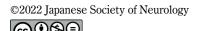
症例報告



Four and a half LIM domains 1 (FHL1) 遺伝子変異による ミオパチーのため四肢筋力低下の自覚なく呼吸不全をきたした兄弟例

青原 健太 $^{1)}$ 木村 裕 2 武田 景敏 $^{1)}$ 泉家 康宏 $^{2)}$ 西野 $-\Xi^{3)}$ 伊藤 義彰 $^{1)}*$

要旨:60歳男性. 主訴は呼吸困難. 30歳代で心拡大, 42歳時より心房細動, 心不全を認め, 弟とともに four and a half LIM domains 1 (FHL1)遺伝子変異を認めた. 60歳になり食思不振と呼吸困難を自覚, 心不全の増悪が疑われ循環器内科へ入院した. 血液ガスにて呼吸性アシドーシスを認め, 人工呼吸器を装着した. 筋力は肩甲帯筋でのみ低下し, 肘, 足首, 脊椎に関節拘縮を認めた. Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー様のミオパチーにより筋力低下の自覚なく呼吸不全を呈した兄弟例と診断し, 兄は気管切開を施行, 日中は人工呼吸器を離脱するようになり退院した. FHL1変異では主徴として呼吸筋障害をきたすことがあり, 心筋症による心不全と鑑別する必要がある.

Key words:遺伝性ミオパチー,心筋症,心不全,関節拘縮,呼吸筋麻痺

はじめに

Four and a half LIM domains 1 (FHL1) 遺伝子は、LIM ドメインを繰り返し含有する FHL1 蛋白をコードし、骨格筋や心筋の構造や機能を調節する¹¹. FHL1 遺伝子変異は多彩な神経筋疾患を引き起こすことが知られており、臨床病型は還元小体ミオパチー(reducing body myopathy、以下 RBM と略記)、X 連鎖性姿勢筋萎縮症(X-linked myopathy with postural muscle atrophy、以下 XMPMA と略記)、肩甲腓骨ミオパチー(scapuloperoneal myopathy、以下 SPM と略記)、Emery—Dreifuss 型筋ジストロフィー(Emery—Dreifuss muscular dystrophy、以下 EDMD と略記)、強直脊椎症候群(rigid spine syndrome、以下 RSS と略記)などに分類されるが、いずれも最近の報告で症例数がまだ少ないため十分な検討がなされていない²¹.

今回我々は、心不全にて発症し、類症を有する弟の診断を 契機に *FHL1* 遺伝子変異がみつかり、四肢の筋力低下の自覚 がないまま呼吸筋障害をきたした兄弟例を経験した. 症 例

症例:60 歳男性 主訴:呼吸困難

既往歴:なし. 喫煙歴なし.

家族歴 (Fig. 1): 弟 (55歳) は乳児, 幼少期の発達の遅れ はなかった。中学、高校での運動はやや苦手な程度で、30歳 代までスキーも可能であった. 学業は得意な方で大学卒業後 にデスクワークの職業についている。40歳頃から心房細動、 心筋症を認め, 50 歳時に心不全, 呼吸困難, 嚥下障害を認め 某市民病院循環器内科に入院. 心エコーでは左室拡大なし, 心室中隔径 8 mm, 左室後壁径 9 mm と壁肥厚なく, 描出不良 ではあるが心尖部壁肥大が疑われる心筋症の所見、左室駆出 率は70.5%と正常であった. 心疾患では説明しがたい拘束性 呼吸障害, 二酸化炭素貯留を認め神経内科転科, 筋力低下は 明らかではなかったが頸部の前屈制限、脊柱起立筋に強い萎 縮を認めた。筋電図にて筋原性変化を認め、兄(本症例)に 不整脈、前屈障害があったことから遺伝性ミオパチーが疑わ れた. 上腕二頭筋より筋生検を施行. 中等度以上の筋線維大 小不同を認め、壊死再生線維なし、リンパ球浸潤なし、type 2 atrophy の所見であった. 特殊染色は未施行. 遺伝子検査に

(Received March 11, 2022; Accepted April 30, 2022; Published online in J-STAGE on August 26, 2022) 臨床神経 2022;62:726-731

^{*}Corresponding author: 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経内科学〔〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3〕

¹⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経内科学

²⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科循環器内科学

③ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

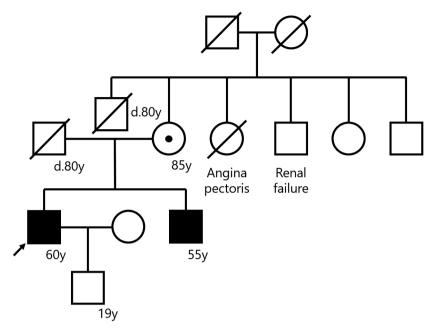


Fig. 1 Family tree. The case (arrow) has a brother who also has *four and a half LIM domains* 1 (*FHL1*) mutation. Their mother, a heterozygous carrier of *FHL1* mutation (dotted circle), does not show similar neurological and/or cardiac symptoms.

て *FHL1* c.764G>C (p.Cys255Ser)のへミ接合を認め、兄(本 症例)に同様な変異、母(85歳)にヘテロ接合性の変異を認めた、母に心不全や呼吸不全はなかった。

現病歴:幼少期より運動は苦手で、徒競走はいつも最後で あった。また足関節、脊柱の可動域が狭く、しゃがみ込みや 前屈ができなかったが、四肢、体幹の筋力低下の自覚はなく、 生活に支障は感じなかった。30歳代の健診で心拡大を、その 後に不整脈を指摘されたが精査は受けなかった。42歳時に心 原性脳塞栓症をきたし、その際に心房細動、僧帽弁閉鎖不全 症、心不全を認め、抗凝固薬が開始された。50歳時よりカ テーテルアブレーションを3回施行した.54歳時に三尖弁閉 鎖不全症を認めた. 59歳時に心房細動, 僧帽弁・三尖弁閉鎖 不全に対し Maze 手術および左心耳閉鎖術、僧帽弁人工弁置 換術および三尖弁輪縫縮を施行した. その後, 完全房室ブロッ クとなりペースメーカー埋込みを行った. この頃から水分摂 取時のむせ、誤嚥性肺炎を繰り返し、嚥下内視鏡検査で嚥下 障害を認めた. 60歳時にADLは自立しており四肢筋力低下 の自覚はなかったが、呼吸困難と食思不振、傾眠が出現. 数 日で症状は急速に増悪し、当院循環器内科に入院した. 入院 後、心不全急性増悪の疑いで非侵襲的陽圧換気下にドブタミ ンの投与を開始し、合併する誤嚥性肺炎に抗生物質を投与し たが動脈血液ガスにて二酸化炭素貯留、呼吸性アシドーシス の改善に乏しく気管内挿管を施行し人工呼吸器を装着、呼吸 筋麻痺が疑われ当科に紹介となった.

一般身体所見(循環器内科入院時): 身長 162 cm, 体重 38 kg, BMI 14.5, 血圧 77/46 mmHg, 脈拍 60/分, 呼吸数 24 回/分, 呼吸補助筋の使用あり, SPO $_2$ 76%(室内気), 体温 36.4°C, 頸静脈の怒張あり, 心音は純, I 音, II 音正常, III

音なし、肺野は清、右背側含め明らかなラ音を聴取しなかった. 四肢に浮腫はなかった. 肘関節・脊柱・足関節の拘縮があった.

神経学的所見(入院22日目,脳神経内科受診時):意識清明,右利き,眼球運動制限はなかった.挿管中のため嚥下機能,構音障害は評価できなかった.肩周囲と前脛骨部の筋萎縮があったが筋肥大は認めなかった.MMT は胸鎖乳突筋(4/4),頸部屈曲(3),三角筋(4/4)と上肢近位筋の筋力低下を認めたが,その他の上肢,傍脊柱筋を除く体幹,下肢に筋力低下は認めなかった.上腕三頭筋腱反射と膝蓋腱反射は減弱し,その他の腱反射は正常,病的反射はなかった.明らかな感覚障害,四肢運動失調はなかった.

検査所見:血液検査では尿素窒素 84 mg/dl, クレアチニン 3.01 mg/dl, BNP 863.8 pg/ml (正常値 <18.4) と著明な上昇を認めた. 動脈血液ガス検査所見では鼻カニュラ 3 l/分酸素投与下で pH 7.192, PaCO $_2$ 107.0 Torr, HCO $_3$ ⁻ 39.6 mEq/l と著明な呼吸性アシドーシスを認めた. 胸部単純 X 線検査所見では肺浸潤影を認めず,肋横隔膜角は鋭で心拡大も認めなかった. 骨格筋 CT (Fig. 2) では傍脊柱筋 (Fig. 2A) や外側広筋,大内転筋,大腿二頭筋長頭 (Fig. 2B),腓腹筋内側頭 (Fig. 2C) に左右差を伴う脂肪変性を認めた. 加療後の経胸壁心エコーでは,左室拡張末期径 50 mm,左室収縮末期径 37 mm,心室中隔径 9 mm,左室後壁径 10 mm,左房径 53 mm,右房径40 mm,左室駆出率 45%,下大静脈(呼気)12 mm,(吸気)7 mm,僧帽弁・三尖弁機能良好.胸部 CT では,右肺下葉背側を中心に浸潤影,すりガラス影,網状影あり.横隔膜挙上や横隔膜脚の萎縮は認めなかった.

経過 (Fig. 3): 心不全を示唆する所見に乏しい一方, 著明

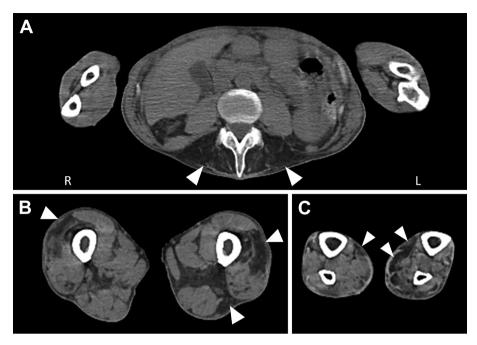


Fig. 2 Skeletal muscle CT.

The skeletal muscle CT images show atrophy with fatty degeneration of paraspinal muscles (A), vastus lateralis, adductor magnus muscles, long head of the biceps femoris muscle (B) and medial head of gastrocnemius muscle (C) with striking laterality.

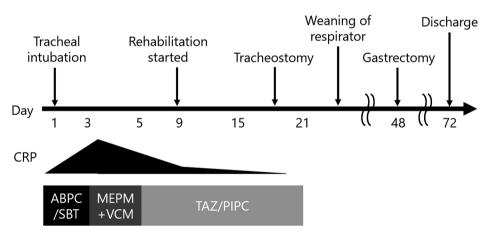


Fig. 3 Clinical course.

After intubation, mechanical ventilation was started. Respiratory failure was successfully treated with antibiotics for aspiration pneumonia and vasopressors. After tracheostomy, daytime weaning of respirator was successfully introduced. Aminobenzylpenicillin (ABPC), sulbactam (SBT), meropenem (MEPM), vancomycin (VCM), tazobactam (TAZ), piperacillin (PIPC).

な呼吸不全をきたしていたことから、ミオパチーによる呼吸 筋障害をきたしたと考えた. 高度脱水に対しては補液、血圧 低下に対してはノルアドレナリン、ドブタミンの使用による 循環管理を開始した. その後、循環動態は改善し循環作動薬 は終了したが、呼吸筋障害は残存したため入院 20 日目に気 管切開を施行した. その後、人工呼吸器離脱をすすめ入院 48 日目から日中は人工呼吸器を離脱した. 嚥下リハビリテーショ ンを行ったが、嚥下内視鏡、嚥下造影で嚥下障害の残存を認め胃瘻を造設した。ADL は当初廃用の影響を認めたが、リハビリテーションにて見守り下で独歩可能なまでに回復した。四肢近位筋や体幹の筋力低下の進行は認めず入院後 72 日目に退院した。

考 察

本症例(兄)は心不全にて発症し、四肢の筋力低下の自覚がないまま呼吸筋麻痺をきたしたFHL1ミオパチーの症例で、5歳年下の弟は兄とほぼ同様な臨床経過をたどった.

本症例は呼吸不全にて入院となり、当初心不全の増悪が疑 われた。しかし身体所見にて喘鳴は聴取されず、肺うっ血や 心機能の低下も進行していなかったことから呼吸筋麻痺が疑 われた、本症例のように四肢の筋力低下がないか軽度である にもかかわらず呼吸筋麻痺をきたす代表的な神経筋疾患とし て、筋萎縮性側索硬化症、ポンペ病、筋強直性ジストロフィー 1型、肢帯型筋ジストロフィー、筋原線維性ミオパチーがあ げられ、見落とされたり診断が遅れたりしやすいため注意す る必要がある3). Naddaf らは成人発症で初期主徴が呼吸不全 であった遺伝性ミオパチー22例を解析し、ポンペ病、筋原 線維性ミオパチー、マルチミニコア病、筋強直性ジストロ フィー1型の頻度が高いと報告した4. 特に最近は、TTN遺 伝子の変異による hereditary myopathy with early respiratory failure^{4)~6)} および筋原線維性ミオパチーの一因であるデスミ ン遺伝子の変異によるデスミノパチーの症例4)7)が、呼吸不全 を初期主徴とする遺伝性ミオパチーとして新たに同定され世 界的に報告されてきている。本例は兄弟ともに関節症状。心 筋症が先行しており FHL1 遺伝子異常の診断もついたため上 記の疾患との鑑別に苦慮することはなかったが、骨格筋の筋 力低下として呼吸筋麻痺が四肢の筋力低下に先行する特徴的 な病態をとりうる疾患として上記の疾患とともに銘記される べきと考える.

FHL1 遺伝子は Xq27 に位置する8). FHL1 遺伝子変異によ る疾患は X 連鎖性を示し、男性の発症者が多いが、女性保因 者でも軽度な症状を呈する場合がある. 代表的な表現型は. RBM, SPM, XMPMA, EDMD, RSSの5型である²⁾. RBM は最初の報告が1972年と最も早く報告された病型で、FHL1 ミオパチーの中で最も重症である9). 発症年齢は乳児期から 小児期で,近位筋の筋力低下で始まり,1~7年で歩行不能と なり呼吸不全で死亡する10). 病理にて Gomori トリクローム 変法で青黒色に染色される細胞内封入体(還元小体)を認め るのが特徴である. SPM は肩甲腓骨型の名の通り肩甲帯およ び腓骨筋の筋力低下をきたすもので、10代から20代で発症 し,上肢近位筋の筋力低下,翼状肩甲,垂れ足を呈する11). 心疾患を呈するものもあるが呼吸不全はまれである。病理学 的には SPM も RBM 同様に還元小体を認めることが報告さ れ, RBM と一連のスペクトラムにあると考えられる¹²⁾. XMPMA は起立筋の萎縮を伴い腰曲がり(前屈位)を主徴と するもので、初期には偽運動選手 pseudoathletic とよばれる 仮性肥大を上肢帯筋に認めるのも特徴である13). 20代で発症 し、心筋症や呼吸不全で死亡する¹³⁾、EDMD は早期から関節 拘縮をきたし、強直脊椎、肩甲上腕型の筋力低下・筋萎縮な らびに心疾患を呈する14). 心疾患には、不整脈、肥大型心筋 症、拡張型心筋症などが含まれ、骨格筋の筋力低下をきたす 前に心疾患で発症し死亡することもある。EDMD をきたす遺 伝子変異には X 連鎖性の EMD 変異や常染色体の LMNA 変異が知られており病型の 50%ほどを占めるが、最近は FHL1 変異や SYNE1、SYNE2 変異も報告されており、遺伝学的背景は多彩である¹⁵⁾. RSS は強直脊椎を専らの初期主徴とする病型で最近 1 例が報告された¹⁶⁾. 還元小体を認め、遺伝子異常も RBM をきたす変異に類似するため RBM の軽症型であることが示唆されている. EDMD と XMPMA は、心疾患や呼吸不全の合併、強直脊椎や関節拘縮など臨床症状が近いことが指摘されており¹⁴⁾、還元小体も陰性であることも RBM や SPM と対照的である.

本兄弟例は、30~40歳で心筋症として発症し、50~60歳で呼吸不全をきたした症例である。いずれも診察にて日常生活に差支えない程度の肩甲上腕筋の筋力低下,肘・足関節の拘縮、強直脊椎を認めた。こうした臨床経過、症状から本兄弟例はFHL1変異の五つの表現型の中ではEDMDが最も近いと診断した。さらにEDMDの7家系の報告¹⁴⁾では、発端者7人のうち2人では自立歩行は可能な状態で非侵襲的陽圧換気を要する呼吸不全を認めており、この点も本兄弟例はEDMDと類似している。本兄弟例で認められたc.764G>C遺伝子変異は、本兄弟例と類似する心筋症を主徴とするEDMDの1大家系¹⁷⁾および遠位型ミオパチーを示す症例の報告がある¹⁸⁾、前者では4例中3例に起坐呼吸から睡眠時無呼吸まで様々な程度の呼吸障害を認めている¹⁷⁾.

FHL1ミオパチーのうち RBM は、筋病理学的に、還元小体とならんで筋原線維走行の乱れと筋細胞内の異所性タンパク質の集積を認め筋原線維性ミオパチーを呈すると報告されている¹²⁾. 一方 EDMD では還元小体を認めず、筋原線維蛋白に対する免疫染色で異常は呈さず筋原線維性ミオパチーを呈さないと報告されている¹⁴⁾. 本例(兄)では筋生検は施行されていないが、弟の筋生検では特異的異常を認めておらず、臨床病型は EDMD に類似するため、筋原線維性ミオパチーの病理を呈していない可能性が高い.

本症例(兄)の心筋症は、心拡大、不整脈の指摘後、心房細動、僧帽弁閉鎖不全症、心不全にて発症している。心エコーでは心室中隔含め左室壁厚は正常で肥大型心筋症の所見は認めなかった。また入院加療後は右房、左房の著明な拡張は残存したのに対し左室、右室の拡張は認めなかった。弟の心エコー所見も同様である。過去に報告された本兄弟例と同一の遺伝子異常で認められた心筋症は、軽度な壁肥厚、収縮障害、心室拡大はなく、不整脈をきたす"unclassifiable arrhythmic cardiomyopathy"17)とされており、本兄弟例に類似する。

本兄弟例は EDMD を呈した FHL1 ミオパチーの報告であり、検索した限り四肢の筋力低下に先立って呼吸筋麻痺をきたした FHL1 ミオパチーとしては初めての報告である。成人発症で初期主徴が呼吸不全である遺伝性ミオパチーの鑑別として、ポンペ病、マルチミニコア病、筋強直性ジストロフィー1型、筋原線維性ミオパチーとならんで FHL1 ミオパチーが重要と考えられる。

謝辞: 弟例の情報をご教示頂いた神戸市立医療センター中央市民病院 藤原悟先生,遺伝子解析をご施行頂いた国立精神・神経医療研究セン ター 小笠原真志先生に深謝いたします.遺伝子解析は国立精神・神 経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費(29-4, 2-5, 2-4), AMED (JP21ek0109490h0002, 19ek0109285h0003) の支援を受けたものである.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体

○開示すべき COI 状態がある者

西野一三:研究費·助成金:Sanofi, 第一三共, CYTOO

○開示すべき COI 状態がない者

青原健太,木村裕子,武田景敏,泉家康宏,伊藤義彰 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

- Chu PH, Ruiz-Lozano P, Zhou Q, et al. Expression patterns of FHL/SLIM family members suggest important functional roles in skeletal muscle and cardiovascular system. Mech Dev 2000;95:259-265.
- Cowling BS, Cottle DL, Wilding BR, et al. Four and a half LIM protein 1 gene mutations cause four distinct human myopathies: a comprehensive review of the clinical, histological and pathological features. Neuromuscul Disord 2011;21: 237-251.
- Racca F, Vianello A, Mongini T, et al. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. Neurol Sci 2020;41:497-508.
- Naddaf E, Milone M. Hereditary myopathies with early respiratory insufficiency in adults. Muscle Nerve 2017;56: 881-886.
- Edström L, Thornell LE, Albo J, et al. Myopathy with respiratory failure and typical myofibrillar lesions. J Neurol Sci 1990:96:211-228.
- 6) Ohlsson M, Hedberg C, Brådvik B, et al. Hereditary myopathy with early respiratory failure associated with a mutation in A-band titin. Brain 2012;135:1682-1694.
- 7) Dagvadorj A, Goudeau B, Hilton-Jones D, et al. Respiratory

- insufficiency in desminopathy patients caused by introduction of proline residues in desmin c-terminal alpha-helical segment. Muscle Nerve 2003;27:669-675.
- 8) Lee SM, Tsui SK, Chan KK, et al. Chromosomal mapping, tissue distribution and cDNA sequence of four-and-a-half LIM domain protein 1 (FHL1). Gene 1998;216:163-170.
- Brooke MH, Neville HE. Reducing body myopathy. Neurology 1972;22:829-840.
- 10) Schessl J, Zou Y, McGrath MJ, et al. Proteomic identification of FHL1 as the protein mutated in human reducing body myopathy. J Clin Invest 2008;118:904-912.
- 11) Quinzii CM, Vu TH, Min KC, et al. X-linked dominant scapuloperoneal myopathy is due to a mutation in the gene encoding four-and-a-half-LIM protein 1. Am J Hum Genet 2008;82:208-213.
- 12) Schessl J, Taratuto AL, Sewry C, et al. Clinical, histological and genetic characterization of reducing body myopathy caused by mutations in FHL1. Brain 2009;132:452-464.
- 13) Windpassinger C, Schoser B, Straub V, et al. An X-linked myopathy with postural muscle atrophy and generalized hypertrophy, termed XMPMA, is caused by mutations in FHL1. Am J Hum Genet 2008;82:88-99.
- 14) Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, et al. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Am J Hum Genet 2009;85:338-353.
- Emery AE. Emery-Dreifuss muscular dystrophy—a 40 year retrospective. Neuromuscul Disord 2000;10:228-232.
- 16) Shalaby S, Hayashi YK, Goto K, et al. Rigid spine syndrome caused by a novel mutation in four-and-a-half LIM domain 1 gene (FHL1). Neuromuscul Disord 2008;18:959-961.
- 17) San Román I, Navarro M, Martínez F, et al. Unclassifiable arrhythmic cardiomyopathy associated with Emery-Dreifuss caused by a mutation in FHL1. Clin Genet 2016;90:171-176.
- 18) D'Arcy C, Kanellakis V, Forbes R, et al. X-linked recessive distal myopathy with hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel mutation in the FHL1 Gene. J Child Neurol 2015;30: 1211-1217.

Abstract

Sibling cases of *four and a half LIM domains 1 (FHL1)* myopathy who developed respiratory failure without apparent limb weakness

Kenta Aohara, M.D.¹⁾, Hiroko Kimura, M.D.¹⁾, Akitoshi Takeda, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasuhiro Izumiya, M.D., Ph.D.²⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.³⁾ and Yoshiaki Itoh, M.D., Ph.D.¹⁾

- 1) Department of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine
- ²⁾ Department of Cardiology, Osaka City University Graduate School of Medicine
- 3) Department of Neuromuscular Research, National Center of Neurology and Psychiatry

A 60-year-old man developed dyspnea without apparent limb weakness. He had cardiomyopathy in his 30s and was treated for chronic heart failure since 42. He was diagnosed as having *four and a half LIM domains 1 (FHL1)* mutation at 53 following the same diagnosis of his younger brother. He was first admitted to the cardiology department for possible worsening of chronic cardiac failure. Blood gas analysis showing respiratory acidosis prompted his treatment with a respirator. Neurological examination revealed that he had mild weakness limited to the shoulder girdle muscles and contracture at jaw, spine, elbows and ankles. Skeletal muscle CT showed truncal atrophy. He, as well as his younger brother, was diagnosed with FHL1 myopathy resulting in ventilation failure and was discharged after successful weaning from the respirator in the daytime. The present sibling cases are the first with *FHL1* mutation to develop respiratory failure without limb weakness and suggest that FHL1 myopathy as a differentially diagnosis of hereditary myopathies with early respiratory failure.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:726-731)

Key words: hereditary myopathy, cardiomyopathy, cardiac failure, joint contracture, respiratory muscle weakness