

Hunter 症候群の心病変： 症例報告

Echocardiographic man- ifestations of the heart in the Hunter syndrome： Report of a case

羽田 勝征
李 康雄
坂本 二哉
天野 恵子
山口 経男
石光 敏行
竹中 克
高橋 久子
滝川 玲子

Yoshiyuki HADA
Yasuo LEE
Tsuguya SAKAMOTO
Keiko AMANO
Tsuneo YAMAGUCHI
Toshiyuki ISHIMITSU
Katsu TAKENAKA
Hisako TAKAHASHI
Reiko TAKIKAWA

Summary

Cardiac involvement of mucopolysaccharidosis has not been well characterized by echocardiography. In this paper, we reported a case of Hunter syndrome with special reference to the noninvasive diagnosis of cardiac anomalies.

A 21-year-old male of Hunter syndrome was referred to our noninvasive laboratory for the evaluation of his heart murmurs. He was strikingly dwarfed, 115 cm in height and 28 kg in weight, and had apparently Gargoyle-like facial appearance. Physical examination disclosed a mild funnel chest and a loud systolic murmur. Blood pressure was 98/56 mmHg and regular pulse rate was 100/min. The chest X-ray film revealed a shift of the heart to the left with a prominent pulmonary artery segment. There were no signs of pulmonary congestion. The electrocardiogram demonstrated right axis deviation, clockwise rotation and left atrial overload. In phonocardiograms, a basal ejection and an apical scratchy systolic murmurs were recorded. The latter was associated with a presystolic murmur and a loud first heart sound. A loud pulmonary second heart sound was also present.

Outstanding findings were observed in the two-dimensional and M-mode echocardiograms, which showed remarkable thickening of both mitral valve leaflets with reduced opening. There was also generalized thickening of tricuspid and aortic valves, and endocardium of the free ventricular wall. Two leaflets of the tricuspid valve were visualized to prolapse, but the aortic valve motion appeared intact. In addition, echocardiograms revealed the dilatation of right-sided cardiac chambers and pulmonary artery, but the size of the left ventricle was rather small.

Pulsed Doppler echocardiography demonstrated systolic turbulence in the right atrium in the

東京大学医学部 第二内科
東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113)

The Second Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo
7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Presented at the 23rd Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Sound held in Kurume, October 8-10, 1981
Received for publication October 4, 1982

vicinity of the tricuspid valve orifice. Stenotic turbulence was also recorded in the inflow tract of the left ventricle during diastole. Thus, the final diagnosis of predominant mitral stenosis associated with tricuspid valve prolapse and pulmonary hypertension was obtained.

In conclusion, cardiac involvements in Hunter syndrome were precisely evaluated by noninvasive methods. Hunter syndrome may be considered as one of the etiologies producing mitral stenosis.

Key words

Mucopolysaccharidosis Hunter syndrome Mitral stenosis Tricuspid valve prolapse

はじめに

酸性ムコ多糖体代謝異常症 (mucopolysaccharidosis, MPS) は, lysosome 由来の各種酵素欠損のため, 酸性ムコ多糖体が分解されないまま全身の各組織に蓄積し, 多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患である¹⁾. この疾患は冠動脈, 心筋, 弁の障害を伴うことがまれでなく, すでに多くの, 主として剖検例の報告があるが²⁻¹⁰⁾, 心エコー図所見の記載はきわめて少なく^{9,11,12)}, とくに, 断層心エコー図法による心病変の観察は見当らない.

最近, 我々は MPS の一型である Hunter 症候群を経験し, その心病変を心音図, 心エコー図, パルス・ドプラー法により検討し得たので, 文献的考察を加えて報告する.

症例報告

症例: 21 歳, 男性

主訴: 心雑音の精査

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 逆子出産で, 生下時体重 2,800 g であった. 歩行開始は 1 年 3 カ月である. 患者は 1 歳 4 カ月の時, 両側の鼠径ヘルニアで手術を受けている. 幼稚園までは発育正常であったが, 小学生時代より徐々に手指の屈曲, 伸展制限が出現, また, 身体の発育遅延が目立つようになった. 小学 4 年の時, 某医大で Hurler 症候群と診断され, その時始めて心疾患を指摘されたが, 詳細は不明である. 学業成績は小学から高校を通じて優秀であったという.

最近, 筋力低下と歩行障害が出現したため, 東大病院神経内科を受診し, myelopathy を疑われた. 今回, 心精査のため当科を受診した.

現症: 身長 115 cm, 体重 28 kg の小さな男性である (Fig. 1). 一見して判明する特有な gargyle 顔貌と手指の拘縮, 四肢関節の屈曲および伸展制限がある. 知能正常. 角膜混濁および聴力障害はない. 呼吸困難は自覚していない. 血圧 98/56 mmHg, 脈拍 100/分, 整, 軽度の漏斗胸と肝腫大 (3 横指触知) がある. 聴診では胸骨左縁を中心に Levine IV/VI 度の駆出性収縮期雑音を認めた. 心尖部の I 音は亢進していたが, 拡張期ランブルと僧帽弁開放音は聴取しなかった.

血算, 血液生化学検査: 軽度の鉄欠乏性貧血を認めるほか, 特記すべきことはなかった.

胸部 X 線 (Fig. 2) では心陰影は左側に偏位し, 左 2 弓の突出がみられた. 心胸郭係数 60%. 肺うっ血の所見はなかった. 下部肋骨は幅広く, ヘラ状を呈し, 椎骨辺縁は丸みを帯びていた (Fig. 3). 心電図 (Fig. 2 右) は右軸偏位, 時計方向回転, 左房負荷の所見を呈していた.

心音図検査 (Fig. 4) では 2 種の収縮期雑音が記録された. いずれも駆出性であったが, 心尖部のそれは粗々しく, ひっかくような音質を帯び, 収縮中期クリック (K) と前収縮期雑音 (PSM) を伴っていた. I 音は亢進していたが, 僧帽弁開放音は存在しなかった. 頸動脈波および頸静脈波曲線には特徴的な所見はなかった.

心エコー図検査 (Fig. 5, 6, 7) は最も特異な所見を呈した. 長軸断層像では僧帽弁前尖と後尖はともに著しく肥厚, 左室流出路は狭小化し, 拡



Fig. 1. General appearance.
Marked dwarfism and Gargoyle-like face are evident.

張期には著明な開放制限が観察された。前尖の拡張期膨隆と後尖のいわゆる平行運動は認められなかった。この弁尖の肥厚は腱索から両乳頭筋まで及び、左室短軸像では両乳頭筋付着部を中心にして自由壁心内膜エコーの増強が観察された。僧帽弁口部は短軸像でも著しい狭小化が確認された。大動脈弁 (AV) エコー輝度は増強し、弁尖の肥厚が疑われたが、弁狭窄をきたす程の開口制限は認められなかった (Fig. 5C)。肺動脈本幹は大動脈に較べ拡大し (それぞれ 33, 20 mm)、肺高血圧の所見があった (Fig. 7 参照)。三尖弁 (TV) 方向の断層像では弁尖の肥厚と前尖および中隔尖の逸脱が検出された (Fig. 5D)。

M モード心エコー図 (Figs. 6, 7) は上記の断層所見を裏付けるものであった。左心機能計測では、 $mVCF$ 1.65 circ/sec, EF 0.77, SV 42 ml, CO 3.3 l/min, で正常値を示していた。通常の測

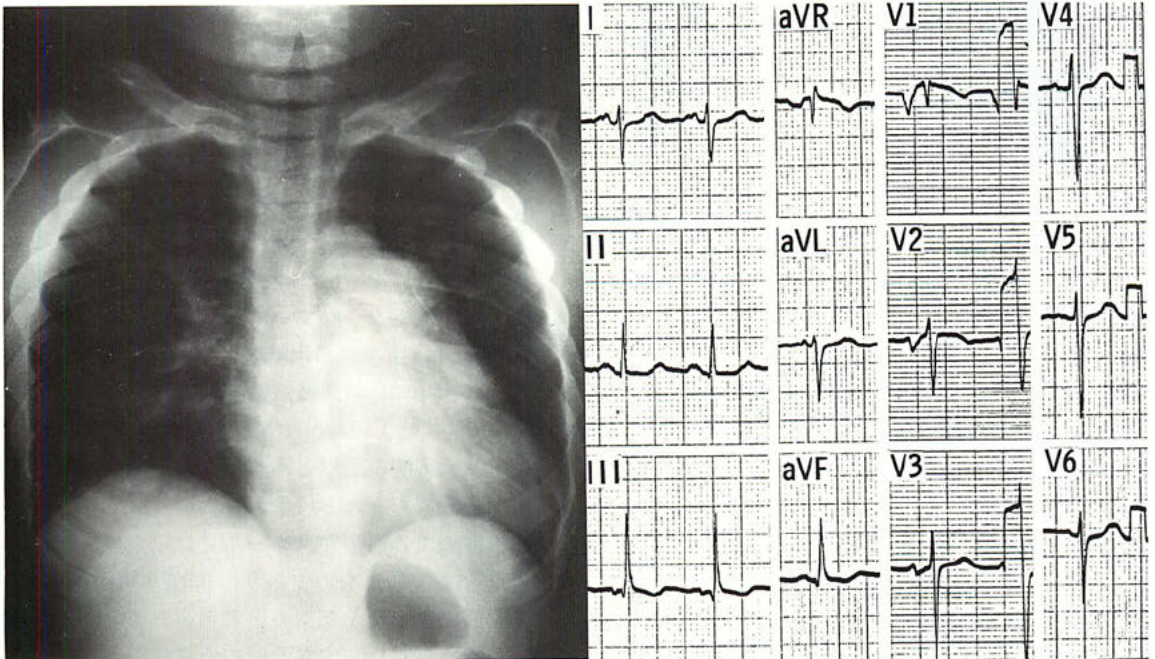


Fig. 2. Chest X-ray film and electrocardiogram.

In the chest X-ray, the heart is shifted to the left. Pulmonary artery segment is prominent, but there are no signs of pulmonary congestion. Electrocardiogram shows right axis deviation, clockwise rotation and mitral P.



Fig. 3. Bone X-ray film (lateral view).

Club-shaped lower ribs are shown. The vertebral bodies are short and their anterior and posterior outlines appear concave.

定部位では心室中隔, 左室後壁ともに 9 mm で肥厚はなく, 心嚢液貯留も認められなかった. 肺動脈弁エコーは拡張期スロープの平坦化, a 波の消失, および収縮中期半閉鎖の所見から, 肺高血圧の存在を示唆した (Fig. 7 右).

パルス・ドプラー心エコー図 (Fig. 8): 僧帽弁口部左室側で拡張期乱流シグナルが検出され, 心エコー図所見と合わせて僧帽弁狭窄と診断した. 僧帽弁口部の逆流は証明されなかった. 三尖弁口部では収縮期の逆流シグナルが検出され, また左室流出路から大動脈弁上部にかけては, 収縮期乱流シグナルが存在していた.

以上の諸検査より, 血行動態的には“肺高血圧を伴った僧帽弁狭窄兼三尖弁閉鎖不全症”であった. しかし, 前胸部にみられた収縮期雑音は, 推測の域を出ないが, 左室流出路狭窄由来のものと考えられた. 心カテーテル, 心血管造影は患者の現在の状態から適応なく施行しなかった.

なお, 本症例では sulfoiduronate sulfatase の測定はできなかったが, α iduronidase, arylsulfatase B は正常であったこと, および他の臨床検査所見を考慮して, Hunter 症候群と診断した.

考 案

MPS に弁膜症が高頻度に合併することについては, すでに多くの記載がある²⁻¹⁰. これは分解不完全な酸性ムコ多糖類が異常沈着し, 膠原線維の肥厚と硝子化を来すためである. これらの変化は MPS のいずれの亜型にも起こり得, その病変の強さは僧帽弁, 三尖弁, 大動脈弁, 肺動脈弁の順とされている^{7,8,10}. 病変の大部分は閉鎖不全を主体とし⁵⁻¹⁰, 狭窄を来すものは主として僧帽弁に限られるが, その頻度ははるかに少ない^{3,12-14}. 解剖学的には弁全体の肥厚が目立ち, 弁辺縁部の結節形成, 不規則な肥厚と膨隆が特徴的である^{3,5,6,8,10}. この変化は房室弁の場合, 腱索, 乳頭筋にも及び, 同部の肥厚, 短縮をおこすこともまれでなく^{2,3,8}, 僧帽弁部に石灰沈着をきたした報告もなされている^{2,9,10}.

1948年, すでに Lindsay ら³)は MS を合併した gargoyllism の剖検例の第1例目を報告, その後, 1960年, Vanace ら¹³)が2例目を報告したが, いずれも著明な肥厚と不規則な結節や mass が僧帽弁辺縁にあったという.

本症例での僧帽弁エコー所見は以上の解剖学的変化を表現したものであり, 同様な病変が腱索, 乳頭筋にまで及んだものと考えられる. とくに本例で認められた三尖弁逸脱の所見は, Kressler²), Okada ら^{8,15})の言う scalloped appearance, ないし small aneurysms, aneurysmal dilatation を示唆するものであろう.

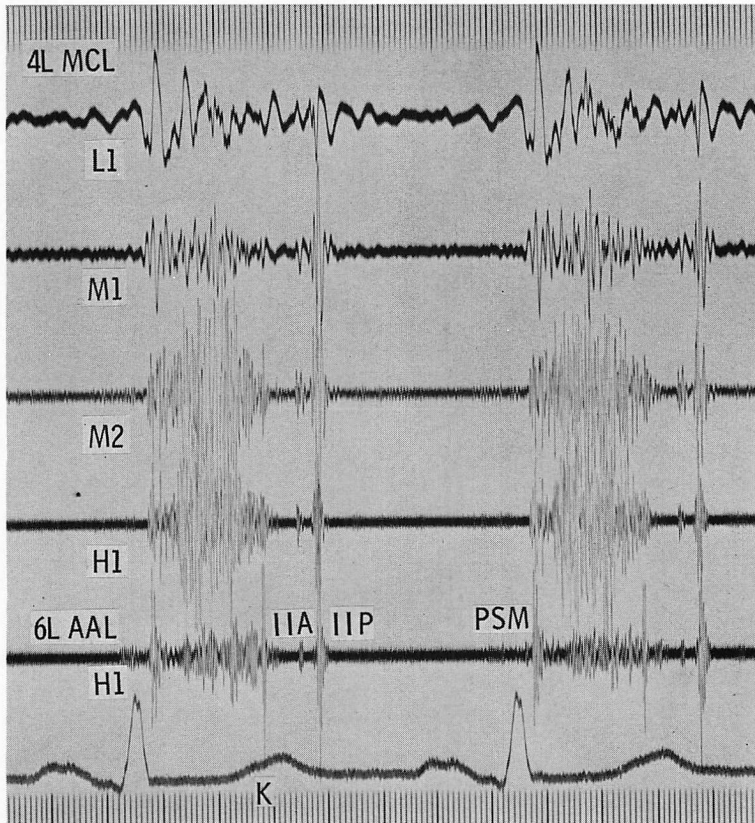


Fig. 4. Phonocardiogram.

A harsh and loud ejection systolic murmur (Levine 4/6) is recorded at the fourth left intercostal space in the mid-clavicular line (4L MCL). At the apex (the sixth left intercostal space in the anterior axillary line=6L AAL), another scratchy murmur with a midsystolic click (K) is demonstrated, and also a faint presystolic murmur (PSM) and a snappy first heart sound are present. There is also an increased pulmonary component of the second heart sound (IIP). IIA=the aortic component of the second heart sound.

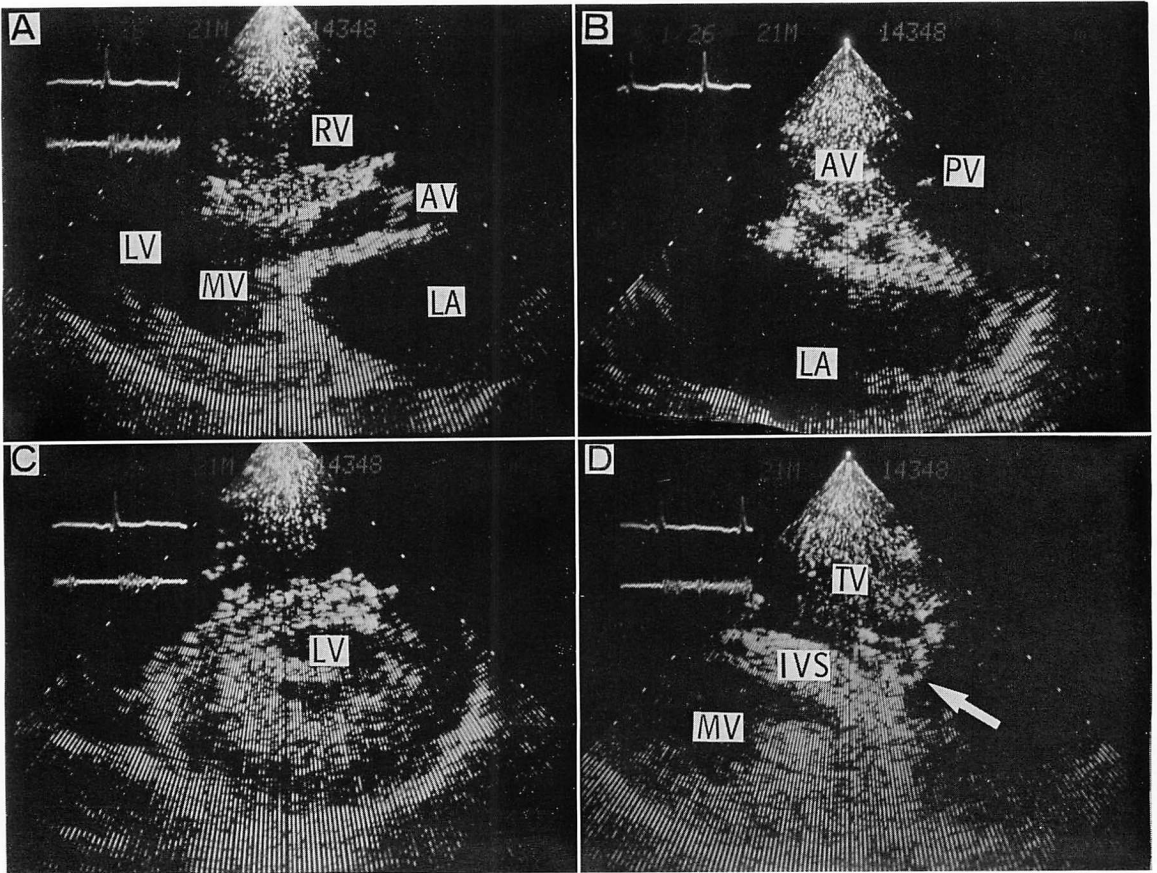


Fig. 5. Two-dimensional echocardiograms.

A long-axis view (panel A) demonstrates the markedly thickened and stenotic mitral valve (MV) and the dilatation of the right ventricle (RV) and left atrium (LA), but the size of the left ventricle (LV) is small. Panel B is a short-axis image of the level of the aortic valve (AV). The echo of the AV is strong and suggests the presence of thickening. The short-axis view of the left ventricle (panel C) reveals also the thickened endocardium of the free wall. There is no pericardial effusion. The parasternal view of the right ventricular inflow tract (panel D) discloses the prolapse of the thickened tricuspid valve (TV). In this echogram, the septal leaflet is shown to prolapse (white arrow). The prolapse of the anterior leaflet is not clear on the cross-sectional display. IVS=inter-ventricular septum; PV=pulmonary valve.

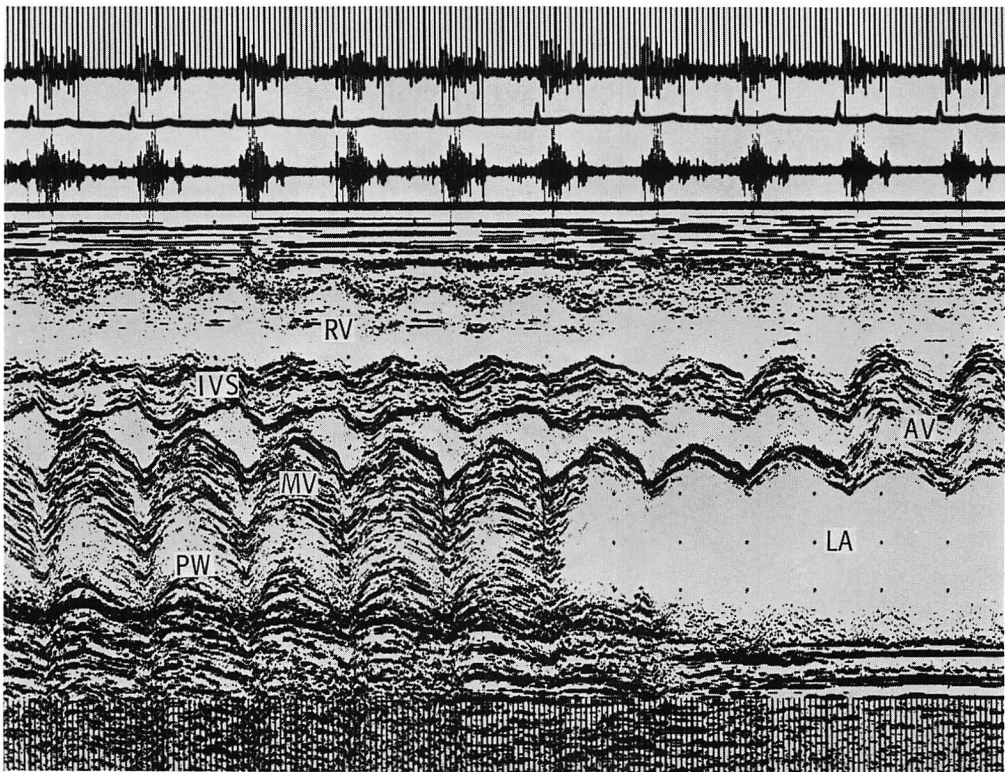


Fig. 6. M-mode echocardiographic scanning from the mitral (MV) to aortic valves (AV). Multi-layered echoes are seen in the thickened MV and the posterobasal wall of the left ventricle. The ratio of left atrial to aortic dimensions is increased ($LA/AO=2.0$). RV=right ventricle; IVS=interventricular septum; PW=posterior wall of the left ventricle.

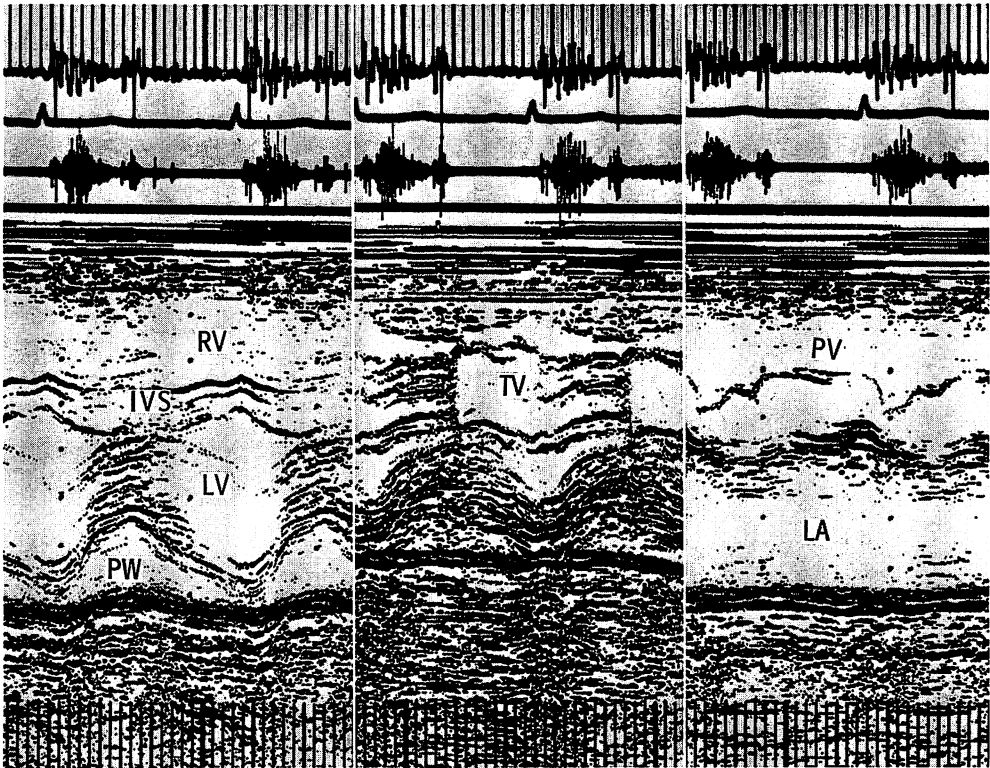


Fig. 7. M-mode echocardiograms demonstrating the left ventricle (LV), tricuspid valve (TV), and pulmonary valve (PV).

In the M-mode echocardiogram, tricuspid valve prolapse cannot be visualized clearly. The pulmonary valve echogram shows the lack of "a" wave, flat diastolic slope, and a mid-systolic semiclosure indicative of pulmonary hypertension. RV=right ventricle; IVS=interventricular septum; PW=posterior wall of the left ventricle; LA=left atrium.

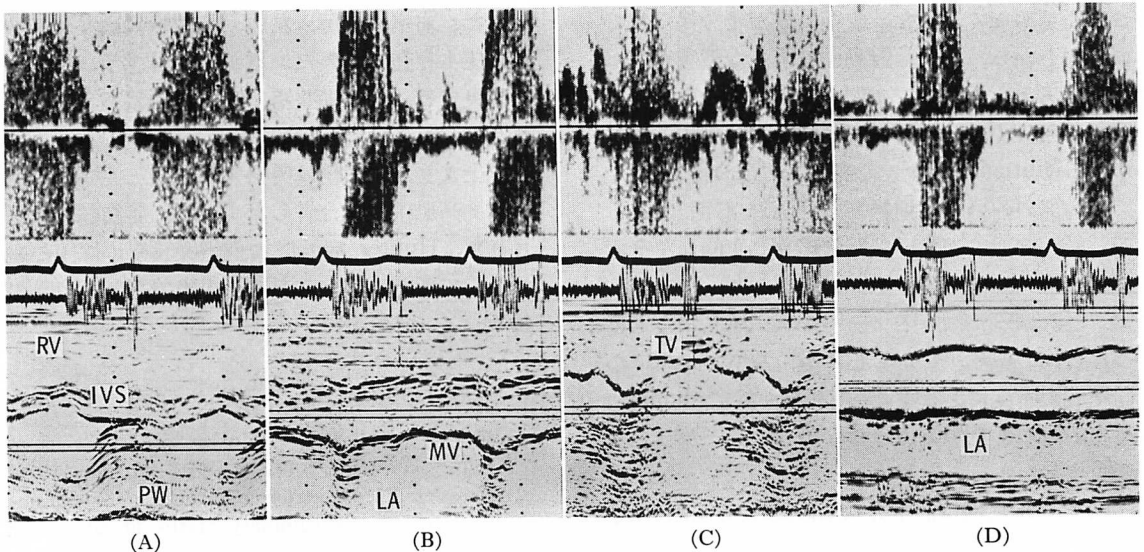


Fig. 8. Pulsed Doppler echocardiograms.

Left panel (A) demonstrates diastolic turbulence in the left ventricular inflow tract suggesting mitral stenosis. Systolic turbulent flow is recorded below (left ventricular outflow tract (panel B) and above the aortic valve (aorta; panel D), and also in the right atrial side of the tricuspid orifice (panel C). Abbreviations: see the preceding figures.

今日まで、MPSの心病変についての報告は、大部分剖検によるものである^{2-8,10,14}。したがってHunter症候群を含め、MPSの心病変を心エコー図法により検討した報告は少なく^{9,11,12}、とくに断層心エコー図所見の記載は皆無である。Mモード心エコー図による所見としては、1975年、Schiekenら⁹が9例のMPSについて記載している。うち2例のType I H/S (Hunter-Scheie compound) に拡張期僧帽弁後退速度の低下、前収縮期雑音、拡張期ランブル、開放音を記録し、胸部X線上の僧帽弁領域の石灰化と考え合わせ、僧帽弁狭窄症と診断している。一方、彼らのHunter症候群3例には心症状はなく、心エコー図上、収縮機能の低下が存在していただけである。中村ら¹²の1例(MPS VI型)は僧帽弁狭窄と大動脈狭窄を合併しており、心エコー図で僧帽弁前尖の矩形波が記録されたという。

Mモード法による僧帽弁狭窄の診断にはfalse positive例もあり、今日では断層心エコー図法に

より始めて確診が可能である。本症例では前尖の拡張期ballooningと後尖の平行運動は観察されず、また、本病態に鑑み、リウマチ性弁膜症の合併よりも酸性ムコ多糖沈着による弁狭窄と診断するのが妥当であろう。

房室弁と同様な変化は、頻度は少ないが半月弁にも起こることがある^{3,5,8,10}。その変化は弁先端、辺縁部の肥厚、まくれ上がり、石灰沈着等である。本例の大動脈弁エコーでは、三弁尖とも輝度は強く、肥厚が疑われたものの、開口制限は明らかでなく、弁閉鎖不全も認められなかったことから、大動脈弁障害は僧帽弁、三尖弁程強くはなかったものと考えられる。また本例の肺動脈弁エコーは軽度の輝度増強を示したが、肺高血圧のみで説明できるものであり、MPSの肺動脈弁障害を示唆するものではない。

MPSの心病変は弁のみならず、大動脈、肺動脈、冠動脈、心筋に及ぶことがある^{4,6-8,10}。本例では上行大動脈、肺動脈本幹に病変の進展を疑わ

せる所見はなく, また, 収縮機能が十分保たれていたことから, 心筋, 冠動脈に有意な障害があったとは考えられない. 本例では全周性の心内膜肥厚は存在せず, したがって MPS に合併することのある fibroelastosis²⁾ の病態は否定し得よう.

前胸部の強い収縮期雑音の音源は不明であるが, 僧帽弁前尖の強い肥厚に伴う二次的な左室流出路狭窄と, 大動脈弁肥厚が関与したものであろう. これはパルス・ドプラーエコー所見からも裏づけられている. しかし心電図, 左室エコーで心筋肥大の所見に乏しく, 頸動脈波曲線に shudder, 駆出時間の延長が認められなかったことから, 有意な狭窄があると思われない.

以上, 本症例は僧帽弁狭窄, 三尖弁閉鎖不全, 肺高血圧を合併したものであり, これらは断層心エコー図を中心にした非侵襲的検査法にて正確に評価することができた.

Hunter 症候群は僧帽弁狭窄の原因の 1 つとして, 新たに加えられるべき疾患と思われる.

要 約

非侵襲的検査法により, 心病変を正しく評価し得た Hunter 症候群の一例を報告した.

症例は 21 歳, Gargoyle 顔貌を有する小柄な男性で, 心雑音精査のため当科を受診した. 1 歳 4 カ月の時, 両側鼠径ヘルニアの手術を受けている. 四肢関節の拘縮があり, また myelopathy によると思われる筋力低下と歩行障害がある. 知能正常, 角膜混濁や聴力障害はない. 血圧 98/56 mmHg, 脈拍 100/分整. 胸部 X 線上心左方偏位, 左 2 弓の突出が認められたが, 肺うっ血はない. 心電図変化は右軸偏位, 時計方向回転, 左房負荷を示した. 心音図上, 胸骨左縁と心尖部に 2 種の強い収縮期雑音があり, 心尖部のそれは I 音亢進, 収縮期クリック, 前収縮期雑音を伴っていた.

心エコー図上, 僧帽弁両弁尖の肥厚が著しく, 開放制限を認めた. 三尖弁, 大動脈弁エコーは増強し, 前者では右房側への逸脱が観察された. 左室流出路は狭く, 左室自由壁心内膜側の肥厚が疑

われた. 右室, 右房, 左房, 肺動脈は拡大し, 肺高血圧も存在していた. パルス・ドプラー心エコー所見では, 僧帽弁狭窄, 三尖弁閉鎖不全が疑われた.

以上より, 本症例は僧帽弁狭窄兼三尖弁閉鎖不全兼肺高血圧症を合併した Hunter 症候群と診断された. Hunter 症候群は僧帽弁狭窄の原因の一つとして新たに加えられるべき疾患であると考えられる.

文 献

- 1) 樋上 忍, 田中あけみ: Hurler 症候群, Scheie 症候群と Hunter 症候群. 日本臨床 36: 266, 1978
- 2) Kressler RJ, Aegerter EE: Hurler's syndrome (Gargoylism). A summary of the literature and a report of a case with autopsy findings. J Pediatr 12: 579, 1938
- 3) Lindsay S, Reilly WA, Gotham TJ, Skahan R: Gargoylism. II. Study of pathologic lesions and clinical review of twelve cases. Am J Dis Child 76: 239, 1948
- 4) McKusick VA: The genetic mucopolysaccharidoses. Circulation 31: 1, 1965 (editorial)
- 5) McKusick VA: Heritable Disorders of Connective Tissue, 4th ed, CV Mosby, St Louis, 1972 p 521-580
- 6) Berenson GS, Geer JC: Heart disease in the Hurler and Marfan syndromes. Arch Int Med 111: 58, 1963
- 7) Krovetz LJ, Lorincz AE, Schiebler GL: Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome. Hemodynamic and angiocardigraphic observations in 15 patients. Circulation 31: 132, 1965
- 8) Okada R, Rosenthal IM, Scaravell G, Lev M: A histopathologic study of the heart in Gargoylism. Ach Path 84: 20, 1967
- 9) Schieken RM, Kerber RE, Ionasescu VV, Zelweger H: Cardiac manifestations of the mucopolysaccharidoses. Circulation 52: 700, 1975
- 10) Renteria CG, Ferrans CJ, Roberts WC: The heart in the Hurler syndrome. Gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. Am J Cardiol 38: 487, 1976
- 11) Hurst JW ed: The Heart, Arteries and Veins. 4th ed, McGraw-Hill Book Co, New York, 1978, p 1600
- 12) 中村雄一, 宗行 彪, 鈴木 忠, 田嶋経躬, 石沢慶春, 富永慶晤, 湯浅和男, 村田和彦: 連合弁膜症を

- 伴った Mucopolysaccharidosis の 1 症例. 日内会誌 **66**: 346, 1977
- 13) Vanace PW, Friedman S, Wagner BM: Mitral stenosis in an atypical case of Gargoylism. A case report with pathologic and histochemical studies of the cardiac tissues. *Circulation* **21**: 80, 1960
- 14) Ireland MA, Rowlands DB: Mucopolysaccharidosis type IV as a cause of mitral stenosis in an adult. *Br Heart J* **46**: 113, 1981
- 15) 岡田了三: 先天性心疾患. ガルゴイリズム. 日本臨床 **37**: 178, 1979