

大動脈弁閉鎖不全と完全房室ブロックとを呈した Fabry 病の 1 例とその同胞患者の心エコー図所見

Echocardiographic findings in a case of Fabry's disease with aortic regurgitation and complete AV block, and in his family members

岩瀬 正嗣
山内 一信
前田 雅彦
青木 敏夫
横田 充弘
林 博史
外畑 巖

Masatsugu IWASE
Kazunobu YAMAUCHI
Masahiko MAEDA
Toshio AOKI
Mitsuhiro YOKOTA
Hiroshi HAYASHI
Iwao SOTOBATA

Summary

A 46-year-old man with Fabry's disease having aortic regurgitation and complete atrioventricular (AV) block was presented. In spite of severe aortic regurgitation (Seller's grade 3/4), his two-dimensional (2-D) echocardiogram revealed increased thickness of the left ventricular wall with mild dilatation. The myocardial echo showed a fine granular sparkling texture suggesting phospholipid deposition in the myocardial tissue. The membranous portion of the interventricular septum was thickened, and the aortic valve was thickened and had imperfect coaptation. Endomyocardial biopsy of the right side of the interventricular septum revealed intramyocardial vacuolization by light microscopy. Electron microscopy confirmed the presence of myelinoid lamellar inclusion. Electrophysiologic examination revealed an intra-Hissian AV block. A DDD pacemaker was implanted and the patient's symptoms were improved. Valvular replacement was not attempted due to the danger of suture failure.

The patient's brother (41-year-old) also had increased thickness of his left ventricular wall on echocardiography, and a complete AV block by ECG, but no valvular abnormalities. His sister (45-year-old) had increased thickness of the left ventricular wall on echocardiography, and negative T waves by ECG, but she had no cardiac symptoms. The possibility of cardiac involvement in this heterozygous woman with Fabry's disease should also be considered. The patient's 38-year-old sister and all the children of all family members had normal left ventricular wall thicknesses and normal ECG.

These findings may correspond to the age-related disease severity. The possibility of cardiac abnormalities should be considered in heterozygous women with Fabry's disease.

名古屋大学医学部 第一内科
名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (〒466)

First Department of Internal Medicine, Nagoya University, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466

Received for publication August 13, 1987; accepted November 4, 1987 (Ref. No. 33-6)

Key words

Fabry's disease Echocardiography Aortic regurgitation Fine granular sparkling texture
Phospholipid deposition

はじめに

Fabry 病は伴性劣性遺伝の糖脂質代謝異常症の1つであり、 α -galactosidase A の先天性欠損により糖脂質代謝が障害され、種々の臓器に ceramide trihexide が沈着し、皮疹、角膜混濁、発汗障害などの特徴的な臨床症状を呈する疾患である¹⁾。心臓では同物質が心筋細胞内に沈着し、心筋の肥厚を生じるが、弁機能不全を生ずることは比較的まれとされている^{2,3)}。我々は大動脈弁閉鎖不全および完全房室ブロックを合併した Fabry 病の男性患者を経験したので、その同胞症例も含め、本症の心エコー図上の特徴を報告する。使用装置は Hewlett Packard 77020A であり、アミロイドーシス症例との比較の場合のみ東

芝 SSH-40A を用いた。

症 例

患者：46歳，男性

主 訴：労作時呼吸困難

現病歴：40歳頃より労作時の息切れがあり、1年前の人間ドックで完全房室ブロックと心肥大を指摘され、その後症状が増悪したため名大第一内科受診し、精査のため入院した。

既往歴：小学生の頃より発汗が異常に少なく、発熱時の四肢疼痛がみられた。13歳で心肥大と弁膜症を指摘されている。

入院時現症：身長 167 cm，体重 67 kg。体格中等度で皮膚がやや黒ずんでいるものの、栄養状態は良好。血圧 163/54 mmHg，心拍数毎分 35，

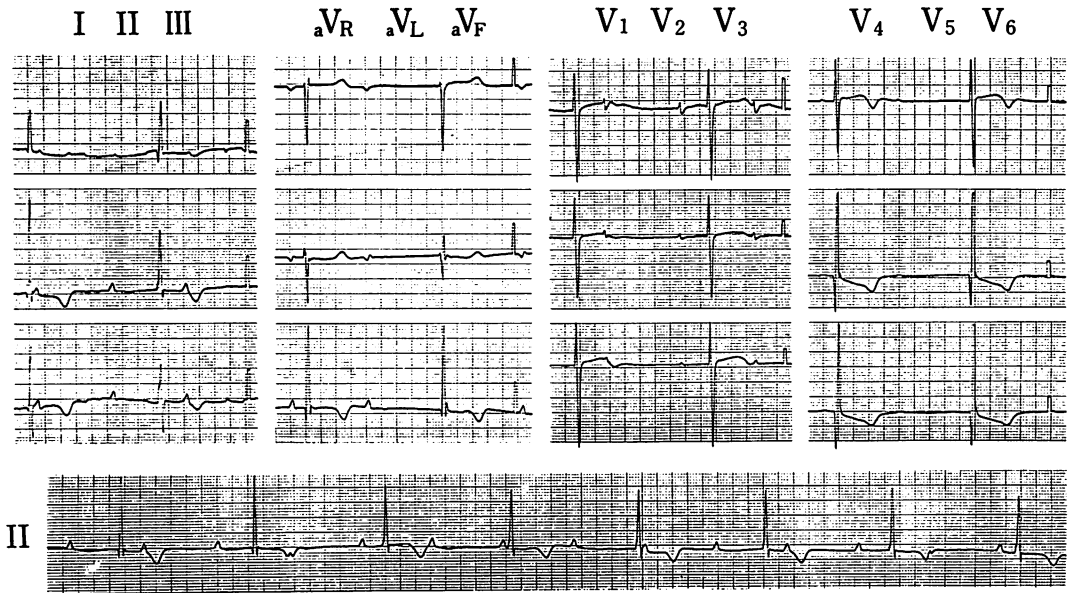


Fig. 1. A standard 12-lead electrocardiogram of a 46-year-old man with Fabry's disease. Complete atrioventricular block with heart rate of 44/min is shown. QRS duration is 0.10 sec.

整. 第3肋間胸骨左縁に Levine III/VI の収縮期および拡張期雑音を聴取した. 肝は2横指触知した. 皮膚所見では赤色の小丘疹を手掌および体幹に認めた.

入院時一般検査: GOT 45, GPT 64 と軽度の上昇と, 軽度の蛋白尿を認めたが BUN, creatinine は正常範囲内であった.

標準12誘導心電図: 完全房室ブロックがあり, P波の頻度は63拍/分, QRS波のそれは32拍/分であった.

胸部X線所見: 心胸比67%で, 心拡大がみられた (Fig. 2).

カラー Doppler 法所見: 僧帽弁前尖へ向かう大きな大動脈弁閉鎖不全の逆流信号を認めた (Fig. 3).

断層心エコー図所見: 比較的強い大動脈弁逆流にもかかわらず, 左室の拡大は著しくなく, 肥大が主体であった. 心筋エコーは小顆粒状を呈し, なんらかの異物の心筋内沈着を疑わせた. また大動脈弁前尖付着部の膜性中隔にも心筋の肥厚がみられ, この部位にも沈着が及んでいることが疑われた. 大動脈弁エコーでは弁尖エコーの輝度増大と軽度の接合不全がみられた (Fig. 4).

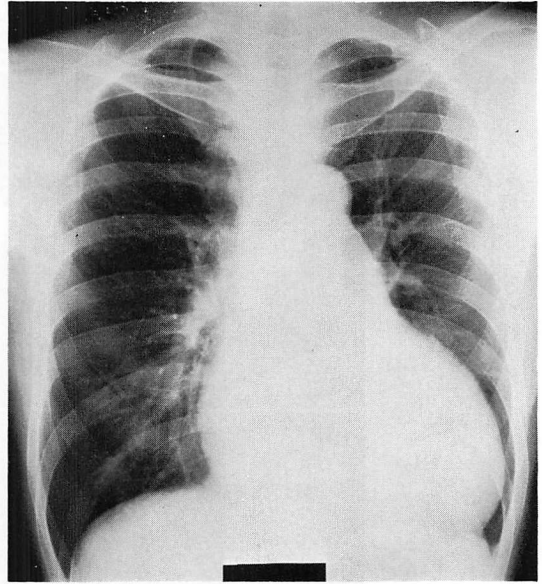


Fig. 2. Chest radiograph of a 46-year-old man with Fabry's disease.

Increased cardiothoracic ratio (CTR=67%) and mild pulmonary congestion are observed.

心臓カテーテル検査所見: Sellers 分類 III/IV の大動脈弁閉鎖不全が認められた. 左室駆出率は73%であった.

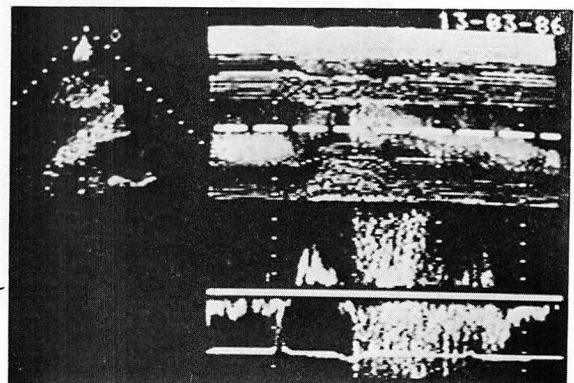
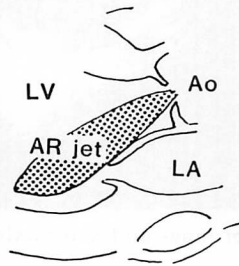


Fig. 3. Color and pulsed Doppler echocardiograms in a 46-year-old man with Fabry's disease.

A relatively large aortic regurgitant (AR) jet is observed in the left panel and diastolic turbulent flow indicating AR is illustrated in the right.

LV=left ventricle; LA=left atrium; Ao=aorta.

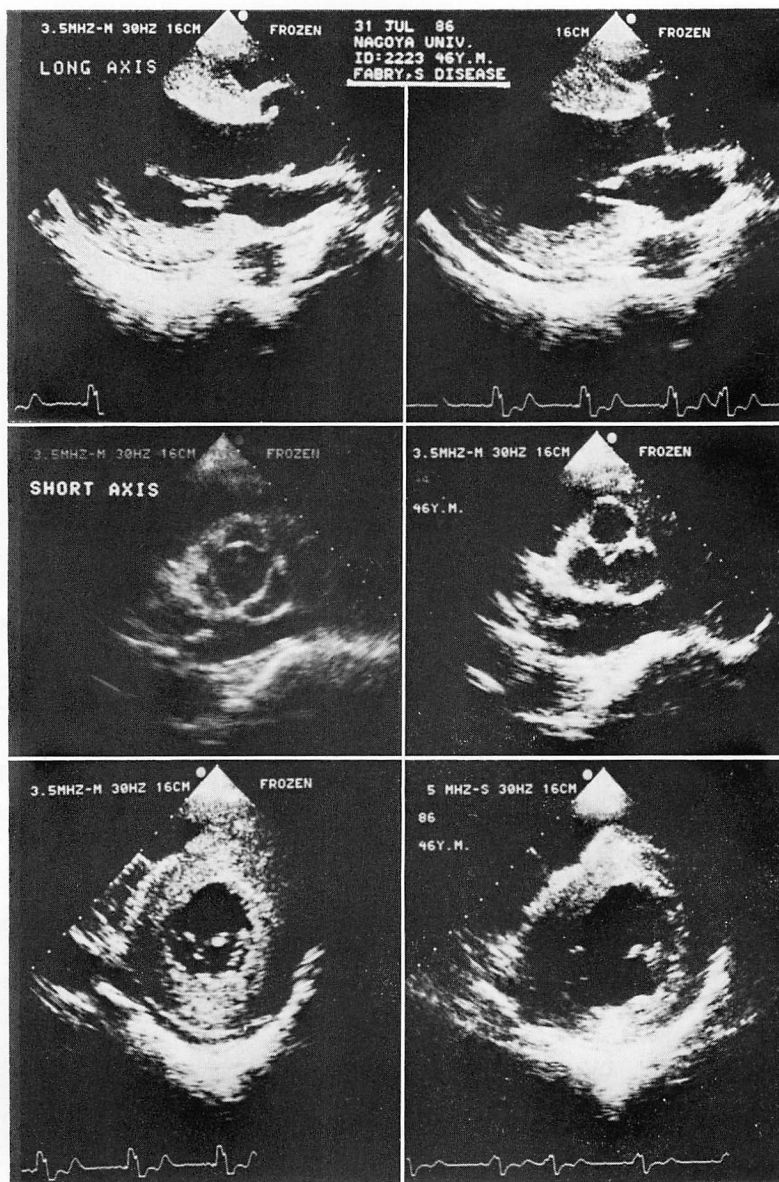


Fig. 4. Two-dimensional echocardiograms of long- and short-axis views in a 46-year-old man with Fabry's disease.

Two-dimensional echocardiograms reveal increased thickness of the left ventricular wall without prominent dilatation. The myocardial echoes show a fine granular sparkling texture which suggests abnormal substance probably indicating phospholipid deposition. The membranous portion of the interventricular septum is also thickened.

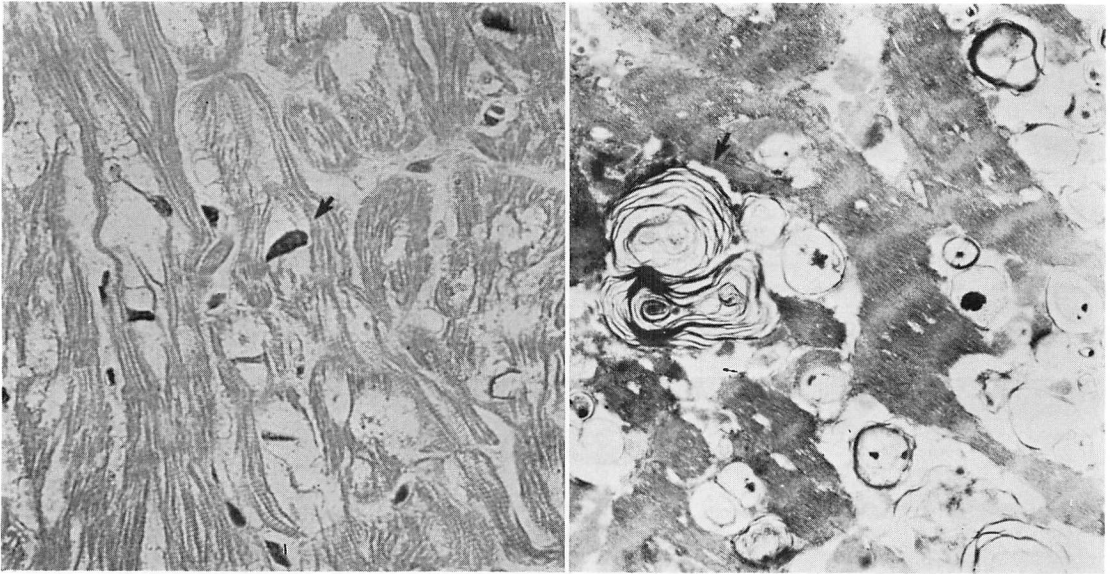


Fig. 5. Endomyocardial biopsy findings from the right side of the interventricular septum.

Irregular hypertrophy and perinuclear vacuolization (arrow) of the myocardium are observed by light microscopy (left). Electron microscopy (right) confirms glycolipid deposits in the presence of myelinoid lamellar inclusion (arrow).

右室心内膜心筋生検所見： 光顕像では核周囲および線維束間に糖脂質の沈着によるものと考えられる空胞形成がみられた。電顕像では ceramide trihexoside 沈着による特徴的な層状のミエリン様構造物⁴⁾がみられた (Fig. 5)。

白血球内 α -galactosidase A 活性： 3.3 nM/hr/ 10^6 cells (当院正常値 5.7~36.0 nM/hr/ 10^6 cell, 平均 10 以上)と低値であった。

皮膚所見： 本例の手掌および体幹でみられた赤色の小丘疹は、当院皮膚科により、やや非定型的ではあるが、angiokeratoma corpoides diffusum であると診断された。

電気生理学的検査： ヒス束内完全房室ブロックと診断された。また overdrive suppression test にて maxSRT は 9.8 秒と著明な延長がみられ、洞結節機能障害も示唆された。

経過： 1986 年 7 月 26 日、DDD ペースメーカーの植え込みを行い、自覚症状は軽快した。ペースメーカー挿入後の M モード心エコー図では、

挿入前に比し、左室内腔の縮小がみられたが、後壁の運動低下は挿入前後を通じて認められた。挿入後、心室中隔は右室心内膜ペースキングのため奇異性運動を呈した (Fig. 6)。大動脈弁閉鎖不全の外科的治療に関しては、弁付着部での糖脂質の沈着により人工弁の縫合不全を起こす可能性が考えられ、現在検討中である。

家族調査 (Fig. 7)

家系的検索では、41 歳の弟の α -galactosidase A 活性値も 0.6 nM/hr/ 10^6 cells と低値であった。2 人の姉妹と母親はともに 10 nM/hr/ 10^6 cell 前後と正常範囲であったが、姉および妹の子供の一部には α -galactosidase A 活性低下がみられ、3 人の同胞とも carrier と考えられた。

41 歳、弟の心エコー図 (Fig. 8) では、本症例と同様の心筋肥厚、壁運動低下および心筋の細顆粒状エコーがみられたが、4 弁とも逆流、逸脱等の異常所見はみられなかった。41 歳弟においても完全房室ブロックがあり、電気生理学的検査で

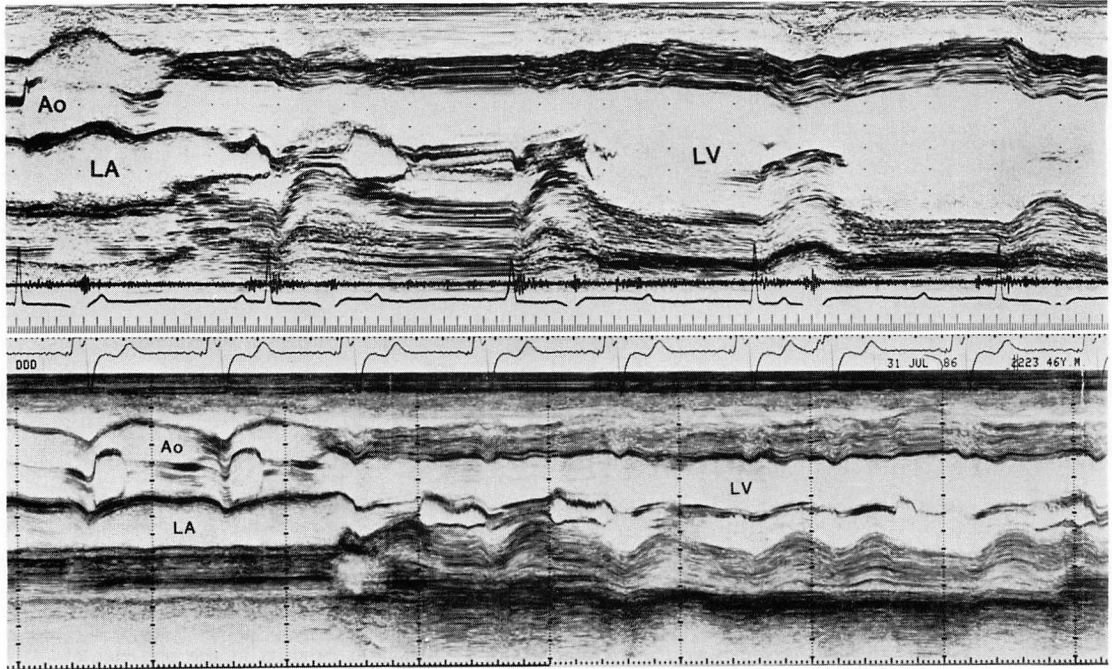


Fig. 6. M-mode echocardiograms in a 46-year-old man with Fabry's disease before (top) and after (bottom) pacemaker implantation.

After pacemaker implantation, left ventricular (LV) dimension decreases, but slightly hypokinetic posterior wall motion persists and paradoxical interventricular septal motion is observed due to right ventricular endocardial pacing.

A・H ブロックと診断され、DDD ペースメーカーが挿入された。45 歳長姉にも男性例と同様の心筋肥厚と、やや不明瞭ではあるが細顆粒状の心筋エコーがみられた。心電図では LVH ストレインパターンを呈していたが房室ブロックはみられなかった。38 歳妹には心筋肥厚や心電図異常はみられなかったが、 α -galactosidase A 活性値は姉とほぼ同値であり、年齢も姉より 7 歳下であることから、今後徐々に心筋肥厚の進行する可能性もあり、慎重な経過観察が必要であろう。71 歳母親の心筋エコーでは明かな肥厚はみられなかった。しかし本例は元気に日常生活を営んでいたが、1986 年 8 月末、突然心室応答の速い発作性心房細動により急性心不全となり、他院に緊急入院、DIC、腎不全を合併して死亡した。剖検がないため心筋への糖脂質沈着の有無は検索できなかった。

た。

対象家系の小児全例に心エコー図検査を行ったが、明らかな異常は認められなかった。

大動脈根部径の拡大、僧帽弁逸脱および閉鎖不全は同胞内のいずれにも検出されなかった。

アミロイドーシスとの比較

本症とアミロイドーシスの心筋エコー性状の比較を、両者の記録の得られた東芝製 SSH-40A を用いて行った。アミロイドーシスに比し、Fabry 病の心筋エコーの性状はより細かな顆粒状であった (Fig. 9)。

考 按

Fabry 病は先天的な α -galactosidase A 活性低下または欠損により ceramide trihexoside, ceramide dihexoside が主に血管内皮細胞に沈着し

Alpha-galactosidase Activity in Leukocytes

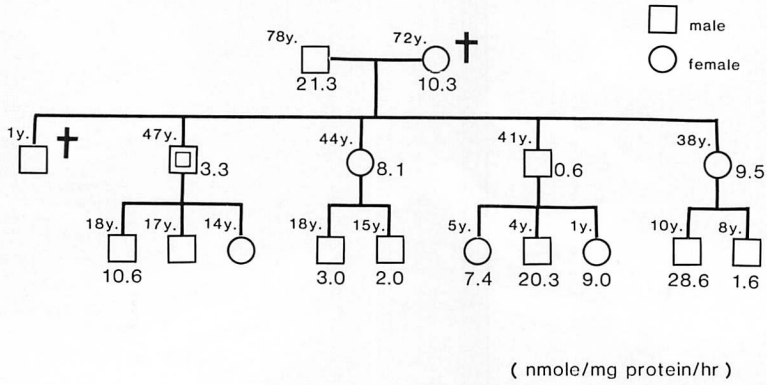


Fig. 7. Pedigree of the family with Fabry's disease having leukocyte alpha-galactosidase activity.

Affected males show low α -galactosidase activity. Female carriers show normal leukocyte α -galactosidase activity, but some of their male children show low α -galactosidase activities.

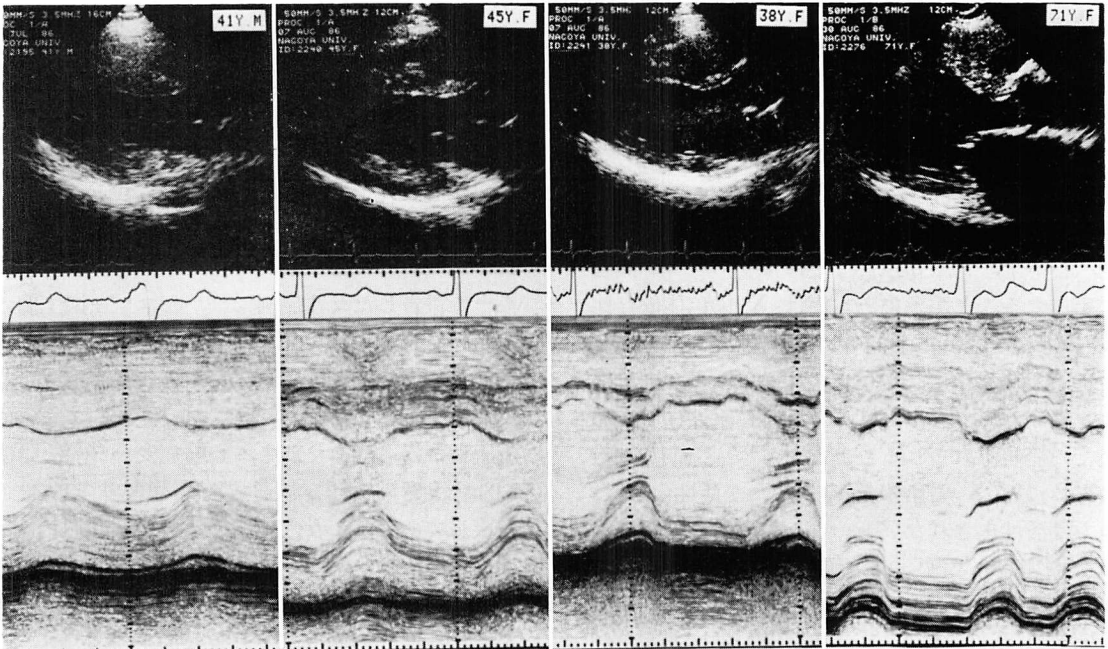


Fig. 8. Two-dimensional (long-axis view) and M-mode echocardiograms of the younger brother, two sisters and mother with Fabry's disease.

Younger brother (41-year-old) and elder sister (45-year-old) show increased thickness of their left ventricular walls. Younger sister (38-year-old) and mother (71-year old, died at the age of 72-year-old) show no hypertrophy of their left ventricles.

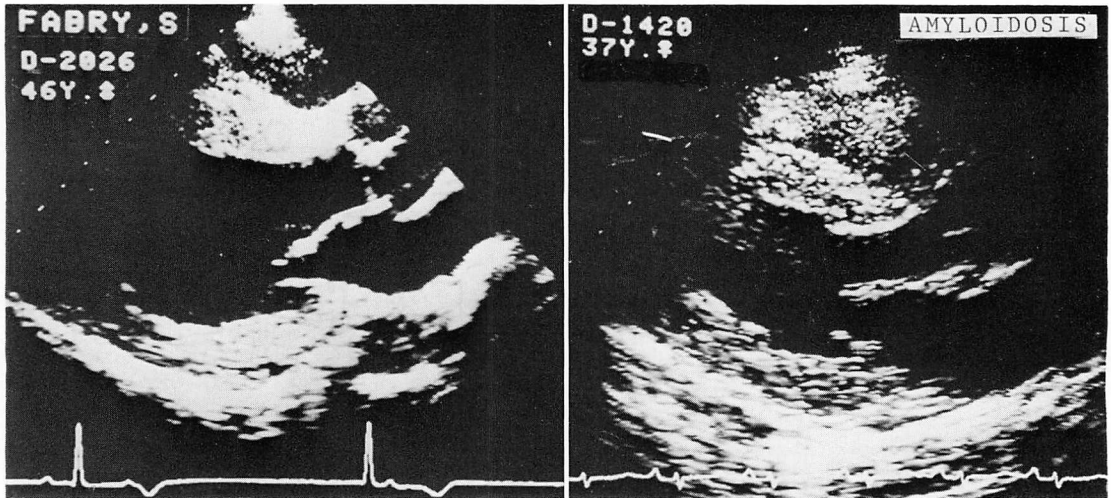


Fig. 9. Comparison of myocardial echogenicity of Fabry's disease (left) with that of cardiac amyloidosis (right).

Compared with amyloidosis, the myocardial echogenicity of Fabry's disease has a more finely granular sparkling texture, reflecting intracellular deposition of phospholipid in Fabry's disease. In contrast, amyloid deposition is extra-cellular (interstitial).

て、全身臓器に障害を起こす脂質代謝異常を示す疾患の一つであり、腎実質、心筋および心臓弁膜にも沈着することで知られている¹⁻³⁾。特徴的な臨床症状としては、小血管腫 (angiokeratoma)、発汗異常、発熱時四肢疼痛がみられ、通常は腎不全、心不全、脳血管障害などにより 40~50 歳迄に死亡することが多い。本症は X 染色体依存性で、半接合体 (hemizygous) の男性では完全に発症する。異型接合体 (heterozygous) の女性にはより軽症の形であらわれるが、時に女性にもほとんどの症候がみられることがある⁵⁾。これは細胞内の 2 つの X 染色体のうち 1 つが活性化され、他方は活性化されないという、Lyon の仮説によって説明される^{6,7)}。本報告例は小児期より発汗異常、四肢疼痛がみられ、白血球内の α -galactosidase A 活性も低値で、半接合体例と考えられた。

心臓の病変としては刺激伝導系、心筋、弁膜に糖脂質が沈着することによって伝導障害や拡張型心筋症がみられ、あるいは拘束型ないし肥大型心

筋症類似の心筋病変を呈し、僧帽弁閉鎖不全のみられることも報告されている^{3,8)}。心エコー図上の特徴としては、心筋肥厚、僧帽弁逸脱、大動脈根部径の拡大が指摘されており、これらの変化は加齢に関係した病態の重症度を反映するものとされている^{9,10)}。しかし、Yokoyama ら⁵⁾および布田ら¹¹⁾の報告した女性症例では、心エコー図上明らかな心筋肥大がみられないにもかかわらず、心筋生検では細胞内に糖脂質沈着による空胞形成をみている。したがって Fabry 病では、心エコー図上肥大がみられなくても、心筋病変がないとは限らないと考えられる。通常、X-linked の劣性遺伝疾患であれば、女性は保因者であり、症状は出ないが、Fabry 病では carrier である女性にもある程度の症状の出ることが報告されており、注意を要する¹²⁾。本報告での対象家系小児例では、心エコー図検査上明らかな異常は認められなかったが、これは Fabry 病での心筋肥厚は加齢に依存し、20 歳を過ぎてから出現することが多いためと考えられる¹⁰⁾。

本家系には僧帽弁逸脱はみられなかったが、Goldmann ら⁹⁾の最近の報告によると、患者の54%にみられ、その発症頻度には男女差がなく、病態の重症度とも関係がなかったとしている。我が家の一家系だけの心エコー図所見では、僧帽弁逸脱の有無について判断することはできないが、僧帽弁逸脱症の診断基準そのものが議論の多いところであり、その設定に問題のある可能性も考えられる。

アミロイドーシスと Fabry 病との心筋エコー性状の違いは、前者では間質内に沈着するのに対し、Fabry 病では細胞内に沈着することに起因することが考えられ、二次性心筋症の鑑別に心筋エコー性状の所見が重要であると考えられた^{13,14)}。

要 約

大動脈弁閉鎖不全 (AR) と完全房室ブロックを合併した Fabry 病の1例と、その同胞症例について心エコー図所見を中心に報告した。

発端症例は46歳男性で、高度のAR (Sellers III/IV) にもかかわらず、左室肥大が主体であり、拡大は軽度であった。この心筋エコーは小顆粒状を呈し、糖脂質の沈着を示唆するものであった。

大動脈弁前尖付着部には同様の輝度増大と軽度の接合不全がみられ、これがARの原因と考えられた。右室心内膜心筋生検では光顕上心筋細胞内の空胞形成がみられ、電顕上は本症に特徴的なミエリン様の層状構造物がみられた。電気生理学的検査ではヒス束内ブロックが診断された。DDDペースメーカーを挿入し、患者の自覚症状は改善した。しかし弁輪部での縫合不全を生じる可能性があり、弁置換は現在、未施行である。

家族調査では41歳弟にも同様な心筋肥大と完全房室ブロックがみられたが、弁異常はみられなかった。45歳妹にも心筋肥大がみられ、心電図は左室肥大ストレインを呈した。38歳妹には心エコー図、心電図とも異常はみられなかった。本症は伴性劣性遺伝であるが、女性例にも心筋エコー異常を生ずることは注意を要すると思われた。

α -galactosidase A 活性測定および皮膚生検をお願いした名古屋大学医学部皮膚科学教室 三田一幸先生、大橋勝教授に感謝致します。

文 献

- 1) Desnick RJ, Sweeley CC: Fabry's disease: Deficient alpha-galactosidase A activity. *in* Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. *The Metabolic Basis of Inheritable Disease*. New York: McGraw-Hill, 1983, 906-944
- 2) Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH: Cardiac valvular anomalies in Fabry's disease: Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation* **54**: 818-825, 1976
- 3) Becker NE, Schoorl R, Balk AG, van der Heide RM: Cardiac manifestation of Fabry's disease: Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol* **35**: 829-835, 1975
- 4) Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD: The heart in Fabry's Disease: A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* **24**: 95-110, 1969
- 5) Yokoyama A, Yamazoe M, Shibata A: A case of heterozygous Fabry's disease with a short PR interval and giant negative T waves. *Br Heart J* **57**: 296-299, 1987
- 6) Lyon MG: Gene action in the X-chromosome of the mouse. *Nature* **190**: 372-384, 1961
- 7) Romeo G, Migeon BR: Genetic activation of the alpha-galactosidase locus in carriers of Fabry's disease. *Science* **170**: 180-181, 1970
- 8) Colucci WS, Lorell BH, Schoer FJ, Warhol MJ, Grossman W: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *N Engl J Med* **307**: 926-928, 1982
- 9) Bass JH, Shrivastava S, Grabowski GA, Desnick RJ, Moller JH: The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J* **100**: 807-812, 1980
- 10) Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ: Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* **7**: 1157-1161, 1986
- 11) 布田伸一, 元田 憲, 一二三宣秀, 多賀邦章, 安田紀久雄, 清水賢巳, 岩井久和, 竹田亮祐, 谷口 昂: 心筋生検が診断に有用であった55歳女性, Fabry病の1例. *心臓* **15**: 591-598, 1983
- 12) 田村友秀, 村山耕平, 林 陸郎, 飯塚利夫, 山本裕久, 佐々木豊志, 高瀬真一, 神田 洋, 鈴木 忠,

岩瀬, 山内, 外畑, ほか

- 村田和彦: 心電図異常にて発見された女性 Fabry 病保因者の 2 例. 日内会誌 **75**: 1123-1138, 1986
- 13) Bhondari AK, Nanda NC: Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* **51**: 817 1984
- 14) Cohen IS, Fluri-Lundeen J, Wharton TP: Two dimensional echocardiographic similarity of Fabry's disease to cardiac amyloidosis: A function of ultrastructural analogy? *J Clin Ultrasound* **11**: 437 1984