

19) 福山型先天性筋ジストロフィー症の病因の 究明に関する研究

瀬川 昌也*

研究協力者 野村 芳子* 水野 美彦* 保坂 暁子*
八森 啓* 原 芳子*

福山型先天性筋ジストロフィー症（福山型 CMD）は、筋ジストロフィー症の特徴を有する臨床、実験室的検査、骨格筋組織学及び組織化学所見と、中枢及び末梢神経障害が常に併存、常染色体劣性遺伝をとる疾患として知られている¹⁾²⁾。神経系病変は、臨床的には知能障害、痙攣発作、及び脳波異常、さらに、末梢運動神経伝導速度が正常者正常範囲の下限又はそれ以下である等中枢、末梢神経の病変が予測されるが、近年の10例を越える剖検例の検索から、胎生5～6ヶ月頃に発症したと思われる脳回、脳溝形成障害及び橋以下の錐体路形成障害が共通の特徴であることが明らかとなった²⁾。

しかし、この骨格筋病変と神経系病変が、互いに因果関係を有しているか否か、また、神経系病変に進行が認められるか否かは、未だ明らかにされていない。

本研究は、剖検例骨格筋病変と中枢神経病変の対比から、両者の因果関係の推察、また、臨床及び脳波検査所見の年令的推移から、中枢神経系病変の進行性の有無を検討した結果である。

方 法

福山型 CMD 11才及び22才男子剖検例について、通常神経病理学的検索の他、上眼瞼挙筋、舌筋、胸鎖乳突筋、横隔膜筋、上腕二頭筋、同三頭筋、肋間筋、腹直筋、腸腰筋、大腿四頭筋、腓腹筋の HE 標本について通常組織学的検索及び筋線維直径（短径）計測を行った。対象として、脊髄性先天性全身性筋拘縮症（AMC）及び脳性 AMC 各1例の剖検例の横隔膜筋、上腕二頭筋、肋間筋、大腿四頭筋について同様の検索を行った。

痙攣発作の推移については、自験例の中、痙攣発作の有無、発現時期の記載の明らかな3才以上の症例56例を対象に、脳波所見は、56例中40例に合計75回施行した脳波検査の結果を、それぞれ経時的变化、臨床症状の重症度と対比検討した。臨床症状の重症度は、それをよく反映する、坐位保持可能となった月令で表わした。

結 果

中枢神経病理

福山型 CMD の中枢神経病理は、大脳の小多脳回、隣接脳回の癒着、大脳脚以下の非対称性錐体路形成不全（又は萎縮）、その為橋は腹側非対称性萎縮、脊髄は、側索皮質脊髄路低形成の為、横経の短縮が認められた。11

*瀬川小児神経学クリニック

才男子例では、前頭葉下部で両半球の癒合。また、小脳にも小多脳回を認めた。脊髓前角細胞は数の減少、残存細胞は萎縮傾向を示し、脊髓前根の髄鞘は、後根に比し著明にその染色性が低下、狭小となっていた。

骨格筋では、著明な結合織浸潤による基本構築の破壊を認めたが、脂肪浸潤は結合織の浸潤に比し軽度であった。筋線維は円形化、大小不同を示し、中に、硝子様変性、二分裂線維を認めた。これ等骨格筋病変は、概して軀幹筋に比し、四肢筋で著明であった。脳神経支配筋、鰓弓支配筋、四肢筋の病変を比較すると、下位ノイロン支配筋程変化が著明であった。軀幹筋では、小径線維からなる筋束中に中等大硝子様変性筋が、1乃至数個散在する、束性萎縮或いは未熟児筋束に類似する像、或いは、cored fiber を認めた。横隔膜筋では、一部に同様の病変を認めたが、筋束により、不規則な筋線維大小不同、二分裂線維、肥大(軽度)線維を認めた。しかし、その病変は、他軀幹筋に比して軽度であった。

脊髓性AMCの中樞神経病理は、主に脊髓にあり、大脳、小脳、脳基底核、脳幹はほぼ正常であった。脊髓病変は、脊髓の狭小化、前角細胞変性萎縮・減少、及び脊髓前根、運動神経の髄鞘低形成であった。骨格筋病変は、著明な結合織の浸潤、基本構築の破壊を認め、筋線維は円形化し、大小不同を示すが、一部

に小径線維群を認めた。また、硝子様変性、二分裂等も認められた。軀幹筋では cored fiber が多数認められた。検索した各筋は、ほぼ同等の障害程度を示した。

脳性AMCの中樞神経系病変は大脳及び皮質脊髓路に限局していた。即ち、1才10ヶ月時の剖検にかかわらず、大脳皮質は著明な萎縮を示し、脳重は新生児相当であった。皮質脊髓路の髄鞘低形成は橋以下で特徴的で、脊髓では発達した後索と好対照を示していた。しかし、前角細胞はよく保たれ、また、前根の髄鞘形成も年令相応であった。骨格筋病変は、基本構築破壊軽度で筋束はよく保たれていたが、構成する筋線維は主として5 μ 内外の小径線維からなり、これに中等大線維が1乃至数個散在する像を示した。

痙攣発作、脳波異常と運動障害との対比及び経時的変化

対象とした56例中36例、64%に痙攣発作を認めた。初発はほぼ全例発熱を伴ったが、後に無熱性痙攣、即ち、てんかんに移行した。発作の初発年令は、平均1.64 \pm 1.01年であった。これを運動障害の程度、即ち、坐位保持可能月令と対比させると、表1の如く、坐位保持可能月令の遅れる程、発作を有する頻度、発作初発年令とも、高く且つ早い傾向を認めた。発作初発年令は、同胞発症者を有する例程早く、発作発現頻度は、周産期異常を呈す

表1 INCIDENCE & AGE of ONSET of SEIZURES in FUKUYAMA type C.M.D. against SEVERITY of MUSCLE INVOLVEMENTS

Age taking sitting position	total No.	No. without seizures	No. with seizures	Age of onset of seizures
6 \leq <9 m	12	5 (42)	7 (58)	1.62 \pm 1.23
9 \leq <13	18	9 (50)	9 (50)	1.95 \pm 1.41
13 \leq <24	18	6 (33)	12 (67)	1.61 \pm 0.95
24 \leq	8	0 (0)	8 (100)	1.34 \pm 0.88
TOTAL	56	20 (36)	36 (64)	1.64 \pm 1.01

()%

表2 EEG ABNORMALITIES in FUKUYAMA type C.M.D.
CASES with or without CLINICAL SEIZURES (over 3 y.)

	SEIZURES (+)	SEIZURES (-)	TOTAL
Paroxysmal discharge	30/48 (63)	17/23 (73)	47/71 (66)
Abundant or extreme spindles	18/40 (45)	3/21 (14)	21/61 (34)
Diffuse α activity	4/8 (50)	0./3 (0)	4/11 (36)
Difficult to induce sleep	16/48 (33)	9/23 (39)	25/71 (35)
Normal record	2/48 (4)	2/23 (9)	4/71 (6)

()%

る例程高い傾向を示した。しかし、家族歴を有する例では、発作発現頻度は比較的 low、孤発例では、発作初発年齢が遅れる傾向を認めた。痙攣発作を認めた36例中4例を除く32例は3才未満で発作発現を認めていた。

脳波では、75回の記録中68%に発作波出現を認めたが、被検40例各例を経時的にみると、1例を除き、全例に異常脳波—発作波—が認められた。脳波記録年齢別に発作波出現の頻度をみると、0～1才で75%と高値を示すが、1才より4才までは、各年齢47、45、42%と発作波出現頻度最も低く、4才以後は、再び発作波出現頻度の増加傾向が認められた。これに対し、abundant 又は extreme spindle は、2才以後40～56%とほぼ同等の頻度で認められたが、7才以後は67%と高値を示した注目すべきは、トリクロール又は抱水クロラール等催眠剤の効果が年長児程低下する傾向を示すことで、8才以上の6例では全例誘発睡眠脳波検査が不能であった。臨床的発作の有無と、脳波上発作波の出現頻度との間は、3才以上の症例でみると、発作(+)群では48回の脳波検査中30回、63%に発作波を認めたのに対し、非発作群では、23回の検査の中17回、73%に発作波を認め、両者に大きな差が認められないが、abundant 又は extreme spindle, diffuse α activity 等基礎波異常は、

それぞれ、発作(+)群45%、非発作群14%、発作(+)群50%、非発作群0%と、臨床的発作が明らかな例に高率に認められた。催眠困難の頻度は両者間に差はなかった(表2)。発作波は汎発性棘徐波結合を呈する例もあったが、全例限局性棘波を示した。これは、覚醒、睡眠により差も認められたが、年少児には中心領及び頭頂部、年長児では前頭部及び中心領に限局する傾向があった。

考 案

福山型C.M.Dの骨格筋病変の特徴は、四肢筋では下位ノイロン支配筋程高度に障害され、軀幹筋が比較的良く保たれると云う部位選択的障害である。また、全筋、特に四肢筋に強い著明な結合織浸潤、軀幹筋に認められた束性萎縮、cored fiber が注目された。これを福山型C.M.Dの神経系病理、2種のA.M.Cの神経系病理及び骨格筋病変と対比すると次の諸点が考えられる。

①脳性A.M.Cとの対比から、四肢筋の部位選択的障害と錐体路障害が相関することが予想できる。また、この脳性A.M.Cは死亡約1年前に行った筋生検に束性萎縮なく、臨床電気生理学的にまた剖検組織の検索上2次ノイロン、運動神経に異常が認められなかったことは²⁾ 廃用萎縮を考慮する必要はあるが、錐

体路の機能不全が進行性に束性萎縮を来し得る可能性を示唆し、基本構築障害の軽度のCMD 軀幹筋にみる束性萎縮もこれで説明することも可能である。但し、この萎縮は、Wohlhart B線維出現時の未熟児骨格筋への退行現象の可能性もあり、今後組織化学的検索を行う必要がある。

②結合織浸潤、筋線維変性、cored fiber は、福山型CMD、脊髄性AMCに認めるが脳性AMCには認められなかった点、神経系の病変の中では、脊髄前角細胞の萎縮、脱落、前根、末梢神経の髄鞘低形成との関係が予想できる。木村等³⁾は頭頂部に限局しているが、福山型CMD類似の脳回異常、大脳脚以下の錐体路低形成を呈したPierre-Robin症候群の剖検例を報告しているが、その運動ノイロン、末梢神経に異常なく、骨格筋も束性萎縮を主体とした変化で結合織浸潤、筋線維変性を欠いたことは、福山型CMDに於ける第2次ノイロン病変と骨格筋病変—結合織浸潤、筋線維変性、cored fiber—とが何等かの関係を有することが示唆される。

福山型CMDの痙攣発作発現頻度、発症年齢に、周産期障害が関与している可能性は否めないが、同胞発症例が同様の傾向を示し、且つ早期に発症する点、筋病変罹患の重症度と相関する点は、痙攣発作が福山型CMDの本質的症状であり、筋病変と相関する可能性を示唆している。脳波上発作波が限局性棘波

を呈することは、それが脳回異常に由来する可能性を示すが、基礎波異常、催眠剤効果の減少が年長児により著明なことは、中枢神経系機能障害が進行する可能性を示唆する。我々は、既に、福山型CMDのVEPについて検討発表しているが、一次反応異常が高率且つ運動障害の程度に相関して認められ、一次反応異常或いは境界例に年長児が多かった。これは、今回の結果を支持する所見と云える。但し、催眠困難の病態については今後、終夜脳波、カテコールアミンの検索の必要性を示唆するものと云える。

結 語

福山型CMDの神経系病理と骨格筋病変、また、痙攣発作、脳波異常と骨格筋罹患度を対比検討、本症では中枢神経病変とその骨格筋病変と密接な関係を有し、且つ、継時的に進行する可能性を支持する結果を得た。

文 献

- 1) 瀬川昌也：先天性筋ジストロフィー症。神経進歩，20：68—80，1976。
- 2) 瀬川昌也：先天性筋ジストロフィー症。神経内科，3：199—208，1975。
- 3) 小林登他：昭和51年度厚生省心身障害研究班会議口演，1976。
- 4) 小林登他：昭和50年度厚生省心身障害研究班会議口演，1975。

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

福山型先天性筋ジストロフィー症(福山型 CMD)は,筋ジストロフィー症の特徴を有する臨床,実験室的検査,骨格筋組織学及び組織化学所見と,中枢及び末梢神経障害が常に併存,常染色体劣性遺伝をとる疾患として知られている 1)2). 神経系病変は,臨床的には知能障害,痙攣発作,及び脳波異常、さらに,末梢運動神経伝導速度が正常者正常範囲の下限又はそれ以下である等中枢,末梢神経の病変が予測されるが,近年の10例を越える剖検例の検索から,胎生5~6ヶ月頃に発症したと思われる脳回,脳溝形成障害及び橋以下の錐体路形成障害が共通の特徴であることが明らかとなった2).