

症例報告

進行性核上性麻痺を併発した ネマリンミオパチーの成人例

獨協医科大学 内科学 (神経)

岩波 久威 平田 幸一

要 旨 症例は66歳の男性。歩行障害を主訴に来院。軽度の認知症と下方優位の垂直性眼球運動障害、下肢の近位筋の筋力低下と姿勢の不安定さ、易転倒性があった。頭部 Magnetic resonance imaging (MRI) で humming bird sign と第3脳室の拡大、脳血流シンチグラフィで前頭葉の血流低下があり、進行性核上性麻痺 (Progressive Supranuclear Palsy ; PSP) と診断した。また、血清筋原性酵素の上昇があり、Gomori トリクローム変法染色の筋病理所見でネマリン小体が認められネマリンミオパチーと診断した。進行性核上性麻痺を併発したネマリンミオパチーの報告は過去になく、臨床的特徴を検討した。

Key Words : 筋生検, 認知症, 先天性ミオパチー

緒 言

1963年、Shyらはfloppy infantを呈した4歳女子の筋線維の中に糸くずのような桿状構造物を発見。これをギリシャ語の糸、すなわちNemaに由来するNemaline myopathyと命名した¹⁾。ネマリンミオパチーは先天性ミオパチーの中でもっとも頻度が高いといわれているが、筋症状が軽微で成人期になってから悪化する症例も存在する²⁾。一方、進行性核上性麻痺は認知機能障害、核上性眼球運動障害、構音障害、偽性球麻痺、四肢・体幹の筋強剛、姿勢反射障害などの臨床症候を呈し、通常は50~60歳代に発症し平均5~7年で死亡する。典型例における臨床診断は比較的容易であるが、近年症例の蓄積からその臨床症候や病態の進行は症例により多彩であることが明らかになっており³⁾、発症から24年を経過した症例も報告されている⁴⁾。今回我々はネマリンミオパチーと進行性核上性麻痺を合併した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：66歳、男性。

主訴：歩行障害。

既往歴：60歳前立腺肥大症、20歳虫垂炎手術、脂質異常症。

現病歴：平成20年頃から階段を登りづらい、しゃがんだ姿勢から立ち上がりにくいといった症状が出現。平成22年6月ころから杖を使わないと歩けなくなった。症状が徐々に悪化したため当科に入院になった。

入院時現症：身長168cm、体重64kg、血圧125/83mmHg、脈拍90・整、体温36.2℃。胸部、腹部に異常所見なし、高口蓋あり、凹足なし、四肢伸側の紅斑なし、両上肢の母指MP関節の内反あり、両下肢の母趾中足趾MTP関節の腓骨側への外反あり。意識清明、Frontal Assessment Battery at bedside：11点（会得した知識を必要に応じて統合、活用する能力や情報処理過程が緩慢）、WAIS-R：verbal IQ 69（performance IQ 59、full scale IQ 128）、HDS-R21点（遅延再生の障害あり）、失行、失語、失認なし。前頭葉徴候としてはパルモメンタル反射陽性、脳神経領域では下方優位の垂直注視麻痺があるが、運動系は前腕部、深指屈筋の筋力低下なし、頸部屈筋と下肢近位筋が徒手筋力テスト4、体幹の背屈障害が著明であった。錐体外路系は姿勢反射障害があり、体幹、頸部の固縮、すくみ足、振戦はなかった。反射は

平成24年7月25日受付、平成24年9月28日受理
別刷請求先：岩波久威

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (神経)



図1 腹部CT検査 (L4)
傍脊柱筋群の筋萎縮, 脂肪変性を認めた (矢印).

正常, 運動失調, 感覚系, 自律神経系に異常なし.

入院時検査成績: WBC 8,600/ μ l (分画正常), RBC 471万/ μ l, Hb 15.4g/dl, Hct 43.8g/dl, MCV 93.0fl, MCH 32.7pg, MCHC 35%, Plt 15.0万/ μ l, AST 39 U/l, ALT 41 U/l, LDH 430 U/l, CRP 0.41 mg/dl, 血沈 5mm/h, CK 1, 238 mg/dl (MM80%), ALD 7.0 mg/dl, 抗核抗体 20倍, 抗Jo-1抗体 陰性, 髄液所見に異常はない. HTLV-1抗体 陰性.

臨床経過: 針筋電図を試行したところ傍脊柱筋に単独の自発電位は認められなかった. 大腿四頭筋, 腸腰筋では線維自発電位や陽性鋭波などの自発電位はなかったが, 運動単位の振幅の低下がみられた. いずれの筋においても刺入時電位の異常はみられなかった. 腹部CTでは傍脊柱筋群の萎縮, 脂肪変性が著明であった (図1). 脳幹部MRI正中矢状断では中脳吻側部分 (第3脳室底) が下に凸 (humming bird sign), 四丘体の上丘の萎縮, 中脳の背側部分のボリュームの低下, 第3脳室の拡大が認められた (図2). 頸椎MRIは異常なし. 脳血流シンチグラフィ (99m Tc-ECD SPECT) では両側の前頭葉から側頭葉にかけて血流の低下をみとめた. 右大腿四頭筋筋生検ではヘマトキシリン・エオジン染色で筋繊維に軽度の大小不同がみられたが, 炎症細胞の浸潤はなかった. Gomoriトリクローム変法染色では筋繊維内にやや不整形の糸屑様構造物を10%~15%に認めた. ATPase染色ではタイプIに萎縮がみられ, ネマリン小体の分布はタイプIに多くみられた (図3). 緩徐に進行した歩行障害, 下方優位の垂直性眼球運動障害, 姿勢の不安定さや易転倒性がみられ, 前頭葉徴候と前頭葉の血流低下, 軽度認知症, 脳幹部MRI正中矢状断で humming bird sign, 第3脳室の拡大がみとめたことより進行性核上性

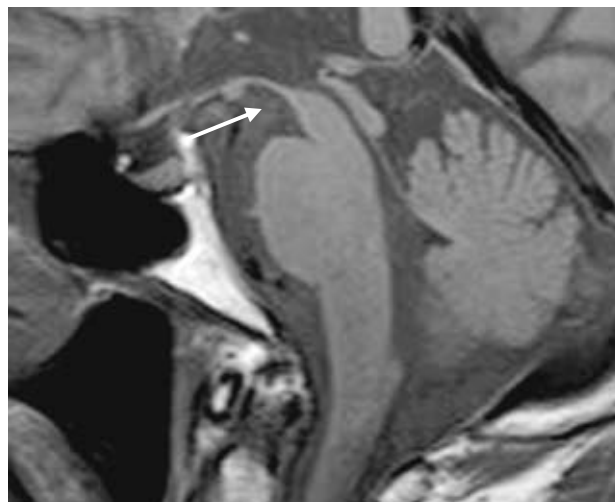


図2 脳幹部MRI正中矢状断. T1強調画像 (sagittal, 0.5T; TR 500 ms, TE 10 ms)
中脳吻側部分 (第3脳室底) が下に凸 (humming bird sign), 四丘体の上丘の萎縮, 中脳の背側部分のボリュームの低下, 第3脳室の拡大を認めた (矢印).

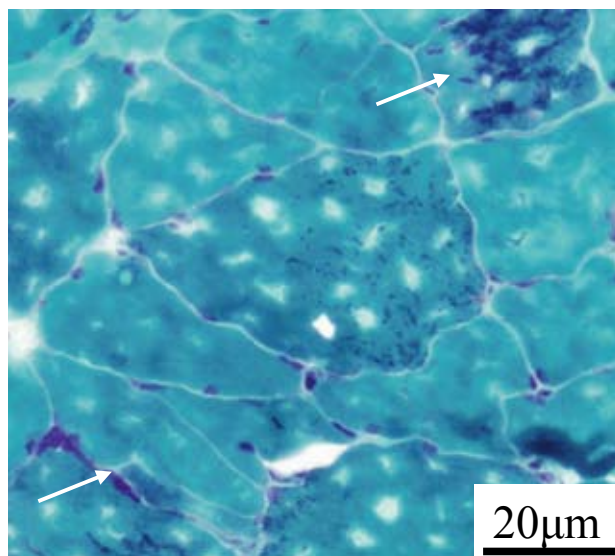


図3 右大腿四頭筋筋生検
Gomoriトリクローム変法染色では筋繊維内にやや不整形の糸屑様構造物 (ネマリン小体) を10%~15%に認めた (矢印).

麻痺と診断. また下肢近位筋の筋力低下と血清中筋原性酵素の上昇があったため筋炎の合併をうたがい確定診断の目的で筋生検を試行し, 上記の所見であったためネマリンミオパチーと診断した.

考 察

ネマリンミオパチーは1963年 Shy らによって報告さ

れた筋疾患で¹⁾、先天性ミオパチーの中でもっとも頻度が高く、発達の遅れや、顔面筋を含む全身の筋力、筋緊張低下などの症状を呈する一群である。European Neuromuscular Centre (ENMC) の分類では①重症先天型、②中等症先天型、③典型的先天型、④小児期若年発症、⑤成人発症型、⑥その他の6型に分類²⁾。さらに鈴木らは成人発症型ネマリンミオパチーを臨床的特徴から①高口蓋・側湾・尖足といった骨格系の異常を認め、筋症状は軽微で成人期になってから悪化する一群（先天型成人期増悪群）、②骨格筋の異常がなく筋症状も成人期にはじめて出現する一群（先天性成人発症群）、③筋症状は成人期に出現するがM蛋白血症やHIV感染などの免疫学的異常が関与している群（非先天型成人期発症群）の3群に分類した²⁾。ここで彼女らは①②を先天性とする根拠としてタイプI繊維の萎縮とネマリン小体が数多くみられることが小児期発症のネマリンミオパチーと病理学的な共通点を有していることを述べている。本症例は免疫学的異常がなく、タイプI繊維の萎縮とタイプI繊維選択性にネマリン小体のみとめ、成人期になって初めて筋力低下が発症し、高口蓋、傍脊柱筋群の萎縮などの骨格筋の異常が認められたことから先天型成人期増悪群と考えた。ただし、ネマリンミオパチー単独の病態では下方優位の垂直性眼球運動障害や前頭葉徴候を説明することができず、頭部MRI、脳血流シンチの所見から進行性核上性麻痺の合併を考えた。進行性核上性麻痺のサブタイプは典型的な臨床所見にくわえ、中脳被蓋の萎縮を根拠にRichardson's syndrome (RS) を疑った⁶⁾。ネマリンミオパチーの遺伝形式は常染色体優性遺伝形式をしめすものと劣性遺伝形式を示すものがあり、筋繊維の細いフィラメントを構成するアクチン、トロポミオシン、ネブリン、トロポニン蛋白の遺伝子異常により、アクチン結合性の亢進、筋収縮の減弱、アクチンフィラメントの集積をおこし、筋繊維変性にきたすのではないかと推測されている⁷⁾。これに対し進行性核上性麻痺はGallyas陽性/タウ陽性のグリア細胞内構造物が脳内に出

現する疾患であり、家族性をしめす症例も存在するがネマリンミオパチーほどの十分な検討はされていない。少なくともネマリンミオパチーと進行性核上性麻痺は隣接遺伝子症候群ではなく、予測されうる病態の機序にも類似点がないことから本症例は偶発的に2疾患を併発したものと考えた。ネマリンミオパチーを合併した進行性核上性麻痺の報告は過去になく、有病率も不明である。さらなる症例の蓄積が必要と考えた。

文 献

- 1) Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T : Nemaline myopathy : A new congenital myopathy. *Brain* **86** : 793-810, 1963.
- 2) 鈴木ゆめ : 成人ネマリンミオパチーの臨床的、筋病理学的検討. *臨床神経* **38** : 791-795, 1998.
- 3) Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al : Characteristics of two distinct clinical phenotype in pathologically proven progressive supranuclear palsy : Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* **128** : 1247-1258, 2005.
- 4) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 三室マヤ, 吉田眞理 : 緩徐な進行で長期経過を呈した進行性核上性麻痺の1剖検例. *臨床神経* **52** : 156-160, 2012.
- 5) Wallgeren-Pettersson C, Laing NG : 83rd ENMC International Workshop : 4th Workshop on Nemaline Myopathy. *Neuro-muscul Disord*, September **11** : 589-595, 2001.
- 6) Aiba I, Hashizume Y, Yoshida M, et al : Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy—study in autopsy cases. *J Neurol Sci* **152** : 210-217, 1997.
- 7) Sanoudou D, Beggs AH : Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy—a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med* **7** : 362-368, 2001.

An Adult Patient with Nemaline Myopathy Complicated with Progressive Supranuclear Palsy

Hisatake Iwanami, M.D. Ph.D., Koichi Hirata, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Dokkyo Medical University School of Medicine

A 66-year-old man who came to the hospital due to gait disturbance showed mild dementia, vertical ocular motility disorder, loss of muscle strength of proximal muscle of the lower limbs and unstable posture, and a tendency to fall. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed humming bird sign and enlargement of the third ventricle. Cerebral blood flow scintigraphy revealed reduced cerebral

blood flow in the frontal lobe and frontal release signs, and progressive supranuclear palsy (PSP) was diagnosed. Serum myogenic enzyme levels were elevated, and nemaline body was observed in muscle biopsy specimens. A diagnosis of nemaline myopathy was made, and clinical characteristics were examined. This is the first report of nemaline myopathy complicated with PSP.