

— 症例報告 —

RS ウイルス感染を契機に心筋障害が顕性化した

ミトコンドリア病の一例

篠崎 まみ, 新田 恩, 宇根岡 紗希
荒川 貴弘, 安斎 豪人, 阪本 昌樹
守谷 充司, 鈴木 力生, 北村 太郎
西尾 利之, 高柳 勝, 村田 祐二
大浦 敏博

要旨: 症例は9歳男児。6歳時に急性脳症疑いで当院に救急搬送。高乳酸血症、乳酸/ピルビン酸比上昇、頭部MRIのT2WI/FLAIRで両側頭頂後頭葉に高信号域を認め、m.3243A>G変異を有したことからミトコンドリア病と診断された。その後神経症状は急速に進行し、病型としてはLeigh脳症と考えられた。心電図でV5-V6における平坦T波と心エコーでの左室壁全周性肥厚など心筋症の所見を認めていたが、進行なく経過観察としていた。9歳時にRSウイルス気管支炎で入院。心筋逸脱酵素の上昇、心電図II・III・aVFとV5-V6のST低下と陰性T波を認め、虚血性変化と矛盾しない所見であった。心不全所見なく酸素投与と補液による対症療法により、約1週間で心電図変化および血液所見は改善した。発熱・感染による頻脈とRSウイルス気管支炎により増大した酸素需要によって心筋障害が顕性化した可能性が示唆された。

はじめに

ミトコンドリア心筋症はミトコンドリア病に合併する心筋症であり、心筋における酸化的リン酸化障害を特徴とする¹⁾。小児ミトコンドリア病での心筋症の合併頻度は20~40%とされている²⁾。表現型は肥大型心筋症が最も多いが、拘束型心筋症、拡張型心筋症など多彩である。感染など生体へのストレスを契機に悪化することが知られている¹⁾。今回、我々はRSウイルス感染を契機に心筋障害が顕性化したm.3243A>G変異を有する9歳男児例を経験したので報告する。

症 例

患児：9歳0か月，男児。

周産歴・発達歴：妊娠37週0日，2,694g帝王切開で出生した。新生児仮死（アプガールスコア

1分3点，5分6点，10分9点），無呼吸発作を認めたため2週間NICU管理となった。生来精神発達遅滞を指摘されていた。

既往歴: 6歳1か月時に発熱、嘔吐に伴い眼球上転、共同偏視を認めたが1日で軽快。その2か月後、発熱、嘔吐症状に引き続き視力障害、歩行困難が出現した。1週間後も症状改善せず、受診したA療育センターで急性脳症が疑われ当院に救急搬送となった。血中乳酸値は53.8 mg/dlと高値で、乳酸/ピルビン酸比は30と上昇していた。頭部MRIで両側頭頂後頭葉の皮質・皮質下にT2WI/FLAIRで高信号域を認め、血管支配領域に一致しない虚血性病変を認めた（図1）。ミトコンドリアDNAの解析でm.3243A>Gの変異が検出されミトコンドリア病と診断された。臨床型として当初MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) が疑われた。末梢血を用いたヘテロプラスミー解析では変異率は80%と高値であった。

ミトコンドリア病に対して、レボカルニチン、アルギニン、ユビデカレノン、ビオチン、ビタミンB₁、C、Eの投与を、抗けいれん剤としてゾニサミドを開始した。6歳2か月より書面で同意を得た後、ピルビン酸ナトリウム投与を開始した。しかし、その後も神経症状は悪化し6歳10か月より経管栄養開始、難治性てんかんに対してゾニサミドを中止、レベチラセタム、ラモトリギンの併用に変更したがけいれんのコントロールは不良である。8歳時の頭部MRIを図2に示した。急速な神経症状の悪化と、頭部MRI画像にて左右対称性に大脳基底核の壊死所見があることから病型はLeigh脳症型と考えられた。7歳10か月時

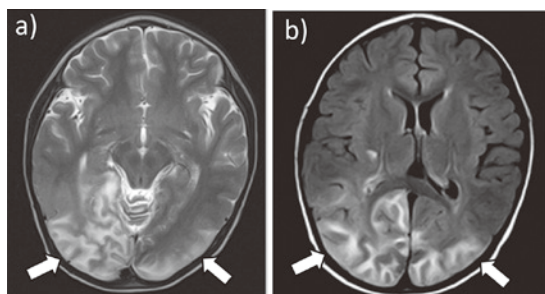


図1. 頭部MRI所見(6歳時)

a) T2WI, b) FLAIR

頭頂側頭葉の皮質・皮質下に広く高信号域が認められる。血管支配領域に一致しない虚血性変化が認められる(矢印)。

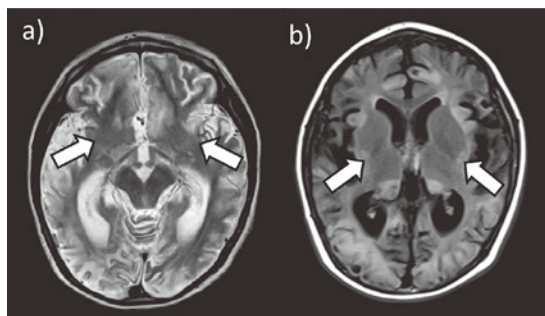


図2. 頭部MRI所見(8歳時)

a) T2WI, b) FLAIR

高信号域を呈する領域はさらに拡大し、広範囲にわたって脳萎縮が認められる。左右対称性に大脳基底核の壊死を認め(矢印)。脳血管支配領域に一致しない虚血性変化が初診時より明瞭化している。

の発達指数は15(新版K式発達検査)と重度の精神発達遅滞を認め、ADLは全介助の状態である。

7歳時より安静時心電図にてV5-V6の平坦T波と心エコーにて左室全周性の壁肥厚(132% of Normal)を認めていたが、悪化傾向はなかったため経過観察されていた。

現病歴: 来院前日より咳嗽、喘鳴、鼻汁、発熱が出現した。さらに経管栄養後の嘔吐が頻回となり、栄養・水分摂取不良のため当院外来を受診した。

入院時現症: 身長115.3 cm (-2.9SD)、体重20.3 kg (-1.5SD)、Body Mass Index 15.3 kg/m²、体温38.9℃、血圧103/61 mmHg、脈拍数155回/分、体温38.9℃、血圧103/61 mmHg、脈拍数155回/分、呼吸数40回/分、SpO₂ 98%(酸素1L/分、オキシマスク投与下)、肺音清。Erb領域でIII度の収縮期心雑音を聴取した。

入院時検査所見: 炎症反応の軽度上昇、心筋逸脱酵素の上昇を認めた(表1)。迅速検査で鼻腔RSウイルス抗原陽性であった。

心臓超音波検査: 左室自由壁は肥厚(140% of Normal)を認めたが入院前と著変はなかった。EF 70%、左室壁運動異常や低下はなかった。IVCは呼吸性変動あり、虚脱・うっ滞所見はなかった。

胸部レントゲン: 両側肺野に浸潤影なく、心胸

表1. 入院時検査所見

WBC	12,000/μL	Na	142 mEq/L
Hb	12.9 g/dL	K	4.4 mEq/L
Plt	34.9 × 10 ⁴ /μL	Cl	101 mEq/L
AST	138 U/L	Ca	10 mg/dL
ALT	43 U/L	Glu	115 mg/dL
ALP	873 U/L	CRP	2.1 mg/dL
LDH	398 U/L	BNP	8.5 pg/mL
γ-GTP	16 U/L	Troponin-I	179 pg/mL
T-Bil	0 mg/dL		
CK	3,230 U/L	静脈血液ガス(室内気)	
CK-MB	96 U/L	pH	7.409
BUN	24 mg/dL	pCO ₂	40 mmHg
Cre	0.26 mg/dL	HCO ₃	36 mmol/L
		BE	0.1 mmol/L
		Lac	6.6 mmol/L

郭比 0.48, costophrenic angle sharp. 両側肺野の透過性低下は認めなかった。

心電図：入院時の心電図で II, III, aVF, V5,

V6 誘導で ST 低下と陰性 T 波の所見を認めた (図 3)。

入院後経過 (図 4)：心不全徴候を認めなかつ

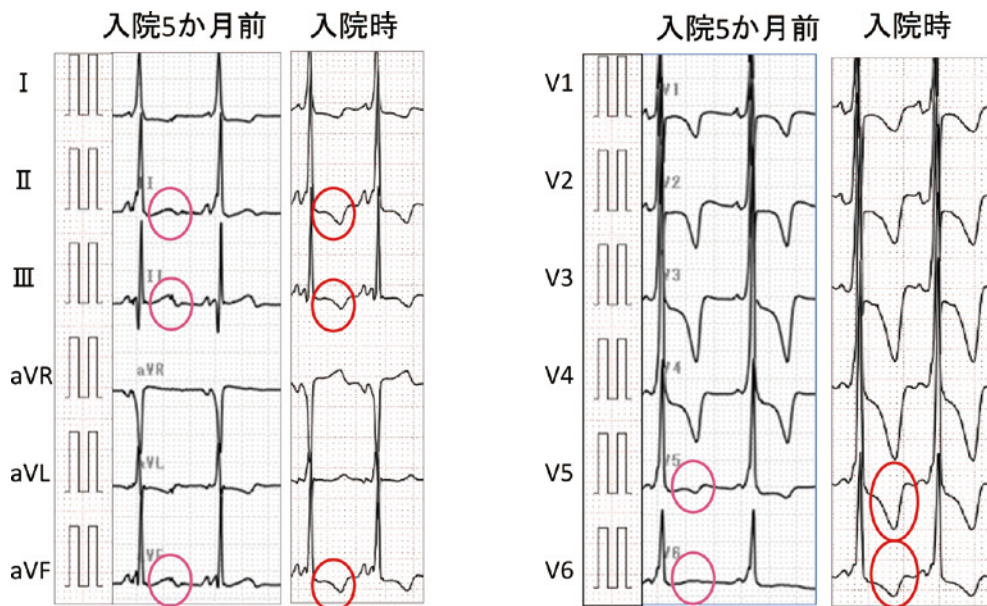


図 3. 12 誘導心電図
心電図では、入院前と比較して II, III, aVF, V5-V6 の ST 低下と陰性 T 波を認めた。

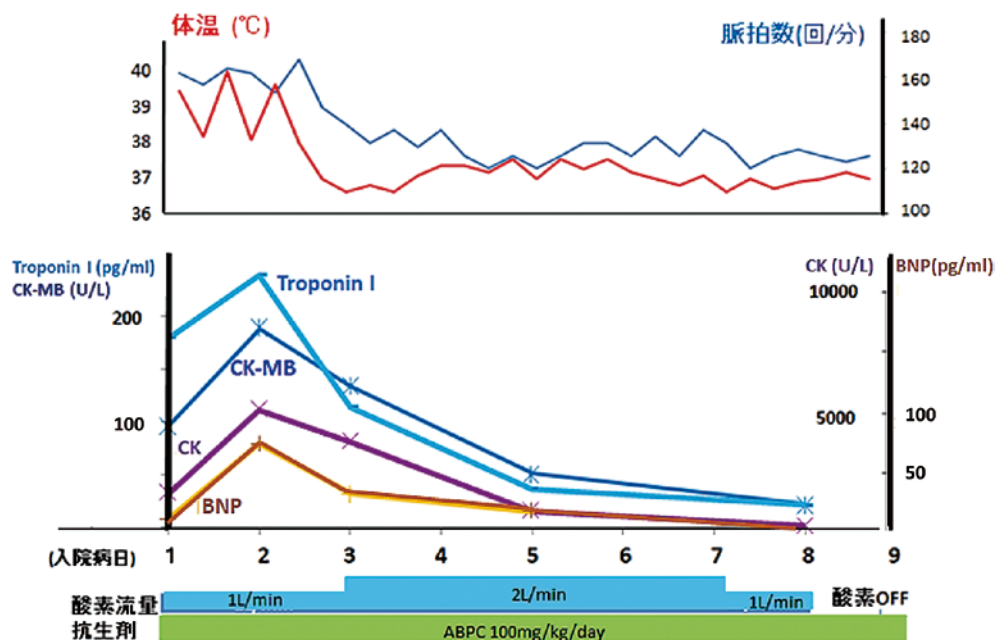


図 4. 入院後の臨床経過

たためβ blocker や利尿薬などは用いず、肺炎に対してアンピシリン 100 mg/kg/day と維持分の補液投与で加療を開始、酸素投与も適宜行った。高熱による心拍数の上昇が心筋障害を増悪する可能性を考え、心拍数が150回/分以上が続く場合はアセトアミノフェンの静注を行った。入院3日目から解熱し、徐々に心拍数も通常の水準に落ち着いた。心筋逸脱酵素の値も入院2日目をピークとして減少に転じた。心電図上のST低下も入院5日目から改善傾向となり、退院後（入院して15日後）には入院前に近い心電図所見となった。

考 察

患児は生来精神発達遅延を指摘されていたが、未診断であった。6歳時に精密検査を依頼されたA療育センターを受診した際に、急性脳症、MELAS発作が疑われ当科に救急搬送された。高乳酸血症、乳酸/ピルビン酸比の上昇よりミトコンドリア病が疑われ、さらにm.3243A>G変異が検出され診断が確定した。ミトコンドリア病に対する治療法は確立しておらず、治療薬として試みられているミトコンドリアレスキューカクテル、ピルビン酸ナトリウムなど³⁾を開始したが神経症状は急速に悪化した。m.3243A>G変異はMELAS患者に最も多くみられる変異であるが、Leigh脳症、MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers)、PEO (progressive external ophthalmoplegia)、MIDD (maternally inherited diabetes-deafness syndrome) など多彩な臨床病型を引き起こすことが知られている⁴⁻⁶⁾。本症例は経過および頭部MRI所見よりLeigh脳症型と診断される。末梢血を用いたヘテロプラスミー解析では変異率は80%と高値であることも、最重症型で神経学的予後は不良であることが予想された⁴⁾。また、心筋症はミトコンドリア病の合併症として頻度は高く、生命予後を左右するものである。m.3243A>G変異を持つ患者における心筋症の合併頻度は18~30%と報告されている⁶⁾。本症例では心電図上V5-V6の平坦T波と左室の軽度壁肥厚を認めているが幸い進行は認めていない。

本症例ではRSウイルス感染を契機に心電図に

てST部分の低下やトロポニンI、CK/CK-MBなどの心筋逸脱酵素の上昇を認め、心筋障害が生じたものと考えられた。心筋障害の機序としては冠動脈攣縮による一過性心筋虚血、RSウイルスによる心筋炎やミトコンドリア心筋症が増悪した可能性が考えられる。この中で9歳という年齢を考慮すると冠動脈の攣縮の可能性は低いと思われる。

重症RSウイルス感染症に伴う心症状としては心室性頻拍、上室性頻脈、AV-ブロックなどが報告されている。また、RSウイルスによる心筋炎も少数ながら報告されており、その予後は不良でほとんどの症例で死亡している⁷⁾。Checchiaら⁸⁾は小児集中治療室(PICU)に入室した重篤なRSウイルス感染の乳児22例を対象にトロポニンIを測定したところ12例(54.5%)で有意に上昇していたと報告した。また、Eisenhuntら⁹⁾もPICUに入室した重篤なRSウイルス感染の乳児34例のトロポニンTを測定し、12例(35%)で上昇していたと報告している。トロポニン上昇例の臨床像はより重症で、血圧の低下、徐脈がみられ、心筋障害の機序としてRSウイルスの心筋への直接浸潤の可能性に言及している⁸⁾。本症例ではウイルス分離や心筋生検は未施行であるが、重篤な心不全の症状は無く、解熱と共に軽快したので心筋炎の可能性は低いと考えている。

心筋は持続的にエネルギーを必要とする臓器であるが、ミトコンドリア心筋症では心筋での酸化的リン酸化が障害されているため、ATP産生能が低下している¹⁾。ATPの欠乏は収縮能低下に直結するが、患児では日常的には心機能は代償されていたと考えられる。しかし、RSウイルスなどによる感染を契機に高熱、頻脈、呼吸障害が生じた事によりATPの需要が増加し、その代償機構が破綻することで心筋障害が生じたと考えられた。本症例でも解熱後には速やかに心筋逸脱酵素は正常化し、心電図変化も入院前に戻っている。本症例はRSウイルス感染を契機として、ATPの消費が亢進したことによりミトコンドリア機能障害が顕性化し、心筋障害を生じたという機序が想定された。

結 語

RS ウイルス感染症を契機として心筋障害が顕性化したミトコンドリア病の症例を経験した。ミトコンドリア心筋症を合併する患者では、感染、発熱を契機に心筋障害が増悪する危険性がある。感染症罹患時には通常検査に加え、心電図・超音波検査や心筋障害マーカー検査を施行することが望ましい。

謝 辞

患児の心筋障害の機序を考察するにあたり、助言を頂いた北海道大学小児科武田充人先生に深謝します。

尚、本論文の要旨は第 224 回日本小児科学会宮城地方会（2017 年 11 月 19 日，仙台市）で発表した。

文 献

- 1) 武田充人 他：ミトコンドリア心筋症. 日小児循環器会誌 **33** : 287-296, 2017
- 2) 日本ミトコンドリア学会（編）村山 圭, 小坂 仁, 米田 誠：ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 診断と治療社, 東京, pp 67, 2016
- 3) 日本ミトコンドリア学会（編）村山 圭, 小坂 仁, 米田 誠：ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 診断と治療社, 東京, pp 12-16, 2016
- 4) Koga Y et al. : Heterogeneous presentation in A3243G mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene. *Arch Dis Child* **82** : 407-411, 2000
- 5) Sue CM et al. : Infantile encephalopathy associated with MELAS A3243G mutation. *J Pediatr* **134** : 696-700, 1999
- 6) El-Hattab AW et al. : MELAS syndrome : Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* **116** : 4-12, 2015
- 7) 河島尚志 他：RS ウイルス感染に伴う小児の急性死亡. *小児科臨床* **70** : 181-188, 2017
- 8) Checchia PA et al. : Myocardial injury in children with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med* **1** : 146-150, 2000
- 9) Eisenhut M et al. : Cardiac Troponin T levels and myocardial involvement in children with severe respiratory syncytial virus lung disease. *Acta Paediatr* **93** : 887-890, 2004