

症例報告

ミオパチーを伴った Marinesco-Sjögren 症候群の 1 小児例

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

* 現 聖母病院小児科

ヤマオカ	ミツコ	イズミ	タツロウ	アライ	シシクラ	ケイコ
山岡	光子	・泉	達郎	・新井	ゆみ	・宍倉 啓子
オオサワ	マキコ	スズキ	ハルコ	アワヤ	ユタカ	フクヤマ
大澤真木子	・鈴木	陽子	・粟屋	豊*	・福山	幸夫

(受付 平成5年6月21日)

Myopathy in Marinesco-Sjögren Syndrome: A Case Report

Mitsuko YAMAOKA¹⁾, Tatsuro IZUMI¹⁾, Yumi ARAI¹⁾, Keiko SHISHIKURA¹⁾,
Makiko OSAWA¹⁾, Haruko SUZUKI¹⁾, Yutaka AWAYA¹⁾²⁾
and Yukio FUKUYAMA¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)

Tokyo Women's Medical College

²⁾Seibo International Catholic Hospital

We investigated a 3-year-old boy with the clinical features of Marinesco-Sjögren syndrome: bilateral cataracts from infancy, psychomotor retardation, cerebellar atrophy, short stature and hypotonia.

Muscle biopsy specimens were abnormal and showed rimmed vacuoles. Electron microscopy revealed autophagic vacuoles containing myelin-like structures. Fine granular material, low in density and smaller than glycogen granules, was present in the intermyofibrillar spaces. Serum creatine kinase was slightly elevated.

These findings clearly indicate that myopathy is a major component of Marinesco-Sjögren syndrome and electron microscopy may be useful in studying the underlying pathophysiological etiology of this syndrome.

序 言

Marinesco-Sjögren 症候群 (以下 MSS) は常染色体劣性遺伝性疾患で脊髄小脳変性症の一つとして分類される。1931年, Marinesco ら¹⁾が, 乳幼児期より出現する白内障, 脊髄小脳症状, 精神運動発達遅滞を有する 4 症例を発表し, 1950年, Sjögren²⁾が同様な 14 症例を報告した。近年, 本疾患では比較的早期より出現する筋病変が注目されている。

成因としては, 緩慢な進行性の病態像より何等かの代謝異常の関与が推測されているが, いまだ不明である³⁾。1985年 Walker ら⁴⁾はライソゾーム

蓄積症の可能性に注目した。また 1987年, Herva ら⁵⁾は筋病理に特異な変性所見を見出し, その病態像より脳・眼・筋症候群の一亜型として報告し, 発生学的検討を行った。近年, MSS の筋病理にミトコンドリア異常が見出され^{6)~11)}, ミトコンドリア脳筋症の範疇に入るとの報告も見られる¹⁰⁾。

我々も MSS の小児例で筋生検を施行した結果, rimmed vacuole 並びに顆粒状物質の蓄積を認めたので, 若干の考察を加えて報告する。

症 例

患児: 2 歳 1 カ月, 男子。

主訴：頑固な便秘と発達の遅れ，白内障

家族歴：血族結婚および筋疾患はない。

既往歴：妊娠中は異常なし．在胎39週，正常分娩，生下時体重3,266g，身長49.6cm 頭囲32.5cm 胸囲32.0cm．あやしい笑い2カ月，ねがえり6カ月．2歳1カ月現在まで坐位保持不能で有意語はなかった。

現病歴：生来おとなしく手がかからない子と考えられていたが，生後9カ月時坐位保持不能のため，近医受診し，頭部CT上小脳萎縮および筋緊張低下，軽度の体幹失調を指摘された．その後はリハビリテーションを継続していた．1歳7カ月，当科を初診．筋緊張低下，交代性内斜視，白内障を認め，血清クレアチンキナーゼ(以下CK)は292

mU/lと軽度上昇していた．1歳10カ月，頑固な便秘と嘔吐が反復し，白内障の急性増悪を認めため入院した。

入院時所見：体重11.1kg(-0.9SD)，身長78.6cm(-2.6SD)，頭囲46.8cm(-1.1SD)，胸囲50.8cm(+0.3SD)．頭髪は粗で，立っている．顔貌は，大きく丸い眼，鞍鼻，上向きの鼻孔，人中低形成，浅い鼻唇溝，薄い口唇，大口症を呈しており，さらに短頸，軽い鳩胸を伴っていた(図1)．網膜，視神経乳頭は正常であったが，白内障を両側後囊直下に認めた．軽度腹満あり．皮膚，脊椎に異常なし。

神経学的所見：頸定はあるが，他動的に坐位にしても，体幹の動揺が大きく，10秒程度しか坐位を保持できなかった．背臥位ではpithed frog positionを呈し，下腿は重力に抗して挙上可能で

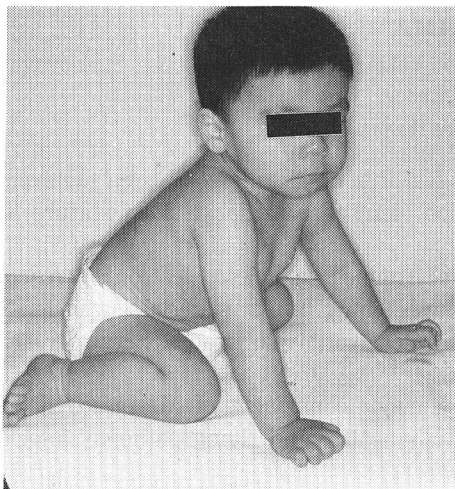


図1 症例の全貌
特異顔貌並びに不安定な坐位が見られる。



図2 引き起こし反応
頭部の下垂が見られる。

表1 検査所見

血液生化学データ			
クレアチンキナーゼ	160,292,545 mU/ml	アルドラーゼ	9.7 IU/l/37°C
乳酸	12.6 mg/dl	ビルビン酸	0.86 mg/dl
血清 Ca	9.8 mg/dl	アンモニア	104 mg/dl
血清カルニチン(total/free)	41.2/6.0 nmol/ml		
筋電図	正常範囲		
運動神経伝導速度			
右正中神経	36.6m/sec(-1.25SD)		
左後脛骨神経	37.0m/sec(-1.25SD)		
聴性脳幹反応	正常範囲		
頭部 CT, MRI	小脳半球並びに小脳虫部の萎縮		

あった。traction response では head lag を認め、肘関節の屈曲は見られなかった(図2)。また軽度の loose shoulder, scarf sign および手関節、足関節の可動域の増大を認めたが、筋萎縮および仮性肥大は認められなかった。膝蓋腱反射は両側とも振り子様の反射を呈した。軽度の協調運動の拙劣および唐突な調子の喃語が聞かれた。企図振戦は見られなかった。眼球の運動制限はなかったが、振り子様眼振が見られた。その他、脳神経には異常を認めなかった。

主要検査所見(表1): 血清CK, アルドラーゼとも軽度上昇。乳酸, ビルビン酸, 血清カルチニン, 白血球ライソゾーム酵素活性値および染色体分析結果に異常はなかった。頭部CT並びにMRI上, 小脳虫部の萎縮あるいは低形成および小脳半球の軽度萎縮を認めた(図3)。脳波では基礎波は5~6Hzの θ 波で, 棘波並びに左右差はなかった。聴性脳幹反応並びに筋電図は正常範囲。右正中神経および左後脛骨神経における運動神経伝導速度は, 各々36.6m/sec(-1.25SD), 37.0m/sec(-1.22SD)でいずれも正常範囲であった。津守・稲毛式発達指数は34であった。

筋生検所見: 左大腿四頭筋にて開放筋生検で

行った。光顕では, 筋の基本構築はよく保たれており, 結合織, 脂肪の増加は認められなかった。筋線維は大小不同を認め, 小径線維が散在した。最も顕著な所見は, Gomori-trichrome 変法(図4 a, b)で, 辺縁が赤く縁どられた小空胞の存在であった。これら空胞は, 酸性フォスファターゼ染色で, 周辺部が陽性に染まるが多かったが, 陰性の場合もあった。PAS染色でも, 空胞辺縁部は濃染し, グリコーゲン顆粒の増加が示唆された。空胞内容は, PAS染色, 脂肪染色(oil-red-0), 酸性フォスファターゼ染色, NADH-TR染色のいずれでも染色されなかった。これらの組織化学所見より, この空胞は rimmed vacuole と考えられた。rimmed vacuole は個々の筋線維の筋鞘膜下, 核周辺部, 筋線維中央部に1個または数個認められ, rimmed vacuole を有する筋線維の頻度は約5%であった。modified ATPase染色では, 未熟なタイプIIC線維の増加とII型線維萎縮が認められた。

電顕的所見では, rimmed vacuole に一致してミエリン様層状構造物あるいは膜様構造物を有し, 限界膜を持っていない自己貪食空胞(auto-phagic vacuole)が認められた(図4d)。さらに,

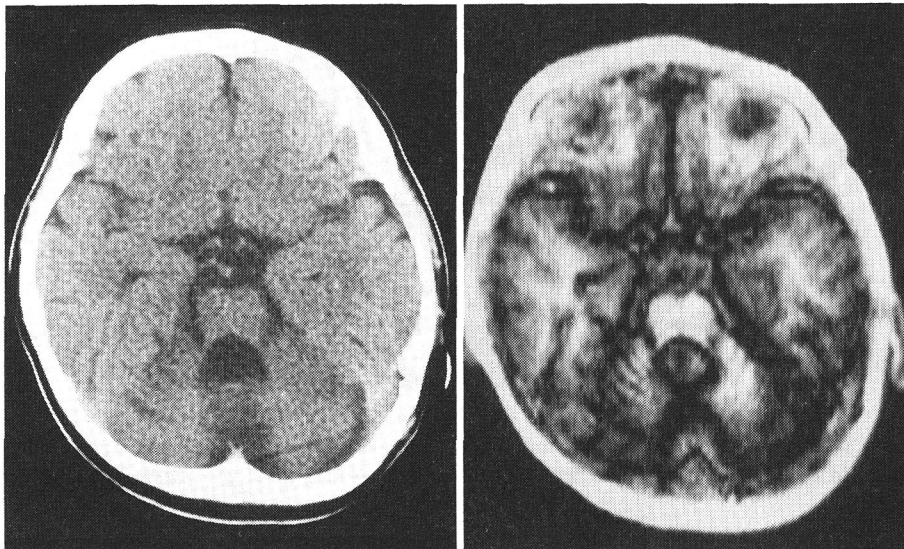


図3 頭部CT並びに頭部MRI(T2強調横断像)
小脳虫部の萎縮と小脳半球の軽度の萎縮を認めた。

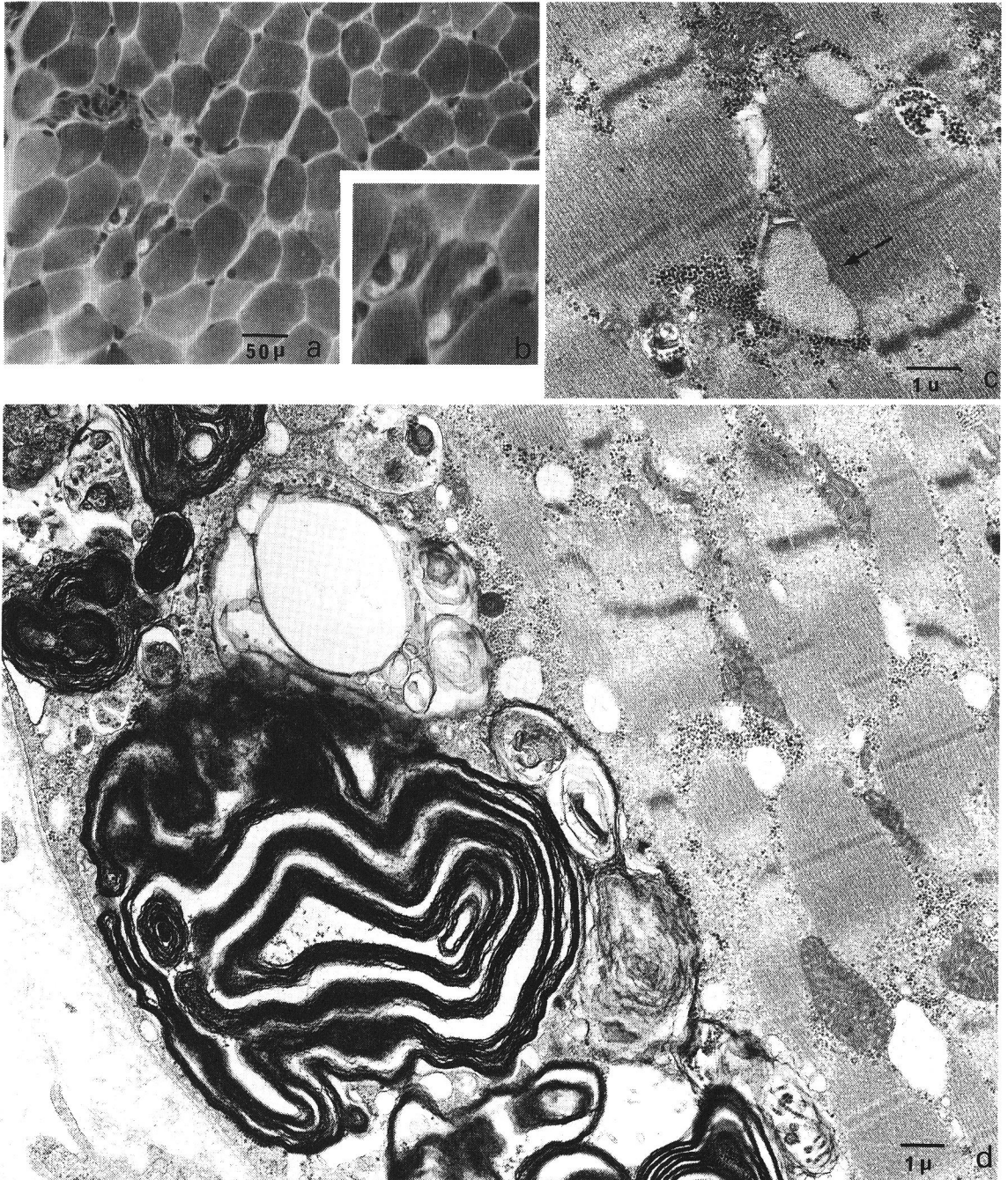


図4 症例の筋生検

a : 大腿四頭筋にて施行, Gomori-trichrome 染色, 散在性に rimmed vacuole を認める. b : rimmed vacuole の倍像. c : 微細な顆粒状物質の沈着が見られる(矢印). d : ミエリン様構造物が認められた.

一層の限界膜で囲まれた微細な顆粒状物質が筋原線維間に認められた(図 4c). これら顆粒状物質と

T 管との関連性ははっきりしなかった.

その後の臨床経過 : 浣腸, 補液にて症状は軽快

し、白内障の手術を施行したが、直後に後発白内障が出現し、再手術を行った。3歳9カ月の現在、白内障の再発は見られないが、四つ這いで移動し、つたい歩きも数歩ながら可能、不明瞭な有意語が数語出現しているが、眼振や体幹失調の増悪傾向および筋力低下が見られている。

考 察

本症例は白内障、精神運動発達遅滞、低身長、画像上小脳の萎縮、小脳症状として体幹失調、協調運動障害を認め、MSSと診断した。筋緊張低下も特徴的所見であり、出生時より見られた頑固な便秘も筋緊張低下によるものと考えられた。

MSSの報告例は、現在までに著者らの調べた範囲では、欧米で139例、本邦で35例に及んでいる。1950年 Sjögren が筋病変の合併を記載して以来、筋病変は付加的症状とされてきた。その後 Alter ら¹²⁾により筋の電気生理学的かつ組織学的に検討がなされた。著者らの文献展望によれば、表2に

示すごとく筋病理について現在までに50例近い報告がなされており、筋症状はMSSの主要症状の一つと考えられるようになってきた。しかし筋緊張低下はあるが、筋病理所見が正常な報告例もあり⁴⁾、ミオパチーは必ずしも全例には合併しない。

MSSの筋病理所見については、筋線維の大小不同、並びに結合織や脂肪組織の増殖といった非特異的变化が従来記載されてきたが、1980年に筋ミトコンドリア異常およびミエリン様層状構造物⁶⁾、その後、光顕上のrimmed vacuole(電顕上ミエリン様層状構造物)の存在¹³⁾、さらに小児3例の電顕上、核に接した二重の膜様構造物の存在が報告された⁸⁾。1991年には、運動負荷で乳酸、ピルビン酸値が高値を示し、その回復が遅延するMSS例の筋病理でミトコンドリア異常が見い出され、ミトコンドリア病との関連を示唆する報告がなされている¹⁰⁾。本疾患の骨格筋CT所見として、大腿では伸筋群に、下腿では屈筋群に選択的

表2 Marinesco-Sjögren 症候群の筋病理所見の報告一覧

報告年	著 者	国 籍	症例数 (男:女)	年齢別症例数 (大人 小児) (>16y, 0y-15y)		筋病理所見***
1967	小川昭之 ¹⁵⁾	日本	1(0:1)	0	1	d, e.
1968	Alter M et al ¹²⁾	米国	1(1:0)	1	0	a, e.
1972	Mahloudji M et al ¹³⁾	イラン	1(1:0)	1	0	d, e.
1973	Lundberg PO ¹⁴⁾	スウェーデン	3(1:2)	3	0	a, d.
1980	Marks HG et al ⁶⁾	米国	1(1:0)	1	0	b, f, A, B-1, B-2
1984	東海林幹夫ほか ¹⁶⁾	日本	1(1:0)	1	0	a, c, e.
1985	小宮山純ほか ¹⁷⁾	日本	4(2:2)	4	0	a, e, g, A.
1987	Superneau DW et al ⁷⁾	米国	6(3:3)	4	2	a, b, c, d, e, A, B-1.
1987	Herva R et al ⁵⁾	フィンランド	4(1:3)	2	2	a, d, A.
1988	Sewry CA et al ⁸⁾	英国	3(2:1)	0	3	a, c, d, e, g, A, B-1, C.
1989	Komiyama A et al ¹⁸⁾	日本	3(1:2)	3	0	a, b, c, d, e, f, g.
1990	Tachi N et al ¹⁹⁾	日本	1(0:1)	0	1	a, b, d, A.
1990	Goto Y et al ⁹⁾	日本	7(4:3)	5	2	a, b, c, d, e, f, g, A, B-1, C.
1991	Torbergsen T et al ¹⁰⁾	ノルウェー	7(4:3)	7	0	a, c, d, e, f, B-1, B-2.
1992	Chou YH et al ²⁰⁾	中華民国	1(1:0)	0	1	a, c, d.
1992	樋口砂里ほか ²¹⁾	日本	2(1:1)	2	0	a, c, d, e, g.
1993	山岡光子ほか	日本	1(1:0)	0	1	a, b, g, A, D.

*光顕所見

- a : 筋線維径の変化
- b : 筋線維タイプ分布の変化
- c : 中心核変化
- d : 変成および再生
- e : 間質結合織, 脂肪組織の浸潤
- f : ragged-red fiber
- g : rimmed vacuoles

**電顕所見

- A : ミエリン様構造物を伴った自己貪食空胞
- B : ミトコンドリア異常
 - B-1 : 異常ミトコンドリアの集積
 - B-2 : 結晶状封入体
- C : dense membranous structure associated with nuclei
- D : 微細な顆粒状物質

に著明な脂肪変性がくるといふ²¹⁾。

本症例の筋病理の組織化学的および電顕所見は、rimmed vacuole に一致し、最近の報告例と同様の所見であった。微細な顆粒状物質が一層の限界膜に囲まれて存在したが、これは従来の報告にはなく、この本態は不明であるが、本症に何等かの代謝異常が存在する可能性を示唆すると思われる。また幼少である本症例の筋組織に結合織や脂肪組織の増多が見られなかった点は、興味深い。

MSS の成因は未だ不明である。Marks ら⁶⁾は進行性であることから何らかの代謝異常の関与が考えられるとした。また Walker ら⁴⁾は腓腹神経および線維芽細胞の培養で腫大したライソゾームを認め、ライソゾーム蓄積症の可能性を示唆した。従来 MSS は、脊髄小脳変性症(SCD)の範疇に分類されているが、白内障および筋緊張低下が早期より出現し、小脳症状や脊髄症状は遅れて出現するという点で特異な疾患と考えられていた。本症例で、筋病理にて微細な顆粒状物質の蓄積を認めている点も考慮すると、MSS (特に myopathy 合併例) の成因に、筋、脳、眼における系統的な蓄積性代謝異常が根底に存在することが想定示唆される。しかし脳並びに眼については未だ病理学的に充分検索されていない。もしそうであれば、脳一眼一筋症候群 (BEM disease) の概念と類似する。脳一眼一筋症候群には、Santavuori 病、Walker-Warburg 症候群や福山型先天性筋ジストロフィー症 (FCMD) が挙げられ、胎生期の発生異常と筋ジストロフィーが合併する。MSS では、脳所見として精神遅滞、形態学的には小脳の低形成、MRI 所見にて灰白質異常²²⁾がある。眼は白内障、筋は前述の myopathy を認めるが、既報告の脳一眼一筋症候群とは異なる。脳一眼一筋症候群においては、本症を含み、脳、眼、筋が侵されやすい基盤を有している可能性がある。

今後、筋内蓄積物や水晶体病変の解明を含め、成因究明のため、多数の症例の検討が待たれる。

結 語

筋緊張低下を伴った MSS の小児例を報告した。乳児期より精神運動発達遅滞、白内障、小脳性失調および低身長を認め、血清 CK が軽度上昇

し、頭部 CT 上小脳萎縮を認めた。筋生検上、rimmed vacuole と共に、電顕で微細な顆粒状物質の蓄積が認められ、本症が代謝異常症である可能性につき、若干の考察を加えた。

稿を終えるにあたり本論文を恩師福山幸夫教授退職記念論文として捧げます。

本論文の要旨は第30回日本小児神経学会総会 (1988年6月9日徳島)並びに第4回 Neuro-Muscular Conference (1988年4月2日東京) で発表した。

文 献

- 1) **Marinesco G, Draganesco S, Vasiliu D:** Nouvelle maladie familiale caractérisée par une cataracte congénitale et un arret du développement somato-neuropsychique. *Encephale* 26 : 97-109, 1931
- 2) **Sjögren T:** Hereditary congenital spinocerebellar ataxia accompanied by congenital cataract and oligophrenia. *Confin Neurol* 10 : 293-308, 1950
- 3) **Norwood WF:** The Marinesco-Sjögren syndrome. *J Pediatr* 65 : 431-437, 1964
- 4) **Walker P, Blitzler MG, Shapia E:** Marinesco-Sjögren syndrome: Evidence for a lysosomal storage disorder. *Neurology* 35 : 415-419, 1985
- 5) **Herva R, von Wendt L, von Wendt G et al:** A syndrome with juvenile cataract, cerebellar atrophy, mental retardation and myopathy. *Neuropediatrics* 18 : 164-169, 1987
- 6) **Marks HG, Kelleher F, DeLeon GA et al:** Muscle mitochondrial abnormalities in the Marinesco-Sjögren syndrome. *Ann Neurol* 8 : 122, 1980
- 7) **Superneau DW, Wertenlecker W, Zellweger H et al:** Myopathy in Marinesco-Sjögren syndrome. *Eur Neurol* 26 : 8-16, 1987
- 8) **Sewry CA, Voit T, Dubowitz V:** Myopathy with unique ultrastructural feature in Marinesco-Sjögren syndrome. *Ann Neurol* 24 : 576-580, 1988
- 9) **Goto Y, Komiyama A, Tanabe Y et al:** Myopathy in Marinesco-Sjögren syndrome: An ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 80 : 123-128, 1990
- 10) **Torbergson T, Aasly J, Borud O et al:** Mitochondrial myopathy in Marinesco-Sjögren syndrome. *J Ment Def Res* 35 : 154-159, 1991
- 11) **Lindal S, Lund I, Torbergson T et al:** Mito-

- chondrial diseases and myopathies: A series of muscle biopsy specimens with ultrastructural changes in the mitochondria. *Ultrastr Pathol* 16: 263-275, 1992
- 12) **Alter M, Kennedy W**: The Marinesco-Sjögren syndrome-Hereditary cerebro-lental degeneration with mental retardation. *Minn Med* 51: 901-906, 1968
 - 13) **Mahloudji M, Amirhakimi GH, Haghighi P et al**: Marinesco-Sjögren syndrome-Report of an autopsy. *Brain* 95: 675-680, 1972
 - 14) **Lundberg PO**: Hereditary myopathy, oligophrenia, cataract, skeletal abnormalities and hypergonadotropic hypogonadism—A new syndrome. *Eur Neurol* 10: 261-280, 1973
 - 15) 小川昭之: Hereditary oligophrenic cerebellolental degeneration (Marinesco-Sjögren 症候群)の1例. *小児の精神と神経* 7: 129-133, 1967
 - 16) 東海林幹夫, 山口晴保, 岡本幸市ほか: 筋原性筋萎縮を伴った Marinesco-Sjögren 症候群の1例—とくに下肢筋萎縮についての考察—, *神経内科* 21: 57-63, 1984
 - 17) 小宮山純, 河村 満, 平山恵造: Marinesco-Sjögren 症候群にみられる筋病変: 成人症例における臨床像との関連を中心として. *臨床神経* 25: 1131-1140, 1985
 - 18) **Komiyama A, Nonaka I, Hirayama K**: Muscle pathology in Marinesco-Sjögren syndrome. *J Neurol Sci* 89: 103-113, 1989
 - 19) **Tachi N, Nagata N, Wakai S et al**: Congenital muscular dystrophy in Marinesco-Sjögren syndrome. *Pediatr Neurol* 7: 296-298, 1991
 - 20) **Chou YH, Lin MY, Wang PJ et al**: Marinesco-Sjögren syndrome: Report of one case. *Acta Paediatr Sin* 33: 212-217, 1992
 - 21) 樋口砂里, 多久肇一, 福原信義ほか: Marinesco-Sjögren 症候群の家族例における骨格筋CT所見. *臨床神経* 33: 89-91, 1993
 - 22) **Bromberg MB, Junck L, Gebarski SS et al**: The Marinesco-Sjögren syndrome examined by computed tomography, magnetic resonance, and ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography. *Arch Neurol* 47: 1239-1242, 1990