大動脈弁置換術を施行したムコリピドーシス III 型の兄妹例

三 浦 修 平* 山 田 陽* 氏 平 功 祐* 伊 庭 裕*
丸 山 隆 史* 八 田 英 一 郎* 栗 本 義 彦* 中 西 克 彦*

ムコリピドーシスは、ムコ多糖症に類似した臨床的特徴を示す常染色体劣性遺伝のライソゾーム病である。糖蛋白の蓄積により全身の結合織を中心にさまざまな病変が進行する。心血管病変、特に弁膜症病変が重要な予後因子とされるが、その自然予後は短く、本邦においては明確な治療ガイドラインや手術適応は存在しない。われわれは、12 歳および 15 歳時に、大動脈弁逆流の進行に対して大動脈弁置換術を施行したムコリピドーシス III 型の兄妹例を経験した。また、兄は初回手術より 11 年で、パンヌス形成による人工弁機能不全をきたし、人工弁再置換術を要した。ムコ多糖症の弁膜症に対する手術報告は散見されるが、大動脈弁置換術を施行したムコリピドーシスの兄妹例は稀である。日心外会誌 47 巻 1 号：7-12 (2018)

キーワード：ライソゾーム病；ムコリピドーシス；ムコ多糖症；兄妹例；大動脈弁置換術

Aortic Valve Replacement for Two Siblings with Mucopolysaccharidosis Type III

Shuhei Miura*, Akira Yamada*, Kosuke Ujihira*, Yutaka Iba*, Ryushi Maruyama*, Eiichiro Hatta*, Yoshihiko Kurimoto* and Katsuhiko Nakanishi* (Department of Cardiovascular Surgery, Teine Keijinkai Hospital*, Sapporo, Japan)

Mucopolysaccharidosis is an autosomal recessive lysosomal storage disorder that demonstrates a clinical resemblance to mucopolysaccharidosis. Accumulation of glycoproteins throughout the body causes dysfunction of several organs, in particular, valvular heart diseases are an important cause of mortality, however, there is no consensus guideline regarding the indications and optimal timing of the surgical repair because of the unclear and short natural history. Here we present 12- and 15-year-old siblings diagnosed with mucopolysaccharidosis who underwent aortic valve replacement. The senior sibling received redo-aortic valve replacement for prosthetic valve dysfunction 11 years after the initial surgery. A few surgical valve replacements in patients with mucopolysaccharidosis have been reported, however, there is no published case of aortic valve replacements in two siblings with mucopolysaccharidosis. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 47: 7-12 (2018)

Keywords : lysosomal storage disorders ; mucopolysaccharidosis ; mucopolysaccharidosis ; siblings ; aortic valve replacement

ムコリピドーシスは、N-アセチルグルコサミン-1-リン酸基転移酵素の活性欠損を基本病態とする常染色体劣性のライソゾーム病である。約 20 万出生に 1 人という稀な病態であり、糖蛋白のライソゾーム内への蓄積により、全身の結合織を中心にさまざまな病変が進行する。われわれは、ムコリピドーシス III 型 (ML III) と診断された兄妹に対して、大動脈弁置換術 (AVR) を施行した稀な症例を

経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1

症例：15 歳，男児。

主訴：労作時息切れ。

家族歴：両親，本人，妹の 4 人家族。

既往歴：気管支喘息。

現病歴：39 週，2,610 g，正常分娩で出生した。4 カ月健診で運動発達遅滞を指摘され，9 カ月に他医にて精査するも異常なく，6 歳まで経過観察されたが確定診断には至らなかった。10 歳 4 カ月に小児保健センターで，ガルゴイル顔貌，低身長，著明な後彎，関節拘縮，精神運動発達遅滞を指摘され，尿中ムコ多糖体，オリゴ糖のスクリーニング検査，リンパ球ならびに血清ライソゾーム酵素活性の結果から ML III と診断された。初診時に I 度の大動脈弁閉鎖不全症 (aortic regurgitation ; AR)，軽度の僧帽弁閉鎖

2017 年 3 月 30 日受付，2017 年 9 月 18 日採用
Corresponding author : Shuhei Miura
Department of Cardiovascular Surgery, Teine Keijinkai Hospital, Sapporo, Japan
E-mail : miura-sh@kejinkai.or.jp
*手稲溪仁会病院心臓血管外科
〒 006-8555 札幌市手稲区前田 1 条 12 丁目 1-40

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

Fig. 1

(A) Chest X ray of a senior sibling. (B) Transesophageal ultrasonography showed moderate AR.

不全症 (mitral regurgitation; MR) を認めた。その後、経過観察中に AR III 度まで逆流が進行し、徐々に左室拡大と左室収縮能低下を認めたため手術介入の方針となった。

入院時身体所見：身長 117.8 cm (−8.0 SD)，体重 22.6 kg (−3.4 SD)，体表面積 0.86 m²，血圧 126/64 mmHg，脈拍 118/分。ガルゴイル顔貌，後彎，関節拘縮，亀背は著明で頸部後屈不能。軽度精神運動発達遅滞，角膜混濁および多毛症と四肢変形あり。第 2 肋間胸骨左縁に Levine II 度の収縮期駆出性雑音と拡張期雑音を聴取した。

胸部レントゲン：CTR 64%，右第 1，2 弓および左第 3，4 弓の突出 (Fig. 1A)

心電図：洞調律で軸偏位なし。左室肥大の所見で V3~4 軽度 ST-T 低下。

経胸壁心エコー：大動脈弁の肥厚，逸脱，著明な弁逆流を認めた。中等度の僧帽弁逆流と軽度の三尖弁逆流を認めた。

経食道心エコー：経胸壁心エコーと同様に，大動脈弁は中等度の弁逆流を認めた (Fig. 1B)。

心臓カテーテル：左室拡張末期容積 281% Normal，右室拡張末期容積 109% Normal，左室駆出率 50%，右室駆出率 53%。

手術所見：大動脈弁は 3 尖とも辺縁が肥厚し，弁腹の菲薄化を認めた (Fig. 2)。大動脈弁を切除後，SJM 19 mm (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) 機械弁を non-everting mattress に縫着した。

病理組織所見：大動脈弁は，多数の PAS 陽性顆粒を持

Fig. 2

Existed aortic valve of a senior sibling. A noncoronary cusp which was made cut surface showed that a free edge of the cusp was thickened and the lunula was extremely thin.

つ細胞質や泡沫状空胞細胞を認めた。電顕像では，細胞質に空胞が充満した線維芽細胞を多数認め，ライソゾームの中には Zebra 小体や multimembranous cytoplasmic 小体を認めた (Fig. 3)。これらの所見は，I-Cell 病や Hurler 症候群にみられるものと一致しており，ムコリピドーシスにみられる特異的所見であった。

術後経過：術後 2 日目に人工呼吸器を離脱，3 日目に ICU を退室した。術後合併症なく経過し，23 日目に退院した。

症例 2

症例：11 歳，女兒。

Fig. 3

(A) Optical microscopy image revealed glycoproteins accumulation that stain positively with Periodic Acid-Schiff Stains (arrows). (B) Electron microscopy image revealed interstitial cells filled with a lot of vacuoles (asterisk 1), Zebra body (asterisk 2) and multimembranous cytoplasmic body (asterisk 3) existed from a senior sibling's aortic valve tissues.

Fig. 4

(A) Chest X ray of a younger sibling. (B) Transesophageal ultrasonography showed moderate AR.

主訴：無症状。

家族歴：両親，兄，本人の4人家族。兄が同疾患。

既往歴：特になし。

現病歴：37週，1,760g，正常分娩で出生した。発育障害，顔貌異常，後彎を認めたが，兄も同様な容貌であったため精査されなかった。6歳5カ月時に，兄がML IIIの確定診断をされたため精査をしたところ，スクリーニング検査と酵素活性の結果から，同様にML IIIと診断された。初診時には軽度のARを認めた。その後，経過観察中にAR III度まで逆流が進行したため手術介入の方針となっ

た。

入院時身体所見：身長107.8cm (−6.3SD)，体重17.8kg (−3.0SD)，体表面積0.73m²。ガルゴイル顔貌，後彎，軽度の関節拘縮，精神発達遅滞なし。第2肋間胸骨左縁にLevine II度の収縮期駆出性雑音とLevine III度の拡張期雑音を聴取した。

胸部レントゲン：CTR 62%。右第1，2弓および左第3，4弓の突出 (Fig. 4A)。

心電図：洞調律で軸偏位なし。左室肥大の所見でV4～6に軽度ST-T低下。

Fig. 5

(A) Optical microscopy image revealed glycoproteins accumulation that stain positively with Alcian blue Stains and (B) Optical microscopy image (hematoxylin eosin stain) showed a lot of vacuolated interstitial cells (circle) existed from a younger sibling's aortic valve tissues.

Fig. 6

(A) Preoperative transesophageal echocardiography showed pannus formation attached prosthetic valve seat from LVOT view (arrow). (B) Existing aortic mechanical valve of a senior sibling.

経胸壁心エコー：大動脈弁の肥厚，逸脱，著明な弁逆流を認めた。僧帽弁，三尖弁の肥厚，逸脱，中等度の僧帽弁逆流を認めた。

経食道心エコー：大動脈弁は3尖で，肥厚した弁尖の中央から中等度の弁逆流を認めた (Fig. 4B)。

心臓カテーテル：左室拡張末期容積 178% Normal，右室拡張末期容積 109% Normal，左室駆出率 70%，右室駆出率 54%。

手術所見：大動脈弁は3尖。大動脈弁周囲組織は脆弱で，狭小弁輪であったため大動脈弁を切除後に Hema-shield Dacron patch (Boston Scientific) を使用して弁輪補

強と拡大術を施行した。Sorin Bicarbon Slimline 17 mm (Sorin Biomedica, Saluggia, Italy) 機械弁を non-everting mattress に縫着した。

病理組織所見：大動脈弁は，H.E. 染色では粘液腫様の間質や沫状の小空泡を多数認め，Alcian blue 染色で間質全体が強く陽性に染まり，ムコ多糖類の蓄積が疑われた (Fig. 5)。

術後経過：術後1日目に抜管，2日目にICUを退室，術後合併症なく経過し，13日目に退院した。

症例2は，良好な経過を辿っていたが，術後から9年が

経過した20歳時に、感染性心内膜炎を起因とする広範な脳出血をきたし、死亡した。

症例1も術後良好な経過であったが、初回手術から11年経過した26歳時に、感冒症状の精査で、大動脈弁機械弁の弁座周囲にパンヌス形成を指摘された。経胸壁心エコーでは、人工弁の最高血流速度4.2 m/s、最高圧較差71 mmHgであり、弁座から突出したパンヌスによる人工弁のstuckが疑われた。抗凝固による内科治療を行うも抵抗性で、緩徐に圧較差が増大した。ML IIIの自然予後は比較的長く、進行が緩徐であると報告されており、また左室駆出率は69%と維持されていたため、人工弁再置換術を施行する方針とした。人工弁台座周囲は自己組織で覆われ、大動脈と高度に癒着していた (Fig. 6)。弁輪部より左室側に増生したパンヌスと、前回の人工弁を除去した後に、ATS-AP 20 mm (ATS Medical, Inc., Minneapolis, MN, USA) 機械弁を non-everting mattress に縫着した。人工心肺からの離脱は問題なく、安定した血行動態で手術は終了した。術後2日目に抜管、5日目ICUを退室した。人工弁機能は良好で、術後合併症なく20日目に退院した。

考 察

ムコリピドーシスは、N-アセチルグルコサミン-1-リン酸基転移酵素 (GNPT) 活性欠損を病因とする常染色体劣性遺伝疾患であり、約20万出生に1人という稀な病態である。GNPTは、 $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ の6つのサブユニットからなり、責任遺伝子は α および β サブユニットをコードする *GNTPAB* 遺伝子および γ サブユニットをコードする *GNPG* 遺伝子の2つである。ライソゾームへのターゲティングに異常をきたし、あらゆるライソゾーム酵素が細胞内で欠損することにより、種々の糖脂質や糖蛋白がライソゾーム内に蓄積することが病因とされる。Hurler-Hunter 症候群に代表されるムコ多糖症は、その欠損酵素や蓄積物質が解明され、7型に病型分類されている。一方で、ムコ多糖症に類似した身体所見を呈するが、尿中にムコ多糖の排泄のない非定型的症例の存在が知られるようになり、Spranger と Widemann¹⁾は、ムコ多糖が蓄積するムコ多糖症と、糖脂質が蓄積するリピドーシスの両者の特徴を示すものとしてムコリピドーシスという概念を提唱した。ムコリピドーシスは、末梢リンパ球に空胞化を認め、培養線維芽細胞中で複数のライソゾーム酵素活性の低下により診断確定に至り、臨床的特徴や精神運動発達遅滞の程度から現在4型に病型分類されている。ムコリピドーシス I 型、II 型および IV 型は、出生時から生後1年までに重度の神経障害、腹水、骨変形、肝腫大、精神運動遅延、視覚障害を認め、大部分は小児期に死亡する。一方で、ムコリピドーシス III 型は II 型 (I-Cell 型) の軽症型とされ、3

歳から5歳前後に骨変形を主症状とする関節拘縮や低身長を認める。生後1年以内に発症し、自然予後の短い II 型と異なり^{2,3)}、肝腫大や精神運動発達遅滞が軽度であるため、自然予後は成人期まで達する症例も少なくない⁴⁾。

ムコリピドーシスは、心血管病変、特に弁膜症病変が重要な予後因子とされ、ムコ多糖質の蓄積により弁肥厚や逸脱、心室中隔肥厚や心筋肥大など、進行性で破壊性の構造異常を呈し、心機能低下から心不全をきたす経過が多い。しかし、その確定診断の遅れや自然予後の観点から、手術例の報告は稀で、手術適応や術後遠隔期についての検討は少ない。著者らが検索し得た範囲では、本邦においてムコリピドーシスの確定診断を得た兄妹例に対する手術報告や人工弁再置換術の報告はなかった。

一方で、ムコ多糖症の弁膜症に対する手術報告は散見される。Bhattacharya ら⁵⁾は、ムコ多糖の蓄積による心筋肥大の進行は、重度の拡張障害を引き起こし、術後不安定な血行動態に対して、しばしば IABP (Intra-aortic Balloon Pumping) や PCPS (Percutaneous Cardio Pulmonary Support) といった補助循環装置が必要となることを報告している。

症例1では、稀な症例に対する外科的経験がなく、原疾患の組織脆弱性を懸念したため、左室収縮能が低下するまで、手術介入の時期が遅れる結果となった。幸いにして、いずれの症例においても、周術期に補助循環装置を必要とすることはなかったが、手術時期の判断には注意を払う必要がある。

術前リスクとしては、後彎、関節拘縮、亀背などの骨病変により、頸部後屈が不能であり、ムコ多糖症では周術期の体位や呼吸管理には注意を要するとの報告がある⁶⁾。症例1では、術前呼吸機能検査で拘束性障害を指摘された。さらに、吸入 β 刺激を頻用する気管支喘息の既往を有していたため、周術期の呼吸管理は、再挿管や気管穿刺のリスクを含め、麻酔科医と密な連携をとって対処した。

また、人工弁再置換術においては、ムコリピドーシスを背景とするパンヌス形成が、弁葉の開放障害をきたしたと仮説を立てたが、人工弁に付着した癒着組織やパンヌスの病理所見からはムコ糖蛋白の沈着を認めなかった。そのため、パンヌス形成による人工弁機能不全は、本疾患に特有の事象であったとは断定できないが、今後も慎重な経過観察が必要である。

結 語

12歳および15歳時に ML III と診断され、大動脈弁逆流の進行に対して大動脈弁置換術を施行した兄妹例を経験した。また前症例は、術後にパンヌス形成による人工弁機能不全をきたし、人工弁再置換術を要した。本例の経験か

ら、自然予後が比較的よいとされる ML III の弁膜症病変は、自然予後や社会背景を吟味したうえで、左室収縮能が維持されている間に、早期の手術介入を考慮してもよいと思われた。ムコリペドーシスに対する手術適応や術後遠隔期の検討のためには、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

謝辞：北海道立子ども総合医療・療育センター循環器科横澤正人先生には、この論文の執筆にあたり、患者情報を御提示いただきました。この誌上をもちまして先生のご貢献に感謝の意を申し上げます。

文 献

- 1) Spranger JW, Wiedemann HR. The genetic mucopolysaccharidoses. *Hum Gen* 1970; 19: 113-9.
- 2) Leroy JG, Spranger JW, Feingold M et al. I-cell disease: a clinical picture. *J Pediatr* Sep 1971; 79: 360-5.
- 3) Leroy JG, Martin JJ. Mucopolysaccharidosis II (I-cell disease): present status of knowledge. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; DA-19760301 (6): 283-93.
- 4) Okada S, Owada M, Sakiyama T et al. I-cell disease: clinical studies of 21 Japanese cases. *Clin Genet* 1985; 28: 207-15.
- 5) Bhattacharya K, Gibson SC, Pathi VL. Mitral valve replacement for mitral stenosis secondary to Hunter's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1911-2.
- 6) Murashita T, Kobayashi J, Shimahara Y et al. Double-valve replacement for Scheie's syndrome subtype mucopolysaccharidosis type 1-S. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1104-5.