

Central core 病の 1 例

森定 ゆみ, 調 輝 男, 藤井 宜夫*, 八木 信一*, 守田 哲朗*,
安田 雄**

Central core 病の 1 例を報告した。症例は 15 歳, 男子で家族歴はない。乳児期, floppy infant で, 頸定が 1 歳 1 カ月, 処女歩行が 2 歳 1 カ月と運動発達遅滞を認めたが, 知能面での遅れはなかった。徐々に階段の昇降が可能となり, 筋力は改善傾向にあった。15 歳の診察時, 独立歩行は可能であったが, 走ることはできなかった。骨格筋 CT では傍脊柱筋, 大臀筋, 中臀筋, 小臀筋, 大腿直筋以外の大腿四頭筋が低吸収域を示し, 躯幹の支持筋が高度に侵されていた。筋電図では正常範囲の NMU (neuromuscular unit), short duration, low voltage の NMU, polyphasic, long duration の NMU が混在していた。筋生検では HE 染色のほかに, NADH, Gomori trichrome, cytochrome c oxidase, PAS 染色で筋線維の中央部に染色性の低下した core を認め, ATPase 染色ではほとんどすべての筋線維が 1 型筋であった。電顕的には core 内で Z 帯の乱れとミトコンドリア, グリコーゲンの減少がみられた。本疾患の発生機序としては筋線維の支配神経の異常, および筋小胞体, 横行小管系の異常が示唆された。

(平成 5 年 9 月 28 日採用)

A Case of Central Core Disease

Yumi Morisada, Teruo Shirabe, Yoshio Fujii*, Shinichi Yagi*,
Tetsuro Morita* and Takeshi Yasuda**

A 15-year-old boy suffering from central core disease is presented. A floppy infant, this child was unable to hold up his head until 13 months old. He did not walk until he was 25 months of age. Although retardation in motor development was noted, mental development was normal. Muscle strength gradually improved. He had particularly severe difficulty in climbing stairs, but he could do it with assistance at 15 years old. He could walk without assistance, but could not run at that time. Skeletal muscle CT showed that the paravertebral muscles, M. gluteus maximus, M. gluteus medius, M. gluteus minimus, M. vastus had low density areas. The muscles which support the body were involved. An electromyogram showed normal NMUs (neuromuscular units), low voltage, short duration NMUs, and polyphasic, long duration NMUs. A muscular biopsy revealed the central core, which was not stained with NADH, Gomori trichrome, cytochrome c oxidase, and PAS stain in

川崎医科大学 神経病理
〒701-01 倉敷市松島577

* 同 小児科
** 同 内科神経部門

Department of Neuropathology, Kawasaki Medical School :
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan
Department of Pediatrics
Department of Neurology

every muscle fiber. ATPase stained sections showed that type 1 fibers were in the majority. Electron-micrographs showed that the Z disks were jagged and streamed, and decreases in mitochondria and glycogen in the core region. It was suggested that disorder of the nerves innervating muscle fibers and dysfunction of the sarcoplasmic reticulum and T-tubules might be the cause of this disease. (Accepted on September 28, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(3): 235-241, 1993

Key Words ① Central core disease ② Skeletal muscle CT
③ Muscle biopsy

はじめに

Central core病は、1956年 Shy と Magee¹⁾ が先天性非進行性ミオパチーの1型として発表して以来、広く知られているミオパチーであるが、実際に遭遇することは稀である。今回、我々は同病の1例を経験し、骨格筋CT、筋電図、筋生検を施行し、発生病理学的に若干の考察を加えたので報告する。

症 例

患者：15歳，男子．高校1年生．

主 訴：筋萎縮，筋力低下．

既往歴：臍帯巻絡のため仮死状態で出生した．

家族歴：家族内に同様の症状を呈するものはない．

現病歴：満期産で出生し，生下時体重は3560 gであった．乳児期，哺乳力，啼泣力とも弱く，floppy infantの状態であった．頸定が1歳1カ月，処女歩行が2歳1カ月と運動発達遅滞を認めたが，知能面での遅れはなかった．12歳から脊柱側弯について整形外科でfollow upされた．以前は全く階段を登れなかったが，手すりを使えば登れるようになり，筋力はむしろ改善傾向にあった．1990年7月31日川崎医科大学小児科に精査目的で入院した．

入院時身体所見：身長156 cm，体重

28 kg．上肢の長さが55 cm，下肢の長さが62 cmと身長に比べて四肢が長く，また，脊柱には右に凸の側弯が存在した．心肺所見に特記すべきことはない．神経学的には知能面には問題はない．運動系では顔面に軽度，頸部，体幹，四肢に中等度の筋力低下と高度の筋萎縮を認めた(Fig. 1)．独立歩行は可能だが，走ることはできない．深部反射は減弱していたが病的反射はない．感覚系は異常ない．



Fig. 1. Marked atrophy of the proximal muscles

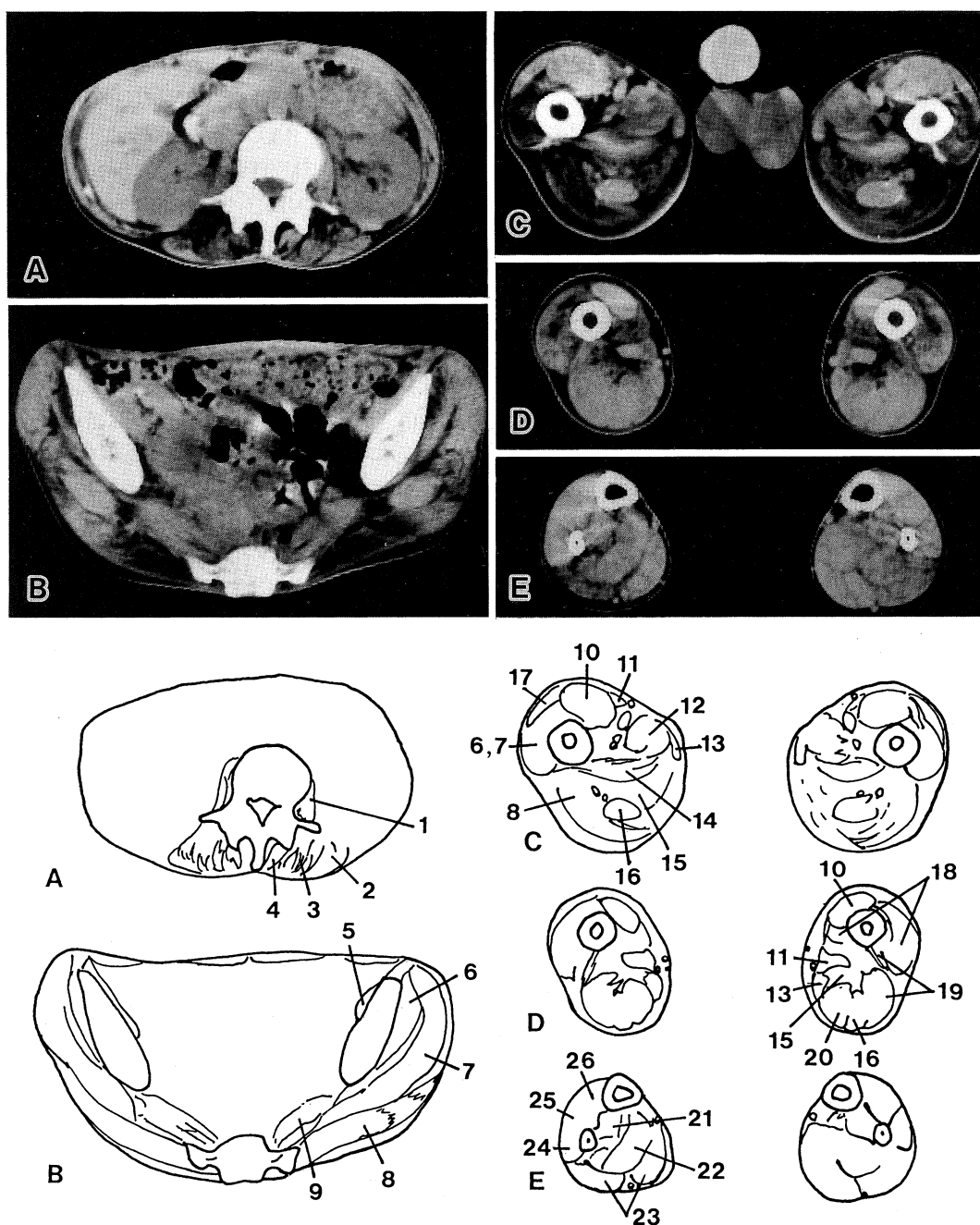


Fig. 2. Skeletal muscle CT. Transverse section through the kidneys (A), through the pelvis (B), under the hip joint (C), through the middle of the thigh (D), through the middle of the lower leg (E).

1. M. psoas major, 2. M. iliocostalis, 3. M. longissimus, 4. M. multifidus, 5. M. iliacus, 6. M. gluteus minimus, 7. M. gluteus medius, 8. M. gluteus maximus, 9. M. piriformis, 10. M. rectus femoris, 11. M. sartorius, 12. obturator muscles, 13. M. gracilis, 14. M. quadratus femoris, 15. M. adductor magnus, 16. M. semitendinosus, 17. M. tensor fasciae latae, 18. M. vastus, 19. M. biceps femoris, 20. M. semimembranosus, 21. M. tibialis posterior, 22. M. soleus, 23. M. gastrocnemius, 24. M. peroneus, 25. M. digitorum longus, 26. M. tibialis anterior.

The paravertebral muscles, M. gluteus maximus, medius, minimus, and M. vastus, show low density areas. There is increased space between atrophic muscles in the M. soleus and M. gastrocnemius. A moth-eaten appearance is manifested in the M. gastrocnemius, caput laterale.

検査所見：血液生化学的検査では、CKは26 IU/l, アルドラーゼは1.4 IU/lと、正常範囲内であった。

骨格筋CTは、腹部 (Fig. 2A), 腰部 (Fig. 2B), 大腿根部 (Fig. 2C), 大腿中央部 (Fig. 2D), 下腿中央部 (Fig. 2E)で行った。腹部では傍脊柱筋の特に右側, 腰部では大臀筋, 中臀筋, 小臀筋, 大腿では大腿直筋以外の大腿四頭筋が低吸収域を示した。大腿直筋, 半腱様筋をはじめとする大腿屈筋は保たれていた。下腿ではヒラメ筋, 腓腹筋で筋束間の境界が明瞭となり, 腓腹筋外側頭では虫食い像がみられた。

筋電図は、左上腕二頭筋 (Fig. 3), 左母指球筋, 右大腿四頭筋, 右前脛骨筋で行った。安静

時に右前脛骨筋では fibrillation potential を認めた。弱収縮時にはそれぞれの筋で duration, amplitudeとも正常範囲内の NMU (neuromuscular unit; Fig. 3A) と short duration, low amplitude の NMU (Fig. 3B), polyphasic, long duration の NMU (Fig. 3C) が検出された。中等度収縮時の interference pattern は減少していた (Fig. 3D)。最大収縮時の interference pattern は各筋とも保たれていた (Fig. 3E)。

筋生検は左大腿四頭筋で行った。凍結標本の HE 染色 (Fig. 4A) では筋線維の直径は50-90 μm で大小不同は軽度, 各筋線維の中央部が軽度濃染していた。間質に炎症細胞の浸潤や, 結

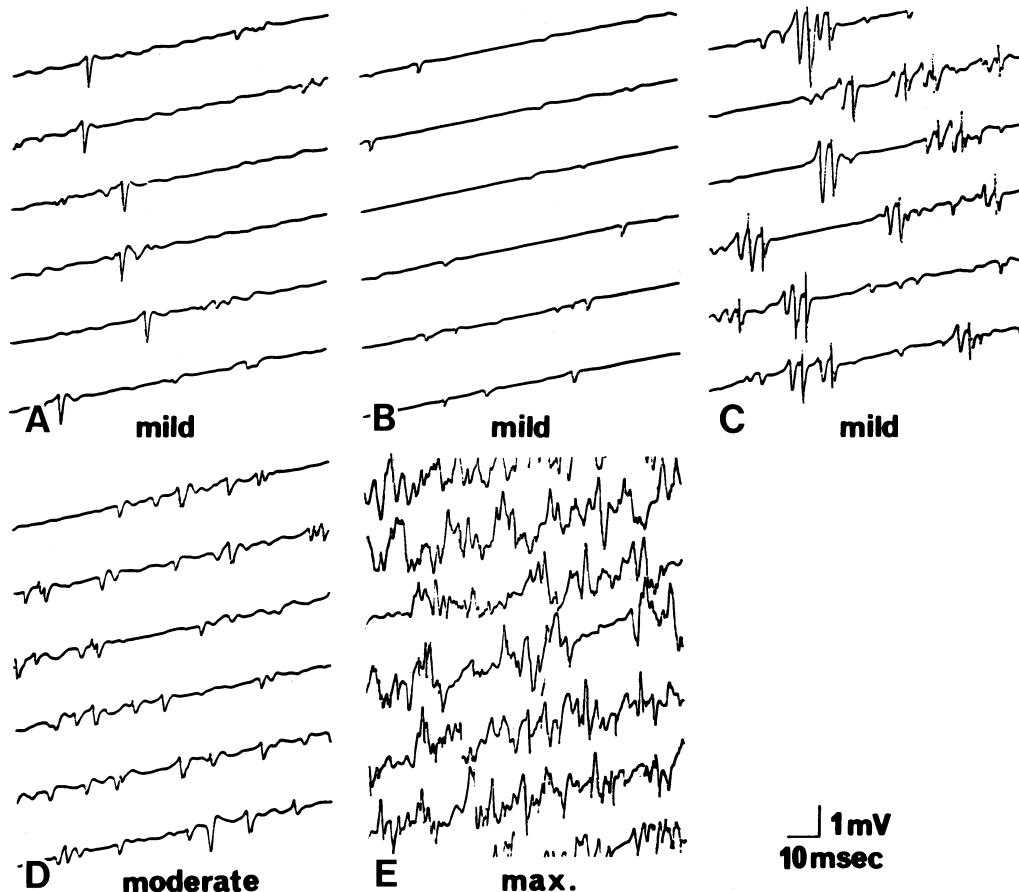


Fig. 3. An electromyogram of the M. quadriceps femoris. It shows normal NMUs (A), and short duration, low voltage NMUs (B), polyphasic, long duration NMUs (C) at mild contraction. The interference pattern is decreased during moderate contraction (D), but it is well preserved at maximum contraction (E).

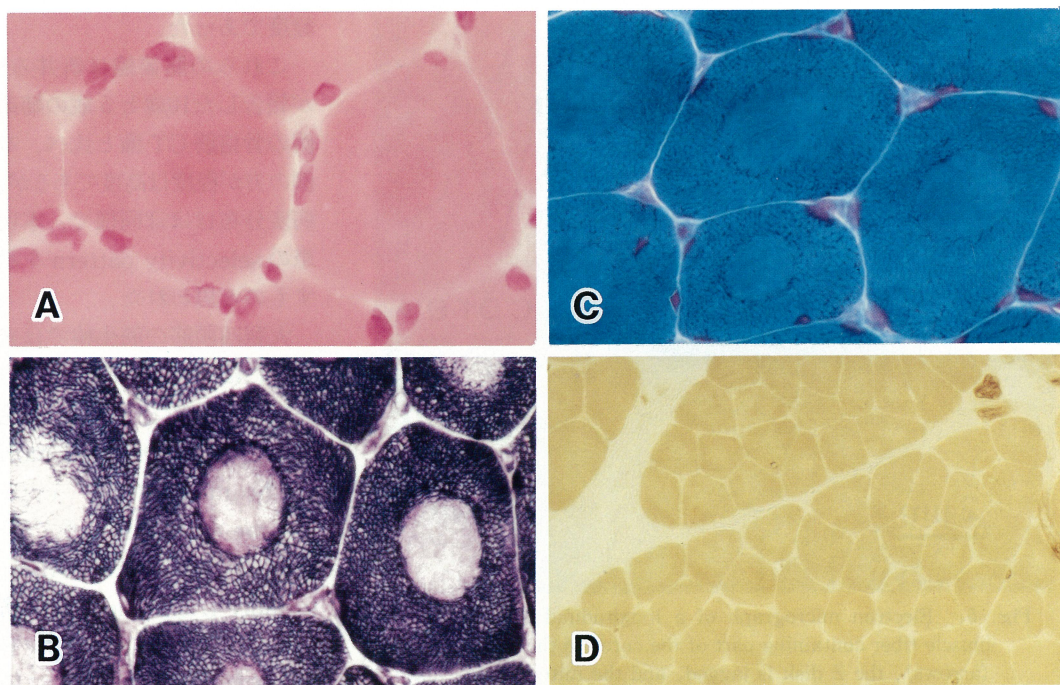


Fig. 4. Photomicrographs of frozen section of the biopsied M. quadriceps femoris. An HE stained section (A) shows the muscle fibers are almost all seen in same size. There is no increase in collagen fibers as progressive muscular dystrophy. An NADH dehydrogenase reacted section (B) shows the typical changes of central core disease. A Gomori trichrome stained section (C) shows a defect in the intermyofibrillar network in the central core. An ATPase (pH 10.3) stained section shows that all the muscle fibers belong to type 1. **A.** HE stain. $\times 400$. **B.** NADH stain. $\times 400$. **C.** Gomori trichrome stain. $\times 400$. **D.** ATPase stain (pH 10.3). $\times 100$.

合織の増加は存在しなかった。NADH 染色 (Fig. 4B) ではほとんどすべての筋線維で横断面のほぼ中央に、辺縁の明瞭な core を認めた。core 以外の部分では細網構造は保たれていた。core の辺縁は濃く染まり、ミトコンドリアに含まれる酸化酵素の活性が高いことが示唆された。Gomori trichrome 染色 (Fig. 4C)、PAS 染色、cytochrome c oxidase 染色とも core の辺縁で濃く、内部で活性が消失していた。Acid phosphatase 染色は core の内部で活性が亢進していた。ATPase 染色 (pH 10.3 : Fig. 4D) では、ほとんどすべての筋線維が 1 型筋、すなわち赤筋であった。

電子顕微鏡的 (Fig. 5) にみると core 以外の部分は筋細線維の走行に乱れはなく、Z 帯も筋細線維の走行と垂直に、直線状に認められた。core 内は Z 帯を含む筋細線維の走行に歪みが存

在し、一部では Z 帯の streaming がみられた。また、core 内ではミトコンドリアやグリコーゲン顆粒がほとんど消失していた。core の辺縁部ではミトコンドリアは腫大し、グリコーゲン顆粒は境界部分で増加していた。

考 察

1956年、Shy と Magee¹⁾ は、生下時 hypotonia すなわち floppy infant を呈し、Werdnig-Hoffmann 病や進行性筋ジストロフィーのような進行性の経過をとらず、特異的な骨格筋の所見を示す 1 家系を “a new congenital non-progressive myopathy” として報告した。同家系は 3 世代にわたって 5 例が、生下時または生後 1 カ月以内に近位筋優位の特々に下肢に強い筋力低下が認められ、歩行開始は遅れたが、その

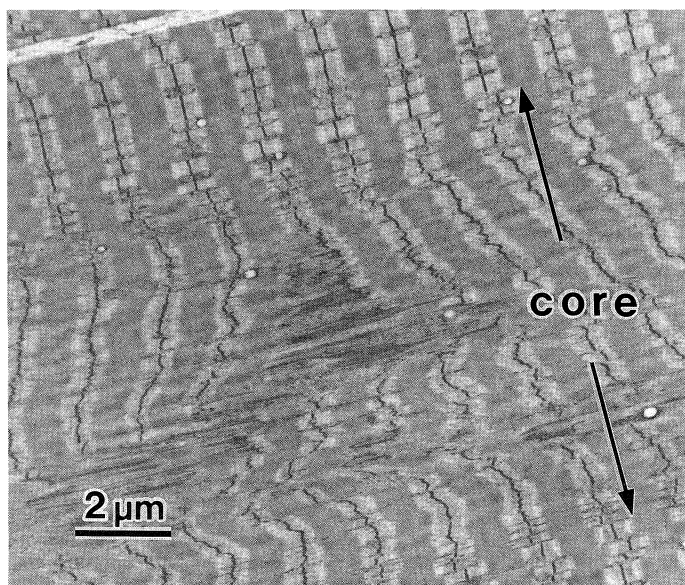


Fig. 5. Electron micrograph of a longitudinal section of a muscle fiber containing part of the core. In the core region (arrows), the Z disk is jagged, and the mitochondria and glycogen are greatly decreased. Some areas show streaming of the Z disk.

後の症状の進行はみられなかった。病理組織学的にはほとんどすべての筋線維の中央に HE 染色や Gomori trichrome 染色, PAS 染色で周囲と染色性の異なる aberrant fibrillary bundles が認められた。

本例は家族歴がないことを除けば、臨床経過、組織病理とも、Shy と Magee の報告例と一致した。

骨格筋 CT では腹部の傍脊柱筋で右側が優位に低吸収域が示され、脊柱側弯との関連が示唆された。腰部では大臀筋、中臀筋、小臀筋と、大腿の大腿直筋を除く大腿四頭筋の筋腹内低吸収域を呈し、脂肪浸潤を示した。これらの筋は主に股関節、膝関節を伸展させる働きをする。これに対し股関節、膝関節の屈曲に働く大腿直筋、大腿屈筋は保たれていた。躯幹を支持する筋群が侵されやすい傾向であった。大腿に比べて下腿では筋全体が低吸収域を示すところはなかったが、ヒラメ筋、腓腹筋で筋束間の境界が明瞭となり、腓腹筋外側頭では虫食い像がみられた。下腿筋は大腿に比べると全体に筋萎縮が

軽度であった。

これらの筋萎縮は新井ら²⁾が報告した10歳と5歳の姉弟例の骨格筋 CT 像と比べ、本例の方が程度は高度であるが、病変分布はほぼ同様で、本疾患の selectivity pattern を示すものと思われた。

大腿四頭筋の筋生検では光顕的にほとんどの筋線維の中央に core が存在し、HE 染色のほか、NADH, Gomori trichrome, PAS, cytochrome c oxidase 染色で染色性が低下していた。NADH, Gomori trichrome 染色は筋原線維を取り囲むミトコンドリアや筋小胞体を網目状に染色する。cytochrome c oxidase はミトコンドリアの内

膜に存在する電子伝達系の酸化酵素である。PAS 染色はグリコーゲンを染色する。これらの染色性の低下は core 内のミトコンドリアやグリコーゲンの減少を意味する。実際、電顕的にも、core の内部ではミトコンドリアやグリコーゲンは減少していた。これに対して、筋原線維の構造の変化は Z 帯の乱れは認められるものの、sarcomere が同定でき、軽度であった。よって、筋力低下は、筋原線維の構造異常よりも、ミトコンドリアやグリコーゲンを貯蔵し、エネルギー産出に参与する筋小胞体・横行小管系の変化に由来すると推測された。本疾患では悪性高熱の発症頻度が高いことが指摘される³⁾が、筋小胞体・横行小管系の変化はこのこととも関連しうる。

central core と類似した骨格筋の病理所見に target が知られる。target は、神経原性筋萎縮で好発し、core 同様、筋線維内のほぼ中央部に NADH 等で染色低下部位が認められ、その辺縁が濃染する。電顕的には target に一致する部位は sarcomere が消失し、電子密度の高い spher-

roid body が形成されるが、target 周囲の sarcomere は保たれている。central core が筋線維の縦断面で、全長にわたって認められるのに対し、target は断続的に存在するといった違いはある⁴⁾が、central core の形成過程に神経系の関与を示唆する。

筋線維の fiber type, 筋電図所見からも central core の形成過程に神経系の関与が示唆される。ATPase 染色によるとほとんどすべての筋線維が1型筋であった。筋線維の fiber type はその支配神経により決定される。筋電図の polyphasic, long duration の NMU は筋線維を支配する神経の障害により出現する。

島ら⁵⁾は、core のほとんどが1型筋に存在すること、年齢とともに2型筋が減少し1型筋が優位になっていくこと、筋電図で polyphasic, long duration の NMU が認められることから、

2型筋の支配神経の減少とともに、1型筋の支配神経による再支配が進み、一つの NMU に含まれる筋線維の数が増し、神経から個々の筋線維に供給される trophic factor が相対的に不足するため、筋細線維の構造異常が生じると推定している。

1991年 Kausch ら⁶⁾により Central core 病の遺伝子異常が、悪性高熱の異常遺伝子座と関連して第19染色体長腕に存在することが報告された。今後、筋線維を支配する神経系の異常と筋の筋小胞体・横行小管系の異常、さらに骨格筋の発達障害の機序が解明されれば、他の神経筋疾患の解明にも大きな手がかりとなりえよう。

本論文の要旨は第49回日本神経学会中国四国地方会(1990年12月、岡山)において発表した。

文 献

- 1) Shy GM, Magee KR: A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 79: 610-621, 1956
- 2) 新井ゆみ, 炭田沢子, 大沢真木子, 平沢恭子, 岡田典子, 川井未加子, 穴倉啓子, 鈴木暘子, 平山義人, 斉藤加代子, 福山幸夫, 原 祐子, 河野 敦: 骨格筋 CT-scan および超音波断層法にて異常所見を呈したセントラルコア病姉弟例. *脳と発達* 22: 55-60, 1990
- 3) Shuaib A, Paasuke RT, Brownell AKW: Central core disease. Clinical features in 13 patients. *Medicine* 66: 389-396, 1987
- 4) 志倉圭子: セントラルコア病の筋病理学的検討—疾患の位置づけとコア構造の特異性について—. *日小児会誌* 93: 2634-2643, 1989
- 5) 島 功二, 浜田 毅, 田代邦雄, 松本博之: Central core disease. 一症例報告と core 生成過程に関する考察—. *神経内科* 21: 350-358, 1984
- 6) Kausch K, Lehmann-Horn F, Janka M, Wieringa B, Grimm T, Muller CR: Evidence for linkage of the central core disease locus to the proximal long arm of human chromosome 19. *Genomics* 10: 765-769, 1991