

肺高血圧・思春期遅発症により発見された糖原病 II 型 (Pompe 氏病) の 1 症例

Pulmonary hypertension due to glycogen storage disease type II (Pompe's disease): A case report

井上 省三
中村 節
長谷川浩一
忠岡信一郎
寒川 昌信
鼠尾 祥三
沢山 俊民
東 靖人*
調 輝男*

Shozo INOUE
Takashi NAKAMURA
Kohichi HASEGAWA
Shin-ichiro TADAOKA
Masanobu SAMUKAWA
Shoso NEZUO
Toshitami SAWAYAMA
Yasuto HIGASHI
Teruo SHIRABE

Summary

A rare case of pulmonary hypertension due to glycogen storage disease type II (Pompe's disease) was reported.

An 18-year-old girl was admitted to Kawasaki Medical School Hospital because of cyanosis, dyspnea on exertion and amenorrhea. She was 149 cm in height and 29 kg in body weight. Clinical examination revealed that pulmonary artery pulse and right ventricular heave were palpable over the precordium. On auscultation, an accentuated pulmonic second heart sound, pulmonic ejection sound and diastolic decrescendo murmur (Levine III/VI) were heard in the second intercostal space at the right sternal border. Her skeletal muscles, especially her intercostal muscles were generally weak and atrophic. Her electrocardiogram showed a pulmonary P-wave and right ventricular hypertrophy. The chest X-ray revealed right ventricular enlargement and a dilated pulmonary trunk. On echocardiography, the right ventricle and the main pulmonary artery were dilated, and a systolic notch of the pulmonary valve was found. Swan-Ganz catheterization disclosed that pulmonary artery pressure, right ventricular pressure and mean pulmonary capillary wedge pressure were 76/35 (50) mmHg, 76/12 mmHg and 10 mmHg, respectively. Respiratory function tests showed severe restrictive ventilatory impairment with hypercapnea and hypoxemia. On biopsy of the left quadriceps femoris muscle, the most striking finding was numerous intracytoplasmic vacuoles. The small vacuoles were stained with PAS and acid phosphatase. Electron microscopy showed massive glycogen accumulation in the sarcoplasm and membrane bound vacuoles (glycogenosome). Alpha-1, 4-glucosidase activity in the peripheral lymphocytes was definitely decreased.

Her pulmonary hypertension resulted from respiratory muscular atrophy and alveolar hypoventila-

川崎医科大学 内科循環器部門
*同 神経病理
倉敷市松島 577 (701-01)

Division of Cardiology, Department of Medicine,
*Department of Neuropathology, Kawasaki Medical
School, Matsushima 577, Kurashiki 701-01

Received for publication February 15, 1988; accepted May 7, 1988 (Ref. No. 34-PS10)

tion caused by Pompe's disease.

Key words

Pompe's disease Pulmonary hypertension Alveolar hypoventilation

はじめに

糖原病 II 型 (Pompe 氏病) はグリコーゲン代謝酵素の先天的な障害である。本例の幼児型 (infantile form) は、生後数ヵ月以内に心不全を呈して遅くとも 2 歳までに死亡し、予後不良である。これに対し小児型 (childhood form) は、心肥大や心電図異常は認められないが、筋力低下と呼吸不全が徐々に進行し、肺炎を繰り返すため、成人に達するまでに死亡するとされている¹⁾。

今回我々は、肺高血圧と思春期遅発を呈し、その原因が小児型糖原病 II 型であることを確認しえたまれな 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 18 歳, 女性, 高校生
主訴 : 労作時呼吸困難, 思春期の遅発
既往歴 : 生下時体重 3,200 g, 正常産

家族歴 : 両親はいとこ同志。他に特記すべきことなし

現病歴 : 小学校低学年頃から運動は苦手であり、11 歳頃から身体の発育が停止した。16 歳の頃から軽労作で息切れが出現し、以後日常労作でも徐々に呼吸困難が増強するようになった。17 歳時に家族が睡眠中に無呼吸発作とチアノーゼに気付いている。18 歳の春、突然嘔声をきたした。1986 年 5 月 11 日、初潮の未発来・低体重の精査目的で当院を受診し、心電図異常のため、川崎医科大学循環器内科に入院した。

身体所見 : 身体 149 cm, 体重 29 kg. 軽度のチアノーゼと側彎を認めた。脈拍・整 66/分。呼吸数 18/分。血圧 120/90 mmHg. 貧血なし。前胸部で肺動脈拍動と右室拍動を触知。第 2 肋間胸骨左縁で亢進した II p と Levine 3 度の拡張早期雑音を聴取。呼吸音は減弱し、四肢に中等度筋力低下と筋萎縮を認めた。

Table 1. Laboratory data

[1] Peripheral blood	[2] Screening	
RBC 558×10 ⁴ /mm ³	T. Protein	7.5 g/dl
Hb 16.1 g/dl	A1b	3.7 g/dl
Ht 51.8 %	T. Bil	0.5 mg/dl
WBC 5100 /mm ³	GPT	50 IU/l (0~25)
Platelet 19.7×10 ⁴ /mm ³	GOT	65 IU/l (0~20)
	LDH	331 IU/l (49~92)
[3] Blood gas (room air)	AIP	47 IU/l (25~80)
awake	CPK	102 IU/l (0~70)
asleep	aldolase	20.1 U/l (2~8)
PH	Na	140 mEq/l
7.343	7.231	K
Pco ₂	111.6 mmHg	3.8 mEq/l
71.3	35.7 mmHg	P
Po ₂	55.7	2.3 mEq/l
55.7	+ 13.6 meq/l	Ca
BE	38.7	4.9 mEq/l
+10.1	46.7 meq/l	Mg
HCO ₃ ⁻	40.9	1.6 mEq/l
38.7	50.2 meq/l	
CO ₂ ct.	86.0	53.6 %
40.9		
%O ₂ Hb		
86.0		

Blood gas shows hypercapnea and hypoxemia. Parenthesis=normal data.

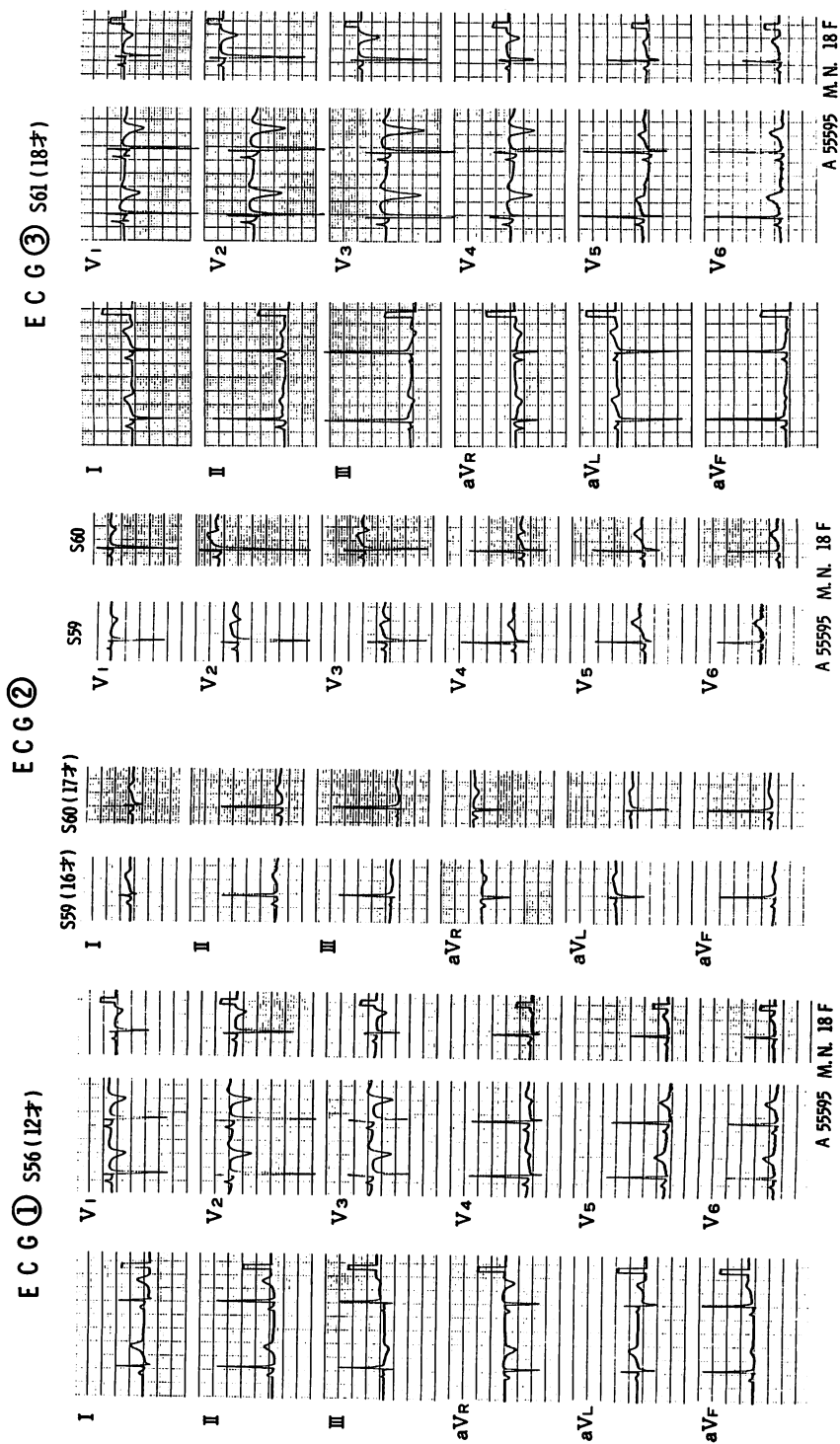


Fig. 1. Serial electrocardiograms.

Pulmonary P wave and right ventricular hypertrophy are shown.

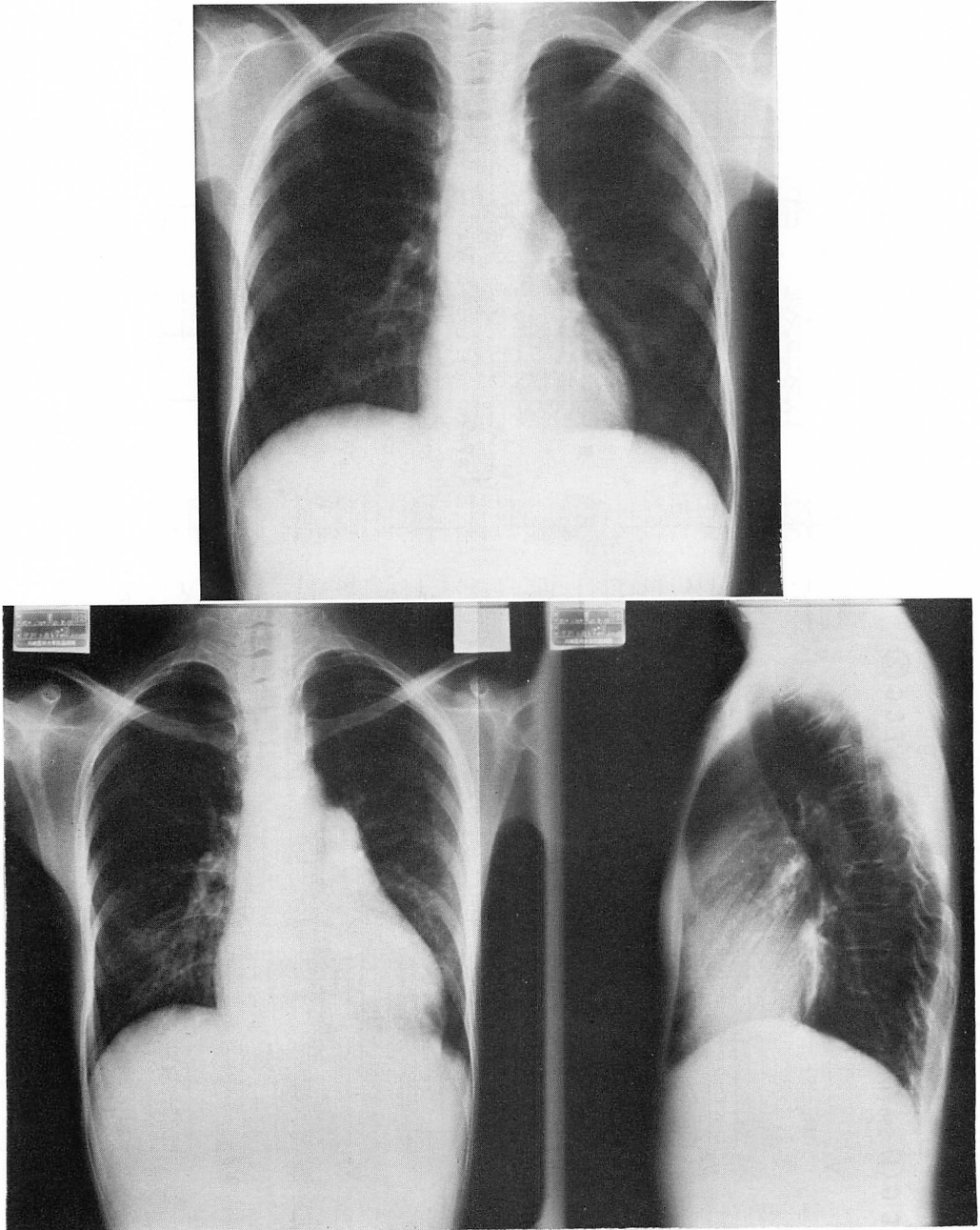


Fig. 2. Chest radiographs.

Right ventricular enlargement and dilated pulmonary trunk are shown at the age of 12 (top) and 18 (bottom) years.

検査所見 (Table 1)

末梢血は赤血球増多を示し、生化学検査で γ グロブリンおよび GOT・GPT・CPK・LDH・aldolase が軽度上昇していた。動脈血ガス分析にて低 O_2 ・高 CO_2 血症を認め、それは睡眠中の無呼吸発作により著明に増悪した。

心電図所見 (Fig. 1)

心電図は、12歳時より撮られており、息切れが出現した16歳、チアノーゼが出現した17歳、そして入院時(18歳)と、徐々に右軸偏位とP波の尖鋭化が進み、右室肥大の進行がうかがわれた。

胸部 X 線所見 (Fig. 2)

12歳時と18歳時の写真を示す。12歳時に比し18歳時には、肺動脈幹の拡大が著明となり、末梢肺動脈分枝の tapering がみられ、肺高血圧像が出現していた。

胸部 CT 所見 (Fig. 3)

第8胸椎レベルのスライスでは、拡大し左室を凌駕する右室が、気管分岐部のスライスでは著明に拡張した肺動脈幹が描出された。18歳時に出現した唝声は、拡大した肺動脈幹が左反回神経を圧迫した、いわゆる Ortner 症候群と考えられた^{2,3)}。

心音・心機図所見 (Fig. 4)

第2肋間胸骨左縁における肺動脈波と心音図の同時記録を示す。肺動脈駆出音が肺動脈波の起始点に一致して記録され、亢進した II p と拡張期漸減性雑音がみられた。

M モード心エコー図所見 (Fig. 5)

肺動脈弁の e-f slope の減少と systolic notch がみられ、肺高血圧に特徴的な所見が得られた。

Swan-Ganz 法 (Table 2) による肺動脈圧は 76/35(平均 50) mmHg、肺動脈楔入圧は 10 mmHg で、心内シャントは認められなかった。

肺機能検査 (Table 3) では重度の拘束性換気障害があり、肺コンプライアンスは正常であった。肺高血圧は呼吸機能の低下による、肺泡低換気により出現したものと考えられた。肺泡低換気は呼吸筋萎縮による二次性的なものと思われた。本

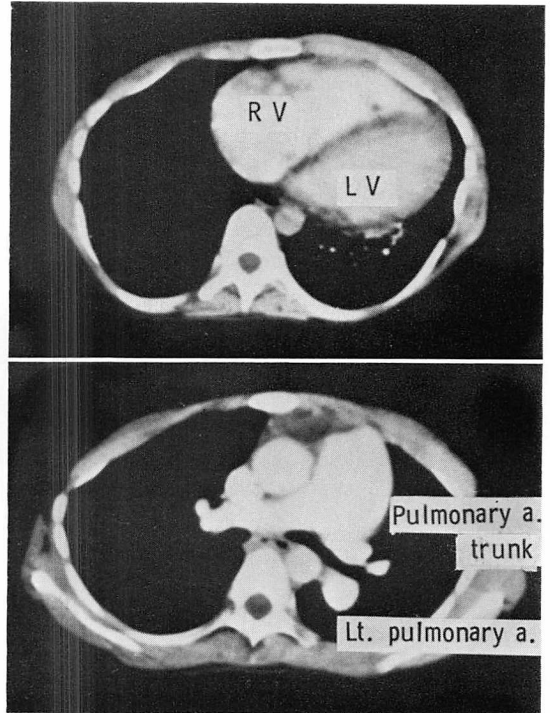


Fig. 3. Chest CT films.

The right ventricle and pulmonary trunk are dilated.

Table 2. Catheterization data (Swan-Ganz method) ()=mean

PA	76/35	(50) mmHg
PCWP		(10)
RV	76/12	
CI	3.93	1/min/m ²

Table 3. Respiratory function test

% Vital capacity	27%
FEV _{1.0} %	95%

FEV forced expiratory volume.

Severe restrictive ventilatory impairment is noted.

例においてはこれらの呼吸機能の低下の他、四肢の筋力低下および筋逸脱酵素の上昇がみられたため、ミオパチーの存在を考慮し、筋電図検査および筋生検を施行した。その結果、筋電図では、

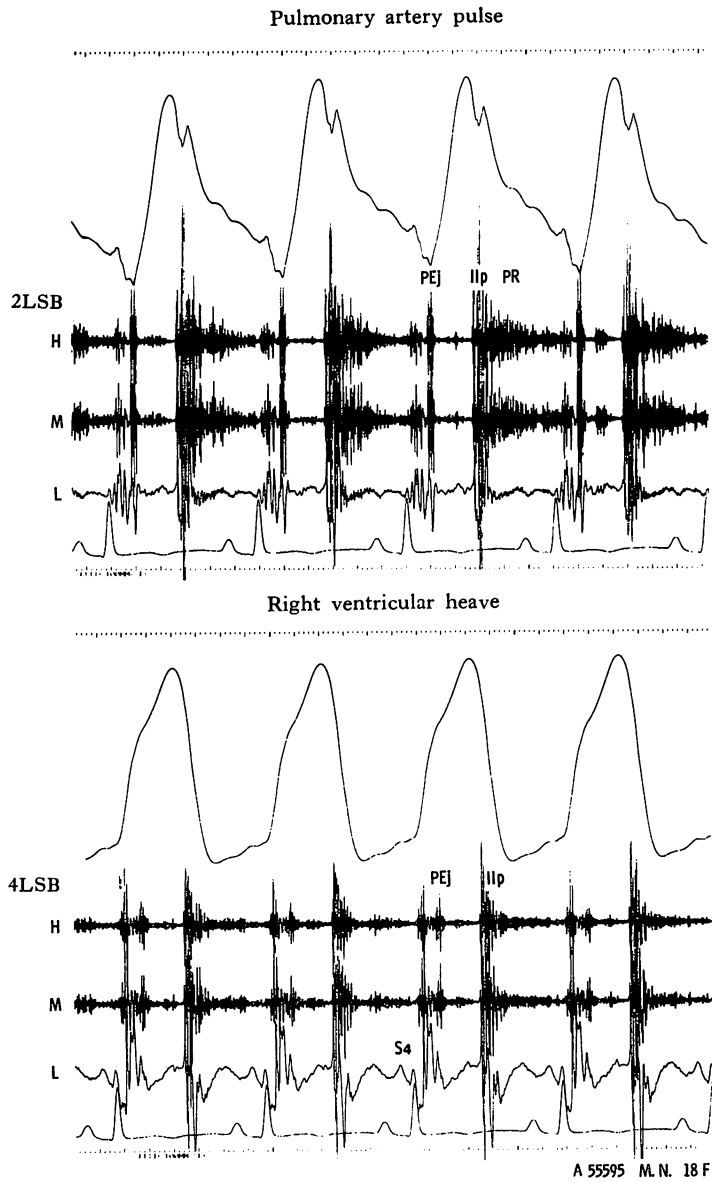


Fig. 4. Phonomechanocardiograms.

Pulmonary artery pulse (top) and right ventricular heave (bottom) are recorded. The accentuated pulmonic second heart sound (IIp), pulmonic ejection sound (PEj) and a diastolic decrescendo murmur (PR) are best recorded over the second intercostal space.

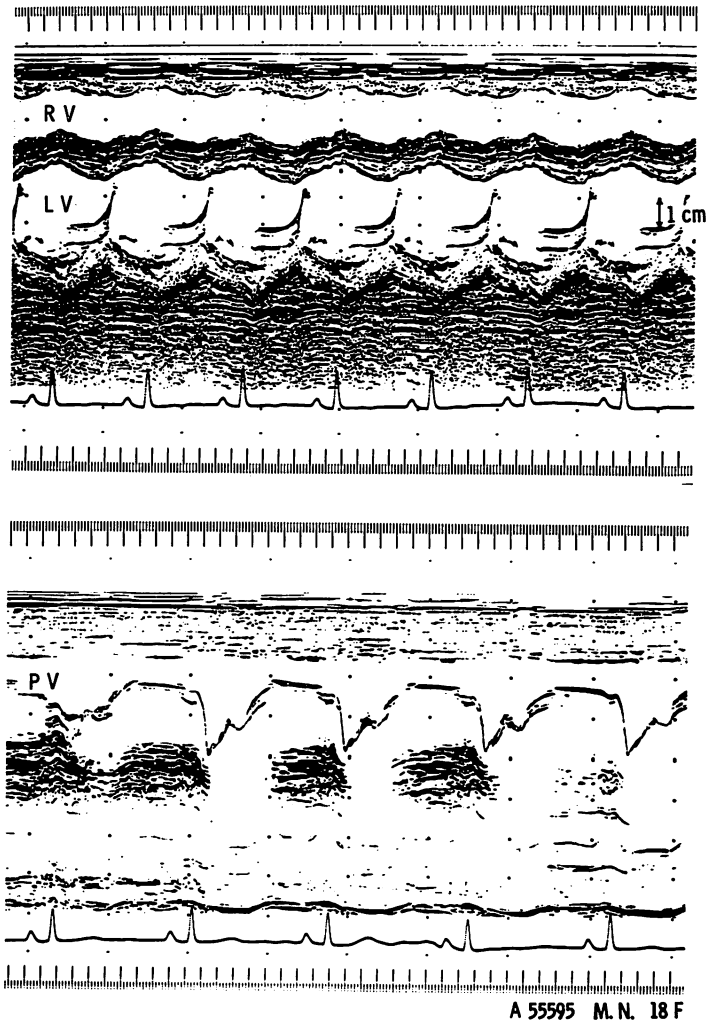


Fig. 5. M-mode echocardiograms.

Decreased e-f slope and systolic notch of the pulmonary valve echocardiogram are seen.
RV=right ventricle; LV=left ventricle; PV=pulmonary valve.

刺入時に右大腿四頭筋と前脛骨筋にて myotonic discharge が記録された。収縮時には右前脛骨筋と左上腕二頭筋では低振幅の筋原性変化がみられたが、左小指球筋では高振幅で長時間持続の神経原性変化の所見であった。筋生検の凍結連続切片において HE 染色 (Fig. 6a) では筋繊維の小空胞変性がみられ、一部では大空胞がみられた。

NADH 染色 (Fig. 6b) では筋繊維内の細網構造は乱れ、PAS 染色 (Fig. 6c) および acid phosphatase 染色 (Fig. 6d) では空胞周囲に活性の亢進がみられた。電顕 (Figs. 7, 8) では多数の glycogenosome が筋繊維内に認められた。リンパ球中の α -1, 4 glucosidase を測定したところ (Table 4) 本例のそれは欠損し、母親のそれは低下してい

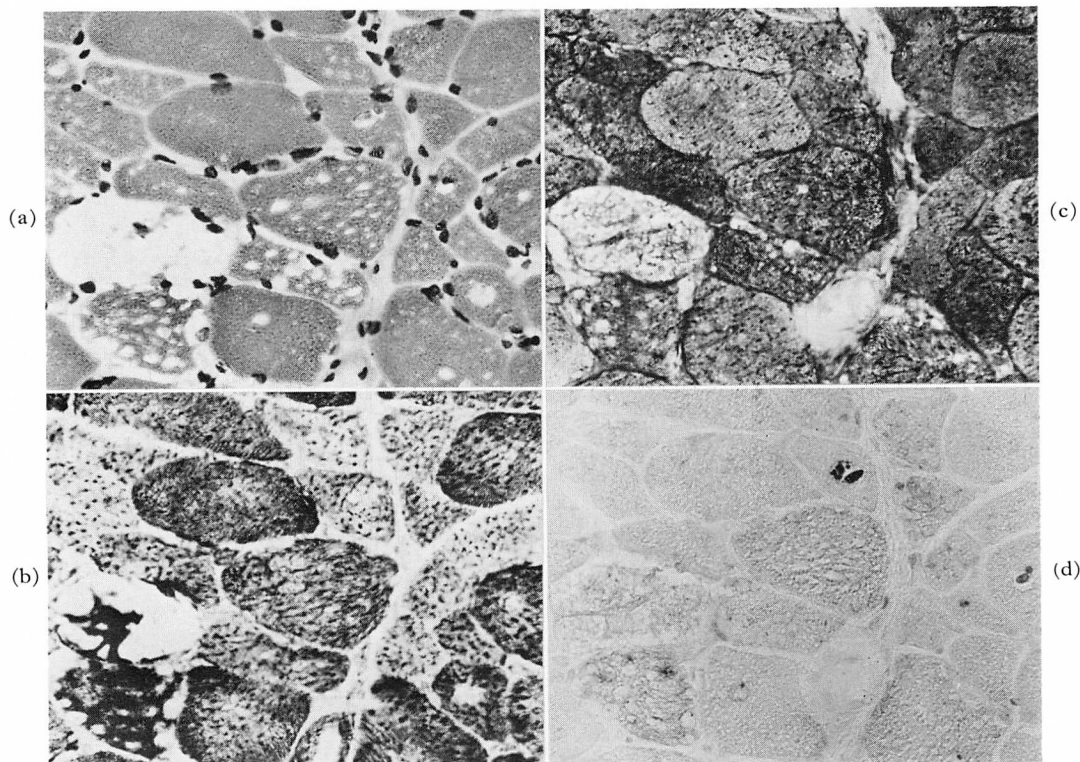


Fig. 6. Light micrographs of frozen serial sections ($\times 225$).
 a: H.E. stain, showing numerous small and large vacuoles in the muscle fibers.
 b: NADH stain, showing destruction of sarcoplasmic meshwork.
 c: PAS and d: acid phosphatase stain, showing strongly reacting vacuoles.

た. このことから Pompe 氏病(小児型)の確定診断がなされた. その後, 在宅酸素療法および nifedipine の経口投与により, 症状は比較的安定し, 現在外来通院中である.

考 接

本例は 18 歳の女子学生で肺高血圧と Ortner 症候群が急速に発生進行し, その成因が糖尿病 II 型(小児型)であることを診断しえた極めてまれな例である. 本例の肺高血圧の成因について考察を加える.

Pompe 氏病では呼吸筋マヒとそれに続発する肺胞内低換気を生じることは知られている⁴⁻⁶⁾が, 肺高血圧を生じた例は, 我々の調査し得た限り 2

Table 4. Lysosomal enzymatic activities

	Patient	Mother	Control
α -glucosidase			
PH4	0.	12.9	23.1
PH6	19.0	17.2	27.3

F-1.4-glucosidase activity in lymphocytes is definitely decreased.

例をみるのみである^{7,8)}(ただし, ECG, 身体所見からの推察として). Greenberg は Pompe 氏病を含む神経・筋傷害の終末期には肺高血圧を生じる例がありうると述べている⁹⁾. その発生機序として, ① 慢性の低 O_2 ・高 CO_2 血症が肺動脈攣縮を生じ, 更に内膜の肥厚と中膜の繊維増殖を

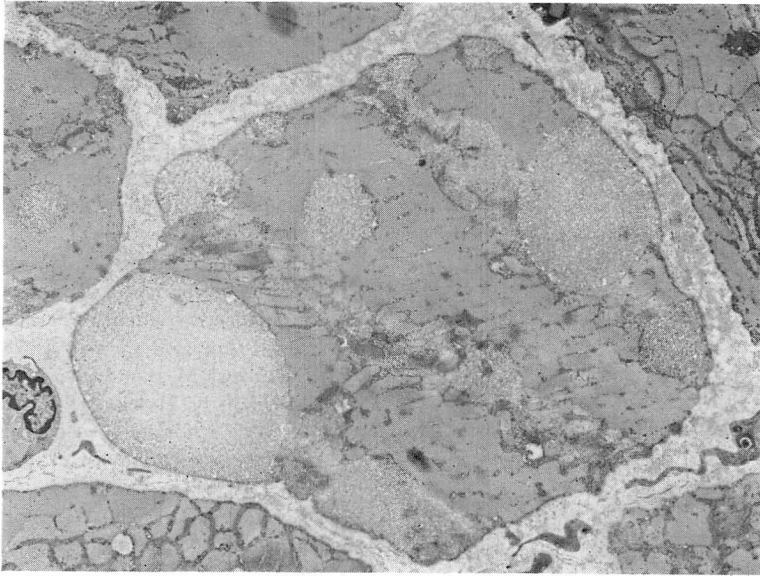


Fig. 7. Electron micrograph of transverse section of muscle fiber ($\times 6000 \times 75\%$).
Massive glycogen accumulation in the sarcoplasm and membrane bound vacuoles (glycogenosome) is shown.

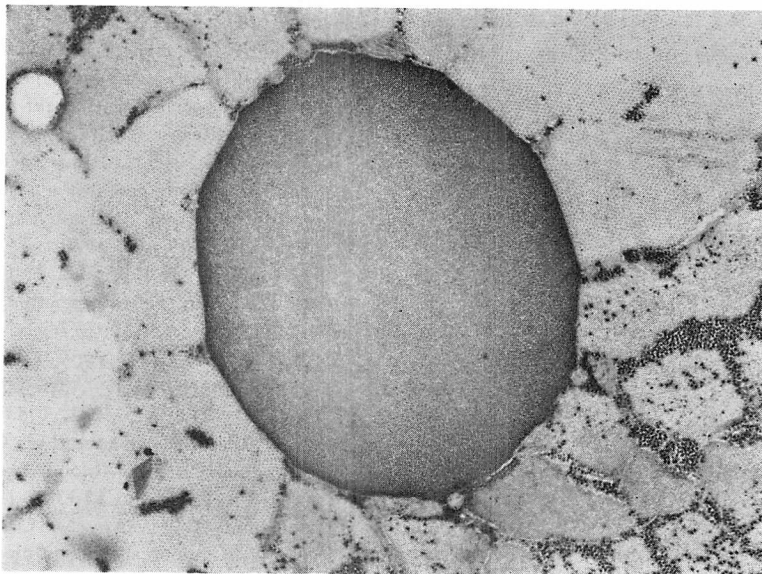


Fig. 8. Electron micrograph of transverse section of muscle fiber ($\times 20,000 \times 75\%$).
Large glycogenosome is shown.

促す. ② 低 O₂ 血症による赤血球増多の結果, 肺動脈血栓症を合併するなどの可能性が論じられている. 低 O₂ 血症(特に夜間)と肺動脈圧との関連については, 内藤らも動脈血中酸素濃度の低下とともに肺動脈圧が上昇することを観察しており, その機序は, 肺血管の攣縮によるものと推察している^{10,11)}. 一方 Susmano らは, 動脈血中の二酸化炭素濃度の上昇によるアシドーシスそのものが血管攣縮をひきおこし, 肺高血圧を生ずると述べている¹²⁾.

本例の肺高血圧の成因は, ① Pompe 氏病による呼吸筋力低下のため, 低酸素血症が睡眠時に増悪し, そのことを介して肺血管攣縮をきたすこと, 更に ② 二次性多血症の存在や高 γ グロブリン血症により血液粘性が上昇するため, と解釈される.

要 約

肺高血圧・思春期遅発症を呈し, その原因が小児型糖原病 II 型であることを確認し得たまれな 18 歳の症例をを経験した. 労作時息切れと無月経を主訴に来院. 身長 149 cm, 体重 29 kg. 前胸部で肺動脈拍動と右室拍動を触知. 第 2 肋間胸骨左縁で亢進した IIP と Levine 3 度の拡張早期雑音を聴取. 四肢に軽度筋力低下と筋萎縮を認めた. 心電図では肺性 P と右室肥大所見を, 胸部写真では右室肥大と肺動脈幹の拡大を認めた. パルス・ドップラー法により肺動脈弁閉鎖不全を確認. Swan-Ganz 法による肺動脈圧は 76/35 (平均 50) mmHg, 肺動脈楔入圧は 10 mmHg で, 心内シャントは認められなかった. 重度の拘束性換気障害と低 O₂・高 CO₂ 血症を呈し, 睡眠時無呼吸発作を伴った. 大腿筋生検およびリンパ球中の α -1, 4 glucosidase 欠損の証明により糖原病 II 型と確診. 本例における肺高血圧の成因は糖原病 II 型に伴う呼吸筋障害・慢性肺胞低換気にもとづくものと思われた.

α -1,4 glucosidase 活性を測定していただいた大阪大学小児科学教室 乾, 谷池, 西本の各先生方に深謝します.

文 献

- 1) Beaudet AL: Glycogen storage disease. *in* Harrison's Principles of Internal Medicine. 10th ed. Chapt 100. McGraw Hill, 1985
- 2) Nakao M, Sawayama T, Samukawa M, Mitake H, Nezuo S, Fuseno H, Hasegawa K: Left recurrent laryngeal nerve palsy associated with primary pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol* 5: 788-792, 1985
- 3) Samukawa M, Sawayama T, Nezuo S, Fuseno H, Mizutani K, Hasegawa K, Mitake H, Harada Y: Ortner's syndrome associated with primary pulmonary hypertension. *Kokyu to Junkan* 32: 1313-1317, 1984
- 4) Rosenow EC, Engel AG: Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am J Med* 64: 485-491, 1978
- 5) Sivak ED, Salanga VD, Wilbourn AJ, Mitsumoto H, Gloish J: Adult-onset acid maltase deficiency presenting as diaphragmatic paralysis. *Am Neuro Asso* 9: 613-615, 1980
- 6) Davis JN, Loh L: Alveolar hypoventilation and respiratory muscle weakness. *Bull Eur Physiopath resp* 15: 45-51, 1979
- 7) Bellamy D, Davis JM, Hickey BP, Benatar SR, Clark TJH: A case of primary alveolar hypoventilation associated with mild proximal myopathy. *Am Rev Respir Dis* 112: 867-873, 1975
- 8) Engel AG: Acid maltase deficiency in adults: Studies in four cases of a syndrome which may mimic muscular dystrophy or other myopathies. *Brain* 93: 599-616, 1970
- 9) Greenberg M, Edmonds J: Chronic respiratory problems in neuromyopathic disorders. *Pediat Clin N America* 21: 927-934, 1974
- 10) 内藤雅祐, 福永保夫, 大久保俊平, 国枝武義, 吉岡公夫: 夜間低酸素症の肺循環動態に及ぼす影響. *日胸疾会誌* 21: 1075-1082, 1983
- 11) Von Euler VS, Liljestrang G: Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 12: 301, 1974
- 12) Susmano A, Passovoy M, Carleton RA: Mechanisms of hypercapnic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 11: 440-445, 1977