

## 症例報告

## 発症より 40 年以上経過した Duchenne 型筋ジストロフィーの 2 例

石崎 雅俊<sup>1)\*</sup> 上山 秀嗣<sup>1)</sup> 増田 曜章<sup>1)</sup>  
西田 泰斗<sup>1)</sup> 今村 重洋<sup>1)</sup> 安東由喜雄<sup>2)</sup>

要旨：本 2 症例は Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の 45 歳男性である。Dystrophin 遺伝子検査にて症例 1 は exon 50, 症例 2 は exon 46～52 に欠失をみとめた。ともに骨格筋障害と呼吸不全は重度であるが、心筋障害は軽度であり、知能はほぼ正常であった。ADL は終日気管切開下にて人工呼吸器装着中でベッド上臥床状態ではあるが、趣味活動や外出行事などに参加し、生活の質は保たれていた。呼吸管理や栄養管理の向上、心保護薬などにより DMD 患者の寿命は着実に延長してきており、心筋障害が重度でなければ生活の質を保ちながら 40 歳以上存命することが可能である。

(臨床神経 2013;53:293-298)

Key words：Duchenne 型筋ジストロフィー、高齢、心筋障害、生活の質、dystrophin

## はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD) は dystrophin 遺伝子の異常により発症し、進行性に筋肉の変性をきたす遺伝性疾患である<sup>1)2)</sup>。2～5 歳頃に転びやすい、走れないなどの歩行異常で気付かれることが多く、10 歳前後で自力歩行困難、車椅子生活となる。その後、20～30 歳代で呼吸筋障害や心筋障害で死亡する重症な疾患である<sup>3)</sup>。近年では、人工呼吸器の普及、angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬やβ遮断薬などの心保護治療により徐々に寿命が延長し<sup>4)5)</sup>、40 歳以上延命する DMD 患者も少数ではあるがみられるようになってきた。われわれは、終日ベッド上で人工呼吸器装着中であるが、院内でのイベント参加、趣味活動、近隣への外出などをおこない、生活の質 (QOL) が維持されている 45 歳の DMD 2 症例について、全身の筋力検査、画像検査、QOL 検査をふくむ詳細な臨床的検討をおこなったので報告する。

## 症 例

症例 1：45 歳、男性

主訴：筋力低下

既往歴・家族歴：特記事項なし。

内服歴：41 歳時よりβ遮断薬内服開始。

現病歴：出生時異常なし。処女歩行開始は 1 歳 4 ヶ月で、3 歳時に歩行異常を指摘され臨床症候と筋生検より DMD と

診断された (生検筋の dystrophin 免疫染色および Western blot 解析は未施行)。9 歳時より自走式車椅子を使用開始し、11 歳時に当院入院となった。12 歳時歩行不能となり、19 歳時に電動式車椅子の使用を開始した。この頃から痰喀出困難となり、21 歳時に肺炎を契機に呼吸状態悪化のため気管切開術を施行され人工呼吸器装着となった。44 歳時に誤嚥のため経口摂取不能となり胃瘻造設術を施行され、現在にいたる。一般身体所見：身長 132 cm, 体重 35 kg (BMI: 20.1)。血圧 88/49 mmHg, 脈拍 87/分, 整。胸部は右側呼吸音低下。心音異常なし。腹部は膨満し腸蠕動運動は低下。四肢関節、胸郭、脊椎の変形をみとめた。

神経学的所見：知能は 14 歳時 WISC-R にて言語性 IQ 115, 動作性 IQ 98, 総合 IQ 108 と正常であった。45 歳時、改訂長谷川式知能スケールは 29/30 点と正常であった。脳神経では顔面筋の脱力、高度の嚥下障害、舌の偽性肥大をみとめ、気管切開中のため発語は不能だが、顔面の動きやパソコンをもちいてコミュニケーションは可能であった。徒手筋力テスト<sup>6)</sup>では四肢、体幹は足趾のわずかな運動を残してほぼ完全な麻痺を呈しており、顔面筋、舌筋は一部可動であった (Table 1)。四肢腱反射は消失していたが、感覚障害、自律神経障害はみとめなかった。

検査所見：血液検査では BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) をふくめ血算、一般生化学に異常なし。胸部レントゲンは右肺透過性低下をみとめ、右上葉無気肺、さらに肺周囲の軟部陰影より胸水や胸膜肥厚が考えられた (Fig. 1A)。全身 3D-CT では Cobb 角 71 度と高度脊椎側弯をみとめた (Fig. 1B)。心電図は洞調律で、V2-4 に ST 上昇、V4-6 に R 波増高不良

\*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院神経内科 [〒 861-1196 熊本県合志市須屋 2659]

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院神経内科

<sup>2)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(受付日：2012 年 8 月 13 日)

Table 1 The precise functional assessment of the facial and lingual muscles in two cases.

	Case 1	Case 2
M. frontalis	WF	WF
M. corrugator supercillii	NF	NF
M. orbicularis oculi	WF	WF
M. procerus	NF	NF
M. orbicularis oris	WF	F
M. levator labii superioris	NF	NF
M. levator anguli oris	NF	F
M. buccinator	NF	NF
M. risorius	WF	WF
M. mentalis	NF	NF
M. platysma	NF	NF
M. genioglossus	WF	F
M. hyoglossus	WF	F
M. styloglossus	WF	F
M. palatoglossus	NF	NF
M. longitudinal	WF	NF

F, functional; WF, weak functional; NF, not functional; M, muscle.

をみとめた。経胸壁心臓超音波検査では心尖部の壁運動低下がみられたが、左室拡張はなく、駆出率 63.9%、内径短縮率 32.9%と左室壁運動は保たれていた (Fig. 1C)。Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法による dystrophin 遺伝子解析では exon 50 に欠失をみとめ、両端の exon をふくむ単独 exon の PCR においても exon 50 のみの欠失が確認された。栄養はすべて胃瘻からの経管栄養で気管切開下の終日人工呼吸器装着状態ではあるが、近隣のデパートへの外出や買い物、またベッド上では舌の可動にてパソコン操作やテレビゲームなどをおこなっている (Fig. 2A, B)。筋ジストロフィーの QOL 評価尺度である MDQoL-60<sup>7)</sup> をもちいた QOL 評価では、総合計点は 587/1,100 点と高く、なかでも家族、健康感、希望、性といった下位項目が高得点であった (Fig. 3)。

症例 2 : 45 歳, 男性

主訴 : 筋力低下

既往歴・家族歴 : 特記事項なし。

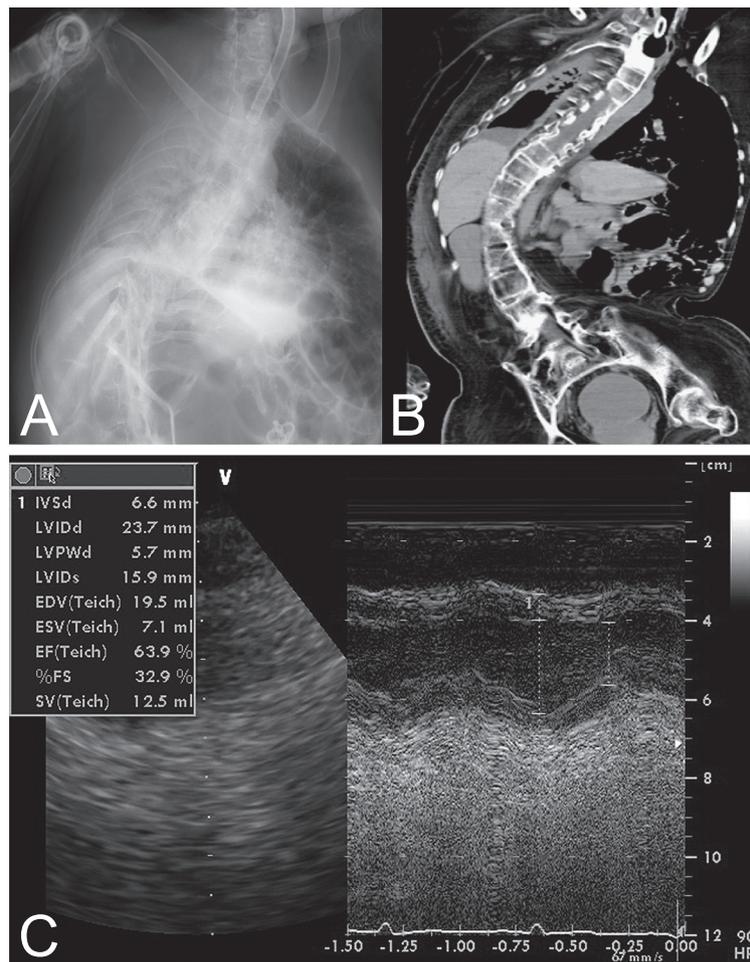


Fig. 1 Chest X-ray, wholebody CT scan, and echocardiography of Case 1.

A; Case 1 shows mild cardiomegaly and atelectasis, pleural effusion, and pleural thickening of the right lung on chest X-ray. B; Whole body three-dimensional CT scan shows severe scoliosis. C; M-mode echocardiography shows almost normal motion of the left ventricular wall.

Case 1



Case 2

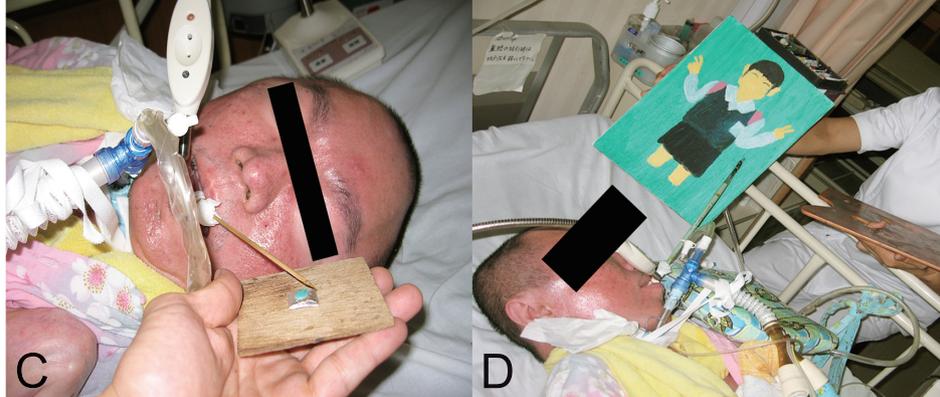


Fig. 2 Daily life of the two cases.

A; Case 1 goes shopping at a mall with his family and a medical staff. B; Case 1 plays TV game and use a personal computer by moving his tongue. C, D; Case 2 coats a base of copper enameling and paint a picture with a brush in his mouth.

内服歴：44 歳時より  $\beta$  遮断薬内服開始。

現病歴：出生時異常なし。処女歩行開始は 1 歳 6 ヶ月であり，4 歳時に駆け足ができないことを指摘され，臨床症候より DMD と診断された（筋生検は未施行）。7 歳時に当院入院となった。9 歳で歩行不能となり，13 歳時に電動車椅子の使用を開始した。20 歳時より痰喀出困難となり，気管切開術を施行され人工呼吸器装着となった。43 歳時に誤嚥のため経口摂取不可能となり胃瘻造設術をおこない，現在にいたる。

一般身体所見：身長 137 cm，体重 35 kg (BMI : 18.6)。血圧 98/66 mmHg，脈拍 85/分，整。胸部は肺音，心音異常なし。腹部は膨満，腸蠕動運動は低下。四肢関節，胸郭，脊椎変形をみとめた。

神経学的所見：8 歳時 WISC-R にて言語性 IQ 83，動作性 IQ 73，総合 IQ 75 と軽度知能低下をみとめたが，45 歳時の改訂長谷川式知能スケールは 28/30 点と正常であった。脳神経では顔面筋の脱力，高度の嚥下障害，舌の偽性肥大をみとめ，気管切開中のため発語は不能だが，顔面の動きやパソコンをもちいてコミュニケーションは可能であった。徒手筋力テストでは四肢，体幹は足趾のわずかな運動を残してほぼ完全な麻痺を呈しており，顔面筋，舌筋は一部可動であった (Table 1)。四肢腱反射はすべて消失していたが，感覚障害，自律神経障害はみとめなかった。

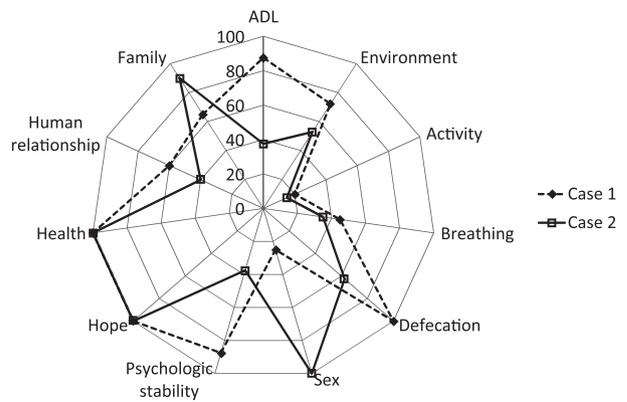


Fig. 3 Evaluation of the quality of life by MDQoL-60. Two patients maintain their QOL to some extent.

検査所見：血液検査では血算，一般生化学に異常なし。血中 BNP 37.3 pg/ml (正常 18 pg/ml 以下) と軽度上昇をみとめた。胸部レントゲンは心胸郭比 49% と心拡大をみとめなかった (Fig. 4A)。全身 3D-CT では Cobb 角 59 度と脊椎側弯をみとめた (Fig. 4B)。心電図は洞調律で異常所見なし。経胸壁心臓超音波検査では左室拡張はなく全周性に軽度壁運動低

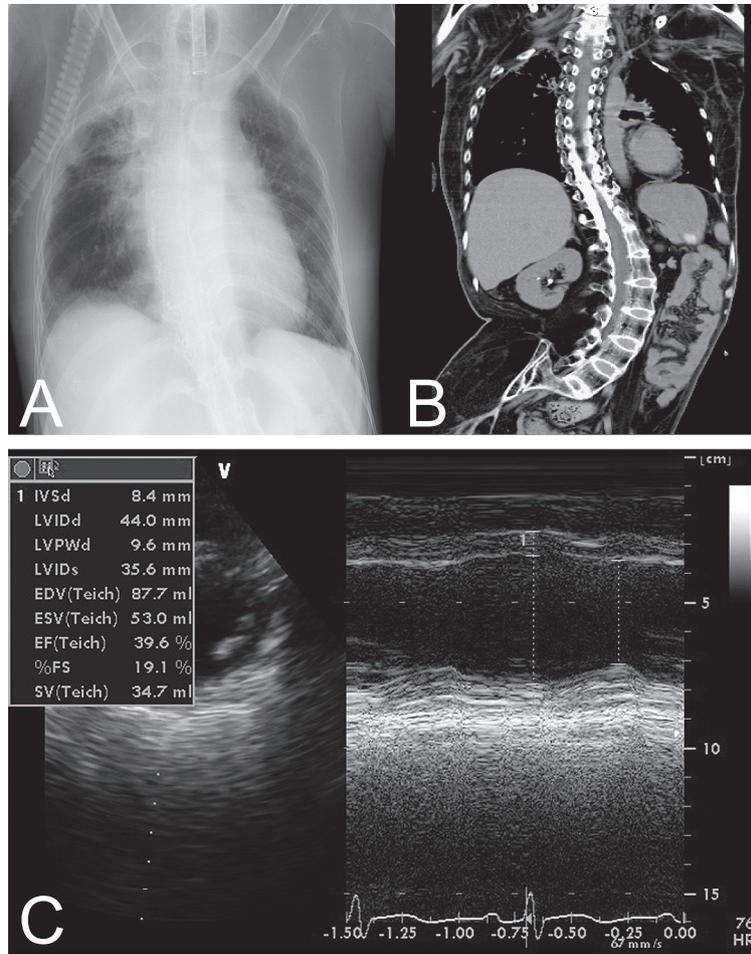


Fig. 4 Chest X-ray, wholebody CT Scan, and echocardiography of Case 2.

A; Case 2 shows no cardiomegaly on Chest X-ray. B; Whole body three-dimensional CT scan shows mild scoliosis. C; M-mode echocardiography shows mild hypokinesia of the left ventricular wall.

下があり、駆出率 39.6%、内径短縮率 19.1%と軽度左室機能低下をみとめた (Fig. 4C)。MLPA 法による dystrophin 遺伝子解析では exon 46 ~ 52 に欠失をみとめた。

ADL は症例 1 と同様に気管切開下で終日人工呼吸器装着し臥床状態であるが、趣味活動として口に筆を加えて七宝焼の下地作製や絵画をおこなっている (Fig. 2C, D)。時にはパソコンをもちい小説を執筆することもある。MDQoL-60 による QOL 評価では総合計点は 698/1,100 点と高く、健康感、希望、心理的安定、ADL、排便といった下位項目が高得点であった (Fig. 3)。

## 考 察

発症より 40 年以上経過し、現在 45 歳となった DMD の 2 例を報告した。2 症例とも筋組織をもちいた dystrophin 免疫染色や Western blot 解析は未施行であり蛋白レベルの評価はおこなっていないが、dystrophin 遺伝子解析にてエクソンの欠失をみとめ、dystrophinopathy と診断した<sup>8)</sup>。さらに両症

例とも幼少時に発症し、12 歳以前に歩行不能となり、20 歳以前に機械的補助呼吸を必要とする重篤な呼吸不全を呈しており、dystrophinopathy の臨床経過からは Becker 型より Duchenne 型と考えられた<sup>9)</sup>。

人工呼吸器が普及する以前の 1980 年代における DMD 患者は 10 歳代後半から 20 歳代前半での死亡例が大半であった<sup>10)</sup>。その後、人工呼吸器療法、ACE 阻害薬や  $\beta$  遮断薬などの心保護療法、呼吸リハビリテーションの普及、全身管理の進歩などにより平均寿命は徐々に延長し、近年の報告では平均寿命は  $31.1 \pm 5.4$  歳と延長している<sup>5)</sup>。また本邦の筋ジストロフィーデータベースを基にした報告<sup>11)</sup> では、10 年前と比較し高齢 DMD 患者がみられるようになってきているが、その中の平成 21 年度調査によると、本 2 症例のように遺伝子診断にて診断が確定している 45 歳以上の DMD 患者は全 838 例中 8 例 (0.95%) と依然として少数であった。

近年、DMD の死因については呼吸不全や呼吸器合併症による死亡例が減少し、それにともない心筋障害による死亡例の割合が増加傾向である<sup>10)</sup>。当院でフォロー中の DMD 患者

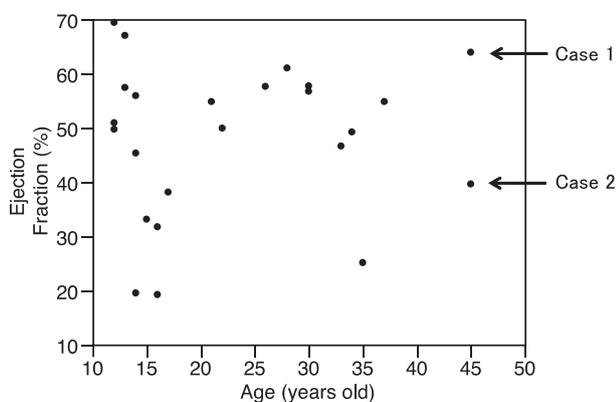


Fig. 5 Cardiac function by echocardiography in Duchenne muscular dystrophy patients of our hospital.

There was no correlation between age and ejection fraction. Each arrow shows Case 1 and Case 2, respectively.

24 例 (12 ~ 45 歳) における心機能は年齢と関係なく多様であり (Fig. 5), 人工呼吸器装着以前の 10 歳代で重症心不全により死亡する症例もみられた。本 2 症例では, 骨格筋障害, 呼吸筋障害の経過は一般的な DMD 患者と同様に重度であったが, 心筋障害に関しては比較的軽度であり, 45 歳現在も存命している一因と考えられた。心不全の進行度を予測する因子については未だ解明されていないが, 遺伝的要因<sup>12)~14)</sup>, 抗心筋抗体<sup>15)</sup>, ウイルス感染<sup>16)17)</sup>, 過度の運動<sup>18)19)</sup>などの要因が指摘されている。Jefferies ら<sup>13)</sup> は, 47 例の DMD 患者における遺伝子解析の結果, exon 12, exon 14 ~ 17 の変異が拡張型心筋症の発症と有意に関連があり, exon 51, exon 52 の変異を有する患者では心筋症のリスクが減少すると報告した。しかし遺伝子背景が同じである同胞 DMD 症例においても心筋障害の程度がことなるばあいもみられ, 遺伝的要因のみでは心筋障害の多様性は説明できない。筋ジストロフィーのモデルマウスである *mdx* マウスにおける検討では, 運動負荷や dystrophin 導入による運動機能の改善により心筋障害が増悪したとの報告<sup>18)19)</sup> がみられ, さらに食生活, ストレス, 肥満, 知能低下による治療の不徹底など心不全を悪化させる生活因子の影響も予想される。本 2 症例においては, 症例 1 では 11 歳, 症例 2 では 7 歳より入院管理となっており, 若年齢からの入院による規則正しい生活, 定期的な検査やバイタルサインのモニタリング, リハビリテーションの介入, 呼吸管理や栄養管理などにより, 心筋障害の進行を予防できた可能性が考えられる。近年, dystrophin 遺伝子の全 exon 解析が可能である MLPA 法が開発され, 2009 年から本邦においても dystrophinopathy における患者登録システムと遺伝子診断システムの確立がすすめられており, 症例の蓄積により心筋障害との関連についてより明らかになることが期待される。

本 2 症例ともに身体的には重度の障害を有しているが, 積極的に趣味活動やイベント参加をおこなっており, MDQoL-60 をもちいた QOL 評価において QOL は比較的高

いレベルで維持されていた。その要因としては, 移動可能な軽量化された人工呼吸器の使用により介助にて外出が可能であること, パソコンやインターネットの普及にともなう精神的空間の拡大など, 近年の医療機器の進歩に寄与するところが大きい。加えて 2 症例とも知能は正常であり, それらの機器を駆使する能力やコミュニケーション能力が高いことも一因として挙げられる。また, 今回施行した詳細な顔面筋や舌筋の評価は, 残存する筋肉をもちいて作業内容やコミュニケーションツールを検討する上で重要であると考えられた。

現在, exon skipping 誘導療法などの DMD に対する臨床試験が進行中であるが<sup>20)21)</sup>, 新たな治療法の適応や治療効果などを判定する上で, 個々の遺伝子背景, 知能, 心理的背景, 心筋障害進行度, QOL など, 詳細な DMD 患者の臨床像の解析が必要となってくる。今後も DMD 患者の寿命は延長していくことが推測され, DMD の自然経過を明らかにする上で, 本 2 症例のような高齢 DMD 患者の検討は重要であると思われる。

※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

- Hoffman EP, Brown Jr RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51:919-928.
- Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpati G, et al. The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. *Nature* 1988;333:466-469.
- Bushby KM, Hill A, Steele JG, et al. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999;353: 557-558.
- Ishikawa Y, Miura T, Aoyagi T, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord* 2011;21:47-51.
- 松村 剛, 齊藤利雄, 藤村晴俊ら. Duchenne muscular dystrophy 患者の経時的死因分析. *臨床神経* 2011;51:743-750.
- Helen J, Jacqueline M, 著; 津山直一, 中村耕三訳. Daniels and Worthingham's muscle testing: techniques of manual examination. 6th ed. 東京:協同医書; 2008. p. 261-297.
- 川井 充, 小野美千代, 谷田部可奈ら. 介入の効果判定のための筋ジストロフィー QOL 評価尺度 MDQOL-60 の開発. 平成 14-16 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費. 筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究論文集 (主任研究者 川井 充). 東京:厚生労働省; 2005. p. 1-5.
- Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, et al. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology* 1992;42:967-975.
- Hoffman EP, Kunkel LM, Angelini C, et al. Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. *Neurology* 1989;39:1011-1017.
- 川井 充, 多田羅勝義, 福永秀敏. 筋ジストロフィーの死亡年齢と死因: 国立筋ジストロフィー担当 27 施設における

- 分析. 神経治療 2003;20:322.
- 11) Saito T, Tatara K. Database of wards for patients with muscular dystrophy in Japan. In: Hegde M, Ankala A, editors. Muscular dystrophy. Intech; 2012. p. 247-260.
  - 12) Nigro G, Polotano L, Nigro V, et al. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:371-379.
  - 13) Jefferies JL, Eldem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictor and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799-2804.
  - 14) Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, et al. Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in becker muscular dystrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:544-551.
  - 15) 松村 剛, 吉雄 卓, 山本啓二. 筋ジストロフィーでは高率に抗β1アドレナリン受容体抗体が存在する. *臨床神経* 2006;46:687-692.
  - 16) Xiong D, Lee GH, Badorff C, et al. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med* 2002;8:872-877.
  - 17) Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, et al. Myocardial inflammation in Duchenne muscular dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol* 2010;10:33.
  - 18) Nakamura A, Yoshida K, Takeda S, et al. Progression of dystrophic features and activation of mitogen-activated protein kinases and calcineurin by physical exercise, in hearts of mdx mice. *FEBS Lett* 2002;520:18-24.
  - 19) Townsend D, Blankinship MJ, Allen JM, et al. Systemic administration of micro-dystrophin restores cardiac geometry and prevents dobutamine-induced cardiac pump failure. *Mol Ther* 2007;15:1086-1092.
  - 20) van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007;357:2677-2686.
  - 21) Kinali M, Arechavala-Gomez V, Feng L, et al. Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2009;8:918-928.

#### Abstract

### Two cases of Duchenne muscular dystrophy over 40 years after onset

Masatoshi Ishizaki, M.D.<sup>1)</sup>, Hidetsugu Ueyama, M.D.<sup>1)</sup>, Teruaki Masuda, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yasuto Nishida, M.D.<sup>1)</sup>, Shigehiro Imamura, M.D.<sup>1)</sup> and Yukio Ando, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kumamoto Saisyunsou National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

We report two 45 year old men with Duchenne muscular dystrophy. Case 1 showed a deleted exon 50 of the dystrophin gene by MLPA analysis, and Case 2 showed deleted exons 46–52. Both patients presented with severe weakness of the skeletal muscles and respiratory dysfunction, while cardiac involvement was mild and cognitive function was almost normal. The patients are able to shop at a mall, participate in activities, and attend hobbies, although they are bedridden with artificial respiration through tracheotomy. With the progress of the respiratory care and cardiac protective therapy, the prognosis of Duchenne muscular dystrophy has improved remarkably. At present, it is possible to survive over 40 years with maintenance of quality of life, if cardiac damage is not severe.

(*Clin Neurol* 2013;53:293-298)

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, advanced stage, cardiomyopathy, quality of life, dystrophin