

## 筋ジストロフィーを基礎疾患とした拡張型心筋症の3例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-07-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 裕子, 浦野, 真理, 斎藤, 加代子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00032887">http://hdl.handle.net/10470/00032887</a>

## 筋ジストロフィーを基礎疾患とした拡張型心筋症の3例

東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科

サトウ ユウコ ウラノ マリ サイトウ カヨコ  
佐藤 裕子・浦野 真理・斎藤加代子

(受理 2021年4月23日)

## Three Dilated Cardiomyopathy Cases with Underlying Muscular Dystrophy

Yuko Sato, Mari Urano, and Kayoko Saito

Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Muscular dystrophy is often present as an underlying disease in patients with dilated cardiomyopathy. When skeletal muscle symptoms such as muscle weakness are not conspicuous, muscular dystrophy might be overlooked, leading to misdiagnosis. When muscular dystrophy is given a diagnosis of the form, the prediction of the symptom is enabled and can connect the burden to muscular strength and heart with whole body controls such as the reduction, and the like. Also, in the event of secondary cardiomyopathy due to muscular dystrophy, the cardiomyopathy can be appropriately managed by treating the primary disease. Heart transplantation may even be indicated. Therefore, an accurate diagnosis, obtained by thoroughly evaluating the muscular dystrophy including a genetic examination, has become an essential aspect of managing dilated cardiomyopathy.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy, muscular dystrophy, genetic testing

## 緒 言

拡張型心筋症の患者の中には筋ジストロフィーが基礎疾患として存在している例も少なくない。しかしながら、筋力低下などの骨格筋症状が顕著に現れていない場合、筋ジストロフィーの合併を見逃されて確定診断に至っていないケースがある。筋ジストロフィーは病型の診断がつくと症状の予測が可能になり、筋力や心臓への負担の軽減などの全身管理につなげることができる。また、筋ジストロフィーによる二次性心筋症については、原疾患の治療を適切に行うことにより孤発性の心筋症であれば心臓移植の適応となる場合がある。そのため、拡張型心筋症の診療時には遺伝学的検査を含めた筋ジストロ

フィー合併の評価が重要となる。

## 症例・方法

## 1. 症例

## 1) 症例 1

40代女性、生来健康であった。21歳時に健診で心肥大指摘を受け、22歳時に拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy : DCM) と診断を受けた。NYHA心機能分類 (New York Heart Association functional classification) はII-III度、左室駆出率は21%、心室細動、僧帽弁逆流症、拘束性換気障害も併発した。家族歴として、弟が17歳時にDCMと診断され、20歳時に心臓移植を施行した。その際、弟には筋力低下が認められたため、遺伝学的検査で筋ジストロ

Corresponding Author: 佐藤裕子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科 sato.yuko@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.91.3\_195

Copyright © 2021 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

フィーの診断がついていた。当初、患者に筋力低下は見られなかったが、弟の経過から同疾患に罹患していることが推測され、32歳時に主治医より筋ジストロフィーの遺伝子による確定診断を勧められた。しかし、患者には自覚症状がなく、遺伝子が判明してもDCMの治療法に変化がないという理由で遺伝学的検査を拒否した。36歳時に心臓移植登録に際し、筋ジストロフィーの病型の診断が必要となり、ゲノム科受診となった。初診時の神経学的所見として、MMTは上下肢4レベルであり、関節可動域は正常であった。歩行は自力で可能であったが、歩行姿勢は殿筋歩行様であった。そのため、ステロイドの隔日投与と理学療法の導入を開始し定期的な診察を実施した。遺伝学的検査は弟の結果を元に行われ、*FKTN* 3kb挿入および、Exon 9におけるミスセンス変異 c.1703 A>C (p.Gln358Pro)を確認し、弟と同じ肢帯型筋ジストロフィー 2M型 (MDDGC4)と診断を受けた。

## 2) 症例 2

50代男性である。31歳時と37歳時に不整脈を指摘されたが自覚症状がなく放置していた。50歳時に労作時に呼吸困難、動悸を自覚した。NYHA III度。精査入院で洞徐脈を認めたため、同年両心室ペースメーカー植込み型除細動器を挿入した。挿入後は心不全症状が改善し、日常生活も可能となった。家族歴としては、母親が先天性ミオパチー（詳細不明）の診断を受け、55歳で心原性脳梗塞を発症、70歳時に呼吸筋麻痺のため他界していた。弟は35歳で肥大型心筋症と不整脈の診断から、ペースメーカー植込みを実施していた。その際、筋力低下から筋ジストロフィー合併についても疑われていたようだが、確定診断には至っておらず、40歳時に突然死した。また、妹は48歳時に不整脈による脳梗塞を発症していたが、現在は通常に生活をしている。患者は58歳時に心臓移植登録に際しゲノム科を受診した。初診時神経学的所見として、歩行は可能であるがrigid spine、高口蓋、頸部前屈障害があり、肘関節伸展制限はあった。また、足関節は伸展制限があり、左上肢近位筋の筋力低下が顕著であった。そのため、理学療法の導入を開始し定期的な経過観察を行った。遺伝学的検査の結果、*LMNA* exon 6 c.1130G>A, p. Arg377 His heterozygousであり、Emery-Dreifuss 2型筋ジストロフィー (EDMD2)と診断を受けた。

## 3) 症例 3

40代の男性である。34歳時より労作時呼吸困難があり近医を受診した。NYHA II度。その際、CK高値を指摘され当院循環器内科受診となり、DCMの診断を受けた。家族歴から祖父、従兄弟2名、姉の子ども3名が筋ジストロフィーと診断されていた。しかし、家族が疎遠なため筋ジストロフィーの病型について患者は把握していなかった。そのため、主治医より筋ジストロフィーの評価のため神経内科受診も勧められたが、自覚症状が乏しかったため、通院を自己中断していた。その後、心臓移植登録に際し筋ジストロフィーの病型判断のためゲノム科受診となった。初診時神経学的所見は、MMTは上肢4~5レベル、下肢4レベル、顔面筋力正常、萎縮はなかった。自立歩行は可能だったが、床からの立ち上がりは支えがないと困難であった。そのため、筋力低下に対し、ステロイドの隔日投与と理学療法の導入を開始した。遺伝学的検査の結果は、*DMD* c.3430C>T : p.Gln1144Ter (NM\_004006.2)の変異を認めた。この変異はstop-gainedおよびsplice-region-variantでありデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD)/ベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy : BMD)に共通する変異として報告されているが、臨床所見より本症例はBMDとして確定診断した。

## 2. 遺伝子解析方法

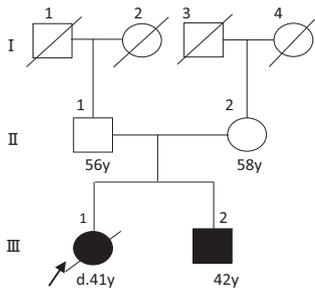
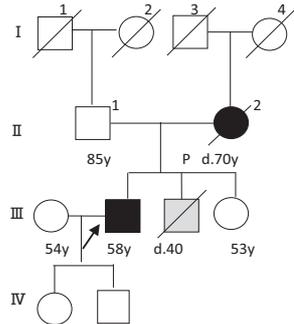
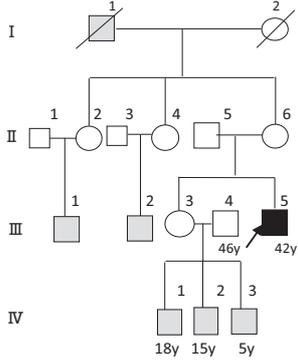
症例1は弟の遺伝学的情報を元に、末梢血リンパ球よりゲノムDNAを抽出し、exonごとにpolymerase chain reaction (PCR)法を用いて増幅し、Sanger法にて遺伝子配列の解析を行った。症例2は、Ion AmpliSeq Designer (Life Technologies社、マサチューセッツ州、米国)を用いて、遺伝性神経疾患の関連遺伝子74個について次世代シーケンサーにて解析を行った。その後Sanger法にて確認した。症例3はMLPAを用いたジストロフィン遺伝子検査を実施したが変異を認めなかった。そこで、次世代シーケンサーにてジストロフィン遺伝子の遺伝子解析を実施した。

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認（承認番号2709；2018年9月7日）のもと行った。

## 考 察

DMDや福山型筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy : FCMD)に心筋障害を合併することはよく知られているが、その他の

**Table 1.** Physical examination and family history.

	Case 1	Case 2	Case 3
Sex	Female	Male	Male
Genetic test	<i>FKTN</i> 3kb insertion Exon 9 missense mutation; c.1703 A>C (p.Gln358Pro)	<i>LMNA</i> exon 6 c.1130G>A, p.Arg377 His heterozygous	<i>DMD</i> stop-gained & splice-region-variant c.3430C>T: p.Gln1144Ter (NM_004006.2)
Type of muscular dystrophy	Limb-girdle muscular dystrophy	Emery-Dreifuss muscular dystrophy	Becker muscular dystrophy
The age at DCM diagnosis (yo)	21	50	34
The age at muscular dystrophy diagnosis (yo)	36	58	40
Initial muscle symptoms	MMT: Upper limbs level 4, Lower limbs level 4, ROM was normal. Independent walk: possible, gluteal gait	Rigid spine (+), cervical Anteflexion disorder (+), Cubital joint extension limit (+), Ankle extension limit (+), High arched palate (+), proximal muscle weakness	MMT: Upper limbs level 4-5, Lower limbs level 4. Face muscular strength: normal, no atrophy. Independent walk: possible. Not able to rise from floor by himself
CK (ul/L)	141	691	864
LVEF (%)	21%	45%	12%
LVDd/LVDs (mm)	6.4/5.4	5.1/4.6	7.5/7.1
Family history	A younger brother: Limb-girdle muscular dystrophy	Mother: Congenital myopathy, Younger brother: Hypertrophic cardiomyopathy, Younger sister: Arrhythmia	A grandfather, brothers, children: Becker type muscular dystrophy
Family tree			

CK (ul/L), creatine kinase; LVEF, left ventricular ejection fraction: normal >60%; DCM, dilated cardiomyopathy; LVDd, left ventricular end-diastolic dimension; LVDs, left ventricular end-systolic dimension; ROM, range of motion; MMT, manual muscle test.

病型でも骨格筋の障害が軽微で心筋症が前景に立つ例も多く存在する<sup>1)2)</sup>。骨格筋症状が軽微な場合は定期的な検査・診察がなされないことが多く、重篤な心不全を発症するまで気付かれず見過ごされていることがある。本例においても各々の筋ジストロフィーの確定診断まで平均8.7年が経過していた(**Table 1**)。さらに、他の筋疾患においても筋症状より心筋障害の方が問題となることもあり、筋障害の存在が筋疾患の診断の大きな手掛かりになることがある。心筋障害に注意すべき筋疾患として、筋ジストロフィー以外には代謝性ミオパチー(Pompe病, Danon病)が挙げられ(**Table 2**)、どのような筋疾患に心筋障害を合併しやすいかを知ることはきわめて重要となってくる。

症例1のFCMD病型は、原因遺伝子*FKTN*の変異により生じ、乳児期より進行性筋力低下、中枢神経障害を示す遺伝性疾患である。また、日本人における*FKTN*遺伝子変異については、DCM患者の172人中2人にあり、高CKを示すのみという報告<sup>3)</sup>もあり、DCMの原因遺伝子としても重要であるとされる。また、本例のように同じ責任遺伝子に変異を示すが、骨格筋症状が軽微で肢帯型筋ジストロフィーの病態の患者は、中枢神経症状を有さず、心筋障害を合併することが報告されている<sup>4)</sup>。肢帯型筋ジストロフィーでは腰帯筋と肩甲帯の近位筋の進行性の筋力低下と筋委縮が認められ適切に早期から介入を行わないと、次第に四肢の遠位部に広がるとされる。そのため、定期的な筋力評価や薬物療法、理学療法

**Table 2.** Myopathy indicating a myocardial disorder.

Disease	Gene symbol	Cardinal symptoms
Duchenne muscular dystrophy	<i>DMD</i>	Pseudohypertrophy, Joint contracture, Heart failure, Respiratory disorder, Mental retardation
Becker muscular dystrophy	<i>BMD</i>	Proximal muscle disorder, Pseudohypertrophy, Joint contracture, Heart failure, Respiratory disorder
Fukuyama congenital muscular dystrophy	<i>FKTN</i>	Proximal muscle disorder, Pseudohypertrophy, Joint contracture, Macroglossia, Mental retardation, Heart failure, Respiratory disorder
Limb-girdle muscular dystrophy		Proximal muscle disorder, Arrhythmia, Joint contracture, Respiratory failure
LGMD1	<i>LGMD1A-LGMD1H</i> * <sup>1</sup>	
LGMD2	<i>LGMD2A-LGMD2T</i> * <sup>2</sup>	
Facio-scapulohumeral muscular dystrophy	<i>FSHD1, FSHD2</i>	Scapular and brachialis muscle disorder, Arrhythmia, Blepharoptosis
Emery-Dreifuss muscular dystrophy	<i>EDMD1-EDMD7</i> * <sup>3</sup>	Proximal muscle disorder, Heart conduction disorders, Arrhythmia, Joint contracture
Myotonic dystrophy		Muscle weakness, Muscular dystrophy, Arrhythmia, Cataract, Forehead alopecia
DM1	<i>DMPK</i>	
DM2	<i>CNBP</i>	
Pompe disease	<i>GAA</i>	Hypotonia, Hypercardia, Decreased growth, Respiratory failure, Hearing loss
Danon disease	<i>LAMP2</i>	Cardiomyopathy, Myopathy, Mental retardation

( ) is gene symbol.

\*<sup>1</sup> *LGMD1A (MYOT)*, *LGMD1B (LMNA)*, *LGMD1C (CAV3)*, *LGMD1D (DNAJB6)*, *LGMD1E (DES)*, *LGMD1F (TNPO3)*, *LGMD1G (HNRNPDL)*, *LGMD1H (unknown)*.

\*<sup>2</sup> *LGMD2A (CAPN3)*, *LGMD2B (DYSF)*, *LGMD2C (SGCG)*, *LGMD2D (SGCA)*, *LGMD2E (SGCB)*, *LGMD2F (SGCD)*, *LGMD2G (TCAP)*, *LGMD2H (TRIM32)*, *LGMS2I (FKRP)*, *LGMD2J (TTN)*, *LGMD2K (POMT1)*, *LGMD2L (ANO5)*, *LGMDM (FKTN)*, *LGMDN (POMT2)*, *LGMDO (POMGNT1)*, *LGMDP (DAG1)*, *LGMDQ (PLEC1)*, *GMD2S (TRAPPC11)*, *LGMD2T (GMPPB)*.

\*<sup>3</sup> *EDMD1 (EMD)*, *EDMD2 (LMNA)*, *EDMD3 (LMNA)*, *EDMD4 (SYNE1)*, *EDMD5 (SYNE2)*, *EDMD6 (FHL1)*, *EDMD7 (TMEN43)*.

の介入は、進行を遅らせることにつなげることが可能となる。

症例2のEmery-Dreifuss型筋ジストロフィーは緩徐進行性の筋ジストロフィーであり、病初期から関節拘縮、心伝導障害を伴う心筋症を特徴とし、*LMNA* 遺伝子変異は、責任遺伝子として報告されている<sup>5)</sup>。また変異はDCMの約6%に認められ、Lamin関連心筋症とも呼ばれる<sup>6)</sup>。Lamin関連心筋症は、*LMNA* 遺伝子に変異がないDCMに比較して予後が悪く、DCMと関連する遺伝子変異は既に報告されている。本例はゲノム科受診時には関節拘縮は特に足関節、肘関節、後頸部の拘縮が現れていた。循環器内科受診の際に、これらの筋症状が軽微であったためか、症状に対する介入は行われていないことが、症状の進行に影響していることが予測された。そのため、心筋症が基礎疾患となる筋疾患の存在を認識しておく必要があると思われた。また、*LMNA* 関連の心筋症の伝導障害については適切なデバイスの選択により心機能が回復するという報告があり<sup>7,8)</sup>、筋ジストロフィー診断時の積極的な遺伝子変異の検索の重要性が示唆された。

症例3のBMDはDMDに比べ、筋症状は軽度で

あり、全く症状のない患者も存在する。そのため、BMDと診断がされていない場合、通常の生活や過度な運動を行うことで、筋肉を酷使するため筋力低下の進行を速める場合がある。さらに、運動機能が比較的良好で歩行可能な患者に心血管イベントが多いとされ、運動機能が保たれるほど心負荷がかかり心機能障害が増悪する可能性が考えられる<sup>9)</sup>。そのため、筋ジストロフィーの罹患が疑われた場合は、病型を明らかにし、適切に管理していくことが必要となる。さらに、病型を明らかにすることで、BMDでは心不全症状を呈する心筋症を発症した場合、骨格筋障害が軽度であれば心臓移植の適応となる<sup>10)</sup>が重症の神経筋疾患などは心臓移植の適応とならないため<sup>11)</sup>、筋ジストロフィーの病型が明確になる必要がある。神経筋疾患に特化した心筋症の移植の治療成績について、2010年にWuらが報告し、同時期の同年齢の移植患者との5年生存率に有意差は認めなかった<sup>12)</sup>とあり、心血管イベントが予想される筋ジストロフィーであれば、早期から内服加療、不整脈の治療と予防を行い、心臓移植についても事前に検討されるべきである。

以上のことから、筋ジストロフィーに対する早期

診断, 治療介入は患者の生命予後に影響を与える。そのため, DCM 診断には筋ジストロフィー合併を考慮に入れ, MMT や関節拘縮, 脊柱変形に注意していく必要がある。また, 筋ジストロフィーは遺伝性疾患であることから, 患者や家系員の診断が家族全体の健康管理に影響を及ぼすことがある。症例1でも弟の遺伝学的検査が姉の診断につながるきっかけとなっていた。そのため, 家族歴や病歴の聴取も重要となる。しかし症状が軽微な場合もあり, 症状を見逃すこともある。そのため, 聴取の際には特徴的な所見のみならず, 足の痛みや筋肉痛, 階段昇降の困難感など平易な表現で聴取していく工夫が必要となる。

### 結 語

筋ジストロフィーは病型の診断がつくと症状の予測が可能になり, 筋力や心臓への負担の軽減などの全身管理につなげることができる。筋ジストロフィーによる二次性心筋症については原疾患の治療を適切に行うことで孤発性の心筋症であれば心臓移植の適応となる場合があり, 遺伝学的検査を含めた筋ジストロフィーの病型診断, 評価が重要となる。さらに, 筋ジストロフィーは遺伝性疾患であることから, 家族歴聴取は重要で, 同胞の診断が家系内のリスク評価につながる。そのため, 循環器内科との連携による治療, 継続した全身管理により, 早期の多面的な医療介入が求められる。

開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) **Burkett EL, Hershberger RE:** Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **45**: 969-981, 2005
- 2) **Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ et al:** He-

- editary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* **20**: 479-492, 2010
- 3) **Nigro G, Comi LI, Politano L et al:** Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* **18**: 283-291, 1995
  - 4) **Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S et al:** Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol* **60**: 597-602, 2006
  - 5) **Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S et al:** Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* **21**: 285-288, 1999
  - 6) **Parks SB, Kushner JD, Nauman D et al:** Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* **156**: 161-169, 2008
  - 7) **池田智之, 牧山 武, 中尾哲史ほか:** 両室ペースメーキングが奏功した lamin A/C 遺伝子関連心筋症患者の長期経過を観察し得た1例. *心臓* **45**: 1260-1265, 2013
  - 8) **牧山 武, 静田 聡, 赤尾昌治ほか:** 不整脈の遺伝子診断 家族性ペースメーカー植込み症例における遺伝的背景の検討 *心臓 Na<sup>+</sup>チャンネル病, Lamin A/C 遺伝子関連心筋症. 心電図* **30**: 200-208, 2010
  - 9) **石戸美妃子:** 全身性系統疾患における心臓移植の適応と限界: 神経筋疾患を中心に. *日小児循環器会誌* **33**: 36-42, 2017
  - 10) **Connuck DM, Sleeper LA, Colan CD et al:** Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: A comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* **155**: 998-1005, 2008
  - 11) **Arimura T, Hayashi YK, Murakami T et al:** Mutational analysis of fukutin gene in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* **73**: 158-161, 2009
  - 12) **Wu RS, Gupta S, Brown RN et al:** Clinical outcomes after cardiac transplantation in muscular dystrophy patients. *J Heart Lung Transplant* **29**: 432-438, 2010