

## ●症 例

## 呼吸不全と右心不全が初発症状であった成人型ネマリンミオパチーの1例

石黒 卓<sup>1)</sup> 高柳 昇<sup>1)</sup> 金澤 實<sup>1)2)</sup> 倉島 一喜<sup>1)</sup> 吉井 悠<sup>1)</sup>  
 米田紘一郎<sup>1)</sup> 宮原 庸介<sup>1)</sup> 鍵山 奈保<sup>1)</sup> 徳永 大道<sup>1)</sup> 齊藤 大雄<sup>1)</sup>  
 青木 史暁<sup>1)</sup> 生方 幹夫<sup>1)</sup> 柳澤 勉<sup>1)</sup> 杉田 裕<sup>1)</sup>

要旨：症例は40歳女性。呼吸困難と下肢の浮腫を主訴に当院に入院した。II型呼吸不全と右心不全を認めた。非侵襲的陽圧換気（Non-invasive positive pressure ventilation：NIPPV）を使用し、症状ならびに血液ガスの改善を認めた。呼吸機能検査および胸部CTは神経筋疾患を示唆したため、筋生検を施行し、本症例をネマリンミオパチーと診断した。NIPPVは、肺泡低換気による低酸素血症と高炭酸ガス血症の改善に有用であり、入院後数日で、日中のNIPPVからは離脱することができた。夜間NIPPVを導入し、退院とした。その後、患者は当院に8年間独歩にて通院している。II型呼吸不全および右心不全を呈して発見される成人発症型ネマリンミオパチーはまれであるが、NIPPVはこのような症例に有用である可能性がある。

キーワード：ネマリンミオパチー、呼吸不全、成人型、NIPPV

Nemaline myopathy, Respiratory failure, Adult onset,  
 Non-invasive positive pressure ventilation

## 緒 言

ネマリンミオパチーは筋線維中に糸くず状のネマリン小体を有する非進行性先天性ミオパチーであり、1963年にはじめて記載された<sup>1)2)</sup>。典型的には、小児期に全身性の筋力低下で発症するが、その臨床経過は多様性に富み、先天型で新生児期に発症する致死的なものから、先天型ではあるが進行が緩徐なもの、そして成人期に発症するものがある。成人期に発症したネマリンミオパチー症例の報告は散見されるが、そのほとんどが全身の筋力低下や近位筋力低下で発症している。今回われわれは、明らかな骨格筋の筋力低下を認めず、呼吸不全が初発症状であったネマリンミオパチーの1例を経験した。呼吸筋不全を初発症状として発症する成人型ネマリンミオパチーの報告は、検索した限りではほとんどない<sup>3)</sup>。本症例は当院外来に8年間通院している。受診から8年間の経過を含めて報告する。

## 症 例

40歳、女性。

現病歴：妊娠、出産は正常であった。小児期から筋力

低下を認めたことはなく、通常の生活を営んでいた。歩行時の異常を指摘されたことはなかった。2000年2月に労作時の呼吸困難と下肢の圧痕を残す浮腫が出現し、徐々に増強してきたため、2000年4月に当院を受診、精査加療目的で入院した。

既往歴：特記すべきことはなし。

生活歴：喫煙歴なし。粉塵曝露歴：なし。

家族歴：両親および二人の娘に筋力低下を含む明らかな異常所見はない。

入院時現症：身長153cm。体重43kg。体温36.9度。呼吸数26回/分。血圧120/76mmHg。脈拍数112回/分。皮疹なし。頸静脈の怒張あり。胸部：心音純、整。下肢にチアノーゼと圧痕を残す浮腫を認めた。骨格：脊柱の前・側彎、凹足などの骨格異常は認めなかった。関節の腫脹なし。神経学的には、意識清明で精神機能は正常であった。構音障害や嚥下障害はなく、その他の脳神経領域に異常なし。頸部軀幹四肢では深部腱反射は左右対称で正常範囲であり、表在覚および深部覚障害もなかった。筋線維束攣縮なし。筋力は両上肢で握力右23kg、左24kgであり、明らかな近位筋力低下も指摘できなかった。下肢も同様に、明らかな筋力低下は指摘できなかった。Gowers徴候は陰性であった。

## 入院時検査所見

胸部レントゲン写真（Fig. 1a）：心拡大と両側性胸水を認めた。

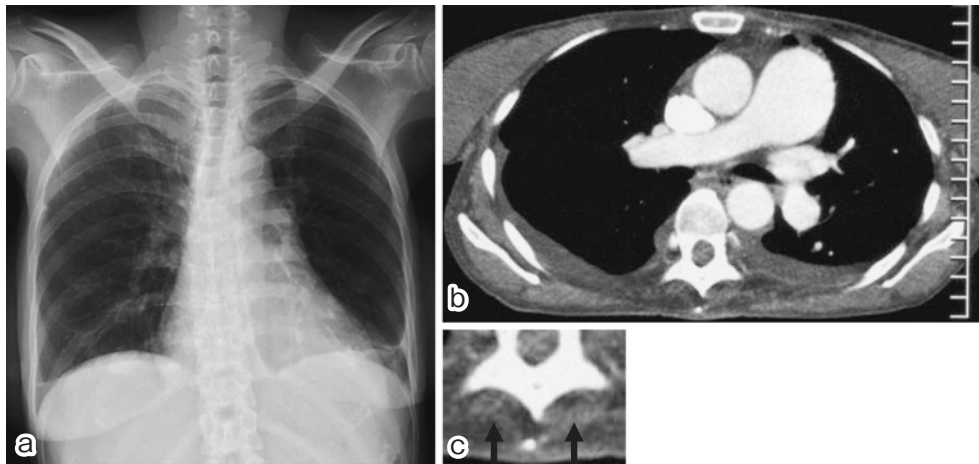
〒360-0105 埼玉県熊谷市板井1696

<sup>1)</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

<sup>2)</sup>埼玉医科大学病院呼吸器内科

（受付日平成20年7月3日）



**Fig. 1** Findings of X-ray and CT on admission. a. Chest X-ray showed cardiomegaly and bilateral pleural effusion. b. Chest CT scan obtained upon admission showed dilatation of pulmonary artery. c. Erector spinae muscle atrophy was recognized (Arrows).

胸部CT (Fig. 1b) : 肺動脈は内腔に血栓を認めず、血管径は拡大していた。肺内に明らかな異常を指摘できず、肩甲下筋と脊柱起立筋の萎縮が明らかであった。

血液検査：血液ガス分析（経鼻カヌラ 3L/分酸素投与下）では、pH 7.280, PaCO<sub>2</sub> 95.9Torr, PaO<sub>2</sub> 82Torr, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 43.6mmol/L, base excess 13.7mmol/L とII型呼吸不全を認めた。血清蛋白分画に明らかな異常を認めず、筋酵素 (CK 40IU/L), 甲状腺機能に異常はなかった。リウマチ因子は陰性で、抗Jo-1抗体を含む膠原病の疾患標識抗体は全て陰性であった。HIVを含む各種ウイルス抗体は陰性であった。

心臓超音波検査：右室拡大を認め、推定右室圧は60mmHgと高値であった。

呼吸機能検査：肺活量 (Vital Capacity ; VC) 1.34L (43% ; %予測値), 1秒量 (forced expiratory volume in 1 s ; FEV1) 1.29L, FEV1/FVC (forced vital capacity) 比 97%, 全肺気量 (total lung capacity ; TLC) 3.61L (86% ; %予測値), 残気量 (residual volume ; RV) 2.26L (196% ; %予測値), 残気率 (RV/TLC) 63% (233% ; %predicted) であった。

筋電図：上腕二頭筋, 短母指外転筋, 左大腿直筋, 左前脛骨筋に明らかな異常はなかった。

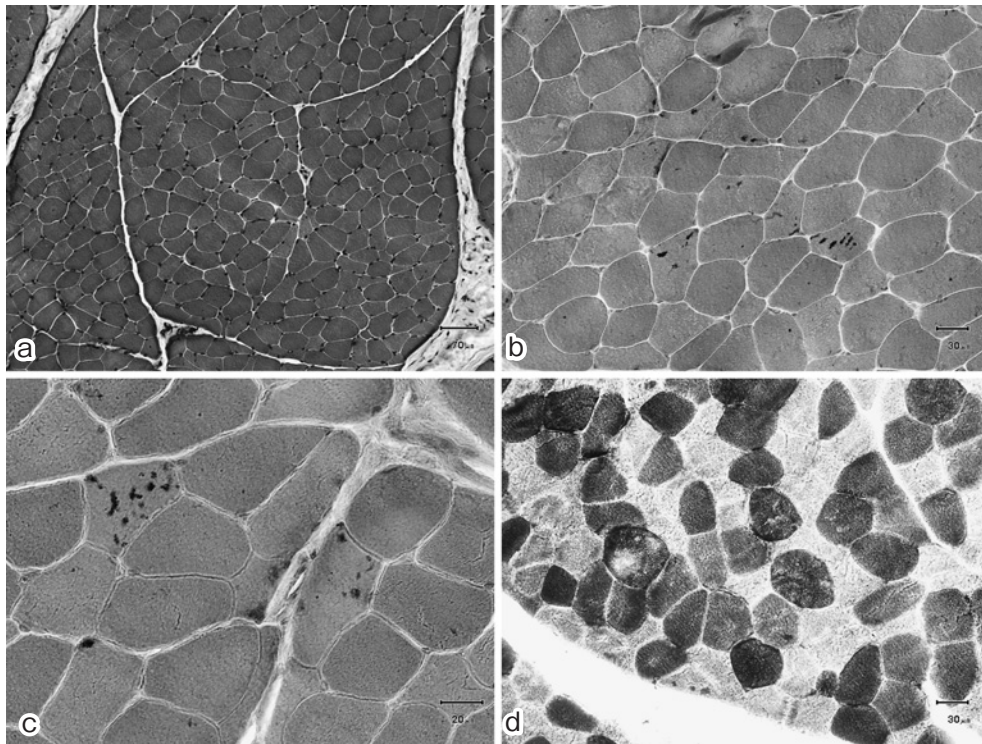
神経伝導速度：運動神経および感覚神経ともに、伝導速度と潜時に異常なし。

### 入院後の経過

入院後の経過：入院時の検査所見から神経筋疾患を疑い、NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation) を開始した。また、右心不全に対して利尿剤を投与した。下肢の浮腫は改善し、心拡大は改善、NIPPVにより血液ガスは室内気で pH 7.39, PaCO<sub>2</sub> 47Torr, PaO<sub>2</sub> 82Torr

に改善した。続いて、上腕二頭筋より筋生検を施行した。組織学的には、ヘマトキシリンエオジン染色にて軽度の筋線維の萎縮と筋線維の大小不同を認めた (Fig. 2a)。再生、壊死線維は認めなかった。Gomori Trichrome 染色変法にて筋線維内にネマリン小体を認めた (Fig. 2b, 2c)。NADH-TR (nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase) 染色では、type-2 線維が萎縮しており、いくらかの筋線維では irregular intermyofibrillar network (筋原線維間網の配列の乱れ) (Fig. 2d) を確認した。これらの所見はネマリンミオパチーに合致する所見であった<sup>4)</sup>。二次的にネマリンミオパチーを呈しうる疾患<sup>5)6)</sup>を認めなかったため、本症例をネマリンミオパチーと診断した。

入院5日目に日中のNIPPVを中止した。呼吸筋力低下と睡眠時無呼吸症候群が神経筋疾患にはしばしば認められ、日中の呼吸不全に先行して夜間の酸素飽和度低下が認められると報告されているため<sup>7)~9)</sup>、室内気でポリソムノグラフィを施行した。その結果、中枢性無呼吸が頻繁に出現し、約20秒間の呼吸停止後に10秒間から15秒間の頻呼吸 (呼吸数30回/分から40回/分) を繰り返していた。呼吸停止は45から60秒間に及ぶこともあった。平均酸素飽和度は84%と低値であった。最低酸素飽和度は54%であり、SpO<sub>2</sub>が90%以下となる時間は睡眠時間の94%を占めた。そのため、夜間のNIPPVは必要であると判断した。2000年6月に退院としたが、本症例の主な臨床経過をFig. 3に示す。VCは徐々に低下し、TLCはわずかに低下した。反対に、RVとRV/TLCは増加している。握力をはじめ、明らかな粗大筋力の低下は認めていない。8年が経過し、患者は現在、日中に2~3時間と、夜間のNIPPVを行っている。当院には、現在でも外来に独歩にて通院中である。



**Fig. 2** Histochemical study of the muscle biopsy specimen. a. With hematoxylin and eosin staining, mild atrophy of muscle cells and mild variation in fiber size can be seen. There are no signs of necrosis or regeneration. b. With modified Gomori trichrome staining, nemaline rods are seen in several muscle cells. c. Higher magnification with modified Gomori trichrome staining shows abnormal rod-shaped structures. d. With NADH-TR staining, type 2 fibers appear atrophic, and some muscle cells show an irregular intermyofibrillar network.

## 考 察

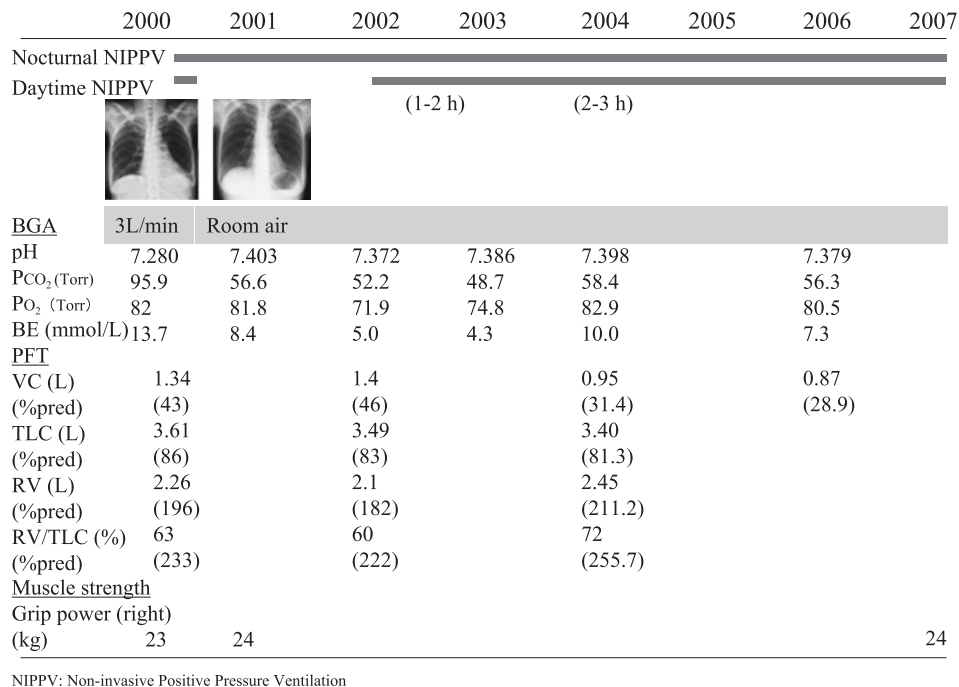
ネマリンミオパチーは、先天性ミオパチーのひとつとして、Shy<sup>1)</sup>や Conen<sup>2)</sup>によって報告された。先天性ミオパチーは、一般に非進行性または緩徐進行性の経過をとるミオパチーの総称であり、筋生検の特殊染色にて認められる筋線維の異常な構造物によってそれぞれ診断される。ネマリンミオパチーは筋線維内に糸くず状の構造物（ネマリン小体）を認めるのが特徴である。先天性筋疾患の中でもまれな疾患であり、その頻度は1,000の出生につき0.02人程度と推定されている。本疾患は、筋力低下のパターンなどの臨床的な特徴と発症年齢から、乳児重症型（Severe infantile form）、良性先天型（benign congenital form）、および成人型（adult-onset form）の3つのタイプに分類される。本症例では、成人にいたるまで筋力低下が明らかでなく、成人型にあたると思われる。良性先天型の中には、成人期にいたるまで気づかれないほど筋症状が軽微な症例があることが知られているが、それらにはアキレス腱短縮や高口蓋などの先天的な基盤を認めることが報告されており<sup>14)15)</sup>、それらを認めなかったことも考慮して本症例を成人型と診断した。

先天性ミオパチーによる呼吸不全は呼吸筋線維の萎縮や、側彎症などの胸郭変形による肺胞低換気が原因である。また、咳嗽の流速が低下したことにより気道クリアランスが悪化すると、呼吸器感染症を合併し、呼吸不全が悪化する<sup>10)11)</sup>。本症例では、胸郭の変形はなく、先行する感染も認めなかった。これらのことから、本症例における呼吸不全の原因は呼吸筋の萎縮、呼吸筋疲労、そして肺高血圧症によるものと考えられる。

心筋症を発症した成人型ネマリンミオパチーの報告もあるが<sup>7)</sup>、本症例では利尿剤およびNIPPVのみで治療した。心不全徴候の再発はないため、ネマリンミオパチーによる心筋障害はないと考えた。これらのことより、入院時の右心不全の原因は夜間の肺胞低換気による低酸素血症、高CO<sub>2</sub>血症、および肺高血圧症による2次性のものと考えた。

筋ジストロフィー症では、呼吸筋力低下は四肢の筋力低下とほぼ平行して出現、進行することが多い。一方、ネマリンミオパチーでは、粗大筋力と呼吸筋力との間に乖離がみられることが多く、呼吸筋は他の骨格筋と比較してより影響を受けやすいと報告されている<sup>8)14)</sup>。Shafiqらは、横隔膜と肋間筋には他の骨格筋よりもより多くの





NIPPV: Non-invasive Positive Pressure Ventilation

**Fig. 3** Clinical course. Cardiac enlargement was present upon admission in April 2000 and was improved by non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV). Daytime NIPPV was stopped on day 5 after admission; it was re-started in 2002. Vital capacity gradually decreased; in contrast, the residual volume (RV) and RV/TLC (total lung capacity) ratio increased. On the other hand, grip power was 23 kg on admission and has been maintained.

ネマリン小体を認めたと報告している<sup>15)</sup>。Shimomura からも、横隔膜に多くのネマリン小体を認めたと報告している<sup>4)</sup>。これらのことから、骨格筋に明らかな筋力低下がみられない場合でも、呼吸筋不全が潜行性に進行している可能性がある。

呼吸筋力の低下に加え、本症の肺胞低換気には、中枢神経の化学受容体の関与があると考えられている<sup>16)</sup>。Maayan らの報告<sup>9)</sup>では、高 CO<sub>2</sub>血症の改善後、CO<sub>2</sub>に対する感受性の低下が改善している。つまり、夜間の肺胞低換気とそれに伴う恒常的な高 CO<sub>2</sub>血症が、中枢神経の CO<sub>2</sub>に対する感受性を低下させ、日中のガス交換にも支障を来すという<sup>17)</sup>、いわゆる馴れの現象が示唆されている。本症例では CO<sub>2</sub>感受性に関する検査を行っていないため、どの程度中枢神経の化学受容体の感受性低下が肺胞低換気に関与しているかは現時点で不明である。

本症例は、Fig. 3に示したとおり、肺活量が著しく低下していながら、患者は酸素吸入を要さず、2008年現在独歩にて外来受診している。退院時との変化は、現在では日中も2~3時間のNIPPVを要している点のみである。定期的な経過観察および呼吸理学療法やNIPPVを含めた治療が、呼吸筋不全を来した患者の予後を改善することが報告されている<sup>7)</sup>ため、本症例でも今後の慎重なモニタリングと経過観察が重要と考える。

骨格筋に明らかな筋力の低下を認めず、呼吸筋力低下によるII型呼吸不全と右心不全で発症した成人発症型ネマリンミオパチーの1例を報告した。まれな病態ではあるが、明らかな四肢筋力の低下を認めなくても、急速に発症し、本症例のような徴候を呈する成人症例の鑑別診断に、成人期に発症するネマリンミオパチーを加える必要がある<sup>3)</sup>。このような症例に対し、NIPPVが有用である可能性がある。

なお、本症例は、第143回日本呼吸器学会関東地方会(2001年東京)で発表した。

謝辞：本症例の診断および本論文の執筆にあたり、貴重なご助言、ご協力を賜りました。国立病院機構箱根病院 神経内科の石原傳幸先生に深謝致します。

## 引用文献

- 1) Shy GM, Engel WK, Somers JE, et al. Nemaline myopathy: A new congenital myopathy. *Brain* 1963; 86: 793.
- 2) Conen PE, Morphy EG, Donohue WL. Light and electron microscopic studies of 'myogranules' in a child with hypotonia and muscle weakness. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 983.
- 3) Falga-Tirado C, Perez-Peman P, Ordi-Ros J, et al. Adult onset of nemaline myopathy presenting as

- respiratory insufficiency. *Respiration* 1995; 62: 353—354.
- 4) Shimomura C, Nonaka I. Nemaline myopathy: Comparative muscle histochemistry in the severe neonatal, moderate congenital, and adult-onset forms. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 25—31.
  - 5) Rewcastle NB, Humphrey JG. Vacuolar myopathy. Clinical, histochemical, and microscopic study. *Arch Neurol* 1965; 12: 570.
  - 6) Cape CA, Johnson WW, Pitner SE. Nemaline structures in polymyositis. A nonspecific pathological reaction of skeletal muscles. *Neurology (Minneapolis)* 1970; 20: 494.
  - 7) Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118: 1390—1396.
  - 8) Sasaki M, Yoneyama H, Nonaka I. Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 425—427.
  - 9) Maayan C, Springer C, Armon Y, et al. Nemaline myopathy as a cause of sleep hypoventilation. *Pediatrics* 1986; 77: 390—395.
  - 10) Harati Y, Niakan E, Bloom K, et al. Adult onset nemaline myopathy, associated with cores and abnormal mitochondria. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1218—1220.
  - 11) Heffernan LP, Rewcastle NB, Humphrey JG. The spectrum of rod myopathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 529—542.
  - 12) Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: A clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001; 50: 312—320.
  - 13) Meier C, Voellmy W, Gertsh M, et al. Nemaline myopathy appearing in adults as cardiomyopathy: A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1984; 41: 443—335.
  - 14) Sasaki M, Takeda M, Kobayashi K, et al. Respiratory failure in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 1977; 16: 344—346.
  - 15) Shafiq SA, Dubowitz V, Peterson HC, et al. Nemaline myopathy: Report of a fatal case, with histochemical and electron microscopic studies. *Brain* 1967; 90: 817—828.
  - 16) Riley DJ, Santiago TV, Daniele RP, et al. Blunted respiratory drive in congenital myopathy. *Am J Med* 1977; 63: 459—466.
  - 17) Roussos C. Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 1985; 88: 1245—1325.

### Abstract

#### Nemaline myopathy detected with respiratory failure and right ventricular heart failure

Takashi Ishiguro<sup>1</sup>, Noboru Takayanagi<sup>1</sup>, Minoru Kanazawa<sup>1,2)</sup>, Kazuyoshi Kurashima<sup>1</sup>, Yutaka Yoshii<sup>1</sup>, Koichiro Yoneda<sup>1</sup>, Yousuke Miyahara<sup>1</sup>, Naho Kagiya<sup>1</sup>, Daidou Tokunaga<sup>1</sup>, Hiroo Saito<sup>1</sup>, Fumiaki Aoki<sup>1</sup>, Mikio Ubukata<sup>1</sup>, Tsutomu Yanagisawa<sup>1</sup> and Yutaka Sugita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University Hospital

We describe the case of a 40-year-old woman who was admitted for dyspnea and pitting edema of the lower extremities. Severe type II respiratory failure and right ventricular heart failure were present. Non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) improved the symptoms and blood gas values. Since the results of respiratory function tests and computed tomography indicated neuromuscular disease, muscle biopsy was performed and nemaline myopathy was diagnosed. NIPPV was necessary due to severe hypoxia and hypercapnia caused by severe hypoventilation during sleep; however, daytime NIPPV was stopped within a few days, and the patient was discharged with instructions to continue NIPPV at night only. Since discharge, she has been followed-up on an outpatient basis for 8 years. Adult-onset nemaline myopathy with respiratory failure and right ventricular heart failure as presenting features is rare, and NIPPV can be useful in such cases.