

症例報告

高齢で発症し労働後のこむら返りを反復した sarcoglycanopathy の 1 例

中尾 紘一¹⁾⁴⁾* 矢澤 省吾¹⁾ 林 由起子²⁾
西野 一三²⁾ 塩見 一剛³⁾ 中里 雅光³⁾

要旨：症例は 61 歳の男性である。職業は林業。生来健康でとくに問題なし。59 歳頃より労作後に両上肢のこむら返り、脱力・しびれ感と筋の把握痛をくりかえし、CK の上昇からその度に横紋筋融解症と診断され治療されていた。しかし、下肢筋 MRI での両側の長内転筋、大腿二頭筋、半腱様筋の異常信号から肢帯型筋ジストロフィーをうたがって筋生検をおこない、 α -sarcoglycan の欠損から sarcoglycanopathy と診断にいたった。本症の成人例の報告はまれである。また、本例では他に原因の説明ができない末梢神経障害をみとめた。高齢者でも労作後にこむら返りをくりかえす症例では本症の可能性も念頭におき、確定診断には筋生検をおこなう必要があると考えられた。

(臨床神経, 49 : 167—171, 2009)

Key words : sarcoglycanopathy, 高齢発症, こむら返り, 末梢神経障害, 高CK血症

はじめに

Sarcoglycanopathy は常染色体劣性遺伝型の肢帯型筋ジストロフィーに分類され、sarcoglycan 複合体の欠損で生じる疾患である¹⁾²⁾。Duchenne 型や Becker 型筋ジストロフィーと似た臨床症状がみられるが、典型的な Duchenne 型よりは軽症例が多く、むしろ症候性保因者に似る。本邦での発症頻度はきわめて低い¹⁾³⁾⁴⁾。多くは 3～12 歳に発症し、成年発症はまれに存在するとされているが¹⁾、その臨床像を記載した報告はない。今回、高齢発症で、臨床像は軽く、暑い時期の労作後に筋痛をくりかえし、筋生検で α -sarcoglycan の欠損をみとめた sarcoglycanopathy の孤発例を経験したので報告する。

症 例

患者：61 歳 男性、右手きき。

主訴：労働後に全身と手足の筋肉がこわばる。

既往歴：53 歳頃より検診で肝機能障害を指摘されたが、自覚症状もなく、原因は不明であった。55 歳時に左大腿筋を断裂。

家族歴：同胞 3 名に類症なし。近親婚なし。

生活歴：毎日焼酎 1 合を 40 年間飲酒。喫煙なし。林業に従

事。

現病歴：生来健康で発達遅滞はなく、小児期、青年期にはまったく自覚症状はなかった。59 歳の 6 月に山林で従来と同じ作業をして、同日昼食時に手がこわばって箸が握れなかったが、自然に軽快した。しかし、同日夕に両上下肢に脱力および筋肉痛としびれ感を自覚した。翌日、近医にて血中の CK 14,260IU/L を指摘され、横紋筋融解症の診断で当院内科へ入院した。補液による利尿にて症状は軽快して CK も正常化し、一週間で退院した。同年 10 月、やはり労働後に手内筋をふくめた両上腕や大腿部の筋痛を自覚し、近医で CK 21,400IU/L を指摘された。症状が反復しているため筋疾患をうたがわれ、当科を受診した。この時は塩酸チザニジン、ダントロレンナトリウム、バクロフェンの内服により軽快した。60 歳の 6 月に労働後にふたたび手足のこわばりと CK 7,170IU/L のため近医へ入院し、補液で軽快した。61 歳の 4 月に、作業中に足がつって痛くなり CK 844IU/L を指摘された。その後も数回の労作後のこむら返りをみとめた。

60 歳の 1 月に筋生検をふくめた精査目的で、宮崎大学医学部付属病院へ入院した。

入院時身体所見：身長 152cm、体重 52kg。知能は正常である。脳神経系に異常はない。上肢および下肢遠位筋に筋力低下はない。下肢帯筋、大腿筋の筋力低下 (MMT4 レベル) と筋萎縮をみとめた。左右差はない。こむら返りの出現時には筋の

*Corresponding author: 自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門〔〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311—1〕

¹⁾宮崎県立延岡病院脳神経センター神経内科

²⁾国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部

³⁾宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

⁴⁾現 自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門

(受付日：2008 年 4 月 1 日)

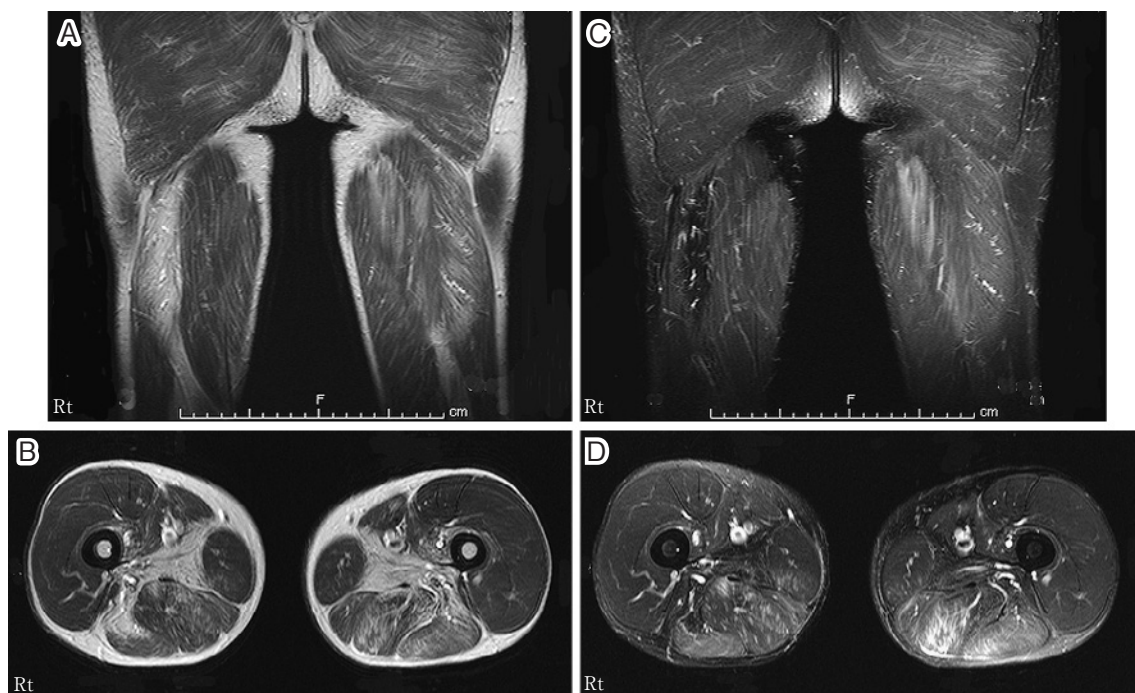


Fig. 1 Thigh MR images.

A (coronal) and B (axial): T2-weighted images

C (coronal) and D (axial): Fat-saturated

(A-D, 1.5T; TR = 4,000 msec, TE = 96 msec)

Abnormal intensity signals are observed in the adductor longus, biceps femoris, and semimembranosus.

把握痛および筋力低下をみとめるが、こむら返りが無い時は筋力低下はほとんど自覚なく、日常生活に支障はない。両下腿の仮性肥大をみとめるが、足の変形はない。感覚障害および労作時息切れなど心筋症を示唆する症状はない。

検査所見：血液検査に異常なく、血液生化学はAST 382 IU/L, ALT 151IU/L, LDH 769IU/L, CK 11,400IU/L, ミオグロビン 584ng/ml が上昇していた。乳酸、ビルビン酸、リゾチーム、ACE をふくめ正常であった。特異抗核抗体、抗CLβ2 GPI 抗体、抗好中球細胞質抗体、抗GAD 抗体は陰性であり、腫瘍マーカーの上昇もみとめなかった。髄液は異常なし。心臓超音波検査では左室後壁が菲薄化しており、左室駆出率51.9%と軽度の左心機能の低下をみとめた。心臓カテーテル検査では冠動脈に有意狭窄みとめず、心筋シンチグラム(タリウムおよびATP 負荷)では後側壁に重度の血流低下をみとめた。腹部超音波では肝血管腫のみとめた。大腿筋MRIでは両側の長内転筋、大腿二頭筋、半腱様筋にT₂強調画像および脂肪抑制で高信号をみとめた(Fig. 1)。末梢神経伝導検査では、F波の最小潜時が右正中神経36.25ms, 左正中神経33.9ms, 右尺骨神経33.05ms, 左尺骨神経33.25ms, 右脛骨神経64.2ms, 左脛骨神経62.4msといずれも延長しており、また腓腹神経の頂点潜時は右5.06ms/140mm, 左4.88ms/140mm(当施設正常値 $3.70 \pm 0.32\text{ms}/140\text{mm}$ $n=53$)と延長していた。両側大腿二頭筋の針筋電図では、多相性のやや持続時間の

長いMUPとearly recruitmentをみとめ、筋原性変化をみとめた。

左大腿二頭筋の筋生検では、筋線維の軽度の大小不同があり、切片に付き5~6個の小角化線維をみとめた。壊死線維を2個みとめたが、明らかな再生線維はみとめなかった。中心核線維が20%と増加していた。軽度の筋内鞘の線維化がみとめられた。リンパ球浸潤はみとめなかった。NADH-TR染色では、筋原線維間網に軽度の乱れをともなう筋線維が散見された。ミオシンATPase染色では、タイプ1線維が多く(85%)みとめられ、タイプ1線維の筋線維タイプ群集が主たる所見と考えられた。また、タイプ2C線維が散見された(5%)。タイプ2A線維と2B線維の分別は不良であった。酸フォスファターゼ染色では、壊死線維が赤染した。非特異的エステラーゼ染色では小角化線維が濃染した。その他、チトクロームC酸化酵素, oil red O, PAS, AMP, フォスフォフルクトキナーゼの各染色では異常をみとめなかった。以上より、軽度ながら長期にわたる筋線維壊死・再生のプロセスに加えて、軽度の脱神経・神経再支配所見も混在する所見と考えた(Fig. 2)。Sarcoglycan各サブユニット(α , β , γ , δ)に対する免疫染色では、いずれも染色性がほぼ著減し、とくに δ -sarcoglycanはほぼ完全に染色性が消失していた(Fig. 3)。ミニマルチプレックスウエスタンブロット解析⁵⁾では、 α -sarcoglycanに対応するバンドが消失していた(Fig. 4)。

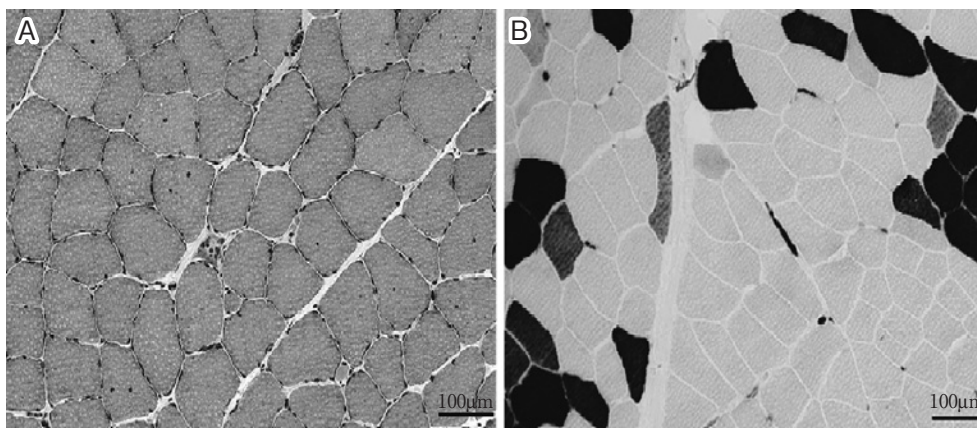


Fig. 2 Muscle tissue pathology

A: Hematoxylin and eosin;

There is marked variation in fiber size, measuring from a few 15 microns in diameter. Fibers with internal nuclei are scattered, comprising 20% of all muscle fibers. A few necrotic but no apparent regenerating fibers are seen. Mild endomysial fibrosis is seen. No lymphocyte infiltration is seen. Bar = 100µm

B: Myosin ATPase, pH 10.6

Grouping of type 1 fibers is remarkable with scattered type 2C fibers, suggesting the presence of chronic reinnervation process is present in addition to muscle fiber necrosis and regeneration. Bar = 100µm

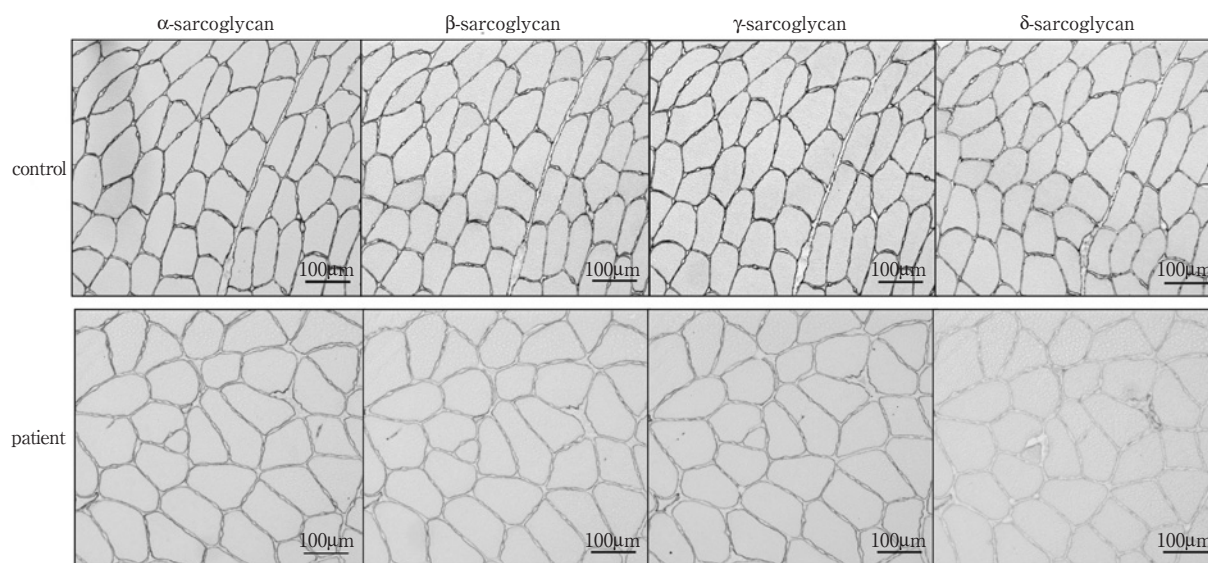


Fig. 3 Immunohistochemistry

Control muscle is from a 39-year-old woman who underwent muscle biopsy because of suspicion of limb girdle muscular dystrophy but the muscle showed no pathological abnormality.

From immunohistochemical staining with anti-sarcoglycan antibody, α-, β- and γ-sarcoglycan are faint, and δ-sarcoglycan is greatly reduced in the present patient.

経過：以上の結果より，sarcoglycanopathy と診断した。現在は下肢近位筋優位の筋力低下あるものの，日常生活上はとくに支障はみとめない。しかし，林業の仕事は下肢筋力低下のため最近はおこなっておらず，また，暑い時期の労作後には手足のこむら返りは数回生じており，その度に近医で補液を受けている。

考 察

本例は，①高齢発症で孤発例である，②暑い時期の労働後にこむら返りをくりかえす症状以外は，日常生活上困らない程度の近位筋の脱力と萎縮のみをみとめた，③臨床症状のない

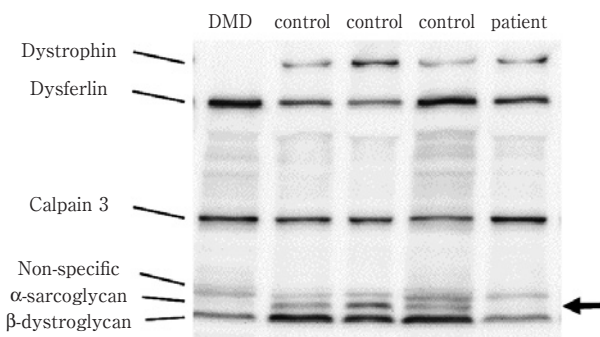


Fig. 4 Mini-multiplex western blotting analysis

The antibodies used are dystrophin, dysferlin, calpain 3, α -sarcoglycan and β -dystroglycan. Mini-multiplex western blotting analysis is conducted for Duchenne muscular dystrophy, three controls and the present patient. The band corresponding to α -Sarcoglycan is absent in the present patient (arrow).

心筋障害の合併、④末梢神経障害を合併していたことが特徴的である。

Sarcoglycanopathy は、sarcoglycan 複合体と呼ばれる筋細胞膜蛋白の複合体の欠損でおこる筋疾患の総称である。Sarcoglycan 複合体は α , β , γ , δ ということになった4つの遺伝子にコードされる4つのサブユニットからなる複合体であり、いずれかの遺伝子に変異が生じ蛋白質に異常が生じたばあい複合体全体が欠損する。Sarcoglycanopathy は臨床的には重症の小児の筋ジストロフィー、すなわち、Duchenne 型に近い表現型をとる常染色体劣性筋ジストロフィー severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy (SCARMMD) として報告されていた疾患を包含するものである^{1)~4)6)~9)}。①遺伝形式は常染色体劣性で、発病率に性差はない、②初発症状は上肢帯または腰部部に始まる筋力低下、③仮性肥大を高頻度にみとめる、④発病年齢は多くは Duchenne 型より少し遅い、⑤病状は進行性で歩行不能になることが多いが、Duchenne 型より遅いのが普通、⑥血清 CK 値は上昇するが、とくに病初期には高い傾向にある、⑦知能は正常、⑧臨床的な心臓障害は少ない、⑨同一家系内発症でも患者間で発症年齢・重症度がことなる、という特徴を有する⁷⁾。しかし、確定診断には筋生検や遺伝子診断が必要である。

本症例も生検筋について免疫染色、ウェスタンブロット解析をおこない、 α -sarcoglycan の欠損をみとめ、sarcoglycanopathy と確定診断にいたった。

本例においては、タイプ1線維が85% みとめられ、タイプ1線維優位と筋線維タイプ群集の可能性が示唆された。正常のヒト骨格筋では、タイプ1線維、タイプ2A線維、タイプ2B線維が1/3 ずつモザイクをなして存在することが確立しているのは上腕二頭筋と大腿直筋のみであるが¹⁰⁾、大腿二頭筋が抗重力筋であることを考慮すると、元々タイプ1線維優位である可能性は否定できない。しかしながら、本症例においては、①各線維タイプの分布にいちじるしい偏りがあり、モザ

イク構造が完全に消失していること、②タイプ2C線維がタイプ1線維の間に散見されたこと、③少数ながら小角化線維がみとめられること、から、神経原性変化を反映した可能性が高いと判断した。

小児の sarcoglycanopathy の筋病理では、筋線維の大小不同、筋線維の円形化、壊死線維、再生線維、中心核の増加、間質の増生、脂肪浸潤などのジストロフィー性変化をみとめる¹¹⁾が、本症例では小児期発症例の筋病理と比較して、壊死再生像があまりめだたず、軽い変化にとどまっていた。

Sarcoglycan 複合体は骨格筋も心筋も同組成で発現しており、マウスでは α -sarcoglycan 欠損マウス以外は心筋にも症状が現れる¹²⁾とされるが、ヒトにおいても β , δ -sarcoglycanopathy では重度の心筋症合併例が報告されているものの¹¹⁾¹³⁾、 α -sarcoglycanopathy では臨床的に心臓障害をみとめないとされている¹⁴⁾。本症例においては検査所見上心筋障害をみとめたが、臨床的に心臓症状はみとめなかった。その後、定期的に心臓超音波検査にて心機能評価を施行しているが、心筋障害の増悪はみとめていない。すなわち本症例においては心筋症の初期の所見ではなく、心筋障害は軽症であると捉えるべきと思われる。

また、こむら返りの時のしびれ感を訴える以外には自他覚的に症状はなく、鑑別のため末梢神経伝導検査をおこなった結果として末梢神経障害をみとめたが、その原因は確定できなかった。しかし、sarcoglycanopathy に末梢神経障害を合併した症例の報告はない。Sarcoglycan 複合体が末梢神経で何らかの役割をしているという知見はなく、われわれは偶然の合併症と考えている。ただし筋生検における筋線維タイプ群集の所見は末梢神経障害の存在と合致していると考えてもいいのかもしれない。今後、sarcoglycanopathy 患者においても末梢神経障害の有無を評価する必要があると思われる。

なお、sarcoglycanopathy において成年発症のものはまれに存在するとされている¹⁾が、その臨床像を記載した報告は検索した範囲ではこれまでにない。

日常の診療において、労働後にこむら返りをくりかえす症例では、高齢者であっても肢帯型筋ジストロフィーの可能性も念頭におき、筋生検をおこなう必要があると思われる。なお sarcoglycan のどのサブユニット遺伝子に変異があってもすべてのサブユニットが欠損するため、免疫染色などのパターンから原因サブユニットを同定するのは容易ではない⁴⁾。どのサブユニット遺伝子の変異があるのかをしらべる目的で今後遺伝子解析を予定している。

本論文の要旨は第180回日本神経学会九州地方会で発表した。

文 献

- 1) 小沢鉄二郎：サルコグリカノパチー (SGP). 臨床神経学 1999 ; 39 : 1276—1277
- 2) Ozawa E, Noguchi S, Mizuno Y, et al: From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: Evolution of a concept of muscular dystrophy. Muscle Nerve 1998; 21: 421—438
- 3) 埜中征哉, 南 成祐, Chae J ら：肢帯型筋ジストロフィー

- 研究の進歩. 臨床神経 2001 ; 41 : 1194—1197
- 4) 西野一三 : 肢帯型筋ジストロフィー. ゲノム医学 2006 ; 6 : 193—197
 - 5) Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, et al: Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients. J Neurol Sci 2003; 211: 23—28
 - 6) Matsumura K, Campbell KP: Deficiency of dystrophin-associated proteins: a common mechanism leading to muscle cell necrosis in severe childhood muscular dystrophies. Neuromusc Disord 1993; 3: 109—118
 - 7) 水野裕司, 小沢鉄二郎 : 生化学・遺伝子 SCARMD または sarcoglycanopathy. 臨床検査 1997 ; 41 : 1282—1286
 - 8) 埜中征哉 : 肢帯型筋ジストロフィー. 内科 2001 ; 87 : 1493—1498
 - 9) 吉田幹晴 : サルコグリカノパチー : その概念成立と最近における研究の進歩. 神経進歩 2000 ; 44 : 178—188
 - 10) 埜中征哉 : 臨床のための筋病理 第 3 版, 日本医事新報社, 東京, 1999
 - 11) 松村喜一郎 : LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F. 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.35 骨格筋症候群(上巻), 第 1 版, 日本臨牀社, 大阪, 2001, p 88—94
 - 12) 吉田幹晴 : ジストログリカン複合体とサルコグリカン複合体. 生体の科学 2005 ; 56 : 486—487
 - 13) 砂田芳秀 : 肢帯型筋ジストロフィーの発生機序と治療への展望. 神経治療 2004 ; 21 : 503—509
 - 14) Sewry CA, Taylor J, Anderson LVB, et al: Abnormalities in α -, β - and γ -sarcoglycan in patients with limb-girdle muscular dystrophy. Neuromusc Disord 1996; 6: 467—474

Abstract

Late-onset sarcoglycanopathy: a cause of repeated muscle cramps after exertion

Koichi Nakao, M.D.¹⁾, Shogo Yazawa, M.D.¹⁾, Yukiko K. Hayashi, M.D.²⁾,
Ichizo Nishino, M.D.²⁾, Kazutaka Shiomi, M.D.³⁾ and Masamitsu Nakazato, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Miyazaki Prefectural Hospital of Nobeoka

²⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

³⁾Division of Neurology, Respiratory, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, University of Miyazaki

A 61-year-old man in generally good health had a 2-year history of repetitive episodes of muscle cramps, weakness, numbness and muscle pain of the bilateral limbs after exerting himself. During each episode, his serum creatine kinase level became elevated then recovered only after sufficient hydration had been provided. Bilateral thigh MRI showed abnormal muscular signals, and the patient was subsequently diagnosed by muscle biopsy, immunohistochemistry, and mini-multiplex western blotting analysis as having solitary sarcoglycanopathy. Late-onset sarcoglycanopathy has rarely been described. In the present patient, his mild clinical condition, subclinical cardiomyopathy and possible involvement of polyneuropathy are unique features.

(Clin Neurol, 49: 167—171, 2009)

Key words: sarcoglycanopathy, late-onset, muscle cramp, polyneuropathy, creatine kinase