

Duchenne 型筋ジストロフィー 女性保因者の症状発現 —骨格筋，心筋と中枢神経系—

足立 克 仁

IRYO Vol. 60 No. 10 (603-609) 2006

要 旨

Duchenne 型筋ジストロフィーの確実な女性保因者において骨格筋と心筋の機能さらに中枢神経系の検討も行った。骨格筋の CT 像は左右差がみられ，中でも大腿二頭筋に最もよく病変がみられた。心筋障害は拡張型心筋症様を呈し，好発部位は，心エコーの wall motion index，心筋 SPECT などの検索から，Duchenne 型病者と同様に左室基部の後下壁に認められた。保因者（母）と患児の心障害の部位は両者ほぼ同じであったが，機能面では数値的には明らかな相関はなかった。

中枢神経系では，保因者12名の IQ (WAIS) 値は62-122 (94.8 ± 18.0 , mean \pm SD) であり，80台以下の例が5名にみられた。この12名のうち骨格筋機能と心機能を調べたのは5名(43-61歳)であり，このうち2名では骨格筋，心筋，中枢神経系のすべてに症状がみられた。

すなわち，Duchenne 型筋ジストロフィーの女性保因者にはときに骨格筋，心筋あるいは中枢神経系の障害が認められるものがあり，軽微ながら Duchenne 型病者と同様の病態が存在することが示唆された。

キーワード Duchenne 型筋ジストロフィー，症候性保因者，骨格筋障害，心筋障害，中枢神経系障害

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の母には，しばしば骨格筋症状¹⁾²⁾や心症状³⁾⁴⁾がみられ，これらは従来より症候性保因者 manifesting carrier と呼ばれている⁵⁾。

これら保因者の中には心不全により死亡した例の報告⁶⁾もみられることから，われわれは平成6年より当院の「筋ジス親の会」の協力のもと，毎年1回

Duchenne 型患者の母親検診を，とくに骨格筋機能と心機能について行ってきた。その結果は個々の被検者に通知するとともに「筋ジス親の会」総会にても検診のまとめを毎年報告してきた。そしてその成果はその都度発表してきた⁷⁻⁹⁾。

今回，本症の女性保因者にみられる骨格筋症状や心症状の特徴を述べるとともに，中枢神経系についても検討を加え，本症保因者の症状発現について言及する。

国立病院機構徳島病院 院長・内科

別刷請求先：足立克仁 国立病院機構徳島病院院長 〒776-8585 徳島県吉野川市鴨島町敷地1354

(平成17年12月16日受付，平成18年6月16日受理)

Disorders of Skeletal and Cardiac Muscle, and Central Nervous System in Female Gene Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy Katsuhito Adachi

Key Words : Duchenne muscular dystrophy, manifesting carrier, skeletal muscle, cardiac muscle, central nervous system

確実な保因者の診断基準

Duchenne 型患者の母で、1) 骨格筋のジストロフィン染色で筋線維がモザイク様あるいは patchy な染色像を呈する、2) サザンプロット法による保因者診断でジストロフィン遺伝子の片側欠失が認められる、3) 遺伝的に definite carrier である (母の同胞に Duchenne 型患者をもつ)、4) 子にジストロフィン遺伝子の欠失が確認された母で、血清クレアチンキナーゼ (CK) 活性値が上昇を示す、5) 子にジストロフィン遺伝子の欠失は PCR 法では検出されないが、血清 CK 値の正常の 5 倍以上の上昇が認められる、などの 5 項目のうち、少なくとも 1 項目以上を満たしている例を確実な保因者とした [4) と 5) についてはいずれも CK 値の上昇がみられ従来より生化学的保因者 biochemical carrier¹⁰⁾ といわれている]。

当院入院中の Duchenne 型患者の母 43 名 (初回検診年齢 34-61 歳) のうち、上記の基準に当てはまる確実な保因者は 28 名 (65.1%) で年齢は 34-61 歳 (48.2 ± 7.3 , mean \pm SD) であった。

骨格筋障害

骨格筋機能として筋力、血清 CK 活性値、骨格筋 CT 像、筋生検組織像などについて検討した。

1. 筋力

初回検診での 28 名の保因者の握力は、右が 15-30kg (22.1 ± 5.3)、左が 11-30kg (21.8 ± 5.0) で、女性健常対照者 (14 名, 37-58 歳, 47.2 ± 6.4) の握力の右 24-32.5kg (29.5 ± 2.6)、左 22-31kg (26.7 ± 2.5) に比べ有意 ($p < 0.01$) に低下していた。しかし日常生活において筋力低下により支障をきたすと訴える保因者はいなかったが、10 年の間で 1 名に登はん性起立が出現した (52 歳)。

2. 血清 CK 活性値

28 名の値は 83-2,925IU/L (916.1 ± 886.2) (正常 < 200 IU/L) であり、正常範囲を示したのは 5 名だけであった。この値は初回

検診時のものであるが複数回測定した例では最高値を選んだ。10 年の経過では、低値例ではほぼ横這いであったが、高値例では変動が著しかった。444IU/L から 2,925IU/L まで変動した例もみられた¹¹⁾。

3. 骨格筋 CT 像

13 名の保因者で調べたところ、筋萎縮、脂肪置換像は左右差がみられた (図 1)。下肢筋 CT 値について調べると、薄筋、大腿四頭筋、大腿二頭筋、半膜・腱様筋、腓腹筋内側頭で、女性健常対照者 (6 名) の各筋 (すべての筋で CT 値は 40 以上) に比べ CT 値の有意 ($p < 0.01$) な低下がみられ、中でも大腿二頭筋が最低値 (10.9) を示した¹²⁾。経過では CT 値は緩徐に低下した。

すなわち、保因者の骨格筋 CT 像は保因者の筋の病態をよく反映しており、病態の把握に有用である¹³⁾。

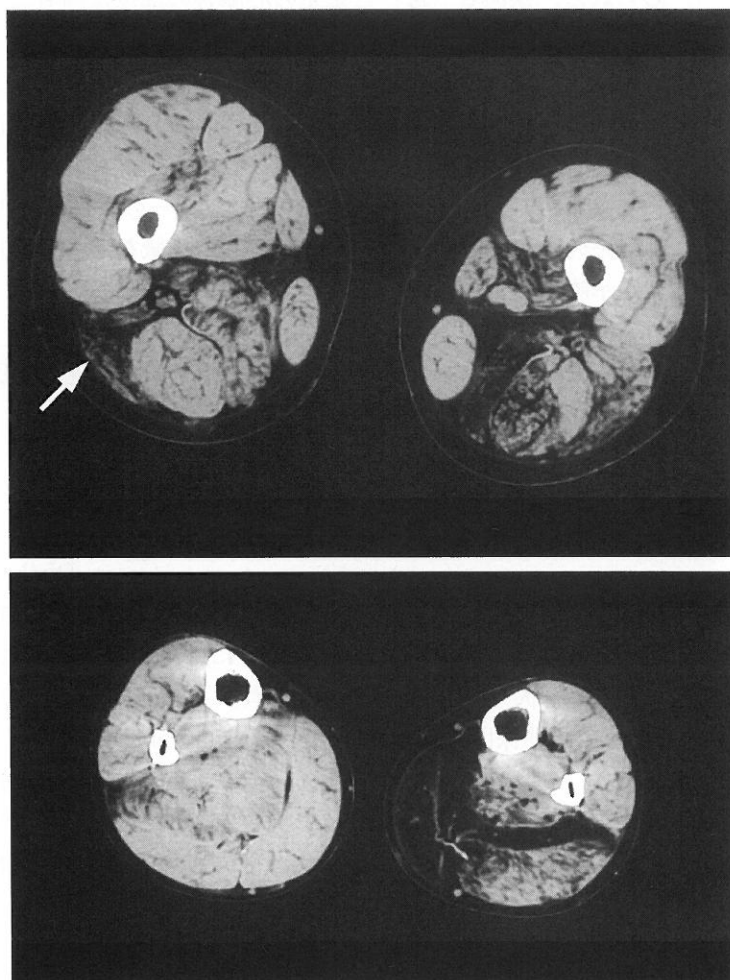


図 1 Duchenne 型女性保因者 (56 歳) の下肢筋 CT 像で大腿中央部 (上) と下腿最大径部 (下)

筋萎縮と虫喰い像に左右差がみられた。保因者 13 名の検索では筋萎縮像は大腿二頭筋 (矢印) に強い。

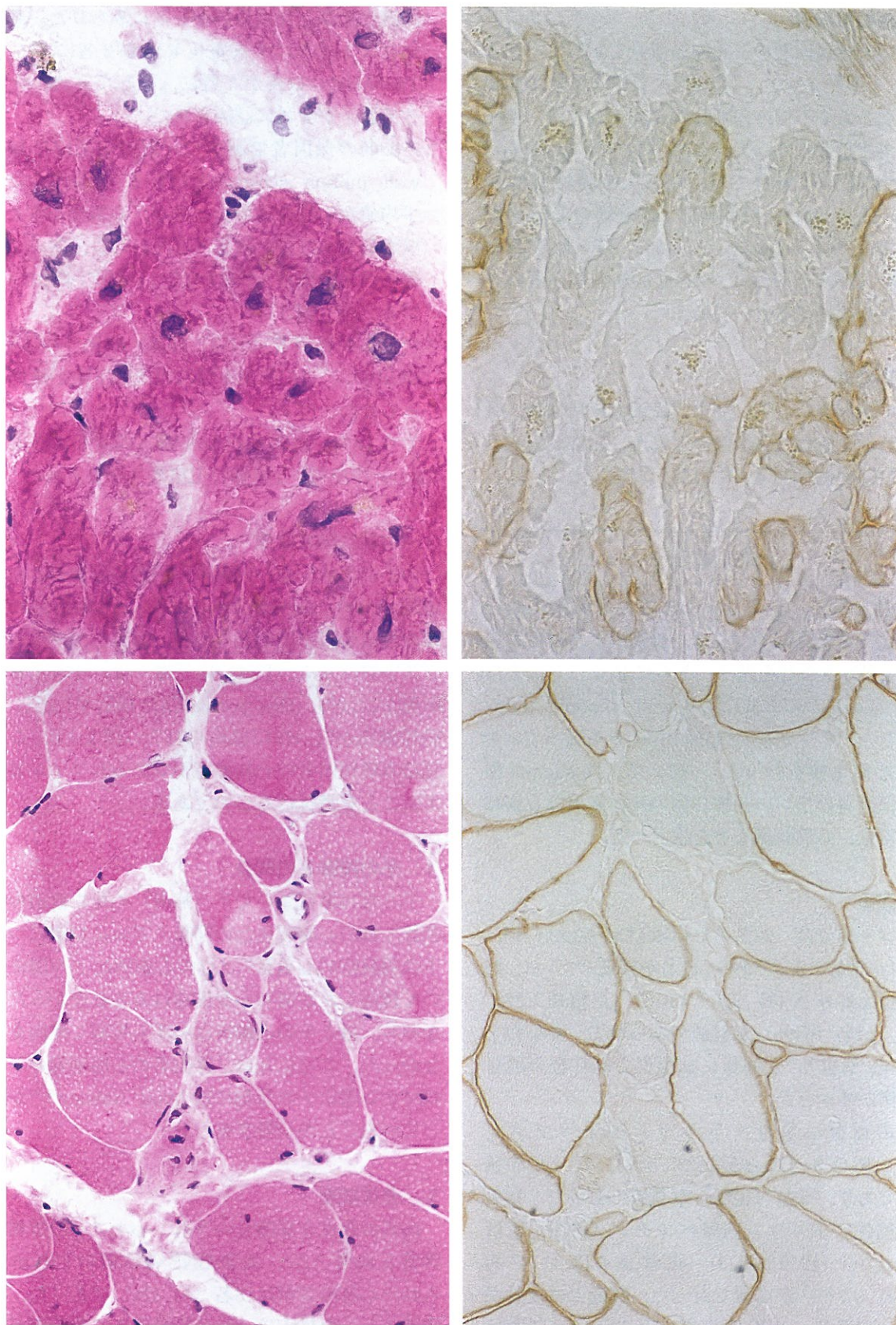


図2 女性保因者(51歳)の生検心筋(上)と骨格筋(下)の染色像⁷⁾

左上: 筋線維の軽度の大小不同がみられた。HE染色, 340倍。右上: ジストロフィン(Dys)正常陽性細胞, Dys-patchy陽性細胞(細胞膜のDysが部分的に染色された細胞), Dys陰性細胞が認められた。ジストロフィン免疫組織化学, 340倍。

左下: 筋線維の円形化が認められた。HE染色, 230倍。右下: Dys正常陽性細胞, Dys-patchy陽性細胞, Dys陰性細胞が認められた。ジストロフィン免疫組織化学, 230倍。

4. 筋生検組織像

51歳の女性保因者の三角筋の所見を示した(図2下). ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色で筋線維の軽度の大小不同や円形化が認められたが, 壊死, 変性, 再生は少なかった. ジストロフィン(Dys)の免疫組織化学染色では, Dys正常陽性細胞が18.2%, Dys-patchy陽性細胞(細胞膜のDysが部分的に染色された細胞)が79.3%, Dys陰性細胞が2.5%に認められた. この所見は本症保因者の骨格筋障害を裏付けるものである⁷⁾.

5. 発現頻度

28名の保因者のうち, 筋力, 血清CK活性値, 骨格筋CT像と筋生検組織像のどれかに異常がみられる骨格筋障害例は23名(82.1%)であった.

心筋障害

心機能として, 心エコーによる左室拡張末期径(LVDd), 左室短縮率(FS), 血漿ナトリウム利尿ペプチド値^{14)~17)}などを調べ, さらにBモード法を用いてSchillerら¹⁸⁾の方法によりwall motion indexを算出した. タリウム201心筋SPECTも行った. 1例では心筋生検を行った⁷⁾. 加えて, Duchenne型患者(保因者の子)の剖検13例の死亡直前の心胸郭比, 心重量, 心筋組織などを検討した.

1. 心機能

心エコー値では, 22名のLVDdは38-62mm(50.1±6.0)(正常値<50)であり, 11名が拡張していた. 22名のFSは39.9-9.4%(25.6±8.6)(正常値>27)であり, 14名(64%)が低値であった¹¹⁾. すなわち, Duchenne型患者¹⁹⁾と同様に拡張型心筋症様の所見を示す例が多かった.

16名の血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)値は8-110pg/ml(37.8±31.8)(正常値<43)であり, 3名(19%)が高値であった. 18名の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値は4-210pg/ml(42.9±48.3)(正常値<18.4)であり, 12名(67%)が高値であった. 経過では変動がみられ, 利尿剤, ACE阻害剤などの治療3名では治療初期に改善がみられた¹¹⁾.

2. 好発部位

1) 28名の女性保因者の心電図にて, 左室後下壁の

障害が推測されたものが5名にみられた. 具体的にはV1誘導にて高電位R波が2名に, 1, aVL, V5-6の深いQ波が3名に, そしてII, III, aVFのST低下が3名に認められた.

2) 20名の保因者で調べた左室の各部位におけるwall motion scoreの平均値は, 左室の全領域で平均値が1点以上であったが, 心基部レベルの後壁が最もスコアが高く(平均1.7点), 次いで中央部レベルの後壁(平均1.5点), 下壁(平均1.4点)であった(図3).

3) 2名の保因者(51歳, 36歳)のタリウム201心筋SPECTで左室後下壁に血流低下像が両例ともみられた(図4).

すなわち, 保因者の心筋障害の好発部位はDuchenne型患者²⁰⁾と同様に左室後下壁であった²¹⁾.

3. 心筋生検組織像

心不全症状が強い51歳の保因者に心筋症との鑑別診断のため心筋生検を行った⁷⁾. HE染色像で筋線維の軽度の大小不同がみられ, 間質もやや増加し, ジストロフィン(Dys)染色像では, Dys正常陽性細胞が23.3%, Dys-patchy陽性細胞が1.3%, Dys陰性細胞が74.4%に認められた(図2上). この所見は本症保因者の心筋障害がジストロフィン異常によることを裏付けるものである.

4. 子の障害との関係

子と母12組について子(病者)の死亡直前の心胸郭比と母の心胸郭比との関係, さらに13組について子の剖検時の心重量²²⁾と母の心胸郭比との関係について検討したが明らかな関連はみられなかった. すなわち, 母と子の心障害は必ずしも同じ傾向を示さなかった. このことは, 保因者の心筋細胞のジストロフィン遺伝子の発現にはLyon theory²³⁾²⁴⁾が関与していることが示唆された²¹⁾.

5. 発現頻度

28名の確実な保因者のうち, 心エコーの計測値の異常と血漿ANP, 血漿BNPの高値のどれかがみられた心筋障害例は18名(64.3%)であった. 骨格筋障害との関係では, 骨格筋障害と心筋障害がともにある例は15名(53.6%)であり, 骨格筋障害はあるが, 心筋障害のない例は8名(28.6%), 骨格筋障害はないが, 心筋障害のある例は3名(10.7%), そして骨格筋障害と心筋障害がともない例は2名

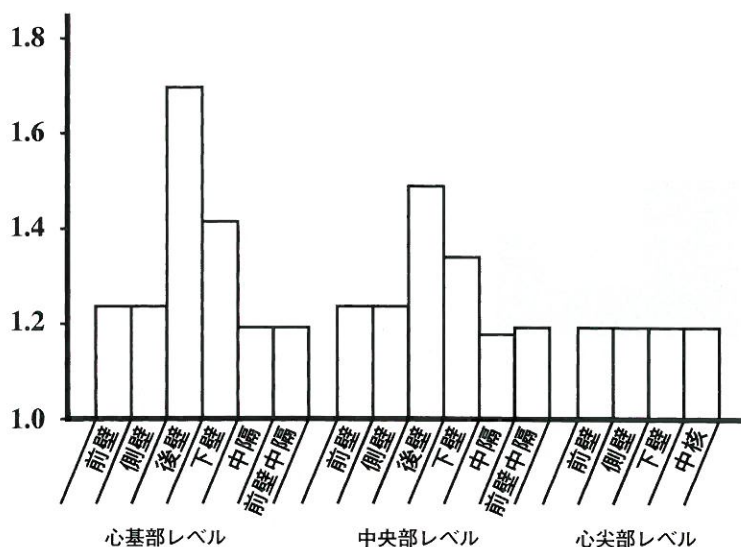


図3 女性保因者の左室の各部位における wall motion score の平均値
左室の全領域で平均値が1点以上であったが、心基部レベルの後壁が最もスコアが高かった（未発表データ）。n=20.

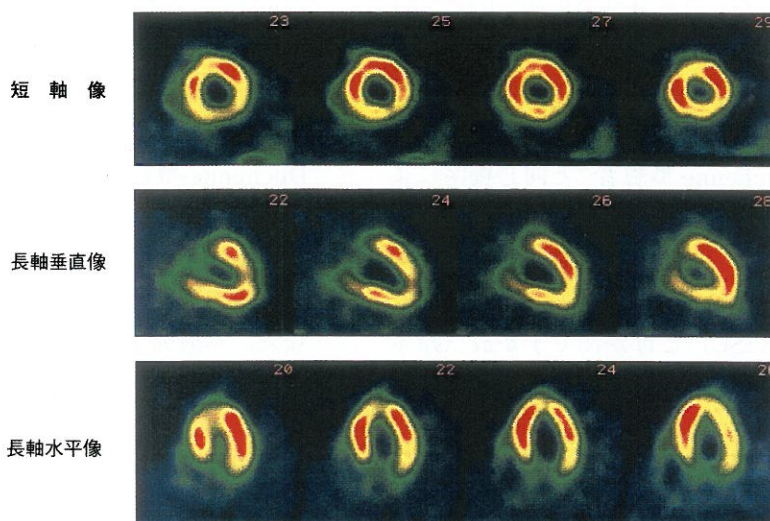


図4 女性保因者（51歳）のタリウム201-心筋 SPECT⁷⁾
左室後下壁に血流低下像がみられた。

(7.1%) みられた。

6. 治療の必要性

心筋障害がみられる18名のうち、5名は心悸亢進などの自覚症状があり、心不全の治療として利尿剤、ACE阻害剤、アンギオテンシン受容体拮抗剤、抗不整脈剤などを投与した。1名は自宅で突然死した。彼女は50歳の確実な保因者で拡張型心筋症様所見が確認され、利尿剤、ACE阻害剤などの心不全治療を開始していたが、その後服薬を自ら中止していた。

本来、本症保因者は一般に病者でないと考えられているが、われわれは本症保因者を軽症だが病者の要素があると考え、自覚症状はなくても、定期的に検診

を行い、必要があれば心不全の治療を行うことが重要であると考えた。

中枢神経系の障害

この障害については昭和46年から昭和61年に測定したIQ (WAIS) 値で調べた。

1. IQ 値

IQ (WAIS) を測定した Duchenne 型児の母21名 (31-60歳) を検討した。母21名のIQ値は62-125 (97.9±16.8) であり、確実な保因者12名のIQ値は62-122 (94.8±18.0) であった。

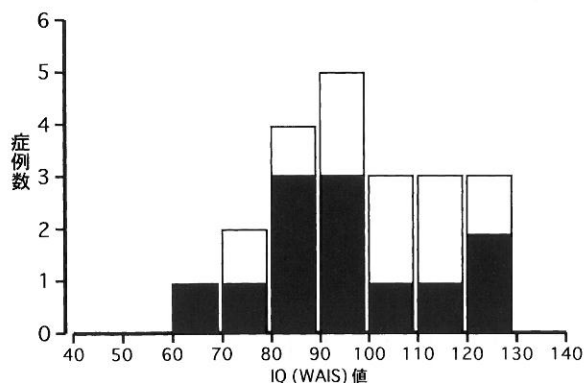


図5 女性保因者の中枢神経系の検討
IQ80台以下の保因者が5名みられた(未発表データ).
n=21, ■: 確実な保因者.

2. 発現頻度

このうち80台以下の保因者は5名みられた(図5).

われわれは Duchenne 型患者の17.1%に正常人にはほとんど認められない高度知能障害例 (IQ<50) がみられることを報告した²⁵⁾. このことはその後の研究から脳に発現するジストロフィンの欠損²⁶⁾に関連があると説明される. したがって本症保因者の軽度の知能低下も Duchenne 型患者²⁶⁾と同じ機序によることが考えられる. 実際に, 母(保因者)と子(病者)のIQの関係では, 明らかな相関はみられなかったが, 2組で明らかに低下していた²⁵⁾. それぞれ母が62で子が40 (WISC) と母が75で子が27 (鈴木ビネー) であった.

障害の相互関係

1. 骨格筋障害と心筋障害との関係

血清CK値とLVDdとの関係を20名で調べた結果, 正の相関 ($r=0.51, p<0.05$) がみられ, また血清CK値とFSとは負の相関 ($r=-0.53, p<0.05$) がみられた. すなわち, 骨格筋障害が強いほど心筋障害が強い傾向がみられた⁷⁾. 骨格筋の機能障害がみられる保因者は心臓の病態を把握しておくことが重要と考えた.

2. 骨格筋, 心筋と中枢神経系の関係

IQ (WAIS) を測定した確実な保因者12名のうち, 後に骨格筋機能と心機能を調べたのは5名で, その各々について3者の相互関係を検討した.

保因者1, 43歳: 血清CK値1,480U/ml, LVDd 49mm, FS40%と正常. IQ75.

保因者2, 54歳: 血清CK値198U/ml, 下肢筋CT

で脂肪置換像を確認, 血漿BNP値59pg/ml, LVDd 60mm, FS17%と心機能低下. IQ83.

保因者3, 61歳: 血清CK値140U/ml, 血漿BNP値43pg/ml, LVDd46mm, FS17%と心機能低下. IQ86.

保因者4, 50歳: 血清CK値2,290U/ml, 血漿BNP値31pg/ml, LVDd54mm, FS25%と心機能低下. IQ90.

保因者5, 51歳: 血清CK値886U/ml, LVDd58mm, FS23%と心機能低下. IQ102.

以上のように5名中3名で骨格筋と心筋両方とも障害されており, 2名では骨格筋, 心筋と中枢神経系のすべてに障害が疑われた.

おわりに

Duchenne 型保因者にはときに骨格筋, 心筋あるいは中枢神経系の障害が認められた. このことより Duchenne 型保因者には軽微ながら Duchenne 型病者と同様な病態が存在することが示唆された.

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の治療や療育・療養に当たっては, 両親, とくに母の長期にわたる協力が不可欠である. 母(保因者)の病像を理解して協力を願うのが重要と考える.

なお, 本研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(8指-3), (11指-1), (14指-5)そして(17指-8)によった. また共同研究者としてお世話になった川井尚臣先生, 木村千代美・斎藤美穂・柏木節子・上田由利子・坂東智子・馬木良文・橋口修二・乾俊夫・野崎園子先生(当院内科・神経内科・臨床研究部), 赤池雅史先生(徳島大学生体情報内科学)に深謝します.

[文献]

- 1) Emery AEH: Clinical manifestations in two carriers of Duchenne muscular dystrophy. Lancet i: 1126-1128, 1963
- 2) Moser H, Emery AEH: The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet 5: 271-284, 1974
- 3) Mirabella M, Servidei S, Manfredi G et al: Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Neurology 43: 2342-2345, 1993
- 4) Kamakura K, Kawai M, Arahata K et al: A mani-

- festing carrier of Duchenne muscular dystrophy with severe myocardial symptoms. *J Neurol* 237 : 483-485, 1990
- 5) Barkhaus PE, Gilchrist JM: Duchenne muscular dystrophy manifesting carriers. *Arch Neurol* 46 : 673-675, 1989
 - 6) 倉橋昌也, 宮本美也子, 大野正雄ほか: 心筋病変を合併した Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性保因者の 1 例. *日内会誌* 78 : 27-32, 1989
 - 7) 上田由利子, 川井尚臣, 足立克仁ほか: 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. *臨神経* 35 : 1191-1198, 1995
 - 8) Adachi K, Kawai H, Saito M et al: Plasma levels of brain natriuretic peptide as an index for evaluation of cardiac function in female gene carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Int Med* 36 : 497-500, 1997
 - 9) 足立克仁, 川井尚臣, 齋藤美穂ほか: 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* 46 : 253-258, 1997
 - 10) 三好和夫, 多田嘉明, 中野益弘ほか: 進行性筋ジストロフィー症の悪性肢帯型 malignant limb-girdle type. この型の存在と本症分類上における意義. 厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集 (II) : 39-49, 1974
 - 11) 足立克仁, 齋藤美穂, 阿部多賀子ほか: Duchenne 型筋ジストロフィー患者の母親の検診結果 - 8 年間のまとめ -. 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遺伝相談法及び病態に基づく治療法の開発に関する研究」平成11-13年度研究報告書 : 345-346, 2002
 - 12) 足立克仁, 木村千代美, 赤池雅史ほか: Duchenne 型筋ジストロフィーの女性保因者における骨格筋障害の検討. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究班」平成8-10年度研究報告書 : 289, 1999
 - 13) 川井 充, 国本雅也, 鎌倉恵子ほか: Duchenne 型筋ジストロフィー症の manifesting carrier - 2 症例の骨格筋 CT と筋生検所見 -. *臨神経* 29 : 23-29, 1989
 - 14) 木村千代美, 川井尚臣, 足立克仁ほか: 筋ジストロフィー症における心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌動態とその臨床的意義. *臨神経* 29 : 290-295, 1989
 - 15) Kawai H, Adachi K, Kimura C et al: Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. *Arch Neurol* 47 : 900-904, 1990
 - 16) 柏木節子, 赤池雅史, 川井尚臣ほか: Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心機能の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度による評価. *臨神経* 36 : 7-11, 1996
 - 17) 足立克仁, 川井尚臣, 木村千代美ほか: Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血漿ナトリウム利尿ペプチド値による心不全の予後の推定. *神経内科* 49 : 532-536, 1998
 - 18) Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2 : 358-367, 1989
 - 19) 田村拓久: 特集 筋ジストロフィーの心筋障害 筋ジストロフィーの心筋障害の診断と治療. *神経内科* 62 : 530-538, 2005
 - 20) 佐野壽昭, 和田美智子, 香川典子: 特集 筋ジストロフィーの心筋障害 筋ジストロフィーの心臓病理. *神経内科* 62 : 547-552, 2005
 - 21) 足立克仁, 齋藤美穂, 木村千代美ほか: Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の心障害の特徴 - その子 (病者) の心障害との関係 -. 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」平成14-16年度研究報告書 : 220, 2005
 - 22) 足立克仁, 川井尚臣, 松家 豊ほか: Duchenne 型筋ジストロフィー患者における心肥大に関する研究 - 臨床所見ならびに剖検所見による検討 -. *神経内科* 39 : 616-622, 1993
 - 23) Lyon MF: Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190 : 372-373, 1961
 - 24) Lyon MF: X-chromosome inactivation and developmental patterns in mammals. *Biol Rev* 47 : 1-35, 1972
 - 25) 坂東智子, 川井尚臣, 足立克仁ほか: Duchenne 型筋ジストロフィー症における知能障害の臨床的ならびに病理学的研究 - 高度知能障害例を中心として -. *臨神経* 27 : 692-701, 1987
 - 26) 小沢鏞二郎: ジストロフィン. 学会出版センター, 東京, 1992