

症例報告

発症 42 年後に Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーと診断され 両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器 (cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-D) 挿入となった 1 例

崎山 快夫^{1)*} 渡邊 萌理¹⁾ 大塚美恵子¹⁾
平原 大志²⁾ 百村 伸一²⁾ 林 由起子³⁾⁴⁾

要旨：症例は 53 歳男性である。11 歳頃より鶏歩が出現。20 歳代より心房細動・心肥大、48 歳より徐脈性心房細動と非持続性心室頻拍をみとめたが無症状のため経過観察。53 歳時に失神発作が初発。神経学的に肩甲・上腕・下腿部の筋萎縮、肩・肘・足関節の拘縮をみとめ Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー症 (Emery-Dreifuss muscular dystrophy; EDMD) にともなう心伝導障害と診断。頻脈誘発試験にて心室頻拍と失神が誘発されたため、両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器を挿入した。遺伝子検査では *LMNA* p.Arg377His 変異をみとめ EDMD2 が確定した。神経学的診察と遺伝子検査が植え込み型心臓デバイスの選定と導入に有用だった。

(臨床神経 2014;54:489-494)

Key words：Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー, *LMNA* 変異, 心室性頻拍, 両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器, 後縦靭帯骨化症

はじめに

Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー症 (Emery-Dreifuss muscular dystrophy; EDMD) は関節拘縮, humero-peroneal 型の筋萎縮, および心伝導障害をともなう心筋症を 3 主徴とする筋ジストロフィーである¹⁾。遺伝形式は X 染色体劣性の EDMD1 と常染色体優性の EDMD2, 常染色体劣性の EDMD3 など多様であるが, いずれも伝導障害による突然死をきたすことが報告されている^{2)~4)}。しかし, 一般臨床では EDMD は広くは認識されておらず, 心筋障害が軽微なばあいにはペースメーカーの導入が遅れ, 原因不明のまま突然死にいたる例がある。このため, 遺伝子検査によって早期に診断・介入することが重要とされている⁵⁾。

今回, われわれは発症 42 年後に初発した失神発作が契機となって EDMD2 と診断され, 神経学的検査および遺伝子検査が器質的心疾患の診断確定と植え込み型心臓デバイスの選定にきわめて有用だった 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：53 歳男性

主訴：意識消失

家族歴 (Fig. 1)：近親婚なし, 伯母が心疾患で死亡。

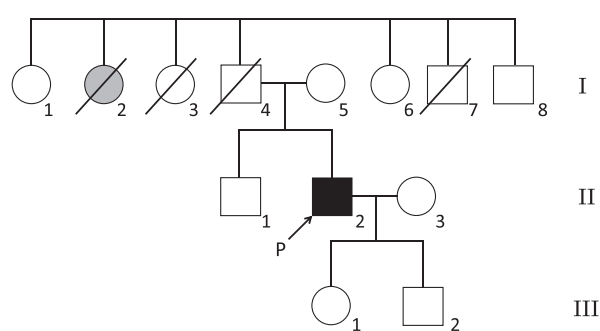


Fig. 1 Family history of patient with EDMD2.

His aunt (I-2) died of cardiovascular disease (further information unknown).

*Corresponding author: 自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科 [〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847]

¹⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科

²⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科

³⁾ 国立精神神経医療研究センター神経研究所疾病第一部

⁴⁾ 東京医科大学神経生理学

(受付日：2013 年 9 月 18 日)

既往歴：39 歳 胃潰瘍。

職業歴：就労（会社員，設計）。

生活歴：飲酒：機会飲酒。入院 2 ヶ月前から禁酒，喫煙：20 ～ 30 本/日，20 ～ 45 歳，アレルギー：なし，内服：エナラプリル 5 mg/日，ファモチジン 20 mg/日，フロセミド 20 mg/日，スピロノラクトン 25 mg/日，ワーファリン 3 mg/2.5 mg 隔日。

現病歴：11 歳頃，両下腿の筋力低下・筋萎縮・鶏歩を自覚した。13 歳頃，尖足となり靴に中敷をいれて歩くようになった。26 歳時に前医で心房細動を指摘され電氣的除細動をおこなったが 35 歳で再度指摘された。39 歳で心肥大，高血圧を指摘された。48 歳時にホルター心電図で徐脈性心房細動と非持続性心室性頻拍（ventricular tachycardia; VT）を指摘され当センター循環器科を紹介受診となった。心電図では P 波，心房細動波ともみとめず完全左脚ブロック型の心室性補充調律であった。心臓超音波検査で高度心拡大をみとめ，トレッドミルでは負荷により心拍数が 40/分から 90/分まで上昇した。この頃から左手にしびれ感を自覚した。49 歳時，基礎疾患精査のため心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈は正常で，心室駆出率 57%と心機能は保たれていた。心臓電気生理学的検査（EPS）では心房静止状態，心房ペーシング不可能で，房室ブロック（His 束上ブロックうたがい）の診断となった。入院中心電図モニターで VT はみとめなかった。ペースメーカの適応を検討したが自覚症状無く心機能および運動による心拍応答は保たれ，心室ペーシングによる心機能低下も危惧されたため経過観察の方針となった。以降外来でホルター心電図ふくめ注意深く経過観察され，自立就労の ADL であった。2011 年（53 歳時）10 月某日，トイレで意識消失しているところを妻が発見し救急要請，当センター搬送された。搬送時 JCSI-3，不穏状態で神経内科紹介となった。

一般身体所見：患者外観を示す（Fig. 2）。身長 176 cm，体重 72.2 kg，体温 34.6°C，血圧 110/43 mmHg，脈拍 53 回/分・不整，呼吸数 15 回/分，胸腹部聴診に異常無し。

神経学的所見：右きき。病院到着後 1 時間程度で意識清明となった。高口蓋なく肩・肘・足関節の拘縮，凹足をみとめた。肩甲部・上腕・大腿屈筋群・腓腹筋に加え左手内筋に萎縮をみとめた。脳神経系に異常無く，運動系は MMT（右/左）が上腕二頭筋 5/5，上腕三頭筋 1/1，手首背屈・掌屈 1/1，背側骨間筋 2/0，手指屈曲 3/2，腸腰筋 3/2，大腿四頭筋 2/2，大腿屈筋群 2/2，前脛骨筋 2/2，腓腹筋 3/3 であった。四肢腱反射は消失し，協調運動は評価不能であった。感覚系は Th5 ～ 10 レベルまでの体幹と両手指にしびれ感を訴え，Th10 レベル以下に温痛覚低下をみとめた。自律神経系は尿失禁，便秘をみとめた。

検査所見：全血算は，白血球 5,250/ μ L，Hb 11.9 g/dL，Plt $10.9 \times 10^4/\mu$ L と軽度の貧血，凝固系は PT-INR 2.48 とワーファリンの影響をみとめた。CRP 0.21 mg/dL とわずかに高値で，生化学検査では，総ビリルビン 1.31 mg/dL，直接ビリルビン 0.54 mg/dL，AST 26 U/L，ALT 31 U/L，CK 168 U/L，CK-MB 13 /



Fig. 2 Photos of patient with EDMD2.

He exhibited not only contracture in his shoulders, elbows, and ankles but also atrophy in his leg muscles.

γ -GTP 187 U/L，尿酸 8.4 mg/dL，血糖 131 mg/dL，BNP 118.3 pg/mL と軽度の肝障害，CK，BNP の高値，血糖の上昇をみとめる他腎機能・電解質は正常であった。座位胸部 X 線（Fig. 3. 左）では心胸郭比 73%と著明な心拡大をみとめ，十二誘導心電図（Fig. 3. 右）は wide QRS（幅 163 msec）の補充調律で心室性期外収縮（premature ventricular contractions; PVC）が散見されたが外来の所見と著変無かった。ホルター心電図では，心拍平均 45/分，R-R 間隔の最大値は 1.94 秒，PVC は最大で 7 連発，終日補充調律であった。脳波では基礎波は 9 ～ 10 Hz， α 波で，徐波異常，突発性異常波はみとめなかった。末梢神経伝導検査は正常であった。頭部 MRI は正常， 123 I-IMP 脳血流 SPECT はすべての領域で血流低下をみとめるが局所的異常はみとめなかった。頸椎 MRI（Fig. 4）では後縦靱帯骨化症（ossification of posterior long ligament; OPLL）と中心性脊髄損傷をみとめた。全身筋 CT（Fig. 5）では大腿屈筋，腓腹筋に選択的な変性をみとめた。

臨床経過：意識消失の回復に長時間要したため，てんかんや脳血管障害の可能性も考慮し原因精査したがこれらを示唆する検査所見は無く，心伝導障害をともなう心筋症があり，SPECT で全脳血流低下をみとめたため心原性失神後，心機能低下により全脳虚血が遷延したと考えた。しかし，ホルター心電図や病棟心電図モニターでは心原性失神をきたす不整脈は捉えられなかった。頸椎 MRI 所見から 5 年前の左手のしびれは OPLL によるもので入院後の四肢麻痺と感覚障害は感覚障害は非典型的であるが転倒による中心性脊髄損傷が主で，OPLL があったために症状が修飾されたためと考え整形外科と相談し保存的に加療した。しかし，入院前からの関節拘縮や凹足，筋萎縮は説明がつかなかった。心疾患の合併，筋 CT 所見と合わせて EDMD をうたがい筋生検を施行し，壊死・再生所見をともなう慢性筋原性変化をみとめた（Fig. 6）。骨格筋免疫染色では dystrophin, sarcoglycan, dysferlin, caveolin 3, emerin, laminin α 2 chain (merosin), collagen VI, α -dystroglycan に異常をみとめず，mini-multiplex western blotting 解析では dystrophin, dysferlin, calpain 3, α -sarcoglycan, telethonin/

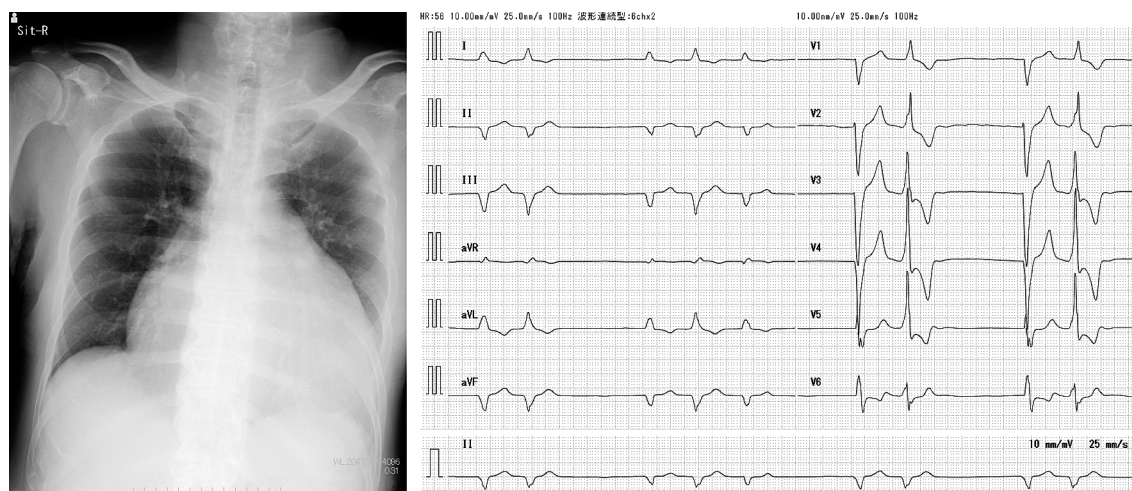


Fig. 3 Chest X-ray and ECG of patient with EDMD2 in a sitting position on admission.

Chest X-ray showed cardiac hypertrophy (CTR 73%). ECG showed escape rhythm of wide QRS (duration 163 msec) and scattered premature ventricular contractions (PVC), which were the same as those taken at our clinics.



Fig. 4 Spinal MR imaging of patient with EDMD2.

Spinal MR imaging disclosed ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL) and central cervical cord injury. T₂ weighted image (1.5 T; TR 4,000 ms, TE 120 ms).

TCAP に異常をみとめなかった。LMNA シークエンス解析にて exon 6 に c.1130G > A (p.Arg377His) がヘテロ接合性にみとめられ、EDMD2 と診断した。

EDMD2 では突然死が多いことから植え込み型除細動器の適応を検討するため心臓カテーテル検査を施行した。右心カテーテルで肺高血圧症をみとめ、次いで EPS (心室頻拍誘発試験) を施行した。右室流出路よりの 2 連期外刺激にて右脚ブロック型の持続性 VT (250 回/分) が誘発され収縮期

血圧 40 以下となり意識消失した。VT による心原性失神の可能性が高いと考え、心機能低下をみとめることと術後ペーシング依存の予測から両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器 (cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-D) を選択した。脊髄損傷は徐々に回復し入院 3 ヶ月後リハビリ病棟に転院、7 ヶ月後にアシスト付き車いす自走、トランスファーボード移乗の ADL で自宅退院となった。

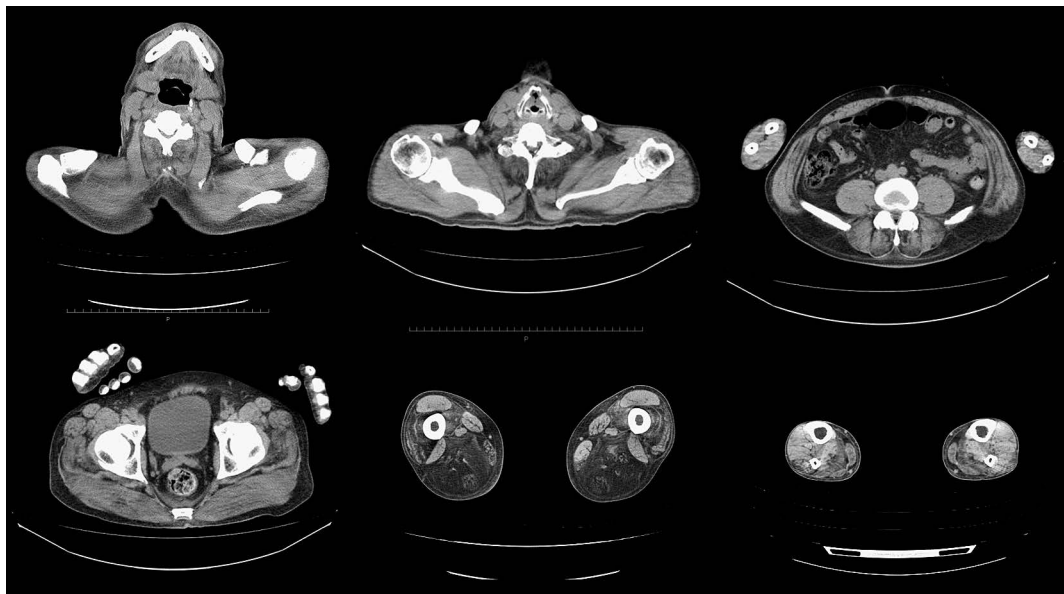


Fig. 5 Muscular CT of patient with EDMD2.

Muscular CT showed the selective pattern of atrophy accentuated in the hamstrings and gastrocnemius, which implied muscular dystrophy.

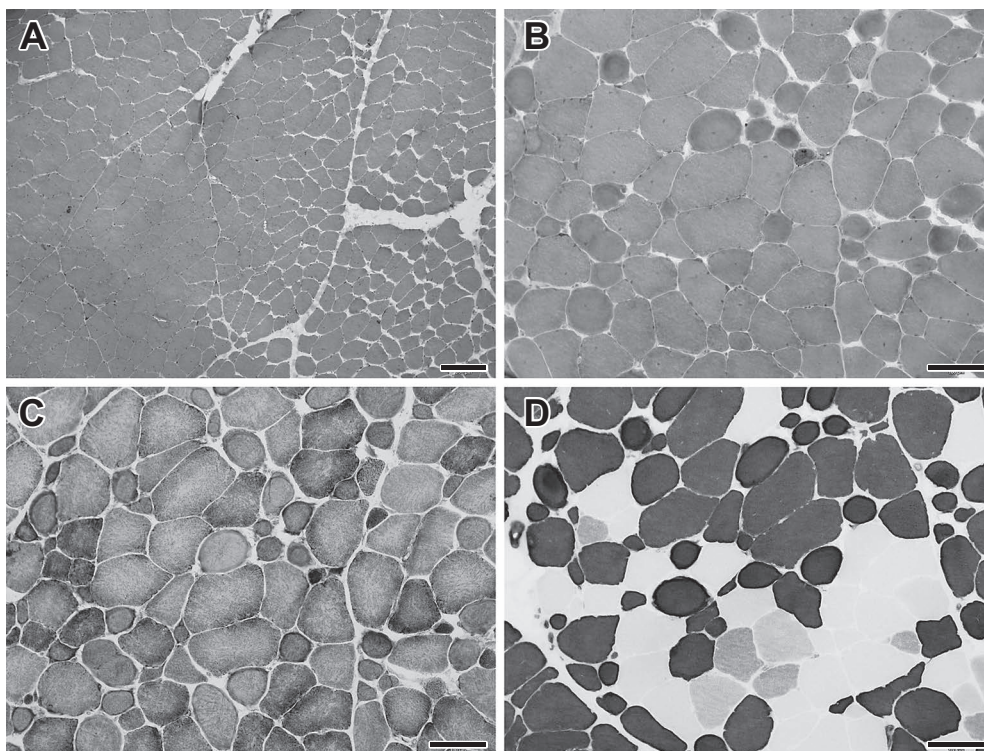


Fig. 6 Microscopic findings of the muscle biopsy specimen from the right Rectus Femoris of patient with EDMD2.

A: On hematoxyline & eosin (H&E) staining, moderate variation in fiber size, a few necrotic and regenerating fibers, internal nuclei in scattered fibers, mild tissue infiltration and endomysial fibrosis are observed. No lymphocyte infiltration was seen (bar = 200 μ m). B: On modified Gomori trichrome (mGT), rimmed vacuoles are seen in one fiber. There was no nemaline body or ragged-red fiber (bar = 100 μ m). C: On NADH, intermyofibrillar networks are disorganized in scattered fibers. Ring fibers are also scattered (bar = 100 μ m). D: On ATPase, type 2C fibers comprise 4% (bar = 100 μ m).

考 察

本例は発症 42 年目で初回の心原性失神を契機に診断され CRT-D 挿入となった既知の LMNA p.Arg377His 変異⁶⁾を有する EDMD2 の症例である。EDMD1 は STA 遺伝子変異による核膜の emerin 欠損⁷⁾、EDMD2 と EDMD3 は A 型 lamin をコードする LMNA 変異で診断される。LMNA 変異は EDMD の他、常染色体優性の肢帯型筋ジストロフィー (LGMD1B)、拡張型心筋症 (CMD1A)、familial partial lipodystrophy (FPLD)、軸索ニューロパチー (AD CMT 2)、Hutchinson-Gilford 早老症 (HGPS)、非典型 Werner 症候群 (aWRN)、常染色体劣性遺伝の軸索ニューロパチー (CMT 2B1)、mandibuloacral dysplasia (MAD1) といった多彩な表現型が報告されており、laminopathy と総称される⁸⁾。本例は若年期より関節拘縮や筋萎縮があり通院歴も長かったが筋力低下が軽度で筋ジストロフィーの存在がうたがわれていなかった。EDMD は脊椎側弯がしばしばみられるが、OPLL の合併は既報告無く加齢による偶然の合併と考えられる。

EDMD の心伝導異常について、EDMD1 では心室収縮能の低下は軽く心房麻痺による突然死が多く⁹⁾¹⁰⁾ペースメーカーによる突然死減少が期待できるため⁵⁾、年 1 回の心電図、ホルター心電図によるペースメーカー植え込み時期の検討が推奨されている¹¹⁾。EDMD2 および他の laminopathy では 30 歳以降 92% に洞性徐脈、房室ブロック、心房性不整脈などの不整脈がみられ死亡年齢中央値は 46 歳、突然死は 46% と心不全死亡 12% よりも多い¹²⁾がペースメーカーで突然死は減少せず^{12) 13)}、心室性不整脈が死因と考えられている。19 例の前向き研究では除細動器 (implantable cardioverter defibrillator: ICD) が致死的な頻脈性不整脈に有効であった¹⁴⁾。つまり、EDMD の突然死予防には、EDMD1 はペースメーカー、EDMD2 は ICD と植え込み型心臓デバイスの機器選択がことなり遺伝子診断が必要となる。

不整脈治療の観点から考察すると、本例は 4 年前から心房静止と房室ブロック、非持続性 VT、心拡大と wide QRS が指摘されており、本邦の不整脈の非薬物治療ガイドライン¹⁵⁾によれば、ペースメーカー、除細動器 (ICD)、両室ペーシング (CRT-P) のいずれも候補に挙るが、症状が無く機器植え込みのタイミングで無いと判断していた。はじめての失神と EDMD の診断が機器植え込みの契機となった。

心伝導異常をとまなう心筋症患者に関節拘縮をみたばあい、EDMD をうたがって植え込み型心臓デバイス挿入を検討すべきであり、適応の決定や機種選定には遺伝子診断や EPS といった集学的アプローチが必要であると考えられた。

本報告の要旨は、第 202 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本例の筋病理・遺伝子診断をしていただきました国立精神・神経医療研究センター大西美恵子先生、後藤加奈子先生、西野一三先生、桼中征哉先生に深謝いたします。

※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) 永野 敦, 荒畑喜一. Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー. 医学のあゆみ 1996;179:329-332.
- 2) Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. Neuromuscul Disord 2010;20:479-492.
- 3) 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 1999;21:285-288.
- 4) Raffaele Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Am J Hum Genet 2000;66:1407-1412.
- 5) Sakata K, Shimizu M, Ino H, et al. High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. Circulation 2005;111:3352-3358.
- 6) Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). Hum Mol Genet 2000;9:1453-1459.
- 7) Bione S, Maestrini E, Rivella S, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat Genet 1994;8:323-327.
- 8) Benedetti S, Merlini L. Laminopathies: from the heart of the cell to the clinics. Curr Opin Neurol 2004;17:553-560.
- 9) Waters DD, Nutter DO, Hopkins LC, et al. Cardiac features of an unusual X-linked humeroperoneal neuromuscular disease. N Engl J Med 1975;293:1017-1022.
- 10) Fishbein MC, Siegel RJ, Thompson CE, et al. Sudden death of a carrier of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Ann Intern Med 1993;119:900-905.
- 11) Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. Neuromuscul Disord 2003;13:166-172.
- 12) van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? J Mol Med 2004;83:79-83.
- 13) Bécane HM, Bonne G, Varnous S, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:1661-1666.
- 14) Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. N Engl J Med 2006;354:209-210.
- 15) 奥村 謙, 相澤義房, 青沼和隆ら. 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011 年改訂版) (<http://www.j-circ.or.jp>).

Abstract

A case with Emery-Dreifuss muscular dystrophy diagnosed forty-two years after onset and implanted with a cardiac resynchronization therapy defibrillator

Yoshio Sakiyama, M.D., Ph.D.¹⁾, Eri Watanabe, M.D.¹⁾, Mieko Otsuka, M.D., Ph.D.¹⁾,
Taishi Hirahara, M.D.²⁾, Shinichi Momomura, M.D., Ph.D.²⁾ and Yukiko Hayashi, M.D., Ph.D.³⁾⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Jichi Medical University, Saitama Medical Center

²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Jichi Medical University, Saitama Medical Center

³⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

⁴⁾Department of Neurophysiology, Tokyo Medical University

The patient was a 53-year-old male. He showed steppage gait at the age of 11 and equinus foot at 13. He walked unaided with shoe-insoles to support his heels. Atrial fibrillation and cardiac hypertrophy were found in his 30s, and ventricular tachycardia (VT) was observed at the age of 48. Electrophysiological studies were performed, but VT was not sustained, symptomatic, or showed signs of infra-Hisian block, and a pacemaker was not indicated. At 53, he was introduced to a neurologist because of tetraplegia after the first episode of syncope. A spinal MR showed ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL) and central cervical cord injury. Furthermore, he presented not only contracture in his shoulder, elbow, and ankles but also atrophy in his scapulohumeral and gastrocnemius muscles. In accordance with a diagnosis of Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD), provocative testing of VT was carried out, and a cardiac resynchronization therapy defibrillator (CRT-D) was implanted. Later, a mutation analysis of the *LMNA* gene disclosed a known missense mutation of p.Arg377His, and we diagnosed him as EDMD2 (laminopathy). Contractures could be the clue to diagnose EDMD and indicate the need for pacemakers and defibrillators in patients with cardiac conduction disorders.

(Clin Neurol 2014;54:489-494)

Key words: Emery-Dreifuss muscular dystrophy, *LMNA* mutation, ventricular tachycardia,
cardiac resynchronization therapy defibrillator, ossification of posterior long ligament
