

症例報告

Congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber

と先天性筋線維タイプ不均等症の姉妹例

東京女子医科大学 医学部 小児科学

シシクラ ケイコ スズキ ハルコ ヒラヤマ ヨシト スミダ サワコ
 宍倉 啓子・鈴木 陽子・平山 義人・炭田 澤子
 イケヤ キヨコ サイトウ カヨコ フクヤマ ユキオ オオサワ マキコ
 池谷紀代子・斎藤加代子・福山 幸夫・大澤真木子

(受付 平成12年2月16日)

緒言

先天性ミオパチーは生下時から筋緊張低下，筋力低下，関節可動域の亢進および顔面筋罹患を伴い，組織学的に筋微細構造あるいは筋線維タイプ分布異常を示す疾患群である．我々は組織学的に異なる所見を示し，臨床的には全眼球運動障害を伴う floppy infant syndrome を示した姉妹例を経験した．姉は congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber であり，妹は先天性筋線維タイプ不均等症であった．姉妹例における組織学的所見の相違は先天性ミオパチーの発症に興味深い示唆を与えると思われたので報告する．

症例

1. 症例1

患児：初診時年齢9カ月 女児．

主訴：筋緊張低下，運動発達遅延．

家族歴：血縁はない．妹（症例2）に同症状がある．

現病歴：妊娠中胎動は弱かった．39週3,620g，骨盤位のため帝王切開で出生した．羊水過多はない．仮死はなかった．生下時より体動が全く認められず，全身性筋緊張低下が著明であったため他

病院 NICU に入院した．哺乳困難のため経管栄養が施行され，クベースに収容された．四肢遠位部の動きは徐々に認められるようになったが，近位筋の動きは全く認められなかった．生後1カ月大腿四頭筋で解放生検が施行され，先天性筋ジストロフィーと診断された．生後4カ月 NICU を退院したが，5カ月時肺炎で再入院，2カ月間入院した．筋力は徐々に改善し，四肢の抗重力運動も認められるようになった．スプーンで果汁を飲むことができるようになった．生後9カ月精査を希望し，当科入院となった．

入院時現症（図1）：身長74.2cm (+1.3SD)，体重8,470g (-0.03SD)．全身筋緊張低下は著明で脊髄蛙様肢位，関節の過伸展，過屈曲を認め，スクーフ徴候陽性である．水平抱きで四肢はだらんと下がり，逆U字の肢位をとる．引き起こし反応では顕著な頭部下垂を認める．漏斗胸と高口蓋を認める．胸部聴診では異常を認めない．深部腱反射は陰性であり，病的反射は認められない．顔貌はミオパチー様で，口唇はテント状で常に半開きの状態である．眼球運動は外転制限が認められる．その他脳神経症状はない．

Keiko SHISHIKURA, Haruko SUZUKI, Yoshito HIRAYAMA, Sawako SUMIDA, Kiyoko IKEYA, Kayoko SAITO, Yukio FUKUYAMA and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: Two siblings of congenital neuromuscular disease with different histological findings: A case of congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber and a case of congenital fiber size disproportion myopathy in one family



図1 症例1 9カ月 全身像
全身筋緊張低下，ミオパチー様顔貌，テント状に開いた口，漏斗胸を認める。

入院時検査所見：血液・尿一般に異常は認めない。血液生化学ではAST 22KU, ALT 26KU, CK 37mU/ml, アルドラーゼ 3.7 IU/l と正常である。血中乳酸，ピルビン酸も正常である。運動神経伝導速度は遅延を認めず，筋電図は low voltage であった。

筋針生検所見(図2)：針生検は大腿四頭筋で施行した。著明な筋線維の大小不同を認め，中心核線維が散在した。NADH-TR 染色では染色性の軽度のむらが認められた。modified ATPase 染色ではほとんどすべての筋線維はタイプ1線維であり，わずかに数本の小径タイプ2線維を認めるのみであった。その他ネマリン小体，ragged red fiber は認められなかった。電顕では散在性にミニコアを認めたが，頻度は多くなかった(図3)。

以上，臨床症状および筋生検所見より先天性ミオパチーの2型線維欠損症と診断し，外来で経過を観察した。座位保持は1歳，伝い歩きは2歳8カ月，独歩3歳と運動発達は遅延したが，知的発育は単語10カ月，2語文1歳8カ月と正常発育で

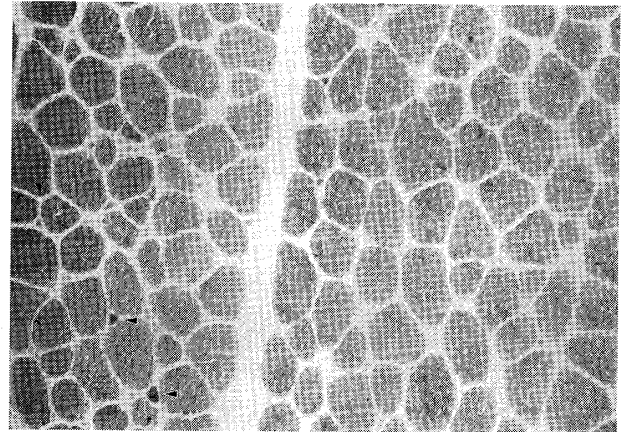


図2 症例1 筋生検所見(ATPase pH 9.4 ×200)
ほとんどすべてタイプ1線維で占められている。わずかに数本のごく小さく萎縮したタイプ2線維(矢印)がみられる。

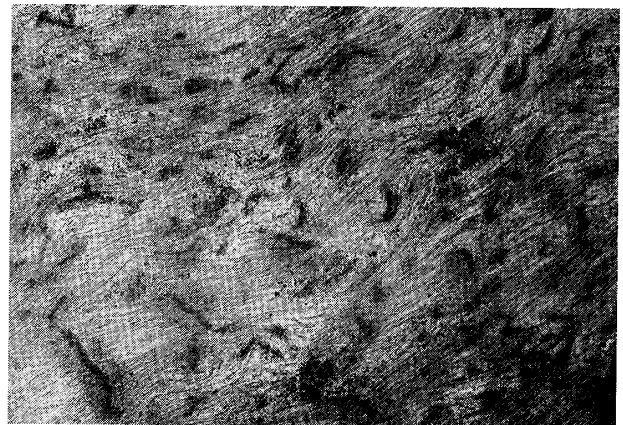


図3 症例1 骨格筋電顕像(×8000)
Z帯の変性，筋原線維の変性に加えてミトコンドリアが存在しないミニコア病変を示す。

あった。成長と共に常に開口することが目立ち，顎関節の拘縮を認めるようになった。眼球運動制限も年齢と共に進行し1歳8カ月には全方向に制限を認めるようになり，4歳8カ月より眼球の垂直方向の動きは全く認められなくなった。5歳時の筋力検査では頸部前屈が5段階評価で2と低下していたが，その他の筋では近位筋に4-~4と軽度の筋力低下がみられた。Gowers 徴候は陽性であった。筋力は10歳まで改善傾向にあったが，12歳より近位筋の筋力低下は進行してきた。ジャンプ，走行は決して可能にならなかった。

2. 症例2

患児：2カ月女児。

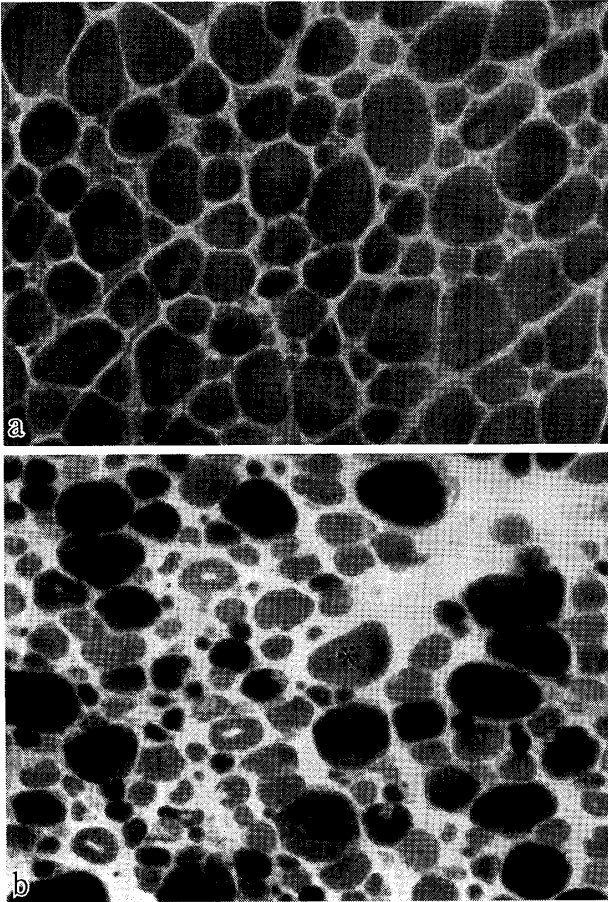


図4 症例2 筋生検所見

上：Gomori-trichrome 染色 (×200)

著明な大小不同，散在性の中心核線維を認める。

下：modified ATPase pH 9.4 (×200) 大型の筋線維のほとんどはタイプ2c線維(*)であり，小径の筋線維はタイプ1線維(淡染)とタイプ2b線維(濃染)である。

家族歴：症例1の妹。

現病歴：胎動は微弱であったが症例1よりは強かった。38週，3,190gで出生し，仮死はなかった。生直後より筋緊張低下が著明で，自発運動はほとんど認められなかった。哺乳困難のため生後1週間経管栄養が施行されたが，その後哺乳力は改善し，体重増加も順調であったため，生後20日でNICUを退院した。生後2カ月精査を希望して当科を紹介された。

初診時現症：脊髄蛙様肢位をとり，ミオパチー様顔貌が認められた。抗重力運動はほとんど認められず，著明な筋緊張低下，関節可動域の亢進を認めた。軽度の漏斗胸および高口蓋を認めた。深

部腱反射は陰性であった。眼球運動制限は認められなかった。

検査所見：血液・尿一般は正常で，血液生化学ではCK 30mU/ml，アルドラーゼ 4.5 IU/l と正常で，血中乳酸・ピルビン酸，甲状腺ホルモンも正常であった。

筋針生検所見(図4)：生後2カ月時，針生検で大腿四頭筋より筋生検を施行した。筋線維は大小不同が著明で中心核線維，未熟な myotube が認められた。modified ATPase ではタイプ1，タイプ2両線維が認められた。タイプ1線維の大きさは8～10 μ m あったが，タイプ2線維は平均30 μ m であり，相対的に1型線維が小径であった。しかしながら2型線維のほとんどは未熟なタイプ2C線維であった。針生検で試料が少量のためヒストグラムの検討はできなかった。NADH-TRでは，特に小径の線維に顆粒状に活性の高い部分を認め，筋線維の未熟性が示唆された。ragged red fiber，ネマリン小体は認められなかった。電顕では特異的な構造異常は認められなかった。

臨床経過：座位保持1歳，伝い歩き1歳5カ月，独歩開始1歳10カ月と運動発達は症例1に比べて良好で，知的発達も正常であった。2歳より眼球の外転障害が認められ，3歳時には全方向に著明な眼球運動制限が認められるようになった。ジャンプは最終診察時(4歳10カ月)不可能であった。

3. 両親の筋針生検

両親の希望により大腿四頭筋から針生検で筋を採取した。母親は全く正常であったが，父親は中心核，fiber splitting，NADH-TRで酵素活性の低下を斑状に認める線維が認められた。

4. 筋CT

症例1(7歳時)の筋CTでは軽度筋萎縮とわずかにlow densityを認めた。症例2(10カ月)では正常であった。

考 察

先天性ミオパチーの代表疾患としてはネマリンミオパチー，セントラルコア病，ミオチューブラールミオパチー，先天性筋線維タイプ不均等症があげられる。最近それぞれ遺伝子座が判明してきている。臨床的には生下時から著明な筋緊張低下を

認め、筋力低下の程度は様々であるが、重い場合には呼吸管理が必要となる。顔面筋罹患を伴い、常に開いた口、関節可動域の亢進、知能は正常であるなど共通の臨床像を示す。

これらの先天性ミオパチーに共通する組織学的所見はタイプ1線維がタイプ2線維に比べて12%以上小径であることであり、また多くの症例でタイプ1線維優位が認められる¹⁾。さらにタイプ1線維優位の極型としてタイプ2線維欠損症が存在すると考えられている。

我々の症例の臨床的特徴は同胞例であること、眼球運動制限を伴うことである。眼球運動制限はミオチューブラールミオパチーでは高率に認められるが、他の先天性ミオパチーではまれな徴候である。しかしながら我々は先天性筋線維タイプ不均等症の2例で眼球運動制限を認めている²⁾。また、本症例では症例1、症例2ともに眼球運動制限は2歳前後から顕著となり、徐々に全方向に著明な眼球運動制限を認めた。また、運動能力は初期には非進行性であったが、症例1においては明らかに12歳から筋力低下が進行を示した。我々の経験でも先天性筋線維タイプ不均等症において筋力低下が思春期以降顕著となり、呼吸不全となった症例を経験している²⁾。このように先天性ミオパチーは必ずしも非進行性ではない。

我々の症例は同胞例であり、他に罹患者がいないことから常染色体性劣性遺伝が疑われる。父親の筋生検では軽度の変化がみられた。中心核、NADH-TRでの染色性のむらは質的に本症例と同様であり、保因者である可能性が高いと思われた。

このように臨床的には症例1、症例2は同一疾患であると考えられるが、組織学的所見は異なっている。症例1ではタイプ2線維欠損がみられ、一方、症例2では未熟で大型のタイプ2c線維が多く認められ、タイプ2b線維は少数でありタイプ2a線維は欠損、タイプ1線維は相対的に小径であった (type 1 fiber hypotrophy)。

タイプ2線維の欠損は宇根ら³⁾、Joong et al⁴⁾、Pellegrini et al⁵⁾、荒木ら⁶⁾の報告があるが、症例数は少ない。このような組織学的特徴は先天性ミオ

パチーに共通するタイプ1線維優位の共通所見が著しくなったものと考えられ、一つの疾患単位と断定できない。症例2で未熟なタイプ2c線維が多数認められたことは、本疾患の病態生理として筋の未熟性が示唆される。

最近柴田ら⁷⁾は生後1カ月の筋生検で先天性筋線維タイプ不均等症と診断したが、1歳時の筋生検ではタイプ1線維優位を示した症例を報告し、生後1カ月の筋生検ではタイプ2線維の多くは未熟なタイプ2c線維であったと報告している。我々は経時的筋生検は施行していないが、症例1の筋生検年齢は9カ月で症例2が2カ月であることから、月齢が進むとともに組織所見は変化することが疑われる。症例2は症例1より運動発達が良好であり、筋の未熟性だけで臨床的重症度は説明がつかない。

セントラルコア病でも90%以上のタイプ1線維優位がみれるが、臨床的な筋力低下は軽度である。

電顕では、筋原線維の変性を示すミニコア病変が症例1では認められ、症例2では認められなかった。ミニコア病変は非特異的な所見であるが、我々は先天性筋線維タイプ不均等症の3例中2例にミニコア病変を見出し、経時的筋生検を4歳、9歳で行った1例では2回目の筋生検のみにミニコアが認められた²⁾。

ミニコアは電顕的には筋原線維の変性である。筋原線維を正常に保つことのできない何らかの要因が存在することが考えられる。筋線維タイプは神経支配により決定される。先天性ミオパチーの共通因子として神経栄養因子 (neurotrophic factor) が想定されているが、筋原線維の変性との関連性はまだ解明されていない。今後、先天性ミオパチーにおける一見非特異的と思われる所見に注目していく必要があると考える。

結 論

異なる組織所見を呈した先天性ミオパチーの姉妹例を報告した。姉は congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber の組織所見を示し、妹は筋線維タイプ不均等症の組織所見であった。先天性ミオパチーの成因に示唆を与える貴重

な症例と考えられ、若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Brook MH, Engel WK: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 4. Children's biopsies. *Neurology* **19**: 591-605, 1969
- 2) Shishikura K, Ohsawa M, Suzuki H et al: Clinical variability of congenital myopathy with type 1 fiber atrophy: A long-term observation of three cases. *Acta Paediatr Jpn* **36**: 186-193, 1994
- 3) 宇根幸治, 佐藤親子, 原口宏之: タイプ2線維欠損を示し, 筋内構造に特異的所見を認めなかった先天性ミオパチーの1女兒例. *脳と発達* **12**: 554-556, 1980
- 4) Joong S, Danon MJ: Nonprogressive congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber. *Arch Neurol* **40**: 147-150, 1983
- 5) Pellegrini G, Barbieri S, Moggio M et al: A case of congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fibers, abnormal mitochondrial network and jagged Z-line. *Neuropediatrics* **16**: 162-166, 1985
- 6) 荒木 敦, 黒川 徹, 桜川宣男ほか: Congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber の1例. *脳と発達* **23**: 295-298, 1991
- 7) 柴田理恵, 草川 功, 小澤真津子ほか: 先天性筋線維不均等症からタイプ1線維優位先天性ミオパチーの病理像に変容した先天性ミオパチーの1例. *脳と発達* **30**: 307-311, 1998