

報 告

縦隔奇形種を合併した福山型先天性筋ジストロフィーの1例

¹東京女子医科大学医学部小児科学²東京女子医科大学医学部外科学（第二）³東京女子医科大学病院病理診断科

カジノ 梶野	サチコ 幸子 ¹	イシガキ 石垣	ケイコ 景子 ¹	シマダ 島田	シノ 姿野 ¹	ニシカワ 西川	アイコ 愛子 ¹	イトウ 伊藤	ススム 進
カラキ 唐木	カツジ 克二 ¹	カワシマ 川島	ショウコ 章子 ²	ツチヤ 土屋	マサヨシ 晶義 ²	ムラカミ 村上てるみ ¹	サトウ 佐藤	タカトシ 孝俊 ¹	
サイトウ 齊藤	タカシ 崇 ¹	ニシカワ 西川	トシオ 俊郎 ³	セガワ 世川	オサム 修 ²	オオサワ 大澤	マキコ 真木子 ¹		

(受理 平成24年12月12日)

A Case of Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy Complicated by Mediastinal Teratoma

Sachiko KAJINO¹, Keiko ISHIGAKI¹, Shino SHIMADA¹, Aiko NISHIKAWA¹, Susumu ITO¹, Katsuji KARAKI¹,
Shoko KAWASHIMA², Masayoshi TSUCHIYA², Terumi MURAKAMI¹, Takatoshi SATO¹,
Takashi SAITO¹, Toshio NISHIKAWA³, Osamu SEGAWA² and Makiko OSAWA¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University School of Medicine³Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD), which is caused by mutations in the *fukutin* (*FKTN*) gene, is characterized by congenital muscular dystrophy associated with brain malformation. FCMD is the second most common type of muscular dystrophy in Japan. Herein, we report a 3-year, 2-month-old girl with FCMD with mediastinal teratoma. Elevated serum level of creatine kinase (CK) and brain abnormality on computed tomography (CT) were detected when she had a viral infection at age 8 months. At age 12 months, genetic analysis of the *FKTN* gene gave a definitive diagnosis of FCMD. She gained the ability to walk and speak two words at 2 years of age, and therefore was classified as having the mild form of FCMD. At around 2 years of age, she began suffering from chronic cough and chest X-ray showed abnormal shadows in the left lung. However, these symptoms were considered due to atelectasis secondary to respiratory muscle weakness. At age 3 years, 2 months, attenuation of left breath sounds was detected and chest CT demonstrated a cystoma in the mediastinum. Thoracoscopic surgery was performed and the final diagnosis was mature teratoma. This is the first case report of FCMD patient complicated with teratoma.

Key Words: Fukuyama congenital muscular dystrophy, germ cell tumor, mediastinal teratoma

緒 言

福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy : FCMD) は脳奇形を初めとした中枢神経障害を伴う先天性筋ジストロフィーとして、1960年に福山らにより初めて報告された常染色体劣性遺伝性疾患である。本邦における小児期発症の筋ジストロフィーの中では Duchenne

型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の次に多い。FCMDの発症率は2.9/10万人であり、日本人の約88人に1人が保因者である。臨床的には乳児期早期に発症する精神運動発達遅滞・顔面筋を含む筋罹患・関節拘縮に加え、多小脳回を基本とする高度の脳奇形 (数石滑脳症 (滑脳症2型)) と眼合併症 (近視, 白内障, 視神経低形成,

網膜剝離)を伴うことが特徴である。臨床病型は、3~4歳時のいざりが最高到達能力である典型例が75%を占め、約10%は定額獲得困難な重症型、残り15%が3~7歳頃まで歩行を保持可能な軽症型に分類できる¹⁾。原因遺伝子は *fukutin* (*FKTN*) 遺伝子であり、3'非翻訳領域における約3kbの挿入変異が、ホモ接合または他の点変異との複合ヘテロ接合として確認される。挿入変異ホモ接合の患者の多くは軽症から典型例を示し、ヘテロ接合体患者では重症か、または軽症の亜型を示す²⁾。

胚細胞性腫瘍は原始生殖細胞が胎生期に出現し、成熟した胚細胞(配偶子)になるまでの時期に発生した腫瘍の総称である³⁾。小児における胚細胞性腫瘍は組織学的におおむね奇形腫(成熟型、未熟型)、胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍、胎児性がん、絨毛がんやこれらが混合する混合組織型腫瘍に分類される。このうち奇形腫は外胚葉・中胚葉・内胚葉の各胚葉成分が種々の割合で混在した混合性腫瘍であり、外胚葉成分として皮膚・歯・毛髪、中胚葉成分としては骨・軟骨・筋肉、内胚葉成分としては気管支・胃腸・膵組織が見られる。縦隔では成熟奇形腫が最も頻度が高く、全体の75%を占める。また、胚細胞性腫瘍は成人縦隔腫瘍の約15~16%、小児縦隔腫瘍の19~25%を占める⁴⁾⁵⁾。今回、われわれは縦隔奇形腫を合併した軽症FCMD例を経験したので、文献的考察と共に報告する。

症 例

患者: 3歳2ヵ月女児。

家族歴: 健康な両親の第1子、神経筋疾患の家族歴なし。

既往歴: 妊娠中、胎動異常なし。在胎41週4日、出生体重3,615g、経膈分娩にて仮死なく出生した。哺乳、体重増加は良好であった。運動発達は定額3ヵ月、寝返り4ヵ月、支持坐位8ヵ月であり、6ヵ月頃より近医にて運動発達の遅れを指摘されていたが、両親は気にしていなかった。8ヵ月時にウイルス感染罹患に伴う高熱を主訴に近医を受診し、血液検査で、高クレアチンキナーゼ(CK)血症(2,021U/L)、高アルドラーゼ血症(21.4U/L)を指摘された。頭部CTにて大脳白質の低吸収域と小脳実質の小嚢胞を認め、FCMDを疑われ、1歳0ヵ月時に*FKTN* 遺伝子検査で3kbの挿入変異をホモ接合体性に認めたことからFCMDと確定診断された。1歳1ヵ月時に東京女子医科大学病院小児科紹介初診した。この際に施行された胸部X線では異常陰影は認めなかつ

た。LDH 1,332U/Lと高値であったが、高CK血症(6,402U/L)に伴って上昇したと判断した。1歳5ヵ月時と1歳8ヵ月時に肺炎に罹患し、この頃より持続する咳嗽および喘鳴の出現を認めることがあり、近医でモンテルカストナトリウムの処方を開始された。2歳頃より乾性咳嗽を慢性的に認めるようになった。近医を数回受診し、経皮的酸素飽和度(SpO₂)の軽度低下(95%前後)、胸部X線上、左肺の浸潤影を指摘されたが、原疾患に伴う呼吸筋力、排痰能力の低下による無気肺形成と診断された。その後も乾性咳嗽は持続し、常時SpO₂は95%前後であったが、両親は原疾患に伴うものと考え、特に重視していなかった。

現病歴: 3歳2ヵ月時、定期精査目的に当科第1回入院した。入院時の診察でSpO₂低下、左肺の著明な呼吸音減弱を認め、胸部X正面像で左肺野抽出不良および気管支の右側変位、側面像で前縦隔の異常陰影を認めた。縦隔腫瘍を疑い施行した胸部CTで左前縦隔に脂肪成分、石灰化、嚢胞成分を有する腫瘤が認められ、成熟奇形腫と診断した。

入院時現症: 身長89.4cm(-1.1SD)、体重12.8kg(-0.5SD)、頭囲45.4cm(-1.9SD)、胸囲54.4cm(-2.0SD)と体格は年齢相当であった。全身状態良好であったが、呼吸数は44回/分と増加しており、SpO₂は95%と低下し、睡眠時にはSpO₂90%前半まで低下した。頭頸部では狭高口蓋あり、ふっくらした頬部を認めた。胸部は心音整で、左肺野で呼吸音の減弱を認めた。腹部に異常所見はなかった。筋緊張低下、腓腹筋の仮性肥大を認めたが、関節拘縮や側彎症は認めなかった。歩行は20m程度は支えなく可能であるが、坐位からの起立は不可能であった。二語文は可能で、津守式乳幼児精神発達検査でDQ48(1歳1ヵ月相当)であった。

入院時検査所見: 血液ガス、血算異常なし。AST 145U/L、ALT 154U/L、LDH 1,325U/L、CK 7,462U/Lと高値を認めた。腫瘍マーカーではCA19-9 581U/mlと上昇を認めたが、AFP 3.0ng/ml、HCG-β<0.1mIU/mlとAFPおよびHCG-βの上昇は認めなかった。胸部X線正面像で左肺野の透過性低下と気管支の右側への圧排を、側面像で前縦隔の異常陰影を認めた。造影胸部CTでは左前縦隔に辺縁整で厚い皮膜を有する嚢胞性腫瘤があり、内部に液体、脂肪成分、石灰化を認めた(Figure)。

手術所見: 入院2日目に左開胸・胸腔鏡併用縦隔腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は球状で充実性成分を

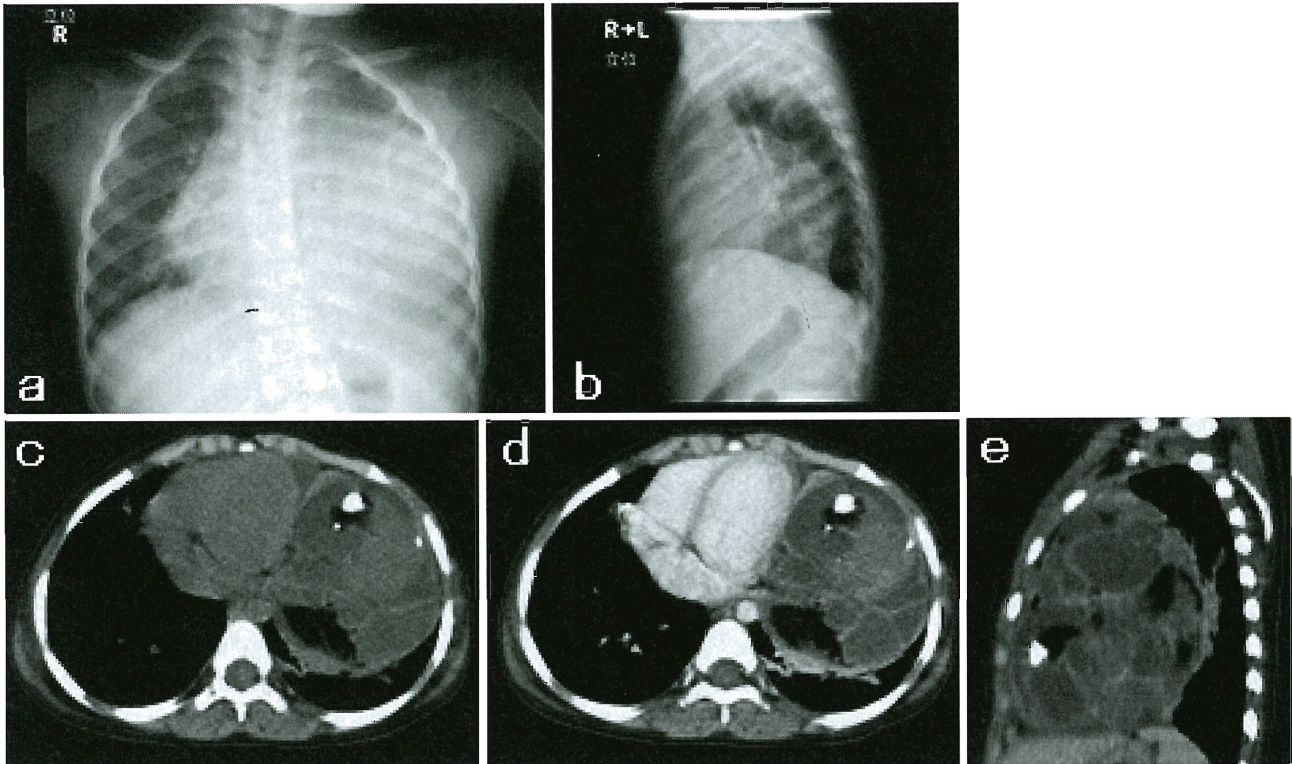


Figure Preoperative imaging

(a) Chest X-ray (frontal projection). Unilateral hypolucency of left lung was detected. The bronchi were pressed to right side by the cyst. (b) Chest X-ray (lateral projection). Abnormal shadow was detected in the mediastinum. (c) Coronal section of the chest by plane computed tomography (CT). (d) Coronal section of the chest on contrast enhanced CT. (e) Longitudinal section of the chest on contrast enhanced CT. The enhanced CT suggested a big cyst in the mediastinum. The cyst wall was thickened and the inside of the cyst was filled with mixed high-and low-density parts in iso-dense areas, suggesting fluid, fat and calcification.

多く認めた。胸腺との連続性があり胸腺原発と考えられ、胸腺を一部合併切除した。摘出腫瘍の重さは234gであった。

病理学的所見：腫瘍は線維性被膜におおわれ、組織学的には成熟した上皮組織（扁平上皮、皮脂腺などの付属器）や腺組織、軟骨、脂肪組織、膠原線維、末梢神経組織、中枢神経組織などを認め、奇形腫の組織所見であった。未熟な所見はなく、また上皮成分の悪性所見も認めなかった。

術後経過：術直後に抜管可能でありフェイスマスク酸素投与で経過した。しかし、術後1日目より再膨張性肺水腫による頻呼吸および努力呼吸が出現、術後2日目に呼吸不全のため、気管挿管し人工呼吸器管理となった。利尿剤併用で再膨張性肺水腫は徐々に改善傾向を示し、術後10日目に抜管となった。抜管後は原疾患に伴う呼吸筋力低下、易疲労性の可能性を考慮し、非侵襲的陽圧換気(non-invasive

positive pressure ventilation : NPPV) を併用した。術後17日目には日中のNPPVを離脱するも呼吸状態の悪化を認めず、術後20日目には完全にNPPVを離脱した。術後は日中覚醒時、睡眠時ともにSpO₂は低下なく、100%近くを維持した。以後の経過は順調であり、運動機能も1m程度の独歩が可能な状態まで改善し、術後30日目に退院となった。退院後の外来経過観察では、SpO₂低下なく、呼吸状態の異常は認めずに経過している。また、運動機能は術前の状態に改善し、動揺性歩行ではあるも独歩距離の延長を認めている。

考 察

成熟奇形腫の発生部位は、前縦隔が80%と最も多く、3~8%が後縦隔、2%が中縦隔であり、さらに13~15%が縦隔内に多発する。ほとんどの例が前縦隔に発生し、胸腺との連続性を有するものも多い。成熟奇形腫自体は良性であるが、腫瘍が巨大であっ

たり周囲へ浸潤したりすると、心大血管・気管・肺を圧迫し、上大静脈症候群による顔面・上肢の浮腫、気道狭窄による呼吸困難が出現する^{3)~5)}。Takedaらの報告によると、小児（15歳以下）の良性成熟奇形腫の自験例21例では、無症候性12例（57.1%）、胸痛4例（19.0%）、呼吸困難/チアノーゼ5例（23.8%）、発熱1例（4.8%）、咳嗽3例（14.3%）、胸部X線での石灰化所見6例（28.6%）であった⁶⁾。今回の症例では、呼吸苦の訴えはなかったものの、慢性咳嗽、多呼吸、SpO₂低下を認め、胸部聴診上でも左肺の呼吸音減弱を認めた。当科で施行した1歳5ヵ月時の胸部X線では異常陰影は認めなかったが、感冒を契機に持続する咳嗽と喘鳴を度々認めていたこともあり、特に2歳頃よりの慢性乾性咳嗽については縦隔奇形腫に起因した可能性がある。振り返れば、持続するSpO₂低下、無気肺と診断された胸部X線での異常陰影、高LDH血症などが奇形腫に気付く根拠となりえたが、原疾患から予測される呼吸筋力・排痰能力低下や筋細胞壊死により説明可能であることから、縦隔腫瘍を疑うことは困難であったであろう。一方で、重症FCMDと異なり、歩行可能な軽症例において慢性的なSpO₂低下は異常であり、原疾患の一般的経過にとらわれず、病型を考慮した呼吸状態の評価により、より早期に異常に気付いた可能性は否めない。呼吸筋の筋力低下や排痰能力の低下などにより咳嗽や喘鳴を来しやすい神経筋疾患の患者においては、定期的な胸部X線の評価が重要であると考えた。

FCMDの原因遺伝子であるFKTN遺伝子の遺伝子産物、フクチンは筋細胞膜で細胞外基底膜から細胞内骨格につながるジストロフィン糖蛋白質複体のなかの α -ジストログリカンの糖鎖修飾に関わる酵素と推定されている。フクチンの欠損によって α -ジストログリカンの糖鎖修飾が障害されることで、ラミニンなどの細胞外基質との結合能が低下し、基底膜と細胞骨格のつながりが破綻するために筋ジストロフィー、脳表奇形が発症すると考えられる⁷⁾⁸⁾。今回、われわれが検索した限りでは、FCMDに腫瘍が合併した例はウィルムス腫瘍⁹⁾と神経芽細胞腫¹⁰⁾の2例の悪性腫瘍のみであり、良性腫瘍の報告はまだない。既報告においてもFKTN遺伝子およびFCMDと、これらの未熟な悪性腫瘍との関連性は遺伝子座や病因的にも明らかではない。本症例においても、

比較的小児に頻度の高い奇形腫が偶発的にFCMD症例に合併した可能性が高い。

非常に稀であり、かつ原疾患の症候が診断を困難にした経緯から、臨床的に示唆に富む一例と考え、今回報告した。

結 論

軽症FCMDに合併した縦隔奇形腫の1女児例を経験した。原疾患から予測された呼吸筋力低下や肝酵素、LDHの高値により診断が困難であった。呼吸筋力や排痰能力低下が予測される神経筋疾患の患者においては、病型に合わせた症状の判断と定期的な胸部X線の評価が重要であると考えた。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Osawa M, Sumida S, Suzuki N et al: Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. *In* Congenital Muscular Dystrophies (Fukuyama Y, Osawa M, Saito K eds), pp31-68, Elsevier, Amsterdam (1997)
- 2) Kondo-Iida E, Kobayashi K, Watanabe M et al: Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum Mol Genet* 8: 2303-2309, 1999
- 3) 奇形腫群腫瘍（胚細胞性腫瘍）。「小児がん」(赤塚順一・土田嘉沼・藤本孟男ほか編)，pp665-674, 医業ジャーナル社，大阪（2000）
- 4) 高橋康二，村田理恵，三代川齊之ほか：縦隔腫瘍の画像診断をめぐって 胚細胞腫瘍。日胸臨 69：1009-1018, 2010
- 5) 胚細胞性腫瘍（奇形腫群腫瘍）。「新小児がんの診断と治療」(別所文雄・杉本 徹・横森欣司編)，pp315-324, 診断と治療社，東京（2007）
- 6) Takeda S, Miyoshi S, Ohta M et al: Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer* 97: 367-376, 2003
- 7) 戸田達史：難治性筋疾患の病態機序 CK 発見から50年 治療の時代へ 福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患の病態・治療戦略。臨神経 49：859-862, 2009
- 8) 近藤恵里，斎藤加代子：小児中枢神経系の画像診断2008 疾患別アトラス編 筋疾患の中枢神経病変 福山型筋ジストロフィー。小児内科 39：734-737, 2007
- 9) 堀田成紀，南部旨利，白橋徹志郎ほか：福山型先天性筋ジストロフィー症に合併したウィルムス腫瘍の1例。小児がん 48：276, 2011
- 10) 宮本雄策，山本 仁，曾根田瞬ほか：神経芽細胞腫を合併した福山型筋ジストロフィーの一例。日小児会誌 108：313, 2004