

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

心臓 (1995.03) 27巻3号:207～216.

心病変を合併したMELASに対する心房ペーシングの知見

佐藤伸之、箭原 修、名取俊介、石井良直、木村 隆、川
嶋栄司、南 宏明、小川裕二、山下裕久、菊池健次郎、楠
祐一

● 研究

心病変を合併した MELAS に対する心房ペーシングの知見

佐藤伸之* 箭原 修* 名取俊介*
 石井良直* 木村 隆* 川嶋栄司*
 南 宏明* 小川裕二* 山下裕久*
 菊池健次郎* 楠 祐一**

*旭川医科大学第1内科
 ** 同 小児科
 (〒078 旭川市西神楽4線5号)

A study on atrial pacing in a case of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode) with involvement of cardiac muscles

Nobuyuki Sato*, Osamu Yahara*,
 Syunsuke Natori*, Yoshinao Ishii*,
 Takashi Kimura*, Eiji Kawashima*,
 Hiroaki Minami*, Yuji Ogawa*,
 Hirohisa Yamashita*, Kenjiro Kikuchi*,
 Yuichi Kusunoki**.

*First Department of Internal Medicine,
 **Department of Pediatrics,
 Asahikawa Medical College.

(1994.2.10 原稿受領; 1994.7.28 採用)

Key words

mitochondrial myopathy
 MELAS
 cardiomyopathy

§ 抄録

症例は21歳男性。発作性の頭痛、嘔気、眩暈を主訴に入院した。理学的に低身長、難聴、筋萎縮、小脳失調を呈し、血液、髄液中の乳酸とピルビン酸の濃度が高かった。家族歴では3人が突然死していた。心電図検査で左室肥大、心エコー検査で慢性の左室壁肥厚を認めた。運動負荷により血液中の乳酸、ピルビン酸濃度が著明に上昇したが、心房ペーシング負荷試験では冠静脈洞の乳酸、ピルビン酸は上昇しなかった。右室心筋生検の病理検索の結果、HE染色で心筋の空胞様変性を、Gomori-trichrome染色でragged red fiberを、電顕でミトコンドリアの異常集積像を認めた。ミトコンドリアDNA断片をPCRで増幅した後、制限酵素で切断して解析した結果、塩基番号3243におけるAからGへの変異が示唆された。また、骨格筋の電子伝達系酵素活性測定ではcomplex I欠損が認められ、ミトコンドリア脳筋症と診断された。文献的考察を加え報告する。

(心臓 27:207~216, 1995.)

ミトコンドリア脳筋症とは脳と筋肉にミトコンドリアの形態的あるいは機能的異常をきたす疾患の総称であり、その臨床像は中枢神経症状や骨格筋症状のみならず、内分泌症状、心症状、腎障害、肺障害など多岐にわたる¹⁾。このうち、MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode)は高乳酸血症と脳卒中様の症状を呈する症候群として知られている²⁾。

ミトコンドリア脳筋症の心合併症に関しては、Kearns-Sayre症候群では心伝導障害が高頻度に認められるが、MELASでの心伝導障害の合併はまれとされ、心症状として心不全が重要視されている。また、MELASに合併する心筋症様病態も肥大型を示すものと拡張型を示すものが報告されているが^{5)~10)}、本症の予後を左右する心合併症に関しては不明な点が多い。

今回我々はMELASの1症例を経験し、本例では突然死の家族歴を有していたため心精査を施行、若干の新知見を得たので文献的考察を加えて報告する。

§ 症例

患者：21歳、男性。
 主訴：眩暈、嘔気、頭痛。
 既往歴：2歳、斜頸。

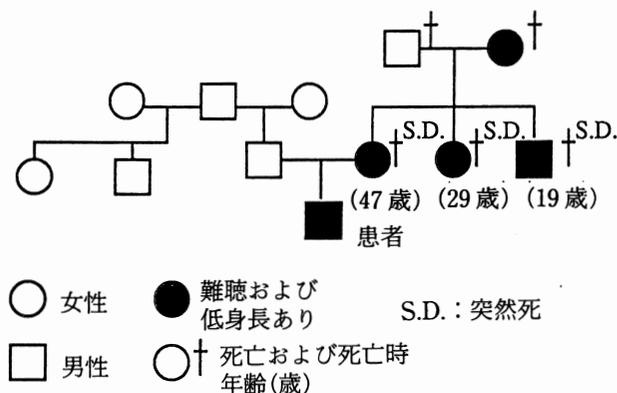


図 1 家系図

家族歴：母親，叔父，伯母，母方祖母ともに難聴と低身長を認めていた。また，母親は47歳で，母方叔父は19歳で，母方伯母は29歳で突然死していた(図1)。母方の叔父および伯母の病状の詳細は不明だが，2人とも死亡直前まで通常の生活をしてきた。母親に関しては，死亡2年前まで心不全，冠硬化症，腎炎の疑いにて近医で加療を受けており，カルテ上，胸部X線写真にてCTR 62%と心拡大を認め利尿薬を投与されていた。死亡直前の一般検査データではBUN 140，Cre 4.3，WBC 29.900，RBC 269万等の異常データを認めたが，剖検にても死因は特定できなかったという。

現病歴：出生時，幼小児期には特に異常なかったが，思春期頃より低身長と二次性徴の欠如が認められた。体育の授業では人よりも疲れやすく運動は得意ではなかった。平成3年10月頃(20歳)から眩暈，嘔気，頭痛が出現，近医を受診し点滴等の加療を受け症状は寛解，その後は特に問題なく過ごしていたが平成4年3月，再び眩暈，嘔気，視野障害が出現，近医を受診し入院となった。同院で施行したMRIでは小脳萎縮が，臨床検査所見ではCPK，LDHの上昇，テストステロン著明低値等が認められ精査のため平成4年4月8日当科に入院した。

入院時現症：身長156cm，体重36kgとるいそうを認めた。脈拍84/分，整，血圧100/70mmHg，眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。胸腹部理学所見上，異常はなかった。陰毛発達，睪丸の発育は不良で陰莖も矮小であった。

神経学的所見：意識は清明。知能はWAISで

表 1 入院時一般検査成績

検尿：正常
検血：RBC $393 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，Hb 11.7 g/dl， Hct 35.5 %
WBC $8170 / \text{mm}^3$ ，Plt $30.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$
血沈：27 mm/hr
CRP：(-)
一般生化学：GOT 40 IU/l，GPT 35 IU/l，LDH 652 IU/l，ALP 141 IU/l，TG 228 mg/dl， T-Cholesterol 248 mg/dl，CPK 230 U/ml，BUN 14 mg/dl，Cr 0.7 mg/dl，FBS 83 mg/dl，UA 7.5 mg/dl
血液ガス分析：pH 7.362，PCO ₂ 44.5，PO ₂ 90.5， HCO ₃ 24.8，BE-0.5
血中乳酸 31 mg/dl，ピルビン酸 1.7 mg/dl 髄液乳酸 39 mg/dl，ピルビン酸 1.5 mg/dl
髄液：圧 15 cmH ₂ O，タンパク 55 mg/dl， 糖 75 mg/dl
内分泌検査：T ₃ 0.65 ng/ml，T ₄ 6.94 μg/dl，TSH 0.3 μIU/ml，FT ₃ 1.89 pg/ml，FT ₄ 0.9 ng/dl，testosterone 35 ng/dl，17 KS 2.2 mg/day，FSH 4.87 mIU/ml， LH 3.14 mIU/ml

IQ=87 と中の下であった。脳神経では視力，視野，眼底は正常で，瞳孔，眼瞼，眼球運動は正常であったが，輻輳障害が認められた。また，両側感音性難聴と咽頭反射の消失を認めた。四肢では，全身にび慢性筋萎縮，筋力低下，筋緊張の軽度低下が認められた。知覚に異常はなかった。深部腱反射は全般的に消失ないし低下していたが，病的反射はなく，膀胱直腸障害も認められなかった。軽度の軀幹失調と協調運動障害がみられた。

検査所見(表1)：一般尿検査には異常はなく，血算では軽度の貧血を認めた。生化学検査では血清のCPK，LDH，γ-GTP，総コレステロール，TG，尿酸値および血液と髄液の乳酸，ピルビン酸値がいずれも高値であった。内分泌機能検査では，副腎機能には異常はなかったが，下垂体前葉機能低下に加え，軽度の甲状腺機能低下と著明な性腺機能低下を認めた。血液ガス分析では軽度の代謝性アシドーシスを示し，髄液検査では圧，細胞数とも正常であったが，蛋白の軽度増加を認めた。Bruce protocolによるトレッドミル運動負荷試

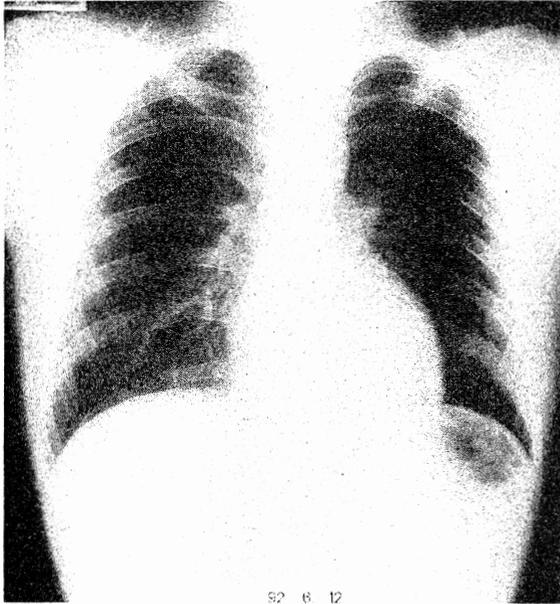


図 2 胸部 X 線所見
CTR は 44 %で、肺うっ血の所見はなかった。

験では、乳酸、ピルビン酸の有意な増加を認め、血液ガス分析では著明な代謝性アシドーシスを示した。

胸部 X 線写真では、心胸郭比 44 %で肺うっ血等の異常所見はなかった(図 2)。頭部 MRI 像では、軽度の脳萎縮と中等度の小脳萎縮が認められ、第 4 脳室の拡大を伴っていた。脳波、筋電図、聴性脳幹反応には異常はみられなかった。呼吸機能検査では % VC、1 秒量の低下および換気応答の低下が認められた。心電図(図 3)では心拍数 90/分、洞調律で、V₁~V₅ 誘導で T 波の陰転化ないしは二相性変化を伴う左室高電位差を認めた。なお、母親の心電図(死亡する 2 年前)もほぼ同様の所見を示していた。ホルター心電図では洞性頻脈を認めるのみで、不整脈は認められなかった。心エコー検査の結果(図 4)、心室中隔厚 13 mm、左室後壁厚 17 mm と左室壁の肥厚とエコー輝度の上昇がみられたが、心弁膜や左右心室壁の運動には異常を認めなかった。²⁰¹Tl 心筋シンチグラムおよび、^{99m}Tc pyp 心筋シンチグラム上、異常はみられなかった。心臓カテーテル検査では、心内圧、心係数は正常で、冠動脈造影上、回旋枝 seg 11 に 50 %の狭窄を認めた(図 5)。入院中一度胸痛発作が出現し、この時の心電図で V₃~V₆ に T 波の軽度平抵化がみられたため、アセチルコリン冠動脈内投与による攣縮誘発試験を施行したが、

表 2

心臓カテーテル検査

RA 1 mmHg
RV 19/0 mmHg, EDP 4 mmHg
PA 14/4(9)mmHg
PCWP 4 mmHg
LV 94/0 mmHg, EDP 10 mmHg
Ao 98/60 mmHg
CO 4.7 l/min
CI 3.6 l/min/m²
HR 75 bpm

Treadmill 運動負荷試験(Bruce protocol 8分)

	前	後	
pH	7.36	7.28	
PCO ₂	44.5	39.6	
PO ₂	90.5	111.1	
HCO ₃	25.3	18.3	
SO ₂	96.4	97.5	
pyru.(mg/dl)	1.7	3.0	(0.3-0.7)
lact(mg/dl)	31	72	(4.0-16.0)

心房ペーシング負荷

	Ao			Cs		
	前	後	後10分	前	後	後10分
pH	7.27	7.28	7.30	7.25	7.28	7.27
HCO ₃	21.5	21.4	21.4	22.8	22.0	22.2
SO ₂	97.0	97.6	97.8	57.1	64.4	54.9
pyru.	1.3	1.1	1.1	0.6	0.6	0.6
lact	28	29	29	25	24	24
lact. ext. (%)	10.7	17.2	17.2			

冠攣縮は誘発されなかった。電気生理学検査では伝導障害を示唆する所見は得られなかった。心房ペーシング(90,110,130/分をそれぞれ3,3,4分; Wenckebach block を生じる前のレートで終了)による冠静脈洞酸素飽和度、乳酸、ピルビン酸値測定では、ペーシング前後で乳酸、ピルビン酸値の上昇や乳酸抽出率の低下を認めなかった(乳酸、ピルビン酸の末梢血における正常値は括弧内に示した。乳酸抽出率の正常値は 33±10 %とされる³⁾)。一方、ペーシング施行前の冠静脈洞酸素飽和度は 57 %と高値であった(表 2)。

大腿四頭筋の筋生検では ragged-red fiber を認

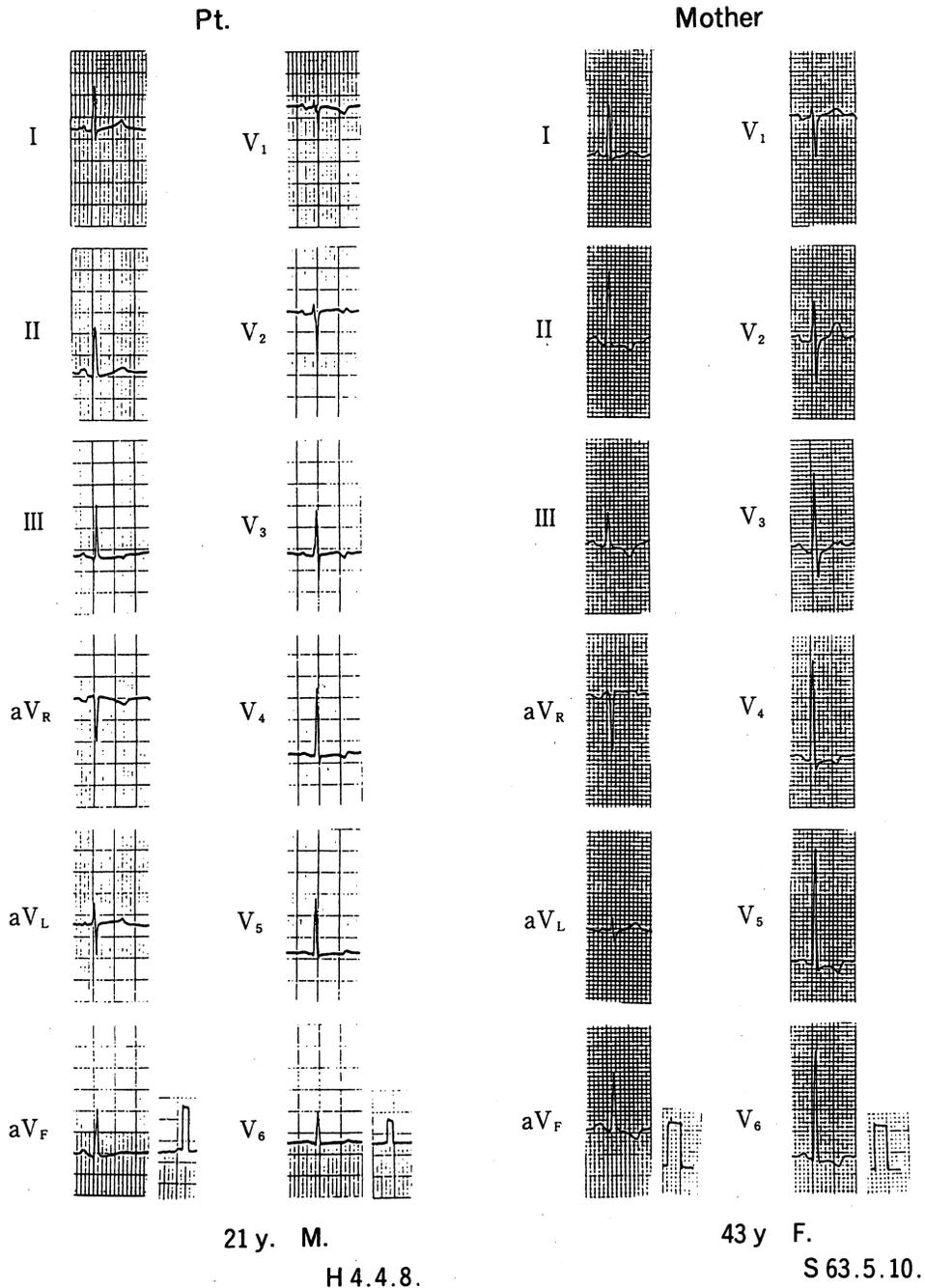


図 3 患者および母親の心電図

いずれも strain T 型陰性 T 波を伴う左室肥大所見を示している。

めず、電顕所見でもミトコンドリアの異常集積像はみられなかった。右室心内膜下心筋生検所見では HE 染色で軽度の錯綜配列と心筋の空胞様変性が、Gomori-trichrome 染色では ragged-red fiber を多数認め、光顕の空胞部分に一致していた。電顕によりミトコンドリアの異常集積像と大小不同などの形態異常を確認した(図 6,7)。

ミトコンドリア DNA(mtDNA)解析：MELAS

で最も高頻度に確認されている mtDNA の塩基番号 3243 の A → G 点変異の有無を、以下の PCR-制限酵素処理により検討した。患者の白血球、生検骨格筋および尿沈渣細胞より既報¹¹⁾に従って DNA を抽出し、Goto ら¹²⁾の方法に従って作成した primer を用い、変性/アニリング/伸張温度 = 95°C (1 分)/55°C (30 秒)/72°C (2 分) の条件で 30 サイクルを行い、目的 DNA 領域を増幅した。(な

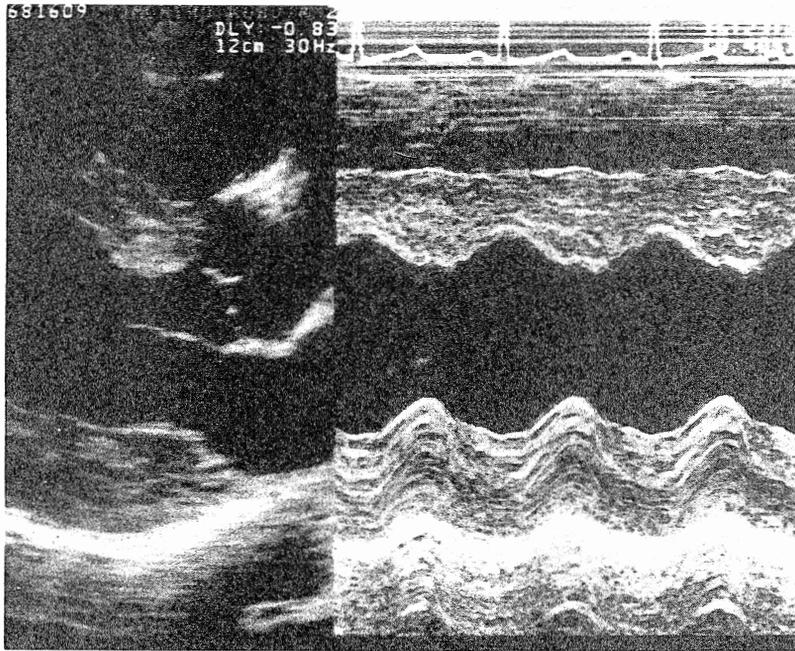


図 4 心エコー所見
心室中隔壁厚 13 mm, 左室後壁 17 mm と左室壁肥厚が認められた。各弁膜, 左室壁運動に異常はなかった。

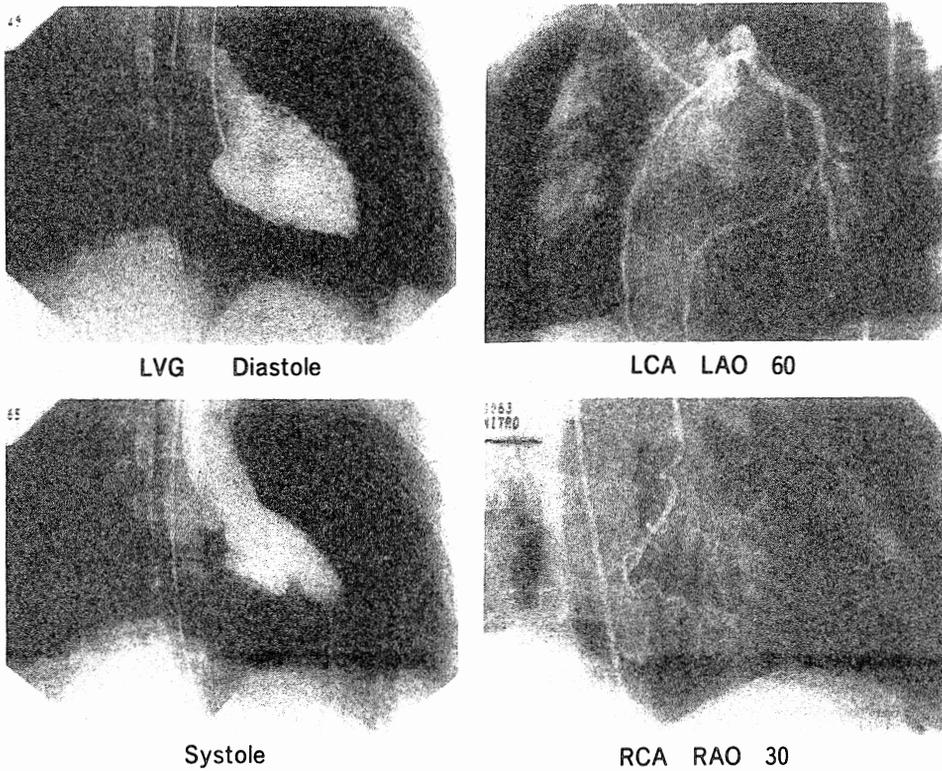


図 5 左室造影および冠動脈造影所見
左室造影では壁運動には異常をみず, 冠動脈造影上, 回旋枝(# 11)に 50 % の狭窄を認めた。アセチルコリン冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験は陰性であった。

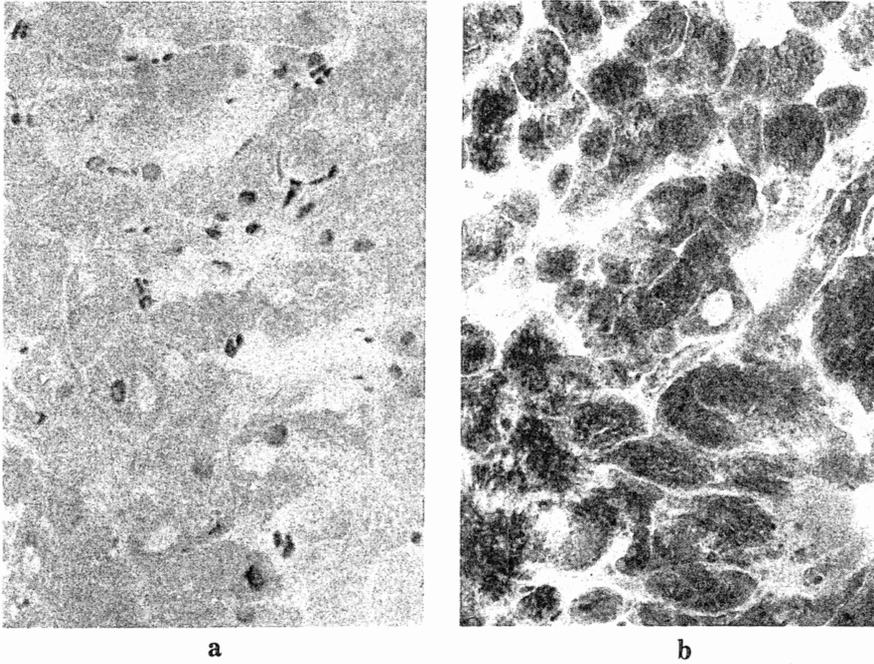


図 6 右室心内膜下心筋生検所見
 a: HE 染色(×100)では心筋細胞の軽度の錯綜配列と空胞様変性像がみられた。
 b: Gomori-trichrome 染色(×50)では ragged-red fiber が認められた。

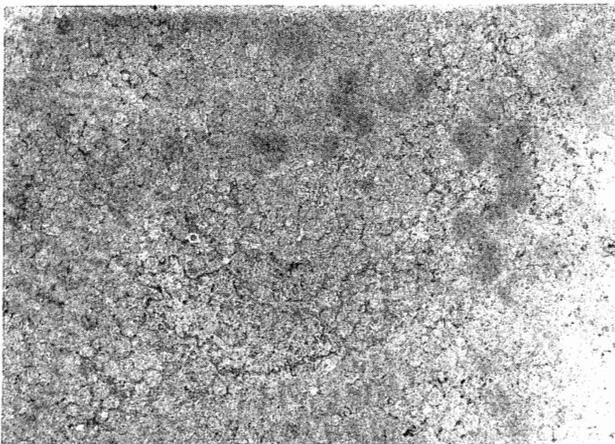
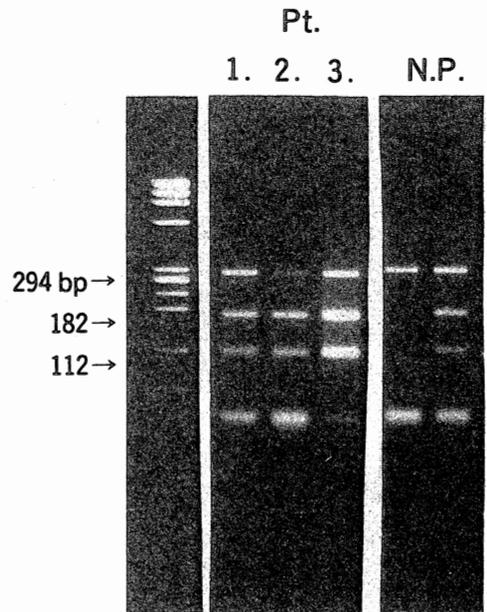


図 7 心筋電顕像(×2000)
 ミトコンドリアの異常集積像が著明であるが、クリスタの異常はなかった。

お, primer の塩基配列は 5' AGGACAAGAGA-AATAAGGCC, 3' CACGTTGGGGCCTTTG-CGTA である。) ついでこれを制限酵素 Apal で処理後, アガロースミニゲル電気泳動を行い, エチジウムブロマイド染色によりバンドを検出した。

以上の条件において, 正常 mtDNA では 294 bp の 1 本のバンドを生じるが, 3243 に A → G 変異をもつ mtDNA では 182 bp と 112 bp の 2 本のバ



1. 白血球 N: 正常人
 2. 大腿四頭筋 P: positive control
 3. 尿沈渣

図 8 ミトコンドリア DNA(mtDNA)解析
 白血球, 骨格筋, 尿沈渣細胞の mtDNA を PCR-制限酵素処理法により解析した結果, 正常 mtDNA (294 bp) と異常 mtDNA (塩基番号 3243 に A → G 点変異をもつもので, 182 bp と 112 bp の 2 本のバンドに切れているとのヘテロプラズミーであることが確認された。

表 3 大腿四頭筋ミトコンドリア電子伝達系酵素活性*

	Patient	Control** (Range)
NADH-cytochrome c reductase (Complex I+III)	0	249±174 (82-167)
Succinate-cytochrome c reductase (Complex II+III)	2,997	889±507 (343-1,697)
Cytochrome c oxidase (Complex IV)	1,863	1554±753 (601-2,873)

*n mol/min/of mitochondrial protein

**Mean±SD

酸素活性では complex II+III および complex IV に低下は認められなかったが, complex I+III の活性消失が認められ, complex I 欠損症であることが確認された。

ンドを生じることになる¹¹⁾。本症例では検討した3種の組織すべてで A → G 変異をもつ異常 mtDNA が検出され, 正常 mtDNA とのヘテロプラズミーを呈していた(図8)。なお, 本症例の母親のパラフィン組織標本(心臓)も上記の方法で検討したが, DNA の抽出が不十分で mtDNA 変異の有無は確認できなかった。

生化学的検討: 生検骨格筋のミトコンドリア電子伝達系酵素活性の測定, ならびに各複合体(complex I, II~IV, V)の immunoblotting は, いずれも Ichiki ら¹³⁾の方法で行った。酵素活性では complex II+III および complex IV に低下は認められなかったが, complex I+III の活性消失が認められた(表3)。さらに immunoblotting でも complex I のサブユニットのうち矢印をつけた部分のサブユニットに減少が認められ, Ino ら¹⁴⁾の報告した complex I 欠損症の症例と同様のサブユニット減少像を呈した(図9)。以上より, 生化学的に complex I 欠損症と診断した。なお, 遺伝子の配列異常については, 正確な配列決定を行っていないため, あくまで PCR により示唆された配列異常を示した。

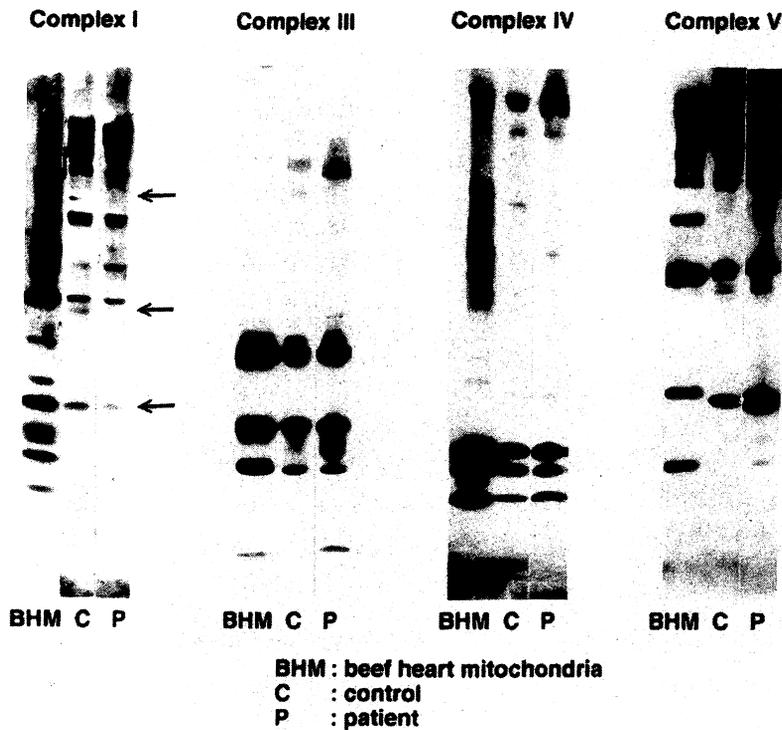
§ 考按

本症例は発作性の頭痛・嘔気, 視野障害, 筋萎縮, 低身長, 小脳失調, 感音性難聴, 乳酸アシドーシス, 下垂体前葉機能低下などの多彩な臨床症状および検査所見を有することと, 骨格筋ならびに心筋生検標本の形態診断, ミトコンドリア DNA

解析, 電子伝達系酵素欠損の確認などにより, mtDNA 3243 の A → G 変異をもち生化学的に complex I 活性低下をもつ MELAS と診断された。

本症例では家族歴で難聴が認められた。Petty らのミトコンドリア脳筋症 66 例の報告によると, 初期症状で難聴は 3 例であったが, 経過中では感音性難聴が 17 例にみられ病状の進行とともに出現率が高まる可能性が示されている⁴⁾。MELAS における難聴と遺伝に関する報告は検索し得た範囲では見つからなかったが, 本例において難聴は MELAS に伴い家族性に発現したものと推察された。また, 難聴, 低身長, 突然死は母方家系にのみ認められ(図1), 従来報告どおり本疾患が母性遺伝することが示された。

MELAS の死因としては心不全が多いとされている⁶⁾⁻⁹⁾¹⁷⁾。本例の場合, 家族歴で 3 人が突然死しており, 心電図記録上, 母親は患者と同様の肥大型心筋症様心電図異常を呈していた。これらの所見から, 家族の突然死が MELAS と関連する可能性が強いと考え, 本例の心精査を行った。心エコー図では, これまでの報告と同様肥大型心筋症様の顕著な壁肥厚が認められたが, 内腔の拡張はなく壁運動も良好であった。一方, 冠動脈造影では seg 11 に 50% の狭窄が認められる以外, 特に病変は認められなかった。MELAS 患者の冠動脈および冠動脈造影所見に関する報告はきわめて少ないが⁴⁾, 脳血管に関しては, 一般に血栓形成や内腔狭小化はないとされ, 脳卒中様発作の出現機序は細小動脈の中膜平滑筋および内皮細胞のミト



◀ 図9 大腿四頭筋ミトコンドリアの Immunoblotting immunoblotting では complex I のサブユニットのうち矢印をつけた部分のサブユニットに減少が認められ、これは Ino ら¹⁴⁾の報告した complex I 欠損症の症例と同様のパターンであった。

コンドリア機能異常に基づくとされている。しかしながら、Pavlakis らは頸動脈の閉塞所見とそれに起因する片麻痺および同名半盲の出現をみた MELAS の 1 例を記載しており²⁾、また、小林らは筋と直腸粘膜病変に毛細血管の内腔閉塞像が関与する可能性を強調している¹⁵⁾。本症例の冠動脈病変は有意とはとれず、冠攣縮も誘発されなかったが、今後冠血行障害が発現する可能性もあり得ると考えられ、この点は今後検討を要する。

MELAS の心筋生検所見としては、光顕にて心筋線維束の大小不同、錯綜配列、心筋細胞の空胞変性が、電顕にてミトコンドリアの異常集積、グリコーゲン顆粒の増加、クリスタの配列異常、筋線維の粗鬆化などが報告されており^{8)9)19)21)~23)}、本例でも、HE 染色で軽度の錯綜配列と心筋の空胞様変性が、電顕ではミトコンドリアの異常集積が認められ、過去の報告とほぼ同様であった。また、Gomori-trichrome 染色では ragged-red fiber (以下 RRF) が多数認められ光顕の空胞部分に一致していることから、心筋細胞の空胞様変性は増加した異常ミトコンドリアに相当すると考えられた。ミトコンドリア脳筋症での心病変は肥大型、もしくは拡張型心筋症に類似するとされており^{5)~10)19)~23)}、本例のような肥大型心筋症様の病態と complex I 欠損症に関しても過去に報告され

ている⁹⁾。本質的には上述のように心筋細胞変性を主徴とする二次性心筋症と考えられた。なお、本例の骨格筋の筋生検では RRF は検出されなかった。MELAS における RRF の検出率は 90% とされ²⁴⁾、本例でみられなかった理由としては採取部位の影響もしくは組織による異常ミトコンドリアの分布の差が考えられた。

MELAS では運動負荷時の末梢血における乳酸、ピルビン酸の増加はほとんど骨格筋由来とされている。本症では、心筋生検における病理学的検討や PCR 法を用いた分子生物学的検討によりミトコンドリアの異常は実証している。しかし、臨床的に心筋の運動負荷におけるエネルギーの産生、転換の障害の有無についてはこれまで明らかにされていなかった。そこで今回我々は本例で骨格筋の影響を除外し、心筋のみのエネルギー産生、転換の状態を明らかにすべく、心房ペースングによる心筋負荷を施行した。その結果、ペースング前の乳酸、ピルビン酸値は既に高値であったが、ペースング前後で冠静脈洞血中の乳酸、ピルビン酸値の上昇や乳酸抽出率の低下はみられなかった。この理由として、組織に乳酸が蓄積し見かけ上冠静脈洞血中の乳酸値が増加しなかった可能性も否定はできないが、本例の心機能は良好に保たれていることから、①心筋における電子伝達系残

存酵素活性が現時点で保持されている, ②ミトコンドリアの機能低下がミトコンドリアの量の増加で補われている, の2つの可能性が推察された。いずれにせよ, ペーシング前後で乳酸抽出率に変化がなかったということが本患者にとって重要な所見であり, 現時点で心機能が保持されていくことを反映していると考えられた。

一方, ペーシング負荷前の冠静脈洞血中酸素飽和度は正常に比して高値であった。この機序としては, ①電子伝達系酵素欠損のための酸素の利用障害, あるいは②ヘモグロビンの酸素解離曲線の偏位の可能性が考えられた。なお, トレッドミル運動負荷における double product は 22,500 であるのに対し心房ペーシング中における double product は 18,200 と低値であった。したがって心房ペーシングが心筋に対し十分な負荷を加えなかった可能性も否定はできなかったが, 心房ペーシングでは Wenckebach block をきたす直前のレートまでしか負荷を与えられず, この点は本法の限界と考えられる。

MELAS における心臓突然死の機序については今回の検索だけでは十分明らかにできなかったが, 乳酸アシドーシスによる心機能不全, 不整脈, 冠血行障害(冠攣縮も含めて)などが推察される。本例では冠動脈狭窄はあるものの軽度であり, 冠血管のトーンも高くはなく, 電気生理学的検査上異常をみず不整脈の関与を強く支持する所見は得られなかった。しかし今後推測される心合併症としては乳酸アシドーシスによる心筋代謝異常→心不全が考えられ, 乳酸アシドーシスによる致死的不整脈や脳血管と同様の冠血行障害が生じる可能性は否定できない。今回用いた心房ペーシング負荷は心筋のみのエネルギー産生, 転換の状態をみるのに好都合であり, 今後時期を異にして検索することにより MELAS における心筋エネルギー代謝異常については心合併症の発現機序の解明の一助になるものと考えられる。本例については今後嚴重な follow-up を行う予定である。

稿を終えるにあたり本例の電子伝達系酵素活性測定および immunoblotting をして下さいました名古屋市立大学小児科一木貴先生に深謝致します。

§ 文献

- 1) Sharpira Y, Harel S, Russell A: Mitochondrial encephalomyopathies—A group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Israel J Med Sci* 1977; **13**: 161-164
- 2) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS): A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; **16**: 481-488
- 3) 三国谷 淳, 戸塚英徳, 藤野安弘, ほか: 心房ペーシング負荷時の冠循環動態ならびに心筋乳酸代謝からみた冠側副血行路の機能. *J Cardiol* 1991; **21**: 797-805
- 4) Petty RKM, Harding AE, M-Hughes JA: The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986; **109**: 915-938
- 5) 梶山 通, 河村一郎, 藤田篤史, ほか: 拡張型心筋症を伴ったミトコンドリア脳筋症(複合体 I, IV 欠損症)の1例. *脳と発達* 1989; **21**: 369-373
- 6) 馬庭浩子, 張 尚美, 岩佐充二, ほか: 多臓器の機能障害を認めた mitochondrial encephalopathy (MELAS). *日小児会誌* 1986; **90**: 1935-1941
- 7) 今井博之, 木本圭一, 奥原賢二, ほか: 母と母方祖母にも類似の症状がみられた複合体 I 欠損症の1例. *日小児会誌* 1989; **93**: 967-974
- 8) Bohles H, Singer H, Ruitenbeek W, et al: Foamy myocardial transformation in a child with a disturbed respiratory chain. *Eur J Pediatr* 1987; **146**: 582-586
- 9) Nishizawa M, Tanaka K, Shinozawa K, et al: A mitochondrial encephalopathy with cardiomyopathy: a case revealing a defect of complex I in the respiratory chain. *J Neurol Sci* 1987; **78**: 189-201
- 10) Bogousslavsky J, Perentes E, Deruaz JP, et al: Mitochondrial myopathy and cardiomyopathy with neurodegenerative features and multiple brain infarcts. *J Neurol Sci* 1982; **55**: 351-357
- 11) 山口昭弘, 福士 勝, 楠 祐一, ほか: PCR 法によるミトコンドリア DNA 変異の検出—乾燥濾紙血および尿沈渣を用いる MELAS/MERRF のハイリスク・スクリーニング—. *札幌市衛研年報* 1992; **19**: 93-96
- 12) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalopathies.

- Nature* 1990 ; **348** : 651-653
- 13) Ichiki T, Tanaka M, Kobayashi M, et al: Disproportionate deficiency of ion-sulfurclusters and subunits of complex I in mitochondrial encephalopathy. *Pediatr Res* 1989 ; **25** : 194-201
 - 14) Ino H, Tanaka M, Ohno K, et al: Mitochondrial leucine tRNA mutation in a mitochondrial encephalopathy. *Lancet* 1991 ; **337** : 234-235
 - 15) 小林康子, 宮林重明, 高田五郎, ほか: 高乳酸血症を伴ったミトコンドリアミオパチー2症例の電顕的研究. *脳と発達* 1984 ; **16** : 253-261
 - 16) Papadimitriou A, Neustein HB, Dimauro S, et al: Histiocytoid cardiomyopathy of infancy: deficiency of reducible cytochrome b in heart mitochondria. *Pediatr Res* 1984 ; **18** : 1023-1028
 - 17) 篠澤一樹, 西澤正豊, 田中恵子, ほか: 電子伝達系複合体 I の異常を認めた mitochondrial encephalomyopathy の 1 症例. *臨床神経学* 1987 ; **27** : 41-48
 - 18) 川城信子, 古賀慶次郎, 脇幾久子: ミトコンドリア脳筋症における聴覚障害. *Audiology Jpn* 1989 ; **32** : 545-546
 - 19) 蛭田義宗, 武藤 学, 市原利勝, ほか: ミトコンドリア脳筋症の 1 剖検例における心筋病変の検討. *呼と循* 1993 ; **41** : 281-286
 - 20) Hamazaki S, Okada S, Midorikawa O, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Report of an autopsy. *Acta Path Jpn* 1989 ; **39** : 599-606
 - 21) Sengers RCA, Stadhouders AM, E-Vondrovicova L, et al: Hypertrophic cardiomyopathy associated with a mitochondrial myopathy of voluntary muscles and congenital cataract. *Br Heart J* 1985 ; **54** : 543-547
 - 22) M-Hoker J, Johannes A, Hubner G, et al: Fetal mitochondrial cardiomyopathy in Kearns-Sayre syndrome with deficiency of cytochrome c-oxidase in cardiac and skeletal muscle. An enzyme histochemical - ultra - immunocytochemical - fine structural study in long term frozen autopsy tissue. *Virchows Arch* 1986 ; **52** : 353-367
 - 23) Hubner G, Grantzow R: Mitochondrial cardiomyopathy with involvement of skeletal muscles. *Virchows Arch* 1983 ; **399** : 115-125
 - 24) 後藤雄一: 日本における MELAS. *臨床科学* 1994 ; **30** : 383-396