

小児期の先天性筋緊張性ジストロフィーにおける心病変と突然死

(平成12年2月16日受付)

(平成12年10月11日受理)

静岡県立こども病院循環器科

黒寄 健一 天野 実華 満下 紀恵
福岡 哲哉 田中 靖彦 斎藤 彰博

key words : 筋緊張性ジストロフィー, 小児, 左軸偏位, 肥大型心筋症, 突然死

要 旨

筋緊張性ジストロフィーは高率に心病変を伴うが, 先天型症例の小児期心病変の報告は少ない. 先天型の20例を対象として分析した. 初診時年齢は生後3カ月から16歳(中央値2歳), 観察年数は 7.1 ± 5.2 年. 心電図は14例の68記録を得, 13例(93%)に異常所見をみた. QRS電気軸上方偏位を10例(71%)に, QT延長を6例(43%)に, T波平低を5例(36%)に, 1度房室ブロックを2例(14%)に認めた. 他に不整脈はなかった. 心エコーは11例の31記録を得, 8例(72%)に異常所見をみた. 7例(64%)で非対称性中隔肥厚が認められ, うち1例は肥大型心筋症と診断した. 2例(18%)で軽度僧帽弁逸脱をみたが逆流はなかった. 左室壁菲薄化や左室収縮低下はなかった. 経過観察中の死亡は4例(20%)で, 内3例(15%)は突然死であった. 小児期の先天型筋緊張性ジストロフィーにおいて心病変と突然死の頻度が高いことが示された. 心電図でのQRS電気軸上方偏位と心エコーでの非対称性中隔肥厚が特徴的であった.

はじめに

筋緊張性ジストロフィーはミオトニア, 筋萎縮, 筋力低下などの骨格筋症状をはじめとして知能障害, 白内障, 脱毛, 心伝導系障害, 内分泌異常など全身の臓器に多彩な症候を有する疾患である. 常染色体優性遺伝を示し, 19番染色体長腕に位置し myotonin protein kinase 蛋白をコードする責任遺伝子のCTGコドン反復伸長が原因と考えられている. 20~30歳台で発病する事が多く, 心病変としては徐脈, 房室ブロック, 心室内伝導遅延などの刺激伝導系障害や不整脈, 心筋症, 心不全および突然死が指摘されている^{1)~7)}. しかし, その多くは非先天型の成人例についての報告で, 生下時より症状が存在する先天型症例の小児期心病変や突然死についての分析は少ない⁸⁾⁹⁾ので報告する.

方 法

1977~1999年の23年間に当院で先天型筋緊張性ジ

ストロフィーと診断し経過観察した20例(男8例, 女12例)を対象とした. 筋緊張性ジストロフィーの診断は, 前医での診断と病歴, 発達遅延, myopathic faceなどの臨床症状, 筋電図における myotonic discharge, CK値, 母の筋電図とCK値より当院小児神経科医により臨床的になされた. 20例中, 遺伝子診断の同意が得られた9例では, Southern blot法により診断が確認された.

心病変については, 病歴, 心電図, 心臓超音波検査, 胸部レントゲン写真を中心に後方視的に分析検討した.

結 果

初診年齢は生後3カ月から16歳(中央値2歳)で, 0歳が8例と最も多かった(表1). 観察期間は19日から18年で平均 7.1 ± 5.2 (標準偏差)年であった. 初発症状が判明している18例では新生児仮死が11例(61%)と最も多く, 次いで哺乳不良6例(33%), 筋力低下4例(22%), 呼吸不全3例(17%)の順で全例とも新生児期に発症していた. 在胎週数は平均 37.7 ± 2.6

表1 対象とした先天性筋緊張性ジストロフィー 20 例の概要

症例番号	初診年齢	観察期間	初発症状	在胎週数	出生体重(g)	家族歴	転帰
1	9歳	5年	新生児仮死	37	2,350	母, 兄	不来
2	13歳	18年	不明	不明	不明	母, 妹	不来
3	6カ月	15年	新生児仮死	32	1,500	母	生存
4	1歳	14年	新生児仮死	39	2,660	妹	生存
5	7カ月	13年	新生児仮死	40	2,194	母	生存
6	4カ月	4カ月	新生児仮死	39	2,808	姉	死亡
7	4カ月	13年	哺乳不良, 呼吸不全	39	2,780	兄	生存
8	4歳	7年	筋力低下, 呼吸不全	41	3,435	母	不来
9	7歳	8年	新生児仮死	39	2,704	不明	生存
10	2歳	4年	新生児仮死	32	1,125	母	死亡
11	4カ月	9年	哺乳不良, 筋力低下	39	2,928	母	生存
12	7歳	5年	哺乳不良, 筋力低下	39	2,600	母	死亡
13	3カ月	8年	新生児仮死	38	2,865	母	生存
14	5歳	19日	哺乳不良, 呼吸不全	37	3,210	母	不来
15	5カ月	7年	新生児仮死	34	2,210	母	生存
16	2歳	8カ月	新生児仮死	37	2,640	兄	死亡
17	16歳	4年	哺乳不良	40	3,000	姉	生存
18	2歳	5年	哺乳不良, 筋力低下	39	2,714	母	生存
19	5歳	4年	不明	不明	3,015	母	生存
20	3カ月	3年	新生児仮死	37	2,540	母	生存

症例番号; 初診日順, 症例番号1と2, 4と7は同胞例, 不来; 受診せず経過観察不能となったもの,

家族歴; 筋緊張性ジストロフィーと診断されたもの,

症例番号2; 他院で診断し経過観察後13歳時に当院紹介, 出生時記録はないが病歴より先天性症例と診断した.

症例番号17; 他院で診断し経過観察後16歳時に当院紹介, 出生時記録と病歴より先天性症例と診断した.

週で, 出生体重は平均 2594 ± 550 g であった. 家族歴では詳細不明の1例を除き全例で筋緊張性ジストロフィーが認められ, 母親が14例(74%)と最も多く, 同胞は7例(37%), 父親はなかった. 転帰は12例が生存, 4例が死亡, 4例は受診せず経過観察不能となっていた.

心電図は14症例の68記録を得た. この内13例(93%), 59記録(87%)で何らかの心電図異常が認められた(表2). 四肢誘導でのQRS軸が -150 度以上 -30 度以下と定義した(左軸偏位といわゆる不定軸を含む)上方偏位を10例(71%), 42記録(62%)に認めた. 経過観察中に2例で新たに上方偏位が出現したが, 消失した例はなかった. 症例番号4では, 10歳時まで4回の記録で認められなかった上方偏位が13歳時に出現し16歳時まで確認された. 症例番号15では, 0歳初

診時からの毎年記録で4歳時に上方偏位が出現した. これら上方偏位を示した記録は, その全記録で左側胸部誘導V5でのR波高/S波高の絶対値(R/S)が1.0以下であった(図1). 症例番号20では, 0歳初診時はR/S 1.0であったが, 1歳時に消失し以後出現していない. QTc(QT/RR)が0.45以上のQT延長を示したものは6例(43%), 25記録(37%)であった. これら6例は全例が上方偏位かつR/S 1.0を示した症例であった. この内3例(症例番号5, 13, 17)では初回記録(0歳, 1歳, 16歳)にQT延長はなかった. 胸部誘導でのT波平低化を5例(36%)に認めた. QRS幅が0.12秒以上の例はなく, 脚ブロックを認めた例もなかった. 一過性のPQ延長(1度房室ブロック)を2例(14%)が示したが, 2度以上の房室ブロックはなく, 心房性期外収縮や心室性期外収縮など他の不整脈も認

表2 先天性筋緊張性ジストロフィーの心電図所見

症例番号	上方偏位	R/S 1	QTc 0.45	T波平低	PQ延長	期外収縮
3	+	+	-	+	-	-
4	+	+	+	-	-	-
5	+	+	+	+	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	+	+	-
8	-	-	-	+	+	-
10	+	+	-	-	-	-
11	+	+	-	-	-	-
12	+	+	-	-	-	-
13	+	+	+	-	-	-
15	+	+	+	-	-	-
17	+	+	+	-	-	-
18	+	+	+	-	-	-
20	-	+	-	+	-	-

上方偏位； - 150度 QRS軸 - 30度，R/S；胸部誘導V5でのR波/S波の絶対値，QTc；QT/RR

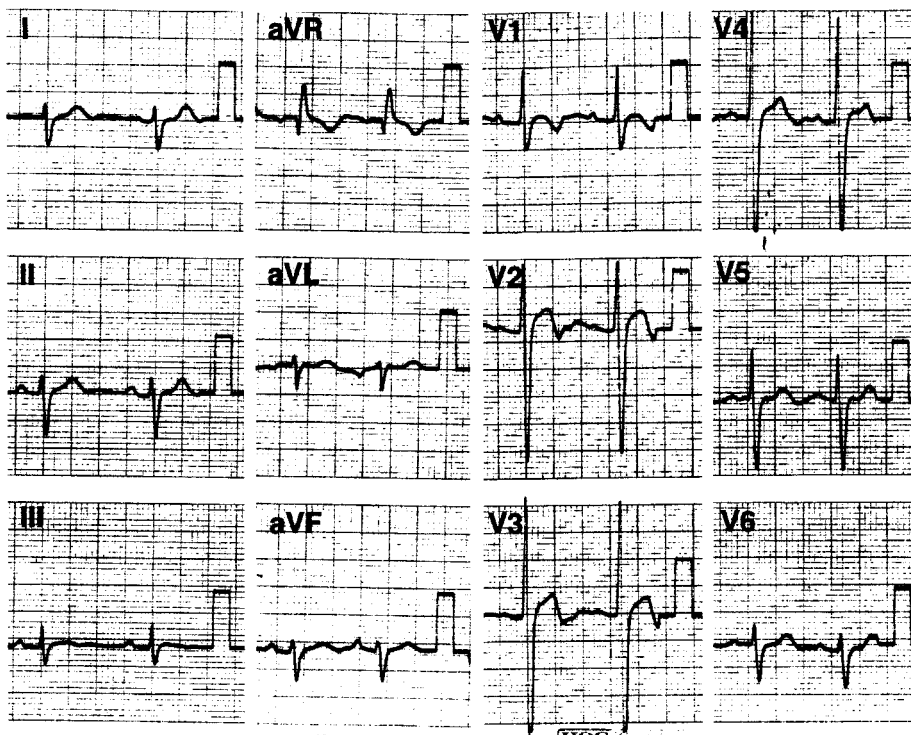


図1 症例12の11歳時12誘導心電図

四肢誘導でのQRS電気軸は上方偏位を示し，胸部誘導V5,V6ではR波<S波であった．12歳時に運動後の突然死をきたした．

表3 先天性筋緊張性ジストロフィーの心臓超音波検査所見

症例番号	LVDd(%)	LVEF(%)	LVPW(%)	IVS/PW	MVP
4	81	84	106	1.93	なし
5	102	72	84	1.25	なし
7	90	78	92	1.08	軽度
10	88	72	108	1.17	なし
11	88	73	85	1.30	なし
12	101	72	“肥厚なし”とのみ記載あり		なし
13	89	86	88	1.45	なし
15	78	84	133	1.56	なし
17	83	81	86	1.59	軽度
18	94	70	81	1.40	なし
20	97	71	83	1.30	なし

LVDd; 左室拡張末期径, LVEF; 左室駆出率, LVPW; 左室拡張末期後壁厚, (%); 正常値比, IVS/PW; 左室拡張末期中隔厚/LVPW, MVP; 僧帽弁前尖逸脱

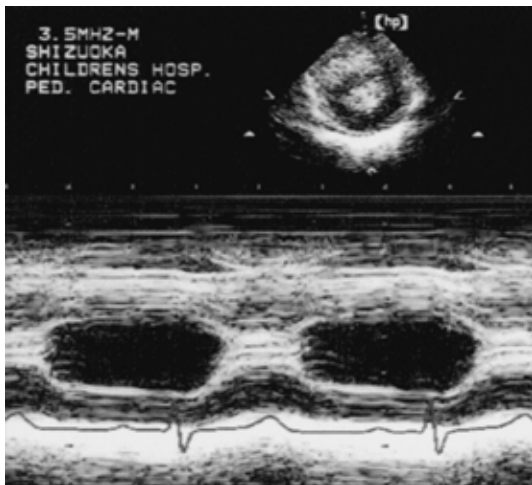


図2 症例15の左室Mモード心エコー図
左室心筋の著明な肥厚と非対称性中隔肥厚が認められ、肥大型心筋症と診断された。

めなかった。

心臓超音波検査は11症例の31記録を得た(表3)。心大血管奇形や肺高血圧を示した例はなかった。左室拡張を示した記録はなく、左室拡張末期径は当院で用いている体表面積別正常値(41体表面積)比で評価し、最近記録では平均 $90.1 \pm 7.8\%$ 、最大102%であった。左室壁運動低下を認めた記録はなく、左室駆出率は(拡張末期径³ - 収縮末期径³) / 拡張末期径³で計算し、

最近記録で平均 $76.6 \pm 6.1\%$ 、最低70%であった。左室壁の菲薄化は認められず、左室後壁厚は当院で用いている体表面積別正常値(4.1 log 体表面積 + 6.1)比で評価し、最近記録では数値記載がなかった1例を除いた10例で平均 $94.6 \pm 16.4\%$ 、最低81%で、最高値の133%は肥大型心筋症の合併と診断された例(症例15、図2)であった。最近記録の拡張末期心室中隔厚/拡張末期左室後壁厚は、これも数値記載がなかった1例を除いて平均 1.40 ± 0.25 と高値を示し、7例(64%)で1.30以上の非対称性中隔肥厚を認めた。症例番号11と20の2例については、以前の記録では非対称性中隔肥厚は認められていなかった。これら7例の心電図は、全例で胸部誘導V5のR/S 1.0を示し(症例番号20は初診時のみ)、うち6例は上方偏位を認め、5例でQT延長を認めた。僧帽弁逸脱は2例(18%)で軽度に認められたが、僧帽弁逆流はなかった。

胸部レントゲン写真は13例の記録を得た。心胸郭比は最近撮影で平均 0.50 ± 0.04 であった。肥大型心筋症の1例(症例15)が心胸郭比0.60と心拡大所見を示した以外は心陰影の異常は認めなかった。

肥大型心筋症と診断した症例15には、3歳時と6歳時に心臓カテーテル検査を施行した(表4、図3)。両室流出路に圧差を認め、左室拡張末期圧が上昇していたが、経時的な進行は認めなかった。また6歳時に施行したタリウム心筋シンチに灌流欠損はみられなかった。

表4 症例15の心臓カテーテル検査所見

心臓カテーテル検査	3歳時	6歳時
上大静脈圧	6	5
下大静脈圧	7	5
右房圧	5	4
右室圧	62/EDP10	45/EDP9
主肺動脈圧	32/12(21)	32/11(20)
肺動脈楔入圧	14	10
左室圧	125/EDP14	122/EDP15
大動脈圧	103/53(73)	100/61(81)
心系数($l/min/m^2$)	2.59	2.73
左室拡張末期容積(%)	121	115
左室駆出率(%)	92	87
右室拡張末期容積(%)	114	115
右室駆出率(%)	86	62

圧；単位はmmHg，()；平均圧，EDP；拡張末期圧，拡張末期容積；当院での体表面積別正常値比，心内膜心筋血栓；未施行

経過観察中の死亡は4例(20%)と高率であった。肺炎で死亡した1例を除いた3例(15%)は、失神などの前兆はなく突然死であった(表5)。これら3例の内、心電図、心臓超音波検査を施行した2例は心電図で上方偏位を認めたが(図1)、心臓超音波検査に異常所見はなかった。

考 案

今回対象とした20例の初発症状は新生児仮死が最も多く、従来指摘されている通りであった⁸⁾。しかし新生児期には非先天型筋緊張性ジストロフィーである母親が発症していなかったため診断に至らず、初診時には原因不明のフロッピーインファントとされていた例が多かった。先天型症例の新生児期死亡率は高い⁸⁾とされており、診断に至らず死亡している症例が少なからず存在すると思われた。新生児仮死、哺乳不良、筋力低下、呼吸不全などの症状があるときには、先天型筋緊張性ジストロフィーを鑑別診断として考慮し、心病変についても積極的な検索が必要と思われた。また、新生児仮死や呼吸不全による低酸素血症やアシドーシスなどによる心筋障害が、先天型筋緊張性ジストロフィーの心病変を修飾している可能性も考えられたが、基礎疾患のない新生児仮死では今回の分析でみられた心電図所見や心臓超音波検査所見は一般的ではな

く否定的である。

成人例では高率に心電図異常が認められ、房室ブロックが最も多く、次いで脚ブロック、左軸偏位、心房粗動、心房細動、徐脈などが報告されている^{4,5)}。今回の分析でも93%と高率に心電図異常が認められたが、特に四肢誘導でQRS電気軸が-150度以上-30度以下で上方を向いていると定義した(左軸偏位といわゆる不定軸を含む)上方偏位を71%の症例に認めた。一方、脚ブロックは認められず、1度房室ブロックは一過性に14%の症例に認めたのみであった。これらは成人例の報告とは異なっており、小児期の先天型症例に特徴的であると思われた。上方偏位については、一般的に左室肥大や左脚前枝ブロックによる左軸偏位が考えられるが、いずれとも心電図所見が異なっていた。筋緊張性ジストロフィーの伝導路病変はヒス束末端に多いと指摘されており¹⁰⁾、このヒス束末端から分岐部にかけての伝導路の障害、偏位によって上方偏位が生じたと考えた。R/Sが1.0以下となるのも同様の理由によるものと考えている。また期外収縮は認められなかったが、QT延長とT波平低化は心筋障害との関連が考えられ、これらの症例にホルター心電図を繰り返し施行すれば心室性期外収縮や心室性頻拍などの不整脈が認められる可能性もあると考えた^{11,12)}。今回の分析では2例で、初回心電図では認めなかった上方偏位が後に出現した。小児期筋緊張性ジストロフィーの心電図異常は進行しないとの報告もあるが⁹⁾、成人例の症状は進行性であり¹⁾⁻⁴⁾、さらに長期間の経過観察が必要と思われた。

心臓超音波検査では左室壁運動低下を認めた症例はなかった。左室拡張や左室壁菲薄化を示した症例もなく、拡張型心筋症を疑う例はなかった。一方、拡張末期心室中隔厚/拡張末期左室後壁厚が1.3以上の非対称性中隔肥厚は64%の症例で認められ、この内1例は肥大型心筋症と診断された。成人例では心筋肥厚や肥大型心筋症よりむしろ左室壁運動低下の報告が多い^{2,6,7)}。しかしNguyenらによる12例の剖検報告では、11例に心室心筋層の線維化を、7例に心筋肥大を認め、2例で心室中隔に筋原線維の錯綜配列をみたとされており¹⁰⁾、今回の結果と矛盾しない。またIgarashiらは肥大型心筋症を合併した先天型症例を報告しており、9番染色体長腕のCTG反復伸長数が大であったことから、これによる心筋障害の極型が先天型症例の肥大型心筋症ではないかと論じている¹³⁾。CTG反復数は世代交代により増加することが知られてお

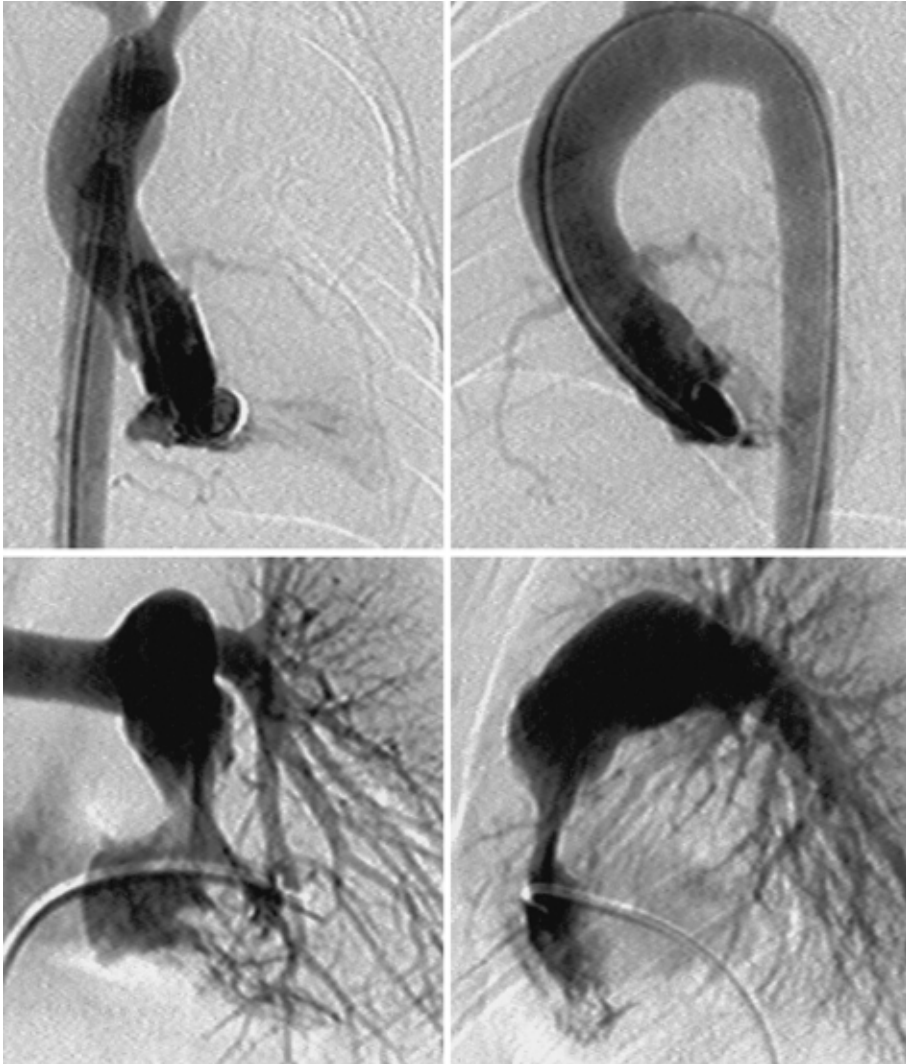


図3 症例15の心室造影

左上；左室収縮期正面像，右上；左室収縮期側面像，左下；右室収縮期正面像，右下；右室収縮期側面像．両心室ともに心筋肥厚と流出路狭窄が認められた．

表5 死亡例のまとめ

症例番号	死亡年齢	心電図	心臓超音波検査	死亡状況
6	4カ月	異常なし	未施行	肺炎で死亡
10	7歳	上方偏位	異常なし	感冒罹患の翌日に突然死
12	12歳	上方偏位	異常なし	150m 走った直後に突然死
16	2歳	未施行	未施行	突然死，舌根沈下傾向があった

り，CTG 反復数が心病変の予見因子であるとの報告もある¹⁴⁾¹⁵⁾．CTG リピート伸長数と心筋肥厚が関連して

いる可能性を考えたが，今回はCTG リピート伸長数を測定しておらず，これについては不明である．また

統計的有意差は得られなかったが、非対称性中隔肥厚を示した症例は上方偏位, R/S 1.0, QT 延長を高率に認めた。非対称性中隔肥厚が心筋障害を伴っていれば、その近位の伝導路を同時に障害している可能性があると考えた。

僧帽弁逸脱の合併についてはこれまで多数報告されているが、今回の分析でも18%で認められた。筋緊張性ジストロフィーにおける僧帽弁逸脱は、僧帽弁の構造変化よりむしろ胸郭の変形による心臓の形態変化によるものでいわゆる良性の僧帽弁逸脱であると報告されているが¹⁶⁾、今回の僧帽弁逸脱の2例もその程度は軽度で僧帽弁逆流はなく増悪もなかった。

胸部レントゲン写真については、胸郭変形を伴っている例が多く詳細な検討は困難と思われた。

死亡4例の内、3例は突然死であった。死亡状況から症例10と16は呼吸器系合併症が死因となった可能性も否定できないが、症例12は心臓突然死が強く疑われた。厚生省研究班の調査ではわが国の筋緊張性ジストロフィーの死因は呼吸器合併症が最も多く、次いで心臓合併症、時に突然死をきたすことがあるとしており¹⁷⁾、今回の死亡状況と矛盾しなかった。突然死の3例は失神などの前兆はなく、内2例で心電図の上方偏位が認められたのみで予見は困難であった。突然死と心室性頻拍の関連も報告されており¹²⁾、今後はホルター心電図などによる分析の積み重ねも必要と思われた。

以上、小児期の先天性筋緊張性ジストロフィーにおいて心病変と突然死が高頻度であることが示された。心電図ではQRS電気軸上方偏位、心臓超音波検査では非対称性中隔肥厚が特徴的であった。

文 献

- 1) Prystowsky EN, Pritchett EL, Roses AD, Gallagher J : The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic studies. *Circulation* 1979 ; 60 : 1360 1364
- 2) Melacini P, Buja G, Fasoli G, Angelini C, Armani M, Scognamiglio R, Volta SD : The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy : An eight-Year follow-up in 17 patients. *Clin Cardiol* 1988 ; 11 : 231 238
- 3) Fragola PV, Autore C, Magni G, Antonini G, Picelli A, Cannata D : The natural course of cardiac conduction disturbances in myotonic dystrophy. *Cardiology* 1991 ; 79 : 93 98
- 4) Hawley RJ, Milner MR, Gottdiener JS, Cohen A : Myotonic heart disease : A clinical follow-up. *Neurology* 1991 ; 41 : 259 262
- 5) Fragola PV, Luzi M, Calo L, Antonini G, Borzi M, Frongillo D, Cannata D : Cardiac involvement in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1994 ; 74 : 1070 1072
- 6) Child JS, Perloff JK : Myocardial myotonia in myotonic muscular dystrophy. *Am Heart J* 1995 ; 129 : 982 990
- 7) 橋本和希, 川嶋栄司, 木村 隆, 前原 修, 菊池健次郎, 牧田圭弘, 黒田健司 : 筋緊張性ジストロフィーにおける心機能の検討。厚生省精神・神経疾患研究6~7年度研究報告書 筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究。1996, pp 115 116
- 8) Forsberg H, Olofsson BO, Eriksson A, Anderson S : Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. *Br Heart J* 1990 ; 63 : 119 121
- 9) Morgenlander JC, Nohria V, Saba Z : EKG abnormalities in pediatric patients with myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1993 ; 9 : 124 126
- 10) Nguyen HH, Wolfe JT, Holmes DR, Edwards WD : Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy : A study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 662 671
- 11) Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, Hattori N, Nishimura M, Watanabe Y, Maldonado C, Palakurthy PR, Kupersmith J : Myotonic dystrophy : Ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study, and echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 1987 ; 113 : 1482 1488
- 12) Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, Hattori N, Coto H, Maldonado C, Palakurthy PR, Kupersmith J : Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy. *Am Heart J* 1988 ; 115 : 914 915
- 13) Igarashi H, Momoi MY, Yamagata T, Shiraishi H, Eguchi I : Hypertrophic cardiomyopathy in congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1998 ; 18 : 366 369
- 14) Tokgozoglul LS, Ashizawa T, Pacifico A, Armstrong RM, Epstein HF, Zoghbi WA : Cardiac involvement in a large kindred with myotonic dystrophy. Quantitative assessment and relation to size of CTG repeat expansion. *JAMA* 1995 ; 274 : 813 819
- 15) Melacini P, Villanova C, Menegazzo E, Novelli G, Danieli G, Rizzoli G, Fasoli G, Angelini C, Buja G, Miorelli M, Dallapiccola B, Volta SD : Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 239 245

- 16) Streib EW, Meyers DG, Sun SF : Mitral valve prolapse in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 1985 ; 8 : 650 653
- 17) 松岡幸彦, 三木哲朗, 斎藤由扶子, 本田 仁 : わが

国の筋緊張性ジストロフィーの予後, 死因. 厚生省精神・神経疾患研究6~7年度研究報告書 筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究. 1996, pp 105 106

Cardiac Involvement and Sudden Death in Pediatric Patients with Congenital Myotonic Dystrophy

Kenichi Kurosaki, Mika Amano, Norie Mitsushita, Tetsuya Fukuoka,
Yasuhiko Tanaka and Akihiro Saito
Department of Pediatric Cardiology, Shizuoka Children's Hospital

Myotonic dystrophy is an autosomal dominant disorder affecting many organ systems. Cardiac abnormalities and sudden death are a frequent and well documented finding in adult patients, whereas that in pediatric patients with congenital myotonic dystrophy are rarely reported. We investigated 20 patients with congenital myotonic dystrophy. They were first seen at the median age of $2(0 \sim 16)$ years. Mean follow-up was 7.1 ± 5.2 years. Sixty-eight electrocardiograms were performed in 14 patients. Thirteen patients (93%) had abnormal electrocardiograms. Superior QRS axis (-150° to -30°) was found in 10 cases (71%), prolonged QT interval in 6 (43%), flattening of T waves in 5 (36%) and first degree atrioventricular block in 2 (14%). No other arrhythmia were found. Thirty-one echocardiographies were performed in 11 patients. Abnormal findings were found in 8 patients (72%). Asymmetrical septal hypertrophy was found in 7 cases (64%), and one of these was diagnosed as hypertrophic cardiomyopathy. Two cases (18%) had mitral valve prolapse without regurgitation. No one had thinning of the left ventricular wall or reduced contractility of the left ventricle. Four (20%) patients died during follow-up, and 3 cases (15%) of these were sudden death. This study shows that the cardiac involvement and sudden death are frequent in pediatric patients with congenital myotonic dystrophy. Superior QRS axis on electrocardiogram and asymmetrical septal hypertrophy on echocardiography are characteristic.
