈性不整脈は、めまいや失神をもたらす。突然死もまれではない。具体的な症状は、急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)¹¹⁾を参照いただきたい。

4.3

心電図

4.3.1

12誘導心電図とホルター心電図

a. 12誘導心電図

拡張型心筋症に特異的な心電図所見はない。しかしながら、心筋の線維化、心房心室の拡張、刺激伝導系の障害、心不全等に由来する波形変化、不整脈が認められる。左室高電位～左室肥大(拡大)、r波減高(とくにV₁からV₃誘導のpoor R progression)、異常Q波、QRS幅延長、左側胸部誘導におけるVAT(ventricular activation time)延長、脚枝ブロック、心室内ブロック、ST-T変化などが出現する。左室の拡張がさらに進行すると、QRS幅が0.12秒を超え、左脚ブロック所見を呈する。さらに左室の線維化が進行すると、左側胸部誘導のR波が減高し、S波が主体の胸部誘導波形を示すとともに、四肢誘導は低電位化する。一方、右室の拡大、圧負荷が生じると右側胸部誘導でT波が陰転化し、V₄、V₅誘導までT陰転が波及する。

心房も房室弁の逆流や左室拡張末期圧の上昇に伴って拡大と線維化が生じ、P波幅の延長や左房負荷所見を呈し、心房性期外収縮、心房細動が出現してくる。心室期外収縮も心機能の低下とともに多発するようになり、連発や多源性期外収縮も出現する。

拡張型心筋症では主として左室に病変を有するため、心室期外収縮の波形は右脚ブロックを呈することが多い。

心不全状態ではおおむね頻脈となる。異所性心房起源の頻脈や、睡眠中も100/分を超える洞脈を呈している場合は、心房頻拍や不適切洞脈(inappropriate sinus tachycardia)に基づく頻脈誘発性心筋症を疑う⁵¹³⁾。心筋の変性により刺激伝導系が傷害されると、I～III度房室ブロックを生じる。

b. ホルター心電図

心房性、心室性不整脈は左心機能が低下するにつれて増加する。拡張型心筋症では心室期外収縮、多源性期外収縮、3連発以上の非持続性心室頻拍が認められる。拡張型心筋症では植込み型除細動器(ICD)や心室再同期機能付き除細動器(CRT-D)植込みの適応検討や、上室性頻脈の心拍数コントロールのためには必須の検査法である。

i. 加算平均心電図

加算平均心電図は急性心筋梗塞後の突然死予測に有用とされているが、伝導障害を伴うことが多いため陽性的中率は低くなる⁵¹⁴⁾。このため加算平均心電図を拡張型心筋症の予後予測に用いるには一定の限界がある⁵¹⁵⁾。ただしQRS終末部を明らかに超えて遅延電位が記録される場合

は、心室頻拍の基盤となる心筋の変化がすでに存在していることを示す。

ii. 運動負荷心電図

運動負荷検査は拡張型心筋症例では主として心室性不整脈の評価と運動耐容能の評価に用いられる。前者は主としてトレッドミル法で、後者は心肺運動負荷法 (CPX) や6分間歩行法で評価されている。

運動負荷では不整脈の誘発、不整脈の種類、運動負荷時の血圧の変化を判断できる。重篤な不整脈が誘発された場合は、突然死につながる可能性があり、ICDの植込み等の適切な治療を要する。とくに、右脚ブロック型を呈するLown分類2~4の心室性不整脈が運動により誘発された場合は、左脚ブロック型の不整脈誘発例や非誘発例に比べ有意に予後不良である^{516,517)}。

CPXでは運動耐容能の指標である最高酸素摂取量と嫌気性代謝閾値が低下する。この指標はNYHA心機能分類に比べ客観性に優れ、治療効果や予後判定の評価にも使用可能である。

6分間歩行法はおおよその運動能力⁵¹⁸⁾を推定するものである。本法は重症例では予後評価に有用なこともあるが、その変化は臨床的身体状況とは一致しないこともある⁵¹⁹⁾。

iii. 臨床電気生理学検査

電気生理学的検査で拡張型心筋症などの心不全症例の予後を予測する意義に関しては従来から否定的な見解が出されていた⁵²⁰⁾。現在ではアブレーション治療を前提として、持続性心室頻拍が誘発されるか否かを判定する、または除細動機能付きのデバイスを選択すべきか否かを決定する目的で施行されることが多い。デバイス治療に関するACC/AHA/HRSガイドライン⁵²¹⁾では、原因不明の失神ではEPSで持続性VT/VFが誘発されればICDのクラスI適応とされているため、失神を伴う拡張型心筋症例ではEPSを施行する意義がある。

4.4

バイオマーカー

拡張型心筋症に特異的なバイオマーカーは存在しないが、心不全のバイオマーカーは多数報告されている。なかでも、BNPとNT-proBNPは心不全のバイオマーカーとして重要であり、スクリーニングから重症度判定、予後予測まで幅広く用いられている (図24)⁵²²⁾。バイオマーカーについての詳細は「急性・慢性心不全診療ガイドライン」¹¹⁾を参照いただきたい。

心不全におけるバイオマーカーの推奨クラスとエビデンスレベルを表44¹¹⁾に示す。

4.5

心エコー法

心エコー図・ドプラ法は、拡張型心筋症の定義である「収縮性が低下し、拡大した心室」をベッドサイドでも簡便に診断できることより、特発性拡張型心筋症や特定心筋症の診断の際に必要な検査の1つである。心エコー断層像により左室拡大と左室壁運動低下を認めた場合、拡張型心筋症や二次性心筋症を疑う。ただし、どの程度の左室拡大や壁運動の低下をもって拡張型心筋症とするかについて明確な指標はない。

4.5.1

心形態からの二次性心筋症の鑑別

拡張型心筋症は、心室内腔の拡大と収縮不全を特徴とする。心エコー図による心形態の観察は、二次性心筋症の鑑別に役立つことがある。ただし、最終的には心エコー図単独による鑑別は困難であり、MRI、RI心筋シンチグラフィ、心筋生検など他の診断ツールと組み合わせる必要がある。ただし、現在の診断ツールでは、二次性心筋症の診断を確実にすることは困難であり、拡張型心筋症と考えられても、二次性心筋症の診断に至るサインが患者から発せられていないか、常に観察を怠らないことも重要である。

4.5.2

心機能・血行動態・合併症評価

心機能・血行動態・合併症評価は、日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)¹¹⁾に準じる。

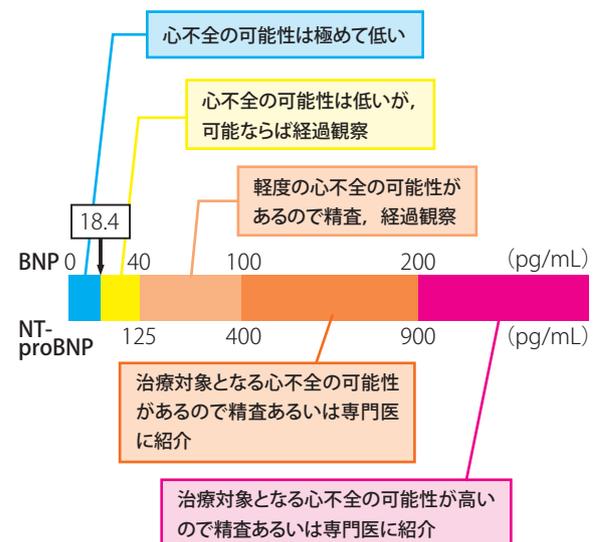


図24 BNP, NT-proBNP 値の心不全診断へのカットオフ値 (日本心不全学会予防委員会, 2013⁵²²⁾より)

表 44 心不全におけるバイオマーカーの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
血漿BNP・血清NT-proBNP				
診断	I	A	A	I
重症度	I	A	A	I
予後評価	I	A	A	I
治療効果判定	IIa	B	B	II
スクリーニング目的	IIa	C	B	II
血漿ANP				
診断	I	A	A	I
重症度	IIa	B	B	II
予後評価	IIa	B	B	II
治療効果判定	IIb	C	C1	III
スクリーニング目的	IIb	C	C1	III
心筋トロポニン (T, I)*・血漿ノルアドレナリン*				
診断	-	-	-	-
重症度	IIa	B	B	II
予後評価	IIa	B	B	II
治療効果判定	-	-	-	-
スクリーニング目的	-	-	-	-

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
アルドステロン*・血漿レニン活性*				
診断	-	-	-	-
重症度	IIa	C	B	III
予後評価	IIa	C	B	III
治療効果判定	-	-	-	-
スクリーニング目的	-	-	-	-
神経体液性因子(上記以外)*				
診断	-	-	-	-
重症度	IIb	C	C1	V
予後評価	IIb	C	C1	V
治療効果判定	-	-	-	-
スクリーニング目的	-	-	-	-

*日本では心不全に対しては保険適用はないが、米国心臓病学会 (ACC)、米国心臓協会 (AHA)、米国心不全協会 (HFSA) におけるガイドラインでは、トロポニン測定は、推奨クラスI、エビデンスレベルAであり、欧州心臓病学会 (ESC) におけるガイドラインでは、推奨クラスI、エビデンスレベルCである。

*日本では心不全に対しては保険適用はない。
(急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)・2018¹¹⁾より)

a. 機能性僧帽弁逆流

拡張型心筋症では、左室機能低下、左室拡大、弁輪拡大により弁尖の閉鎖が妨げられ、僧帽弁逆流が生じる症例がある。僧帽弁逆流の重症度は心機能障害、および予後に影響する因子であり、その評価は重要である^{523,524)}。

b. 左室収縮非同期

拡張型心筋症では、左脚ブロック型伝導障害のようなQRS幅が広い心不全症例では、左室内収縮タイミングがずれた左室心室内同期不全が生じ、予後に影響すると考えられている。治療法として、心臓再同期療法 (cardiac resynchrony therapy; CRT) を用いるが、心エコー指標はCRT有効例を予測しないとされる⁵²⁵⁾が、断層法で認められるapical shuffleやseptal flashは簡便で有効な視覚的方法である⁵²⁶⁾。

拡張型心筋症における心エコー検査の推奨とエビデンス

レベルを表45に示す。

4.6

MRI

心臓MRIの役割は、1) シネMRIによる心機能評価、2) 主に遅延造影MRIによる心筋症の鑑別と心筋性状評価、そして3) 重症度・予後の評価である。

心臓MRIによる臨床の評価の推奨とエビデンスレベルを表46に示す。

4.6.1

シネMRIによる心機能評価

(1) 左室・右室駆出率、(2) 心拍出量、(3) 左室・右室拡張末期・収縮末期容積、(4) 心筋重量がある。シネMRI検査では、3次元画像を用いて右室/左室機能や局所壁運動を正確かつ高い再現性をもって評価できる⁵²⁷⁾。

4.6.2

MRIによる心筋性状評価

a. 遅延造影MRI

遅延造影MRIは、MR造影剤であるガドリニウム (Gd) の投与10～15分以後の平衡相において、Inversion-recovery法を用いて撮影し梗塞領域を高信号に描出するT1強調画像の1つの方法である。Gdは細胞外液に分布するが、正常心筋の場合は細胞外液腔が乏しく、血流も保たれているのに対し、陳旧性梗塞や線維化などにより血流が低下し、細胞外液腔が増加している場合は、Gdが緩徐に流入し、流出が遅延することで、障害領域が高信号領域として描出される。この特性を活かして(1)心筋梗塞サイズの定量⁵²⁸⁾、(2)心内膜下梗塞の同定^{529,530)}、(3)血行再建に必要な心筋バイアピリティーの評価^{531,532)}に有用である。遅延造影の心筋壁厚に占める割合が少ないほど、血行再建後の壁運動回復が期待できることが報告されている⁵³¹⁾。

b. T2強調画像

急性心筋梗塞⁵³³⁾や急性心筋炎⁵³⁴⁾、心サルコイドーシス⁵³⁵⁾における炎症性浮腫を呈する心筋はT2緩和時間が延長し、T2強調画像において心筋のシグナル強度が増加する。遅延造影が線維化や壊死等の心筋細胞脱落領域を描出するのに対し、T2強調画像における高信号域は障害途中で活動性の高い病変部を反映しているといえるが、拡張型心筋症では一般的に高信号を呈さない。

4.6.3

遅延造影パターンによる心筋症の同定

虚血性心筋症と非虚血性心筋症との鑑別、拡張型心筋症と二次性心筋症との鑑別において、遅延造影の分布様式や形態評価が有用である^{528,536-538)}。虚血性心筋症では冠動脈支配領域に一致して心内膜下から進展する遅延造影を呈する。非虚血性心疾患のなかでの原因疾患同定に関しては、遅延造影の分布形式や形態に疾患別の特徴がある

表 45 拡張型心筋症における心エコー検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
拡張型心筋症が疑われる患者における心機能、左室壁運動、弁膜症、右室機能、肺高血圧の評価のための心エコー検査	I	C	B	IVb
拡張型心筋症の診断が確定している患者に対する以下のいずれかの目的での心エコー検査 1) 症状に変化があった場合の心機能、左室壁運動、弁膜症、右室機能、肺高血圧の評価 2) 検査結果により治療内容を変更する可能性がある場合の再評価 3) 高度左室収縮能低下、心房細動、血栓塞栓症合併例での心腔内血栓の評価 *必要に応じて経食道心エコー法を併用する	I	C	B	IVb
拡張型心筋症の鑑別のための心エコー検査	I	C	B	IVb
拡張型心筋症または類似の病態と診断が確定している場合で、とくに変化がない場合のフォローアップとしての心エコー検査	IIa	C	C1	IVb

表 46 拡張型心筋症における心臓MRIによる臨床的評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
シネMRIによる心機能評価	I	A	A	I
遅延造影パターンによる虚血性心筋症、二次性心筋症との鑑別	IIa	B	B	IVb
遅延造影による不整脈イベント、総死亡、心機能改善の予測	IIa	C	B	IVa
T1 mappingによる組織学的な心筋線維化量の推定	IIa	C	B	IVb

が⁵³⁹⁾、オーバーラップが多数あるために遅延造影MRI単独での鑑別は困難な場合が多い。

拡張型心筋症では、遅延造影が認められない例、虚血性心筋症に類似した心内膜下から進展する遅延造影を認める例、冠動脈支配領域に一致しない孤立性の斑状遅延造影を認める例など多彩な遅延造影パターンを呈するが、頻度も多く特徴的とされるのは左心室壁の中層に細く線状に縦走する遅延造影である^{538, 540-543)}。遅延造影の存在や広がり、不整脈イベントや総死亡、心機能改善の予測因子となることが報告されている^{544, 545)}。

拡張型心筋症のびまん性の心筋線維化、軽度的心筋線維化は遅延造影では評価が難しい場合がある。新たな心筋性状評価法として、造影剤を使用せずにT1値の絶対値を表示するT1 mappingがあり、組織学な心筋線維化量と相関することが報告されている⁵⁴⁶⁾。

4.6.4

関連するその他の心筋症 (表47)

a. 左室緻密化障害

心筋壁の著明な肉注形成と深い間隙が特徴的形態とされており、シネMRIによる形態的評価(非緻密化層と緻密化層の比が2:3以上)が診断に有用であるが⁵⁴⁷⁾、予後予測指標としての意義は確立していない^{548, 549)}。

b. 高血圧性心疾患

高血圧性心疾患におけるMRI所見についての報告は少ない。肥大型心筋症では70%以上の症例で遅延造影が認められ、そのパターンが左室前壁中隔および下壁中隔の右室接合部心筋中層に斑状に認められることが多いのに対し、高血圧性心疾患では50%の症例で心筋中層の遅延造影が認められるものの、局在やパターンに特異性はない⁵⁵⁰⁾。したがって、MRI単独による診断は困難である。

c. 心アミロイドーシス

通常の遅延造影MRIでは、障害心筋と正常心筋のコン

トラストがつくように、正常心筋の信号強度がnullになるよう inversion time (TI) を設定して撮像する。そのため、心筋にびまん性に沈着するアミロイドを明瞭に描出することは困難である。一方、煩雑なTI設定をせずに正常心筋と遅延造影領域の信号が最適なコントラストとなる撮像技術(Phase sensitive Inversion Recovery法)により、心アミロイドーシスの遅延造影がより明瞭に描出され、予後予測にも有用である可能性がある⁵⁵⁰⁾。アミロイド沈着はT1値を亢進させることから、T1 mappingが心アミロイドーシスの診断に有用との報告がある⁵⁵¹⁾。また、トランスサイレチン遺伝子の変異を原因とする遺伝性ATTRアミロイドーシスは、原発性ALアミロイドーシスと比較し、左室心筋の非対称性肥大、貫壁性の遅延造影、右室の遅延造影が高頻度であり^{168, 552)}、心臓MRIが心アミロイドーシスの分類や治療法選択に有用である可能性がある。

d. 不整脈原性右室心筋症 (ARVC)

2010年にARVCの新しい診断基準が発表され、シネMRIによる局所的な右室壁運動消失または奇異性運動または右室の収縮同期不全に加えて、(1)右室駆出率が $\leq 40\%$ 、(2)右室拡張末期容積/体表面積比が $\geq 110 \text{ mL/m}^2$ (男性)、 $\geq 100 \text{ mL/m}^2$ (女性)のいずれかを満たすことになっている⁵⁵³⁾。これに従うと、MRIでARVCと診断される割合は以前の診断基準(1994年)より減少することが報告されている^{554, 555)}。一方、MRIのT1強調画像では心筋の脂肪変性を同定することもできるが、その感受性と特異性は高くなく、診断基準の項目にも含まれていない。

e. 筋ジストロフィーに伴う心筋疾患

遅延造影は心基部の下側壁に分布し、主に心外膜側または心室中層に認められる。遅延造影の頻度は32~75%である⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸⁾。MRI上の左室収縮力と遅延造影による心筋の線維化は筋ジストロフィーに伴う心筋障害の診断に有用であり、いずれも独立した予後予測因子になる^{559, 560)}。

表47 その他の心筋症における心臓MRIによる臨床的評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
心筋梗塞：遅延造影による梗塞サイズの定量、心内膜下梗塞の同定、血行再建に必要な心筋バイアビリティーの評価	IIa	A	B	II
心アミロイドーシス：心臓MRI(Phase sensitive Inversion Recovery法を含む)による病態分類、治療法選択、予後予測	IIb	C	C1	IVa
筋ジストロフィー：心臓MRIによる心筋障害の診断と予後予測	IIa	C	B	IVa
周産期心筋症：遅延造影による予後予測	IIb	C	C1	V

f. 薬剤性心筋症

アントラサイクリン系抗がん剤のアドリアマイシン（ドキシソルピシン）の心毒性に特異的な遅延造影所見はない。トラスツマブによる心筋症の遅延造影を検討した報告では、側壁の心筋中層に分布するパターンが典型的とされている^{561, 562}。

g. 心ファブリー病

遅延造影は心基部の下側壁に分布し、貫壁性から心外膜側、心内膜側と多彩である。遅延造影の頻度は病期によって変化すると考えられるが、31～50%である^{161, 563, 564}。心ファブリー病における心筋の脂質蓄積がT1値を短縮させることから、T1 mappingが本症の診断に有用との報告がある¹⁶²。

h. 周産期心筋症

症例数が10人の報告では、4症例に遅延造影を認め、これらの症例では心不全増悪による再入院が多く、左心室の低収縮が遷延した⁵⁶⁵。遅延造影の存在が周産期心筋症の予後と関連する可能性がある。

4.7

核医学・CT（表48）

核医学検査では、最適なtracerを用いることにより細胞機能情報を画像化・定量化することができ、組織の状態を把握することが可能である。本稿では、拡張型心筋症に対する核医学およびCTの有用性について概説する。核医学やCT検査において、拡張型心筋症の診断に特異的な所見はないが、病因や病態の補助診断、治療効果の判定には有用であると考えられる。

4.7.1

心筋血流イメージング

²⁰¹Thalliumや^{99m}Techneiumが心筋血流イメージングに用いられる。これらは生存心筋に血流依存性に分布するた

め、線維化の領域は集積異常として描出される。運動負荷や薬物負荷を行うことにより心筋虚血を把握することができ、拡張型心筋症と虚血性心筋症の鑑別に有用である^{566, 567}。拡張型心筋症における安静時の血流異常は、心機能指標、病理所見（線維化の程度）や予後と相関すると報告されている^{568, 569}。また、心電図同期SPECTにより、左室容積や左室駆出率を算出することができる。

4.7.2

心筋脂肪酸代謝イメージング

心筋細胞の全エネルギー産生基質の約60%は脂肪酸の好気的なβ酸化に依存しており、その脂肪酸代謝は側鎖型長鎖脂肪酸であるBMIPPによるイメージングで評価できる。BMIPP集積の程度はβ遮断薬による治療効果の指標となることが報告されている⁵⁷⁰。また、拡張型心筋症における安静時のBMIPP集積異常は予後不良の予測因子であることが報告されている⁵⁷¹。

4.7.3

心筋交感神経機能イメージング

I-123 MIBGは神経伝達物質であるノルエピネフリンに類似した構造を有しており、心筋交感神経機能イメージングに用いられる。I-123 MIBG集積は心筋交感神経終末機能を反映し、交感神経機能異常を評価することが可能である。投与15分後の早期像と3～4時間後の後期像において正面プラナー像を得て、心臓/縦隔比（H/M）や洗い出し率を算出する。心不全の重症度があがるにつれて、後期像H/Mは低下し洗い出し率は上昇し、薬物治療による心機能改善に並行して改善する⁵⁷²。これらのパラメーターは予後の予測にも優れている⁵⁷³。

4.7.4

心筋糖代謝イメージング（FDG PET）

18F標識 fluorodeoxyglucose（FDG）は、細胞膜上に発現するブドウ糖輸送体を介して細胞内に取り込まれる

表 48 拡張型心筋症における核医学検査による臨床的評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
心筋血流イメージングによる心筋バイアビリティーの評価	IIa	B	B	IVa
心電図同期 SPECT による左室容積や心機能の評価	IIa	B	B	IVa
心筋脂肪酸代謝イメージングによる予後予測	IIb	C	C1	IVb
心筋交感神経機能イメージングによる予後予測	IIb	C	C1	IVb

glucose analogであり、ブドウ糖代謝の盛んな組織を描出するPET tracerである。わが国では、2002年より虚血性心疾患における心筋バイアピリティー検査としてFDG PETが保険適用となっていたが、2012年からは心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断手法として適用拡大となった。

正常心筋では空腹時におけるエネルギー基質の約90%は遊離脂肪酸であるが、虚血心筋や不全心筋では脂肪酸代謝からブドウ糖代謝へと移行する。したがって正常心筋においてもFDGの生理的集積を認める。FDG PETを用いた検討では、拡張型心筋症における脂肪酸代謝の低下と糖代謝の亢進(好気性から嫌気性への代謝状態の変化)が報告されている⁵⁷⁴⁾。一方で、FDG PETにより心筋のブドウ糖代謝が保持されている場合は β 遮断薬への反応が良好であり、治療効果の予測に心筋のブドウ糖代謝の維持が重要であることが報告されている⁵⁷⁵⁾。

FDG PETは活動性のある炎症領域を高感度に検出することができ、その特性を用いてサルコイドーシスの心病変検出に活用される⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁹⁾。拡張型心筋症と比べると、心サルコイドーシスでは心臓におけるFDG集積の不均一性が強いことから、FDG PETは心サルコイドーシスと拡張型心筋症との鑑別診断に有用と考えられる⁵⁷⁸⁾。また、広範囲に炎症が存在する心筋炎活動期との鑑別にも有用と考えられる。

4.7.5 CT

CTは、MRIの遅延造影に比べて正常心筋と異常心筋とのコントラストが著しく劣り、心筋症の診断におけるCTの役割は低い。具体的な活用法として、冠動脈造影CTによる虚血性心筋症との鑑別^{580, 581)}、心臓CTによる左室拡大や左室内血栓の評価に留まる。

4.8 運動耐容能

拡張型心筋症の主要な病態は心不全であり、心不全患者の活動能力を規定し、心不全の重症度を反映するのが運動耐容能低下である。運動耐容能の評価は、拡張型心筋症による心不全の重症度や予後の推定⁵⁸²⁾に有用だけでなく、日常生活の許容範囲、職種や業務内容の選択における指導、手術に際してのリスクの評価などに重要である⁵⁸³⁾。

4.8.1 NYHA心機能分類

日常生活の身体活動能力に基づいた簡便な重症度分類である⁵⁸⁴⁾が、定量性・客観性に乏しいことが欠点である。

とくに心不全の病歴が長い患者は、自らの活動を制限していることがあり、注意が必要である。

4.8.2 身体活動能力指数 (Specific Activity Scale; SAS)

日常生活の具体的な活動を特定し、その運動量をmetabolic equivalents (METs)に対応させた指標が身体活動能力指数(SAS)である(表49)^{585, 586)}。この指標は患者の行動様式を詳細に把握するうえで非常に有用である。とくに日常生活で自覚症状が出現する中等症から重症の心不全の運動能力評価に有用である⁵⁸⁷⁾。

4.8.3 6分間歩行試験

特殊な設備が不要な簡便法として、最大努力による6分間の歩行距離を測定する最大負荷試験である。日本人の正常域(m)は $[454 - 0.87 \times \text{年齢(歳)} - 0.66 \times \text{体重(kg)}] \pm 82$ (2標準偏差)に身長(m)を乗じたものが提唱されている⁵⁸⁸⁾。この検査で得られた歩行距離とNYHA心機能分類や最高酸素摂取量は良好に相関すること⁵⁸⁹⁾、予後の予測にも有用であること⁵⁹⁰⁾が報告されている。

4.8.4 心肺運動負荷検査

運動耐容能の最も客観的な指標は最大運動時の酸素摂取量である。最高酸素摂取量(peak oxygen uptake: peak $\dot{V}O_2$)はトレッドミルや自転車エルゴメーターを用いた症候限界性多段階漸増負荷法による心肺運動負荷試験で評価する⁵⁹¹⁾。酸素摂取量は全身の機能(心機能、肺機能、末梢機能、および肺・体循環機能)を統合した指標であり⁵⁹²⁾、予後評価^{582, 593-595)}、心臓移植候補者の決定^{582, 595-597)}、重症度評価⁵⁹⁸⁾のための適切な方法である。 $\dot{V}O_2$ 14mL/kg/min未満の症例は生命予後が不良であり⁵⁸²⁾、なかでも10mL/kg/min未満の症例はきわめて予後が不良である。また、 $\dot{V}O_2$ の年齢別標準値に対する予測率である% $\dot{V}O_2$ が50%未満は予後不良とされる⁵⁹⁹⁾。NYHA心機能分類、SASおよび%最高酸素摂取量の比較の目安を示す(表50)⁵⁸⁶⁾。また労作時息切れによって運動が制限されている患者において、その運動制限が心不全によるものかどうかを鑑別する際に有用である⁵⁹²⁾。

さらに、有酸素運動単独から無酸素運動が加わるポイントである嫌気性代謝閾値も重症度のよい指標である^{591, 592)}。最大運動能力のおよそ50~55%にあたり、日常の活動レベルを表す指標として用いられる^{591, 592)}。また、嫌気性代謝閾値を知ることによって、心不全患者の運動許容範囲を設定することができる⁶⁰⁰⁾。さらに、心不全患者では運動療法は予後や運動耐容能を改善する治療法であるが、運動処方を作成にあたっては嫌気性代謝閾値が参考になりう

表 49 身体活動能力指数 (Specific Activity Scale; SAS)

夜、楽に眠れますか？ (1Met 以下)	はい	つらい	？
横になっていると楽ですか？ (1Met 以下)	はい	つらい	？
一人で食事や洗面ができますか？ (1.6Mets)	はい	つらい	？
トイレは一人で楽にできますか？ (2Mets)	はい	つらい	？
着替えが一人でできますか？ (2Mets)	はい	つらい	？
炊事や掃除ができますか？ (2～3Mets)	はい	つらい	？
自分で布団を敷けますか？ (2～3Mets)	はい	つらい	？
ぞうきんがけはできますか？ (3～4Mets)	はい	つらい	？
シャワーを浴びても平気ですか？ (3～4Mets)	はい	つらい	？
ラジオ体操をしても平気ですか？ (3～4Mets)	はい	つらい	？
健康な人と同じ速度で平地を100～200m歩いても平気ですか？ (3～4Mets)	はい	つらい	？
庭いじり (軽い草むしりなど) をしても平気ですか？ (4Mets)	はい	つらい	？
一人で風呂に入れますか？ (4～5Mets)	はい	つらい	？
健康な人と同じ速度で2階まで登っても平気ですか？ (5～6Mets)	はい	つらい	？
軽い農作業 (庭掘りなど) はできますか？ (5～7Mets)	はい	つらい	？
平地で急いで200m歩いても平気ですか？ (6～7Mets)	はい	つらい	？
雪かきはできますか？ (6～7Mets)	はい	つらい	？
テニス (又は卓球) をしても平気ですか？ (6～7Mets)	はい	つらい	？
ジョギング (時速8km程度) を300～400mしても平気ですか？ (7～8Mets)	はい	つらい	？
水泳をしても平気ですか？ (7～8Mets)	はい	つらい	？
なわとびをしても平気ですか？ (8Mets以上)	はい	つらい	？

(Sasayama S, et al. 1992⁵⁸⁵, 難病情報センター⁵⁸⁶より抜粋)

表 50 運動耐容能の比較の目安

NYHA 心機能分類	身体活動能力指数 (Specific Activity Scale; SAS)	% 最高酸素摂取量 (% peak $\dot{V}O_2$)
I	6 METs以上	基準値の80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の40～60%
IV	1～1.9 METs以下	施行不能あるいは 基準値の40%未満

NYHA分類に厳密に対応するSASはないが、「室内歩行2METs, 通常歩行3.5METs, ラジオ体操・ストレッチ体操4METs, 速歩5-6METs, 階段6-7METs」をおおよその目安として分類した。

上記は専門家のコンセンサスのもと作成した分類の目安である。
(難病情報センター⁵⁸⁶より抜粋)

る⁶⁰¹。

最近、しばしば使われる指標が最大負荷まで行わなくとも得られる VE/VCO_2 slopeである。この指標は一定の CO_2 排泄に要する換気量を示すので、換気効率とも呼ばれ、心不全の労作時呼吸困難に関連する指標と考えられている。 VE/VCO_2 slopeが35を超える場合に予後不良とされている⁶⁰²。

心不全における運動耐容能評価の推奨とエビデンスレベルを表51にまとめた。

4.9

心臓カテーテル検査

拡張型心筋症の診療における心臓カテーテル検査の主な目的は、(1)冠動脈造影による虚血性心筋症との鑑別や、冠動脈疾患の合併が疑われる場合の冠動脈病変の評価、(2)左室造影による左室容積や駆出率、壁運動異常、あるいは僧帽弁閉鎖不全などの合併弁膜症の評価、(3)心内圧

表 51 心不全における運動耐容能評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
運動能力、心理的状态、認識能力、社会的環境などの把握するための問診	I	B	B	IVa
心移植やその他の高度な治療適応を検討するための心肺運動負荷試験	I	B	B	II
労作時呼吸困難や易疲労性が運動制限因子となっている患者で原因を鑑別するための心肺運動負荷試験	I	B	B	IVb
予後評価のための最高酸素摂取量測定	I	B	B	II
運動処方を作成するための心肺運動負荷試験	IIa	B	B	II
心房細動、ペースメーカー患者の心拍応答や至適プログラム決定、運動時の血圧、不整脈、身体活動の程度の評価、運動能力の変化と治療の評価などのための心肺運動負荷試験	IIa	B	B	II
ルーチン検査としての最大運動負荷試験	III	C	C2	VI

表 52 拡張型心筋症における右心カテーテル検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
以下のいずれも満たす場合の右心カテーテル検査 ① 有症候性の心不全をきたし、急性呼吸窮迫症候群や循環不全を呈する ② 他の臨床的評価から心拍出量、左室拡張末期圧、血管内ボリュームの評価が困難	I	C	B	IVa
非侵襲的データに基づきながら標準的治療を行っても心不全症状が改善しない患者で、以下のいずれかの場合における右心カテーテル検査 ① 体液貯留、心拍出量、全血管抵抗、肺血管抵抗が不確か ② 収縮期血圧が低く初期治療に反応しない ③ 腎機能が増悪する ④ 非経口の血管作動薬を必要とする ⑤ 機械的補助循環装置や心移植の検討が必要	IIa	C	B	IVa
利尿薬や血管拡張薬に良好に反応する正常血圧の急性非代償性心不全患者へのルーチンの侵襲的血管動態モニタリング	III	B	D	II

測定や心拍出量測定による血行動態評価、(4) 心内膜下心筋生検による二次性心筋症の検索、(5) 不整脈に対する電気生理学的検査など、その他の合併心疾患の評価などがあげられる。

心臓カテーテル検査は多くの場合安全に施行することが可能であるが、侵襲的な手技・検査であることにかわりはなく、まずは非侵襲的な画像検査や生理検査などによる評価を行ったうえで検査の適応を検討する。(1)、(2)については冠動脈CT検査や核医学検査、心臓MRIなどの他の画像検査などで有用な情報が得られることも多い(第4章

4.6、4.7参照のこと)。(5)については次項を参照されたい。

4.9.1 右心カテーテル検査(表52)

肺動脈カテーテルを用いて、単なる心不全の病態評価のために肺動脈圧、心内圧の測定や心拍出量測定によるモニタリングを行うことの有用性は証明されていない⁶⁰³⁾。慢性病態である拡張型心筋症では、身体所見、尿量、X線検査や心エコー図検査、あるいは血液生化学検査などの非侵襲的なデータに基づいた疾病管理を行うのが原則である。しかし、有症候性の心不全をきたし、急性呼吸窮迫症候群

(acute respiratory distress syndrome; ARDS) や循環不全を呈する場合で、他の臨床的評価から心拍出量、左室拡張末期圧、血管内ボリュームの評価が困難なときには、積極的に肺動脈圧モニタリングを行うことが推奨される⁶⁰³⁻⁶⁰⁵。また、非侵襲的データに基づきながら標準的治療を行っても心不全症状が改善しない患者で、(1) 体液貯留、心拍出量、全血管抵抗、肺血管抵抗が不確かな場合、(2) 収縮期血圧が低く初期治療に反応しない場合、(3) 腎機能が増悪する場合、(4) 非経口の血管作動薬を必要とする場合、(5) 機械的補助循環装置や心移植の検討が必要な場合には、侵襲的肺動脈圧モニタリングによる血行動態の管理が勧められる⁶⁰³⁻⁶⁰⁵。一方、利尿薬や血管拡張薬に良好に反応する正常血圧の急性非代償性心不全患者では、ルーチンの侵襲的血行動態モニタリングは推奨されない⁶⁰³⁻⁶⁰⁵。

肺動脈カテーテルを用いた心拍出量の測定には、Fick法と熱希釈法が広く用いられている。Fick法は分時酸素摂取量を測定したうえで動脈血および混合静脈血の酸素飽和度を用いて求めるものであり、理論的にはもっとも精度のよい測定方法であるが、分時酸素摂取量の測定に特定の機器や器具が必要であるという短所がある。一方、熱希釈法は肺動脈カテーテル先端に装着されたサーミスタで、冷水を急速注入した際の温度変化をもとに心拍出量を推定する方法である。簡便で繰り返し測定を行うことができ、留置型の肺動脈カテーテルを用いると連続的な心拍出量のモニタリングも可能であるという利点がある一方で、中等度以上の三尖弁閉鎖不全が存在する場合や心内シャントが存在する場合には信頼性が低くなることに留意する必要がある^{606, 607}。

肺動脈カテーテルにて測定が可能な混合静脈血酸素飽和度は全身の組織灌流の指標として重要である。心拍出量、換気能、ヘモグロビンの量や質、組織での代謝などの状態を反映し、その低下は全身の循環不全の指標となる。心不全の重症度や治療効果の評価、判定に有用性が高い⁶⁰⁸。

4.9.2 左心カテーテル検査

左心系の圧測定においては、左室機能低下に伴って左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure; LVEDP) が上昇する。左室の前負荷の指標であり、血行

動態の管理にあたっては、右心カテーテル検査で測定される肺動脈楔入圧で代用されることも多いが、直接の測定値であり、より信頼性が高い。

左室造影では左室の壁運動だけでなく、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左室駆出率、僧帽弁逆流の程度などの評価が可能である。左室拡張がないにもかかわらず収縮能が低下する例では、高血圧性心筋疾患や拡張相肥大型心筋症、さらに、心アミロイドーシスや心ファブリー病などの蓄積性心筋疾患を除外する必要がある。局所的な壁運動異常を認める場合には、虚血性心疾患の他にもサルコイドーシス、それに慢性心筋炎などの鑑別が必要である。

冠動脈造影については、虚血性の病態を除外する目的で行う。低～中等度の検査前確率を有する患者においては冠動脈CTの代用による除外診断でもよい^{217, 609, 610}。

4.10 心内膜心筋生検・病理

4.10.1 心内膜心筋生検 (心筋生検) (第3章4.7参照)

他の原発性心筋症同様、拡張型心筋症に特異的な病理組織所見はなく、組織学的変性所見と心機能ないし予後との関連も明らかではない。したがって、確定診断に心筋生検は必須ではないが、二次性心筋症の可能性が疑われる場合、鑑別診断に有用である(表53)。とくに心臓移植適応判定の申請に際しては、明らかな虚血性心筋症以外、心筋生検による二次性心筋症の鑑別が必要である。

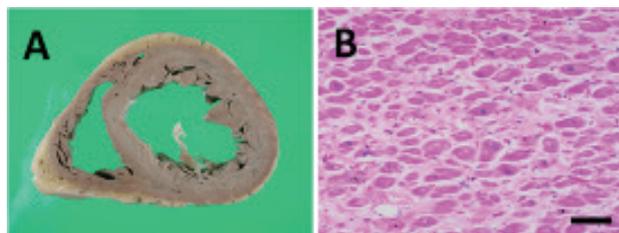
4.10.2 拡張型心筋症ならびに関連する主な二次性心筋症の病理

a. 拡張型心筋症と鑑別が必要な主な心筋症の肉眼病理所見

心筋症の分類としては、遺伝子変異の病因的意義を重視した2006年のAHAによる分類⁴⁾や日常診療で認識される心臓の機能形態異常に主眼を置く2008年発表のESCによる分類⁵⁾があるが、病理組織学的な拡張型心筋症の鑑別においては、一次性(原発性)の心筋症と二次性心筋症の区別を意識した1995年のWHO/ISFCの提案³⁾に基づく

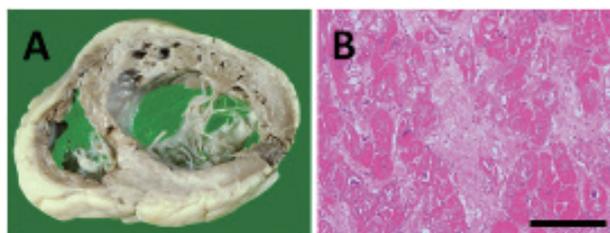
表 53 拡張型心筋症における心筋生検の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
心機能低下を示す拡大心で、二次性心筋症が疑われ、他の検査法で診断できない場合	IIa	C	C1	V



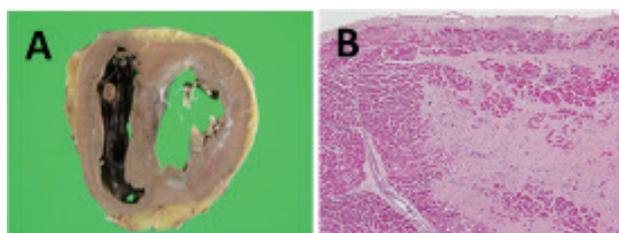
A : 肉眼病理所見 (心重量525g)
B : HE染色 (Bar : 100 μ m)

図 25 拡張型心筋症 (剖検症例)



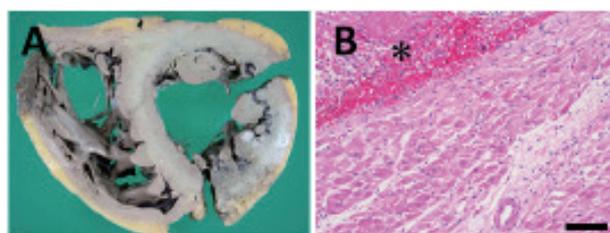
A : 肉眼病理所見 (心重量460g)
B : HE染色 (Bar : 100 μ m)

図 26 拡張相肥大型心筋症 (剖検症例)



A : 肉眼病理所見 (心重量525g)
B : HE染色 (Bar : 250 μ m)

図 27 虚血性心筋症 (剖検症例)



A : 肉眼病理所見 (心重量580g)
B : HE染色 (Bar : 100 μ m) * 壁血栓

図 28 アルコール性心筋症 (剖検症例)

考えやすい。

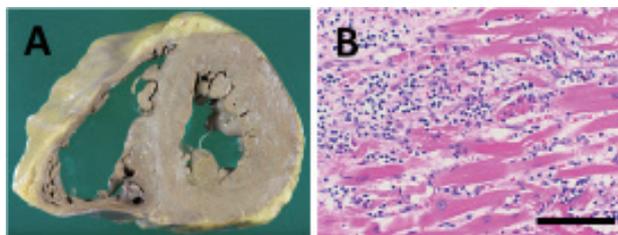
拡張型心筋症の典型的な肉眼病理所見では心臓の外形は大きく球状化し、壁は柔軟で重量は増加する(平均重量500~600g)。四心腔の拡大が見られるが、心房に比しより顕著な左心室腔ないし両心室腔の拡大を示し、僧帽弁や三尖弁の弁口周囲径が増大する(図25A)。心腔内にはしばしば壁血栓を認め、心筋層内の斑状の線維化や肥厚した心内膜も観察される²⁴³⁾。壁の菲薄化に伴い代償的に網目状の肉柱の発達を示す場合は、左室緻密化障害(LVNC)様の形態を示す⁶¹⁾。なお、高度な左室収縮力低下を示すも左室拡大が目立たない症例も存在し、軽度拡張型心筋症(mildly dilated cardiomyopathy; MDCM)として知られ、注意が必要である⁴⁶⁶⁾。

その他の原発性心筋症との鑑別については、拡張相肥大型心筋症の場合も非対称性中隔肥厚が徐々に失われ、拡張型心筋症様の形態に近づく(図26A)^{612, 613)}。また、心室壁における脂肪組織の増加は中年期以降の女性などでは非特異的に観察されるが、進行した不整脈原性右室心筋症では心外膜面が広範に脂肪組織に置換され、右室腔は著明に拡張する。このような変性は三尖弁輪、肺動脈弁下、右室心尖部に初発し、triangle of dysplasiaと呼ばれ、終末期には病変は左室にも及ぶことがある⁶¹⁴⁾。

拡張型心筋症と鑑別すべき二次性心筋症として、冠動脈の重症多枝病変を基盤とする虚血性心筋症では、心内

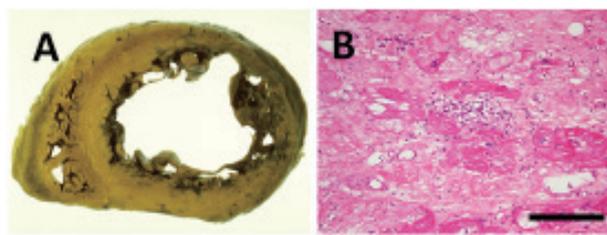
膜側ないし貫壁性にびまん性の線維化と心室壁の菲薄化を生じ拡張型心筋症様の肉眼形態を示すが(図27A)、通常、心表面を走行する冠動脈には進行した粥状硬化症が観察される⁶¹⁵⁾。

その他、アントラサイクリン系抗癌剤等による薬剤性心筋症⁶¹⁶⁾、周産期(産褥性)心筋症⁶¹⁷⁾、アルコール性心筋症(図28A)⁶¹⁸⁾も拡張型心筋症と同様の遠心性肥大心(eccentric hypertrophy)を示し肉眼所見での鑑別は難しい。Vitamine B1欠乏による脚気心(beri-beri heart, wet beri-beri)の多くは併存するアルコール性心筋障害の影響を無視できないが、拡張型心筋症様、ときに右室側優位の心拡大を呈することがある⁶¹⁹⁾。急性心筋炎、とくに劇症型の例では炎症性腫脹により心室の壁厚を増す場合が多いが、収縮力低下と容量負荷により内腔は拡張する(図29A)。また、慢性心筋炎(図30A)では組織学的な検索なしには拡張型心筋症との鑑別は難しい例が多い^{620, 621)}。全身性の慢性炎症性疾患であるSLEや強皮症、関節リウマチ等の膠原病を背景とした膠原病合併心筋症もときに拡張型心筋症様を示す⁶²²⁾。心臓サルコイドーシス(図31A)でも外観は拡張型心筋症との判別が困難である場合も少なくないが、肉芽腫性病変や瘢痕が黄白色ないし灰白色斑状を示し心筋内に認められる場合があり、典型例では中隔前半部に顕著な壁の菲薄化が見られる⁴⁸⁸⁾。代謝性異常物質の蓄積による心筋症のうち、ヘモクロマトーシスは拡張型心筋症の形態を示し、鉄沈着により



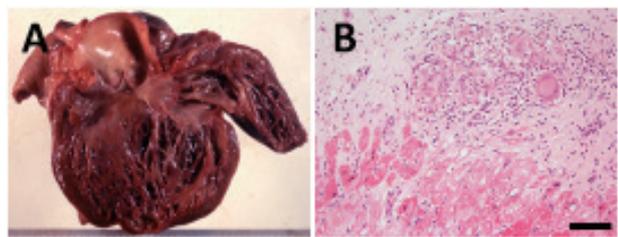
A: 肉眼病理所見 (心重量720g)
B: HE染色 (Bar: 100 μ m)

図 29 急性(劇症型)心筋炎(剖検症例)



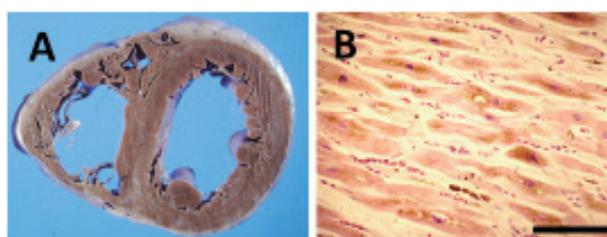
A: 肉眼病理所見 (心重量460g)
B: HE染色 (Bar: 100 μ m)

図 30 慢性心筋炎(剖検症例)



A: 肉眼病理所見 (心重量330g)
B: HE染色 (Bar: 100 μ m)

図 31 心臓サルコイドーシス(剖検症例)



A: 肉眼病理所見 (心重量440g)
B: HE染色 (Bar: 50 μ m)

図 32 ヘモクロマトーシス(剖検症例)

心筋の断面は褐色調を示す(図32A)⁶²³。心アミロイドーシスや心ファブリー病の多くの症例は求心性心肥大(concentric hypertrophy)を示し、むしろ高血圧性心筋疾患や肥大型心筋症との鑑別が問題となることが多いが、進行例で拡張型心筋症様を示すこともある⁶²⁴。

その他、求心性肥大心から拡張型心筋症様の機能形態に移行しうる病態としては高血圧性心筋疾患³⁷²、糖尿病性心筋症⁶²⁵、尿毒症性心筋症(透析腎)⁶²⁶もあるが、病理所見の成因として合併する高血圧や冠動脈疾患の影響が強くかわられる症例も多い。神経筋疾患に合併する心筋症としては、Duchenne型ないしBecker型の筋ジストロフィー症でも拡張型心筋症様の心重量の増加や心腔拡大をみるが、半数以上の症例で心室壁肥厚を伴い、線維化や瘢痕化が左室後壁ないし側壁に強い点の特徴とされる⁶²⁷。

b. 拡張型心筋症と鑑別が必要な主な心筋症の組織病理所見

拡張型心筋症の組織所見は非特異的であるが、症例ごとに種々の程度的心筋の変性所見が観察される。一般に病期の進行した拡張型心筋症では、心筋の変性脱落と同時に高度な代償性肥大心筋が出現し核変性像(核腫大、核不整、クロマチンの濃染像)、筋原線維の減少(粗鬆化)や空胞変性を伴う(図25B)^{5,243}。このような核の変性像を伴う高度に肥大した心筋は、種々の心筋症の末期に共通して出現する⁶²⁸。空胞変性が高度な場合は筋原線維の粗鬆化に伴う

場合も多いが、心ファブリー病等の蓄積病⁶²⁴やミトコンドリア心筋症²⁵⁵の鑑別が望まれ、電顕でのスクリーニングのうえ、疑わしい症例については酵素的検査や遺伝子検査を考慮する。心筋細胞質内のリポフスチンは通常、加齢に伴い増加するが、ヘモクロマトーシス(図32B)における鉄沈着との鑑別は必ずしも容易ではなく、ときに鉄染色が必要である。線維化には血管周囲性ないし間質性(心筋線維間)に生じる反応性線維化と、心筋の脱落部に生じる置換性線維化とがあり、しばしば心内膜肥厚や脂肪組織の増生(脂肪浸潤)を伴う²⁴³。境界の明瞭な虚血性瘢痕は虚血性心筋症だけではなくmicrovascular diseaseにもよっても生じ、たとえば拡張相肥大型心筋症も鑑別にあがる⁶²⁹。巣状ないし置換性の線維化は心筋炎後に生じることもあり、また心臓サルコイドーシス(図31B)を疑う症例ではたとえ典型的な肉芽腫性病変を見ない例でも、瘢痕性線維化が肉芽腫性炎症の痕跡である場合があり注意が必要である⁴⁸⁸。心筋間や血管周囲の大量のアミロイド沈着はHE染色標本でもエオジン好性の無構造物として容易に検出できるが、少量の場合はCongo-red等の特殊染色でも検出が難しいことがあり、その場合、電顕が有用とされる⁶²⁴。なお、血管壁や一部、心内膜の肥厚部に見られる弾性線維はCongo-red等のアミロイド染色で偽陽性になるため注意が必要である。

拡張型心筋症では間質に種々の程度のリンパ球浸潤が

観察されるが、活動性心筋炎の持続が疑われる場合には慢性心筋炎(図30B)が鑑別にあがる^{620,621}。また、ESCも臨床的に拡張型心筋症と認識される症例の心筋生検検体の免疫染色において、リンパ球(とくにCD3陽性T細胞)とマクロファージ(CD68陽性細胞)の総数が14個/mm²以上みられるものを炎症性拡張型心筋症(inflammatory dilated cardiomyopathy; iDCM)と定義し、このような慢性、持続性の心筋炎様病態が包含されているとする見解を示している^{58,630}。しかしながら、わが国のガイドラインにおける慢性心筋炎^{620,621}とESCの炎症性拡張型心筋症の定義^{58,630}は必ずしも一致するものではなく、慢性心筋炎、iDCMの臨床的意義は研究段階にある。その他、リンパ球やマクロファージ等の炎症細胞以外にもテネイシンCの免疫染色が間質炎の痕跡を知る手がかりとなることも指摘されている⁶³¹。また、周産期(産褥性)心筋症においてもしばしば心筋炎様の所見を伴い^{617,632}、たこつぼ症候群(Tacotsubo syndrome)やカテコールアミン障害の際にも巣状の炎症細胞浸潤巣が見られることがある⁶³³。さらに、虚血性癥痕にもしばしば単核球の浸潤を伴うため、心筋組織中の細胞浸潤がいわゆる心筋炎に合致しうるかどうかが、臨床病理相関の照合が重要となる。多核巨細胞の出現についてはサルコイドーシスをはじめとする肉芽腫性炎症、巨細胞性心筋炎や非特異的な異物反応などを鑑別する。脂肪組織の増生は肥満や糖尿病、アルコール性心筋症などで目立つ場合があるが^{243,618}、不整脈原性右室心筋症では脂肪化と線維化の混在したfibro-fatty changeを観察しうる。心筋配列の乱れも種々の病態に非特異的にみられるが、拡張型心筋症が疑われる症例で肥大心筋の錯綜配列(disarray)が高度な場合は、拡張相肥大大型心筋症が鑑別にあがり、この場合、end-stage cardiomyopathyの典型でもあり間質の線維化の強いことが多い(図26B)^{612,613}。

拡張型心筋症ならびに関連する主な二次性心筋症の病理組織学的な鑑別の要点については表54を参照されたい。

4.11

遺伝子検査(遺伝カウンセリング含む)

拡張型心筋症の約20~30%は家族性である。ラミン(LMNA)、タイチン(TTN)、 β ミオシン重鎖(MYH7)、心筋ナトリウムチャンネル(SCN5A)、転写因子Eya4(EYA4)、RNA結合モチーフタンパク20(RBM20)は家系を用いた連鎖解析から染色体座位が判明しさらに遺伝子変異同定に至ったケースであるが、拡張型心筋症では連鎖解析に足る大家系が少ないこともあり、その他の多くは候補遺伝子アプローチによりpathogenic variant(おそらくは拡張型心筋症を惹起するであろう遺伝子異常)が同定されたケースであ

る。心機能に關与するいかなるパスウェイが障害を受けても拡張型心筋症の病態(心筋細胞障害、細胞死、線維性置換)をきたしうると考えられ、約40種類の遺伝子にpathogenic variantが報告されている(表55)⁶³⁴。各variantは、収縮力低下、カルシウム感受性低下、力伝達低下、カルシウム再取り込み低下などを介して最終的に心機能低下を惹起すると考えられる。患者と同じ遺伝子異常を有する血縁者において拡張型心筋症を発症しないことも多く(浸透率が低く)、また、家系内で同一variantを有する血縁者どうしても病態が異なるケースが経験されるなど、遺伝子検査を拡張型心筋症の確定診断に使用するにはさらなる知見の蓄積が必要である。

タイチンはサルコメアのZ帯からM帯までをつなぐ巨大弾性蛋白であるが、次世代シーケンサーの活用により全域解析が可能になり、拡張型心筋症におけるタイチンの重要性が注目されるようになった。短いタイチン蛋白の生成を惹起するtruncating variantが家族性拡張型心筋症の25%、孤発性拡張型心筋症の18%にみられる⁶³⁵。そもそもtruncating variantはタンパク機能に影響を及ぼすので拡張型心筋症の原因と考えてよさそうであるが、浸透率は低く、必ずしも拡張型心筋症発症と結びつかないこともある⁶³⁶。健常者の3%にみられること⁶³⁵も明らかになり、たとえtruncating variantがみつかったとしても原因変異と即断はできないようである。初期治療に対する反応は良好で逆リモデリングをきたす等、予後は比較的良好ことがわが国の研究⁶³⁷により明らかにされている。

4.11.1

タイチン遺伝子truncating variantの検出

タイチン遺伝子truncating variantの検出は、既報変異に一致する場合、あるいは家系解析等により原因変異であることが示された場合には、拡張型心筋症の診断およびある程度の予後予測に有用、有効である可能性が高い。

4.11.2

ラミンA/C遺伝子(LMNA)変異の検出

核膜内側構成タンパクであるラミンA/C遺伝子(LMNA)変異を有する症例では、拡張型心筋症に房室ブロックを合併するのが典型的である。家族性で伝導障害を合併する拡張型心筋症ではラミンA/C遺伝子検査が勧められる。非持続性心室頻拍、左室駆出率<45%、男性、LMNA非ミスセンス変異は致死性不整脈出現の予測因子である⁶³⁸ことが示され、ICDの早期植え込みを判断する根拠として有効と考えられる。わが国での検討⁶³⁷でもラミンA/C変異陽性拡張型心筋症は予後不良であることが追試されている。すなわち、ラミンA/C遺伝子variantの検出は、既報変異に一致する場合、あるいは家系解析等により原因変異であ

ることが示された場合には、拡張型心筋症の診断、予後予測に有用、有効と考えられる(表56)。

次世代シーケンサーの活用により、各拡張型心筋症患者に多くのrare variantが同定されるようになった。これらrare variantが拡張型心筋症の原因となる遺伝子変異か否かを判定する作業には困難を伴う。本ガイドラインでは、

現状を鑑み、データベース等で原因遺伝子変異と報告されている場合(いわゆる「既報変異」に一致する場合)、あるいは家系解析等で原因変異であることが示された場合には診断上意義のあるvariantと考えることにする。

表 54 拡張型心筋症の病理組織学的な特徴および主な類縁疾患との鑑別点

	拡張型心筋症	拡張相肥大型心筋症	虚血性心筋症	心筋炎	心臓サルコイドーシス	ARVC/D	その他の二次性心筋症
肉眼病理所見	両心腔の拡大を伴う遠心性心肥大。しばしば壁血栓、房室弁周囲径の増大が見られ、肉柱形成が明瞭化する(図25A)。	拡張型心筋症様の心腔拡張を示し、非対称性中隔肥厚も失われている場合が多い(図26A)。	拡張型心筋症様の心腔拡張を示すが、高度な冠動脈硬化症や冠動脈支配領域に一致した瘢痕形成、心室瘤の形成を伴う場合がある(図27A)。	急性期は、うっ血、浮腫ないし炎症性腫脹を伴い心室壁は肥厚、ときに壁に血栓を見る(図29A)。一方、慢性心筋炎と拡張型心筋症との鑑別は難しい(図30A)。	拡張型心筋症様の心腔拡張を示しうる。病変は心内各部に生じうるが、とくに心室中隔前半部の菲薄化を特徴とする(図31A)。	右心腔の拡張と線維脂肪組織への置換が特徴。右室流出路漏斗部、心尖部、下壁に強い変化。進行例は左室にも病変が及び両心腔の拡張を示す。	アルコール性(図28A)、薬剤性、周産期心筋症は拡張型心筋症様の心腔拡張を示しうる。高血圧心、糖尿病、尿毒症やアミロイドーシス、ファブリー病などでは肥大心からの移行がありうる。ヘモクロマトーシス(図32A)では心筋が赤褐色調を呈する。
組織病理所見	典型例では、心筋の変性、脱落と代償性肥大大心筋の混在。筋原線維の粗鬆化、間質性ないし置換性の線維化を示す(図25B)。線維化は左室中層に円周状に生じることがある。	拡張型心筋症様の所見をとりうるが、ときに肥大大心筋に錯綜配列が目立つ場合がある。また高度な線維化など退行変性の目立つ終末期心筋症としての形態を示す症例が多い(図26B)。	虚血性瘢痕の形成は心内膜側に強く見られ、病変部は既存の心筋層と境界明瞭な分布を示す場合が多い。また組織所見上、心内膜直下数層の心筋は壊死を免れ帯状に残存する(図27B)。	急性心筋炎では、炎症細胞浸潤(リンパ球性、ときに好酸球性)による心筋の融解壊死(近接効果)を認める(図29B)。慢性心筋炎は拡張型心筋症様の所見をとりうるが、活動性の炎症細胞浸潤の残存や巣状線維化が手がかりとなる(図30B)。	非乾酪性類上皮性肉芽腫と多核巨細胞(図31B)。肉芽腫を見出せない場合は、切片の深切りが有効。瘢痕状線維化やリンパ球浸潤も参考となる。肉芽腫部分の浸潤細胞はCD4優位で巨細胞性心筋炎(CD8優位)との鑑別に有用とされる。	心筋の変性、脱落と線維脂肪組織への置換が特徴的であるが、種々の程度のリンパ球浸潤や肥大大心筋に錯綜配列を示す場合もあり、heterogenicな病因を反映し、種々の心筋症で見られる所見がしばしば混在する。	高血圧心では血管周囲性線維化が見られ、糖尿病性、尿毒症性的心筋症にも共通する。ファブリー病等の蓄積病やミトコンドリア病では空腔変性を手がかりに電顕が有用。ヘモクロマトーシス(図32B)は鉄染色、アミロイドーシスはCongo-red染色陽性部の黄緑色複屈折性を確認する。アルコール性(図28B)、薬剤性的心筋症は特異的な組織所見を示さない。周産期心筋症はときに心筋炎様の像を示す。
補足事項	病理所見は非特異的であり、臨床事項も含めた除外診断のうえ、総合的に診断が確定される。軽度拡張型心筋症のように心機能と形態学的な異常所見に解離がみられる場合もあり、組織像からの予後の推定は確立していない。	肥大型心筋症としての既往歴のない症例では、拡張型心筋症との鑑別は難しく、病理所見からの推定に留まることも多い。	確定には心筋虚血に関連した臨床所見、冠動脈病変の有無が重視される。	心筋組織内のリンパ球浸潤は、心筋炎に特異的ではない。ときに周産期心筋症、タコツボ心筋症、カテコールアミン障害等との鑑別が必要。炎症性拡張型心筋症の一部は慢性心筋炎と重複する可能性があるが、確立した概念ではない。	特徴的な臨床像を示す症例で組織に肉芽腫を見出した場合、診断はほぼ確実。偶然見出された肉芽腫性炎症像の場合は、種々の肉芽腫性炎症性疾患や異物反応との鑑別にも注意する必要がある。	心筋組織の線維脂肪組織への置換は中年以降の女性、糖尿病や肥満者などでしばしば非特異的に見られる。稀な疾患であるが、特徴的な不整脈や右室主体の脂肪変性を認める場合、本症が疑われる。	電顕で心筋内微細構造の異常が見られ、ファブリー病等の蓄積病やミトコンドリア心筋症が疑われる場合は、酵素学的ないし遺伝子異常の検索を考慮する。アミロイド前駆蛋白の確定には免疫染色に加えて、アミノ酸解析や遺伝子異常の検索が必要な場合がある。飲酒歴、抗がん剤投与歴を含め、心筋病理に影響しうる臨床情報の把握が診断精度に影響する。

表 55 拡張型心筋症との関連が報告されている遺伝子

遺伝子	染色体座位	遺伝様式
○サルコメア		
cardiac actin (<i>ACTC</i>)	15q14	AD
cardiac β -myosin heavy chain (<i>MYH7</i>)	14q11	AD
cardiac troponin T (<i>TNNT2</i>)	1q32	AD
cardiac troponin I (<i>TNNI3</i>)	19q13	AR
cardiac troponin C (<i>TNNC1</i>)	3p21	AD
α -tropomyosin (<i>TPM1</i>)	15q22	AD
titin (<i>TTN</i>)	2q31	AD
cardiac myosin binding protein C (<i>MYBPC3</i>)	11p11	AD
cardiac α -myosin heavy chain (<i>MYH6</i>)	14q12	AD
myosin light chain kinase 3 (<i>MYLK3</i>)	16q11	AD
○Z帯および関連分子		
α B-crystallin (<i>CRYAB</i>)	11q22	AD
four and a half LIM protein 2 (<i>FHL2</i>)	2q12	AD
muscle LIM protein (<i>CSRP3</i>)	11p15	AD
T-cap (telethonin) (<i>TCAP</i>)	17q12	AD
cypher/ZASP (<i>LDB3</i>)	10q22-q23	AD
α -actinin-2 (<i>ACTN2</i>)	1q42-q43	AD
BCL2-associated athanogene 3 (<i>BAG3</i>)	10q25-q26	AD
nexilin (<i>NEXN</i>)	1p31	AD
myopalladin (<i>MYPN</i>)	10q21	AD
CARP (<i>ANKRD1</i>)	10q23	AD

遺伝子	染色体座位	遺伝様式
○細胞骨格		
δ -sarcoglycan (<i>SGCD</i>)	5q33	AD
β -sarcoglycan (<i>SGCB</i>)	4q12	AD
dystrophin (<i>DMD</i>)	Xp21	X-linked
desmin (<i>DES</i>)	2q35	AD
fukutin (<i>FKTN</i>)	9q31	AD
metavinculin (<i>VCL</i>)	10q22-q23	AD
laminin- α 4 (<i>LAMA4</i>)	6q21	AD
integrin-linked kinase (<i>ILK</i>)	11p15	AD
lamin A/C (<i>LMNA</i>)	1q21	AD
emerin (<i>EMD</i>)	Xq28	X-linked
○イオンチャネル・カルシウムハンドリング		
phospholamban (<i>PLN</i>)	6q22	AD
K _{ATP} channel (<i>ABCC9</i>)	12p12	AD
cardiac sodium channel (<i>SCN5A</i>)	3p21	AD
○転写因子		
Eya4 (<i>EYA4</i>)	6q23	AD
○その他		
presenilin 1 (<i>PSEN1</i>)	14q24	AD
presenilin 2 (<i>PSEN2</i>)	1q31	AD
RNA binding motif protein 20 (<i>RBM20</i>)	10q25	AD
○ミトコンドリア		
mitochondrial DNA	Mitochondria	Maternal

AD：常染色体顕性遺伝，AR：常染色体潜性遺伝
(森田啓行. 日内会誌 2014⁶³⁴)より改変)

表 56 拡張型心筋症における遺伝子検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
タイチン遺伝子 truncating variant の検出	IIa	C	B	V
ラミン A/C 遺伝子変異の検出	I	C	A	V

表 57 拡張型心筋症における遺伝カウンセリングの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
拡張型心筋症患者に対する遺伝カウンセリング（家族内スクリーニングの実施にかかわらず）	I	B	A	IVa
遺伝子診断を受ける際の遺伝カウンセリング（遺伝子診断の意義および生じうるリスクについての説明）	I	B	A	IVa
心血管疾患の遺伝学に精通した者による遺伝カウンセリング	IIa	C	C1	IVa

4.11.3 遺伝カウンセリング（表57）

拡張型心筋症患者の遺伝カウンセリング（家族内スクリーニングの実施にかかわらず）と遺伝子診断を受ける際の遺伝カウンセリング（遺伝子診断の意義および生じうるリスクについての説明）はクラスIとなり、心血管疾患の遺伝学に精通した者による遺伝カウンセリングはクラスIIaとなる。

5. 病態別評価と治療

5.1 心不全（VAD・心移植も含む）

病態および治療の詳細は、急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）を参照いただきたい（表58～66）^{11）}。機械的補助を有する最重症例の急性期対応については表59にも記載した。

5.1.1 心不全に対する標準的治療

a. 急性心不全の病態と治療方針

拡張型心筋症に合併する急性心不全は初発の場合と治療中に生じる慢性期の急性増悪の2つがあるが、大部分は左心不全であり通常急性心原性肺水腫、全身的な体液貯留、低心拍出による低灌流のいずれかの形をとる。来院時の収縮期血圧によってCS1から3まで分類したクリニカルシナリオにより初期対応を行い、さらに的確な急性期治療を行うために、うっ血の有無（wet or dry）および低灌流の有無（cold or warm）で4つに分けたNohria-Stevenson分類を参考に病態を把握する（図33）^{11）}。

b. 慢性期の病態と治療方針

拡張型心筋症は通常左室収縮機能障害を有し（LVEF <

40%）、駆出率の低下した心不全（HFrEF）に属する症例が多い。HFrEFでは慢性期に交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活化され進行性の左室拡大と収縮性の低下、すなわちリモデリングが生じ、死亡や心不全の悪化等のイベントにつながると考えられている。このような神経体液性因子の悪循環を阻害することにより左室リモデリングを抑制し、予後を改善することがHFrEF慢性期の薬物治療の中心となっている。その他、心臓同期療法（CRT）もリモデリングを抑制し、予後改善効果を有することが知られている。ステージC（拡張型心筋症を有し心不全徴候あるいはその既往を有する患者）のHFrEFに対する治療の詳細は、急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）を参照いただきたい（表60, 61）^{11）}。最近、LVEFが50%以上に改善しリバースリモデリングが得られた拡張型心筋症患者において（heart failure with recovered ejection fraction, HFrecEFとも呼ぶ）、薬物治療中止可能かどうかを検討した無作為化比較試験が施行されたが、その約半数が6ヵ月以内に有意なリモデリング悪化を生じることから、中止することは好ましくないと考えられる^{639）}。

上記のような標準的治療を施行してもNYHA III度以上の症状から改善しない場合をステージDと呼ぶが、そのような患者に対する心臓代替療法として、心臓移植と植込型補助人工心臓治療が予後を改善する治療として検討される。詳細は、急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）を参照いただきたい（表59, 63～66）^{11）}。

5.1.2 左室形成術・僧帽弁に対する手術・心筋シート

a. 左室形成術

もともと左室形成術は左室瘤に対する手術として始まり、左室瘤を切除することによって心拍出量を増加させる目的で行われた。虚血性心筋症では無作為化試験でCABG単独群と左室形成術併施群で有意差はなく有効性は疑問視されているが反論も多い^{640）}。拡張型心筋症に対

表 58 急性心不全に使用する薬剤の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
利尿薬				
ループ利尿薬				
急性心不全における体液貯留に対する静注および経口投与	I	C	B	II
1回静注に抵抗性のある場合の持続静脈内投与	IIa	B	B	IVb
バソプレシンV₂受容体拮抗薬 (トルバプタン)				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合の体液貯留に対する投与 (高ナトリウム血症を除く)	IIa	A	B	II
低ナトリウム血症を伴う体液貯留に対する投与	IIa	C	C1	II
MRA				
ループ利尿薬による利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
腎機能が保たれた低カリウム血症合併例に対する投与	IIa	B	B	II
腎機能障害、高カリウム血症合併例に対する投与	III	C	D	VI
サイアザイド系利尿薬				
フロセミドによる利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
血管拡張薬				
硝酸薬				
急性心不全や慢性心不全の急性増悪時の肺うっ血に対する投与	I	B	A	II
ニコランジル				
急性心不全や慢性心不全の急性増悪時の肺うっ血に対する投与	IIb	C	C1	II
カルベリチド				
非代償性心不全患者での肺うっ血に対する投与	IIa	B	B	II
難治性心不全患者での強心薬との併用投与	IIa	B	C1	II
重篤な低血圧、心原性ショック、急性右室梗塞、脱水症患者に対する投与	III	C	C2	VI
カルシウム拮抗薬				
高血圧緊急症に対するニフェジピンの舌下投与	III	C	D	IVb

(急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
強心薬・昇圧薬				
ドブタミン				
ポンプ失調を有する肺うっ血患者への投与	IIa	C	B	II
ドパミン				
尿量増加や腎保護効果を期待しての投与	IIb	A	C2	II
ノルアドレナリン				
肺うっ血と同時に低血圧を呈する患者へのカテコラミン製剤との併用投与	IIa	B	B	III
PDEIII阻害薬				
非虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIa	A	B	II
虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIb	A	B	II
心拍出量の高度低下に対してのドブタミンとの併用投与	IIb	C	C1	IVb
心拍数調節薬				
ジギタリス				
頻脈誘発性心不全における心房細動の心拍数コントロール目的での投与	I	A	B	II
ランジオロール				
頻脈誘発性心不全における心房細動の心拍数コントロール目的での投与	I	C	B	II

表 59 INTERMACS/J-MACS 分類とデバイスの選択

P*	INTERMACS	状態	デバイス選択
	J-MACS		
1	Critical cardiogenic shock "Crash and burn"	静注強心薬の増量や機械的補助循環を行っても血行動態の破綻と末梢循環不全をきたしている状態	IABP, PCPS, 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル, 体外循環用遠心ポンプ, 体外設置型VAD
	重度の心原性ショック		
2	Progressive decline despite inotropic support "Sliding on inotropes"	静注強心薬の投与によっても腎機能や栄養状態, うっ血徴候が増悪しつつあり, 強心薬の増量を余儀なくされる状態	IABP, PCPS, 体外循環用遠心ポンプ, 体外設置型VAD, 植込型LVAD
	進行性の衰弱		
3	Stable but inotrope-dependent "Dependent stability"	比較的低用量の静注強心薬によって血行動態は維持されているものの, 血圧低下, 心不全症状の増悪, 腎機能の増悪の懸念があり, 静注強心薬を中止できない状態	植込型LVAD
	安定した強心薬依存		

P*	INTERMACS	状態	デバイス選択
	J-MACS		
4	Resting symptoms "Frequent flyer"	一時的に静注強心薬から離脱可能であり退院できるものの, 心不全の増悪によって容易に再入院を繰り返す状態	植込型LVADを検討(とくにmodifier A**の場合)
	安静時症状		
5	Exertion intolerant "House-bound"	身の回りのことは自ら可能であるものの日常生活制限が高度で外出困難な状態	modifier A**の場合は植込型LVADを検討
	運動不耐容		
6	Exertion limited "Walking wounded"	外出可能であるが, ごく軽い労作以上は困難で100m程度の歩行で症状が生じる状態	modifier A**の場合は植込型LVADを検討
	軽労作可能状態		
7	Advanced NYHA III "Placeholder"	100m程度の歩行は倦怠感なく可能であり, また最近6ヵ月以内に心不全入院がない状態	modifier A**の場合は植込型LVADを検討
	安定状態		

*プロフィール

**致死性心室不整脈によりICDの適正作動を頻回に繰り返すこと.

(急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

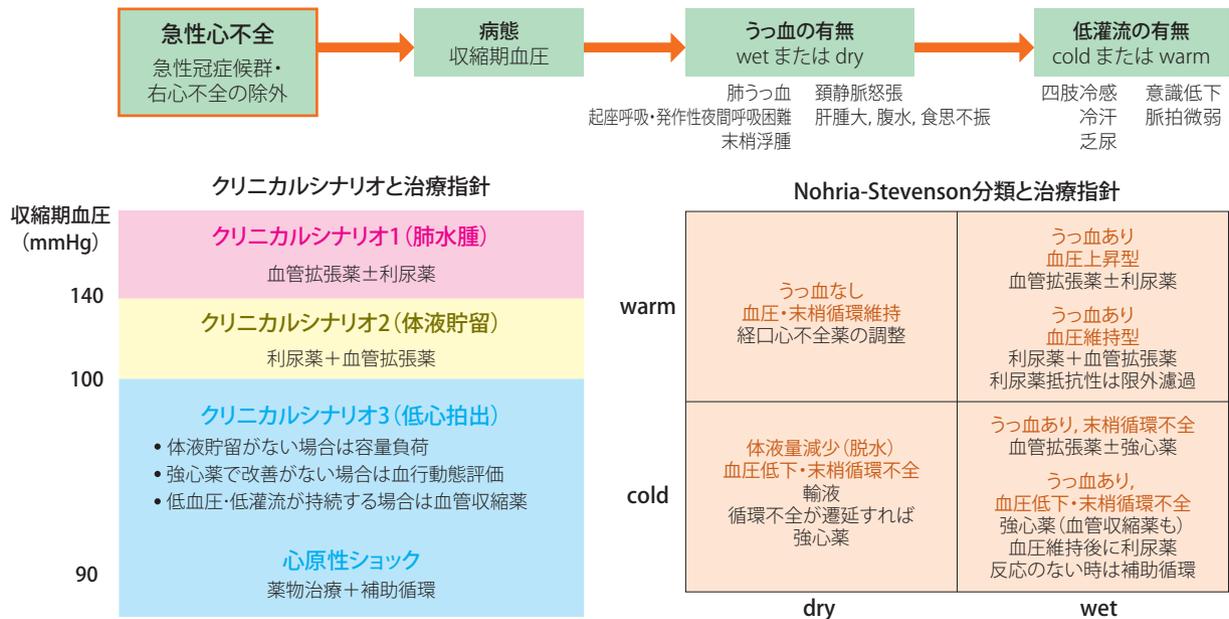


図 33 急性心不全の初期対応から急性期病態に応じた治療の基本方針

(急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

表 60 HFrEF における治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACE阻害薬				
禁忌を除くすべての患者に対する投与（無症状の患者も含む）	I	A	A	I
ARB				
ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与	I	A	A	I
ACE阻害薬との併用	IIb	B	C2	II
β遮断薬				
有症状の患者に対する予後の改善を目的とした投与	I	A	A	I
無症状の左室収縮機能不全患者に対する投与	IIa	B	A	II
頻脈性心房細動を有する患者へのレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
MRA				
ループ利尿薬、ACE阻害薬がすでに投与されているNYHA心機能分類II度以上、LVEF<35%の患者に対する投与	I	A	A	I
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬				
うっ血に基づく症状を有する患者に対する投与	I	C	C1	III
バソプレシンV₂受容体拮抗薬				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合に、心不全における体液貯留に基づく症状の改善を目的として入院中に投与開始	IIa	B	B	II
炭酸脱水酵素阻害薬・浸透圧利尿薬など				
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、MRA以外の利尿薬	IIb	C	C2	III

(急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ジギタリス				
洞調律の患者に対する投与（血中濃度0.8 ng/mL以下に維持）	IIa	B	C1	II
頻脈性心房細動を有する患者に対するレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
経口強心薬				
QOLの改善、経静脈的強心薬からの離脱を目的とした短期投与	IIa	B	C1	II
β遮断薬導入時の投与	IIb	B	C1	II
無症状の患者に対する長期投与	III	C	D	III
アミオダロン				
重症心室不整脈とそれに基づく心停止の既往のある患者における投与	IIa	B	C1	II
硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用				
ACE阻害薬、あるいはARBの代用としての投与	IIb	B	C2	II
その他				
カルシウム拮抗薬の、狭心症、高血圧を合併していない患者に対する投与	III	B	C2	II
Vaughan Williams分類I群抗不整脈薬の長期経口投与	III	B	D	III
α遮断薬の投与	III	B	D	II

表 61 CRT の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
NYHA 心機能分類 III/IV 度				
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 左脚ブロック QRS 幅 120 ミリ秒以上 ④ 洞調律	I	A	A	I
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 非左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 洞調律	IIa	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 非左脚ブロック QRS 幅 120 ~ 149 ミリ秒 ④ 洞調律	IIb	B	C1	III
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF < 50% ③ ペースメーカーあるいは ICD の適応 ④ 高頻度に心室ペーシングに 依存することが予想される 場合	IIa	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 左脚ブロック QRS 幅 120 ミリ秒以上 もしくは 非左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 高頻度でペーシングが可能 な心房細動	IIa	B	B	II

NYHA 心機能分類 III/IV 度と II 度では、推奨される対象患者（洞調律の場合）に以下のような相違点がある。

- 1) LVEF のカットオフ値：NYHA 心機能分類 III/IV 度では LVEF ≤ 35% に対し、II 度では LVEF ≤ 30%
- 2) QRS 幅 120 ~ 149 ミリ秒の場合：NYHA 心機能分類 III/IV 度では左脚ブロックはクラス I、非左脚ブロックはクラス IIb に対し、II 度では左脚ブロック、非左脚ブロックにかかわらずクラス IIb

（急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）. 2018¹¹⁾より）

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
NYHA 心機能分類 II 度				
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 30% ③ 左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 洞調律	I	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 30% ③ 非左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 洞調律	IIa	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 30% ③ QRS 幅 120 ~ 149 ミリ秒 ④ 洞調律	IIb	B	C1	III
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF < 50% ③ ペースメーカーあるいは ICD の適応 ④ 高頻度に心室ペーシングに 依存することが予想される 場合	IIa	B	B	II
NYHA 心機能分類 I 度				
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF < 50% ③ ペースメーカーあるいは ICD の適応 ④ 高頻度に心室ペーシングに 依存することが予想される 場合	IIb	B	B	II
NYHA 心機能分類 I ~ IV 度				
以下のいずれかを満たす患者 ① 慢性疾患による身体機能制限 ② 余命が 1 年以上期待できな い例	III	C	C2	VI

表 62 MitraClip の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ガイドラインに定められた標準治療の下でも症候性の機能性高度僧帽弁閉鎖不全を有する患者のうち、多職種からなるチームにおいて外科的開心術は困難であるが僧帽弁の解剖学的に修復可能と判断された患者に対する MitraClip	IIa	B	B	II

表 63 植込型 LVAD の BTT (bridge to transplantation) 適応基準

選択基準	病態	心臓移植適応基準に準じた末期重症心不全であり、原則 NYHA 心機能分類 IV 度、ガイドラインで推奨された標準治療を十分施行しているにもかかわらず進行性の症状を認めるステージ D 心不全
	年齢	65 歳未満
	体表面積	デバイスごとに規定
	重症度	静注強心薬依存状態 (INTERMACS profile 2 または 3)、IABP または体外設置型 LVAD 依存状態、modifier A (とくに INTERMACS profile 4 の場合)
社会的適応	本人と介護者が長期在宅療養という治療の特性を理解し、かつ社会復帰も期待できる	
除外基準	全身疾患	悪性腫瘍や膠原病など治療困難で予後不良な全身疾患
	呼吸器疾患	重度の呼吸不全、不可逆的な肺高血圧症
	臓器障害	不可逆的な肝腎機能障害、インスリン依存性重症糖尿病
	循環器疾患	治療困難な大動脈瘤、中等度以上で治療できない大動脈弁閉鎖不全症、生体弁に置換困難な大動脈機械弁、重度の末梢血管疾患
	妊娠	妊娠中または妊娠を予定
	その他	著明な肥満

(急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

表 64 植込型 LVAD 治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心臓移植適応のあるステージ D の HFrEF 患者に対して移植までの待機期間中、死亡や心不全による入院のリスクを回避しつつ、QOL を改善させるための植込型 LVAD 治療	IIa	C	B	IVa

(急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

表 65 心臓移植の適応

1. 適応となる疾患
心臓移植の適応となる疾患は従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない以下の重症心疾患とする。 1) 拡張型心筋症、および拡張相の肥大型心筋症 2) 虚血性心筋疾患 3) その他 (日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患)
2. 適応条件
1) 不治の末期的状態にあり、以下のいずれかの条件を満たす場合 a) 長期間または繰り返し入院治療を必要とする心不全 b) β 遮断薬および ACE 阻害薬を含む従来の治療法では NYHA 心機能分類 III 度ないし IV 度から改善しない心不全 c) 現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例 2) 年齢は 65 歳未満が望ましい 3) 本人および家族の心臓移植に対する十分な理解と協力が得られること
3. 除外条件
A) 絶対的除外条件 1) 肝臓、腎臓の不可逆的機能障害 2) 活動性感染症 (サイトメガロウイルス感染症を含む) 3) 肺高血圧症 (肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても 6 Wood 単位以上) 4) 薬物依存症 (アルコール性心筋疾患を含む) 5) 悪性腫瘍 6) HIV 抗体陽性 B) 相対的除外条件 1) 腎機能障害、肝機能障害 2) 活動性消化性潰瘍 3) インスリン依存性糖尿病 4) 精神神経症 (自分の病気、病態に対する不安を取り除く努力をしても、何ら改善がみられない場合に除外条件となることがある) 5) 肺梗塞症の既往、肺血管閉塞病変 6) 膠原病などの全身性疾患
4. 適応の決定
・ 当面は、各施設内検討会および日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会の 2 段階審査を経て公式に適応を決定する。心臓移植は適応決定後、本人および家族のインフォームドコンセントを経て、移植患者待機リストにのった者を対象とする。 ・ 上記適応疾患および適応条件は、内科的および外科的治療の進捗によって改訂されるものとする。 ・ 医学的緊急性については、合併する臓器障害を十分に考慮する。

(急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

表 66 心臓移植の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
重症 HFrEF 患者が適切な薬物治療とデバイス治療に抵抗性である場合の心臓移植	IIa	C	B	IVa

(急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018¹¹⁾より)

するバチスタ手術に代表される左室形成術の有効性は明らかではなく、現在欧米の心不全治療ガイドラインには記載がない^{605, 641)}。

b. 僧帽弁形成術・置換術

左室のリモデリングによる心容積拡大は弁尖の tethering を起こし、しばしば機能性僧帽弁逆流をきたす。したがって左室形成術と同時にあるいは単独に僧帽弁に対して弁形成術や弁置換術が行われることがある。拡張型心筋症に対する単独僧帽弁手術の効果の報告は少ない。2017年の米国のガイドラインでは、虚血性と混在したデータからではあるが、有症状の重症機能性僧帽弁逆流では弁手術は Class IIb とされるが、ランダム化試験で僧帽弁形成術(弁輪縫縮術)と弁置換術を比較して弁置換術に生命予後で有意差はなく、形成術に再発例が多いことから腱索温存した弁置換術が弁輪縫縮術よりよいとされている(Class IIa)^{642, 643)}。この際、乳頭筋に対するアプローチを追加するなど各種の方法が試みられている⁶⁴⁴⁾。

また、MitraClip システムを用いた経皮的僧帽弁接合不全修復術は2003年に欧州で始まり、わが国でも2018年4月から保険償還された。機能性僧帽弁閉鎖不全症を有する心不全患者を対象とした COAPT 試験において、MitraClip と薬物療法の併用が薬物療法のみと比較して2年間の心不全入院回数と死亡を減少させることが示された⁶⁴⁵⁾。この結果から、機能性僧帽弁閉鎖不全症を有する心不全患者において治療の選択肢が広がると考えられる(表62)。

c. ハートシート

ハートシートは重症心不全に対する再生医療の1つであり、1枚6×10⁷個の筋芽細胞からなるシートを左側方開胸にて心外膜に広範囲に(通常5枚)移植する治療である。移植された筋芽細胞がその後虚血状態になりHIF-1遺伝子が発現することで、肝細胞増殖因子、VEGF、bFGFなどのサイトカインが分泌される。これにより血管新生、幹細胞誘導、線維化抑制などが促進され、心機能の改善が期待される⁶⁴⁶⁾。LVADを装着した拡張型心筋症患者4人に対して、筋芽細胞シートを移植した報告では、2人の患者で

心機能の改善が確認されVADから離脱した⁶⁴⁷⁾。現在わが国において虚血性心筋症に保険償還されているが、拡張型心筋症には未承認である。

5.2

上室性不整脈(表67)

拡張型心筋症では心房細動(AF)、心房粗動、心房頻拍などの上室不整脈と、心室頻拍などの心室不整脈の両者が生じる。なかでもAFは心不全例の20%に認められ、年齢、NYHA心機能分類のクラスが上がるにつれて頻度が増加する⁶⁴⁸⁾。AFにより心房収縮が消失し、頻脈が生じると低心機能例では容易に心不全となり、生命予後を悪化させる^{649, 650)}。AFの治療にはリズムコントロールとレートコントロールがある。主として持続性AF患者を対象としたAFFIRM試験⁶⁵¹⁾、RACE試験⁶⁵²⁾、STAF試験⁶⁵³⁾では、抗不整脈薬によるリズムコントロール(洞調律化・再発予防)とレートコントロールで生命予後に差はなかった。また、主として発作性AFを対象としたわが国のJ-RHYTHM試験⁶⁵⁴⁾でも死亡率、脳梗塞、入院率のいずれでも有意差は認められなかった。心不全患者を対象としたAF-CHF試験⁶⁵⁵⁾では、低心機能例でも、両治療群で有意差を認めなかった。しかし、AFFIRM試験のサブ解析では、洞調律が維持された患者の予後は良好であったことが示され、全体としては抗不整脈薬の副作用のために有用性が相殺された可能性がある⁶⁵⁶⁾。AF合併で、最も注意しなくてはならないことは心原性脳梗塞の発生であり、抗凝固療法的重要性がわが国のガイドラインでも強調されている³⁶⁴⁾。

近年、発作性AFに対し広く行われるようになったカテーテルアブレーションは抗不整脈薬治療に比して洞調律維持効果がやや優れていることが示された^{657, 658)}。しかし、AFに対するアブレーションが心不全例の予後を改善するかは、まだ明確なエビデンスはない。わが国のガイドラインでは、高度の左室機能低下を認める薬物治療抵抗性の有症候性の発作性および持続性AFに対するアブレーションはClass IIbとされている⁶⁵⁹⁾。

5.2.1

レートコントロール

AF合併心不全患者の至適な安静時心拍数は60~100/分と考えられている^{652, 660, 661)}。安静時心拍数110/分を目標とする程度のコントロールでよいとする報告もあるが⁶⁶²⁾、欧州の心不全ガイドラインでは、より低い心拍数60~100/分を推奨している⁶⁴¹⁾。わが国の心房細動治療(薬物)ガイドラインでは、副伝導路がなく心機能が低下しているときの心拍数調節には、ジギタリス、ランジオロール、カルベジロール、ピソプロロールあるいはアミオダロン(経口投

表 67 上室不整脈治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心房細動合併心不全 心房細動合併心不全例では、まずレートコントロールを行い、血行動態が維持できない場合は、薬物的および電気的除細動によるリズムコントロールを行う	I	C	C1	VI
レートコントロール				
心房細動レートコントロール 心房細動における心拍数抑制には、 β 遮断薬が推奨される	I	A	A	I
心房細動レートコントロール β 遮断薬で心拍数抑制が不十分または β 遮断薬が禁忌のとき、ジギタリス薬およびその組み合わせが推奨される	IIa	B	B	I
心房細動レートコントロール β 遮断薬およびジギタリス薬による心房細動の心拍数抑制が不十分な場合に、アミオダロンを用いる	IIb	C	C1	VI
心房頻拍や心房細動に対する房室結節アブレーション 治療困難な心房頻拍や心房細動に対して、ペースメーカー治療を容認する場合、房室結節アブレーションを行う	IIb	C	B	II
心房細動レートコントロール 心房細動における心拍数抑制に、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）は使用すべきではない	III	C	D	II
リズムコントロール				
心房細動リズムコントロール 洞調律維持に短期間に限定しアミオダロンを用いる	IIb	B	B	II
心房細動に対するカテーテルアブレーション 左心機能改善を期待して心房細動アブレーションを行う	IIb	B	B	II
心房細動リズムコントロール 洞調律維持に陰性変力作用の強いNaチャンネル遮断薬は使用すべきではない	III	A	D	II

与)が推奨されている³⁶⁴⁾。欧州の心不全ガイドラインでは、心拍数調節には β 遮断薬、ジギタリス薬および両者の併用を推奨している⁶⁴¹⁾。 β 遮断薬は活動時の心拍数を減少させ、ジギタリス薬は夜間の心拍数を減少させる⁶⁶³⁾。安静時心拍数<70/分はむしろ予後不良とされている⁶⁶⁴⁾。これは、AF合併低心機能心不全患者で β 遮断薬漸増が予後を改善しないことや⁶⁶⁵⁾、ジギタリスが予後不良因子となることと関係している可能性がある^{666,667)}。しかし、 β 遮断薬はその安全性から第一選択薬と考えられる。アミオダロンや非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）は心拍数を減少させるが、副作用や陰性変力作用があり、一般的には避けるべきとされている。

5.2.2 リズムコントロール

慢性心不全例に対し、薬物的および電気的除細動によりリズムコントロールを行っても、生命予後はレートコント

ロールと同等である⁶⁵⁵⁾。緊急の除細動は、AFにより致命的になるときのみに行うべきで、まずは心拍調節を行う。わが国および欧州のガイドラインでは、薬物的除細動および洞調律維持には、最もエビデンスが蓄積しており、心抑制作用の少ないアミオダロンが推奨されている^{364,641,668)}。アミオダロン使用には重篤な肺合併症や甲状腺機能障害などの心外性副作用や、ジギタリスや経口抗凝固薬など他剤との相互作用などに注意する必要があり³⁶⁴⁾、通常6ヵ月以内の短期使用に限定されるべきである⁶⁴¹⁾。陰性変力作用が懸念されるNaチャンネル遮断薬は器質的心疾患を有する例では死亡率を増加させるため禁忌である⁶⁶⁹⁾。

5.2.3 カテーテルアブレーション

AFに対するカテーテルアブレーションは、頻拍誘発性心筋症を除いて、心不全例のリズムコントロールとして安全性および有効性はこれまで確立していなかった⁶⁶⁸⁾。左

室収縮障害を有する AF 例 1,838 人を対象にしたメタ解析⁶⁷⁰⁾では、平均 23 ヶ月の観察期間中の洞調律維持率が 60%で、合併症発症率が 4.2%であった。アブレーションにより、左室駆出率および NT-proBNP が改善した。現在、低心機能例の AF に対するアブレーションの有用性に関しては大規模臨床試験が進行中である。CASTLE AF では、はじめて薬物療法に比べてアブレーションが低心機能患者の全死亡および心不全再入院を有意に減少させることが示された⁶⁷¹⁾。今後、AMICA などの大規模臨床試験の発表が待たれる。

アブレーションで治療困難な心房頻拍や心房細動例には房室結節へのアブレーションがときに施行される。しかしながら房室結節アブレーションは不可逆的で、恒久的なペースメーカー植込みが必須であるうえ、抗凝固薬を継続して服用する必要がある。かつ低心機能例に右室ペーシングを行うと、心室の同期不全をもたらす、さらに心機能が低下する可能性がある。肺静脈隔離例と、房室結節アブレーション + 両室ペースメーカー植込み例を比較した PABA-CHF 試験では、肺静脈隔離群が両室ペーシング群よりも、6 分間歩行距離が長く、左室駆出率が良好で、QOL も改善していた⁶⁷²⁾。

上室不整脈治療の推奨とエビデンスレベルを表 67 に示す。

5.3

心臓突然死と心室不整脈

5.3.1

植込み型除細動器 (ICD) による心臓突然死予防 (表 68)

拡張型心筋症は心筋の線維化により心室内伝導障害や伝導の不均一性をきたし、その結果として不整脈基質であるリエントリー回路を形成する。拡張型心筋症の死因の 30 ~ 40% は心臓突然死であり、主として心室不整脈に起因する⁶⁷³⁾。拡張型心筋症例における心臓突然死予防には ICD が最も大きな役割を果たしており、これに抗不整脈薬や心不全治療、カテーテルアブレーションを補助的に組み合わせる。参考までに治療方針決定のためのフローチャート (図 34) を示す。

a. ICD による心臓突然死二次予防

持続性心室頻拍、心室細動および心臓突然死からの蘇生例は、不整脈再発の高リスク症例と考えられており、2 年間の再発率は 10 ~ 20% と報告されている⁶⁷³⁾。拡張型心筋症例の ICD 二次予防効果をみた報告は少なく、AVID⁶⁷⁴⁾ や CIDS⁶⁷⁵⁾ における拡張型心筋症例 256 人のメタ解析⁶⁷⁶⁾ があげられる。ICD と薬物治療を比較したも

ので、ICD により総死亡が 31% 減少したが統計学的有意差を認めなかった ($P=0.22$)。症例数が少ないことが影響していると考えられており、二次予防において ICD は抗不整脈薬よりも高い生命予後改善効果を示すことが認められていることから、虚血性心筋症症例と同等に扱われクラス IIa 以上の適応となる。

b. ICD による心臓突然死一次予防

拡張型心筋症例における心室不整脈以外の心臓突然死の最大リスク因子は左室収縮能低下と心不全の程度であり、LVEF 高度低下 (主に $\leq 35\%$) および NYHA 心機能分類 II ~ III 度の心不全症例を対象とした前向き大規模臨床試験により評価がなされてきた。一次予防効果をみた研究として DEFINITE⁶⁷⁷⁾ がある。DEFENITE は LVEF $\leq 35\%$ で心室期外収縮 (10 拍/時以上) あるいは非持続性心室頻拍が確認された症例を対象とし、ICD 群は薬物療法のみ群と比較して総死亡を 35% 減少させた (有意差なし, $P=0.08$)。また、SCD-HeFT⁶⁷⁸⁾ は対象の 48% (792 人) が非虚血性心不全症例 (LVEF $\leq 35\%$, NYHA II, III) であったが、非虚血性心不全症例における ICD のプラセボ群に対する総死亡減少傾向を認めた。その後、これらを含む 5 つの臨床試験のメタ解析 (1854 人)⁶⁷⁶⁾ により、ICD が相対死亡率を有意に (31%) 減少させることが報告されるに至った。さらに、近年報告された DANISH⁶⁷⁹⁾ (LVEF $\leq 35\%$, NYHA II, III および CRT 適応の NYHA IV, NT-proBNP $> 200\text{pg/mL}$, 標準的心不全治療後) で、追跡期間の中央値 68 ヶ月間に ICD 群はコントロール群 (CRTP 症例を含む非 ICD 群) と比して二次評価項目である心臓突然死を有意に減少させ (ハザード比 0.50, $P=0.005$)、主要評価項目である全死亡も少ない傾向にあり (有意差なし, ハザード比 0.87, 95% 信頼区間 0.68-1.12, $P=0.28$)、CRT を含めた心不全治療を行った症例においても ICD の心臓突然死予防効果が示された。

このように、十分な薬物治療を経た後 (90 日以上) に LVEF $\leq 35\%$ であり、かつ、NYHA II, III の心不全症状が残存する症例の ICD による突然死一次予防効果は大規模無作為割付試験およびメタ解析で証明されたと考えられている。これらの条件に加えて、非持続性心室頻拍が記録された症例においては、より心臓突然死や総死亡のリスクが高いと評価されクラス I 適応となる。初発心不全や心不全増悪で、上記条件を満たすが薬物治療継続期間が 90 日未満の場合には、着衣型除細動器 (WCD) の有効性が報告されており⁶⁸⁰⁻⁶⁸²⁾、ICD 植込みまでのブリッジ治療として適応を考慮する。

c. 失神合併例への対応

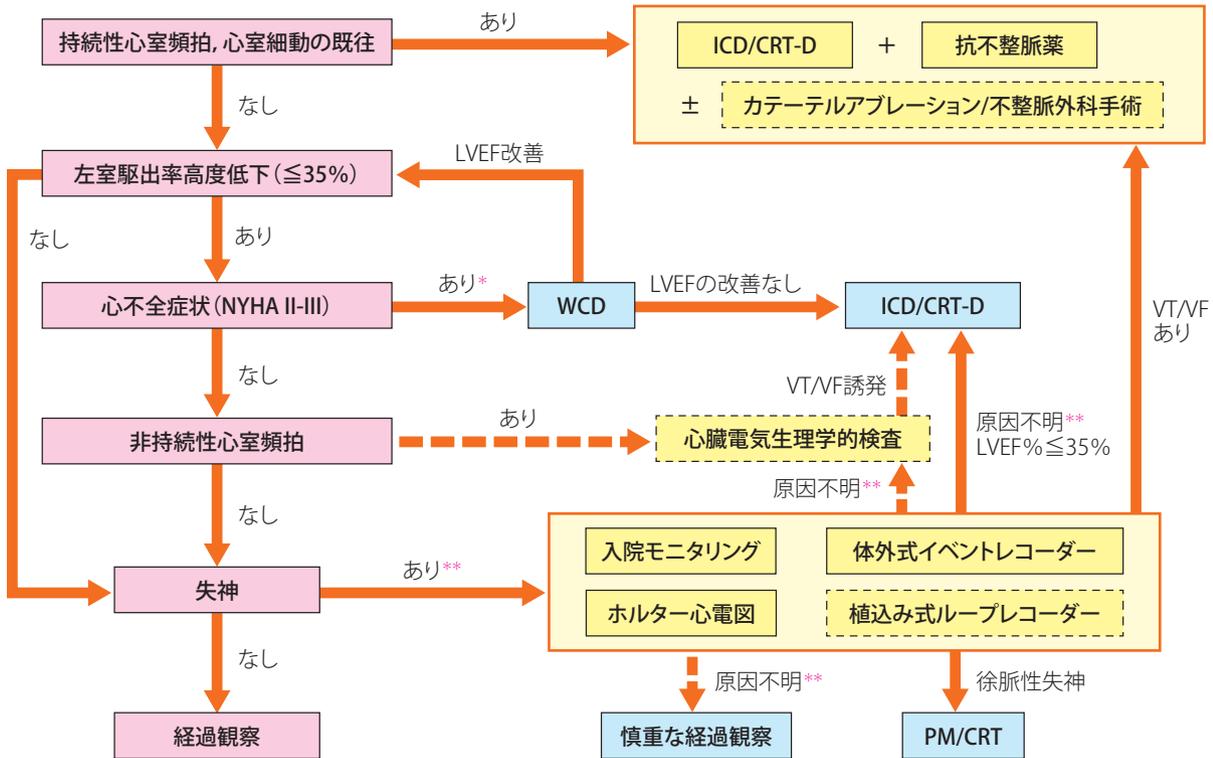
拡張型心筋症に失神が合併した場合、高率に突然死を

表 68 拡張型心筋症に対する ICD 植込みの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
DCM 症例に合併した電解質異常などの可逆的な要因に依らない心室細動に対する ICD 植込み	I	A	A	I
DCM 症例に合併した電解質異常などの可逆的な要因に依らない持続性心室頻拍で以下のいずれかをみたくす場合の ICD 植込み ①心室頻拍中に失神を伴う場合 ②頻拍中の血圧が 80mmHg 以下、あるいは脳虚血や胸痛を訴える場合 ③多形性心室頻拍 ④血行動態の安定している単形性心室頻拍であっても薬剤治療が無効あるいは副作用のため使用できない場合や薬効が不明な場合、あるいはカテーテルアブレーションが無効あるいは不可能な場合	I	C	A	VI
持続性心室頻拍がアブレーションにより誘発不可能となった場合の ICD 植込み	IIa	B	B	III
DCM 症例で持続性心室頻拍を有し、臨床経過や薬効評価にて有効な薬剤が見つかった場合の ICD 植込み	IIa	B	B	VI
急性の原因（心不全、電解質以上、薬剤等）による心室頻拍、心室細動の可能性が高く、十分な治療にもかかわらず再度その原因に暴露されるリスクが高いと考えられる場合の ICD 植込み	IIa	C	C1	VI
以下のすべてを満たす DCM 症例に対する ICD 植込み ①十分な薬物治療（90 日以上） ② NYHA 分類Ⅱ度以上の心不全症状 ③左室駆出率 ≤ 35% ④非持続性心室頻拍、または、精査を行った後も原因が不明である失神を合併した場合	I	A	B	II
上記のうち①～③を満たす DCM 症例に対する ICD 植込み	IIa	B	B	II
精査を行った後も原因が不明である失神を合併し、左室駆出率 ≤ 35% の場合の ICD 植込み	IIa	C	C1	VI
以下のすべてを満たす DCM 症例に対する WCD 使用 ①心不全に対して新規薬剤導入を行った症例（導入後 90 日以内） ②突然死の高リスク症例（原則的に上記一次予防 ICD 植込み適応と合致する症例） ③経過中に左室収縮能の回復可能性がある症例	IIa	C	B	III
上記適応条件を満たすが、下記のいずれかの条件に当てはまる症例に対する ICD 植込み ①精神障害等で治療に際して同意や協力が得られない ②慢性疾患による身体制限（一次予防） ③ 12 ヶ月以上の余命が期待できない ④急性の原因（急性虚血、電解質異常、薬剤等）が明らかな心室頻拍、心室細動で、その原因の除去により心室頻拍、心室細動が予防できると判断される ⑤抗不整脈薬やカテーテルアブレーション等でコントロールできない頻回に繰り返す心室頻拍あるいは心室細動 ⑥心移植、心臓再同期療法（CRT）、左室補助装置（LVAD）の適応とならない NYHA クラスⅣの薬物治療抵抗性の重度うっ血性心不全	III	C	C2	IVb

きたすことが知られており⁶⁸³、2018年に改訂された ESC ガイドラインでは、軽度から中等度の左室駆出率低下例でも ICD 植込みクラス IIa 適応としている⁶⁸⁴。拡張型心筋症の失神原因として心室頻拍・心室細動の頻度が高く、他に徐脈性不整脈や心房細動をはじめとする上室性不整脈、神経反射性失神などがあるが^{683,685}、原因にかかわらず死

亡リスクの上昇をもたらす⁶⁸⁶。失神の状況などから致死性不整脈の可能性が高い場合には、入院によるモニタリングが必須である⁶⁸⁷。体外式イベントレコーダーは、4週間以内に失神症状がある場合に適応となる⁶⁸⁸。以上のようなモニタリングで原因が判明しない場合には植込み型ループレコーダーも考慮される。これらにより心室不整脈が原因と



実線矢印および枠線はクラスIIa以上の適応、破線矢印および枠線はクラスIIb適応あるいはクラス分類がなされていない病態の存在を示す。ラミンA/C変異陽性例ではこのフローチャートに依らず、①非持続性心室頻拍、②左室駆出率<45%、③男性、④非ミスセンス変異のいずれかの危険因子を（とくに2つ以上）併せ持つ症例にはICD適応を慎重に検討する。

* 十分な心不全治療（90日以上）を行った後の左室駆出率および心不全症状でICD適応を検討する。90日未満の場合には着用型除細動器適応を検討する。

** 拡張型心筋症に失神を合併した症例では原因の如何にかかわらず予後不良である。非侵襲的検査による精査の結果原因不明の場合には心臓電気生理学的検査やICD植込みも検討する。

CRT/CRT-D：心室再同期療法、ICD：植込み型除細動器、PM：ペースメーカー、VF：心室細動、VT：心室頻拍、WCD：着用型除細動器

図 34 拡張型心筋症例における心臓突然死予防フローチャート

表 69 失神合併例に対する心臓電気生理学的検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
原因不明の失神を合併する症例や非持続性心室頻拍を伴う低心機能症例の突然死リスク評価目的の心臓電気生理学的検査	IIb	B	C1	IVa

判明すれば、心臓突然死二次予防でのICD植込み適応となる。虚血性心筋症例の突然死リスク評価における心臓電気生理学的検査の有用性は確立しているが、拡張型心筋症例における心臓電気生理学的検査の有用性については議論の分かれるところである^{520, 689-693}。失神の原因が明らかとならない場合や、低心機能（LVEF ≤ 35%）であるが心不全症状が軽度（NYHA I）な非持続性心室頻拍合併症例に補助的に行うことが考慮される（表69）。

原因不明の失神例において、ESCガイドラインに沿えばICD植込み適応となることから心臓電気生理学的検査は省略してもよいかもしれない。しかしながら、心原性以外の失神症例群におけるICDの有効性に関する検討は十分とはいえないのが現状である。本ガイドラインおよび不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）においては、LVEF ≤ 35%の症例についてはとくに突然死のリスクが高いためICD植込み適応をクラスIIaとした。LVEFが保た

れている原因不明の失神を合併した拡張型心筋症症例へのICD植込み適応は個々の症例について慎重に検討を行う。

d. 突然死予防を考慮すべき特殊な病態

また、特殊な病態として遺伝子検査陽性例がある。40歳未満の若年での刺激伝導異常や左室収縮不全、50歳未満での心臓突然死や拡張型心筋症の家族歴など、遺伝性が疑われる症例で遺伝子検査や遺伝カウンセリングが考慮される（保険未収載、第4章4.11 遺伝子検査の項参照）。ラミンA/CやNKX 2.5変異は、左室収縮能が低下する以前の無症候期から刺激生成・伝導の異常、心室性不整脈の発現、心臓突然死の高リスクであることが報告されている^{638,694-698}。こうした症例に対するICDや薬物による早期介入効果は未解決問題であり、その適応は慎重に考慮されるべきである。ESCあるいはAHA/ACC/HRSガイドラインでは、ラミンA/C変異があり、非持続性心室頻拍、LVEF < 45%、男性、非ミスセンス変異のいずれかのリスク因子（AHA/ACC/HRSではこのうち2つ）を有する症例に対するICD植込みはクラスIIa 適応とされている^{699,700}が、本ガイドラインでは上記の提言にとどめる。

5.3.2

拡張型心筋症に合併した心室不整脈への対応

a. 薬物療法（表70）

拡張型心筋症に合併した心室期外収縮、心室頻拍や心室細動のトリガーとなる期外収縮に対して薬物療法を行う

ことがある。ICD頻回作動（とくに24時間以内に3回以上の致死性心室不整脈をきたす状態をエレクトリカルストームと呼ぶ）をきたす心室不整脈に対しては、Kチャンネル遮断薬であるアミオダロンやニフェカランツの静注が即効性と高い再発予防効果があり推奨される^{701,702}。このような場合、薬物治療に加えて、低カリウムや低マグネシウム血症などの電解質補正を並行して行い⁷⁰³、強い精神的・肉体的ストレスから内因性カテコラミン分泌亢進が生じ発作頻回となる症例に対しては鎮痛・鎮静も行う。慢性期にはアミオダロンの経口薬に切り替えて治療を継続する⁷⁰⁴。他に、症候性心室不整脈に対しても経口アミオダロン使用が考慮される⁶⁷⁸。また、低心機能（LVEF ≤ 35%）でNYHA II, IIIの心不全症状を有する症例では、心室不整脈予防での使用が少なくとも有害ではないと考えられており、アミオダロン使用が考慮される⁷⁰⁰。一方で、低心機能症例の無症候性非持続性心室頻拍や心室期外収縮合併症例に対する経口抗不整脈薬治療は推奨されず、なかでもNaチャンネル遮断薬は拡張型心筋症症例には推奨されない。

b. カテーテルアブレーション、不整脈外科手術（表71）

詳細は不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）の該当項目を参照されたい。

薬物治療抵抗性で発作頻回である症例にカテーテルアブレーションや不整脈外科手術が試みられることがある。虚血性心筋症症例と比べて有効率が低く⁷⁰⁵、拡張型心筋症症例では心室壁深層や心外膜側に回路や起源が存在し、ア

表70 拡張型心筋症に合併した心室不整脈に対する薬物療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ICD 頻回作動に対する経口および静注アミオダロン、静注ニフェカランツの使用	I	B	B	IVa
不整脈の誘因除去（低K、低Mg、催不整脈作用薬剤、甲状腺機能異常、内因性カテコラミン分泌亢進）	I	A	B	IVa
心室不整脈によりICD 適切作動をきたした症例に対する、作動回避目的での経口アミオダロンの使用	IIa	C	B	IVa
LVEF ≤ 35%、NYHA II, III 症例の心室不整脈一次予防目的での経口アミオダロンの使用	IIa	C	B	IVa
症候性多発心室期外収縮、非持続性心室頻拍に対する経口アミオダロンの使用	IIa	B	B	IVa
上記条件を満たさない、無症候性非持続性心室頻拍、心室期外収縮に対する経口抗不整脈薬の使用	III	A	D	II
DCM に合併した心室不整脈に対する Na チャンネル遮断薬の使用	III	A	D	II

ブレーションによって取り除くことが不可能な不整脈基質が多いと解されている。しかしながら、脚間あるいは脚枝間リエントリーが機序として推定される場合には、心内膜側での通電が有効でありアブレーション治療が推奨される。また、エレクトリカルストームに至った症例に対して薬剤による抑制が困難であることも多く経験され、心室頻拍あるいはトリガーとなる期外収縮に対するカテーテル治療や不整脈外科手術が推奨される⁷⁰⁶⁾。さらに、左室収縮能低下に関与していると考えられる多発期外収縮や非持続性心室頻拍、症候性心室不整脈に対してカテーテルアブレーションが有効と考えられている⁷⁰⁷⁻⁷⁰⁹⁾。一方で、こうした治療により致死性心室不整脈を抑制しえたと考えられる症例でも、拡張型心筋症が進行性疾患であることから発作抑制は一時的なものと考え、原則としてICD植込みの適応となる。

5.4 血栓塞栓症

5.4.1 病態

拡張型心筋症に代表される左室駆出率が低下した心不全患者では、心機能低下に伴う血流速度低下、血小板・凝固線溶系異常、血管壁性状の変化により血栓形成されやすい環境ができると考えられる⁷¹⁰⁾。心腔内に形成された血栓は、左心系の場合は脳梗塞や全身性塞栓症を、右心

系の場合は肺塞栓や奇異性塞栓を引き起こしうる。血流低下に加え、身体機能低下や全身性浮腫を伴うことから静脈系血栓も形成しやすい。一般的に心不全症例における脳卒中の発症頻度は、年間1.2～1.8%と言われている⁷¹¹⁾。しかし、洞調律の左室駆出率低下症例での脳卒中の発症頻度は年間1%との報告がある⁷¹²⁾。

5.4.2 リスク因子

心房細動が血栓塞栓症のリスク因子であることは明らかだが³⁾、収縮機能障害^{712, 713)}や心エコー検査で確認される左室内血栓^{714, 715)}と血栓塞栓症との関連は報告により意見が分かれる。

5.4.3 治療

血栓塞栓症予防のために抗凝固療法、抗血小板療法を検討する際には、血栓塞栓症発症のリスクをふまえたうえで、治療によるメリットと出血性合併症のリスクのバランスをふまえて開始するかどうかを十分検討する必要がある。

a. 抗凝固療法

i. 心不全急性期の深部静脈血栓症の予防

長時間の床上安静を必要とする心不全急性期における、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症を予防する目的で低用量未分画ヘパリンを使用する。弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法の使用は静脈灌流増加による病態増悪が危惧さ

表 71 拡張型心筋症に合併した心室不整脈に対するカテーテルアブレーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
心室頻拍（脚、脚枝間リエントリー）に対するカテーテルアブレーション	I	C	A	V
薬剤抵抗性もしくは使用不能な場合における心室頻拍による頻回ICD作動（エレクトリカルストーム）に対する緊急カテーテルアブレーション	I	C	C1	IVb
有症状もしくは左室収縮機能低下に関与していると考えられる頻発性心室期外収縮（1日総心拍数の約10%以上）で薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合、あるいは薬物治療を希望しない場合のカテーテルアブレーション	I	B	B	II
心室期外収縮、非持続性心室頻拍が原因で心臓再同期治療のペースング率が低下して十分な効果が得られず、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合	IIa	B	B	IVa
頻発性心室期外収縮で薬物治療が有効または未使用でも、患者がカテーテルアブレーション治療を希望する場合	IIa	B	B	IVb
薬剤抵抗性無症候性持続性心室頻拍（脚、脚枝間リエントリー以外）に対するカテーテルアブレーション	IIa	B	B	IVa
右室流出路あるいは末梢プルキン線維起源の心室期外収縮を契機とする反復性多形心室頻拍あるいは心室細動において、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合	IIb	C	C1	V

れる場合があり、注意して使用する⁷¹⁶⁾。

ii. 心房細動を伴う心不全

抗凝固療法の適応である。急速に抗凝固作用を得たいときにヘパリンを用いて抗凝固療法を行う。心房細動患者を対象とする新規抗凝固薬とワルファリンの比較試験のメタ解析 (RELY, ARISOTLE, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI) では、心不全患者においても非心不全例と同様に脳卒中、全身性塞栓症、出血性合併症は新規抗凝固薬のほうが少ないと報告されている⁷¹⁷⁾。左室駆出率の低下した心不全について新規抗凝固薬の優位性を示すエビデンスは十分ではない。

iii. 血栓塞栓症の既往を伴う洞調律心不全

全身性塞栓や肺塞栓の既往を伴う症例にはワルファリンによる治療を行う。新規抗凝固薬療法については支持するエビデンスは十分ではない。

iv. 血栓塞栓症の既往を伴わない洞調律心不全

洞調律で血栓塞栓症の既往がない症例に対する抗凝固薬が有効とするエビデンスはない。急性心腔内血栓を有する症例では塞栓症予防にはワルファリンを使用すべきである。

洞調律の心不全患者における抗凝固療法による血栓塞栓症予防効果をみた無作為試験では、対照群に対してワルファリン投与群の臨床的有用性は証明されなかった⁷¹⁸⁻⁷²¹⁾。HELAS試験は拡張型心筋症 (左室駆出率<35%) 症例に限定して検討しているが、約2年間の観察期間においてワルファリンによる血栓塞栓症予防効果はなかった⁷²⁰⁾。WARCEF試験は、収縮能の低下した心不全 (左室駆出率<35%) 症例で、ワルファリンはアスピリンに比して虚血性脳卒中が予防される一方で、大出血は有意に増加しており、主要評価項目である死亡、虚血性脳卒中、脳出血の複合エンドポイントでは有意差は認めなかった⁷²¹⁾。なお、新規抗凝固薬の有効性検証として、左室駆出率が低下し冠動脈疾患を有する心不全患者を対象としたランダム化比較試験 COMMANDER HF 試験が行われたが、有効性は示せなかった⁷²²⁾。

b. 抗血小板薬

これまでの臨床研究では血栓塞栓症予防目的で有効性を証明されたものはない⁷¹⁸⁻⁷²⁰⁾。冠動脈疾患を伴う場合は、冠動脈疾患に対する治療に準じて抗血小板治療を行う。

6.

日常管理

6.1

日常生活

6.1.1

運動

肥大型心筋症患者では、症状や左室流出路圧較差の有無にかかわらず、一部の軽いスポーツ (ビリヤード、ボーリング、ゴルフなど) を除き、競技スポーツは禁止する^{422,723)}。とくに肥大型心筋症患者のうち、失神や突然死のリスクの高い患者では注意を要する⁴²²⁾。症状がなく、突然死のリスクが認められない場合は、健康的な生活を維持するための適度な運動を行うことが望ましい⁷⁾。慢性心不全症状を呈する患者では、心肺運動負荷試験の結果に基づいた、安全で効果的な運動を行うことが推奨される¹¹⁾。詳細については第4章6.2 運動の項を参照されたい。

6.1.2

食事と飲水

適切な体格指数 (Body Mass Index) を維持できるよう、バランスの取れた食事を心がけるように指導する⁷²⁴⁾。症状の程度、心不全罹患歴の有無にかかわらず、塩分の過剰摂取を避ける¹¹⁾。とくに、冠危険因子を有する患者の場合、塩分摂取量のみならず、冠危険因子是正のための食生活の見直しが必要である。また、前負荷の減少、収縮性の増強による脱水にも注意する⁷²⁴⁾。

6.1.3

アルコール

肥大型心筋症患者において、少量のエタノール (40%エタノール50mL) の摂取により、収縮期血圧の低下、収縮期僧帽弁前方運動 (SAM) の増強、左室流出路圧較差の上昇が認められるため⁷²⁵⁾、肥大型心筋症患者のアルコール摂取は好ましくない。とくに、左室流出路狭窄を有する患者には、過剰なアルコール摂取は避け、脱水に注意することを指導する⁷⁾。

6.1.4

喫煙

喫煙の肥大型心筋症および拡張型心筋症への影響についても明らかなエビデンスはないが、肥大型心筋症で喫煙が冠スパズムの引き金になることが報告されている⁸¹⁾。喫煙者に対しては、禁煙治療を進める。具体的な禁煙支援方法については、「禁煙ガイドライン (2010年改訂版)」を参

照されたい⁷²⁶⁾。

6.1.5 性生活

運動強度としての性行為は、絶頂前期では2～3Mets、絶頂期では3～4Metsとされ、心拍数、血圧とも上昇するため¹¹⁾、性行為に伴う症状出現や突然死のリスクについて患者およびパートナーに十分に説明をする必要がある。とくに、閉塞性肥大型心筋症の患者では、十分な薬物治療のうえ、安定した状態であることが前提となる^{727, 728)}。

6.1.6 妊娠・出産

多くの女性患者が、肥大型心筋症と診断されたときに抑うつ、不安症状を伴い、自責の念を感じるとの報告があるため⁷⁾、肥大型心筋症の診断後、妊娠可能な年齢にある女性患者とパートナーには、妊娠、出産に対するカウンセリングを受けることが望ましい。ほとんどの肥大型心筋症の低リスクの女性患者は安全に妊娠・出産が可能である^{306, 454, 456)}。しかし、血行動態の変化に伴うリスク評価が必須となる。妊娠に伴い、左室流出路圧格差やMRは増大し、心不全症状の新たな出現や増悪を伴う^{729, 730)}。具体的な妊娠に関する管理については、第4章6.3妊娠・出産の項を参照されたい。

6.1.7 感染予防

患者および家族に対する感染予防の指導が重要である。インフルエンザワクチンの接種、肺炎球菌ワクチンの接種を推奨する。とくに、閉塞性肥大型心筋症では、感染性心内膜炎の罹患率が高いことが報告されており^{393, 731)}、感染予防に対する十分な指導が必要である。

6.1.8 就労

肥大型心筋症および拡張型心筋症患者のほとんどが通常の仕事を継続することが可能である。診断による社会的また経済的影響を考慮し、就業を継続できるよう、カウンセリングおよび適切な社会的支援を受けることができるように配慮する。しかし、疾患の進行に伴い運動耐容能の低下を呈する場合は、激しい活動を伴う重労働では、専門医と協議する必要がある。さらに、パイロットや緊急サービスなどのいくつかの特殊な職業は、厳しい適格基準を要するため、詳細については、「心疾患患者の学校、職域、スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン(2008年改訂版)」を参照されたい⁶⁰⁰⁾。

6.1.9 余暇と旅行

無症候性または軽度症候性の肥大型心筋症および拡張

型心筋症患者では、安全に航空機旅行が可能とされている。しかし、長時間の航空機旅行や、高地あるいは高温多湿な地域への旅行では注意を要する。具体的な管理については、「急性・慢性心不全の診療ガイドライン(2017年改訂版)」を参照されたい¹¹⁾。

6.1.10 心理的支援

循環器疾患患者全般において、抑うつや不安は頻度の高い精神症状であり、生命予後悪化との関連が報告されている¹¹⁾。とくに、肥大型心筋症および拡張型心筋症患者は、その診断時より、不安、抑うつ症状を呈し、遺伝のリスクに対する自責の念を抱えると言われている⁷⁾。診断名を告知する際には、患者とその家族の社会的背景を踏まえ、たうえで、どのように診断名を告げるか、多職種を含めて協議することが望ましい。また、生涯にわたる疾病管理の負担と突然死への不安を考慮し、定期的な精神面のスクリーニングを行い、必要に応じてカウンセリングを受けることができるよう支援する。

6.2 運動

慢性心不全の運動療法に関する報告は数多くあるが、これらの報告の対象疾患の多くは虚血性心筋症の症例数や割合を示しているのみである。Belardinelliの報告⁷³²⁾には、虚血性心筋症と拡張型心筋症の症例数が示されているが、虚血性心筋症が全体の症例の80%以上を占めている。また、心不全の運動療法に関するメタ解析のExTraMATCH研究⁷³³⁾では、801人の対象を虚血性・非虚血性に分けており、非虚血性の内訳の詳細はない。さらに、多施設参加無作為割付けのHF-ACTION研究⁷³⁴⁾でも、虚血性心不全の割合のみを記している。このように、運動療法に関しては拡張型心筋症に限った検討をすることは困難であり、また日常臨床においてHFrEF患者の原因疾患別の運動療法に差異はないため、以下に示すことは、拡張型心筋症を含めるHFrEFを中心とする慢性心不全を対象にしたものであるとらえていただきたい。すでに日本循環器学会から急性・慢性心不全の診療ガイドライン(2017年改訂版)¹¹⁾が公表されており、これを踏襲する形で示す。

6.2.1 運動療法の効果⁶⁰¹⁾(表72)

慢性心不全に対する有酸素運動を主体とした運動トレーニングは非特異的な介入であり、いくつかの全身または局所にわたる効果が考えられている⁷³⁵⁾。すなわち(1)血管内皮機能、(2)心血行動態、(3)神経体液性因子、(4)呼吸器系、(5)骨格筋代謝・機能である。

表 72 拡張型心筋症における運動療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
左室収縮機能低下例に対し、自覚症状の改善と運動耐容能改善を目的として、薬物療法と併用して実施する	I	A
左室収縮機能低下例に対し、QOLの改善および心事故減少、生命予後改善を目的として実施する	IIa	B
デコンディショニングの進んだ患者や身体機能の低下した患者については、レジスタンストレーニングによる筋力ならびに筋持久力改善により日常生活活動やQOLが向上する	IIa	C

慢性心不全患者801人を対象に行われたExTraMATCHメタ解析⁷³³⁾では、全死亡が35% (オッズ比0.65:95%CI 0.46-0.92, $P=0.015$)、入院が28% (オッズ比0.72:95%CI 0.56-0.93, $P=0.018$)と有意な減少が認められた。この好ましい結果から、さらにHF-ACTIONという多施設参加前向き無作為化比較対照試験が実施された⁷³⁴⁾。この試験は、2年間のフォローでプライマリーエンドポイントを全死亡と入院に設定し、心不全の運動療法の安全性と効果を検証している。慢性心不全患者2,331人を薬物による通常治療に加えた120分の持久的運動療法群と通常治療群に無作為に振り分けられた。その結果、運動トレーニングは安全に実施されたが、死亡と入院に関して有意差を得るに至らず、主要背景因子を調整後に有意差がみられた。運動トレーニングを通常の薬物療法に加えて実施することにより、有害事象を伴うことなく運動耐容能やQOLや予後の改善が得られた。さらに、Cochraneのメタ解析では、心不全の運動療法は総死亡の減少効果は有意ではないが、あらゆる入院と心不全入院を有意に減少させることが示された⁷³⁶⁾。

6.2.2 運動療法の進め方

運動療法の対象となるのは安定した状態の慢性心不全患者であるので、禁忌疾患を除いておくことが重要である(表73)⁶⁰¹⁾。ここで注目すべきことは、左室駆出率に関して適応基準の最低値は示されていないことである。そして運動負荷試験(できれば心肺運動負荷試験)を行い、その結果をもとに運動処方を行うことが望まれる。とくに高齢者や左室機能の著明低下例、危険な不整脈や虚血出現の可能性のある例などは監視下で行われる。運動強度としては低～中強度(Peak $\dot{V}O_2$ の40～60%)でも運動療法効果が得られる⁶⁰¹⁾。ATはPeak $\dot{V}O_2$ の40～60%に相当し、その生理学的特徴から理論的に心不全の運動強度として安全であり適切とされる⁶⁰¹⁾。導入期は個々の患者の原疾患や重症度、合併症に注意しながらきめ細かい運動処方を作

成し、安定期には、1回20～60分、週3～5回を目標とする。また週に2～3回程度の低強度レジスタンストレーニングも推奨されている(表74)⁶⁰¹⁾。

座位で行う軽い柔軟体操は、しばしば体の弱った患者にとって良好な運動様式である。ウォームアップとクーリングダウンを十分とることが勧められる。

6.2.3 疾病管理プログラム

心臓リハビリテーションは疾病管理プログラムを含む包括的治療・ケアであり、すべての心不全患者が対象となり、患者の病状回復・増悪予防・心理的改善・社会復帰などを旨とするものである。疾病管理プログラムの多くは、患者家族への教育・相談やセルフケア支援、内服薬や食事・水分の管理、日常生活上の指導を含み、看護師が中心となって、外来支援や電話サポート、訪問看護・訪問リハビリなどが提供されている。このようなプログラムが心不全増悪を抑制し予後を改善することが確認され⁷³⁷⁾、外来心臓リハビリテーションを心不全管理プログラムのなかに加え有効性を示した報告がある^{738, 739)}。

6.3 妊娠・出産

6.3.1 妊娠・出産における循環動態変化

妊娠・出産時に、循環動態はダイナミックに変化する(第3章6.3妊娠・出産の項参照)。

拡張型心筋症合併妊娠においては、妊娠による循環血漿量や心拍数の増加、凝固能亢進により、さらなる心機能低下、心不全、心室性不整脈、血栓塞栓症などの合併リスクが増加する。

6.3.2 妊娠・出産リスク

妊娠前無症状で無投薬の、軽度心機能低下を認めるのみの拡張型心筋症では、妊娠経過が良好であることが多

表 73 心不全の運動療法の禁忌

I. 絶対的禁忌	1) 過去3日以内の心不全の自覚症状（呼吸困難、易疲労性など）の増悪 2) 不安定狭心症または閾値の低い（平地ゆっくり歩行 [2METs] で誘発される）心筋虚血 3) 手術適応のある重症弁膜症、とくに大動脈弁狭窄症 4) 重症の左室流出路狭窄（閉塞性肥大型心筋症） 5) 未治療の運動誘発性重症不整脈（心室細動、持続性心室頻拍） 6) 活動性の心筋炎・心膜炎 7) 急性全身性疾患または発熱 8) 運動療法が禁忌となるその他の疾患（中等症以上の大動脈瘤、重症高血圧、血栓性静脈炎、2週間以内の塞栓症、重篤な他臓器疾患など）
II. 相対的禁忌	1) NYHA心機能分類Ⅳ度または血行動態不安定な心不全 2) 最近1週間以内の体重2kg以上の増加 3) 運動により収縮期血圧が低下 4) 中等症の左室流出路狭窄 5) 運動誘発性の中等症不整脈（非持続性心室頻拍、頻脈性心房細動など） 6) 高度房室ブロック、運動誘発性Mobitz II型房室ブロック 7) 運動による自覚症状の出現・悪化（疲労、めまい、発汗多量、呼吸困難など）
III. 禁忌でないもの	1) 高齢者 2) 左室駆出率低下 3) 補助人工心臓（LVAS）装着 4) 心臓植込み型デバイス（ICD、CRT-Dなど）装着

（心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2012年改訂版）, 2012⁶⁰¹）より改変）

脚注: 改変点

- ①絶対的禁忌 1) 過去1週間以内における⇒過去3日以内における
- ②絶対的禁忌 6) 活動性の心筋炎⇒活動性の心筋炎・心膜炎
- ③相対的禁忌 1) NYHA Ⅳ度または静注強心薬投与中の心不全⇒NYHA Ⅳ度または血行動態不安定な心不全
- ④相対的禁忌 2)・・・2kg以上増加した心不全⇒2kg以上の増加
- ⑤相対的禁忌 3)・・・収縮期血圧が低下する例⇒収縮期血圧が低下
- ⑥相対的禁忌 6) 高度房室ブロック⇒高度房室ブロック、運動誘発性Mobitz II型房室ブロック
- ⑦相対的禁忌 7) 運動による自覚症状の悪化・・・⇒運動による自覚症状の出現・悪化
- ⑧禁忌とならないもの 3) 補助人工心臓（LVAS）装着中の心不全⇒補助人工心臓（LVAD）装着
- ⑨禁忌とならないもの 4) 植込み型除細動器（ICD）装着例⇒心臓植込み型デバイス（ICD、CRT-Dなど）装着

い。しかし、一般に予後不良な疾患であり、軽症例でも慎重な経過観察が必要である。妊娠・出産の経過中に急激な心機能低下が起こりうるリスクについて、妊娠前から十分な説明を行う⁴⁶²。

合併妊娠のコホート研究は少ないが、母体心血管合併症の発生率はおおよそ10～40%であり、危険因子としてLVEF<45%、NYHA分類Ⅲ～Ⅳ度、妊娠前の心血管イベントの既往が報告されている^{740, 741}。拡張型心筋症を含む心疾患合併妊娠の検討では、LVEF<40%が心血管合併症の予測因子の1つである⁴⁵⁹。心不全合併症の好発時期は妊娠後半から産後2ヵ月（中央値、妊娠35週）であり⁴⁵²、不整脈や脳卒中は、妊娠期間を通して発症する⁷⁴⁰。

日本循環器学会のガイドラインでは、心不全（NYHA分類Ⅲ～Ⅳ度、左室駆出率<35～40%）を、妊娠の際に嚴重な注意を要する、あるいは、妊娠を避けることが強く望まれる心疾患と規定している⁴⁶⁰。循環器疾患合併妊娠のリスク分類として汎用されるmodified WHO分類では、LVEF<30%、NYHA分類Ⅲ～Ⅳ度の症例はclass IV

（pregnancy contraindicated）である。また、妊娠経過中にLVEF<20%となった場合は、母体死亡リスクが非常に高いため妊娠を終了すべきである⁴⁶²。薬剤性心筋症や虚血性心筋症など、臨床的に拡張型心筋症に類似した心筋症についても、同様の基準と考える。

6.3.3

妊娠・出産管理

ハイリスク症例では、頻回の心エコー検査による心機能や肺高血圧の評価が必要である。

妊娠中のACE阻害薬やARBの内服により、胎児の腎障害や羊水過少が報告されており、妊娠中の使用は禁忌とされている。同薬剤の内服治療中に妊娠の希望がある場合は、妊娠前に中止し、心不全の悪化がないかを確認しておくほうが好ましい。慢性心不全に対する利尿薬の使用では、過度の利尿による子宮循環低下、羊水過少や胎児利尿による脱水や電解質バランスの異常に注意する。アルドステロン拮抗薬は、通常の投与量では安全であると考えられている。β遮断薬は、子宮内胎児発育遅延や新生児低血糖を惹起

表 74 心不全の運動療法における運動処方

運動の種類	<ul style="list-style-type: none"> 歩行（初期は屋内監視下）、サイクルエルゴメータ、軽いエアロビクス体操、低強度レジスタンス運動（筋力低下を認める場合） ジョギング、水泳、激しいエアロビクスダンスは推奨されない
運動強度	<p>【開始初期】</p> <ul style="list-style-type: none"> 屋内歩行 50～80 m/分×5～10分間、またはサイクルエルゴメータ 10～20W×5～10分間 自覚症状や身体所見を目安に、1ヵ月程度をかけて時間と運動強度を漸増する <p>【安定期到達目標】</p> <ul style="list-style-type: none"> 最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) の40～60%、または嫌気性代謝閾値 (AT) の心拍数 心拍予備能 (最大心拍数－安静時心拍数) の30～50%、または最大心拍数の50～70% 自覚的運動強度 (RPE, ボルグスコア) : 11 (楽である)～13 (ややつらい) のレベル
運動時間	<ul style="list-style-type: none"> 1回5～10分×1日2回程度から、1日30～60分まで徐々に増加
頻度	<ul style="list-style-type: none"> 週3～5回 (重症例では週3回、安定していれば週5回程度まで増加可) 週2～3回程度の低強度レジスタンス運動の併用可
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> 開始初期1ヵ月間はとくに低強度とし、心不全の増悪に注意する 原則として初期は監視型、安定期では監視型と非監視型 (在宅運動療法) の併用 経過中は、常に自覚症状、身体所見、体重、血中BNPまたはNT-proBNPの変化に注意

(心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版). 2012⁶⁰⁾より改変)

脚注:改変点

- ①運動の種類 自転車エルゴメータ⇒サイクルエルゴメータ
- ②運動の種類 低強度レジスタンス運動⇒低強度レジスタンス運動 (筋力低下を認める場合)
- ③運動の種類 心不全患者にはジョギング、水泳・・・⇒ジョギング、水泳・・・
- ④運動強度【開始初期】 自転車エルゴメータ10～20W×5～10分間程度から開始する⇒サイクルエルゴメータ10～20W×5～10分間
- ⑤運動強度【開始初期】 ……1ヵ月程度をかけて時間と強度を徐々に増量する⇒……1ヵ月程度をかけて時間と強度を漸増する
- ⑥運動強度【開始初期】 簡便法として……⇒この文は削除
- ⑦運動強度【安定期到達目標】 ……の40～60%のレベルまたは嫌気性代謝閾値 (AT) レベルのHR⇒40～60%、または嫌気性代謝閾値 (AT) の心拍数
- ⑧運動強度【安定期到達目標】 心拍予備能 (HR reserve) の30～50%、または最大HRの50～70%⇒心拍予備能 (最大心拍数－安静時心拍数) の30～50%、または最大心拍数の50～70%
- ⑨運動強度【安定期到達目標】 Karvonenの式……⇒この文は削除
- ⑩運動強度【安定期到達目標】 Borg指数11～13 (自覚的運動強度 [楽である～ややつらい] のレベル)⇒自覚的運動強度 (RPE, ボルグスコア) : 11 (楽である)～13 (ややつらい) のレベル
- ⑪運動持続時間⇒運動時間
- ⑫運動時間 1回5～10分×1日2回程度……⇒1回5～10分×1日2回程度から、1日30～60分まで徐々に増加
- ⑬頻度 週3～5回……⇒週3～5回 (重症例では週3回、安定していれば週5回程度まで増加可)
- ⑭頻度 週2～3回程度、低強度レジスタンス……⇒週2～3回程度の低強度レジスタンス運動の併用可
- ⑮注意事項 開始初期1ヵ月間は特に低強度とし⇒開始初期1ヵ月間はとくに低強度とし
- ⑯注意事項 原則として開始初期は……⇒原則として初期は監視型、安定期では監視型と非監視型 (在宅運動療法) の併用
- ⑰注意事項 ……自覚症状、体重、血中BNPの変化に留意する⇒……自覚症状、身体所見、体重、血中BNPまたはNT-proBNPの変化に注意

するため、慎重な経過観察が必要となるが、催奇形性はなく、母体有益投与である。また、心不全の急性増悪に対する、利尿薬、hANP (ヒト心房ナトリウムペプチド製剤)、カテコラミンの使用は妊娠中も可能である。

コントロール不良の心不全症例では、帝王切開による分娩を考慮する。低心機能例では、心負荷軽減のため、硬膜外麻酔併用下の経膈分娩が推奨されるが、施設ごとに最も安全と思われる方法を選択すべきである。

付表 心筋症診療ガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示（2016年1月1日～2018年12月31日）

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項	所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許・特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株			特許
班長： 筒井 裕之				MSD アステラス製薬 ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズスクイブ 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業	日本臨牀社 メディカルレビュー社	IQVIA サービシーズジャパン アクテリオンファーマシューティカルズジャパン 第一三共 田辺三菱製薬 日本たばこ産業 日本ベーリンガーインゲルハイム	MSD アステラス製薬 ノバルティスファーマ 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 武田薬品工業							
班長： 北岡 裕章				バイエル薬品 第一三共 田辺三菱製薬			アステラス製薬 バイエル薬品 第一三共							
班員： 磯部 光章				中外製薬 第一三共 大塚製薬			帝人ファーマ 第一三共 田辺三菱 小野薬品 大塚製薬							
班員： 小野 稔				サンメディカル技術研究所 ニプロ		河野製作所	アステラス製薬 エドワーズライフサイエンス エーザイ サンメディカル技術研究所 セント・ジュード・メディカル テルモ						河野製作所	
班員： 絹川 弘一郎				アストラゼネカ ニプロ ベーリンガーインゲルハイム 小野薬品 大塚製薬 第一三共 田辺三菱	大塚製薬	セコム医療システム	大塚製薬 小野薬品 アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン							
班員： 木原 康樹				アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 帝人在宅医療 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		帝人ファーマ EPクルーズ	MSD アステラス製薬 サノフィ バイオトロニック ジャパン ファイザー ボストン・サイエンティフィック ジャパン 医療法人あかね会 国家公務員共済組合連合会呉共済病院 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業 妹尾病院							
班員： 久保 亨				大日本住友製薬										

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 小室 一成				MSD アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン アステラス・アムジェン・バイオファーマ アステラス製薬 アストラゼネカ トーアエイヨー バイエル薬品 塩野義製薬 小野薬品工業 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン 小野薬品工業 第一三共 明治	アステラス製薬 エドワーズライフサイエンス テルモ トーアエイヨー ニプロ バイエル薬品 興和創薬 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 武田薬品工業								
班員： 坂田 泰史				アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン 大塚製薬 小野薬品工業 興和創薬 第一三共 プリストル・マイヤーズ スクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 田辺三菱製薬 セント・ジュード・メディカル ノバルティスファーマ バイオトロニック ジャパン ポストン・サイエンティフィック ジャパン									ロシュ・ダイアグノスティックス アステラス製薬 富士フィルム RIファーマ エドワーズライフサイエンス 大塚製薬 ジョンソン・エンド・ジョンソン 塩野義製薬 JIMRO アボットバスキュラー ジャパン	アステラス製薬 アボットバスキュラー ジャパン エーザイ エドワーズライフサイエンス 大塚製薬 ジョンソン・エンド・ジョンソン 第一三共 大日本住友製薬 武田薬品工業 バイオトロニック ジャパン セント・ジュード・メディカル 田辺三菱製薬 帝人ファーマ 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 ポストン・サイエンティフィック ジャパン リスター商事 日本メドトロニック	
班員： 澤 芳樹			テルモ			テルモ(産学共同研究) テルモ(治験) ニプロ	テルモ ニプロ								
班員： 清水 渉				バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ 小野薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		アステラス製薬 エーザイ セント・ジュード・メディカル ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ 小野薬品									

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 清水 渉 (続き)							大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム								
班員： 近森 大志郎				田辺三菱製薬		小野薬品工業 日本メドトロ ニック	MSD バイエル薬品 大日本住友製薬 第一三共 田辺三菱製薬 富士フィルム RI ファーマ 武田薬品工業	セント・ ジュード・ メディカル							
班員： 寺岡 邦彦	イカ ロス 出版									イカ ロス 出版					
班員： 萩原 誠久				バイエル薬品 プリストル・マイ ヤーズ スクイブ 日本ベーリンガー インゲルハイム			A E G E R I O N P H A R M A C E U T I - C A L S アステラス製薬 バイエル薬品 ファイザー 大塚製薬 第一三共 東レ 日本ベーリンガー インゲルハイム 武田薬品工業								
班員： 福田 恵一				グラクソ・スミス クライン アクテリオンファ マシューティカルズ ジャパン バイエル薬品 ファイザー 持田製薬	バイエ ル薬品	バイエル薬品		アクテリ オンファ マシュー ティカル ズジャ パン 日本新薬							
班員： 前川 裕一郎				プリストル・マイ ヤーズ スクイブ 第一三共			アボットバスキ ュラー ジャパン セント・ジュード・ メディカル テルモ ポストン・サイ エンティ フィック ジャパン 武田薬品工業								
班員： 牧田 茂				大塚製薬											
班員： 松居 喜郎							アボット ジャパン エドワ ーズラ イフ サイ エンス サノ フィ セント ・ジ ュー ド・ メ ディ カル 泉工 医科 工業 日本 ライ フ ライ ン								
班員： 吉村 道博				アストラゼネカ ファイザー 興和創薬 持田製薬 大正富山医薬品 第一三共 田辺三菱製薬 富士薬品			アステラス製薬 塩野義製薬 帝人ファ ーマ 田辺三 菱製薬								

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
班員： 渡辺 昌文				バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガー インゲルハイム			アステラス製薬 バイエル薬品 小野薬品工業 中外製薬 日本メドトロニック									
協力員： 石田 洋子									カルビー							
協力員： 今村 輝彦	帝人															
協力員： 川井 真				第一三共			第一三共							帝人ファーマ 塩野義製薬		
協力員： 河野 隆志								MSD 中外製薬 日本ベーリン ガーイン ゲルハイム 塩野義製薬 トーアエイ ヨー				バイエル薬 品	アステラス製 薬 ファイザー プリストル・ マイヤーズ スクイブ 大塚製薬 田辺三菱製薬 武田薬品工業			
協力員： 志賀 剛				トーアエイヨー バイエル薬品 プリストル・マイ ヤーズ スクイブ 第一三共 日本ベーリンガー インゲルハイム		バイエル薬品 小野薬品工業 第一三共	エーザイ									
協力員： 高野 仁司				武田薬品工業										セント・ジュー ド・メディカル 第一三共 日本ベーリン ガーインゲル ハイム		
協力員： 彦惣 俊吾						ロシュ・ダ イアグノス ティックス 富士フィルム RI ファーマ		アクテリオン ファーマ シューティ カルズジャ パン				ロシュ・ダ イアグノス ティックス レグイミュ ン	アステラス製 薬 アボットバス キュラー ジャパン ジョンソン・ エンド・ジョ ンソン セント・ジュー ド・メディカル バイエル薬品 バイオトロ ニックジャパ ン ポストン・サ イエンティ フィックジャ パン 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリン ガーインゲル ハイム 日本メドトロ ニック 富士フィルム RI ファーマ 武田薬品工業			

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
協力員： 肥田 敏				日本メジフィジックス 富士フィルム RI ファーマ											
協力員： 山本 哲平														アステラス製薬 セント・ジュード・メディカル 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	
協力員： 湯浅 慎介						第一三共							バイエル薬品	アステラス製薬 ファイザー ブリストル・マイヤーズ スクイブ 大塚製薬 田辺三菱製薬 武田薬品工業	
協力員： 渡邊 哲							第一三共							ファイザー アステラス製薬	
外部評価委員： 赤坂 隆史				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボットバスキュラー ジャパン セント・ジュード・メディカル 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		第一三共 Infraredx	アシストジャパン アステラス製薬 セント・ジュード・メディカル ノバルティスファーマ ハートフロージャパン バイエル薬品 ファイザー 第一三共	アボットバスキュラー ジャパン テルモ グッドマン セント・ジュード・メディカル ボストン・サイエンティフィック ジャパン							
外部評価委員： 北風 政史				アストラゼネカ ノバルティスファーマ ファイザー 小野薬品工業 田辺三菱製薬 武田薬品工業		アストラゼネカ ベーリンガーインゲルハイム クレハ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業	武田薬品工業								
外部評価委員： 木村 剛				アボットバスキュラー ジャパン サノフィ ブリストル・マイヤーズ スクイブ 興和創薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		EP クルーズ IQVIA サービシーズ ジャパン 大塚製薬 イービーエス	アステラス製薬 ボストン・サイエンティフィック ジャパン エムアイディ 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業								
外部評価委員： 小菅 雅美				第一三共											
外部評価委員： 高山 守正				第一三共											

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許・使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
外部評価委員： 土居 義典				ファイザー 大日本住友製薬 第一三共										

* 法人表記は省略

* 以下の構成員については特に申告事項なし

班 員：井手 友美
 班 員：植田 初江
 班 員：加藤 誠也
 班 員：神谷 千津子
 班 員：絹川 真太郎
 班 員：小垣 滋豊
 班 員：肥後 太基
 班 員：藤野 陽
 班 員：眞茅 みゆき
 班 員：松島 将士
 協力員：北川 知郎
 協力員：栗栖 智
 協力員：武井 康悦
 協力員：永田 庸二
 協力員：中村 牧子
 協力員：福島 新
 協力員：森田 啓行
 外部評価委員：友池 仁暢

文献

- Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, et al. Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J* 1961; 1: 69-79. PMID: [13707066](#)
- Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-673. PMID: [7459150](#)
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842. PMID: [8598070](#)
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816. PMID: [16567565](#)
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-276. PMID: [17916581](#)
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212-e260. PMID: [22075469](#)
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-2779. PMID: [25173338](#)
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業特発性心筋症調査研究班：北島顕，友池仁暢編。心筋症：診断の手引きとその解説。かりん舎 2005。
- 日本循環器学会。循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）：肥大型心筋症の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_doi_h.pdf
- 日本循環器学会。循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009-2010年度合同研究班報告）：拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン 2011。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf
- 日本循環器学会。日本心不全学会。急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
- Minds 診療ガイドライン選定部会監修。福井次夫，吉田雅博，山口直人編集。Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007。医学書院 2007: 15-16。
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2046-2072. PMID: [24263073](#)
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 655-668. PMID: [30110588](#)
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017; 121: 749-770. PMID: [28912181](#)
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416-427. PMID: [29530533](#)
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007-1016. PMID: [30145929](#)
- Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-2239. PMID: [17088454](#)
- Shah JS, Esteban MT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94: 1288-1294. PMID: [18032461](#)
- Rowin EJ, Maron BJ, Olivetto I, et al. Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1374-1386. PMID: [29122139](#)
- Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1399-1409. PMID: [27012399](#)
- Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, et al. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 353-363. PMID: [29655822](#)
- Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 364-375. PMID: [29655825](#)
- Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2346-2355. PMID: [21636036](#)
- Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 1541-1549. PMID: [18809796](#)
- Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Parcharidou D, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013; 77: 2366-2374. PMID: [23728066](#)
- Sakamoto T, Tei C, Murayama M, et al. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical cardiomyopathy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasono-cardiographic study. *Jpn Heart J* 1976; 17: 611-629. PMID: [136532](#)
- Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 401-412. PMID: [573056](#)
- Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Clinical profiles of hypertrophic cardiomyopathy with apical phenotype--comparison of pure-apical form and distal-dominant form. *Circ J* 2009; 73: 2330-2336. PMID: [19838003](#)
- Jan MF, Todaro MC, Oretto L, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Present status. *Int J Cardiol* 2016; 222: 745-759. PMID: [27521551](#)
- Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, et al. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1183-1186. PMID: [14609593](#)
- Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, et al. Three autopsy cases of progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985; 109: 545-553. PMID: [3156475](#)
- Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-225. PMID: [16831987](#)
- Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010; 31: 2111-2123. PMID: [20513729](#)
- Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 920-925. PMID: [15958362](#)
- Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 535-546. PMID: [22811549](#)
- Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013; 7: 505-516. PMID: [23905887](#)
- Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest* 2010; 120: 3520-3529. PMID: [20811150](#)
- Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2871-2886. PMID: [28007147](#)
- Kaufman BD, Auerbach S, Reddy S, et al. RAAS gene polymorphisms influence progression of pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Genet* 2007; 122: 515-523. PMID: [17851694](#)
- Olivetto I, Girolami F, Sciarra R, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 839-848. PMID: [21835320](#)

42. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1444-1453. PMID: [20359594](#)
43. Fujita T, Fujino N, Anan R, et al. Sarcomere gene mutations are associated with increased cardiovascular events in left ventricular hypertrophy: results from multicenter registration in Japan. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 459-466. PMID: [24621997](#)
44. Elliott P, Baker R, Pasquale F, et al. ACES study group. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011; 97: 1957-1960. PMID: [21890869](#)
45. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-293. PMID: [7596372](#)
46. Kubo T, Ochi Y, Baba Y, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2017; 69: 302-307. PMID: [27554049](#)
47. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, et al. Familial Hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1216-1220. PMID: [7657794](#)
48. Gollub MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1823-1831. PMID: [11407343](#)
49. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002; 109: 357-362. PMID: [11827995](#)
50. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362-372. PMID: [15673802](#)
51. Cheng Z, Cui Q, Tian Z, et al. Danon disease as a cause of concentric left ventricular hypertrophy in patients who underwent endomyocardial biopsy. *Eur Heart J* 2012; 33: 649-656. PMID: [22108829](#)
52. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100: 736-741. PMID: [17697839](#)
53. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 13. PMID: [18505544](#)
54. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 111: 115-129. PMID: [12210337](#)
55. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112: 2047-2060. PMID: [16186440](#)
56. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017; 135: 1357-1377. PMID: [28373528](#)
57. Izumiya Y, Takashio S, Oda S, et al. Recent advances in diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *J Cardiol* 2018; 71: 135-143. PMID: [29113705](#)
58. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636-2648. PMID: [23824828](#)
59. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1319-1325. PMID: [17158827](#)
60. Huddle KR, Kalliatakis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest* 1996; 109: 1394-1397. PMID: [8625697](#)
61. Hradec J, Marek J, Petrásek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa* 1988; 30: 186-199. PMID: [3168477](#)
62. Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA, et al. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 1240-1245. PMID: [8289610](#)
63. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 1448-1458. PMID: [23211230](#)
64. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987; 59: 183-184. PMID: [3812242](#)
65. Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002; 87: 126-130. PMID: [11796547](#)
66. Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66: 323-336. PMID: [11954944](#)
67. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785-789. PMID: [7641357](#)
68. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, et al. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1590-1595. PMID: [10334429](#)
69. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1510-1514. PMID: [15194022](#)
70. Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004; 116: 14-18. PMID: [14706660](#)
71. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006; 36: 225-227. PMID: [17034699](#)
72. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 376-378. PMID: [29724362](#)
73. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1249-1254. PMID: [25814232](#)
74. 河合忠一. 特発性心筋症の予後調査. 厚生省特発性心筋症調査研究班昭和57年度報告集 1983: 63-66.
75. Hardarson T, De la Calzada CS, Curiel R, et al. Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1973; 302: 1462-1467. PMID: [4129311](#)
76. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971-975. PMID: [6541894](#)
77. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 480-487. PMID: [16053962](#)
78. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650-655. PMID: [10029128](#)
79. Rowin EJ, Maron MS, Casey SA, et al. Evidence for reduced mortality in an adult cohort with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2018; 128 Suppl 22: A13294.
80. Kubo T, Hirota T, Baba Y, et al. Patients' Characteristics and Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy in a Regional Japanese Cohort- Results From Kochi RYOMA Study. *Circ J* 2018; 82: 824-830. PMID: [29332907](#)
81. Kodama K, Hamada M, Kazatani Y, et al. Clinical characteristics in Japanese patients with coexistent hypertrophic cardiomyopathy and coronary vasospasm. *Angiology* 1998; 49: 849-855. PMID: [9783650](#)
82. Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, et al. Mechanism of atrial fibrillation and increased incidence of thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1995; 59: 329-336. PMID: [7666571](#)
83. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-538. PMID: [7193406](#)
84. Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 948-955. PMID: [2312980](#)
85. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-1394. PMID: [7200406](#)
86. Fighali S, Krajcer Z, Edelman S, et al. Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hypokinetic left ventricle: higher incidence in patients with midventricular obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 288-294. PMID: [3805517](#)
87. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editors. Braunwald's heart disease: a text book of cardiovascular medicine, 7th edn. Elsevier Saunders, 2005: 1673.
88. Ryan MP, Cleland JG, French JA, et al. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 689-694. PMID: [7572626](#)
89. Chen CH, Nobuyoshi M, Kawai C. ECG pattern of left ventricular hypertrophy in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: the significance of the mid-precordial changes. *Am Heart J* 1979; 97: 687-

695. PMID: [155393](#)
90. Maron BJ, Wolfson JK, Ciró E, et al. Relation of electrocardiographic abnormalities and patterns of left ventricular hypertrophy identified by 2-dimensional echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 189-194. PMID: [6217739](#)
 91. McKenna WJ, Borggrefe M, England D, et al. The natural history of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: an electrocardiographic study. *Circulation* 1982; 66: 1233-1240. PMID: [6128085](#)
 92. Suwa M, Yoneda Y, Nakayama A, et al. Prognostic significance of conduction disturbance and reduction of left precordial voltage of electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1989; 53: 1045-1054. PMID: [2600997](#)
 93. Lemery R, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P, et al. Q waves in hypertrophic cardiomyopathy in relation to the distribution and severity of right and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 368-374. PMID: [2373813](#)
 94. Shibata M, Yamakado T, Imanaka-Yoshida K, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome progressing to ventricular dilation. *Am Heart J* 1996; 131: 1223-1225. PMID: [8644606](#)
 95. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980; 43: 245-251. PMID: [7192150](#)
 96. Koga Y, Katoh A, Matsuyama K, et al. Disappearance of giant negative T waves in patients with the Japanese form of apical hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1672-1678. PMID: [7594102](#)
 97. Buja G, Miorelli M, Turrini P, et al. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-976. PMID: [8213559](#)
 98. Yi G, Elliott P, McKenna WJ, et al. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1514-1519. PMID: [9874057](#)
 99. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, et al. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-257. PMID: [7196685](#)
 100. McKenna WJ, England D, Doi YL, et al. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-172. PMID: [7196768](#)
 101. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989; 61: 178-181. PMID: [2923756](#)
 102. Stewart JT, McKenna WJ. Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 516-524.
 103. Fauchier JP, Cosnay P, Moquet B, et al. Late ventricular potentials and spontaneous and induced ventricular arrhythmias in dilated or hypertrophic cardiomyopathies. A prospective study about 83 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 1974-1983. PMID: [2463575](#)
 104. Kulakowski P, Counihan PJ, Camm AJ, et al. The value of time and frequency domain, and spectral temporal mapping analysis of the signal-averaged electrocardiogram in identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at increased risk of sudden death. *Eur Heart J* 1993; 14: 941-950. PMID: [8375420](#)
 105. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-2218. PMID: [11127463](#)
 106. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 278-284. PMID: [12106932](#)
 107. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 1022-1031. PMID: [26374874](#)
 108. Masri A, Pierson LM, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography. *Am Heart J* 2015; 169: 684-692.e1. PMID: [25965716](#)
 109. Sorajja P, Allison T, Hayes C, et al. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1494-1498. PMID: [22356797](#)
 110. Magri D, Limongelli G, Re F, et al. Cardiopulmonary exercise test and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2016; 102: 602-609. PMID: [26849900](#)
 111. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989; 80: 1259-1268. PMID: [2805263](#)
 112. Watson RM, Schwartz JL, Maron BJ, et al. Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 761-774. PMID: [3655144](#)
 113. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-740. PMID: [1516184](#)
 - 113a. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告): 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2010 年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010yoshida.h.pdf>
 114. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: e783-e831. PMID: [22068434](#)
 115. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981; 48: 418-428. PMID: [7196689](#)
 116. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 437-444. PMID: [6683731](#)
 117. Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, et al. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 261-263. PMID: [17223430](#)
 118. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1663-1671. PMID: [16631007](#)
 119. Liu H, Pozios I, Haileleslassie B, et al. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017; 120: 670-675. PMID: [28687124](#)
 120. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-1344. PMID: [9631972](#)
 121. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 733-742. PMID: [3655141](#)
 122. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, et al. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1226-1233. PMID: [8890820](#)
 123. Nague SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321-1360. PMID: [27422899](#)
 124. Ro R, Halpern D, Sahn DJ, et al. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1984-1995. PMID: [25440093](#)
 125. Sherrid MV, Balam S, Kim B, et al. The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Test in Context. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1846-1858. PMID: [27081025](#)
 126. Silbiger JJ. Abnormalities of the Mitral Apparatus in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic, Pathophysiologic, and Surgical Insights. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 622-639. PMID: [27146120](#)
 127. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981; 48: 258-262. PMID: [7196686](#)
 128. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, et al. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 816-825. PMID: [8354817](#)
 129. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1344-1354. PMID: [11028493](#)
 130. Stewart WJ, Schiavone WA, Salcedo EE, et al. Intraoperative Doppler echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: correlations with the obstructive gradient. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 327-335. PMID: [3598004](#)
 131. Sasson Z, Yock PG, Hatle LK, et al. Doppler echocardiographic de-

- termination of the pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 752-756. PMID: [3351141](#)
132. Braunwald E. Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edn. WB Saunders Company, 1997: 1420.
 133. Suzuki K, Akashi YJ. Exercise stress echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr* 2017; 15: 110-117. PMID: [28501918](#)
 134. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 503-510. PMID: [7546787](#)
 135. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, et al. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2219-2225. PMID: [11127464](#)
 136. Budoff MJ, Cohen MC, Garcia MJ, et al. ACCF/AHA clinical competence statement on cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training. *Circulation* 2005; 112: 598-617. PMID: [16046290](#)
 137. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847. PMID: [22611136](#)
 138. Bogaert J, Olivetto I. MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Magnet to Bedside. *Radiology* 2014; 273: 329-348. PMID: [25340269](#)
 139. Maron MS, Maron BJ. Clinical Impact of Contemporary Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2015; 132: 292-298. PMID: [26216086](#)
 140. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855-861. PMID: [16087809](#)
 141. Poma JL, Blanksma PK, van der Wall EE, et al. Assessment of quantitative hypertrophy scores in hypertrophic cardiomyopathy: magnetic resonance imaging versus echocardiography. *Am Heart J* 1996; 132: 1020-1027. PMID: [8892778](#)
 142. Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1842-1843. PMID: [20538141](#)
 143. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011; 124: 40-47. PMID: [21670234](#)
 144. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, et al. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; 101: 668-673. PMID: [18308018](#)
 145. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 220-228. PMID: [19589434](#)
 146. Olivetto I, Maron MS, Autore C, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 559-566. PMID: [18687251](#)
 147. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1293-1298. PMID: [17920373](#)
 148. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004; 90: 645-649. PMID: [15145868](#)
 149. Yamada M, Teraoka K, Kawade M, et al. Frequency and distribution of late gadolinium enhancement in magnetic resonance imaging of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy and patients with asymmetrical hypertrophic cardiomyopathy: a comparative study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25 Suppl 1: 131-138. PMID: [19165622](#)
 150. 寺岡邦彦, 平野雅春, 小川隆, 他. 磁気共鳴画像により遅延造影陽性の心尖部心室瘤を認めた心室中部閉塞性肥大型心筋症の2例. *J Cardiol* 2003; 42: 87-94. PMID: [12964519](#)
 151. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 184-191. PMID: [19808288](#)
 152. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1407-1424. PMID: [19796734](#)
 153. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014; 100: 1851-1858. PMID: [24966307](#)
 154. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014; 130: 484-495. PMID: [25092278](#)
 155. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1369-1374. PMID: [18387438](#)
 156. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1392-1402. PMID: [27450876](#)
 157. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, et al. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015; 101: 1406-1411. PMID: [26060120](#)
 158. He D, Ye M, Zhang L, et al. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung* 2018; 47: 122-126. PMID: [29174363](#)
 159. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 284-291. PMID: [19147047](#)
 160. Hinojar R, Varma N, Child N, et al. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multi-center Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003285. PMID: [26659373](#)
 161. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003; 24: 2151-2155. PMID: [14643276](#)
 162. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 392-398. PMID: [23564562](#)
 163. Pica S, Sado DM, Maestrini V, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 99. PMID: [25475749](#)
 164. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94: 153-158. PMID: [17483124](#)
 165. Syed IS, Martinez MW, Feng DL, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of eosinophilic endomyocardial disease. *Int J Cardiol* 2008; 126: e50-e52. PMID: [17399811](#)
 166. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1683-1690. PMID: [15893188](#)
 167. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186-193. PMID: [15630027](#)
 168. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 466-477. PMID: [28728692](#)
 169. Bulkley BH, Rouleau J, Strauss HW, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: detection by thallium 201 myocardial perfusion imaging. *N Engl J Med* 1975; 293: 1113-1116. PMID: [1237793](#)
 170. Suzuki Y, Kadota K, Nohara R, et al. Recognition of regional hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy using thallium-201 emission-computed tomography: comparison with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1095-1102. PMID: [6230927](#)
 171. Mochizuki T, Murase K, Fujiwara Y, et al. Assessment of systolic thickening with thallium-201 ECG-gated single-photon emission computed tomography: a parameter for local left ventricular function. *J Nucl Med* 1991; 32: 1496-1500. PMID: [1869967](#)
 172. Cannon RO III, Rosing DR, Maron BJ, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985; 71: 234-243. PMID: [4038383](#)
 173. Hanrath P, Mathey D, Montz R, et al. Myocardial thallium²⁰¹ imaging in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1981; 2:

- 177-185. PMID: [7196835](#)
174. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987; 316: 844-852. PMID: [3547135](#)
175. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1086-1102. PMID: [571670](#)
176. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, et al. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J* 1980; 44: 433-443. PMID: [7191711](#)
177. Conte MR, Bongianni S, Chiribiri A, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance and phenotypic expression in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2011; 161: 1073-1077. PMID: [21641353](#)
178. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987; 76: 1214-1223. PMID: [3499997](#)
179. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J* 1998; 19: 500-507. PMID: [9568455](#)
180. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, et al. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796-804. PMID: [8102625](#)
181. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Ommen SR, et al. Prognostic utility of single-photon emission computed tomography in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2006; 151: 426-435. PMID: [16442910](#)
182. Ohtsuki K, Sugihara H, Kuribayashi T, et al. Impairment of BMIPP accumulation at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1999; 40: 2007-2013. PMID: [10616878](#)
183. Takeishi Y, Chiba J, Abe S, et al. Heterogeneous myocardial distribution of iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 775-782. PMID: [1396872](#)
184. Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, et al. Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1992; 33: 6-13. PMID: [1530969](#)
185. Taki J, Nakajima K, Bunko H, et al. 123I-labelled BMIPP fatty acid myocardial scintigraphy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: SPECT comparison with stress 201Tl. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 181-188. PMID: [8455908](#)
186. Ohtsuki K, Sugihara H, Umamoto I, et al. Clinical evaluation of hypertrophic cardiomyopathy by myocardial scintigraphy using 123I-labelled 15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid (123I-BMIPP). *Nucl Med Commun* 1994; 15: 441-447. PMID: [8078640](#)
187. Nishimura T, Nagata S, Uehara T, et al. Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy: assessment by ¹²³I-BMIPP (β -methyl-p-(¹²³I)iodophenyl pentadecanoic acid) myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med* 1996; 10: 71-78. PMID: [8814730](#)
188. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. Cardiac dysfunction and long-term prognosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy and abnormal ¹²³I-15-(p-Iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid myocardial scintigraphy. *Cardiology* 2000; 93: 43-49. PMID: [10894906](#)
189. Shimizu M, Sugihara N, Kita Y, et al. Long-term course and cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 67: 155-160. PMID: [1540436](#)
190. Terai H, Shimizu M, Ino H, et al. Changes in cardiac sympathetic nerve innervation and activity in pathophysiologic transition from typical to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003; 44: 1612-1617. PMID: [14530475](#)
191. Isoe S, Izawa H, Iwase M, et al. Cardiac ¹²³I-MIBG reflects left ventricular functional reserve in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2005; 46: 909-916. PMID: [15937299](#)
192. Sipola P, Vanninen E, Aronen HJ, et al. Cardiac adrenergic activity is associated with left ventricular hypertrophy in genetically homogeneous subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003; 44: 487-493. PMID: [12679389](#)
193. Nakajima K, Bunko H, Taki J, et al. Quantitative analysis of ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; 119: 1329-1337. PMID: [2353619](#)
194. Terai H, Shimizu M, Ino H, et al. Cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy with malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 304-310. PMID: [12794630](#)
195. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2410-2422. PMID: [17174177](#)
196. Pohost GM, Vignola PA, McKusick KE, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Evaluation by gated cardiac blood pool scanning. *Circulation* 1977; 55: 92-99. PMID: [136322](#)
197. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-440. PMID: [3392336](#)
198. Bryhn M, Persson S. Noninvasive findings in patients with hypertrophic and dilative cardiomyopathy: a combined echocardiographic and radionuclide angiographic study. *Clin Cardiol* 1986; 9: 537-543. PMID: [3802601](#)
199. Betocchi S, Bonow RO, Bacharach SL, et al. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 74-81. PMID: [3941220](#)
200. Chikamori T, Dickie S, Poloniecki JD, et al. Prognostic significance of radionuclide-assessed diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 478-482. PMID: [2305687](#)
201. Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, et al. Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 317-324. PMID: [2783595](#)
202. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, et al. Regional systolic function, myocardial blood flow and glucose uptake at rest in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 199-204. PMID: [8328384](#)
203. Tadamura E, Tamaki N, Matsumori A, et al. Myocardial metabolic changes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1996; 37: 572-577. PMID: [8691242](#)
204. Nienaber CA, Gambhir SS, Mody FV, et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87: 1580-1590. PMID: [8491014](#)
205. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 195-201. PMID: [23400849](#)
206. Castaño A, Bokhari S, Brannagan TH III, et al. Technetium pyrophosphate myocardial uptake and peripheral neuropathy in a rare variant of familial transthyretin (TTR) amyloidosis (Ser23Asn): a case report and literature review. *Amyloid* 2012; 19: 41-46. PMID: [22149423](#)
207. Maurer MS. Noninvasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid: The Re-emergence of Nuclear Cardiology. *Am J Med* 2015; 128: 1275-1280. PMID: [26091765](#)
208. Hamatani Y, Amaki M, Kanzaki H, et al. Contrast-enhanced computed tomography with myocardial three-dimensional printing can guide treatment in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 665-669. PMID: [29154429](#)
209. Cooper RM, Binukrishnan SR, Shahzad A, et al. Computed tomography angiography planning identifies the target vessel for optimum infarct location and improves clinical outcome in alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *EuroIntervention* 2017; 12: e2194-e2203. PMID: [27890861](#)
210. Yang DH, Kang JW, Kim N, et al. Myocardial 3-Dimensional Printing for Septal Myectomy Guidance in a Patient With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2015; 132: 300-301. PMID: [26216088](#)
211. Zhao L, Ma X, Feuchtner GM, et al. Quantification of myocardial delayed enhancement and wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: multidetector computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1778-1785. PMID: [25022976](#)
212. Langer C, Lutz M, Eden M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 659-667. PMID: [24449335](#)
213. Zhao L, Ma X, Delano MC, et al. Assessment of myocardial fibrosis and coronary arteries in hypertrophic cardiomyopathy using combined arterial and delayed enhanced CT: comparison with MR and coronary angiography. *Eur Radiol* 2013; 23: 1034-1043. PMID: [23064716](#)
214. Falicov RE, Resnekov L. Mid ventricular obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. New diagnostic and therapeutic challenge. *Br Heart J* 1977; 39: 701-705. PMID: [560198](#)
215. Brockenbrough EC, Braunwald E, Morrow AG. A hemodynamic

- technic for the detection of hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1961; 23: 189-194.
216. Maron BJ, McIntosh CL, Klues HG, et al. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1089-1094. PMID: [8475874](#)
217. Ghostine S, Caussin C, Habis M, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J* 2008; 29: 2133-2140. PMID: [18385120](#)
218. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 2342-2348. PMID: [14581405](#)
219. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, et al. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2009; 30: 1627-1634. PMID: [19406869](#)
220. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 889-894. PMID: [12957438](#)
221. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, et al. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2270-2278. PMID: [11127472](#)
222. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-214. PMID: [7616800](#)
223. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962; 3: 537-543. PMID: [13990927](#)
224. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245-274. PMID: [22137237](#)
225. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1914-1931. PMID: [17980265](#)
226. Ishibashi-Ueda H, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, et al. Significance and Value of Endomyocardial Biopsy Based on Our Own Experience. *Circ J* 2017; 81: 417-426. PMID: [28331134](#)
227. 日本循環器学会. 循環器病ガイドラインシリーズ 2016 年度版: 心臓移植に関する提言. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_isobe_h.pdf
228. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999; 138: 299-302. PMID: [10426842](#)
229. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 166-175. PMID: [23329703](#)
230. Imaizumi Y, Eguchi K, Imada H, et al. Electron Microscopy of Contact Between a Monocyte and a Multinucleated Giant Cell in Cardiac Sarcoidosis. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1577.e19-1577.e20. PMID: [27133542](#)
231. Casella M, Pizzamiglio F, Dello Russo A, et al. Feasibility of combined unipolar and bipolar voltage maps to improve sensitivity of endomyocardial biopsy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 625-632. PMID: [25829163](#)
232. Hiramitsu S, Hiroe M, Uemura A, et al. National survey of the use of endomyocardial biopsy in Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62: 909-912. PMID: [9890204](#)
233. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010; 122: 900-909. PMID: [20713901](#)
234. Tsang TS, Freeman WK, Barnes ME, et al. Rescue echocardiographically guided pericardiocentesis for cardiac perforation complicating catheter-based procedures. The Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1345-1350. PMID: [9809946](#)
235. 熊本大学医学部附属病院. アミロイドーシス診療センター. <http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/amyloidunit/>
236. 信州大学医学部内科学第三教室. アミロイドーシス診断支援サービス. <http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/amyloidosis.html>
237. 病理組織標本の観察法. 心筋生検研究会編. 診断モダリティとしての心筋病理. 南江堂 2017: 20-49.
238. Saito T, Asai K, Sato S, et al. Ultrastructural features of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy with initially decompensated heart failure as a predictor of prognosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 724-732. PMID: [25336212](#)
239. Saito T, Asai K, Sato S, et al. Autophagic vacuoles in cardiomyocytes of dilated cardiomyopathy with initially decompensated heart failure predict improved prognosis. *Autophagy* 2016; 12: 579-587. PMID: [26890610](#)
240. Kanzaki M, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, et al. A Development of Nucleic Chromatin Measurements as a New Prognostic Marker for Severe Chronic Heart Failure. *PLoS One* 2016; 11: e0148209. PMID: [26845691](#)
241. 松山高明, 植田初江. 心内膜心筋生検標本の診断と所見の記載方法. 診断病理 2014; 31: 75-87.
242. 日本循環器学会心臓移植委員会. 心臓移植適応検討の申請について. <http://www.j-circ.or.jp/hearttp/ordersheet.html>
243. Silver MM, Silver MD. *Cardiomyopathies*. In: Silver MD, editor. *Cardiovascular Pathology*, 2nd edn. Churchill Livingstone, 1991: 743-809.
244. Vigliano CA, Cabeza Meckert PM, Diez M, et al. Cardiomyocyte hypertrophy, oncosis, and autophagic vacuolization predict mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1523-1531. PMID: [21453830](#)
245. Benvenuti LA, Freitas HF, Mansur AJ, et al. Myocyte diameter and fractional area of collagen are not associated with survival time of outpatients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a study based on right ventricular endomyocardial biopsies. *Int J Cardiol* 2007; 116: 279-280. PMID: [16839625](#)
246. Grimm W, Rudolph S, Christ M, et al. Prognostic significance of morphometric endomyocardial biopsy analysis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: 372-376. PMID: [12891210](#)
247. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381: 242-255. PMID: [22874472](#)
248. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000; 31: 988-998. PMID: [10987261](#)
249. 心肥大を主病態とする疾患. 心筋生検研究会編. 診断モダリティとしての心筋病理. 南江堂 2017: 151-186.
250. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 3021-3023. PMID: [27339502](#)
251. Flodrova P, Flodr P, Pika T, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology* 2018; 50: 261-268. PMID: [29448998](#)
252. 野呂瀬準, 塩沢英輔, 野呂瀬朋子, 他. 高齢者の心臓における ATTR アミロイドーシスの臨床病理学的検討. 心臓 2015; 47: 1397-1404.
253. Fujita T, Inomata T, Kaida T, et al. Tafamidis for the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Case Report. *Cardiology* 2017; 137: 74-77. PMID: [28152524](#)
254. Endo Y, Furuta A, Nishino I. Danon disease: a phenotypic expression of LAMP-2 deficiency. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 391-398. PMID: [25589223](#)
255. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 25. PMID: [27504452](#)
256. 遺伝医学関連 10 学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン (2003 年 8 月).
257. 松田一郎監修, 福嶋義光編. 遺伝医学における倫理的諸問題の再検討 (WHO/HGN/ETH/00.4). 2002.
258. World Health Organization, 松田一郎監修, 福嶋義光編. 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際ガイドライン. 1998.
259. UNESCO. ヒトゲノムと人権に関する世界宣言. 1997. <http://www.mext.go.jp/unesco/009/1386506.htm>
260. UNESCO. ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (International Declaration on Human Genetic Data). 2003. <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genetic-data/>
261. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 20 年一部改正). http://www.life-science.mext.go.jp/bioethics/ hito_genom.html
262. 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011. <http://www.congre.co.jp/gene/pdf3/guideline110218.pdf>
263. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004-2005 年度合同研究班報告): 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン. *Circ J* 2006; 70 suppl IV: 1329-1390.
264. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010 年度合同研究班報告): 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン (2011 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_nagai_h.pdf
265. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from

- mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-567. PMID: [11239412](#)
266. Kimura A. Molecular basis of hereditary cardiomyopathy: abnormalities in calcium sensitivity, stretch response, stress response and beyond. *J Hum Genet* 2010; 55: 81-90. PMID: [20075948](#)
267. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122: 2441-2450. PMID: [21135372](#)
268. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 201-211. PMID: [19589432](#)
269. Chien KR. Genotype, phenotype: upstairs, downstairs in the family of cardiomyopathies. *J Clin Invest* 2003; 111: 175-178. PMID: [12531871](#)
270. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-1064. PMID: [7898523](#)
271. Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 360-369. PMID: [20503496](#)
272. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10: e001620. PMID: [28408708](#)
273. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-2524. PMID: [11714644](#)
274. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 433-434. PMID: [8326985](#)
275. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-1040. PMID: [11053725](#)
276. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372-380. PMID: [8339400](#)
277. Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 984-989. PMID: [14967727](#)
278. Thaman R, Esteban MT, Barnes S, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 515-519. PMID: [16893708](#)
279. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, et al. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2456-2460. PMID: [23602778](#)
280. Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J* 1982; 48: 204-212. PMID: [6125160](#)
281. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985; 109: 1311-1316. PMID: [4039882](#)
282. Doiuchi J, Hamada M, Ito T, et al. Comparative effects of calcium-channel blockers and beta-adrenergic blocker on early diastolic time intervals and A-wave ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1987; 10: 26-30. PMID: [2880684](#)
283. Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106: 1312-1316. PMID: [12221045](#)
284. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981; 48: 545-553. PMID: [7196690](#)
285. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1672-1679. PMID: [8496536](#)
286. Nagao M, Omote S, Takizawa A, et al. Effect of diltiazem on left ventricular isovolumic relaxation time in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1983; 47: 54-58. PMID: [6827773](#)
287. Betocchi S, Piscione F, Losi M-A, et al. Effects of diltiazem on left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 451-457. PMID: [8752192](#)
288. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991; 87: 1023-1031. PMID: [1999483](#)
289. Bonow RO, Vitale DF, Maron BJ, et al. Regional left ventricular asynchrony and impaired global left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1108-1116. PMID: [3571751](#)
290. Yamagishi T, Ozaki M, Kusakawa R. Oral verapamil effects on global and regional left ventricular diastolic filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1990; 54: 1365-1373. PMID: [2287041](#)
291. 谷口洋子, 杉原洋樹, 大槻克一, 他. 肥大型心筋症の心筋虚血に対する verapamil の効果: 運動負荷 201TI 心筋 SPECT による検討. *J Cardiol* 1994; 24: 45-51. PMID: [8158530](#)
292. Sonnenblick EH, Fein F, Capasso JM, et al. Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium-blocking agent verapamil as potential primary therapy. *Am J Cardiol* 1985; 55: B179-B184. PMID: [3881912](#)
293. Suwa M, Hirota Y, Kawamura K. Improvement in left ventricular diastolic function during intravenous and oral diltiazem therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1047-1053. PMID: [6541866](#)
294. Iwase M, Sotobata I, Takagi S, et al. Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evaluation with exercise pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1099-1105. PMID: [3571749](#)
295. Toshima H, Koga Y, Nagata H, et al. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986; 27: 701-715. PMID: [3546779](#)
296. Sugihara H, Taniguchi Y, Ito K, et al. Effects of diltiazem on myocardial perfusion abnormalities during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 1998; 12: 349-354. PMID: [9972372](#)
297. Matsuda M, Sekiguchi T, Sugishita Y, et al. Adverse effect of nifedipine on left ventricular obstruction detected by pulsed Doppler echocardiography. *Jpn Heart J* 1984; 25: 1081-1084. PMID: [6543375](#)
298. Betocchi S, Cannon RO 3rd, Watson RM, et al. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985; 72: 1001-1007. PMID: [4042288](#)
299. Yamakado T, Okano H, Higashiyama S, et al. Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic or minimally symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81: 593-601. PMID: [2297865](#)
300. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 789-791. PMID: [11171784](#)
301. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA, et al. AT₁ receptor A/C¹¹⁶⁶ polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998; 32: 825-830. PMID: [9822439](#)
302. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858-864. PMID: [10952953](#)
303. Cecchi F, Olivetto I, Betocchi S, et al. The Italian Registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey. *Am Heart J* 2005; 150: 947-954. PMID: [16290970](#)
304. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006; 92: 785-791. PMID: [16216855](#)
305. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405-412. PMID: [17652294](#)
306. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713. PMID: [14607462](#)
307. Maron BJ. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2010; 74: 2271-2282. PMID: [20962423](#)
308. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 873-879. PMID: [12957435](#)
309. Kawarai H, Kajimoto K, Minami Y, et al. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011; 17: 459-464. PMID: [21624733](#)
310. Behr ER, Elliott P, McKenna WJ. Role of invasive EP testing in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 482-486. PMID: [12438832](#)
311. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012; 33: 296-304. PMID: [21810862](#)
312. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, et al. A validation

- study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2013; 99: 534-541. PMID: [23339826](#)
313. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, et al. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015; 116: 757-764. PMID: [26183790](#)
314. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. International External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018; 137: 1015-1023. PMID: [29191938](#)
315. Maki S, Ikeda H, Muro A, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 774-778. PMID: [9761089](#)
- 315a. Chida A, Inai K, Sato H, et al. Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2017; 32: 700-707. PMID: [27885498](#)
- 315b. Hen Y, Tsugu-Yagawa M, Iguchi N, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging for life-threatening arrhythmia detected by implantable cardioverter-defibrillator in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2018; 33: 49-57. PMID: [28766047](#)
316. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98: 116-125. PMID: [21757459](#)
317. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, et al. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-416. PMID: [4039188](#)
318. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, et al. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 701-704. PMID: [3950248](#)
319. Begley DA, Mohiddin SA, Tripodi D, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillator therapy for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1887-1896. PMID: [12930505](#)
320. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-373. PMID: [10666426](#)
321. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, et al. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 1993; 87: 800-807. PMID: [8443901](#)
322. Weinstock J, Bader YH, Maron MS, et al. Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: An Initial Experience. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002488. PMID: [26873684](#)
323. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, et al. β Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 110: 715-719. PMID: [22633205](#)
324. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012; 33: 1724-1733. PMID: [22719025](#)
325. Thompson DS, Naqvi N, Juul SM, et al. Effects of propranolol on myocardial oxygen consumption, substrate extraction, and haemodynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 488-498. PMID: [7192151](#)
326. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 437-441. PMID: [7196300](#)
327. Hamada M, Ikeda S, Shigematsu Y. Advances in medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2014; 64: 1-10. PMID: [24735741](#)
328. Hamada M, Ikeda S, Ohshima K, et al. Impact of chronic use of cibenzoline on left ventricular pressure gradient and left ventricular remodeling in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiol* 2016; 67: 279-286. PMID: [26116980](#)
329. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1251-1258. PMID: [15837258](#)
330. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with β -blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 694-702. PMID: [23704138](#)
331. 日本循環器学会. 循環器病ガイドシリーズ 2014 年度版: 先天性心疾患, 心臓大血管の構造的疾患 (structural heart disease) に対するカテーテル治療のガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guide-line/pdf/JCS2014_nakanishi_h.pdf
332. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 2374-2380. PMID: [23076968](#)
333. Sorajja P, Binder J, Nishimura RA, et al. Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: E58-E67. PMID: [22511295](#)
334. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975; 52: 88-102. PMID: [1169134](#)
335. Morrow AG. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 423-430. PMID: [581298](#)
336. Kotkar KD, Said SM, Dearani JA, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 329-336. PMID: [28944173](#)
337. Hang D, Schaff HV, Ommen SR, et al. Combined transaortic and transapical approach to septal myectomy in patients with complex hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2096-2102. PMID: [29153286](#)
338. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, et al. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003132. PMID: [26082555](#)
339. Henein M, Arvidsson S, Pilebro B, et al. Long mitral valve leaflets determine left ventricular outflow tract obstruction during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016; 212: 47-53. PMID: [27031819](#)
340. Morant K, Mikami Y, Nevis I, et al. Contribution of mitral valve leaflet length and septal wall thickness to outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 1201-1211. PMID: [28391581](#)
341. Swistel DG, Balaram SK. Surgical myectomy for hypertrophic cardiomyopathy in the 21st century, the evolution of the "RPR" repair: resection, plication, and release. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 54: 498-502. PMID: [22687591](#)
342. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 470-476. PMID: [16053960](#)
343. Maron BJ, Nishimura RA. Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing the status of the controversy in 2014. *Circulation* 2014; 130: 1617-1624. PMID: [25462821](#)
344. Heric B, Lytle BW, Miller DP, et al. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 195-208. PMID: [7609544](#)
345. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 586-594. PMID: [8601973](#)
346. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 896-905. PMID: [26454847](#)
347. Rigopoulos AG, Seggewiss H. A decade of percutaneous septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2011; 75: 28-37. PMID: [21116069](#)
348. Matsuda J, Kitamura M, Takayama M, et al. Chronic phase improvements in electrocardiographic and echocardiographic manifestations of left ventricular hypertrophy after alcohol septal ablation for drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2018; 33: 246-254. PMID: [28965135](#)
349. Seggewiss H, Rigopoulos A, Welge D, et al. Long-term follow-up after percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 856-863. PMID: [17891517](#)
350. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, et al. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 561-570. PMID: [19463359](#)
351. ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 362-369. PMID: [20332420](#)
352. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetration of hy-

- petrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013; 127: 48-54. PMID: [23197161](#)
353. Veselka J, Krejčí J, Tomašov P, et al. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J* 2014; 35: 2040-2045. PMID: [24464834](#)
354. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016; 37: 1517-1523. PMID: [26746632](#)
355. Veselka J, Krejčí J, Tomašov P, et al. Survival of patients ≤ 50 years of age after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2014; 30: 634-638. PMID: [24882534](#)
356. Maekawa Y, Jinzaki M, Anzai A, et al. Successful second attempt multidetector computed tomography-guided percutaneous transluminal septal myocardial ablation for an octogenarian with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; 176: e131-e132. PMID: [25150473](#)
357. Maekawa Y, Jinzaki M, Tsuruta H, et al. Multidetector computed tomography-guided percutaneous transluminal septal myocardial ablation in a Noonan syndrome patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; 172: e79-e81. PMID: [24411913](#)
358. Maekawa Y, Akita K, Tsuruta H, et al. Significant reduction of left atrial volume concomitant with clinical improvement after percutaneous transluminal septal myocardial ablation for drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy, and its precise detection with multidetector CT. *Open Heart* 2016; 3: e000359. PMID: [27307994](#)
359. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, et al. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 903-907. PMID: [10190407](#)
360. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. M-PATHY Study Investigators. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-2933. PMID: [10359738](#)
361. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. PIC Study Group. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1249-1256. PMID: [9458416](#)
362. Gao YC, Li Y, Han ZH, et al. Transcoronary ablation of septal hypertrophy versus dual-chamber cardiac pacing for the treatment of aged patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. [Article in Chinese] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007; 35: 333-336. PMID: [17711659](#)
363. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100: 465-472. PMID: [24014282](#)
364. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告): 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
365. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-307. PMID: [11788223](#)
366. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; 248: 232-238. PMID: [28811092](#)
367. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 802-810. PMID: [6541429](#)
368. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1279-1285. PMID: [2329232](#)
369. Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2016; 18: 508-520. PMID: [26612881](#)
370. Providencia R, Elliott P, Patel K, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016; 102: 1533-1543. PMID: [27234160](#)
371. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 373-375. PMID: [14759397](#)
372. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011; 123: 327-334. PMID: [21263005](#)
373. Pewsner D, Jüni P, Egger M, et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 711. PMID: [17726091](#)
374. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, et al. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 270-275. PMID: [16018856](#)
375. Cuspidi C, Negri F, Muiasan ML, et al. Working Group on Heart and Hypertension, Italian Society of Hypertension. Prevalence and severity of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in clinical practice. *Blood Press* 2011; 20: 3-9. PMID: [20825358](#)
376. Kato TS, Noda A, Izawa H, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004; 110: 3808-3814. PMID: [15583080](#)
377. Sipola P, Magga J, Husso M, et al. Cardiac MRI assessed left ventricular hypertrophy in differentiating hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy attributable to a sarcomeric gene mutation. *Eur Radiol* 2011; 21: 1383-1389. PMID: [21274714](#)
378. Puntmann VO, Jahnke C, Gebker R, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1016-1022. PMID: [20854967](#)
379. Amano Y, Kitamura M, Takano H, et al. Cardiac MR Imaging of Hypertrophic Cardiomyopathy: Techniques, Findings, and Clinical Relevance. *Magn Reson Med Sci* 2018; 17: 120-131. PMID: [29343659](#)
380. Savage DD, Seides SF, Clark CE, et al. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978; 58: 402-408. PMID: [567104](#)
381. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-1513. PMID: [8622227](#)
382. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension* 2005; 45: 412-418. PMID: [15655115](#)
383. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-46. PMID: [12867233](#)
384. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-2349. PMID: [15547161](#)
385. Hess OM, Schneider J, Turina M, et al. Asymmetric septal hypertrophy in patients with aortic stenosis: an adaptive mechanism or a co-existence of hypertrophic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 783-789. PMID: [6681825](#)
386. Panza JA, Maron BJ. Valvular aortic stenosis and asymmetric septal hypertrophy: diagnostic considerations and clinical and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl E: 71-76. PMID: [3042405](#)
387. Schulte HD, Bircks W, Horstkotte D, et al. Asymmetric septal hypertrophy (ASH) in valvular aortic stenosis should not be resected at the time of surgery. *Z Kardiol* 1986; 75 Suppl 2: 201-206. PMID: [3487889](#)
388. Kayalar N, Schaff HV, Daly RC, et al. Concomitant septal myectomy at the time of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 459-464. PMID: [20103321](#)
389. Di Tommaso L, Stassano P, Mannacio V, et al. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 171-175. PMID: [22341422](#)
390. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1696-1704. PMID: [22443478](#)
391. Sawa Y, Takayama M, Goto T, et al. PREVAIL JAPAN Investigators. Five-Year Outcomes of the First Pivotal Clinical Trial of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement in Japan (PREVAIL JAPAN). *Circ J* 2017; 81: 1102-1107. PMID: [28321002](#)
392. Sorajja P, Booker JD, Rihal CS. Alcohol septal ablation after transcatheter valve implantation: the dynamic nature of left outflow tract obstruction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 387-391. PMID: [22311437](#)
393. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999; 99: 2132-2137. PMID: [10217653](#)
394. Roberts WC, Kishel JC, McIntosh CL, et al. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 365-371. PMID: [1732366](#)
395. Alessandri N, Pannarale G, del Monte F, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: a report of seven cases and a review of the literature. *Eur Heart J* 1990; 11: 1041-1048.

- PMID: [2282924](#)
396. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413. PMID: [19713420](#)
 397. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007年度合同研究班報告): 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2008年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_miyatake_h.pdf
 398. 日本小児循環器学会. 平成26年度稀少疾患サーベイランス調査結果. http://jspeccs.wdc-jp.com/member/report/database/index.php?download=rare_disease_surveillance_h26.pdf
 399. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007; 115: 773-781. PMID: [17261650](#)
 400. Colan SD. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 433-444. PMID: [20869644](#)
 401. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013; 382: 1889-1897. PMID: [24011547](#)
 402. Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, et al. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. *Circulation* 2018; 138: 29-36. PMID: [29490994](#)
 403. Pedra SR, Smallhorn JF, Ryan G, et al. Fetal cardiomyopathies: pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. *Circulation* 2002; 106: 585-591. PMID: [12147541](#)
 404. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98: 1044-1054. PMID: [22591735](#)
 405. 大國真彦, 本田恵, 原田研介, 他. 学校心臓検診 二次検診対象者抽出のガイドライン—一次検診の心電図所見から—. 日小循環誌 1996; 12: 725-730.
 406. Brothers MB, Oster ME, Ehrlich A, et al. Novel electrocardiographic screening criterion for hypertrophic cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1246-1249. PMID: [24513471](#)
 407. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, et al. Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. *Circ J* 2018; 82: 831-839. PMID: [29199265](#)
 408. Axelsson Raja A, Farhad H, Valente AM, et al. Prevalence and Progression of Late Gadolinium Enhancement in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2018; 138: 782-792. PMID: [29622585](#)
 409. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350: 127-133. PMID: [9228976](#)
 410. Östman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1813-1822. PMID: [10577575](#)
 411. Östman-Smith I. Beta-Blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 82-85. PMID: [25198737](#)
 412. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, et al. Chronic verapamil therapy in pediatric and young adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1614-1619. PMID: [6539561](#)
 413. Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1085-1088. PMID: [3189171](#)
 414. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2018; 28: 530-535. PMID: [29513203](#)
 415. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients: results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1589-1599. PMID: [8975851](#)
 416. Vouhé PR, Ouaknine R, Poulain H, et al. Diffuse subaortic stenosis: modified Konno procedures with aortic valve preservation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 132-136. PMID: [8461145](#)
 417. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, et al. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-153. PMID: [3335690](#)
 418. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1527-1535. PMID: [23500286](#)
 419. Maron BJ, Cecchi F, McKenna WJ. Risk factors and stratification for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72 Suppl: S13-S18. PMID: [7873317](#)
 420. Maron BJ. Cardiovascular risks to young persons on the athletic field. *Ann Intern Med* 1998; 129: 379-386. PMID: [9735066](#)
 421. Frenneaux MP. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2004; 90: 570-575. PMID: [15084566](#)
 422. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 880-885. PMID: [7930220](#)
 423. Östman - Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 637-652. PMID: [20727015](#)
 424. Wilkinson JD, Sleeper LA, Alvarez JA, et al. the Pediatric Cardiomyopathy Study Group. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. *Prog Pediatr Cardiol* 2008; 25: 31-36. PMID: [19343086](#)
 425. Schaffer MS, Freedom RM, Rowe RD. Hypertrophic cardiomyopathy presenting before 2 years of age in 13 patients. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 113-119. PMID: [6683838](#)
 426. Towbin JA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 2: S23-S31. PMID: [19602159](#)
 427. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, et al. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin* 2018; 14: 225-235. PMID: [29525650](#)
 428. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012; 164: 442-448. PMID: [22980313](#)
 429. Takahashi K, Kogaki S, Kurotobi S, et al. A novel mutation in the *PTPN11* gene in a patient with Noonan syndrome and rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 497-500. PMID: [15889278](#)
 430. Hahn A, Lauriol J, Thul J, et al. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentiginos: palliative treatment with a rapamycin analog. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 744-751. PMID: [25708222](#)
 431. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* 2013; 54: 219-227. PMID: [23632029](#)
 432. Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017; 18: 43. PMID: [28592315](#)
 433. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet* 2012; 57: 407-410. PMID: [22695892](#)
 434. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III With D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res* 2011; 70: 638-641. PMID: [21857385](#)
 435. Mayorandani S, Meyer U, Hartmann H, et al. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 196. PMID: [25431232](#)
 436. Elmekawi SF, Mansour GM, Elsafty MS, et al. Prediction of Fetal Hypertrophic Cardiomyopathy in Diabetic Pregnancies Compared with Postnatal Outcome. *Clin Med Insights Womens Health* 2015; 8: 39-43. PMID: [26664250](#)
 437. Pilania R, Sikka P, Rohit MK, et al. Fetal Cardiodynamics by Echocardiography in Insulin Dependent Maternal Diabetes and Its Correlation with Pregnancy Outcome. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: QC01-QC04. PMID: [27630907](#)
 438. Manning N, Archer N. Cardiac Manifestations of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19: 246-254. PMID: [27087122](#)
 439. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009; 119: 1085-1092. PMID: [19221222](#)
 440. Dimitrov PP, Cotrim C, Cheng TO. Importance of upright posture during exercise in detection of provokable left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 614. PMID: [21807136](#)
 441. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1959-1963. PMID: [14662259](#)
 442. Wigle ED. Impaired left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: relation to extent of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1990;

- 15: 814-815. PMID: [2307792](#)
443. Maron BJ, Epstein SE. Clinical significance and therapeutic implications of the left ventricular outflow tract pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1093-1096. PMID: [3776861](#)
444. Prasad K, Williams L, Campbell R, et al. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart* 2008; 94: 1312-1317. PMID: [18653581](#)
445. Plehn G, Vormbrock J, Meissner A, et al. Effects of exercise on the duration of diastole and on interventricular phase differences in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relationship to cardiac output reserve. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 233-243. PMID: [19159996](#)
446. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1780-1791. PMID: [21996391](#)
447. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 582-593. PMID: [24627449](#)
448. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 33-40. PMID: [25399909](#)
449. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 13-19. PMID: [23928567](#)
450. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, et al. Effect of Moderate-Intensity Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 1349-1357. PMID: [28306757](#)
451. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060-H1065. PMID: [2705548](#)
452. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart* 2014; 100: 231-238. PMID: [24293523](#)
453. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2014; 22: 217-222. PMID: [25093741](#)
454. Autore C, Conte MR, Piccininno M, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1864-1869. PMID: [12446072](#)
455. Goland S, van Hagen IM, Elbaz-Greener G, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2017; 38: 2683-2690. PMID: [28934836](#)
456. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; 89: 752-756. PMID: [12807849](#)
457. Probst V, Langlard JM, Desnos M, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. French study of the duration and outcome of pregnancy. [Article in French] *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95: 81-86. PMID: [11933543](#)
458. Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, et al. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2014; 78: 2501-2506. PMID: [25099604](#)
459. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515-521. PMID: [11479246](#)
460. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告): 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2010年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa.h.pdf>
461. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: e153-e203. PMID: [22093723](#)
462. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147-3197. PMID: [21873418](#)
463. Rowe GT. Hypertrophic cardiomyopathy in pregnancy: a case study. *J Cardiovasc Nurs* 1994; 8: 69-73. PMID: [8182416](#)
464. Piacenza JM, Kirkorian G, Audra PH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 17-23. PMID: [9758254](#)
465. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016; 37: 1850-1858. PMID: [26792875](#)
466. Keren A, Billingham ME, Weintraub D, et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1985; 72: 302-309. PMID: [3159508](#)
467. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, et al. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 108-115. PMID: [16027452](#)
468. Fatkin D, Yeoh T, Hayward CS, et al. Evaluation of left ventricular enlargement as a marker of early disease in familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 342-348. PMID: [21636824](#)
469. Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2996-3010. PMID: [27339497](#)
470. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015; 36: 1123-1135. PMID: [25163546](#)
471. Warren M. The approach to predictive medicine that is taking genomics research by storm. *Nature* 2018; 562: 181-183. PMID: [30305759](#)
472. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-893. PMID: [15699250](#)
473. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, et al. Autoantibodies activating human β_1 -adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 649-654. PMID: [9950662](#)
474. Jahns R, Boivin V, Hein L, et al. Direct evidence for a β_1 -adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004; 113: 1419-1429. PMID: [15146239](#)
475. Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y, et al. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004; 25: 1108-1115. PMID: [15231368](#)
476. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 2003; 9: 1477-1483. PMID: [14595408](#)
477. Baba A, Yoshikawa T, Ogawa S. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1153-1159. PMID: [12354443](#)
478. Wolff PG, Kühl U, Schultheiss HP. Laminin distribution and autoantibodies to laminin in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J* 1989; 117: 1303-1309. PMID: [2658521](#)
479. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 411-417. PMID: [12167378](#)
480. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. -Rationale and Design of Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)-. *Circ J* 2006; 70: 1617-1623. PMID: [17127810](#)
481. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. CHART Investigators. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004; 68: 427-434. PMID: [15118283](#)
482. Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011; 75: 823-833. PMID: [21436596](#)
- 482a. Miura M, Sakata Y, Miyata S, et al. CHART-2 Investigators. Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure. A report from the CHART-2 study. *Circ J* 2013; 77: 2954-2962. PMID: [24088306](#)
- 482b. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. JCARE-GENERAL Investigators. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007; 71: 449-454. PMID: [17384441](#)
- 482c. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1893-1900. PMID: [19644216](#)
- 482d. Nakada Y, Kawakami R, Nakano T, et al. Sex differences in clinical

- characteristics and long-term outcome in acute decompensated heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H813-820. PMID: [26747499](#)
- 482e. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *Am Heart J* 2016; 171: 33-9. PMID: [26699598](#)
- 482f. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 1647-1655. PMID: [12711739](#)
483. 日本心臓移植研究会. 心臓移植の現状 20180831 現在. <http://www.jsht.jp/registry/japan/>
484. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558. PMID: [1534335](#)
485. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 455-469. PMID: [1067031](#)
486. Valantine H, McKenna WJ, Nihoyannopoulos P, et al. Sarcoidosis: a pattern of clinical and morphological presentation. *Br Heart J* 1987; 57: 256-263. PMID: [3566984](#)
487. Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 377-385. PMID: [8372683](#)
488. 日本循環器学会. 循環器病ガイドラインシリーズ 2016 年度版: 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_terasaki_h.pdf
489. Kosuge H, Noda M, Kakuta T, et al. Left ventricular apical aneurysm in cardiac sarcoidosis. *Jpn Heart J* 2001; 42: 265-269. PMID: [11384087](#)
490. Falk RH, Plehn JF, Deering T, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 418-422. PMID: [2949593](#)
491. Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, et al. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol* 1997; 80: 486-492. PMID: [9285663](#)
492. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1135-1141. PMID: [2229760](#)
493. Kholová I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol* 2005; 58: 125-133. PMID: [15677530](#)
494. 安東由喜雄 監修, 植田光晴 編. 最新 アミロイドーシスのすべて - 診療ガイドライン 2017 と Q & A. 医歯薬出版株式会社 2017.
495. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circ Res* 2017; 121: 803-818. PMID: [28912184](#)
496. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-792. PMID: [22361396](#)
497. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85: 499-504. PMID: [11302994](#)
498. 日本神経学会, 日本小児神経学会, 国立精神・神経医療研究センター 監修. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014. 南江堂 2014.
499. Rajdev A, Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7: 303-308. PMID: [26002394](#)
500. Ho R, Nguyen ML, Mather P. Cardiomyopathy in becker muscular dystrophy: Overview. *World J Cardiol* 2016; 8: 356-361. PMID: [27354892](#)
501. Schade van Westrum SM, Hoogerwaard EM, Dekker L, et al. Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2011; 77: 62-66. PMID: [21700587](#)
502. 日本ミトコンドリア学会編. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 診断と治療社 2016.
503. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii155-vii166. PMID: [22997448](#)
504. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911-939. PMID: [25172399](#)
505. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35: 893-911. PMID: [27918725](#)
506. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-2801. PMID: [27567406](#)
507. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749-1755. PMID: [27806233](#)
508. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 767-778. PMID: [20675664](#)
509. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1773-1781. PMID: [11738273](#)
510. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1879-1884. PMID: [15451782](#)
511. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol* 2015; 65: 91-97. PMID: [25468766](#)
512. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1840-1850. PMID: [25443708](#)
513. Lee RJ, Kalman JM, Fitzpatrick AP, et al. Radiofrequency catheter modification of the sinus node for "inappropriate" sinus tachycardia. *Circulation* 1995; 92: 2919-2928. PMID: [7586260](#)
514. Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87: 1083-1092. PMID: [8462136](#)
515. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016. PMID: [19324967](#)
516. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348: 781-790. PMID: [12606732](#)
517. Eckart RE, Field ME, Hruczkowski TW, et al. Association of electrocardiographic morphology of exercise-induced ventricular arrhythmia with mortality. *Ann Intern Med* 2008; 149: 451-460. PMID: [18838725](#)
518. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 653-655. PMID: [3081210](#)
519. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, et al. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005; 26: 778-793. PMID: [15774495](#)
520. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, et al. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 739-745. PMID: [9741521](#)
521. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-e408. PMID: [18483207](#)
522. 日本心不全学会予防委員会. 血中 BNP や NT-proBNP 値を用いた心不全診療の留意点について. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html>
523. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524-529. PMID: [12228791](#)
524. Otsuji Y, Levine RA, Takeuchi M, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. *J Cardiol* 2008; 51: 145-156. PMID: [18522789](#)
525. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-2616. PMID: [18458170](#)
526. Jansen AH, van Dantzig Jm, Bracke F, et al. Qualitative observation of left ventricular multiphasic septal motion and septal-to-lateral apical shuffle predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac

- resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 966-969. PMID: [17398193](#)
527. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000; 21: 1387-1396. PMID: [10952828](#)
528. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100: 1992-2002. PMID: [10556226](#)
529. Wagner A, Mahrholdt H, Thomson L, et al. Effects of time, dose, and inversion time for acute myocardial infarct size measurements based on magnetic resonance imaging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2027-2033. PMID: [16697321](#)
530. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780-2783. PMID: [11401931](#)
531. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-1453. PMID: [11078769](#)
532. Kühl HP, Lipke CS, Krombach GA, et al. Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography-single photon emission computed tomography imaging protocol. *Eur Heart J* 2006; 27: 846-853. PMID: [16434414](#)
533. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 2411-2416. PMID: [15123531](#)
534. Yelgec NS, Dymarkowski S, Ganame J, et al. Value of MRI in patients with a clinical suspicion of acute myocarditis. *Eur Radiol* 2007; 17: 2211-2217. PMID: [17361421](#)
535. Vignaux O. Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 249-254. PMID: [15615984](#)
536. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250-1258. PMID: [14993139](#)
537. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2260-2264. PMID: [15193690](#)
538. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108: 54-59. PMID: [12821550](#)
539. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461-1474. PMID: [15831557](#)
540. Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, et al. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 743-748. PMID: [15734620](#)
541. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1977-1985. PMID: [17112987](#)
542. Matoh F, Satoh H, Shiraki K, et al. Usefulness of delayed enhancement magnetic resonance imaging to differentiate dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007; 13: 372-379. PMID: [17602984](#)
543. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 597-607. PMID: [18344061](#)
544. Gulati A, Jabbar A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013; 309: 896-908. PMID: [23462786](#)
545. Kubanek M, Sramko M, Maluskova J, et al. Novel predictors of left ventricular reverse remodeling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 54-63. PMID: [23287372](#)
546. Nakamori S, Dohi K, Ishida M, et al. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 48-59. PMID: [28624408](#)
547. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 101-105. PMID: [15992642](#)
548. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2166-2181. PMID: [27855806](#)
549. Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e006174. PMID: [28899950](#)
550. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2015; 132: 1570-1579. PMID: [26362631](#)
551. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 488-497. PMID: [23498672](#)
552. Dzungu JN, Valencia O, Pinney JH, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 133-142. PMID: [24412186](#)
553. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121: 1533-1541. PMID: [20172911](#)
554. Liu T, Pursnani A, Sharma UC, et al. Effect of the 2010 task force criteria on reclassification of cardiovascular magnetic resonance criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 47. PMID: [24996808](#)
555. Femia G, Hsu C, Singarayar S, et al. Impact of new task force criteria in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; 171: 179-183. PMID: [24342399](#)
556. Silva MC, Meira ZM, Gurgel Giannetti J, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1874-1879. PMID: [17481447](#)
557. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 50. PMID: [18983659](#)
558. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, et al. Late gadolinium enhancement: precursor to cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25: 57-63. PMID: [18686011](#)
559. Walcher T, Steinbach P, Spiess J, et al. Detection of long-term progression of myocardial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy in an affected family: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur J Radiol* 2011; 80: 115-119. PMID: [20685051](#)
560. Florian A, Ludwig A, Engelen M, et al. Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 81. PMID: [25315351](#)
561. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, et al. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 5. PMID: [18272009](#)
562. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2263-2270. PMID: [21616287](#)
563. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1221-1227. PMID: [15728649](#)
564. Beer M, Weidemann F, Breunig F, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1515-1518. PMID: [16679096](#)
565. Arora NP, Mohamad T, Mahajan N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in peripartum cardiomyopathy. *Am J Med Sci* 2014; 347: 112-117. PMID: [23470270](#)
566. Wu YW, Yen RF, Chieng PU, et al. Tl-201 myocardial SPECT in differentiation of ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 369-374. PMID: [12900741](#)
567. Daniais PG, Papaioannou GI, Ahlberg AW, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 14-19. PMID: [15219501](#)
568. Tamai J, Nagata S, Nishimura T, et al. Hemodynamic and prognostic value of thallium-201 myocardial imaging in patients with dilated

- cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1989; 24: 219-224. PMID: [2767798](#)
569. Li LX, Nohara R, Okuda K, et al. Comparative study of ^{201}Tl -scintigraphic image and myocardial pathologic findings in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 1996; 10: 307-314. PMID: [8883706](#)
570. Ito T, Hoshida S, Nishino M, et al. Relationship between evaluation by quantitative fatty acid myocardial scintigraphy and response to β -blockade therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1811-1816. PMID: [11734920](#)
571. Inoue A, Fujimoto S, Yamashina S, et al. Prediction of cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy using ^{123}I -BMIPP and ^{201}Tl myocardial scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 399-404. PMID: [17876553](#)
572. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effect of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 574-581. PMID: [12598068](#)
573. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Prognostic value of serial cardiac ^{123}I -MIBG imaging in patients with stabilized chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *J Nucl Med* 2008; 49: 907-914. PMID: [18483106](#)
574. van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 19-28. PMID: [10636254](#)
575. Hasegawa S, Kusuoka H, Maruyama K, et al. Myocardial positron emission computed tomographic images obtained with fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose predict the response of idiopathic dilated cardiomyopathy patients to beta-blockers. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 224-233. PMID: [14736441](#)
576. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with ^{15}N -NH $_3$ / ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 1030-1036. PMID: [12843216](#)
577. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting ^{18}F -FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004; 45: 1989-1998. PMID: [15585472](#)
578. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1538-1543. PMID: [15809286](#)
579. Tahara N, Tahara A, Nitta Y, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1219-1228. PMID: [21163450](#)
580. Andreini D, Pontone G, Pepi M, et al. Diagnostic accuracy of multi-detector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2044-2050. PMID: [17512361](#)
581. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, et al. Sixty-four-slice multi-detector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 199-205. PMID: [19808593](#)
582. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786. PMID: [1999029](#)
583. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: e418-e499. PMID: [17901357](#)
584. Dolgin M, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9th edn. Little Brown & Co, 1994: 253-256.
585. Sasayama S, Asanoi H, Ishizaka S, et al. Evaluation of functional capacity of patients with congestive heart failure. In: Yasuda H, Kawaguchi H, editors. New aspects in the treatment of failing heart syndrome. Springer, 1992: 113-117.
586. 難病情報センター. 特発性拡張型心筋症 (指定難病 57). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3986>
587. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-1234. PMID: [7296795](#)
588. 大西洋三, 佐藤秀幸, 是恒之宏, 他. 6分間歩行試験の正常値の分布とその規定因子に関する検討. *Jpn Circ J* 1998; 61 Suppl III: 857.
589. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-1707. PMID: [8411500](#)
590. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2653-2661. PMID: [23177293](#)
591. Cheatham C, Taylor R, Burke V, et al. The 6-minute walk test does not reliably detect changes in functional capacity of patients awaiting cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 848-853. PMID: [15982612](#)
592. Wasserman K, Sue D. Physiology of Exercise. In: Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation, 2nd edn. Lea & Febiger, 1994.
593. Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, et al. Targeting of high peak respiratory exchange ratio is safe and enhances the prognostic power of peak oxygen uptake for heart failure patients. *Circ J* 2014; 78: 2268-2275. PMID: [25056425](#)
594. Koike A, Koyama Y, Itoh H, et al. Prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing for 10-year survival in patients with mild to moderate heart failure. *Jpn Circ J* 2000; 64: 915-920. PMID: [11194282](#)
595. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-2667. PMID: [9193435](#)
596. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21-31. PMID: [8509544](#)
597. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873-934. PMID: [23877260](#)
598. Matsumura N, Nishijima H, Kojima S, et al. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1983; 68: 360-367. PMID: [6222847](#)
599. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-352. PMID: [8557904](#)
600. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007年度合同研究班報告): 心疾患患者の学校, 職域, スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン (2008年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_nagashima_h.pdf
601. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告): 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf
602. Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Peak VO $_2$ and VE/VCO $_2$ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147: 354-360. PMID: [14760336](#)
603. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294: 1625-1633. PMID: [16204662](#)
604. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1664-1670. PMID: [16204666](#)
605. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. PMID: [23741058](#)
606. Costanzo-Nordin MR, O'Connell JB, Engelmeier RS, et al. Dilated cardiomyopathy: functional status, hemodynamics, arrhythmias, and prognosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1985; 11: 445-453. PMID: [4064108](#)
607. Balik M, Pacht J, Hendl J. Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1117-1121. PMID: [12185434](#)
608. Gonzalez J, Delafosse C, Fartoukh M, et al. Comparison of bedside

- measurement of cardiac output with the thermodilution method and the Fick method in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2003; 7: 171-178. PMID: [12720564](#)
609. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-236. PMID: [11161934](#)
610. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告): 慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン (2010年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamagishi_h.pdf
611. Paterick TE, Gerber TC, Pradhan SR, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: what do we know? *Rev Cardiovasc Med* 2010; 11: 92-99. PMID: [20700091](#)
612. Koga Y, Miyamoto T, Ohtsuki T, et al. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: Japanese experience. *J Cardiol* 2001; 37 Suppl 1: 147-154. PMID: [11433819](#)
613. Iida K, Yutani C, Imakita M, et al. Comparison of percentage area of myocardial fibrosis and disarray in patients with classical form and dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 1998; 32: 173-180. PMID: [9783238](#)
614. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009; 373: 1289-1300. PMID: [19362677](#)
615. Virmani R. Cardiomyopathy, ischemic. In: Bloom S, editor. Diagnostic criteria for cardiovascular pathology: Acquired diseases. Lippincott-Raven, 1997; 28-29.
616. Kajihara H, Yokozaki H, Yamahara M, et al. Anthracycline induced myocardial damage. An analysis of 16 autopsy cases. *Pathol Res Pract* 1986; 181: 434-441. PMID: [3463940](#)
617. Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 130: 860-870. PMID: [7572598](#)
618. Factor SM. Cardiomyopathy, Alcohol-associated. In: Bloom S, editor. Diagnostic criteria for cardiovascular pathology: Acquired diseases. Lippincott-Raven, 1997; 12-13.
619. Kawano H, Hayashi T, Koide Y, et al. Histopathological changes of biopsied myocardium in Shoshin beriberi. *Int Heart J* 2005; 46: 751-759. PMID: [16157967](#)
620. Japanese Circulation Society (JCS) Task Force Committee on Chronic Myocarditis. Guideline for diagnosing chronic myocarditis. *Jpn Circ J* 1996; 60: 263-264. PMID: [8803719](#)
621. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003年度合同研究班報告): 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J* 2004; 68 Suppl IV: 1231-1263. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2004_izumi_h.pdf
622. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-284. PMID: [10089998](#)
623. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late Cardiac Complications of Chronic, Severe, Refractory Anemia with Hemochromatosis. *Circulation* 1964; 30: 698-705. PMID: [14226168](#)
624. Seward JB, Casacang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1769-1779. PMID: [20413025](#)
625. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy--fact or fiction? *Herz* 2011; 36: 102-115. PMID: [21424347](#)
626. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720-1725. PMID: [9844150](#)
627. Saito M, Kawai H, Akaike M, et al. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996; 132: 642-647. PMID: [8800037](#)
628. Yan SM, Finato N, Di Loreto C, et al. Nuclear size of myocardial cells in end-stage cardiomyopathies. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21: 174-180. PMID: [10560488](#)
629. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 545-557. PMID: [3745699](#)
630. Maisch B, Richter A, Koelsch S, et al. Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herz* 2006; 31: 881-890. PMID: [17180652](#)
631. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in cardiovascular tissue remodeling: from development to inflammation and repair. *Circ J* 2012; 76: 2513-2520. PMID: [23064399](#)
632. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 363-365. PMID: [16098856](#)
633. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007; 28: 2456-2464. PMID: [17395683](#)
634. 森田啓行. 遺伝子から心筋症をみる. 日内会誌 2014; 103: 285-292.
635. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 619-628. PMID: [22335739](#)
636. Norton N, Li D, Rampersaud E, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute GO Exome Sequencing Project and the Exome Sequencing Project Family Studies Project Team. Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of *TTN* truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6: 144-153. PMID: [23418287](#)
637. Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep* 2018; 8: 1998. PMID: [29386531](#)
638. van Rijnsing IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 493-500. PMID: [22281253](#)
639. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61-73. PMID: [30429050](#)
640. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-1717. PMID: [19329820](#)
641. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200. PMID: [27206819](#)
642. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159-e1195. PMID: [28298458](#)
643. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 344-353. PMID: [26550689](#)
644. Matsui Y, Fukada Y, Naito Y, et al. Integrated overlapping ventriculoplasty combined with papillary muscle plication for severely dilated heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1221-1223. PMID: [15052233](#)
645. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-2318. PMID: [30280640](#)
646. Sawa Y, Miyagawa S. Present and future perspectives on cell sheet-based myocardial regeneration therapy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 583912. PMID: [24369013](#)
647. Yoshikawa Y, Miyagawa S, Toda K, et al. Myocardial regenerative therapy using a scaffold-free skeletal-muscle-derived cell sheet in patients with dilated cardiomyopathy even under a left ventricular assist device: a safety and feasibility study. *Surg Today* 2018; 48: 200-210. PMID: [28821963](#)
648. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, et al. ALPHA Study Group. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 502-509. PMID: [17174599](#)
649. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303-1308. PMID: [15767288](#)
650. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006; 114: 18-25. PMID: [16801461](#)
651. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833. PMID: [12466506](#)
652. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840. PMID: [12466507](#)
653. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696. PMID: [12767648](#)
654. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrilla-

- tion: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73: 242-248. PMID: [19060419](#)
655. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677. PMID: [18565859](#)
656. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. The AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-1513. PMID: [15007003](#)
657. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17: 370-378. PMID: [25643988](#)
658. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 692-700. PMID: [24549549](#)
659. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告): 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf
660. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 871-879. PMID: [26243796](#)
661. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al. RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006; 8: 935-942. PMID: [16973686](#)
662. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-1373. PMID: [20231232](#)
663. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-1951. PMID: [14662257](#)
664. Mareev Y, Cleland JG. Should β -blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther* 2015; 37: 2215-2224. PMID: [26391145](#)
665. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235-2243. PMID: [25193873](#)
666. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2691-2698. PMID: [26112191](#)
667. Gheorghade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from *post hoc* propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 1489-1497. PMID: [23592708](#)
668. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. PMID: [27567408](#)
669. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412. PMID: [2473403](#)
670. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1011-1018. PMID: [25262686](#)
671. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417-427. PMID: [29385358](#)
672. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778-1785. PMID: [18946063](#)
673. Mitchell LB. Clinical trials of antiarrhythmic drugs in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 33-40. PMID: [9132079](#)
674. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583. PMID: [9411221](#)
675. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302. PMID: [10725290](#)
676. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874-2879. PMID: [15598919](#)
677. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-2158. PMID: [15152060](#)
678. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237. PMID: [15659722](#)
679. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221-1230. PMID: [27571011](#)
680. Opreanu M, Wan C, Singh V, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: A national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1305-1309. PMID: [26094085](#)
681. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, et al. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 117-128. PMID: [23275233](#)
682. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 194-203. PMID: [20620738](#)
683. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, et al. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 110-116. PMID: [8417050](#)
684. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39: 1883-1948. PMID: [29562304](#)
685. Singh SK, Link MS, Wang PJ, et al. Syncope in the patient with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 97-100. PMID: [14720163](#)
686. Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, et al. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation* 2014; 129: 545-552. PMID: [24201303](#)
687. The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-2671. PMID: [19713422](#)
688. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272. PMID: [19762550](#)
689. Daubert JP, Winters SL, Subacius H, et al. Defibrillators In Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Ventricular arrhythmia inducibility predicts subsequent ICD activation in nonischemic cardiomyopathy patients: a DEFINITE substudy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 755-761. PMID: [19545338](#)
690. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, et al. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 992-997. PMID: [3776856](#)
691. Gössinger HD, Jung M, Wagner L, et al. Prognostic role of inducible ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1990; 29: 215-220. PMID: [2269540](#)
692. Kadish A, Schmaltz S, Calkins H, et al. Management of nonsustained ventricular tachycardia guided by electrophysiological testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 1037-1050. PMID: [7685883](#)
693. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1523-1528. PMID: [7930285](#)
694. Anselme F, Moubarak G, Savouré A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1492-1498. PMID: [23811080](#)
695. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers.

- J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2299-2307. PMID: [27884249](#)
696. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354: 209-210. PMID: [16407522](#)
697. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1250-1260. PMID: [18926329](#)
698. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 79-83. PMID: [15551023](#)
699. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPIC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867. PMID: [26320108](#)
700. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1677-1749. PMID: [29097294](#)
701. Shiga T, Kasanuki H. Drug therapy for ventricular tachyarrhythmia in heart failure. *Circ J* 2007; 71 Suppl A: A90-A96. PMID: [17587746](#)
702. Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III anti-arrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias: post-marketing special investigation. *Circ J* 2005; 69: 1237-1243. PMID: [16195624](#)
703. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392-397. PMID: [3338130](#)
704. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424. PMID: [9371164](#)
705. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2366-2372. PMID: [20488308](#)
706. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008; 117: 462-469. PMID: [18172038](#)
707. Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2013; 15: 735-741. PMID: [23194696](#)
708. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010; 7: 865-869. PMID: [20348027](#)
709. Deyell MW, Park KM, Han Y, et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1465-1472. PMID: [22640894](#)
710. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1424-1426. PMID: [10193748](#)
711. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000; 54: 288-294. PMID: [10668685](#)
712. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, et al. Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA) and GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation* 2015; 131: 1486-1494. PMID: [25810334](#)
713. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, et al. SCD-HeFT Investigators. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2007; 115: 2637-2641. PMID: [17485579](#)
714. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F, et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1989; 62: 26-29. PMID: [2757871](#)
715. Falk RH, Foster E, Coats MH. Ventricular thrombi and thromboembolism in dilated cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *Am Heart J* 1992; 123: 136-142. PMID: [1729816](#)
716. 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
717. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 870-880. PMID: [27614940](#)
718. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157-164. PMID: [15215806](#)
719. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009; 119: 1616-1624. PMID: [19289640](#)
720. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, et al. HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 428-432. PMID: [16737850](#)
721. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366: 1859-1869. PMID: [22551105](#)
722. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2018; 379: 1332-1342. PMID: [30146935](#)
723. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1340-1345. PMID: [15837284](#)
724. Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, et al. Impact of Demographic Features, Lifestyle, and Comorbidities on the Clinical Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007161. PMID: [29237589](#)
725. Paz R, Jortner R, Tunick PA, et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 938-941. PMID: [8782501](#)
726. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告): 禁煙ガイドライン (2010年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010murohara_h.pdf
727. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86: 175-181. PMID: [10913479](#)
728. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 313-321. PMID: [16018863](#)
729. Kolibash AJ, Ruiz DE, Lewis RP. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 1975; 82: 791-794. PMID: [1169900](#)
730. Kazimuddin M, Vashist A, Basher AW, et al. Pregnancy-induced severe left ventricular systolic dysfunction in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998; 21: 848-850. PMID: [9825201](#)
731. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1448-1458. PMID: [9431393](#)
732. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173-1182. PMID: [10069785](#)
733. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189. PMID: [14729656](#)
734. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-1450. PMID: [19351941](#)
735. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Benefits of exercise training for patients with chronic heart failure. *Clin Geriatr* 2001; 9: 32-45.
736. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2: e000163. PMID: [25685361](#)
737. Davidson PM, Cockburn J, Newton PJ, et al. Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and im-

- prove outcomes in high-risk patients? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 393-402. PMID: [20498608](#)
738. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 471-480. PMID: [11823086](#)
739. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, et al. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 540-547. PMID: [24622007](#)
740. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 45-52. PMID: [20117363](#)
741. Bernstein PS, Magriples U. Cardiomyopathy in pregnancy: a retrospective study. *Am J Perinatol* 2001; 18: 163-168. PMID: [11414529](#)