

(改訂案)

肥大した心筋細胞の錯綜配列 (disarray) がみられる。錯綜配列は、必ずしも本症に特異的ではないが、本症のほとんど全例で観察され、疎性結合組織の増生をともなう。心筋内冠動脈の壁肥厚と、血管内腔の狭小化も、本症で観察される所見である。

5. 追加事項

心エコー図で画像描出が困難な場合があるため、そのような場合の診断法について、診断時の注意点を追加した。

(改定案)

診断時の注意点

心エコー図にて画像描出が困難な場合は、CT や MRI などの他の画像診断法から総合的に診断する。

(文責)

大阪市立大学大学院循環器病態内科学 穂積健之、吉川純一

(資料)

厚生労働省特定疾患 特発性心筋症診断の手引き

肥大型心筋症 Hypertrophic cardiomyopathy (改訂案)

主要項目

基本病態；肥大型心筋症は、特発性心筋症の中で、明らかな心肥大をきたす原因なく左室心筋の不均一な心肥大をきたす疾患であり、左室内腔の拡大なく、左室収縮は正常か過大である。不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下が、本症の基本的な病態である。

- 左室流出路に狭窄が存在する場合、特に閉塞性肥大型心筋症 (hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM) とよぶ。
- 肥大部分が特殊なものとして、心室中部閉塞性心筋症 (midventricular obstruction, 肥大到に伴う心室中部での内腔狭窄がある場合)、心尖部肥大型心筋症 (apical hypertrophic cardiomyopathy, 心尖部に肥大が限局する場合)がある。
- 肥大型心筋症の経過中に、肥大した心室壁厚が減少し非薄化し、心室内腔の拡大を伴う左室収縮力低下をきたし、拡張型心筋症様病態を呈した場合、拡張相肥大型心筋症 (dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy) とされる。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の確かな診断がされている場合も含まれる。

診断の参考事項

- 1) 自覚症状：無症状のことも多いが、症状のある場合は、呼吸困難、易疲労性、胸痛、胸部圧迫感、動悸、失神などがある。約半数に家族内発症（常染色体優性遺伝）がみられるため、家族歴の聴取は重要である。
- 2) 身体所見
 - i) 触診：心尖拍動は heaved に触れ、double apical impulse となることもある。閉塞性の場合、頸動脈は二峰性となる (pulsus bisferiens) ことがある。
 - ii) 聴診：第四音を聴取する。左室流出路狭窄を伴う場合は、駆出性収縮期雑音を聴取する。
- 3) 心電図：多くの例で異常 Q 波、ST-T 変化、陰性 T 波、左側高電位などのいずれかがみられる。スクリーニング検査として感度は高い。
 - i) QRS 波の異常：R 波高の増減、異常 Q 波ならびに中隔性 Q 波の消失
 - ii) ST-T 変化：ST 下降と陰性 T 波。心尖部肥大型心筋症では左側胸部誘導に巨大陰性 T 波がみられることが多い。
- 4) 心エコー図：本症断におけるもっとも重要な検査である。
 - i) 不均一な非対称性の心筋肥大が認められる。肥大部分により、4つのタイプに分け

られる。1) 前壁中隔に局限する場合、2) 中隔全体におよぶ場合、3) 中隔から左室前壁や側壁を含む場合、4) 前部中隔以外の場合。

- ii) 心尖部肥大型心筋症では、心室中隔および左室壁の壁厚が乳頭筋レベル付近から心尖部にかけて急激に増大している。
- iii) 心室中部閉塞性心筋症では、収縮期の左室内閉塞が左室中央部にみられ、この前後にドプラ法にて圧較差がみられる。
- iv) 拡張相肥大型心筋症では、経過中に、肥大した心室壁厚が減少・非薄化し、正常収縮していた壁運動が低下し、正常であった左室内径は増大して左室拡張をきたす。
- v) 閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁装置の収縮期前方運動 (systolic anterior motion, SAM) がみられる。カラードプラ法にて左室流出路にモザイクシグナルがみられ、連続波ドプラ法にて、同部に圧較差が認められる。30mmHg 以上の左室流出路での圧較差が閉塞性とするひとつの目安である。
- vi) 左室拡張能の低下はパルス・ドプラ法にて評価される。左室流入血流波形は、拡張早期波 (E 波) が低下、E 波減速時間が延長、心房収縮期波 (A 波) が増高する弛緩異常パターン (abnormal relaxation pattern, $E/A < 1$) を呈する。拡張能低下が進行すれば偽正常化パターン (pseudonormalized pattern, $E/A > 1$) となり、さらに高度になれば拘束パターン (restrictive pattern, $E/A > 2$) となる。

5) CT・MRI：心エコー図にて画像描出困難な場合の形態診断に用いられる。不均一な非対称性の心筋肥大が認められる。

5) 心臓カテーテル検査

心内圧測定は張期コンプライアンス低下を証明する際に行われ、閉塞性においては左室内圧較差を証明する際に行われる。冠動脈造影は冠動脈疾患の除外のため、心内膜心筋生検は二次性心筋症の鑑別診断が必要な場合に行われる。

- i) 心内圧測定：左室圧波形にて著明な a 波増高を伴った左室拡張末期圧上昇がみられる。閉塞性肥大型心筋症では、左室流出路に圧較差がみられる。心室性期外収縮後の心拍で左室流出路圧較差が増加するため大動脈圧が低下する Brockenbrough 現象は閉塞性肥大型心筋症に特徴的である。
- ii) 冠動脈造影：内腔拡張がみられる。
- iii) 心内膜心筋生検：肥大した心筋細胞の錯綜配列 (disarray) がみられる。錯綜配列は、必ずしも本症に特異的ではないが、本症のほとんど全例で観察される所見であり、疎性結合組織の増生をともなう。心筋内冠動脈の壁肥厚と、血管内腔の狭小化も、本症で観察される所見である。

診断時の注意点

心エコー図にて画像描出が困難な場合は、CT や MRI などの他の画像診断法から総合的に診断する。

(文責)

大阪市立大学大学院循環器病態内科学 穂積健之、吉川純一

特発性心筋症診断の手引き 拘束型心筋症(原案)

大阪医科大学 第三内科 北浦 泰

拘束型心筋症 Restrictive Cardiomyopathy, RCM

基本病態 心室の拡張障害

診断基準

- ① コンプライアンスの低い硬い心室(stiff ventricle)の存在
- ② 左室拡大や肥大がない
- ③ 左室収縮機能が正常または正常に近い
- ④ 原因(基礎心疾患)が不明

診断の参考事項

- 1) 疫学: 拡張型心筋症や肥大型心筋症に比較して稀な疾患である。
- 2) 家族歴: 家族内に拘束型心筋症や肥大型心筋症を認めることがある。
- 3) 症状: 呼吸困難、浮腫、動悸、塞栓症
- 4) 身体所見: 著明な第IV音
- 5) 心電図: 特異的な心電図所見はない。左房負荷を示すP波異常、上室期外収縮、心房細動、軽度の左室肥大、非特異的ST-T変化がしばしば認められる。
- 6) 胸部X線検査: 軽症例では正常。左房拡大、進行すれば肺うっ血および左室以外の3室拡大(three chamber enlargement)が見られる。
- 7) 心エコー検査: 左室拡大および肥大を認めない。左室収縮機能が正常または正常に近い。左房および右房拡大。
左室拡張障害の指標として、僧帽弁のB bump形成、ドプラー左室流入速波形における流入障害波形($E/A \leq 1.0$)、偽正常化($E/A > 1.0$)、E波減速時間(DT)の短縮($< 160\text{ms}$)、肺静脈血流波形のD波の増高などが参考になる。また、左室流入速波形に呼吸性変動が認められないことが収縮性心膜炎との鑑別に有用である。重症例では三尖弁逆流を合併する。
- 8) 心臓カテーテル検査: 左室拡張障害の指標として、左室圧のa波の増高、左室拡張終期圧の上昇、左室最大陰性 dP/dt の低下、左室圧下降時定数(τ : タウ)の延長などが参考になる。左室圧曲線のsquare root sign (dip and plateau)が認められることがある。
- 9) 心臓核医学検査: 心筋線維化が進行すると心筋血流シンチグラフィーで灌流欠損がみられる。また、心プールシンチグラフィーでは最大充満速度(peak filling rate)の低下や最大充満速度到達時間(time to peak filling)の延長などが拡張障害の指標になる。
- 10) 心筋組織所見: 心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋細胞錯綜配列、心内膜肥厚をしばしば認める。
- 11) 鑑別診断: 収縮性心膜炎との鑑別が大切である。心アミロイドーシスや心内膜心筋線維症が拘束型心筋症様病態を呈する二次性心筋疾患として重要である。また、明かな肥大を伴わない肥大型心筋症および老人心との鑑別困難なことがある。

催不整脈性右室心筋症診断の手引き（原案）

基本病態

催不整脈性右室心筋症(Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: ARVC)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特徴とし、病理学的には主に右室自由壁における脂肪浸潤と心筋細胞の脱落ならびに線維化を認める心筋疾患である。

診断の参考事項

1) 臨床像

心室性不整脈に起因する症状が主体であり、右心不全症状は右室の変性が高度になるまでは顕著とならない。心室性不整脈を伴う他の器質的心疾患と比較すると、年間死亡率は約 5%で予後は比較的良好であるが、死因に占める突然死の頻度が高いことが特徴的である。特に若年運動選手の突然死の原因として注目される。

家族内発症が半数の症例にみられ、約 30%は常染色体性優性遺伝形式をとるが、発症は 30～40 才台と比較的遅いことが多く、遺伝子異常のみならず心筋炎など後天的要因の関与も示唆される。男女比は 3:1 で男性に多い。

2) 心電図

左脚ブロック型の心室期外収縮の頻発ないし心室頻拍をみた場合、ARVC を疑う必要がある。安静時心電図で右側胸部誘導の陰性 T 波を認めることが多く、V1 誘導で QRS 終末部を越えて持続する低電位の振れ(ε 波)を認めたときは診断的価値が高い。

3) 心エコー、CT、MRI、心室造影

右室の拡張、びまん性あるいは局所的壁運動異常を認める。心室瘤もしばしばみられる。通常左室には異常を認めない。CT、MRI で右室心室壁の脂肪変性が示唆されることもある。

4) 右室心内膜心筋生検

心筋への脂肪浸潤と線維化を認め、まれに原因不明の細胞浸潤がみられるが、多くは非特異的所見である。この変化は進行性で、初期は限局性であるが徐々に右心室全域に及び、ときに左室に及ぶが、心室中隔は比較的变化に乏しい。また心外膜側に比し心内膜側の変化は軽度であることが多い。このため心筋生検で異常が認められなくとも ARVC を否定することはできない。

診断基準

1994 年の McKenna らの診断基準がある。

大項目 2 つ、あるいは大項目 1 つと小項目 2 つ、あるいは小項目 4 つで ARVC と診断する。

1. びまん性および局所性の機能異常・形態異常

大項目

高度の右室拡張と右室駆出率の低下、ただし左室は正常ないし軽度異常にとどまる

右室心室瘤

高度の右室局所壁運動異常

小項目

軽度の右室拡張と右室駆出率の低下、ただし左室は正常

軽度の右室局所的拡張

右室の局所的壁運動低下

2. 組織所見

大項目

心筋心内膜生検における線維脂肪変性

3. 再分極異常

小項目

右側前胸部誘導 (V2 および V3 誘導) の陰性 T 波
(ただし 12 才以上で、右脚ブロックが存在しないこと)

4. 脱分極異常および伝導障害

大項目

右側前胸部誘導 (V1～V3 誘導) のε 波または限局性の QRS 幅延長 (> 110ms)

小項目

心室遅延電位陽性

5. 不整脈

小項目

左脚ブロック型持続性ないし非持続性心室頻拍
(12 誘導心電図、ホルター心電図、運動負荷試験)
心室期外収縮頻発 (ホルター心電図で 1000 個 / 日以上)

6. 家族歴

大項目

剖検あるいは外科手術時によって ARVC が確認された場合

小項目

若年時の突然死 (35 才以下) で、ARVC が疑われる場合
本診断基準によって臨床的に ARVC と診断された場合

先天性 QT 延長症候群診断の手引き (原案)

基本病態

先天性 QT 延長症候群(Long QT syndrome; LQTS)は、心室の再分極過程に関与するカリウムチャネルあるいはナトリウムチャネルをコードする遺伝子の異常を原因とするイオンチャネル病である。心電図上著しい QT 延長と T 波形の異常を呈し、torsades de pointes と呼ばれる特徴的な多形性心室頻拍がみられる。torsades de pointes はときに心室細動に移行し、特に若年者における失神発作や突然死の主要な原因の一つとなる。

分類

常染色体優性遺伝形式をとる Romano-Ward 症候群、常染色体劣性遺伝形式をとり、両側性感音性難聴を伴う Jervell & Lange-Nielsen 症候群、周期性麻痺や骨形成異常などを伴い、常染色体優性遺伝形式をとる Andersen 症候群、および遺伝性が不明な孤発性(sporadic)LQTS に分類される。

診断の参考事項

1) 臨床像

若年者に生じる原因不明の心停止や失神で、特に突然死の家族歴がある場合には積極的に LQTS を疑う必要がある。てんかんとして治療を受けている場合も多い。

無治療の場合、12 才までに約半数で失神発作が生じ、失神発作の初発平均年齢は 14 才である。失神の出現 1 年以内の死亡率は 20%以上で、失神出現後 15 年以内に半数以上が死亡する。初回の心事故が突然死となることも 7〜8%と稀ではない。性差が認められ、男性ではほとんどが 10 才以下に発症するのに対し、女性では 10 才以後に発症することが多い。最近の報告によれば、失神の出現率は 5.0% / 年、突然死死亡率は 0.9% / 年とされる (約 80%に β 遮断薬が投与されている)。

2) 心電図

a) QT 時間

QT 時間の定量的評価は Bazette の公式を用いた修正 QT 時間(QTc)による。LQTS においては QTc 時間は通常の上限值 440ms を超えることがほとんどであるが、QTc 時間正常例も 6〜12%にみられる。一般に男性で 470ms 以上、女性で 480ms 以上であれば LQTS の可能性が高く、男性で 430ms 以下、女性で 410ms 以下であれば LQTS は考えにくい。

b) T 波形異常

QT 延長のみならず、二相性や notch といった T 波異常を伴うことが多く、さらに時間的変動や各種負荷による変動が大きい。QT 時間や T 波の形態が 1 拍毎に変動する T 波交互脈(T wave alternans)を呈することもあり、ときに torsades de pointes の前兆となる。

c) 多形性心室頻拍

基線の周囲を捻れるような形態の多形性心室頻拍 (torsades de pointes) がみられる。

d) 心拍数

約 1/3 の症例で洞徐脈が認められる。軽度の洞停止を認めることもある。

3) 心エコー

特に症候性の LQTS では収縮早期ないし後期に壁運動異常が高率にみられる (収縮早期の壁厚増加速度の増大、および収縮後期の壁運動速度低下によるプラトー相形成〜二峰化)。

4) 遺伝子診断

KCNQ1 (KvLQT1)、KCNH2 (HERG)、SCN5A、KCNE1 (minK)、KCNE2 (MiRP1)、KCNJ2 などの遺伝子異常を認める。しかし、まだすべての原因遺伝子が同定されていないこと、遺伝子のほぼ全領域において異常が生じること、遺伝子異常があるからといって必ずしも LQTS を発症するわけではないことなどの理由により、現状では全例に（特に sporadic LQTS に対して）遺伝子解析を行なうことは現実的ではない。

診断基準

1993 年の Schwartz の診断基準が広く用いられている。

Schwartz の診断基準

項目	点数
心電図所見 ^{*1}	
A. QTc ^{*2}	
> 480ms ^{1/2}	3
460-470ms ^{1/2}	2
450ms ^{1/2} (男性のみ)	1
B. torsades de pointes ^{*3}	2
C. T wave alternans (交代性T波)	1
D. notched T (3誘導以上)	1
E. 徐脈	0.5
臨床症状	
A. 失神 ^{*3}	
ストレスに伴うもの	2
ストレスに伴わないもの	1
B. 先天性嚔	0.5
家族歴 ^{*4}	
A. 診断確実な先天性QT延長症候群の家族歴あり ^{*5}	1
B. 30才未満での原因不明の突然死の家族歴あり	0.5

1点以下：先天性QT延長症候群の可能性が低い

2～3点：先天性QT延長症候群の疑いがある

4点以上：先天性QT延長症候群の可能性が高い

*1 心電図に影響のある薬剤や疾患のない状態で評価する

*2 Bazettの補正式により計算する

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

*3 いずれか一方のみ

*4 AとBで同一人を重複しない

*5 4点以上：可能性が高い

2～3点：可能性は中等度

1点以下：可能性は低い

Brugada 症候群診断の手引き

基本病態

Brugada 症候群は心電図における右側前胸部誘導の右脚ブロックパターンと ST 上昇を特徴とする特発性心室細動の一型である。心筋ナトリウムチャネルをコードする遺伝子の異常が報告されており、イオンチャネル病の一つと考えられている。

診断の参考事項

1) 臨床像

通常は無症状で、突然死が初発症状となることもあるが、失神発作や健康診断での心電図異常を契機に診断されることも多い。心室細動発作は夜間ないし睡眠中に生じる傾向が強く、運動時に生じることは少ない。多くは突然死の家族歴を有し、常染色体性優性遺伝形式をみることがある。40～50 才台での発症が多いが、あらゆる年齢層に分布する。男女比は 9:1 と男性に多い。心電図所見のみを有する無症候例も多く、本邦での検討では成人の 0.05～0.6%が Brugada 型心電図所見を有するが、失神や突然死の家族歴のない限り、予後は一般に良好である。

2) 心電図

右側前胸部誘導 (V1～V3) における右脚ブロックパターンと ST 上昇が特徴的である。ただし厳密な右脚ブロックの診断基準には必ずしも合致しない。ST 上昇はその形状から coved type と saddle back type に分類され、不整脈発作との関連は前者が強い。

心電図所見にはしばしば経時的変化がみられ、特に心室細動発作の直前や直後には ST 上昇が顕著となることが多い。ナトリウムチャネル遮断薬投与やムスカリン受容体刺激によっても ST 上昇が増悪し、β 受容体を刺激すると ST 上昇は軽減する。しばしば発作性心房細動を合併する。

3) 電気生理学的検査

多形性心室頻拍や心室細動が誘発される。HV 時間延長を約半数に認める。

4) 心室遅延電位

約 70%で心室遅延電位陽性となる。

5) 心エコー、CT、MRI、心室造影、冠動脈造影

通常異常を認めないが、稀に右室拡張など催不整脈性右室心筋症類似の所見を呈する。

診断基準 (案)

1) 心電図所見

V1 誘導の rSr'パターン、かつ右側胸部誘導 (V1～V3) のいずれかで 0.1mV 以上の ST 上昇 (薬物負荷などで顕在化する場合も含む)

2) 病歴

原因不明の失神あるいは心室細動の既往歴

3) 家族歴

Brugada 症候群あるいは原因不明の突然死

1)+2)あるいは 1)+3)で、かつ基礎心疾患を認めないとき Brugada 症候群と診断する。

Fabry 病の診断基準

(改訂原案)

鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学
教授 鄭 忠和

平成 16 年 2 月 6 日

(1) 診断基準

1. 以下の「主要症状および臨床所見」の①-⑦の症状が少なくともひとつ以上ある。

① 被角血管腫：臀部・外陰部に好発し、自覚症状を伴わない暗赤紫色の小丘疹。

② 四肢末端痛：突然に出現する四肢の激痛。気温変化、精神的ストレス、等により誘発されることが多く、発熱などの体温上昇時にも出現する。carbamazepine が奏効する例が多い。20 歳以降になると軽快することが多い。

③ 低汗症：比較的若年より出現する発汗低下、発汗障害。発汗試験で明らかになる。体温上昇を来しやすい。

④ 角膜混濁：渦巻き状・放射状の特徴的角膜混濁で、細隙灯（slit-lamp）検査により確認される。視力障害などの自覚症状はない。

⑤ 脳血管障害：多発性小梗塞（ラクナ）が特徴的。

⑥ 腎障害：比較的若年より尿蛋白・血尿を認め、進行して腎不全に至る。

⑦ 心障害：進行性の左室肥大を認める。右室肥大を伴うことが多い。左室肥大様式は全周性、非対称性など多様である。病期の進行とともに左室拡張能低下に加え左室収縮能低下をきたし、心不全を発症する。洞不全や房室ブロックなどの刺激伝導障害や不整脈を合併することが多い。

2. 血漿、白血球、等の α -galactosidase A 活性の欠損（活性 0 もしくは測定感度以下）または低下（正常平均値の 20%未満）。

3. 皮膚小血管、汗腺、腎臓、神経、心筋、等の電顕病理検査において、細胞のリソソーム内に Fabry 病に特徴的な形態を呈する蓄積物の所見。

4. α -galactosidase A 遺伝子異常の同定。すなわち、 α -galactosidase A 遺伝子の点変異、欠失、重複、スプライシング変異もしくはメッセンジャーRNA の低下、等を認める。

確診例とは、下記 1)-3)のいずれかに該当する症例とする。

- 1) 上記、診断基準の 1-3 の項目すべてをみたすもの。
- 2) 上記、診断基準 1 の「主要症状および臨床所見」の⑦のみ、および診断基準 2 を認め、さらに診断基準 3 において心筋の病理所見を認める場合は、心 Fabry 病と診断する。
- 3) 女性患者で、
 - A) 診断基準 1 と 3 をみたすが、2 の活性が正常を示す場合は、4 をみたす必要がある。
 - B) 家系内に Fabry 病と確定された男性患者がいる場合は、診断基準 1 と 3 をみたせばよい。

(2) 参考となる検査所見

1. 血液生化学検査

血漿、白血球、リンパ球、培養リンパ芽球、培養皮膚線維芽細胞、組織、等の α -galactosidase A 活性の欠損または低下（正常平均値の 20%未満）を認める。血漿、尿、細胞、組織、等において α -galactosidase A 酵素の生体内基質である globotriaosylceramide などのスフィンゴ糖脂質の異常高値を認める。

2. 病理所見

皮膚小血管、汗腺、腎臓、神経、心筋などの病理組織学的検査において、hematoxyline-eosin 染色での細胞質の空胞変性様所見、toluidine-blue 染色での青色に染色される蓄積物は、Fabry 病を疑う所見である。

電顕では、細胞のリソソーム内に Fabry 病に特徴的な年輪状の封入体の蓄積を認める。

3. α -galactosidase A 遺伝子解析

Fabry 病では、 α -galactosidase A 遺伝子のミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失、重複、スプライシング変異を認める。

心 Fabry 病では、ミスセンス変異を認めた症例や α -galactosidase A 蛋白コード領域は正常であるにもかかわらずメッセンジャーRNA の低下を認めた症例が報告されている。

4. 細隙灯検査

Fabry 病に特徴的な渦巻き状、放射状の角膜混濁を認める症例がある。

5. 頭部 CT、MRI

大脳、小脳、脳幹部の多発性脳梗塞を認める症例がある。

6. 腎機能

比較的若年で蛋白尿、血尿、クレアチニン-クリアランスの低下、等が出現、進行性に増悪し腎不全に至る。

7. 心臓超音波検査

左室肥大（心室中隔または左室後壁壁厚 13 mm 以上）や右室肥大（右室自由壁壁厚 4 mm 以上）を認める。左室肥大の程度は軽度から高度まで幅広く、肥大の様式も対称性肥大、非対称性中隔肥大の両者を認め、左室流出路閉塞を示す症例もある。肥大型心筋症との鑑別は困難である。このため、左室肥大、特に原因不明の左室肥大を有する症例では、 α -galactosidase A 活性の測定が重要である。

左室肥大は進行性であるが、さらに進行するとびまん性または限局性の左室壁運動異常が生じる。左室後壁基部に限局した菲薄化が出現する症例もある。

弁閉鎖不全や僧帽弁逸脱を認める症例もある。

8. 心電図

洞機能不全、房室ブロック、心室内伝導障害などの刺激伝導異常、異常 Q 波、上室性または心室性期外収縮などの心電図異常を認める症例が多い。

(3) 鑑別診断

肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症、被角血管腫や心肥大を生じる先天代謝異常症、アミロイドーシス、など。

ミトコンドリア心筋症診断の手引き(案)

ミトコンドリアの異常により、骨格筋、心筋、中枢神経系などに障害を起こすミトコンドリア病では、筋力低下、視力低下、心筋症、難聴、知的退行、けいれんなどが認められる。また、糖尿病や腎不全を併発することもある。家族性に現れるものがあるが、その場合は母系遺伝形式をとる。

ミトコンドリア心筋症の診断基準

- 1) 肥大型心筋症または拡張型心筋症の診断を受けている
- 2) 心筋生検または筋生検で、ミトコンドリアの形態異常またはミトコンドリア関連酵素の欠損をみる
- 3) ミトコンドリア DNA の変異がある
- 4) 血清の乳酸値が正常の 1.5 倍を越える
- 5) 進行性の筋力低下(外眼筋麻痺を含む)を認める
- 6) 中枢神経症状(知的退行、痙攣、一過性麻痺、小脳失調など)を認める

確実例: 1および2を満たし、かつ3、4、5、6のいずれか2項目以上を満たすもの

疑い例: 1を満たし、かつ2、3、4、5、6のいずれか2項目以上を満たすもの

参考資料(東京都難病医療助成より抜粋)

ミトコンドリア脳筋症

主な症状

細胞にあるミトコンドリアの異常により、骨格筋、心臓の筋肉、中枢神経系などに障害を起こす病気である。筋力低下、視力低下、知的退行、低身長、けいれん、心筋症、難聴などを起こすほか、糖尿病、腎不全を併発することもある。遺伝性、家族性に現れるものがあり、多くは乳児期又は 20 歳以下に発症する。

認定基準

確実例: 下記 1 及び 2 を満たし、かつ 3、4、5 のいずれか 2 項目以上を満たすもの(計 4 項目必要)

疑い例: 下記 1 及び 2 を満たし、かつ 3、4、5 のいずれか 1 項目を満たすもの(計 3 項目必要)

- 1 進行性の筋力低下(外眼筋麻痺を含む。)を認める。
- 2 知的退行、痙攣、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、小脳失調などの中枢神経症状のうち 1 つ以上を認める。
- 3 血清又は髄液の乳酸値が正常の 1.5 倍を越える。
- 4 筋生検でミトコンドリアの形態異常、又はミトコンドリア関連酵素の欠損をみる。
- 5 ミトコンドリア DNA の変異がある。

試料採取担当施設の先生方へ

特発性心筋症（肥大型心筋症、拡張型心筋症）遺伝子解析共同研究に参加いただきありがとうございます。特発性心筋症遺伝子解析用インフォームド Consent 様式は別紙の通りとなっております。

本件遺伝子解析研究では、別紙に記載した手続きに従って、特発性心筋症調査研究班の班員および研究協力者の所属施設およびその関連施設との共同研究で、特発性心筋症の病因と病態の解明に向けた遺伝子解析研究（対象遺伝子は特発性心筋症の病因あるいは病態発現に関連すると考えられる遺伝子ないし遺伝子領域）を行うこととして、当施設の倫理審査委員会に研究申請し、平成 13 年 1 月 18 日付けで承認を得ています。なお、インフォームド Consent 様式はいずれもひな形ですので、貴施設の状況に応じて適切に変更頂いて構いません。

血液試料の採取は、EDTA（Na, K どちらでも構いません）採血管を用いて行い、5- 10ml 採取ください。凝固しないよう十分混和した後に室温にて保管し、当方にお送りください。末梢血の場合、採取から 3 日程度までの間に当方に届けば、DNA 抽出に問題はありません。

よろしくお願い申し上げます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所

木村 彰方

(別紙)

特発性心筋症遺伝子解析用インフォームドコンセント様式について

1. 特発性心筋症の病因と病態の究明に関する研究への協力参加のお願い

患者さんへの説明文書です。この文書は本研究について、患者さんに内容をお知りいただくために作成しています。2 ページ目の「(2) 研究計画について」の試料採取担当責任者欄には、貴施設の科長、施設長などの所属、職、氏名を記入ください。

2. 特発性心筋症の病因と病態形成機構の究明に関する研究への協力参加のお願いの要点

上記の説明文書の要点をまとめたものです。上記の説明文書は患者さんに読んでいただくことを念頭に作成していますが、このまとめは、患者さんに研究内容を説明して頂く際に用いることを念頭において作成しています。

3. 遺伝子解析研究への協力の同意文書

遺伝子解析研究では、書面による研究の同意を必要とします。「説明者」の項には説明にあたった医師等の氏名を記入ください。この同意書は2部(1部は写し可)作成し、一部は被験者にお渡しください。もう一部は、カルテに添付するなどして、貴施設(試料採取施設)で保管ください。当方にはこの承諾書の原本、コピーなどをお送りいただく必要はありません。これは、患者さんの氏名などの個人情報、当方(遺伝子解析担当施設)に伝わらないようにするためです。但し、後日に問い合わせなどで混乱しないように、右肩に「整理番号」を記入し、次の「インフォームド・コンセント取得証明書」にも同じ「整理番号」を記入ください。以後の連絡は、この整理番号ないし当方で新たに付加する検体番号をもって行うこととします。

4. 遺伝子解析研究におけるインフォームド・コンセントの取得にかかる証明書

上記の同意文書そのものをお送りいただかない代わりに、同意取得証明書を作成ください。当方(遺伝子解析担当施設)には、試料(血液)とこの同意取得証明書をお送りください。

特発性心筋症の病因と病態形成機構の究明に関する研究への協力参加のお願い

遺伝子とは

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。

ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。ある人の「体質」は、両親から受け継いだ遺伝のみでなく、生まれ育った環境によっても影響されることが知られていますが、「遺伝」は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。親から子へ体質が遺伝するのは「遺伝子」が親から子へ伝えられるからです。

「遺伝子」とは、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉ですが、人間の場合、10万個以上の「遺伝子」が働いています。「遺伝子」は生き物の体を作る設計図に相当しますが、受精した一つの細胞が分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的に60兆個まで増えてヒトの体を形作ります。また、完成された体をうまくコントロールするのも遺伝子の役目です。この遺伝子の情報を通して、ヒトの生命が維持されています。

遺伝子と病気

このような遺伝子はヒトの顔やかたちが異なるように少しずつ違います。そして、この遺伝子の違いはさまざまな病気と関係することがあります。病気と関係がある遺伝子の違いが生まれつきの場合には、病気のかかり易さが子や孫に遺伝する可能性があります。また、生まれた後で遺伝子に変化が起きると、変化が起きた細胞を中心に病気が発生することがありますが、この場合は遺伝しません。

遺伝子解析研究の特徴

遺伝子には、「人体の設計図」という重要な役割があることをすでに述べました。

ある病気の原因となるような生まれつきの遺伝子の違いがある場合には、遺伝子解析研究の有用性が考えられます。まず、原因となる遺伝子の生まれつきの違いを持つ人では、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに、病気を予防したり、早期発見をすることができます。また、患者さんの血縁者の中から患者さんを見つけだし、予防につとめ、また早期発見、早期治療により病気を治すことが可能となります。しかし、今は健康な人に対し、将来病気になる可能性があることを予測するということは、従来の医療には見られなかったことです。この結果、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてきますが、これには、将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安など、様々な問題が考えられます。

あなた（または、あなたが代わりをつとめる提供者本人）の遺伝子解析の結果が、法的・社会的問題を生じる可能性は低いと考えられますが、研究への協力の可否を決めるに当たっては、研究の持つ利点と不利な点に配慮していただかねばなりません。また、現在発病していない方にとっては、遺伝子解析の結果が将来の発病への不安などをもたらす可能性は否定できません。そこで、ご心配の方には、研究施設に整備され、あるいは研究施設から紹介される遺伝カウンセリング部門での相談が可能ですので、利用してください。

遺伝子解析研究への協力について

この研究は、遺伝子の作りや働き具合を調べ、あなた（または、あなたが代わりをつとめる提供者本人：以下、提供者と呼びます）が今かかっている病気（病気になっていない場合は、将来その病気になるかかるとも知れないこと）との関係を調べます。この研究で、病気を引き起こすような遺伝子の違いが見つければ、診療に生かすことができます。しかし、この研究により違いが見つからない場合には、遺伝する病気にかかっているかもしれないし、そうではないかもしれないと言うどっちつかずの状況になる可能性もありますが、この研究では、より診断技術を向上させ、病気と関連する遺伝子の違いを探し出す努力を続けていきます。

あなた（または、提供者本人の代わりに同意の意志を伝えるあなた：以下、代諾者と呼びます）にこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなた（または、代諾者）が同意するための手続きについて説明します。あなた（または、代諾者）がこの説明をよく理解でき、この研究に協力して、あなた（または、提供者）の血液や、検査で取り出した組織を提供することに同意しても良いと考える場合には、「遺伝子解析研究への協力の同意書」に署名することにより、同意の表明をお願いいたします。

同意の表明の前提

（１）研究に協力するかどうかは全く自由で、後で撤回することも可能です。

この研究への協力の同意はあなた（または、代諾者）の自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなた（または、提供者）の不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなた（または、提供者および代諾者）が不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができますので、主治医に申し出て下さい。その場合は、採取した血液や遺伝子を調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

（２）研究計画について

研究題目：特発性心筋症の病因と病態形成機構の究明に関する研究

（特発性心筋症の発症や進展に関連する遺伝子変化を見つけだすための研究です）

この研究が行われる研究機関とその担当責任者は下に示すとおりです。

研究代表者：東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授・木村彰方

試料採取担当責任者：_____・_____

遺伝子解析担当責任者：東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授・木村彰方

研究目的：

この研究は特発性心筋症を発病するという生まれながらの体質があるかどうかを、血液などから取り出した遺伝子を調べることで、それによって、より正確に診断できるようにしようとするものです。ただし、この研究のために使われるあなたの病気や体の様子、生活の様子についての情報や血液などは、医学の発展にともなって将来計画される、この病気に関連する別の研究にとっても貴重なものになる可能性があるため、今回の試料提供について、あなた（または、代諾者）の同意がいただけるならば、将来、この研究と関連する別の研究のためにも使わせていただくことをお願い致します。

研究方法：

血液を通常の方法で約10ml採血します。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。また、この病気の治療のための手術を受ける場合には、手術で取り出した組織を用いますから、研究にともなう身体の危険性は全くありません。

血液や手術組織に含まれる核酸（DNA や RNA）という物質を抽出します。調べる対象となる遺伝子は現在全てが明らかになっているわけではありません。そこで、あなた（または、提供者）の病気と関係する可能性のある数多くの遺伝子を調べることになります。それらの遺伝子のかたちが他の人とどのように違うかを調べ、さらにあなた（または、提供者）の症状との関係を調べます。場合によっては、あなたや御家族に、今までにかかった病気等についてお聞きすることもあります。また、将来、この病気の原因などに関連する遺伝子が見つかった場合には、その遺伝子をさらに詳しく調べますが、その際には、あなた（または、提供者）の診療記録を使わせていただく場合があります。希望があれば、この研究の研究計画書の内容を見ることができます。

（３）試料提供者にもたらされる利益および不利益について

あなた（または、提供者）が既にこの病気にかかっていると確実に診断されている場合は、このような遺伝子解析を行っても、あなた（または、提供者）自身の診療方針がすぐに大きく変わることはありません。ただ、あなた（または、提供者）の遺伝子に病気の原因となるような変化が見つかった場合は、血縁者が同じ遺伝体質をもっているかどうかを同様の検査によって確かめやすくなります。

あなた（または、提供者）がこの病気にかかっている疑いがあるけれども、まだ確実に診断されていない場合は、このような遺伝子解析を行うことで診断が確実になる場合があります。また、その場合には、あなた（または、提供者）の血縁者の遺伝体質を調べることも容易になります。ただし、遺伝子を調べても、あなた（または、提供者）がこの病気ではないということを確認には言えない場合もあります。

あなた（または、提供者）がこの病気の原因となる遺伝子の違いがつきとめられている人の血縁者であって、あなた（または、提供者）がまだ病気にかかっていない場合には、この病気にかかる体質であるかどうかを発病する前に診断することができる場合があります。ただし、その体質があると診断された場合、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益をこうむる可能性があります。また、たとえその体質ではないと診断された場合でも、家族が不安を感じたり悩むことがあるかもしれません。そこで、本研究においては、研究組織の責任で、遺伝カウンセリングに対応します（後述）。

（４）個人情報（プライバシー）の保護について

個人情報（プライバシー）は厳重に保護されます。遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなた（または、提供者）の血液などの試料は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で、遺伝子解析施設において厳重に保管します。また、診療記録についても同様の符号化を行った上で、試料採取施設において厳重に保管します。

このように、どこの誰の試料かが分からないようにすることにより、あなた（または、提供者）の遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者を含む誰にも、あなた（または、提供者）のも

のであると分からなくなります。ただし、下に述べるように、あなたが必要とされる場合には、この符号を元の氏名などに戻す操作を行い、分析結果をあなた（または、提供者）にお知らせすることが可能になります。

（５）遺伝子解析結果の個人への開示について

この研究では、遺伝子のかたちとあなた（または、提供者）の病気との関連を調べます。研究の結果によっては、ある遺伝子のかたちが病気と極めて密接に関係することがわかる可能性があります。ただし、ある遺伝子のかたちと病気との関連が推定される場合でも、それが直接の関連であるのかが不確実なことがあります。

あなた（または、提供者）の遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、あなた（または、提供者）に対してのみ、あなた（または、提供者）の意思を再度確認した上で、主治医を通じて行います。たとえあなたの家族に対しても、あなたの承諾または依頼なしに結果を告げることはいたしません。ただし、試料を提供した本人が未成年者であって、将来成人後にその説明を希望する場合は、血液等採取後５年以内であれば、代諾者であるあなたの承諾なしに本人に結果を説明することがあります。

ここで言う遺伝子を調べた結果とは、原則として、あなた（または、提供者）の病気との関連が相当確実と考えられる場合に限ることにしたいと思います。この研究ではたくさんの遺伝子を調べますが、病気との関連がないもの、あるいは不確実なものについては、あなた（または、提供者）の希望があっても、その分析結果をお知らせできない場合があります。そのような、病気との関連がはっきりしない遺伝子の分析結果については、あなた（または、提供者）を含む多くの被験者を集団として解析した結果として、将来その学術的な意義が明らかになった時点で、次の項に述べるような形式で、社会に公表したいと思います。

あなた（または、提供者）の遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、血液採取後５年以内に申し出て下さい。それ以後はその結果を保管できない場合があります。

（６）研究成果の公表について

あなた（または、代諾者）の協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名など個人を特定できる情報が決して明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

（７）研究から生じる知的財産権の帰属について

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性がありますが、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなた（または、提供者および代諾者）は、この特許権などを持っていると言うことができません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性がありますが、あなた（または、提供者および代諾者）はこれについても権利があるとは言えません。これは、遺伝子の働きを調べることそのものがとてもむずかしいことであるからです。

（８）遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針について

あなた（または、提供者）の血液などの試料は、本研究のためにのみ用いさせていただきます。しかし、もし、あなた（または、代諾者であるあなた）が同意してくだされれば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきたいと思います。この場合