

## ●症 例

## 呼吸不全で発見された nemaline myopathy の 2 例

工藤 恵<sup>1)</sup> 小林 良樹<sup>1)</sup> 山下 健三<sup>1)</sup>  
北 英夫<sup>1)</sup> 安場 広高<sup>1)</sup> 濱田 和幸<sup>2)</sup>

要旨：呼吸不全として呼吸器科を受診し、精査の結果先天性ミオパチーと診断された2例の報告である。症例1は31歳女性。幼少期より筋力低下が認められ、神経筋疾患が存在するかについて1989年に他院を受診したが、診断には至らなかった。2004年10月、肺炎を契機に急性呼吸不全となり当院入院となった。肺炎軽快後も高二酸化炭素血症を呈する換気不全が残り人工呼吸器管理を必要とした。症例2は62歳、男性。50歳頃より息切れを自覚し慢性に進行する呼吸困難を訴えて来院、高二酸化炭素血症を伴う呼吸不全を発見された。肺野病変を伴わない肺泡低換気があり神経筋疾患が疑われた。2例とも、当院入院後に筋生検を実施したところ nemaline myopathy と診断された。nemaline myopathy のような緩徐進行型の先天性筋疾患の中には、成人になってから感染などを契機に呼吸不全の悪化をきたしはじめて診断される例があるので注意を要する。

キーワード：先天性ミオパチー, nemaline myopathy, 呼吸不全

congenital myopathy, nemaline myopathy, respiratory failure

## 緒 言

nemaline myopathy は先天性ミオパチーの1病型で、緩徐に進行する先天性の筋疾患である。本疾患のような緩徐進行型の筋疾患の中には、症状が安定しているようにみえていても呼吸不全が潜在的に進行している例があり、呼吸不全が顕在化したときには重大で致死的な合併症となりうる。今回我々は、成人になって初めて重度の呼吸不全を呈して呼吸器内科に入院し、精査の結果、nemaline myopathy と診断された2例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

## 症 例

症例1：31歳、女性。

家族歴：神経筋疾患の家族歴なし、両親はいとこ婚ではない。

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：仮死で出産、頸定なども遅かった。小児期より筋力が弱く、運動が苦手であった。高校生時に、側彎を指摘されるとともに、筋疾患を疑われて某大病院で精査されるも確診には到らなかった。歩行、階段の昇降

はゆっくりではあるが、可能であった。2004年10月初めより、発熱、倦怠感あり、10月7日には起きあがることができなくなったため、当院外来を初診。胸部レントゲンの肺炎像と SpO<sub>2</sub>低下 (room air で77%) を認め入院となった。

身体所見：身長157cm、体重29kg。体温38.0℃、脈拍130/分 整、SpO<sub>2</sub>77% (room air)、心音 純、呼吸音はラ音聴取せず。高口蓋、ミオパチー顔貌、上・下肢近位筋および胸郭肋間筋の筋萎縮があった。意識清明、発語やや非流暢、高次機能障害なし。眼瞼下垂あり、眼輪筋・口輪筋に4+の左右差のない筋力低下あり。Manual muscle test (MMT) では、頸部背屈4-、頸部屈曲3、胸鎖乳突筋4-/4-、僧帽筋4-/4-、上腕二頭筋4-/4-、三頭筋4-/4-、wrist extensor 4+/4+, wrist flexor 4+/4+, 腸腰筋4-/4-、大腿四頭筋4-/4-、前脛骨筋4+/4+, 腓腹筋4+/4+。下肢深部腱反射低下、病的反射なし、myotoniaなし。協調系、感覚系には異常なし。歩行は動揺性歩行でGowers 徴候あり。肺機能検査は挿管が急がれたため実施できず。

胸部レントゲン写真 (Fig. 1)：右肺下葉と左肺に肺門から拡がる浸潤影を認め、気管支透亮像を伴っていた。

検査所見 (Table 1)：白血球数は増加し左方移動あり、CRP 高値を伴い炎症所見を認めた。CPK の上昇はなし。血液ガス分析では、PaO<sub>2</sub>25.0torr、PaCO<sub>2</sub>63.2torr と高二酸化炭素血症を伴う重度の呼吸不全を認めた。喀痰からは肺炎球菌 (PISP) が検出された。心機能につい

〒569-1096 大阪府高槻市阿武野1丁目1-1

<sup>1)</sup>高槻赤十字病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>2)</sup>同 内科

(受付日平成17年9月20日)



Fig. 1 Chest radiograph on admission (case 1) shows infiltration with an air-bronchogram in the lower field of the right lung and also spreading to the hilum of the left lung.

ては心電図, エコーとも正常で cardiac myopathy の所見はなかった。

入院後経過: ただちに挿管, 人工呼吸管理となり, 肺炎に対して抗生剤投与をおこなった。肺炎様陰影, 炎症所見は徐々に改善していった。FiO<sub>2</sub>は当初 50% であったが, 肺炎軽快後は 25% 以下まで下げることができた。しかし, 自発呼吸のみでは 2 日程度で次第に呼吸筋疲労によると思われる CO<sub>2</sub>貯留をきたした。そのため, 間欠的補助換気からは離脱できず, やむなく気管切開のうえ, 夜間の補助換気を継続した。状態が安定した時点で, 神経筋疾患精査のため, 田附興風会北野病院神経内科へ転院, 大腿四頭筋生検を実施した結果, nemaline myopathy と診断された。

筋生検病理組織像 (Fig. 3): Gomori-Trichrome 染色にて筋細胞内に濃染する変性線維の集塊を認め, これは電子顕微鏡にて Z 帯と同じ電子密度を呈しており, nemaline 小体と考えられた。

症例 2: 62 歳, 男性。

主訴: 呼吸困難。

家族歴: 兄が 30 代に肺炎で死亡したが, 神経筋疾患の有無は不明であった。

既往歴: 30 歳, 胆嚢炎。

現病歴: 幼少時より足底の変形 (high arch) あり。小学生時, 体育授業は見学をすることが多く走ることが苦手であったが, 階段昇降は正常にできた。高校生頃より階段の昇りづらさを自覚するようになった。日常生活での不自由を強く感じることはなかったが, 外出, 運動などの活動は徐々に減っていた。50 歳頃から息苦しさをを感じるようになった。2004 年 11 月に呼吸困難感が悪

Table 1 Laboratory findings on admission (case 1)

WBC:	22,500/ $\mu$ L
Stab.	35.0%
Seg.	64.0%
Lym.	1.0%
Hb:	13.3 g/dL
Plt:	$13.6 \times 10^4$ / $\mu$ L
CRP:	14.1 mg/dL
CPK:	28 IU/L
sputum culture: S. pneumoniae (PISP)	
ABG (room air)	
pH	7.236
PaO <sub>2</sub>	25.0 Torr
PaCO <sub>2</sub>	63.2 Torr
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	33.0 mmol/L

化, ときおり意識レベルが低下するようなエピソードもあり医療機関を受診した。循環器系の精査にても原因は不明であり, 高二酸化炭素血症 (PaCO<sub>2</sub> 70Torr 台), 低酸素 (PaO<sub>2</sub> 40Torr 台) 血症を認めたため, 呼吸不全として当科紹介入院となった。

身体所見: 身長 167cm, 体重 61kg. 体温 37.3°C, 脈拍 108/分・整, SpO<sub>2</sub> 58% (room air), 心音 純, 呼吸音は正常。両肩甲から上腕, 胸郭肋間筋, 下肢筋の近位筋優位の筋萎縮を認め, 両足 high arch 変形あり。意識清明, 流暢性発語で, 高次機能障害なし。脳神経系には異常なし。MMT では, 頸部背屈 3, 頸部屈曲 2, 胸鎖乳突筋 5-/5-, 僧帽筋 5/5, 三角筋 5-/5-, 上腕二頭筋 5-/5-, 上腕三頭筋 5/5, wrist extensor 5-/5, wrist flexor 5-/5, 腸腰筋 4/4, 大腿四頭筋 4/4, 前脛骨筋 4/4, 腓腹筋 5-/5-。反射は正常で病的反射なし。myotonia なし。協調系, 感覚系は異常なし。歩行は動揺性歩行, つま先/踵/つぎ足歩行は不可, Gowers 徴候あり, Romberg 徴候なし。

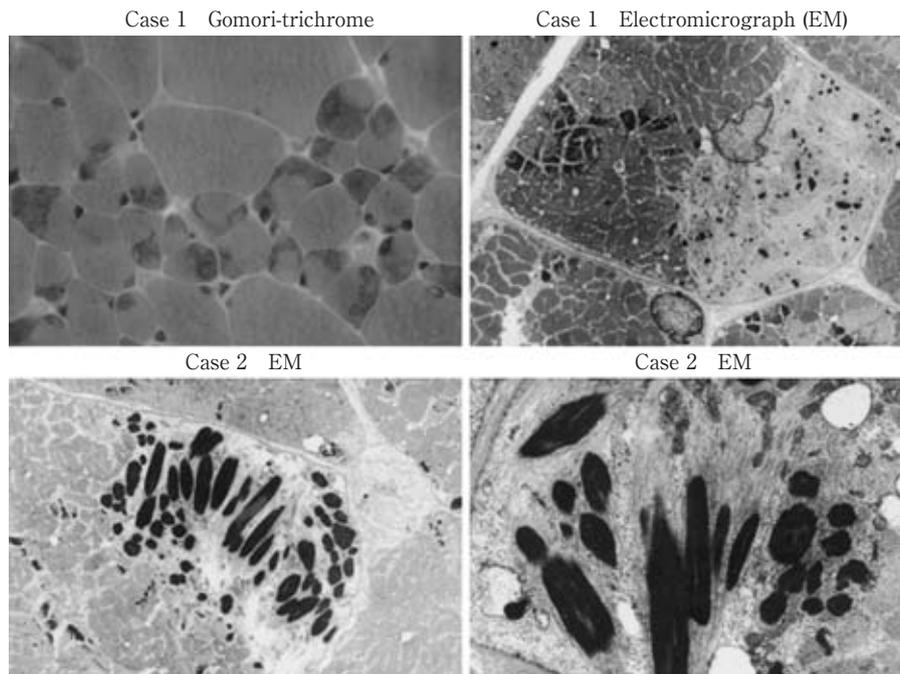
検査所見 (Table 2): CPK 上昇はなく, そのほかの血算, 生化学も正常であった。血液ガス分析で高二酸化炭素血症を認めた。肺機能検査では拘束性障害を呈していた。心電図で右心負荷の所見は認めたが, 心エコーで cardiac myopathy を疑わせる形態・機能異常はなかった。

胸部レントゲン写真 (Fig. 2): 側彎のほかは, 肺野に異常所見はなかった。

入院後経過: NIPPV の導入により, 血液ガス所見は PaO<sub>2</sub> 77Torr, PaCO<sub>2</sub> 59Torr まで改善した。呼吸不全の原因となる肺病変を認めず, 病歴などからも神経筋疾患に伴う呼吸不全が疑われ, 精査のため田附興風会北野病院神経内科に転院。上腕二頭筋生検の結果, nemaline

**Table 2** Laboratory findings on admission (case 2)

WBC:	6,900/ $\mu$ L
Stab.	0.0%
Seg.	82.0%
Lym.	17.0%
Hb:	15.6 g/dL
Plt:	$9.4 \times 10^4$ / $\mu$ L
CRP:	<0.3 mg/dL
CPK:	35 IU/L
ABG (O <sub>2</sub> 2L nasal)	
pH	7.211
PaO <sub>2</sub>	97.7 Torr
Paco <sub>2</sub>	96.3 Torr
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38.5 mmol/L
Pulmonary function test	
%VC	62.4%
%FEV <sub>1.0</sub>	92.6%
FEV <sub>1.0</sub> %	75%

**Fig. 2** Chest radiograph on admission (case 2) shows scoliosis but no abnormal findings in the lung field.**Fig. 3** Muscle biopsy specimen

Case 1 Micrographic findings of muscle cells obtained from the quadriceps femoris. Gomori-trichrome stain shows dense stained fibers in several muscle cells contain nemaline bodies. The electron micrograph shows degenerative fibers (right side) containing nemaline bodies.

Case 2 Electron micrograph shows isodense nemaline bodies with a Z-band in a muscle cell obtained from the biceps brachii.

myopathy と診断された。

筋生検病理組織像 (Fig. 3) : 症例 1 と同様に Z 帯と同じ電子密度のネマリン小体が認められた。

## 考 察

先天性ミオパチーは 10 万人に 1~3 人の有病率といわれ、病理学的所見により、nemaline myopathy, central

core disease, myotubular myopathy とその他に分類される<sup>1)</sup>。経過は一般に緩徐あるいは非進行性で、進行性に経過する筋ジストロフィーとは臨床的にも区別される疾患である。そのうち、nemaline myopathy は筋組織内の桿状構造物を特徴とし、その臨床像から、急速に死に至る I 型、非進行性あるいは緩徐な進行を示す II 型（先天性軽症型）、成人発症の III 型に分類される。今回報告の 2 症例は幼少期より筋力低下があったことから II 型に属すると考えられる。

nemaline myopathy 143 例の臨床経過を追跡し、統計をまとめた報告<sup>2)</sup>によれば、先天性軽症型（II 型）においても、生下時より生存・転機が確認されている 66 例中、42 例は呼吸不全をきたさなかったが、15 例に繰り返す肺炎あるいは呼吸機能検査の異常をみとめ、9 例は重症呼吸不全を呈した既往があるとされており、呼吸不全の合併は予後を大きく左右する要因であると考えられる。

先天性筋疾患にみられる呼吸不全は、呼吸筋の変性萎縮、呼吸筋疲労、胸郭変形（側彎など）により修飾され、結果として肺泡低換気をきたす。また cough flow 低下から気道クリアランス能も不良で肺炎をおこしやすい<sup>2,3)</sup>。呼吸不全重症化の原因としては、急性気道感染が大部分をしめており<sup>2,3)</sup>、今回報告の症例 1 のような肺炎を契機とする急性悪化が重要と考えられる。また筋疾患における呼吸不全は、初期には夜間の低酸素血症として現れることが多いことも報告<sup>3)~5)</sup>されている。夜間低酸素血症や肺泡低換気をみとめる呼吸不全においては、肢体筋力低下の病歴に注意し、nemaline myopathy を初めとする先天性ミオパチーも鑑別に入れる必要がある。

呼吸不全の合併が目玉されやすい代表的な筋疾患に筋ジストロフィーがある。筋ジストロフィーにおいては、肢体筋の筋力低下と呼吸筋力低下がほぼ平行して進行していくために、呼吸不全の出現に注意が払われやすいのに対し、先天性ミオパチーでは、四肢筋の筋力低下の進行と呼吸筋力低下の進行がしばしば乖離していることが報告<sup>5,6)</sup>されている。すなわち、先天性ミオパチーにおいては、全身の筋症状が安定していても、呼吸不全が潜在的に進んでいる可能性があり、管理上、注意が必要である。定期的に呼吸機能検査をおこない、早めに、必要な呼吸理学、非侵襲的人工呼吸による呼吸管理を行うことで、呼吸不全の予後が改善することが報告されている<sup>3)</sup>。

本邦における呼吸不全を呈した nemaline myopathy の報告は、小児期に診断がついたあとの経過を追った症例が報告されており、生下時より著明な筋力低下がある I 型（先天性新生児重症型）で新生児期に重度の呼吸不全を呈し剖検の結果 nemaline myopathy と診断された報告<sup>7,8)</sup>、小児期に先天性ミオパチーと診断されていてそ

の呼吸不全の転機を追った報告<sup>5,6)</sup>などがある。しかし我々の報告のように、成人になってから発症した呼吸不全の原因として病理学的に nemaline myopathy と確定診断された例の報告は検索した範囲ではみられなかった。海外を見ても、成人発症型（III 型）の報告<sup>9)</sup>はあるが、先天性軽症型（II 型）が成人期に呼吸不全を呈して初めて発見された症例を強調した報告はない。しかし、Ryan らの総説<sup>2)</sup>からは、先にも述べたように、このような症例も存在することが容易に類推される。

今回報告の 2 症例は、幼少期から筋力低下が存在したにもかかわらず、進行が緩徐もしくは停止していたために日常生活に大きな支障がなく神経筋疾患の診断をつけられていなかった。さらに、呼吸筋力低下が存在することには全く気付かれていなかった。そして、成人になってから進行した呼吸不全を呈して初めて、先天性ミオパチーの存在が明らかとなった例であった。これまでも、診断確定後、歩行可能な筋力を維持しながら、呼吸不全を来した nemaline myopathy の症例が報告されている<sup>5,6,9)</sup>。したがって、我々の症例のように、重度の呼吸不全となって呼吸器内科を訪れて初めて診断される緩徐進行型の nemaline myopathy がありうることを念頭に置く必要がある。

nemaline myopathy に関連した遺伝子変異については NEB-1, TNNT-1, ACTA-1, TPM-2/3 などが報告されている<sup>10)</sup>。また、成人期に夜間低換気を呈した緩徐進行型（II 型）の症例で ACTA-1 遺伝子変異を指摘した報告<sup>11)</sup>がある。今回の我々の症例では遺伝子検索を行っていないが、今後、呼吸不全およびその発症時期に特徴的な変異遺伝子についても検索を行うべきであろう。

謝辞：両症例の神経学的診断ならびに病理学的診断にご尽力頂きました。田附興風会北野病院神経内科の寺澤由佳先生、金子悦先生、高槻赤十字病院内科の金子至寿佳先生に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) 石原博幸. ミオパチーの分類と臨床診断. 医学のあゆみ 1996; 179: 290—295.
- 2) Monique M Ryan, Christina Schnell, et al. Nemaline myopathy: A clinical study of 143 cases. Ann Neurol 2001; 50: 312—320.
- 3) Alice C Tzeng, John R Bach, et al. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. CHEST 2000; 118: 1390—1396.
- 4) Maayan C, Springer C, et al. Nemaline myopathy as a cause of sleep hypoventilation. Pediatrics 1986; 77: 390—395.

- 5) Sasaki M, Takeda M, Kobayashi K, et al. Respiratory failure in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 344—346.
- 6) Sasaki M, Yoneyama H, et al. Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 425—427.
- 7) Matsuo T, Tashiro T, Ikeda T, et al. Fatal neonatal nemaline myopathy. *Acta Pathol Jpn* 1982 Sep; 32: 907—916.
- 8) Tsujihata M, Shimomura C, Yoshimura T, et al. Fatal neonatal nemaline myopathy: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983 Sep; 46: 856—859.
- 9) Falga-Tirado C, Perez-Peman P, et al. Adult onset of nemaline myopathy presenting as respiratory insufficiency. *Respiration* 1995; 62: 353—354.
- 10) Clarkson E, Costa CF, Machesky LM. Congenital myopathies: disease of actin cytoskeleton. *J Pathol* 2004 Nov; 204: 407—417.
- 11) Jungbluth H, Sewry CA, et al. Mild phenotype of nemaline myopathy with sleep hypoventilation due to a mutation in the skeletal muscle alpha-actin (ACTA1) gene. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 35—40.

### Abstract

#### Two cases of nemaline myopathy diagnosed after episodes of respiratory failure

Megumi Kudou<sup>1</sup>, Yoshiki Kobayashi<sup>1</sup>, Kenzo Yamashita<sup>1</sup>, Hideo Kita<sup>1</sup>,  
Hirotaka Yasuba<sup>1</sup> and Kazuyuki Hamada<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital

Here we report two cases of congenital myopathy visited our hospital with respiratory failure. Case 1 was a 31-year-old woman, who had muscular weakness from birth but had never been diagnosed. She had an onset of pneumonia followed by severe type 2 respiratory failure. Even after the healing of pneumonia, hypercapnia remained. A diagnosis of nemaline myopathy was made after muscle biopsy. Case 2 is a 62-year-old man, who had slowly progressing respiratory failure accompanied with severe hypercapnea. His respiratory failure was improved by NIPPV. He also underwent muscle biopsy and nemaline myopathy was diagnosed. Nemaline myopathy is one of congenital myopathy and is known to be a nonprogressive or slowly progressive disorder. However, some patients are diagnosed appropriately only when adult onset acute respiratory failure occurs.