

拡張型心筋症様の心機能障害を唯一の症状とした Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の1例

Female Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy Presenting With Secondary Dilated Cardiomyopathy : A Case Report

平松 茂樹
前川 清明
飛岡 徹
高垣 健二
正路浩二郎

Shigeki HIRAMATSU, MD
Kiyooki MAEKAWA, MD
Toru HIOKA, MD
Kenji TAKAGAKI, MD
Kojiro SHOJI, MD

Abstract

A 48-year-old female carrier of Duchenne muscular dystrophy had developed congestive heart failure but had no skeletal muscle symptoms. She was admitted to our hospital complaining of palpitation in December 1998. Her three sons had Duchenne muscular dystrophy. Neurological examination was unremarkable with no evidence of muscle weakness. Serum creatine kinase level was slightly increased. Echocardiography showed severe left ventricular dysfunction. Coronary angiography showed no abnormalities. Left ventriculography showed generalized hypokinesis and left ventricular ejection fraction was 28%. Dystrophin immunostaining of the skeletal muscle biopsy specimen showed a mosaic pattern. The dystrophin negative fibers were scattered among positive fibers. Cardiomyopathy is the only clinical manifestation of dystrophin gene mutation in carriers. Beta-blocker therapy (carvedilol 5 mg/day) was effective in this patient.

J Cardiol 2001; 38(1): 35-40

Key Words

Cardiomyopathies, others Beta-adrenergic receptor blockers
Echocardiography, transthoracic

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) は X 連鎖性遺伝形式をとる進行性の筋疾患であり、通常は男性のみに発症する。男性の発症者では、心筋障害の合併が高率で、骨格筋障害による呼吸不全と心筋障害による心不全が 2 大死因となっている。従来、女性保因者の心筋障害については十分な注意が払われていなかったが、最近保因者にも心機能障害が認められるとの報告がみられるようになった¹⁻³⁾。

今回、我々は拡張型心筋症様の心機能低下を示し、

心症状が唯一の症状であった DMD 保因者の症例を経験したので報告する。本症例は 遮断薬療法が有効であったと思われた。

症 例

症 例 48 歳，女性，事務職

主 訴: 動悸

既往歴: 特記事項なし

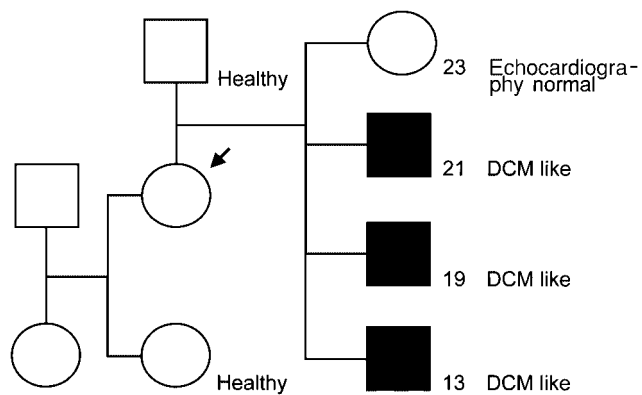
家族歴: Fig. 1 に家系図を示す。長男，二男，三男は DMD と診断されており，いずれも著明な心筋障害が認められている。長女は健康で当院で心電図，心エコー図を記録したが，異常は認められなかった。

岡山赤十字病院 循環器科: 〒700-8607 岡山県岡山市青江 2-1-1

Department of Cardiology, Okayama Red Cross Hospital, Okayama

Address for correspondence: MAEKAWA K, MD, Department of Cardiology, Okayama Red Cross Hospital, Aoe 2-1-1, Okayama, Okayama 700-8607

Manuscript received February 13, 2001; revised April 2, 2001; accepted April 2, 2001



□ : Normal male. ○ : Normal female. Arrow: The patient, a symptomatic female carrier. ■ : Male with Duchenne muscular dystrophy.

Fig. 1 Disease in the family

DCM = Duchenne muscular dystrophy.

現病歴：1998年10月頃より動悸が出現したため、当院を受診した。心エコー図検査で左室機能の低下を認めため、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長154cm，体重57kg．血圧110/80mmHg．脈拍92/min，整．頸静脈怒張なし．肺野にはラ音なし．心尖部に汎収縮期雑音(Levine / 度)を聴取し，3音が認められた．腹部は異常なし．筋力は正常で，神経学的な異常所見は認められなかった。

入院時検査所見：白血球数6,700/ μ l(分画正常)，赤血球数409 $\times 10^6$ / μ l，血中ヘモグロビン濃度11.1g/dl，ヘマトクリット33.2%と軽度の貧血が認められた．生化学検査ではGOT 22IU/l，GPT 39IU/l，LDH 248IU/l，AIP 69IU/lと正常範囲であった．クレアチンキナーゼは218IU/lと軽度上昇していたが，クレアチンキナーゼ-MBは4IU/lと正常範囲であった．アルドラーゼは6.7IU/lと軽度上昇していた．腎機能は異常なし．C反応性蛋白は0.3mg/dl未満，血沈は5mm/hrであった．ミオシン軽鎖は2.3ng/ml，トロポニンTは0.05ng/ml以下と正常範囲であった．脳性Na利尿ペプチドは1,080pg/mlと著増していた。

12誘導心電図(Fig. 2)：洞調律で，心室期外収縮が認められた． I のR/S比は1で， a_L ではQ波が認められた． a_F では陰性T波が認められた。

胸部X線像(Fig. 3)：心胸郭比は63%と拡大して，左第4弓，右第2弓の突出が認められた．肺野にうっ



Fig. 2 Twelve-lead electrocardiogram on admission



Fig. 3 Chest radiograph revealing cardiomegaly
Cardiothoracic ratio is 63%.

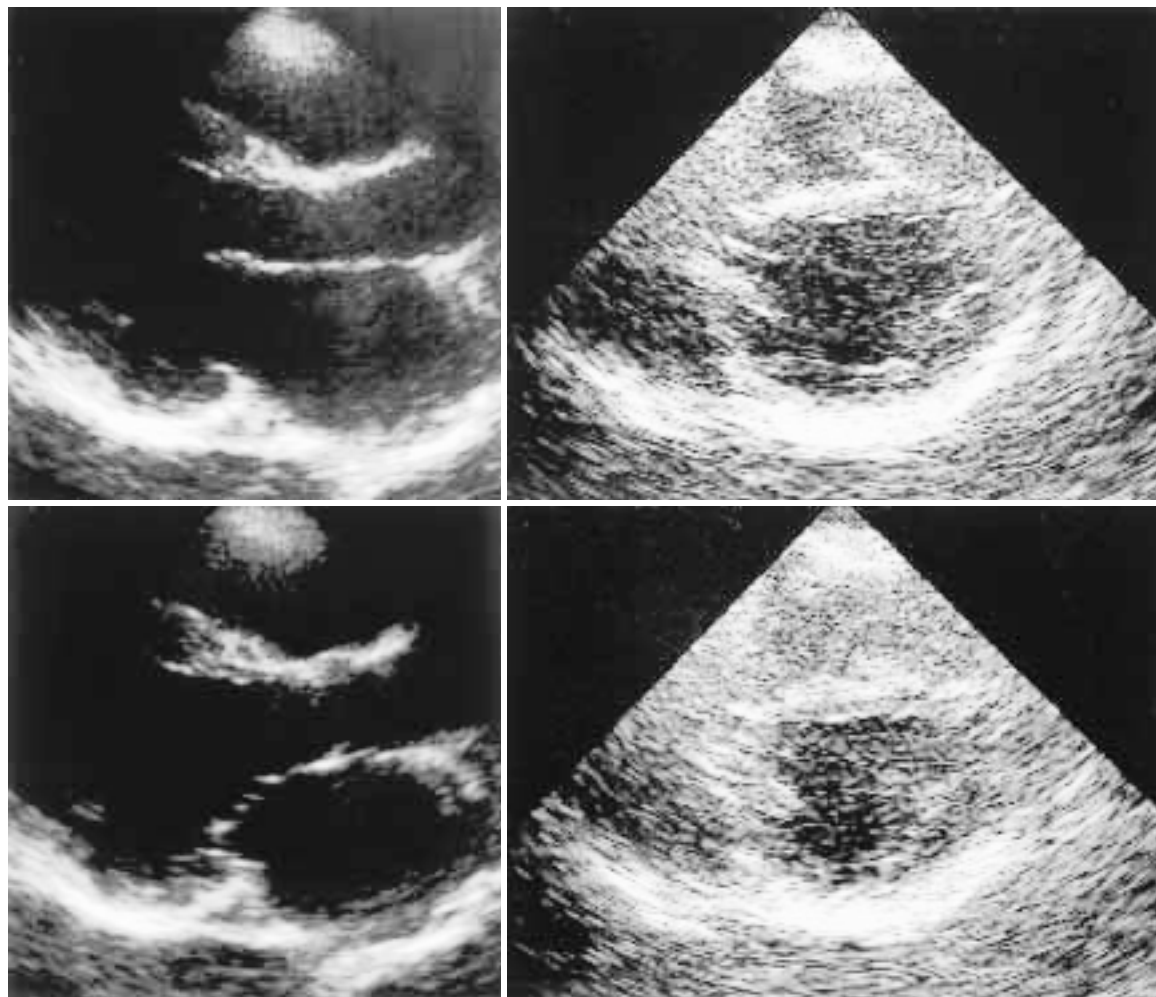


Fig. 4 Two-dimensional echocardiograms

*Left column: Parasternal long-axis view at enddiastole(upper)and endsystole(lower).
Right column: Short-axis view at enddiastole(upper)and endsystole(lower).*

血像は認められなかった。

心エコー図(Fig. 4): 左室は肥大はなく、内腔は拡張末期径/収縮末期径56/47mmと拡大していた。壁運動はび漫性に低下していたが、とくに後壁基部での低下が著明で、短縮率は16%であった。左房径は49mmと拡大し、中等度の僧帽弁逆流が認められた。

心臓カテーテル検査: 冠動脈造影(Fig. 5): 冠動脈には動脈硬化性変化は認められなかったが、左冠動脈前下行枝から肺動脈へ交通する冠動脈瘻が認められた。左室造影(Fig. 6)ではび漫性に壁運動低下が認められ、左室駆出率は28%だった。また、僧帽弁閉鎖不全に伴う中等度の逆流が認められた。心筋生検は本人、家族の強い希望により施行しなかった。

骨格筋生検ジストロフィン染色(Fig. 7): 右大腿筋

より採取した骨格筋生検組織のジストロフィン染色では、本来均一に染色されるべき細胞膜周囲が一部欠損し、モザイク状に染色されていた。これはDMDの保因者に一致した所見であると考えられた⁴⁾。

入院経過: DMDの家族歴が濃厚で、患者のクレアチンキナーゼ、アルドラーゼが軽度高値であること、筋生検のジストロフィン染色の所見からDMD保因者である可能性が高いと考えられた。

入院後利尿薬(フロセミド20mg/dayとスピロノラクトン25mg/day)とメチルジゴキシンの投与を開始した。アンジオテンシン変換酵素阻害薬と遮断薬の適応と考えられたが、血圧が90mmHgと低値であったこと、ホルター心電図で心室期外収縮が主に日中頻発(5,933/day)しており、非持続性心室頻拍が認められた

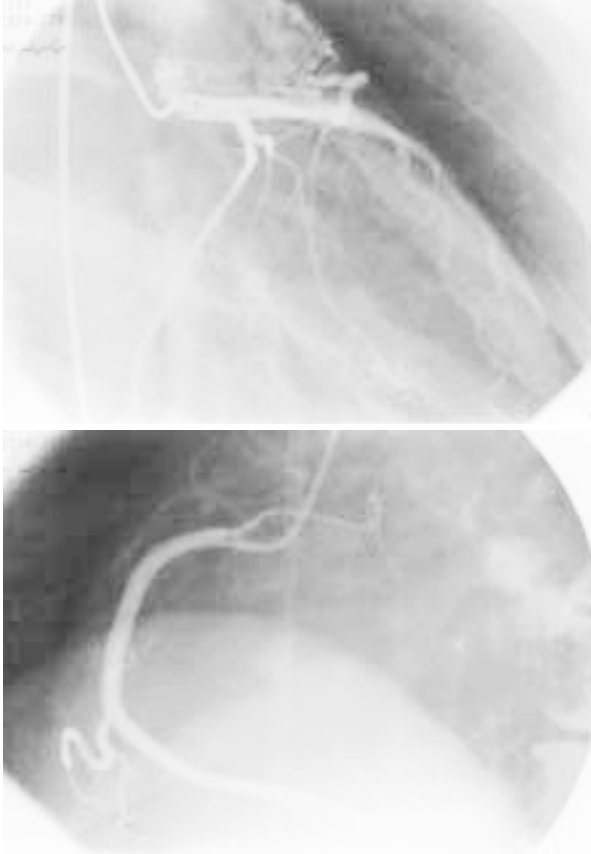


Fig. 5 Selective coronary angiograms showing no arteriosclerosis, and the left anterior descending coronary artery draining into a pulmonary artery fistula

Upper: Left coronary artery, right anterior oblique position.

Lower: Right coronary artery, left anterior oblique position.

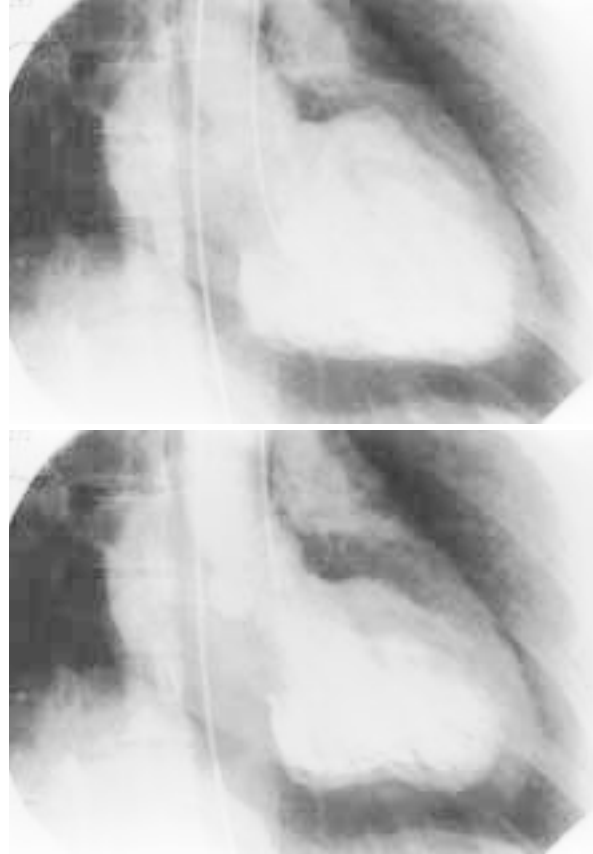


Fig. 6 Left ventriculograms, right anterior oblique position, demonstrating poor contractility with an ejection fraction of 28% at enddiastole (*upper*) and endsystole (*lower*)

ことから、まず遮断薬を投与することにした。カルベジロールを2mg/dayより投与を開始し、1mg/weekずつ5mg/dayまで増量した。投与後、自覚症状は消失し、増量によっても心不全の増悪は認められなかった。ホルター心電図でも心室期外収縮が減少(1,666/day)し、心室頻拍も認められなくなったため、カルベジロール5mg/dayを維持量として、1998年12月23日、退院した。

1999年4月16日(退院5ヵ月後)の心エコー図では、左室拡張末期径/収縮末期径は53/43mm、短縮率20%と改善が認められた。また、胸部X線像で心胸郭比は52%と縮小しており、脳性Na利尿ペプチドも90pg/mlまで低下した。

考 察

本症例は、拡張型心筋症様の心筋障害を伴ったDMD女性保因者であると考えられる。DMDの保因者であることは、1)家族歴で息子3人がDMDを発症していること、2)クレアチンキナーゼ、アルドラーゼの軽度高値、3)筋生検のジストロフィン染色でモザイクパターンを示したことより診断した。また、患者および家族の希望で筋生検は施行できていないが、著明な心機能低下はDMD保因者に合併した心筋症であると考えられた。なお、左前下行枝から肺動脈への冠動脈瘻が認められているが、その短絡血流は定量的な評価はできていないものの高度ではなく、虚血を引き起こすほどのものではないと考えられた。また、心エコー図検査などでも、左前下行枝領域により壁運動障害が強いということもなかった。

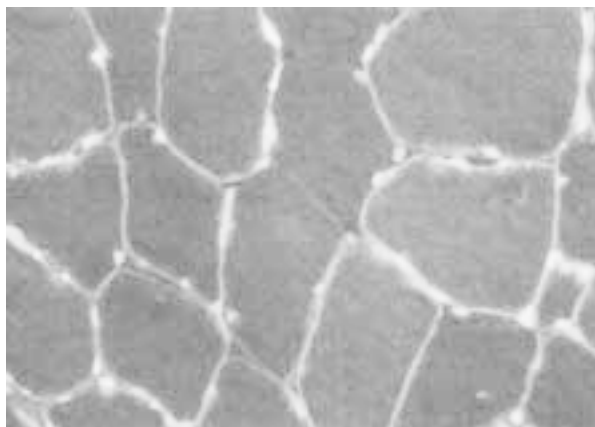


Fig. 7 Immunofluorescence staining of a muscle specimen obtained from the patient with anti-dystrophin antiserum, showing a mosaic pattern on the surface membrane, $\times 50$

DMD女性保因者の90%以上は無症候性である⁵⁾が、少数例で近位筋の筋力低下、腓腹筋の肥大などの骨格筋症状がみられることがある。女性保因者の心筋障害については、従来散発的な報告がみられるのみであった¹⁾。しかし、最近一定の頻度で心筋障害が認められることが明らかとなってきた^{2,3)}。オランダのコホート研究⁶⁾によるとDMD保因者のうち8%(7/85例)に拡張型心筋症が認められており、我が国でも上田らの報告⁷⁾ではDMDの確実な保因者16例のうち12例(75%)に拡張型心筋症様の心病変が認められ、そのうち左室駆出率40%以下のものが4例(25%)にみられている。

本症例は明らかな骨格筋の症状が認められず、心症

状が唯一の症状であった。このような例は比較的まれで、数例の報告があるのみである^{1,2,8)}。心筋症を発症するかどうかは心筋のジストロフィン陰性筋の量と関係しているとされ、心筋症の発症と遺伝子変異との関係は明らかでない⁶⁾。

近年、拡張型心筋症の治療に利尿薬、ジギタリス、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の3者に加えて遮断薬療法の有用性が報告されている。DMD患者のうっ血性心不全にも遮断薬が試みられ、有効であるとの報告がある⁹⁾が、保因者に対する治療についての報告は少ない¹⁰⁾。本症例では利尿薬、ジギタリスに加えてカルベジロールを投与したところ左室収縮能の改善が認められ、有効であると思われた。

本症例では治療前脳性Na利尿ペプチドが1,080pg/mlと異常高値を示していた。Adachiら¹¹⁾は保因者の心筋障害の早期診断、経過観察に脳性Na利尿ペプチドが有用であったと報告している。本症例でも遮断薬投与によって脳性Na利尿ペプチドの著明な低下が認められ、臨床経過と良く相関した。

結 語

拡張型心筋症様の心機能低下を示し、心症状が唯一の症状であったDMD保因者の1例を経験した。本症例はカルベジロールによる遮断薬療法が有効であった。

謝 辞

本症例の筋生検病理組織についてご教示いただきました川崎医科大学神経病理 調 輝男先生に深謝いたします。

要 約

拡張型心筋症様の心機能低下を示し、心症状が唯一の症状であったDuchenne型筋ジストロフィー保因者と思われる症例を経験したので報告する。症例は48歳、女性。主訴は動悸。長男、二男、三男がDuchenne型筋ジストロフィーと診断されている。1998年10月頃より動悸があり、同年12月に当科を受診した。身体所見では筋力低下はなく、神経学的にも異常が認められなかった。心エコー図で著明な左室収縮能の低下を認めたため入院となった。冠動脈造影は有意狭窄はなく、左室駆出率は28%と著明に低下していた。大腿筋より施行した骨格筋生検のジストロフィン染色でDuchenne型筋ジストロフィー保因者と診断した。本症例はカルベジロール5mg/dayを投与し遮断薬療法が有効であった。

J Cardiol 2001; 38(1): 35 - 40

文 献

- 1) Mirabella M, Servidei S, Manfredi G, Ricci E, Frustaci A, Bertini E, Rana M, Tonali P: Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993; **43**: 2342 - 2345
- 2) Ogata H, Nakagawa H, Hamabe K, Hattori A, Ishikawa Y, Ishikawa Y, Saito M, Minami R: A female carrier of Duchenne muscular dystrophy complicated with cardiomyopathy. *Intern Med* 2000; **39**: 34 - 38
- 3) Politano L, Nigro V, Nigro G, Petretta VR, Passamano L, Papparella S, Di Somma S, Comi LI: Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996; **275**: 1335 - 1338
- 4) Arahata K, Ishihara T, Kamakura K, Tsukahara T, Ishiura S, Baba C, Matsumoto T, Nonaka I, Sugita H: Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; **320**: 138 - 142
- 5) Moser H, Emery AEH: The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 1974; **5**: 271 - 284
- 6) Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoer-Krakauer DF, Leschot NJ, Van Essen AJ, Brunner HG, van der Wouw PA, Wilde AAM, de Visser M: Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: A cohort study. *Lancet* 1999; **353**: 2116 - 2119
- 7) 上田由利子, 川井尚臣, 足立克仁, 鳴尾隆子, 斎藤史郎: Duchenne型筋ジストロフィーの女性保因者における心機能障害. *臨床神経* 1995; **35**: 1191 - 1198
- 8) Kinoshita H, Goto Y, Ishikawa M, Uemura T, Matsumoto K, Hayashi YK, Arahata K, Nonaka I: A carrier of Duchenne muscular dystrophy with dilated cardiomyopathy but no skeletal muscle symptom. *Brain Dev* 1995; **17**: 202 - 205
- 9) Ishikawa Y, Bach JR, Minami R: Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999; **137**: 895 - 902
- 10) 足立克仁, 川井尚臣, 斎藤美穂, 柏木節子, 赤池雅史: Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者における不顕性の心障害. *神経内科* 1997; **46**: 253 - 258
- 11) Adachi K, Kawai H, Saito M, Naruo T, Kimura C, Mine H, Inui T, Kashiwagi S, Akaike M: Plasma levels of brain natriuretic peptide as an index for evaluation of cardiac function in female gene carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med* 1997; **36**: 497 - 500