

症例報告

心臓再同期療法を施行した LMNA 変異を伴う 先天性筋ジストロフィーの 1 例

岩崎 秀紀¹⁾, 藤田 修平¹⁾, 谷内 裕輔¹⁾, 久保 達哉¹⁾, 永田 義毅²⁾, 臼田 和生²⁾,
仲岡 英幸³⁾, 伊吹 圭二郎³⁾, 小澤 綾佳³⁾, 廣野 恵一³⁾, 市田 路子³⁾, 畑崎 喜芳¹⁾

¹⁾ 富山県立中央病院小児科

²⁾ 富山県立中央病院内科 (循環器)

³⁾ 富山大学医学部小児科

Successful Cardiac Resynchronization Therapy in a Case of LMNA-associated Congenital Muscular Dystrophy

Hidehori Iwasaki¹⁾, Shuhei Fujita¹⁾, Yusuke Yachi¹⁾, Tatsuya Kubo¹⁾, Yoshiki Nagata²⁾, Kazuo Usuda²⁾,
Hideyuki Nakaoka³⁾, Keijiro Ibuki³⁾, Sayaka Ozawa³⁾, Keiichi Hirono³⁾,
Fukiko Ichida³⁾, and Kiyoshi Hatasaki¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Toyama Prefectural Central Hospital, Toyama, Japan

²⁾ Department of Internal medicine, Toyama Prefectural Central Hospital, Toyama, Japan

³⁾ Department of Pediatrics, Toyama University, Toyama, Japan

Lamin A/C gene (*LMNA*) mutations can cause a variety of clinical phenotypes, including skeletal muscle disease, metabolic disorders, and cardiac abnormalities. The cardiac phenotype associated with *LMNA* mutation is characterized by atrial fibrillation, conduction disturbances, ventricular arrhythmias, and dilated cardiomyopathy. Although the use of cardiac resynchronization therapy (CRT) is increasing for adult patients with *LMNA*-related cardiomyopathy, its use in pediatric patients has been limited. We present a case of congenital muscular dystrophy with *LMNA* mutation. The patient acquired ambulation at 16 months but gradually lost independent ambulation at 4 years of age. Cardiac involvement with reduced systolic function became apparent when she was 8 years old. Electrocardiography revealed complete atrioventricular block and nonsustained ventricular tachycardia. At the age of 13 years, severe bradycardia and atrial fibrillation were observed. The patient was repeatedly hospitalized because of congestive heart failure. As severe bradycardia caused heart failure, a biventricular pacemaker was implanted using a transvenous approach at 14 years of age. The CRT led to alleviation of the clinical symptoms. In summary, we present the outcome of CRT in a 14-year-old girl with *LMNA*-related cardiomyopathy. This case suggests that CRT initiation is a promising therapeutic strategy not just for adult patients with *LMNA*-related cardiomyopathy but also for pediatric patients.

Keywords: dilated cardiomyopathy, laminopathy, congenital muscular dystrophy, cardiac resynchronization therapy, *LMNA* mutation

2015 年 9 月 29 日受付, 2016 年 3 月 31 日受理

著者連絡先: 〒930-0975 富山県富山市西長江 2-2-78 富山県立中央病院小児科 岩崎秀紀

doi: 10.9794/jspccs.32.237

LMNA 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である Lamin A/C をコードし、心筋・骨格筋・末梢神経の障害、皮膚疾患など多彩な疾患の発症に関与する。LMNA 変異には、拡張型心筋症や伝導障害、心室性不整脈の合併が多いとされ、これらの心不全・伝導障害に対して心臓再同期療法 (Cardiac resynchronization therapy; CRT) の有用性の報告が散見される。本症例は乳幼児期発症の先天性筋ジストロフィーの女兒で、遺伝子検査で LMNA 変異を認めた。8 歳以降、徐々に心機能が低下し、完全房室ブロックや非持続性心室頻拍を認め、13 歳時より心房細動、徐脈および心不全が進行し、入退院を繰り返すようになった。14 歳時に、伝導障害を伴う高度徐脈を合併した心不全に対して、経静脈的に両心室ペースメーカー植込み術を施行し、心不全症状の改善が得られた。LMNA 関連心筋症は成人期以降に徐脈性不整脈・心不全や突然死を呈することが多く、成人例での CRT の有用性が報告されているが、本症例のように小児期発症例においても CRT の有用性が示唆される。

はじめに

細胞核の内側は核ラミナと呼ばれる線維状の網目構造で裏打ちされている。核ラミナは主として、中間径線維である Lamin A, C (スプライシングアイソフォーム) で構成されており、核の形状や核膜の強度を維持するとともに、クロマチンとの結合などの機能を持つ。これらをコードする 1 番染色体 q21.2-21.3 に座乗する Lamin A/C 遺伝子 (LMNA) の変異によって、核の強度低下と遺伝子転写調節の低下が示唆されている。また、Lamin A/C は、emerin をはじめとする多くの核内膜蛋白質やクロマチンと直接結合するため、LMNA 変異によって組織特異的に遺伝子の発現変化が生じると考えられる¹⁾。様々な臓器特異的疾患が報告されており、心臓では拡張型心筋症、心臓伝導障害 (LMNA 関連心筋症)、骨格筋では肢帯型筋ジストロフィー 1B 型 (LGMD1B) や Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (AD-, AR-EDMD)、末梢神経では Charcot-Marie-Tooth 2 型、脂肪組織では家族性脂肪萎縮症、全身疾患として早老症 (Hunchinson-Griford progeria 症候群) などがあり、これらは総称して "Laminopathy" と呼ばれる²⁾。近年、拡張型心筋症・伝導障害 (洞不全症候群、房室ブロック)・心室性不整脈・心房細動などを伴う「LMNA 関連心筋症」に対する心臓再同期療法 (CRT; Cardiac resynchronization therapy) の有効性の報告が散見される^{3,4)}。

今回、われわれは LMNA 変異を伴う先天性筋ジストロフィーの慢性心不全の女兒例において経静脈的に両心室ペースメーカー (CRT-P; Cardiac resynchronization therapy-pacemaker) 植込み術を施行し、心不全症状の改善が得られた 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：14 歳、女兒

既往歴：周産期に特記すべき異常なし

家族歴：血縁者に不整脈・心筋症・筋神経疾患を有するものなし

臨床経過：1 歳 4 ヶ月で歩行を始めたが、転倒が多く動揺性歩行を認めた。4 歳時に自力歩行困難で車椅子を使用するようになり、6 歳時には自立困難となった。筋生検では、炎症細胞浸潤、中等度の細胞壊死・再生所見および高度の線維化を認め、遺伝子検査では LMNA 変異 (L292P) を認めた。

8 歳頃より心機能低下 (LVEF 58%) を認め、ACE; angiotensin converting enzyme 阻害薬の内服を開始した (Fig. 1(A))。10 歳時に 2 度房室ブロック、13 歳時に完全房室ブロック・非持続性心室頻拍 (NSVT; non-sustained ventricular tachycardia) を認めるようになった (Fig. 1(B))。BNP は 100~200 pg/mL で推移し、ACE 阻害薬を増量し経過観察とした。13 歳時に右心不全が増悪し、BNP 1,000 pg/mL 前後まで上昇をきたすエピソードがあり、心臓カテーテル検査を施行した。心係数 2.52 L/min/m²、右室拡張末期容積 217.3 mL (208% of normal)、重度の三尖弁逆流、右房の著明な拡大を認め、利尿薬 (フロセミド・スピノロラクトン) 併用および ACE 阻害薬のさらなる増量で若干の改善を得た。その後、心房細動も認めたため、ワーファリンを導入した。経過とともに心電図上、心房波は消失した。14 歳時より徐脈が進行 (心拍数 30 bpm 台)、BNP 600 pg/mL 前後 (NT-proBNP 3,000~8,000 pg/mL) で推移し、全身倦怠感が強く入退院を繰り返すようになった。心不全の進行・高度徐脈に対する内服治療の限界と考え、デバイス治療目的に当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 141 cm (-3.0 SD)、体重 23.4 kg (-3.5 SD)、BMI 11.8 kg/m²、心拍数 43 bpm、不整、血圧 82/50 mmHg、SpO₂ 99% (室内気)、結膜：貧血なし、頸部：頸静脈怒張軽度あり、胸部：ラ音聴取せず、I 音・II 音減弱、gallop rhythm 聴取せず、大胸筋・



Fig. 1 12-lead electrocardiograms (ECG) during the course of disease

(A) ECG at the age of 8 years. Sinus rhythm, heart rate=89 bpm, QRS=0.09s, QRS axis=+50 degrees. (B) ECG at the age of 11 years. 2:1 conduction, ventricular rate=44 bpm, QRS=0.10s, QRS axis=+75 degrees. (C) ECG on admission. Atrial stand-still, junctional rhythm, ventricular rate=45 bpm, QRS=0.16s, QRS axis=+122 degrees.

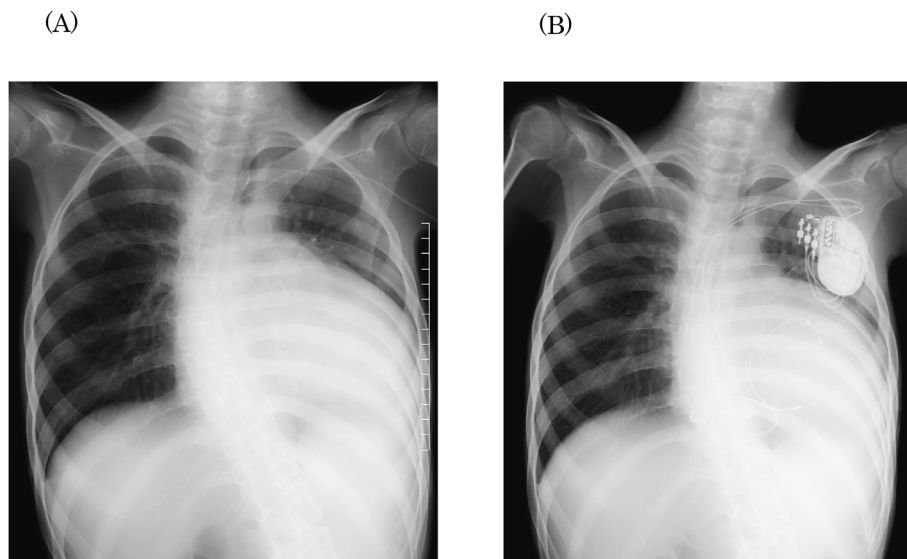


Fig. 2 Comparison of chest X-ray images before and after CRT

(A) CTR was 66% and pulmonary congestion was observed. Scoliosis was also observed. (B) 6 months after CRT, the CTR improved to 62%. Pulmonary congestion was slightly reduced. CRT, cardiac resynchronization therapy; CTR, cardiothoracic ratio.

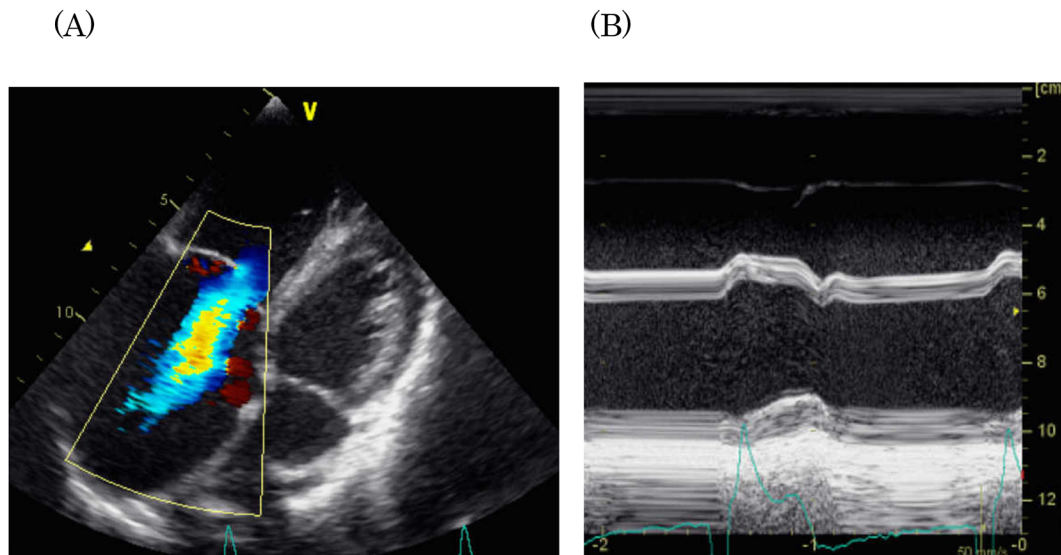


Fig. 3 Echocardiogram on admission

(A) Doppler echocardiography, four-chamber view. Severe tricuspid regurgitation was noticed, and the right atrium was considerably dilated. (B) M-mode recording. Paradoxical ventricular septal motion with right ventricular dilatation was observed.

肩部皮下組織は著明に菲薄化している，腹部：平坦，軟，肝季肋下2横指触知，脾触知せず，四肢：末梢冷感あり，Capillary refilling time 4秒以上，関節拘縮あり，るいそう著明．日常生活動作（ADL; activities of daily living）は，移動；車椅子，食事；半介助，入浴；全介助，排泄；移乗介助，更衣；全介助であった．

入院時検査所見：

1) 血液生化学検査

Hb 13.0g/dL, CK 372IU/L, BNP 189pg/mL, 肝腎機能に異常なし．

2) 胸部単純X線検査 (Fig. 2(A))

心胸郭比 66%，肺うっ血所見あり，側弯あり．

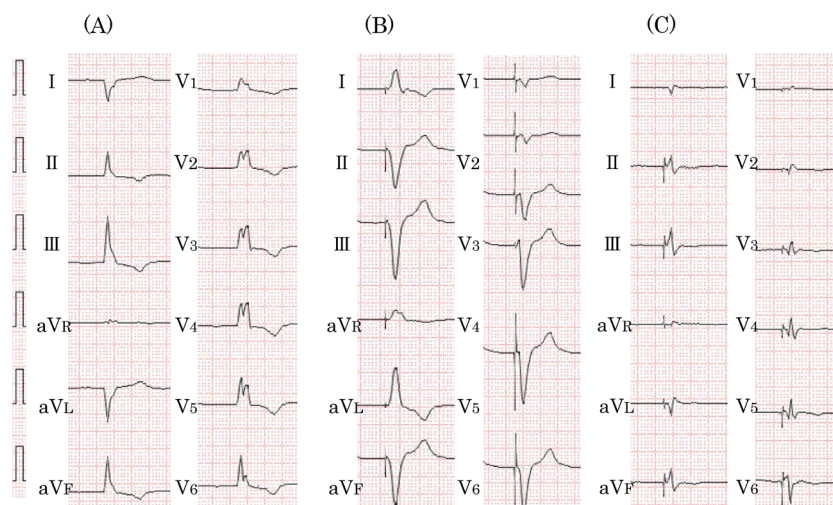


Fig. 4 Comparison of 12-lead electrocardiograms (ECG) before and after CRT-P
(A) on admission, (B) on temporary RV pacing, (C) after CRT-P implantation.

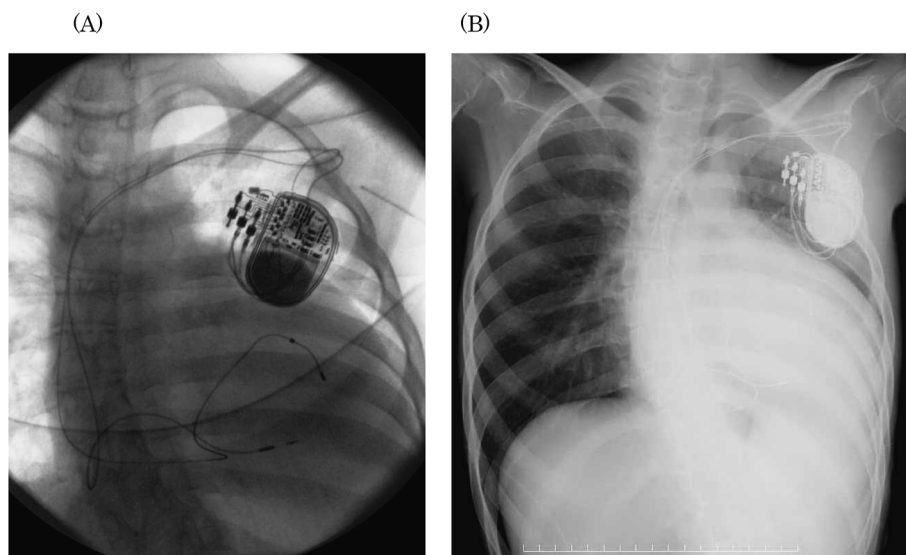


Fig. 5 CRT-P implantation

(A) CRT-P was implanted with the LV lead in the lateral vein and the right ventricular lead in the apical part of the interventricular septum. (B) Chest X-ray images taken after CRT-P implantation. CRT-P, cardiac resynchronization therapy-pacemaker.

3) 心電図 (Fig. 1(C))

接合部調律. 明らかな P 波を認めず atrial standstill. 心室レート 45bpm, QRS 軸 122 度, QRS 幅 162ms, 低電位.

4) 心臓超音波検査 (Fig. 3)

左室駆出率 LVEF (Modified Simpson 法) 35%, 心筋壁の菲薄化, 弁輪の拡大を伴う高度の三尖弁逆流, 著明な右房・右室の拡大を認めた. Paradoxical septal motion を伴う右室容量負荷所見を認めた. 下大静脈径 19.9mm で呼吸性的変動に乏しかった.

5) ホルター心電図

総心拍数 62,450 拍/日, 最低心拍数 24 回/分, 心室性期外収縮 8,668 拍 (総心拍数の 14.4%), 6 連発以下の NSVT (心室レート 120~130bpm) を 7 回認めた.

入院後臨床経過: 入院第 2 病日, 術前管理のため経静脈的体外式ペースメーカー挿入術および心臓電気生理学的検査を施行した. 心臓電気生理学的検査では, 右房電位は検出できず, atrial standstill の状態と判断した. His 束電位は記録できず, 右室電位は低電位で

Table 1 Comparison of cardiac function before and after CRT-P

	on admission	on RV pacing	post CRT-P implantation
HR (bpm)	47	70	70
LVEF (%) ¹⁾	35.0	23.0	43.1
Estimated Cardiac Output (L/min) ²⁾	1.14	1.46	2.60
QRS interval (ms)	162	210	134
QRS axis (degrees)	+122	-62	+130

LVEF on temporary RV pacing had worsened. After CRT-P implantation, the QRS interval had shortened, and LVEF was improved. 1) LVEF measured by Simpson's method 2) Estimated Cardiac Output calculated by the product of heart rate and stroke volume measured by Simpson's method

あった。全身状態が不良であり、心室頻脈の誘発試験を行わなかった。右室シングルのリードペースィング(VVIモード、設定レート70bpm)後は、心電図上、QRS幅の増大を認め、心エコー図上も左室駆出率が低下した(Fig. 4(B), Table 1)。第5病日に、ペースィングバックアップ下および全身麻酔下にCRT-P植込み術を施行した。本体ペースメーカーはConsulta®(Medtronic, USA)を使用し、左鎖骨下静脈から経静脈的にリードの留置を行った。atrial standstillであるため心房リードの植込みは行わなかった。右室心尖部(4.1Fr, SelectSecure 3830® 69cm, Medtronic, USA)および経冠静脈的に左室側壁(4.8Fr, Attain Ability 4196® 78cm, Medtronic, USA)にペースィングリードをそれぞれ留置した。左室リードに関しては、右房が著明に拡大しており冠静脈が成人に比して短く、アンカーとするワイヤーの良好な位置への留置が困難であったため、左室リードの留置に難渋したが、最終的に高い位置のLateral veinに留置した(Fig. 5(A))。術後呼吸筋が弱く、抜管まで時間を要したが、創部状態も含めて術後経過は良好であった。設定はVVIモード、基本レート70bpm、VV-delay 0msとし、QRS幅の短縮が得られた(Fig. 4(C), Table 1)。右室シングルのリードペースィングのみでは増悪した左室駆出率が、CRT-P導入後に改善を認めている。第15病日に紹介医へ転院となり、徐々にADLの改善を認め、約1ヶ月後に紹介医退院し、通学も可能となった。植込み術施行時はNSVTを認めているのみであったが、LMNA関連心筋症の症例では心室頻拍や心室細動といった致死的不整脈のリスクが高いとされるため、致死的不整脈に対する一次予防として、術後にアミオダロンを導入し経過観察している。

考 察

今回、われわれは、CRTにより心機能の改善が得られたLMNA変異を伴う先天性筋ジストロフィーの

慢性心不全の女児例を経験した。

本症例では、高度な三尖弁逆流および右室・右房の著明な拡大を認める右心不全も伴っていることより、当初、三尖弁形成術および心外膜リードによる両室ペースィング機能付き植込み型除細動器(Cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-D)の植込み術が考慮されたが、児のるいそう・筋力低下が著明であり周術期管理においてリスクを伴うこと、また外科的手術に対する本人の同意も得られなかったことより、今回は経静脈的アプローチでの介入を選択した。また、LMNA関連心筋症には致死性心室性不整脈を伴うことが多いため⁵⁾、CRT-Dの植込みが最善と考えられたが、極度の低栄養状態および皮下脂肪がかなり菲薄であり、デバイスサイズの大きなCRT-Dは術後創部の壊死・感染が懸念されたため、今回はCRT-Pの植込みを選択し、心室性不整脈の予防目的にアミオダロンを併用することとした。経静脈的アプローチとすることで、児の負担を最小限に抑えることが可能となり、術後早期に呼吸・循環状態の回復が得られた。本症例のような全身状態不良で小さな体格の児に対してもCRT-Pのリード植込み術は技術的に可能であり、全身状態不良の児には有効な選択枝になり得ると考えられる。

典型的なLMNA関連心筋症の経過は、中年(40歳代頃)で徐脈(洞不全症候群、房室ブロック)が進行し、ペースメーカーの植込みを必要とする症例が多く、その後徐々に心機能低下が進行するとされる⁶⁾。近年、乳児期より筋症状を呈するLMNA関連先天性筋ジストロフィー(LMNA-related congenital muscular dystrophy; L-CMD)の報告⁷⁾が散見され、Laminopathyの重症型とされる。本邦では、Komakiら⁸⁾が2歳以下に発症した炎症性筋炎を呈するミオパチー小児20例のうち11例(55%)にLMNA変異を認め、そのうち8例が小児期(7~15歳)から心伝導障害や拡張型心筋症などのLMNA関連心筋症の症状を認めたと報告している。

LMNA 関連心筋症の中には伝導障害によって徐脈を合併する症例があるが、そのような場合に右室シングルリードペースングの永久ペースメーカを植込むと、心不全が顕在化もしくは悪化する可能性がある³⁾。刺激伝導系の障害により徐脈が進行するが、同時に左室内同期不全が存在し、右室シングルリードペースングにより同期不全が顕在化するためと考えられており、そのような場合には CRT のよい適応と考えられる^{3,4)}。本症例においては、左室内同期不全は心エコー図上明らかではなかったが、右室シングルリードペースングのみでは QRS 幅の増大、左室駆出率の低下がみられ、恒久的な右室シングルリードペースング植込み術を施行すれば、徐脈は改善されるものの心不全が増悪することが予想された。CRT を導入することで、今後増悪が懸念される左室内同期不全を未然に予防し、心不全の進行を遅らせることが期待できると考えられる。

また、LMNA 関連心筋症の症例では、心室頻拍や心室細動といった致死的不整脈のリスクが高いとされる⁹⁾。van Berlo ら⁵⁾は、299 例のメタ解析により LMNA 変異の自然歴を検討した。この結果、30 歳代で徐脈性不整脈が指摘され、50 歳代で 64% に心不全が合併していた。死亡原因の中で突然死が最も多い (46%) と報告した。これら致死性心室性不整脈による突然死に対して、一次予防、二次予防としての植込み型除細動器 (ICD) の有効性が報告されている^{10,11)}。本症例では、NSVT を認めているのみで致死的不整脈のエピソードは認めていないが、今後懸念される致死的不整脈の一次予防目的にアミオダロンを併用した。長期的には、全身状態の改善・るいそうの改善が得られれば CRT-D へのアップグレードも考慮される。

付 記

この論文の電子版にて動画を配信している。

引用文献

- 1) Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al: Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1715-1724
- 2) Rankin J, Ellard S: The laminopathies: A clinical review. *Clin Genet* 2006; **70**: 261-274
- 3) 牧山 武, 静田 聡, 赤尾昌治, ほか: 不整脈の遺伝子診断家族性ペースメーカー植込み症例における遺伝的背景の検討—心臓 Na⁺チャンネル病, Lamin A/C 遺伝子関連心筋—。心電図 2010; **30**: 200-208
- 4) 池田智之, 牧山 武, 中尾哲史, ほか: 両室ペースングが奏功した lamin A/C 遺伝子関連心筋症患者の長期経過を観察し得た 1 例。心臓 2013; **45**: 1260-1265
- 5) van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, et al: Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: Do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005; **83**: 79-83
- 6) Otomo J, Kure S, Shiba T, et al: Electrophysiological and Histopathological Characteristics of Progressive Atrioventricular Block Accompanied by Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of Lamin A/C Gene. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; **16**: 137-145
- 7) Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bonnemant CG, et al: De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008; **64**: 177-186
- 8) Komaki H, Hayashi YK, Tsuburaya R, et al: Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011; **21**: 563-568
- 9) van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al: Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers, A European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 493-500
- 10) Anselme F, Moubarak G, Savouré A, et al: Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm* 2013; **10**: 1492-1498
- 11) Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al: Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; **354**: 209-210