

## こむら返りと遠位筋優位の筋症状を呈した 筋原線維性ミオパチーの1例

岡田洋一郎<sup>1)\*</sup> 綾木 孝<sup>1)</sup> 松本 理器<sup>1)</sup>  
伊東 秀文<sup>1)</sup> 高橋 良輔<sup>1)</sup> 中野 智<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は53歳男性である。緩徐進行性の握力低下と両下肢のこむら返りを呈した。明らかな筋萎縮はみとめず、神経電気生理検査でミオパチー様変化と安静時自発放電がみられた。筋生検にて不整形の硝子質封入体、NADH-TR染色で酵素活性の脱落、免疫組織化学染色で desmin, myotilin の筋線維局所の沈着をみとめたことから、筋原線維性ミオパチーと診断した。本疾患は筋病理所見によって診断されるが臨床症状は多彩である。心筋や呼吸筋の障害をきたし重篤な例がある一方で本例のように緩徐進行性に軽微なミオパチーのみを呈するばあいもある。成人発症の遠位型ミオパチーにおいて MFM は鑑別すべき疾患の一つである。

(臨床神経 2012;52:774-777)

**Key words：**筋原線維性ミオパチー、遠位型ミオパチー、desmin, myotilin

### はじめに

筋原線維性ミオパチー (myofibrillar myopathy : MFM) は1996年に提唱された疾患概念で、筋病理所見による診断名である。進行性の筋力低下をみとめるが、障害筋の分布は症例によりことなる。筋力低下以外にも疼痛、こむら返り、心筋障害なども呈することがある<sup>1)2)</sup>。今回われわれは長い臨床経過で四肢遠位筋に比較的限局した筋力低下とこむら返りのみを呈し、筋生検によってMFMと診断できた一例を経験した。MFMは遠位優位の筋力低下の鑑別として重要であると考えられたため報告する。

### 症 例

患者：53歳、男性、右きき  
主訴：握力低下  
既往歴：高脂質血症、高尿酸血症。  
内服薬：アトルバスタチン Ca 10mg/日、ベンズプロマロン 50mg/日。  
家族歴：特記すべきことなし。  
生活歴：喫煙なし、アルコールは機会飲酒。  
現病歴：30歳頃に両手の握力が低下してきたことを自覚した。また年に約一回、両足全体にこむら返りが生じるようになった。その際の採血では血清 creatine kinase (CK) は 700

IU/L 前後を推移していた。40歳代には握力が40kgから20kg台に徐々に低下した。こむら返りの頻度は徐々に増加し、50歳頃には約一日一回の頻度で誘引なく出現するようになった。持続時間は30分程度で症状が強いときは両手から両前腕にかけても出現した。握力低下とこむら返りの頻度が徐々に増悪するため53歳時に当科に入院した。

入院時現症：体温 35.4℃、血圧 90/56mmHg、心電図、呼吸機能検査は正常。両上下肢ともに明らかな筋萎縮や線維束性収縮はみとめなかった。徒手筋力テストでは下肢筋力は保たれていたが上肢で三角筋 5/5、上腕二頭筋 5/5、手関節屈筋群 5-/5-、小指外転筋 4/4 など両上肢遠位優位の筋力低下をみとめ、握力は右側 15kg、左側 24kg と低下していた。腱反射は正常で、その他神経学的所見に異常をみとめなかった。

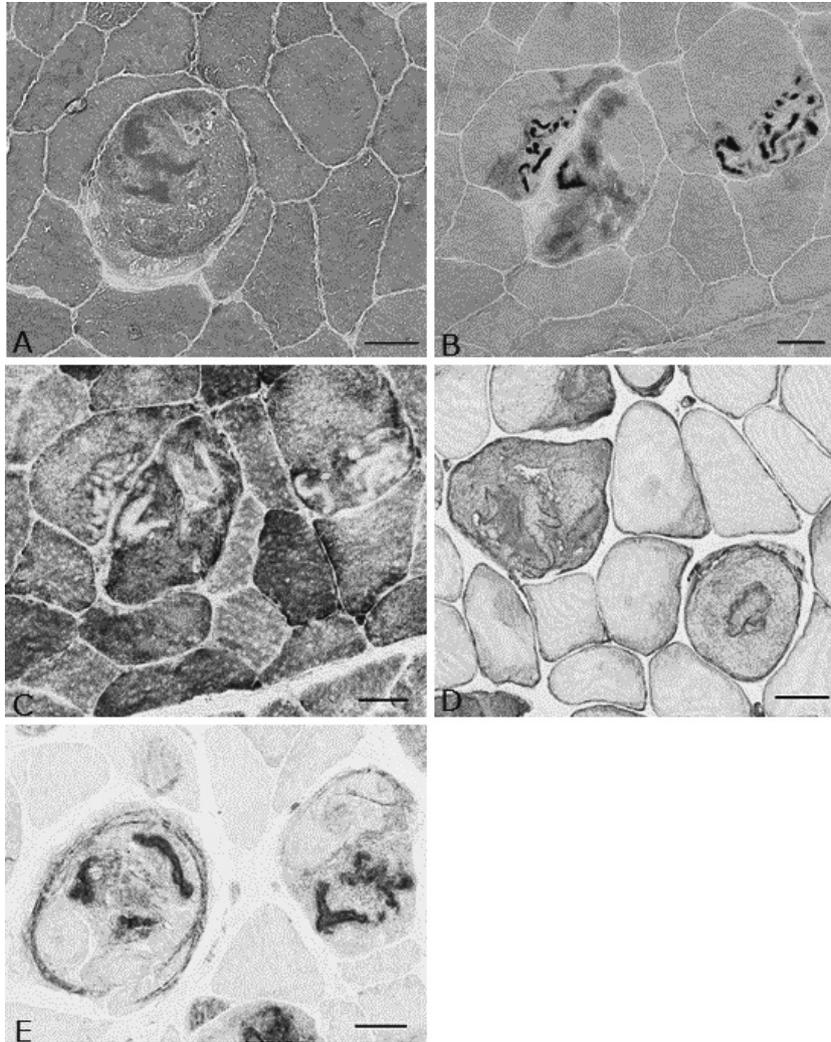
検査所見：血算は正常、血液生化学的検査において CK 929 IU/L (CPK-BB 0%, CPK-MB 2%, CPK-MM 98%) と筋酵素の高値をみとめた。アトルバスタチン Ca は52歳頃より内服開始したが、その前後でCKの値に変動はなかった。甲状腺ホルモンは正常で抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 Jo-1 抗体は陰性であった。神経伝導検査は右側正中、尺骨、脛骨、腓腹神経で施行し正常であった。針筋電図は右腓腹筋、外側広筋では正常範囲内であったが、右脛骨筋で安静時自発放電が検出され、右第一背側骨格筋では運動単位電位の早期動員をみとめ筋原性変化が示唆された。頭部 MRI には異常所見はなく、下肢 MRI の STIR 法をふくむ画像では両大腿に異常信号をみとめなかった。

\*Corresponding author: 京都大学医学部附属病院神経内科 [〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町 54]

<sup>1)</sup>京都大学医学部附属病院神経内科

<sup>2)</sup>大阪市立総合医療センター神経内科

(受付日：2012年2月26日)



**Fig. 1** Histochemical (A, B, C) and immunohistochemical (D, E) findings of muscle biopsy. Cryostat sections: A, hematoxylin and eosin; B, modified Gomori trichrome; C, NADH-TR; D, desmin; E, myotilin (Scale bars=50µm). Note variation in the fiber sizes, and hyaline inclusions with various shapes and sizes in some fibers (A). Several fibers contain amorphous inclusions (B). Well-delimited areas are lacking oxidative enzyme activity (C). Abnormal accumulation of desmin (D) and myotilin (E) shown in some fiber regions.

筋生検所見：右外側広筋から筋生検を施行した。筋線維の大小不同があり筋線維の一部は肥大していた。H&E染色で濃いエオジン色、Gomoriトリクローム変法で濃緑色の硝子質の円形やらせん形の封入体をもとめた。その他、縁取りのない空胞、ring fiber、中心核の増加がみられた。NADH-TR染色では封入体部位で酵素活性の脱落をもとめた。免疫組織化学染色では筋線維局所に desmin, myotilin の蓄積をもとめた (Fig. 1)。以上より MFМ と診断した。なお原因遺伝子については検索中である。

## 考 察

MFМ は 1996 年に Nakano S, Engel AG らによって提唱された概念で、筋生検所見によって診断される<sup>1)</sup>。筋線維の局所

に硝子質の不整形な封入体があり、異所性蛋白の集積をみとめることが特徴である。封入体の形成の初期像として Z 帯から始まる筋原線維走行の乱れが推定されることなどより MFМ の名称がつけられた<sup>2)</sup>。

筋病理像は共通しているにもかかわらず、臨床像は多彩である<sup>2)</sup>。Selcen D らが MFМ63 例を検討した報告では、筋力低下は近位筋と遠位筋ともみられたが 41 例と多かったが、本症例のように遠位筋のみの症例も 2 例みられた。また、8 例には筋の痛みや筋痙攣の症状があったという<sup>3)</sup>。さらに、心筋伝導障害や拡張型心筋症を呈することもあるとされている<sup>3,4)</sup>。このような多様な臨床像をきたす背景として、MFМ が遺伝的に不均一な疾患であるということが挙げられる<sup>2,5)</sup>。現在までに、Z 帯関連蛋白をコードする遺伝子異常を中心いくつかの原因遺伝子が報告されている<sup>2,5)</sup>。中でも、Desmin,

Myotilin, ZASP 異常は, 本症例のような成人発症の遠位優位型ミオパチーを呈すると報告されており<sup>6)</sup>, 40 歳代に下肢遠位筋の筋力低下で発症し, 20 年の経過で上下肢遠位部優位の中程度の筋力低下をきたした ZASP 遺伝子変異の症例や<sup>6)</sup>, 50 歳代に下肢のこむらがえりと筋痙攣を自覚し, 62 歳の時鶏歩を呈した Myotilin 遺伝子変異の症例<sup>7)</sup>が報告されている. いくつかの MFM の原因遺伝子が同定された結果, 遺伝子異常の背景により臨床像がことなることが指摘されている<sup>2)3)5)</sup>. Fisher らは, 遺伝背景の明らかな MFM 患者 46 人の骨格筋 MRI を検討し, 優位に萎縮する筋と原因遺伝子との関係を報告している<sup>8)</sup>. しかし, 本症例のばあい, MRI では両大腿に異常信号をみとめず併発症もないことなど臨床像から疾患遺伝子の推定は困難であった.

本症例では軽微な遠位優位のミオパチーが緩徐に進行し, 筋生検にてはじめて確定診断をつけることができた. 成人発症の遠位優位型ミオパチーでは MFM の多彩な臨床像を考慮して, 鑑別疾患のひとつとして考える必要がある. 一方, MFM 患者の半数以上の症例では原因遺伝子は不明であり<sup>2)5)</sup>, MFM 病態解明のためには更なる症例蓄積と新しい疾患遺伝子の同定が必要であると考えられる.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

## 文 献

- 1) Nakano S, Engel AG, Waclawik AJ, et al. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:549-562.
- 2) Schröder R, Schoser B. Myofibrillar Myopathies: A Clinical and Myopathological Guide. *Brain Pathology* 2009;19:483-492.
- 3) Selcen D, Ohno K, Engel AG. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain* 2004;127:439-451.
- 4) El Menyar AA, Bener A, Suwaidi J. Cardiovascular manifestations of myofibrillar myopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:336-338.
- 5) 林由紀子. Myofibrillar myopathy と類縁疾患. *神経内科* 2011;75:52-59.
- 6) Griggs R, Vihola A, Hackman P, et al. Zaspopathy in a large classic late-onset distal myopathy family. *Brain* 2007;130:1477-1484.
- 7) Pénişon-Besnier I, Talvinen K, Dumez C, et al. Myotilinopathy in a family with late onset myopathy. *Neuromuscular Disorders* 2006;16:427-431.
- 8) Fisher D, Kley RA, Strach K, et al. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies. *Neurology* 2008;71:758-765.

**Abstract****A patient of myofibrillar myopathy associated with muscle cramp and distal muscle involvement**

Yoichiro Okada, M.D.<sup>1)</sup>, Takashi Ayaki, M.D.<sup>1)</sup>, Riki Matsumoto, M.D.<sup>1)</sup>,  
Hidefumi Ito, M.D.<sup>1)</sup>, Ryosuke Takahashi, M.D.<sup>1)</sup> and Satoshi Nakano, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kyoto University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Osaka City General Hospital

A 53-year-old man presented mild, but gradually worsening, distal-dominant upper bilateral limbs weakness and muscle cramp in both legs from the age of 30. He had no obvious muscle atrophy during the course of the disease. Muscle biopsy of the right lateral vastus muscle showed myopathic changes with round or helical hyaline inclusions in eosinophilic on H&E staining and dark green on modified Gomori trichrome. There were also non-rimmed vacuoles. NADH-TR showed lack of enzymic activity in areas corresponding to the inclusions. Immunohistochemistry demonstrated abnormal accumulation of desmin and myotilin in fibers with inclusions. Given these pathological findings, he was diagnosed with myofibrillar myopathy (MFM). Because MFM is genetically heterogeneous, its clinical manifestations are reported as variable. While MFM patients are sometimes reported to develop serious conditions such as severe weakness, cardiomyopathy or respiratory failure, which require a pacemaker or mechanical ventilator, our case only had mild distal dominant limb weakness and muscle cramps. Our patient suggests that we must consider MFM as a differential diagnosis in adult onset distal myopathies.

(Clin Neurol 2012;52:774-777)

**Key words:** Myofibrillar myopathy, distal myopathy, desmin, myotilin

---