

Duchenne 型筋ジストロフィー 女性保因者における心臓 MRI ガドリニウム遅延造影と下腿筋 CT

足立克仁[†] 岩瀬 俊¹⁾ 赤池雅史²⁾ 齋藤美穂 柏木節子
橋口修二³⁾ 佐田政隆¹⁾ 高尾正一郎⁴⁾ 原田雅史⁴⁾ 川井尚臣⁵⁾

IRYO Vol. 67 No. 2 (63-69) 2013

要 旨

Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の7例中の5例に明らかな心臓 MRI ガドリニウム遅延造影 (late gadolinium enhancement : LGE) がみられ心筋線維化が示唆され、その出現時期は左室収縮能が保持されている時点より生じ、その部位は左室後壁に限局し、心外膜側である subepicardial パターンを呈した。

中には心機能低下がなく、さらに筋力低下もなく下腿筋 CT にての筋萎縮像もみられない例で、LGE が検出された例もあることから、LGE の検出は感度の高い検査手段であるといえる。

キーワード Duchenne 型筋ジストロフィー, 保因者, 心臓 MRI, ガドリニウム遅延造影, 心機能障害, CT

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者には、しばしば骨格筋病変や心病変がみられ¹⁾²⁾、これらは従来より症候性保因者 manifesting carrier と呼ばれている³⁾。

これら保因者の中には心不全により死亡した例の報告⁴⁾もあることから、われわれは平成6年より毎

年一回 Duchenne 型筋ジストロフィー患者の母親の検診を行ってきた⁵⁾⁶⁾。

本論文では、国立病院機構徳島病院で検診を行った Duchenne 型患者の母親について検討した。すなわち、骨格筋病変と心病変との関係を下腿筋 CT と心臓 MRI ガドリニウム遅延造影 (late gadolinium enhancement : LGE) を主に用いて検討した。この LGE は、心筋障害の部位および範囲を非侵襲的に、

国立病院機構徳島病院・四国神経筋センター 内科, 3) 同 神経内科, 1) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学, 2) 同 医療教育学, 4) 同 放射線医学, 5) 美波町国民健康保険日和佐病院内科 †医師
別刷請求先: 足立克仁 国立病院機構徳島病院・四国神経筋センター 内科 〒776-8585 徳島県吉野川市鴨島町敷地1354
(平成23年11月28日受付, 平成24年11月9日受理)

Late Gadolinium Enhancement of Cardiac Magnetic Resonance and Computed Tomography of Skeletal Muscle at Lower Legs in Female Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy

Katsuhito Adachi, Takashi Iwase, Masashi Akaike²⁾, Miho Saito, Setsuko Kashiwagi, Shuji Hashiguchi³⁾, Masataka Sata¹⁾, Shoichiro Takao⁴⁾, Masafumi Harada⁴⁾, and Hisaomi Kawai⁵⁾, Department of Internal Medicine and 3) Neurology, NHO Tokushima National Hospital, Department of 1) Cardiovascular Medicine, 2) Medical Education and 4) Medical Imaging, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, 5) Hiwasa Hospital

Key Words: Duchenne muscular dystrophy, carrier, cardiac magnetic resonance, late gadolinium enhancement, cardiac dysfunction, computed tomography

表1 Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者の骨格筋機能と心機能

保因者 No	年齢 (歳)	骨格筋機能				心機能			
		下肢 機能 障害度	血清 CK値 (IU/l)	下腿CT 筋萎縮	血漿 BNP値 (pg/ml)	心エコー 駆出率 (%)	心臓MRI LGEの局在, パターン	心不全 治療薬	
1 (死亡)	49	II	693	(+)	117	High R wave in V1 Q in I, aVL, V5-6	28	広範囲, subepicardial, midmyocardial	RAS抑制薬, β遮断薬, 利尿薬
2	55	IV	824	(+)	6	High R wave in V1 R/S>1 in V2	58	後壁, subepicardial	RAS抑制薬 β遮断薬
3	45	III	1574	(+)	39	R/S>1 in V2 Q in I, aVL	57	後壁, subepicardial	RAS抑制薬 β遮断薬
4	57	II	1094	(+)	21	R/S>1 in V2	71	後壁, subepicardial	RAS抑制薬
5	60	I	278	(-)	24	R/S>1 in V2	76	後下壁, subepicardial	RAS抑制薬
6	62	III	1178	(+)	21	(-)	64	(-)	(-)
7	48	I	101	(-)	13	(-)	67	(-)	(-)

高い空間分解能をもって評価することができ、心筋線維化の描出を示唆しているといわれている⁷⁾⁸⁾。

一方、骨格筋CTは骨格筋病変を短時間で可視的に評価することができるため用いた。

両者の関係を考察することは、ときに心不全で死亡する本症保因者の経過観察の面から重要と思われる。

15分後に撮像した (TR6ms, TE2ms, inversion time 260-320ms)⁹⁾。LGEの有無に関しては心臓MRIに従事する循環器内科専門医、放射線科専門医2名により判定した。

骨格筋機能については下肢機能障害度¹⁰⁾、血清クレアチンキナーゼ (CK) 活性値、骨格筋CT像等を測定した。

対象と方法

対象は、徳島病院で行っている筋ジストロフィーの母親検診⁵⁾⁶⁾で経過を観察していた Duchenne型患者の母親のうち、労作時息切れ等の自覚症状のある確実な本症女性保因者7名 (45-62歳)である (表1)。

保因者診断については、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) Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による保因者診断でジストロフィン遺伝子の片側の欠失または重複が認められる、3) 遺伝的に definite carrierである (母の同胞に Duchenne型患者をもつ)、等の3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。

方法は、心機能については心電図、心エコー、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値を測定するとともに、心臓MRIを実施した。心臓MRIは1.5テスラMRI装置 (GE社製, Signa Excite) ならびに8チャンネルの cardiac coilを用いて行った。ガドリニウム遅延造影は Inversion-recovery gradient echo 法を用い、ガドリニウム造影剤投与後10-

結 果

保因者1 (49歳死亡例) : 生検骨格筋のジストロフィン染色でモザイク様であった。下肢機能障害度はIIで階段の昇りには手の補助を要した。血清CK値は693IU/l (正常<200) と高かった。下腿筋CTでは左腓腹筋に明らかな筋萎縮がみられた (図1)。血漿BNP値は117pg/ml (正常<18.4) であった。心エコーは左室拡張末期径 (LVDd) 65mm (正常<50) と拡大し、左室駆出率 (EF) 28% (正常>58) と低値であった。

心電図ではV1にR波の増高, I, aVL, V5-V6にQ波がみられ、心臓MRIでは前壁中隔から側壁、後壁にかけての広範囲にLGEを認め、心外膜側主体の異常集積すなわち subepicardial と中層の異常集積すなわち midmyocardial パターンを呈した (図1)。多種の心不全治療薬にもかかわらず検査半年後心不全で死亡された。

保因者2 (55歳) : Exon48-50の片側欠失がある。下肢機能障害度はIVで、座位からの起立は手を使っても不可能であるが、立たせてもらってからの歩行は可能であった。下腿筋CT像では左右差のある明らかな筋萎縮がみられた。血漿BNP値は6pg/mlで、心エコーはLVDd53mm, EF58%であった。

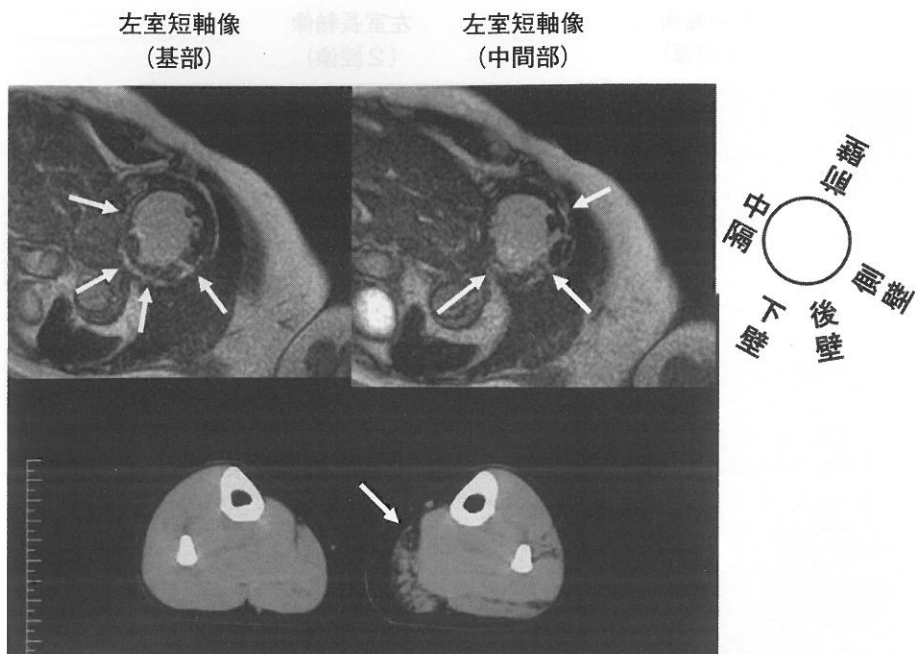


図1 保因者1 (49歳) の心臓 MRI (上段) と下腿筋 CT (下段)
 前壁中隔から側壁, 後壁にかけての広範囲に LGE (矢印) を認め, 心外膜側主体の subepicardial パターンと中層主体の midmyocardial パターンを呈した. 多種の心不全治療薬にもかかわらず検査半年後に心不全で死亡された.
 下腿筋 CT で左腓腹筋に筋萎縮 (矢印) がみられた.
 LGE の位置関係を示す模式図も入れた.

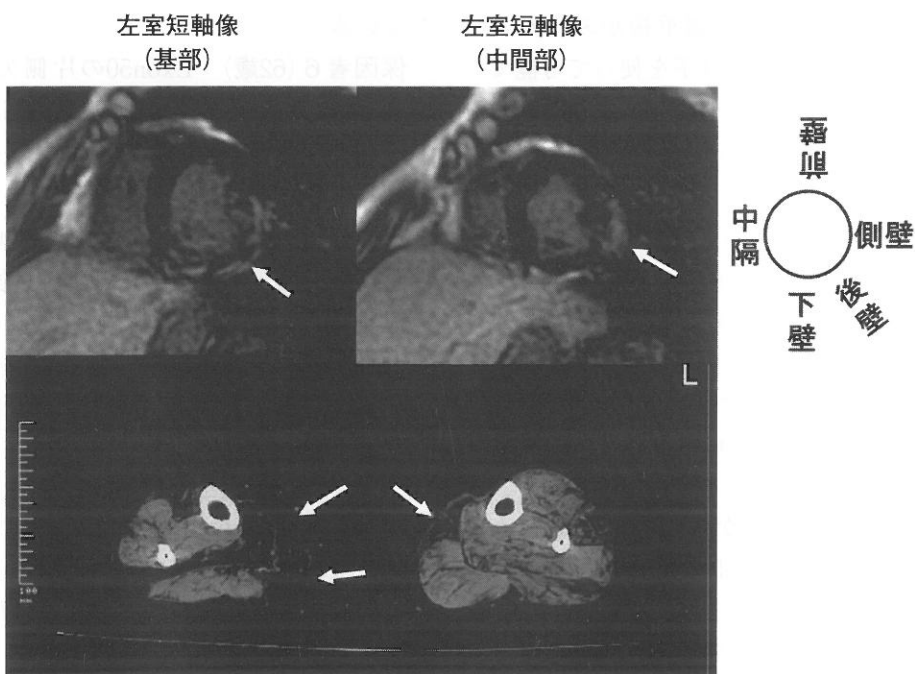


図2 保因者3 (45歳) の心臓 MRI と下腿筋 CT
 左室後壁に限局した LGE (矢印) を示し, subepicardial パターンを呈した.
 下腿筋 CT で左右差のある明らかな筋萎縮 (矢印) がみられた.
 LGE の位置関係を示す模式図も入れた.

心電図では V2 に $R/S > 1$ がみられ, 心臓 MRI の LGE は左室後壁にみられ, subepicardial パター

ンを呈した. レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬と β 遮断薬を投与した.

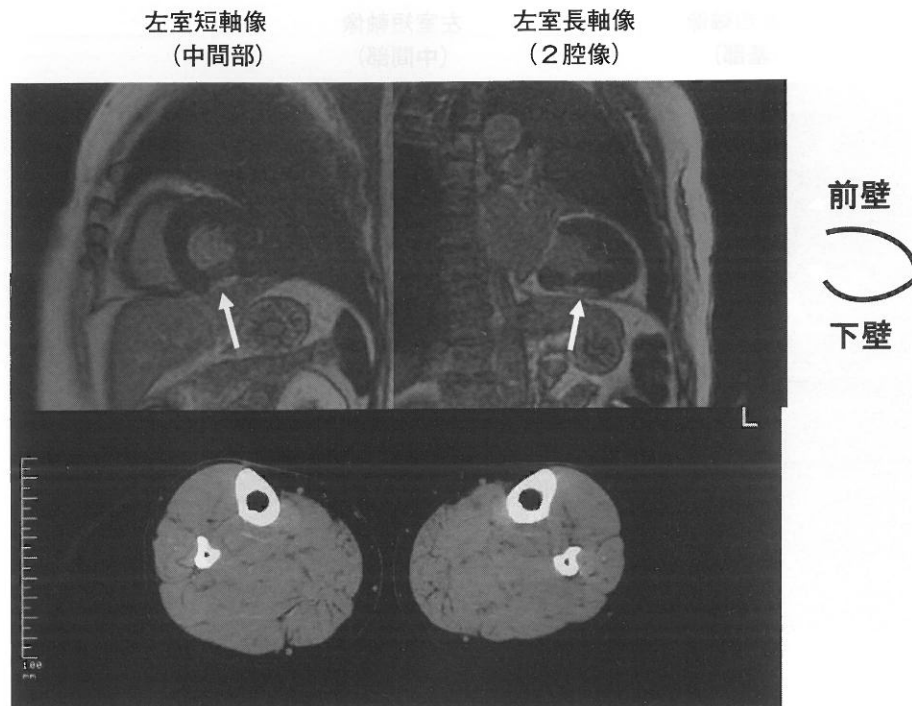


図3 保因者5 (60歳) の心臓 MRI と下腿筋 CT
 左室後下壁に局限した LGE (矢印) を示し, subepicardial パターンを呈した。
 下腿筋 CT では明らかな筋萎縮はみられない。
 LGE の位置関係を示す模式図も入れた。

保因者3 (45歳) : Exon50の片側重複がみられた。障害度はⅢで, 座位からの起立は手を使って可能であった。下腿筋 CT では明らかな筋萎縮がみられた (図2)。血漿 BNP は39pg/ml であり, LVDd55 mm, EF57%であった。

心電図では V2 に R/S > 1 がみられ, LGE は左室後壁に局限してみられ, subepicardial パターンを呈した (図2)。RAS 抑制薬に加え β 遮断薬も投与開始した。

保因者4 (57歳) : Definite carrier で, 障害度はⅡであった。血漿 BNP は21pg/ml であり, LVDd46 mm, EF71%と正常であった。

心電図では V2 に R/S > 1 がみられ, LGE は左室後壁にみられ, subepicardial パターンを呈した。少量の RAS 抑制薬のみ投与している。

保因者5 (60歳) : Exon49, 50の片側欠失がみられた。障害度はⅠで, 明らかな筋力低下はみられない。下腿筋 CT 像では明らかな筋萎縮はみられない (図3)。血漿 BNP 値は24pg/ml で, LVDd54mm, EF76%であった。

心電図では V2 に R/S > 1 がみられ, LGE は左室後下壁に局限してみられ, subepicardial パターンを呈した (図3)。少量の RAS 抑制薬のみ投与

している。

保因者6 (62歳) : Exon50の片側欠失がみられ, 障害度はⅢであった。血漿 BNP は21pg/ml で, LVDd46mm, EF64%であった。

心電図は正常範囲で, LGE は検出されなかった。

保因者7 (48歳) : Definite carrier である。筋力低下はみられない。血漿 BNP は13pg/ml で, LVDd51mm, EF67%であった。

心電図は正常範囲であり, LGE はみられない。

考 察

従来より Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者は一般には病者ではないとされているが, 時に心不全症状を示すものもあり, 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, 平成6年より Duchenne 型病者の母親を対象に, 自覚症状はなくても毎年一回心機能を中心に検診を行ってきた。その結果はその都度発表してきた⁵⁾⁶⁾¹¹⁾。

これまで, 必要があれば心不全の治療を行ってきたが, 確実な保因者28名中2名が心不全で死亡された。このためさらなる精査, 対策が求められ, 心臓 MRI の検索を行った⁹⁾¹²⁾。

この心臓 MRI の LGE の検出は心筋の線維化を非侵襲的に表すことを Becker 型患者ですでに言及¹³⁾されているので、同じ病態が考えられる Duchenne 型保因者¹⁴⁾で検討を試みた。

心臓 MRI の検索により、Duchenne 型女性保因者の 7 例中 5 例に明らかな LGE がみられ心筋線維化が示唆され、その出現時期は左室収縮能が保持されている時点より生じ、その部位は左室後壁に限局し、心外膜側である subepicardial パターンを呈した⁹⁾¹²⁾。この左室後壁に限局していることは V2 に R/S > 1 がみられる心電図所見¹⁵⁾とよく一致していた。この心筋線維化の好発部位は少数例ではあるが Duchenne 型患者¹⁶⁾と同様であった。

また、保因者 1 では前壁中隔など広範囲に LGE がみられているが、後側壁を示唆する心電図とは必ずしも一致してない。このことは、心電図は特異度が低いため心臓病の検出は不十分で、LGE の評価が必要であることを示唆していると思われた。

保因者 3, 4, 5, 6 の心エコー所見が正常で、BNP 値が軽度上昇しているのは、筋萎縮が多くの保因者でみられるため、日常労作でも心臓に対しては通常より大きな負荷がかかっている影響と考えられた。

高度の心機能低下例では、前壁中隔から側壁、後壁にかけての広範囲に LGE を認め、多種の心不全治療薬にもかかわらず検査半年後心不全で死亡された。このことから心臓 MRI の検索により重症度の判定ができるものと思われた。

一方、本症保因者の骨格筋機能については、7 例中 5 例に、歩行可能ではあるが筋力低下がみられ、うち 1 例においては座位からの起立は手を使っても不可能で、また 2 例は座位からの起立は手を使って可能であるという明らかな近位筋の筋力低下が認められた。骨格筋 CT 像は下腿筋で調べたが、血清 CK 高値例で、左右差のある筋萎縮像、脂肪置換像がみられた⁵⁾⁶⁾¹⁷⁾。

中には左室収縮能が保持されていて心機能低下がなく、さらに筋力低下もなく下腿筋 CT にての筋萎縮像もみられない例で、LGE が検出された例もあることから、心臓 MRI の LGE の検出は感度の高い検査手段であるということが出来る。

治療については、LGE 陽性例は心不全治療を行った。治療薬は RAS 抑制薬を第一選択薬として用い、その後心症状が続く例には β 遮断薬を追加して投与した¹⁸⁾。

Duchenne 型女性保因者の中には、心不全で死亡する例があることから、心臓 MRI 等の心機能検査を定期的に評価し、異常を認めたら適切な心不全治療を開始し、経過観察をする必要があると思われた。

本研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 (20委-12) によった。

[文献]

- 1) Nolan MA, Jones ODH, Pedersen RL et al. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 129-32.
- 2) Holloway SM, Wilcox DE, Wilcox A et al. Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart* 2008; 94: 633-6.
- 3) Mirabella M, Servidei S, Manfredi G et al. Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993; 43: 2342-5.
- 4) 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* 1989; 78: 27-32.
- 5) 足立克仁. 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—. *医療* 2006; 60: 603-9.
- 6) 足立克仁, 川井尚臣. 筋ジストロフィー 保因者 (女性保因者の症状). *Clin Neurosci* 2008; 26: 196-7.
- 7) Raymond JK, Edwin W, Allen R et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-53.
- 8) Silva MC, Meila ZMA, Giannetti JG et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1874-9.
- 9) Iwase T, Takao S, Akaike M et al. Diagnostic utility of cardiac magnetic resonance for detection of cardiac involvement in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Heart Asia* 2010; 2: 52-5.

- 10) 上田 敏. 機能障害とその評価, 運動障害ステージ(体幹, 下肢). In: 祖父江逸郎, 西谷裕編. 筋ジストロフィー症の臨床. 東京: 医歯薬出版; 1985: p83
- 11) 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. Intern Med 1997; 36: 497-500.
- 12) 足立克仁, 岩瀬 俊. Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者の臨床-心臓MRI-. 難病と在宅ケア 2011; 17: 53-5.
- 13) Yilmaz A, Gdynia H, Baccouche H et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. J Cardiovasc Magnetic Resonance 2008; 10: 50-61.
- 14) Melacini P, Fanin M, Angelini A et al. Case report. Cardiac transplantation in a Duchenne muscular dystrophy carrier. Neuromuscul Disord 1998; 8: 585-90.
- 15) Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AAM et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 1999; 9: 347-51.
- 16) 佐野壽昭, 和田美智子, 香川典子. 筋ジストロフィーの心臓病理. 神経内科 2005; 62: 547-52.
- 17) 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 1989; 29: 23-9.
- 18) 尾形仁子. 筋ジストロフィーの心不全診断の問題点. 神経内科 2005; 62: 560-5.

Late Gadolinium Enhancement of Cardiac Magnetic Resonance and Computed Tomography of Skeletal Muscle at Lower Legs in Female Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy

Katsuhito Adachi, Takashi Iwase,
Masashi Akaike, Miho Saito,
Setsuko Kashiwagi, Shuji Hashiguchi, Masataka Sata, Shoichiro Takao,
Masafumi Harada, Hisaomi Kawai

Abstract

We evaluated disorders of cardiac and skeletal muscles in female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD) by late gadolinium enhancement (LGE) of cardiac magnetic resonance (CMR) and computed Tomography (CT) of skeletal muscle at lower legs. Seven female carriers of DMD with (45-62 years old) were examined.

In 5 of the 7 carriers, LGE was observed in the subepicardium of the posterior wall of left ventricle, and it was noticed already before cardiac function deteriorated. The myocardial fibrosis in the posterior wall was suggested.

In one of 7 carriers, muscular atrophy of lower legs was not observed and left ventricle ejection fraction was not worsened, but LGE was observed. These findings suggest that CMR may be a useful modality for detecting cardiac involvement in DMD carriers.