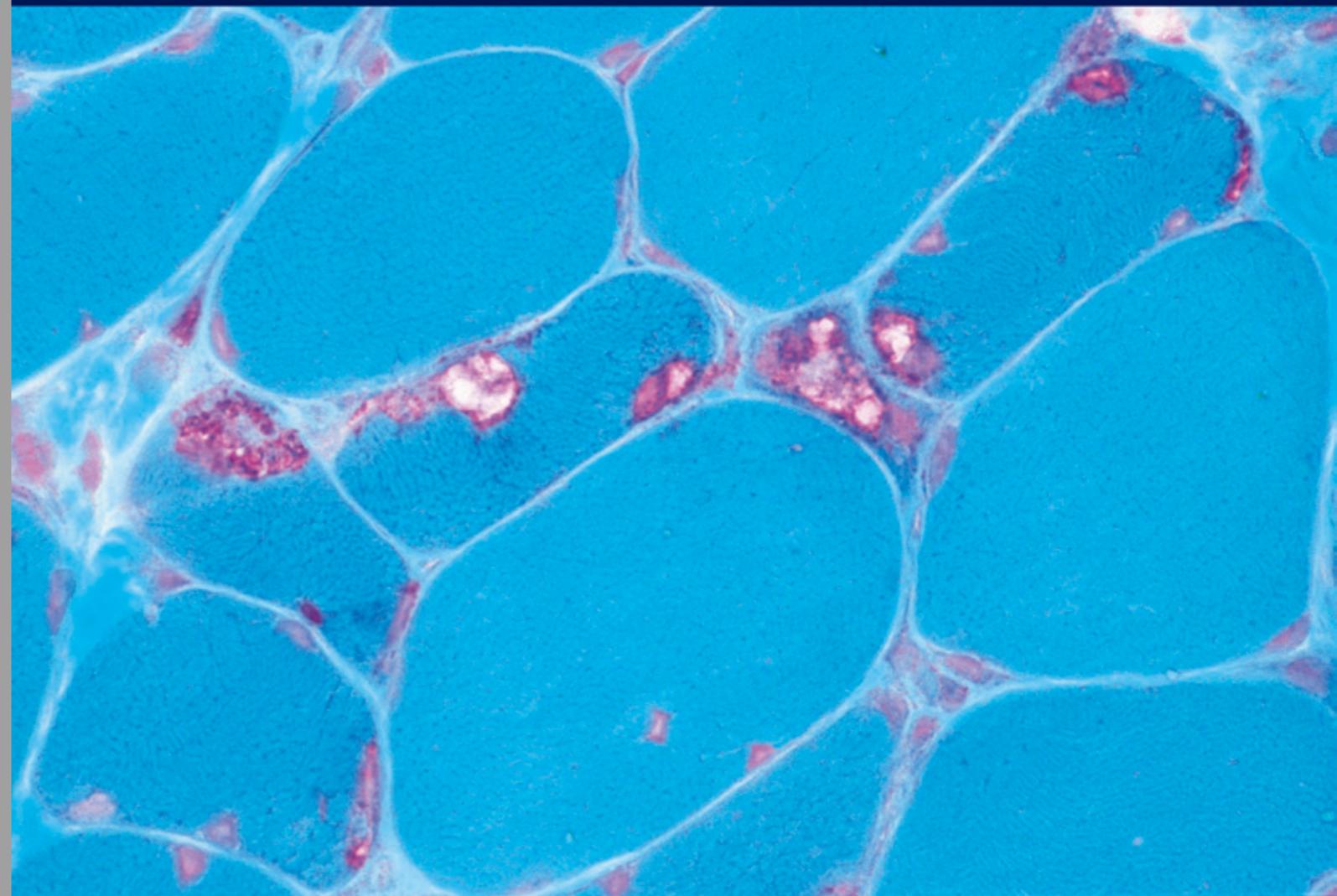


臨床のための筋病理

第4版 増補

国立精神・神経医療研究センター病院 埜中 征哉



2 遠位型ミオパチー distal myopathies

筋ジストロフィー、多発筋炎、その他多くの筋原性疾患(myopathy)では軀幹やそれに近い四肢筋が好んで侵され、指、前腕、下腿など四肢遠位の筋は比較的よく保たれる。

遠位の筋から侵されるのは、神経原性筋疾患(neuropathy)のことが多いが、筋組織や筋電図で筋原性の所見が得られるとき、それは遠位型ミオパチーと呼ばれている。遠位型ミオパチーとして報告された症例をみると、遺伝形式、臨床症状、筋病理像が多岐にわたるため、遠位型ミオパチーはいくつかの異種の疾患の総称と考えられている。その中で、スウェーデンのWelanderにより報告されたものは症例も多く、常染色体優性遺伝であることが確認されているし、症状の均一性からみて一疾患単位と考えられ、Welander型といわれている。

本邦では縁取り空胞(rimmed vacuole:RV)を主

病変とする型と、筋ジストロフィーに合致する臨床および病理像を呈する2型が報告されている。いずれも若年に発症し、比較的急速な経過をとり、常染色体劣性遺伝であるなど、臨床的には共通点が多いが、筋の変性過程は大きく異なっている。主な遠位型ミオパチーを表1に示した^{1, 2)}。

Welander型遠位型ミオパチー (Welander type distal myopathy)

Welander型はスウェーデン以外の国でも報告されているが、本邦では該当するような報告はみられていない。本症では40歳以降に手や指の筋力低下(ボタンがかけにくい、ペンが持てない)で気づかれる。稀には、下肢からの筋力低下が主症状のこともある。緩徐に進行し、しだいに近位筋にも及ぶ。筋組織は筋線維の大小不同、結合織の増生、中心核線維の増加、時に細胞内空胞がみられる。タイプ1線維はタイプ2線維に比較し小径である。上記所見は筋強直性ジストロフィーに似る。

本症では遺伝子座は2p13にあり、TIA1遺伝子をコードしている。遺伝子は酸化ストレスに関係しているといわれているが詳細は不明である。

前脛骨筋ジストロフィー (tibial muscular dystrophy(Udd))

常染色体優性遺伝をとり、titin遺伝子に変異がある。titin(connectinとも呼ばれることがある)はアクチンフィラメントと併行して存在し、I帯の休止張力(resting tension)を保っていると考えられている。遺伝子は巨大でCDNAで82kbもある。

本症はフィンランドを中心とした北欧に多く、本邦からの報告はない。

発症は中年以降と遅く、名の通り下腿前面筋が侵される。緩徐進行性である。上半身はほとんど侵されない。筋生検では筋ジストロフィー様の所見を示し、縁取り空胞もしばしば認められる。本症に特異的病理所見はない。

縁取り空胞(rimmed vacuole:RV)型 遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuoles)³⁾

本症は常染色体劣性遺伝をとり、GNE(UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetyl-mannosamine kinase)遺伝子に変異がある⁴⁾。この変異は家族性封入体筋症(hereditary inclusion body

myopathy:hIBM)でみつかり、後に本症でもみつかった⁵⁾。両者は同一疾患である。この酵素は膜蛋白の糖鎖シアル酸の代謝に関与する。事実、患者やモデル動物ではシアル酸は低値を示し、シアル酸投与はモデル動物での発症予防に有効である⁶⁾。ただし、この酵素と縁取り空胞型変性との関係は明らかにされていない。本症では近位筋優位に侵されることもあり、呼称も多いので、最近ではGNE myopathyと総称される傾向にある。

1. 臨床症状

15歳以降40歳前の若年層に多く、20歳代に最も多くの発症をみる。男女とも等しく侵される。初発症状は歩行に関するもので、つま先に力が入らない、スリッパが脱げやすい、階段の昇降がうまくいかないなどである。進行してくるとつま先が下がったままで、いわゆる鶏歩の形をとる。これは下腿の前脛骨筋が好んで侵されるため、初期から前脛骨筋が強く侵されるのは本症の特徴である(図1)。大腿四頭筋は進行しても侵されにくい(図2)⁷⁾。

進行は比較的早く、下腿のみならず大腿後部、腰部もしだいに侵され、発症後10年内外で歩行不能となるものが多い。手も指など遠位から侵され、しだいに近位に及んでくる。比較的早期より胸鎖乳

表1 主な遠位型ミオパチー

	遺伝形式	遺伝子座	遺伝子産物	筋病理	
				壊死	縁取り空胞
Welander type	優性	2p13	TIA1	-	#
TMD(Udd)	優性	2q31	titin	#	+
Laing type	優性	14q11	MYH7	+	-
OPDM(Satoyoshi)	優性	?	?	-	#
VCPDM	優性	5q31	matrin-3	-	#
DMRV(GNE myopathy)	劣性	9p12-13	GNE	-	#
Miyoshi myopathy	劣性	2p13	dysferlin	#	+/-

TMD: tibial muscular dystrophy
OPDM: oculopharyngodistal myopathy
VCPDM: vocal cord paralysis and pharyngeal weakness with distal myopathy
DMRV: distal myopathy with rimmed vacuoles
MYH7: myosin heavy chain 7
GNE: UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase



図1 RV型遠位型ミオパチー
前脛骨筋の著明な萎縮を示す

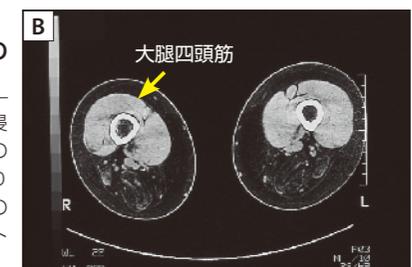
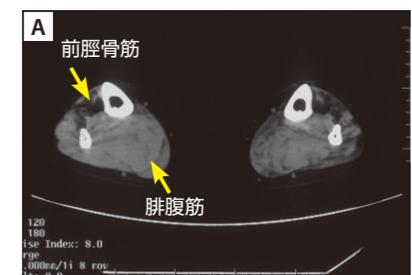


図2 RV型遠位型ミオパチーの
CT像

病初期(A)から前脛骨筋が選択的に侵され、脂肪で置換している。下腿後面の腓腹筋は比較的よく残っている。かなり病気が進行した例でも(B)、大腿前面の筋はよく残っているが、後面のハムストリングは強く侵されている

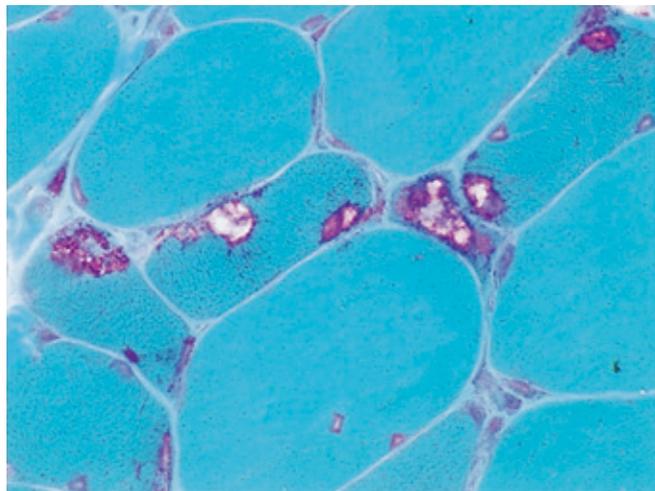


図3 RV型遠位型ミオパチー

多くの筋線維に赤色の細かい顆粒状物質で縁取られた空胞(縁取り空胞)をみる。Gomoriトリクローム変法[×400]

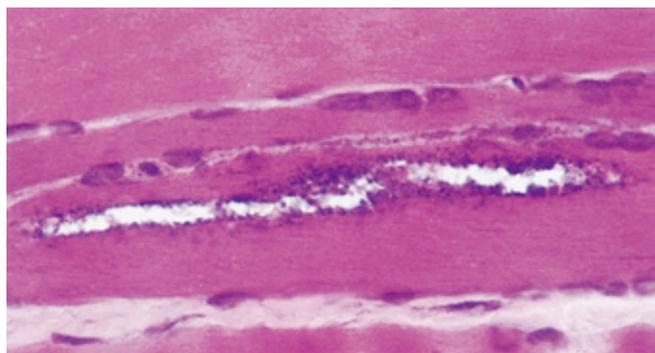


図4 RV型遠位型ミオパチー

空胞は筋線維の長軸に沿って長く存在する。H&E[×900]

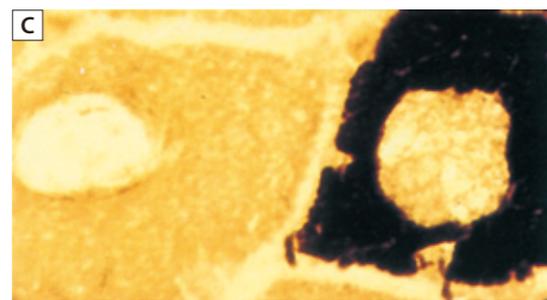
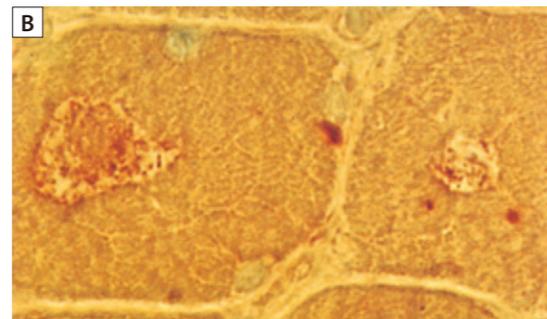
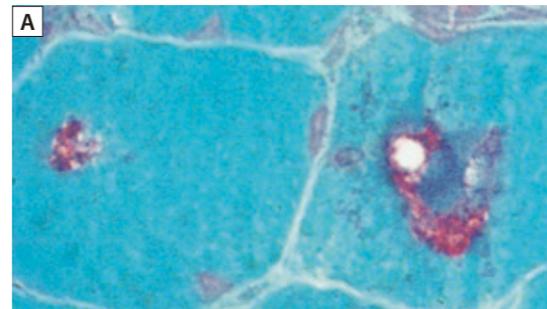


図5 RV型遠位型ミオパチー

Gomoriトリクローム変法で最もよく表出される空胞(A)は酸ホスファターゼに活性があり、赤染する(B)。またATPaseでみると、淡染するタイプ1線維にも、濃染するタイプ2線維にもRVが存在する(C)。連続切片[×550]

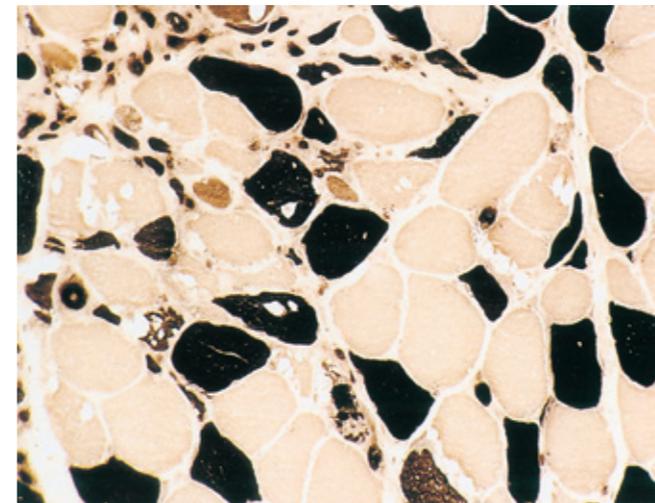


図6 RV型遠位型ミオパチー

淡染するタイプ1線維がタイプ2線維より数多くなっている。神経原性変化の特徴とされる特定の筋線維タイプの群化(fiber type grouping)はみられない。ルチンATPase[×200]



図7 RV型遠位型ミオパチー

電子顕微鏡でみると、光学顕微鏡でみられた細かい顆粒状物質は層状のミエリン小体や自己貪食空胞であることがわかる[×4,000]

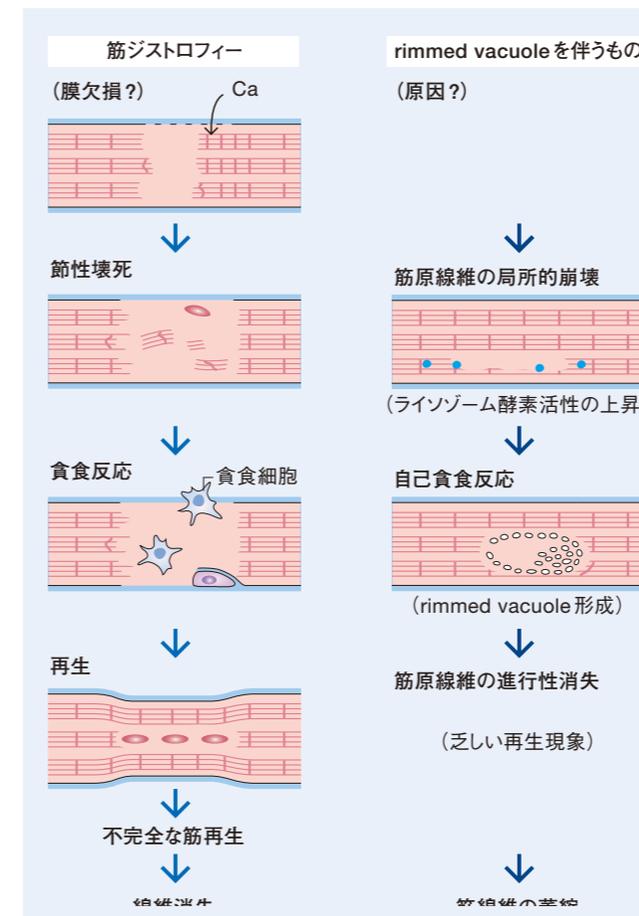


図8 筋ジストロフィーと縁取り空胞による筋変性過程の比較

突筋にも筋力低下がみられる。CK値の上昇はないか、あっても軽度である。筋電図は筋原性所見が主なものであるが、しばしば軽度の神経原性所見の混入をみる。末梢神経伝導速度は正常である。

2. 筋病理所見

縁取り空胞とは筋細胞内に空胞があり、それが細かい顆粒状の物質で縁どられた(rimmed)状態にあることより名づけられた。

このRVそのものに疾患特異性はなく、眼咽頭型筋ジストロフィー、筋炎、神経原性の萎縮筋など数

多くの疾患にみられる[『8 炎症性疾患』ひとくちメモ6(p198)]。本症ではRVがきわめて多く、その他の変性所見(筋線維の壊死とそれに続く再生など)に欠けるため、RV形成が筋線維の萎縮、消失に主な役割を果たしていると考えられている。

近位筋と遠位筋を同時に生検すると、前者は正常に近くても、遠位部に強い変化がみられる。筋線維は大小不同を示し、RVを伴う萎縮線維はしばしば小さな群をなして存在する。RVの大きさ、形は一定しない。空胞の周囲の顆粒状の物質は、H&Eでは青く(好塩基性)、Gomoriトリクローム変法では

赤染する(図3)。RVは筋線維を縦断してみると数十ミクロンの長さで存在することがわかる(図4)。このRVはしばしば酸ホスファターゼ活性が高く、タイプ1、2線維両方に存在する(図5)。病変が進行してくると、多くの症例でタイプ1線維の数がタイプ2線維より多く(タイプ1線維優位)なる(図6)。

電子顕微鏡的には筋原線維は局所的に壊れ、その付近には数多くの電子密度の高い有髄神経のミエリンのような層状構造物(ミエリン小体)をみる(図7)。このRVは前述したように酸ホスファターゼに活性が高いことより、多分細胞内のライソゾーム(lysosome)内で筋崩壊物質が自己貪食され(autophagic phenomenon)、ついで消化され、その産物としてミエリン小体が生じるのであろう[『電子顕微鏡

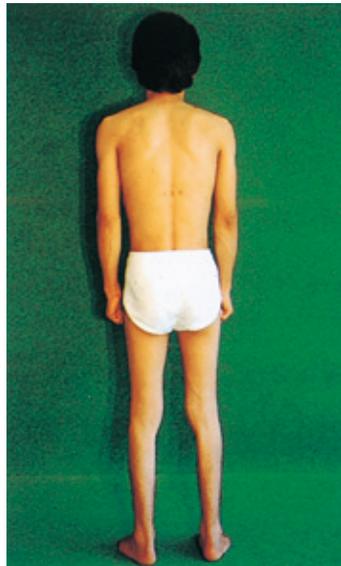


図9 三好型遠位型筋ジストロフィー

腓腹筋の著明な萎縮を示す

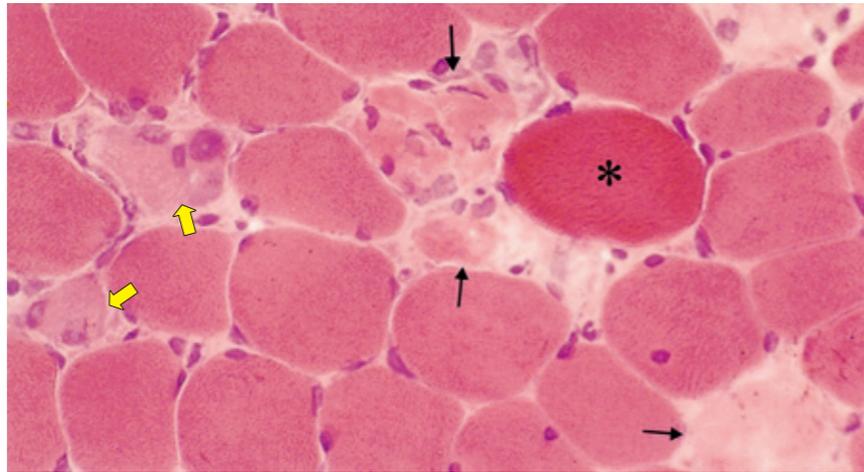


図11 三好型遠位型筋ジストロフィー

筋線維の大小不同, 壊死線維(矢印), opaque線維(*), 再生線維(黄矢印)が散在する。壊死・再生線維が群をなす所見に乏しい。H&E [×350]

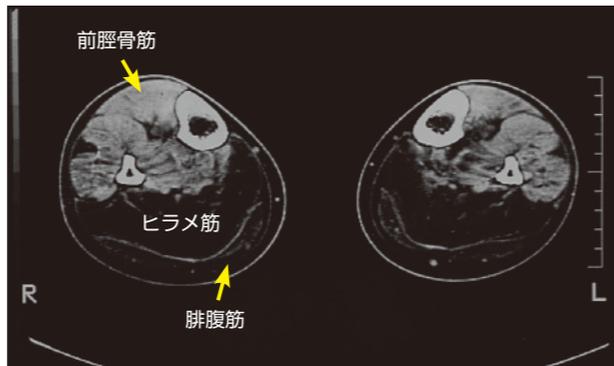


図10 三好型遠位型筋ジストロフィーのCT像

病初期から下腿後面のヒラメ筋, 腓腹筋が好んで侵される。前面の前脛骨筋はよく残っている

による組織像」図65～68(p286, 287)]。このような筋の変性過程は, 筋線維の壊死・貪食細胞浸潤, 再生へと続く筋ジストロフィーの変性過程とは大きく異なっている(図8)。また核内に15～20nmの小管状フィラメント様封入体(tubulofilamentous inclusion)をみる[『電子顕微鏡による組織像」図46, 47(p275)]。

遠位型筋ジストロフィー(三好) (distal muscular dystrophy (Miyoshi))⁸⁾

本疾患の遺伝子座は第2染色体(2p13)にある。その遺伝子はクローニングされ, 遺伝子産物はdysferlinと命名され, 筋線維膜に局在する⁹⁾。

1. 臨床症状

本症は, 三好らにより常染色体劣性遺伝をとる筋ジストロフィーとして最初に報告されたことより, 三好型遠位型筋ジストロフィーとも呼ばれている。

この三好型は, RV型と同じく若年者に発症し, 比較的急速な経過をとるが, 腓腹筋が好んで侵されることが大きな特徴である(図9, 10)。また, CK値はデュシェンヌ型筋ジストロフィーに匹敵するほど高値となる。筋電図は筋原性変化を示し, 神経原性変化の混在はほとんどみられない。進行すると近位筋も侵され, 肢帯型との区別が付きがなくなる。肢帯型筋ジストロフィー(LGMD 2B)も遺伝子座, 欠損蛋白は同一であるので, なぜ表現型が異なるのか論議されている[『1筋ジストロフィー」図85(p84)]。

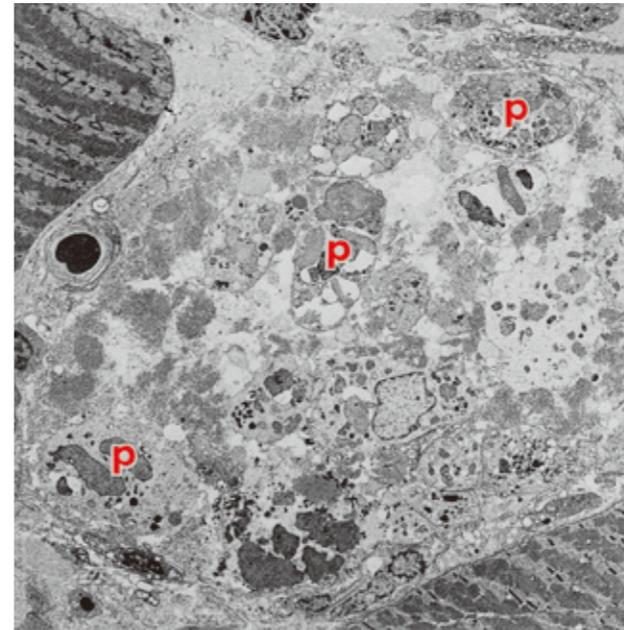


図12 三好型遠位型筋ジストロフィー

電子顕微鏡でとらえられた壊死線維。単核の貪食細胞(P)がみられる [×1,000]

2. 筋病理所見

筋ジストロフィーの名のごとく, その病理所見の中心は筋線維の壊死・再生である^{10, 11)}。デュシェンヌ型筋ジストロフィーとほぼ等しく, 筋線維の大小不同がみられ, 貪食反応を伴う壊死線維と, 好塩基性の胞体を持つ再生線維を散在性に認める(図11)。本症では壊死・再生線維は群をなして存在しないし, 過収縮線維も少ない。進行例では結合織や脂肪織が増え, 筋線維がしだいに少なくなり, 間質のみとなる。ジスフェルリン抗体を使用しての免疫組織化学染色で筋線維膜が染色されない[『1筋ジストロフィー」図86(p84)]。

電子顕微鏡的にも壊死および再生線維が多く存在することが確認できる(図12)。活発な再生現象が存在することは, 筋再生に際して筋芽細胞の働きをもつ筋衛星細胞の数が増加していることによっても裏付けされている。

遠位型ミオパチーの中で, Welander型は早くから一疾患単位としても認められてきた。それに加えて, 上述した2つの型も疾患単位とみなしてよいと

表2 遠位型筋ジストロフィー(三好型), RV型遠位型ミオパチー, 眼咽頭遠位型ミオパチー

		三好型	RV型遠位型ミオパチー	眼咽頭遠位型ミオパチー
臨床的特徴	遺伝	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
	発症時期	15～30歳	15～30歳	50歳以降
	罹患筋(初期)	腓腹筋	前脛骨筋	眼, 顔面, 咽頭筋, 上下肢遠位筋
	高CK血症	高度	正～軽度	正～軽度
筋病理	筋線維壊死	≡	±	±
	再生線維	≡	+	+
	線取り空胞	—	≡	≡
	タイプ1線維優位	—	+	—

考えられる。この2つの疾患と眼咽頭遠位型ミオパチーの臨床的, 病理学的特徴の比較を表2に示した。この表からもわかるように, 臨床症状は三好型とRV型は比較的よく似ていても, 病理発生的にはまったく異質なものである。

眼咽頭遠位型ミオパチー (oculopharyngodistal myopathy)

1. 臨床症状

Satoyoshiらにより最初に報告された疾患で, 常染色体優性遺伝をとると考えられている。まだ遺伝子座も決まっていない¹²⁾。中年以降(主として40歳以降)に眼瞼下垂に始まり, 外眼筋麻痺, 嚥下・構音障害をみる。顔面筋の罹患が強く, 下顎は下がり, 特有な顔つきとなる(図13)。ほぼ同時に, 下腿(主として前脛骨筋)の筋力低下, 萎縮をみ, 足の背屈障害がみられる。また上肢遠位筋も侵される。病気は緩徐進行性で, 歩行不能となる例はあるが, 生命予後はよい。眼咽頭型筋ジストロフィーとは遺伝子は異なる(PABP2遺伝子に変異はない)。

2. 筋病理所見

Satoyoshiらは, 筋線維の大小不同があり, 特異的な変化に乏しいため筋ジストロフィーの所見に一



図13 眼咽頭遠位型ミオパチー

眼瞼下垂、強い顔面筋罹患により下顎が下降している (drooping jaw)
(東京慈恵会医科大学柏病院 故中林治夫先生のご厚意による)

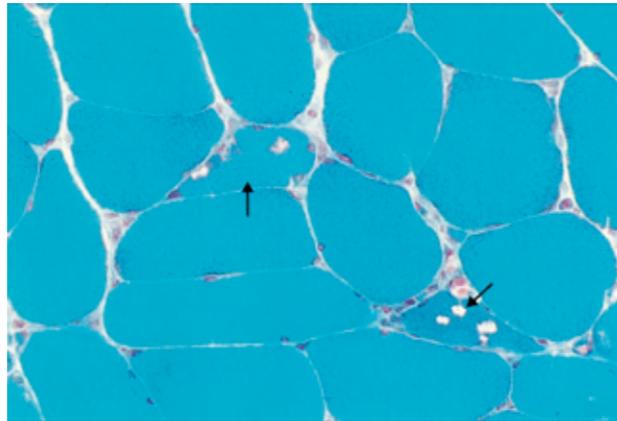


図14 眼咽頭遠位型ミオパチー

筋線維の大小不同と、散在性に縁取り空胞を伴った線維 (矢印) がみられる。筋線維の壊死・再生はみられない。この標本はごく軽度の筋力低下をみた上腕二頭筋から生検された。Gomoriトリクローム変法 [×150]

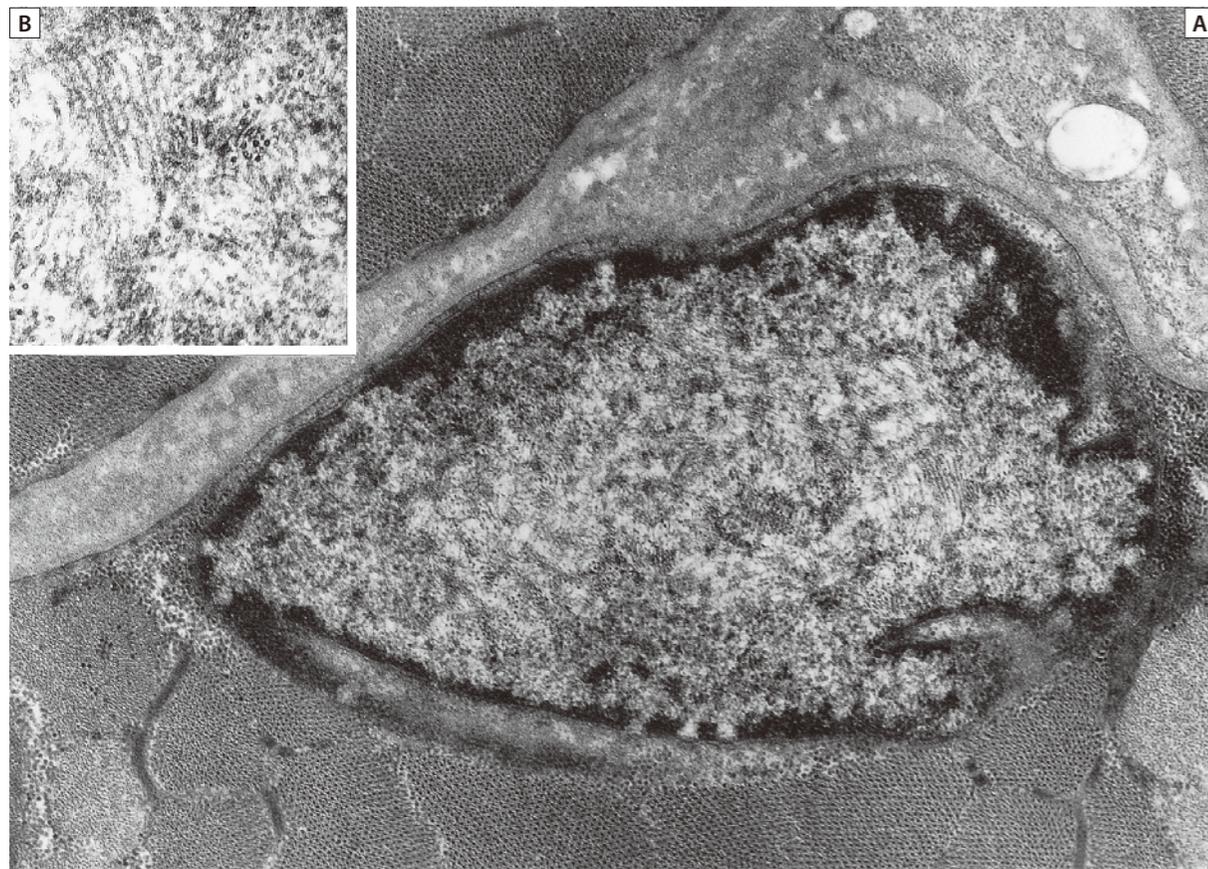


図15 眼咽頭型筋ジストロフィー

核の中に細い小管状フィラメント様封入体を見る (B)
A: [×22,500], B: [×44,000]

致するが、細胞内空胞がみられると述べている。最近報告された本症の組織化学的所見では、空胞は縁取り空胞であること、壊死再生に乏しいこと (図14) から、本症の病理像はRV型遠位型ミオパチーに近いことが明らかにされている。核内の封入体はまだ確認されていない。

■ 附: 眼咽頭型筋ジストロフィー

眼咽頭遠位型ミオパチーに比較的類似した疾患に眼咽頭型筋ジストロフィー (oculopharyngeal muscular dystrophy) がある。常染色体優性遺伝で、遺伝子座は第14染色体長腕 (14q11.2-q13) にあり、その遺伝子変異は poly (A) binding protein 2 (PABP2) 遺伝子内にある¹³⁾。眼筋、咬筋、咽頭筋が侵されるのは類似しているが、四肢筋はあまり侵されない。侵されても近位筋優位である。筋ジストロフィーの名がついているが、壊死・再生に乏しく、縁取り空胞を認め、また核内には直径8.5nmのフィラメントをみる (図15)。本症には筋ジストロフィーの名称がつけられているが、筋病理学的には筋ジストロフィーの所見に乏しい。

■ 文献

- 1) Nonaka I: Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 12: 493-499, 1999.
- 2) Malicdan MC, Nonaka I: Distal myopathies a review: highlights on distal myopathies with rimmed vacuoles. *Neurol India* 56: 314-324, 2008.
- 3) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, et al: Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 51: 141-155, 1981.
- 4) Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al: The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 29: 83-87, 2001.

- 5) Nishino I, Noguchi S, Murayama K, et al: Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 59: 1689-1693, 2002.
- 6) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al: Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med* 15: 690-695, 2009.
- 7) Argov Z, Yarom R: "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 64: 33-43, 1984.
- 8) Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. *Brain* 109: 31-54, 1986.
- 9) Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, et al: Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 20: 31-36, 1998.
- 10) Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 17: 51-59, 1985.
- 11) Yamanouchi Y, Ozawa E, Nonaka I: Autosomal recessive distal muscular dystrophy: normal expression of dystrophin, utrophin and dystrophin-associated proteins in muscle fibers. *J Neurol Sci* 126: 70-76, 1994.
- 12) Minami N, Ikezoe K, Kuroda H, et al: Oculopharyngodistal myopathy is genetically heterogeneous and most cases are distinct from oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 11: 699-702, 2001.
- 13) Brais B, Bouchard JP, Xie YG, et al: Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 18: 164-167, 1998.