

び慢性左室肥大から拡張相へと進展したミトコンドリア DNA A3243G 点変異を伴う心筋症の1例

Cardiomyopathy Showing Progression From Diffuse Left Ventricular Hypertrophy to Dilated Phase Associated With Mitochondrial DNA Point Mutation A3243G: A Case Report

大本 直樹^{*1}
藤原 慶正
鬼 平 聡
小林 政雄^{*2}
斉 藤 崇
三 浦 傳

Naoki OHMOTO, MD^{*1}
Yoshimasa FUJIWARA, MD
Satoshi KIBIRA, MD
Masao KOBAYASHI, MD^{*2}
Takashi SAITO, MD, FJCC
Mamoru MIURA, MD, FJCC

Abstract

A 44-year-old man was admitted to our hospital because of congestive heart failure. He had various symptoms caused by insulin-dependent diabetes mellitus, sensorineural deafness, Wolff-Parkinson-White syndrome and cardiomyopathy associated with mitochondrial DNA point mutation A3243G. Echocardiography had showed symmetrical hypertrophy of the left ventricular wall and normal cardiac function (ejection fraction 55%) at age 32 years. However, echocardiography showed cardiac transformation, consisting of posterior wall thinning and significantly reduced cardiac function (ejection fraction 11%) at age 44 years. Electrocardiography showed lowered R-wave in the chest leads and QRS widening. Both lactic acid and pyruvate serum levels were increased. Mitochondrial respiratory enzyme analysis in gastrocnemius muscle tissue indicated a partial deficiency of rotenone-sensitive NADH cytochrome C reductase. He was discharged from our hospital, and medically treated with coenzyme Q₁₀ (30 mg/day). He had no progression of cardiomyopathy or congestive heart failure. However, he suddenly died of lactic acidosis at age 47 years.

J Cardiol 2003 Jan; 41(1): 21 - 27

Key Words

- Cardiomyopathies, other (mitochondrial)
- Diabetes mellitus (insulin-dependent)
- Drug administration (coenzyme Q₁₀)
- Gene expression
- Enzymes (rotenone-sensitive NADH cytochrome C reductase)

はじめに

ミトコンドリア DNA (mitochondrial deoxyribonucleic acid: mtDNA), A3243G 点変異は mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode (MELAS) 症例で多く認められ, MELAS mutation と

称されるが, 近年では糖尿病, 難聴, 心筋症などの合併例が報告され, それらの発症にミトコンドリアにおけるエネルギー産生障害の関与が推定されている. 今回我々はインスリン依存型糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM), 感音性難聴, 乳酸アシドーシス, Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群を合併し,

秋田大学医学部 内科学第二: 〒010-8543 秋田県秋田市本道1-1-1; ^{*}(現)比内町立扇田病院 内科: 〒018-5701 秋田県北秋田郡比内町扇田字本道端7-1; ^{*2}秋田大学 保健管理センター, 秋田

The Second Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine, Akita; ^{*}(present) Department of Internal Medicine, Hinai Municipal Ougita Hospital, Akita; ^{*2}Health Administration Center, Akita University, Akita

Address for correspondence: OHMOTO N, MD, Department of Internal Medicine, Hinai Municipal Ougita Hospital, Hondoubata 7-1, Hinai, Kitaakita-gun, Akita 018-5701

Manuscript received April 30, 2002; revised October 8, 2002; accepted October 25, 2002



Fig. 1 Chest roentgenograms on admission (left) showing bilateral pleural effusion and marked cardiomegaly, and in the recovery stage (right) showing disappearance of cardiomegaly and pleural effusion

び慢性左室肥大から拡張相へと進展したミトコンドリア心筋症例を経験した。

症 例

症 例 44歳，男性，無職

主 訴：呼吸困難，起坐呼吸，浮腫。

家族歴：母はインスリン非依存型糖尿病 (non-insulin dependent diabetes mellitus: NIDDM) があり，69歳時に胃癌で死亡した。母の姉には脳卒中の既往がある。姉とその子供は健康である。本人は未婚で子供はない。

既往歴：1973年(20歳時)に初めて糖尿病を指摘され，以後IDDMの診断で近医に通院し，インスリン自己注射療法を施行していたが，ヘモグロビンA_{1c}で8%を上回っている時期が長く，コントロール状態は良好でなかった。白内障による視力障害のため1984年に左眼，1986年に右眼の手術を施行した。以前から難聴が指摘されていたが，1992年に補聴器の使用を開始した。

現病歴：1997年2月に全身倦怠感，体重増加，下腿の浮腫が出現し，近医を受診した。うっ血性心不全と診断され，入院して利尿薬などの薬物療法で改善した。同年4月頃から食欲不振が出現し，インスリン過量による低血糖発作が頻発していたが，入院加療を拒否し自宅療養を続けていた。同年5月23日，全身の浮腫，呼吸困難のため近医を再受診し，うっ血性心不全の急

性増悪と診断され，当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長162.0cm，体重52.0kg(平常時より8kg増)，体温36.0℃，血圧110/78mmHg，脈拍84/min，意識明瞭なるも苦悶状の顔貌。頸静脈怒張あり。心音異常なし。肺野に副雑音を聴取せず，肝脾は触知しなかった。両下腿から足背に中等度の浮腫を認めた。

血液検査成績：末梢血は白血球数8,200/ μ l，赤血球数480 × 10⁴/ μ lと正常。血液生化学検査では -GTP 52 U/l，LDH 577 U/l，C反応性蛋白1.8mg/dlと軽度上昇を認めた。食欲不振から低血糖発作が頻発していたが，ヘモグロビンA_{1c}は7.6%と高値を示し，血糖値が不安定であったことが推定された。血中心房性Na利尿ペプチド濃度は797pg/dl(<40)と著明な高値を示した。安静時血中乳酸値は18.1mg/dl(4.0 - 16.0mg/dl)，同じくビルビン酸値は1.30mg/dl(0.30 - 0.90mg/dl)といずれも高値を示した。抗インスリン抗体陽性，尿中C反応性蛋白は7.1 μ g/dlと低値で，クレアチニンクリアランスも26.2l/dayと低値であった。

入院時胸部単純X線写真所見(Fig. 1-左)：著明な心陰影の拡大(心胸郭比74%)と多量の両側性胸水貯留を認めた。

心電図所見：1994年5月18日の心電図(Fig. 2-左)では心拍数77/min，左軸偏位，PQ間隔は0.08秒と短縮，波を認めA型WPW症候群の所見を認めている。それに対して入院時の心電図(Fig. 2-右)は心拍数

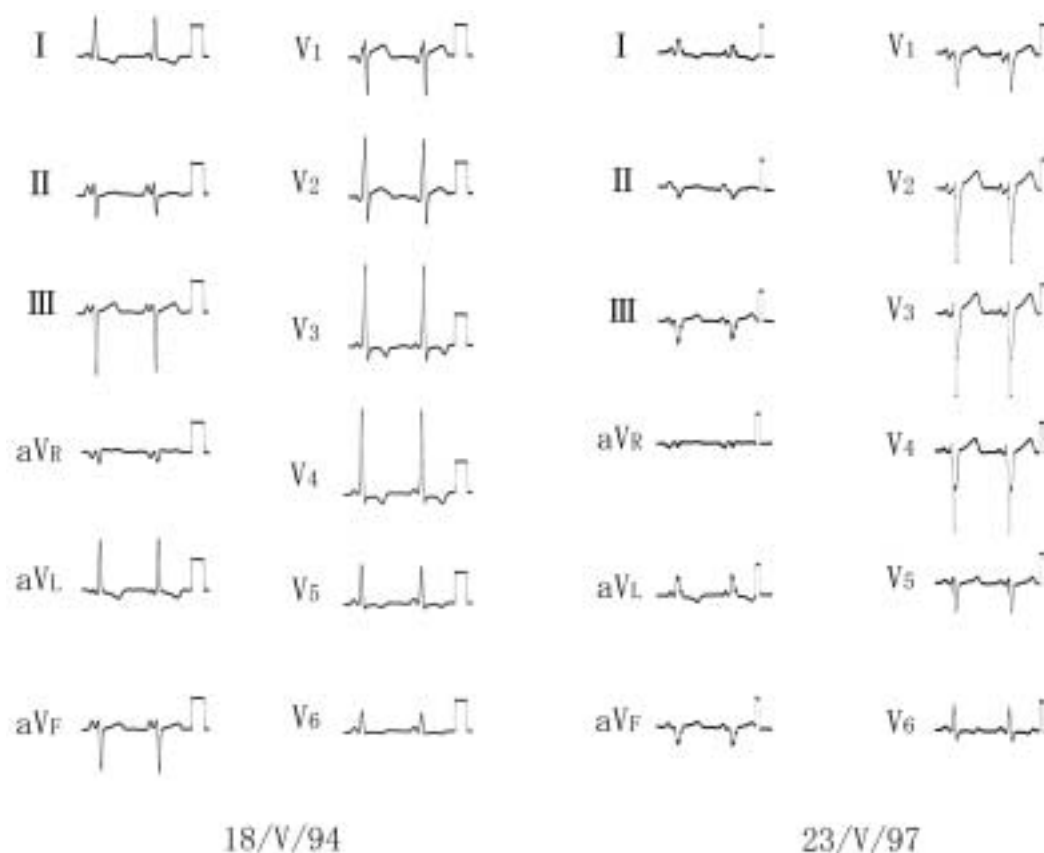


Fig. 2 Electrocardiograms taken 3 years before admission(*left*)showing delta wave and PQ interval (0.08 sec)shortening due to Wolff-Parkinson-White syndrome, and on admission(*right*)showing lowered R-wave in the chest leads and QRS widening(0.12 sec)

83/min，胸部誘導でR波は著しく減高してQRS間隔は0.12秒と延長し，心室内伝導障害を認めた．波は不明瞭となり，PQ間隔は0.10秒と1994年時より若干延長したが，依然として短縮が認められている．

心エコー図所見：1986年4月21日に記録された心エコー図(Fig. 3 - A)では左室前壁15mm，後壁15mmと均一な肥大を示し，左室拡張末期径46mm，駆出率55%と正常下限であった．しかし1997年5月25日に記録された心エコー図(Fig. 3 - B)では前壁20mmに対して後壁は8mmと菲薄化した特異な形態を示した．壁厚が減少した心室中隔から後壁にかけては無収縮であり，その他の部位でも広範に壁運動の障害がみられ，駆出率11%と著しい低下を示した．左室拡張末期径も56mmと拡大し，心臓周囲には約400mlと推定される心膜液が貯留していた．

入院後経過：心不全に対しては酸素吸入，利尿薬，硝酸薬などの薬物治療で病状は徐々に改善し，胸部単

純X線写真(Fig. 1 - 右)に示すように心胸郭比が低下し胸水も消失した．血中心房性Na利尿ペプチド濃度も797から66pg/mlへと著しく低下した．IDDM，感音性難聴，WPW症候群などの多彩な臨床像からミトコンドリア異常症を疑い，末梢血と腓腹筋生検組織を用いてmtDNA解析を行った．結果はいずれの検体においてもmtDNAのpolymerase chain reaction(PCR)産物(294bp)は，制限酵素Apa1を用いた消化により181bpと113bpの2本の断片へと消化されmtDNAのA3243G点変異が存在することが確認された(Fig. 4)．同時に腓腹筋生検組織を用いてミトコンドリア酵素活性(Table 1)を測定したところ，rotenone-sensitive reduced nicotinamide adenine dinucleotide(NADH)cytochrome C reductaseの活性低下が認められた．

本例は当科を退院後，利尿薬などで心不全の管理を行いながら，一部の症例で有効との報告^{1,2)}もある補酵素Q₁₀(30mg/day)の内服も併用した．インスリン療

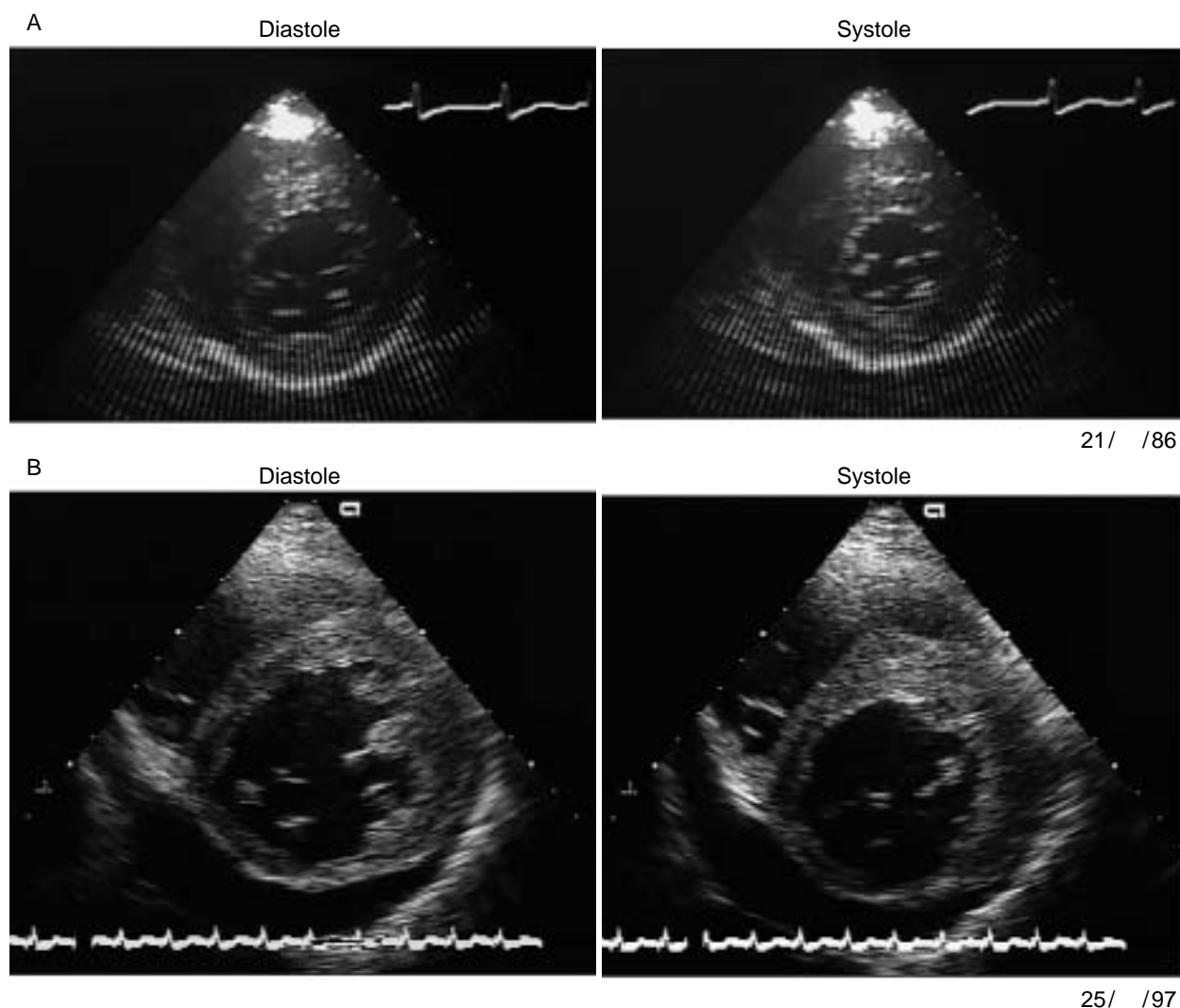


Fig. 3 Echocardiograms taken 11 years before admission (A) showing symmetrical hypertrophy of the left ventricular wall and normal cardiac function, and on admission (B) showing thinning and akinesis of the posterior wall and significantly reduced cardiac function

A: Anterior wall thickness 15 mm, posterior wall thickness 15 mm, end-diastolic diameter of left ventricular cavity 46 mm, ejection fraction 55%.

B: Anterior wall thickness 20 mm, posterior wall thickness 8 mm, end-diastolic diameter of left ventricular cavity 56 mm, ejection fraction 11%.

法も継続的に行ったが、高血糖と低血糖を反復して血糖値管理は困難を極めた。1999年からは乳酸アシドーシス性(非ケトン性)昏睡での入退院を繰り返していたが、心形態には大きな変化は認められず、心不全も代償されていた。2000年7月(47歳時)、乳酸アシドーシス性昏睡で入院した翌朝に、急性循環不全により急死した。

考 案

ミトコンドリア異常症は主要な症候が神経筋症候であるためミトコンドリア脳筋症とも呼称され、1967年にShyら³⁾によって初めてミトコンドリア異常の存在が報告された疾患は、現在ではKearns-Sayre症候群として認識されている。以後、MELAS⁴⁾、MERRF⁵⁾といった症候群型の疾患群がつぎつぎに報告されたが、それらの表現型(phenotype)には多くの変異や移行が

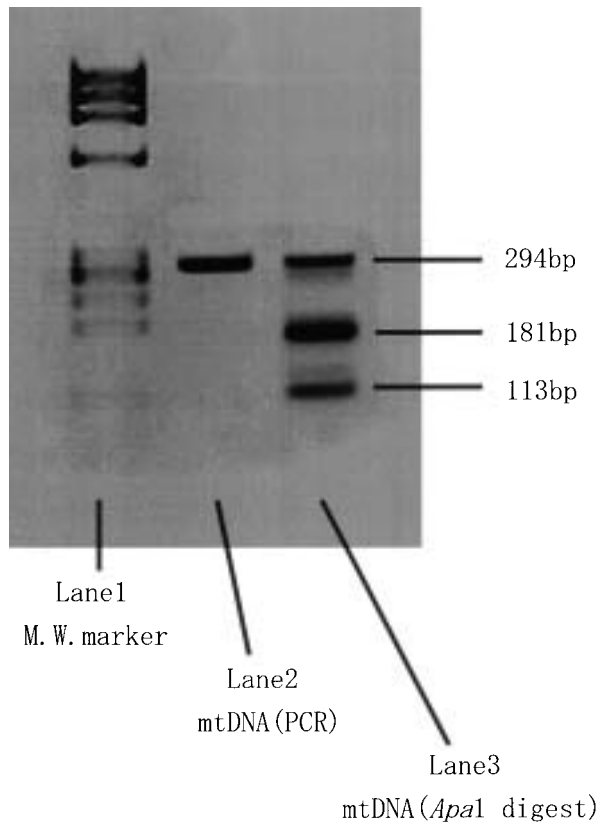


Fig. 4 Analysis pattern of the *Apa*I-digested mtDNA fragments from gastrocnemius muscle biopsy tissue

Lane 1: molecular weight marker, Lane 2: mtDNA (polymerase chain reaction products), Lane 3: mtDNA (*Apa*I-digested)

Two abnormal bands are seen in Lane 3, indicating the presence of A3243G point mutation.

bp = base pair; M. W. = molecular weight; mtDNA = mitochondrial deoxyribonucleic acid; PCR = polymerase chain reaction.

みられ、一つの疾患単位としては理解しにくい側面があった。本例の場合も MELAS 症例の多くに認められる A3243G 点変異を有し、高乳酸血症や高ビルビン酸血症、乳酸アシドーシス、感音性難聴など部分的には MELAS に特徴的な臨床症状を呈していたが、若年発症の脳梗塞様発作やコンピューター断層撮影スキャン上の低吸収域は認められず、古典的な MELAS には分類できなかった。

このような表現型の変異はミトコンドリア遺伝子が核内遺伝子と異なる特徴を有することに起因している。ミトコンドリア異常症の細胞内 mtDNA は heteroplasmic で心筋や中枢神経系などの分裂終了細胞に蓄

Table 1 Mitochondrial respiratory enzyme analysis in skeletal muscle

| Respiratory enzyme | Result | Reference range ($\mu\text{mol/min/g tissue}$) |
|---|--------|---|
| Cytochrome C oxidase | 2.93 | > 1.41 |
| Succinate-cytochrome C reductase | 0.89 | > 0.35 |
| Rotenone-sensitive NADH cytochrome C reductase | 0.44 | > 0.52 |
| NADH dehydrogenase | 20.51 | > 14.22 |

NADH = reduced nicotinamide adenine dinucleotide.

積されやすいという組織偏在性を示し⁶⁾、細胞内に存在する変異した mtDNA の割合がある閾値以上になると機能障害が生じるとされている⁷⁾。つまり特定の遺伝子型 (genotype) が特定の表現型と結びつくのではなく、mtDNA 変異に伴う各組織でのエネルギー産生の低下の程度によって多彩な表現型が形作られると考えられる。

ミトコンドリア心筋症例の遺伝子型についても、A3243G をはじめとして C3093G⁸⁾、A4269G⁹⁾、A8348G¹⁰⁾、G12192A¹¹⁾、T12297C¹²⁾などの点変異が気づきづに報告されている。その心形態は肥大型あるいは拡張型心筋症のどちらにも類似した形態をとりうるが¹⁾、肥大型から拡張相への移行を示した例の報告もある^{10,13)}。Momiyama ら¹³⁾は A3243G 点変異を有し、49 - 54 歳の 5 年間で左室肥大を生じ、その後、急速に左室の拡大と収縮低下をきたした糖尿病症例を報告している。この症例では左室壁厚の菲薄化は認めていないが、Terasaki ら¹⁰⁾は A8348G 点変異を有し左室肥大から 26 年の経過で徐々に左室の拡大、壁厚の菲薄化、収縮力の低下へと進展した 46 歳の症例を観察している。

本例ではび慢性の左室肥大が 11 年の経過で心室中隔から後壁の局所的に菲薄化した心形態へと変化したが、これは左室全体の菲薄化へ移行する過程と考えることができる。本例は腎障害増悪の懸念により心臓カテーテル検査や心筋生検が施行できなかったため、心形態変化の原因が心筋梗塞などの血管障害に起因するものでなく、固有心筋の脱落によるものであると断定することは不可能である。しかし、過去に胸痛などの既往がまったくなく、心エコー図上の壁厚菲薄化や左室収縮異常が冠動脈の多枝支配領域にわたって広範囲

に生じていることから、血管障害の可能性は低いと考察した。これまでにA3243G点変異を有する家系でWPW症候群などの伝導障害の合併が報告されているが¹⁴⁾、本例では病初期よりA型WPW症候群が認められ、心筋障害の進行に伴って心室内伝導障害が顕在化した。

ミトコンドリア異常に基づく糖尿病に関してはIDDM, slowly progressive IDDM, NIDDMのいずれの病型もとらうるが、slowly progressive IDDMの臨床型をとるものが多いとの報告がある¹⁵⁾。本例はIDDMとして加療されてきたが、発病当初は内服で管理された時期があり、インスリン抗体も持続陽性であったことなどからslowly progressive IDDMとも考えられる。また腎不全、白内障についてはミトコンドリア異常に伴う一元的なものなのか、糖尿病に続発した合併症なのか結論づけられなかった。

ミトコンドリア酵素活性についてはmtDNA変異陽性拡張型心筋症群と変異陰性拡張型心筋症群の比較において、陽性群で心筋のcytochrome C oxidase活性が著しく低下し、NADH dehydrogenaseもわずかに低下したという報告がある¹⁶⁾。本例の場合は骨格筋のサンプルではあるが、cytochrome C oxidaseとNADH dehy-

drogenaseの酵素活性は低下せず、rotenone-sensitive NADH cytochrome C reductaseのみ軽度の低下を示した。

ミトコンドリア異常症の治療法としては補酵素Q₁₀、ジクロール酢酸、クレアチンなど直接あるいは間接的にミトコンドリア機能を増強するものやビタミンEなどのフリーラジカルスカベンジャーが試みられているが、現在までに十分に確立されたものはない。本例における補酵素Q₁₀(30mg/day)通常量の有効性についての評価は難しいが、退院後から死亡にいたる3年間で心形態は大きな変化を示さず、心不全も薬物療法で代償されていたことから、心筋症に関してはある程度の有効性があった可能性がある。ただし用量の設定も含めた有効性の確立には、今後のさらなる検討が必要である。

結 語

左室肥大から拡張相への移行を明らかにしえたミトコンドリア心筋症例の報告は極めて少なく、ここに報告した。本例はmtDNA A3243G点変異を有し、IDDM、感音性難聴、WPW症候群を合併、乳酸アシドーシスを反復した後に47歳で急死した。

要 約

症例はうっ血性心不全で入院した44歳、男性である。ミトコンドリアDNA、A3243G点変異を有し、インスリン依存型糖尿病、感音性難聴、Wolff-Parkinson-White症候群、心筋症などの多彩な臨床症候を伴っていた。32歳時に記録された心エコー図では対称性左室肥大と正常下限の心機能(駆出率55%)を示していたが、44歳入院時には後壁側が菲薄化した心形態を示し、心機能も著しく低下(駆出率11%)した。心電図上は胸部誘導のR波が著しく減高して、心室内伝導障害が認められた。血清乳酸値、ピルビン酸値はいずれも高値を示し、骨格筋組織でのミトコンドリア酵素はrotenone-sensitive NADH cytochrome C reductaseの活性低下が認められた。当科を退院後、補酵素Q₁₀(30mg/day)の内服を継続して心形態変化や心不全の増悪はなかったが、乳酸アシドーシス性昏睡での入退院を反復した。47歳時に乳酸アシドーシス性昏睡で入院し、その翌朝に急性循環不全により急死した。

J Cardiol 2003 Jan; 41(1): 21 - 27

文 献

- 1) Ozawa T: Mitochondrial cardiomyopathy. *Herz* 1994; **19**: 105 - 118
- 2) 薄井 勲, 沢 丞, 井上 昭: Coenzyme Q大量療法を試みたミトコンドリア遺伝子異常(3243変異)を伴う糖尿病の1例. *日内会誌* 1995; **84**: 1904 - 1906

- 3) Shy GM, Silberberg AH, Appel SH, Mishkin MM, Godfrey EH: A generalized disorder of nervous system, skeletal muscle and heart resembling Refsum's disease and Hurler's syndrome: Part 1. Clinical, pathologic and biochemical characteristics. *Am J Med* 1967; **42**: 163 - 168
- 4) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP: Mitochondrial myopathy, encephalopathy,

- lactic acidosis, and strokelike episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; **16**: 481 - 488
- 5) Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Tsubaki T: 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* 1980; **47**: 117 - 133
 - 6) Ozawa T, Tanaka M, Sugiyama S, Hattori K, Ito T, Ohno K, Takahashi A, Sato W, Takada G, Mayumi B, Yamamoto K, Adachi K, Koga Y, Toshima H: Multiple mitochondrial DNA deletions exist in cardiomyocytes of patients with hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; **170**: 830 - 836
 - 7) Linnane AW, Maruzuki S, Ozawa T, Tanaka M: Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to aging and degenerative disease. *Lancet* 1989; **I**: 642 - 645
 - 8) Hsiehn RH, Li JY, Pang CY, Wei YH: A novel mutation in the mitochondrial 16S rRNA gene in a patient with MELAS syndrome, diabetes mellitus, hyperthyroidism and cardiomyopathy. *J Biomed Sci* 2001; **8**: 328 - 335
 - 9) Hayashi J, Ohta S, Kagawa Y, Takai D, Miyabayashi S, Tada K, Fukushima H, Inui K, Okada S, Goto Y, Nonaka I: Functional and morphological abnormalities of mitochondria in human cells containing mitochondrial DNA with pathogenic point mutations in tRNA genes. *J Biol Chem* 1994; **269**: 19060 - 19069
 - 10) Terasaki F, Tanaka M, Kawamura K, Kanzaki Y, Okabe M, Hayashi T, Shimomura H, Ito T, Suwa M, Gong JS, Zhang J, Kitaura Y: A case of cardiomyopathy showing progression from the hypertrophic to the dilated form: Association of Mt8348A → G mutation in the mitochondrial tRNA^{lys} gene with severe ultrastructural alterations of mitochondria in cardiomyocytes. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 691 - 694
 - 11) Shin WS, Tanaka M, Suzuki J, Hemmi C, Toyo-oka T: A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 1617 - 1620
 - 12) Grasso M, Diegoli M, Brega A, Campana C, Tavazzi L, Arbustini E: The mitochondrial DNA mutation T12297C affects a highly conserved nucleotide of tRNA^{Leu(CUN)} and is associated with dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 311 - 315
 - 13) Momiyama Y, Atsumi Y, Ohsuzu F, Ui S, Morinaga S, Matsuoka K, Kimura M: Rapid progression of cardiomyopathy in mitochondrial diabetes. *Jpn Circ J* 1999; **63**: 130 - 132
 - 14) Wallace DC: Mitochondrial defects in cardiomyopathy and neuromuscular disease. *Am Heart J* 2000; **139**: S70 - S85
 - 15) Kuzuya N, Noda M, Fujii M, Kanazawa Y: A pedigree with maternally transmitted diabetes mellitus, deafness and cardiomyopathy. *Nippon Rinsho* 1994; **52**: 2611 - 2615 (in Jpn with Eng abstr)
 - 16) Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, Grasso M, Morbini P, Banchieri N, Bellini O, Dal Bello B, Pilotto A, Magrini G, Campana C, Fortina P, Gavazzi A, Narula J, Viganò M: Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; **153**: 1501 - 1510