



膠芽腫を合併した筋強直性ジストロフィー 1 型の 1 例

湯山 高士^{1)*} 黒田順一郎²⁾ 大田 和貴²⁾
井上 泰輝³⁾ 植田 光晴³⁾ 武笠 晃丈²⁾

要旨：症例は 65 歳女性。10 年ほど前から両下肢の筋力低下を自覚しており、既に筋強直性ジストロフィー 1 型（dystrophia myotonica type 1, 以下 DM1 と略記）と診断されている長男の通院に同伴した際、顔貌、体格などから DM を疑われた。初診時に筋萎縮に加え把握ミオトニーを認め、遺伝子検査から DM1 と診断された。全身の腫瘍性病変スクリーニングで行った頭部 MRI で右側頭葉に辺縁不整のリング状増強効果を伴う腫瘍性病変を認めた。同病変は 1 か月の経過で増大傾向を認め、開頭腫瘍摘出術を施行し病理診断は膠芽腫であった。DM は全身性疾患のため周術期管理の配慮も必要である。DM 患者のがん発症リスクは一般集団の約 2 倍とされるが、膠芽腫との合併は稀であり報告する。

Key words：筋強直性ジストロフィー、膠芽腫、がん発症リスク

はじめに

筋強直性ジストロフィー（dystrophia myotonica, 以下 DM と略記）は、進行性の筋萎縮・筋力低下や筋強直現象を特徴とする疾患で、白内障・内分泌異常・心疾患および腫瘍を含め、様々な疾患を合併しやすいとされる¹⁾。今回、DM1 に合併した膠芽腫に対する加療を施行した症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：65 歳、女性

主訴：手足に力が入りにくい

既往歴：白内障、子宮筋腫。

家族歴：長男が DM1。

現病歴：55 歳頃から座ったり立ち上がる際に、下肢の力の入りづらさを自覚していた。その後徐々に重いものを持つことができなくなった。2017 年頃から嚥下時にむせが生じ、体重減少を認めた。DM1 と診断されている長男の通院に同伴した際に、顔貌、体格などから DM を疑われ、2019 年 11 月に脳神経内科に精査目的で入院した。スクリーニングの頭部 MRI 検査で右側頭葉に辺縁不整のリング状増強効果を伴う腫瘍性病変を認め、当科紹介となった。

入院時現症：身長：157.5 cm、体重：30 kg、血圧：99/64 mmHg、脈拍：64 回/分、整、体温：37.5°C、呼吸回数：16 回/分、禿頭あり、斧様顔貌あり、臍下に手術痕あり。

入院時神経学的所見：意識は清明で、握力は右 2 kg 左 3 kg と低下、把握ミオトニーを左右で認めた。両上肢下肢に筋萎縮を認め、徒手筋力検査で 3 と低下しており、明らかな遠位筋優位や近位筋優位はめだたず、左右差も認めなかった。胸鎖乳突筋は左右とも徒手筋力検査 4 で筋萎縮を認めた。感覚系は正常で病的反射なく、歩行は可能だが不安定で動揺性歩行あり、つぎ足歩行は不可、しゃがみ立ちも不可であった。明らかな失行、失認、失語は認めなかった。視野検査は異常なく、聴力正常で失語や記憶障害も認めなかった。また、嚥下機能低下があり、舌運動も不良であった。

検査所見：一般血液検査は正常で生化学検査は CK：91 U/l であり、その他の肝・腎機能、電解質、血糖を含め正常であった。腫瘍マーカーは、CEA、CA19-9、SCC 抗原のいずれも上昇は認めなかった。動脈血ガスは、pH：7.446、PaCO₂：41.2 mmHg、PaO₂：82.0 mmHg、HCO₃⁻：27.7 mmol/l、BE：3.4 mmol/l であった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）は 28/30 点、Mini-Mental State Examination（MMSE）は 24/30 点、Frontal Assessment Battery（FAB）12 点、針筋電図は第一背側骨間筋で施行し刺入時電位の亢進、myotonic discharge を認めた。心電図は洞調律でホルター心電図でも有

*Corresponding author: 熊本大学病院脳神経外科〔〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1〕

¹⁾ 熊本大学病院脳神経外科

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学講座

³⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学講座

(Received March 24, 2022; Accepted August 18, 2022; Published online in J-STAGE on October 26, 2022)

臨床神経 2022;62:844-849

doi: 10.5692/clinicalneurology-001758

意な不整脈はなし。胸部 X 線は心拡大なく肺野も正常範囲であった。一般肺機能検査では肺活量が 1.83 l, %肺活量: 68%, 一秒率: 92.9%であった。上部消化管内視鏡検査, 下部消化管内視鏡検査も有意な所見はなかった。婦人科にて施行した陰断端細胞診は陰性であった。十分な遺伝カウンセリングを行った上で施行した遺伝子検査では第 19 番染色体長腕 (19q13.3) に存在す dystrophin myotonic protein kinase (DMPK) 遺伝子 3' 非翻訳領域での 230~900 回の CTG 反復配列増加を認めた (Fig. 1)。

画像所見: 頭部 MRI で右側頭葉先端部深部に不均一な信号を示す腫瘍性病変を認め, 周囲は T₂WI 高信号, T₁WI 低信号, DWI 高信号で内部は一部 T₂WI 低信号, T₁WI 高信号であった。Gadolinium (Gd) 造影では病変の辺縁にリング状の不整な増強効果を認めた (Fig. 2)。体幹部造影 CT では縦隔や腹部に有意な所見を認めなかった。

臨床経過: 造影 CT や上部下部消化管内視鏡検査, 陰断端細胞診などの全身検索で他臓器に腫瘍の所見はなく, この右側頭葉病変は原発性脳腫瘍が第一に疑われた。当初は積極的加療希望がなく, 1 か月毎に画像フォローを行った。その後, Gd 増強病変は比較的緩徐に増大し, 周囲の浮腫の拡大を認めた。外来にて病状と治療方針について繰り返し説明し, 診断から 3 か月後に手術加療の同意を得て, 開頭腫瘍摘出術を施

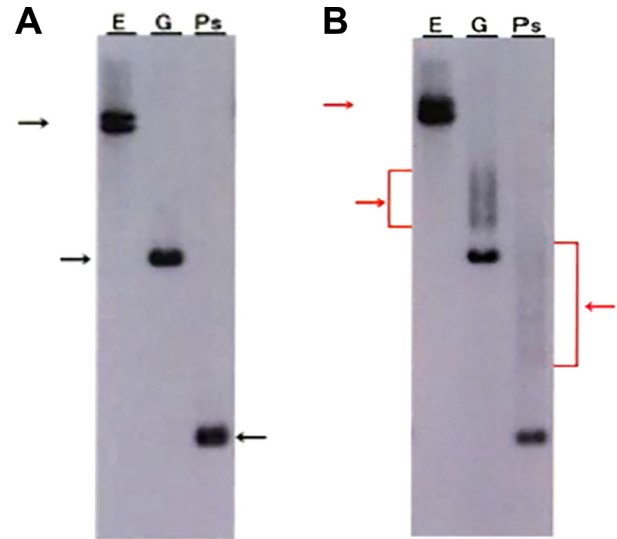


Fig. 1 Genetic testing.

Southern blots of (A) normal control (B) patient. The estimated number of expanded CTG repeats (red arrow) was about 230~900 repeats. E: *EcoR* I, G: *Bgl* I, Ps: *Pst* I. →: Normal allele, →: Mutant allele

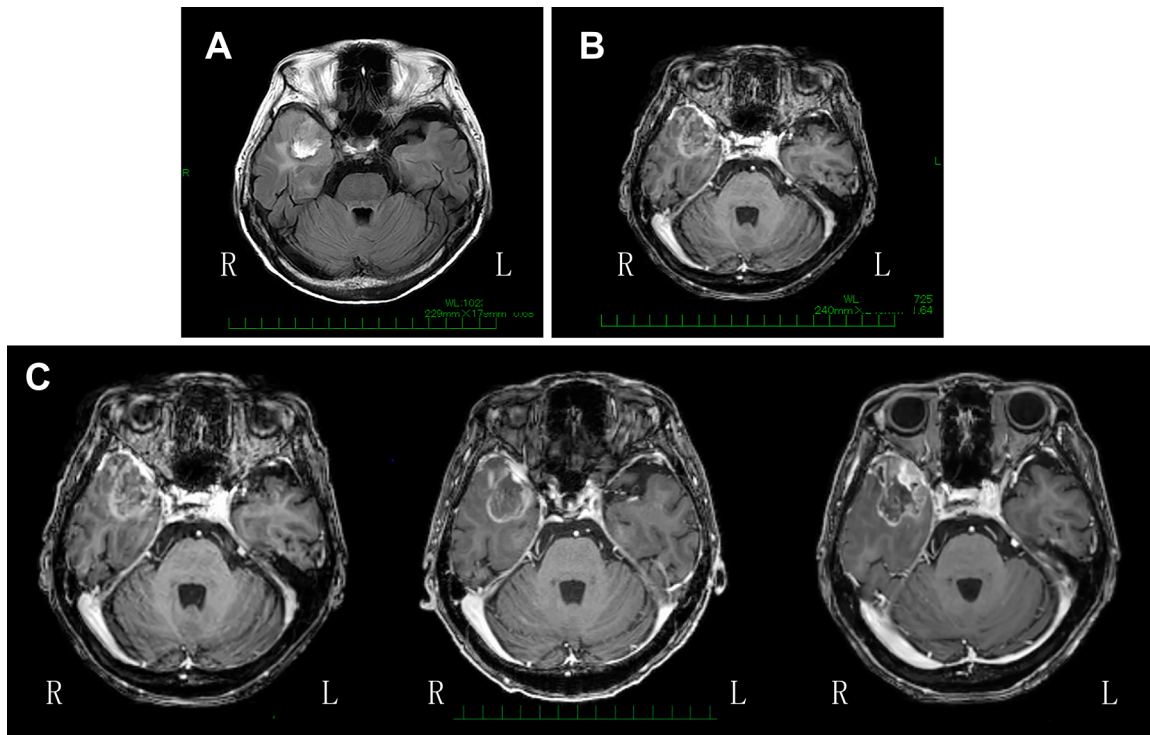


Fig. 2 Pre-operative brain MRI.

(A) Fluid attenuated inversion recovery-weighted images (FLAIR) show a high-intensity lesion in the right temporal lobe. (B) Gadolinium-enhanced T₁-weighted images show high intensity lesions in parts of the right temporal lobe and reveal ring enhancement of the tumor-like area. (C) Gadolinium-enhanced T₁-weighted images of monthly progress from left to right, The ring enhancement lesions become irregular in the wall.

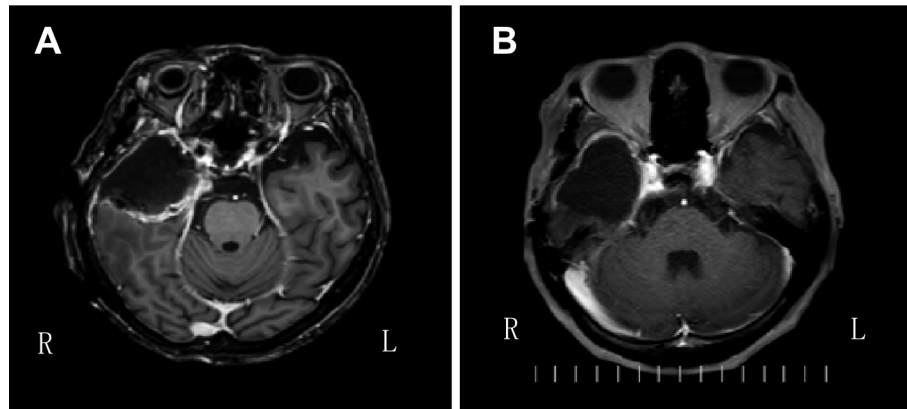


Fig. 3 Post-operative brain MRI.

(A) At the post-operative, Gadolinium-enhanced T₁-weighted images show removed ring enhancement of the tumor-like area. (B) At the post-operative 4-months, Gadolinium-enhanced T₁-weighted images show no recurrent lesions.

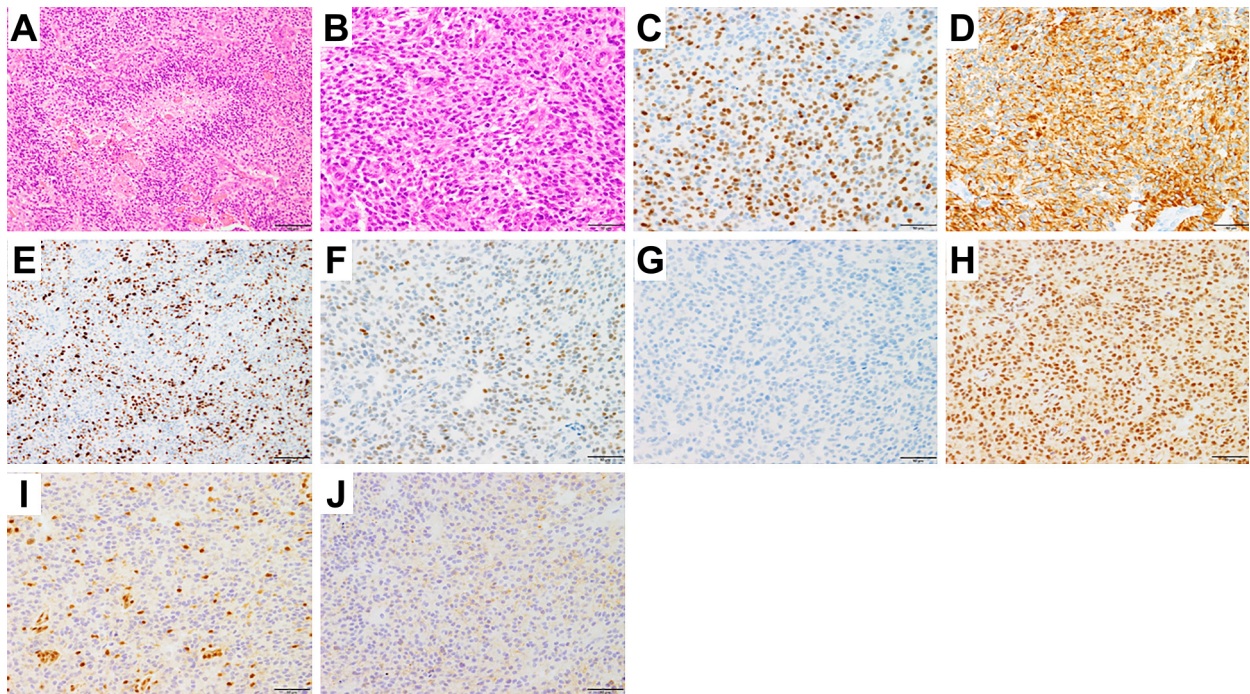


Fig. 4 Histological examinations of the tumor specimen.

(A) Hematoxylin and eosin (H&E) staining, magnification, Bar = 100 μm. (B) H&E staining, magnification, Bar = 50 μm. (C) Olig2, Bar = 50 μm. (D) glial fibrillary acidic protein (GFAP), Bar = 50 μm. (E) Ki-67, Bar = 100 μm. (F) p53, Bar = 50 μm. (G) isocitrate dehydrogenase (IDH1) R132H, Bar = 50 μm. (H) α-thalassemia/mental retardation syndrome (ATRX), Bar = 50 μm. (I) O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT), Bar = 50 μm. (J) epidermal growth factor receptor (EGFR), Bar = 50 μm. In H&E, tumor cells were accompanied by Pseudopalisading necrosis. Immunohistochemistry showed that Olig2 and GFAP were positive, suggesting that it was an astrocytoma. The Ki-67 labeling index was as high as 30–40%, and the malignancy of the tumor was considered to be high. A mutation was suggested in about 10% of p53, but the IDH1 R132H mutation was negative, and no deletion of ATRX was observed. MGMT, which indicates treatment responsiveness, are negative. The EGFR found in about 30% of primary glioblastomas was positive.

行した。手術では全摘出を得られた (Fig. 3)。

手術前後の MMT では、術前の腸腰筋や大殿筋は両側 MMT4 で、下肢では大腿四頭筋や大腿屈筋群が両側 MMT3、

下肢遠位筋も両側 MMT3 であった。組織学的検討では、Hematoxylin and eosin (H&E) で核の多型性を有する腫瘍細胞が密に増生しており、壊死と核の柵状配列、微小血管増殖

を伴っていた。免疫組織化学では、Olig2 と glial fibrillary acidic protein (GFAP) は陽性で神経膠腫の星細胞系腫瘍と考えられた。細胞周期に入った細胞の割合を示す Ki-67 labeling index は 30~40% と高値で腫瘍の悪性度も高いと考えられた。約 30% の原発性膠芽腫でみられる epidermal growth factor receptor (EGFR) は陽性であった。また、p53 は約 10% で変異が示唆されたが、isocitrate dehydrogenase R132H mutation (IDH1) は陰性で年齢が 65 歳、 α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATRX) の欠失が見られないことなどから IDH-wild type の de-novo 膠芽腫 (glioblastoma, IDH-wild type, WHO Grade-IV) の診断となった (Fig. 4)。その他、治療反応性の指標となる O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) は陰性であった。術後創治癒は問題なく経過し、病理結果が得られた後の術後 20 日目からテモゾロミド 75 mg/m² 併用放射線治療: 60 Gy/30 回を開始し治療は完遂された。放射線治療終了後に行った治療効果判定の脳造影 MRI で明らかな再発は認めなかった (Fig. 3)。全身状態も落ち着いており、自宅退院とし、通院でのテモゾロミドによる維持療法を開始した。しかし、維持療法 2 コース目の途中で、嚥下機能低下に伴う誤嚥性肺炎を発症し、治療を中止せざるをえなかった。その後はリハビリ転院先にて画像フォローを行いつつ、術後 7 か月経過の当院再診時で明らかな再発病変を疑う所見は認めなかったが、術後約 10 か月で誤嚥性肺炎により逝去された。

考 察

DM1 は有病率が 1 万人あたり 4.76 人と筋ジストロフィーの中では最も多い常染色体顕性 (優性) 遺伝疾患であり、進行性の筋萎縮・筋強直を主体とする疾患である²⁾。筋症状に加え、中枢神経障害 (発達障害、認知障害)、呼吸障害、心疾患 (心伝導障害、心筋障害)、眼症状 (白内障、網膜変性症)、内分泌異常 (糖尿病、高脂血症) など多彩な全身症状を呈する²⁾。症状の程度には個人差があり、第 19 番染色体長腕の *DMPK* 遺伝子の 3' 非翻訳領域内に存在する、CTG 配列の反復数と臨床的重症度はほぼ相関すると言われている³⁾。本症例でも筋症状に加え、禿頭、白内障と CTG 配列の反復数は 230~900 回程度の増加を認めた。

以前より DM には腫瘍が併存しやすいといわれている、DM1 患者に合併しやすい良性腫瘍に関しては甲状腺腫瘍・大腸ポリープ・子宮筋腫・脳腫瘍の報告があり⁴⁾、本症例でも子宮筋腫の既往を認めた。一方、DM に悪性腫瘍を合併する頻度は 5.4~12.7% といわれ、スウェーデン及びデンマークのがん登録をもとにした研究では DM 患者のがん発症リスクは一般集団の約 2 倍とされ、脳・結腸・子宮・卵巣で特に発がんリスクが高かったと報告している⁵⁾。死亡は一般人口の 2.5 倍多く、DM の死因の 10~11% を占める⁶⁾。

脳腫瘍は脳実質内発生腫瘍と脳実質外腫瘍に分けられ、原発性の脳実質内発生腫瘍はグリア細胞由来腫瘍 (神経膠腫: グリオーマ) が最も多く、脳腫瘍の約 26% を占める。グリオーマの約 90% を占めるのが、星状グリア細胞 (astrocyte) への分化の特徴を示す腫瘍群であり、その中で最も悪性度が高いのが膠芽腫 (glioblastoma) である。膠芽腫は脳実質に浸潤性に増大する性質のために外科的治療、放射線治療、化学療法といった集学的治療を行っても生存期間中央値が約 18 か月と悪性脳腫瘍の中で最も予後不良の疾患である⁷⁾。

DM における脳腫瘍の合併に関しては、スウェーデンのがん登録をもとにした研究があり、DM 患者 1,119 例の長期の観察 (45,183 人・年) の結果、20 例の原発性脳腫瘍を認め、16 例が astrocytic tumor であり、その内 4 例が低悪性度グリオーマで、12 例が高悪性度グリオーマであったと報告している。DM 患者の脳腫瘍発症リスクは一般集団の約 5 倍といえる⁸⁾。更に膠芽腫と DM 合併脳腫瘍の比較の報告では、年齢中央値は膠芽腫で 62 歳、DM 合併脳腫瘍では 53 歳であり DM 合併脳腫瘍の方がやや若年での発症であった。男女比では膠芽腫が (男性: 女性で) 46.7: 53.3、DM 合併脳腫瘍が 55: 45 と僅かに逆転傾向であった。診断後の 5 年生存率では膠芽腫が 16% に対し DM 合併脳腫瘍は 52% であった^{7,8)}。一方で我々が渉猟しえた限り、膠芽腫が合併した DM1 の症例の報告はなかった。DM の罹患自体が少なく、膠芽腫も 1~2 人/10 万人の稀少腫瘍であり^{7,9)}、本症例は DM1 と膠芽腫が併存した極めて稀な 1 例といえる。

DM1 における発がんの原因については、まだメカニズムが十分解明されていないが、DM1 ではマッスルブラインド様タンパク質 (muscleblind-like proteins, 以下 MBNL と略記) が伸展した CTG repeat を含む RNA (Repeat によるヘアピン構造部分) に絡め取られて機能低下し、スプライシング制御機能が障害されるため、多数の遺伝子にスプライシング異常が生じ多臓器障害の原因となるが^{10,11)}、MBNL 機能低下によるスプライシング異常が膠芽腫発生に関わる可能性を指摘した報告もある¹²⁾。神経膠腫における共通染色体欠失領域の一つが *DMPK* (19q13.3) の近傍 (19q13) に存在することから¹³⁾、症例が少なく憶測の域ではあるが何らかの関与の可能性もあると考えられるがさらなる知見の蓄積が必要である。

DM 患者の死因は、呼吸器感染や呼吸不全が最も多く半分前後を占めると報告されている¹⁴⁾。呼吸機能については、呼吸調節異常や進行性の拘束性換気障害などを認める。さらに今回の症例のように手術加療を行うと、全身麻酔が呼吸器系有害事象の危険因子になり、術後平均肺活量は有意に低下すると報告されている¹⁵⁾。手術によって慢性的呼吸抑制から無気肺を合併すると、術後も人工呼吸器管理の継続が必要となる¹⁶⁾。本症例では術後集中治療室で呼吸管理を行い、幸い人工呼吸から離脱ができ、膠芽腫に対する放射線治療や化学療法を行った。徒手筋力検査においては、術後 5 日目も変化は見られず、手術に伴う明らかな筋力低下は認めなかった。また、手術前後での構音機能は変化なく、食事でも全粥きざみ食で可能であり、手術に伴う明らかな嚥下機能増悪は認めなかった。しかし、術後 2 か月の時点では軟菜で誤嚥徴候なく食事摂取されていたが、術後 5 か月の時点ではゼリーでも誤嚥を認め、反復唾液嚥下テスト (repetitive saliva

swallowing test: RSST) で 2 回/30 秒と嚥下障害の進行を認めていた。その後も嚥下障害が悪化し、誤嚥性肺炎にて逝去された。

以上、嚥下障害を合併した DM1 の 1 例を報告した。現在、DM 患者の平均寿命は 50 歳半ばであるが、今後も医療の進歩により生存期間の延長が予測されている³⁾。それに伴い、DM 患者が脳腫瘍を合併し開頭術を検討する機会も増えることが予想される。本症例のようにスクリーニングにより発見される脳腫瘍に対して、呼吸機能や嚥下機能などの全身状態に応じた手術適応の有無や周術期管理の対応を検討していく必要があると考えられた。

本報告の要旨は、第 79 回日本脳神経外科学会学術総会 (2020 年 10 月 15~17 日) にて発表した。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 川井充. 筋緊張性ジストロフィー. 別冊日本臨牀領域別疾患シリーズ No.35 骨格筋症候群 (上巻). 大阪: 日本臨牀社; 2001:114-119.
- 2) Johnson EN, Butterfield JR, Mayne K, et al. Population-based prevalence of myotonic dystrophy type 1 using genetic analysis of statewide blood screening program. *Neurology* 2021;96:e1045-e1053.
- 3) 太田俊介, 小林宏寿, 前川 彩ら. 筋強直性ジストロフィー症に併存した胃癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 2018; 51:400-405.
- 4) Alsaggaf R, St. George DMM, Zhan M, et al. Benign tumors in myotonic dystrophy type I target disease-related cancer sites. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1510-1518.
- 5) Gadalla MS, Lund M, Pfeiffer MR, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* 2011; 306:2480-2486.
- 6) 「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会 編. 筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン 2020. 東京: 南江堂; 2020. p. 104-105.
- 7) The committee of brain tumor registry of Japan. Report of brain tumor registry of Japan (2005-2008), 14th edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017;57 (Suppl 1):9-102.
- 8) Gadalla MS, Pfeiffer MR, Kristinsson YS, et al. Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. *Eur J Neurol* 2016;23:542-547.
- 9) 渋谷壮一郎. 日本の脳腫瘍の疫学的動向—脳腫瘍全国集計調査報告に基づく国内脳腫瘍登録データの変遷—. *日本臨牀* 2016;74:51-58.
- 10) Alsaggaf R, St. George DMM, Zhan M, et al. Cancer risk in myotonic dystrophy type I : evidence of a role for disease severity. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk052.
- 11) Lund M, Diaz LJ, Gortz S, et al. Risk of cancer in relatives of patients with myotonic dystrophy: a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014;21:1192-1197.
- 12) Voss MD, Sloan A, Spina R, et al. The alternative splicing factor, MBNL1, inhibits glioblastoma tumor initiation and progression by reducing hypoxia-induced stemness. *Cancer Res* 2020;80:4681-4692.
- 13) Smith SJ, Alderete B, Minn Y, et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene* 1999;18: 4144-4152.
- 14) 松岡幸彦, 三木哲郎, 齊藤由扶子. わが国の筋緊張性ジストロフィーの予後, 死因. 厚生省精神・神経疾患研究班. 筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究 平成 6 年度報告書. 1994. p. 201-203.
- 15) Bennun M, Goldstein B, Finkelstein T, et al. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth* 2000;85:407-409.
- 16) 阿部尚紀, 中西和雄, 渡辺敏光ら. 緊張性ジストロフィーに対する麻酔経験—術後呼吸器合併症に関する検討—. *日臨麻会誌* 2011;31:468-472.

Abstract

Dystrophia myotonica Type 1 associated with glioblastoma: a case report

Takashi Katayama, M.D.¹⁾, Jun-ichiro Kuroda, M.D., Ph.D.²⁾, Kazutaka Ohta, M.D., Ph.D.²⁾,
Yasuteru Inoue, M.D., Ph.D.³⁾, Mitsuharu Ueda, M.D., Ph.D.³⁾ and Akitake Mukasa, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurosurgery, Kumamoto University Hospital

²⁾ Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

³⁾ Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

This case involved a 65-year-old woman, who had been suffered from weakness in both legs for 10 years. She had not been diagnosed of dystrophia myotonica type 1 (DM1) despite her son's diagnosis of DM and her distinct facial features and gait anomaly. During her son's recent clinical visit, she was finally suspected of having DM. She was sent to our institution, where a distinct muscle atrophy and grip myotonia were observed and a genetical examination was performed. The sequencing data confirmed her diagnosis of DM1 due to the distinct 230–900 CTG repeats found in the dystrophia myotonica protein kinase gene 3' untranslated region. A brain MRI revealed an abnormal lesion with irregular ring-enhancement at the right temporal lobe. Because of the steady growth of the lesion during one month observation, a surgical intervention was performed in our institution. The histopathological examination gave a diagnosis of glioblastoma multiforme (GBM). The clinical management of the patient required special cares during the perioperative periods due to the distinct pathological manifestation of DM. The risk of developing cancer in DM patients has been estimated about twice as much as general population. Since GBM developed in the DM patient is rarely reported, we present this rare case with a few insights: the difficulties of the clinical management of DM patients under the perioperative stress; the pathological contribution of DM to the malignant transformation of the glial cells.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:844-849)

Key words: dystrophia myotonica, glioblastoma, cancer risk.