

6) 母および娘の保因者に myopathy, 母に筋鞘核内封入体を認めた Duchenne 型筋ジストロフィー症の一家系

塚 越 廣*

研究協力者 岩 本 奈 津* 小 口 喜 三 夫*

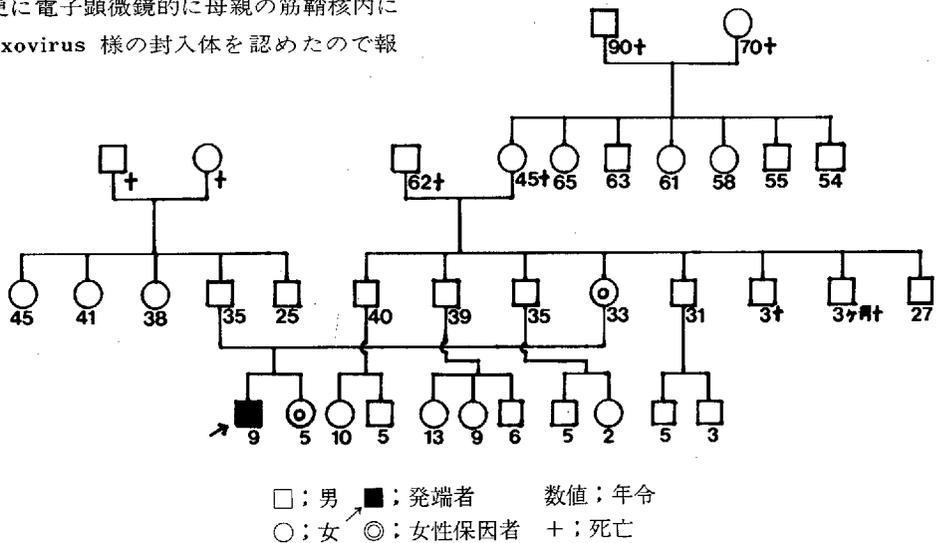
はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (以下 DMP と略す) は伴性劣性遺伝と考えられ, 女性の Duchenne 型 DMP の発症はないとされてきたが, 最近女性保因者で臨床症状を呈する例について注目されるようになった.

我々は典型的な Duchenne 型 DMP の男児の母親に明らかな myopathy の所見を認め, その娘に下腿の仮性肥大と CPK の著明な上昇を, 更に電子顕微鏡的に母親の筋鞘核内に paramyxovirus 様の封入体を認めたので報告する.

家 族 歴

家系図は図 1 に示すごとくであり, 母の弟 2 人は幼少時に死亡しており, Duchenne 型 DMP に罹患していたかどうかは不明である. 近親結婚はなく, 患児と母娘以外に筋力低下を認めるものは存在しなかった.



* 信州大学医学部第三内科

図 1 家 系 図

症 例

症例 I (発端者) 9才, 男児: 出産時臍帯
巻絡あり. 乳児期より臀部が小さく下腿が太
いことに気付く. 8ヶ月お坐り. 9ヶ月下腿
を使用せず肘のみを使って這う. 1才1ヶ月
つかまり立ち. 1才7ヶ月独立歩行. しかし
速度が遅く, おかしな歩き方をした. 4才走
るのがおそく, 膝に手をつかなければ立てな
い. 両下腿の肥大がめ立つようになり, 疲労
時に下腿部の疼痛を訴えた. 5才両肩をふり,
腹をつき出して歩行する. 6才ボールが投げ
られなくなり, 転倒しやすくなった. 9才階
段昇降が困難となり当科に入院. 入院時現症
では神経学的に肩甲上腕筋, 腰帯筋の高度の
筋萎縮と筋力低下, 翼状肩甲, 腓腹筋部の仮
性肥大, 登はん性起立, 動揺性歩行を示す.
階段は支えを使用して1階はかろうじて登れ
るがそれ以上は不可能である. 検査所見で血

清CPK4320国際単位 (正常値30~230),
Aldolase 7.1mU/ml, GOT 69K.U., G
PT 77 K.U., LDH 439mIUと上昇し,
筋電図では広範囲に low amplitude NMU,
short duration voltage を示し筋原性変化を
認めた. 左大腿四頭筋生検で筋束の基本構築
は破壊され, 間質結合織の増加, 脂肪織の浸
潤, 筋線維の大小不同, 中心核の増加, 壊死,
塩基好性再生線維などが存在し dystrophy の
像を示した (図2).

症例 II (発端者の母) 33才, 女性: 13才ふ
くらはぎが太いことに気づき, 歩行時左下肢
をひきずるようになった. また疾走中左下腿
後面に痙攣がおこることがあった. 18才階段
昇降に時間がかかり, 23才髪が結いにくくな
り, 24才転倒しやすく歩行困難となった. こ
れらの症状は次第に増悪傾向を示したが, 30
才以後は明らかな進行を認めない. 神経学的

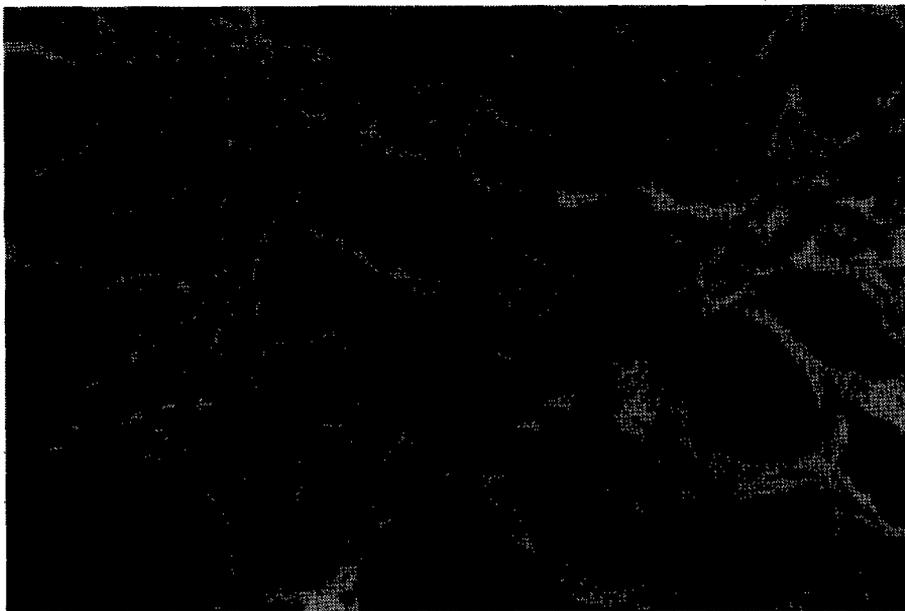


図2 左大腿四頭筋生検像 (発端者) H.E 染色 ×200
筋束の基本構築は破壊され, 間質結合織の増加, 筋線維の大小不同
が目立ち, 中心核の増加などが認められる.

に両側肩甲上腕筋，左大臀筋および大腿筋の中等度の筋萎縮と筋力低下，翼状肩甲，両側の腓腹筋部の仮性肥大を認めた。四肢の深部反射は減弱ないし消失し，歩行はやや両肩をふり動揺性の傾向があるが，登はん性起立は認めない。検査所見で血清 CPK は 806 国際単位と軽度上昇。γグロブリンは正常。ウィルス抗体価の上昇はない。筋電図で筋原性変化のほかに polyphasic NMU の混在を認めた。運動神経最大伝導速度は尺骨神経で 60.8 m/sec，腓骨神経で 59.2 m/sec と正常であった。左上腕二頭筋生検で筋束の基本構築は保たれているが，間質結合織の増加，筋線維の大小不同，一部壊死，食食像，輪状線維があり明らかな myopathy の像を示し，細胞浸

潤は認められなかった。電顕的観察では筋鞘核内に直径 100—200 Å の paramyxovirus 様の microtubular structure (図 3)，筋線維間の食食細胞に直径 50 Å の filamentous structure の封入体 (図 4) を認めた。

症例Ⅲ (発端者の妹) 5才，女兒：幼少時からふくらはぎが太いことに気づかれたが，日常生活に不自由はない。神経学的に翼状肩甲，腓腹筋部の仮性肥大を認めるが明らかな筋力低下はない。検査所見では血清 CPK 4300 国際単位，GOT 82 K. U.，GPT 43 K. U.，LDH 283 m IU と上昇し，筋電図では筋原性変化を示した。左腓腹筋生検で筋線維の大小不同，中心核の増加，塩基好性線維があり軽度の myopathy の像を認めた (図 5)。

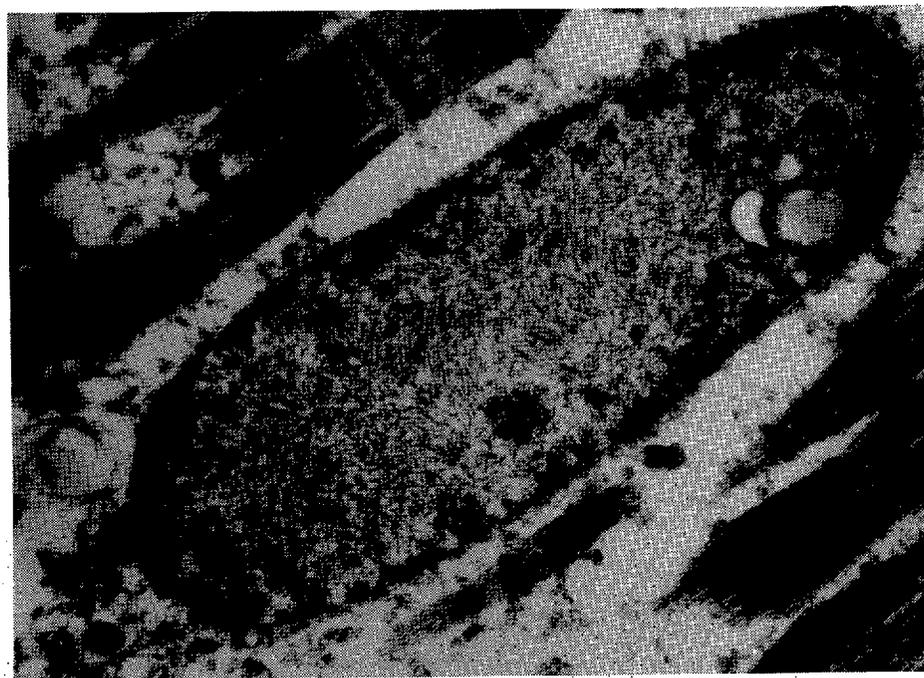


図 3 母の左上腕二頭筋生検の電顕像 ×15,000
筋核内に直径100—200 Åの paramyxovirus 様の microtubular structure 封入体を認める。



図4 母の左上腕二頭筋生検の電顕像 ×10,000
貪食細胞に直径50 Åの filamentous structure 封入体を認める。



図5 左腓腹筋生検像（発病者の妹）H.E 染色 ×300
筋線維の大小不同，中心核の増加を認める。

考 察

男児は生後1年以内の発症、進行性、腓腹筋の仮性肥大、登はん性起立、CPKの上昇、筋生検で筋原性変化を示したことから **Duchenne** 型 DMP と診断した。娘（患児の妹）の CPK も著明な上昇を示し、血族結婚はないことから本家系は **Duchenne** 型 DMP の家系で母と娘は女性保因者と考えられる。

娘の CPK は発端者と同程度の高値を示したが、同様な CPK の著明な高値を示す若年女性保因者が杉田¹⁾により報告されている。しかし臨床症状の記載はない。Emery²⁾、Milhorat³⁾は女性保因者において CPK 値と筋生検所見の強さとは相関関係があると述べているが、我々の症例では母と娘の CPK 値と筋力低下、筋生検所見は逆の関係を示した。これはおそらく幼若者と中年の女性保因者を比較したためであろう。従来保因者を経時的に追跡した報告はなく、明確なことは不明であるが、**Duchenne** 型 DMP と同様保因者も初期ほど CPK の上昇がみられ、CPK 値は今後の進行の度合をある程度暗示する可能性が推定された。本例も今後の経過観察が必要である。

Milhorat³⁾は保因者の筋構造について電顕的観察をまとめ、硝子様変性、局所的筋線維の変性、再生、筋線維の大小不同などを認めた。今回母親では上記変化に加えてさらに筋鞘核内にウイルス類似の封入体を認めたがほかの2人には認められなかった。この **paramyxovirus** の **nucleocapsid** と類似構造をもつ **microtubular structure**、貪食細胞の核内に認められた **filamentous structure** の封入体はともに慢性多発筋炎^{4),5),6)}、亜急性多発筋炎⁷⁾で認められている。祖父江⁸⁾は15才前後に発症し、徐々に進行性の筋力低下、筋萎縮を示す同胞2人を有する2家系を認めた。ともに同胞の1人は DMP と考えられるが、残りの1人は筋痛や筋硬結、皮膚変化があり、筋生検で明らかな細胞浸潤を認め、DMP 様所見に加えて多発筋炎的な面が共存しており、

これらを DMP と多発筋炎の境界型と考えた。本例の母親は多発筋炎で認められるような筋核内封入体を認めたが、多発筋炎を示唆する所見に乏しく、祖父江のいう境界型とは病像を異にすると考えた。母親に認められた筋核内封入体は DMP の変化に慢性多発筋炎と同様な特別の変性過程が加わった結果生じてきたものと推定された。**Duchenne** 型 DMP の保因者で筋核内封入体を認めた報告は未だ認められず、本病態を考える上で興味ある所見と思われる。

従来若年保因者における詳細な臨床症状、筋生検の報告は少なく、本例では5才の幼少時すでに筋生検上 **myopathy** を認め、かなり早期から筋変性が始まっていることを示唆していた。

保因者における筋電図の異常も知られ、一般には筋原性変化を示すとされている。**Gardner-Medwin** ら⁹⁾はかなりの率で **polyphasic form** の活動電位を認めているが、50 μ V 以下の **low amplitude** で 20 msec 以下の **short duration** の波型である。しかし、しばしば 20 msec 以上の **long duration** の波型も認められる。その説明として **segmental necrosis** がおこるために **motor unit** の筋線維で伝導がおくれ、活動電位の持続時間が長くなることによると考えられている。本例の母親で認められた **polyphasic NMU** は 50 μ V 以上あり持続時間も比較的長く神経原性変化に近い像を示したが、運動神経最大伝導速度は正常であり、筋生検からも神経原性変化を疑わせる所見に乏しく、ここで認められた **polyphasic NMU** の意味づけは不明である。

本例の母親のみをみた場合、臨床症状、経過、検査所見からは肢帯型 DMP に最も近い病像を示しているが、前述したように男児に **Duchenne** 型 DMP をもつことから母親は明らかな臨床症状を呈してきた **manifesting carrier** と考えられる。本家系の遺伝形式は、祖母がすでに死亡し検索できなかったために

詳細は不明であるが、1)祖母が XX^d (X^d : dystrophic gene) であり、その X^d が母に伝えられた、2)母のX染色体が突然変異をうけ X^d になった、の2つが考えられる。しかし、死亡した2人の同胞は不明だが、ほかの5人の同胞は全て健康であることから1)であることの確率は非常に低く、確率的には2)が推定される。そしてその突然変異をうけた X^d が男児と女児に伝えられたものであろう。

Duchenne型DMPの女性保因者で日常生活に困難を感ずる程度の明らかな筋力低下を示してくる manifesting carrier は Emery¹⁰⁾、古川ら¹¹⁾の報告に始まり、Moserら¹²⁾は definite carrier の7.78%に manifesting carrier を認め、本邦では約5例の報告を認める。最近 Rosesら¹³⁾は特別な徒手筋力検査により全例に近位筋の筋力低下を認めているが、いずれも自覚的な筋力低下に気付いていない。Moserら¹²⁾は22人の manifesting carrier のうち、10人に家系内発症を認め、かなり高率に家系内発症を示してくることを強調した。本邦での家系内発症は迫ら¹⁴⁾が2人の姉妹に manifesting carrier を認めている。本例も含め、Moserらが指摘しているように同一家系内に manifesting carrier が多発し、しかも一親等内に多数認められることに注目すれば、今までいわれてきた伴性劣性遺伝、Lyonの仮説のほかには家族因子、環境因子などが女性保因者の臨床症状の発現に大いに関与している可能性が考えられるが、詳細については今後の検索が必要である。

ま と め

女性保因者である母と娘に明らかな myopathy を認めた Duchenne型DMPの一家系を報告した。母では電顕的に筋鞘核内に慢性多発筋炎で認められるようなウイルス類似の封入体を認めたが、ウイルス抗体価は陰性であった。5才の娘では患児と同程度のCPKの著明な上昇と筋生検で筋原性変化の像を認めた。本例は一親等内の母娘に臨床症状を認め、

さらに母では核内封入体を認めたことから保因者の病態を考える上で貴重な症例と考え報告した。

文 献

- 1) 杉田秀夫：酵素学的(Creatine Phosphokinase, Aldolase)に見た神経筋疾患の臨床的ならびに実験的研究〔1〕臨床的研究(進行性筋ジストロフィー症を中心として)精神神経誌. 62 : 106, 1960.
- 2) Emery, E. H. : Muscle histology in carriers of Duchenne muscular dystrophy. J. Med. Genet., 2 : 1, 1965.
- 3) Milhorat, A. T., Shafiq, S. A. & Goldstone, L.: Changes in muscle structure in dystrophic patients, Carrier and normal siblings seen by electron microscopy ; Correlation with levels of serum creatine phosphokinase (CPK). Ann. N. Y. Acad. Sci., 131 : 246, 1966.
- 4) Sato, T., Walker, D. L., Peters, H. A., Reese, H. H., & Chou, S. M.: Myxovirus-like inclusion bodies in chronic polymyositis. Trans. Am. Neurol. Assoc., 94 : 399, 1964 ; Arch. Neurol., 24 : 409, 1971.
- 5) Yunis, E. J. & Samaha, F. J. : Inclusion body myositis. Lab. Invest., 35 : 240, 1971.
- 6) Schochet, S. S. & Mc Cormick, W. F. : Polymyositis with intranuclear inclusions. Arch. Neurol. 28 : 280, 1975.
- 7) 渥美哲至, 古賀誠, 生田房弘：亜急性多発性筋炎における Myxovirus-like structure. 1剖検例. 臨床神経. 15 : 234, 1975.
- 8) 祖父江逸郎：多発性筋炎. 第17回日本医学学会総会学術講演集IV. 1058, 日本医学書出版協会, 1967.
- 9) Gardner-Medwin, D., Pennington, R. J. & Walton, J. N. : The detection of carriers of X-linked Muscular

- dystrophy genes. A review of some methods studies in Newcastle upon Tyne. *J. neurol. Sci.*, 13 : 459, 1971.
- 10) Emery, A. E. H. ; Clinical manifestations in two carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*, 1 : 1126, 1963.
- 11) 古川哲雄, 杉田秀夫, 中尾喜久, 椿忠雄 : Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性保因者に関する遺伝学的考察. 第9回 日本人類遺伝学会総会, 1964.
- 12) Moser, H. & Emery, A. H. : The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Genet.* 5 : 271, 1974.
- 13) Roses, M. S., Nicholson, M. T., Kircher, C. S. & Roses, A. D. ; Evaluation and detection of Duchenne's and Becker's muscular dystrophy carriers by manual muscle testing. *Neurology*, 27 : 20, 1977.
- 14) 迫竜二, 森一毅, 渋谷統寿, 中沢良夫, 他 : 若年女性にみられた筋ジストロフィー症の5家系6名の遺伝的・臨床的考察(会). *臨床神経*, 16 : 983, 1976.

↓ 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

Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下 DMP と略す)は伴性劣性遺伝と考えられ、女性の Duchenne 型 DMP の発症はないとされてきたが、最近女性保因者で臨床症状を呈する例について注目されるようになった。

我々は典型的な Duchenne 型 DMP の男児の母親に明らかな myopathy の所見を認め、その娘に下腿の仮性肥大と CPK の著明な上昇を、更に電子顕微鏡的に母親の筋鞘核内に paramyxovirus 様の封入体を認めたので報告する。