

症例報告

ACTA1 変異を伴うネマリンミオパチーに 合併した肥大型心筋症の 1 例

横山 晶一郎¹⁾, 小出 彩香²⁾, 西野 一三³⁾, 林 由起子^{3, 4)},
大木 寛生¹⁾, 三浦 大¹⁾, 澁谷 和彦¹⁾

¹⁾ 東京都立小児総合医療センター循環器科

²⁾ 東京都立小児総合医療センター神経内科

³⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

⁴⁾ 東京医科大学病態生理学分野

Hypertrophic Cardiomyopathy Associated with Nemaline Myopathy Due to ACTA1 Mutation

Seiichiro Yokoyama¹⁾, Ayaka Koide²⁾, Ichizo Nishino³⁾, Yukiko Hayashi^{3, 4)},
Hirotaka Ohki¹⁾, Masaru Miura¹⁾, and Kazuhiko Shibuya¹⁾

¹⁾ Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

³⁾ Department of Neuromuscular Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

⁴⁾ Department of Pathophysiology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

Nemaline myopathy, a common type of congenital myopathy, rarely presents with cardiac involvement. We report a female patient with atypical hypertrophic cardiomyopathy and nemaline myopathy associated with *ACTA1* mutation. She presented with an abnormal gait at the age of 18 months. Slowly progressive muscle hypotonia and weakness were recognized at the age of 2 years. A cardiovascular assessment performed at the age of 7 years showed atypical hypertrophic cardiomyopathy. The diagnosis of nemaline myopathy was confirmed by a skeletal muscle biopsy, and an *ACTA1* mutation was identified at the age of 8 years. Echocardiography and cardiac catheterization revealed severe diastolic dysfunction and atypical concentric left ventricular hypertrophy between the base and the apex of the heart. A β -blocker was administered without effect, and the patient died of ventricular fibrillation accompanied by heart failure at the age of 9 years. Some of the clinical features of this case resembled the recently reported hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. Nemaline myopathy may result in fatal cardiomyopathy; therefore, careful assessment and appropriate management for cardiovascular involvement are essential.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, nemaline myopathy, α -actin, *ACTA1* gene

先天性ミオパチーの一つであるネマリンミオパチーには、従来心筋症の合併は少ないとされてきた。今回われわれは、*ACTA1* 遺伝子変異を伴うネマリンミオパチーに、非典型的な肥大型心筋症を合併した症例を経験した。1歳6か月時に歩容異常、2歳時に筋力低下および筋萎縮、7歳時に肥大型心筋症を指摘され、8歳時に筋生検で病理組織所見からネマリンミオパチーと診断し、*ACTA1* 遺伝子の変異が同定された。心臓超音波検査および心臓カテーテル検査で心基部と心尖部の中間付近の壁が同心円状に肥大し、著明な拡張障害を伴う特徴的所見を示していた。 β 遮断薬を導入したところ心不全症状が

2015年10月31日受付, 2015年12月24日受理

著者連絡先: 〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター循環器科 横山晶一郎

doi: 10.9794/jspccs.32.181

増悪し、その治療中に心室細動を発症、9歳5か月で永眠した。これらの特徴は、心筋での細いフィラメントの遺伝子変異を伴う肥大型心筋症の特徴として報告されている所見に合致する。心臓合併症は稀とされるネマリニンミオパチーにおいても、心筋症で致死的となる症例があり、慎重な心機能の評価および適切な治療が必要である。

はじめに

ネマリニンミオパチーは、筋力低下、筋緊張低下、深部腱反射の減弱・消失、筋組織所見でのネマリニン小体の存在を特徴とする先天性ミオパチーの一つである。新生児期に発症し早期に死亡に至る重症例から、成人期に発症し緩徐に進行する例まで多岐にわたるが、心臓合併症は少ないとされている¹⁾。ネマリニンミオパチーの原因遺伝子として、*NEB*、*ACTA1*、*TPM2*、*TPM3*、*TNNT1*等の骨格筋の筋原線維における細いフィラメントの構成蛋白質をコードする遺伝子変異との関連と、いくつかの変異蛋白質が筋線維のカルシウム感受性を低下させることが報告されている²⁾。このうち、遺伝子座1q42.13に存在する*ACTA1*は、細いフィラメントの主要構成蛋白質である骨格筋 α アクチンをコードし、その変異は筋収縮に多大な影響をもたらす³⁾。今回、肥大型心筋症を合併した*ACTA1*遺伝子変異によるネマリニンミオパチー症例を経験した。致死的となりうる心筋症の合併に注意が必要と考え報告する。

症 例

症例：当科初診時7歳の女兒

主訴：筋力低下、心電図異常

家族歴：兄 自閉症

現病歴：在胎38週3,390gで出生し、周産期の異常および乳児期の発達の遅れは指摘されず、1歳6か月で独歩を獲得した。1歳6か月検診で歩容異常を指摘され、整形外科で外反膝と診断されて経過観察中、下腿の筋萎縮および筋力低下に気づかれたため、2歳2か月小児神経科を受診した。四肢遠位筋優位の筋萎縮、深部腱反射の減弱、血液検査でCK 320 U/Lと軽度の上昇を認めしたが、末梢神経伝導検査では異常を認めなかった。その後、筋力低下は徐々に進行し、6歳時MMT上下肢4-、肩甲拳上4+、8歳時上下肢3+~4-、頸部・肩4程度であった。7歳2か月、学校検診で心電図異常を指摘され、当科紹介受診した。

身体所見：身長116.2cm (-0.7SD)、体重18.4kg (-1.2SD)、経皮酸素飽和度99%、血圧は初診時69/43 mmHgであったが、その後おおむね収縮期圧

80~90 mmHg台で経過した。呼吸音は清、心音はI音、II音正常、III音、IV音は聴取せず、胸骨左縁下部を最強点とするLevine II度の収縮期雑音および拡張期ランブル音を聴取した。腹部は軟、平坦で肝脾腫は触知しなかった。末梢冷感はなく、毛細血管再充満時間は2秒以下であった。四肢腱反射はすべて減弱しており、顔面・四肢・体幹ともに筋萎縮を認めた。多呼吸や努力呼吸はなく、また高口蓋も認めなかった。

検査所見：胸部単純X線では(Fig. 1)、心胸郭比58%と心拡大あり肺血管影の異常は認めなかった。心電図では(Fig. 2)、QRS高電位、著明な心房負荷所見およびV4-6の深いQ波(V4はQS型)を認めた。血液検査では、CK 496 U/L、AST 44 U/L、ALT 28 U/L、LDH 381 U/Lと軽度の筋由来酵素の上昇あり、またBNP 348.9 pg/mLと高値であった。CKアイソザイムはBB 1%、MB 8%、MM 91%であった。

心エコー検査では(Fig. 3)、両心室の壁肥厚および両心房の拡張所見、軽度の僧帽弁・三尖弁・肺動脈弁逆流を認めた。僧帽弁口血流速度波形、僧帽弁輪部速度波形からも拡張障害が疑われ(E 0.49 m/s, A 0.35 m/s, E/A 1.4, lateral e' 5.5 cm/s, E/e' 8.9)、また左室流出路やや心尖部よりの部位で最大血流速度1.6 m/sのモザイク血流が指摘された。これらの所見から、何らかの筋疾患に伴った肥大型心筋症が疑われた。針筋

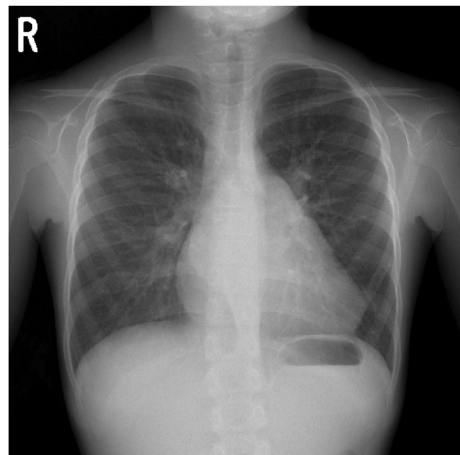


Fig. 1 Chest X-ray at the age of 7 years and 3 months revealed cardiomegaly (cardiothoracic ratio was 58%) with normal pulmonary vasculature

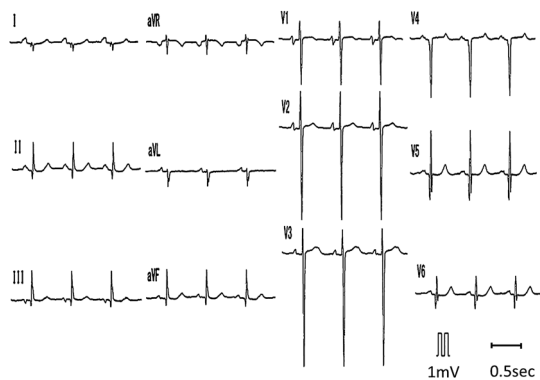


Fig. 2 Electrocardiogram at the age of 7 years and 3 months

High-voltage QRS waves, bi-atrial enlargement, and deep Q wave in V4-6 (QS complex in V4) were confirmed.

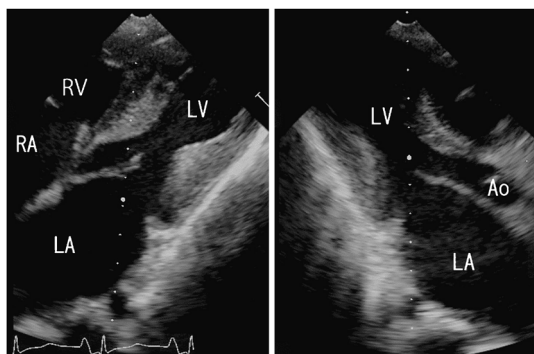


Fig. 3 Echocardiogram at the age of 9 years and 4 months

Both ventricular septum and free wall were thickened, and the atria were markedly dilated. LA: left atrium, RA: right atrium, LV: left ventricle, RV: right ventricle, Ao: aorta.

電図検査では、筋原性変化と神経原性変化が混在している所見であった。ポンペ病のスクリーニングとして酸性 α グルコシダーゼ活性値、阻害%、Ph活性比を測定したがいずれも正常で、ポンペ病は否定的であった。

8歳時に施行した筋生検（上腕二頭筋）の病理所見では（Fig. 4）、中程度の筋線維大小不同、筋内鞘のわずかな線維化、タイプ2線維の萎縮があり、ネマリン小体を有する筋線維、マルチミニコア構造を有する筋線維が認められた。リンパ球浸潤・壊死・再生線維は認めなかった。遺伝子検査を行い、*ACTA1* 遺伝子に c.984G>C (p.Lys328Asn) 変異がヘテロ接合性に同定された。これらの所見から、*ACTA1* 遺伝子変異を伴うネマリンミオパチーと診断した。

経過中、徐々に胸部X線上の心拡大、心電図上の

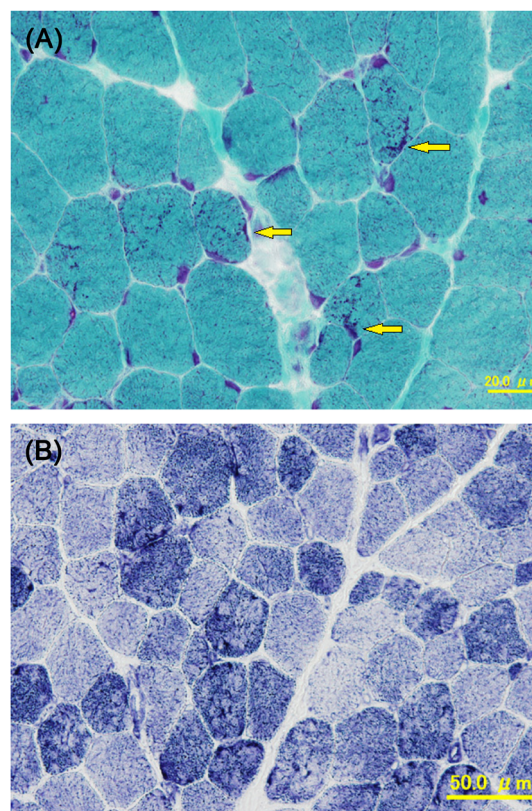


Fig. 4 Muscle biopsy from the biceps

(A) Modified Gomori trichrome stain showed nemaline bodies (arrows) in many fibers. (B) NADH-TR stain showed disorganized intermyofibrillar networks in many fibers appearing as multiple cores with indistinct borders.

心房負荷所見が増悪したため、9歳4か月時に心臓カテーテル検査を行った。カテーテル検査（Table 1）では、左室内に19mmHgの圧較差があり、左室拡張末期圧29mmHgと著明に上昇していたが、いわゆるdip and plateau型ではなかった。平均肺動脈圧35mmHg、肺動脈楔入圧18.5mmHg、肺血管抵抗9.2単位 \cdot m²と肺高血圧も伴っていた。左室造影では、拡張末期容積66.6mL/m²（97.5% of normal）、駆出率67.2%と収縮は保たれていたが、心基部と心尖部の中間付近の壁が著明に肥大した特徴的な所見を示していた（Fig. 5）。

治療経過：カテーテル結果から、左室内狭窄および強い拡張障害を伴う肥大型心筋症と診断し、少量から β 遮断薬（プロプラノロール0.5mg/kg/日）を開始したところ、2週間後に下腿の疼痛および浮腫が出現、その1週間後には胸水貯留が指摘された。同時に38°Cの発熱および咳嗽もあり、血液検査では軽度の炎症反応（WBC 9300/ μ L、CRP 1.34mg/dL）を認め

Table 1 Cardiac catheterization data

Site	Pressure (mmHg)	Site	Pressure (mmHg)
RA (m)	12	Right PAWP (m)	18
RV (s/d)	53/10	Left PAWP (m)	19
Main PA (s/d/m)	44/26/34	LV (outflow) (s/d)	75/29
Right PA (s/d/m)	43/26/33	(Pressure gradient from LV apex to outflow was 19 mmHg.)	
Left PA (s/d/m)	48/29/37	Ao (s/d/m)	77/54/66
Systemic blood flow (Qs)	1.8 L/min/m ²	Systemic vascular resistance	29.4 U _m ²
Pulmonary blood flow (Qp)	1.8 L/min/m ²	Pulmonary vascular resistance	9.2 U _m ²

RA: right atrium, RV: right ventricle, PA: pulmonary artery, PAWP: pulmonary artery wedge pressure, LV: left ventricle, Ao: aorta, s: systolic pressure, d: diastolic pressure, ed: end-diastolic pressure, m: mean pressure.

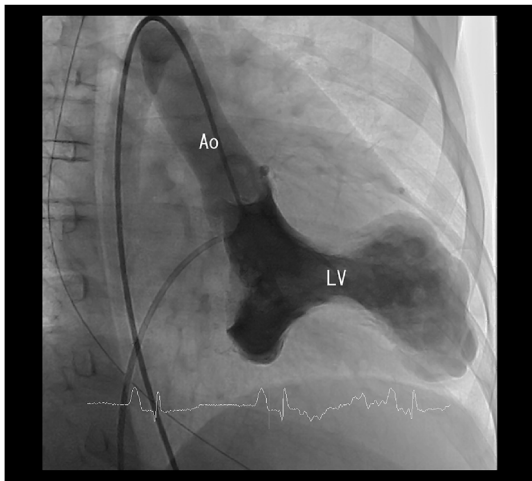


Fig. 5 Left ventriculography showing concentric hypertrophy between the base and the apex of the heart

LV: left ventricle, Ao: aorta.

た。β遮断薬の副作用にウイルス性上気道炎が重なって心不全症状が増悪したと考え、β遮断薬を中止し、酸素および利尿薬（フロセミドおよびスピロラク톤をそれぞれ1 mg/kg/日）の投与を行ったところ、翌日には浮腫および胸水の減少を認めた。心拍数は90～100回/分、血圧は収縮期で90～100 mmHgと安定しており、尿量も保たれていた。しかしながら、さらにその翌日腹痛を訴え水様下痢を排出した後、心拍数が120～130回/分に上昇、数分後に心室細動となった。蘇生処置に反応せず、9歳5か月で永眠した。

なお、心臓移植に関しては、ミオパチーで進行性の筋力低下があるため、移植の適応にはなりにくいと判断された。

考 察

今回、われわれはACTA1遺伝子変異を伴い、ネマ

リンミオパチーに肥大型心筋症を合併した症例を経験した。本症例は、病初期には遠位筋優位の筋萎縮、筋力低下があり、末梢神経障害を疑ったが、軽度のCK上昇が持続していたことから筋疾患を疑って筋生検を行い、ネマリンミオパチーの診断に至った。小児期発症のネマリンミオパチーとして骨格筋症状は典型的であったが、心臓合併症は特徴的で、心筋肥大が心基部と心尖部の中間部分に同心円状に見られ、β遮断薬の効果が乏しく致死的な経過をたどった。

ネマリンミオパチーに心臓合併症を伴うことは少ない¹⁾が、ACTA1変異例での心筋症の合併は近年数例が報告されている^{4,6)}。ACTA1変異例の筋組織での特徴的病理所見として、①ネマリン小体、②コア様構造、③核内ロッド、④筋線維不均等、⑤ジストロフィー様変化、⑥キャップ構造、⑦ゼブラ小体、⑧アクチンフィラメントの集合、⑨minimal changeが報告されており³⁾、単一症例の病理所見の中にネマリン小体、コア様構造等の様々な構造を有することも多い。本例においても①②④が確認された。従来、ACTA1遺伝子変異に伴うネマリンミオパチーにおいても心臓合併症は稀とされ、骨格筋αアクチンの心筋における発現が少ないためと考えられている⁷⁾。また、他の遺伝子変異での心筋症の合併例の報告は調べた範囲では見つからなかった。今回同定されたACTA1遺伝子のc.984G>C (p.Lys328Asn)変異は、Jain RKらにより報告されたもの⁸⁾と同一である。彼らの症例は、骨格筋症状は硬直が主体で心筋症は合併せず、またこの変異では他の多くの遺伝子変異とは逆に細いフィラメントのカルシウム感受性が高まっていることを報告している。われわれの症例では、致死的な心筋症を合併し骨格筋症状も異なるため、同一の遺伝子変異でも他の遺伝要因あるいは環境要因により臨床像は異なると考えられた。

本例では心肥大が典型的な非対称性中隔肥大でなく心基部と心尖部の中間部分に同心円状に見られ、肥大

型心筋症としては非典型的であった。心電図での Q 波は V4 で最も深く QS 型となっており、肥大部分に一致した所見で、また心房負荷所見も著明であった。カテーテル検査所見では収縮能は保たれ左室内圧較差は軽度であったものの著しい拡張末期圧の上昇があり、肺高血圧も伴っていた。肺高血圧の成因としては、本症例に明らかな呼吸障害が認められなかったことから、左房圧の上昇に起因するものと考えられた。

これらの所見から、本症例は著明な拡張障害を主体とする特徴的な肥大型心筋症であったといえる。心エコー検査上の E/e' は本症例の拡張障害の程度に比べると軽度の上昇にとどまっているが、肥大型心筋症の拡張障害においては病態の複雑さゆえにドップラーの値から左室充満圧を正確には評価できないとの報告⁹⁾もあり、エコーのみで拡張障害の程度を評価することは困難な場合もあることに注意が必要である。心肥大の程度に比し拡張障害が強かった点は、Kubo らが報告¹⁰⁾している hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype にも類似している。本症例では、細いフィラメントのカルシウム感受性の亢進から、通常のネマリンミオパチーと異なり心筋の硬直から拡張障害を来していた可能性が考えられる。また、心筋 α アクチンを含む細いフィラメントの遺伝子変異を伴う肥大型心筋症では、太いフィラメントの変異例と比較し、左室肥大が軽度かつ同心円状あるいは心尖部に分布する、左室流出路閉塞が少ない、心不全が進行しやすい、拡張障害が多いとの報告¹¹⁾もあり、おおむね本症例の臨床像と合致している。

収縮能が正常で閉塞性でない肥大型心筋症の薬物療法としては、カルシウム拮抗薬および β 遮断薬が適応となる¹²⁾が、小児においては β 遮断薬、特に高用量 (4.5 mg/kg/日以上) のプロプラノロールの有効性が報告されており¹³⁾、またカルベジロール等の α 遮断作用を持つものは血圧を低下させやすいため適さないとされる¹³⁾。本症例においては、プロプラノロールをごく少量から開始したにもかかわらず心不全の増悪を来し、早期に致死的な経過をたどった。直接的な死因に関しては、拡張障害に起因する心拍出量の低下を前負荷の増大によって代償していた状況で、利尿薬の投与により前負荷が減少したところに、腹痛、下痢に伴う迷走神経反射が起こり、急激に血圧が低下し冠血流の減少から心室細動に至ったものと推察した。

本遺伝子変異における筋線維カルシウム感受性の亢進が病態に関与しているとするれば、カルシウム拮抗薬の方が有効であったかもしれない。将来的には、それぞれの遺伝子変異の分子生物学的機序に基づいた治療

が望まれる。しかしながら、本症例においてはごく少量の β 遮断薬でも心不全が増悪したことから、カルシウム拮抗薬も忍容性がなかった可能性が考えられ、その場合には心臓移植以外には救命は難しかったものと思われる。先天性ミオパチーに致死的な心筋症を合併した症例に関し、必ずしも骨格筋障害の進行が著しくない例も見られるため、筋力低下や呼吸機能低下等を含め適応を十分検討しながら、症例によっては早期の心臓移植を考慮することが必要である。

結 語

ACTA1 遺伝子変異を伴い、致死的な肥大型心筋症を合併したネマリンミオパチー症例を経験した。心臓合併症は稀とされるネマリンミオパチーにおいても、心筋症で致死となる症例があり、慎重な心機能の評価および適切な治療が必要である。

謝 辞

本論文の要旨の一部は第 56 回日本小児神経学会総会 (2014 年 5 月、浜松) において発表した。

筋生検の手術を担当していただきました当院形成外科の玉田一敬先生、英文抄録を校正していただきました当院臨床研究支援センターの Valera James Robert 先生、および初診より本例を担当いただき、診断に導いていただきました国立成育医療センター神経内科の久保田雅也先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF: Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol* 2013; **26**: 519-526
- 2) Ochala J: Thin filament proteins mutations associated with skeletal myopathies: Defective regulation of muscle contraction. *J Mol Med* 2008; **86**: 1197-1204
- 3) Nowak KJ, Ravenscroft G, Laing NG: Skeletal muscle α -actin diseases (actinopathies): Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013; **125**: 19-32
- 4) D'Amico A, Graziano C, Pacileo G, et al: Fatal hypertrophic cardiomyopathy and nemaline myopathy associated with ACTA1 K336E mutation. *Neuromuscul Disord* 2006; **16**: 548-552
- 5) Kim SY, Park YE, Kim HS, et al: Nemaline myopathy and non-fatal hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel ACTA1 E239K mutation. *J Neurol Sci* 2011; **15**: 171-173
- 6) Gatayama R, Ueno K, Nakamura H, et al: Nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy in childhood. *Pediatrics* 2013; **131**: 1986-1990
- 7) Ilkovski B, Clement S, Sewry C, et al: Defining α -skeletal and α -cardiac actin expression in human heart and skele-

- tal muscle explains the absence of cardiac involvement in ACTA1 nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005; **15**: 829–835
- 8) Jain RK, Jayawant S, Squier W, et al: Nemaline myopathy with stiffness and hypertonia associated with an ACTA1 mutation. *Neurology* 2012; **78**: 1100–1103
 - 9) Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, et al: Evaluation of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007; **116**: 2702–2708
 - 10) Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, et al: Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 2419–2426
 - 11) Coppini R, Ho CY, Ashley E, et al: Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 2589–2600
 - 12) Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, et al: Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; **92**: 1680–1692
 - 13) Östman-Smith I: Beta-blockers in pediatric hypertrophic cardiomyopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2014; **9**: 82–85