

Rimmed vacuole を伴う distal myopathy の 1 例

—神経原性変化の関与について—

加藤 裕司, 安田 雄, 寺尾 章, 東 靖人*, 調 輝男*

30歳, 男性. 25歳頃から足先に力が入りにくくなり, 27歳頃から走りにくくなり, 足の背屈が困難となった. その後, 歩行障害が増強してきたため入院となった. 入院時両側前脛骨筋, 大腿屈筋内転筋群, 傍脊柱筋に, 筋萎縮と右側優位の筋力低下を中等度認めた. 筋逸脱酵素は, CK 502 IU/l, アルドラーゼ 9.6 U/l, ミオグロビン 140 ng/ml と上昇を認めた. 筋電図では, 筋原性変化と神経原性変化の混在した所見で, 骨格筋 XR-CT では筋力低下部位に一致して筋萎縮像を認めた. 筋生検では, 筋線維の大小不同や萎縮筋線維の rimmed vacuole などの筋原性変化に加え, 小径角化線維, 群性萎縮などの神経原性変化がみられた. 以上の所見から空胞変性を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) と診断したが本症例では神経原性変化の関与が強く考えられ, DMRV の発症機序, 症状の進行に神経原性変化の関与している可能性が考えられた.

(平成5年5月10日採用)

A Case of Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles —With Special Reference to Neurogenic Changes—

Hiroshi Kato, Takeshi Yasuda, Akira Terao, Yasuto Higashi* and Teruo Shirabe*

A 30-year-old man developed weakness of the toes when he was 25 years old. He showed difficulty in running and dorsiflexion of the feet at the age of 27 years old. Soon he developed a walking disturbance and was admitted to the hospital. On admission, muscle atrophy and right side dominant muscle weakness were seen in the bilateral tibialis anterior muscles, flexor and adductor muscles in the thigh and paravertebral muscles. Creatine kinase was 502 IU/l, aldolase was 9.6 U/l, and myoglobin was 140 ng/ml. Electromyograms showed a mixture of myogenic and neurogenic patterns. On muscular X-ray CT, muscle atrophies were seen at the site of the muscle weakness. A muscle biopsy showed myogenic changes such as variability in the muscle fiber size and rimmed vacuoles in the atrophic fiber and neurogenic changes such as small angular fibers and grouped atrophy. A diagnosis of distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) was made. The neurogenic changes and myopathic ones were both considered to be related to the pathome-

chanism of DMRV. (Accepted on May 10, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(2):129-136, 1993

Key Words ① **Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)**

② **Rimmed vacuoles** ③ **Neurogenic change**

はじめに

rimmed vacuoleを伴う遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuole, DMRV)の報告は近年わが国において比較的多く認められ、一つの疾患単位として確立しつつある^{1), 2)}。しかし、rimmed vacuole (RV)の autophagic vacuoleとしての特徴³⁾⁻⁷⁾や lysosomeに関する知見などの報告^{8), 9)}は多くみられるが、DMRVの筋電図・筋生検でみられる神経原性変化について検討した報告は少なく^{10), 11)}、DMRVの発生機序、症状の進行への神経原性変化の関与は明らかではない。

今回われわれは、右側優位の前脛骨筋の筋力低下で発症し、筋生検でrimmed vacuoleを伴う筋原性変化に加え、神経原性変化を認め、筋電図でも筋原性変化に加え、神経原性変化を認めた遠位型ミオパチーの孤発例を経験したので、本疾患の神経原性変化の関与について考察を加え報告する。

症 例

患者：30歳、男性 (B 99019)

主 訴：歩行障害、下肢の筋萎縮。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：血族結婚はない。同胞に姉1人、兄2人がいるが、類似の症状は認めない。

現病歴：昭和57年 (25歳)頃より足先に力が入りにくくなり、動揺性歩行を呈するようになった。昭和61年 (27歳)頃より走りにくい、階段昇降

が困難、スリッパが脱げやすいなどの症状が出現、特に右足背屈が困難となった。その後次第に動揺性歩行が増強してきたため、昭和63年1月23日、川崎医科大学神経内科を受診、入院となる。

入院時現症：一般身体所見では身長180 cm、体重65 kg、血圧120/70 mmHg、体温36°Cで、内反尖足を認める以外特記すべきことはない。

神経学的所見：精神状態、脳神経系、感覚系に異常なし。運動系では、頸部・上肢には異常はなかったが、両側前脛骨筋、大腿屈筋内転筋群と傍脊柱筋に筋萎縮 (Fig. 1)と右側優位の筋力低下を中等度認めた。大腿四頭筋、腓腹筋には異常なく、筋線維束攣縮や筋仮性肥大はみられなかった。歩行は動揺性であったが、協調運動、筋トーンズ、膀胱直腸機能には異常なし。深部腱反射の明らかな低下や亢進、病的反射はみられなかった。

検査成績：末梢血、血沈、血液一般生化学検査、検尿、脳脊髄液、胸部X線、心電図では異常なし。甲状腺ホルモン、75 g経口糖負荷試験

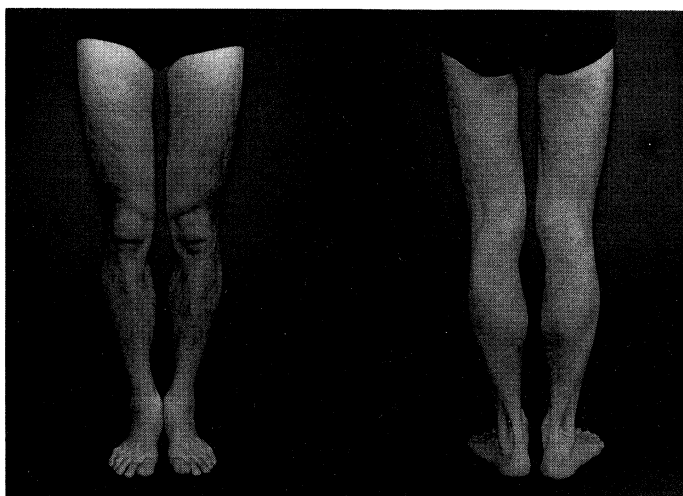


Fig. 1. Anterior and posterior views of the lower limbs showing muscle atrophy of the bilateral tibialis anterior muscles and flexor muscles of the thigh.

など内分泌検査と安静時および阻血下運動負荷試験での血清乳酸・ピルビン酸値は正常であった。筋逸脱酵素はCK 502 IU/l (正常0-70), アルドラーゼ 9.6 U/l (正常2-8), ミオグロビン 140 ng/ml (正常60以下), と上昇を認めた。

末梢神経伝導速度：上下肢とも正常。

筋電図：下肢では、前脛骨筋で振幅・持続時間がそれぞれ 4.5 mV, 10 msec の高振幅電位と 0.2 mV, 0.2 msec の低振幅短持続電位を認め、干渉波の形成がみられた。大腿四頭筋では、振幅 4.5 mV 以上、持続時間 20 msec の高振幅電位を認め、干渉波の形成は不良であった (Fig. 2)。また、上肢では、母指球筋・三角筋などで振幅 3.5~4.0 mV, 持続時間 10 msec の電位を認め、干渉波の形成はやや不良であった。

体性感覚誘発電位：異常なし。

骨格筋 XR-CT：上肢の筋には異常なし。傍脊柱筋、大腿屈筋内転筋群、前脛骨筋で右側優

位に高度の筋萎縮像を認めた。大腿四頭筋、腓腹筋には異常はみられなかった (Fig. 3)。

筋生検 (S 88-1428)：HE 染色では筋線維の大小不同、筋線維内部核などがみられ、好塩基性に縁どられた空胞 (RV) を有する筋線維が散在性に認められた。また筋線維の群性萎縮、小径角化線維などの所見も認められた。炎症細胞浸潤、再生線維などの所見はみられなかった (Figs. 4, 5) Gomori トリクローム染色, NADH-TR 染色では RV は萎縮筋線維に多く認められ、NADH-TR 染色では網状構造の乱れを伴っていた (Fig. 6)。また、Gomori トリクローム染色でその空胞の縁に赤色顆粒物質を認めた (Fig. 7)。ATPase 染色では、I 型筋線維の grouping を認め、萎縮筋は II 型筋線維に優位であった (Fig. 8)。酸フォスファターゼ染色では活性の亢進した筋線維が散見された。PAS 染色、フォスフォリラーゼ染色では異常はみられなかった。

電顕的には空胞内に大小さまざまなミエリン様構造物や dense body を認めた。空胞周囲の筋原線維は保たれていた。筋鞘核、細胞質内に封入体はみられなかった (Fig. 9)。

以上の所見から、rimmed vacuole を伴う distal myopathy と診断、現在外来にて経過観察中であるが症状は軽度進行を認める。

考 察

本症例は30歳男性で、家族歴なく、25歳頃、下肢遠位部の筋力低下で発症し、神経学的には前脛骨筋・大腿屈筋内転筋群・傍脊柱筋の著明な筋力低下を認めた。骨格筋 XR-CT ではこれらの筋に低吸収域を認め、血清 CK 値は中等度上昇し、筋電図では低振幅

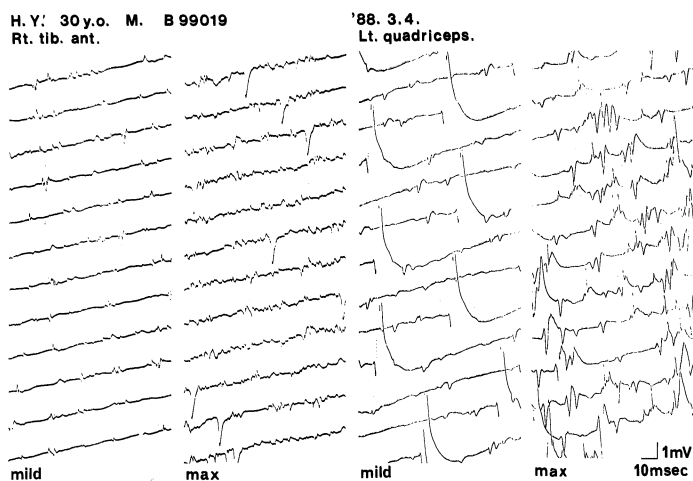


Fig. 2. Electromyogram of the right tibialis anterior muscle (TA) and left quadriceps femoris muscle (QF) showing a mixture of neurogenic and myogenic patterns.

rt. TA: On mild contraction, low amplitude and short duration neuromuscular units (NMU) and high amplitude NMUs were seen. On maximum contraction, the interference patterns were preserved.

lt. QF: On mild contraction, high amplitude NMUs were seen. On maximum contraction, the interference patterns were reduced.



Fig. 3. XR-CT of the waist, thighs and legs. Images of muscle atrophy were seen in the paravertebral muscles of the waist, flexor and adductor muscles of the thigh and the tibialis anterior muscles of the legs. The quadriceps and gastrocnemius muscles were normal.

短持続電位などの筋原性変化に加え、高振幅電位や干渉波形の形成不良などの神経原性変化を認めた。経過は緩徐進行性であり現在も進行している。また、筋生検では筋線維のRVを伴った筋線維の大小不同、筋線維内部核などの筋原性変化の所見を認め、さらに小径角化線維、群性萎縮などの神経原性変化の所見も認めたことが特徴であった。

myopathyによる筋萎縮が遠位筋優位に生じて来るいわゆる distal myopathy は、筋ジスト

ロフィー症の一型として1902年 Gowers¹²⁾により報告され、1951年、Welander¹³⁾により疾患単位として提唱されて以来、多くの病型報告がある。現在この疾患群に属するものとしては、優性遺伝を示すものとして、40歳以後に小手筋群や前腕伸筋群の筋力低下で初発する遅発性遠位型ミオパチー (Welander)¹³⁾、乳幼児期に両足の尖足で発症し18歳以後は進行がみられない乳児期遠位型ミオパチー (Magee & DeJong)¹⁴⁾ などがあり、劣性遺伝を示すものとして10歳代後半に発症し下腿屈筋群の筋力低下を特徴とする遠位型筋ジストロフィー (三好)¹⁵⁾、20歳代で発症し下腿伸筋群の筋力低下と筋線維の空胞形成を特徴とする、空胞を伴う遠位型ミオパチー DMRV (水沢)¹⁾ などがある。

DMRV は1978年水沢¹⁾らにより筋線維に高度の空胞変性を伴うことを特徴とする孤発性の遠位型ミオパチーの一型として報告され、1981年 Nonaka ら²⁾により常染色体性劣性遺伝を示すことが報告

されて以来、多くの報告があり一疾患単位として確立しつつある。

現在、DMRV は病理組織学的に筋線維に多数のRVを認めることと特徴的な臨床像によって診断されている。臨床像の特徴としては、1) 遺伝性は常染色体性劣性遺伝が考えられているが孤発例も多い、2) 発症年齢は20歳代に多いが16~41歳と幅がある、3) 初発症状は歩きにくい、つまづきやすい、階段を昇りにくい、垂足など下肢末梢の筋力低下によるものが多い、

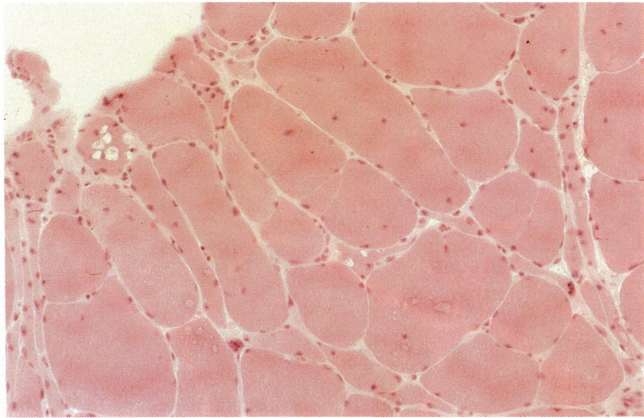


Fig. 4. Frozen sections of a muscle biopsy specimen (left guadriceps femoris muscle) showing variability of the muscle fiber size, internal nuclei, vacuoles rimmed by basophilic material (RV), and grouped atrophy of muscle fibers in the small angulated fibers. There were no inflammatory cellular infiltrates or regeneration of muscle fibers. (HE. $\times 25$)

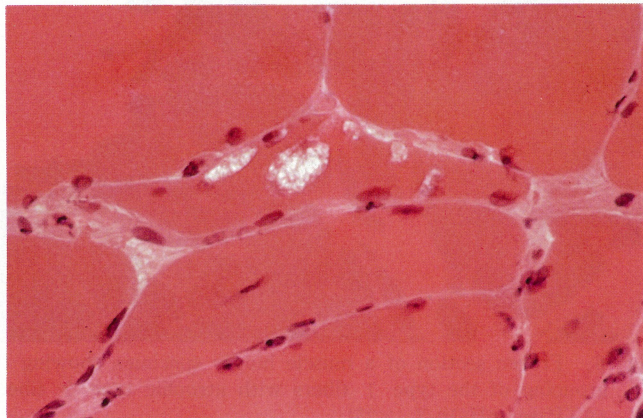


Fig. 5. Frozen section of a muscle biopsy specimen showing rimmed vacuoles. (HE. $\times 100$)

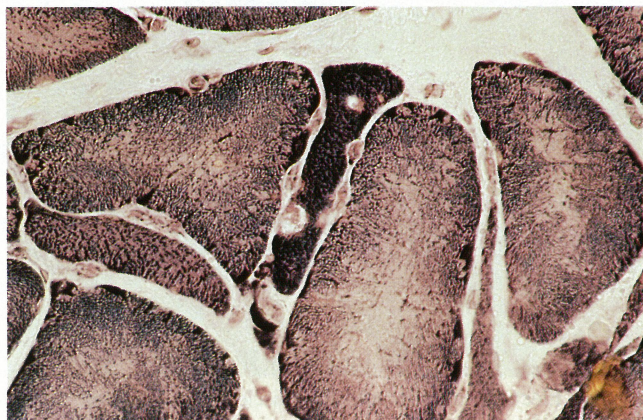


Fig. 6. Frozen section of a muscle biopsy specimen showing RV in the atrophic muscle fibers with disordered intermyofibrillar networks. (NADH-TR. $\times 100$)

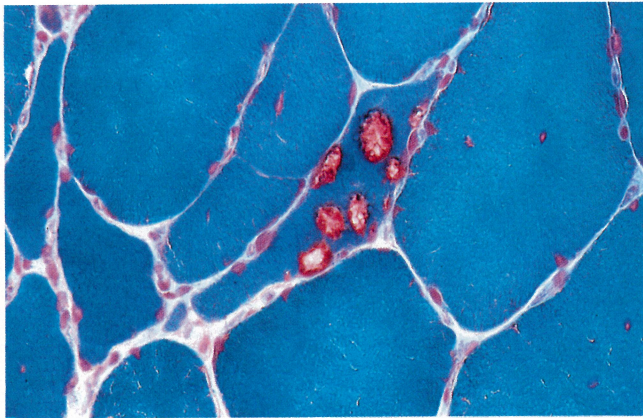


Fig. 7. Frozen section of a muscle biopsy specimen showing vacuoles rimmed by basophilic granular materials. (Gomori trichrome, $\times 100$)

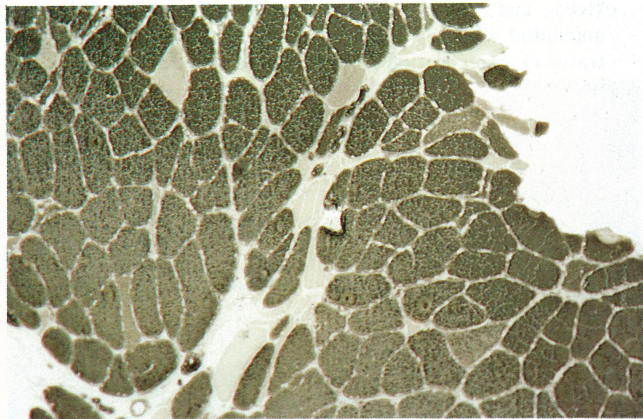


Fig. 8. Frozen section of a muscle biopsy specimen showing the grouping of the type 1 fibers with atrophic type 2 fibers. (ATPase, pH-10.3, $\times 25$)



Fig. 9. Electron micrograph of muscle fiber showing vacuoles containing myelin figures of various sizes and dense bodies. The myofilaments surrounding the vacuoles were intact. There were no inclusion bodies in the sarcolemmal nucleus or cytoplasm. ($\times 4800$)

4) 障害筋の分布は初発は下腿遠位部伸筋群(前脛骨筋など)に多いが比較的早期に大腿後面の筋群(大腿屈筋, 大腿内転筋), 腰帯筋群(傍脊柱筋など)も障害される。また上肢遠位筋, 頸部前屈筋群が軽度に障害されることもある, また上下肢の近位筋に初発した例の報告もある, 5) 検査所見ではCK値の軽度から中等度の上昇(2~10倍程度)を認め, 筋電図では筋原性変化を主体とするが神経原性変化の混在もみられる, 6) 臨床経過は緩徐進行性と考えられており, 発症10年後でも歩行可能な例もあるが発症後約7年で歩行不能となった例の報告もある, などである^{4), 16)~18)}。

本症例は, 発症年齢, 初発部位や障害筋の分布の特徴, RVの存在などから, このDMRVが最も考えられる。しかし, 本症例では筋電図および筋生検で神経原性変化の所見が著明にみられたことが特徴的であった。これまでのDMRVの報告では筋電図や筋生検でみられる神経原性変化の所見についての詳細な記載や検討があまりなされていないためDMRVへの神経原性変化の関与については明らかではないが本症例をみる限り神経原性変化が強く関与していると考えられ, DMRVの発症機序, 症状の進行に神経原性変化が関与している可能性が考えられる。

RVは, autophagic vacuoleによるものと考えられており⁴⁾, その発生機序としては何らかの原因により筋線維の部分的崩壊が生じ, その分解産物がlysosomeに取り込まれたものか, あるいは何らかの原因によりlysosomeの酵素活性が亢進し細胞内構造物を取り込んだものと考えられている^{5)~9)}。そして, RV自体には疾患特異性はなく遠位性ミオパチーの他に封入体筋炎, 咽頭筋ジストロフィー, debrancher deficiency myopathy, 神経原性筋萎縮など多くの疾患で認められているが, 神経原性変化の関与については佐藤ら¹⁹⁾が電顕により封入体筋炎の末梢神経終末の観察を行いその神経原性変化の関与を筋線維のfocal necrosisが末梢神経に障害を及ぼした可能性を示唆している。本症例では, 深部腱反射の異常や末梢神経伝導速度の異常がない

ことから一次性に神経障害が生じたとは考えにくい, 臨床的に筋力低下・筋萎縮がなくCT上も筋の異常の明らかでなかった大腿四頭筋や上肢の筋にも筋電図上, 著明な神経原性変化を認めており, また, 筋病理所見でのfiber type groupingなどの所見からは神経原性変化の関与の可能性が強く考えられる。

最近, ALSでのRVの報告もあり²⁰⁾, また神経障害によりlysosome活性が亢進することも認められており²¹⁾ RVの形成に神経原性変化が強く関与する可能性は存在すると考えられる。これまでの報告からは, DMRVの本質はやはり一次性には筋原性と考えられるがそれにより生じた脱神経によりlysosome活性がさらに亢進し筋萎縮を進行させ, 組織での神経原性変化を来した可能性も考えられる。

松岡ら¹⁰⁾は, DMRVの2例で腓腹神経生検を行いsegmental remyelination, axonal degenerationの所見を認め前角細胞障害の可能性を示唆しているが, 本症例での前角細胞障害については明らかではない。

近年, RVを認める疾患の報告は更に増加しており^{22), 23)}, RVの発生機序につき多くの可能性が検討されている。今後, DMRVを含めてRVを伴う疾患では, 前角細胞を含め広く神経系の検索を行い, RVの発生機序や症状の進行への神経原性変化の関与につき検討を行う必要があると考える。

ま と め

30歳男性。25歳頃より下肢遠位部の筋力低下が進行。入院時, 両側前脛骨筋, 大腿屈筋内転筋群, 傍脊柱筋の筋萎縮, 筋力低下を認め, 血中筋逸脱酵素の上昇と筋電図で筋原性変化と神経原性変化の混在を認めた。筋生検では, 筋原性変化と萎縮筋線維に空胞(RV)を認め, 神経原性変化の混在も認め, DMRVと診断した。本症例では, 神経原性変化の所見が強くみられDMRVの発症機序, 症状の進行に神経原性変化が強く関与している可能性が考えられた。

文 献

- 1) 水沢英洋, 中野今治, 井上聖啓, 高木昭夫, 萬年 徹, 豊倉康夫: 筋線維に高度の空胞変性を伴った distal myopathy の一病型. 神経内科 12: 40-47, 1980
- 2) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E: Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. J. Neurol. Sci. 51: 141-155, 1981
- 3) Fukuhara N, Kumamoto T, Tsubaki T: Rimmed vacuoles. Acta Neuropathol. (Berl.) 51: 229-235, 1980
- 4) 埜中征哉: rimmed vacuole による筋変性の特異性—rimmed vacuole を伴う遠位型ミオパチーと遠位型筋ジストロフィー (三好型) との対比を中心として—. 神経内科 20: 622-630, 1984
- 5) 勝沼信彦, 木南英紀: autolysosome と細胞内蛋白分解. 神経内科 20: 599-605, 1984
- 6) 古野浩二, 加藤敬太郎: autolysosome と細胞生理—ロイペプチン投与ラット肝細胞に蓄積する autolysosome を中心にして—. 神経内科 20: 590-598, 1984
- 7) 福原信義: 筋疾患にみられる vacuole. 神経内科 20: 613-621, 1984
- 8) 石川春律, 藤巻 昇: lysosome と細胞形態. 神経内科 20: 573-579, 1984
- 9) 杉田秀夫: 筋壊死と蛋白分解酵素. 神経内科 20: 606-612, 1984
- 10) 松岡幸彦: distal myopathy with rimmed vacuole の末梢神経病理所見. 筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学, 臨床および治療開発に関する研究. 昭和62年度研究報告書 336-342, 1988
- 11) 松永宗雄: rimmed vacuole 型 distal myopathy の筋電図学的検討. 筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学, 臨床と治療開発に関する研究. 平成元年度研究報告書 209-211, 1990
- 12) Gowers WR: A lecture on myopathy and a distal form. Br. Med. J. 2: 89, 1902
- 13) Welandar L: Myopathia distalis tarda hereditaria. Acta Med. Scand. 141 [Suppl, 265]: 1, 1951
- 14) Magee KR, De Jong RS: Hereditary distal myopathy with onset in infancy. Arch. Neurol. 13: 387, 1965
- 15) 三好和夫, 西条一夫, 栗生陽次郎: distal myopathy と考えられる 2 家系 4 症例 (会). 人遺誌 12: 113, 1967
- 16) 水澤英洋, 豊倉康夫: 遠位型ミオパチー. 神経内科 20: 555-572, 1984
- 17) 川井 充, 鎌倉恵子, 萬年 徹, 中野今治: rimmed vacuole myopathy の臨床的再検討. 厚生省「神経疾患研究委託費」・筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究. 昭和61年度研究報告書: 33-40, 1986
- 18) 水澤英洋, 井上聖啓, 豊倉康夫, 中西孝雄: rimmed vacuole 型遠位型ミオパチーにおける骨格筋障害様式: 臨床的ならびに CT による検討. 臨床神経 26: 1174-1181, 1986
- 19) 佐藤 猛, 長岡正範, 安野みどり: distal および quadriceps myopathy における筋電図ならびに末梢神経の電子顕微鏡所見. 厚生省「神経疾患研究委託費」・筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究 (三好班)・昭和57年度研究報告書 259-263, 1983
- 20) 池田正行, 藤ヶ崎浩人, 埜中征哉, 塚越 廣: 肥大筋線維に rimmed vacuole がみられた筋萎縮性側索硬化症. 神経内科 34: 218-219, 1991
- 21) Schiaffino S, Hanzlikova V: Studies on the effect of denervation in developing muscle. II. The lysosomal system. J. Ultrastruct. Res. 39: 1-14, 1972
- 22) 本間早苗, 山田恵子, 森若文雄, 島 功二, 田代邦雄: rimmed vacuole などの特異な筋病理所見を呈した ATL と HAM の合併例. 臨床神経 31: 1129-1134, 1991
- 23) 小野寺理, 山崎元義, 渥美哲至, 宮武 正, 和泉 徹: rimmed vacuole を認めた rigid spine syndrome の 1 例. 臨床神経 30: 516-519, 1990