

拡張型心筋症を合併した Klinefelter 症候群の 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

藤本伸一, 上村史朗, 友田芳夫, 坂口泰弘,
橋本俊雄, 土肥和紘

A CASE OF KLINEFELTER'S SYNDROME COMPLICATED WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

SHINICHI FUJIMOTO, SHIRO UEMURA,
YOSHIO TOMODA, YASUHIRO SAKAGUCHI,
TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 10, 1996

Abstract: A 60-year-old male was admitted to our hospital because of orthopnea. He had been mentally retarded from childhood and his stature exceeded 180 cm; he suffered from sexual dysfunction after growing up. He had often exhibited dyspnea since the age of 30, but had not received sufficient medical treatment. Echocardiogram revealed left ventricular (LV) dilatation and poor LV systolic function. Pathological examination of right ventricular myocardial biopsy showed hypertrophy and disarrangement of myocytes and fibrosis. Chromosomal analysis revealed his karyotype was 48, XXYY. Then he was diagnosed as having Klinefelter's syndrome complicated with dilated cardiomyopathy (DCM).

Several reports attest to the familial occurrence of X-linked DCM, while Klinefelter's syndrome is characterized by two or more X chromosomes. Then we thought this case was interesting to assume a genetic predisposition to DCM.

Index Terms

dilated cardiomyopathy, Klinefelter's syndrome

はじめに

拡張型心筋症(DCM)は、左心室ないし右心室、あるいは両心室の収縮不全と心室内腔の拡大を特徴とする原因不明の心筋疾患と定義されている^{1,2)}。その原因には、1) 慢性ウイルス感染、2) ウイルス感染後の免疫異常、3) 栄養障害(低蛋白血症、カドミウム欠乏症、セレンウム欠乏症、アルコール過剰摂取によるチアミン欠乏症)などが関与することが知られている。しかし、DCMは、病因が単一でなく、複数の要因が加わって心筋障害を惹起する multifactorial disease と考えられている³⁾。

さらに最近、遺伝的発症様式を示す DCM の症例が蓄

積され始め、特に X 染色体遺伝子異常が発症に関与するとの報告もみられる^{4,5)}。今回著者らは、X 染色体数の増加を特徴とする性染色体異常である Klinefelter 症候群に DCM を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 60 歳, 男性, 無職

主 訴: 起坐呼吸

既往歴: 7 歳, 小児気管支喘息

家族歴: 父, 脳卒中

母, 心疾患(詳細不明)の既往があり, 30 歳で突然死している

現病歴：乳児期から軽度の精神および運動機能発育不全を呈していたが、精査を受けていない。青年期から高身長と、インポテンスおよび精巣萎縮などの性腺機能障害を認めている。30歳頃から、労作時に呼吸困難を自覚しており、近医で治療を受けていた。しかし、服薬が不規則であり、心不全症状は軽快と増悪を繰り返していた。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Biochemistry	
protein	(-)	T-Bil	1.8 mg/dl
sugar	(-)	ALP	174 IU/l
occult blood	(-)	GOT	41 IU/l
		GPT	60 IU/l
		LDH	546 IU/l
Hematology		CK	20 IU/l
RBC	$358 \times 10^4 / \mu\text{l}$	ChE	297 IU/l
Hb	11.0 g/dl	TP	6.0 g/dl
WBC	$6,900 / \mu\text{l}$	T-chol	166 mg/dl
Plt	$18.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$	TG	49 mg/dl
Blood gas analysis		FBS	86 mg/dl
pH	7.431	BUN	16 mg/dl
PCO ₂	35.5 mmHg	Scr	1.1 mg/dl
PO ₂	79.9 mmHg	Na	139 mEq/l
HCO ₃	26.0 mEq/l	K	3.7 mEq/l
BE	1.8 mEq/l	Cl	99 mEq/l

平成5年7月19日、起坐呼吸になったため、当科に緊急入院した。

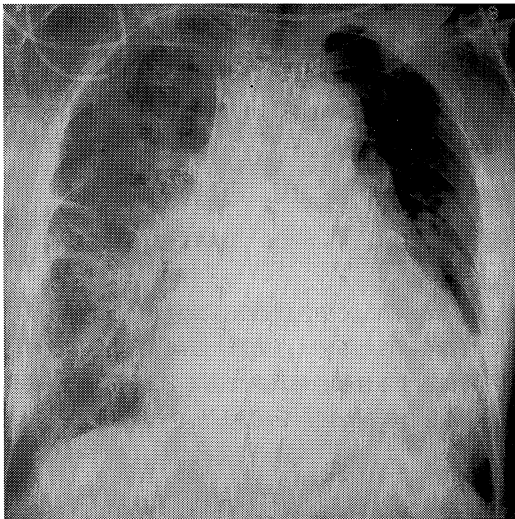
入院時現症：意識は清明。身長183 cm、体重68 kg。血圧120/60 mmHg。脈拍125/分・不整。腋毛の欠如と陰毛の希薄化を認める。心音は純であるが、心尖部に全収縮期雑音(Levine III)を聴取する。呼吸音は清であるが、両下肺野に coarse crackle を聴取する。腹部は平坦・軟であるが、肝を右肋骨弓下に3横指触知する。肝は、表面が平滑、辺縁が鈍、弾性硬である。下腿に高度の浮腫を認める。陰茎は正常大であるが、精巣は軽度に萎縮している。

Table 2. Endocrinological data

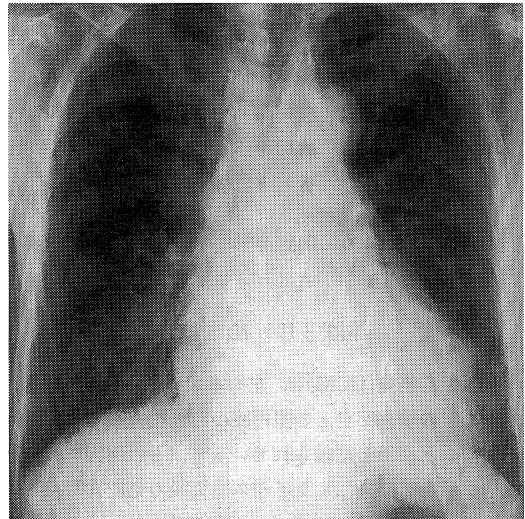
ACTH	22.4	pg/ml
GH	0.7	ng/ml
LH	30.5	mIU/ml

FSH	70.7	mIU/ml

PRL	5.0	ng/ml
TSH	0.4	$\mu\text{U/ml}$
free T3	3.5	pg/ml
free T4	2.2	ng/dl
cortisol	13.9	$\mu\text{g/dl}$
testosterone	5.3	ng/ml



A



B

Fig. 1. Chest roentgenogram.

A: Chest roentgenogram on admission revealed cardiomegaly and marked pulmonary edema.

B: Chest roentgenogram at 10 hospital day showed decreased heart silhouette and disappearing pulmonary edema.

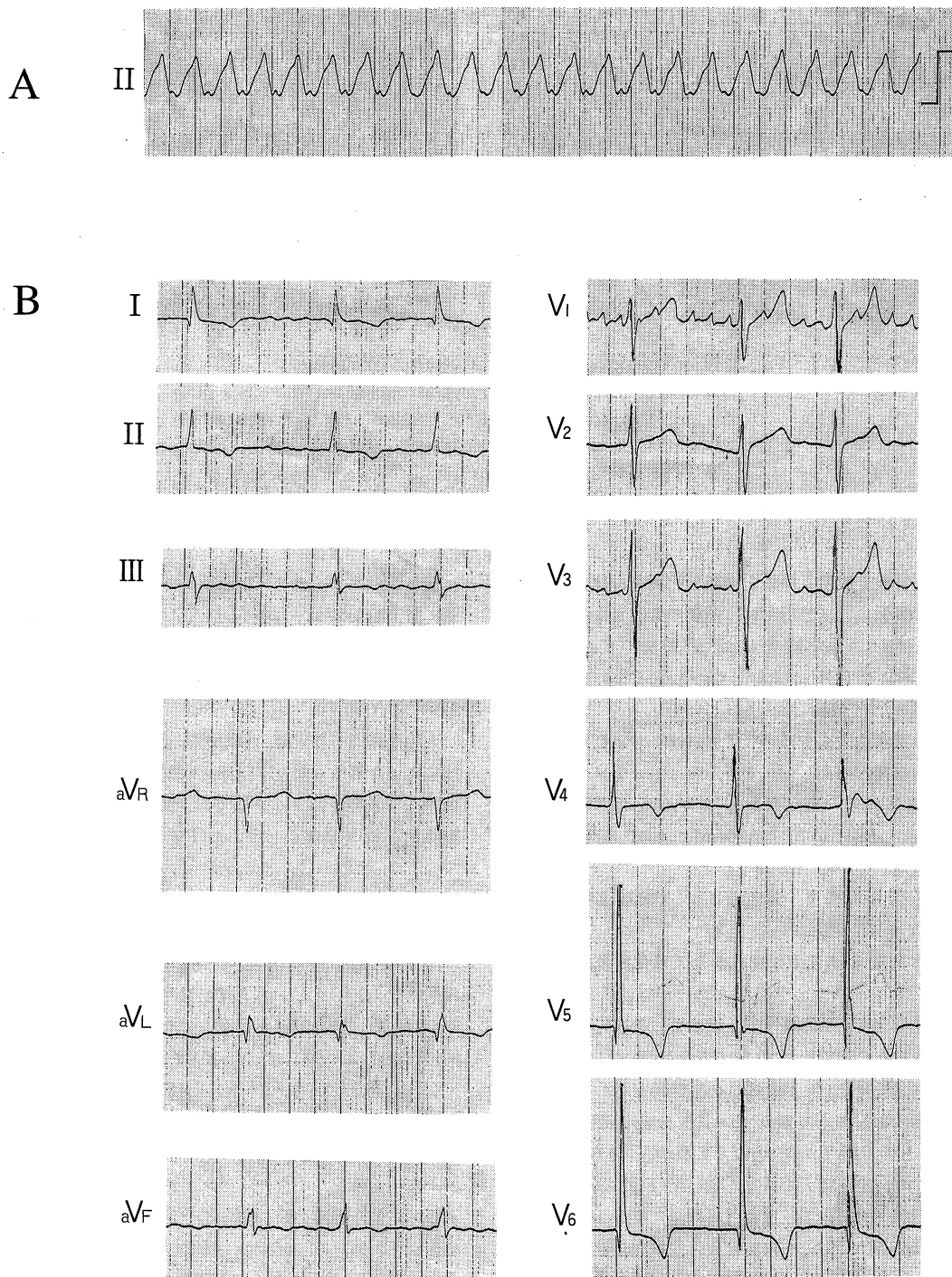


Fig. 2. Electrocardiogram.

A : Electrocardiogram before electrical cardioversion showed atrial flutter with 2 : 1 conduction.

B : Electrocardiogram after electrical cardioversion revealed atrial fibrillation and left ventricular hypertrophy.

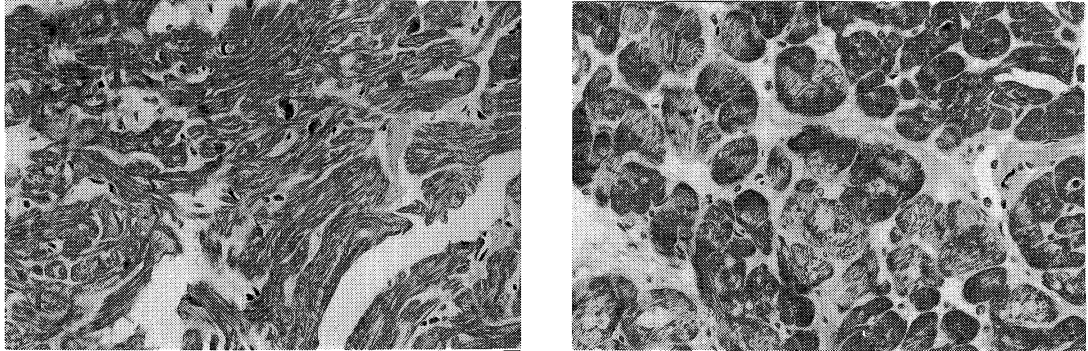


Fig. 3. Microscopic section of right ventricular muscle.

- A : Some myocytes appear hypertrophied and there is a little disorganization of muscle bundles and bizarre arrangement of myocytes. (Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$.)
- B : The amount of fibrous tissue between myocytes is increased. (Masson's stain, $\times 200$.)

入院時検査成績：検尿と血液学的検査には異常がなかった。動脈血ガス分析では、軽度の低酸素血症が認められた。血液生化学検査では、総ビリルビン、GOT、GPT、およびLDHが上昇していたが、CKの上昇はみられなかった(Table 1)。

内分泌学的検査では、ACTH、GH、および甲状腺機能は正常範囲内であった。また、テストステロンも正常範囲にあった。一方、ゴナドトロピンは、LHが30.5 mIU/ml、FSHが70.7 mIU/mlであり、正常値の約10倍に増加していた(Table 2)。

染色体分析所見：末梢血リンパ球の核型は、48, XXYYを示した。

頭部MRI検査所見：明らかな下垂体病変を示さなかった。

胸部レントゲン写真所見：両肺野に著明なうっ血像が認められ、心胸郭比は72%であった(Fig. 1A)。

心電図所見：2対1伝導の心房粗動を示したが、直流除細動によって心拍数が75~100/分の心房細動に変化した。SV₁+RV₅が3.8 mV、T波がV₅とV₆で陰転化しており、左室肥大の所見を呈した(Fig. 2)。

心エコー図所見：左室拡張終期径は6.5 cm、左室駆出分画は26%であり、心内腔拡大と左室収縮性低下が認められた。血行動態は、肺動脈楔入圧が25 mmHg、心係数が2.19 l/min/kgであり、Forrester分類のIV型に該当した。

右室心内膜心筋生検所見：血行動態がForrester I型になった平成5年7月19日(第10病日)に施行した。へ

マトキシリン・エオジン染色標本では、心筋細胞は、軽度に肥大しており、大小不同を示した。また、ごく軽度の空胞変性が一部の核周囲で認められた。マッソン染色標本では、軽度の線維症が筋束周囲に認められた。(Fig. 3)。

入院後経過：利尿薬、亜硝酸薬、およびACE阻害薬の投与により肺うっ血と下腿浮腫は速やかに改善した。第10病日の胸部レントゲン像では、肺うっ血は消失し、心胸郭比も64%に縮小していた(Fig. 1B)。

考 察

1) 本例の臨床診断

Klinefelter 症候群は、小睾丸・無精子症・女性化乳房・尿中ゴナドトロピンの上昇などの性腺異常、高身長、および知能・精神障害を特徴とする症候群である。その染色体構成は、一般に、47, XXYであるが、他に48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXXY, 46, XY/47, XXYなど複数の核型が確認されている。本例は、核型が48, XXYYであることに加え、高身長、性腺異常(腋毛欠如、陰毛希薄化、小睾丸、インポテンス、血中ゴナドトロピン高値)、軽度の精神発育不全という臨床的特徴が認められたため、Klinefelter 症候群と診断された。

さらに本例は、心エコー図検査で心内腔の拡大と心室のびまん性壁運動低下を示したこと、右室心内膜心筋生検で心筋の変性と線維化を呈していたこと、さらに心筋障害の原因となる既知の疾患を合併していないことから、拡張型心筋症を合併していると診断された。

2) 拡張型心筋症の遺伝的要因

肥大型心筋症は、従来から家族集積性が知られており、第14染色体長腕の遺伝マーカー(D14S26)との連鎖を示す家系が報告されている^{6,7)}。さらに、これらの家系の遺伝子解析からD14S26の近傍にある心筋βミオシン重鎖遺伝子の変異が発見され、本症発症の原因の一つと考えられている⁸⁾。その他に第2染色体短腕⁹⁾、第11染色体¹⁰⁾、第1染色体長腕¹¹⁾および第15染色体長腕¹²⁾の遺伝マーカーとの連鎖を示す家系も報告されている。

一方、拡張型心筋症は、肥大型心筋症に比して低率であるが、家族内発症を示すことが知られている。これらの患者は両親や祖父母に血族結婚の多いことから伴性劣性遺伝形式の想定される家系も報告されている。

Berko & Swift⁴⁾は、X染色体に連鎖した伴性遺伝形式を示す拡張型心筋症(X-linked cardiomyopathy; XLCM)の家系を報告している。XLCMは、1) 男性から男性へは遺伝しない、2) 男性患者は、10歳代後半から20歳代前半に拡張型心筋症を発症して急速に進行し、若年で死亡する例が多く、3) 女性患者は、40あるいは50歳代に発症し、心不全が緩徐に進行する、という臨床的特徴を示す。さらに、XLCM男性患者は心病態がBecker型筋ジストロフィーの心筋障害例、女性患者はDuchenne型筋ジストロフィーの心筋障害例に類似していることから、筋ジストロフィーの原因遺伝子であるX染色体のDMD遺伝子¹³⁾がXLCMの発症に関与する可能性が注目されるようになった。その後、Towbinら⁵⁾は、XLCMがX染色体のDMD遺伝子の5'領域に連鎖することを明らかにしている。

1) Klinefelter症候群とDCMの関連：Klinefelter症候群とDCMの関連については、著者らの調べ得た範囲では、両者を合併したという報告は認められなかった。しかし、Klinefelter症候群は僧帽弁逸脱症などの結合組織病変を合併することが知られており¹⁴⁾、本例の心筋障害発症に膠原線維代謝異常が関与した可能性は捨てきれない。

さらに、本例の染色体異常と心筋障害の間に直接の関連があるか否かは不明であるが、母親が心疾患のために若年で死亡していることは特筆されよう。本例の性染色体構成異常は、精子と卵子の形成過程における不分離が成因とされ、その様式には以下の3様式が存在する。つまり、1) XXの卵子がYYの精子を受精した場合、2) Oの卵子がXXYYの精子を受精した場合、および3) 正常受精卵の初期卵割時での不分離によると考えられる。1)と2)では、精子と卵子の両方に異常が発生し、かつ、異常な精子が正常な精子に先んじて卵子と受精する

必要があるため、その可能性はきわめて低い。したがって、本例の重複したX染色体は、3)の様式にしたがって、母親由来である可能性が高いと考えられる。X染色体に心筋障害の原因となる遺伝子が存在すると仮定した場合、母親由来のX染色体が重複することで、表現系としての拡張型心筋症が発症したという可能性もある。

ま と め

拡張型心筋症を合併したKlinefelter症候群症例を経験したが、拡張型心筋症とKlinefelter症候群の合併についての因果関係を明らかにすることはできなかった。しかし、拡張型心筋症の遺伝的要因を推測するのに興味ある症例と考えられたので報告した。

本論文の要旨は日本循環器学会第79回近畿地方会(平成5年6月、姫路)において発表した。

文 献

- 1) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br. Heart J.* 44: 672, 1980.
- 2) 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班：特発性心筋症 Idiopathic Cardiomyopathy 診断の手引, 昭和60年度研究報告集, p13, 1986.
- 3) 戸嶋裕徳：心筋疾患の定義と分類。心筋疾患の基礎・臨床の進歩, シリーズ循環器病への挑戦XI(安井昭二, 外山淳治編), ライフメディコム出版部, 名古屋, p1, 1992.
- 4) Berko, B. A. and Swift, M.: X-linked dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 316: 1186, 1987.
- 5) Towbin, J. A., Hejtmancik, J. F., Brink, P., Gelb, B., Zhu, X. M. and Chamberlain, J. S.: X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 87: 1854, 1993.
- 6) Jarcho, J. A., McKenna, W., Peter, P. J. A., Solomon, S. D., Holcombe, R. F., Dickie, S., Levi, T., Donis-Keller, H., Seidman, J. G. and Seidman, C. E.: Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14 q1. *N. Engl. J. Med.* 321: 1372, 1989.
- 7) Hejtmancik, J. F., Brink, P. A., Towbin, J., Hill, R., Brink, L., Tapscott, T., Trakhtenbroit, A. and Roberts, R.: Localization of gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chro-

- mosome 14 q1 in a diverse U. S. population. *Circulation* **83** : 1592, 1991.
- 8) **Geisterfer-Lowrance, A. A.** : A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy $\alpha\beta$ cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* **62** : 999, 1990.
 - 9) **Epstein, N. D., Fananapazir, L., Lin, H. J., Mulvihill, J., White, R., Lalouel, J. M., Lifton, R. P., Nienhuis, A. W. and Leppert, M.** : Evidence of genetic heterogeneity in five kindreds with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **85** : 635, 1992.
 - 10) **Carrier, L., Hengstenberg, C., Beckmann, J. S., Guicheney, P., Dufour, C., Bercovici, J., Dausse, E., Berebbi-Bertrand, I., Wisnewsky, C., Pulvenis, D., Fetler, L., Vignal, A., Weissengach, J., Hillaire, D., Feingold, J., Bouhour, J.-B., Hagege, A., Desnos, M., Isnard, R., Dubourg, O., Komajda, M. and Schwartz, K.** : Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nature Genet.* **4** : 311, 1993.
 - 11) **Watkins H., MacRae, C., Thierfelder, L., Chou, Y. H., Frenneaux, M., McKenna, W., Seidman, J. G. and Seidman, C. E.** : A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1 q 3. *Nature Genet.* **3** : 333, 1993.
 - 12) **Thierfelder, L., MacRae, C., Watkins, H., Tomfohrde, J., Williams, M., McKenna, W., Bohm, K., Noeske, G., Schlepper, M., Bowcock, A., Vosberg, H. P., Seidman, J. G. and Seidman, C.** : A familial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chromosome 15 q 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90** : 6270, 1993.
 - 13) **Hoffman, E. P., Brown, R. H. Jr. and Kunkel, L. M.** : The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* **51** : 919, 1987.
 - 14) **Fricke, G. R., Mattern, H. J. and Schweikert, H. U.** : Mitral valve prolapse in Klinefelter syndrome. *Lancet* **2** : 1414, 1981.