

症例報告

20歳代で歩行不能となった肢帯型筋ジストロフィー 2M型の1症例

近土 善行¹⁾ 森 まどか^{1)*} 林 由起子²⁾ 大矢 寧¹⁾
佐藤 典子³⁾ 西野 一三²⁾ 村田 美穂¹⁾

要旨：症例は29歳男性である。類症の兄が13歳で突然死。幼児期から筋力低下、歩行障害、下腿筋肥大を呈し、Becker型筋ジストロフィーと診断され無治療で経過した。26歳で車椅子使用。27歳時検診で心筋障害を指摘された。29歳時、生検筋免疫染色での α -dystroglycan欠損とFKTN遺伝子3-kb挿入/p.Q358P複合ヘテロ接合型変異から、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)2M型と診断した。頭部MRIでは片側小脳低形成がみられた。3-kb挿入変異を持つLGMD2Mは骨格筋症状が軽症とされていたが、本例は20歳代で歩行不能となり、既報告症例より重症であった

(臨床神経 2010;50:661-665)

Key words：肢帯型筋ジストロフィー2M型, fukutin, α -dystroglycan, 拡張型心筋症

はじめに

α -dystroglycan (α -DG) O型糖鎖の糖修飾異常により生じる α -dystroglycanopathy (α -DGP)の臨床的スペクトラムは、Walker-Warburg症候群、福山型先天性筋ジストロフィー(Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD)、筋眼脳病をはじめとする、眼と中枢神経の異常をともなう最重症の先天性筋ジストロフィーから、拡張型心筋症をともなうも知能正常でごく僅かな筋力低下しかみとめない軽症の肢帯型筋ジストロフィー (limb-girdle muscular dystrophy: LGMD)^{1)~3)}まで幅広い。

本邦ではfukutin (FKTN)変異によるFCMDがもっとも頻度の高い α -DGPである。約70%のFCMD患者は3'非翻訳領域に3-kbのレトロトランスポゾン配列の挿入変異をホモ接合型で有し、残りの30%の患者はこの3-kb挿入変異と翻訳領域内変異の複合ヘテロ接合型変異を有している^{4)~6)}。

一方、2006年Murakamiらにより、FKTNの3-kb挿入変異と翻訳領域内のミスセンス変異により拡張型心筋症をともなうLGMDの表現型を呈することが報告された⁷⁾。このLGMDは当初LGMD2Lとして報告されたが、同時期にLGMD2Lとして報告されたanoctaminopathyに2Lを譲り、現在はLGMD2Mと称される。LGMD2Mは、重篤な心筋障害を呈するが、知能正常で骨格筋症状も軽微であるとされてきた⁷⁾。しかし、今回われわれは、比較的重篤な筋力低下により早期に歩行不能に陥ったLGMD2M患者を経験したので報告する。

症 例

29歳、男性

主訴：歩けない

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：血族婚なし。兄は幼少時より患者同様の筋力低下がありBecker型筋ジストロフィー(BMD)と診断され、13歳で突然死。

現病歴：出生、発達異常なし。幼稚園でかけっこは他児より大きく離されて最下位だった。7歳時、兄が筋ジストロフィーと診断され、A病院で筋生検を受け、筋ジストロフィーと診断された。免疫染色は当時施行されていなかった。治療方法がないといわれ以後は通院していなかった。小学生で級友から「足が太い」といわれていた。16歳、つかまらなさと座位から起立できなくなった。普通高等学校の成績はよい方だった。21歳、専門学校卒業後IT関係企業に就職。歩行に杖が必要になった。26歳、移動は主に車いすを使用するようになった。27歳、会社の検診で心拡大を指摘され、B病院受診、心超音波検査でFS 16.6%、マレイン酸エナラプリル 5mgが開始された。29歳、リハビリテーションを希望し当院初診、診断目的に入院した。

身体所見：身長180cm。体重89.8kg (BMI: 27.7)。咬筋肥大と軽度巨舌、開咬あり。心音 異常なし、アキレス腱短縮、凹足あり、腓腹部の肥大は明らかではなかった。

神経学的所見：知能正常、高次機能HDS-R 29/30(計算-1)。

*Corresponding author: 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

¹⁾国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

²⁾国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究一部

³⁾国立精神・神経医療研究センター病院放射線科

(受付日：2010年4月28日)

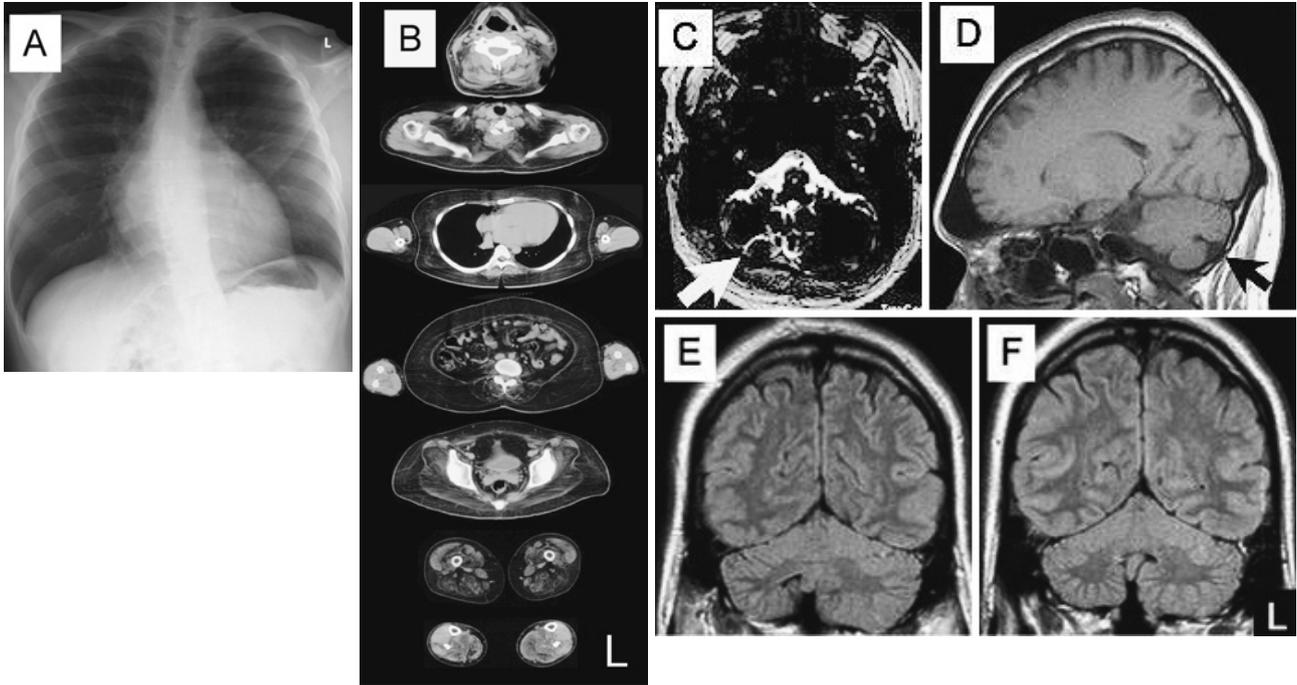


Fig. 1 A. Chest x-ray. Mild scoliosis and marked cardiomegaly. B. Muscle CT. Replacement of trunk and limb muscles, including rectus abdominals, gracilis, and sartorius muscles with adipose tissue. Triceps brachii and the medial head of the gastrocnemius were hypertrophic. C-F. Brain MRI. Right lower cerebellar hemisphere was hypoplastic. Dysplastic part was present in the lower medial part of the hypoplastic hemisphere, which was bordered by a deep cleft. C. CISS axial image (2.0T TR/TE 4,000/89) D. T₁-weighted sagittal image (2.0T TR/TE 624/15). E, F. Coronal FLAIR images (2.0T TR/TE 9,000/104.0).

FAB 18/18, 脳神経系に明らかな異常をみとめず。胸鎖乳突筋筋は徒手筋力テストで2。上肢筋力は肩関節周囲4, 肘関節伸展5, 屈曲4, 手関節以遠は5。下肢股関節周囲2, 膝関節伸展2, 屈曲3, 足関節は座位で底屈は徒手では抵抗できず, 背屈4, 内反尖足があった。筋力に左右差はみとめず, 握力: 35.0/38.8 kg。起立歩行は不能であった。腱反射はアキレス腱で減弱, それ以外で消失していた。病的反射はみとめなかった。協調運動は上肢正常, 下肢検査不能。感覚障害・自律神経障害をみとめなかった。

検査所見: 血液検査では AST 51U/l, ALT 84U/L, LDH 370U/L, CK 2,179IU/L (正常 62~287IU/L), アルドラーゼ 12.4U/L (正常 2.1~6.1U/L) と筋逸脱酵素の上昇, BNP 115 pg/mL と高値を呈したほか血算, 生化学に異常なし。心電図は心拍数 92bpm ほか所見なし。24 時間ホルター心電図で, 多源性心室性期外収縮 294 拍(0.3%), 最大 4 連発がみられたほか異常なし。心臓超音波検査では高度の左室機能不全, 壁運動低下がとくに下壁, 後壁でいちじるしく, 駆出率 20.3%, 左室内径短縮率 9.4%, 左室拡張による軽度の僧帽弁閉鎖不全をみとめた。胸部レントゲンでは心胸郭比 56.1% と心拡大があった。軽度の側弯をみとめた (Fig. 1a)。肺活量は座位で 4.27L (%VC 97.3%), 臥位 4.33L (同 98.6%) と保たれていた。針筋電図は右上腕三頭筋および上腕二頭筋で干渉しやすく, 線維自発電位, 陽性鋭波がみられ筋原性変化が明らかだった。骨格

筋 CT では傍脊柱筋, 腹直筋, 腰帯筋の萎縮, 脂肪置換あり。上肢は上腕三頭筋が肥大, 上腕二頭筋は萎縮していた。大腿は薄筋や縫工筋もふくめ高度に萎縮・脂肪置換されていた。下腿も全体に脂肪置換されていたが, 腓腹筋内側頭の仮性肥大をみとめた (Fig. 1b)。頭部 MRI では右小脳半球が低形成で, 下面正中寄りに形成異常をみとめ, 隣接する外側の半球との間に深い裂隙をみとめた。小脳扁桃も右が萎縮していた。後頭蓋窩は右側が小さかった。大脳白質の信号異常や脳回形成異常はみとめなかった (Fig. 1c)。

筋生検所見 (Fig. 2): 左上腕三頭筋からの筋生検では, 筋線維大小不同, 内在核増加, fiber splitting をともなう多くの肥大線維, 少数の壊死・再生線維をみとめた。内鞘線維化はごく軽度であった。免疫組織化学染色では, 筋鞘膜上での α -dystroglycan の糖鎖認識抗体 (V1A4-1) での染色性が消失していたが, dystrophin, α - δ -sarcoglycans, dysferlin, caveolin-3 の染色性は保たれていた。Mini-multiplex western blotting⁹⁾ では dystrophin, dysferlin, calpain 3, α -sarcoglycan (NCL-a-SARC), β -dystroglycan (NCL-b-DG) のいずれの抗体でも異常はみとめなかった。以上の結果から, α -DGP と診断した。

遺伝子解析: *FKTN* 遺伝子に, 3-kb 挿入変異と exon 9 内ミスセンス変異 c.1073A>C (p.Q358P) からなる複合ヘテロ接合型変異をみとめた。MLPA 法による *DMD* 遺伝子解析では異常をみとめなかった。

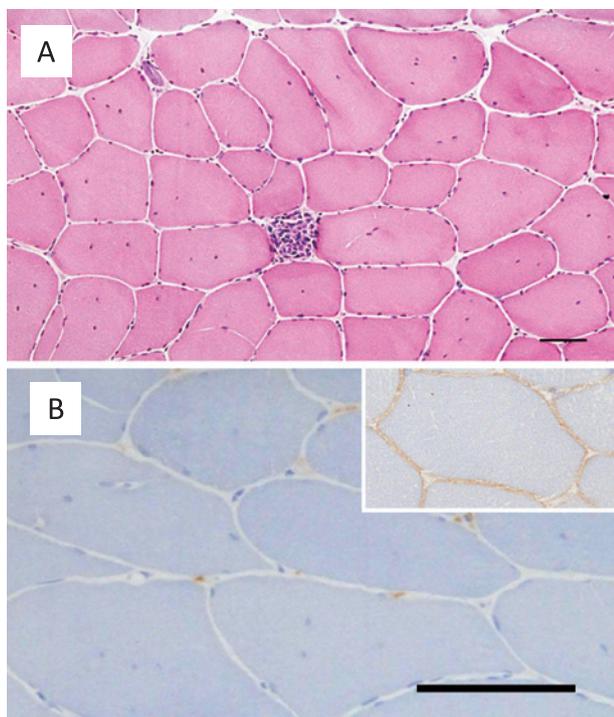


Fig. 2 A. Hematoxylin and eosin staining of muscle biopsy. Note the dystrophic changes with fiber size variation, muscle fiber hypertrophy with splitting, internal nuclei, and scattered necrotic fibers. B. Immunohistochemistry for α -DG using VIA4-1 antibody, which recognizes the glycosylated form of α -DG. Note the lack of immunoreactivity in the sarcolemma. Inset: control. Bar = 100 μ m.

入院後経過：減量を指導し、カルベジロール 10mg/日を導入した。

考 察

LGMD2M はまれな筋ジストロフィーで、過去に 12 例の報告があるのみである^{7)9)~12)}。全例が歩行可能であったが、3-kb 挿入配列を持つ症例は海外では報告はなく、国内から 7 例の症例報告がある⁷⁾⁸⁾。Murakami らの報告した 6 例で 12~54 歳の 6 例全員が歩行可能であった一方、重篤な心筋障害を呈し、左室駆出率 (EF) は 14% から 40% と低下、うち 1 例は 12 歳で心筋障害のため死亡していた。Arimura らは、172 例の DCM 患者の *FKTN* 検索により、19 歳で EF 39%、労作時息切れをとともう歩行可能な女性例を報告した⁸⁾。また、本例と同じ 3-kb 挿入/p.Q358P 変異の複合テロ接合型変異を有する 30 歳と 33 歳の兄妹例はともに歩行可能であった⁷⁾。このことは、表現型が遺伝子変異のみでは規定されないことを示唆している。本例が 20 歳代で歩行不能になった理由には、遺伝的背景のほか、肥満 (BMI 27.7) が関与している可能性もある。また患者の兄は報告例同様に歩行可能な時期に突然死しており、患者も重度の心筋障害をみとめ、心筋障害は本家系もふくめた 3-kb 挿入配列を持つ LGMD2M の臨床的特徴で

あると思われる。

3-kb 挿入配列を持たない LGMD2M は国外でのみ報告があり、両アレルに翻訳領域内変異を有している。Godfry らの報告では LGMD の表現型を取った 3 症例は 10 歳以下の歩行可能な小児例であり、ステロイドが著効を呈し、知的障害はなく頭部 MRI は正常だった。原因変異はミスセンスあるいはフレームシフト変異であった¹⁰⁾¹¹⁾。Puckett らの 6 歳と 5 歳の兄弟例では、画像についての言及はないものの発達は正常で、歩行は可能であった。通常、FCMD では laminin 結合能力を欠いた 90kDa の短縮型 α -DG がみとめられるが、LGMD2M においては、90kDa より大きなサイズで弱いながらも laminin 結合能力を有する α -DG がみとめられ、このことが、LGMD2M での症状の軽さの理由の一つと考えられている⁷⁾。これに対して、Puckett らの 6 歳と 5 歳の兄弟例では短縮型 α -DG が存在し、laminin 結合能力は著減していた¹²⁾。これら海外の報告はすべて 10 歳以下の小児例であり^{9)~11)}、その後に歩行喪失にいたる可能性は否定できない。

LGMD2M 患者は、既報では眼病変や知能低下はなく、MRI を撮像された症例でも脳奇形を指摘はされていない。本例では明らかな知能低下や眼病変はみられなかったが、MRI で右小脳半球下面の低形成をみとめた。FCMD の小脳病変は polymicrogyria が一般的であるが、Godfry らは *FKTN* をふくむ α -DGP の 32 例中 5 例に小脳低形成を報告している¹⁰⁾。その他にも、*POMT2* 変異による CMD 例¹²⁾や責任遺伝子不明の α -DGP 例¹⁴⁾にも小脳低形成の報告があり、 α -DGP における小脳低形成はそれほど例外的なことではないことが示唆される。ただし過去の症例では本例のような左右差はみとめられなかった。小脳の萎縮は周産期の低酸素への暴露などでも生じうるが¹⁵⁾、本症例では病歴に萎縮の原因となりえるような周産期異常や低酸素の既往をうたがう脳画像の変化をみとめず、また小脳扁桃の低形成が比較的下面に局限していたことは周産期異常の影響として考えにくい。心機能障害がみられることから塞栓なども鑑別にあがるが、虚血を考慮する T₂ 強調画像の高信号などはみとめられず血管支配とも一致しなかった。したがって、本例における小脳低形成は、 α -DGP の一症状である可能性が高い。

本例は男児のみの兄弟発症であることと、下腿肥大、近位筋筋力低下、心筋障害といった臨床病型から BMD と診断されていたが、骨格筋 CT では、BMD で一般的に保存されやすい腹直筋や薄筋、縫工筋の脂肪置換がいちじるしかった¹⁶⁾。このことは、BMD と LGMD2M との鑑別に骨格筋 CT が有用である可能性を示唆しているが、どの程度の有用性があるかについては、さらなる症例の検討が必要である。

本例は小児期に筋ジストロフィーと診断を受けており、同病の兄が突然死するでき事があったにもかかわらず心筋障害や筋ジストロフィーについての経過観察が一切なされなかった。 α -DGP は FCMD 同様に増悪期にステロイドが有効な可能性があること¹¹⁾、筋ジストロフィー心筋症治療は早期からのアンギオテンシン II 転換酵素阻害薬や β 遮断薬使用による予防効果が指摘されていることから¹⁷⁾、早期発見と適

切な時期における治療が必要である。本例は、過去に筋ジストロフィーの診断を受けたものの分子レベルでの検索が十分おこなわれなまま放置されていた。また、重篤な心筋症をきたす筋ジストロフィーに罹患しているにもかかわらず、筋ジストロフィーではまったく医学的介入が不可能であるとの誤った情報を与えられ、医療から遠ざかって過ごしていた。早期介入によって兄の突然死や患者の心筋障害の進行が防げた可能性も否定できない。病型の決定されていない筋ジストロフィー患者においては、少しでもADLや予後の改善を図れる可能性を念頭に置き、積極的に分子レベルの検索をおこなうべきである。

文 献

- 1) Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular dystrophies due to glycosylation defects. *Neurotherapeutics* 2008;5:627-632.
- 2) Hewitt JE. Abnormal glycosylation of dystroglycan in human genetic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:853-861.
- 3) Martin PT. The dystroglycanopathies: the new disorders of O-linked glycosylation. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:152-158.
- 4) Matsumoto H, Hayashi YK, Kim DS, et al. Congenital muscular dystrophy with glycosylation defects of alpha-dystroglycan in Japan. *Neuromuscul Disord* 2005;15:342-348.
- 5) Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998;394:388-392.
- 6) Kondo-Iida E, Kobayashi K, Watanabe M, et al. Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum Mol Genet* 1999;8:2303-2309.
- 7) Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, et al. Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol* 2006;60:597-602.
- 8) Arimura T, Hayashi Y, Murakami T, et al. Mutational analysis of Fukutin gene in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2009;73:158-161.
- 9) Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, et al. Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients. *J Neurol Sci* 2003;211:23-28.
- 10) Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007;130:2725-2735.
- 11) Godfrey C, Escolar D, Brockington M, et al. Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2006;60:603-610.
- 12) Puckett RL, Moore SA, Winder T, 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.
- 13) Yanagisawa A, Boudhet C, Van den Bergh PYK, et al. New POMT2 mutations causing congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2007;69:1254-1260.
- 14) Messina S, Tortorella G, Concolino D, et al. Congenital muscular dystrophy with defective α -dystroglycan, cerebellar hypoplasia, and epilepsy. *Neurology* 2009;73:1599-1560.
- 15) Le Strange E, Saeed N, Cowan FM, et al. MR imaging quantification of cerebellar growth following hypoxic-ischemic injury to the neonatal brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:463-468.
- 16) 大矢 寧, 村上善勇, 鈴木幹也ら. Becker型筋ジストロフィー (BMD) 患者での腹直筋残存 (会). *臨床神経* 2005;45:1201.
- 17) 小牧宏文. 心合併症. 埜中征哉, 小牧宏文, 編. 小児筋疾患診療ハンドブック. 東京: 診断と治療社; 2009. p. 63-66.

Abstract**Limb-girdle muscular dystrophy type 2M with adult-onset loss of ambulation. A case report**Yoshiyuki Kondo¹, Madoka Mori-Yoshimura¹, Yukiko K. Hayashi², Yasushi Oya¹,Noriko Satoh³, Ichizo Nishino² and Miho Murata¹¹Department of Neurology National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry²Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry³Department of Radiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

We report a 29-year-old man with limb-girdle muscular dystrophy type 2M (LGMD2M) caused by a compound heterozygous mutation of 3-kb insertion in the 3'-untranslated region and c.1073A>C (p.Q358P) mutation in exon 9 in *FKTN*. He had been diagnosed since childhood as having Becker muscular dystrophy based on limb-girdle muscle weakness and calf muscle hypertrophy. Loss of ambulation occurred at age 26 years and cardiomyopathy was noted one year later. Muscle biopsy at age 29 revealed dystrophic changes with loss of immunoreactivity to α -dystroglycan (α -DG), which prompted us to analyze *FKTN* and subsequent establishment of the diagnosis of LGMD2M. Brain MRI revealed hypoplasia of the right cerebellar hemisphere and tonsil. Dysplastic part was present in the lower medial part of the hypoplastic hemisphere, which was bordered by a deep cleft. Previously reported LGMD2M patients had mild or minimal muscle weakness in addition to dilated cardiomyopathy. In contrast, our patient had more severe skeletal muscle weakness and loss of ambulation. Treatment with β -blockers or angiotensin II converting enzyme blockers has been reported to be efficacious for cardiomyopathy in patients with muscular dystrophy. The precise diagnosis should be established early in patients with muscular dystrophy complicated with cardiomyopathy.

(Clin Neurol 2010;50:661-665)

Key words: Limb-girdle dystrophy type 2M, fukutin, alpha-dystroglycan, dilated cardiomyopathy
