

# 肥厚性心肌病變最新診斷及治療

蘇柏學 李文煌 趙庭興

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部心臟血管科

## 摘要

肥厚性心肌症 (hypertrophic cardiomyopathy) 是一種遺傳性心臟病，盛行率約千分之2，男性診斷率略高。在臨床上的表現相當多樣性，包括喘、胸痛、心律不整、心臟衰竭及猝死。大部分在有症狀以前可能完全沒有症狀，通常左心室出口通道壓力差 (left ventricular outflow tract pressure gradient) 夠高才會有症狀，也就是阻塞性肥厚心肌症 (hypertrophic obstructive cardiomyopathy)。目前主流的診斷工具包含心電圖、超音波、核磁共振、以及基因分析，需藉由綜合判斷來與其他鑑別診斷做區分。而治療方面，藥物治療包含乙型交感神經阻斷劑、Non-DHP 鈣離子阻斷劑和 disopyramide 皆可改善症狀，目前有新藥 Macavatem 以及 Aficamten，作用於 ATPase 的抑制，第三期臨床試驗顯示有效性及安全性，期待更多臨床試驗。對藥物治療反應差之阻塞性肥厚心肌症病人，目前有透過心室中隔心肌切除術 (septal myectomy) 以及經皮冠狀動脈心肌栓塞術 (percutaneous transluminal septal myocardial ablation)，研究顯示兩種侵入性治療的比較，整體死亡率並沒有統計差異，但酒精心肌栓塞術併發心律不整的機率較高、需要第二次侵入性治療的比率也較高，因此治療指引建議病人在經過藥物治療無效且無法接受心室中隔心肌切除術或切開術，可以考慮接受酒精心肌栓塞術。

**關鍵詞：**肥厚性心肌症 (Hypertrophic cardiomyopathy)  
心肌肌球蛋白的抑制劑 (cardiac myosin inhibitors, CMI)  
心室中隔心肌切除術 (Septal myectomy)  
經皮冠狀動脈心肌栓塞術 (Percutaneous transluminal septal myocardial ablation)

## 前言

肥厚性心肌症是一種臨床上不少見的遺傳性心臟病，屬於染色體顯性遺傳、男女性別分布比約 1:1。根據美國的現有統計文獻記載，無症狀肥厚性心肌症盛行率約 0.2-0.5%<sup>1</sup>，男性的診斷率略高；而有症狀肥厚性心肌症盛行率約小於 0.03%。然而實際上的盛行率應更高，歸因於相對低的診斷率<sup>2</sup>。從臨床的症狀、心臟病

變的事件、心雜音、異常心電圖或是藉由家族的基因檢測可以提早發現可能的肥厚性心肌症患者。以下內容乃回顧 2020 年美國心臟學會的治療指引及 2022 年美國超音波學會針對病因及風險評估、鑑別診斷、治療介紹有何最新的進展。

## 病因及風險評估

在 1990 年早期，將肥厚性心肌症的患者做

DNA 定序，發現肌小節的基因變異而產生心肌肥厚進而在理學檢查、心電圖以及心臟超音波偵測出異常，從此肥厚性心肌症被定義為單一基因異常的遺傳心臟病<sup>3</sup>。

在所有肥厚性心肌症的患者，大約有 60% 可以找出可致病的基因變異，而大約 40% 的患者找不出基因相關的病因，目前找出可致病的肌小節變異基因主要有八個，只要找出一個變異基因就有可能進展成肥厚性心肌症，其中 beta myosin heavy chain 7 (MYH7) 和 myosin binding protein C3 (MYBPC3) 為最常見的兩個，約占 70%；另外六個基因 TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1 約各別佔 1% 到 5%。除此之外，根據案例報導有找出大於 1500 個變異基因可能與肥厚性心肌症有關，但多半是獨特的個案報導，也就是只有出現過在一個家庭<sup>4</sup>。肌小節的變異基因是如何導致肥厚性心肌症的臨床表現目前並不完全明白，目前可以推測的其中一個病生理是肌小節的變異基因導致心肌排列紊亂及收縮異常而產生肥厚甚至纖維化，依據病變的位置與程度，會產生不同的臨床表現，若肥厚的位置是在左心室出口通道可能造成左心室出口通道阻塞 (left ventricular outlet, LVOT obstruction)，進而次發產生二尖瓣前移與二尖瓣逆流，左心室壓力會逐漸上升造成舒張功能下降，生理上為代償產生足夠的心輸出量進而產生左心室肥大，當心肌肥大也可能會產生不正常的血壓變化或運動後心跳恢復 (heart rate recovery) 緩慢、心律不整或心室舒張異常，甚至於死亡<sup>3</sup>：

#### 一、左心室出口通道阻塞 (left ventricular outlet, LVOT obstruction)

大約有 75% 的 HCM 患者會產生左心室出口通道阻塞<sup>5</sup>，最主要的致病機轉有兩個：(1) 心肌肥厚的位置在中膈且造成左心室出口通道阻塞狹窄，導致血流的流向改變而逐漸影響二尖瓣前葉的向前位移 (2) 中膈肥厚造成解剖的異常，乳突肌肉往前位移導致二尖瓣被拉長，開闔受到影響而產生二尖瓣逆流，也會部份影響左心室出口通道阻塞的血流，因此造成左心

室的壓力增加，時間久會造成心肌肥厚、心臟衰竭甚至造成死亡。

#### 二、異常舒張功能

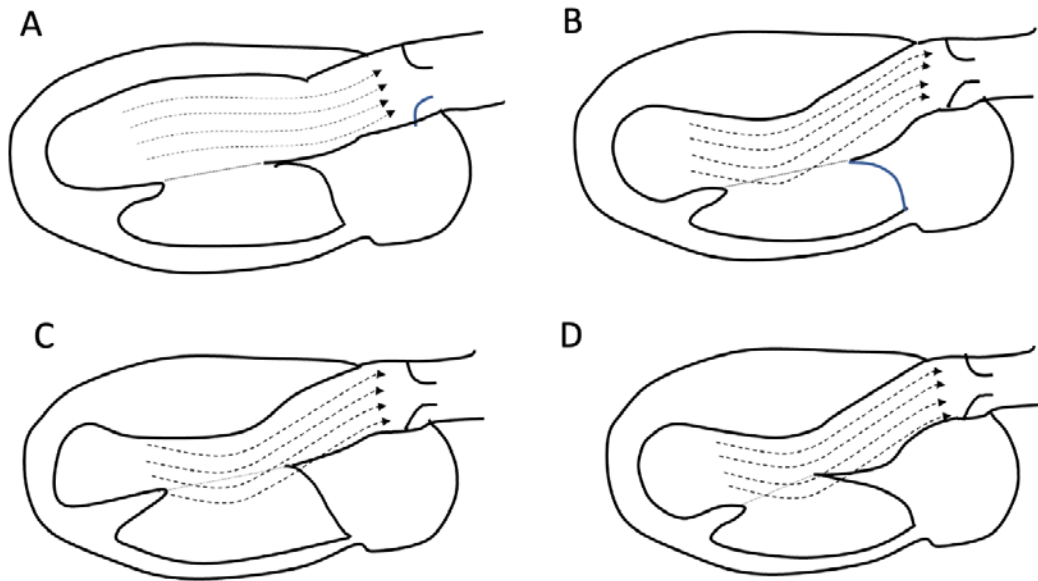
由於左心室出口通道阻塞變窄產生的房室壓力變大，造成心室收縮及舒張的不一致而延遲細胞內鈣離子再吸收，難以進入完整的舒張期；再者，肥厚性心肌症會產生心肌肥厚、心肌缺氧、心肌纖維化，這些因素都可歸類於產生異常舒張的原因<sup>6,7,8</sup>。

#### 三、二尖瓣逆流

左心室出口之肥厚性心肌症造成的二尖瓣逆流的原因，主要是因肥厚的心室中膈改變了血流方向，而這個血流將二尖瓣後瓣與前瓣整個往前推向左心室出口通道，造成左心室出口通道狹窄。這種二尖瓣後瓣與前瓣被血流整個往前推的現象稱為二尖瓣收縮期前移 (systolic anterior motion)。之後會因為前瓣與後瓣無法緊密接合 (coaptation) 而導致二尖瓣逆流。然而並不是每個心室中膈變厚的病人都會有二尖瓣收縮期前移與二尖瓣逆流，要造成二尖瓣收縮期前移可能還需要伴隨二尖瓣，乳突狀肌或腱索的異常 (圖一)。例如瓣膜變長或乳突肌肉往前移位後，瓣膜的位置刚好在往左心室出口的血流方向上，二尖瓣整體才會被往前推<sup>9</sup>。而這不能用傳統的文丘里效應 (venturi effect) 來解釋二尖瓣收縮期前移 (systolic anterior motion) 的現象，因為早在左心室出口血流加速之前，二尖瓣收縮期前移的現象就已經發生<sup>10</sup>。另外一個比較重要的地方是，傳統上大家認為左心室出口阻塞造成的二尖瓣逆流其逆流方向應該朝向後瓣，然而梅約診所 (Mayo Clinic) 的資料顯示，約有 35% 左心室出口阻塞的病人二尖瓣逆流方向不是朝向後瓣。所以不能依逆流的方向來判斷病人二尖瓣逆流的原因是或不是二尖瓣收縮期前移造成的<sup>11</sup>。

#### 四、心肌缺氧

心肌肥厚導致冠狀動脈的微循環以及在心肌層內血管分布的密度受到影響，當左心室出



圖一<sup>9</sup>：肥厚性心肌病變造成收縮期二尖瓣前移 (systolic anterior motion, SAM) 的機轉。

(A) 正常的心臟。(B) 心室中隔肥厚，左心室出口狹窄，此時若二尖瓣膜不長，乳突肌沒有往前移有可能不會發生 SAM。(C) 心室中隔肥厚，乳突肌往前移，往左心室出口的血流將瓣膜推往心室中隔。(D) 心室中隔肥厚，二尖瓣長度較長，往左心室出口的血流將瓣膜推往心室中隔。

口通道阻塞以及提高動態收縮功能的時候，房室內的壓力會提高會惡化冠狀動脈循環的供應，而導致心肌缺氧，進而發生心肌梗塞、左心室瘤或併發心律不整<sup>12,13</sup>。

#### 五、運動時不正常的血壓反應 (abnormal blood pressure response)

在一些回溯性的研究中發現，肥厚性心肌症病人接受運動心電圖檢查時有 22-37% 病人會有不正常的血壓反應，例如在整個運動期間血壓無法上升超過 20mmHg，或在運動前期血壓雖然可以上升但在持續運動後血壓突然下降超過 20mmHg，甚至於有些病人開始運動後血壓持續下降。而有這種現象的病人將來死亡率比較高<sup>14-16</sup>。造成運動時血壓下降或無法上升其機轉可能是心跳快時，左心室舒張功能不良，血液無法填充到左心室，導致心搏輸出量 (stroke volume) 下降，或是心室內壓力上升後，刺激感壓反射 (baroreflex)，抑制交感神經導致血管阻力下降。肥厚性心肌病變的病人在運動後心跳回覆 (heart rate recovery) 較為緩慢，在一篇運動心電圖的研究中顯示肥厚性心肌病變的

病人與健康族群在運動過後一分鐘、兩分鐘以及三分鐘心跳下降的比例比較低。例如健康對照組在運動時平均最高心跳為  $176.8 \pm 18.1$  beats/min，運動後一分鐘平均心跳為  $141.4 \pm 24.19$  beats/min，下降比例為  $20.4 \pm 6.8\%$ ，運動後兩分鐘平均心跳為  $123.2 \pm 25.7$  beats/min，下降比例為  $30.7 \pm 7.8\%$ ，運動後三分鐘平均心跳為  $114.7 \pm 24.1$  beats/min，下降比例為  $35.5 \pm 8.6\%$ 。有肥厚性心肌病變的病人在運動時平均最高心跳為  $149.8 \pm 21.7$  beats/min，運動後一分鐘平均心跳為  $124.1 \pm 19.3$  beats/min，下降比例為  $17.2 \pm 5.2\%$ ，運動後兩分鐘平均心跳為  $113.6 \pm 17.1$  beats/min，下降比例為  $24.5 \pm 5.2\%$ 。運動後三分鐘平均心跳為  $108.6 \pm 16.8$  beats/min，下降比例為  $27.3 \pm 6.4\%$ <sup>17</sup>。

#### 診 斷

臨床上會評估是否有肥厚性心肌病變，通常是遇到有家族病史、有心臟相關的症狀、理學檢查發現有異常的收縮性心雜音、不正常的心電圖或其他適應症安排的心臟超音波發現異

常而將肥厚性心肌病變納入鑑別診斷。與其他臨床表現相似的疾病作鑑別有一定的難度，藉由評估病史、家族三代病史，理學檢查、心電圖、心臟影像學檢查，心臟影像學檢查主要仰賴心臟超音波以及心臟核磁共振檢查，心臟超音波檢查是首選會使用的診斷工具，若符合左心室舒張末期心肌厚度超過 15mm 且排除其他可能的疾病 (表一)<sup>18,19</sup> 即可以診斷肥厚性心肌病的機率越高。而心臟核磁共振通常是超音波無法判定的時候可以安排的檢查，與肥厚性心肌病相似的疾病有法布瑞氏症 (Anderson-Fabry

disease)、類澱粉沉積症 (Amyloidosis)、高血壓心肌病變 (Hypertensive cardiomyopathy) 以及主動脈疾病相關心肌肥厚症 (Aortic valvular disease related cardiomyopathy)<sup>20</sup>，核磁共振的優點是對於心肌厚度、心臟大小評估能有較清楚的測量，此外，心臟核磁共振也較能清楚分辨其他心臟的異常，例如二尖瓣的異常、瓣膜下附屬結構的變異導致的左心室出口通道阻塞。晚期顯影 (late gadolinium enhancement) 是肥厚性心肌病在核磁共振特異性高的表現<sup>21</sup>，代表心肌纖維化，此特性可以用來預測猝死的風險。以

表一：肥厚性心肌病鑑別診斷 (LGE: late gadolinium enhancement)

肥厚性心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy) 的鑑別診斷				
心肌肥厚的區域	疾病名稱	心電圖特徵	超音波特徵	核磁共振特徵
未特定位置肥厚	肥厚性心肌病 (Hypertrophic cardiomyopathy)	左心室肥厚 巨大 T 波倒置	舒張功能異常 左心室出口紊流 左心房擴大 心肌肥厚不可逆性	可表現 LGE 鮮少心肌內皮層下 LGE 鮮少心肌水腫在 T2 訊號顯影 穩定態自由旋進造影 (SSFP) 顯示心肌內膜光滑
同心性肥厚 (Concentric hypertrophy)	運動員心臟 (Athlete's heart disease)	竇性緩搏 (Sinus bradycardia) 左心室肥厚 心室早期再極化	心肌肥厚但厚度在舒張期不超過 15mm 正常收縮及舒張功能	不表現 LGE
	高血壓性心肥厚 (Hypertensive heart disease)	左心室肥厚 QTc 及 QRS 波延長	心肌肥厚可逆性 (適當血壓控制後可回復)	不表現 LGE
	主動脈狹窄心肥厚 (Aortic stenosis related)	左心室肥厚 前壁 T 波倒置	主動脈瓣及身主動脈紊流	可表現 LGE
	類澱粉蛋白心肌病變 (Cardiac amyloidosis)	QRS 波低電位 傳遞異常 心律不整	正常或降低左心收縮功能 全心室縱向應變下降 但心尖保留 雙心房擴大	心肌內皮層下 LGE
偏心性肥厚 (Eccentric hypertrophy)	心臟肉瘤病 (Cardiac sarcoidosis)	QRS 波低電位 傳遞異常 心律不整	心中膈底部變薄	心肌水腫在 T2 訊號顯影
心尖性肥厚 (Apical hypertrophy)	管壁性血栓 (Mural thrombus) (於影像品質不良時，可能誤判)	無左心室肥厚	心肌可能不厚 可能伴隨局部心肌收縮功能下降	心中膈底部及心外膜 LGE 心肌內皮層下 LGE
	心肌緻密化不全 (LV non-compaction) (於影像品質不良時，可能誤判)	QRS 波低電位 前壁 T 波倒置	心肌小梁 (trabeculations)	穩定態自由旋進造影 (SSFP) 可看到心肌小梁內顯影



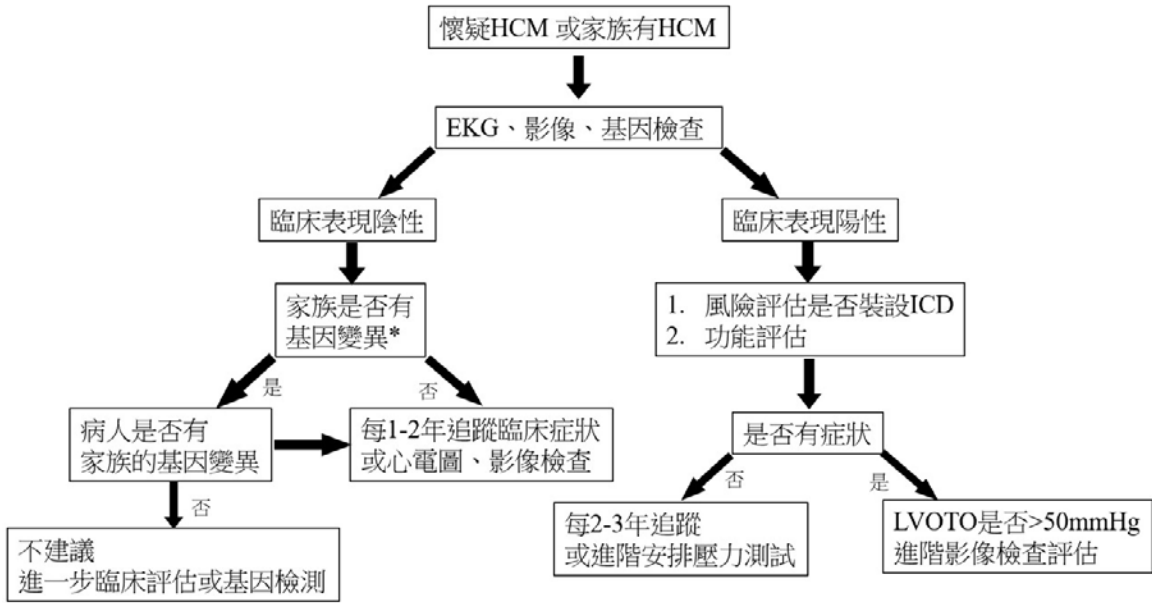
上特徵可以用來區別肥厚性心肌症類似的疾病。

若心臟超音波測量左心室出口通道壓力差小於 50mmHg，可以考慮安排運動心臟超音波或多巴酚丁胺負荷心臟超音波 (Dobutamine stress echocardiography, DSE) 找出潛在的阻塞性肥厚性心肌症。倘若臨床上沒有任何症狀但家族裡有人確診，可以做基因分析找出潛在肥厚性心肌症的個案，作業流程如 (圖二)，早期診

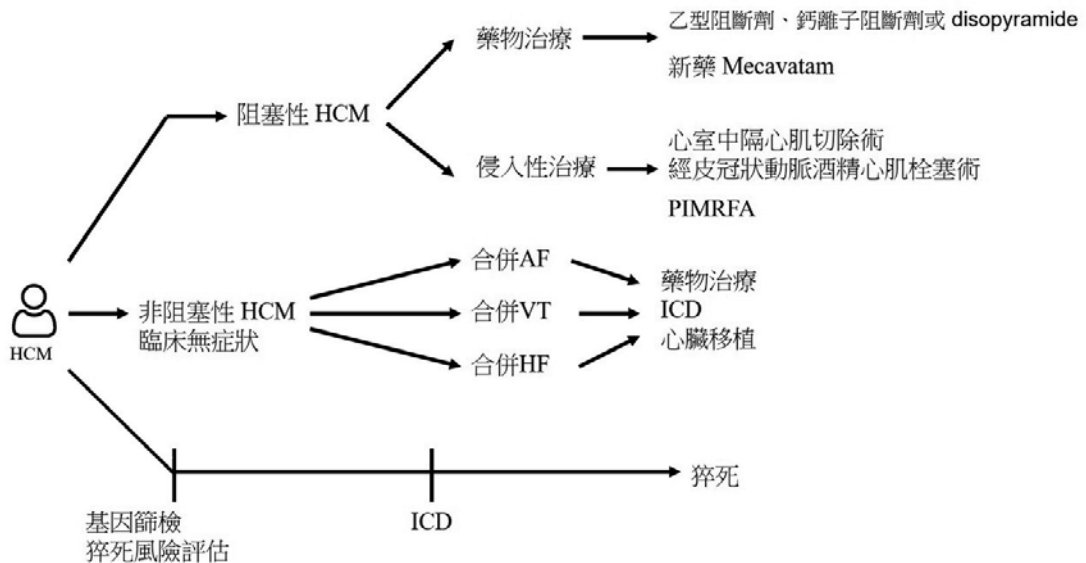
斷早期治療，一般建議：若病患已確診肥厚性心肌症，基因檢測應做到確診個案的三等親，而確診個案的一等親應做臨床評估<sup>22</sup>。

### 治療

肥厚性心肌症的治療可分成三種族群來探討，第一是阻塞性肥厚性心肌症，第二是非阻塞性肥厚性心肌症併有心律不整或心衰竭，第三是猝死預防 (圖三)：



圖二：肥厚性心肌症的病生理機轉的診斷流程圖<sup>20</sup>。



圖三：肥厚性心肌症的治療方式<sup>22-35</sup>。

## 一、阻塞性肥厚性心肌症

### (一)藥物治療

包括乙型阻斷劑、鈣離子阻斷劑及 disopyramide。非血管擴張乙型阻斷劑是透過減慢心跳、延長心臟舒張時間、減少心臟收縮力來改善心臟舒張功能及左心室出口通道阻塞<sup>23</sup>，根據文獻乙型阻斷劑 metoprolol 可以減少肥厚性心肌症的患者改善左心出口阻塞的程度，進而減少左心出口的壓力差以及改善生活品質<sup>24</sup>，可以依據臨床的症狀將劑量調整至最大劑量，而其他乙型阻斷劑是否有一樣的效果，目前並無文獻比較何種乙型阻斷劑會有最好的效果。若乙型阻斷劑無法忍受，non-dihydropyridine 類的鈣離子阻斷劑是另一種可替代藥物，過去研究最多的是 verapamil，而

diltiazem 也可被用來治療肥厚性心肌症<sup>25,26</sup>。若在對乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑反應差的情況之下，可以加上 Disopyramide 或考慮進一步的侵入性治療。Disopyramide 是 class Ia 抗心律不整用藥，透過抑制心肌收縮而降低左心室出口通道壓力差<sup>27</sup>。但若在肥厚性心肌病變合併有急性心衰竭的臨床徵兆，不建議在急性心衰竭時使用 non-dihydropyridine 類的鈣離子阻斷劑。

以上藥物都不是直接治療肥厚性心肌症的致病機轉，近二十年來專家致力於尋找非侵入性的治療方法，目前肥厚性心肌症被定調為基因突變的疾病，與 HCM 相關的肌小節蛋白基因突變會使得三磷酸腺苷酶 ATPase 的活性增加導致心肌增厚及纖維化，而造成 HCM 相關的症狀產生，若能矯正根本的病生理機轉就能反

表二：近年心肌肌球蛋白的抑制劑的臨床研究結論及現況

目前心肌肌球蛋白的抑制劑 (cardiac myosin inhibitors, CMI) 的臨床研究					
藥物	臨床試驗名稱	藥物劑量	實驗人數	追蹤時間	主要結論
Mavacamten	PIONEER-HCM Cohort A 第二期臨床試驗	10–15 mg 沒有其他藥物治療	11	12 週	兩種藥物組合都能使得運動峰值攝氧量 (peak oxygen consumption) 上升，左心室出口通道壓力差下降
	PIONEER-HCM Cohort B 第二期臨床試驗	2–5 mg 加上乙型阻斷劑	10	12 週	
	PIONEER-OLE	5mg, 10mg, 15mg	12	260 週	主要是接續 PIONEER-HCM 的研究，接續追蹤三年正在進行中
	EXPLORER-HCM 第三期臨床試驗	2.5–15 mg	251	30 週	三十週後可以降低左心室出口通道壓力差，增加運動峰值攝氧量，改善美國紐約心臟學會心衰竭分期 (New York Heart Association NYHA class)
	MAVA-LTE	2.5–15 mg	310	252 週	主要是接續 EXPLORER-HCM 的研究來探討最適合劑量正在進行中
	VALOR-HCM	2.5–15 mg	100	32 週	與病人接受心室中隔心肌縮減術來比較正在進行中
Aficamten	REDWOOD-HCM Cohort 1 and 2 第二期臨床試驗	Cohort 1(5-15mg) Cohort 2(10-30mg)	41	10 週	正在進行中
	REDWOOD-HCM Cohort 3 第二期臨床試驗	5–15 mg	13	10 週	正在進行中
	REDWOOD-OLE	Aficamten	54	5 年	正在進行中
	SEQUOIA-HCM 第三期臨床試驗	5–20 mg	270	24 週	還未註冊

轉心肌肥厚的惡性循環，目前有兩種心肌肌球蛋白的抑制劑 (cardiac myosin inhibitors, CMI)，mavacamten 以及 aficamten，兩者是肌球蛋白上三磷酸腺苷酶 ATPase 的抑制劑。目前臨床試驗整理於表一<sup>28</sup>，在 PIONEER-HCM Cohort A 與 Cohort B 的第二期臨床試驗，可以看到肥厚性心肌病的病人使用 mavacamten 後，比起使用前，運動峰值攝氧量 (peak oxygen consumption) 上升，左心室出口通道壓力差下降，在 EXPLORE-HCM 第三期隨機分派試驗<sup>29</sup>，可以看得使用此藥物三十週後可以降低左心室出口通道壓力差，增加運動峰值攝氧量，改善美國紐約心臟學會心衰竭分期 (New York Heart Association NYHA class)。三十週後，使用 mavacamten 的肥厚性心肌病的病人 49.6% 可以達到完全沒有心衰竭症狀 (紐約心臟學會心衰竭分期第一期)，而對照組的病人只有 21.1% 可以達到完全沒有心衰竭症狀。同時 mavacamten 亦可降低血清的心衰竭指數，N 端前腦利鈉肽 (NTproBNP) 與高敏感性心肌旋轉蛋白 I (high sensitivity cardiac troponin I)。雖然 mavacamten 會造成左心室射血分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 下降。使用 mavacamten 三十週後，左心室射血分率下降 3.9%，對照組下降 0.01%，但藥物的安全性以及耐受性與對照組沒有顯著差異，目前 mavacamten 也有許多臨床試驗正在進行中，包含 MAVERICK-HCM、PIONEER-OLE、MAVA-LTE、VALOR-HCM。Aficamten 是第二種心肌肌球蛋白的抑制劑，目前也有臨床試驗正在進行中<sup>30</sup>，在 REDWOOD-HCM 第二期臨床試驗可以看到病人 LVOT 的壓力差有顯著下降，基於 REDWOOD-HCM 的實驗結果，第三期臨床試驗 SEQUOIA-HCM 即將開始，期待更多臨床證實心肌肌球蛋白的抑制劑的有效性及安全性。

## (二) 侵入性治療

若病人在經過藥物治療如乙型阻斷劑、鈣離子阻斷劑或 disopyramide 治療之下持續有心臟衰竭現象，心室中隔心肌縮減術 (Septal reduction therapy)，包含基部心室中隔心肌切除術

(Septal myectomy) 及經皮冠狀動脈酒精心肌栓塞術 (percutaneous transluminal septal myocardial ablation)，約 1~5% 阻塞性肥厚心肌症病人主要原因是基部心室中隔肥厚是造成左心室出口通道阻塞，在 1970 年代 Morrow 成功地執行經由主動脈進行基部心室中隔之心肌切除，大幅改善左心室出口通道阻塞，二尖瓣逆流嚴重度及心臟衰竭程度<sup>31</sup>。經過數十年的努力，心室中隔心肌切除術 (Septal myectomy) 的死亡率小於 1%，且臨床症狀的改善率高達 90~95%<sup>32</sup>。除此之外，改善左心室出口通道阻塞也可以改善造成二尖瓣前移所導致二尖瓣逆流。在部分病人因為心肌肥厚導致乳狀肌 (papillary muscle) 接合處異常，會產生二尖瓣在收縮期前移使左心室出口通道阻塞，透過基部心室中隔之心肌切除併乳狀肌接合整形術，可以改善心臟衰竭的發生和心臟的再塑性 (remodeling) 及二尖瓣逆流<sup>33</sup>。在 1995 年由 Sigwart 發表第一例利用非手術方法：經皮冠狀動脈酒精心肌栓塞術 (percutaneous transluminal septal myocardial ablation) 成功而快速地改善阻塞性肥厚心肌症病人之左心室出口通道阻塞<sup>34</sup>。但是在初期 1990 年代，栓塞中隔分枝的做法導致術後發生完全心房心室阻斷 (complete AV block) 的比率高達 60~65%，即使在兩個禮拜後需放置永久性心律調整器的比率仍然高達 7-20%<sup>35</sup>。目前此技術已經相當純熟，在有經驗醫學中心，因該術造成死亡率已降至 1~2%<sup>36</sup>。研究顯示兩種侵入性治療的比較，整體死亡率並沒有統計差異，但酒精心肌栓塞術併發心律不整的機率較高、需要第二次侵入性治療的比率也較高，因此治療指引建議病人在經過藥物治療無效且無法接受心室中隔心肌切除術或切開術，可以考慮接受酒精心肌栓塞術。

兩種主要的侵入性治療都需要冒相對大的風險，心室中隔心肌切除術或切開術 (Septal myectomy or myotomy) 需要經歷過胸骨切開術以及體外循環，對於開刀風險高的病人會有較多的疑慮；經皮冠狀動脈酒精心肌栓塞術 (percutaneous transluminal septal myocardial ablation) 會受到血管解剖的限制，需要找到一條

血管走到肥厚心肌的位置來做栓塞，且副作用相對較高。經皮心肌中膈燒灼術 (Percutaneous Intramyocardial Septal Radiofrequency Ablation, PIMRFA) 是一種新型的治療方法，以超音波指引從心尖穿刺到肥厚的中膈進行燒灼手術而達成緩解 LVOTO 產生的壓力差，目前發表是以小規模的研究顯示可以明顯降低 LVOT 壓力差且沒有明顯增加併發症<sup>37</sup>，是否發展成標準治療，期待更多研究。

## 二、非阻塞性肥厚性心肌症

這類病人經常沒有 LVOTO 的症狀，而是併發心律不整或是心衰竭來表現

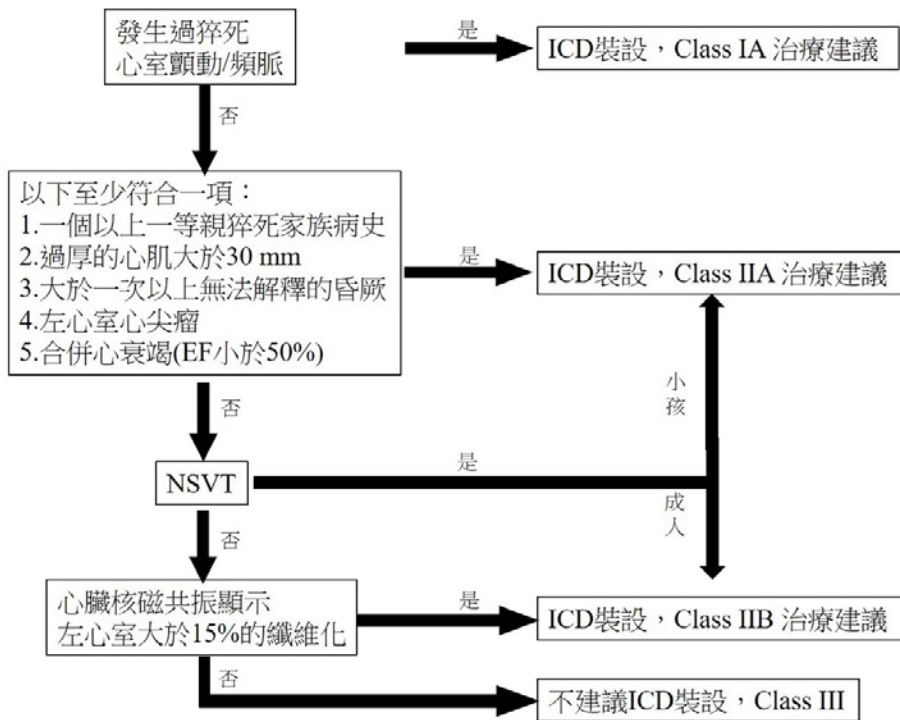
### (一) 肥厚性心肌症併心律不整

肥厚性心肌症的患者若併發心房顫動，會增加共病症、中風的風險以及降低生活品質，不管風險評估的分數高低 (CHA2DS2-VASc)，一般會建議使用抗凝血藥物預防中風，新型的抗凝血藥 (non-vitamin K oral anti-coagulant, NOAC) 會優於傳統的維他命 K 抑制劑 (Vitamin

K anti-coagulant, VKA)。同時也建議使用乙型阻斷劑及 non-dihydropyridine 類的鈣離子阻斷劑來控制心跳速度。若病人持續有心衰竭症狀影響生活品質可以考慮將心房顫動矯正成正常心跳，而因為心肌肥厚電燒處理通常效果不好，藥物治療會是首選治療；肥厚性心肌症的患者若併發心室頻脈，通常屬於預後不好的族群，有症狀的患者會建議使用乙型阻斷劑合併 amiodarone，可以有效降低休克的發生率，若有因為心室頻脈而安裝植入式心臟除顫器 (Implantable Cardioverter Defibrillator) 但仍然頻繁發生心室頻脈被電擊，調整植入式心臟除顫器的模式為抗心律不整激搏 (antiarrhythmic pacing) 可以改善生活品質，而倘若藥物治療失效且臨床症狀明顯，心臟移植會是最後治療。

### (二) 肥厚性心肌症併心衰竭

肥厚性心肌症的患者左心室射血分率小於 50% 顯示不好的預後，因此應依據心衰竭的治療指引加上助益的藥物，若心電圖呈現左心室左枝傳導阻滯 (Left bundle branch block,



圖四：美國心臟學會對於肥厚性心肌病變裝設植入性心臟去顫器 (implantable cardiac defibrillator, ICD) 的建議。注意其與台灣健保的適應症不同。NSVT: non-sustained ventricular tachycardia<sup>39,40</sup>。



LBBB)，經心衰竭藥物治療六個月後仍然為美國紐約心臟學會心衰竭分期第三四期 (NYHA class III or IV) 且左心室射血分率小於 35%，可以考慮申請健保心臟再同步化治療 (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT)。經藥物治療或心臟再同步化治療治療還是有症狀的病人就應考慮裝設左心室輔助器 (left ventricular assist device, LVAD) 與評估心臟移植。

### 三、猝死預防

大部分肥厚性心肌症的患者出現嚴重併發症以前可能沒有任何症狀，而出現症狀時是以已到院前心跳停止 (cardiac arrest) 來表現，根據統計，有些特徵屬於高風險族群，針對這群患者進行初級預防或是次級預防是非常重要的治療方式，以下族群可能有較高的猝死風險 (圖四)：(1) 有大於一個以上的一等親猝死小於 50 歲且死因為肥厚性心肌症、(2) 過厚的心肌大於 30 mm、(3) 大於一次以上無法解釋的昏厥、(4) 合併心衰竭 (EF 小於 50%)、(5) 左心室心尖瘤、(6) 心臟核磁共振顯示左心室大於 15% 的纖維化、(7) 在 24 到 48 小時內頻繁發生每次大於 10 個心跳且超過 3 次以上心跳速率每分鐘大於 200 下的非持續性心室性心動過速 (non-sustained ventricular tachycardia, NSVT)<sup>38</sup> 美國心臟學會建議針對此類高危險族群放置植入式心臟除顫器可以有效降低猝死機率<sup>39,40</sup>。

## 結 論

肥厚性心肌症的診斷率隨著診斷工具的進步以及基因分析技術的演進而增加，目前定義為基因遺傳的疾病。在此之前，藥物治療的角色有限，目前有新藥抑制肌球蛋白上三磷酸腺苷酶 ATPase，可以改善病人峰值攝氧量 (peak oxygen consumption) 與降低左心室出口通道壓力差。但長期而言，能不能降低死亡率，心衰竭住院率等仍未知。我們期待看到更多實證醫學的證據證明藥物的有效性與安全性。現階段對於藥物反應不佳或存在高左心室出口通道壓力差的阻塞性肥厚心肌症病人，可以考慮接受中隔心肌切除術或經皮冠狀動脈酒精心肌栓塞

術，兩者皆有約 90% 的機率可以降低百分之五十以上左心室出口通道壓力差與改善心衰竭的症狀。兩者孰優孰劣需要綜合評估病人意願，解剖構造，醫療機構的經驗。而針對高猝死風險的族群進行初級預防或次級預防能有效降低死亡率。

## 參考文獻

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1249-54.
2. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivetto I. Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol* 2016;117(10):1651-4.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systemic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
4. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;121:749-70.
5. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114(21):2232-9.
6. Paulus WJ, Lorell BH, Craig WE, Wynne J, Murgu JP, Grossman W. Comparison of the effects of nitroprusside and nifedipine on diastolic properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy: altered left ventricular loading or improved muscle inactivation. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(5):879-86.
7. Soullier C, Obert P, Doucende G, et al. Exercise response in hypertrophic cardiomyopathy: blunted left ventricular deformational and twisting reserve with altered systolic-diastolic coupling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(3):324-32.
8. Villemain O, Correia M, Mousseaux E, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(7 Pt1):1135-45.
9. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(15):1846-58.
10. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1344-54.
11. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(3):333-40.
12. Cannon RO 3rd, 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(2):234-43.
13. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyo-

- pathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(3):545-57.
14. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96(9):2987-91.
  15. Olivotto I, Maron BJ, Monteregeggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):2044-51.
  16. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82(6):1995-2002.
  17. Patel V, Critoph CH, Finlay MC, Mist B, Lambiase PD, Elliott PM. Heart rate recovery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113(6):1011-7.
  18. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35(6):533-69.
  19. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142(25):e558-e631.
  20. 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(2):120-31.
  21. 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(3):220-8.
  22. Caleshu C, Kasparian NA, Edwards KS, et al. Interdisciplinary psychosocial care for families with inherited cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26(7):647-53.
  23. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336(11): 775-85.
  24. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(25):2505-17.
  25. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J, Cohn PF. Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1982;65(3):499-507.
  26. Betocchi S, Piscione F, Losi MA, et al. Effects of diltiazem on left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;78(4):451-7.
  27. Pollick C. Muscular subaortic stenosis: hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982;307(16): 997-9.
  28. Masri A, Olivotto I. Cardiac Myosin Inhibitors as a Novel Treatment Option for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Addressing the Core of the Matter. *J Am Heart Assoc* 2022;11(9):e024656.
  29. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10253):759-69.
  30. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021;64(19):14142-52.
  31. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis: techniques, and the results of pre and post-operative assessment in 83 patients. *Circulation* 1975;52(1):88-102.
  32. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967;35(5):847-51.
  33. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy: significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991;84(3):1188-97.
  34. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346(8969):211-4.
  35. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(24):3087-94.
  36. Lakkis NM, Nagueh SF, Kleiman NS, et al. Echocardiography-guided ethanol septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;98(17):1750-5.
  37. Zhou M, Ta S, Hahn RT, et al. Percutaneous Intramyocardial Septal Radiofrequency Ablation in Patients With Drug-Refractory Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;7(5):529-38.
  38. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020;142(3):217-29.
  39. 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(6):365-73.
  40. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, et al. The longterm survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart* 2012;98(2):116-25.

# The Latest Diagnosis and Treatment of Hypertrophy Cardiomyopathy

Po-Hsueh Su, Wen-Huang Lee, Ting-Hsing Chao

*Division of Cardiology, Department of Medicine,  
National Cheng Kung University Medical Center, Tainan, Taiwan*

Hypertrophy cardiomyopathy (HCM) is a genetic associated cardiac disease with a prevalence rate of 0.2% in the general population. Men are more common than women. Pathophysiologic presentations of this disorder include hyperdynamic systolic contraction, myocardial ischemia, arrhythmia, and heart failure. Most of HCM patients are asymptomatic, only present symptoms when the patients have high pressure gradient of the left ventricular outflow tract (LVOT), which was featured in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Current diagnostic modalities include echocardiography, magnetic resonance imaging and genetic test. Pharmacologic therapy, including beta-adrenergic-blocking agents, non-DHP calcium channel blockers and disopyramide is the first step to relieve symptoms. Mavacamten, an ATPase inhibitor can reduce LVOT obstruction, improve exercise capacity, and decrease New York Heart Association functional class in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in a phase 3 trial. Aficamten, another ATPase inhibitor, is on the way to prove its safety and efficacy. When patients have a poor response to medication, they can be treated by invasive procedures such as surgical septal myectomy or percutaneous transluminal septal myocardial ablation (PTSMA). Although there was an absence of evidence to prove which procedure is better, PTSMA has a higher rate of atrial-ventricular block and recurrence. The current guideline suggests patients having symptoms in pharmacological therapy or contraindicated to surgical septal myectomy, should consider PTSMA as the treatment.