

拡張型心筋症を契機に診断された肢帯型筋ジストロフィー 2M の 1 例

松井 未紗^{1)*} 遠藤 卓行¹⁾ 松村 剛¹⁾
 齊藤 利雄¹⁾ 藤村 晴俊¹⁾

要旨：症例は 24 歳男性。6 歳時に Becker 型筋ジストロフィーをうたがわれたが医療機関への受診は中断していた。23 歳時に拡張型心筋症を発症し、筋生検と遺伝子検査で肢帯型筋ジストロフィー 2M と診断した。近年、肢帯型筋ジストロフィーの表現型を呈する fukutinopathy が報告され、骨格筋障害が軽微で心筋症が前景に立つ例が多く、重篤な心不全で発症することもある。筋ジストロフィーの責任遺伝子の多くは心筋症の責任遺伝子でもあり、筋ジストロフィー患者では骨格筋症状の軽重にかかわらず定期的な心肺機能検査が必要である。

(臨床神経 2015;55:585-588)

Key words：肢帯型筋ジストロフィー 2M, 拡張型心筋症, fukutinopathy, α -dystroglycan, 高 creatine kinase 血症

はじめに

本邦の先天性筋ジストロフィーは、福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy; FCMD) が大半を占める。近年 FCMD の原因遺伝子産物である fukutin の変異により、骨格筋症状が軽微で中枢神経症状を有さず、心機能障害を合併する肢帯型筋ジストロフィー (limb-girdle muscular dystrophy; LGMD) 2M (muscular dystrophy-dystroglycanopathy, type C, 4; MDDGC4) の症例が報告されている¹⁾。

今回、小児期に筋ジストロフィーの診断を受けたが医療機関への受診を中断し、拡張型心筋症の発症後に診断された LGMD2M の症例を経験した。

症 例

症例：24 歳男性

入院目的：拡張型心筋症・高 creatine kinase (CK) 血症の精査。

既往歴：3 歳時 アトピー性皮膚炎。

家族歴：特記なし。

現病歴：幼少期より運動は苦手だが日常生活に支障はなかった。4 歳時に高 CK 血症を指摘され、6 歳時に某大学病院で筋生検により Becker 型筋ジストロフィーの可能性を指摘されたが(詳細不明)、以後は通院を中断していた。走るの遅く体育は苦手であったが筋力低下の自覚はなくマラソンもできていた。大学へは自転車です 1 時間かけて通学していた。職業上立ち仕事にも従事しており日常生活に支障を感じるこ

とはなかった。23 歳時に突然発症の呼吸困難で近医を受診し、拡張型心筋症による心不全と診断された。CK 1,000 IU/l 前後と高値で、Becker 型筋ジストロフィーをうたがわれたが、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法で dystrophin 遺伝子にエクソン単位の欠失・重複をみとめなかったため、原疾患の精査目的で当院を紹介受診した。

入院時現症：身長 173.5 cm。体重 58 kg。脈拍 77 回/分 で不整なく、血圧が 82/52 mmHg と低い以外は一般身体所見に異常はなかった。神経学的所見は、意識清明、脳神経系に異常なく、四肢近位筋に MMT 5- 程度の筋力低下をみとめた。感覚系に異常なく、腱反射は正常で、起立・歩行は異常なかった。

検査所見：血液検査では CK 343 IU/l、ミオグロビン 73 ng/ml、BNP (brain natriuretic peptide) 263 pg/ml、hANP (human atrial natriuretic peptide) 54.6 pg/ml と高値である以外は異常なかった。胸部レントゲンでは心拡大 (CTR = 56%)、左第 4 弓の突出をみとめた。心電図は脈拍 68 回/分の洞調律で著変なかった。心エコーでは左室拡張末期径 87 mm と拡大、駆出率 6% と左室機能の高度低下を示していた (Fig. 1)。ホルター心電図では心室性期外収縮が 1,951 回 (総拍数 97,162 回) と頻発し、最大で 6 連発もみとめた。

入院後経過：経過より、Becker 型をふくむ各種筋ジストロフィーの鑑別が必要と考え、左上腕二頭筋より筋生検を施行した。一般組織検査では軽度の筋線維大小不同と中心核増多など、軽微な非特異的筋原性変化のみであった。免疫染色で α -dystroglycan (α DG) の染色をみとめなかった (Fig. 2) ことから fukutinopathy をうたがい *FKTN* 遺伝子検査をおこなったところ、3 kb 挿入変異とミスセンス点変異 (c. 536 G>C, p.

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科 [〒 560-8552 大阪府豊中市刀根山 5 丁目 1 番 1 号]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科

(Received November 25, 2014; Accepted March 23, 2015; Published online in J-STAGE on June 6, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000686

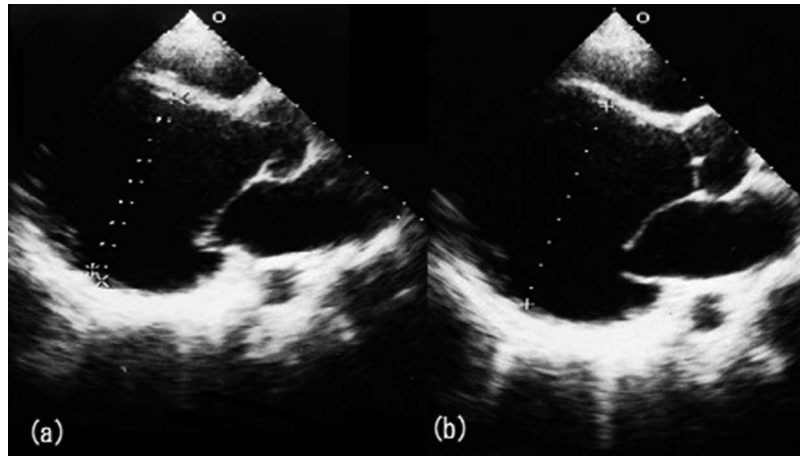


Fig. 1 Echocardiography of the patient.

(a) endodiastolic. (b) endosystolic. (Left ventricular end-diastolic dimension: LVDd 87 mm, Left ventricular end-systolic dimension: LVDs 85 mm, Left ventricular ejection fraction: LVEF 6%, Left ventricular fractional shortening: LVFS 3%) Echocardiography showed systolic dysfunction with ventricular dilation. Ventricular hypertrophy was not observed.

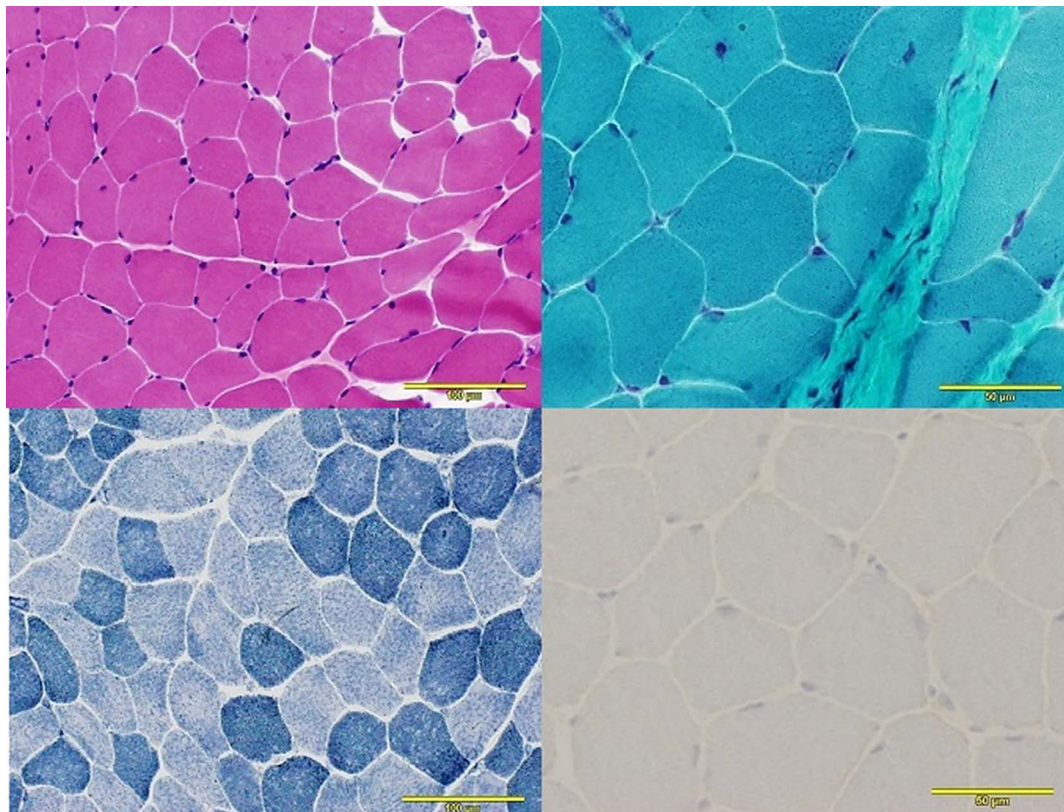


Fig. 2 Histology of biopsied muscle of the patient.

(a) Hematoxyline and eosin staining showed mild variation in fiber size. Necrotic and regenerating fibers or lymphocyte infiltrations were not seen. (b) On modified Gomori trichrome staining, neither rimmed vacuoles, Nemaline bodies or ragged red fibers were seen. Fibers with internal nuclei were increased. (c) NADH staining showed well organized intermyofibrillar networks. (d) Immunohistochemical staining, using a monoclonal antibody VIA4-1 that recognizes heavily-glycosylated form of α -dystroglycan, showed negative sarcolemmal staining.

Arg 179 Thr) のヘテロ接合をみとめ、LGMD2M と診断した。心不全症状は安定していたため投薬治療、心保護的な生活指導をおこない、退院となった。

考 察

α -dystroglycanopathies は α DG の糖鎖修飾異常により生じる疾患群で、本邦では fukutin 遺伝子への 3 kb 挿入による FCMD がほとんどだが、同遺伝子の変異で LGMD の表現型を呈する LGMD2M 症例が近年報告された^{1)~5)}。

本邦では同胞例をふくむ 6 例の報告があり¹⁾、いずれも 3 kb 挿入とミスセンスのヘテロ接合である。中枢神経や眼合併症はなく、筋力低下は軽度で、10 代以降の発症で拡張型心筋症を呈していた¹⁾。

海外ではミスセンスのヘテロ接合の 7 例の報告がある。小児期以前の発症で本邦例より運動機能障害が強く、心機能は保たれる症例が多いが、四肢筋力低下を呈さず拡張型心筋症で発症した家族例の報告もある^{2)~5)}。FCMD に比し、LGMD2M で骨格筋よりも心筋が強く侵される例が多い原因は明らかでない。

説明の一つとして、スポーツなど過剰な運動による心負荷¹⁾があげられる。筋ジストロフィーの責任遺伝子の多く (dystrophin, sarcoglycan, desmin, lamin A/C, caveolin 3, telethonin, titin など) は心筋症の責任遺伝子でもあり、心筋症が前景に立つことがある⁶⁾⁷⁾。とくに、Becker 型筋ジストロフィーでは、歩行可能な患者に心血管イベントが多いとの報告があり、運動能力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⁸⁾。FKTN の変異は拡張型心筋症患者 172 人中 2 人にあり高 CK 血症を示すのみであったとの報告⁹⁾もあり拡張型心筋症の原因遺伝子として重要である。本症例も、自転車通学など負担の大きな生活をしており、心筋の過剰使用が背景として考えられた。

他の説明として、組織特異的な α DG 糖修飾の可能性があげられる。FCMD は糖鎖修飾異常により α DG の分子量が低下しているが¹⁰⁾、Murakami らによると、6 例の LGMD2M の骨格筋では α DG の分子量が FCMD より大きかったものの、心筋では 1 例の LGMD2M と FCMD と分子量に差はなかった。これは、fukutin 遺伝子の変異の影響が、骨格筋と心筋でことなる可能性を示唆する¹⁾。

骨格筋症状が軽微な症例は、定期的な診察・検査がなされないことが多く、本例も小児期に筋ジストロフィーと診断されたが受診は中断されていた。筋ジストロフィーをうたがわ

れる患者では、定期的に胸部レントゲン・心電図や心エコー・ホルター心電図などをおこない、早期から生活指導や治療をおこなっていくことが重要である。

謝辞：ご指導・ご校閲いただきました刀根山病院院長 佐古田三郎先生、病理組織学検査・遺伝子検査を施行いただきました国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部長 西野一三先生に感謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, et al. Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol* 2006;60:597-602.
- 2) Godfrey C, Escolar D, Brockington M, et al. Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2006;60:603-610.
- 3) Puckett RL, Moore SA, Winder TL, et al. Further evidence of Fukutin mutations as a cause of childhood onset limb-girdle muscular dystrophy without mental retardation. *Neuromuscul Disord* 2009;19:352-356.
- 4) Vuillaumier-Barrot S, Quijano-Roy S, Bouchet-Seraphin C, et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2009;19:182-188.
- 5) Riisager M, Duno M, Hansen FJ, et al. A new mutation of the fukutin gene causing late-onset limb girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2013;23:562-567.
- 6) Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:969-981.
- 7) Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, et al. Heredity muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010;20:479-492.
- 8) Arimura T, Hayashi YK, Murakami T, et al. Mutational analysis of fukutin gene in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2009;73:158-161.
- 9) Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995; 18:283-291.
- 10) Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, et al. Selective deficiency of α -dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2001;57:115-121.

Abstract**A case of limb-girdle muscular dystrophy 2M diagnosed
by the occurrence of dilated cardiomyopathy**

Misa Matsui, M.D.¹⁾, Takuyuki Endo, M.D., Ph.D.¹⁾, Tsuyoshi Matsumura, M.D., Ph.D.¹⁾,
Toshio Saito, M.D., Ph.D.¹⁾ and Harutoshi Fujimura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

We report a 24-year-old Japanese man initially suspected to have Becker's muscular dystrophy at the age of 6 years, because of a high level of creatine kinase in serum, though he discontinued visiting the hospital. At the age of 23, he was admitted to the hospital for severe dilated cardiomyopathy, and subsequently diagnosed with limb-girdle muscular dystrophy 2M (LGMD2M) based on muscle biopsy and gene analysis. It was recently reported that some patients with fukutinopathy develop LGMD. Most of the cases reported in Japan showed mild skeletal muscle involvement despite serious cardiomyopathy, which may sometimes be the initial symptom of the disease. Since muscular dystrophy patients can develop severe cardiac failure, irrespective of the severity of skeletal muscle involvement, regular examinations of cardiopulmonary function are necessary.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:585-588)

Key words: limb-girdle muscular dystrophy 2M, dilated cardiomyopathy, fukutinopathy, α -dystroglycan,
high serum creatine kinase
