

## ●症 例

呼吸不全を契機に成人後に診断され、  
側弯症との鑑別を要した先天性ネマリンミオパチー

原田 公美<sup>a</sup> 池上 達義<sup>b</sup> 大井 一成<sup>b</sup>  
野口 進<sup>b</sup> 深尾あかり<sup>b</sup> 寺下 聡<sup>b</sup>

要旨：ネマリンミオパチーは、筋力低下と筋線維中のネマリン小体を特徴とする先天性筋疾患である。呼吸筋障害の頻度は高いが、成人後に呼吸不全で診断される例はまれである。症例は側弯症を有する38歳の女性でCO<sub>2</sub>ナルコーシスにて人工呼吸を要した。側弯症による慢性呼吸不全の急性増悪と考えたが高口蓋所見より神経筋疾患を疑い、筋生検でネマリンミオパチーの診断に至った。本症は側弯症を高率に合併し、一方呼吸筋障害は潜在性に進行するため、呼吸不全を呈しても本症の存在が看過されうる。したがって高口蓋などの身体所見を綿密にとることが重要である。

キーワード：ネマリンミオパチー、呼吸不全、成人、非侵襲的陽圧換気

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

## 緒 言

ネマリンミオパチーはネマリン小体という封入体が筋細胞内に沈着し全身の筋力、筋緊張低下をきたす原因不明の先天疾患で、先天性ミオパチーの1病型である。有病率は50万人に1人とまれである<sup>1)</sup>。生下時から全身の筋が侵され、多くは小児期までに運動障害で診断される。呼吸筋障害の頻度は高いとされているが、成人後に呼吸不全を契機に初めてネマリンミオパチーと診断される例はきわめてまれである。また本症は側弯を高率に合併するため、呼吸筋以外の筋症状が軽微で小児期に本症と診断されていない症例では、呼吸不全を呈する側弯症と鑑別を要する。

我々は心停止に至る重篤な呼吸不全で搬送された、高度の後側弯症を有する38歳の女性で、高口蓋を含む身体所見がネマリンミオパチーの診断に有用な手がかりとなった症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：38歳、女性。

既往歴：側弯症。

内服薬：アセトアミノフェン (acetaminophen) 1,800 mg/day (腰痛に対して)。

家族歴：特記なし、近親婚なし。

最終学歴：大学卒。

職歴：事務職。

妊娠・出産歴：なし。

現病歴：患者母親の妊娠・周産期には異常を認めなかったが、歩行開始時より易転倒性があり、走るのが遅かった。学生時代は日常生活に支障をきたすことはなかった。高校生のときに側弯を自覚し、32歳時から側弯が増悪するようになった。36歳頃から階段の段差が上りにくいと感じるようになった。

来院3週間前から感冒症状があり、来院前日に不眠のため睡眠導入剤を内服した。翌朝 Japan Coma Scale III-200の意識障害のため他院に救急搬送された。搬送時、高二酸化炭素血症(酸素リザーバーマスク10L/min投与下で動脈血液ガス:pH 6.894, PaCO<sub>2</sub> 179 Torr, PaO<sub>2</sub> 164.7 Torr)および肝酵素高値(AST 2,360 U/L, ALT 1,840 U/L)を認めた。まもなく心停止に至ったため蘇生処置を施行された後、精査加療目的で当院に転送され、同日入院・ICU入室となった。

入院時身体所見：身長158 cm, 体重44.3 kg, body mass index 17.7 kg/m<sup>2</sup>, 意識レベル Glasgow Coma Scale E4VTM6 (気管挿管中), 血圧114/72 mmHg, 脈拍94/min, 体温38.1°C, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) (人工呼吸下: FiO<sub>2</sub> 0.4) 98%, 呼吸数15/min, 頸静脈怒張

連絡先：池上 達義

〒640-8558 和歌山県和歌山市小松原通4-20

<sup>a</sup>日本赤十字社和歌山医療センター放射線診断科部

<sup>b</sup>同 呼吸器内科部

(E-mail: tikeue@gmail.com)

(Received 30 May 2016/Accepted 27 Oct 2016)

なし，呼吸音異常なし，心音異常なし，腹部平坦軟，後側弯はあるが胸郭変形は軽度，羽ばたき振戦なし，下腿浮腫なし。

入院時検査所見：胸部X線写真：右上肺野の淡い浸潤影を認めた。脊椎単純X線写真（図1）：第11胸椎から第4腰椎にかけてのCobb角が75度で左に凸の後側弯を認めた。胸部単純CT（図2）：右上葉肺炎像と両側少量胸水を認めた。血液検査（表1）：AST 4,096 U/L，ALT 2,901 U/L，LD 6,152 U/L，PT-INR 2.23，PT 活性35%，NH<sub>3</sub> 91 μg/dlと急性肝不全を疑う所見であった。HBs抗原・HCV抗体ともに陰性で，抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体も検出されなかった。白血球数17,100/μl，CRP 1.61 mg/dlと炎症反応上昇を認めた。総ビリルビン1 mg/dl，CK 122 U/Lと基準値範囲内であった。動脈血液



図1 脊椎単純X線写真，胸椎から腰椎にかけて強い側弯症を認めた。

ガス分析（表1）：人工呼吸下（FiO<sub>2</sub> 0.4）でPaO<sub>2</sub> 102 Torr，PaCO<sub>2</sub> 46.7 Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 39.7 mmol/Lと高炭酸ガス血症および重炭酸イオン高値を伴う呼吸不全を認めた。

ICU退室後検査所見：呼吸機能検査（表1，入院10日目）：FVC 1.82L，%FVC 57.6%，FEV<sub>1</sub> 1.54L，FEV<sub>1</sub>/FVC 84.6%，%FEV<sub>1</sub> 57.0%と拘束性換気障害を呈していた。細菌学的検査：血液培養・尿培養・喀痰培養から有意な細菌は認めなかった。心臓超音波検査：駆出率71%，下大静脈9mm（呼吸性変動あり）。壁運動の異常や弁膜症を認めず，心筋症を疑う所見はみられなかった。胸部～骨盤部単純CT：脊柱起立筋や右大殿筋に軽度の筋萎縮を認めた。

入院後経過：呼吸器感染症および睡眠導入剤による重篤なII型呼吸不全，薬剤性急性肝不全と考へて，人工呼吸管理および抗菌薬〔セフトリアキソン（ceftriaxone：CTRX）1g/12時間〕，ステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：mPSL）1g/日，3日間〕，N-アセチルシステイン（N-acetylcysteine）投与を行った。呼吸不全は速やかに改善したため，入院2日



図2 胸部単純CT，右上葉肺炎像と両側少量胸水を認めた。

表1 血液検査・動脈血液ガス分析（入院時）および呼吸機能検査（入院10日目）

血液検査（入院時）		動脈血液ガス分析（入院時）		呼吸機能検査（入院10日目）	
WBC	17,100/μl	FiO <sub>2</sub>	0.4	FVC	1.82 L
CRP	1.61 mg/dl	pH	7.538	%FVC	57.60%
AST	4,096 U/L	PaCO <sub>2</sub>	46.7 Torr	FEV <sub>1</sub>	1.54 L
ALT	2,901 U/L	PaO <sub>2</sub>	102 Torr	FEV <sub>1</sub> /FVC	84.60%
LD	6,152 U/L	Lac	2 mmol/L	%FEV <sub>1</sub>	57.00%
T-Bil	1 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	39.7 mmol/L		
PT-INR	2.23	ABE	15.1 mmol/L		
PT	35%				
NH <sub>3</sub>	91 μg/dl				
CK	122 U/L				
BNP	141.7 pg/ml				

目に人工呼吸器から離脱し非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) に移行した。急性肝不全も呼吸不全の回復とともに速やかに軽快した。以上の経過より急性肝不全は、慢性呼吸不全の急性増悪に伴う右心不全によるうっ血肝であったと考えられた。第4病日にICU退室となり、第6病日より日中のNPPVから離脱した。この時点で口腔内を観察したところ高口蓋を認めたため、改めて全身の詳細な身体所見をとったところ細長い顔貌、眼球突出、両側下垂足、ばち指が認められた。見当識障害は認めなかった。徒手筋力検査(MMT)では上肢の筋力低下は認めず、腸腰筋5/5・大腿四頭筋5/5・前脛骨筋1/1・長母趾伸筋1/1・長母趾屈筋4+/4+・腓腹筋4+/4+であった。病的反射、深部

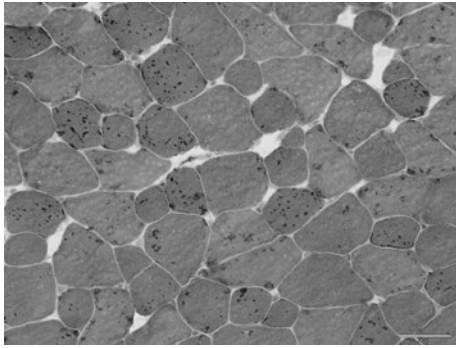


図3 筋生検 (Gomori トリクローム染色)。筋線維内に顆粒状の物質 (ネマリン小体) を多数認めた。

腱反射の低下、筋線維束性攣縮、Gowers 徴候はいずれも認めなかった。片足立ち・片足跳び・爪先立ち・踵立ちは不可能であった。感覚障害、膀胱直腸障害は認めなかった。当初高度後側弯症に伴う慢性呼吸不全増悪を疑っていたが、上記所見より神経筋疾患を疑い神経伝導速度、筋電図検査を行ったところ、神経伝導速度は正常であったが筋電図検査で慢性の筋原性変化を認めた。小児期の易転倒性、思春期に側弯症が急速に進行した経過から先天性ミオパチーが強く疑われ、左上腕二頭筋の筋生検を施行した。Gomori トリクローム染色でネマリン小体を有する筋線維を多数認め、ネマリンミオパチー (modified Rankin Scale 2) と確定診断した (図3)。

第22病日より日中の酸素は不要となったが、夜間睡眠時に著しい desaturation は続いていたため、SpO<sub>2</sub> 解析を用いて desaturation が最低限となるように NPPV の調整を行った。その結果、睡眠時間全体のうち SpO<sub>2</sub> < 90% となる割合が第11病日には7.13%であったのが第26病日には1.49%まで改善した。在宅酸素療法 0.5 L/min および夜間 NPPV [S/T モード、呼気気道陽圧 (EPAP) 5 cmH<sub>2</sub>O、吸気気道陽圧 (IPAP) 10 cmH<sub>2</sub>O、呼吸回数 20 回/min] として第26病日に退院となった。入院経過および入院日から退院18日目までの動脈血液ガス・血液検査の推移を図4に示す。

## 考 察

ネマリンミオパチーは発症時期や重症度から、①重症

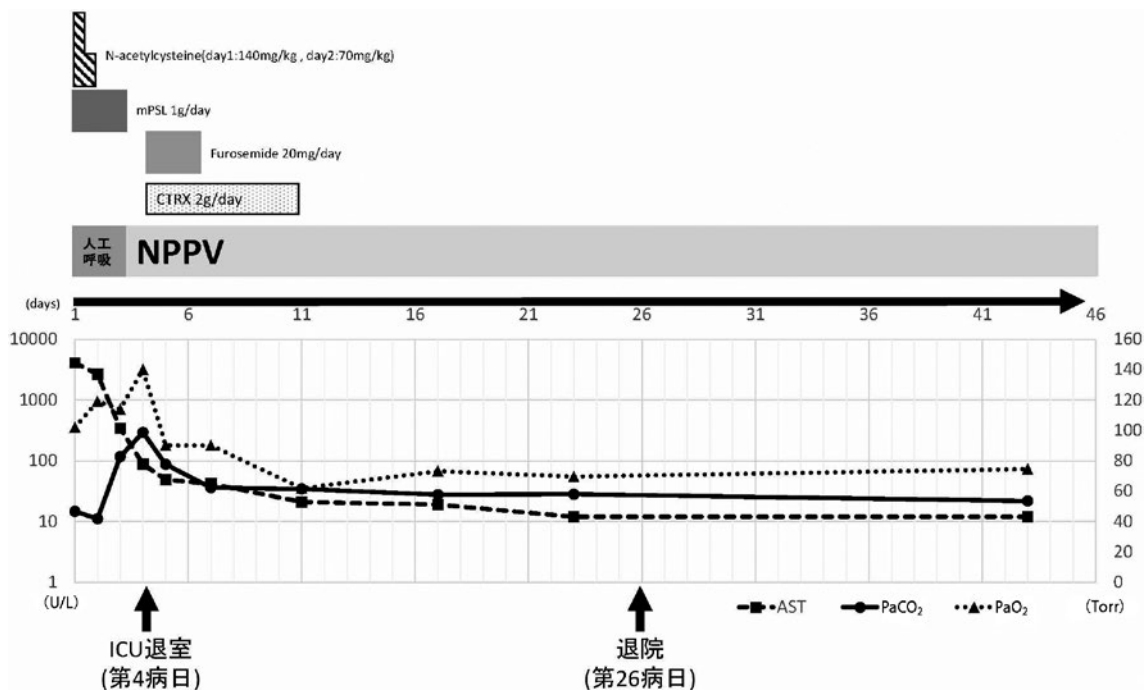


図4 入院日から退院18日目までの投薬・呼吸管理内容の経過および動脈血液ガス分析・血液検査の推移。

先天型, ②中等症先天型, ③典型的先天型, ④小児期若年発症, ⑤成人発症型, ⑥その他の6型に分類される<sup>2)</sup>. 本症例は幼少期から筋緊張低下, 筋力低下が緩徐に進行してきたとみられることから典型的先天型と考えられる. 典型的先天型のネマリニンミオパチー症例の大半は幼少期に診断され, 本症のように成人後に呼吸不全を呈して初めて診断される例はまれである. 我々が検索しえた我が国の文献では, 295編中2編が該当した(医学中央雑誌から「ネマリニンミオパチー」で検索した. 原著論文もしくは症例報告のなかから, ヒト以外を対象とした論文およびネマリニンミオパチー以外の神経筋疾患に関する論文は除外した).

しかしながら, ネマリニンミオパチーでは比較的予後良好とされる典型的先天型でも呼吸器障害の合併は少なくないとされている. ネマリニンミオパチー143例について検討した報告によると, 典型的先天型66例のうち15例(23%)に反復性の肺炎もしくは呼吸機能低下を認め, 9例(14%)で重症呼吸不全を認めた. そのうち呼吸機能検査が行われた12例中11例で呼吸機能異常(%FVCかつ/またはFEV<sub>1</sub>/FVC<60%)を呈していた<sup>3)</sup>. 組織学的検討では他の骨格筋と比較して呼吸筋のほうに病理学的変化が強かったとされている<sup>4)</sup>. 自覚症状がなくても夜間低酸素血症をきたすリスクが高く, 急な呼吸不全増悪を起こしうるとされている<sup>1)</sup>. 本症例でも, 3週間前からの感冒症状に加えて睡眠導入剤内服を契機に呼吸不全の急性増悪をきたしたと考えられた. 本症例ではこれまで呼吸不全を疑わせるエピソードはなかったが, 潜在性に呼吸筋不全が進行してきていたのではないかと推測された.

ネマリニンミオパチーでは側弯症の合併が多く, 特に思春期以降に増悪する特徴がある<sup>5)</sup>. しかし, 側弯症を合併した本症患者が初発症状として呼吸不全を呈した場合, 特発性側弯症による拘束性換気障害の急性増悪と誤認される可能性がある. 本症例でも致死的な呼吸不全を発症し, 前医ですでに挿管された状態で搬送されたため初診時に本症に特徴的な身体所見を十分とることができず, 当初は側弯症に伴う呼吸不全増悪と考えていた. 確かに側弯症は慢性呼吸不全をきたしうるものであり, Cobb角と呼吸機能障害には関連があると考えられている<sup>6,7)</sup>. しかし, 呼吸不全をきたすような側弯症の場合, 高度の胸郭変形を伴っていることが多い<sup>8)</sup>. また, 本症診断前は側弯症の原因は特定されていなかったが, 特発性側弯症の場合, 呼吸不全をきたすのはCobb角が110度以上の症例に限られていたという報告もある<sup>9)</sup>. 本症例では胸郭変形は軽度であることから, 側弯症のみで心肺停止をきたすほどの呼吸不全に至るかどうかは疑問が残るところであった. 脊柱側弯症は思春期世代の約1~

2%にみられる比較的頻度の高い疾患であるが, その70%は病因が不明の特発性側弯症である. ただし, 特発性側弯症は除外診断であり, 先天性側弯症や症候性側弯症との鑑別が重要である. 症候性側弯症には脊髄空洞症・筋ジストロフィーなどの神経筋性側弯症, Marfan症候群・Ehlers-Danlos症候群などの間葉系異常, 神経線維腫症, 骨系統疾患などがある<sup>10)</sup>. 本症例では抜管後に高口蓋に気づいたことで先天性神経筋疾患を疑い, 詳細な発達歴の問診や身体所見をとるに至り, 本症診断につながった. 高口蓋自体は多くの神経筋疾患や遺伝性疾患で認められる非特異的な所見だが, 高口蓋を認めた場合は本症を含めた神経筋疾患を疑って精査を進めるべきであると考えられた.

ネマリニンミオパチーに対する根本的治療はまだないためQOLの向上が治療の目標となる. 本症例では病状が安定し日中はNPPVから離脱しえたが, 夜間低酸素血症が持続してみられたため夜間NPPVの継続が必要と判断された. 神経筋疾患における慢性の換気不全の機序として呼吸筋, 特に横隔膜の機能不全, 中枢の呼吸ドライブの不全, 咽頭や喉頭の機能異常, 胸郭の拘束があげられている<sup>11)</sup>. これらの換気不全は通常座位より仰臥位で顕著となり, 睡眠時特にREM睡眠時に増悪するため睡眠時の換気不全を生じやすいとされている. 清水ら<sup>12)</sup>は, 成人発症型ネマリニンミオパチーで呼吸不全・低酸素血症・高二酸化炭素血症をきたした症例に対してNPPVを使用したところ改善を認めたと報告している. 神経筋疾患による慢性呼吸不全に対するNPPVの有用性は確立しており, 本症も適応疾患とされている<sup>11)</sup>. また神経筋疾患を有する患者に対して呼吸理学療法を行うことで, 呼吸器症状の予防が行われ, 結果として入院期間の短縮や挿管数の減少につながったという報告がある<sup>13)</sup>. 本症例は退院後家庭での生活は自立可能となったため, 在宅理学療法は導入していないが, 今後機能維持とQOLの向上のため必要に応じて多職種間で連携したケアの取り組みが有用となる可能性があると考えられる.

本論文の要旨は, 第115回日本結核病学会近畿地方会・第85回日本呼吸器学会近畿地方会(2015年7月, 奈良)で発表した.

謝辞: 本症例の診断にあたり筋病理診断をしていただきました, 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 西野一三先生に深謝いたします.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

## 引用文献

- 1) North KN, et al. Nemaline myopathy: current concepts. The ENMC International Consortium on Nemaline Myopathy. *J Med Genet* 1997; 34: 705-13.
- 2) Wallgren-Pettersson C, et al. Report of the 70th ENMC International Workshop: nemaline myopathy, 11-13 June 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 299-306.
- 3) Monique MR, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001; 50: 312-20.
- 4) Sasaki M, et al. Respiratory failure in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 344-6.
- 5) 圓谷理恵, 他. 先天性ミオパチー. *J Clin Rehabil* 2010; 19: 687-90.
- 6) Noble-Jamieson CM, et al. Effects of posture and spinal bracing on respiratory function in neuromuscular disease. *Arch Dis Child* 1986; 61: 178-81.
- 7) Szeinberg A, et al. Forced vital capacity and maximal respiratory pressures in patients with mild and moderate scoliosis. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 8-12.
- 8) 田崎智子, 他. 側弯症により呼吸不全をきたした Congenital hypomyelinating neuropathy の 1 例. *J Clin Rehabil* 2010; 19: 298-301.
- 9) Pehrsson K, et al. Lung function in adult idiopathic scoliosis: a 20 year follow up. *Thorax* 1991; 46: 474-8.
- 10) 柳田晴久. 症候性側弯症. *小児科診療* 2015; 4: 529-35.
- 11) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会. NPPV ガイドライン改訂第 2 版. 2015; 136-42.
- 12) 清水洋孝, 他. 呼吸不全, 多血症, 下肢深部静脈血栓症を認め, NIPPV の導入が有効であった成人発症型ネマリンミオパチーの 1 例. *末梢神経* 2007; 18: 294-6.
- 13) Tzeng AC, et al. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118: 1390-6.

## Abstract

**A case of congenital nemaline myopathy presenting with respiratory failure in adulthood, which was required to differentiate from idiopathic scoliosis**

Kumi Harada<sup>a</sup>, Tatsuyoshi Ikeue<sup>b</sup>, Issei Oi<sup>b</sup>, Susumu Noguchi<sup>b</sup>, Akari Fukao<sup>b</sup> and Satoshi Terashita<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Diagnostic Radiology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Nemaline myopathy is a congenital neuromuscular disorder characterized by nemaline bodies in the muscle fiber. Patients with nemaline myopathy frequently experience respiratory muscle weakness, but it is rare that adult patients are diagnosed with the initial symptoms of respiratory failure. The patient was a 38-year-old woman with severe scoliosis. She developed CO<sub>2</sub> narcosis and needed artificial respiration. Initially, she was believed to suffer from the acute progression of chronic respiratory failure as a result of severe scoliosis. However, a high-arched palate was noticed, and a congenital disorder was suspected. A muscle biopsy was performed, which resulted in a diagnosis of nemaline myopathy. Patients with nemaline myopathy frequently experience complications of scoliosis. On the other hand, because respiratory failure can progress in patients with nemaline myopathy, we often overlook the presence of this disease. The performance of a thorough physical examination to make an accurate and timely diagnosis of congenital muscle disorders is therefore important.