

一過性の筋力低下から回復し、10年間無症状である dysferlin 異常症の1例

小林 芳人^{1)4)*} 高橋 俊明²⁾ 隅 寿恵¹⁾ 藤村 晴俊¹⁾⁵⁾
青木 正志³⁾ 高橋 正紀¹⁾ 佐古田三郎¹⁾⁵⁾

要旨：生来健康であったが18歳時に重労働への就労1.5カ月で歩行困難が出現し、横紋筋融解症をうたがわれたが安静などにより症状は改善をみとめ、以後10年間は無症状であるdysferlin異常症の男性患者を報告した。血清CK値が2,000U/L前後の高値を持続したので18歳時に筋生検をおこなったが、当時は診断確定ができなかった。後に保存検体の免疫染色でdysferlin欠損をみとめ、遺伝子検索ではdysferlin遺伝子の変異(c.2997G>Tとc.3373delG)をみとめた。10年間、無症状で経過している点が特徴的であった。

(臨床神経 2012;52:495-498)

Key words：ジスフェルリン、無症候性高CK血症、三好型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー

はじめに

dysferlin 遺伝子異常は、三好型遠位型筋ジストロフィーと肢帯型筋ジストロフィー 2B 型の原因である¹⁾²⁾。dysferlin 蛋白は、機械的ストレスによって生じた筋細胞膜損傷を修復する機構に関与していると考えられ³⁾、dysferlin 異常症では発症前や発症初期に著明な高CK血症を呈する⁴⁾⁵⁾。1998年に原因遺伝子としてdysferlin 遺伝子が報告された後、免疫組織化学的染色や遺伝子検査が可能となってきたため、無症候性高CK血症の原因としてdysferlin 異常症が指摘されることも増加しており^{5)~7)}、dysferlin 異常症の症状の多様性も認識されつつある⁶⁾。

症 例

症例：18歳（初診時）、男性

主訴：持続性高CK血症

家族歴：筋疾患などなし。両親の血清CK値は正常。血族結婚なし。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：機会飲酒。薬剤使用なし。

現病歴：生来健康で、生育や発達に遅れはなかった。2000年4月（18歳）から、厩舎での労働に従事した。同月末頃よ

り階段を昇る時に両側の大腿が上がりにくいことを自覚し、同年5月になると平地歩行にも困難を感じるようになった。近医を受診し血清CK値上昇を指摘され、他病院に紹介入院した。両下肢近位筋優位の筋力低下をみとめ、血清CKは28,094U/Lと著明な高値で、尿ミオグロビンは11ng/mlであった。横紋筋融解症として安静のうえ輸液を施行され、筋力は改善をみとめたがCKは2,000U/L程度までで下げ止まった。2000年6月はじめに精査目的で当院紹介入院した。前医退院後は筋力低下の自覚はなかった。発症の前後で発熱や感冒様症状はなく、18歳まで運動に関連した尿の色の異常、筋痙攣はみとめなかった。

入院時現症：身長167.7cm、体重47kg(BMI 16.7)、血圧は112/56mmHg。明らかな筋萎縮や肥大をみとめず、筋の把握痛や自発痛、腫脹もみとめなかった。握力は22kg/22kgであり、その他、筋力低下はみとめなかった。

入院時検査所見：CK 2,717U/L、ミオグロビン 900ng/mlで、電解質、甲状腺機能、乳酸、ピルビン酸は正常であった。各種ウイルス抗体価の検索範囲内では、最近のウイルス感染の所見はなかった。自己抗体は陰性であり、前腕阻血下運動負荷試験でも異常はみとめなかった。針筋電図を施行した一部の筋において多相性低振幅で持続の短い運動単位電位の混在をみとめたが、安静時異常は記録されず、異常には乏しかった。心臓超音波検査では明らかな異常をみとめなかった。入院後もCK値は1,500~2,000U/L程度を推移し、ミオグロビン

*Corresponding author: 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D-4)

¹⁾大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

²⁾国立病院機構西多賀病院神経内科

³⁾東北大学医学部神経内科

⁴⁾現 京都大学医学研究科臨床神経学

⁵⁾現 国立病院機構刀根山病院神経内科

(受付日：2010年6月4日)

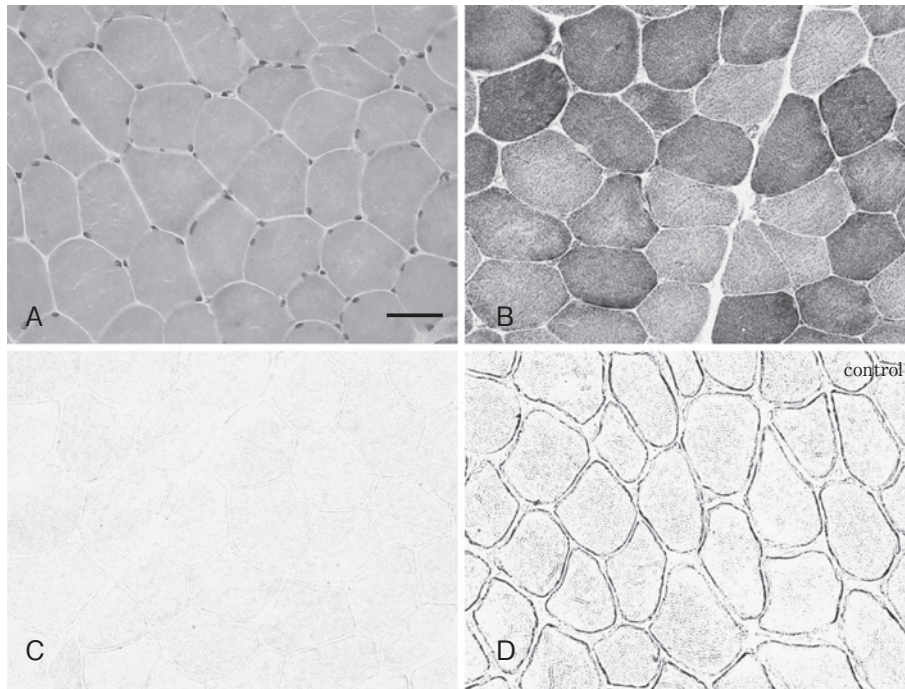


Fig. 1 Histology of biopsied muscle.

- (A) Hematoxylin-eosin stained section showed slight variation in fiber size.
 (B) NADH-TR stained section showed mild disorganization of the intermyofibrillar network.
 (C) Dysferlin immunoreactivity was absent. Dysferlin was stained by anti-dysferlin mouse monoclonal antibody (1 : 400, Novocastra Laboratories Ltd, UK). (D) is normal control for dysferlin immunohistochemistry. Scale bar: 50µm



Fig. 2 Muscle CT at age 28.
 Mild atrophy of lower legs was suspected.

の高値もみとめられたため、左上腕二頭筋より筋生検を施行した。軽度の筋の大小不同 (Fig. 1A), 軽度の筋原線維間網の乱れをみとめたが (Fig. 1B), PAS, Gomori-trichrome および oil-red O 染色, ジストロフィン, サルコグリカンおよびメロシンに対する免疫組織学的染色では異常をみとめなかった。

退院後経過：その後、就労をやめ進学したが 2,000U/L 程度の高 CK 血症は持続していた。2005 年に保存検体の検討をおこなったところ、dysferlin に対する染色性がいちじるしく低下していた (Fig. 1C)。本人の同意をえて dysferlin 遺伝子の検索をおこない⁸⁾, c.2997G>T (p.Trp999Cys) と c.3373delG (p.Glu1125LysfsX9) をみとめた (注参照)。初診後 10 年経過した現在も筋力低下は生じておらず、現在の握力は 34/32kg である。過用には注意しているが、電車通勤などの日常生活、サッカーなどの余暇活動にも不自由はなく、運動後の筋力低下も生じていない。骨格筋 CT では大腿に比し下腿が細い印象は否定できない (Fig. 2)。

注) 本論文では Human Genome Variation Society の指針に基づき、文献⁵⁾⁶⁾と同様に、NM_003494.3 の開始コドンの最初の塩基を 1 番とした。文献^{1)8)~10)}では AF075575 の塩基番号をそのままちいており、この表記法では本症例の c.2997G>T と c.3373delG は G3370T および 3746delG となる。

考 察

横紋筋融解症様のエピソードを契機に持続性高CK血症が判明し、生検筋を5年後に再検討することにより、dysferlin異常症が明らかとなった症例である。当初より何らかの筋疾患がうたがわれたが、生検筋のdysferlinに対する免疫染色は1999年の報告が最初であり⁹⁾、本例の生検当時はまだルーチンにおこなわれていなかったため、確定診断にはいたらなかった。無症候性高CK血症を呈する疾患としてcaveolin3の異常などが知られているが⁷⁾、dysferlin異常症も念頭に置き、過去の保存検体を検索することは重要であると考えられる。

本症例は、重労働にともない一過性に著明なCK値の上昇をとともなう筋力低下を示した。経過は亜急性ではあるが、その後の通常時の10倍以上のCK値を示し、筋力低下もあったことから横紋筋融解症に類する反応であったと考えられる。

本症例は初診から10年経た現在でも無症状である。このような症例の報告は少ないが、Nguyenらがdysferlin異常症の多様性について報告した中に、50歳時に高CK血症を契機に診断され8年後でも筋力低下や筋萎縮をみとめていない症例がある⁶⁾。この症例ではc.509C>Aとc.1663C>Tの複合ヘテロ変異が同定されている。本症例では、c.2997G>Tとc.3373delGをみとめた（ことなるアレル上にあるかは未確認であるが複合ヘテロ変異の可能性が高いと考えられる）。この二つの変異は本邦における三好型遠位型筋ジストロフィーでは高頻度にとめる¹⁰⁾。症状の多様性を生じる原因としては環境要因・遺伝素因などが考えられ、c.2997G>Tを有する症例では発症が遅いことから本症例が10年間無症状であることとの関連がうたがわれる⁸⁾。また、労働制限・生活指導といった環境要因が本例での発症の遅延に関与している可能性もあり、引き続き観察が必要である。

謝辞：貴重な意見をいただきました松村剛先生、標本作製をしていただきました安井涼子さんに感謝いたします。

文 献

- 1) Liu J, Aoki M, Illa I, et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;20:31-36.
- 2) Bashir R, Britton S, Strachan T, et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet* 1998;20:37-42.
- 3) Bansal D, Miyake K, Vogel SS, et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 2003;423:168-172.
- 4) Linszen WH, Notermans NC, Van der Graaf Y, et al. Miyoshi-type distal muscular dystrophy. Clinical spectrum in 24 Dutch patients. *Brain* 1997;120:1989-1996.
- 5) Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG, et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat* 2008;29:258-266.
- 6) Nguyen K, Bassez G, Krahn M, et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations. *Arch Neurol* 2007;64:1176-1182.
- 7) Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010;17:767-773.
- 8) Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al. Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: relationship to phenotype. *Neurology* 2003;60:1799-1804.
- 9) Matsuda C, Aoki M, Hayashi YK, et al. Dysferlin is a surface membrane-associated protein that is absent in Miyoshi myopathy. *Neurology* 1999;53:1119-1122.
- 10) 青木正志, 高橋俊明. Dysferlinopathy (Miyoshi myopathy, LGMD2B). *臨床神経学* 2005;45:938-942.

Abstract**A case of dysferlinopathy asymptomatic for 10 years after an episode of transient muscle weakness**

Yoshito Kobayashi, M.D.¹⁾, Toshiaki Takahashi, M.D., Ph.D.²⁾, Hisae Sumi, M.D., Ph.D.¹⁾,
Harutoshi Fujimura, M.D., Ph.D.¹⁾, Masashi Aoki, M.D., Ph.D.³⁾,
Masanori P. Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Saburo Sakoda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka University Hospital

²⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Nishitaga National Hospital

³⁾Department of Neurology, Tohoku University

We report a 28-year-old male with dysferlinopathy, who has remained asymptomatic for 10 years from a rhabdomyolysis-like episode. He had been in good health since birth, but felt difficulty in walking after a month and a half of manual labor at 18 years old (at the year 2000). Rhabdomyolysis was suspected because of muscle weakness and elevated serum CK of 28,094 U/L. He was hospitalized and his muscle weakness improved. He was referred to us, because his serum CK remained around 2,000 U/L. Histological analysis of muscle, when anti-dysferlin antibody was unavailable, was not informative but later analysis at the age of 23 using preserved specimen showed loss of dysferlin immunoreactivity. Subsequently, a missense mutation (c.2997G>T) and a deletion (c.3373delG) of the dysferlin gene, both of which are common in Miyoshi myopathy in Japanese, were identified. He continuously showed hyper-CKemia, but no apparent muscle weakness emerged for more than ten years. Reports on asymptomatic dysferlinopathy over such a long duration are rare. This case may suggest that genetic factors, environmental factors such as intensity of work-load, or both, might affect the clinical course of dysferlinopathy. Further follow-up is necessary.

(Clin Neurol 2012;52:495-498)

Key words: dysferlin, asymptomatic hyperCKemia, Miyoshi myopathy, limb girdle muscular dystrophy
