

4) (1)先天性筋ジストロフィー症(福山型)の 視覚誘発電位

(2)脳型先天性多発性関節拘縮症の一部検例

小林 登*

研究協力者 瀬川 昌也* 水野 美彦* 保坂 暁子*
石川 憲彦* 長島 和郎**

(1)先天性筋ジストロフィー症(福山型)の 視覚誘発電位

中枢神経系と筋病変の関連を明らかにするための一手段として、視覚誘発電位(V.E.P.)を用いて、中枢神経病変を有することが良く知られている福山型先天性筋ジストロフィー症(C.M.D.)について検索した。

対 象

対象は東大小児科及び瀬川小児神経学クリニックを受診したCMD患児のうちVEP検査を行ない得た11例(男児5例女児6例)で、年齢は6ヶ月から11才までである。(表1)全例知能障害を有し(高度5例中等度3例軽度3例)6例は痙れん発作の既往があった。運動機能の最高到達レベルは表に示したが、定額のみ2例、坐位保持2例、いざり這い3例、つかまり立ち1例、装具歩行1例、独立歩行2例である。表の年齢はVEP検査時の年齢であるが、検査時の運動機能は表示したものと必ずしも一致せず、症例7、8のように装具あるいは独立歩行可能な時期を持ちながらその後の症状の進行で、坐位保持あるいはいざり這いとなった例や、逆に症例2のように、検査時は坐位保持のみであったがその後の発達により最終観察時にはつかまり立ち可能まで到達していたものもある。(症例2はさらに

独立歩行にまで到達する可能性を持っている)。なおVEP検査時には全例独立歩行は不能だった。表のsitting⁽⁺⁾はいざり這い可能を、walking⁽⁻⁾は装具歩行を表わす。

11例中臨床的に視力障害を示した症例はないが、症例5は当初先天性眼振を主訴としていた。

方 法

左右の後頭部より単極誘導を行ない、脳波計で記録しつつ、眼前20cm位の脳波用ストロボによる尖光刺激を約2秒に1回、10回毎に中断しながら計100回行ない、三栄測器のSignal Processor 7 S 06を用いて平均加算した。この時脳波計では頭皮上の他の部位の脳波も同時に記録した。トリクロロール服用による軽睡眠状態で行なったが、5例は入眠せず、覚醒臥床状態のまま施行した。分析時間は200msec及び800msecとし、それぞれの症例について2回以上の誘発を行ないVEPの再現性を確認した。得られたVEPが左右不対称を示した例では電極位置の左右対称性を再度確認し、また頭蓋の非対称のため電極位置の左右対称性の確認の困難な症例では電極を数cmの範囲で移動させて、最も左右対称に近い波形の得られる位置を求めた。

症例11のみ経時的に計3回の検査を行なった。VEPは一般脳波と同様陰性の電位変化が上向きのフレとなるように記録した。

* 東京大学医学部小児科

** 東京大学医学部病理

結 果

得られた VEP の波型のそれぞれのピークを出現順に P₁N₁P₂N₂P₃N₃ 等と名付け、Ci-gánek¹⁾ のシェーマを参考に、P₁~N₂ までを一次反応、P₃ 以降主として N₃ を二次反応とした。このいわゆる一次反応、二次反応及びそれに続く後発（覚醒時のみ）について、それぞれ波型、振幅、頂点潜時及びそれぞれの左右差について検討した。潜時は一次反応では 5 msec 以上二次反応以降は 16 msec 以上の左右差を、振幅は 50% 以上の左右差を異常とした。N₁ は出現率が正常者でも 100% ではなく振幅も小さいことから検討の対象からはずし、一次反応としては N₂ 成分を対象とした。N₂ 波の頂点潜時の正常範囲は、岡山大の伴²⁾ による各年齢正常小児脳波の頂点潜時の平均 ± 2 SD までとした。振幅に関しては正常でもかなり個体差が大きくまた文献例でも条件によって変動が大きいことから特に正常範囲を決めず、波型の同定に影響を及ぼす程度に著明な低振幅 VEP のみを低振幅——異常と判定した。(表 1)

1) 11 例中 7 例が異常、2 例が境界、2 例のみが正常であった。

2) 一次反応は 11 例中 6 例が異常、1 例境

界 4 例正常と異常を示すものが多く、その pattern は両側 N₂ 波の低振幅あるいは陽性側への偏位を示すもの 2 例、一側の N₂ が低振幅で陽性側へ偏位するもの 3 例、その他の左右差を示すもの 1 例であった。

3) 二次反応は異常を呈することが少なく左右差（潜時、振幅及び波型）を示すもの 1 例境界 4 例、正常 6 例であった。

4) 覚醒時記録 5 例中後発を欠如したものの 2 例、不明瞭であったもの 1 例をみとめたが、正常でも時に後発を欠如することがあるため参考にとどめた。

5) 一次反応 N₂ 波の頂点潜時の延長を示したものは、N₂ の両側陽性側への偏位を示した症例 8、1 例のみであった。覚醒時の N₂ の潜時の平均は左 81.4 msec 右 79.8 msec (7 才~11 才)——これは「伴」による同年令正常小児 IV 波潜時の平均 + 1 SD にあたる——睡眠時の N₂ の潜時の平均は、左 96.0 msec 右 91.6 msec (6 ヶ月~5 才 7 ヶ月)——「伴」の正常小児・波潜時の平均とほぼ一致——であった。

6) 7 例には聴覚誘発電位 (AEP) の測定を施行した。AEP 正常 3 例、境界 2 例、異常 2 例であった。それぞれの VEP との関係

表 1 VEP in CMD

Case	Age	max. motor achievement	M. d.	EEG			VEP			AEP	
				basic act.	spike		prim.	second	after discharge		
1 S.S.	M	1 y 11 m	head control	++	B	+	sleep	1 t.abn.	N		N
2 M.M.	F	1 y 9 m	stand up	+	N	+	sleep	N	N		
3 M.K.	M	4 y 7 m	sitting ⁽⁺⁾	+++	A	+	sleep ^o	1 t.abn.	N		
4 T.A.	M	3 y 11 m	sitting	+++	A	+	sleep ^o	N	N		B
5 E.T.	F	6 m	head control	++	B	+	sleep	rt.abn.	N		N
6 K.I.	F	5 y 7 m	sitting roll over	+	N	±	sleep	rt.abn.	B		A
7 Ka.F.	F	7 y	walking ⁽⁻⁾	+	N	±	awake	N	B	N	
8 Ki.K.	F	9 y 11 m	walking	+++	N	+	awake ^o	low amp.	B	N	N
9 Ko.B.	M	11 y	sitting ⁽⁺⁾	+++	B	-	awake	B	asym.	(-)	
10 Ki.B.	M	9 y 2 m	sitting ⁽⁺⁾	+++	A	-	awake	A	N	(-)	A
11 M.F.	F	5 y 10 m	walking	++	A	±	awake	low amp.	B	(-)	
		6 y 7 m			B	±	awake	B	asym.	(-)	
		7 y 2 m			N	+	awake	N	asym.(±)	(±)	B

N normal A abnormal
B borderline

● convulsion (+)
○ anticonvulsant (+)

は、両者とも正常1例、両者とも異常2例、境界1例で、AEP正常でVEP異常2例、AEP境界でVEP正常1例であった。

7) 同時に記録した脳波所見は、基礎波正常5シリーズ、境界4シリーズ、異常4シリーズ、発作波(棘波)あり、7シリーズ、発作波なし、2シリーズ、疑わしいもの4シリーズであった。VEP所見との関係は、脳波基礎波正常5シリーズ中VEP正常又は境界3回、異常2回、基礎波境界4シリーズ中4回VEP異常、基礎波異常4シリーズ中VEP正常1回異常3回であった。発作波(棘波)については、棘波(+)7シリーズ中VEP正常又は境界3回異常4回、棘波(±)4シリーズ中VEP境界1回異常3回、棘波(-)2シリーズ中VEP異常2回であった。VEP異常と棘波の有無は関係せず、脳波の基礎波の異常とVEP異常にはやや関連があるように思われた。

8) 知能障害の程度、運動機能別のVEPは、知能障害軽度3例中VEP異常1例、中高度8例中VEP異常6例、運動機能は歩行可能であったもの(あるいは将来可能になる見込み大)4例中VEP異常1例、歩行不能7例中VEP異常6例であった。

考 察

先天性筋ジストロフィー症(福山型)児のVEPについての以上の結果は、東等³⁾の合併症を有さない精神薄弱児のVEP、Bigum et al⁴⁾その他によるDown症候群におけるVEPに比して明らかに高度の異常を示す。また、高橋等⁵⁾の重症心身障害児でのVEPのうち、我々の症例と同程度の知能を有する群のVEP異常率約30%に比しても高率である。VEPの異常のpatternについては高橋等の重心者と我々のCMDの症例とは比較的良く一致し、視覚系-後頭葉を含む広範な大脳病変を反映していると思われる。

頂点潜時の遅れが見られないことはCMDの脳波所見では基礎波の異常に徐波性の異常が少なく、むしろ広汎な速波成分の目立つ症

例が多いことにも関連していると思われる。

なお、高橋等の重心者では知能障害の程度とVEP異常には一定の相関が見られたが、運動障害の程度とVEPには相関は見られなかったという。症例が少ないので明らかではないが、福山型先天性筋ジストロフィー症においては、運動機能、知能障害の程度と脳波(基礎波)及びVEP異常には互いに一定の相関があるように見られた。すなわち、運動機能の良い症例は知能障害の程度が軽く、脳波上基礎波の異常及びVEP異常も少ない傾向が見られた。このことは福山型CMDにおける中枢神経障害が偶然の合併ではなく、筋病変と互いに因果関係を有する可能性を示唆していると思われる。

ま と め

中枢神経系と筋疾患の関連を明らかにするための一手段として視覚誘発電位(VEP)を用いて、福山型先天性筋ジストロフィー症(CMD)11例(年齢6ヶ月から11才)について検索した。

高率にVEP異常を認め、11例中異常7例境界2例正常は2例のみであった。一次反応は11例中6例が異常1例境界4例正常、二次反応は1例異常、4例境界、6例正常と二次反応に比し一次反応の異常を呈す症例が多かった。異常のpatternは一側あるいは両側の一次反応の低振幅及び陽性側への偏位等であった。

症例がすくないため明らかではないが、福山型先天性筋ジストロフィー症においては、運動機能、知能障害の程度と脳波(基礎波)及びVEP異常には互いに一定の相関があるように見られた。すなわち、運動機能の良い症例は知能障害の程度が軽く、脳波上基礎波の異常及びVEP異常も少ない傾向がみられた。

文 献

- 1) Cigánek, L: The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man.

Electro-enceph., clin. Neurophysiol. 13
: 165~172, 1961.

- 2) 伴 鶴一: 正常小覚における視覚誘発電位の発達に関する研究 日本小児科学会誌, 第78巻: 548~558, 1974.
- 3) 東 雄司: 精神薄弱児の視覚誘発電位について 臨床脳波 Vol. 14: 541~546, 1972.
- 4) Bigum, H. B., et al: Visual and somatosensory evoked responses from mongoloid and normal children. Electro-enceph. Clin. Neurophysiol., 28: 576~585, 1970.
- 5) 高橋和郎他: 重症心身障害者における体感覚性ならびに視覚誘発電位 臨床神経14: 29-35, 1974.

(2) 脳型先天性多発性関節拘縮症の一部検例

目 的

近年運動ニューロンの骨格筋に対する影響は、単に刺激伝達ばかりでなく、骨格筋の栄養及び生理学的或いは生化学的性状を決定する上に重要な役割を有していることが明らかにされてきた。また、従来、骨格筋の一次的病変と考えられていた筋ジストロフィー症の病因にも神経性因子の関与を予想する研究者も多い。我々は、進行性筋ジストロフィー症に知能の低下が随伴することに注目し、特に、本邦特有と考えられる福山型先天性筋ジストロフィー症では、臨床高度の知能障害、痙攣発作、脳波異常を伴うばかりでなく、剖検例においても、migrationの障害を主徴とする高度の脳及び小脳皮質の病変が認められることから、運動ニューロンばかりでなく、中枢神経系も、筋肉病変に何等かの影響を与える可能性を考えている。今回は、いわゆる脳性多発性関節拘縮症 (Arthrogryposis multiplex congenita, AMC) の一部検例に、脳、錐体路及び骨格筋に限局した病変を認め、中枢神経系と骨格筋との関係を究明する上に重要な症例と考えられるため、ここに報告した。

症 例

1才10ヶ月女児、両親に異常なく、家族歴に特記すべきものはない。母親妊娠中に感染症罹患、X線照射、異常出血等はなかった。在胎45週目に出産したが、生下時体重1850gと未熟児であり、仮死及び全身痙攣あり、未熟児施設に収容された。

生下時より、ほぼ左右対称性に四肢諸関節の拘縮あり、新生児期に筋緊張異常を指摘されている。

4ヶ月になった時、眼裂開かず、固視、追視不能、首前屈発作を主訴として来院、全盲、てんかん、脳性AMCの診断をうけ、外来的に抗痙攣剤の投与をうけ発作は軽快した。

9ヶ月時、精査のため東大小児科に入院、主要臨床所見は、高度の知能発達遅延 (DQ 13)、身長63cm (平均68.8cm)、体重5.68kg (平均7.8kg) と高度の発育遅延、小頭 (頭囲37cm)、小顎、小眼窩、高口蓋、猿線等小奇形が多数あり、胸椎後弯、四肢諸関節拘縮あり関節可動域は極度に制限されていた。筋緊張は、可動域内では亢進なく、中間関節ではやや低下していた。対光反射なく、腱反射両側亢進、両側に Babinski 徴候を認めた。

主要検査成績では、髄液正常、血液生化学、末梢血液像、尿に異常なく、染色体検査も正常であった。気脳写では両側側脳室拡大が認められた。通常筋電図では、被検各筋とも正常干渉波を認め、尺骨神経で行った運動神経伝導速度は正常範囲の値を示した。

左大腿四頭筋で施行した筋生検の所見は、基本構築はよく保たれ、一部に硝子様変性像、小径線維群を認めたが、大部分の線維は多角形 (横断面で) を示し、線維径は正常範囲であった。同筋の組織化学検査では、Myosin ATPase 染色 (pH 9.4) で、Type II 線維径が、Type I 線維に比し、やや大であること、Phosphorylase 活性、或いは、Succinic dehydrogenase 活性でみると、Type I, II の判別が困難であったが、群集萎縮筋にミトコンドリア酵素活性の増大は認められなかった。

満12ヶ月頃より、るいそう著明となり、四

肢伸展、軀幹背屈発作が頻発、また、両側上下肢筋緊張の亢進（強剛痙直性）が認められるようになり、また、漸次増強した。

1才10ヶ月、肺炎の為死亡した。

剖検所見

神経系の病変を中心に述べる。

脳重320 gm（正常平均1,064 gm）と著しく小さく、新生児相当の脳、大脳半球全体に發育不全の徴候あり、脳回は小さく、脳溝は深い。剖面では、側脳室、第3脳室の拡大が認められた。

組織学的に、大脳皮質に migration 異常、ectopia 等皮質構築に異常は認められなかったが、両側側頭葉白質に変性及びグリア増生がみられた。また、Betz 細胞は同定出来なかった。

脳基底核では、尾状核及び被殻にグリア増生が目立ち、被殻では、神経細胞を囲むように不規則な髓鞘形成、大理石様状態が認められた。

橋部では特記すべき異常なく、錐体路にも萎縮は認められなかったが、延髄に至ると、錐体路の髓鞘の染色性が低下、形成不全の像を示した。この傾向は、脊髄に於いても存在し、ほぼ正常の大きさ、染色性を示す後索に比し、側索の狭小、染色性の低下—形成不全—が目立った。さらに、同様の形成不全は、錐体前索路にも認められた。

脳神経系では、視神経に著明な形成不全、髓鞘染色性の低下を認めたが、他の脳神経系では、神経核、神経線維ともよく保たれていた。

小脳には異常は認められなかった。

脊髄では、前述の錐体路の形成不全の他は、前根線維が後根に比して小径を呈していた以外、前角細胞及び他の神経核に異常はなかった。

末梢神経系には髓鞘形成に異常は認められなかった。

骨格筋組織像は、被検筋により差は認められたが、各筋ともその筋束は5 μ 前後の小径

筋が主体をなし、中に2—3個～数個の中等大（10 μ 以上）線維の混在する像を示した。小径筋は一部に群集性を示し、また、角状線維（angulated fiber）類似の線維も存在したが、筋鞘核の集合、或いは、増殖はなかった。筋線維変性は、辺縁部に少数認められるのみであり、結合織、脂肪組織の浸潤はなく、筋基本構築はよく保たれていた。

考 案

本例の診断を脳性 AMC としたのは、あくまで便宜的な立場からである。即ち、AMC は、出産時に2個以上の関節が拘縮している場合を総称する症候群名であり、その考えられる原因が、大脳病変にあることから、脳性 AMC と診断した。我々は、胎生期の脊髄、末梢神経（神経根も含め）、骨格筋の一次的病変による AMC を、真の AMC と呼ぶべきと考えている。

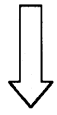
本例の意義は、その主たる病変が、大脳、錐体路、骨格筋に限局している点にある。また、被殻、尾状核にみられた活動性病変は出産時仮死及び痙攣発作によるものと考ええると、主病変の性質は、形成不全、或いは、発達の停止と考えられる。大脳の状態から、それは、胎生後半乃至新生児期の状態で発達が停止した感がある。注目すべきは、骨格筋病変に進行が認められたことである。即ち、生検筋、剖検筋の差は考慮すべきであるが、9ヶ月時の所見に比し、1才10ヶ月時の所見は、全体の小径比、小径線維の増大が認められた。剖検筋について組織化学検査を施行していないため、その変化の原因を判定することは困難であるが、10ヶ月時の組織化学検査所見、筋電図所見から、1才10ヶ月剖検時にみた病変は、いわゆる神経原性変化—2次ネウリンの変化—ではなく、未熟化と考えたい。

結 語

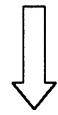
大脳皮質、錐体路、骨格筋に限局した、形成不全或いは発達停止を主体とした病変を呈した。脳型先天性全身性関節拘縮症の一部検

例を報告した。第2次ネウリンに著変のない
ことから、中枢神経の骨格筋に対する影響を

考える上に、重要な症例と考えられる。



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



(1)先天性筋ジストロフィー症(福山型)の視覚誘発電位

中枢神経系と筋病変の関連を明らかにするための一手段として、視覚誘発電位(VE.P.)を用いて、中枢神経病変を有することが良く知られている福山型先天性筋ジストロフィー症(C.M.D.)について検索した。