

症例報告

悪性肢帯型筋ジストロフィー（三好）の骨格筋における adhalin
（50kDa dystrophin-associated glycoprotein）の完全欠損

川井 尚臣¹⁾ 乾 俊夫²⁾ 三ッ井貴夫¹⁾
Campbell, KP³⁾ 清水 輝夫⁴⁾ 松村喜一郎⁴⁾

要旨：Adhalin (50kDa DAG) の完全欠損が認められた11歳の悪性肢帯型筋ジストロフィー（三好）症例を報告した。両親は従兄妹婚である。処女歩行は1年3カ月。3歳頃よく転倒し、階段の昇降も遅くなった。そして、8歳には起立が困難となり、11歳で独歩不能になった。血清CK活性値は正常値の約30倍と高値を示した。筋組織像はいわゆるジストロフィー変化を示し、opaque線維も認められた。免疫組織学的には骨格筋細胞にadhalinの完全欠損が認められた。本例は著者らがさきに筋ジストロフィー症の悪性肢帯型と診断した症例であり、adhalin欠損を伴うsevere childhood autosomal recessive muscular dystrophyは悪性肢帯型に含まれると考えられる。

（臨床神経，35：184—189，1995）

Key words：筋ジストロフィー，常染色体劣性遺伝，悪性肢帯型，adhalin欠損，severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy (SCARMD)

はじめに

1983年 Ben Hamida ら¹⁾はチュニジアの症例で Duchenne 型の臨床像を呈し常染色体劣性遺伝型を示す筋ジストロフィーの症例を severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy (SCARMD) として報告した。最近，Matsumura ら²⁾によって，これらの症例の骨格筋に dystrophin associated glycoprotein (DAG) の構成成分である50kDa DAG (adhalin) が欠損していることが明らかにされ，この病型の存在が注目されている。一方，このような遺伝・臨床型を示す小児筋ジストロフィーが存在することは，欧米では相当前から知られており^{3)~6)}，わが国でも三好は1944年すでに同様の症例のあることを指摘し⁷⁾，1966年，これを Duchenne 型と区別して悪性肢帯型と命名，筋ジストロフィー症の遺伝・臨床型の一つとして分類した^{8)~10)}。本論文では我々が遺伝・臨床的に悪性肢帯型と診断していた症例の骨格筋に adhalin の完全欠損が認められたので，その症例を報告するとともに，悪性肢帯型と SCARMD との関係についても触れた。

症 例

患者：11歳の女兒。

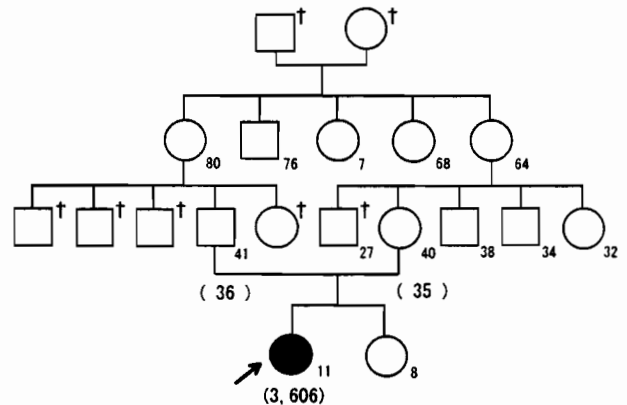


図1 Wa 家系の家系図。患者は●印で示した。両親は近親婚である。妹は正常。患者の血清CK値は高値を示したが，両親は正常値を示した。数字は年齢を示し，()内の数字は血清CK活性値（正常値：0～145 IU/L）を示す。

主訴：歩行障害

家族歴：両親は従兄妹婚である。両親の血清クレアチンキナーゼ (CK) 活性値はそれぞれ36 IU/L, 35 IU/L (正常0～145 IU/L) と正常値であった。図1に本家系の家系図を示した。

現病歴：患者は満期正常出生，頸座4カ月，生後7カ月時に座位にてよく後方へ倒れた。処女歩行は1年3カ月とやや遅れ，その後も他の子供に比べ運動量は少なかった。3歳頃

1) 徳島大学医学部第1内科〔〒770 徳島市蔵本町3丁目18-15〕

2) 国立療養所徳島病院神経内科

3) Howard Hughes Medical Institute 及び Iowa 大学医学部

4) 帝京大学医学部神経内科

(受付日1994年9月5日)

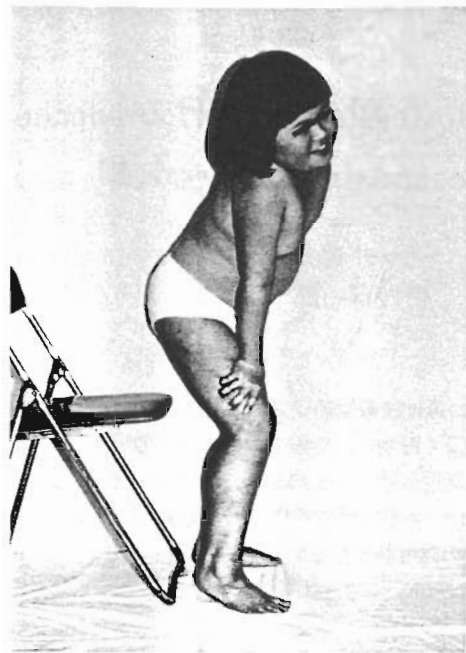


図2 患者の全身像。登はん性起立を行っている。筋萎縮は外見上明らかでないが、腓腹筋は肥大して見える。

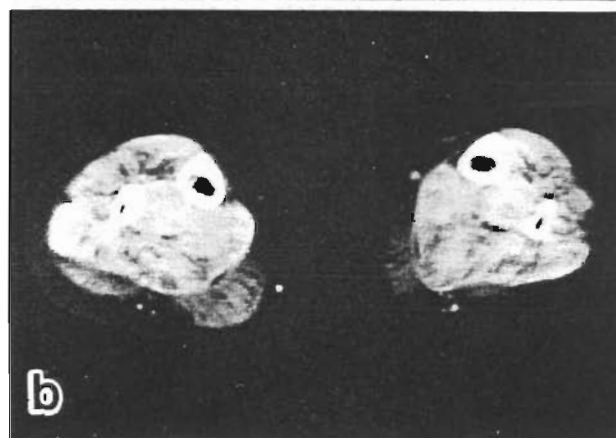
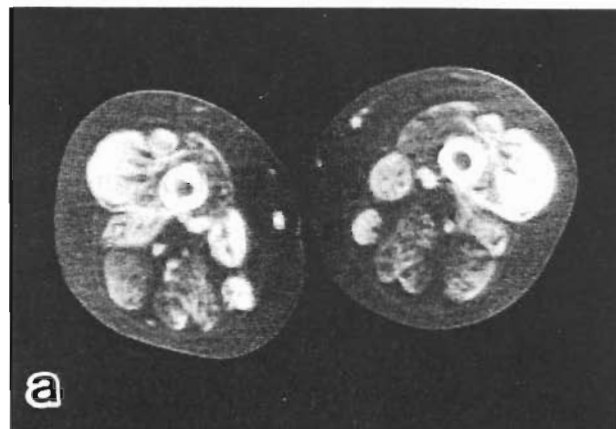


図3 患者の大腿と下腿のCT像。大腿筋(a)では各筋に著明な低吸収像がみられる。外側広筋、縫工筋、薄筋は比較的低吸収像が少ない。下腿筋(b)では大腿筋に比べ、全体的に吸収性が保たれている。腓腹筋には著明な低吸収が見られた。ヒラメ筋には虫喰い状の低吸収域がみられ、前脛骨筋、長趾屈筋、腓骨筋にも軽度の虫喰い状の低吸収域が認められた。

より歩行時に転倒するようになり、階段昇降も遅くなった。7歳時には歩行障害が増強し頻りに転倒した。8歳時には階段の昇降に手すりを必要とした。9歳時には倒れると起立が困難になった。11歳で独歩不能になった。

神経学的所見：知能は正常。身長134.2cm、体重43kg。上肢の挙上は30°まで可能であった。登はん性起立を行った。肥満があり筋萎縮は外見上腰帯部にわずかに認められるのみであったが、腓腹筋には肥大が認められた(図2)。筋力低下は全身的に認められ、とくに腰帯部と下肢の近位筋に著明であった。握力は左12kg、右10kgと対照の20kgに比べ低下していた。また、筋トーンスはやや低下していた。膝蓋腱反射は消失、アキレス腱反射は低下しており、病的反射はなかった。知覚障害や膀胱直腸障害もなかった。

検査成績：末梢血には貧血はなかった。血清CK活性値は4,442 IU/L(正常値：0~170 IU/L)と著明に上昇し、血清GOTは79U/L、GPT 128U/L、LDH 534 IU/L(正常800~225 IU/L)と上昇し、クレアチンは43.8mg/dlと増加、クレアチニンは2.1mg/dlであった。BUNは48.1mg/dlとやや上昇していた。血清電解質値には異常はなかった。血清検査ではCRP、抗核抗体、および各種の抗甲状腺抗体は陰性であり、血清免疫グロブリン値も正常であった。

胸部X線像では、肺野に異常所見なく、中心陰影の拡大もなかった(心胸郭比46%)。心電図は正常洞調律で、右軸偏位および反時計方向回転が認められた。V₁でR波が1mVとやや高いが、異常Q波やST-Tの変化はなく、脚ブロックの所見もなかった。徒手筋力テストでは筋力低下は全身の筋に認められたが、とくに大腿筋、小殿筋、大殿筋、大腿四頭筋などの腰帯部の筋に著しい筋力低下が認められた。筋電図(上

腕2頭筋、腓腹筋)では安静時には自発放電はなく、随意収縮時に低電位と持続時間の短縮が認められた。運動神経伝導速度は正中神経、尺骨神経、腓骨神経、前脛骨神経などで51.8~64.8m/秒と遅延はなかった。脳波は安静時、過呼吸、負荷時に軽度の棘徐波が認められた。

下肢筋のCT(図3)では、大腿部で左右対称に屈筋群、伸筋群ともに低吸収の所見を示したが、屈筋群に強い変化が認められた。下腿筋では、屈筋群、伸筋群ともにごく軽度の低吸収所見(虫喰い像)が認められ、腓腹筋には著明な低吸収所見が認められた(詳細は図3の説明参照)。頭部CTには異常所見はなかった。

筋生検組織所見(左大腿外側広筋)：筋細胞の大小不同があり、小径線維が多く、endomysiumに著しい線維化がみられた。筋細胞の壊死、再生像はみられたが軽度であった。そしてNADH-TR染色で分葉線維が多数みられた。Fiber splittingも散見された。また、多数であるがopaque線維と判定されるエオジン好性あるいはGomori-trichrome染色で濃染される筋細胞が認められた。タイプI線維とタイプII線維は両

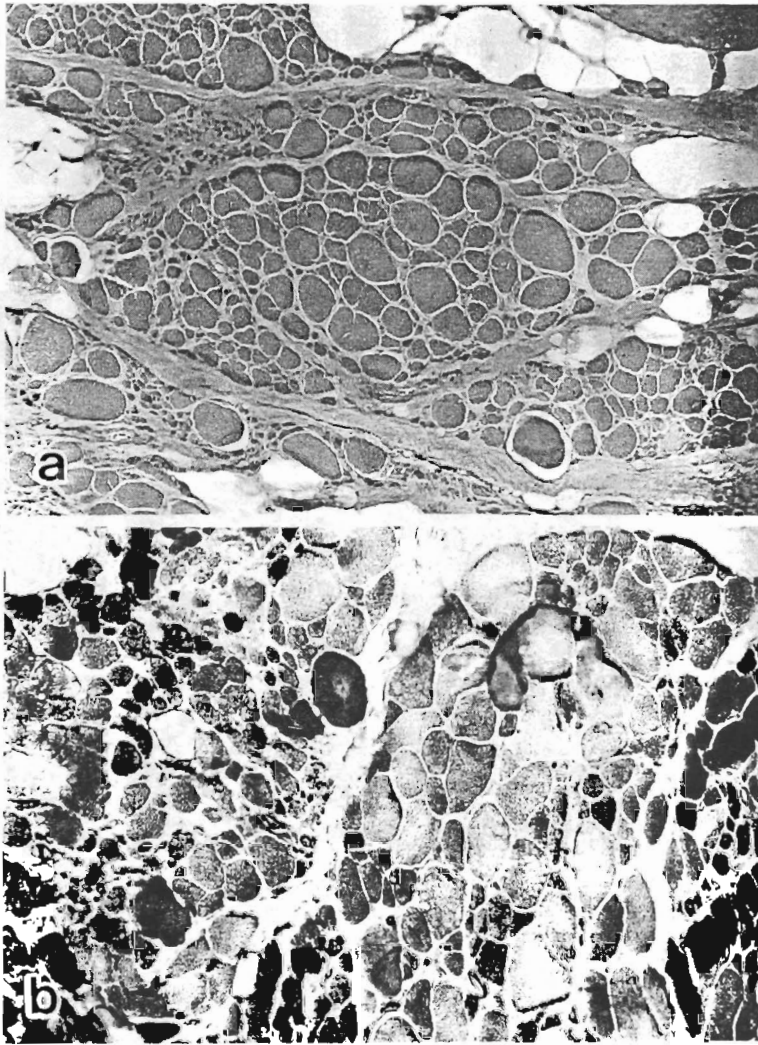


図4 骨格筋組織像。Hematoxylin-Eosin (HE) 染色像 (a) では著明な筋細胞の大小不同がみられたが、筋細胞の壊死、再生像は少ない。少数のOpaque 線維が認められる。NADH-TR 染色像(b) では、筋細胞の内部構造の乱れがみられる。タイプI型線維に萎縮が目立つが全体として筋線維型は分化している (80倍)。

者ほぼ同数で、筋線維型別の優位性はみられないがタイプI線維の萎縮が目立った。図4に筋組織の一部を示した。

ジストロフィン、DAG、ラミニンの免疫組織化学(図5)：各蛋白質ともにそれぞれの特異抗体を用いFITCを用いた蛍光抗体法にて検出した。DAGについては43K,156K,35K,50K,25K,59Kの各抗体を用いて調べた(方法の詳細は文献⁹⁾、¹⁰⁾参照)。その結果、筋細胞膜においてジストロフィンほぼ正常に保たれていたがadhalinは完全に欠損していた。その他のDAGは染色性はやや弱いものの筋細胞膜全周性に染色された。ラミニンM、B₁およびB₂鎖もほぼ正常に認められた。

運動機能障害の経過：本症例は1~3歳で発症していると考えられるが、その後の下肢機能障害の進行を文部省ミオパシー研究班の基準に当てはめると、7歳では第2度(階段の昇りに手の補助を必要とする)、8歳には第3度(坐位からの起立は手を使って可能)、11歳では、第5度(起立、歩行は不可能であるが、四肢這いは可能)、などとなりDuchenne型類

似の経過を示した。

考 察

三好は²⁾1944年、両親が近親婚の肢帯型筋ジストロフィーのなかに発症が1~5歳と早期に発症する症例群があることを報告した。1966年には腰帯型の筋萎縮を示し、臨床症状や筋病理所見などがDuchenne型と似ているが常染色体劣性遺伝を示す症例をDuchenne型と区別し、悪性肢帯型として筋ジストロフィーの遺伝・臨床型の一つとすることを提唱した^{9)~10)}。

一方、SCARMD¹¹⁾はBen Hamidaによってチュニジア人に見出された筋ジストロフィーであるが、これに相当する症例は欧米では以前より知られており^{9)~10)}、例えばWaltonらの成書Disorders of Voluntary Muscle⁹⁾の第2版(1969)と第3版(1974)ではchildhood muscular dystrophy (except

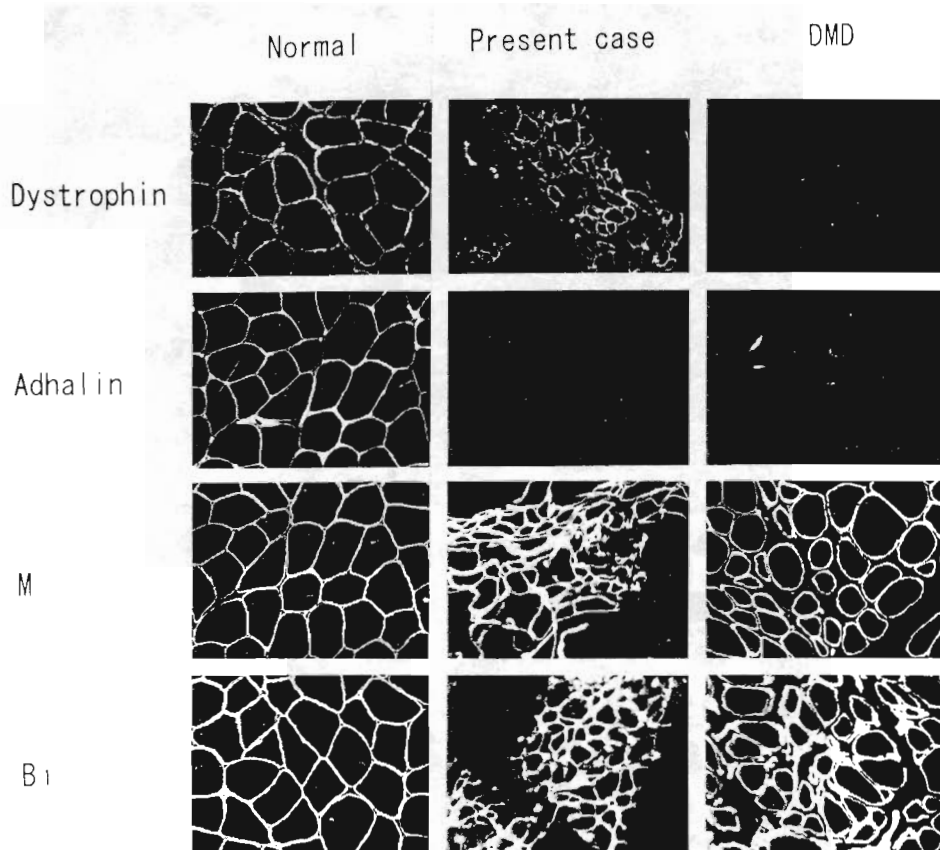


図5 骨格筋の免疫組織化学(蛍光抗体法)。中央のカラムに示した本例、悪性肢帯型(MLG)ではジストロフィンが良く保たれているがadhalinは全く認められなかった。しかしラミニンM、B₁鎖は明瞭に認められた。左側は正常筋で、全ての染色性がみられた。右側のDuchenne型(DMD)ではジストロフィンが全く認められず、adhalinも極端に減少していた。

Duchenne)と分類されている。

我々の症例は発症が1~3歳と早く、両親は近親婚であり、血清CK活性値が中等度の上昇を示し、臨床症状や経過がDuchenne型に類似しており、腰部部に優位の筋萎縮が認められ、筋組織ではジストロフィー性の変化が認められた。これらの所見は三好らの悪性肢帯型の診断基準^{9)~10)}に一致しており、さきに我々は本症例を悪性肢帯型と診断していた。最近、本症例の骨格筋細胞には、前述のごとくadhalin欠損が確かめられた。したがって本症例は悪性肢帯型であるが、adhalin欠損症の観点からみるとMatsumuraら²⁾がはじめて報告したadhalin欠損を有するSCARMD¹⁾に相当する。

Duchenne型とは本例が女性であることに加えて、骨格筋のジストロフィンがほぼ正常に存在することで鑑別する¹¹⁾ことができ、福山型先天性ジストロフィーとは知能低下がないことや、独歩行可能であったこと、筋細胞膜に免疫組織化学でラミニンM鎖が正常に検出された¹²⁾¹³⁾ことなどより鑑別できる。またDuchenne型の女性保因者としては重症すぎるし、adhalinの完全欠損が認められることで区別できる。

筋力テストの成績は本例の筋障害が腰部筋優位であることを示し、この点はDuchenne型や成人の肢帯型筋ジストロフィーと共通している。

本例の心電図にはdeep Qはみられなかったが、V₁誘導で

R波が増高しており、心筋にも軽いが異常の存在が示唆される。骨格筋のCT像は、大腿筋は全体的に低吸収像を示したが、縫工筋、薄筋などの屈筋群は比較的残存しており、下肢筋では腓腹筋を除くと萎縮の所見は少ないが、屈筋群に軽度の変化がみられる。これらのCT所見はDuchenne型のもの¹⁴⁾ときわめて類似している。このことは従来の文献には記載がなく、Duchenne型と悪性肢帯型における筋変性の進行過程の類似性を示唆する貴重な所見と言える。

筋病理所見は、筋ジストロフィー所見を示したが、壊死筋細胞や変性筋細胞はDuchenne型に比べ少なく、再生細胞も比較的少なかった。SCARMDではopaque線維はまれという報告がある¹⁵⁾が、本症例でもopaque線維はDuchenne型に比べ少なかった。筋線維型の優位性は明らかではなく、この点はFardeauら¹⁵⁾やSewryら¹⁶⁾の報告例と異なっている。

本例の運動障害の経過については、11歳まではDuchenne型の経過に似ていた。悪性肢帯型はDuchenne型と同様に急速な経過を示す例から、比較的緩やかに進行するものまで、経過に多少幅があり⁹⁾、本例は前者に属すると思われる。

悪性肢帯型とSCARMDはともに遺伝・臨床的に分類された疾患であり、両者の診断基準¹⁸⁾はきわめて類似している。著者らは、両者を同一のものとしてよいのではないかと考え

ている。そして、本症はある地域に限局して存在するものではなく、世界中のどの地域にも見出しされると考えられる。事実、最近各地方からの症例が報告されている^{15)~18)}。

SCARMDには筋細胞膜上に adhalin (50kDa DAG) が、1) 完全に欠損しているもの²¹⁾¹⁵⁾、2) 著減しているが一部不規則に残存するもの¹⁵⁾¹⁶⁾、および3) 欠損していないもの¹⁶⁾¹⁸⁾、などが報告されている。さらに、adhalin欠損例のなかで遺伝子座位が13qに連鎖しているもの¹⁹⁾²⁰⁾と、連鎖していないもの¹⁷⁾²¹⁾のあることも分ってきた。また、最近 adhalinの遺伝子は17q12-q21.33に存在し、そのミスセンス変異によりSCARMDが発症することが明らかになった²²⁾。一方、臨床的にも経過が症例により異なり、また同一家系内の症例でも発症年齢が1歳、10歳などと著しく異なる例²³⁾も報告されている。このようにSCARMDには臨床的ならびに遺伝子的に多様性がみられるが、悪性肢帯型も同様と思われる。いづれにせよ本症例は悪性肢帯型症例のなかに見い出されたものであり、悪性肢帯型は adhalin欠損 SCARMD を含んでいると考えられる。

最近、adhalin欠損例にその遺伝子の点変異が明らかにされた²²⁾ので、遺伝子異常と欠損の状態との関係なども今後明らかにされるものと思われる。

謝辞：本論文を御校閲いただいた三好和夫徳島大学名誉教授ならびに徳島大学第一内科齋藤史郎教授に感謝致します。また筋病理組織所見を御教示いただいた本学第一病理櫛沢一夫教授、ならびに免疫染色を施行していただいた帝京大学医学部神経内科の山田広樹先生に深謝致します。なお、本研究の一部は平成4年度ならびに5年度精神・神経疾患研究委託費(2指-2)によって行った。

本論文の要旨は The VIII International Congress on Neuromuscular Diseases (July, 1994, Kyoto) にて発表した。

文 献

- 1) Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N: Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. *Muscle Nerve* 6: 469-480, 1983
- 2) Matsumura K, Tomé FMS, Collin H, et al: Deficiency of the 50k dystrophin associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Nature* 359: 320-591, 1992
- 3) Klopfer HW, Talley C: Autosomal recessive inheritance of Duchenne type muscular dystrophy. *Ann Hum Genet* 22: 138-143, 1958
- 4) Penn, AS, Lisak RP, Rowland LP: Muscular dystrophy in young girls. *Neurology* 20: 147-159, 1970
- 5) Johnston HA: Severe muscular dystrophy in girls. *J Med Genet* 1: 79-81, 1964
- 6) Walton JN, Gardner-Medwin D: Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders. In *Disorders of voluntary muscle*, ed by Walton JN, 2nd Ed, 1969, p445-499, Churchill Livingstone
- 7) 三好和夫：進行性筋ジストロフィー症の遺伝と血族結婚。 *精神神経誌* 48: 260-273, 1944
- 8) 三好和夫, 西条一夫, 栗生陽次郎ら：進行性筋ジストロフィー症の1病型“Malignant Limb-girdle” typeの提唱(会)。 *臨床神経* 6: 491, 1966
- 9) 三好和夫, 多田嘉明, 中野益弘ら：進行性筋ジストロフィー症の悪性肢帯型 malignant limb-girdle type. この型の存在と本症分類における意義。厚生省進行性筋ジストロフィー症研究業績集 (II), 1974, p39-49
- 10) Miyoshi K, Tada Y, Kawai H: Genetico-clinical types of progressive muscular dystrophy, with special reference to“malignant limb-girdle type”. *Jpn J Hum Genet* 19: 39-42, 1974
- 11) Sugita H, Arahata K, Ishiguro T, et al: Negative immunostaining of Duchenne dystrophy (DMD) and mdx muscle surface membrane with antibody against synthetic peptide fragment predicted from DNA cDNA. *Proc Japan Acad* 46(B): 37-39, 1988
- 12) Hayashi Y, Engvall E, Arikawa-Hirasawa E, et al: Abnormal localization of laminin subunits in muscular dystrophies. *J Neurol Sci* 119: 53-64, 1993
- 13) Tomé FMS, Evangelista T, Lederc A, et al: Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci Paris* 317: 351-357, 1994
- 14) 川井 充, 国本雅也, 本吉慶史ら：Duchenne型筋ジストロフィー症の骨格筋CT所見とこれにもとづく病期分類。 *臨床神経* 25: 578-590, 1985
- 15) Fardeau M, Matsumura K, Tomé FMS, et al: Deficiency of the 50kDa dystrophin associated glycoprotein (adhalin) in severe autosomal recessive muscular dystrophies in children native from European countries. *C R Acad Sci Paris* 316: 799-804, 1993
- 16) Higuchi I, Yamada H, Fukunaga H, et al: Abnormal expression of laminin suggests disturbance of sarcolemma-extracellular matrix interaction in Japanese patients with autosomal recessive muscular dystrophy deficient in adhalin. *J Clin Invest* 94: 601-606, 1994
- 17) Passos-Bueno HR, Rita M, Oliveira JR, et al: Genetic heterogeneity for Duchenne like muscular dystrophy (DLMSD) based on linkage and 50 DAG analysis. *Hum Mol Genet* 2: 1945-1947, 1993
- 18) Zatz M, Matsumura K, Vainof M, et al: Assessment of the 50-kDa dystrophin-associated glycoprotein in Brazilian patients with severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 123: 122-128, 1994
- 19) Ben Othmane K, Ben Hamida M, Pericak-Vance M, et al: Linkage of Tunisian autosomal recessive Duchenne like muscular dystrophy to the pericentrometric region of chromosome 13q. *Nature Genet* 2: 315-317, 1992
- 20) Azibi K, Bachner L, Beckmann JS, et al: Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with

- a deficiency of the 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. *Hum Mol Genet* 2 : 1423—1428, 1993
- 21) Romero NB, Tomé FMS, Leturcq R, et al: Genetic heterogeneity of severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with adhalin (50 kDa dystrophin-associated glycoprotein) deficiency. *C R Acad Sci Paris* 317 : 70—76, 1994
- 22) Roberds SL, Leturcq F, Allamand V, et al: Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 78 : 625—633, 1994
- 23) Sewry CA, Sansome A, Matsumura K, et al: Deficiency of the 50kDa dystrophin-associated glycoprotein and abnormal expression of utrophin in two south Asian cousins with variable expression of severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 4 : 121—129, 1994

Abstract

Complete deficiency of adhalin (50 kDa DAG) in skeletal muscle of malignant limb-girdle muscular dystrophy

H. Kawai, M.D.¹⁾, T. Inui, M.D.²⁾, T. Mitsui, M.D.¹⁾, K.P. Campbell, M.D.³⁾,
T. Shimizu, M.D.⁴⁾ and K. Matsumura, M.D.⁴⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima Japan

²⁾Department of Neurology, National Sanatorium Tokushima Hospital, Oegun, Tokushima, Japan

³⁾HHMI and University of Iowa College of Medicine, Iowa, USA

⁴⁾Department of Neurology, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

Malignant limb-girdle muscular dystrophy was first described by Miyoshi and co-workers in 1966, and has clinical features similar to Duchenne muscular dystrophy but is inherited through an autosomal recessive trait. This paper describes a patient with malignant limb-girdle muscular dystrophy with complete deficiency of adhalin (50 kDa dystrophin-associated glycoprotein (DAG)) in skeletal muscle.

The patient was an 11-year-old Japanese girl whose parents were cousin. She learned to walk at one year and 3 months of age. Her gait became unsteady at 3 years of age, and motor dysfunction in the lower extremities progressed thereafter. At 8 years of age, she had difficulty in standing up from a sitting position, but could walk without assistance. At 11 years, she could walk with support, but could not stand up without assistance.

Her intelligence was normal. Muscle atrophy was not apparent due to obesity, but her calves appeared hypertrophic. She had generalized muscle weakness, predominantly in the pelvic girdle muscle. Muscle tone was slightly hypotonic, and deep tendon reflexes of the legs were absent or hypoactive. Her sensory system appeared normal.

Serum creatine kinase level was elevated to 30 times above the upper limit of the normal range in the patient and normal in her parents. EMG showed a mild myopathic pattern. CT scan of muscle revealed marked low density in the upper legs and mild in the lower legs. Muscle histology showed muscle fiber necrosis with a small number of regenerating fibers. Opaque fibers were occasionally observed, but not as many as in Duchenne type. Fiber splitting was seen frequently. There were many small lobulated fibers on NADH-TR. Muscle-fiber type was well-differentiated. Immunohistochemical analysis of DAGs showed a complete absence of adhalin and mild decrease in other DAGs. Dystrophin and laminin M, B₁ and B₂ chains were well preserved.

The progression of overall clinical symptoms was similar to that of Duchenne muscular dystrophy.

The present patient was diagnosed as having malignant limb-girdle muscular dystrophy who fulfilled the criteria proposed by Miyoshi et al. (1966, 1974). Since immunohistochemistry of DAGs revealed a complete absence of adhalin in the skeletal muscle, this patient could also be classified as SCARMMD reported by Ben Hamida et al. (1983). Thus, the present results suggest that malignant limb-girdle muscular dystrophy and adhalin-deficient SCARMMD may be identical.

(*Clin Neurol*, 35: 184—189, 1995)

Key words: muscular dystrophy, autosomal recessive inheritance, malignant limb-girdle type, adhalin deficiency, severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy (SCARMMD)