

3) Central Core Disease 本邦例 2 例 (異なる家系) の比較検討および筋 fiber type の異常に関する 考察

冲 中 重 雄 *

研究協力者 田辺 等 ** 山根 清美 ** 伊藤 善一 **
田淵 保則 ** 野沢 胤美 ** 熊野 潔 ***

はじめに

進行性筋ジストロフィー症をはじめ諸種進行性筋萎縮の病因・病態・治療に関する研究には、近縁疾患とくに遺伝性先天性ミオパチーとの比較が重要な課題の1つとなっている。

Central core disease は Shy および Magee (1956) 以来、欧米症例について漸次報告が蓄積されているが、本邦人患者については従来その報告をみていない。我々は昨年の本班会議において、本邦患者初例を報告したが、最近再び本症の別家系 1 例を経験した。両者の比較検討の結果、いくつかの重要な知見が得られたので報告し、考察を加える。

症 例

第 1 例 (1974 年、入院時 14 才、女、中学生)

前回本班会議報告例のため以下略述するに止める。本例は家族歴中 4 世代前 (父方祖母の父の父) にオランダ人混血があり、妹に脊椎側弯、父方いとこの 1 人 (女) に斜頸、他の 1 人 (女) に先天性股関節脱臼がある。既往・現症歴では正常分娩、先天性股関節脱臼あり、その治療を整形外科で開始したが、痛みのためか授乳がうまくゆかず、生後 3 ヶ月目より祖母の考えていわゆる穀粉栄養に切りかえ乳児期の大部分を過した。身体発育は標準を下

まわり、歩行開始は 4 才であった。以後も起立・歩行に障害をみとめたが次第に発育とともに軽快しつつあった。経過中脊椎側弯が気付かれ整形外科医のもとで観察中、筋萎縮を疑われ当院神経内科へ紹介、精査入院。現症では身長 144 cm、体重 30 kg と発育不良であったが均斉はとれていた。近肢近位型筋萎縮、筋力低下あり、歩行に際し動揺性、長時間の歩行には堪えられず、また登はん性起立を認めた。知能正常、血清 CPK 活性値 33 単位 (Rosalki 変法; 正常: 18~86)、乳酸試験正常、筋電図上典型的な myogenic pattern を示した。先天性非進行性ミオパチーを疑って、左上腕三頭筋および左大腿四頭筋で筋生検をおこない central core disease と診断した (筋病変については次項にまとめて記載する)。リハビリテーションプログラムの実施により、筋力・日常生活動作に軽度ながら改善をみとめ、現在高校に進学・通学中。

第 2 例 (1975 年・入院時 28 才、女、洋裁店に勤務、洋裁に従事)

家族歴中兄の子供 (男) に先天性股関節脱臼があるほかは特記事項なし (本家系は純日本人家系)。既往・現症歴では分娩正常、生後 3 ヶ月目に右背部の重症感染症 (癰) にかかり高熱を発したが、以後寝たきりとなり発育不良、歩き始めは 6 才であった (首のすわり 1 才半、おすわり 3 才)。その間脊椎側弯が明らかになった。普通の年令で小学校へ入学 (2 km の行程で行きは上り、帰りは下り坂)、小学 1 年生の

* 東京大学名誉教授

** 虎の門病院神経内科

*** 虎の門病院整形外科

時は親がおぶって、2年生の時は近所の子供に手をひかれ、3年生の時は自力で歩けた。雨の日は傘を持ってないので休んだが5年生以後では傘をさして通学可となる。体育は見学することが多く、学業成績は普通より上位であった。中学・高校頃脊椎側弯がさらに目立ち、また階段昇降が困難であったが卒業。高卒後洋裁学校に3年間通学、卒後現在まで洋裁店につとめ徒歩通勤。その間下肢の細かったのが少しずつ回復してきて力も出てきたという。1975年8月近医で左鼠径ヘルニア手術、その際側弯症を重要視され、当院整形外科へ紹介された。さらに背景病態に関する精査と側弯症手術に対する適応検討のため当院神経内科へ入院。現症では身長140.5cm、体重39kg、顔面や、細長で体幹四肢の発達はそれに比して不良。四肢近位型筋萎縮・筋力低下あり、起立・歩行・かけ足はほぼ支障なく可能であるが、上肢とくに上肢帯の筋力低下（肩関節部運動能低下）が目立った。知能正常、血清CPK活性値31単位（Rosalki変法；正常：18～86）、筋電図上polyphasic MNUを混ざる軽度のmyogenic patternを示した。先天性非進行性ミオパチーを疑って、左上腕二頭筋および左大腿四頭筋で筋生検をおこないcentral core diseaseと診断した（筋病変については次項にまとめて記載する）。リハビリテーションプログラムの実施により、筋力・日常生活動作に軽度ながら改善をみとめつつあり、側弯症は高度であるためむしろ手術を合わせて経過観察中。

筋病変

対象・方法 前述の第1例2筋、第2例2筋計4筋について比較検討した。方法上一般病理組織学的（パラフィン切片）、組織化学的（クリオスタット切片）、電顕的検索（グルタルアルデヒド・オスミウム酸2重固定法）を併用した。クリオスタット切片ではtrichrome変法・HE染色の他、PAS反応および諸酵素活性（DPNH-TR、SDHなどのミトコンドリア酵素、aldolase、phosphorylase、

myosin ATPase、cholinesteraseなど）について検討した。

所見 全体像としては、基本的にmyogenic (myopathic change) と central core の存在が特徴的であり、欧米症例についての従来の報告と一致する。①myogenic changeとしては軽度ながら両症例とも筋線維大小不同（萎縮・正常大・肥大線維を含む）・横断面円形化・中心核・endomysium開大などをみとめるが、第1例大腿四頭筋が最も著明であり、以下第1例上腕三頭筋、第2例上腕二頭筋、第2例大腿四頭筋の順に軽度となっていた。この変化の差異は、臨床症状（筋萎縮・筋力低下）の強さに平行している。②筋線維構築上trichrome変法、HE染色などではcore部の微細構築異常に相当すると思われる染色性異常（色調は殆んど変らないが、硝子・に無構造の部分のみをみる）があり、Gomori trichrome染色ではcore部が紫青色調ないしは赤色調に濃染、PAS反応は周辺部より強いものが多い。またcore部では酵素活性が微弱であり、周辺（非core部）部筋線維との対比が最も明らかなものはDPNH-TRなどミトコンドリア酵素の場合である。Myosin ATPaseはcore以外の部も一様に微弱で、一部の筋線維にcore内外の活性差を明らかにみとめた程度であった。Myosin ATPase活性と、DPNH-TR活性とを筋fiber typeの面から比較した場合、一見すべての筋線維がtype Iより成っているかのごとくであった。またphosphorylase活性については、第1例では全体に微弱でcoreの辺縁のみに明らかな活性をみとめる程度であるが、第2例では全体として比較的保たれ、且つ一部ではあるがfiber typeの分別が可能（活性の強い線維が散見される）であった。PAS反応も第2例のみにphosphorylase活性所見と一致するfiber type分別を示した。つぎにcoreそのものの典型性について、とくにDPNH-TR活性像で比較検討したところ、上記4筋とも約90%にcoreを認め多くは中央に1個、一部に辺縁部core、また一部に2～3個の

coreを有する。また個々のcoreの大きさは第1例大腿四頭筋, 第1例上腕三頭筋, 第2例上腕二頭筋, 第2例大腿四頭筋の順であり, また前3者ではcoreの境界は鮮明であるが, 第2例大腿四頭筋(臨床症状の最も軽微な部位)では境界不鮮明でcore内外の酵素活性の差も比較的少なかった。③電顕像では, coreによって筋原線維構築の破壊されているもの(Z-bandの蛇行・断裂・streaming・消失, myofilamentの断裂・消失・走行異常など)と, 筋原線維横紋構築の保たれているもの(筋原線維の細小化, 粗鬆化, sarcomereの距離の短縮, 筋原線維走行異常など)とがある。またcore部全体に共通した所見はミトコンドリアの著明な減少・萎縮, 消失であり, また多くはcoreの辺縁部をとりまいて層状にミトコンドリア集積像をみる。core部のグリコーゲンも多くは集積像が散在性にみられ, 前述のcore辺縁ミトコンドリア集積部には同時にグリコーゲン集積をみる場合が多かった。④特殊な電顕所見として, 第1例のcoreの一部にはnemaline rodを認めた。また第2例のcore部には多数の空胞化を伴ったmyelin figureの大集積像をみると, また第2例のcore以外の部の筋線維内ミトコンドリアの集積像が多くみられ, とくに筋鞘下部の大集塊が目立った。

附 第1例の妹(姉より著明な脊椎側弯症, 1974年・入院時13才)についてもsubclinical myopathyを疑って患者(姉)と同様左上腕三頭筋・大腿四頭筋について筋生検をおこなったが, 光顕・電顕所見とも異常を認めなかった。

考察およびまとめ

1) Central core disease 本邦第1・第2例(別家系)を一括報告した。既知の先天性非進行性ミオパチーのうち, 本症のみは従来本邦で報告をみななかったため, 実際に本邦には稀有である可能性も考えられた。第1例は家族歴中4世代前のオランダ人混血がみられるが, 第2例は純日本家系であった。本2

例はいずれも整形外科的な合併病態すなわち脊椎側弯症(第2, 2例), 先天性股関節脱臼(第1例)を有し, ミオパチーの疑と証明はかなり遅れている(第1例が14才, 第2例が28才)。したがって今後の早期発見・早期リハビリテーションのためにも, これら整形外科の先天性疾患で通常特発性といわれているものに対する神経小児科的ないし神経内科的診断が望まれる。

2) 本報告2例およびその家族中にもみられた脊椎側弯, 先天性股関節脱臼, 斜頸例では, 先天性多系統性あるいは単系統性病態が示唆される。第1例の妹のように, 脊椎側弯はむしろ患者である姉より著明であるにもかかわらず筋病変を認めないものもある。他の家族については充分精査を行っていないがやはりこの両方のパターンがあるものと推定される。

3) 乳児期の既往(第1例の穀粉栄養障害, 第2例の感染症)は, それを境にして全身状態や, 発育・筋症状が著明に悪化しているので, 先天性疾患発症の後天的修飾因子として示唆に富む事実と思われる。

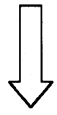
4) 臨床症候・検査上, 本2例はむしろ典型的な先天性非進行性ミオパチーの特徴(歩行開始遅延, 近位型筋萎縮・筋力低下, 成長に伴う若干の改善, リハビリテーションプログラム実施の効果, 筋電図上myogenic pattern, 知能正常など)を示し, 且つ筋生検上典型的なcentral core diseaseとしての所見を得ている。しかし第1例では下肢の方が上肢よりも障害強く, 第2例では逆に上肢の方が下肢よりも障害の強かったことは特記され, さらに筋病変の全体像とcoreの性状自体が前述のようにこれに平行した相違を示したことは注目に値する。欧米の報告例にも家族中にmyopathyとしての臨床症状を有しながらcentral coreの明らかな例とそうでない例の共存する場合, また逆にsubclinicalなcentral core disease(coreは非典型的)の報告もあり, 必ずしもcentral coreが症例によって一様でないことが示されている。

5) 第1例では *nemaline rod* が、また第2例では *core* 以外の部でもミトコンドリア異常 ('mitochondria myopathy' 様), *myelin figure* と空胞化がみられている。文献例にも *central core* と *nemaline rod* との併存は少なからず報告されており、疾患単位としてのこれらの病態に移行性のあることを示唆している。

6) 筋 *fiber type* については、本2例とも先天性の分化異常が考えられる。全体が *type I fiber* としての性格をもっているが、酵素別に分化の時機に差異のある可能性もある。*phosphorylase* のみが第2例で明らかな分別を示していることもその根拠の一つと考えられる。電顕的には *core* 部以外の筋原線維構築は異常をみないので、*myosin* を例にとっても形態学的でなく生化学的酵素作用そのものの分化の異常が本質と思われる。筋 *fiber type* の分化には広義の神経支配が考えられており、先天的に筋外因子としての神経因子の障害が、本症の発生機序に関与しているも

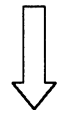
のと想定される。

7) *Central core disease* は、広義の *floppy infant* から歴史的に抽出された '*congenital non-progressive myopathy*' 群において、筋病変の特異的性格によりはじめて *clinical entity* として位置づけられた意義を有する。しかしその後同様の発想から提示された *multicore disease* とはその移行性が考えられ、また *target fiber*, *targetoid fiber* とも細胞構築学的類似性がみとめられる。さらに *nemaline rod* との共存や *mitochondria* 異常の共存などを認める事実からも、本症の筋病変が必ずしも特異的な意味をもっていない可能性も考えられる。然し *central core* の典型性 (形状・数など) の明確なものは臨床的表現として *central core disease* の名を冠することは先ず問題なかろうと思われる。今後はむしろ前述のごとくその真の成因について筋病変に促されることなく全身的な観点からのアプローチが重要と考える。



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



はじめに

進行性筋ジストロフィー症をはじめ諸種進行性筋萎縮の病因・病態・治療に関する研究には、近縁疾患とくに遺伝性先天性ミオパチーとの比較が重要な課題の1つとなっている。

Central core disease は Shy および Magee(1956)以来、欧米症例について漸次報告が蓄積されているが、本邦人患者については従来その報告をみていない。我々は昨年の本班会議において、本邦患者初例を報告したが、最近再び本症の別家系1例を経験した。両者の比較検討の結果、いくつかの重要な知見が得られたので報告し、考察を加える。