



- 障害部位：①カイロミクロン血症 (LPL欠損症)      ③家族性高コレステロール血症 (LDL受容体異常症)  
 ②Ⅲ型高脂血症 (アポ蛋白E異常症)      ④高HDLコレステロール血症 (CETP欠損症)  
 VLDL (超低比重リポ蛋白: very-low-density lipoprotein)  
 HDL (高比重リポ蛋白: high-density lipoprotein)  
 IDL (中間比重リポ蛋白: intermediate density lipoprotein)  
 LDL (低比重リポ蛋白: low-density lipoprotein)  
 LPL (リポ蛋白リパーゼ: lipoprotein lipase)  
 CETP (コレステロールエステル転送蛋白: cholesterol ester transfer protein)

図8-26 リポ蛋白代謝とその異常

(寺本民生・他: 脂質代謝異常症. 講義録内分泌・代謝学, pp 273-305. メジカルビュー社, 2005)

リンパ球で測定される LDL 受容体活性は低下している。高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症、腱黄色腫、早発性冠動脈硬化症が三主徴であるが、ヘテロ接合体でのアキレス腱肥厚や黄色腫が出現するのは、一般に 10 代後半からである。ヘテロ接合体の血清 TC 値は 260~500 mg/dl で、虚血性心疾患は男性では 30 代、女性では 40 代から発症が始まる。

2 歳以上のヘテロ接合体小児での治療は、まず脂肪とコレステロール摂取制限の食事療法を行う。食事療法で血清 LDL-C は低下するが、基準値まで改善することはまれである。米国では、10 歳以上で食事療法を行っても血清 LDL-C 190 mg/dl 以上、または 160 mg/dl 以上で危険因子 (早発性冠動脈疾患の家族歴など) をもつ場合には、薬物療法 (コレステラミン、コレスタミド) を推奨している。

ホモ接合体は血清 LDL-C 値が 500~1,000 mg/dl と著明に高く、小児期から黄色腫や血管性病変の症状がみられる。治療は薬物療法 (スタチン系薬剤) や LDL アフェレーシスで、肝移植も行われており、LDL 受容体の *ex vivo* 遺伝子を導入した自己肝細胞移植も試みられている。

### ③ 家族性Ⅲ型高脂血症 (家族性異 $\beta$ リポ蛋白血症, familial dysbetalipoproteinemia, Ⅲ型 HLP)

病因はアポ B 蛋白 E 多形型のまれな組み合わせである E2/2 に加えて、肥満、糖尿病、甲状腺機能低下などの因子が付加されて発症する。血清 TC (LDL-

C) と TG が同程度上昇する。HDL コレステロール (HDL-C) はしばしば正常である。小児では黄色腫で発見される場合もある。リポ蛋白電気泳動で、リポ蛋白レムナントで生じる broad  $\beta$  バンドが検出されれば診断できる。治療は食事療法と体重のコントロールで著効する。

### ④ 多因子高コレステロール血症 polygenic hypercholesterolemia

単一遺伝子異常ではなく、複数の遺伝的および環境因子の複雑な相互作用により発症する。本症患者の第一近親者に高脂血症を認めるのは、わずか数% に過ぎない。血清 TC 値は 220~270 mg/dl とそれほど高くない。治療は FH に準じる。

### ⑤ 家族性複合型高脂血症 familial combined hyperlipidemia (FCHL)

本症は家族性 (遺伝性) 高脂血症のうち最も頻度が高く、総人口の 100~200 人に 1 人で、65 歳以下の冠動脈疾患の 20~30% は本症患者と推定されている。同一家系に様々な表現型の高脂血症がみられる。本症の特徴は高脂血症の表現型が年齢により変化すること、血清 TG は年齢と体重に相関する。Ohta らの報告では、小児のⅡb 型高脂血症患者の約 80% は本症患者である。アポ B 蛋白上昇、small dense LDL の出現が診断に有効である。本症はメタボリックシンドロームに移行しやすい。

上行大動脈および左室の拡大が認められる。心エコーで左室の拡大、大動脈弁の肥厚や輝度の上昇、石灰化、僧帽弁の振動が、カラードブラで、逆流の重症度が評価できる(カラグラフィ参照)。必要に応じて心カテ・アンギオを行う。大動脈造影で逆流の評価をする。

#### 経過・予後

リウマチ熱の再発により弁膜症は悪化する。したがって、リウマチ熱に対する予防内服(リウマチ熱の項、12章898頁参照)が重要となる。また、感染性心内膜炎に対する予防も必要となる。弁膜症が重篤化した場合、重症の心不全、難治性の不整脈を併発し、致命的になることもある。

#### 治療

心炎を合併した症例にはステロイド(プレドニゾン2mg/kg/日)およびサリチル酸製剤(100mg/kg/日)の単独、ないしは併用療法を行う。ステロイドは少なくとも2週間は持続内服し、以後漸減する。

さらに、心不全に対する薬物療法(心不全の治療の項、本章1042頁参照)、有意な狭窄弁に対するバルーンカテーテルによる弁口拡大術(percutaneous transluminal mitral commissurotomy; PTMC)、閉鎖不全弁に対する弁形成術や弁輪形成術、さらに弁置換術が主なものとなる。PTMCは交連部に高度の石灰化がなく、左房血栓が認められず、MIがSellers II度以下が適応となる。

## 2 心内膜心筋疾患

### (1) 感染性心内膜炎

infective endocarditis (IE)

#### 概念

心内膜、弁膜、大血管内膜に細菌、真菌の集簇を中心に疣贅を形成し、菌血症、心内膜傷害、塞栓などの臨床症状を惹起する全身性の敗血症性疾患である。

#### 疫学

起炎菌で最も多いのが viridans streptococci (*Streptococcus pneumoniae* を除く  $\alpha$  レンサ球菌で、*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. salivarius*) で、約50%を占める。次に多いのが *Staphylococcus aureus* で約25%であり、その中でMRSAが約10%を占める。その他、コアグララーゼ陰性 *Staphylococcus* や *Enterococcus* などである。また、最近 *Haemophilus*, *Acinetobacter* などのグラム陰性桿菌も注目されている。また、心臓手術後や免疫不全状態にある児ではまれに真菌により惹起されることもある。一方約15%は培養上は陰性である。

#### 病理・病態生理

病理組織学的には新鮮な疣贅は多核白血球、血小板・フィブリン血栓より形成され、さらに周囲組織への多核白血球の浸潤が認められる。一方、亜急性の経

過をとった場合の疣贅は、結合組織の増生と毛細血管の新生により肉芽化する。周囲組織へは小円形細胞や線維芽細胞、結合組織などの慢性炎症性細胞の増殖が顕著で、時に一部石灰化が認められることがある。発症には先天性疾患や弁膜症に伴う異常血流の影響や、人工弁置換術後症例などに物理的異常で生じた非感染性心内膜炎の存在が重要である。疣贅による組織障害とその塞栓による合併症により、多彩な臨床像を呈する。

#### 臨床所見・検査所見

発熱、全身倦怠感が最もよくみられる症状である。心疾患を有する小児の不明熱に際しては、必ず本疾患を念頭におく必要がある。心合併症では主に弁膜の破壊に伴う心不全、弁輪膿瘍や、まれに塞栓による心筋梗塞などがある。心雑音の変化や心不全症状に注意が必要である。心外合併症としては、末梢の塞栓症がある。皮膚の塞栓としては、指趾先端部の皮下に有痛性結節(Osler 結節)や手掌や足趾に無痛性出血斑(Janeway lesions)が、さらに爪床に無痛性出血斑(splinter hemorrhages)が出現することがあるが、小児ではまれである。さらに肺塞栓、腎塞栓などを起こすこともある。中枢神経系への塞栓としては細菌性の動脈瘤や、チアノーゼ性心疾患や左心系に疣贅ができた場合の脳膿瘍などである。

血液検査所見では、核の左方移動を伴う白血球数の増加、血沈の亢進、CRPの高値。さらに、リウマトイド因子の陽性、高 $\gamma$ グロブリン血症がみられることもある。心エコー検査による疣贅の確認が重要である。

#### 診断

血液培養による細菌、真菌などの検出と心エコーによる疣贅の検出が何よりも重要である。経胸壁心エコーで疣贅が検出できない場合には、可能であれば経食道心エコーを行い疣贅の検出に努める。なお *Haemophilus*, *Actinobacter* などの発育の遅いグラム陰性菌や真菌は培養上陽性に出にくい。

#### 経過・予後

抗菌薬を使用しても死亡率は20%前後と依然として高い。感染性心内膜炎と診断された小児の約50%は、重篤な状態に陥る。多くは大動脈弁、僧帽弁の疣贅による心不全である。

#### 治療

治療上重要なのは起炎菌を同定し、抗菌薬の感受性を調べることである。抗菌薬による治療の原則は、①殺菌的抗生物質を使用する、②起炎菌のMICの5~20倍の血中濃度を維持する投与方法を行う、③投与期間は最低4週間必要、④腎障害、聴覚障害などの副作用に十分注意するなどである。

代表的な起炎菌別の治療法を列挙する。

## (i) viridans streptococci

- MIT $\leq$ 0.1  $\mu$ g/ml (PCG に感受性)

ペニシリン G (PCG) 30 万単位/kg/日 (最大量: 2,000 万単位/日) を持続静注または、6 回/日の均等分割にて 4 週間投与する。あるいは、セフトリアキソン (CTRX) 80~120 mg/kg/日 (最大量 2g) を 1 回/日静注で 4 週間投与する。または、PCG とゲンタマイシン (GM) 1 mg/kg の 8 時間ごとの筋注、または静注の併用を 2 週間。

- 0.1  $\mu$ g/ml < MIT < 0.5  $\mu$ g/ml (PCG に比較的耐性)

PCG と GM の併用を 2 週間、さらに GM 単独で 2 週間投与する。

- MIT $\geq$ 0.5  $\mu$ g/ml (PCG 耐性)

PCG と GM の併用を 4~6 週間、あるいはアンピシリン (ABPC) 200~300 mg/kg を 6 回/日均等分割 (最大 12g/日) で GM と併用し、4~6 週間持続する。またはバンコマイシン (VCM) 40~60 mg/kg/日を 2 回に均等分割し 4~6 週間投与する。

(ii) *Staphylococcus aureus*

- メチシリン感受性

ナフシリンまたはオキサシリン 200 mg/kg/日 (最大量 12g/日) を 6 回に均等分割して、6~8 週間投与する。

- メチシリン耐性

VCM 40~60 mg/kg/日を 2 回に均等分割し、4~6 週間投与する。

## (iii) Enterococci

PCG と GM の併用を 4~6 週間、または ABPC と GM の併用を 4~6 週間、または VCM と GM の併用を 4~6 週間行う。

なお起菌菌が同定できない場合は、Enterococci に対する治療に準じて行う。

抗菌薬の中止は臨床所見、検査所見、心エコー所見などから総合的に判断するが、acute-phase reactants が陰性化したのちも 1~2 週間は続行する。

抗菌薬でコントロールできない場合、内科的治療に不応の心不全、塞栓症状を繰り返す場合、人工血管、人工弁などの感染の場合には外科的手術が必要である。

## 予防

心房中隔欠損を除く先天性心疾患、術後で短絡が残存する心疾患児、人工弁、人工血管などを装着している患児の歯科治療などの際には、抗菌薬による予防が必要である。大半の予防としてはアモキシシリン 50 mg/kg を、処置の 1 時間前に 1 回服薬するのみでよい。内服できない場合は ABPC 50 mg/kg (最大 2g) を 30 分前に静注する。

[小川俊一]

表 15-11 DCM の構造異常

1. 左室腔拡大
2. 低下~正常範囲の壁厚
3. 左室心筋 mass の増加 (左室壁の肥厚がないためマスクされている)
4. 組織像の特徴
  - 心筋核サイズの増大
  - 心筋脂肪の筋原線維の消失
  - 巣状心筋壊死 (ネクロシスまたはアポトーシスによる)
  - 間質の T 細胞球/マクロファージの増加
  - 間質線維化

## (2) 特発性心筋症

## idiopathic cardiomyopathy

1995 年に改訂された WHO の心筋症分類により、内因性 (いわゆる特発性): 拡張型、肥大型、拘束型、不整脈源性右室心筋症、分類不能型と、外因性 (二次的): 虚血性、弁膜性、高血圧性、炎症性、代謝性、全身性疾患に続発する心筋症、筋ジストロフィー、神経筋疾患、過敏性/中毒反応、産褥期に大きく分類された。

## ① 拡張型心筋症 (DCM)

## 概念

著しい左室腔拡大と心収縮障害を示す。

## 疫学

原因は heterogeneous であり、様々な背景が存在する。ジストロフィン (Xp21)、ラミン A/C (1q21.3)、トロポニン T (1q3)、 $\beta$ -MHC (14q11.2-12)、ミトコンドリア DNA などの遺伝子変異が報告されており、約 35~50% は家族性である。DCM に代表的な構造異常を表 15-11 に示す。

家族性 DCM はすべてが常染色体性優性遺伝 (AD) であり、伝導障害やジストロフィーなどの骨格筋異常を伴うものもある。X 染色体性劣性遺伝 DCM は、ジストロフィン (Xp21) 遺伝子の異常である (表 15-12)。

小児例全国調査によれば、5 年間で 96 例の報告があり、発症平均年齢は 5.4 歳、家族歴は 15% に陽性で、発症からの平均生存年数は中央値 7.2 年、心臓移植適応症例は 50% であった。

## 診断

心電図上の低電位差 ST-T 異常と心エコー上の心腔拡大、収縮機能低下壁の菲薄化が著明である。

## 治療

主体は  $\beta$  遮断薬である。大規模臨床試験ではメトプロロール、ビソプロロールが NYHA II~III に対して有用性が確認されている。 $\beta$  遮断薬は ACE 阻害薬、ジギタリスとの併用が勧められる。レコンビナント GH 療法では、3 か月間の 0.15~0.2 単位/kg/週 (隔日、皮下投与) により心拍出量とエネルギー産生は増加、wall stress が低下した。最近では心臓再同期療法