

7. 心筋障害治療

心機能評価はいつからどのように行うか—総論

推奨

- ①診断時または6歳までに少なくとも心電図と心エコーによる心機能評価を行う(グレードB, エキスパートオピニオン).
- ②心機能に異常がなければ, 少なくとも10歳までは2年に1回, 10歳以降は年に1回, 心機能評価を行う. 心機能に異常がみられたら, 治療とともに必要に応じて適宜, 心機能評価を行う(グレードB, エキスパートオピニオン).
- ③外科手術前には心機能評価を行う(グレードA, エキスパートオピニオン).

背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の心筋障害は心筋細胞のジストロフィン蛋白欠損が病因である. 患者の多くは10歳代に左室収縮能の低下を認め, 慢性心不全の経過をたどる. 近年, 呼吸不全に対する人工呼吸療法などの進歩により生命予後が改善しており, 心不全の有病率, 死因に占める割合が増加している. 心筋障害の進行を遅らせるため早期の治療開始が推奨されており, 定期的な心機能評価が必要とされている.

解説・エビデンス

DMDでは運動機能制限などのため, 心機能低下があっても心不全症状を伴わないことが多いので, 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^{1,2)} (エキスパートオピニオン). 心筋障害の程度には個人差があり, 骨格筋障害の程度と心機能障害は相関しない³⁾ (エビデンスレベル4). 遺伝子変異のタイプと心筋症発症についても明らかな関連性は示されていない. そのため日常診療での問診や身体所見だけでは心筋症の発症を見逃す可能性がある.

左室収縮能低下は10歳代で始まることが多いが, まれに6歳未満の症例でもみられることもあるので⁴⁾ (エビデンスレベル4), 6歳以前からの心電図と心エコーによる定期的な検査が推奨される. 心機能障害を認めた場合は, 治療開始とともに適宜, 心電図と心エコーによる心機能評価を行う. 心機能障害が進行する20歳代以降は, 側弯などにより心エコーによる心機能評価が困難な場合があり, 心臓核医学検査, 心臓MRIなど, ほかの手段も考慮する.

外科手術が必要な場合には, 手術の必要性と危険性を十分説明し, 心機能低下例に対しては安全な術式と麻酔法を選択する(CQ9-1参照).

文献

- 1) Bushby K, Muntoni, F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2003; **13**: 166–172.
- 2) Bushby K, Finkel R, Birnkrant D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010; **9**: 177–189.
- 3) Heymsfield SB, McNish T, Perkins JV, et al. Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy. *Am Heart J.* 1978; **95**: 283–294.
- 4) James J, Kinnett K, Wang Y, et al. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscul Disord.* 2011; **21**: 462–467.

議決結果 可 22 否 0 要修正 0

心機能評価はいつからどのように行うか—12誘導心電図・ホルター心電図

推奨

- ① 12誘導心電図の異常は左室収縮機能障害よりも早期からみられる。また定期的な検査は不整脈のスクリーニングにも有用である(グレードA, エビデンスレベル4)。
- ② ホルター心電図は、心筋障害に合併する不整脈の診断に有用である(グレードB, エビデンスレベル4)。

背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) では、幼少時から12誘導心電図で異常を認める場合もあるため、解釈を誤らないように特有の所見を理解しておく必要がある。一般的な心疾患と同様に、不整脈のスクリーニングや経過観察には、12誘導心電図やホルター心電図が有用である。

解説・エビデンス

12誘導心電図では、 V_1 誘導の高いR波、 V_1 誘導のRSr'パターンまたは多相性R波、 V_{5-6} 誘導の深いQ波がみられる¹⁾(エビデンスレベル4)。 V_1 誘導の高いR波は、後壁の電氣的興奮の減少を、 V_{5-6} 誘導の深いQ波は側壁の電氣的興奮の減少を反映していると考えられている²⁾(エビデンスレベル4)が、機械的な壁運動異常とは必ずしも一致せず、心電図変化から心機能障害の程度を予測することはできない^{3,4)}(エビデンスレベル4)。6歳未満でも心電図異常を高率に認めるが、異常所見は V_6 のR波増高、 V_1 のS波増高など、年長者とは異なる⁵⁾(エビデンスレベル4)。

洞性頻脈は、小児期からみられ、歩行能喪失後もみられる⁶⁾(エビデンスレベル4)。ホルター心電図による研究では、安静時の洞性頻脈、心拍数の日内変動の消失、heart rate variabilityの減少がみられたとの報告がある⁷⁾(エビデンスレベル4)。これらの所見は交感神経緊張を反映している。洞性頻脈以外にDMDに特徴的な不整脈はなく、様々な不整脈がみられる。ほかの心疾患と同様に、心機能低下に伴い心室性不整脈の頻度が増加する。心機能低下例では多源性心室期外収縮と2連発以上の非持続性心室頻拍が、突然死の予測因子と考えられている⁸⁾(エビデンスレベル4)。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

自動解析心電計では、 V_{1-3} 誘導の高いR波を右室肥大、 V_1 誘導のRSr'パターンを右脚ブロック、I, aVL, V_{5-6} 誘導の深いQ波を心筋梗塞と誤って診断することがある。

文献

- 1) Slucka C. The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 1968; **38**: 933–940.
- 2) Perloff JK, Roberts WC, Leon AC Jr, et al. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy: an electrocardiographic-pathologic correlative study. *Am J Med*. 1967; **42**: 179–188.
- 3) D'Orsogna L, O'Shea JP, Miller G, et al. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 1988; **9**: 205–213.
- 4) Thrush PT, Allen HD, Viollet L, et al. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009; **103**: 262–265.
- 5) James J, Kinnett K, Wang Y, et al. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscul Disord*. 2011; **21**: 462–467.
- 6) Gilroy J, Cahalan JL, Berman R, et al. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 1963; **27**: 484–493.
- 7) Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, et al. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol*. 2005; **26**: 66–72.
- 8) Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord*. 1993; **3**: 201–206.

議決結果 可 22 否 0 要修正 0

心機能評価はいつからどのように行うか—心エコー

推奨

- ①左室収縮機能障害の評価に、2D エコー、M モードエコーによる左室拡張末期径、左室内径短縮率、左室駆出率の計測は有用である(グレード A, エビデンスレベル 4)。
- ②左室収縮機能が正常の早期心筋障害の診断に組織ドプラエコー(心筋ストレインエコー)、myocardial performance index (MPI) が有用である(グレード B, エビデンスレベル 4)。

背景・目的

心エコーはベッドサイドで検査可能な非侵襲的検査であり、患者の苦痛がなく短時間で検査できることから、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy: DMD)の心機能評価のゴールド・スタンダードに位置づけられている。治療開始時期の決定、治療効果の判定や予後予測に用いられる。

解説・エビデンス

傍胸骨長軸像または傍胸骨短軸像の M モードまたは 2D モードで左室拡張末期径、左室内径短縮率の計測、2D モードの心尖部四腔像、二腔像で左室駆出率の計測を行う。臨床的に心筋症は 10 歳からみられ、18 歳以上では全例に異常所見を認めたと報告されている¹⁾(エビデンスレベル 4)。10 歳未満で異常を示す例もまれにみられる。DMD の壁運動障害は左室後壁基部から始まるのが特徴的である²⁾(エビデンスレベル 4)。時間経過とともに側壁、心尖部へと広がり、進行すると左室全体に及ぶ。

骨格筋筋力と心エコーの左室収縮指標(左室内径短縮率、左室駆出率)は相関しない^{3,4)}(エビデンスレベル 4)。左室収縮機能障害の有無で、死亡率に有意差を認める⁵⁾(エビデンスレベル 4)。心不全死では、ほかの死因と比べて死亡 2 ヶ月前の左室内径短縮率が低値で、左室拡張末期径が大きかったという⁶⁾(エビデンスレベル 4)。

myocardial performance index (MPI) と心筋ストレインエコー法により、従来の方法では左室収縮障害を確認できない心筋障害を早期に診断することができる。MPI は、左室収縮能と拡張能を反映した総合的な心機能指標である。DMD では左室内径短縮率が正常で MPI が延長している例がみられ、MPI は潜在的な心筋障害の診断に有用と考えられる⁷⁾(エビデンスレベル 4)。心筋ストレインエコー法は局所心筋の“伸び縮み”を数値化した指標である。従来の方法で壁運動異常を認めない例でも、この方法で局所の心筋障害を診断できる⁸⁻¹¹⁾(エビデンスレベル 4)。

DMD では凝固能の亢進が認められ、肺血栓塞栓症、脳梗塞を合併することがある^{12,13)}(エビ

デンスレベル4). 心房細動合併例, 左室機能低下例では, 心機能評価と同時に心臓内血栓の有無にも注意する.

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

側弯, 呼吸不全, 肥満などにより, 描出が困難になる傾向があり, 検者間で再現性に問題が生じるといった欠点がある. 必要に応じて心臓核医学検査, 心臓 MRI などのほかの方法を考慮する.

局所的な壁運動異常 (asynergy) があると, 左室拡張末期径, 左室収縮末期径から求めた左室内径短縮率は, 左室全体の収縮機能を反映しない. 一方, 心尖部四腔像や二腔像から求める左室駆出率の測定には, 正確にトレースするために心内膜を明瞭に描出することが重要である. また, 真の心尖部を含む断面を描出することも重要である.

心機能の低下が高度な場合や拡張機能障害が存在する場合は, 心エコーによる左室内径短縮率や左室駆出率で心機能の改善, 悪化を判定することが難しくなる. 脳性利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP), 臨床症状などの指標と併せて心不全状態を評価する.

文献

- 1) Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990; **26**: 271-277.
- 2) Heymsfield SB, McNish T, Perkins JV, Felner LM. Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy. *Am Heart J.* 1978; **95**: 283-294.
- 3) Ta demir HA, Cil E, Topalo lu H, et al. Cardiorespiratory function in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Turk J Pediatr.* 1996; **38**: 307-314.
- 4) 石原傳幸, 佐々木 明, 高嶋修太郎, ほか. Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの心筋病変の評価. 断層心エコー図法による 5 年間の follow up study. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究, 1991: p51-56.
- 5) Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 2002; **89**: 838-841.
- 6) Nagai T. Prognostic evaluation of congestive heart failure in patients with Duchenne muscular dystrophy: retrospective study using non-invasive cardiac function tests. *Jpn Circ J.* 1989; **53**: 406-415.
- 7) Bahler RC, Mohyuddin T, Finkelhor RS, et al. Contribution of Doppler tissue imaging and myocardial performance index to assessment of left ventricular function in patients with Duchenne's muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; **18**: 666-673.
- 8) Giatrakos N, Kinali M, Stephens D, et al. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. *Heart.* 2006; **92**: 840-842.
- 9) Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography.* 2007; **24**: 598-608.
- 10) Ogata H, Nakatani S, Ishikawa Y, et al. Myocardial strain changes in Duchenne muscular dystrophy without overt cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2007; **115**: 190-195.
- 11) Mertens L, Ganame J, Claus P, et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; **21**: 1049-1054.
- 12) 齊藤祐子, 小宮 正, 川井 充. Duchenne 型筋ジストロフィーの凝固線溶系亢進状態. *臨床神経.* 1997; **37**: 374-378.
- 13) Saito T, Yamamoto Y, Matsumura T, et al. Coagulation system activated in Duchenne muscular dystrophy patients with cardiac dysfunction. *Brain Dev.* 2005; **27**: 415-418.

議決結果 可 20 否 0 要修正 2

心機能評価はいつからどのように行うか—心臓核医学検査

推奨

- ①心筋シンチグラフィは、心筋障害評価、死亡リスク予測に有用である(グレードB, エビデンスレベル4).
- ②定量的心電図同期 SPECT (quantitative gated single photon emission computed tomography : QGS) は、胸郭変形、側弯などの影響を受けずに客観的な心機能評価が可能である(グレードB, エビデンスレベル4).
- ③心臓核医学検査の異常は、骨格筋障害、呼吸機能とは相関しない(グレードB, エビデンスレベル4).

背景・目的

心臓核医学検査は、心筋に放射性核種(アイソトープ)を取り込んで主に左室心筋を評価する心筋シンチグラフィと、赤血球またはヒト血清アルブミンにアイソトープを標識して心室内の血液動態により心機能を評価する心プールシンチグラフィに分類される。近年 QGS 解析法の普及により、心筋シンチグラフィを用いて心筋と心機能の評価が同時に行われている。デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD)の心臓核医学検査はルーチン検査ではないが、心筋障害早期の診断、心エコーが困難な症例の心機能評価、予後予測に有用である。

解説・エビデンス

ほかの画像診断法と同様に、左室後側壁～側壁に灌流欠損が高頻度で見られる¹⁻³⁾(エビデンスレベル4)が、灌流欠損と骨格筋障害、胸郭変形の程度は一致しなかったと報告されている⁴⁾(エビデンスレベル4)。

安静時²⁰¹Tl心筋シンチグラフィのearlyとdelayの灌流欠損部位は、剖検での心筋線維化部位とよく一致した。また、再分布領域は正常灌流領域よりも線維化の程度が強く、線維化が進行中の心筋である可能性が示唆された¹⁾。

左室壁運動が正常であっても²⁰¹Tl心筋シンチグラフィで灌流低下を認める症例があり、早期の心筋障害の診断にも有用と考えられる^{2,5)}(エビデンスレベル4)。

²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを用いた予後の予測に関しては、広範な灌流欠損を認めた例は心不全で死亡し、剖検で広範な心筋線維化を認めたとの報告がある⁴⁾。また、ほかの報告では、左室の10%以上の灌流欠損を認める例のうち、15歳未満は呼吸不全を伴わない左心不全、15歳以上は心肺機能不全をきたす可能性が示唆された²⁾。

一方、脂肪酸代謝をみる¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィでは、²⁰¹Tl心筋シンチグラフィより

広範囲の欠損が認められ、DMDの心筋障害をより早期に捉えている可能性を示唆した。また、心プールシンチグラフィによる左室駆出率は、 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの欠損の程度とは相関せず、 ^{123}I -BMIPP心筋シンチグラフィの欠損の程度と相関したとの報告があり、 ^{123}I -BMIPP心筋シンチグラフィの有用性が示されている⁶⁾ (エビデンスレベル4)。

QGS解析法を用いると、従来の局所心筋灌流障害の診断に加えて、左室の内腔容積の変化、壁運動や駆出率などの心機能の指標を4次元的に捉えることができる^{7,8)} (エビデンスレベル4)。

心プールシンチグラフィによる左室駆出率は、呼吸機能、年齢と相関しないと報告されている⁹⁾ (エビデンスレベル4)。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

心臓核医学検査は、胸郭変形や側弯の影響が少ないため、心エコーによる心機能評価が困難な例に推奨される。また、測定、解析に検者のバイアスがかかりにくく、より客観的な評価が可能である。アイソトープを用いた検査であり、身体への被曝について患者や家族に説明する必要がある。

文献

- 1) Nishimura T, Yanagisawa A, Sakata H, et al. Thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy: a histopathologic correlation study. *Jpn Circ J.* 2001; **65**: 99-105.
- 2) Tamura T, Shibuya N, Hashiba K, et al. Evaluation of myocardial damage in Duchenne's muscular dystrophy with thallium-201 myocardial SPECT. *Jpn Heart J.* 1993; **34**: 51-61.
- 3) 尾形仁子, 石川幸辰, 石川悠加, ほか. Duchenne型筋ジストロフィー患者の心筋障害の評価における心筋シンチグラフィの意義— $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin, ^{123}I -BMIPP, ^{123}I -MIBGを用いた検討—. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成8~10年度, 1999: p300.
- 4) Kawai N, Sotobata I, Okada M, et al. Evaluation of myocardial involvement in Duchenne's progressive muscular dystrophy with thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Jpn Heart J.* 1985; **26**: 767-775.
- 5) Miyoshi K, Fujikawa K. Comparison of thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography and cine magnetic resonance imaging in Duchenne's muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 1995; **75**: 1284-1286.
- 6) 金沢 一, 松永陽一, 田村拓久, ほか. ^{201}Tl と ^{123}I -BMIPPを用いた心筋SPECTによるDuchenne型筋ジストロフィーの心筋障害の検討. 厚生省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィーの臨床、疫学及び遺伝相談に関する研究—平成5年度, 1994: p171-174.
- 7) 会田 泉, 三吉政道, 樋口真也, ほか. Duchenne型筋ジストロフィーにおける ^{201}Tl と ^{123}I -BMIPPの2核種同時心筋SPECT—2核種間のMismatch解析における変化について—平成20-22年度, 精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究, 2010: p92-95.
- 8) Fu P, Hu L, Sinzinger J, et al. Assessment of cardiac abnormalities in Duchenne's muscular dystrophy by $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -MIBI gated myocardial perfusion imaging. *Hell J Nucl Med.* 2012; **15**: 114-119.
- 9) Stewart CA, Gilgoff I, Baydur A, et al. Gated radionuclide ventriculography in the evaluation of cardiac function in Duchenne's muscular dystrophy. *Chest.* 1988; **94**: 1245-1248.

議決結果 可 22 否 0 要修正 0

心機能評価はいつからどのように行うか—心臓 MRI

推奨

- ①心エコーによる評価が不十分な場合の左室機能評価に有用である(グレードB, エキスパートオピニオン).
- ②ガドリニウム造影剤による遅延造影 (late gadolinium enhancement : LGE) は, 心筋線維化の診断に有用である(グレードB, エビデンスレベル4).
- ③タギング法による circumferential strain の低下は早期の心筋障害の指標となる(グレードB, エビデンスレベル4).

背景・目的

MRI 装置があっても心臓 MRI を実施している施設は限られる。心臓 MRI は、比較的新しい検査法であり、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) へ応用した報告は少ない。胸郭変形などで、心エコーによる心機能評価が困難な症例に対して心臓 MRI が行われる。ほかの検査では描出困難な心筋線維化の部位を視覚的に確認することができる。

解説・エビデンス

心臓 MRI により、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積を測定でき、左室駆出率を算出できる。局所壁運動の評価も可能である。

ガドリニウム造影剤を静注し 10~20 分後に撮像すると、心筋の線維化部位では造影剤の washout が遅延する (LGE)。Silva らは、LGE は側壁に多く、心筋の中層または心外膜下層にみられたと報告している。LGE 陽性部位と壁運動異常はある程度相関するが、壁運動が正常で LGE 陽性となる部位、壁運動に異常があっても LGE 陰性となる部位もみられる。LGE 陽性例では陰性例と比較して左室収縮末期容積が有意に大きく、左室駆出率が有意に低いという¹⁾ (エビデンスレベル4)。Puchalski らは、LGE 陽性例では全例下側壁基部の心外膜下層に LGE を認め、広範囲の例では下壁、側壁へ広がり、全層へと進行していたと報告している。LGE 陽性例は陰性例よりも年齢が有意に高く、左室駆出率が有意に低かった。一方、12.5 歳未満で左室駆出率正常の 3 例に LGE 陽性を認め、LGE は左室収縮機能障害に先行する早期の心筋障害の指標となる可能性が示唆された²⁾ (エビデンスレベル4)。

心筋ストレイン (strain) は、“組織の伸び縮み”を数値化した指標である。明らかな収縮異常を認めない例でも、左室基部や中部の circumferential strain (左室短軸像でみた円周方向の伸縮) の低下がみられたと報告されている^{3,4)} (エビデンスレベル4)。Hagenbuch らは、6~28 ヶ月の間隔で 2 回的心臓 MRI を行い、左室駆出率は有意な変化を認めなかったが、circumferential strain は有意に減少したことより、左室駆出率より鋭敏な心筋障害の指標であるとした⁵⁾ (エビデンス

レベル 4).

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

LGE や心筋ストレインを治療の指標としたエビデンスはない。心臓 MRI で得られた指標を心筋障害治療にどのように活かしていくかということが今後の課題である。

文献

- 1) Silva MC, Meira ZM, GurgelGiannetti J, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2007; **49**: 1874–1879.
- 2) 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.
- 3) Ashford MW Jr, Liu W, Lin SJ, et al. Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation.* 2005; **112**: 2462–2467.
- 4) Hor KN, Wansapura J, Markham LW, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; **53**: 1204–1210.
- 5) Hagenbuch SC, Gottliebson WM, Wansapura J, et al. Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 2010; **105**: 1451–1455.

議決結果 可 22 否 0 要修正 0

心機能評価はいつからどのように行うか—脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)

推奨

- ① 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP) 値が正常であっても、心機能障害を否定してはならない。経過中、BNP 値が上昇した場合は、心機能障害の悪化を疑う(グレード B, エビデンスレベル 4)。
- ② BNP 値 100pg/mL 以上は、死亡リスクの予測因子である(グレード B, エビデンスレベル 4)。

背景・目的

BNP は主として心室で合成されるホルモンで、心室の負荷により心筋細胞からの分泌が亢進する。左室拡張末期圧の上昇を反映して BNP の血中濃度は増加し、心不全の存在、重症度や予後の評価に用いられている。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) では、一般の心不全とは異なる点があるので、その数値の解釈には注意が必要である。

解説・エビデンス

DMD では、同程度の左室収縮機能障害のある拡張型心筋症と比較して BNP の値は低く、左室拡張末期径の拡大も軽度である¹⁾ (エビデンスレベル 4)。この理由として、DMD では運動機能障害のため負荷がかかりにくいこと、心筋が線維組織に置き換えられるため、分泌能が低下していることや心筋細胞が伸展されにくいことなどが考えられているが、正確な機序は不明である^{1,2)} (エビデンスレベル 4)。BNP 値が正常範囲内であっても心機能障害を否定できない。Mori らは左室内径短縮率 >15% の例では BNP <30 pg/mL であったが、左室内径短縮率 <15% では急峻な BNP 値の上昇がみられたと報告した²⁾。一方、BNP 値 100pg/mL 以上は死亡リスクの予測因子とされている³⁾ (エビデンスレベル 4)。したがって、BNP 値のみを根拠に心機能低下の有無を判断してはならないが、個々の患者の経過をみるための定期的な BNP の測定は有用である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

NT-proBNP は BNP と同時に産生される不活性産物であり BNP と同等の臨床的意義を有する。腎機能障害時に高値となる(心機能と腎機能の総合的な指標と考えられる)。NT-proBNP はほかの生化学検査項目と同時に血清で検査でき、採血後の保存安定性も良好であるため、検査を外部委託する施設に適する。一方、BNP は全血または血漿を用いて迅速に測定できるという利点があり、施設内で検査するのに適する。

文献

- 1) Demachi J, Kagaya Y, Watanabe J, et al. Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic peptide level in left ventricular systolic dysfunction, associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord.* 2004; **14**: 732-739.
- 2) Mori K, Manabe T, Nii M, et al. Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2002; **23**: 160-166.
- 3) 足立克仁, 川井尚臣, 木村千代美, ほか. Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血漿ナトリウム利尿ペプチド値による心不全の予後の推定. *神経内科.* 1998; **49**: 532-536.

採択文献 CQ 7-1-1~7-1-6 で 126

議決結果 可 22 否 0 要修正 0

心筋障害治療はどのように行うか—食事・生活指導

推奨

- ①心機能障害が軽度の時期には、塩分摂取や運動の厳格な制限は行わず、QOLを優先する(グレードB, エキスパートオピニオン)。
- ②心不全症状のある時期には、苦痛の緩和、精神症状に対する治療を考慮する(グレードB, エキスパートオピニオン)。

背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の心筋障害治療の目的は、大きく2つに分けて考えることができる。ひとつは、心機能障害の発症と進行を遅らせ、心機能を可能な限り温存することである。もうひとつは、進行した高度の心機能低下に伴う症候の改善と心不全死、不整脈による突然死の予防を目的とした治療である。

DMD の心筋障害に対しての食事と生活指導に関するエビデンスはないため、一般の慢性心不全治療ガイドラインに従い解説する。

解説・エビデンス

軽度の心機能障害の時期には、患者が若く、疾患が進行性であることを考慮し、食事や生活指導の厳格な制限は行わず、QOLを優先する。心筋障害治療薬を正しく服用することを指導する。肥満、痩せがあれば、適正な体重を維持できるように無理のない範囲で栄養指導を行う(CQ 10-2 参照)。感染が心不全の引き金になることがあるので、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの接種を勧める。

中等度以上の心機能障害では、心不全徴候に注意する。運動機能障害のため浮腫、息切れなどの主要症状がみられないことが多い。不眠、食欲不振、悪心、腹痛、腹部膨満感など、肺うっ血による症状以外の愁訴にも注意する。短期間での体重増加は体液の貯留を示唆する。利尿薬、強心薬を服用している例では服薬の中断も急性増悪の誘因となる。さらに、感染による急性増悪の予防のためにも、ワクチンの接種を勧める。

重症の心不全の時期には、ベッド上生活、人工呼吸器の装着、胃瘻による栄養を余儀なくされる例が多い。慢性心不全の食事療法の基本は塩分制限であり、経管栄養では塩分摂取量の調節は容易である。一般的に、心不全の重症度により、3~7g/日程度の塩分制限が推奨されている。低ナトリウム血症があれば、塩分制限の緩和または水分の制限を考慮する^{a)}(エキスパートオピニオン)。

進行した心不全では、しばしば治療抵抗性となる。心不全に対する有効な治療がない状況では、身体的、精神的苦痛に対する緩和治療が必要となる¹⁾(エキスパートオピニオン)。人工呼

吸器を装着している例では、呼吸が停止しないので、血圧低下、心停止まで苦痛が続くことになる。心不全治療に加えて、必要に応じて緩和ケア、精神科の専門医師、スタッフとの治療を考慮する。身体的、精神的苦痛に対し、患者および/または家族のインフォームドコンセントを得たうえで、鎮静薬を使用する。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

経口摂取可能であっても、嚥下障害、消化管機能障害により必要な水分・栄養分を摂取・吸収できない例がある。このような例では心機能の低下があっても体液の貯留は目立たず、塩分制限は食欲不振を助長し、栄養障害を悪化させることもあるので注意する必要がある。

文献

- 1) 斉藤利雄, 神野 進. Duchenne 型筋ジストロフィー重症心不全治療にわれわれはどうか対応してきたか. 脳と発達. 2005; 37: 281-286.

【参考資料】

- a) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf (ホームページ公開のみ)

議決結果 可 22 否 0 要修正 0

心筋障害治療はどのように行うか—アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬

推奨

- ①左室収縮機能低下に対する第一選択薬としてアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme inhibitor : ACE) 阻害薬を投与する (グレード A, エビデンスレベル 2).

背景・目的

一般の心不全治療においては ACE 阻害薬の有用性は確立されており、心不全のリスク因子がある心機能正常例から難治性心不全例まですべての病期で使用が推奨されている。デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の心機能障害についてもエビデンスが報告されている。時間経過とともに心機能障害が進行する DMD では、心機能障害発症早期からの治療開始が推奨され、さらに心機能障害発症前からの治療開始についても言及されている。

解説・エビデンス

ACE 阻害薬は、レニン・アンジオテンシン系でアンジオテンシン変換酵素の作用を阻害することによりアンジオテンシン II、アルドステロンの産生を抑制する。アンジオテンシン II は transforming growth factor- β (TGF- β) を介して、組織の線維化を促進するので、レニン・アンジオテンシン系抑制薬により、心筋の線維化抑制が期待される。またアルドステロンの産生抑制により、ナトリウム、水分の排泄が促進される。

ACE 阻害薬の投与開始時期については、Spurney の総説によると“最初に心機能低下の所見がみられたとき”とされている¹⁾ (エキスパートオピニオン)。しかし、DMD の心機能低下例に対して ACE 阻害薬の効果を前向きに検討した報告は少ない (わが国の報告のみである)。田村らは、左室駆出率が 40% 以下の進行した心機能低下例にカプトプリルを投与し、心機能の改善または維持が認められたと報告している²⁾ (エビデンスレベル 3)。

一方、心機能が低下する前の“予防的な”治療については、未解決の課題である。Duboc らは、9.5~13 歳の左室駆出率正常の DMD 患者に 2~4mg/日のペリンドプリルまたはプラセボを 3 年間投与し、その後全例にペリンドプリルを投与した。5 年後に左室駆出率 < 45% となった例も 10 年後の死亡率も、ともにペリンドプリル群で有意に低く、ACE 阻害薬による早期の治療開始の有用性が示唆された^{3,4)} (エビデンスレベル 2)。わが国においても本家らは、15 歳以下からの ACE 阻害薬早期投与により DMD の心筋症悪化を防止できないかを検討した。その結果、20 歳以下の若年での心不全発症率を低下させることができる可能性が高く、特に 10 歳以下から投与を開始することで防止効果が高いように思われたと報告し、早期に ACE 阻害薬の治療を開始す

ることを提案した⁵⁾ (エビデンスレベル4)。これらの報告には治療開始時期の明確な臨床的指標が示されておらず、予防的治療法を確立するためにはさらなるエビデンスの集積が必要と考えられる。

したがって現在までの報告を総合すると、DMDの心機能障害に対しては、心エコーにて左室駆出率<55%、または局所的左室壁運動異常を認めたときに、ACE阻害薬による治療を開始するのが一般的である。副作用がない限り全経過において継続投与することが推奨される。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

わが国ではエナラプリルとリシノプリルが成人の慢性心不全に保険適用となっている。小児では高血圧症に適応となっているが、慢性心不全の臨床試験は行われていない。DMDに対するエビデンスはないが、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)も一般の心不全に対する効果が証明されているので、ACE阻害薬が空咳などの副作用などで使えない場合は考慮してよい。わが国ではカンデサルタンが成人の慢性心不全に保険適用となっている。ACE阻害薬と同様、小児の慢性心不全に対する臨床試験は行われていない。

ACE阻害薬やARBは降圧効果を有するので、自覚症状や血圧に注意して少量(常用量の1/8ないし1/2)より開始し、漸増するのが望ましい。

文献

- 1) Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle Nerve*. 2011; **44**: 8–19.
- 2) 田村拓久, 澁谷統壽, 飯田光男, ほか. Duchenne型筋ジストロフィー患者の慢性心機能障害に対するカプトプリル治療の臨床評価. *臨床医薬*. 1996; **12**: 3635–3646.
- 3) Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **45**: 855–857.
- 4) Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007; **154**: 596–602.
- 5) 本家一也, 大野一郎, 森尻悠一郎. Duchenne型筋ジストロフィーの心筋症悪化に対するACEIの防止効果. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィーのエビデンス構築に関する臨床研究総括研究報告書—平成17–19年度, 2008: p279–280.

議決結果 可19 否0 要修正3

心筋障害治療はどのように行うか— β 遮断薬

推奨

- ①左室収縮機能低下に対し、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme inhibitor : ACE) 阻害薬と β 遮断薬の併用を考慮する (グレード B, エビデンスレベル 3)

背景・目的

一般の慢性心不全治療において、 β 遮断薬はその陰性変力作用により古くは禁忌とされた薬剤である。1990年代に複数の大規模臨床試験が行われ、 β 遮断薬により心機能、心不全症状が改善し、突然死を含む死亡率が減少することが明らかにされた。デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の心機能障害についても、ACE 阻害薬との併用によるエビデンスが報告されている。

解説・エビデンス

一般の慢性心不全診療ガイドラインに基づき、DMD の左室収縮機能低下例に対しても ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) に追加して β 遮断薬を使用する。ただし、ACE 阻害薬、ARB が副作用で使えない場合は、 β 遮断薬を単独で使うこともできる。

Matsumura らは、ACE 阻害薬で治療中の左室駆出率 < 50% の DMD 患者でカルベジロール併用の有用性を検討した。死亡、心不全悪化、重篤な不整脈は、カルベジロール非投与群と比較してカルベジロール投与群で少なかった。カルベジロール投与群でこれらのイベントを発症した患者はカルベジロールの投与量が少なく、心拍数が多かった。カルベジロール投与群では治療開始前の心拍数が多いほど、また治療開始後の心拍数減少が大きいほど左室駆出率の改善がみられた¹⁾ (エビデンスレベル 3)。

Kajimoto らは、ACE 阻害薬で治療中の筋ジストロフィー患者 28 例 (DMD 25 例、福山型筋ジストロフィー 2 例、Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー 1 例) を無作為にカルベジロール併用群と ACE 阻害薬単独群に振り分け、2 年間追跡した。カルベジロール併用群では、6 ヶ月～2 年後の左室内径短縮率が投与前と比較して有意に増加したが、ACE 阻害薬単独群では有意な変化を認めなかった。また左室拡張末期径は、ACE 阻害薬単独群で有意に増加したが、カルベジロール併用群では有意な変化を認めなかった²⁾ (エビデンスレベル 4)。

Ishikawa らは、ACE 阻害薬 (エナラプリルまたはリシノプリル) と β 遮断薬 (メトプロロールまたはピソプロロール) の併用により、症候性心不全 11 例の症状改善、心房利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP)、脳性利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP)、ノルエピネフリン値の低下を認めたと報告している³⁾ (エビデンスレベル 4)。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

わが国ではカルベジロールとビソプロロールが成人の慢性心不全に保険適用となっているが、両薬剤とも小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない、または少ない)。

β 遮断薬の投与開始時には、心不全症状、徐脈、低血圧や気管支喘息がないことを確認する。

低用量(カルベジロール：1回 1.25 mg 以下、1日2回、またはビソプロロール：1回 0.625 mg 以下、1日1回)より開始し、忍容性をみながら数日～2週間ごとに段階的に増量する。忍容性および治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を設定する。最大投与量はカルベジロールが20 mg/日、ビソプロロールが5 mg/日である。心不全の悪化、徐脈、血圧低下などに注意する。心不全症状が存在する場合や高度左室収縮機能低下例に導入する場合は、入院治療を考慮する。

中止する場合は原則として段階的に減量する。2週間以上休薬したのち、投与を再開する場合には、低用量から開始し、段階的に増量する。この場合も初回導入時と同様に、自覚症状や心機能の程度により入院治療を考慮する。

なお、 β 遮断薬の使用経験が少ない医師や、左室収縮機能が高度に低下している症例に使用する場合は、循環器専門医と連携して治療にあたることを勧める。

文献

- 1) Matsumura T, Tamura T, Kuru S, et al. Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy. Intern Med. 2010; 49: 1357–1363.
- 2) Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, et al. Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. Circ J. 2006; 70: 991–994.
- 3) Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J. 1999; 137: 895–902.

議決結果 可 19 否 0 要修正 3

心筋障害治療はどのように行うか—利尿薬・強心薬

推奨

- ① 体液貯留(浮腫)、肺うっ血に対し、利尿薬を投与する(グレードA, エキスパートオピニオン)
- ② 左室収縮機能障害のある心不全に対し、ジゴキシンを考慮する(グレードB, エキスパートオピニオン)
- ③ 心不全急性増悪に対し、カテコラミン製剤、ホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase : PDE) 阻害薬、ナトリウム利尿ペプチド製剤の短期間使用を考慮する(グレードB, エキスパートオピニオン)

背景・目的

一般の慢性心不全において、ACE 阻害薬が心不全治療薬として登場する以前は、利尿薬とジギタリスが治療の中心であった。近年、心不全治療は ACE 阻害薬と β 遮断薬による心筋保護が中心となり、利尿薬、強心薬は主に進行例の症候改善を目的として用いられる。デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD) の心機能障害に対して、利尿薬、強心薬の有効性を検討した報告は少なく、一般の慢性心不全治療ガイドラインに従い解説する^{a)}。

解説・エビデンス

利尿薬、強心薬は進行した心不全に対して使用する薬剤であり、軽度心機能低下例には使用しない。

利尿薬は、体液貯留(浮腫)、肺うっ血の治療または予防のために用いられる。ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬では、低カリウム血症、低マグネシウム血症に注意する。定期的に電解質を測定し、低値の場合は補充する。抗アルドステロン薬には心筋保護作用があると考えられており、死亡率の低下が報告されている^{b)}。腎機能低下例では高カリウム血症、腎機能悪化に注意する。バゾプレッシン拮抗薬は水利尿を促進する薬剤で、低ナトリウム血症を伴う体液貯留に適する。ループ利尿薬の効果が不十分な場合に考慮し、急激な血清ナトリウム上昇に注意が必要のため、意識清明で自由に飲水できる患者に入院下で開始し、血清ナトリウム値を頻繁に測定する。口渇を感じない、または水分摂取が困難な患者への投与は禁忌となっている。

慢性心不全に対する強心薬投与は「痩せ馬に鞭打つ」と例えられるように、短期的には心不全症状、QOL を改善するが、長期的には心筋のエネルギー枯渇を早め、生命予後を悪化させると理解されている。

ジゴキシンは、洞調律の慢性心不全に対して、心不全増悪による入院を減らすが予後は改善しないとされている^{c)}。血中濃度が高いほど死亡率が増加することが示され、低い血中濃度(0.5~0.8ng/mL)で維持することが提案されている^{d)}。ジゴキシンは腎排泄であり、腎機能低下

例には慎重に投与する。陽性変力作用を持つジギタリスは頻脈性心房細動を伴う心不全以外では、あまり使われなくなっている。

カルシウム感受性増強薬のピモベンタンは、わが国で行われた慢性心不全の臨床試験 EPOCH で、52 週間の試験期間中、プラセボと比較して複合エンドポイントを有意に減少させた。一方、心不全による死亡、突然死、不整脈による死亡、心不全悪化による入院の一次エンドポイントには有意差を認めなかった^{e)}。重症心不全で、 β 遮断薬導入時のピモベンタン併用が有用であることが示唆されている^{f)}。

慢性心不全の急性増悪には、必要に応じて注射薬であるカテコラミン製剤のドパミン、ドブタミン、PDE 阻害薬のミルリノン、ナトリウム利尿ペプチド製剤のカルペリチドが用いられる。経口カテコラミン薬（ドカルパミン、デノパミン）は、ドパミン、ドブタミンの静脈内投与からの離脱、 β 遮断薬の開始が困難な場合に短期間、用いられる。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

ジゴキシン投与時には腎機能の評価が必要であるが、骨格筋障害が進行した DMD では筋量が少ないためクレアチニン値が腎機能の指標とならない。骨格筋量の影響を受けないシスタチン C が腎機能の指標として有用である¹⁾（エビデンスレベル 4）。

ジゴキシンの血中濃度は DMD では健常者と比較して早期に上昇するが、半減期は短縮し、速やかに低下する。その理由はジゴキシンの主な分布領域である骨格筋が減少するためと考えられている²⁾（エビデンスレベル 4）。エビデンスはないが、血中濃度の変動を小さくするには 1 回投与量を減らし、投与回数を増やすのがよいと考えられている。ジゴキシンの血中濃度が 2.0 ng/mL 以下であっても、食欲不振、悪心・嘔吐、房室ブロックなどが生じた場合は、ジギタリス中毒も疑う。

文献

- 1) Matsumura T. Renal dysfunction is a frequent complication in patients with advanced stage of Duchenne muscular dystrophy. 臨床神経学. 2012; 52: 211-217.
- 2) 三吉野産治, 友枝新一, 立石正登. Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における Digoxin の薬物動態. 厚生省神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究, 1985; p140-143.

【参考資料】

- a) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf（ホームページ公開のみ）
- b) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Eng J Med. 1999; 341: 709-717.
- c) Garg R, Gorlin R, Smith T, et al. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. N Eng J Med. 1997; 336: 525-533.
- d) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003; 289: 871-878.
- e) Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). Circ J. 2002; 66: 149-157.
- f) Yoshikawa T, Baba A, Suzuki M, et al. Effectiveness of carvedilol alone versus carvedilol + pimobendan for severe congestive heart failure. For the Keio Interhospital Cardiology Study (KICS) Group. Am J Cardiol. 2000; 85: 1495-1497.

採択文献 CQ 7-2-1~7-2-4 で 488
議決結果 可 22 否 0 要修正 0

不整脈治療はどのように行うか

推奨

- ①デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の不整脈に特異的な治療はなく、一般的な不整脈治療指針に基づき、治療を行う (グレード A, エキスパートオピニオン)。
- ②抗不整脈薬は心機能を抑制するリスクがあり、副作用を発現しやすい薬が多いため、安易に使用すべきではない。自覚症状が強い場合、血行動態が悪化している場合、生命のリスクがある場合に使用を考慮する (グレード A, エキスパートオピニオン)。

背景・目的

心機能低下に伴い、致死的不整脈の発生頻度は増加するが、その予測は容易ではない。また、DMD の心筋症の不整脈治療に関するエビデンスは少ない。一般的な不整脈治療ガイドラインに従い、循環器専門医と連携して治療することが望ましい。

解説・エビデンス

心室性不整脈は、心機能低下例では比較的高頻度にみられ、心室細動への移行による突然死が問題となる。心室性不整脈の治療の目的は期外収縮の抑制ではなく、致死的不整脈の予防である。一般的に2連発までの心室期外収縮は経過観察とするが、動悸などの自覚症状が強い場合は治療の対象となる。3連発以上の非持続性心室頻拍を認める場合は治療を考慮する。心室細動、持続性心室頻拍では、植込み型除細動器を考慮する。一方、DMD の心機能低下例では、多源性心室期外収縮や2連発以上の非持続性心室頻拍が突然死の予測因子と考えられているため、治療を考慮する¹⁾ (エビデンスレベル4)。

心機能低下例では推奨される抗不整脈薬が限定される。メキシレチン、アミオダロン以外の抗不整脈薬は陰性変力作用 (negative inotropic action) があり、心筋収縮を抑制する。血圧低下や心不全の悪化、新たな不整脈の出現 (催不整脈作用, proarrhythmic effect) に注意する。抗不整脈薬が長期生命予後を改善するというエビデンスはない。

心室性不整脈に使用できる抗不整脈薬は左室機能によって異なる。

左室駆出率が正常であれば、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルシカイニド、フレカイニド、ピルメノール、メキシレチン、アプリンジン、プロパフェノン、ベプリジル、ソタロールが推奨される。左室駆出率40~50%の軽度の心機能低下では、メキシレチン、アプリンジン、プロパフェノン、ベプリジル、ソタロールが推奨される。左室駆出率40%未満の中等度~高度心機能低下では、メキシレチン、アミオダロンが推奨される^{a)} (エキスパートオピニオン)。

アミオダロンの適応症は、「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、

または使用できない場合：心室細動，心室性頻拍，心不全<低心機能>または肥大型心筋症に伴う心房細動」となっている（アンカロン®の添付文書より）。アミオダロンの副作用として，肺線維症，甲状腺機能異常，角膜色素沈着がある。肺線維症は致死的となる場合があるので，投与中は自覚症状（咳など），ラ音の聴診，胸部X線，血液（KL-6）の定期的な評価が必要である。甲状腺機能検査，眼科受診も定期的に行う。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

抗不整脈薬は，15歳以下の小児については禁忌ではないが，安全性が確立されていないので，慎重に投与する^{b)}。

不整脈をみたら直ちに抗不整脈を投与するのではなく，突然死の予防，QOLの改善を念頭に治療の適応を考慮する。循環器専門医と連携して治療にあたることが望ましい。

文献

- 1) Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord.* 1993; **3**: 201–206.

【参考資料】

- a) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf（ホームページ公開のみ）
- b) 長嶋正實，相羽 純，牛ノ濱大也，ほか．小児不整脈治療のガイドライン—薬物治療を中心に—．日本小児循環器学会雑誌．2000; **16**: 967–972.

採択文献 490

議決結果 可19 否0 要修正3

非薬物療法はあるか

推奨

- ① 適応基準を満たす場合に心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy : CRT) を考慮する (グレード B, エキスパートオピニオン)。
- ② 適応基準を満たす不整脈にペースメーカー, 植込み型除細動器, カテーテルアブレーションを考慮する (グレード B, エキスパートオピニオン)。

背景・目的

人工呼吸療法などの進歩によりデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) 患者の生命予後は改善しているが, 一方で薬物治療抵抗性の重症心不全の治療が問題となっている。DMD の重症心不全に対して非薬物療法を考慮するが, 循環器専門医と緊密に連携して慎重に判断する。

解説・エビデンス

一般的な重症心不全に対する非薬物療法には心臓再同期療法 (CRT), 左室形成術 (左室部分切除術), 補助人工心臓, 心移植がある。

日本循環器学会ガイドラインでは, CRT の適応基準として「最適の薬物治療でも NYHA クラスⅢまたは一時的にクラスⅣの慢性心不全を呈し, 左室駆出率 35%以下, QRS 幅 120 msec 以上で, 洞調律の場合」を推奨レベル Class I としている⁴⁾。Hor らは, 左室駆出率 < 55% の DMD の 17% に左室の dyssynchrony を認めたが, 35 例中 1 例を除き QRS 幅は正常であり, CRT の効果は期待できない (適応基準を満たさない) と報告している¹⁾ (エビデンスレベル 4)。しかし, 上記の適応基準を満たす場合は考慮してよいと考えられる。

左室形成術 (左室部分切除術, バチスタ手術) についてはベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy : BMD) の報告はあるが, DMD の報告はない。

補助人工心臓, 心移植の適応基準に準じた重症心不全が対象となるが, 心移植待機患者の移植までのブリッジとして行われる場合が多い。DMD の報告はない。

DMD の心移植は, 米国で 3 例, ドイツで 3 例の報告がある^{2,3)} (エビデンスレベル 4)。DMD 以外の筋ジストロフィーも含めた検討で, 周術期の合併症は, 筋ジストロフィー以外の患者と差がなかったという。

骨格筋機能が比較的保たれた状態で重症心筋症を発症する BMD と異なり, 心機能が高度に低下した DMD では骨格筋機能障害, 呼吸不全も高度である場合が多く, 全身状態を考慮すると現状では左室形成術や補助人工心臓, 心移植の対象となりにくいと考えられる。症例ごとの厳密な適応検討が必要であり, 症例報告の積み重ねによるコンセンサス形成が今後の課題であ

る。

徐脈に対するペースメーカー，致死的不整脈に対する植込み型除細動器，頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーションについては，一般的な適応基準により適応を決める^{b)}。関節の拘縮，変形はカテーテルの挿入，操作を困難にすることがある。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

DMDの心筋症に対する非薬物療法の報告は少ない。一般的な拡張型心筋症と異なる特徴，経過を有し，心臓以外の合併症も問題となる。したがって，個々の症例ごとに患者の状態と適応基準を考慮して総合的に判断することが望ましい。

文献

- 1) Hor KN, Wansapura JP, Al-Khalidi HR, et al. Presence of mechanical dyssynchrony in Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011; **13**: 12.
- 2) Wu RS, Gupta S, Brown RN, et al. Clinical outcomes after cardiac transplantation in muscular dystrophy patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; **29**: 432–438.
- 3) Rees W, Schuler S, Hummel M, et al. Heart transplantation in patients with muscular dystrophy associated with end-stage cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 1993; **12**: 804–807.

【参考資料】

- a) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf（ホームページ公開のみ）
- b) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 不整脈非薬物治療に関するガイドライン（2011年改訂版）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf（ホームページ公開のみ）

採択文献 490

議決結果 可 22 否 0 要修正 0