

# 多彩な不整脈を合併したミトコンドリア異常による心筋症の1例

大友 淳, 小田倉 弘典, 滑川 明男  
八木 哲夫, 尾形 和則, 石田 明彦  
伊藤 明一, 長沼 廣\*, 国分 勝\*\*  
古山 康彦\*\*\*, 大平 誠一\*\*\*, 佐藤 進\*\*\*\*

## はじめに

近年、特発性心筋症における遺伝子異常の関与が注目されている<sup>1,2)</sup>。また、今までに、神経筋疾患の一種であるミトコンドリア病に心筋症を合併するとの報告がなされている<sup>1,3-6)</sup>。DNA解析の急速な進歩により、ミトコンドリア病にミトコンドリアDNAの変異が関与しているとの報告が散見される<sup>6)</sup>。

今回我々は、難聴、糖尿病を合併し、多彩な不整脈を呈した心筋症の患者で、ミトコンドリアDNA解析によりミトコンドリア異常による心筋症と診断し得た1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：50歳，男性。

既往歴：20歳頃より両側難聴。35歳頃より糖尿病のため当院内科通院中。

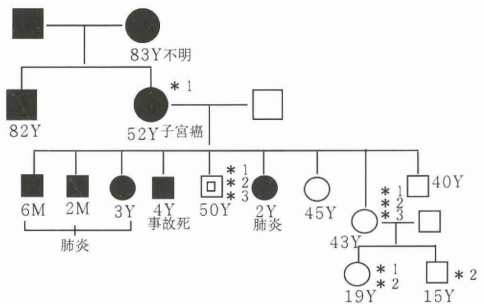
家族歴：実妹（43歳）が難聴，糖尿病，心筋症を指摘されている。その長女（19歳）に糖尿病，軽い難聴を認め，長男（15歳）に糖尿病を認める（図1）。

現病歴：1993年5月21日頃より食欲低下，手足のむくみ感が出現するようになった。5月26日吐き気，頭痛が出現したため当院内科を受診し入院となった。6月4日胸痛が出現したため心電図

を記録したところ，ST低下，QRS幅の増大を認めた（図2b）。この時，血清カリウムが6.7 mEq/lと高値であったため，糖尿病性腎症の増悪を疑い，利尿剤，グルコース・インスリン療法，カリウム注腸などで補正し改善した。その経過中に心房細動や心房粗動（図3a, b）を認め，また，胸部X線上，心胸隔比が72%と拡大を認めたため，6月7日当科に転科となった。

入院時現症：身長152 cm，体重51 kg。意識清明。血圧100/80 mmHg，脈拍122/分，整。結膜に貧血，黄疸なし。胸腹部は理学的に異常所見なし。神経学的に異常所見なし。脛骨前面に軽度の浮腫あり。

入院時検査成績（表1）：白血球増多，肝機能異常，低酸素血症を認めた。



- \* 1 難聴
- \* 2 糖尿病
- \* 3 心筋症

図1. 家系図

□は男性，○は女性，■●は死亡例，回は本人を示す。実妹は難聴，糖尿病，心筋症。その長女は難聴，糖尿病。長男は糖尿病である。

仙台市立病院循環器科

\* 同 病理科

\*\* 同 内科

\*\*\* 同 消化器科

\*\*\*\* 東北大学第三内科

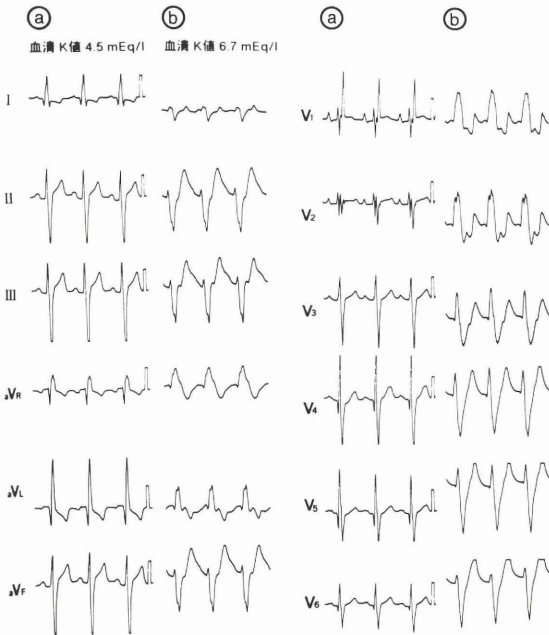


図 2. 心電図所見

- a. 血清カリウム 4.5 mEq/l 時 (補正後) の心電図。  
洞調律。心拍数 86/分, 電気軸  $-36^\circ$ , PQ 時間 0.18 秒, QRS 幅 0.18 秒の完全右脚ブロック波形である。
- b. 血清カリウム 6.7 mEq/l 時の心電図。  
心拍数 94/分, 電気軸は不定, QRS 幅 0.22 秒の完全右脚ブロック波形を呈する wide QRS tachycardia である。

心臓超音波検査では, 心室中隔 26.7 mm, 左室後壁 17.7 mm と肥厚を認め, 左室壁に均一なエコー輝度の亢進がみられた。また, 左室壁々運動がびまん性に軽度低下していた (図 4)。

心臓カテーテル検査では, 心拍出量 3.58 l/分, 心係数 2.62 l/分/m<sup>2</sup>, 左室拡張末期圧 12 mmHg であった。冠動脈造影では有意な狭窄は認めなかった。

電気生理学的検査 (EPS) では, 洞房結節回復時間 (SRT) は 1,610 msec と正常で, 硫酸アトロピン 1.0 mg 静注後に 2,170 msec と軽度延長したが, PA 時間 50 msec, AH 時間 105 msec, HV 時間 55 msec であり, 房室伝導系の測定値には異常は認めなかった。

その後経過良好にて退院となり, 心筋症として

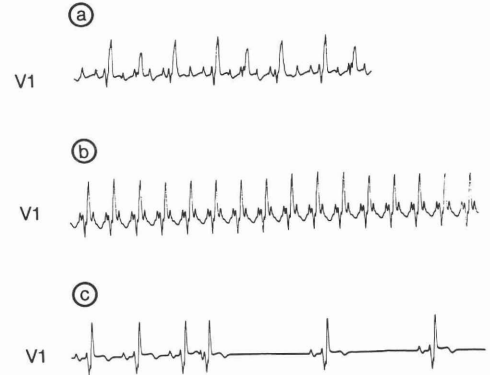


図 3. 心電図所見

カリウム補正後, ジギタリス投与中の V1 誘導。

- a. F 波 250/分で, 2~3:1 伝導の心房粗動である。
- b. 伝導比が上昇し, 2:1 伝導を呈している。
- c. 直流通電後に最高 2.9 秒の洞房ブロックが出現した。

表 1. 入院時検査成績

末梢血	TP	5.4 g/dl
WBC	Alb	3.0 g/dl
RBC	BUN	24 mg/dl
Hb	Cr	1.0 mg/dl
Ht	Na	137 mEq/l
PLT	K	5.3 mEq/l
生化学	Cl	97 mEq/l
GOT	BS	186 mg/dl
GPT	動脈血ガス分析	
ALP	pH	7.323
LDH	PO <sub>2</sub>	57.4 mmHg
CHE	PCO <sub>2</sub>	35.4 mmHg
$\gamma$ -GTP	HCO <sub>3</sub>	18.0 mMol/l
T-Bil	BE	-7.0 mMol/l
ZTT	SAT	86.8%

外来で経過を観察していたが, 1994 年 5 月 8 日パチンコ中に, 突然意識消失し, 救急車にて当院搬入となった。来院時意識清明, 理学的小および神経学的所見に異常を認めず, また検査成績にも異常を認めなかった。来院時の心電図で, Mobitz II 型房室ブロック (図 5a) を認めたため, 一時的ペー

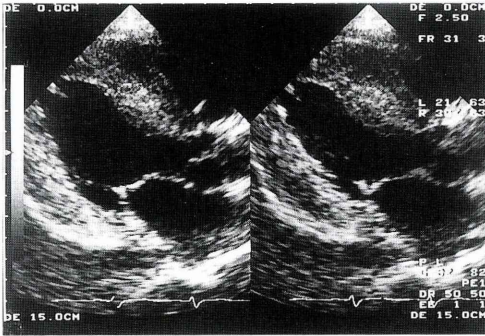


図4. 心エコー図

心室中隔、左室後壁の肥厚および後壁のエコー輝度の均一な増加が認められる。左室壁々運動はびまん性に軽度低下している。

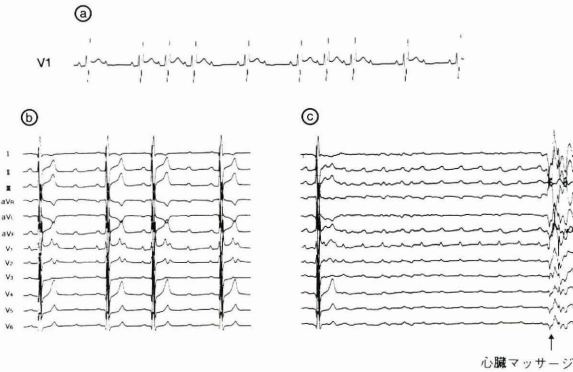
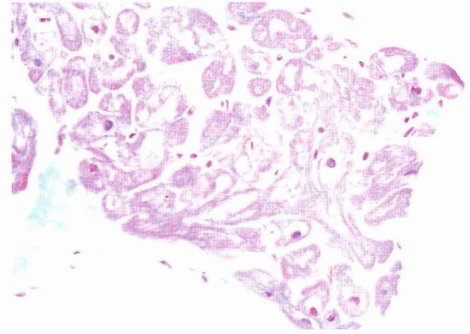


図5. 心電図所見

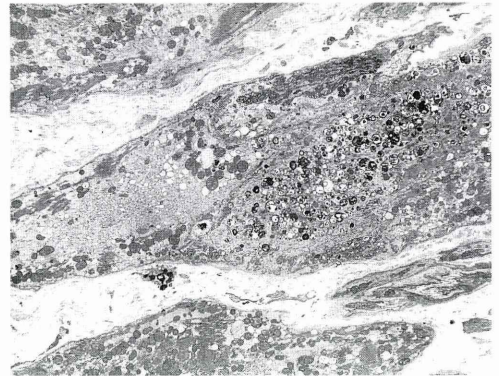
- 来院時の心電図。  
V1誘導。Morbitz II型房室ブロックである。
- 一時的ペースメーカー挿入開始時の心電図。  
洞調律。心房拍数100~136/分の2~3:1伝導の房室ブロックである。
- 心臓マッサージ施行時の心電図。  
下位からの補充収縮はなく、発作性房室ブロックを認めたため心臓マッサージを施行した(矢印)。

スメーカーを挿入した。挿入開始時、2~3:1伝導の房室ブロック(図5b)が徐々に増悪していったが、下位からの補充収縮はなく、発作性房室ブロックを認めたため心臓マッサージを施行した(図5c)。

2回目の入院5日目にEPSを行った。前回と同様に洞房伝導、房室伝導に異常は認めなかったが、



a



b



c

図6. 右室心尖部心筋からの生検組織像

- 光顕像(Elastica-Masson染色 ×20)。  
心筋細胞は肥大し錯綜配列を認め、細胞質内には空胞変性が目立つ。
- 電顕像①(×12,000)。  
形の不規則なミトコンドリアの集合を認め、グリコーゲンの沈着を見る。
- 電顕像②(×48,000)。  
多数の結晶状構造物の沈着も認められる。

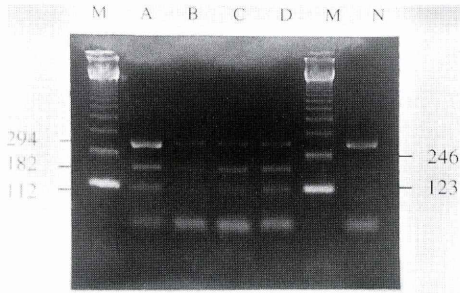


図7. PCR法によるミトコンドリアDNAの解析制限酵素ApaI処理後の3243点変異の電気泳動所見。  
A: 症例, B: 実妹, C: 実妹の長女, D: 実妹の長男, M: マーカー, N: 正常対照者。  
Nと比較して, Aでは182 bp, 112 bpの2本の余分なバンドが出現した。後日施行したB, C, Dについても同様の結果が得られた。

意識消失は発作性房室ブロックが原因と考えられたため, VVIペースメーカー植え込み術を施行した。

右室心尖部からの心筋生検の光顕像では心筋細胞の肥大や細胞質内の空胞変性が目立ち(図6a), 電顕像では形の不規則なミトコンドリアの集合とグリコーゲンの沈着と(図6b), 多数の結晶状構造物の沈着も認めた(図6c)。

糖尿病, 難聴, 心筋症などの特徴的な臨床所見や家族歴および生検所見などから, ミトコンドリア異常による心筋症を疑った。本人および家族に十分な説明を行い了承を得た後, 採血検体からPolymerase chain reaction (PCR)法を用いて, 遺伝診断を行った(図7)。この結果, ミトコンドリアDNAの塩基番号3243における点変異が確認され, 制限酵素Apa I処理で, 正常対照者と比し, 182 bp, 112 bpの2本の余分なバンドが出現した。

以上により, ミトコンドリア異常による心筋症と診断した。また実妹, その長女, 長男についても遺伝診断を行ったが, 同様な結果が得られた。

## 考 察

ミトコンドリア病には, Leber病(Leber's hereditary optic neuropathy)<sup>7)</sup>, 外眼筋麻痺, 網

膜色素変性, 心伝導障害を三徴とする Kearns-Sayre症候群<sup>8)</sup>, MERRF(myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers)<sup>9)</sup>, MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes)などがあるが, 近年それらの遺伝診断が進んでいる<sup>5,10-12)</sup>。

Zevianiら<sup>3)</sup>は1991年に母系遺伝の肥大型心筋症家系でミトコンドリアDNAのロイシントRNA遺伝子の塩基番号3260番にアデニンからグアニンへの塩基転位を認めたと報告した。

ミトコンドリア異常による心筋症の臨床的特徴として, 糖尿病, 低身長, 感音性難聴, 筋力低下, 失調, 知能低下, 網膜色素変性, 白内障などを伴うことが多いといわれている<sup>6)</sup>。Sengersら<sup>13)</sup>は, 1979年に白内障と肥大型心筋症を伴ったミトコンドリア筋症の3家系を報告した。

本例の遺伝診断は, ミトコンドリアDNAの3243の点変異が, MELASの病態に関与している<sup>5,14)</sup>とされている点変異と同一の変異であったため, ミトコンドリア異常による心筋症と診断した。また, 本例では, 糖尿病, 難聴が認められた。

ミトコンドリアDNAは卵細胞由来であるのでその変異は原則的に母系遺伝の形式をとる<sup>8)</sup>が, 実際は孤発性が多いようである<sup>6)</sup>。本例には実子はないが, 実妹には本例と同様に, 難聴, 糖尿病, 心筋症が認められ, その長女に糖尿病, 難聴, 長男に糖尿病を認めた。

心エコー図所見は, 細砂粒状のエコー輝度の亢進が特徴的であるといわれ<sup>15)</sup>, 本例でも認められているが, その詳細な検討の報告は多くない。MELASの文献例21例中8例(38%)に心エコーや剖検所見より左室肥大所見があったとの報告がある<sup>16)</sup>。また, 生検所見との照合による報告<sup>15)</sup>では, これらの特徴的エコー像は, 心筋における多数の異常ミトコンドリアの集積と一部の間質の線維化を反映し, 同様にエコー輝度が亢進するアミロイド心<sup>17)</sup>やFabry病と比較し, さらにきめが細かい印象であるとしている。実妹でも本例と同様なエコー所見が認められている。

ミトコンドリア異常による心筋症の心電図所見

では、しばしば房室ブロックやWPW症候群などの伝導障害が認められている<sup>18)</sup>。Kearns-Sayre症候群やMELASで、ペースメーカー植え込みに関する報告も多くなされている<sup>19-22)</sup>。本例では、1回目の入院時のwide QRS tachycardiaは、心室頻拍あるいはsinoventricular rhythmと考えられ、高カリウム血症(図2b)の関与が強いと思われる。しかし、その後に認められた心房粗動、洞房ブロック(図3)や、2回目の入院時に認められた発作性房室ブロック(図5)の出現は、洞結節からヒス-プルキンエ系に至る広範囲な伝導系異常を疑わせる所見であり、ミトコンドリア異常による心筋症において、これほど多彩な不整脈が認められた例はなく、極めて稀と考えられた。

生検所見では、特徴的といわれるragged-red fibers<sup>8,22,23)</sup>の光顕像は認められなかったが、電顕像ではミトコンドリアの変形、グリコーゲンの沈着および多数の結晶状構造が認められた(図6)。

今後は、本例、実妹およびその子供についても、心機能や心肥大の評価、不整脈の出現に関して注意深い経過観察が必要と考える。

## 文 献

- 1) Obayashi, T. et al.: Point mutation in mitochondrial DNA in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.* **124**, 1263-1269, 1992.
- 2) Ozawa, T. et al.: Multiple mitochondrial DNA deletions exist in cardiomyocytes of patients with hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **170**-830, 1990.
- 3) Zeviani, M. et al.: Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>. *Lancet* **338**, 143-147, 1991.
- 4) Taniike, M. et al.: Mitochondrial tRNA<sup>Ile</sup> mutation in fatal cardiomyopathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **186**, 47-53, 1992.
- 5) Goto, Y. et al.: A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **348**, 651-653, 1990.
- 6) 大林利博 他: 心筋症とミトコンドリア異常. *臨床科学* **40**, 420-423, 1994.
- 7) Wallace, D.C. et al.: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* **242**, 1427-1430, 1988.
- 8) Kearns, T.P. et al.: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block. *Arch. Ophthalmol.* **60**, 280-289, 1958.
- 9) Fukuhara, N. et al.: Myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers (mitochondrial abnormalities): Disease entity or a syndrome? Light- and electron microscopic studies of two cases and review of literature. *J. Neurol. Sci.* **47**, 117-133, 1980.
- 10) 杉山 理 他: ミトコンドリア心筋症. *心臓* **25**, 859-871, 1993.
- 11) DiMauro, S. et al.: Mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatr. Neurol.* **8**, 483-506, 1990.
- 12) Takeda, N.: Mutations in mitochondrial DNA and myocardial damage. *Cardiac practice* **4**, 398-402, 1993.
- 13) Sengers, R.C.A. et al.: Congenital cataract and mitochondrial myopathy of skeletal and heart muscle associated with lactic acidosis after exercise. *J. Pediatr.* **86**, 873-880, 1975.
- 14) Ino, H. et al.: Mitochondrial leucine tRNA mutation in a mitochondrial encephalomyopathy. *Lancet* **337**, 234-235, 1991.
- 15) 安 隆則 他: ミトコンドリア脳筋症一家系における特徴的心エコー図所見. *Jpn. Med. Ultrasonics* **21**, 736-768, 1994.
- 16) Ito, T. et al.: Mitochondrial cytopathy. *Jpn. Circ. J.* **54**, 1214-1220, 1990.
- 17) Hongo, M. et al.: Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation* **73**, 249-256, 1986.
- 18) Sengers, R.C.A. et al.: Hypertrophic cardiomyopathy associated with a mitochondrial myopathy of voluntary muscles and congenital cataract. *Br. Heart J.* **54**, 543-547, 1985.
- 19) Polak, P.E. et al.: Indication for pacemaker implantation in Kearns-Sayre syndrome. *Eur. Heart J.* **10**, 281-282, 1989.
- 20) Kenny, D. et al.: Kearns-Sayre syndrome in the elderly: Mitochondrial myopathy with advanced heart block. *Am. Heart J.* **120**(2), 440-443, 1990.

- 21) 難波宏文 他：ミトコンドリア脳筋症 (Kearns-Sayre 症候群) に合併する高度房室ブロックに対し、体内式ペースメーカー植込み術を行った 1 例. 心臓ペースング **2**, 155-158, 1994.
- 22) 西川嘉郎 他：Kearns-Sayre (Shy) 症候群. 小児医学 **21**, 920-926, 1988.
- 23) 木下真男 他：Kearns-Sayre 症候群. 神経内科 **8**, 313-319, 1978.