

ムコ多糖症 3 例の心エコー 図学的検討

Echocardiographic find- ings in three cases of mucopolysaccharidosis

藤原 節子
宮本 泰昌
梅本 政昭
福田 和也
横手 裕子
中村 吉成
増山 善明

Setsuko FUJIWARA
Yasumasa MIYAMOTO
Masaaki UMEMOTO
Kazuya FUKUDA
Yuko YOKOTE
Yoshinari NAKAMURA
Yoshiaki MASUYAMA

Summary

Mucopolysaccharidosis (MPS) has been shown to cause cardiac involvements. However, echocardiographic features of MPS were not well understood. We examined echocardiographic findings in three adult patients with MPS. The diagnosis was confirmed by measuring urinary acid mucopolysaccharide and α -L-iduronidase activity in the white blood cell and skin fibroblast. The age ranged from 29 to 54 years. Two patients were Scheie syndrome (MPS I-S) and one was suspected to be Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI). All patients had a systolic heart murmur suggestive of aortic stenosis, and one had an additional apical systolic murmur consistent with mitral regurgitation. The echocardiogram revealed the following findings; 1) an abnormal thickening of all aortic leaflets with reduced valve opening in all cases, 2) diffuse and marked thickening of the mitral leaflets, chordae and papillary muscles, no upward motion of the posterior mitral leaflet in spite of reduced E-F slope (13, 23 and 17 mm/sec, respectively), and slight narrowing of the mitral orifice, and 3) a slightly thickened and dilated left ventricle (IVS: 11, PW: 12, EDd: 58, and ESd 44 mm) in the case with Maroteaux-Lamy syndrome. The last finding was probably due to deposition of mucopolysaccharide in the myocardium, because the coronary arteriogram in this case did not demonstrate any significant lesions.

The echocardiographic characteristics in our adult MPS cases were similar to those reported in infant or juvenile cases with Hurler syndrome (MPS 1-H) or Hunter syndrome (MPS II). However, our Maroteaux-Lamy patient may be the first case, in which myocardial involvement by mucopolysaccharide was suggested echocardiographically.

Key words

Mucopolysaccharidosis
teaux-Lamy syndrome

Echocardiography

Cardiac involvement

Scheie syndrome

Maro-

和歌山県立医科大学 循環器内科
和歌山市七番丁 1 (〒640)

Division of Cardiology, Department of Internal
Medicine, Wakayama Medical College, 7 Bancho 1,
Wakayama 640

Presented at the 25th Meeting of the Cardiology Society held in Tokushima, October 9-11, 1982
Received for publication November 13, 1982

はじめに

ムコ多糖症 (MPS) は, 酵素欠損により, 全身臓器に酸性ムコ多糖体の沈着と尿中酸性ムコ多糖体排泄増加をきたす先天性代謝異常であり, 臨床症状および欠損酵素の種類により, 7 型に分類されている. Hurler 症候群 (MPS I-H), Hunter 症候群 (MPS II), Morquio 病 (MPS IV) では僧帽弁疾患, 大動脈弁疾患, 冠動脈疾患, 高血圧等の心血管系病変の合併が多く報告されている¹⁻⁸⁾. しかし, 心エコー図所見に関しては, 1975 年, Schieken ら⁹⁾の報告にはじまる数例の報告があるのみで, その大部分は Hurler 症候群, Hunter 症候群に関するものであり, 成人 Scheie 症候群 (MPS I-S) に関する報告はみられない. また Maroteaux-Lamy 症候群 (MPS VI) では心病変の合併例は少ないとされている^{7,8)}.

今回, 我々は成人ムコ多糖症 3 例 (Scheie 症候群 2 例, Maroteaux-Lamy 症候群 1 例) を経験し, その心エコー図所見を検討したので報告する.

症例 1: 54 歳, 男性

両親は血族結婚である. 53 歳より労作性呼吸困難出現, 54 歳で当科を受診した. 初診時身長 150 cm. 関節の伸展障害, gargoyle 様顔貌, 角膜混濁, 臍ヘルニア等の所見があり, 尿中酸性ムコ多糖体排泄は平均 42.3 mg/day で, 正常の 3 ないし 5 倍に増加していた. 白血球および皮膚線維芽細胞培養による α -L-iduronidase 活性は, それぞれ 7.5 nmol/mg protein/18 hour (control 65-177), 45 (control 883-1600) と著明な低下を示し, Scheie 症候群 (MPS I-S) と診断した (Table 1).

聴診上, 胸骨右縁第 2 肋間から胸骨左縁第 3 肋間にかけて, Levine III/VI の駆出性収縮期雑音を聴取した. 心電図では II, III および aVF に尖鋭化した幅広い P 波を認め, 左側胸部誘導にて QRS の high voltage ($SV_1 + RV_5 = 3.8$ mV), II, III および aVF に 0.05 mV の ST 低下を認め

Table 1. Biochemical data of three cases with mucopolysaccharidosis

	Case 1	Case 2	Case 3
Age, Sex	54, M	47, F	29, M
Toluidine blue-o Spot Test	+	+	+
Total Urinary Excretion of Mucopolysaccharides	38.1-46.5	31.1-43.9	34.9
Carbazole/Orcinol Ratio	(Control 0.54)	6.1-14.8 mg/day (0.41)	(C. <5 mg/L) 0.92
α -L-Iduronidase Activity (Leukocyte)	7.5* (Control)	0* (65-177)	70.7** (C. 109-360)
α -L-Iduronidase Activity (Skin Fibroblast)	45 (Control)	76 (883-1600)	
Diagnosis	MPS IS Scheie Syndrome	MPS IS Scheie Syndrome	MPS VI Maroteaux-Lamy Syndrome, sus.

* n mol/mg protein/18 hr
** n mol/mg protein/hr

た (Fig. 1). 胸部 X 線像では左第 II, III, IV, 弓と右第 II 弓が突出し, 心胸郭比 (CTR) は 63 % と心拡大を認めた (Fig. 2).

心エコー図所見 (Fig. 3): M モード心エコー図では大動脈弁に多重エコーと軽度の開放制限を認めた. また僧帽弁も強い肥厚を思わせる多重エコーを示し, E-F slope は 13 mm/sec と著しく低下していた. 左房径も 44 mm と拡大していた. 大動脈弁および僧帽弁の肥厚は断層心エコー図でも認められた. 僧帽弁の弁尖から弁輪部への M-mode scan では, 僧帽弁の多重エコーは前, 後尖とも弁尖全体にびまん性に認められたが, 弁輪部の変化は軽度であった (Fig. 4). 三尖弁にも肥厚を認めたが, 僧帽弁に比し軽度であった. 肺動脈弁に肥厚はなく, a 波の消失と拡張期 slope の低下を認めた.

症例 2: 47 歳, 女性

両親は血族結婚である. 44 歳頃より胸部圧迫感を自覚, 47 歳, 当科を受診した. 受診時身長 136 cm. 関節伸展障害, gargoyle 様顔貌, 角膜混濁, 臍ヘルニア等の所見があり, ムコ多糖症が疑われた. 尿中酸性ムコ多糖体排泄量は平均 37.5 mg/day で正常の約 3 ないし 4 倍に増加, 白血球および皮膚線維芽細胞の α -L-iduronidase 活性はそれぞれ 0, 76 nmol/mg protein/18 hour で著明な

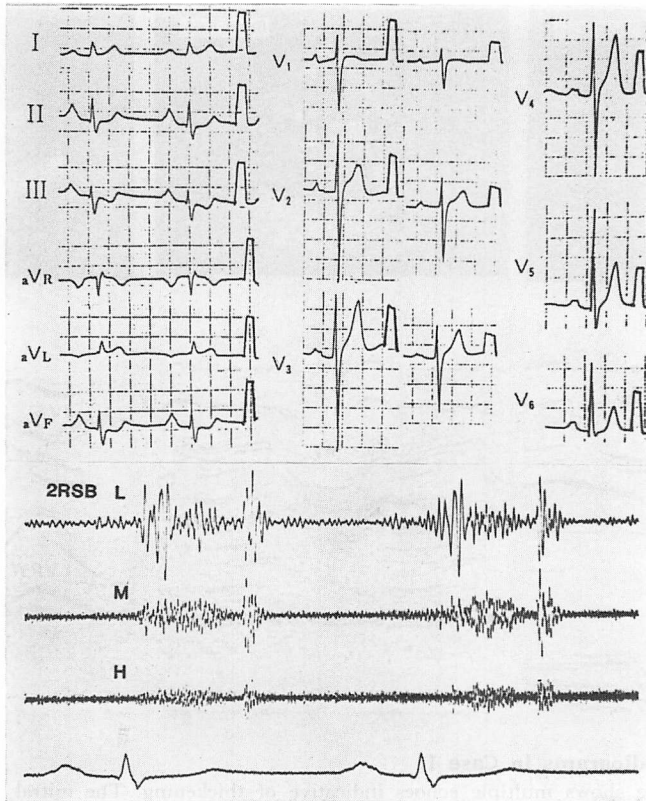


Fig. 1. Electrocardiogram (top) and phonocardiogram (bottom) in Case 1 (54 years, male).
 2RSB=2nd intercostal space of the right sternal border; L=low-frequency phonocardiogram; M=medium-frequency phonocardiogram; H=high-frequency phonocardiogram.

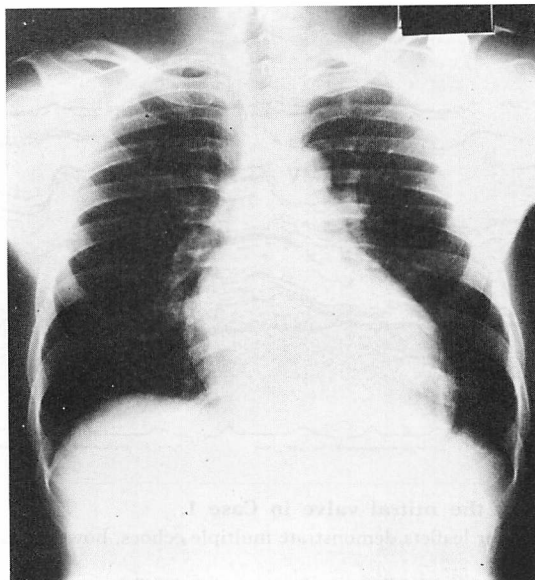


Fig. 2. Chest X-ray in Case 1 (CTR=63%).

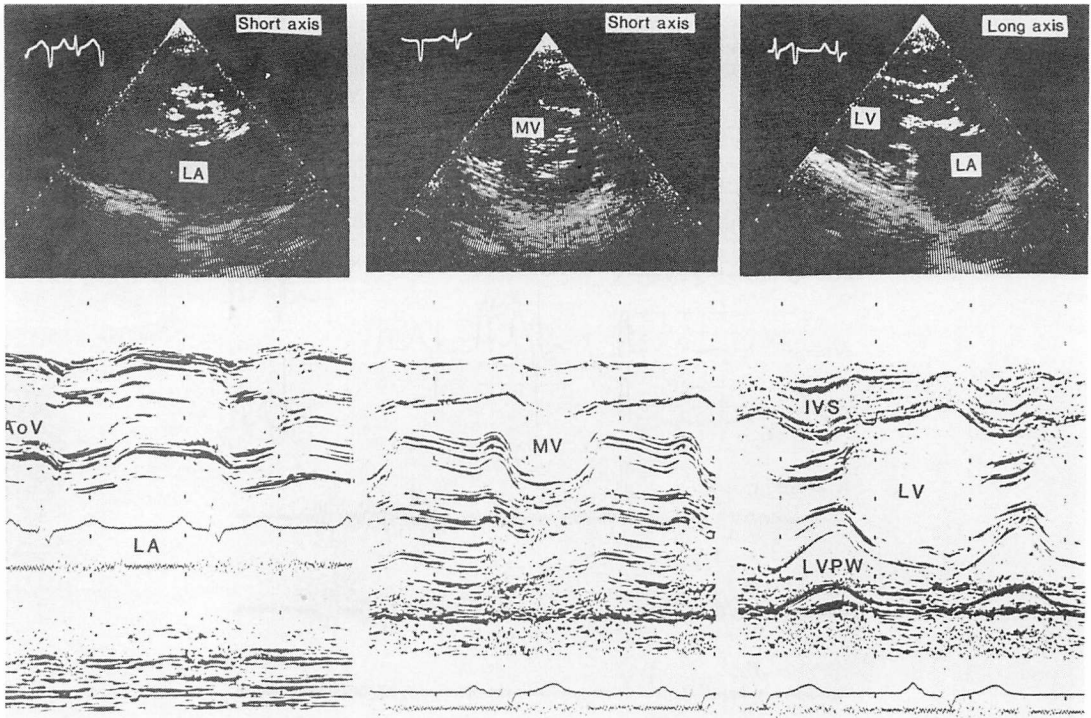


Fig. 3. Echocardiograms in Case 1.

The aortic valve shows multiple echoes indicative of thickening. The mitral valve reveals also multiple echoes with decreased early diastolic slope (13 mm/sec).

Short axis=short axis two-dimensional echocardiogram; Long axis=long axis two-dimensional echocardiogram; AoV=aortic valve; MV=mitral valve; LA=left atrium; LV=left ventricle; IVS=interventricular septum; LVPW=posterior wall of the left ventricle.

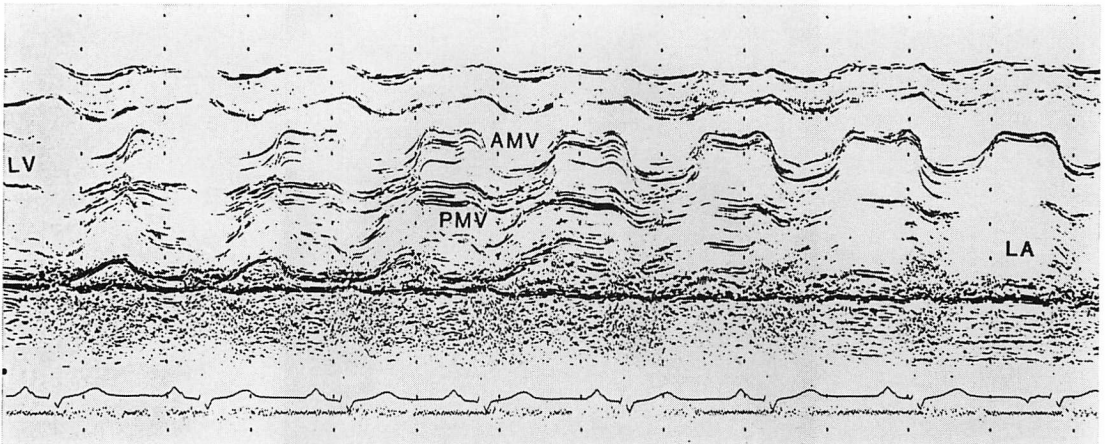


Fig. 4. M-mode scan of the mitral valve in Case 1.

Both anterior and posterior leaflets demonstrate multiple echoes, however mitral annular deformity is mild.

AMV=anterior mitral valve leaflet; PMV=posterior mitral valve leaflet.

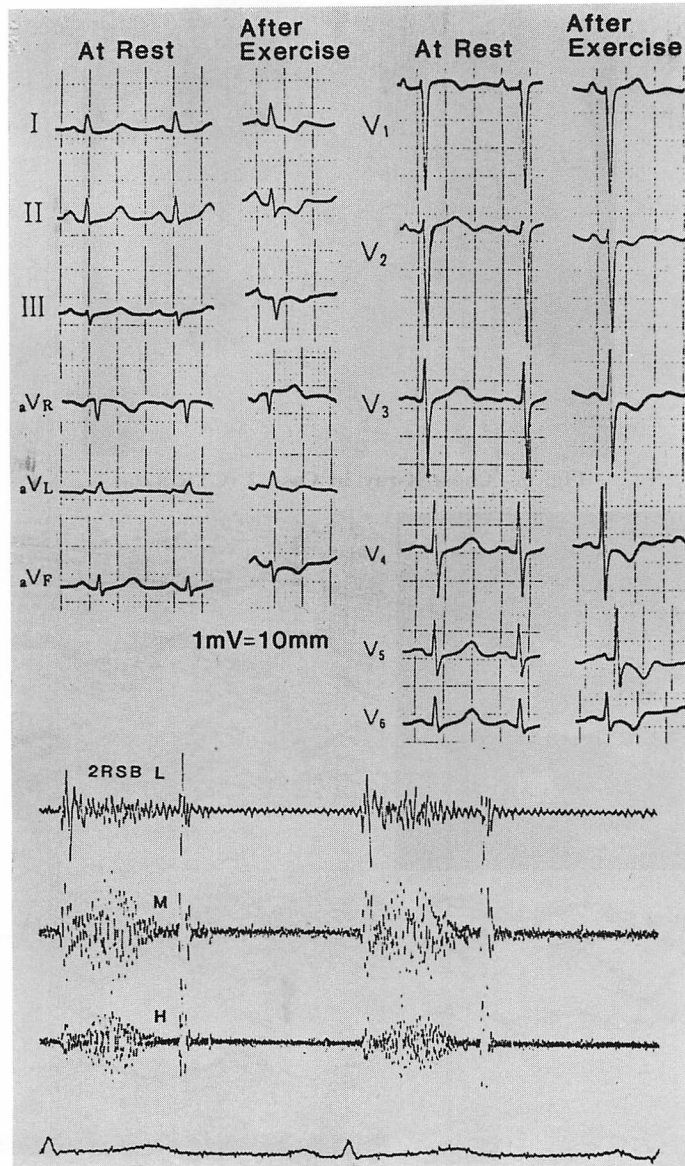


Fig. 5. Electrocardiogram and phonocardiogram in Case 2 (47 years, female).

After Master's single two-step test, the electrocardiogram shows positive ST-T changes in leads I, II, III, aVL, aVF, and V₃-V₆.

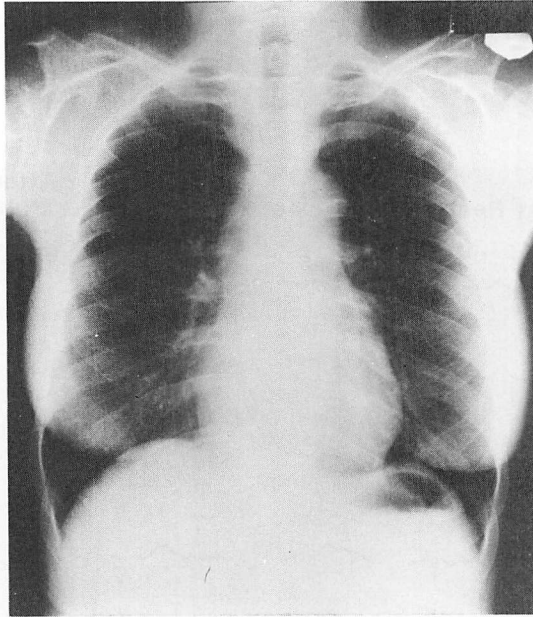


Fig. 6. Chest X-ray in Case 2 (CTR 47%).

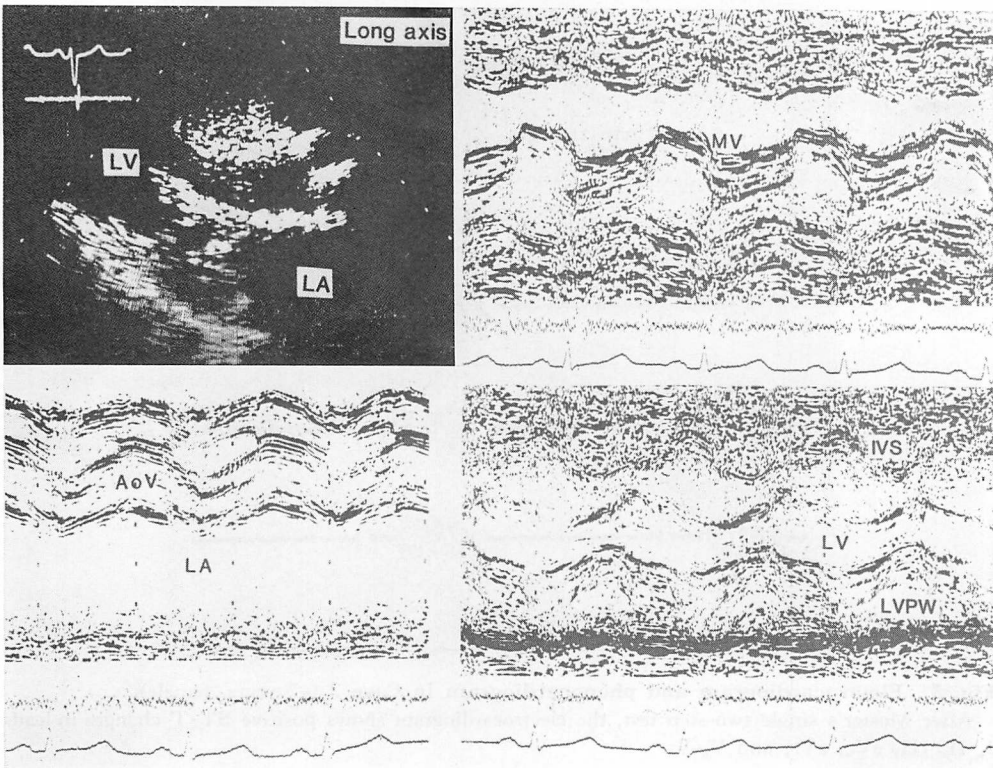


Fig. 7. Echocardiograms in Case 2.

The aortic valve shows multiple strong echoes and its systolic separation is reduced. The mitral valve shows multiple echoes with decreased early diastolic slope (23 mm/sec). Thickened chordae tendineae are shown in the left ventricle.

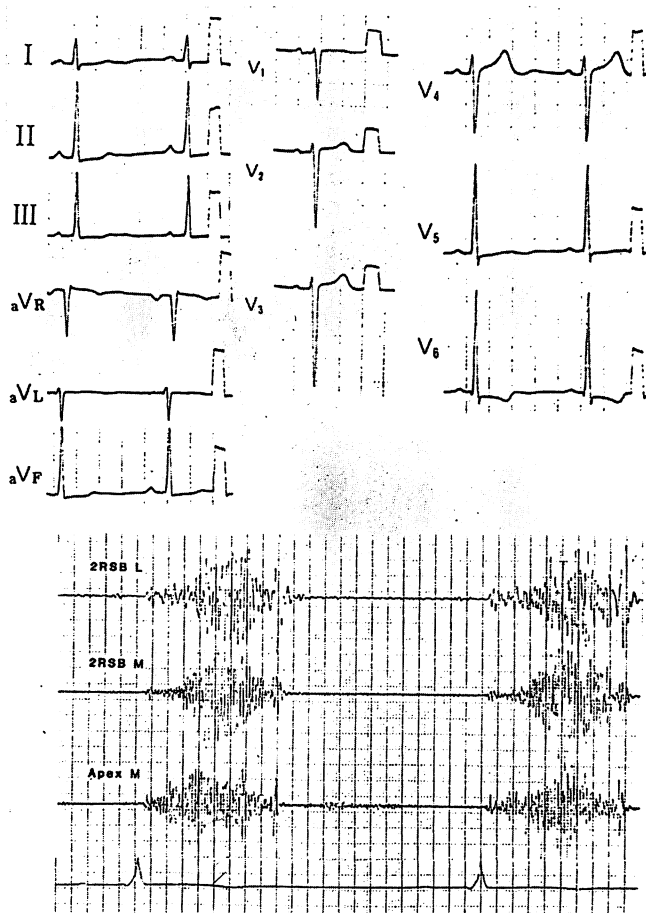


Fig. 8. Electrocardiogram and phonocardiogram in Case 3 (29 years, male).

低下を示し、Scheie 症候群 (MPS I-S) と診断した (Table 1).

聴診では胸骨右縁第 2 肋間に最強点を有する Levine II/VI の駆出性収縮期雑音を聴取した。安静時心電図に異常を認めなかったが、Master's single two-step test で、負荷後 I, II, III, aVL, aVF, V₃₋₆ に有意な ST-T 変化を認めた (Fig. 5)。胸部 X 線像では心拡大はみられなかった (CTR 47%) (Fig. 6)。

心エコー図所見 (Fig. 7): M モード心エコー図で大動脈弁は三尖とも肥厚を示し、開放制限を伴っていた。僧帽弁は弁膜から弁尖にかけ、厚さ

約 5 mm の均一に肥厚したエコー像を示し、腱索にも肥厚を認めた。僧帽弁前尖 E-F slope は 23 mm/sec と低下していたが、拡張期に後尖は後方へ向い、対称性の運動を示した。また左房径は 28 mm で、拡大はなかった。左室に関しては、心室中隔や後壁の肥厚はなく、収縮能の低下もみられなかった。

症例 3: 29 歳, 男性

15 歳で心雑音を指摘され、23 歳より 3 回失神発作の既往がある。26 歳、労作時胸痛、28 歳、労作時息切れが出現し、29 歳で当科を受診した。身長 150 cm。Gargoyle 様の顔貌、関節伸展障害、

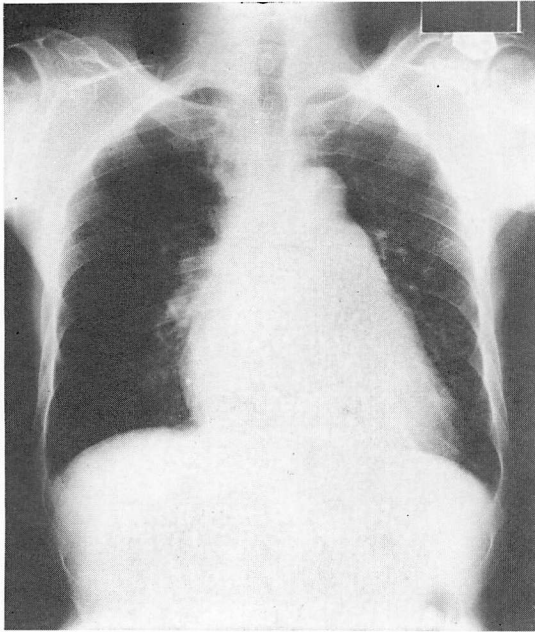


Fig. 9. Chest X-ray in Case 3 (CTR 59%).

肝腫大, 角膜混濁を認め, 尿中酸性ムコ多糖体排泄は 34.9 mg/L で, 正常の約7倍であった. 白血球培養による α -L-iduronidase 活性は 70.7 nmol/mg protein/hour で, 症例1, 2ほどの低下はなく, また尿中ムコ多糖体が大部分デルマトン硫酸であったことより, Maroteaux-Lamy 症候群 (MPS VI) と考えた (Table 1).

聴診上, 胸骨右縁第2肋間に Levine III/VI の駆出性雑音, また心尖部に Levine II/VI の収縮期逆流性雑音を聴取した. 心電図では左側胸部誘導に QRS の high voltage ($SV_1 + RV_5 = 4.4$ mV), II, III, aVF, V_5 , V_6 での最大 0.1 mV の ST 低下と T 平低化を認めた (Fig. 8). 胸部 X 線像では左第 III, IV 弓, 右第 II 弓の突出を認め, CTR 59% と心拡大を示した. また肺野に軽度のうっ血像を認めた (Fig. 9).

心エコー図 (Fig. 10): M モード心エコー図では大動脈弁に多重エコーと高度の開放制限を認め, また僧帽弁も前, 後尖ともに多重エコーを示していたが, 拡張期に後尖の前尖との平行運動はな

く, 断層心エコー図でも僧帽弁弁口面積は 2.2 cm² であった. 左房径は 50 mm と拡大, 左室は拡大と軽度の肥厚を認め, 収縮能は低下していた (EDd: 58 mm, ESd: 44 mm, IVS: 11 mm, PW: 12 mm). 短軸断層心エコー図では肥厚した腱索を認めた. 肺動脈弁には肥厚はなく, a 波も正常に認められ, 三尖弁の肥厚も認められなかった. 左心カテーテル法では, 大動脈弁の肥厚が強く左室腔内へのカテーテル挿入が困難で, 圧較差の評価はできなかった. 冠動脈造影では有意な狭窄は認められなかった.

考 按

ムコ多糖症の心エコー図所見に関しては, 成人での報告はほとんどみられない. 我々の症例は成人 Scheie 症候群 2 例, Maroteaux-Lamy 症候群 1 例であり, その心エコー図所見は次の如く要約される.

(1) 大動脈弁は三尖とも強い肥厚を示すが, Scheie 症候群例では心エコー図上, 左室肥大の程度は軽く, 心電図上の ST-T 変化も少なく, 狭窄の程度は軽いと考えられた.

(2) 僧帽弁に関しては, 肥厚はびまん性で, リウマチ性の僧帽弁狭窄症にみられるようなドーム形成はなかった. 腱索, 乳頭筋にも肥厚が認められたが, 弁輪部の変化は少なかった. 前尖 E-F slope は著しく低下しているが, 後尖の拡張期前方運動はなく, 弁口狭小化は軽度であった.

(3) Maroteaux-Lamy 症候群の 1 例では大動脈弁, 僧帽弁の肥厚が強く, 左室収縮能低下を伴っていた.

現在までのムコ多糖症心エコー図に関する報告は, 20 歳以下の若年者についてのものが多い. 1975 年, Schieken ら⁹⁾ は 9 例につき検討を行い, Hurler-Scheie compound の 2 例 (17 歳, 19 歳) に mitral valve E-F slope の低下と multiple strong echoes を, Hurler 症候群の 3 例 (2~8 歳) に左心機能の低下を認めたと報告した. 1981 年, Johnson ら¹⁰⁾ は Hurler 症候群 4 例 (4~14 歳),

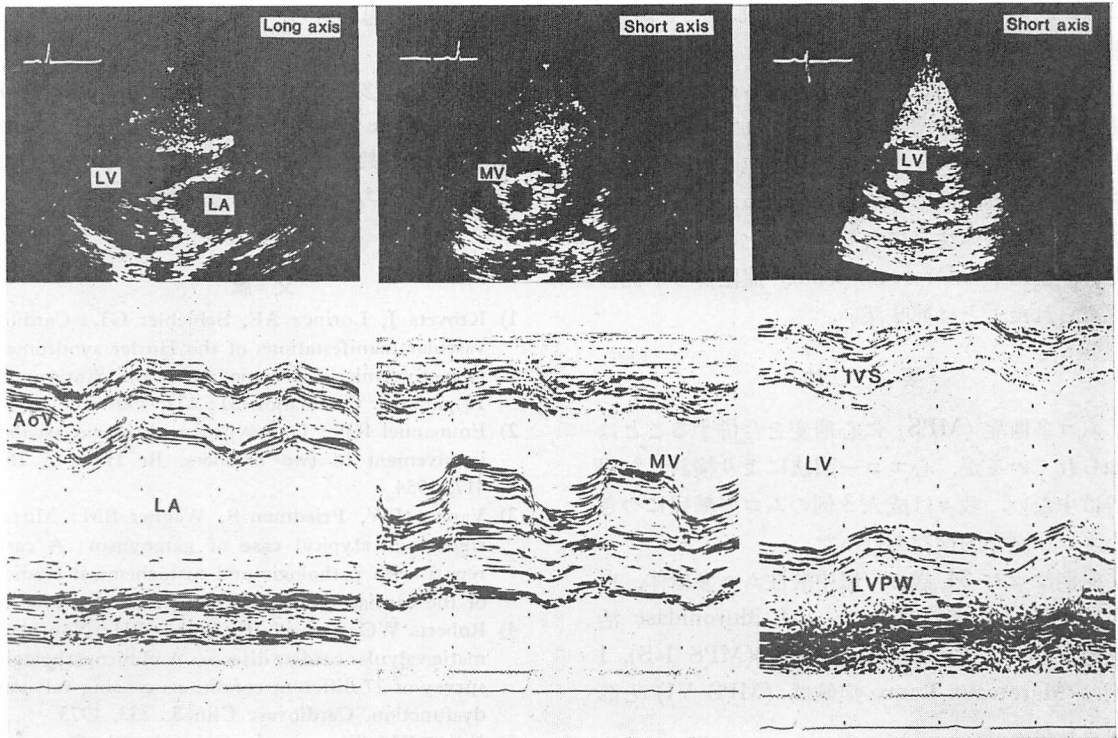


Fig. 10. Echocardiograms in Case 3.

The aortic valve shows multiple echoes and its systolic separation is reduced. The mitral valve shows multiple echoes with decreased early diastolic slope (17 mm/sec), but narrowing of the mitral orifice is mild. The left ventricle seems to be enlarged and both IVS and LVPW are thickened with decreased motion.

Hunter 症候群 1 例 (11 歳) に mitral valve の異常な肥厚と E-F slope の減少を見, mitral annulus の calcification, aortic valve の肥厚, 心筋肥厚, 左心機能低下例もみられたと報告した. また 1980 年, Wilson ら⁸⁾は Maroteaux-Lamy 症候群 1 例を報告しているが, その心エコー図所見として, aortic valve, mitral valve の肥厚を認めている. 今回の我々の 3 例は 29~54 歳の成人であるが, これまでの心エコー図上の報告と共通した特徴をもっている.

ムコ多糖症の心病変の病理学的変化には, 主として Hurler 症候群の剖検例でみると, 心内膜, 弁膜の肥厚, 心筋肥厚, 冠動脈狭窄等がある. なかでも弁膜, 心内膜に変化が強く, 主として col-

lagen fiber の増加と酸性ムコ多糖体を含有すると思われる細胞 (Hurler cell) の浸潤によるといわれている^{11,12)}. 弁膜病変はとくに僧帽弁に強く, 弁尖の組織レベルでの結節性肥厚の結果, また弁下組織の肥厚, 短縮も加わり, 狭窄症, 閉鎖不全症を呈しうると述べられている¹²⁾.

我々の症例も心エコー図上全例に大動脈弁に肥厚を認め, 聴診上, 駆出性雑音を聴取した. 僧帽弁に関しては全例に強度の肥厚と E-F slope の低下を認めたが, 弁口狭小化は軽く, 聴診および心音図上, opening snap や rumble を認めた例はなく, 症例 2 には心エコー図上, 左房拡大も認められなかった. 以上より肥厚は強度であるが僧帽弁狭窄症の程度は軽いものと思われる. 症例 3

には, 心尖部に逆流性雑音を聴取したことから, 僧帽弁閉鎖不全症の合併が考えられる。

心筋肥厚は主として心筋細胞内へのムコ多糖体沈着と間質結合組織増生によるとされている¹²⁾。我々の症例でも症例3に心筋肥厚と左心収縮能低下を認め, 冠動脈造影等で異常を認めなかったことからムコ多糖体沈着による心筋変化の関与が示唆され, これが Maroteaux-Lamy 症候群の1例に認められたことは興味深い。

要 約

ムコ多糖症 (MPS) に心病変を合併することは知られているが, 心エコー図法により検討した報告は少ない。我々は成人3例のムコ多糖症につき心エコー図学的検討を行った。

症例は 29~54 歳で, 尿中酸性ムコ多糖体, 白血球および皮膚線維芽細胞 α -L-iduronidase 活性等より, 2例は Scheie 症候群 (MPS I-S), 1例は Maroteaux-Lamy 症候群 (MPS VI) と診断された。

聴診上, 全例に大動脈弁狭窄症を思わせる駆出性雑音を, 1例にはさらに僧帽弁逆流性雑音を認めた。心エコー図所見としては, (1) 大動脈弁は全例で3尖とも肥厚を示し, 開放制限を伴っていた。(2) 僧帽弁は弁膜から弁尖にかけてほぼ均一な強い肥厚を示し, 腱索, 乳頭筋の肥厚も認めた。僧帽弁 E-F slope は 13, 23, 17 mm と低下していたが, 後尖が拡張期に前尖と平行運動を示した例はなく, 弁口狭小化は軽かった。(4) 左室は Maroteaux-Lamy 症候群の例で軽度の肥厚と拡大を示し, 収縮能低下を認めた。これに関しては冠動脈造影上異常を認めなかったことより, 心筋へのムコ多糖体の沈着が示唆された。

以上成人ムコ多糖症の心エコー図所見は, 現在までに報告されている Hurler 症候群 (MPS I-H), Hunter 症候群 (MPS II) 等の小児および若年者のものと共通した所見が多い。しかし本例のごとく, Maroteaux-Lamy 症候群に心筋病変を思わせる所見を認めたという報告は, 本報告が始めて

ではないかと思われる。

なお尿中ムコ多糖体, 白血球および皮膚線維芽細胞の α -L-iduronidase 活性測定は, 東京大学小児科 柯 佑民, 桜庭 均, 鈴木義之の各先生によるものであり, またご助言, ご協力いただいたことを感謝する。

文 献

- 1) Krovets J, Lorincz AE, Schiebler GL: Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome: Hemodynamic and angiographic observations in 15 patients. *Circulation* 31: 132, 1965
- 2) Emmanuel RW: Gargoylism with cardiovascular involvement in two brothers. *Br Heart J* 16: 417, 1954
- 3) Vanace PW, Friedman S, Wagner BM: Mitral stenosis in atypical case of gargoylism: A case report with pathologic and histochemical studies of the cardiac tissue. *Circulation* 21: 80, 1960
- 4) Roberts WC, Dangel JC, Bulkly BH: Nonrheumatic valvular cardiac disease: A clinicopathologic survey of 27 different conditions causing valvular dysfunction. *Cardiovasc Clin* 5: 333, 1973
- 5) Factor SM, Biempica L, Goldfisher S: Coronary intimal sclerosis in Morquio's syndrome. *Virchows Arch Path Anat Histol* 379: 1, 1978
- 6) Ireland MA, Rowlands DB: Mucopolysaccharidosis type IV as case of mitral stenosis in an adult. *Br Heart J* 46: 113, 1981
- 7) Chaubey BS, Dube GK, Grover S: Mucopolysaccharidosis—A case report of three patients with unusual manifestations. *J Assoc Phys Ind* 26: 51, 1978
- 8) Wilson CS, Mankin HT, Pluth JR: Aortic stenosis and mucopolysaccharidosis. *Ann Intern Med* 92: 496, 1980
- 9) Schieken RM, Korber RE, Ionasescu VV, Zellweger H: Cardiac manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Circulation* 52: 700, 1975
- 10) Johnson GL, Vine DL, Cottrill CM, Noonan JA: Echocardiographic mitral valve deformity in the mucopolysaccharidoses. *Pediatrics* 67: 401, 1981
- 11) Okada R, Rosenthal IM, Scaravelli G, Lev M: A histopathologic study of the heart in Gargoylism. *Arch Path* 84: 20, 1967
- 12) Renteria VG, Ferrans VJ, Roberts WC: The heart in the Hurler syndrome. Gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. *Am J Cardiol* 38: 487, 1976