

症例報告

博士トッドヘリントン(神経): 50歳の男性が心原性ショックのためこの病院に入院しました。

患者は40代後半のときに非虚血性拡張型心筋症の診断がなされていました。彼は48歳だったときに、デュアルチャンパーペースメーカーと植込み型除細動器(ICD)を留置されました。

博士ジョディL. Zilinski: 入院の4か月前に、経胸壁心エコー検査で40%の左室駆出率がありました。

博士ヘリントン: 入院の数日前、倦怠感、疲労感、呼吸困難感、および胸部圧迫感が増悪した。入院する1日前に、患者は初診にかかりました。彼は収縮期血圧は80-89mmHg、心拍100回/分以上、room airで酸素飽和度77%でした。救急医療サービスに伝えられました。検査で、患者の精神状態は正常で、心拍のリズムは急速な心房細動でした。別の病院に救急車で搬送中に、心室頻拍が起こり、患者は応答しなくなり、無呼吸になった。心肺蘇生を開始し、気管挿管されました。救急部門では、マグネシウム、アルカリホスファターゼの血中濃度は正常でした; 他の試験結果をに表に示す。心室頻拍に引き続いて、一過性のPEA、低血圧、低酸素血症、高炭酸ガス血症、アシドーシスが起きました。酸素は、多数の外部からの衝撃、エピネフリン、アミオダロン、ドーパミン、および重炭酸ナトリウムが投与されました。約25分後に、心房細動が回復し、血圧は98/20 mmHgまで上昇しました。ノルエピネフリン酒石酸水素塩、インスリン、ミダゾラム、シスアトラクリウム、フロセミド、フェンタニル、バソプレシン、重炭酸ナトリウム、マグネシウム、グルコン酸カルシウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、ヘパリン、および生理食塩水を投与しました。患者は集中治療室(ICU)に入院しました。

博士 Zilinski: 経胸壁心エコー検査では、EF15%、重度の拡張障害、局所壁運動異常、軽度の左室拡張、通常の壁の厚さ、および中等度の僧帽弁逆流をみとめました。

博士ヘリントン: 胸部X線検査では右の上葉と中葉に増悪する浸潤影がありました。患者は機械的換気を継続しました。フロセミド及びクロロチアジドを乏尿のため、誤嚥性肺炎のため広域スペクトルの抗生剤を投与しました; ECMOが持続する低酸素血症のために開始されました。二日目に、患者はこの病院に移りICUに入院。転院するときの薬には、ノルエピネフリン、ドーパミン、フェンタニル、ミダゾラム、バソプレシン、インスリン、及びシスアトラクリウムが含まれています。

患者は約15年前に筋力が落ち始め、その時に彼の手の脱力がひどくなっていました。患者は40歳のときに、立ちくらみのエピソードがありました: 発作性心房細動の診断がなされ、ワルファリンによる予防的抗凝固療法が開始されました。彼は41歳だった時、彼は、(時折つまずいて)歩くのに苦労し、手すりを握ったり離したりしながら階段や梯子を上りました。別の病院で行われた筋電図では、伝えられる短い持続時間、低振幅、多相性を明らかにしました。次の3年間で症状が悪化し、彼の左前腕は転倒後に骨折しました。

患者が44歳の時の検査では、外眼の動きは正常で、と軽度の両側性眼瞼下垂、両側性の顔面の筋の弱さ、および側頭筋のわずかな薄型化がありました。彼のしゃべり方は鼻声で、構音障害や舌の筋力の低下はありませんでした。筋力低下は、MRCスケール(0[麻痺]から5[通常の強度])で4と評価され、頸部屈筋、指伸筋、手の内在筋が関与していました; 腕の近位筋で強さは正常でした。筋緊張は全体的に正常でした。患者はしっかりと検査する人の手を握った後、すぐに離すのに苦労しました。背側前腕の指の伸筋と母指内転筋を叩くと、ゆっくりと筋収縮が和らいだ。股関節屈筋のわずかな弱さ、

大腿四頭筋と腓で通常の強さ、および背屈筋の弱さ(MRCスコア 3+)、足底屈筋(MRCスコア 4)がありました。患者は指先でターゲットを指し、かかと-膝-すね試験を実行し、手足で迅速、リズミカルなタッピング運動を行うことができました。振動感覚が彼のつま先で軽度低下してしました。彼は腕を使わずに椅子から上がり、足を高く上げる歩き方をしていました。深部腱反射は腕で亢進し、足首で低下していました。Romberg 徴候はありませんでした。その後数年の間に、脱力が進行しました。患者は 47 歳だったとき、彼は仕事で 5 ガロンのバケツを持ち上げるのに苦労していました; 検査では首の屈筋(MRCスコア 4-)、手首と指の伸筋(MRCスコア 4)、指屈筋と遠位の足の筋肉(MRCスコア 3+)と筋力低下があり、三角筋、二頭筋、上腕三頭筋、股関節屈筋、大腿四頭筋、腓で正常でした。深部腱反射はありませんでした。

患者はまた、閉塞性睡眠時無呼吸、左耳の突然の感音性難聴(45 歳で始まりグルココルチコイド療法に反応しない)、高血圧、高脂血症、病的肥満、胆石症(胆のう摘出術を必要としていた)、射精の問題、インスリン非依存性 2 型糖尿病、胃食道逆流症、うつ病、ビタミン B₁₂ およびビタミン D 欠乏症、誤嚥によると思われる肺炎のエピソードがありました。この急性疾患の前に服用していた薬には、ワーファリン、プラバスタチン、ピオグリタゾン、メトホルミン、ケトコナゾール、アテノロール、シタロプラム、フロセミド、パントプラゾール、およびブプロピオン(すべて毎日)のほか、ビタミン B₁₂ のサプリメント(毎月)及びビタミン D のサプリメント(毎週)が含まれていました。彼はモルヒネ、コデイン、およびトラマドールに対するアレルギーを持っていました。彼は結婚しており、妻と子供たちと一緒に住んでいました。彼は小売店で働いていました。彼は時折酒を飲み、喫煙はしませんでした。彼の父と妹の一人ははっきりしない神経-筋の問題を抱えていました。彼の父は肺がんで、彼の母親は子宮癌を持っていました; 彼らは二人とも 70 代で死亡しました。彼の子供の一人は、脊柱側弯症があり、患者と同様の神経筋障害を有していました。

検査では、患者は鎮静されて無気力でした。粗大な呼吸音、活動的な腸音がありました。両足に浮腫の跡があって、腹部は平坦、軟でした。瞳孔は緩徐に反応しました。眼球回頭性反射と角膜反射はありませんでした。腕と足は、最小限の引っ込み動作があり、取り得る姿勢でした。マグネシウム及びアミラーゼの血中濃度は正常でした; 他の検査結果は表に示されています。重炭酸ナトリウム、インスリン、グルコース溶液、およびフロセミドが投与され、尿量が増加しました(2 時間で 450 mm³)。カニューレが末梢灌流のために設置され、ECMO が続けられました。

博士ステイシー-Verzosa: 胸部 X 線写真では、左下肺の中で最も顕著な両側のびまん性浸潤影、心拡大、両側性の胸水および医療機器(デュアルチャンパーペースメーカーおよび ICD と ECMO カテーテルを含む)が明らかになりました。

博士ヘリントン: 脳波は、脳活動のほぼ完全な抑制を伴う交互の低振幅バーストを明らかにしました。持続的静脈血液濾過が始まりましたが、神経機能の改善はみられませんでした。一晚、赤血球や新鮮凍結血漿を複数単位輸血し、アルブミンを投与しました。ヘパリン、インスリン、バソプレシン、及びノルエピネフリンを投与しました。コシントロピン刺激試験の結果は正常でした。二日目に、頭部の CT で出血または占拠性病変がないことを明らかにしました。

博士 Zilinski: 繰り返し経胸壁心エコー検査は、局所的変化と EF13% を伴う重度のびまん性の左

室運動低下を明らかにしました。

博士ヘリントン：フェンタニルとミダゾラムが中止され、ヒドロコルチゾンが投与されましたが、患者の意識状態に改善はみられませんでした。ポータブル脳波では、脳活動のほぼ完全な抑制を伴い、てんかんのような異常を伴わない一般的な減弱を明らかにしました。追加の血液検査結果を表に示します。入院 5 日目に、患者の家族と相談したうえで、機械的な呼吸補助が外され、楽にする手段が始められました。その後間もなく患者は死亡しました。

剖検が行われました。

鑑別診断

Dr. Thurman M. Wheeler :

要約すると、この 50 歳男性は 15 年にわたり、進行性の遠位の筋力低下、遅発性の筋弛緩、そして不整脈の病歴を有していた。私は彼の症状を時系列にレビューし、彼の病歴が明らかになるにつれてどのようなことが分かるかという視点から、可能性のある原因について議論する。

35 歳－43 歳

患者が 35 歳から 43 歳の間には、物を握ったり離したりすることや、歩行（時に転倒を伴う）、階段や段差をのぼることに困難が生じ、続いて手の脱力が進行していった。複数の意識障害のエピソードを評価すると、発作性心房細動の診断が導かれ、ワーファリンによる加療が開始された。

進行する手の症状に対して、明らかに腕には症状がなかった事実は、遠位の筋力低下を示している。歩行困難（転倒を伴う）は非特異的で、下肢の脱力が近位か遠位か両方なのかは明らかではない。発作性心房細動が患者の脱力の症状に関連していたかどうかもまた明らかではない。成人では、進行性の遠位筋力低下の原因にはどんなものがあるだろうか？局在としては、運動神経、末梢神経、筋肉が挙げられる。運動神経障害には筋委縮性側索硬化症（ALS）と脊髄性筋委縮症（SMS）がある。末梢神経障害の多くのタイプは遠位の筋力低下を引き起こしうる。一次性の筋障害は典型的には近位筋の筋力低下がより早期に始まり、より重度であることを特徴とする。しかし、筋ジストロフィーの一部や遺伝性・後天性のミオパチーでは、進行性の遠位筋の筋力低下から始まることもある。

この患者では、筋電図により、MUP 持続の短縮、振幅の低下がみられた。このパターンは、深刻な神経障害の時に、軸索が再生の段階に入っていて、電位が発生した時にみられもので、慢性筋疾患の時にのみみられる。数年前から発生していた進行する筋力低下は、この患者がモーターニューロン疾患または末梢神経障害よりもミオパチーの可能性が高いことを示している。

44 歳

患者は 44 歳だったときに、詳細な神経学的検査で、手足や顔、頭、頸部の一部の筋肉で遠位の低下があることがわかった。知覚検査は運動過程は正常だった。患者は素早い掌握運動や、前腕と母指球筋を緩徐に緩めていくことが難しかった。これらのことは、筋肉運動に異常があり、診断に重要な手がかりである。また患者は、2 型糖尿病であり、彼の父、姉、と彼の子供の 1 人は、同様の神経筋疾患を持っていた。この家族歴は、常染色体優性遺伝パターンである。

異常な筋活動の原因は何だろう？中枢神経系、運動神経、軸索末端、または筋肉、これたすべての障害は、筋肉の硬直を引き起こす。今回の症例の異常な筋活動は繰り返すことにより筋力低下を示すミオトニアに典型的である。

いくつかの障害は、典型的なミオトニアは障害がみられることがある。筋緊張性ジストロフィーおよび先天性ミオトニアは、筋肉のCl⁻チャンネルの機能不全が原因である。先天性パラミオトニアと高カリウム性周期性四肢麻痺は、筋肉のNa⁺チャンネルの障害が原因である。筋強直性ジストロフィーは、これらの障害と比べて10倍重い障害である。患者は、プラバスタチンおよびフロセミドを内服しており、これらは症状を悪化させていたかもしれない。

臨床的なミオトニアの症状と進行する遠位筋の低下がみられるのは、筋強直性ジストロフィーだけである。筋強直性ジストロフィーは、心臓の伝導障害や不整脈と関連している。これらは、常染色体優性の家族歴に加えて、診断の決め手になるだろう。遺伝子検査をすれば、診断は確定することができる。

40代後半と50歳

患者は彼の40代後半のとき、非虚血性心筋症の診断がなされ、ペースメーカーとICDが移植された。左室の駆出率は40%だった。

患者は50歳のとき、心停止になった。無脈性電気活動と心室細動が25分間続いた。復帰後、心房細動になったが、心房細動は治まった。しかし低血圧が持続していたため、昇圧剤とECMOが使用され、ICU入室となり、鎮静剤は使用していなかったが、神経機能の低下がみられた。角膜反射はなく、痛み刺激で手足を微妙に軽く動かすのみで、脳波で脳活動ほぼなく、無酸素脳症を示していた。

要約すると、筋緊張症、進行性の遠位筋の低下、側頭筋の萎縮、顔面や頸部の筋力低下、不整脈、筋電図の異常所見、および家族歴から、言えるのは彼が筋硬直性ジストロフィーであるということである。

筋強直性ジストロフィー

この患者は、筋硬直性ジストロフィーで、筋ジストロフィーの所見は成人でよく見られ、全体的にもよくみられる所見である。頻度は7、8000人に1人の割合である。これは、この患者の家族でみられる常染色体優性遺伝とも関係している。彼は、筋強直性ジストロフィー1型もしくは2型を持っており、1型は、CTGの伸展によりDMPK遺伝子ができることによって起こる。2型はCCTG反復の拡大によって引き起こされ、原因はZNF9遺伝子（今CCHC型ジンクフィンガーとして知られている）である。どの型でも臨床的所見は重複することが多いが、この患者に見られた遠位筋の低下は1型に多い。一方で近位筋優位の低下は2型で多い。不整脈は1型に多く、結果的に1型では無症候性の心電図異常、プログレッシブ心ブロック、心房性不整脈、心室頻脈性不整脈、非虚血性心筋症、および突然死を引き起こす。この患者の臨床所見より、遺伝子

解析が診断の鍵であり、この解析により CTG が繰り返され、筋緊張性ジストロフィー1型と診断することができると思われる。

現時点で患者と患者の子供を救うことできる治療はないが、診断をつけることは治療するための手助けになる。例えば、毎年の心電図検査をすれば、誰にペースメーカーや ICD 埋め込みをしたらいいか分かるかもしれない。しかし、このような予防措置は、筋緊張性ジストロフィー1型の死亡率を下げるかどうかは不明である。この患者はメキシレチン治療の恩恵を受けているかもしれないが、筋緊張性ジストロフィー1型には、薬剤使用が原因で心臓への潜在的な不整脈を起こすかもしれない。遺伝子欠陥を標的とした治療も可能である。この患者の症状は CUG 反復の拡大により生じ、それらは mRNA 内の *DMPK* に毒性作用を引き起こす。*DMPK* への毒性作用を軽減するような治療法を開発中であるが、どれも、現時点では臨床応用に達していない。治療が成功した場合、この患者と家族は非常に助かるはずだ。今後、遺伝カウンセリングは、この患者の家族のために重要となるだろう。

博士サーマン M・ウィーラーの診断

成人発症性の筋強直性ジストロフィー1型

診断テストと管理

神経学的評価

博士デビッド・A・チャド：彼が44歳だったとき、私はマサチューセッツ大学の記念医療センターの筋ジストロフィー協会（MDA）診療所でこの患者を初めて見た。その時、彼は中等度の筋力低下、歩行障害、過度の日中の傾眠、心疾患、嚥下障害、誤嚥などの症状があった。彼の子供の1人は、筋力低下がみられた。筋電図を含む検査では、ミオトニーに特徴的な所見がみられた。筋力低下、multisystem の合併症、ミオトニーの臨床的特徴や筋電図での特徴、常染色体優性遺伝パターンから、筋緊張性ジストロフィー1型の典型的な症例ケースであった。

患者が MDA 病院に来る前、筋ジストロフィー(1型)の有無を調べるために遺伝子検査が行われた。Wheeler 博士が予見したように、染色体 19q13.3 の DMPK 遺伝子の非転写領域に、不安定 CTG リピートの増幅がみられた。この領域には通常 5-34 回の CTG リピートがみられるが、筋ジス1型をもつ患者では数百から数千のリピートがみられる。この患者には 306 回の CTG リピートがあり、筋ジストロフィー1型があることが分かった。

35-49 回の CTG リピートをもつ患者は無症候性だが、次世代においてリピートが増幅し、発病する可能性がある。50-150 回のリピート数をもつ患者では、軽度の症状(ミオトニアや白内障)を 20-70 歳で発症し、平均余命は変わらないかやや短縮される。150-1000 回のリピート数をもつ、本症例のような患者では、典型的には中等度から重症の病状(筋力低下、ミオトニア、白内障、多臓器症状)をきたし、12-30 歳の若年で発症し、平均余命も短縮する。1000 回以上のリピート数をもつ患者では、重症症状(低血圧、拘縮、栄養障害、呼吸器障害、運動精神発達遅滞)をきたす。しかし、リピート数と重症度との関連度合にはばらつきがあり、リピート数にもとづく重症度の予測はあまり役に立たない可能性がある。

筋ジストロフィー2型よりも1型のほうが発症年齢がより早く、重症化度合や次世代の発症率が増すという臨床的特徴があり、表現促進現象とよばれる。次世代へ病気がうけつがれるかどうかは、不安定 CTG リピートの増幅度によって決まり、父性遺伝よりは母性遺伝のほうが起こりやすい。患者の子供世代で、より発症年齢が早くなることは、表現促進現象で説明される。

本症例では、心機能評価を継続し、下垂足を補うために下肢装具を装着させ、SAS の評価のために睡眠調査を行い、転職のため、彼の要望と医療的な必要性もあって職業カウンセリングを行った。1年後のフォローアップで MDA 病院に来院したとき、患者は聴力低下を訴えた(筋ジス1型では老人性難聴に似た聴覚障害を合併することがある)。また自宅での CPAP 使用により熟眠感がまし、またペンキの刷毛を使ったり、はしごを登らなくてすむ仕事に就くことができたと話した。

Management of Cardiogenic Shock

Dr. Joshua N. Baker: この患者は、顕著なショック症状、肺水腫、肺炎疑いで他の病院に入院していた。心原性ショックの際に用いられる補助循環装置 ECMO は両心室不全を補助し、酸素の供給と二酸化炭素の除去を助ける。心原性ショックにおける ECMO の有用性には報告によってばらつきがあり(関連生存率は 20—80%)、またショックの原因によっても異なってくる。この病院では、循環器内科、神経内科、生命倫理、緩和ケアそれぞれの専門家と協力し、心原性ショックの治療における ECMO 使用の絶対的禁忌は、回復の見込めない脳神経傷害、活動性がある or コントロールできていない悪性腫瘍、80 歳以上、その他生存不可能となるような臨床的問題、とし、本症例では、当初、神経学的なリカバリーは可能と見込んでいた。

中枢神経や冠動脈への還流異常は VA ECMO 使用による合併症のひとつである。右房からの静脈還流は大腿(右内頸?)静脈カニューラを通じて採血し、酸素を豊富に含む血液は大腿動脈カニューラを通じて体内に戻されるため、血液は右室左室ともに経由しない。しかし、肺におけるガス交換が不足したり、心臓からの拍動流があれば、左室からの酸素の少ない血液が冠動脈や脳血流に入ってしまう。したがって、一見したところは、VA ECMO 作動中に適正な血流が保たれているように見えても、重い心虚血や脳虚血を起こすことがある。

右椎骨動脈の PO₂ 測定をすることにより、起こりうる合併症をモニタリングすることができる。もし、右椎骨動脈の PO₂ が低下すれば、呼吸器設定を変え、静脈ドレナージを最大限にするためにさらにカニューレを挿入し、左房左室の拍出量を操作することが必要になるかもしれない。

不幸なことにこの患者は心臓からの拍動流があり、少なくともこの病院に転院する 24 時間から ECMO 作動したにも関わらず、この病院に到着したときには、脳虚血による障害があった。

PATHOLOGICAL DISCUSSION

Dr. Daniel A Mordes: 生検が行われ、複数の筋組織が病理学的検査に提出された。三角筋の凍結組織では、筋繊維の大きさに著明なばらつきがみられ、多数の核が内在化していた。(図3A)pH4.3 下での ATPase 酵素染色(タイプ1線維は黒く、タイプ2線維は明るく染色される)では、萎縮した線維のうち圧倒的多数がタイプ1であった。(図3B)pH9.4 下での ATPase 染色(タイプ1線維は明るく、タイプ2線維は黒く染まる)でも同様の結果が得られた。肋間筋の組織でも同様の所見がみられたが、三角筋でみられたほど顕著ではなかった。右前脛骨筋では、筋委縮の終末像がみられ、筋組織のほとんどが脂肪組織や線維に置き換わっていた。分裂、円形化し、萎縮した線維と、核の内在化が、厚いコラーゲン組織を背景にみられた。(図3C)

電顕では、筋ジス1型でみられる円形組織 (ringbinden) がみられた。総じて、筋組織には筋炎の所見と圧倒的なタイプ1線維優位な萎縮がみられた。

これら組織学的特徴と臨床所見を合わせ、筋ジストロフィー1型の診断に至った。筋骨格筋の変化に加え、拡張型心筋炎、出血性のびまん性肺胞傷害がみられ、肝臓や脳を含む多臓器で虚血性の変化がみられた。心筋伝導システムの萎縮や線維化は筋ジストロフィーと関連があるが、この症例では心筋の線維化はみられず、非特異的な心筋肥大がみられたのみであった。死因は、心筋炎を伴う筋ジストロフィータイプ1、心筋梗塞、それに付随しておこったびまん性肺胞傷害と全身の虚血であった。

Dr. Nancy Lee Harris (Pathology): これらのディスカッションに対して質問はありますか？

Dr. Thomas N. Byrne (Neurology): 筋症状が出る前にこの患者は循環器内科に紹介されたのでしょうか？循環器内科医は、これらの症状から、鑑別診断として不整脈や心筋炎を考えるべきなのでしょうか？

Dr. Wheeler: はい、循環器内科医は、このような患者の神経筋疾患に関連する、筋力低下の所見をさがすべきでしょう。この病気の患者の死因に関与するものとして呼吸筋の筋力低下が多くを占めており、ペースメーカーやICDによって生存率は向上します。

A Physician: 私の病院では、筋萎縮を見ます、ミオトニアは筋細胞の萎縮を起こしますか？

筋ジスでみられる筋萎縮は、Clチャンネル mRNA の選択的スプライシングに異常を来し、Clチャンネルタンパクの機能不全を起こすことによって起こる。異常 DMPK mRNA における CUG リピートの増幅により、Clチャンネルだけでなく、少なくとも複数の遺伝子からのプレmRNA に対してスプライシング異常を起こす。CUG リピートの増幅を通じて、MBNL ファミリーの中のスプライシング制御蛋白が隔離され、核の内在化や MBNL 活性の低下が起こる。しかし、Clチャンネルタンパクの機能低下以外に、スプライシング異常による下流への影響と筋ジス1型との関連は分かっていない。

筋ジス1型患者にみられるインスリン抵抗性はこの患者にもみられ、筋インスリン受容体の転写産物の不適切なスプライシングに影響した可能性はある。たくさんあるスプライシング後産物の、単独あるいは複数の組み合わせによって、あるいはスプライシング異常そのものによって筋萎縮が起こったかもしれない。筋に加えて、運動ニューロンでも核の内在化(中心化?)が見られ、神経筋伝達の機能異常が筋萎縮に関わっているのかもしれない。筋萎縮の原因は分からないが、ミオトニアそれ自体とは関連しないと思われる。

A Physician: ミオトニアと萎縮、どちらが先にでるのでしょうか？

Dr. Wheeler: どちらが先にでるかは人それぞれです。ミオトニアがあれば、少なくとも最初に筋ジス1型を最も疑うし、筋力低下としては最悪の状態である。筋萎縮が進むにつれて、ミオトニアの症状は消失する。この患者は手のミオトニアがあり、検査でも手に最も筋力低下が見られたが、筋電図では筋力が保たれている筋でもびまん性にミオトニア放電がみられた。

Dr. Nagagopal Venna (Neurology): 筋ジスは心筋伝導系にどう影響するのでしょうか？

Dr. Wheeler: それは分かっていません。心筋トロポニン T の mRNA が影響している可能性はあります。心筋の繊維化や心筋伝導系の変性が筋ジス1型患者でみられており、影響しているかもしれない。

最終診断

心筋炎、心筋梗塞、全身性虚血を伴う筋ジストロフィー(1型)