

教育講演 最近の話題

9. ミオパチーに伴う二次性心筋症

鹿児島大学医学部第一内科 田中 弘允

はじめに

ミオパチーは、骨格筋自体が侵される疾患の総称で多くの疾患が含まれる。この中で進行性筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、ミトコンドリアミオパチー、先天性ミオパチーでは、臨床的重要な心病変を伴うことが知られている。また糖尿病、内分泌疾患、炎症性疾患、中毒などでは骨格筋と共に心筋も障害され、時に原疾患の経過や予後に影響を及ぼすことがある。

最近、めざましい発展をとげつつあるバイオテクノロジーの応用によってミオパチーとそれに伴う心筋病変の病因が解明され、その心病変の病態も明らかにされた疾患がある。ここでは進行性筋ジストロフィーとミトコンドリア脳筋症をとり上げて紹介したい。

1. 進行性筋ジストロフィーの心病変とジストロフィン

1) 病型と心病変

進行性筋ジストロフィー（筋ジス）は、病変部位、発症時期、予後、遺伝様式などによっていくつかの病型に分類される¹⁾。Duchenne型筋ジス（D型）は2～5歳で発症し腰帯筋を主として侵し20～25歳で死亡するという進行の速い疾患で伴性劣性遺伝を示す。Becker型筋ジス（B型）は、D型と同様の病変部位と遺伝様式を示すが発病は遅く予後は比較的良好な疾患である。肢帯型筋ジス（肢帯型）は、B型に似た臨床症状と経過を示し、

常染色体性遺伝を示す例と孤発例がある。時にB型と肢帯型との鑑別がむずかしい症例も存在する。

これらの病型の心筋病変^{2)～5)}についてみると、D型では極めて高率で重篤である。剖検例ではほとんど全例に心筋変性、萎縮、線維化が観察されている。心電図による検討でも上記の病理所見を反映していると思われるV₁誘導のR/Sの増大や異常Q波などを含む異常所見が84～100%にみられる。心エコー図では、心室中隔や左室後壁の運動の低下などが認められている。しかも、これらの心電図や心エコー図上の異常は、加齢と共に増悪する。主な死因は呼吸器感染症と心不全であるので心病変は予後を決定する重要な因子である。

一方B型ではD型に比べて心病変の頻度は比較的低いとされているが、最近必ずしもそうではないことが報告されており、また重症心不全を示す症例報告も散見される²⁾³⁾⁶⁾⁷⁾。又、肢帯型の心病変も少ないとされている。

2) D型、B型の病因とジストロフィン

筋ジスの病因は長い間の研究にもかかわらず不明であったが、1987年Kunkel一派により画期的な進展がもたらされた。彼等はX染色体(Xp21)上にあり、D型で異常を示すcDNAのクローニングからはじまり、reverse geneticsの手法を用いて新しい蛋白質ジストロフィンを発見した⁸⁾⁹⁾。これは、D型の骨格筋で欠損しており、アミノ酸3685、分子量427Kdの巨大蛋白質であることが明らかになった。彼らの提唱した分子モデルによる

と、ジストロフィン(N末端)で細胞骨格のアクチンフィラメントと、またC末端で細胞膜とそれぞれ結合してネットワークを形成し、筋細胞膜の強化に関与している細胞骨格蛋白である¹⁰⁾。一方、荒畑ら¹¹⁾は、免疫染色法によって、ジストロフィンが正常者の骨格筋、心筋の表面膜に存在するが、D型では骨格筋、心筋ともに存在しないことを証明し、本症の膜異常説に強い支持を与えた。これらの事実から、ジストロフィン遺伝子の異常とジス

トロフィンの欠損がD型の骨格筋と心筋の病因であると考えられる。また彼らは、B型ではジストロフィンが骨格筋表面膜に部分的に存在することを証明した。さらに、B型ではジストロフィン量と臨床症状とが相関することも報告された。これらのことよりB型の骨格筋病変は、ジストロフィン遺伝子の異常とジストロフィンの量や分子量の異常によるものと考えられている。

一方、臨床応用の成果の一つとしてD型とB型、

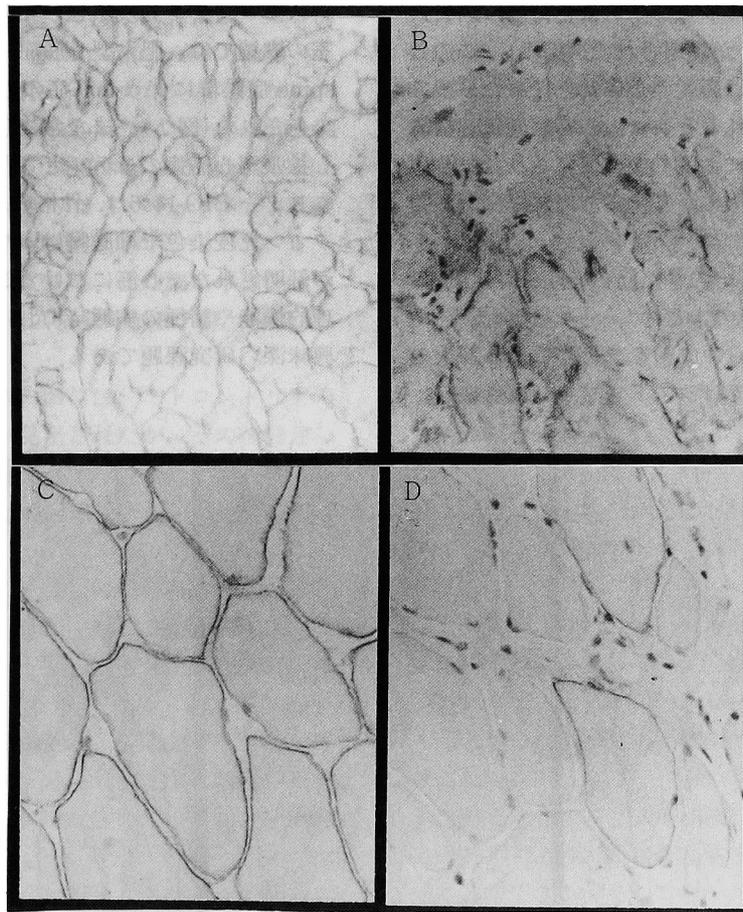


図1. Becker型筋ジストロフィー症の1例(23歳男性)の心室筋と骨格筋のジストロフィン免疫組織染色像(avidin-biotin peroxidase complex method, $\times 320$)

A: 対照の心筋, B: 本症例の心筋, C: 対照の骨格筋, D: 本症例の骨格筋。対照では、心筋(A)、骨格筋(C)共に筋細胞膜は全周にわたって明瞭に染色されているが、本症例では心筋(B)、骨格筋(D)ともに一部の細胞膜のみが染まっているにすぎずしかも同じ細胞でも染色性は一様でない。

肢帯型の鑑別も可能となった。著者らは、ジストロフィンの免疫染色により病型の鑑別並びに心筋と骨格筋の病因の関連性を明らかにし得た1症例を経験した¹²⁾。

症例は23歳男性。NYHA (New York Heart Association) IVの両心不全を伴う拡張型心筋症の病像を示した。近位筋の軽度の萎縮と筋力低下、血清CPKの上昇があり、骨格筋バイオプシーの病理所見では非特異的ミオパチーと診断されたがミオパチーの病型を決定するには至らなかった。骨格筋と心筋のジストロフィン染色では、両者共にpatchy stainingが証明された(図1)。このことにより、本症例は高度の心病変を伴ったB型であることが確認されると共に、心筋病変は骨格筋病変と同一の病因によるものと推定された。B型の心病変の病因を明らかにするために、症例の蓄積が必要である。

3) 筋ジストロフィーの骨格筋と心筋のジストロフィン免疫染色のまとめ

文献報告と著者らの成績をまとめてみると次のようになる。D型ではジストロフィンは骨格筋、

心筋共に完全に欠損している。B型では骨格筋は部分欠損を示し、心筋は著者らの成績では部分的に欠損していた。肢帯型や顔面肩甲上腕型は骨格筋では正常に染色されると報告されているが心筋に関する報告はみられない。

他方、筋ジスのモデル動物についてみると、X染色体性遺伝を示すmdxマウスや筋ジス犬で、いずれも骨格筋と心筋が共にジストロフィンを完全に欠損していると報告されている¹¹⁾。これに対し、特発性心筋症などの心筋疾患における心筋のジストロフィン免疫染色の報告はみられない。教室の成績では、肥大型心筋症、急性心筋炎、rigid spine症候群に伴う心筋症の心筋細胞膜は正常に染色された(図2)。また常染色体性優性遺伝を示し拡張型心筋症のモデルとされているシリア系ハムスターBIO 14.6は、骨格筋、心筋共にジストロフィン免疫染色で細胞膜は一様に染色されることが証明された。心筋におけるジストロフィンの生理的機能や諸種の病態時における変化等は極めて興味深い研究課題である。

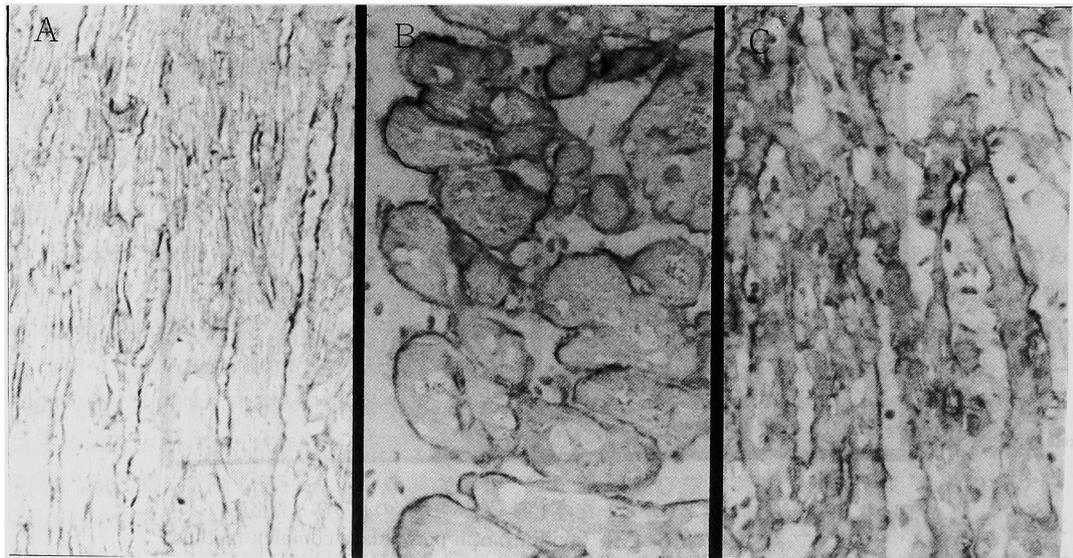


図2. 肥大型心筋症と心筋炎の心室筋のジストロフィン免疫組織染色像 (avidin-biotin peroxidase complex method, $\times 320$)
A: 対照, B: 肥大型心筋症, C: 心筋炎. A, B, C共に細胞膜はいずれの細胞でも一様に染色されている。

2. ミトコンドリア脳筋症の心病変

1) 病型と呼吸鎖障害並びにミトコンドリア DNA (mt DNA) 異常

本症は、骨格筋ミトコンドリアの形態または機能異常を特徴とし、脳やその他の臓器も障害される症候群である¹³⁾¹⁴⁾。本症には、臨床症候上の特徴を有する三つの病型が含まれる。第1は chronic progressive external ophthalmoplegia (進行性外眼筋麻痺症候群, CPEO) であり、Kearns-Sayre (KS) 症候群と眼筋型ミオパチーを含む。第2は myoclonus epilepsy with ragged-red fibers (ミトコンドリア異常を伴うミオクロヌステんかん, MERRF)、第3は mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (ミトコンドリアミオパチー, 脳症, 乳酸アシドーシス, 脳卒中様症状を示すミトコンドリア脳筋症, MELAS) である。また脳卒中様症状を欠くという点で MELAS と異なる一群 (MELA) もある。

本症の研究の初期の頃には、ミトコンドリアの増加や形態の異常が見出されたが、その後発達した生化学的手法や分子遺伝学的手法の導入によって本症の病態や病因の研究に著しい進歩がみられた¹⁴⁾。

ミトコンドリアの呼吸鎖の中で複合体IIを除く複合体I, III, IV及びV (ATP産生酵素) は、核の遺伝子とミトコンドリアの遺伝子の二重支配を受けているため mt DNA の異常によって呼吸鎖の複合体の機能低下が起こることが明らかにされた¹⁵⁾¹⁶⁾。すなわち、CPEO の骨格筋では複合体IVの部分欠損や mt DNA の大きな欠損を示す症例が見出された¹⁷⁾。

MERRF では、複合体IVまたはIとIVの複合欠損や mt DNA の点変異を示す症例が報告されている¹⁸⁾。また MELAS では複合体IVまたは複合体IとIVの複合欠損や mt DNA の点変異の症例が見出された¹⁹⁾。ここでは、KS 症候群と MELAS や MELA の心病変について述べる。

2) Kearns-Sayre 症候群の心病変並びに呼吸鎖障害と mt DNA 異常

KS 症候群は、1958年 Kearns らによって最初に記載された²⁰⁾。三主徴は、外眼筋麻痺、網膜色素変性、完全心ブロックである。Berenberg の自験5例と文献例30例計35例の解析によれば²¹⁾、Adams-Stokes 発作が10例 (29%) に、心停止が2例 (6%) にそれぞれみられており、ペースメーカー植込みは12例 (34%) に実施された。ペースメーカー植込みを受けた患者は予後良好であったが、そうでない患者からは心ブロックによる死亡が7例 (20%) に発生した。心不全も4例 (11%) にみられており、全体としてみると重篤な心障害は22例 (63%) で認められた。

著者らの自験3例では、2枝ブロックと Mobitz II型ブロック、心室内伝導障害、左脚前枝ブロックとHV時間延長がそれぞれみられた²²⁾。13歳の1症例では、2年後に完全房室ブロックとなったためペースメーカーの植込みが行われたがその後は順調に経過している。

KS 症候群の心筋の呼吸鎖障害や mt DNA の異常の報告は数少ない。Shanske ら²³⁾、Obermaier-Kusser ら²⁴⁾は4.9Kbの mt DNA の欠失が骨格筋のみならず心筋や平滑筋、肝にも存在することを報告した。また田中ら²⁵⁾は mt DNA の多重欠失を報告している。

著者らは、ペースメーカー植込みを行った1症例について mt DNA の異常の有無を検討した。その結果、骨格筋では4977bpの mt DNA の欠失を証明し、さらに心筋でも同様の欠失があることを確認した。

以上をまとめると、本症の心病変の特徴は、心伝導障害であり、予後を左右する場合があるということが出来る。そしてペースメーカー植込みが必要なこともある。心筋の mt DNA 異常については今後の検討が必要である。

3) MELAS と MELA の心病変並びに呼吸鎖障害と mt DNA 異常

MELAS や MELA の心病変に関する系統的な研究の報告は見出せなかった。1982年から1989年

迄の MELAS の心病変に関する 9 文献 9 例^{26)~32)} について検討した結果では、(1)年齢は10~46歳、平均17歳であった。(2)性別では男性 6 例、女性 3 例であった。(3)剖検 2 例含む 8 例に左室肥大が証明された。(4)左室肥大を有するものの中で電顕による観察が行われた 2 例にミトコンドリアの形態の異常や数の増加がみられ、1 例では筋原線維の減少が記載されている。(5)左室肥大のない 1 例ではタリウム心筋シンチで低灌流を証明した、などが明らかとなった。また、9 例中心筋の呼吸鎖が検討されたものは 2 例であり、1 例では複合体 I、IV、V の低下、1 例では複合体 I、IV の低下がそれぞれ認められている。そして骨格筋と心筋が検討された 2 例では、両者の呼吸鎖障害は同一ではなかった。

他方、本症の心筋の mt DNA の異常に関する検討の報告は見出し得なかった。

著者²²⁾らの MELAS と MELA の 11 例 (8~54

歳、平均32歳、男 8 例、女 3 例) についての臨床的観察の成績では、心電図上 ST、T 異常が 3 例に、左室肥大が 1 例に左脚ブロックが 1 例にそれぞれみられた。心拡大は 3 例に認められた。心エコー図では、施行した 9 例中 3 例に非対称性中隔肥大 (ASH) が観察され、いずれも駆出率の低下を伴っていた(図 3)、またびまん性左室肥大が 2 例に認められた。したがって 9 例中 5 例という高頻度に左室肥大が存在したことになる。なお、ASH と駆出率低下を示した 37 歳の症例は経過観察中に拡張型心筋症類似の病態となり心不全で死亡した。

以上をまとめると、本症の心病変では ASH やびまん性左室肥大が特徴的であるということができる。そしてこの肥大は、ミトコンドリアの増加と筋原線維の減少を伴っている。心筋の mt DNA の異常については今後検討すべき課題である。

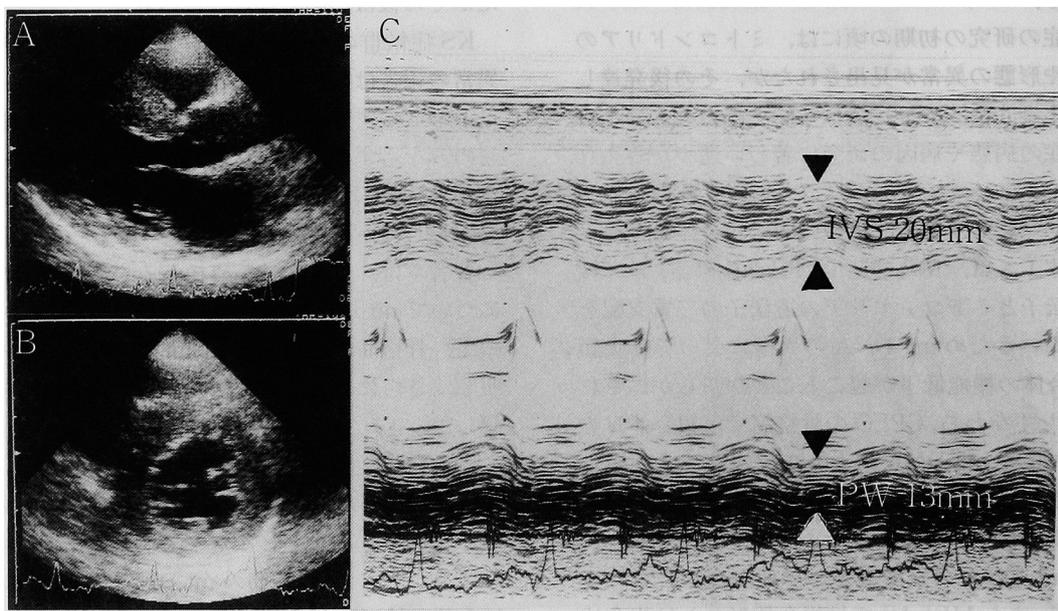


図 3. MELA の 1 例 (36 歳男性) の心エコー図

A: 拡張末期の長軸方向の心エコー断層図, B: 拡張末期の短軸方向の心エコー断層図, C: Mモード心エコー図。びまん性の左室肥大と壁運動低下が認められるが、左室肥大は心室中隔で著しい。心室中隔の厚さは 20mm、左室後壁厚は 13mm で非対称性中隔肥大 (ASH) が見られる。また心室中隔、左室後壁ともに振幅の低下がみられ左室内径短縮率は 17% である。

おわりに

筋ジスならびにミトコンドリア脳筋症の心病変について述べると共に病因に関する最近の知見を紹介した。

ここで述べたジストロフィンとジストロフィン遺伝子の異常や呼吸鎖と mt DNA 異常は、神経学のみならず心臓病学にも大きな impact を与えた。それにもまして、これらの知見は今後さらに大きな発展をもたらす可能性を有している。新しく発見された蛋白であるジストロフィンが心臓において如何なる役割を果たしているのか、また、mt DNA 異常は心筋症や老化と如何にかかわっているのか等々であり実際に研究はすでに進行中である。これらの研究を通じて、私共は、まれな疾患から得られた知見が、その疾患の診断や治療に役立つのみでなく、普通にみられる疾患を含むその他の疾患の研究にも大きな役割を果たすということを学ぶことができたものと思う。

謝 辞

共同研究者の鹿児島大学第一内科と第三内科の阿南隆一郎、末原雅人、樋口逸朗、中川正法、中尾正一郎、前田雅人、宮里浩高、納 光弘の各先生に感謝致します。

文 献

- 1) 椿 忠雄, 中里興文: 筋ジストロフィー症の臨床, 祖父江逸郎, 西谷 裕編. 初版, 医歯薬出版, 東京, 1985, p. 9.
- 2) Perloff JK, et al: The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. *Circulation* 33 : 625, 1966.
- 3) 田中弘允: 神経筋疾患における心疾患, 榊原仔, 他編, 循環器の臨床 4, 心筋疾患, 心膜疾患, 初版, 中外医学社, 東京, 1982, p. 199.
- 4) Tanaka H, et al: Natural course of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Jap. Circ. J.* 43 : 974, 1979.
- 5) Nigro G, et al: The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J. Cardiol* 26 : 271, 1990.
- 6) Yazawa M, et al: A family of Becker's progressive muscular dystrophy with severe cardiomyopathy. *Eur. Neurol.* 27 : 13, 1987.
- 7) 阪田千種, 他: Becker 型筋ジストロフィーにおける心筋障害. *臨床神経* 30 : 952, 1990.
- 8) Koenig M, et al: Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 50 : 509, 1987.
- 9) Hoffman EP, et al: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51 : 919, 1987.
- 10) Koenig M, et al: The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 53 : 219, 1988.
- 11) Arahata K, et al: Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. *Nature* 333 : 861, 1988.
- 12) 阿南隆一郎, 他: 著しい心筋障害を呈し, 心筋, 骨格筋でジストロフィンの部分欠損を認めた Becker 型筋ジストロフィーの一例, 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 班長安田寿一, 平成 2 年度研究報告集, 平成 3 年, p146.
- 13) 福原信義: ミトコンドリア脳筋症の臨床. *神経進歩* 31 : 604, 1987.
- 14) 中川正法, 納 光弘: ミトコンドリア脳筋症の臨床—ミトコンドリア呼吸鎖障害を中心として—. *脳神経* 42 : 719, 1990.
- 15) Ozawa T, et al: Structure and function of mitochondria: Their organization and disorders. *Brain Dev* 9 : 76, 1987.
- 16) Holt IJ, et al: Deletion of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 331 : 717, 1988.
- 17) Moraes CT, et al: Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 320 : 1293, 1989.
- 18) Shoffner JM et al: Myoclonus epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{LYS} mutation. *Cell* 61 : 931, 1990.
- 19) Goto Y, et al: A mutation in the tRNA^{LEU(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348 : 651, 1990.
- 20) Kearns TP, Sayre GP: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. *Arch Ophthalmol* 60 : 280, 1958.
- 21) Berenberg RA, et al: Lumping or splitting? "Ophthalmoplegia plus" or Kearns-Sayre syndrome?. *Ann Neurol* 1 : 37, 1977.

- 22) 阿南隆一郎, 他: ミトコンドリア筋症・筋症における心合併症の臨床的検討, 第38回日本心臓病学会予稿集, 1990, p. 7.
- 23) Shanske S, et al: Widespread tissue distribution of mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 40 : 24, 1990.
- 24) Obermaier-Kusser B, et al: Different copy numbers of apparently identically deleted mitochondrial DNA in tissues from a patient with Kearns-Sayre syndrome detected by PCR. *Biochem Biophys Res Commun* 169 : 1007, 1990.
- 25) 小澤高将, 他: 特発性心筋症におけるミトコンドリア DNA の多重欠失, 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 班長 安田寿一, 平成元年度研究報告集, 平成2年, p. 63.
- 26) Tanaka M, et al: Deficiency of subunits in heart mitochondrial NADH - ubiquinone oxidoreductase of a patient with mitochondrial encephalomyopathy and cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 140 : 88, 1986.
- 27) Yoneda M, et al: Pleiotropic molecular defects in energy-transducing complexes in mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) *J. Neuro Sci* 92 : 143, 1989.
- 28) Seyama K, et al: Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes with special reference to the mechanism of cerebral manifestations. *Acta Neurol Scand* 80 : 561, 1989.
- 29) 根本大輔 他: 心症状を伴った MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes) の4例. *日本小児科学会雑誌* 93 : 1416, 1989.
- 30) Kobayashi M, et al: Two cases of NADH-coenzyme Q reductase deficiency: Relationship to MELAS syndrome. *J Pediatr* 110 : 223, 1987.
- 31) Morgan-Hughes JA, et al: Mitochondrial encephalomyopathies. Biochemical studies in two cases revealing defects in the respiratory chain. *Brain* 105 : 553, 1982.
- 32) 大浜栄作, 他: MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) の脳血管病変: ミトコンドリア・アンギオパチー, *脳神経* 40 : 109, 1988.