

7) Nemaline Myopathy の臨床並びに筋生検 所見 (3家系5症例の分析から)

椿 忠雄*

研究協力者 湯 浅 龍 彦* 福 原 信 義*
大 島 扶 美* 久 代 昭 二**

はじめに

Nemaline Myopathy (以下本症) は、1963年 Shyら並びに Conenらにより報告された、先天性非進行性の筋疾患であり、筋線維内の桿状構造物 (nemaline rods) を特徴とする。

本症は、今日迄、既に40数例の報告がなされ、中には、死亡例をはじめ、進行性を示すもの、或いは、晩発性のもの等が知られている。又、電顕学的研究により、rodは、Z帯と連続性をもち、構造上もZ帯に類していることが明らかになった。そして、その構成蛋白として、paramyosin, tropomyosin B, actin等が考えられて来たが、1973年 Sugitaらにより10S-actininが、最も基本的な要素であることが明らかにされた。Rodsの成生機転に関しては、Z帯構成蛋白の過形成があり蓄積して来たとする考え方 (Price 1965) もあるが、本症の本態と共に依然として不明である。

今回我々は、各々独立した3家系から5例のNemaline Myopathyを経験したので、その臨床並びに組織学的検索の結果を報告し、本症の発症機構を考察する。

症例報告

(症例1) H.Y. 14才女性、胎児期及び出産時に異常はなかった。処女歩行は、18ヶ月とや、遅れたが、他の運動発育並びに知能等

は正常であった。5才頃より、床から立ち上がる際に手で補助するようになり、歩行も動揺性となって来た。その後、症状は、非進行性である。

家族歴; (Y-家系) 血族結婚はない。同朋5名中、他に2名 (症例2及び3) の患者がいる。父親は、全く異常ないが、母親には、高口蓋、上肢帯の軽度の筋力低下がみとめられた。

現症; 身長126cm, 体重24.5kg, 高口蓋、軽度側弯、鳩胸、凹足以外、一般身体的に異常なく、神経学的には、顔面筋は、全般に障害され、面長のdysmorphic faceを呈す。軽度の内斜視と、仮性外転神経麻痺がみられ、舌は軽度萎縮性である。発音は、高音の鼻声である。嚥下困難はない。筋は、軀幹・四肢共に汎発性に軽度萎縮性で、や、近位筋優位の筋力低下がみられた。Fasciculationやミオトニー現象はみられなかった。深部腱反射は、全て消失し、病的反射はない。共同運動や知覚は、正常であった。

検査成績; 検尿、検血、通常の血清並びに血液化学検査に異常なく、CPKは、28単位 (正常20単位以下) と軽度の上昇を示した。髄液、脳液、胸部レ線、頭蓋単純写等、いずれも正常であった。筋電図では、筋原性と神経原性変化とが混在していた。尺骨神経の最大伝導速度は、正常であった。腓腹筋と上腕二頭筋より筋生検が行なわれた。

(症例2) 11才男、(症例3) 9才女、共に症例1の兄弟で、臨床経過及び臨床像は、症

*新潟大学脳研神経内科

**国立新潟療養所

例1 とほぼ同様である。検査成績にも時に異常はなかったが、筋電図は、同じく混在型であった。症例2では、腓腹筋と上腕二頭筋が、症例3では、腓腹筋が検索された。

(症例4) I. A. 20才女性。

家族歴；(A-家系) 同朋3名、血族結婚なく、他に同様の患者をみない。

現病歴；乳幼児期を通して特に異常なく、12ヶ月で歩行開始している。5才頃より、階段昇降困難、走行困難に気付かれ、17才頃迄徐々に進行性で、長く歩くと疲れ易くなった。それ以後症状は悪化しない。

現症；症例1によく似た顔貌と、高口蓋、側弯、扁平胸、凹足等の骨格変形がみられた。知能は正常と思われた。汎発性に、しかし幾分近位筋優位の筋力低下と、軽い筋萎縮がみられたが、筋トーマスは正常範囲であり、筋無力症様症状や、筋の攣縮等もみとめられない。Gower's 徴候が陽性で、動揺性歩行を呈した。舌は軽度萎縮性で、鼻声であった。腱反射は、上肢では保たれ、下肢で消失していた。

検査成績；CPKは、15.4単位、その他、検尿、検血、血清及び血液化学検査に異常なし。筋電図は、神経原性変化と、筋原性変化との混在型であった。大腿四頭筋より筋生検が行なわれた。

(症例5) G. S. 30才男性。

家族歴；(S-家族) 少くとも3回の血族結婚が知られている。両親は健在で、同朋11名中、兄と弟に同様の患者がいるが、組織学的検索は、なされていない。

現病歴；6才頃から走る事が遅く、階段昇降や、遠投が困難となって来た。又、10年位前から、腹部膨満感と、下痢に悩まされ、過敏性大腸炎と言われている。筋萎縮を主訴として、1972年に第一回目の入院をしているが、この時は、大腿四頭筋の組織像より、type I fiber atrophy を伴うミオパチーと診断されている。

1975年、精査のため再入院した。

現症；顔面を含め、全身に汎発性に筋萎縮

がみられるが、栄養状態は正常であり、毛髪の脱落等なく、心肺・腹部も理学的に異常なかった。高口蓋、側弯、凹足がみられた。知能は正常、脳神経に異常なく、軽度ないし中等度の筋力低下が認められた。アキレス腱反射以外の腱反射は消失していた。

検査成績；CPKは、28.7~32.3単位と軽度上昇していた。筋電図では、神経原性変化と筋原性変化とが混在していた。尺骨神経の伝導速度は、47.7m/secであった。胃及び腸管のレ線学的検査は正常であった。腓腹筋より二度目の筋生検がなされ、Nemaline rods がみとめられた。第一回目の大腿四頭筋を再検し、これにもrodsがみとめられた。

病理学的所見

対象及び方法；前述した生検筋の他に、症例1、2、3の母親の腓腹筋を加え、腓腹筋5、大腿四頭筋及び上腕二頭筋各々2、計9筋につき、光顕的並びに電顕的に検討した。

結果；

A) 光顕所見

Rodsは、modified Gomori's trichrome 染色により容易に認められた。その程度は、症例2及び3、次いで症例1の各腓腹筋に最も著明で、症例5で最も少なかった。同一例でも筋の種類により差がみられた。Rodsは、多くは、筋鞘下に集合し、塊を成しているが、筋線維の中央にも種々の配列を呈した。Rods近傍の筋核は、一般に腫大し、明るく、明瞭な核小体を認め、筋核の増加、中心核、核鎖等もみられた。

筋径の大小不同が、一般的であった。Small angular fiberも8筋にみられ、small group atrophyは、7筋に認められた。筋径のヒストグラムでは、一般に腓腹筋では、rangeに広がりがあるものの、一峰性で、平均直径は、50~75 μ で、いずれも年齢相応であるに対し、上腕二頭筋と大腿四頭筋では、全て、二峰性であり、小径線維群のピークは、30~35 μ 、大径線維群では、60~80 μ であった。

各筋の連続切片標本に、ATPase 染色(pre-

incubate PH. 10. 4, 4. 6, 4. 3), DPNH-diphosphorase 染色等を行い, Gomori's trichrome 染色標本と比較した。大腿四頭筋と上腕二頭筋では, DPNH 染色, ATPase 染色のどちらの染色法でも容易に筋のタイプを区別することが出来, 前述の小径線維群は, type I fiber であった。他方, 腓腹筋では, 全例共, DPNH 染色では, 不均一, まだら状に染まり, 筋のタイプの区別は困難であったが, ATPase 染色では, 容易に型を区別出来た。その結果, 殊に Y 家系の 3 兄弟では, 大部分の線維が type I fiber であった。そこで, 各筋ごとに, 1000本の筋線維当りの type I fiber の割合を調べると, 症例 4 を除き, 71. 3~99. 9% が, type I fiber で占められていた。症例 4 でも一部同様の傾向が認められたが, 逆に type II fiber が大部分を占める筋束がみられ, 集計すると, 50% となった。

その他, 今回認められた変化としては, moth-eaten fiber が 8 筋中 6 筋の type I fiber に, Ring fiber も 4 筋にみられた。軽度の perimysial fibrosis をみるものがあつたが, 血管壁の変化や細胞浸潤, 筋線維壊死等の所見は, 認められなかった。

数個の筋紡錘中, 小径の intrafusal fiber に rod 様の構造を認めた。しかしこれらは, 一般に, extrafusal のものに比べて小さかつた。

多数の筋内神経束を検索出来たが, 光顕的には異常はみられなかった。

母親の腓腹筋では, 筋の大小不同なく, type I 及び type II fiber の比及び分布もほぼ正常と思われたが, 多数の筋線維の筋鞘下に Gomori's trichrome 染色で赤染する rod 様の集積がみられ, 核小体を有す腫大した明るい核がみとめられた。これらは, 電顕的に現在検索中である。

B) 電顕所見

症例 2, 4, 5 につき検索した。いずれの場合も, 電子密度の高い, 格子状配列を示す, 一部で Z 帯との連続性のみられる構造物が多数みとめられ, これらは, 従来より報告され

ている rod の微細構造に一致した。

考 案

本症の臨床像は, 一般に, 生下時よりみられ, floppy infant, 運動発育や処女歩行の遅延, 筋の萎縮と近位筋優位の筋力低下, 筋トーンスの低下, 腱反射の減弱ないし消失, それに高口蓋, 後側弯, 鳩胸, 凹足等の骨格変形が特徴とされている。我々の 5 症例では, 生下時, 乳幼児期の異常に気付かれておらず, 3 例で歩行開始がやゝ遅れたが, 2 例は正常であった。初発症状は, 四肢の筋力低下であり, 4~6 才頃から気付かれている。筋トーンスもほぼ正常範囲であった。経過では, 極く軽度に進行する例や, ある時期迄進行し, その後固定しているものなどがあつた。今回我々の経験から, 顔面筋の障害, 舌萎縮, 特有の発音, それに骨格変形が臨床的に重要な診断上の手掛かりとなると思われた。

本症の遺伝形式については, 常染色体性優性, 浸透率の低い常染色体性優性遺伝, 或いは, 常染色体性劣性遺伝など種々に推論されているが, 我々も現在検討中である。

検査成績では, 2 例に CPK の軽度上昇をみた以外特に異常はみられなかった。

筋電図は, 症例 1, 2, 4, 5 いずれに於ても, low amplitude, short duration の myopathy 様変化と, high amplitude NMU など神経原性変化が混在していた。文献的には, 筋原性とするものが多いが, 正常のもの, 或いは, 神経原性とするもの, そして混在型とするものなど一定の傾向は得られていない。

Engel (1975) は, 筋電図上 myopathy 様変化をきたすものの中に, 3 つの神経性機序があるとし, その 1 つに, 本症を含めた Congenital motor unit hypoplasia という概念を導入している。

組織学的には, rods は, type II fiber より, type I fiber により多くみとめられた。

Rods の程度は, 症例により, 又同一例でも筋の種類により差がみとめられたが, 病気の期間や, 筋力低下の程度等とは無関係と思わ

れた。逆に、Y家系の兄弟例では、rodsの分布・程度、その他の筋所見いずれも酷似していた事が特徴的であった。

本症に於ける type I fiber atrophy は、Engel (1964), Gonatus (1966), Martin (1968), Radu (1972), Kinoshita (1974) らが指摘する所であるが、我々の例では、4例の上腕二頭筋と大腿四頭筋にみとめられた。しかるに、同一例でも別の筋、腓腹筋では、type I fiber の平均径の減少はみられなかった。つまり、rods の分布と同様に症例により、又筋の種類により差がみられた。Martinらは、腓腹筋に type I fiber atrophy を記載しているので、我々の例で腓腹筋に type I fiber atrophy をみなかった理由は不明である。唯、ここでも、3兄弟は、極めて類似していた。

Type I fiber atrophy は、その他の疾患では、type I fiber hypotrophy with central nuclei (Engel 1968), congenital fiber type disproportion (Dubowitz 1973), familial type I fiber atrophy (Kinoshita 1975), myotonic dystrophy (Engel 1966), distal myopathy (Lars Edström 1975) などで知られており、後二者以外は、臨床像も本症と共通する部分があり、congenital fiber type disproportion のあるもの又、Kinoshita (1975) の例には、nemaline rods も認められており、可成り近縁の疾患と考えられる。

本症の病因を考える上で、最も重要な所見は、筋のタイプ分けの異常でなかろうかと考えられるが、これは、Nienhuis (1967) Martin (1968), Karpati (1971) らにより報告されており、type I fiber の数の増加と、逆に type II fiber の減少である。我々が検索した8筋中、症例1, 2, 3の腓腹筋では、100%近く type I fiber で占められていたし、症例4では、逆に type II fiber が大部分を占める筋束がみられた。このような、type I fiber predominance は、central core disease, congenital fiber type disproportion

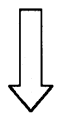
でみとめられ、rods 等の種々の共通事項を有すことから、近似の病態が想像される。

筋のタイプ分けを決定する要因は、Cross-innervation の実験 (Romanul 1967) などから、神経側にあるとされている。又、ヒトでは、胎生8~10週から筋のタイプ分けが出来 (Fenichel 1966), 丁度この頃、神経線維が筋線維と接触する (Cuajunco 1942: after Karpati) と考えられており、更に、筋の正常の checkerboard pattern は、胎生30週以降から起こる (Dubowitz 1965) とされている。従って、本症にみられた筋のタイプ分けの異常は、恐らく、本症患者の motor neuron に正常の筋の分化を障害する何らかの原因があり、その結果引き起こされたものと考えられる。つまり、本症は、神経原性の疾患と考えられるのである。

実験的には、rods や type I fiber atrophy は、tenotomy によりつくることが出来る (Engel 1966) が、筋のタイプ分けの異常は出来ず、前二者と後者では、幾分異なった機序があるのかもしれない。今日、筋のそれに対応して、neuron にも生理学的にタイプ分けが知られている。本症では、type II fiber に対応する α -phasic neuron に数の減少又は機能低下が想像されるし、一方、 α -tonic neuron では、支配領域の拡大の他、染色性の異常や rods に反影されるような質的異常があると思われた。Type I fiber atrophy も neuron の異常に関係していようが、筋トーンス低下などに表わされるような、より機能的異常を反影しているのかもしれない。又、rods の程度とは相関せず、type I fiber atrophy が、rods の原因とは思われなかった。

今回我々の検索結果から本症を積極的に、myopathy とする所見はなく、逆に多くの所見が神経性の原因で説明された。

以上 Nemaline Myopathy の5症例並びに母親にみられた臨床症状及び組織学的所見について述べ、本症の発症機序について考察を加えた。



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

Nemaline Myopathy(以下本症)は,1963年 Shy ら並びに Conen らにより報告された,先天性非進行性の筋疾患であり,筋線維内の桿状構造物(nemaline rods)を特徴とする.

本症は,今日迄,既に40数例の報告がなされ,中には,死亡例をはじめ,進行性を示すもの,或いは,晩発性のもの等が知られている.又,電顕学的研究により,rodは,Z帯と連続性をもち,構造上もZ帯に類していることが明らかになった.そして,その構成蛋白として,paramyosin,tropomyosin B,actin等が考えられて来たが,1973年 Sugita らにより10S-actininが,最も基本的な要素であることが明らかにされた.Rodsの成生機転に関しては,Z帯構成蛋白の過形成があり蓄積して来たとする考え方(Price 1965)もあるが,本症の本態と共に依然として不明である.