

糖尿病歴を有し、心不全、洞不全症候群を呈したミトコンドリア tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> 遺伝子の 3243 変異を伴うミトコンドリア心筋症の 1 例

**A Case of Mitochondrial Cardiomyopathy With Heart Failure, Sick Sinus Syndrome and Diabetes Mellitus : Mitochondrial DNA Adenine-to-Guanine Transition at 3243 of Mitochondrial tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> Gene**

稲森 正彦  
石上 友章  
高橋 延和  
日比 潔  
芦野 和博  
住田 晋一  
田村 功一  
落合 久夫  
梅 村 敏  
石井 當男  
田中 俊一\*  
関原 久彦\*  
稲山 嘉明\*

Masahiko INAMORI, MD  
Tomoaki ISHIGAMI, MD  
Nobukazu TAKAHASHI, MD  
Kiyoshi HIBI, MD  
Kazuhiro ASHINO, MD  
Shinichi SUMITA, MD  
Koichi TAMURA, MD  
Hisao OCHIAI, MD  
Satoshi UMEMURA, MD  
Masao ISHII, MD, FJCC  
Shunichi TANAKA, MD\*  
Hisahiko SEKIHARA, MD\*  
Yoshiaki INAYAMA, MD\*

### Abstract

A 42-year-old woman with diabetes mellitus lost consciousness and was transferred to the Yokohama City University Hospital. Blood chemistry findings indicated low blood sugar levels and chest X-ray examination revealed cardiomegaly and bilateral pleural effusions. These clinical abnormalities were corrected by treatment with glucose, diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitor and digitalis. Cardiological laboratory examinations were performed after admission. Electrocardiography revealed first degree atrioventricular block and incomplete right bundle branch block. Ultrasonography showed lower grade of ejection fraction and diffuse hypokinesis of the cardiac wall. After admission, sinus arrest suddenly occurred. The diagnosis was sick sinus syndrome.

Scintigraphy using iodine-123 betamethyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid showed abnormal mottled defects. Coronary angiography found no significant stenosis of the coronary artery. Electron microscopy showed abnormally shaped mitochondrial accumulations in an endomyocardial biopsy specimen. Mitochondrial DNA amplification by polymerase chain reaction followed by restriction enzyme Apa I digestion revealed adenine-to-guanine transition at 3243 of the mitochondrial tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> gene.

J Cardiol 1997; 30 (6): 341-349

### Key Words

**Cardiomyopathies (mitochondrial), Diabetes mellitus, Genetics point mutation**

横浜市立大学医学部 第二内科, \*<sup>1</sup>第三内科, \*<sup>2</sup>病院病理部: 〒236 横浜市金沢区福浦 3-9

The Second and \*<sup>1</sup>Third Departments of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine and \*<sup>2</sup>the Division of Pathology, Yokohama City University Hospital, Yokohama

Address for reprints: ISHIGAMI T, MD, The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Fukuura 3-9, Kanazawa-ku, Yokohama 236

Manuscript received July 7, 1997; revised September 8, 1997; accepted September 9, 1997

## はじめに

糖尿病患者の死因に占める心疾患の割合は増大している。糖尿病患者における心疾患の大半は、虚血性心疾患か高血圧性の心不全であると考えられている。心不全の原因として稀なものは、アルコール性心疾患、先天性心疾患、甲状腺異常、心膜疾患および心筋炎などが挙げられる。近年、分子生物学の進歩により、多くの疾患が分子レベルで明らかになっており、中でもミトコンドリア遺伝子の異常に由来する疾患群の解明が進み、循環器領域でもミトコンドリア心筋症として独立した疾患概念が提示されている<sup>2)</sup>。

ミトコンドリア遺伝子デオキシリボ核酸 (DNA) は genomic DNA と同様、2本鎖の DNA より構成されており、細胞質内小器官であるミトコンドリアの酸化的リン酸化にかかわる酵素をコードする遺伝子群で構成されている。このミトコンドリア遺伝子の異常による疾患群は、従来、ミトコンドリア脳筋症として、主に神経内科領域の症状を主体にして若年で発症する疾患群であると考えられてきた。中でも、ミトコンドリア tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> 遺伝子の 3243 番目の核酸の adenine から guanine への点変異 (3243 変異) は MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) の原因遺伝子変異とされてきていた<sup>3)</sup>。しかし、1992 年、van den Ouweland ら<sup>4)</sup>が、非インスリン依存型糖尿病 (noninsulin-dependent diabetes mellitus: NIDDM) の 1% に同遺伝子変異が認められ、この 3243 変異が糖尿病の発症にかかわることを報告して以来、従来の古典的なミトコンドリア脳筋症とは異なる遺伝性疾患として、ミトコンドリア異常症の概念が提唱されつつある。従来より、MELAS の約 20% に心病変が合併することは知られていたが<sup>5)</sup>、1994 年 Yoshida ら<sup>6)</sup>が心病変を主体として発症する 3243 変異を報告し、同変異が多彩な表現形を取り、心筋症を主体として発症する例があることが示唆された。しかし、その臨床像は十分に明らかになってはいなかった。

今回我々は、典型的な神経症状を欠きながら、ミトコンドリア異常による心不全を呈した糖尿病患者の 1 例を経験したので、以下、その所見について報告する。

## Selected abbreviations and acronyms

<sup>123</sup>I-BMIPP = iodine-123-beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid

NIDDM = noninsulin-dependent diabetes mellitus

<sup>201</sup>TlCl = thallium-201 chloride

## 症 例

症 例 42 歳，女性

主 訴：意識消失

既往歴：32 歳時糖尿病，33 歳時流産

家族歴：母，兄弟 3 人 (男) が糖尿病

現病歴：10 年来の糖尿病のため，強化インスリン療法を受けていた。自宅にて意識消失しているのを発見され，救急車にて搬送入院した。来院時，血糖チェックにて低血糖を認めたため，50% ブドウ糖液 40 ml を静注したところ，意識は清明になった。しかし，全身浮腫，胸部 X 線上胸水の貯留および著明な心陰影の拡大を認めたため，精査加療を目的として入院した。

来院時現症：身長 150 cm，体重 51 kg，脈拍 75/分，血圧 180/104 mmHg，体温 35 度。頸部に瀰漫性の甲状腺腫大を認めた。心音は奔馬調律。眼瞼，下腿に著明な浮腫を認めた。

来院時検査所見：尿検査にて尿糖 (-)，アセトン体 (±)。血液生化学検査にて血糖 18 mg/dl と低血糖を認めたが，甲状腺機能は正常であった。LDH 756 mU/ml，creatinase 422 mU/ml と筋原性酵素の上昇を認めた。乳酸 (5.8 mg/dl)，ピルビン酸 (0.34 mg/dl) は正常値であった。

胸部 X 線所見 (Fig. 1)：心陰影の拡大，右優位の胸水の貯留を認めた。

安静時心電図 (Fig. 2)：右軸偏位，左房負荷，I 度房室ブロックおよび不完全右脚ブロックを認めた。

心エコー図検査：左室駆出率 36.3%，瀰漫性の壁運動低下を認めた。

入院後の経過 (Fig. 3)：利尿薬，ジギタリス，アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬を投与し，徐々に心陰影拡大および胸水の減少，浮腫の軽減を認めた。薬物治療を行いながら循環器学的検査を行い，原因の検索を行った。

第 9 病日および第 14 病日に thallium-201 chloride (<sup>201</sup>TlCl) および iodine-123 betamethyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (<sup>123</sup>I-BMIPP) による核医学的検査を

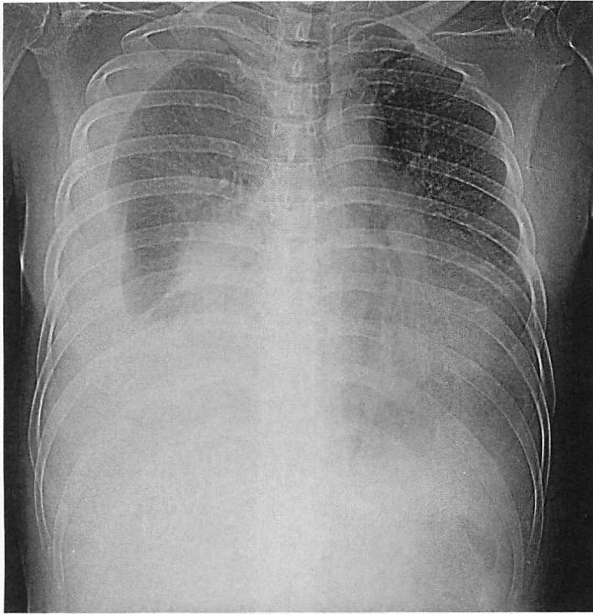


Fig. 1 Chest radiograph on admission revealing marked enlargement of the cardiac silhouette and bilateral pleural effusion

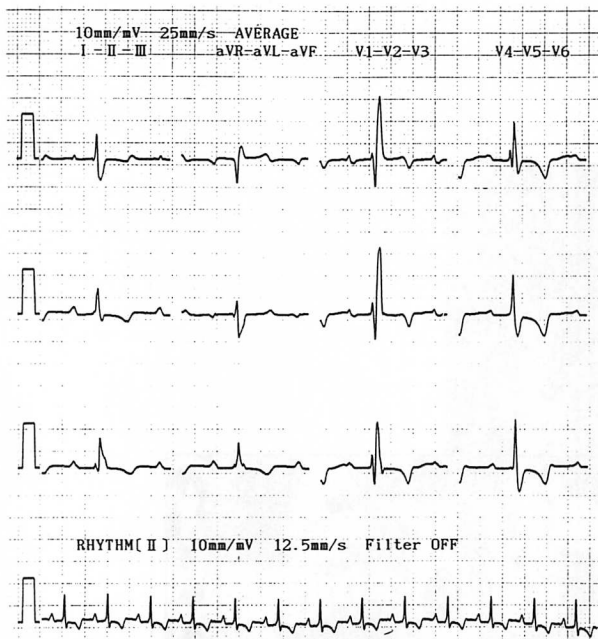


Fig. 2 Electrocardiogram at rest on admission revealing first degree atrioventricular block, incomplete right bundle branch block, left atrial overload, and right axial deviation

行った。Fig. 4 に示すように <sup>201</sup>TlCl では欠損像は認められなかったが、<sup>123</sup>I-BMIPP では前壁、後壁に軽度の欠損を認め (mottled pattern)、心筋の代謝レベルでの障害の存在が示唆された。

第 76 病日に心臓カテーテル検査を施行した (Fig. 5)。

Hospital days	1	...5	...15	...30	...40	...65	...76
Furosemide	20mg/day i.v.		20mg/day p.o.				
Digoxin	0.05mg/day p.o.						
Temocapril			1mg/day p.o.				
CTR (%)	77	75	62	48	48	48	48
Body Weight (kg)	51.0	44.8	40.8	38.5	38.0	37.6	
Ejection fraction (%)		36.3	43.7		42.1		
Nuclear study			↑ ↑				
Cardiac cath							↑

Fig. 3 Clinical course after admission and the course of drug treatment (horizontal open columns)  
CTR=cardiothoracic ratio.

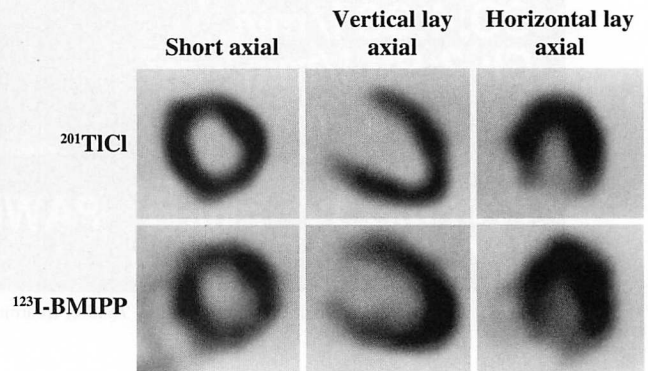


Fig. 4 Thallium-201 chloride (<sup>201</sup>TlCl) and iodine-123 betamethyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (<sup>123</sup>I-BMIPP) myocardial scintigram findings revealing significant defects of <sup>123</sup>I-BMIPP uptake in the myocardium

冠状動脈造影検査にて有意な狭窄を認めず、左室造影および右心カテーテル検査では、左室駆出率は 57.9% と入院時における心エコー図検査時に比し軽快しており、心拍出量は 4.0 l/min で瀰漫性の壁運動低下が認められた。更に、右室側心室中隔からの心筋生検では、光顕像の弱拡大にて心筋の錯綜配列は認められなかった。強拡大にて核周囲に halo および細顆粒状の沈着物を認めた (Fig. 6)。電子顕微鏡像では弱拡大にて筋原線維の配列の乱れを認め、筋原線維間に無構造の沈着物質を認めた。強拡大にて核周囲に変型したミトコンドリアの集積が多数認められた (Fig. 7)。

以上の検査結果より、虚血性心疾患や肥大型心筋症などは否定的であり、心筋生検の電子顕微鏡像にみられた異常ミトコンドリアの集積からミトコンドリア心筋症が疑われ、遺伝子解析を行った。Odawara ら<sup>7)</sup>の方法に従って末梢白血球の DNA を用いた PCR-RFLP 法を施行したところ、制限酵素 Apa I による digestion で、正常 294 bp のバンドに加えて、181 bp の異常な過剰バンドを認めた。これにより、本症例をミ

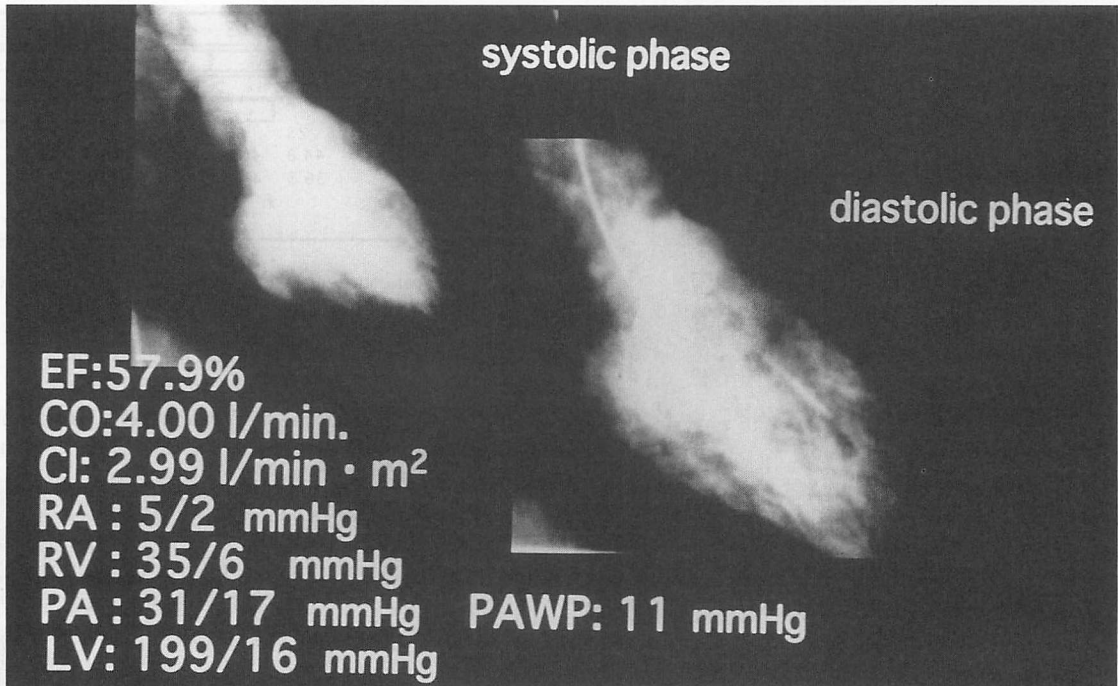


Fig. 5 Cardiac catheterization findings at day 76 after treatment showing little abnormality except the lower grade of ejection fraction

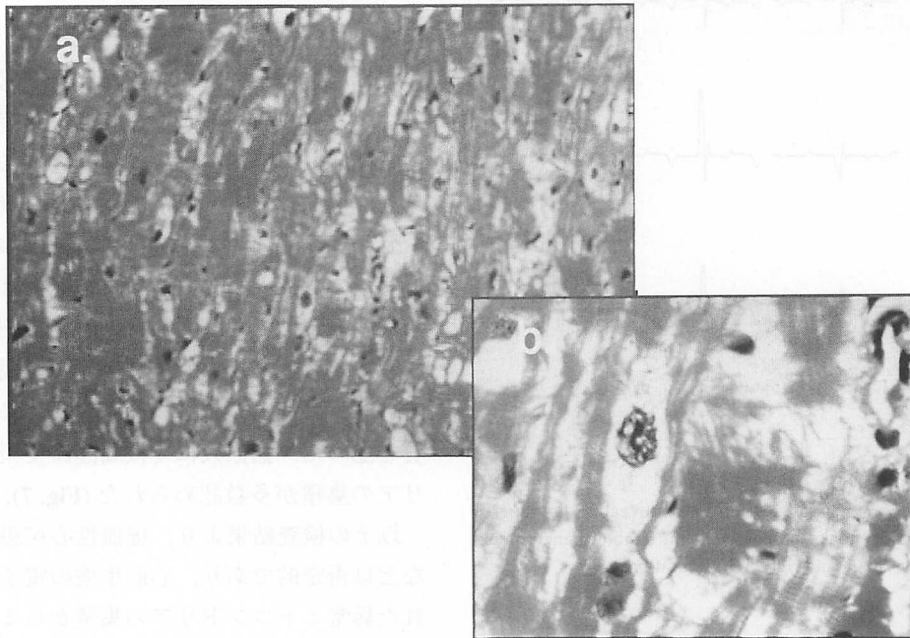


Fig. 6 Photomicrograph of the right ventricular endomyocardial biopsy specimen revealing halo and fine granular deposits around the nuclei (hematoxylin-eosin stain; left  $\times 400$ , right  $\times 1,000$ )

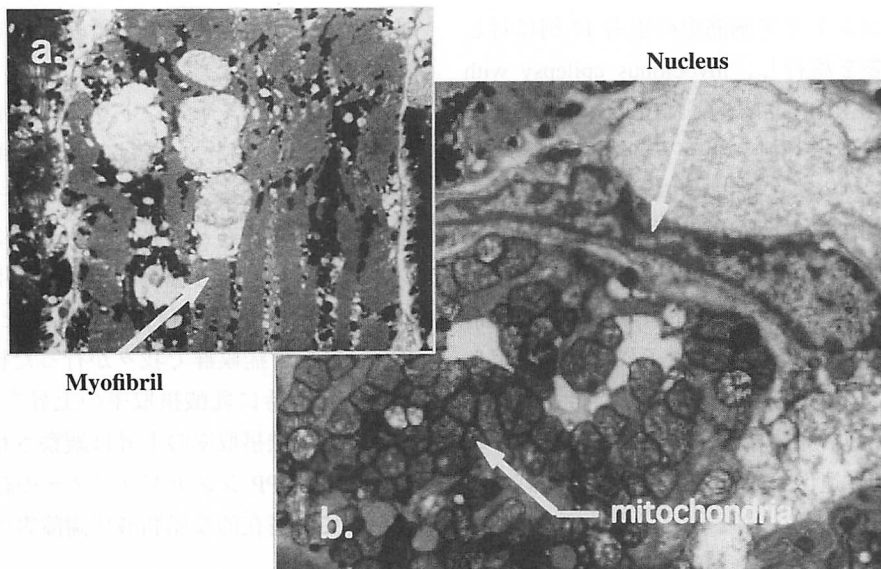


Fig. 7 Electron micrograph of the right ventricular endomyocardial biopsy specimen showing abnormally shaped mitochondria and fine amorphous deposits in myofibrils (left  $\times 5,000$ , right  $\times 10,000$ )

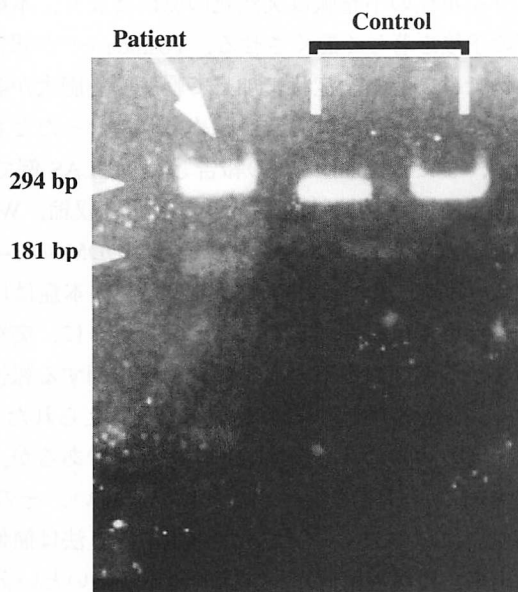


Fig. 8 Polyacrylamide gel electrophoresis findings of the mitochondrial DNA for the patient and controls after restriction enzyme Apa I digestion showing an excess band at 181 bp

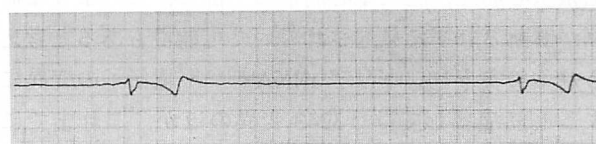


Fig. 9 Electrocardiogram at sinus arrest showing ventricular escape beat

### 考 察

本症例は非インスリン型糖尿病 (NIDDM) の経過中、神経症状を全く欠き、心不全を呈した。心筋生検でミトコンドリアの異常が認められ、遺伝子解析の結果、ミトコンドリア遺伝子異常が認められた。

糖尿病患者の心疾患の原因の大半は虚血性心疾患か高血圧性の心不全であると考えられている<sup>1)</sup>。しかし、近年 van den Ouweland ら<sup>4)</sup>、Yoshida ら<sup>6)</sup> の報告以来、NIDDM に合併した心筋異常にミトコンドリア遺伝子異常 (3243 変異) を伴う症例があることが知られ、同変異がミトコンドリア遺伝子異常に伴う心筋疾患として独立した病型を呈する可能性が初めて示唆された。これまでも、他のミトコンドリア遺伝子異常を伴うミトコンドリア脳筋症では、神経症状を主体としながらその経過中に心病変を伴うことが知られていた<sup>8)</sup>。例えば、ミトコンドリア遺伝子の欠失変異である Kearns-Sayre 症候群には、心電図上、様々な程度のブロックの合併が知られており<sup>8)</sup>、Leber's 病では副伝導路を有する WPW 症候群の合併が報告されている<sup>9)</sup>。また、

トコンドリア遺伝子 3243 変異に伴うミトコンドリア心筋症と診断した (Fig. 8)。

本症例はその後利尿薬のみで外来通院していたが、心不全増悪傾向がみられたため再入院した。その経過中、突然の洞停止 (Fig. 9) となり、洞不全症候群と診断され、永久ペースメーカー植え込み術を施行して経過観察中である。

Anan ら<sup>10)</sup>はミトコンドリア脳筋症の患者 17 例に対して循環器学的検査を施行し、myoclonus epilepsy with ragged-red fiber (MERRF), および MELAS の患者 5 例で心エコー図検査上壁運動の低下, 非対称性中隔肥大, 求心性肥大を認めたと報告している。

本例では遺伝子解析により 3243 変異が確認された。更に、心筋生検の電子顕微鏡像などからも、心不全の原因として同遺伝子異常によるミトコンドリアの異常が考えられた。ミトコンドリア遺伝子異常はメンデル遺伝とは異なり、母系遺伝を取ることが特徴とされている。本例でも母親、兄弟に糖尿病が認められ、これらがミトコンドリア遺伝子異常による可能性が高いと考えられた。

このミトコンドリア遺伝子 3243 変異に伴う心筋症の病態についてはまだ十分明らかとはなっていない。しかし、従来糖尿病性心筋症といわれていた病態や、拡張型心筋症、肥大型心筋症の一部に、このような症例が診断されずに見逃されていた可能性もあると考えられる。ミトコンドリア tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> 遺伝子の変異による心筋症としては、3243 変異のほか、これまでに 3260 番目の adenine から guanine への点変異による心筋症が報告されている<sup>11)</sup>。その他、MELAS の 70% は 3243 変異であるが、3271 番目の thymine から cytosine への変異、3256 番目の cytosine から thymine への変異、3291 番目の thymine から cytosine への変異が報告されており、これらの変異で心筋症を呈する可能性も考えられる。類似症例の検討にこのような変異も同時にスクリーニングすることが必要であろう。

本例では心筋生検組織所見で異常ミトコンドリアが観察された。従来、ミトコンドリア病の心筋組織病変については、ミトコンドリアの増殖を基本病態とし、光学顕微鏡像では微細顆粒状の沈着物を伴う空砲変性が認められ、電子顕微鏡像にて異常ミトコンドリアの集積が認められるとされている<sup>12)</sup>。本例においても、従来の報告に一致した所見が得られた。更に、電子顕微鏡にて内部構造が均一な沈着物が観察されたが、その正体は不明である。同時に観察された心筋線維に極端な配列の乱れなどは認められないため、この沈着物はサンプルの固定の際に生じた人口産物とは考えにくい。ミトコンドリア遺伝子異常に伴う副産物の蓄積と

推察されるが、今後症例を積み重ねて検討する必要があると考えられた。

こうした異常ミトコンドリアの蓄積が心不全を招来するメカニズムについては、エネルギーの産生の異常がまず考えられる。しかし、グルコースをエネルギー基質とする骨格筋とは異なり、心筋は脂肪酸を主体にグルコース、乳酸と種々の基質を利用しうるため予備能が大きく、機能が侵されにくいと考えられている。Kearns-Sayre 症候群で我々が行った検討では<sup>13)</sup>、ペーシング負荷時に乳酸摂取率の上昇を認めなかったが、本例でも乳酸摂取率の上昇は観察されなかった。しかし、<sup>125</sup>I-BMIPP シンチグラフィの結果からは、本症において、潜在的な脂肪酸代謝障害の存在が考えられた。

本症例は入院中突然の洞停止を生じ、永久ペースメーカー植え込み術を施行し、経過観察中である。このような重症の不整脈は突然死の原因となり、本症の患者の予後を著しく悪くさせる。Yoshida ら<sup>6)</sup>が報告した 2 例では、心不全症状に加えて軽度の心肥大が認められたが、心電図では異常が認められなかったとされている。また、Anan ら<sup>10)</sup>の報告した MELAS 例でも、心電図上、心室性期外収縮、上室性期外収縮、WPW 症候群が認められるのみであった。NIDDM の 1-3% に 3243 変異を認めるという報告があり、本症はけして稀な疾患ではない。しかし本症例のように、突然死につながる高度の洞不全症候群の発生に関する報告は乏しく、注意を喚起する必要があると考えられた。

本症例の診断には心筋組織生検が有用であるが、侵襲性も高く、日常的に行うことは出来ない。その点、末梢血白血球の DNA を用いた PCR-RFLP 法は簡便に施行出来、侵襲性も低く、診断的価値が高いといえる。またミトコンドリア異常症に対する治療には決定的な治療法がなく、わずかに coenzyme Q10 の投与が試みられているが、その効果は明らかでない。遺伝子治療を含めた治療法の開発が待たれている<sup>14)</sup>。今後は糖尿病症例の心病変合併例には積極的に遺伝子診断を行い、症例を集積することで、本疾患の臨床像を明らかにし、本症の適切な治療を検討することが重要であると考えられた。

## 要 約

42歳，女性。主訴は意識消失。糖尿病の診断にて強化インスリン療法を受けていたが，低血糖をきたし，意識消失をしているところを発見され，救急搬送された。その際，胸部X線上著明な胸水貯留，心陰影の拡大を認め，精査加療目的にて入院した。

心電図上I度房室ブロック，不完全右脚ブロックを認めた。心エコー図検査では，左室駆出率の低下(36.3%)，瀰漫性の壁運動の低下を認め，ブドウ糖，利尿薬，ジギタリス，ACE阻害薬の投与で心不全症状は速やかに軽快したが，経過中に突然の洞停止を発症し，洞不全症候群の合併も認められた。

<sup>123</sup>I-BMIPPシンチグラフィーでまだら状の集積低下を認め，心臓カテーテル検査では冠状動脈には有意な狭窄を認めず，右室側心室中隔より採取した心筋の電子顕微鏡像で異常ミトコンドリアの集積を認めた。末梢血白血球よりDNAを抽出し，PCR-RFLP法にてミトコンドリアtRNA<sup>LEU(UUR)</sup>遺伝子の3243番目の核酸のadenineからguanineへの点変異(3243変異)を検索し，Apa Iで消化される点変異が認められた。

以上，心不全を契機に診断に至ったミトコンドリア心筋症の1例を報告した。

*J Cardiol* 1997; 30 (6): 341-347

## 文 献

- 1) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; **34**: 29-34
- 2) 田中雅嗣: ミトコンドリア心筋症. *Mol Med* 1995; **32**: 704-710
- 3) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> gene associated with MELAS subgroup of mitochondrial encephalopathies. *Nature* 1990; **348**: 651
- 4) van den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuij LA, de Vijlder MD, Struyvenberg PA, van de Kamp JJ, Maassen JA: Mutation I mitochondrial tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; **1**: 368-371
- 5) 小澤真津子，後藤雄一: MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). *最新医学* 1995; **50**: 7, 46-50
- 6) Yoshida R, Ishida Y, Hozumi T, Ueno H, Kishimoto M, Kasuga M, Kazumi T: Congestive heart failure in mitochondrial diabetes mellitus. *Lancet* 1994; **344**: 1375
- 7) Odawara M, Sasaki K, Yamashita K: Prevalence and clinical characterization of Japanese diabetes mellitus with an A to G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 1290-1294
- 8) Perloff JK: Neurological disorders and heart disease: Other neuromyopathic diseases associated with heart disease. *in Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (ed by Braunwald E), 5th Ed. WB Saunders, Philadelphia 1997, pp 1875-1877
- 9) Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Huoponen K, Antila K, Hartiala J: Preexcitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy. *Lancet* 1994; **344**: 857-858
- 10) Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, Osame M, Tanaka H: Cardiac involvement in mitochondrial diseases: A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995; **91**: 955-961
- 11) Zeviani M, Mariotti C, Antozzi C, Fratta GM, Rustin P, Prellè A: OXPHOS defects and mitochondrial DNA mutations in cardiomyopathy. *Muscle Nerve* 1995; **3**: S170-S174
- 12) 由谷親夫: 心筋ミトコンドリア異常症. *in 臨床医のための心筋生検アトラス*. 医学書院, 1997, 東京, pp 54-55
- 13) 落合久夫, 宮崎直道, 森 裕行, 三谷勇雄, 芦野和博, 住田晋一, 姫野秀郎, 石井當男: ミトコンドリア脳筋症におけるペーシング負荷時の心筋代謝. *呼吸と循環* 1997; **45**: 275-279
- 14) 厚生省科学研究費補助金開発事業: ミトコンドリア病治療薬の開発研究. 垂井班・平成5年度研究報告書, 1994