

## 症例報告

## Cytoplasmic body を伴った Werdnig-Hoffmann 病の 1 例

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任：福山幸夫教授)

サイグサ ウタコ オオサワ マキコ シンクラ ケイコ アライ ゆみ  
三枝 歌子・大澤真木子・宓倉 啓子・新井 ゆみ  
スズキ ハルコ フナツカ マコト スナハラ マリコ イmano マキ  
鈴木 暁子・舟塚 真・砂原真理子・今野 真紀  
クカハシリ エコ フクヤマ ユキオ  
高橋里恵子・福山 幸夫

(受付 平成4年8月14日)

## 緒言

Werdnig-Hoffmann 病 (WHD)<sup>1)~3)</sup> は乳児期に発症し脊髄前角細胞の進行性変性により近位筋優位の筋力低下をきたす予後不良の疾患である。その臨床的特徴については明らかにされているが、病態生理については不明の点が多い。一方、cytoplasmic body (CB) は非特異的な変化として神経・筋疾患に時に認められることが知られているが、最近、Miike ら<sup>4)</sup>、Buchino ら<sup>5)</sup> は WHD に CB を伴った症例の報告をしており本症と CB との関連性に注目している。今回我々は筋生検上多数の CB を認めた 1 例を経験し、本症と CB との関連性につき若干の検討を加えたので報告する。

## 症例

症例：日齢44，男児。

主訴：全身の筋緊張低下，筋力低下。

妊娠分娩歴：在胎40週4日，正常分娩で出生。生下時体重3,252g，仮死無し。母親初妊婦，胎動自覚は7カ月で，やや微弱であった。

家族歴：両親に近親婚なし，父32歳，母25歳時の子。母親に percussion myotonia, grip myotonia は認められない。

現病歴：出生時より泣声は弱く，おむつ交換時に手足を動かさないことに気付かれていた。哺乳

力は良好であった。1 カ月健診で筋緊張低下を指摘され，日齢44，当科紹介受診された。

初回入院時現症：多呼吸(61/分)を呈し，視診上吸気時に胸骨下部の陥凹が認められた以外，胸腹部理学所見は正常であった。全身の筋緊張低下および筋力低下は著明で，脊髓切断蛙様肢位 (pithed frog posture) を呈し(図 1a)，自発運動はわずかに認めるのみであった。上肢は肘関節より末梢は挙上可能であるが，肩関節，上腕は重力に抗して床から離すことができない。下肢は趾先を動かし，膝関節から遠位部を床につけたまま数 cm 動かすことができる。肩関節はやや内旋位，肘関節以下は内旋，回内位をとっている。可視的な筋萎縮は認められないが，触診での筋の容積は減少していた。背臥位からの引き起こしでは著明な頭部下垂を呈し，肘の屈曲は認められなかった。腹臥位水平吊りで逆 U 字型を呈し，弛緩肩現象陽性，2 つ折れ現象，スカーフ徴候陽性，手関節，足関節の過屈曲を呈し，関節の過伸展性が認められた。但し，膝関節では軽度の屈曲拘縮(図 1b)を認めた。

脳神経支配領域に関しては，咽頭反射の減弱ないし消失がみられた。顔筋罹患は無い。舌および前腕骨格筋に線維束性せん縮を僅かに認めた。深

Utako SAIGUSA, Makiko OSAWA, Keiko SHISHIKURA, Yumi ARAI, Haruko SUZUKI, Makoto FUNATSUKA, Mariko SUNAHARA, Maki IMANO, Rieko TAKAHASHI and Yukio FUKUYAMA  
〔Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical Collage〕:  
A case of Werdnig-Hoffmann disease with cytoplasmic bodies

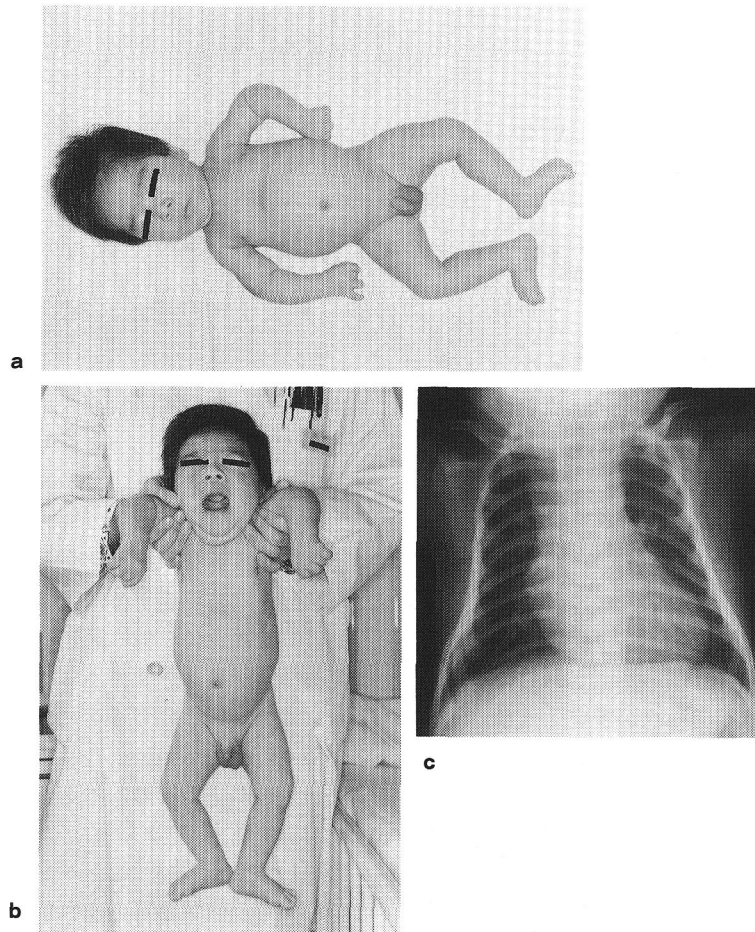


図1 a: 患児2カ月の全身像，軽度な下顎後退を認める以外顔筋罹患はない．左上肢は肩関節内旋，前腕も回内位をとり，いわゆる jug-handle posture を呈する．下肢は股関節外旋位をとり，膝関節屈曲してべったりと床面につき，いわゆる pithed frog posture を呈している．

b: 腋窩懸垂では弛緩肩現象，膝関節の軽度屈曲拘縮がみられる．

c: 患児2カ月時の胸部レントゲン写真，胸郭のベル型変形がみられる．

部腱反射，および Moro 反射を含む原始反射は全て消失しており，クロームスは認められなかった．

知覚系の検査は十分行うことができなかったが，足底を針で刺激すると顔をしかめ，泣声をたてた．多汗，膀胱直腸障害は認められなかった．

知能に関してはあやすと笑い，話かけに応じ喃語が認められた．

**主要検査所見：**血液および尿一般，血液生化学に異常はなく，血清クレアチニンキナーゼ，アルドラーゼは正常．乳酸，ピルビン酸高くなく，尿

有機酸分析は正常．

胸部レントゲン(図1c)では胸郭に bell-shaped deformity がみられたが，CTR 55%，EKG 正常．頭部 CT スキャン，脳波，聴性脳幹反応は正常．

筋電図では，NMU の減少，positive sharp, high amplitude NMU，および fibrillation など神経原性変化(図2a, b)を認めた．MCV は，正常．

**筋生検所見：**大腿四頭筋の開放筋生検(図3a, b, c)では perimysium の結合組織は軽度増加し，筋線維の大小不同が認められた．即ち萎縮筋線維

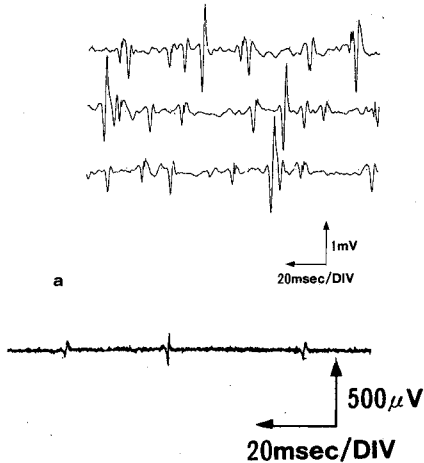


図2 a: 大腿四頭筋の強収縮時筋電図: Giant spike (2.4~3.3mV, 10msec), 干渉波の減少がみられる。  
b: 前脛筋の静止時の筋電図, fibrillation 電位を認める。

と正常径線維が混在したが, 群集萎縮や肥大線維は認められなかった。Gomori-trichrome 染色と H-E 染色では赤く染色され, NADH 染色では染色されないため抜けてみえる cytoplasmic body (CB) を, 散在性に認めた。CB の頻度は顕微鏡下では各視野毎に差があり, 比較的多く認められる視野では 6% 程度, 少ない視野で 1~2% 程度の出現率であった。その他筋線維の壊死貪食像は認めず, 筋線維内のグリコーゲン, 脂肪は正常であった。Modified ATPase では筋線維タイプの分別は良好であり, ヒストグラム (図 3d) ではタイプ 2A 線維の萎縮, タイプ 2C 線維の増加, タイプ 2B 線維の肥大傾向を認めた。電顕 (図 4) では, CB は中央に電子密度の高い円形の核を有し, その部位から放射状に線維が広がっていた。中央部の電子密度は Z 帯とほぼ同じであり, 周辺の放射状線維は筋原線維の電子密度と同様であった。CB の周辺では SR (sarcoplasmic reticulum) の拡張, Z 帯の膨化が認められたが, ミトコンドリアの形態は正常に保たれていた。放射状の線維は一部で電子密度が高くなり, halo を形成していた。

患児の筋線維分布 (図 3d) をみると, CB は全体の 1~2% の出現率であるが, 筋束毎に差があり, 多い部分では 6% 程度認められた。CB はほと

んどタイプ 2B 線維に認められた。

骨格筋 CT (図 5a, b): 筋全体の著明な萎縮と厚い皮下脂肪が認められた。

経過: 日齢 48 よりビタミン E の投与を開始した。ビタミン E 血中濃度は投与前 1.25mg/dl, 投与後 2.57mg/dl (正常 0.75~1.41mg/dl) であった。日齢 62 (退院時) 哺乳量は 800~1,200ml/日, 体重増加も約 30g/日とほぼ正常であった。筋力はやや増加し, 臥位にて上腕をわずかに床から挙上し, 時に指しゃぶりも可能。また, 大腿部より末梢を水平面上で動かすことができる等, 動きも多くなった。

日齢 83 (再入院時) の診察では, 1 回平均の哺乳量は 70ml, 哺乳時間も 40 分から 60 分と延長し, 哺乳力の低下, および体重増加不良であった。また哺乳時に咳こむことも多くなった。呼吸数は 60 分/日と変わらないが, 吸気時に胸骨下部および肋骨の陥凹があり腹部が膨隆する奇異呼吸が強くなった。上肢の変形 (肩関節内旋, 肘関節内, 手関節尺側偏移) は顕著になり, 全体としての動きは以前よりやや低下していた。知的発達は正常で, 追視あり。哺乳力は以後も低下を続け, 注入指導および在宅酸素療法等の指導を開始していたが, 経過中気管支炎による分泌物の増加があり, その後日齢 107 に無気肺となった。加湿および頻回の tapping および吸引を行ったが改善せず肺炎となり, 酸素吸入および一時的挿管による気管内吸引, 用手加圧が続けられた。しかし呼吸困難は悪化し, 低換気による呼吸性アシドーシスは改善されず, 二酸化炭素の蓄積による意識障害が出現。また徐脈にてカテコラミン使用しても効果なく, 日齢 113, 呼吸不全, 心不全にて永眠された。解剖は御家族の意志により行われなかった。

#### 考 案

Werdnig-Hoffmann 病 (WHD) は, 19 世紀末にオーストラリア Graz の医師 Werdnig (1891) と, Heidelberg 大学神経学教授 Hoffmann (1893) とが進行性脊髄性筋萎縮症としてそれぞれ独自に報告した神経変性疾患である。発症年齢, 進行速度, 予後などにかなり多様性がみられ臨床的には Dubowitz および Hausmanowa-Petrusewicz ら

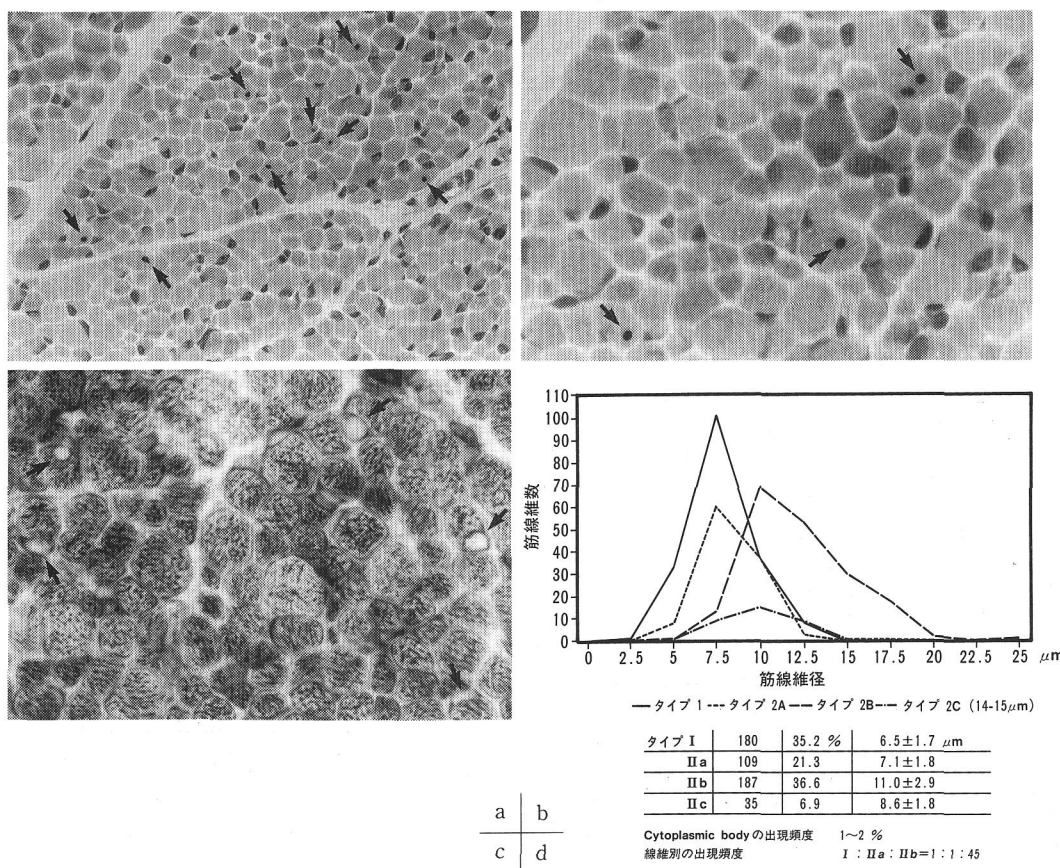


図3 a: 大腿四頭筋開放筋生検; 筋線維の大小不同はみられるが, 群集萎縮や肥大線維は認められない。矢印は cytoplasmic body を示す。筋束毎に出現率に違いがみられる×200, Gomori-trichrome 染色。  
b: cytoplasmic body の拡大像, 周辺に halo を有する。一つの筋線維内に複数の cytoplasmic body を有する場合がある, ×400, Gomori trichrome 染色。  
c: ×400, NADH 染色, cytoplasmic body の部分は全く染色されない。  
d: 患児の筋線維分布 (ヒストグラム)。

により重症型 (Dubowitz の 1 型, Hausmanowa-Petrusewicz の Ia 型), 中間型 (Dubowitz の 2 型, Hausmanowa-Petrusewicz の Ib 型), 軽症型 (Dubowitz の 3 型, Hausmanowa-Petrusewicz の 2 型と 3 型) の 3 型に分類される<sup>3)</sup>。本例は 1 型 (重症型) に属する。

近年, 分子遺伝学の進歩に伴い, 本症の遺伝子座は染色体 5 番にある事が判明し<sup>6)~9)</sup>。臨床的な 1~3 型のいずれの型も同一遺伝子座の疾患であることが明らかとなってきた。しかしながら, 1 型においては一部遺伝的異質性があると思われるのであり, また 1 型の臨床症状を呈する症例の中から

有機酸代謝異常<sup>10)</sup>のある例や, 早期に横隔膜が障害される例等<sup>11)12)</sup>の報告もある。当小児科では過去に WHD を 92 例<sup>1)</sup> (1 型 39 例) 経験しているが, 本例のように筋生検上 cytoplasmic body (CB) を呈した例はない。

従来, 生検上 CB を呈するミオパチーとして cytoplasmic body myopathy<sup>4)13)~20)</sup>が報告されてきた。大半の例は成人例であるが, Mizuno ら<sup>13)</sup> は, 生下時から発症し, 3 カ月に呼吸不全となり, 6 カ月より人工呼吸管理を必要とし, 6 歳で世界した例を報告している。同例では 4 カ月時の筋生検で, CB を 1 型線維, 2 型線維共に 15% に認めて

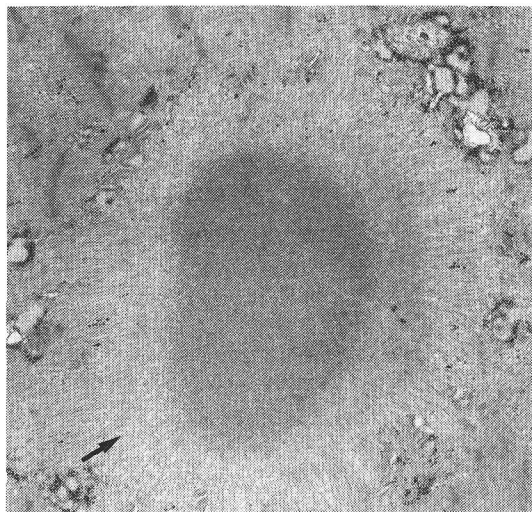


図4 cytoplasmic body の電顕像  
矢印は haro を示す。

おり、本例の 6% と比べ CB の出現頻度が多いこと、同例では筋電図上 fibrillation を認めたが、本例のように giant spike を認めなかった点が異な

る。Mizuno らは cytoplasmic body myopathy を文献展望し、18 例中に生下時発症例を 3 例認めたが、いずれの例も経過は良好であったとし、cytoplasmic body myopathy を、1) 先天性重症、2) 先天性良性、3) 若年発症重症、4) 成人発症重症の 4 型に分類することを提唱している。本例と彼らの例は重症な臨床経過が非常に類似しており、両者の異同については今後症例の集積を特に、剖検による神経病理学的検討が心要であると思われる。

CB を伴った WHD の報告は少ないが、本症に CB が時にみられることは成書<sup>20)</sup>に既に記載されている。1983 年 Miike ら<sup>4)</sup>は、生後 1 カ月筋緊張・筋力低下で発症し、2 カ月時の筋生検で筋萎縮線維に CB を認めた WHD 例を報告している。また 1990 年 Buchino ら<sup>5)</sup>は、WHD 発症初期に CB を発見したが、臨床経過の進行に伴って認められなくなった例を 3 例報告している。第 1 例は、生後 4 週に体重増加不良、哺乳困難で入院した例で、1 カ月時の筋生検で CB を認めたが、7 カ月時に

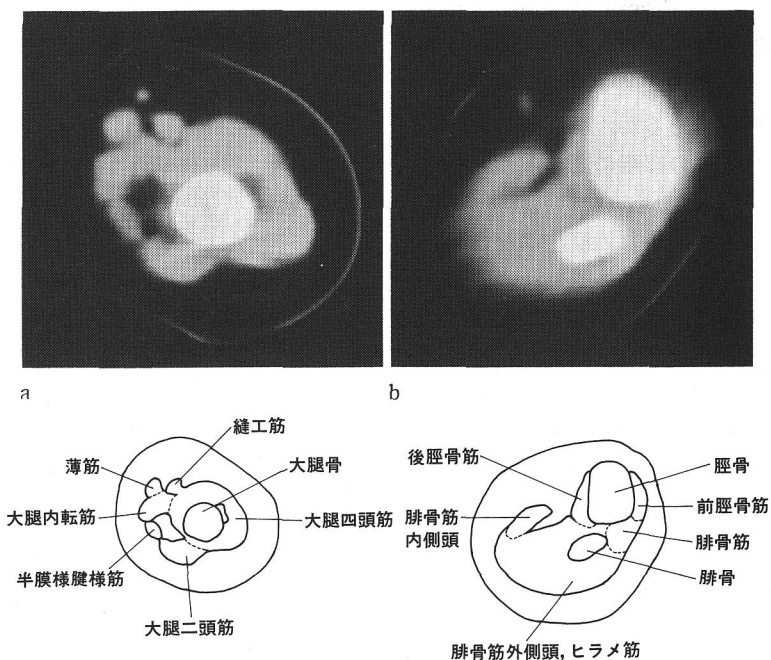


図5 2カ月時の骨格筋CT

a：大腿筋中央部，b：下腿最大周径部。筋全体の著明な萎縮と厚い皮下脂肪がみられる。

は認められなかった。第2例目は生後3カ月に発症し筋生検でCBを認め、7カ月には認められなかった。第3例目は生後6週 floppy であることから検査されたクレアチニンキナーゼが高値で、舌の fasciculation は認めなかったが、筋電図が神経原性であり、生後10週時の筋生検でCBを認め、9カ月時呼吸不全で他界したというものである。この3例目では、母親が妊娠中に甲状腺機能亢進症で治療を受けており、本児の胎動が上の2人の子に比べ弱かったと感じている。

本症例は日齢48に筋生検を施行しており、筋生検施行年齢とCBの出現頻度に関連性があるかどうか興味深い。残念乍ら剖検の許可が得られず、この点について検討することはできなかった。

一方最近秋山ら<sup>21)</sup>は、WHD以外に、ミトコンドリアミオパチーでは高頻度に、糖原病2型ではほぼ全例に、また炎症性筋疾患の変性線維、筋ジストロフィー、ネマリンミオパチー、神経原性疾患等にも少数ではあるがCBが存在することを報告しており、CBそのものの本体は変性線維にみられたことより二次の変性産物であると報告している。免疫組織化学による desmin や actin の染色性<sup>22)</sup>についても最近研究されている。

患児の筋線維分布(図3d)をみると、CBは全体の1~2%の出現率であるが、筋束毎に差があり、多い部分では約6%の線維に認められ、そのほとんどがタイプ2B線維であった。

最後に、本症に対して有効な治療法はないが、Shapira ら<sup>23)</sup>が本症患者の一部にビタミンE欠乏を報告していることから、当教室ではWHDに対しビタミンE投与を行っている。本例において、投与前におけるビタミンEの血中濃度は正常であり、その有効性については問題が残されているが、臨床的には一過性に明らかな四肢筋力の上昇、自発運動の増加をみとめたことは興味深い。

本論文は福山幸夫教授、開校25周年記念論文として捧げます。

#### 文 献

1) Osawa M, Shishikura K: Diseases of the Motor System, Handbooke of Clinical Neuro-

- logy, Revised Series 15 (de Jong JMB ed) pp51-80, Elsevier, Amsterdam (1991)
- 2) 宍倉啓子, 福山幸夫: 脊髄性筋萎縮症. 小児内科 21: 491-494, 1989
- 3) 宍倉啓子, 福山幸夫: Werdnig-Hoffmann 病—疾患概念および病理学的所見の多様性について—, 脊髄神経ジャーナル 2: 107-115, 1989
- 4) Miike T, Tamari H, Ohtani Y: Intracytoplasmic inclusion in the atrophic muscle fibers in Werdnig-Hoffmann disease. Brain Dev 5: 315-319, 1983
- 5) Buchino JJ, Bove KE, Lannaccone ST: Transient cytoplasmic body in muscle of three infants with Werdnig-Hoffmann disease. Pediatr Pathol 10: 563-573, 1990
- 6) Melki J, Abdelhak S, Sheth P: Gene for chronic proximal spinal musculr atrophies maps to chromosome 5q. Nature 344: 767-768, 1990
- 7) Melki J, Sheth P, Abdelhak S; Mapping of acute (type 1) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. Lancet 336: 271-273, 1990
- 8) Brzustowicz LM, lehner T, Castilla LH a: Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. Nature 344: 540-541, 1990
- 9) Gillian TC, Brazustowicz LM, Castilla IH: Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. Nature 345: 823-825, 1990
- 10) Troost J: Spinal muscular atrophy of infantile and juvenile onset, due to metabolic derrangement. In Diseases of the Motor System, Handbook of Clinical Neurology, Revised Series 15 (de Jong JMB ed) pp97-105, Elsevier, Amsterdam (1991)
- 11) Otsuji Y, Osame M, Tei C: Cardiac involvement in congenital myopathy. Int J Cardiol 9: 311-322, 1985
- 12) Bertini E, Boldrini R, Dionisi-Vici C: Involvement of respiratory muscles in cytoplasmic body myoathy. A pathological study. Brain Dev 6: 798-806, 1990
- 13) Mizuno Y, Nakamura Y, Komiya K: The spectrum of cytoplasmic body myopathy. Report of a congenital severe case. Brain Dev 11: 20-25, 1989
- 14) Mayer RJ, Lowe J, Lennox G: Intermediate filaments and ubiquitin, A new thread in the understanding of chronic neurodegenerative diseases. Prog Clin Biol Res 317: 809-818, 1989
- 15) Patel H, Berry K, Macleod P: Cytoplasmic

- body myopathy. J Neurol Sci 60 : 281-292, 1983
- 16) **Jerusalem F, Ludin H, Bischoff A** ; Cytoplasmic body neuropathy, presenting as respiratory failure and weight loss. J Neurol Sci 41 : 1-9, 1979
- 17) **Chapon F, Viader F, Fardeau M** : Myopathie familiale avec inclusions de type <corp cytoplasmiques> (ou<spheroides>) revelee par une insuffisance respiratoire. Rev Neurol 145 : 460-465, 1989
- 18) 井上雄吉, 吉村菜穂子, 三輪淳夫 : Cytoplasmic body myopathy の組織学的, 電顕学的研究(抄). Neuropathology 6 : 278, 1985
- 19) 小林和男, 森 士郎, 水野安二 : Cytoplasmic body myopathy の一家系. 医学のあゆみ 138 : 899-904, 1986
- 20) 檜澤一夫, 埜中征哉, 小沢鐵二郎編 : 筋病理学, pp186-187, 文光堂, 東京 (1989)
- 21) 秋山千枝子, 作田亮一, 松岡太郎 : 各種神経疾患における cytoplasmic body の意義. 臨床神経 34 : 197, 1992
- 22) **Schroder JM, Sommer C, Schmidt B** : Desmin and actin associated with cytoplasmic bodies in skeletal muscle fibers, immunocytochemical and fine structural studies, with a note on unusual 18-to 20-nm filaments. Acta Neuropathol 80 : 406-414, 1990
- 23) **Shapia Y, Amitand R, Rancnilewitz E** : Vitamin E deficiency in Werdnig-Hoffmann disease. Ann Neurol 10 : 266-268, 1981