

ムコ多糖代謝異常症の心病  
変の検討：心エコー図によ  
る6例の経時的評価

Cardiac manifestation of  
the mucopolysacchari-  
doses: Periodical echo-  
cardiographic evaluation  
in six cases

多田 明央	Akio TADA
田中あけみ	Akemi TANAKA
安田 光隆*	Mitsutaka YASUDA*
小松 裕司*	Yuji KOMATSU*
井上 英二*	Eiji INOUE*
南川 博司*	Hiroshi MINAMIKAWA*
木積 一憲*	Kazunori KOZUMI*
吉村 隆喜*	Takayoshi YOSHIMURA*
生野 善康*	Yoshiyasu IKUNO*
奥 久雄*	Hisao OKU*
竹内 一秀*	Kazuhiro TAKEUCHI*
田中忠治郎*	Chujiro TANAKA*

**Summary**

Serial non-invasive studies including echocardiography were performed for the evaluation and follow-up of the cardiac lesions in six cases with genetic mucopolysaccharidoses. These cases were classified by the enzyme assay into one case of Scheie syndrome, three of Hunter syndrome, one of Sanfilippo syndrome and one of Maroteaux-Lamy syndrome.

The echocardiographic examination revealed the most striking change in the mitral valve, which was progressive with increase of the age in most cases. The mitral valve echo was dense and multi-layered with a decreased diastolic descent rate (DDR) in the M-mode echocardiogram, and its thick leaflets showed diminished opening on the two-dimensional echocardiogram.

The aortic valve echo was also dense in three cases including one case with the prolapse of the non-coronary cusp into the left ventricular (LV) cavity. The pulmonary and tricuspid valves showed an unremakable change, although the echocardiographic signs of pulmonary hypertension was observed in two cases.

Diffuse hypertrophy of the interventricular septum and LV posterior wall was observed in five

大阪市立大学医学部 小児科  
\*同 第一内科  
大阪市阿倍野区旭町 1-5-7 (〒545)

Department of Pediatrics and \*The First Department  
of Internal Medicine, Osaka City University Medical  
School, Asahi-machi 1-5-7, Abeno-ku, Osaka 545

Presented at the 25th Meeting of the Cardiography Society held in Tokushima, October 9-11, 1982  
Received for publication December 23, 1982

cases and apical hypertrophy was found in a case of Hunter syndrome (Case 2). Parameters of the LV contractility showed almost normal values but the distensibility of the LV posterior wall was impaired in two cases, suggesting stiffness of the cardiac muscle.

Although no ischemic change was observed on the electrocardiogram, the echo density of coronary artery wall was not uniform on the two-dimensional echocardiogram and dilated coronary artery was found in two cases.

Phonocardiograms disclosed an aortic regurgitant murmur in one case and an apical mitral regurgitant murmur in two cases. In one case of Scheie syndrome, a pansystolic murmur (Levine 3/6) and a mid-diastolic rumble (Levine 2/6) were present at the age of 15 and 16, but after the transient increase in the loudness these disappeared at the age of 18 and only an ejection systolic murmur is audible at the present time, while the mitral valve showed a progressive limitation of the movement on the two-dimensional echocardiogram. Contrary to the reduced DDR and diminished opening of the mitral valve in 3 cases, neither diastolic rumble nor opening snap was recognized in the phonocardiogram.

The echocardiographic findings seemed to reflect the patho-anatomical manifestation of this disease, and thus, the periodical echocardiographic evaluation is rewarding to assess the cardiac lesions and their progression in mucopolysaccharidoses.

#### Key words

Mucopolysaccharidoses  
function

Cardiac manifestation

Two-dimensional echocardiogram

Cardiac

## はじめに

遺伝性ムコ多糖代謝異常症 (以下 MPS 症と略す) は, 酸性ムコ多糖体の分解過程に關与する lysosome 由来の水解酵素の欠損の結果, 発症する先天性代謝異常症である. 全身の各組織にムコ多糖の蓄積をきたし, 臨床的には特異な gargoyle 顔貌, 関節の運動制限, 侏儒, 肝脾腫, 角膜の混濁, 心障害等の多彩な一連の身体所見を有する疾病である<sup>1)</sup>. 従来よりその心病変については, 成書等の記載<sup>2-4)</sup>があるように既知の事実であり, 呼吸器感染症による死亡とともに, 突然の心臓死, あるいは心不全により死亡することも多く, その心病變の程度を知ることは臨床的にも重要と考えられる. 文献的には, 剖検例ならびに観血的検査による報告<sup>5-15)</sup>は多いが, 超音波心臓検査法による検索報告例は, 海外あるいは本邦においても少ない<sup>16-19)</sup>. 本研究の目的は, MPS 症の心病變をおもに非観血的検査により経時的に観察し, その病態と進行過程を検討することにある.

## 対象と方法

患者は6例で, いずれも酵素診断により診断を決定し, McKusick<sup>32)</sup>らの分類に従い型分類を行った (**Tables 1 & 2**).

症例の内訳は **Table 2** に示すごとく, Scheie 症候群<sup>33)</sup> 1例, Hunter 症候群<sup>23)</sup> 3例, Sanfilippo 症候群<sup>34)</sup> 1例, Maroteaux-Lamy 症候<sup>35)</sup> 群1例の計6例である. 男女の内訳は男5例, 女1例で, 年齢は2歳から18歳である.

全例に胸部 X 線写真, 標準 12 誘導心電図 (1例にベクトル心電図), 心音図検査, 超音波心臓検査を施行し, 約1年から4年間の経過観察を行った. Scheie 症候群1例に心臓カテーテル検査と両心室造影を施行した.

M モード心臓超音波検査により, 大動脈起始部径 (Ao.D), 左房径 (LAD), 心室中隔厚 (IVS), 左室後壁厚 (LVPW), 左室拡張末期径 (LVDd) と左室収縮末期径 (LVDs) を計測し, また僧帽弁前尖の拡張期後退速度 (DDR), 平均左室後壁収縮速度ならびに拡張速度 (mPWVs ならびに mPWVd), 駆出分画 (EF 値), 平均左室収縮速度

**Table 1. Classification of mucopolysaccharidoses** (modified from McKusick<sup>32)</sup>)

Designation	Name	Enzyme deficiency	Excreted glyco-saminoglycans	Organs mainly affected
MPS IH	Hurler	$\alpha$ -L-Iduronidase	D.S H.S	Central nervous system skelton viscera
MPS IS	Scheie	$\alpha$ -L-Iduronidase	D.S H.S	Mild relative to IH
MPS IH/IS	Hurler / Scheie	$\alpha$ -L-Iduronidase	D.S H.S	Phenotype intermediate between IH and <i>oS</i>
MPS II severe & mild	Hunter	Iduronate sulfatase	D.S H.S	Central nervous system skeleton viscera
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	H.S	Central nervous system
MPS IIIB	Sanfilippo B	N-acetyl- $\alpha$ -D- glucosaminidase	H.S	Central nervous system
MPS IIIC	Sanfilippo C	$\alpha$ -glucosamine-N- acetyl transferase	H.S	Central nervous system
MPS IIID	Sanfilippo D	N-acetyl-glucosamine -6-sulfate sulfatase		Central nervous system
MPS IVA	Morquio A	galactosamine 6- sulfate sulfatase	K.S	Skeleton viscera
MPS IVB	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	K.S	Skeleton (mild)
MPS VI Severe inter- mediate mild	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	D.S	Skeleton
MPS VII	Sly	$\beta$ -glucuronidase	D.S H.S	Central nervous system viscera
MPS VIII	DiFerrante	N-acetylglucosamine -6-sulfate sulfatase	K.S H.S	Skeleton

D.S=dermatan sulfate; H.S=heparan sulfate; K.S=keratan sulfate.

**Table 2. Clinical features of six cases**

Case	Type	Age/Sex	Main clinical features	PCG	CTR
1	MPS-IS	18y/male	Cloudy cornea, stiff joints, disturbed hearing, normal intellect, visceromegaly	Apical pansystolic murmur (2/6), diastolic rumble	57%
2	MPS-II	18y/male	Disturbed vision & hearing, no corneal opacity, barrel chest, normal intellect, hepatosplenomegaly	Soft ejection systolic murmur, accentuated IIP, no opening snap	70%
3	MPS-II	13y/male	Stiff joints, disturbed hearing, hepatosplenomegaly	Early diastolic murmur (3/6) at 3LIS. B.P: 130/60	64%
4	MPS-II	2y/male	Normal intellect, stiff joints, organomegaly	Apical pansystolic murmur (2/6)	54%
5	MPS-IIIB	6y/male	Mental retardation, visceromegaly	Soft ejection murmur	58%
6	MPS-VI	7y/female	Turbid cornea, normal intellect, hepatosplenomegaly, consanguinity (+)	Harsh ejection systolic murmur	62%

多田, 田中, 安田, ほか

(mVcf) を算出した. EF 値 ならびに mVcf 値 は次の計算式によって算出した.

$$EF = \frac{SV}{EDV} = \frac{EDV - ESV}{EDV} = \frac{Dd^3 - Ds^3}{Dd^3}$$

(by Pombo's method<sup>21)</sup>)

$$mVcf = \frac{Dd - Ds}{LVET \times Dd}$$

### 結果と症例呈示

1. 6 例の臨床症状は **Table 2** に一括したご

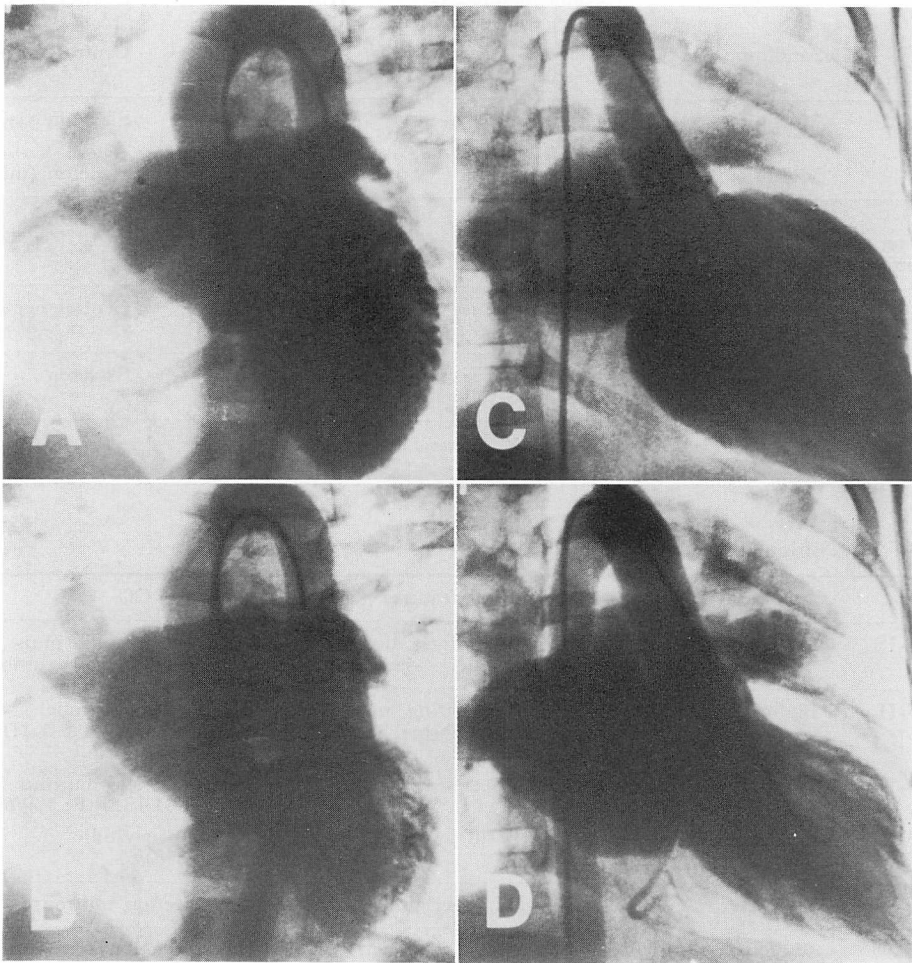
とくである. その病型は前述のごとく, いずれも 酵素診断により分類したものである.

例:  $\alpha$ -L-iduronidase in leukocyte  
{ Case 1 = 7.0 n mol/mg pro./18hrs  
{ Control = 119.5  $\pm$  22.2  
Diagnosis: Scheie 症候群 (MPS-IS)

### 2. 症例 1

18 歳, 男. Scheie 症候群 (MPS-IS)

この症例は特有の gargoye 顔貌を示し, 関節 障害, 侏儒, 角膜混濁, 聴力障害, 肝脾腫, 鼠径



**Fig. 1. Left ventriculograms of Case 1 (MPS-IS) at the age of 16.**  
A and B: right oblique views; C and D: left oblique views.

ヘルニアなどの多臓器症状を示したが、知能障害はなかった。末梢脈拍は正常に触れ、血圧は120/60 mmHgであった。胸部 X 線像では心胸郭比は57%で軽度の心拡大を示し、心電図上軽度の左室肥大と左房負荷を認めた。

聴診所見は経過観察が可能であった約4年間に著明な変化を認めた。14歳時には心尖部に Levine 3度の全収縮期雑音を聴取し、拡張期雑音ならびに opening snap は認めず、II 音は正常呼吸性

分裂を示した。家族の希望により、心カテーテル検査と逆行性左室造影を施行した。右室圧 25/0 mmHg, 左室圧 110/4 mmHg で、右室、肺動脈ならびに左室、大動脈間で圧較差はなく、左室拡張末期圧は 6 mmHg と正常であった。左室造影の結果、Sellers 分類 III 度の僧帽弁逆流を認めた (Fig. 1)。

その後、心尖部全収縮期雑音は減弱傾向を示し、16歳時には Levine II 度の拡張中期 rumble

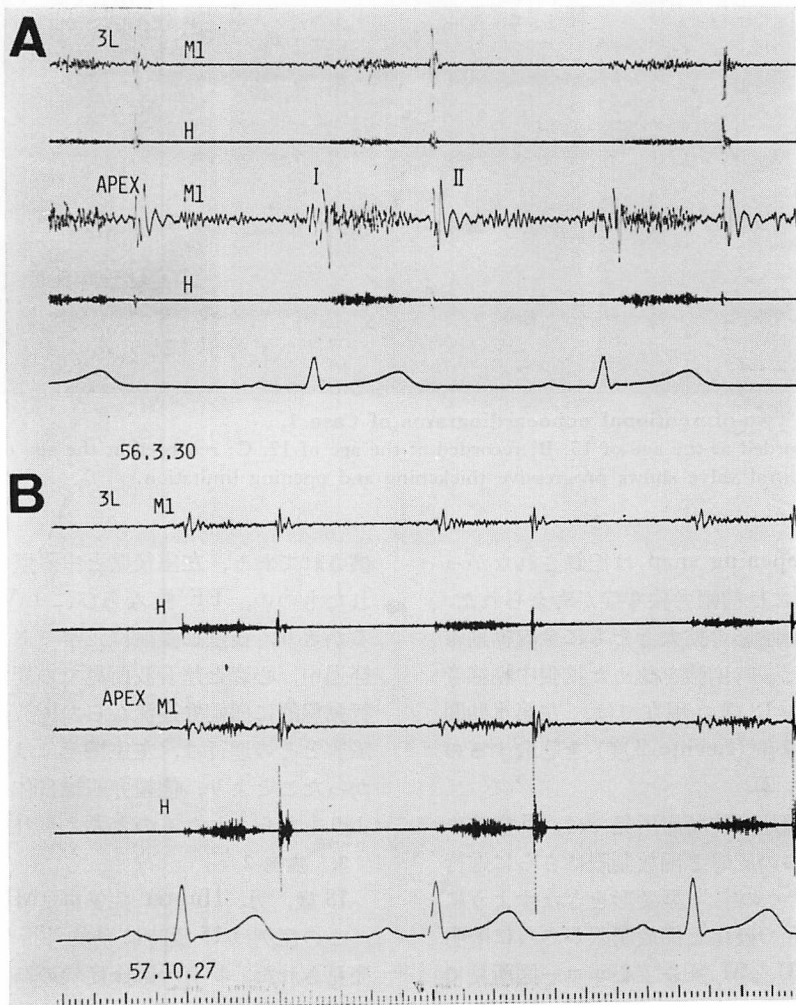


Fig. 2. Phonocardiograms of Case 1.

A: a pansystolic murmur (3/6) and a mid-diastolic rumble (3/6) were recorded at the age of 17. B: only an ejection systolic murmur (2/6) was recorded at the age of 18.

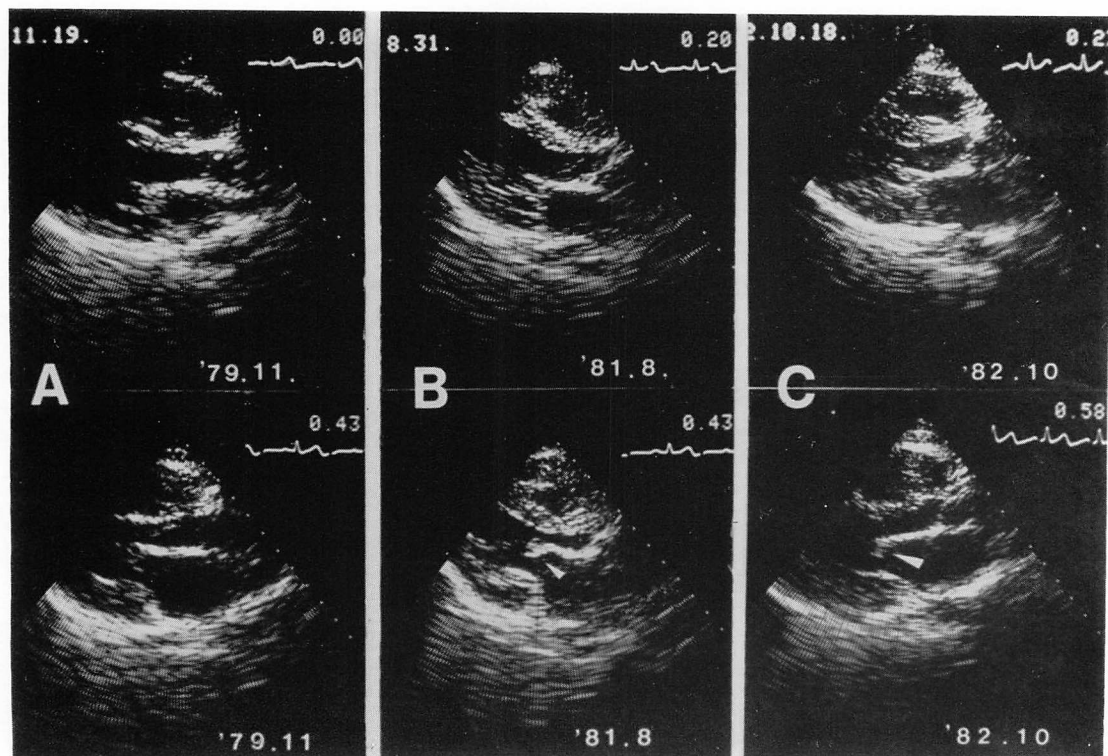


Fig. 3. Two-dimensional echocardiograms of Case 1.

A: recorded at the age of 15. B: recorded at the age of 17. C: recorded at the age of 18.  
The mitral valve shows progressive thickening and opening limitation.

の出現を認め、opening snap は記録されなかったが、心音図学的には僧帽弁狭窄症が考えられた。その後、さらに心陰影の拡大とともに全収縮期雑音は消失し、また一時増強を認めた拡張中期雑音も減弱しはじめ、18歳の現在では、左第4肋間に駆出性収縮期雑音 (Levine 2度) を聴取するのみとなった (Fig. 2)。

この期間の心臓超音波断層所見では、15歳時に認められた僧帽弁の肥厚と開放制限はさらに進行し、16歳では“くの字”型変形をきたすようになり、18歳では弁の硬化と開放制限がさらに著明となった (Fig. 3)。Mモード心エコー図所見では、Table 3 に示したように、僧帽弁DDRは45 mm/sec から21.5 mm/sec に低下した。一方、左室収縮能 (EF値ならびに mVCF 値) はほぼ代

償されており、左室後壁と中隔壁の肥厚は認められたものの、EF値ならびに mVCF 値で判定するかぎり、後壁拡張能は正常であった。4年間の経過中、心音と超音波所見での変化、すなわち血行動態的に僧帽弁逆流から弁開放制限による流入障害とその進行は、左室機能にほとんど変化がなかったことより、僧帽弁組織自体の病変の進行によりもたらされたものと考えられた。

### 3. 症例 2

18歳, 男. Hunter 症候群 (MPS-II)

この症例は15歳時に病的骨折があり、本症を発見された。特有の臨床症状のほかに、労作時に息切れと動悸が著明で、時には胸痛を訴えた。胸部X線像では、心胸郭比は70%と著明に拡大し、肺うっ血像を認めた。心電図所見は、右軸偏

Table 3. M-mode echocardiographic findings of Case 1

		Nov., '79	July, '80	Nov., '80	Mar., '81	Aug., '81	May, '82	Oct., '82
IVS	mm	7.0	6.3	6.5	7.5	7.0	8.0	7.5
LVPW	mm	7.0	6.5	7.0	9.0	8.5	7.5	7.5
AoD	mm	25.0	27.0	21.5	27.5	24.0	27.5	25.5
LAD	mm	19.0	25.5	28.5	26.0	25.5	25.5	30.0
LVDd	mm	40.0	34.0	43.0	46.0	40.0	40.0	40.0
LVDs	mm	28.0	22.5	25.5	29.0	24.5	27.0	24.0
mVcf	cir/sec		1.06	1.13	1.06	1.23	/	1.45
LVEF	%	66	72	76	75	77	69	78
DDR	mm/sec	45	40.5	40	40	41	26	21.5
mPWVs	mm/sec	50.8	18.5	34.6	44.4	42.0	32.2	52.5
mPWVd	mm/sec	90.8	60.0	80.0	69.2	67.1	77.8	78.8
Age/BSA		15 y/1.20 M <sup>2</sup>		16 y	17 y/1.25 M <sup>2</sup>		18 y	

IVS=interventricular septum; LVPW=left ventricular posterior wall; AoD=aortic dimension; LAD=left atrial dimension; Dd=end-diastolic dimension; Ds=end-systolic dimension; EF=ejection fraction; DDR=diastolic descent rate of the mitral valve; mVcf=mean velocity of circumferential fiber shortening; mPWVs & d=mean LVPW velocity during systole & diastole; BSA=body surface area.

位, 左房負荷, 右室肥大, 左室低電位を示し (Fig. 4), ベクトル心電図では QRS 環の大部分は右前上方に向い, 右後方に偏位し, 左房ならびに前方に向うベクトルは非常に乏しかった. P は大きく左房負荷所見を示した.

Fig. 5 に図示したように, 心音図所見では胸骨左縁第3肋間に比較的柔かい Levine 2度の収縮期駆出性雑音を認め, II 音は分裂, IIP は亢進していた. 心エコー図検査では, Fig. 6 のように, 心室中隔ならびに左室後壁は著しく肥厚し, apical hypertrophy を認め, 収縮期の左室腔は極めて狭小化していた. 三尖弁はエコー輝度が強く, 僧帽弁は弁尖から弁輪部まで肥厚し, 強い開放制限を示した. 大動脈弁には輝度の増強が認められ, 特に右冠尖は開放が不良であった. M モード心エコー図とその計測所見 (Table 4) では, 左房の拡大が著明で, 僧帽弁は多層エコーと DDR の低下 (11 から 9.5 mm/sec) が認められ, EF 値ならびに mVcf 値としては代償されていたが, 左室後壁拡張能の低下 (mPWVd 値は 41.5 から 29.2 mm/sec に低下) が計算された. 肺動脈

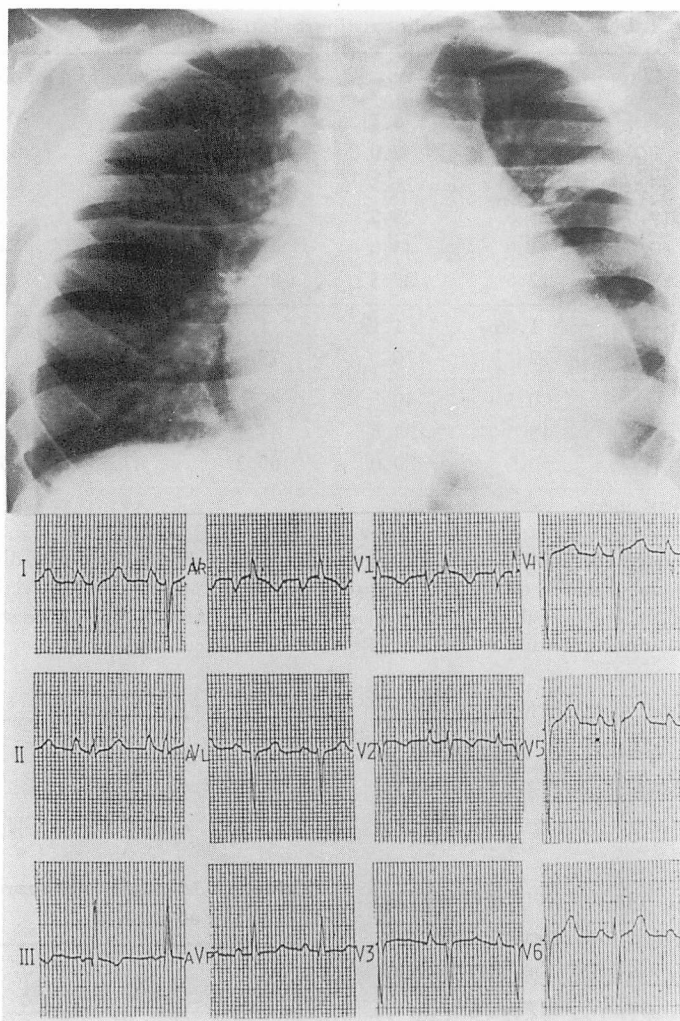
弁エコーでは, a 波の消失と拡張期 slope の平坦化ならびに systolic flutter があり, 肺高血圧症を有するものと考えられた. <sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラムでは, 心筋イメージが明瞭に描出できないほ

Table 4. M-mode echocardiographic findings of Case 2

		Feb., '81	July, '81	May, '82	Oct., '82
IVS	mm	11.5	10	10.5	11
LVPW	mm	8.5	12	9.2	7
AoD	mm	20	20	23	20
LAD	mm	27.5	24	26	28
LVDd	mm	30	21.5	27.5	30
LVDs	mm	16	14	17	16
mVcf	cir/sec	1.83	1.55	1.74	/
LVEF	%	77	72	76	86
DDR	mm/sec	11.0	10.0	9.5	7.0
mPWVs	mm/sec	32.8	35.4	26.2	/
mPWVd	mm/sec	39.5	41.5	29.2	/
Age/BSA		17 y		18 y/0.96 M <sup>2</sup>	

Abbreviations: see Table 3.





**Fig. 4.** Chest radiogram and electrocardiogram of Case 2 (MPS-II).

Chest X-ray shows marked cardiomegaly and pulmonary venous congestion. Electrocardiogram shows right axis deviation, right ventricular hypertrophy, left atrial overload and low voltage of ventricular complex.

どの肺うっ血が認められたことより、著明な右室拡大の原因は、左室後壁拡張能の低下、僧帽弁開放制限あるいは肺高血圧症などの二次的要因によるものと思われた。心エコー図検査上、心内膜肥厚の有無については確認できなかった。

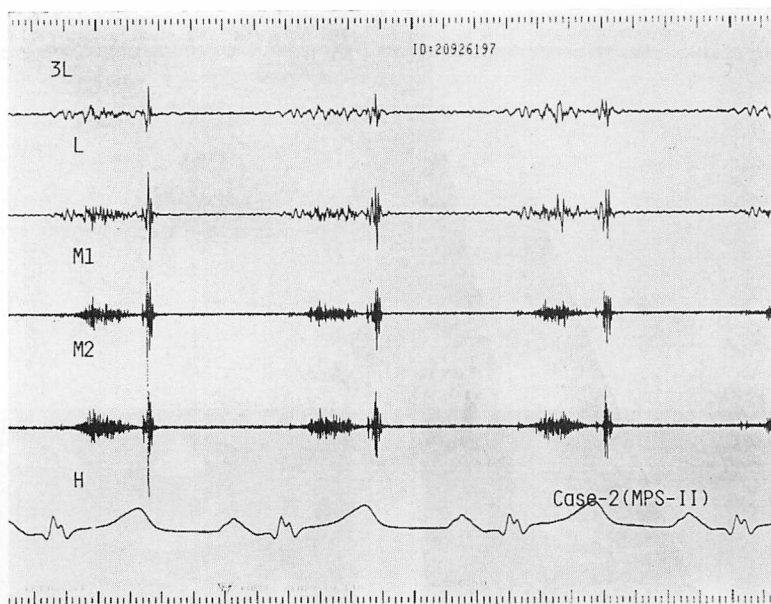
#### 4. 症例 3

13歳, 男. Hunter 症候群 (MPS-II)

この症例は胸部 X 線上心胸郭比は 64% で、心

電図にて軽度の左室肥大所見を認めた 12 歳時の聴診所見では、胸骨左縁第 3 肋間に Levine 3 度の拡張早期雑音を聴取したが、その後増強を示し、全拡張期に聴取されるようになった。II 音は単一で亢進がみられた (Fig. 7 上段)。心臓超音波断層検査 (Fig. 7 下段) では、僧帽弁は肥厚と軽度の開放制限を示し、とくに後尖に肥厚が著明であった。大動脈弁は、肥厚とともに無冠尖の左





**Fig. 5. Phonocardiogram of Case 2.**

A soft ejection systolic murmur and a split second heart sound with accentuated pulmonic component are noted.

**Table 5. M-mode echocardiographic findings of 6 cases**

		Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age/BSA (M <sup>2</sup> )		18 y/1.27	18 y/0.95	17 y/1.02	2 y/0.5	6 y/0.76	7 y/0.65
IVS/LVPW ratio		1.0	1.1	0.9	1.0	0.9	1.1
AoD	mm	25.5	23.0	26.5	16.5	23.5	20.5
LAD	mm	30.0	26.0	24.5	15.5	21.5	21.0
LVDd	mm	40.0	27.5	42.0	32.0	43.0	35.5
LVDs	mm	24.0	17.0	30.0	22	26.0	22.0
LVEF	%	78	76	64	68	78	76
mVcf	cir/sec	1.45	1.74	1.02	1.48	1.18	1.62
DDR	mm/sec	21.5	9.5	93	120	82	36.7
mPWVs	mm/sec	52.5	26.2	34.5	47.5	30.5	31.5
mPWVd	mm/sec	78.8	29.2	39.5	62.5	87.5	69.5

Abbreviations: see Table 3.

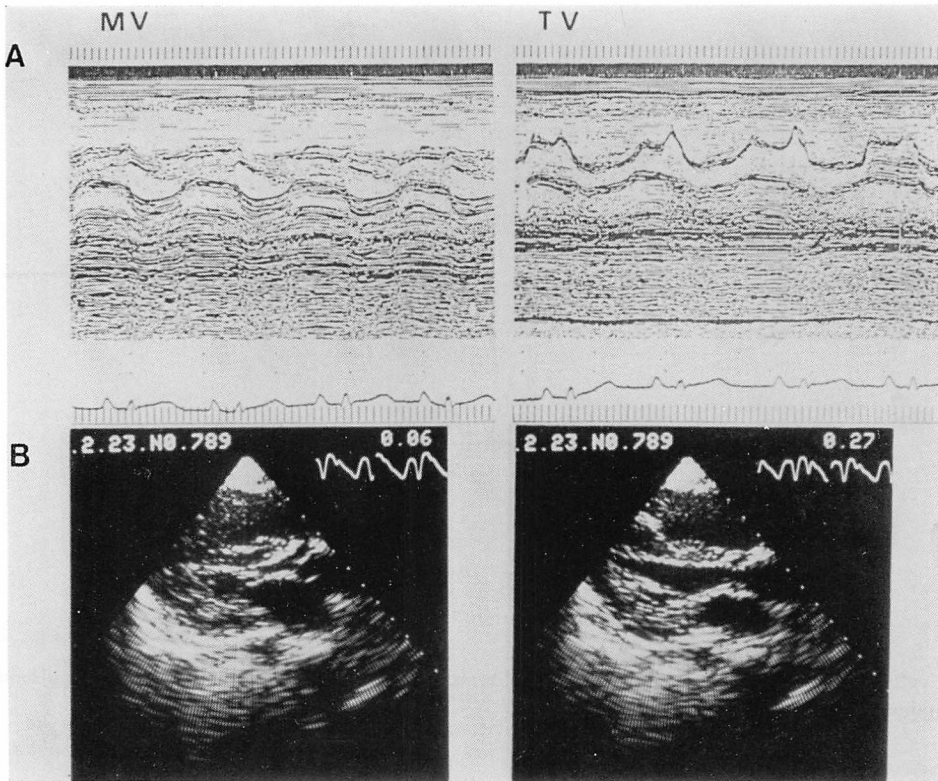


Fig. 6. M-mode (A) and two-dimensional (B) echocardiograms of Case 3 (MPS-II).

A: The mitral valve shows multiple echoes and reduced DDR, and tricuspid valve echo is dense. B: Lower panel shows hypertrophy of the septum and posterior wall, decreased LV dimension and thickened mitral valve leaflet.

室への逸脱所見が認められた。Mモード心エコー図では、Table 5のように、各径の増大が認められたものの、僧帽弁DDRは正常であった。心室中隔と左室後壁は壁厚増大を示し、mPWVdは39.5 mm/secと低値であり、心筋の硬化が推定された。

#### 5. 症例 4

2歳, 男. Hunter 症候群 (MPS-II)

心陰影, 心電図とも正常であったが, 心尖部に Levine 2度の全収縮期雑音を聴取した。心臓超音波断層検査では軽度の僧帽弁肥厚をのぞいて正常であり, Mモード心エコー図で僧帽弁のSAMを認めたが, 心筋肥大はなく, 各機能も正常であ

った。

#### 6. 症例 5

6歳, 男. Sanfilippo 症候群 (MPS-IIIB)

特有の臨床症状とともに知能発達遅延を認めた。軽度の心拡大をのぞいて心電図も正常であり, 胸骨左縁第3肋間に Levine 2度の柔らかい駆出性収縮期雑音を聴取した。心臓超音波検査では, 心室中隔, 左室後壁の軽度肥厚をのぞいて正常であり, 6症例中もっとも心病変は軽いと評価された。

#### 7. 症例 6

7歳, 女. Maroteaux-Lamy 症候群 (MPS-IIIB)

家系に父母が「いとこ」の血族結婚。

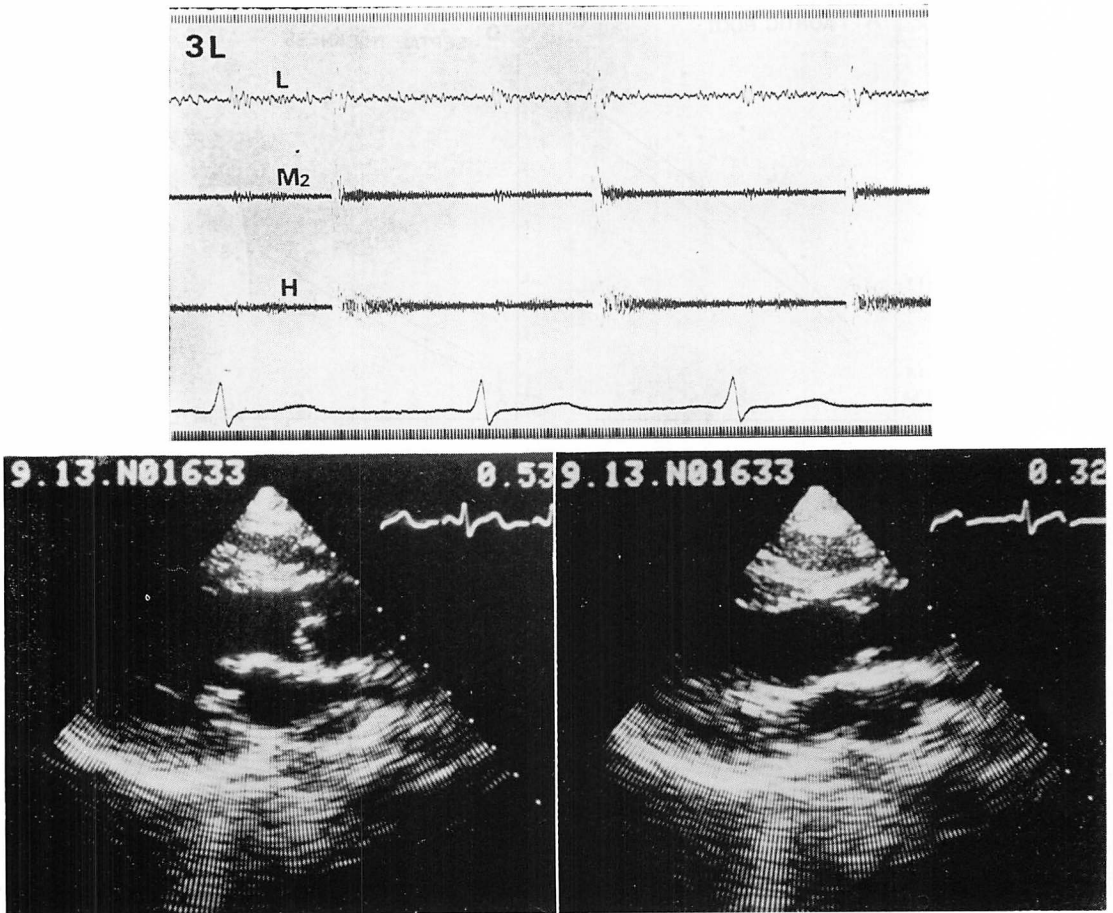


Fig. 7. Phonocardiogram and two-dimensional echocardiograms of Case 3 (MPS-II).

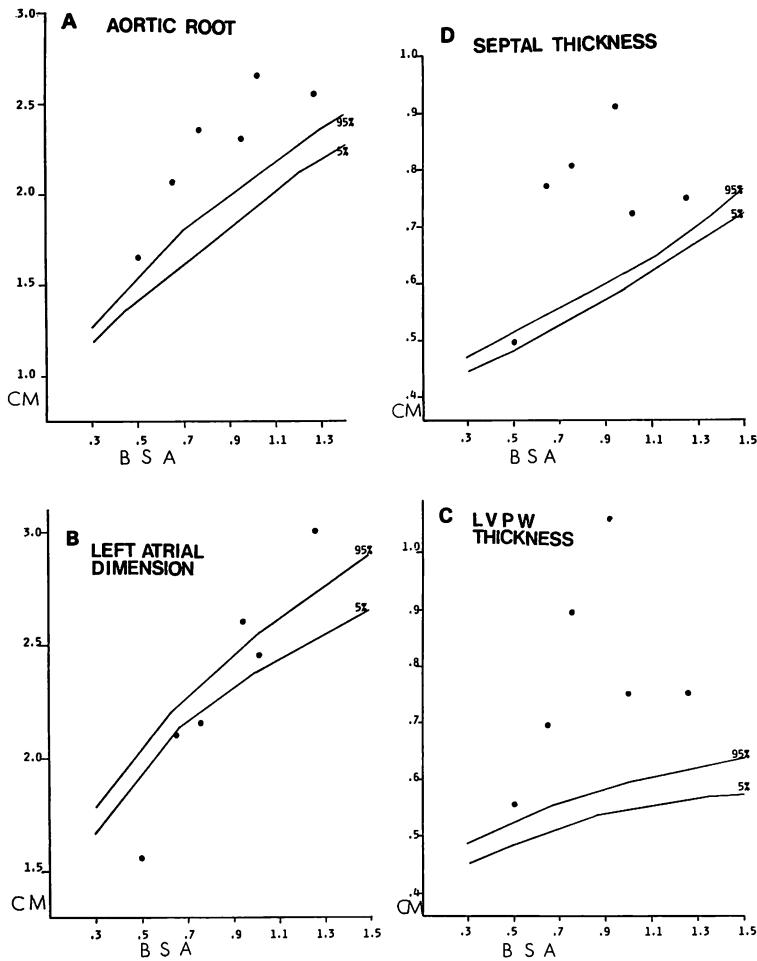
Phonocardiogram demonstrates a regurgitant diastolic murmur. A dense aortic valve echo is seen to prolapse into the left ventricle during diastole.

胸部 X 線所見では、心胸郭比 62 % と拡大を認めましたが、心電図は正常であった。聴診上、II 音は正常呼吸性分裂を示し、胸骨左縁第 3 肋間に荒い駆出性収縮期雑音を認めた。心エコー図検査では、僧帽弁は肥厚し、その DDR は 36.7 mm/sec と低下が認められた。肺動脈弁および大動脈弁は肥厚を示したが、両弁とも開放は良好であった。右冠動脈壁が左冠動脈に比べ著明に壁エコーが増強しており、また主肺動脈の拡張や肺動脈弁の収縮期 fluttering が観察された。僧帽弁 DDR の低下を認めるも、EF 値、mVcf 値、左室後壁

拡張能は正常であると評価された。

#### 8. 全症例の M モード心エコー図所見

Table 5 は、全 6 症例の M モード心エコー図より計測した各指標である。Ao.D, LAD, IVS および LVPW 壁厚は、Fig. 8 に示したように、7 歳以下の 3 例の LAD を除いていずれも異常高値を示した。IVS/LVPW 比は 0.9 から 1.1 であり、diffuse な心筋肥厚が考えられ、症例 2 は特に心筋肥厚が著明で、収縮末期径は極めて低値であり、また後壁拡張能も低下していた。同症例では断層像にて apical hypertrophy が認められて



**Fig. 8. Distribution of echocardiographic aortic root dimension (A), left atrial dimension (B), septal thickness (C) and left ventricular posterior wall (D) in 6 cases.**

The area between two lines indicates the expected range of normal values from Goldberg<sup>22)</sup>.

いる。僧帽弁 DDR は 6 例中 3 例に低値を示したが、mPWVd の低下と必ずしも一致せず、正常例もあった。逆に僧帽弁 DDR が正常であった 3 例中 1 例に mPWVd 値の低下を示すものがあり、心病変の部位による程度の違いを推測させた。

**Fig. 9** は LVDd と LVSD との関係を表わした図で、病初期には両径とも増大傾向を示すが、加齢とともに心筋肥厚を来し、左室径は低下が認められた。EF 値と mVcf 値はいずれも正常に

代償されていた。

### 9. 所見のまとめ

**Table 6** は心断層超音波所見をまとめた表である。僧帽弁肥厚は全例に認められ、加齢とともに動きも不良となった。三尖弁、肺動弁の変化は少なく、輝度の増強をみる程度であった。2 例で血管壁のエコー輝度が増強し冠動脈病変の存在が疑われたが、それに一致する心電図上の変化は認められなかった。

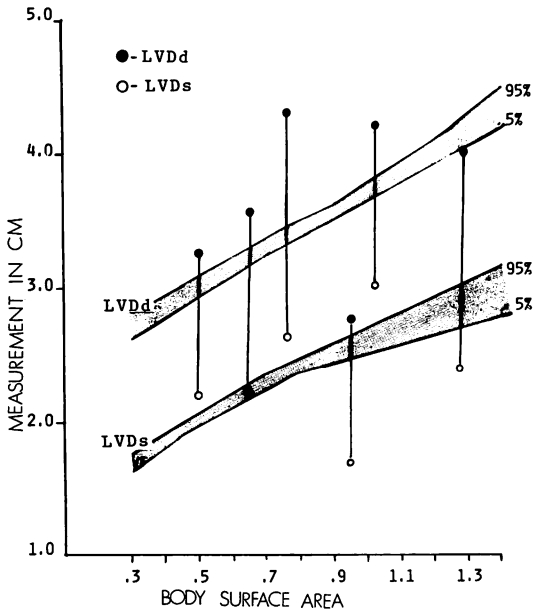


Fig. 9. Distribution of echocardiographic left ventricular end-diastolic (LVDd) and end-systolic (LVDs) dimension in six cases.

The stippled area indicates the expected range of normal values from Goldberg<sup>22)</sup>.

考 按

種々の inborn errors of metabolism の中の1つである遺伝性ムコ多糖代謝異常症 (genetic mucopolysaccharidoses, MPS 症) は、全身の各

組織に不完全に分解された MPS が蓄積され、臨床的には特異な gargoyle 顔貌、軟骨内化骨障害、関節の拘縮と運動制限、肝脾腫、心障害、角膜混濁、精神運動発達遅延などの徴候が出現し、尿中に多量のムコ多糖の排泄を伴うことを特徴とする疾患である。本症は古くからの報告により、1917年の Hunter 症候群<sup>23)</sup>、1919年の Hurler 症候群<sup>24)</sup> などとして知られており、さらに 1952年、Brante<sup>25)</sup>、1957年、Dorfman<sup>26)</sup>、1958年、Meyer<sup>27)</sup> らの報告の結果、尿中ムコ多糖の排泄が明らかになり、MPS 症の概念は確立された。現在では、酸性ムコ多糖体の分解に関与する lysosome 由来の、各種の水解酵素の欠損により発症することが解明されている<sup>28,29)</sup>。1965年から1980年の間に、McKusick<sup>1,30-32)</sup> らは、遺伝形式、臨床症状、生化学的所見からの分類を繰り返し発表しており、現在では Table 1 のごとく(一部改変)分類することが通例である。今回、研究の対象となった心障害については、1917年、Hunter らにより報告された最初の MPS 症の2例にすでに「心拡大と拡張期雑音」の記載があり、それ以降も報告があいついでいる。臨床報告例のほかに、剖検による組織学的所見の報告も多く、また観血的検査による血行動態、左心機能についても報告は散見するが、近來めざましく発達した心臓超音波検査については、1975年 Schieken ら<sup>16)</sup>、1981年 Johnson ら<sup>18)</sup> と Ireland ら<sup>19)</sup> の報告をみる程度で

Table 6. Two-dimensional echocardiographic findings of six cases

Case	Type	Age	MV motion disturbance	MV thickness	AV	PV	TV	IVS hypertrophy	Cor.A
1	MPS-IS	18 y	++	++	-	-	+	+	+
2	MPS-II	18 y	++	++	+	+	+	++	+
3	MPS-II	13 y	-	+	++	+	-	+	-
4	MPS-II	2 y	-	+	-	-	-	-	-
5	MPS-IIIB	6 y	-	±	-	-	-	-	-
6	MPS-VI	7 y	+	+	+	-	-	+	+

\* MV=mitral valve; AV=aortic valve; PV=pulmonary valve; TV=tricuspid valve; IVS=interventricular septum; Cor.A=coronary artery.

\*\* ++: severe; +: mild; -: normal.

ある。とくに心臓超音波断層法による報告は見つけることができなかった。

今回の6症例はいずれも生存中であり, その超音波学的所見の解釈はおもに報告による病理学的所見を参考にした。一般にムコ多糖体の蓄積は心臓の各組織に病変を形成しうるし, また心内膜には二次的な変化も形成される。1972年 Krovetz<sup>12)</sup>は, MPS-III, MPS-VI に病変が少ないと考えられているのは症例が少ないためであり, MPS 症の病型による病変の程度差は少ないと述べている。我々の6例では, ほぼ全例に心病変が観察されたが (Table 6), 症例が少なく, 病型の違いによる検討は行わなかった。

本症の心病変に関しては, 僧帽弁に関する報告がもっとも多く, 症例の90%以上に病変が認められている。病理学的には, 辺縁より線維化と結節形成がおり, 閉鎖線は scalloping または連珠状を呈し, さらに弁尖全体に肥厚と硬化が進行し, 病変は腱索から乳頭筋上部に続く。我々の6例でも僧帽弁病変が強く, 超音波検査上多層エコー, 肥厚, エコー輝度の増強, DDR の低下などが観察された。弁口面積はほぼ正常に保たれていたが, 開放制限は強かった。症例1, 2および6の3例でDDRの低下を認めているが, いずれも現在, 拡張期 rumble も opening snap も観察されていない。また症例1のように多年の経過で心音に著しく変化が認められた例もあり, 一般に心音による僧帽弁開放制限 (海外文献では mitral stenosis と表現されている) の評価は困難であると考えられる。文献的には, 病変は僧帽弁閉鎖不全と狭窄とに分かれるが, 初期には弁尖の閉鎖線の不一致や腱索の肥厚と短縮の結果, 逆流性雑音を聴取し, 後期には弁の肥厚と硬化, 開放制限による流入障害が病態の中心を変化するように考えられる。6例中には弁口面積の狭小化, 交連部癒合, 石灰化などを認めた例はなく, 逆流性雑音を認めた2例でも僧帽弁の逸脱症は認められていない。リウマチ性弁膜症との鑑別も重要であるが, 交連部癒合, 弁口面積狭小化, 後尖の心内腔への起立, 弁尖の

拘縮などのリウマチ性病変にみられる所見<sup>36)</sup>はなく, MPS 症においては, 弁輪部よりみられる diffuse な肥厚を認める点などからも, 超音波学的に区別し得ると考えられる。

半月弁の変化は, 大動脈弁閉鎖不全として報告されている。Krovetz らは1968年<sup>2)</sup>に68例の剖検例中48例に弁障害を認め, 19例が大動脈弁に病変を有したと報じ, また同じく1972年<sup>12)</sup>には, 9例中8例に大動脈弁逆流の合併をみたと報告している。超音波学的には, 1974年に DiFerrante が, 大動脈弁の multilayered diastolic echoes と大動脈弁逆流による僧帽弁前尖の flutter を, M モード心エコー図による最初の観察例として報告しているが, 症例3にみられた大動脈弁の左室腔への逸脱像は, 文献的に報告が見当らない。組織学的には, cusp は肥厚と拡張を来し, なかには石灰化の例もあるとされている。この弁の拡張が進行し ballooning を形成するようになると, 症例3のように, 拡張した cusp が左室腔へ逸脱する所見として観察されるものと考えられる。一方, 硬化像 (開放制限) を示す症例も認めたが, 大動脈弁狭窄を示唆する他の所見がなく, 血行動態的变化の評価は困難であった。肺動脈弁は変化は少なく, 血行動態的には肺高血圧症の所見を除いて正常と考えられた。

心筋も障害をうけ, gargoylic cell が間質に沈着する結果, 心筋の contractility の低下が生じるとされている。我々の症例では, 左室収縮能 (EF 値および mVcf 値) は全例正常であったが, 2例に後壁拡張能の低下が観察され, 心筋の硬化を推定させた。1972年 Krovetz は, 心カテーテル検査により, 21例中8例に左室拡張終期圧の上昇を認め, 1973年, Herd<sup>20)</sup>は, 3歳の重症僧帽弁閉鎖不全を合併した MPS-III の患者に弁置換手術を行い, その後も心不全と呼吸器感染を繰り返した症例を報告している。また1975年, Schieken<sup>16)</sup>は, M モード心エコー図検査を9例に施行し, 3例に僧帽弁の多層エコーとDDRの低下を観察しているが, そのうち1例はEF値と

mVcf 値が低値であったと報告している。心筋コンプライアンスの超音波学的評価は難しいが、心筋にのみ病変の強く現れる症例もあり、心不全の管理上も今後の観察は重要である。また、たとえば症例2のように、肺高血圧症と左心機能の低下を示す症例では、手術適応の困難が予測される一方、心機能が保たれており僧帽弁障害のみの強い症例では、手術適応の可能性を有するものと考えられる。また壁厚の増加は全例に認められ、とくに症例2では apical hypertrophy が認められた。しかし IVS/LVPW 比は 0.9 から 1.1 と diffuse な肥厚を示し、心拡大の要因としては、Fig. 8 で示したように若年例では左室径の増大が主であり、加齢とともに心筋肥大が増強したと考えられる。

経時的に評価する点で重要なもう1つの点は冠動脈病変であり、剖検上の報告も多い。Lindsay<sup>9)</sup>は約 35% の剖検例に冠動脈狭窄を認めており、4歳で狭心症発作をみた報告例もある。組織学的には血管内膜にムコ多糖が沈着し狭窄を形成するが、臨床的には症状が乏しいとされている。超音波学的に狭窄の評価は困難であるが、我々の6例中2例に冠動脈径に左右差を認めており、2例とも太い冠動脈壁の輝度の増強が観察されているが、心電図では虚血性変化を認めていない。

剖検による組織所見は、いわばこの病変の最終像であり、さらに手術適応の少ない心疾患のため、繰り返し心カテーテルなどの観血的検査は施行しがたく、また一度のみの検査で評価することは有効とは考えにくい。侵襲が少なく、頻回な施行が可能である超音波検査法は、MPS 症の心病変を経過観察する上でその形態と機能の両面において、多彩な心病変を明らかにし得る有用な検査法と考えられる。

## ま と め

1) MPS 症の心病変は多彩、かつ進行性であり、突然死を含めた心臓死は報告上半数を越える。胸部 X 線、心電図、心音図などの非観血的検査

ではその心病変の評価が困難であり、超音波学的検索は、経過観察上、形態と心機能を評価する上に重要である。

2) 僧帽弁病変がもっとも強く、その本態は弁開放制限による流入障害と考えられるが、その病変の強さは加齢とともに進行する。

3) 心筋は diffuse な肥大を示すが、左室後壁拡張能の低下の認められる症例では、肺高血圧症を合併する例同様、手術適応は少ないと考えられる。

## 要 約

遺伝性ムコ多糖代謝異常症に合併する心病変とその進行過程を検討するため、6症例を対象に、非観血的検査、とくに心エコー図検査により、経時的に観察を施行した。症例は全例酵素診断を行い、Scheie 症候群1例、Hunter 症候群3例、Sanfilippo 症候群1例、Maroteaux-Lamy 症候群1例であった。心エコー図検査では、僧帽弁病変がもっとも強く全例に認められ、加齢とともに進行がみられた。M モード心エコー図では、多層エコーと拡張期前尖後退速度の低下が観察され、断層心エコー図では、弁尖全体に及ぶ肥厚・変形と開放制限を認めた。大動脈弁エコーは、3例に肥厚を認めたが、1例に、無冠尖の左室腔への逸脱が観察された。三尖弁・肺動脈弁の変化は、わずかであったが、2例に心エコー図上肺高血圧に相応する所見を認めた。心室中隔ならびに左室後壁は5例に肥厚があり、1例に心尖部肥厚を認めた。左室収縮能 (EF 値と mVcf 値) は正常に代償されていたが、後壁拡張能 (mPWVs と mPWVd) は2例に低下が認められ、心筋の硬化が予測された。心電図では、心筋の虚血所見はなかったが、2例の断層心エコー図に左右冠動脈壁のエコー輝度に差異があり、一側の拡張が著明であった。心音図での評価は、1例に大動脈弁逆流雑音、2例に僧帽弁逆流雑音を認めたが、僧帽弁 DDR 低下の3例には、駆出性収縮期雑音のみを記録し、拡張期雑音や僧帽弁開放音も認めず、開



多田, 田中, 安田, ほか

放制限の心音図学的評価は困難であった。18歳のHunter症候群では、一時期増強を認めた全収縮期雑音(Levine 3/6)も拡張中期ランブルも消失し、胸骨左縁第3肋間に駆出性収縮期雑音(2/6)を聴取するのみとなったが、心エコー図ではこの間、僧帽弁開放制限の増強が観察された。本症候群における多彩な心病変を超音波検査によって評価することは経過の追跡にとり重要と考えられる。

稿を終えるに臨み、ご校閲を賜りました一色 玄教授・樋上 忍博士に深謝します。

追記: 本論文投稿後、超音波所見に関し、文献37, 38が本誌に掲載されたので追記する。

#### 文 献

- 1) McKusick VA: Heritable Disorders of Connective Tissue, 4th ed., C.V. Mosby Co, St. Louis, 1972, p 521
- 2) Krovetz LJ, Lorincz AE, Schiebler GL: Cardiovascular manifestations of the Hunter-Hurler syndrome in heart disease. *in* Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. edited by Moss AJ and Adams FH. Williams & Wilkins, Baltimore, 1968, p 916
- 3) Anderson RC, Moller JH: Mucopolysaccharidoses. *in* Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 2nd ed. edited by Moss AJ, Adams FH and Emmanouilides GC. Williams & Wilkins, Baltimore, 1977, p 603
- 4) Lowden JA, Pearse RG, Rowe RD: Cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *in* Heart Disease in Infancy and Childhood. 3rd ed. edited by Keith JD, Rowe RD and Vlad P. Macmillan, 1978, p 995
- 5) Lindsay S: The cardiovascular system in gargoyism. *Br Heart J* 12: 17, 1950
- 6) Emanuel RW: Gargoyism with cardiovascular involvement in two brothers. *Br Heart J* 16: 417, 1954
- 7) Vanace PW, Friedman S, Wagner BM: Mitral stenosis in an atypical case of gargoyism: A case report with pathologic and histochemical studies of cardiac tissues. *Circulation* 21: 80, 1960
- 8) Berenson GS, Geer JC: Heart disease in the Hurler and Marfan's syndrome. *Arch Intern Med* 111: 58, 1963
- 9) McKusick VA: The genetic mucopolysaccharidoses. *Circulation* 31: 1, 1965
- 10) Okada R, Rosenthal IM, Scaravelli G, Lev M: A histopathologic study of the heart in gargoyism. *Arch Pathol* 84: 20, 1967
- 11) Krovetz LJ, Lorincz AE, Schiebler GL: Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome: Hemodynamic observations in 15 patients. *Circulation* 31: 132, 1965
- 12) Krovetz LJ, Schiebler GL: Cardiovascular manifestations of the genetic mucopolysaccharidoses. *Birth Defects* 8: 192, 1972
- 13) Renteria VG, Ferrans VJ: Intracellular collagen fibrils in cardiac valves of patients with the Hurler syndrome. *Lab Invest* 34: 263, 1976
- 14) Renteria VG, Ferrans VJ, Roberts WC: The heart in Hurler syndrome: Gross, histologic and ultrastructural observations in five cases. *Am J Cardiol* 38: 487, 1976
- 15) Blieden LC, Moller JH: Cardiac involvement in inherited disorders of metabolism. *Prog Cardiovasc Dis* 16: 615, 1974
- 16) Schieken RM, Kerber RE, Ionasescu VV, Zellweger H: Cardiac manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Circulation* 52: 700, 1975
- 17) DiFerrante N, Hyman BH, Klish W, Donnelly PV, Nichols BL, Dutton EV, Gniot-Szlyzcka J: Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy disease): Clinical and biochemical study of a mild variant case. *Johns Hopkins Med J* 135: 42, 1974
- 18) Johnson GL, Vine DL, Cottrill CM, Noonan JA: Echocardiographic mitral valve deformity in the mucopolysaccharidoses. *Pediatr* 67: 401, 1981
- 19) Ireland MA, Rowlands DB: Mucopolysaccharidosis type IV as a cause of mitral stenosis in an adult. *Br Heart J* 46: 113, 1981
- 20) Herd JK, Subramanian S, Robinson H: Type III mucopolysaccharidosis: Report of a case with severe mitral valve involvement. *J Pediatr* 82: 101, 1973
- 21) Pombo JF, Troy BL, Russell RO Jr: Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 43: 480, 1971
- 22) Goldberg SJ, Allen HD, Sahn DJ: Pediatric and Adolescent Echocardiography. Year Book Medical Publ, Chicago, p 34, 47, 117, 1975
- 23) Hunter C: A rare disease in two brothers. *Proc Roy Soc Med* 10: 104, 1917
- 24) Hurler G: Über einen Typ multipler Abartung, vorwiegend am Skelettsystem. *Z Kinderheilk* 24: 220, 1920

- 25) Brante G.: Gargoylism—A mucopolysaccharidosis. *J Clin Lab Invest* **4**: 43, 1952
- 26) Dorfman A, Lorincz AE: Occurrence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler syndrome. *Proc Natl Acad Sci* **43**: 443, 1957
- 27) Meyer K, Grumbach AE, Linker A, Hoffman A: Excretion of sulfated mucopolysaccharides in gargoylism (Hurler syndrome). *Proc Soc Exp Biol Med* **97**: 275, 1958
- 28) Hers HG: Progress in gastroenterology: Inborn lysosomal diseases. *Gastroenterology* **48**: 625, 1965
- 29) Frantantoni JC, Hall CW, Neufeld HN: The defect in Hurler's and Hunter's syndromes: Faculty degradation of mucopolysaccharides. *Proc Natl Acad Sci USA* **69**: 699, 1968
- 30) McKusick VA, Kaplan D, Wise D, Hanley WB, Suddarth SB, Sevvick ME, Maumanee AE: The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine* **44**: 445, 1965
- 31) McKusick VA, Neufeld EF, Kelly T: The mucopolysaccharide storage diseases. *in* The Metabolic Basis of Inherited Diseases. edited by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS. McGraw-Hill, New York, 4th ed., 1978, p 1282
- 32) McKusick VA, Pyeritz RE: Genetic heterogeneity and allelic variation in the mucopolysaccharidoses. *Johns Hopkins Med J* **146**: 71, 1980
- 33) Scheie HG, Hambrick GW Jr, Barness LA: A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gargoylism). *Am J Ophthal* **53**: 753, 1962
- 34) Sanfilippo SJ, Podosin R, Langer LO, Good RA: Mental retardation associated with acid mucopolysaccharides (heparitin sulfate type). *J Pediat* **63**: 837, 1963
- 35) Maroteaux P, Lamy M: Hurler's disease, Morquio's disease and related mucopolysaccharidoses. *J Pediat* **67**: 312, 1965
- 36) Umeda T: M-mode and cross-sectional echocardiographic evaluation of rheumatic mitral valve disease. *Jpn Circ J* **43**: 297, 1979
- 37) Hada Y, Lee Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Ishimitsu T, Takenaka K, Takahashi H, Takikawa R: Echocardiographic manifestations of the heart in the Hunter syndrome: Report of a case. *J Cardiography* **12**: 1043, 1982 (in Japanese)
- 38) Fujiwara S, Miyamoto Y, Umemoto M, Fukuda K, Yokote Y, Nakamura Y, Masuyama Y: Echocardiographic findings in three cases of mucopolysaccharidosis. *J Cardiography* **13**: 171, 1983 (in Japanese)