

症例報告

両側腓腹部に局限した非進行性神経原性筋萎縮症を呈した孤発例の1例

原 賢寿^{1)*} 豎山 真規²⁾ 鈴木 直輝²⁾
柴野 健¹⁾ 田中 恵子³⁾ 石黒 英明¹⁾

要旨：症例は60歳女性である。約3ヵ月前からつま先立ちが困難となり受診した。両側腓腹筋の筋力低下と軽度のCK上昇をみとめ、MRIでは脊髄、馬尾には異常なく、両側腓腹筋、ヒラメ筋に局限した異常信号をみとめた。筋組織では慢性の神経原性筋萎縮症の像をみとめた。Dysferlinの免疫染色では筋細胞膜の染色異常はみとめなかった。退院後1年以上、症状の進行はみとめなかった。高齢発症、孤発性、両側腓腹部に局限した神経原性の筋萎縮を呈し、非進行性の経過をたどる類似例は本邦ではきわめてまれである。本例は未知の脊髄性筋萎縮症あるいはbenign calf amyotrophyと呼ばれる一群に属する疾患と考えられた。

(臨床神経 2013;53:551-554)

Key words：孤発性、腓腹筋、非進行性、良性腓腹筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症

はじめに

下肢の神経原性筋萎縮症にはさまざまな病型があるが、特異な筋萎縮の分布を示す一群が以前から指摘されており、慢性神経原性大腿四頭筋萎縮症 (chronic neurogenic quadriceps amyotrophy)¹⁾ や良性一側下腿筋萎縮症 (benign monomelic amyotrophy of lower limb; BMALL)²⁾ などが挙げられる。BMALLは孤発性の一側下腿に局限した神経原性筋萎縮症で、緩徐進行性あるいは一定時期で進行停止の経過をとる疾患と定義されており、本邦では1963年以降少数ながら報告をみとめる²⁾。しかしBMALLとはことなり、高齢発症で両側腓腹部に局限した神経原性筋萎縮症の報告は本邦ではきわめてまれであり^{3,4)}、海外ではbenign calf amyotrophyとして報告されている⁵⁾。われわれはこのbenign calf amyotrophyと考えられた1例を経験したため報告する。

症 例

患者：60歳、女性

主訴：つま先立ちができない

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：家系内に類症なし。両親の血族婚なし。

現病歴：約3ヵ月前から歩行時に右足で思うように踏ん張れなくなったことに気付き、その後両足でつま先立ちができなくなったため近医整形外科を受診した。腰部 magnetic

resonance imaging (MRI) では腰髄や馬尾の圧迫病変はみとめず、神経疾患をうたがわれたため当科に紹介され精査のため入院となった。

入院時身体所見：身長158 cm、体重51 kg。徒手筋力テストでは上肢および下肢近位部は両側5、前脛骨筋は両側とも5、腓腹筋は両側とも2であった。かかと歩きは可能だったが、つま先立ちはできなかった。明らかな筋萎縮や線維束性収縮、尖足などの形態異常はみとめなかった。四肢深部腱反射はアキレス腱反射が両側消失していたが、他は正常であった。感覚障害や小脳失調はみとめなかった。

検査所見：血算正常。血液生化学的にはCK 244 IU/l (基準値45~163 IU/l) とごく軽度の上昇をみとめる以外に異常をみとめなかった。

甲状腺機能は正常で、抗核抗体、抗Jo-1抗体はいずれも陰性だった。

末梢神経伝導検査では右脛骨神経のM波振幅の低下(1.1/0.9 mV)をみとめたが、運動神経伝導速度は正常で時間的分散もなく、軸索障害が示唆された。右尺骨神経、右正中神経、右腓腹神経ではいずれも異常をみとめなかった。

針筋電図では右腓腹筋に中振幅の多相性電位のsingle oscillationをみとめたが、右大腿四頭筋、右上腕二頭筋、右第一背側骨間筋には異常所見をみとめなかった。

下肢筋MRI (脂肪抑制T₂強調画像) (Fig. 1) では左右ほぼ対称性に腓腹筋、ヒラメ筋に一致して高信号域をみとめた。その後、右腓腹筋より筋生検を施行した。

著明な筋線維の大小不同と円形に萎縮した筋線維の集簇や

*Corresponding author: 秋田赤十字病院神経内科 [〒010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢222-1]

¹⁾ 秋田赤十字病院神経内科

²⁾ 東北大学医学部神経内科

³⁾ 金沢医科大学神経内科

(受付日：2012年12月6日)

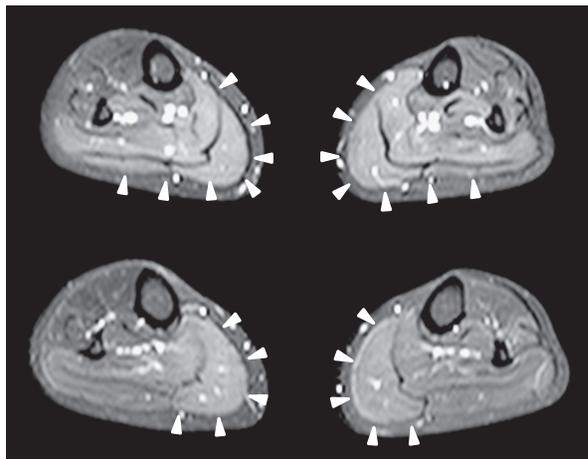


Fig. 1 MRI of calf muscles (1.5 T; TR 2,800 ms, TE 55 ms). Axial images of calf muscles showing hyper-intense signals localized in both gastrocnemius and soleus muscles (arrow heads).

小角化線維，さらに肥大線維や splitting fiber が小グループを形成していた。結合組織の増生や脂肪浸潤，炎症細胞浸潤，壊死再生線維はみとめなかった (Fig. 2A)。ATPase 染色 (pH 4.5) では type 1 線維の小群集萎縮をみとめ (Fig. 2B)，NADH-TR 染色では type 1 線維主体に小径線維と target/targetoid 線維をみとめた (Fig. 2C)。Gomori-trichrome 染色では縁取り空胞 (rimmed vacuole) や赤色ぼろ線維 (ragged-red fiber) などの特殊な構造物はみとめなかったが，spheroid 小体をみとめた (Fig. 2D)。また抗 dysferlin 抗体をもちいた免疫染色では明らかな筋細胞膜の染色異常はみとめなかった (Fig. 2E)。

退院後経過：退院後無治療で定期的に経過を観察したが，症状の進行はなく，半年後の下肢筋 MRI では両側腓腹筋，ヒラメ筋の高信号は変化なく，両側ヒラメ筋にごく軽度の萎縮をみとめるのみであった。

考 察

本例の特徴として筋力低下が両側の腓腹部に局限している点があげられるが，下腿後面を主に障害する筋疾患としては dysferlin 遺伝子変異による三好型遠位型筋ジストロフィー (Miyoshi myopathy; MM) が知られている⁶⁾⁷⁾。しかし MM の発症年齢は一般に若年 (12~30 歳) であり，発症時の CK は高値を示すこと (平均 5,898 IU/l)，筋組織において壊死，再生線維などのジストロフィーの変化や炎症細胞浸潤をみとめ，また抗 dysferlin 抗体による免疫蛍光染色で筋細胞膜の染色性が欠如すること⁷⁾ などが本例といちじるしくことなり，MM である可能性は否定的と考えた。本例の筋組織像が慢性に経過した神経原性筋萎縮を示している点からは脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA) との鑑別が問題になる。現在 SMA は発症年齢により四つのタイプに分類され

ており⁸⁾，成人発症のそれは SMA type 4 と呼ばれ，中には 73 歳の高齢発症の特異な症例も存在する⁹⁾。しかし本例では SMA の原因遺伝子である survival motor neuron (SMN) 遺伝子の解析はおこなっていないものの，一般に SMA では四肢近位筋の筋力低下が主症状であり，経過も進行性であるため⁸⁾，臨床的には既知の SMA の可能性は低いと考えられる。また下肢遠位筋優位の筋力低下を示す distal SMA あるいは hereditary motor neuropathy (HMN) としては，heat shock protein (HSP) 22 遺伝子変異による成人発症の HMN type 2 が類似するが¹⁰⁾，HMN type 2 は若年発症 (15~25 歳) で，下腿前面の筋力低下が初発症状であり，進行が比較的急速 (5 年以内に完全対麻痺になる) であることから，臨床的に本例とはことなると考えた。

本例のように高齢発症で，腓腹筋の筋力低下を初発症状とし，予後良好な神経原性筋萎縮症として，Boylan らが常染色体優性遺伝性の distal SMA の大家系を報告している¹¹⁾。この家系では発症年齢は 14 歳から 62 歳と高齢発症もみとめ，発症者 10 名中 9 名が腓腹筋の筋力低下で発症しており，発症後 37 年後も自力歩行が可能にまで緩徐な経過を示している点などは本例の臨床像に類似していると思われた。この家系では連鎖解析により SMN 遺伝子座 (5q11.2-13.3) への連鎖は否定されているため，未知の遺伝子変異の存在が示唆されている¹¹⁾。また本邦でも本例と類似した特徴 (高齢発症，腓腹筋の慢性神経原性筋萎縮症，きわめて緩徐な経過) を示す姉妹例の報告をみとめるが¹²⁾，われわれが渉猟しえた範囲では，類似の特徴を呈する孤発例は学会報告の 2 例³⁾ と江口らの報告のみであった⁴⁾。ただし江口らの例は臨床的には無症状であること，筋 CT では右外側広筋にも萎縮をみとめた点などは本例との差異として挙げられる。江口らの報告例では SMN 遺伝子の欠失は否定されており，未知の SMA の可能性が示唆されている⁴⁾。

孤発性で下腿屈筋群の筋萎縮を呈し，予後良好な神経原性筋萎縮症としては，良性一側下腿筋萎縮症 (BMALL) が従来から知られており，とくにインドからの報告が多い²⁾。BMALL は比較的若年発症 (10 代後半から 40 代前半) であり，筋萎縮が一側性である点などが本例とことなるが²⁾，BMALL の原因は未だ不明であるため，本例が BMALL と同一のスペクトラム上にある可能性も完全には否定できない。

2003 年 Felice らは孤発性の下腿屈筋群に局限した筋萎縮を呈する予後良好な 8 例につき臨床病理学的な検討をおこない，benign calf amyotrophy として報告した⁵⁾。平均発症年齢は 57 歳 (37~88 歳) で本例のように高齢発症が多いこと，筋組織は慢性の神経原性筋萎縮像を示していること，さらに 8 例中 4 例が両側性であることなどが本例と酷似している。この報告例では SMN 遺伝子や dystrophin 遺伝子の欠失変異は否定されているものの原因は明らかにされていない。ただし，benign calf amyotrophy という概念は発症年齢や両側性か一側性かを問わないため，従来の BMALL をふくめた heterogenous な症候群と考えられる。Felice らは benign calf amyotrophy の原因については，これまで BMALL として報告

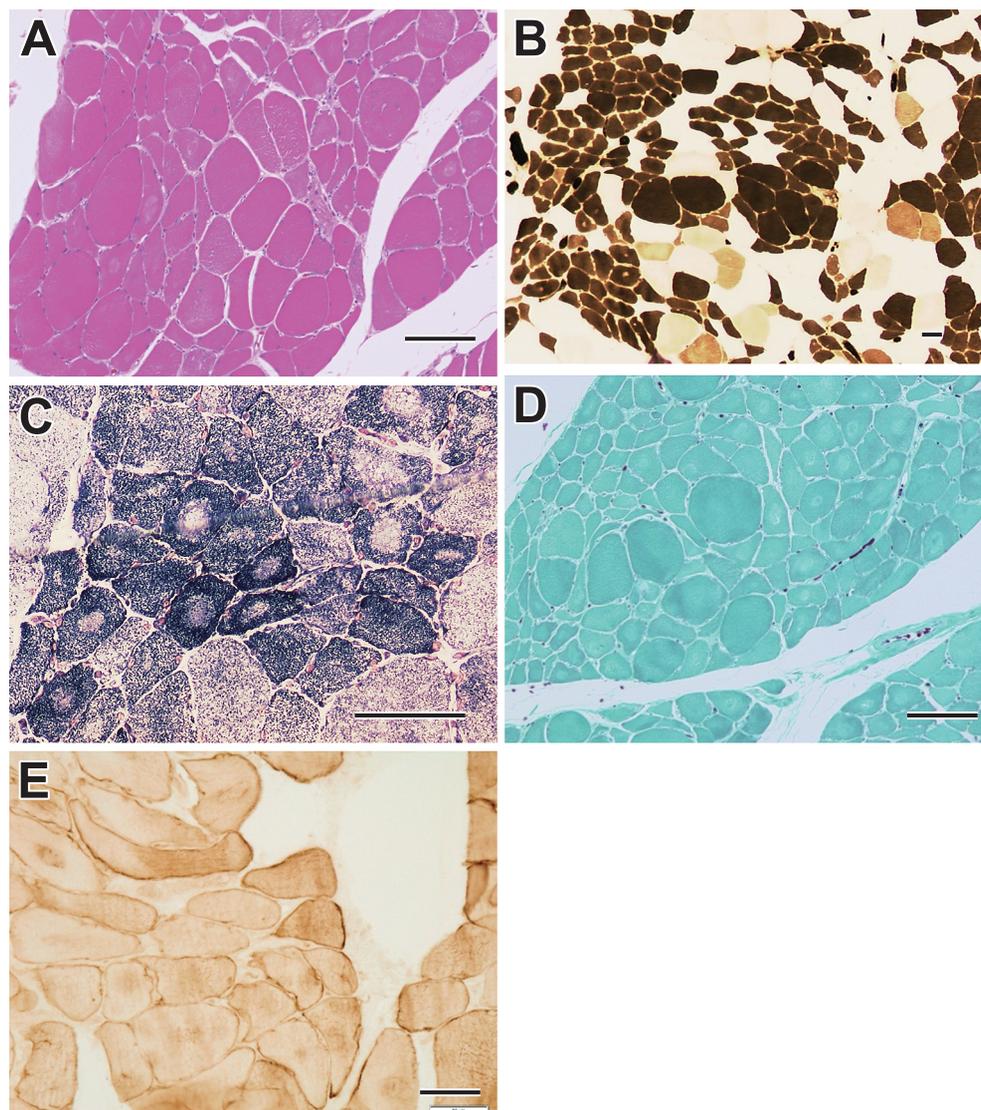


Fig. 2 Biopsy findings of right gastrocnemius muscle.

(A) Hematoxylin-eosin stained section showing marked variation in fiber size, small angular fibers, and hypertrophic and splitting fibers. No muscle fiber necrosis or regeneration or inflammatory cell infiltration was observed. (B) ATPase (pH 4.5) stained section showing small grouped atrophy of type 1 fibers. (C) NADH-TR stained section showing target/targetoid fibers predominantly in type 1 fibers. (D) Gomori-trichrome stained section showing spheroid bodies. (E) Dysferlin immunoreactivity was normal. Dysferlin was stained by anti-dysferlin mouse monoclonal antibody (1:400, Novocastra Laboratories Ltd, UK). Scale bar; 50 μ m.

された例のいずれも家族内発症をみとめていないことから、遺伝子変異が原因である可能性は低いと考察している⁵⁾。一方で平山病¹³⁾のような脊髄硬膜管の前方移動にともなう前脊髄動脈の圧迫による脊髄前角細胞の慢性虚血の可能性も原因として考えにくいと考察している³⁾。実際 BMALL では同様の所見は明らかにされておらず、頸椎と腰椎の脊柱管と脊髄実質との相対関係はいちじるしくことなり、腰椎での脊柱管は広く、硬膜管による腰髄の前脊髄動脈の圧迫はきわめておこりにくいとされ、MRI 画像でもそのような圧迫所見は観

察されていない²⁾。

本例は、1) 高齢発症、2) 孤発性、3) 腓腹部に局限した慢性の神経原性筋萎縮症、4) 良好な予後などの特徴を呈するある一群に属する疾患と考えられるが、現段階では原因は明らかではない。今後剖検例の解析や Boylan らが報告した distal SMA の大家系¹¹⁾の原因遺伝子同定などが原因究明に寄与する可能性もあるが、benign calf amyotrophy の特徴を浮き彫りにする意味で貴重な症例と考え報告した。

本報告の要旨は、第 90 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Furukawa T, Akagami N, Maruyama S. Chronic neurogenic quadriceps amyotrophy. *Ann Neurol* 1977;2:528-530.
- 2) 斎藤豊和. 筋萎縮性下肢単麻痺—良性一側下腿筋萎縮症について—. *神経内科* 2003;58:452-457.
- 3) 橘川優子, 原 賢寿, 田中恵子ら. 緩徐な経過で、下腿屈筋群優位の神経原性筋萎縮と高 CK 血症を呈した 2 例. *臨床神経* 2007;47:449.
- 4) 江口博人, 木下郁夫, 森田茂樹ら. 血清 CK の上昇のみで発見された脊髄性筋萎縮症と思われる 1 例. *神経内科* 2003; 58:89-92.
- 5) Felice KJ, Whitaker CH, Grunnet ML. Benign calf amyotrophy: clinicopathologic study of 8 patients. *Arch Neurol* 2003;60:1415-1420.
- 6) 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* 1986;109:31-54.
- 7) 青木正志. ジスフェリノパチー (Dysferlinopathy および三好型遠位型筋ジストロフィー). *Clin Neurosci* 2008;26:157-159.
- 8) Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol* 2011;68:979-984.
- 9) Clermont O, Bulet P, Lefebvre S, et al. SMN gene deletions in adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;346:1712-1713.
- 10) Irobi J, De Jonghe P, Timmerman V. Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies. *Hum Mol Genet* 2004;13 Spec No 2:R195-202.
- 11) Boylan KB, Cornblath DR, Glass JD, et al. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy in four generations. *Neurology* 1995;45:699-704.
- 12) 近藤昌秀, 谷口 彰, 成田有吾ら. 成人発症・常染色体優性遺伝の家族性脊髄性筋萎縮症の姉妹例. *神経内科* 1997;46: 303-307.
- 13) Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, et al. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:285-290.

Abstract

Sporadic case of non-progressive neurogenic muscular atrophy localized in both calf muscles

Kenju Hara, M.D.¹⁾, Maki Tateyama, M.D.²⁾, Naoki Suzuki, M.D.²⁾,
Ken Shibano, M.D.¹⁾, Keiko Tanaka, M.D.³⁾ and Hideaki Ishiguro, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Akita Red Cross Hospital

²⁾Department of Neurology, Tohoku University

³⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

A 60-year-old woman was admitted to our hospital because of difficulty in standing on her toes. Neurological examination showed muscle weakness in both calf muscles. Her serum creatine kinase (CK) level was slightly elevated. MRI revealed hyper-intense signals localized in both the gastrocnemius and soleus muscles. Histological examinations of biopsied muscle specimens showed a marked variation in fiber size, small angular fibers, and hypertrophic and splitting fibers, but no muscle fiber necrosis or regeneration or inflammatory cell infiltration. ATPase stained sections showed small grouped atrophy of type 1 fibers. NADH-TR stained sections showed target/targetoid fibers predominantly in type 1 fibers. Dysferlin immunoreactivity was normal. Follow-up clinical evaluation for one year showed no progression. This patient was diagnosed as having an unknown type of spinal muscular atrophy or benign calf amyotrophy. Sporadic cases characterized by elderly-onset, neurogenic muscular atrophy localized in both calf muscles, and non-progressive course are extremely rare in Japan.

(*Clin Neurol* 2013;53:551-554)

Key words: sporadic, calf muscle, non-progressive, benign calf amyotrophy, spinal muscular atrophy