

## ミトコンドリア遺伝子異常による 心筋症の1例：各種画像診断法に よる病態評価

## Evaluation of Cardiac Function by Various Cardiac Imaging Tech- niques in Mitochondrial Cardio- myopathy : A Case Report

四宮 寛彦  
福田 信夫\*1  
武市 直樹  
添木 武  
篠原 尚典  
由井 靖子  
田村 禎通  
深田 義夫\*2  
中村 宗夫\*3  
宮武 邦夫\*4  
由谷 親夫\*5

Hirohiko SHINOMIYA, MD  
Nobuo FUKUDA, MD, FJCC\*1  
Naoki TAKEICHI, MD  
Takeshi SOEKI, MD  
Hisanori SHINOHARA, MD  
Yasuko YUI, MD  
Yoshiyuki TAMURA, MD  
Yoshio FUKADA, MD\*2  
Muneo NAKAMURA, MD\*3  
Kunio MIYATAKE, MD, FJCC\*4  
Chikao YUTANI, MD, FJCC\*5

### Abstract

A 39-year-old man with cardiomyopathy due to point mutation of mitochondrial DNA<sup>(3243)</sup> was admitted to our hospital because of exertional dyspnea accompanied by hearing disturbance and diabetes mellitus. Echocardiography revealed asymmetric hypertrophy of the anterolateral and posterior walls and systolic dysfunction of the left ventricle (fractional shortening=18%). Pulsed Doppler mitral inflow velocity wave showed a pseudonormalized pattern. Iodine-123 betamethyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (<sup>123</sup>I-BMIPP) myocardial scintigraphy showed decreased accumulation in the anterolateral, posterior, and apical walls. Left ventriculography showed moderately decreased ejection fraction (43%), and left ventricular end-diastolic pressure was mildly elevated (18 mmHg). Angiography showed normal coronary arteries, but coronary flow reserve measured by administering intravenous adenosine triphosphate was impaired in the left anterior descending and left circumflex arteries compared to the right coronary artery. Intracellular accumulations of abnormal mitochondria were detected by histologic examination of the cardiac and skeletal muscles. Evaluation of cardiac function showed that the area of myocardial hypertrophy was nearly consistent with the region of decrease in <sup>123</sup>I-BMIPP accumulation and coronary flow reserve.

*J Cardiol 1998; 31 (2) : 109-114*

### Key Words

Cardiomyopathy (mitochondrial), Echocardiography, Myocardial scintigraphy, Coronary flow reserve

国立善通寺病院 循環器科, \*2心臓血管外科, \*3検査科病理, \*1臨床研究部: 〒765-0001 香川県善通寺市仙遊町2-1-1; 国立循環器病センター \*4心臓内科, \*5病理, 大阪

Divisions of Cardiology, \*2Cardiovascular Surgery and \*3Pathology, \*1Clinical Research Institute, Zentsuji National Hospital, Kagawa; \*4Divisions of Cardiology and \*5Pathology, National Cardiovascular Center, Osaka

Address for reprints: FUKUDA N, MD, FJCC, Clinical Research Institute, Zentsuji National Hospital, Senyu-cho 2-1-1, Zentsuji, Kagawa 765-0001

Manuscript received September 16, 1997; revised December 1, 1997; accepted December 2, 1997

## Selected abbreviations and acronyms

<sup>123</sup>I-BMIPP=iodine-123 betamethyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid  
 MELAS=mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes  
<sup>201</sup>Tl=thallium-201

## はじめに

ミトコンドリア脳筋症はミトコンドリアの機能的および形態的異常を主徴とし、筋や中枢神経系を中心とする多系統の障害を示す疾患群である<sup>1-3)</sup>。本症は心病変を伴うことが多く<sup>4,5)</sup>、病変として左室の肥大や収縮機能障害が指摘されているが、心エコー図をはじめとする各種画像診断上の特徴についてはいまだ報告が少ない<sup>6)</sup>。今回我々は、心エコー図を含む各種画像診断法にて心病変を評価したミトコンドリア心筋症 (mitochondrial myopathy)、脳症 (encephalopathy)、乳酸アシドーシス (lactic acidosis) と脳卒中様エピソード (strokelike episodes) (MELAS) の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

症 例 39 歳, 男性

主 訴: 労作時呼吸困難

家族歴: 兄が糖尿病

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 23 歳頃より糖尿病のため近医で加療を受け、当院では 35 歳時よりインスリン治療を行っていた。経過中に 3 回の意識消失発作があり、更に低身長と感音性難聴を認めたため、ミトコンドリア遺伝子を検索したところ、塩基番号 3243 に点変異を認め、MELAS が疑われた。1995 年 4 月頃より労作時呼吸困難が出現してきたため、1996 年 3 月、心精査目的で入院した。

現症: 身長 155 cm, 体重 48 kg, 血圧 124/76 mmHg, 心拍数 66/min, 整。心音に異常なく、呼吸音は正常で、外表奇形は認めず、肝・脾・腎は触知しなかった。両側の感音性難聴を認めたが、知能は正常で、神経学的にも異常を認めなかった。

検査成績: 血液生化学検査では空腹時血糖 94 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6.0% であり、LDH が 642 IU/l と高値を示した以外、異常所見を認めなかった。血漿心房性ナト

Table 1 Laboratory data

Blood chemistry		Urinalysis	
TP	6.5 g/dl	pH	6.0
Alb	4.2 g/dl	Glucose	(-)
T-Bil	0.7 mg/dl	Protein	(-)
GOT	25 IU/l	Hematological examination	
GPT	21 IU/l	WBC	4,960/mm <sup>3</sup>
LDH	642 IU/l	RBC	470×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
CPK	182 IU/l	Hb	15.2 g/dl
Na	144 mEq/l	Hct	39.7%
K	4.4 mEq/l	Platelet	10.8×10 <sup>4</sup>
Cl	108 mEq/l	Lactic acid	
Ca	8.9 mg/dl	Before exercise	
BUN	24.9 mg/dl	23.4 mg/dl	
Crea	0.8 mg/dl	After exercise	
T-chol	177 mg/dl	143.1 mg/dl	
TG	73 mg/dl	Plasma natriuretic peptides	
HDL	34 mg/dl	ANP	58.1 pg/ml
UA	7.3 mg/dl	BNP	60.6 pg/ml
FBS	94 mg/dl		
HbA <sub>1c</sub>	6.0%		

A (B) NP=atrial (brain) natriuretic peptide

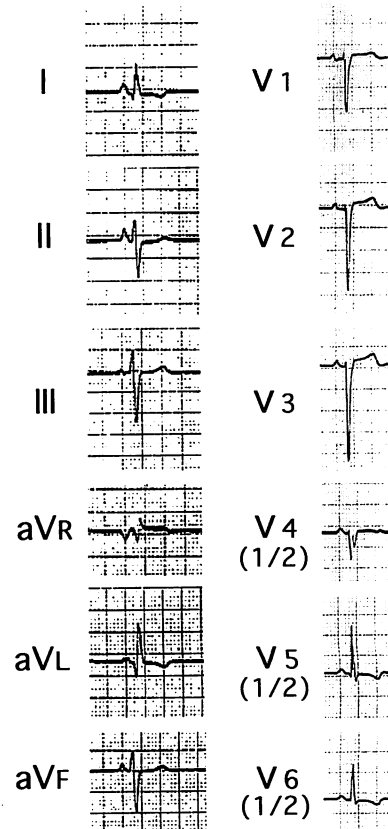
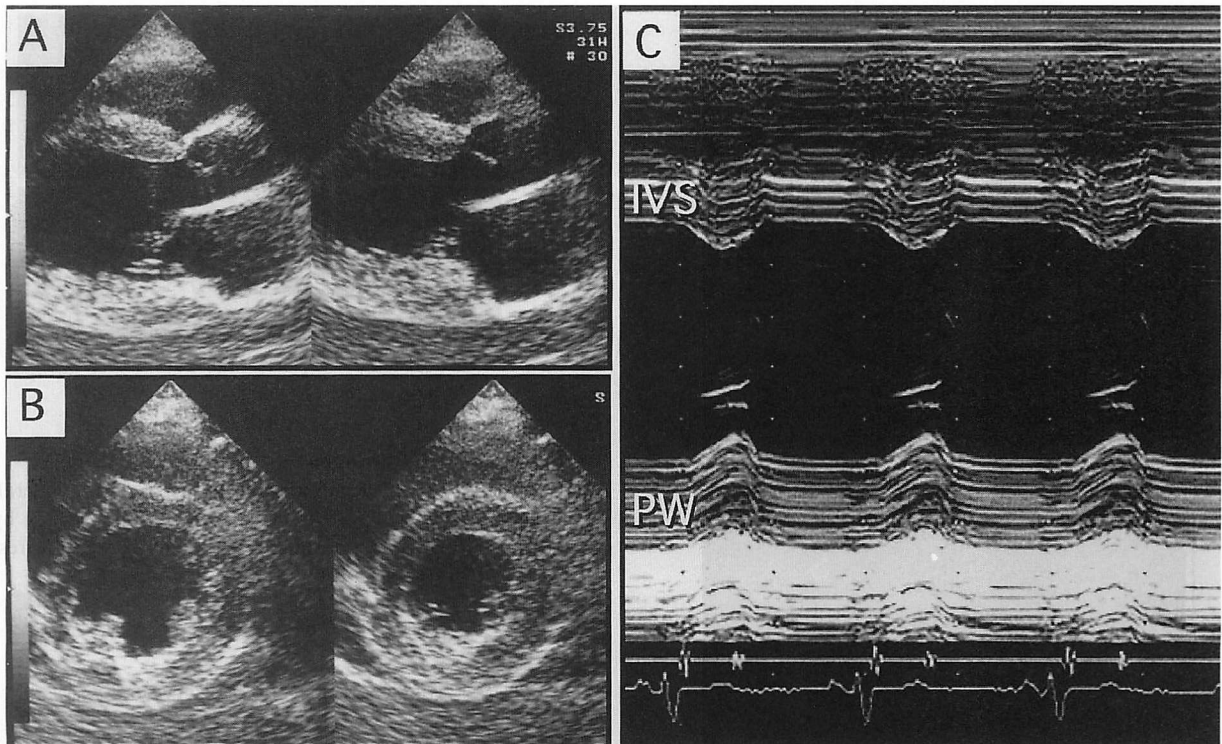


Fig. 1 Electrocardiogram on admission

Short PQ interval, poor R wave progression in V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>, and negative T waves in I, aVL, and V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> are shown.



**Fig. 2 Echocardiograms**

Asymmetric hypertrophy of the posterolateral left ventricular wall and decreased contraction of the left ventricular wall are shown. Left ventricular fractional shortening is decreased (18%), though left ventricular end-diastolic dimension remains normal (48 mm).

A : long-axis view, B : short-axis view, C : M-mode.

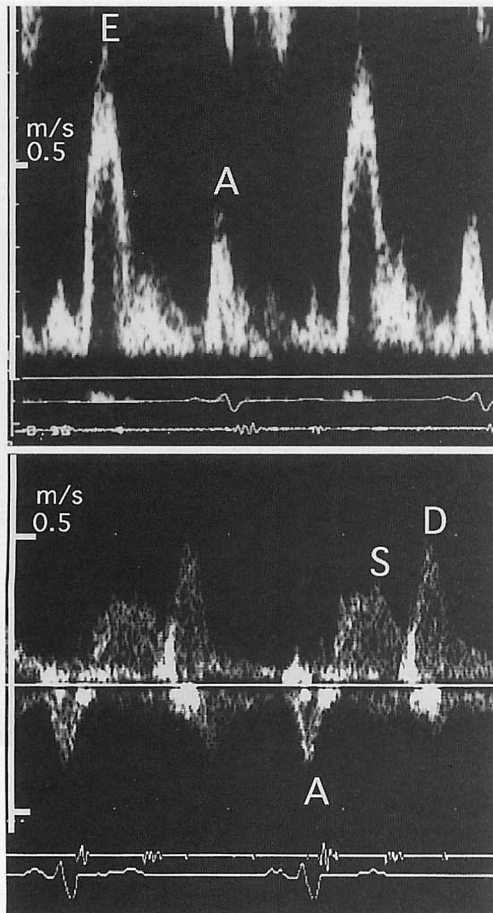
IVS=interventricular septum (9 mm) ; PW=left ventricular posterior wall (14 mm).

リウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) 濃度は 58.1 pg/ml, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) 濃度は 60.6 pg/ml と、いずれも軽度の上昇を示した。トレッドミル運動負荷試験では心電図上有意な変化を認めなかったが、血中乳酸値は負荷前 23.4 から負荷後 143.1 mg/dl へと著明な上昇を示した (Table 1)。胸部 X 線写真は心胸郭比 54% と軽度な心拡大を示したが、肺野には異常を認めなかった。心電図は洞調律で、左軸偏位、左室肥大、 $V_1$ - $V_4$  の poor R wave progression および  $V_5$ ,  $V_6$  の陰性 T 波を認めた (Fig. 1)。眼底検査では両側に軽度の点状出血を認め、単純性網膜症を示した。なお、末梢血をサンプルとして用いたミトコンドリア DNA 検査にて、塩基番号 3243 に 10% の点変異が認められた。

ドップラー心エコー図所見：使用した超音波診断装置は東芝製(東京)SSH-140A およびアロカ製(東京)

SSD-2200 で、いずれも 2.5 MHz の探触子を用いて記録した。左室壁厚は心室中隔厚 9 mm, 左室後壁厚 14 mm で非対称性の左室後壁肥厚がみられ、また左室拡張末期径は 48 mm と正常であったが、左室内径短縮率は 18% と低下していた (Fig. 2)。左室流入血流速波形は拡張早期波 (E) の増高 (78 cm/sec) と減速時間短縮 (120 msec) および心房収縮期波 (A) の減高 (25 cm/sec) により偽正常化パターンを示し、また肺静脈血流速波形は心房収縮期逆行性波 (A, 29 cm/sec) および拡張期順行性波 (D, 52 cm/sec) の増高と収縮期順行性波 (S, 35 cm/sec) の減高を示した (Fig. 3)。

心筋シンチグラフィ所見：運動負荷 thallium-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) 心筋シンチグラフィでは前壁、心尖部、後壁に可逆性の集積低下がみられた。Iodine-123 beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP) 心筋シンチグラフィでは  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィよりも広範かつ明瞭に集積低下が観察された



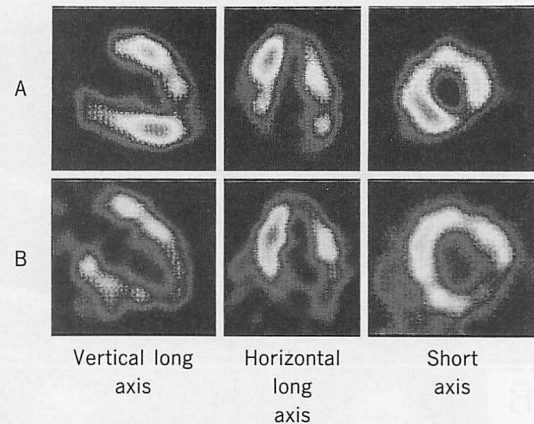
**Fig. 3 Pulsed Doppler mitral inflow velocity recording and pulsed Doppler pulmonary venous flow velocity recording**

Upper panel shows a pseudonormalized pattern and lower panel shows increases in the atrial systolic backward wave and the early diastolic forward wave and a decrease in the systolic forward wave.

A=atrial systolic wave; D=early diastolic wave; E=early diastolic forward wave; S=systolic forward wave.

(Fig. 4).

心臓カテーテル検査: 選択的冠動脈造影では左右冠動脈は正常形態を示し, 有意狭窄を認めなかった. 左室造影では左室壁運動は瀰漫性に低下し, 左室拡張末期容積は 110 ml, 駆出率は 43%であった. 心内圧では左室圧は 104/18 mmHg であり, 左室拡張末期圧の軽度上昇を認めた. ドップラーガイドワイヤーを各冠動脈に留置して, 安静時および adenosine triphosphate (ATP: 0.16  $\mu$ g/kg/min) 静脈内投与後の冠血流速度波形を記録し, 安静時と負荷時の平均冠血流速度の比か



**Fig. 4 SPECT images**

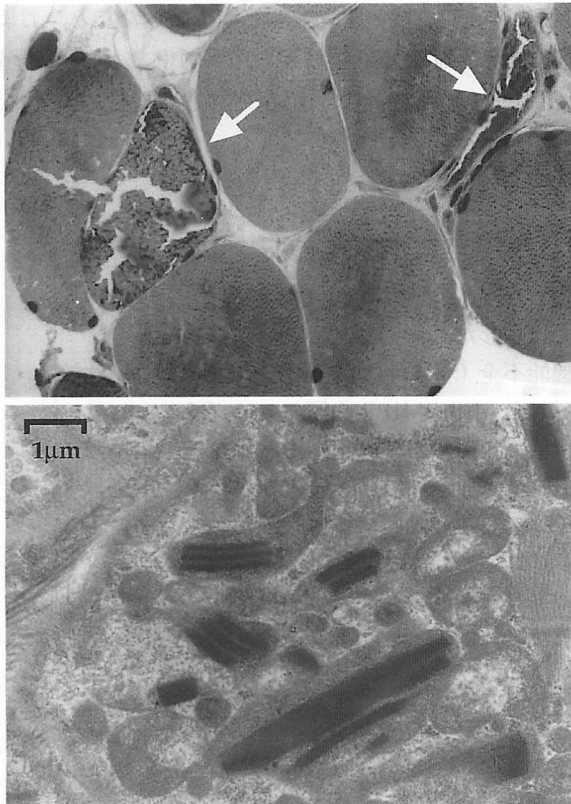
Decreased accumulation in the posterior, lateral, and apical wall is more clearly demonstrated by  $^{123}\text{I}$ -BMIPP scintigraphy (B) than by ATP stress  $^{201}\text{Tl}$  scintigraphy (A).

ら冠血流予備能 (coronary flow reserve) を算出した. 冠血流予備能は右冠動脈 2.1, 回旋枝 1.6, 前下行枝 1.5 であり, 右冠動脈に比し回旋枝と前下行枝で低下していた.

心筋および骨格筋の病理所見: 右室心筋の hematoxylin-eosin 染色では心筋の断裂や大小不同, 錯綜配列, ミトコンドリアの増加が認められた. 上腕二頭筋の hematoxylin-eosin 染色では赤紫色に濃染するミトコンドリアの集積 (ragged-red fiber) がみられ, Gomori の trichrome 染色で更に明瞭に観察された (Fig. 5-上). 電子顕微鏡では, 骨格筋において細胞質に瀰漫性にミトコンドリアの増加を認め, クリステを有した変性ミトコンドリアや大型のミトコンドリアが観察された (Fig. 5-下). 心筋および骨格筋の生検材料からのミトコンドリア DNA 解析は行えなかった.

## 考 察

近年, ミトコンドリア DNA 解析の急速な進歩により, ミトコンドリア遺伝子異常に基づく疾患群の解明が飛躍的に発展した. MELAS は 1984 年, Pavlakis ら<sup>1)</sup> によって報告され, 更に 1990 年, Goto ら<sup>2)</sup> により, ミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> をコードする 3243 番目の塩基の点変異 (A  $\rightarrow$  G) が明らかにされた. MELAS 患者の 3243 変異を有する頻度は約 80% とされている<sup>3)</sup>. 3243 変異は日本人糖尿病の 1-3% にみられる<sup>4)</sup> が, そのうち心筋症がどの程度の頻度で認められ



**Fig. 5 Histological findings**

*Upper*: The biceps muscle specimen shows typical findings of ragged-red fibers (arrows) [Gomori's trichrome staining ( $\times 400$ )].  
*Lower*: Electron micrograph shows increased numbers and size of mitochondria with cristae.

るかは現在のところ明らかでない。

本例にみられた心臓画像診断上の異常所見は、前側壁から後壁に強い左室壁肥厚と左室収縮能低下、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラフィにおける集積低下、冠血流予備能の低下の3点に要約され、しかも心筋肥厚部位、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積低下領域および冠血流予備能低下領域の3者が近似していたことは、本症の心筋の病態を考えるうえで興味深い所見と思われる。

本症の心エコー図所見に関する報告は少なく、Itoら<sup>9)</sup>は MELAS の文献例 21 例中 8 例 (38%) に心エコー図や剖検で左室肥大所見があったと報告し、安ら<sup>6)</sup>は MELAS の 1 家系 3 名において、全周性に肥大した心筋の内部エコー像は心アミロイドーシスに比してきめ細かく、細砂粒状に輝度が亢進する所見を示したと報告している。本例では安らが指摘した内部エコー像の特徴は明らかでなかったが、左室心筋は前側壁から後

壁にかけて非対称性の肥大を示した。いわゆる心筋沈着疾患による二次性心筋症では心アミロイドーシスに代表されるように、左室心筋は全周性(対称性)に肥大するのが一般的である<sup>10)</sup>。しかし蓄積が不均一に起きれば、本例のように非対称性の心筋肥大を生じうるものと考えられた。

最近、ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病例では早期より心筋脂肪酸代謝が障害され、その評価に $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラフィが有用であると報告されている<sup>11)</sup>。本例でも $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラフィにて有意所見を認め、しかもその集積低下領域は心筋肥大部位とほぼ一致し、また $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィに比し広範かつ明瞭であった。したがって、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラフィはミトコンドリア遺伝子異常に伴う心筋病変の評価に有用な情報を提供するものと考えられた。

Sato ら<sup>4)</sup>は冠動脈造影所見には異常を認めないにもかかわらず、dipyridamole 負荷心筋シンチグラフィで虚血様所見を認めた MELAS 患者 4 例を報告し、それらの例の心筋生検標本にて細動脈の血管内皮に異常ミトコンドリアの増生を証明したことから、“ミトコンドリア血管症”ともいうべき病態によって虚血様所見が作られた可能性が大きいと述べている。本例では、ドップラーガイドワイヤーを各冠動脈に留置して直接冠血流動態を評価した結果、冠動脈造影上有意狭窄はなかったが、冠血流予備能は左冠動脈において明らかな低下を示した。冠血流予備能は冠拡張剤である dipyridamole や papaverine あるいは adenosine を負荷することにより、負荷前の血流速度に対する負荷時の血流速度の比として求められ、冠動脈に有意狭窄がなければ 3.0 以上を示すとされている<sup>12)</sup>。冠血流予備能の低下は冠動脈狭窄例で典型的にみられるが、冠動脈に狭窄がなくても、諸種原因による左室肥大や syndrome X などでも認められ、その原因として冠微小循環障害の関与が指摘されている<sup>13)</sup>。

我々<sup>14)</sup>は代表的な心筋沈着疾患である心アミロイドーシスにおいて冠血流予備能が低下することを報告し、心筋内血管および血管周囲へのアミロイド沈着による冠微小循環障害がその原因ではないかと推察した。本症においては、前述の Sato ら<sup>4)</sup>の指摘のように、心筋内血管の血管内皮に異常ミトコンドリアが沈着するために微小循環が障害され、冠血流予備能の低下が

招来されたのではないかと考えられた。冠血流予備能低下が糖尿病性の微小血管障害や心筋肥大により二次的に生じた可能性を否定することは出来ない。しかし、本症の糖尿病が軽度の単純性網膜症を有したものの、

腎症や神経症を伴わず比較的軽症であったこと、および冠血流予備能低下領域が $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積低下領域と近似していたことは、前述の推論を裏付ける所見と考えられる。

## 要 約

ミトコンドリア遺伝子異常による心筋症の1例を報告した。症例は糖尿病と難聴を有する39歳の男性で、労作時呼吸困難を主訴として、心精査目的にて入院した。

心エコー図にて後側壁に強い左室壁肥厚と左室収縮機能不全(%FS=18%)を認め、ドプラー法による僧帽弁口流入血流速度波形は偽正常化パターンを示した。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心筋シンチグラフィーでは左室前側壁から後壁にかけ、また心尖部において集積低下を認めた。左室造影では左室駆出率の中等度低下(43%)を認め、また心内圧は左室拡張末期圧の軽度上昇(18 mmHg)を示した。冠動脈造影では異常を認めなかったが、ドプラーガイドワイヤーを各冠動脈に留置して求めた冠血流予備能(最大充血時平均冠血流速度/安静時平均冠血流速度)は、左冠動脈領域で低下を示した。

本例では、心筋肥厚部位、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP 集積低下領域および冠血流予備能低下領域の3者が近似しており、病態を評価するうえで興味深い所見と考えられた。

*J Cardiol* 1998; 31 (2) : 109-114

## 文 献

- 1) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vico DC, Rowland LP: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; **16**: 481-488
- 2) 埜中征哉: ミトコンドリア脳筋症. 現代医療 1989; **21**: 1704-1710
- 3) 小澤真津子, 後藤雄一: MELAS. 最新医学 1995; **50**: 1292-1296
- 4) Sato S, Tanaka M, Sugiyama S, Nemoto T, Harada K, Miura Y, Kobayashi Y, Goto A, Takada G, Ozawa T: Cardiomyopathy and angiopathy in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Am Heart J* 1994; **128**: 733-741
- 5) 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
- 6) Yasu T, Fujii M, Owa M, Kuroda Y, Yubune N, Kotsuka H, Suda W, Nakada I, Katsuki T, Omura N, Otsuka M, Yamada S, Saito M: Echocardiographic features of cardiomyopathy with mutation of mitochondrial DNA<sup>(3243)</sup>. *Jpn J Med Ultrasonics* 1994; **21**: 763-768 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; **348**: 651-653
- 8) 門脇 孝: 糖尿病の分子機構. 病理と臨床 1996; **14** (臨増号): 26-29
- 9) Ito T, Hattori K, Tanaka M, Sugiyama S, Ozama T: Mitochondrial cytopathy. *Jpn Circ J* 1990; **54**: 1214-1220
- 10) Roberts WC, Waller BF: Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: Analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; **52**: 137-146
- 11) 縦山幸彦, 鈴木吉彦, 中川 晋, 宇井 進, 木村 満, 大鈴文孝: ミトコンドリア遺伝子異常を伴う糖尿病例における心筋脂肪酸代謝の検討. *Jpn Circ J* 1996; **60** (Suppl I): 102(abstr)
- 12) White CW: Clinical applications of Doppler coronary flow reserve measurements. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 10D-16D
- 13) 上野高史, 古賀義則: 特集 最近注目されてきた病態と疾患: 微小血管障害性心筋虚血. 内科 1992; **69**: 1041-1042
- 14) Soeki T, Fukuda N, Shinomiya H, Takeichi N, Shinohara H, Yui Y, Tamura Y: A case of cardiac amyloidosis demonstrating a severe impairment of coronary flow reserve and left atrial function. *Jpn J Med Ultrasonics* 1996; **23**: 809-814 (in Jpn with Eng abstr)