

## C. 研究結果

s-IBM の変性した筋線維の核といくつかの空胞壁に  $\gamma$ -H2AX と DNA-PK の3つの構成蛋白の強い陽性反応を認めた。特に Ku70 は、その他に細胞質と核の周囲に凝集体がしばしばみられた。免疫電顕では Ku70 陽性物質を含む vesicle を細胞質内の空胞内、変性した核と思われる構造物の周囲に認めた。対照群では、再生筋線維や、他の筋炎の萎縮筋線維の核に  $\gamma$ -H2AX の強い陽性反応がみられた。s-IBM の空胞化線維における核の  $\gamma$ -H2AX 陽性率は、s-IBM の非空胞化線維や、多発筋炎の筋線維核の  $\gamma$ -H2AX 陽性率より、統計学的に有意に高値であった。

## D. 考察

s-IBM における空胞変性筋線維では DNA 二本鎖切断反応が亢進している。s-IBM の空胞化線維には、DNA 二本鎖切断反応の亢進がみられ、同時に核の崩壊が生じていることが示唆された。また、Ku70 の核内への輸送障害も DNA 二本鎖切断修復障害を加速させていると推定した。DNA 二本鎖切断反応の亢進・核の崩壊の原因として、酸化ストレス・加齢などによって引き起こされた核膜の脆弱性があるものと推定した。

## E. 結論

s-IBM 異常筋線維では DNA 二本鎖切断反応が亢進し、核崩壊、核輸送障害が示唆される。これらの異常を防ぐ方法を探ることにより、s-IBM の筋変性の進行を防ぐ治療へとつながることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nishii M, Nakano S, Nakamura S, Wate R, Shinde A, Kaneko S, Kusaka H. Myonuclear breakdown in sporadic inclusion body myositis is accompanied by DNA double strand breaks. Neuromuscul Disord In press.

### 2. 学会発表

1) 中村聖香, 中野智, 西井誠, 金子鋭, 日下博文: 封入体筋炎組織の空胞における核膜とライソゾーム成分の比較. 第51回日本神経学会総会 2010年5月20日 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「肥大型心筋症を伴った封入体筋炎 2 例についての検討」

研究分担者： 樋口逸郎（鹿児島大学神経内科・老年病学）  
共同研究者： 稲森由恵 1, 橋口昭大 1, 白石匡史 1, 東 桂子 1,  
大窪隆一 1, 井上輝彦 2, 三山吉夫 2, 鹿島克郎 3,  
高嶋 博 1,  
(1. 鹿児島大学神経内科・老年病学,  
2. 大悟病院老年期精神疾患センター,  
3. 鹿児島医療センター 第二循環器科)

**研究要旨** 最近 15 年間に当科入院し筋生検にて診断が確定した封入体筋炎 15 例中 2 例 (13.3%) に肥大型心筋症の合併を認めた。2 症例は封入体筋炎として典型的な臨床経過を呈し、他の症例と明らかな相違は認められなかった。2 症例の共通点としては、突然死、慢性ウイルス感染（症例 1 HTLV-1 陽性、症例 2 HCV 陽性）、高齢発症の肥大型心筋症が挙げられた。相違点としては、症例 1 は封入体筋炎が先行し、症例 2 では肥大型心筋症が先行していること、肥大型心筋症の病型が異なることが挙げられる。心筋組織所見では、ともに錯綜配列、心筋細胞肥大、広範な線維化を認め、肥大型心筋症に合致した所見を認めた。症例 2 では著明な脂肪変性を認め、病態との関連も示唆された。明らかな炎症細胞浸潤は認められなかった。

封入体筋炎の重篤な合併症として、肥大型心筋症をきたす可能性が示唆された。封入体筋炎を follow する際は、定期的な心病変の評価を行うことが大切と考えられ、特に、慢性ウイルス感染を伴う症例では注意が必要であると考えられた。

#### A. 研究目的

多発性筋炎・皮膚筋炎においては、高頻度に心病変を合併は高頻度すると言われている。一方、封入体筋炎においてはこれまでに十分な検討がなされておらず、心病変の合併は稀とされており、心筋の組織学的な検討はいまだ報告されていない。

今回、我々は肥大型心筋症を合併した封入体筋炎 2 症例を経験し、臨床的特徴および心筋・骨格筋所見について検討を行った。

また、2 症例とも慢性ウイルス感染 (HTLV-1, HCV) を認めており、病態との関連について検討を行った。

#### B. 研究方法

方法 1. 過去 15 年間に当科入院し筋病理にて診断確定した 15 例 (男 8 例, 女 7 例, 56-79 歳) において心病変の合併について検討した。

方法 2. 慢性ウイルス感染を伴う 6 例とそれ以外の 9 例について、それぞれ生検骨格筋における fiber type 毎の平均径を測

定して比較した。

### C. 研究結果

結果 1. 15 例中 2 例 (13.3%) に肥大型心筋症の合併を認めた。

症例 1. 男性. 60 歳代後半に封入体筋炎と診断. 免疫療法の効果なく, 徐々に悪化. 診断から 4 年後, 不安定狭心症にて精査した際に非閉塞型肥大型心筋症を指摘された. その 1 年後, 突然死し, 剖検にて死因は肥大型心筋症に伴う不整脈とされた。

症例 2. 男性. 60 歳代前半に心尖部肥大型肥大型心筋症と診断. この時点で高 CK 血症は指摘されていたが筋力低下, 筋萎縮は認めなかった. 70 歳代前半に筋力低下が顕著となり, 封入体筋炎と診断. その 9 年後, 誤嚥性肺炎にて入院中に突然死した。

2 症例の共通点として, 突然死, 慢性ウイルス感染, 高齢発症の肥大型心筋症が挙げられる. 相違点としては, 症例 1 は封入体筋炎が先行し, 症例 2 では肥大型心筋症が先行していること, 肥大型心筋症の病型が異なることが挙げられる. 心筋組織所見では, ともに錯綜配列, 心筋細胞肥大, 広範な線維化を認め, 肥大型心筋症に合致した所見を認めた. 症例 2 では著明な脂肪変性を認めた. 明らかな炎症細胞浸潤は認められなかった。

結果 2. type 1 fiber にて慢性ウイルス感染を伴う群で有意に平均径が大きく, 100  $\mu\text{m}$  を超える hypertrophic fiber が散見された。

### D. 考察

考察 1. 日本人における肥大型心筋症の有病率は 10 万人あたり 170-374 人と報告されている. 今回, 少数での検討ではある

が封入体筋炎 15 例中 2 例 (13.3%) で肥大型心筋症の合併を認めたことは, 明らかに高頻度であり, 関連が示唆された。

考察 2. type 1 fiber にて慢性ウイルス感染を伴う群で有意に hypertrophic fiber の存在を認めた. 組織学的に type 1 fiber と心筋は類似しており, 慢性ウイルス感染に伴う免疫異常が, 病態に関連している可能性が考えられた。

### E. 結論

封入体筋炎の重篤な合併症として, 肥大型心筋症をきたす可能性が示唆された. 封入体筋炎を follow する際には, 定期的に心病変の評価を行うことが大切であり, 特に, 慢性ウイルス感染を伴う症例では注意が必要と考えられる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

12th International Congress on Neuromuscular Diseases, 2010, Yukie Inamori, Itsuro Higuchi, Ryuichi Ohkubo, Noriko Hirata, Akihiro Hashiguchi, Keiko Higashi, Tadafumi Shiraishi, Kimiyoshi Arimura, Hiroshi Takashima, Myopathologic studies of an autopsy case with inclusion body myositis (IBM)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

## 嚥下障害を有する封入体筋炎患者へのバルーンカテーテル拡張法の検討

研究分担者： 近藤智善 1)

共同研究者： 村田頭也 1)、幸田 剣 2)

1) 和歌山県立医科大学神経内科

2) 和歌山県立医科大学リハビリテーション医学

### 研究要旨

封入体筋炎 (IBM) は、緩徐進行性の筋疾患である。約 1/3 の症例で嚥下障害の併発が報告されているが、四肢筋力との関連性が乏しいため、看過されやすく、また有効な治療法も見つかっていない。そこで、IBM 患者にバルーンカテーテルによる輪状咽頭部拡張法 (バルーン拡張法) を施行しその有効性を評価した。対象は、嚥下障害を自覚する IBM 患者 3 名 (男 2 女 1) 平均年齢 78.3 歳。12Fr 膀胱留置用バルーンカテーテルを透視下で経口的に挿入。食道入口部を越えた部位で、バルーン拡張後、空嚥下をさせながら、引き抜く操作を数回繰り返した。バルーン拡張法前後で、嚥下造影 (VF) と、マンメーターによる中咽頭、下咽頭、食道入口部、食道内での嚥下内圧の同時測定を行った。VF では、全例で下咽頭収縮筋や食道入口部付近の咽頭後壁に前方隆起が確認された。咽頭反射が高度な 1 例を除き、バルーン拡張法の施行が可能であった。バルーン拡張法施行前の VF では、模擬食物の食道通過量の減少や、梨状窩に貯留した食塊の喉頭侵入と誤嚥が確認された。バルーン拡張法施行後も喉頭挙上は減弱したままであったが、食道通過量が増大し、梨状窩への残留量減少に伴い、食塊の咽頭侵入や誤嚥が消失した。嚥下圧検査では、バルーン拡張法後も、食道入口部の開大障害は残存したが、中・下咽頭や輪状咽頭筋部の収縮力は増大した。バルーン拡張法により輪状咽頭筋部の機械的狭窄の改善に加え、咽頭筋部の筋収縮力も増大した。バルーン拡張法は、IBM 患者での嚥下障害改善に有効と考えられた。

### A. 研究目的

封入体筋炎 (IBM) は、緩徐進行性の筋疾患である。臨床的には、上肢遠位部 (手指屈筋群) と下肢近位部 (大腿四頭筋) の筋萎縮と筋力低下が特徴的である。

嚥下障害は、IBM 患者の約 1/3 の症例で報告されているが、四肢の筋力低下との関連性が少ないため、看過されやすく、治療法も確立されていない。

そこで、嚥下障害を訴える IBM 患者にバルーンカテーテルによる輪状咽頭部拡張法 (バルーン拡張法) を施行し、治療前後で嚥

下造影 (VF) と嚥下内圧検査を施行し、その有効性を評価した。

### B. 研究方法

対象は、嚥下障害を自覚する IBM 患者 3 名 (男 2 女 1) 平均年齢 78.3 歳。

12Fr 膀胱留置用バルーンカテーテル (図 1) を透視下で経口的に挿入。食道入口部を越えた部位で、バルーン拡張後、空嚥下をさせながら、引き抜く操作を数回繰り返した。

バルーン拡張法前後で、①嚥下造影 (VF) と、②マンメーターによる中咽頭、下咽頭、食道入口部、食道内での嚥下内圧の同

時測定を行い臨床症状の変化と対比した。

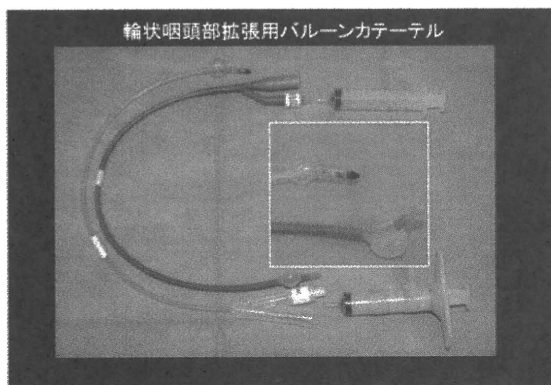


図1. バルーンカテーテル  
空気注入用注射器には、持ちやすい様に補助具を装着した。

## C. 研究結果

### 1. 嚥下造影

#### Cricopharyngeal prominence (CP)

封入体筋炎(IBM)では、咽頭後壁の前方隆起(CP)が全例で確認された(図2)。

CPは、輪状咽頭筋(C5-6)を含んだ上食道括約筋(UES)(C5-7)に加え咽頭口部(C2-3)の下咽頭収縮筋にも確認された。

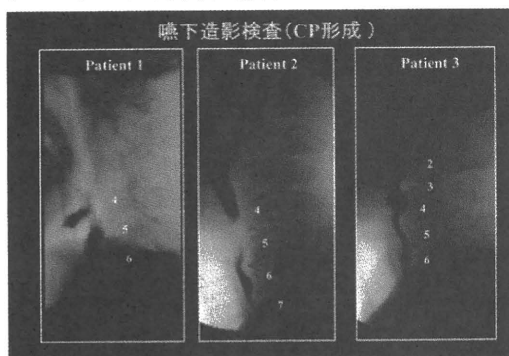


図2 嚥下造影検査(CP形成)  
咽頭後壁の前方隆起

#### バルーン拡張法の効果

咽頭反射が高度な1例を除き、バルーン拡張法の施行は2例で可能であった。

バルーン拡張前は、梨状窩に貯留した食塊の喉頭侵入や誤嚥が確認された。バルーン拡張法後も、食道入口部の開大障

害は残存したが中・下咽頭や輪状咽頭筋部の収縮力は増大した。

また、食道通過量が増大し、梨状窩での残留量が減少し、食塊の咽頭侵入や誤嚥が消失した。(図3)

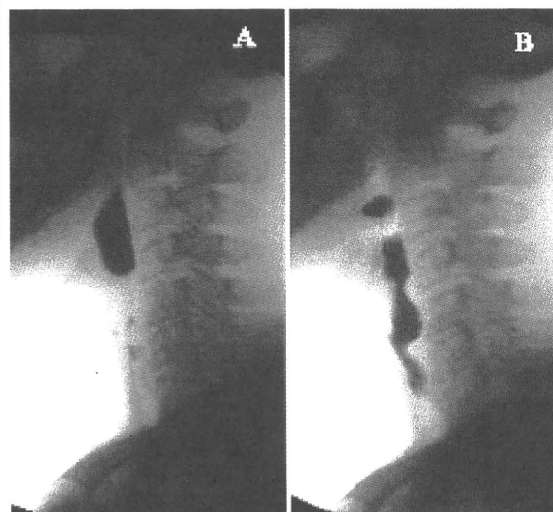


図3 バルーン拡張法前後の嚥下造影  
バルーン拡張前(A)に比べ拡張後(B)の方が輪状咽頭筋部の開大が改善している。

### 2. 嚥下内圧検査

健常人の咽頭期の嚥下内圧は、まず、中咽頭部の内圧が上昇し次に下咽頭部の内圧が上昇する。食道入口部は、両者の嚥下内圧が最高値を示す直前で陰圧を呈し開大する。(図4)

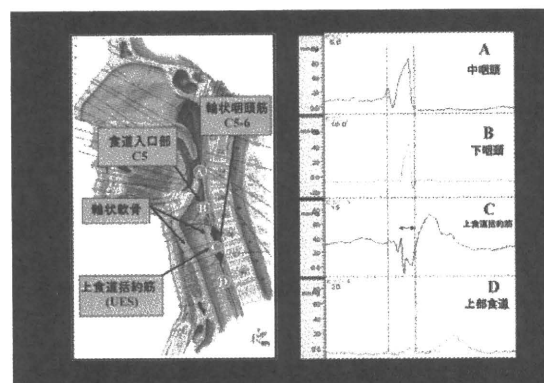


図4 健常人の嚥下圧の変化

バルーン拡張法前のIBM患者では、咽頭期の中咽頭・下咽頭の嚥下内圧の上昇は軽

度で、上食道括約筋も開大力低下のため陰圧を呈さない(図5)。

バルーン拡張法後、下咽頭部の嚥下圧は加療前に比べて上昇したが、上食道括約筋部の陰圧は出現せず、同部位の開大不良は改善しなかった(図5)

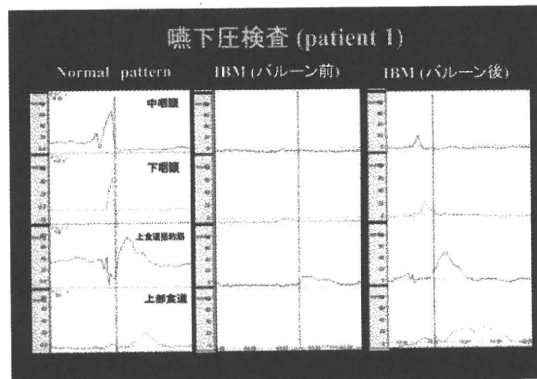


図5 健常人とIBM患者(バルーン拡張法前後)の嚥下圧検査

#### D. 考察

今回のVF検査でも、IBM患者では、咽頭後壁の前方突出(CPと略す)が、輪状咽頭筋(C5-6)を含んだ上食道括約筋(UES)(C5-7)に存在することが確認された。また、輪状咽頭筋以外に咽頭口部(C2-3)の下咽頭収縮筋にもCP形成が確認された。

さらに、嚥下内圧検査から、IBMでは、中・下咽頭収縮筋と上食道括約筋(UES)の収縮力低下が確認された。バルーン拡張後に嚥下障害の改善を自覚した2症例では、加療にて下咽頭収縮筋の収縮力が増大し、食塊の頸部食道への通過が容易になった。しかし、食道入口部は、同部位の嚥下圧が陰性を呈するほど開大しなかった。

以上の所見から、病初期からIBMで確認されるCPは、下咽頭収縮筋(咽頭口部・咽頭喉頭部)やUES(輪状喉頭筋含む)の弛緩障害に起因すると推測された。

食道入口部が開大するためには、まず、①軟口蓋の挙上による鼻咽喉の閉鎖 ②舌の挙上による口腔・咽頭の遮断 ③咽頭閉鎖が

必要である。そして迷走神経による直接支配に加えて舌骨挙上・咽頭収縮により輪状咽頭筋は弛緩し開大する。(図6)

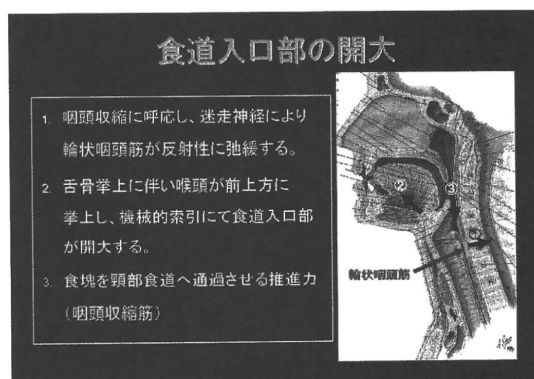


図6 食道入口部開大の機序

IBMでは、臨床経過が長期に及ぶため咽頭収縮筋や輪状咽頭筋の筋変性や萎縮が高度である。このように嚥下の咽頭期に食道入口部が開かず、食塊の通過が悪い状態は、輪状咽頭筋嚥下困難症と総称されている。今回の検討から、嚥下障害を有するIBMにおけるバルーン拡張法は輪状咽頭筋狭窄部の物理的拡大に加え、咽頭収縮力の増大にも寄与することが確認された。

バルーン拡張法は、外科的手技である輪状咽頭筋離断術に比べて危険性は軽度であるが、上部食道でのバルーン拡張に起因する血圧低下・徐脈などの迷走神経反射が誘発される可能性がある。また、機械的な刺激による出血や組織障害による再狭窄などの可能性は想定される。しかし、バルーン拡張法は、患者自ら簡単に行える手技であり、嚥下障害を自覚する患者には施行する意義が高いと考える。

#### E. 結論

1. IBMでは、バルーン拡張法による輪状咽頭筋の機械的拡張により、食道括約筋のみならず、咽頭収縮筋の収縮力が増大し、嚥下障害が改善した。
2. バルーン拡張法は簡易であり、IBM患者の嚥下障害の治療法として有益である。

「封入体筋炎における ALS 関連分子の筋病理学的検討」

研究分担者：内野 誠（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野）

共同研究者：山下 賢、木村 円、俵 望、坂口秀哉、中間達也、

前田 寧、平野照之（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野）

**研究要旨**

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の神経細胞死と封入体筋炎(IBM)の骨格筋変性の病態における発症メカニズムの共通性を明らかにし、治療法開発へと応用するため、IBM5例および多発性筋炎3例、皮膚筋炎3例、眼咽頭筋ジストロフィー(OPMD)2例、球脊髄性筋萎縮症1例の骨格筋組織において、ALS関連分子であるTDP-43、SOD1、FUS/TLS、OPTNに対する抗体を用いて免疫組織染色を行い、これらの局在を検討した。IBM、OPMDおよび一部の炎症性ミオパチーにおいてTDP-43およびSOD1、FUS/TLS、OPTNの陽性筋線維がみられた。一方、神経原性筋萎縮患者では陽性筋線維は見られなかった。IBM、OPMDなどのrimmed vacuoleを伴うミオパチーの骨格筋変性に、TDP-43およびFUS/TLS、OPTN、SOD1などの家族性ALS関連分子が関与する可能性が示唆された。IBMの病態においてALSにおける神経細胞死と同様に、プロテアソームやオートファジーによる蛋白分解機構の破綻などが筋変性のトリガーとなる可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

**A. 研究目的**

封入体筋炎(IBM)は症候学的、電気生理学的に筋萎縮性側索硬化症(ALS)と類似する所見を呈することがあり、時に両者の鑑別に苦慮する症例が存在する。IBM骨格筋に含まれる封入体の構成成分としてアミロイドβが同定され、IBMの病因において骨格筋のコンフォメーション病としての側面が注目されつつある。最近、ALS脊髄前角細胞にみられる凝集体の構成成分であるTDP-43が、IBM生検筋において封入体に検出されるとする報告が相次いで発表された。さらに骨Paget病や前頭側頭型認知症を伴う家族性封入体筋炎の原因遺伝子である *valosin-containing protein(VCP)* の遺伝子変異が、家族性ALSの原因となり得ることも報告された。本

研究ではALSの神経細胞死とIBMの骨格筋変性の病態における発症メカニズムの共通性を明らかにし、治療法の開発へと応用させることを目的とする。

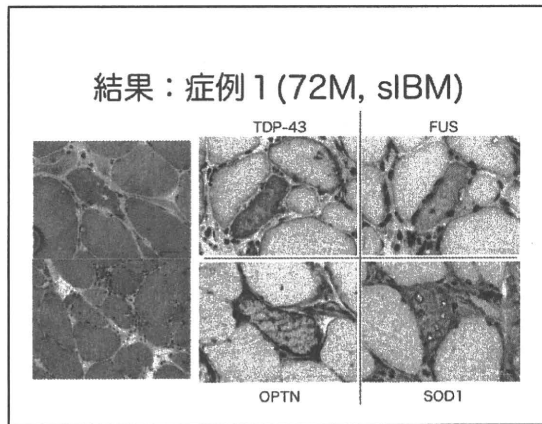
**B. 研究方法**

IBM5例および多発性筋炎3例、皮膚筋炎3例、眼咽頭筋ジストロフィー2例、球脊髄性筋萎縮症1例の骨格筋生検組織を用いて、抗TDP-43抗体(1:500、ProteinTech)、抗FUS/TLS抗体(1:250、Sigma-aldrich)、抗optineurin(OPTN)抗体(1:250、Cayman)、抗SOD1抗体(1:500、Calbiochem)により免疫組織染色を行い、各種ALS関連分子の局在を検討した。

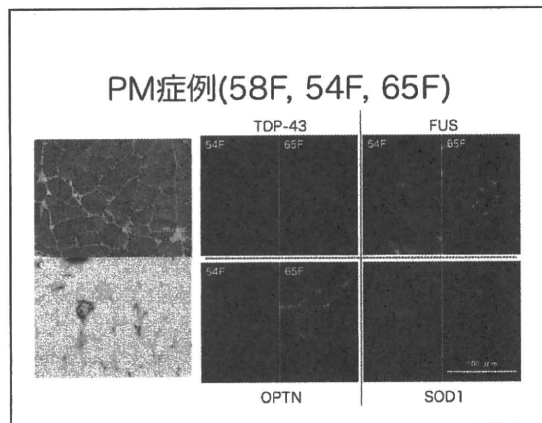
**C. 研究結果**

IBM5症例全例においてTDP-43およびOPTN、FUS/TLS、SOD1が陽性となる筋線維がみられた。TDP-43およびOPTNは比較的

高頻度（筋線維の 25～50%）に染色され、TDP-43 は辺縁に顆粒状あるいは均質に染色される傾向がみられた。OPTN は辺縁に顆粒状あるいはドット状、ときに膜直下が染色される傾向にあった。FUS は筋線維の 10%前後に、膜直下あるいは細胞質全体が均質に染色された。一方、SOD1 は比較的稀（筋線維の数%）に、細胞質に顆粒状（とくに rim を中心）に染色された。

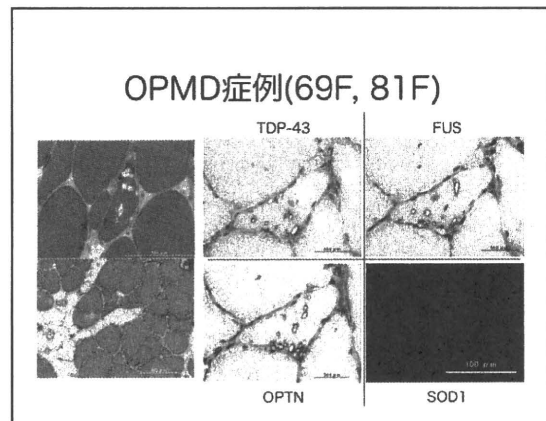


多発性筋炎では、TDP-43 と OPTN は壊死線維を中心に、10%前後の筋線維が細胞質に均質な染色性を示した。FUS と SOD1 が染色される筋線維は極めて稀であった。また皮膚筋炎では多発性筋炎と同様の傾向があり、TDP-43 と OPTN は壊死線維を中心に一部の筋線維が細胞質に均質な染色性を示し、FUS と SOD1 が染色される筋線維は極めて稀であった。



OPMD では IBM と同様、TDP-43 および

OPTN、FUS/TLS が陽性となる筋線維がみられた。TDP-43 および OPTN は比較的高頻度（筋線維の 10～50%）に染色され、とくに rim を中心に染色される傾向がみられた。FUS は筋線維の 5～10%前後に、膜直下あるいは rim が染色された。一方、SOD1 が染色される筋線維はほとんど見られなかった。



球脊髄性筋萎縮症における神経原性筋萎縮では、TDP-43、OPTN、FUS/TLS、SOD1 いずれに対しても明らかな陽性筋線維は見られなかった。

#### D. 考察

Weihl らが、2008 年に弧発性 IBM 患者骨格筋内に TDP-43 陽性の細胞質内封入体を報告して以降、次々と同様の報告がなされている。これらの報告では顆粒状、ドット状、あるいは無構造な TDP-43 陽性封入体の存在が確認されている。TDP-43 は、正常あるいは異常な筋線維核にも存在し、TDP-43 陽性封入体は必ずしも ubiquitin と共局在しないことが明らかとなってきている。これらの封入体内にはリン酸化、あるいは非リン酸化両者の TDP-43 が含まれるが、免疫ブロットでは、43kDa の TDP-43 全長のバンドに加えて、ALS の運動ニューロン内で見られる 25kDa の C 末端断片が含まれることから、IBM 骨格筋における病的意義が強調されて



きている。これまでの報告によると、TDP-43 陽性線維は、IBM 患者の生検筋線維の 25~32.5%と高頻度に検出され、その頻度は IBM の病理学的指標とされてきた rimmed vacuole (RV) や congo-red、リン酸化 tau、アミロイドβ 陽性線維よりもはるかに高頻度に見出される。一方疾患特異性については、OPMD や *GNE* 変異を有する DMRV の骨格筋内にも、封入体が高頻度に検出されることから、RV を伴うミオパチーに共通する病理学的変化であり、IBM に対する疾患特異性は低いと考えられてきている。

IBM 骨格筋における FUS/TLS 発現については、Hernandez Lain らによる報告があるのみである。弧発性 IBM 骨格筋を用いたイムノブロットでは、FUS 単量体は減少し、むしろ二量体~複合体が増加している。免疫組織染色では明らかな局在の変化は見られないことから、FUS は核内に存在し、核外脱出はみられていない。これらの所見は、我々の検討でみられた FUS の異所性局在（膜直下あるいは細胞質全体が均質に染色）とは異なる。使用した抗体の差異などの手技的な面や評価した IBM 患者の病期の相違などを考慮する必要はあるが、最近 TDP-43 と FUS の相互作用が注目されていることから、今後 IBM 骨格筋においても両者の相互作用の可能性について、検討する必要がある。

Tsuruta らは、IBM 骨格筋において 2.0~5.3%の筋線維に SOD1 が蓄積していることを報告した。我々の検討でも、SOD1 陽性線維は数%の筋線維に見られるのみであり、TDP-43 や OPTN 陽性線維に比較して圧倒的にわずかである。これらの所見は、IBM 骨格筋変性における SOD1 の関与は根源的ではない可能性を示唆するかも知れない。

Maruyama らは、2010 年家族性 ALS の原

因遺伝子として OPTN を報告した。加えて、弧発性 ALS の病理学的指標である運動ニューロン内の round-shape や skein-like inclusion が OPTN で染色されることも明らかにし、すなわち OPTN は ALS 運動ニューロン細胞質内封入体の構成成分の一つであることが示された。霊長類であるアカゲザルでは、OPTN は骨格筋に高度に発現することから、ヒト骨格筋においても OPTN は高発現すると推測される。OPTN はゴルジ器官において分子モーターである Myosin VI を介して、アクチンフィラメントと結合している (Sahlender ら、2005)。近年、IBM の発症メカニズムの一つとして、小胞体ストレスの関与と小胞体~ゴルジ器官の障害が報告されている。したがって IBM の小胞体~ゴルジ器官の障害の結果として、OPTN が筋線維内に蓄積する可能性が示唆される一方、一見 RV を伴わず正常に見える筋線維を含めて、TDP-43 と同等の頻度で OPTN の染色異常が観察される点からは、発症に根源的である可能性も検討する必要がある。

## E. 結論

IBM、OPMD などの RV を伴うミオパチーの骨格筋変性に、TDP-43 および FUS/TLS、OPTN、SOD1 などの家族性 ALS 関連分子が関与する可能性が示唆された。IBM の病態において ALS における神経細胞死と同様に、プロテアソームやオートファジーによる蛋白分解機構の破綻などが筋変性のトリガーとなる可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

**F. 健康危険情報** 特記事項なし。

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし  
2. 実用新案登録 なし  
3. その他 なし

「封入体筋炎における筋エコーの有用性について」

研究分担者： 梶 龍兒（徳島大学神経内科）  
共同研究者： 松井 尚子，鎌田 えりか，高松 直子，  
寺澤 由佳，和泉 唯信（徳島大学神経内科）

**研究要旨** 我々は健常者と封入体筋炎を含む炎症性筋疾患患者に対し、超音波を用いて骨格筋の観察と定量化を行っている。封入体筋炎では、健常者に比べ、エコー輝度が上昇しており、補助検査として有用である可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

炎症性筋疾患の診断には、臨床症状に加え、血液検査、筋電図、筋生検が重要であり、骨格筋 CT や MRI など補助検査として使用されている。超音波検査は空間分解能に優れ、非襲侵的でコストの負担も少ない。

超音波検査により、四肢に筋原性変化について評価を行い、生検部位の同定や封入体筋炎（IBM）の補助検査として有用であるかを検討する。

#### B. 研究方法

対象はコントロール3例、多発性筋炎・皮膚筋炎3例、IBM3例。コントロール群は組織や筋電図で明らかな神経筋疾患のないものとした。周波数7.5～11MHz程度のリニア型プローブを使用し、皮下の脂肪の量に応じ、STC(sensitivity time control)及びゲインを適切な状態に調整した上で輝度の変化を評価した。評価方法は、各筋に関心領域を設定し、超音波後方散乱法(Integrated backscatter:IB)を用いてエコー輝度を定量化し、3群間で比較した。筋電図ならびに病理所見もと

もに比較した。また筋生検時のHE染色標本を用い、顕微鏡で3か所観察し、ImageJを用いて筋線維径ならびに脂肪の面積を計測した。

#### C. 研究結果

- 1) 肩・上腕筋においてはIBMでエコー輝度が高くなる傾向にあった。
- 2) 前腕筋の観察において、浅指屈筋よりも深指屈筋でエコー輝度が高かった。
- 3) 下肢筋においては、IBMの好発部位とされる大腿四頭筋以外に腓腹筋でもエコー輝度の上昇を認めた。
- 4) 組織学的検討ではIBM群において大小不同が目立ち、脂肪の割合が多かった。

#### D. 考察

エコー輝度の上昇は筋線維の大小不同や脂肪変性を反映している可能性がある。

#### E. 結論

IBMにおいて病変の広がりや筋生検時の部位選択に筋エコーが補助検査として有用である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

高松直子、寺澤由佳、山本伸昭、佐藤健太、  
官本亮介、宮城愛、島谷佳光、松井尚子、  
浅沼光太郎、和泉唯信、梶龍兒 超音波所  
見が診断に有用であった筋サルコイドーシ  
スの一例

2010年11月2日第40回日本臨床神経生理  
学会学術大会（神戸）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

## 研究成果の刊行

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者	論文タイトル	書籍全体の編集者	書籍名	出版社	巻頁	出版年
Malicdan MC, Nishino I	Central Core Disease.	Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K	Gene Reviews	University of Washington		2010

原著論文

著者	論文タイトル	掲載誌名	巻頁	出版年
Yamazaki Y, Kamei Y, Sugita S, Akaike F, Kanai S, Miura S, Hirata Y, Troen BR, Kitamura T, Nishino I, Suganami T, Ezaki O, Ogawa Y	The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in skeletal muscle.	Biochem J	427 171-178	2010
Toussaint A, Cowling BS, Hnia K, Mohr M, Oldfors A, Schwab Y, Yis U, Maisonobe T, Stojkovic T, Wallgren-Pettersson C, Laugel V, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, Nishino I, Laporte J	Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies.	Acta Neuropathol	121 253-266	2011
Nishii M, Nakano S, Nakamura S, Wate R, Kaneko S, Kusaka H	Myonuclear breakdown in sporadic inclusion body myositis is accompanied by dna double strand breaks.	Neuromuscul Disord	In press	2011

総説

著者	論文タイトル	掲載誌名	巻頁	出版年
門間一成, 西野一三	神経・筋 ミオパチー	内科	105 1387-1390	2010
本田真也, 西野一三	筋疾患とオートファジー	BIO Clinica	25 42-46	2010

## GeneReviews

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors.  
Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-

# Central Core Disease

May Christine V Malicdan, MD, PhD  
National Center of Neurology and Psychiatry  
National Institute of Neuroscience  
Tokyo  
[may@ncnp.go.jp](mailto:may@ncnp.go.jp)

Ichizo Nishino, MD, PhD  
National Center of Neurology and Psychiatry  
National Institute of Neuroscience  
Tokyo  
[nishino@ncnp.go.jp](mailto:nishino@ncnp.go.jp)

Initial Posting: May 16, 2007; Last Update: May 11, 2010.

## Summary

**Disease characteristics.** Central core disease (CCD) is characterized by muscle weakness ranging from mild to severe. Most affected individuals have mild disease with symmetric proximal muscle weakness and variable involvement of facial and neck muscles. The extraocular muscles are often spared. Motor development is usually delayed, but in general, most affected individuals acquire independent ambulation. Life span is usually normal. Severe disease is early in onset with profound hypotonia often accompanied by poor fetal movement, spinal deformities, hip dislocation, joint contractures, poor suck, and respiratory insufficiency requiring assisted ventilation. The outcome ranges from death in infancy to survival beyond age five years. Typically the weakness in CCD is not progressive.

**Diagnosis/testing.** The diagnosis of CCD is based on clinical findings of muscle weakness, the histopathologic findings of characteristic cores on muscle biopsy, and molecular genetic testing. Most CCD is associated with mutations in *RYR1*, the gene encoding the ryanodine receptor 1. Molecular genetic testing of *RYR1* is available clinically.

**Management.** *Treatment of manifestations:* physical therapy for hypotonia and weakness that may include stretching and mild to moderate low-impact exercise; assistive devices as needed for ambulation; orthopedic surgery as needed for scoliosis, congenital hip dislocation, foot deformities; respiratory support, breathing exercises, chest physiotherapy as needed; dietary supplementation and nasogastric or gastrostomy feeding as needed.

*Prevention of secondary complications:* intervention as needed to prevent respiratory compromise from scoliosis; immunization against influenza; prompt treatment of respiratory infection; mobility and physical therapy to prevent joint contractures.

*Surveillance:* routine assessment of spine for scoliosis, joints for contractures, respiratory parameters (e.g., respiratory rate, peak expiratory flow rate [PEFR], forced vital capacity [FVC],

## GeneReviews

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors.  
Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-

and forced expiratory volume in one second [FEV1]), motor abilities to determine need for physical therapy, occupational therapy, assistive devices; sleep studies when signs of nocturnal hypoxia are present.

*Agents/circumstances to avoid:* Although the actual risk for malignant hyperthermia susceptibility is unknown, it is prudent for individuals with CCD to avoid inhalational anesthetics and succinylcholine.

*Testing of relatives at risk:* If the *RYR1* mutation is known, it is appropriate to offer at-risk relatives molecular genetic testing to identify those with possible increased malignant hyperthermia susceptibility.

**Genetic counseling.** Central core disease (CCD) is usually inherited in an autosomal dominant (AD) manner but can be inherited in an autosomal recessive (AR) manner. Most individuals diagnosed with AD central core disease have an affected parent or an asymptomatic parent who has a disease-causing mutation. The proportion of AD CCD caused by *de novo* mutations is unknown. Each child of an individual with AD CCD has a 50% chance of inheriting the mutation. The parents of a child with AR CCD are obligate heterozygotes and therefore carry one mutant allele. Heterozygotes (carriers) are often asymptomatic. At conception, each sib of an individual with AR CCD has a 25% chance of being affected, a 50% chance of being an asymptomatic carrier, and a 25% chance of being unaffected and not a carrier. Prenatal diagnosis for pregnancies at increased risk for AD or AR CCD is possible once the disease-causing mutation(s) has/have been identified in an affected family member.

## Diagnosis

### Clinical Diagnosis

The diagnosis of central core disease (CCD) is based on a combination of clinical findings of muscle weakness and histopathologic findings of characteristic cores on muscle biopsy (see [Testing](#)), and confirmed in most cases by the presence of a disease-causing mutation in the gene *RYR1* (see [Molecular Genetic Testing](#)).

Because the clinical presentation ranges from the absence of symptoms to severe features including the need for ventilatory support, it is difficult to make the diagnosis of CCD based on clinical findings alone.

Note: Although controversial, the diagnostic criterion for CCD (for the purpose of this review) is the presence of CHARACTERISTIC cores in a significant number of fibers on muscle biopsy, even in individuals who are seemingly asymptomatic.

**Clinical history.** Although central core disease has a wide spectrum of symptoms and presentations, the following clinical findings can provide clues to the diagnosis:

- In early-onset disease:

## GeneReviews

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors.  
Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-

- Hypotonia and generalized weakness, often accompanied by perinatal complications including poor fetal movement, respiratory insufficiency, and poor suck
- Delayed motor milestones (Independent ambulation is commonly achieved between ages three and four years, but varies depending on the severity of the disease.)
- Spinal deformities, congenital hip dislocation, high-arched palate, foot deformities, and joint contractures. Rarely, patients may show severe skeletal malformations like those seen in spondylocostal dysostosis.
- In later-onset disease (rare):
  - Mild symmetrical myopathy, predominantly involving the proximal muscles
  - Mildly affected facial muscles
  - Occasional involvement of the extraocular muscles (Ophthalmoplegia is relatively common in the autosomal recessive forms.)

## Testing

### Muscle biopsy

**Histologic examination** of muscle is essential to the diagnosis of central core disease. Diagnostic findings are the presence of a significant number of cores in type 1 fibers with the following characteristics (Figure 1B):

- Often well demarcated
- May be centrally or peripherally located in the fibers
- Run down an appreciable length of the fiber on longitudinal sections
- Devoid of mitochondria
- Do not stain with oxidative enzyme stains (e.g., NADH-tetrazolium reductase, succinate dehydrogenase, cytochrome *c* oxidase)
- Deficient in phosphorylase activity and glycogen
- Sometimes surrounded by a thin rim of high oxidative enzyme activity, giving the appearance of "rimmed cores"
- Immunohistochemistry studies demonstrate distinct staining patterns that are restricted to the cores: RyR1 protein was focally depleted within the cores, while other proteins including DHPR[α]<sub>1s</sub>, triadin, SERCA1/2, and calsequestrin accumulated within or around the cores [Murriel et al 2007].

Less common but nonetheless important pathologic findings in the spectrum of cores include the following [Ferreiro et al 2002b, Jungbluth et al 2002, Sewry et al 2002]:

- More than one core can be observed within a single muscle fiber.
- The number of type 1 fibers with cores varies.
- The diameter of cores can vary.
- Foci of multiple minicores in focal areas can occur.



## GeneReviews

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors.  
Seattle (WA): [University of Washington, Seattle](#); 1993-

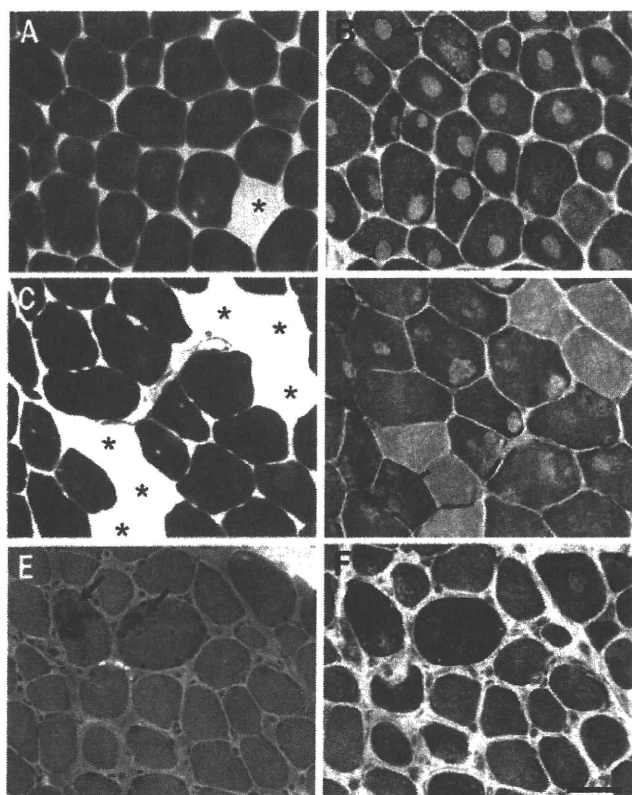
Other pathologic characteristics of muscle include:

- Type 1 fiber predominance or uniformity
- Mild to moderate fiber size variation
- Minimal to moderate endomysial fibrosis. Marked fibrosis and increase in adipose tissue have been noted in several cases.
- Occasional increase in internal and central nuclei

Note: (1) Nemaline bodies occurring together with cores have been seen in genetically confirmed cases of CCD. When rods are numerous this has sometimes been referred to as core-rod disease. In a large French pedigree demonstrating autosomal dominant inheritance, the association of this disease with *RYR1* mutations was confirmed [Monnier et al 2000]. Interestingly, some cases of nemaline myopathy may also show cores [Jungbluth et al 2002], blurring the pathologic distinction between the two disorders. (2) Facial muscle involvement and high-arched palate are almost always observed in infantile or childhood nemaline myopathy, but are rarely seen in CCD.

Ultrastructural studies show:

- Virtual absence of mitochondria and sarcoplasmic reticulum (SR) in the core region. SR accumulation within the cores has been described on EM.
- Irregular zigzag pattern or complete disruption of the Z-lines but often preservation of the striation pattern
- Reduction in the intermyofibrillar space



**Figure 1. Histologic features of muscle observed in central core disease**

A-B. Sections from a nine-year-old depicting the classic description of CCD

A. Pronounced type 2 fiber deficiency is seen with myosin ATPase staining with acidic pre-incubation (\* shows type 2 fiber).

B. In NADH-TR staining, central cores are seen in almost all fibers, with "rimming" of cores in some fibers (arrow).

C-D. Sections from a 63-year-old showing the other features of cores seen in CCD

C. Type 2 fiber deficiency is also seen but is not as marked as in A (\* shows type 2 fiber).

D. Cores are seen, but not in all type 1 fibers. Cores are sometimes found in the subsarcolemmal area or periphery of the fiber, and more than one core can be present in a single fiber (arrow). Cores lacking clearly demarcated borders, (arrowhead) can be seen in higher frequency.

E-F. Sections from a three-year-old boy with cores and few fibers with rods

E. Nemaline bodies are observed with modified Gomori-trichrome staining (arrows).

F. Few cores are seen in NADH-TR staining.

**GeneReviews**

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors.  
Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-

## GeneReviews

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors.  
Seattle (WA): [University of Washington, Seattle](#); 1993-

## Molecular Genetic Testing

**Genes.** Most cases of CCD are associated with mutations in *RYR1*, the gene encoding the ryanodine receptor 1.

**Other loci.** Studies have shown that mutations of the *RYR1*-associated proteins encoded by the genes *FKBP1B* and *CACNA1S* cause excitation-contraction (EC) uncoupling in vitro, similar to the effect of some *RYR1* mutants [[Avila et al 2003a](#), [Lyfenko et al 2004](#), [Weiss et al 2004](#)], raising a possibility that mutations in *FKBP1B* and/or *CACNA1S* may also be responsible for CCD. It is possible that other disorders with EC uncoupling could be within the spectrum of CCD, but more studies are warranted.

Other candidate genes to be considered include those that code for proteins involved or associated with the triadin, which is the anatomic site of EC uncoupling, and include triadin, junctin, histidine-rich calcium-binding protein, calsequestrin, JP-45, and mitsugamin-29 [[Treves et al 2005](#)] and dihydropyridine receptor, calmodulin, and inositol phosphate 3 receptor. To date, no mutation in these genes encoding these proteins has been associated with CCD.

## Clinical testing

- **Sequence analysis of select exons.** The *RYR1* mutations associated with CCD identified so far are clustered in three relatively restricted regions ("hot spots"), which encode domain 1 (exons 1-17), domain 2 (exons 39-46), and domain 3 (exons 90-104) of the ryanodine receptor 1 [[Treves et al 2005](#)] ([Figure 2](#)).

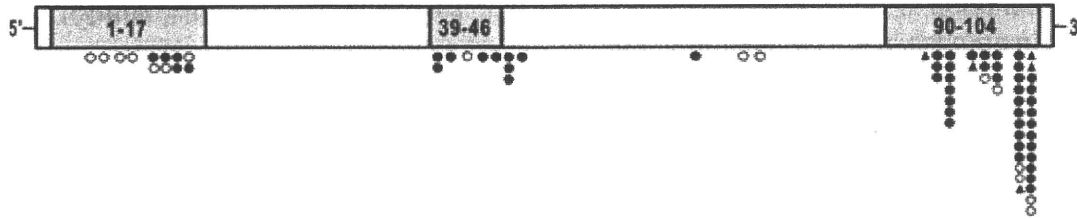
Although most mutations associated with CCD are clustered in the C-terminal domain 3, which comprises the transmembrane/luminal and pore-forming region of the channel, recent studies have shown that mutations in CCD are likewise found in domains 1 and 2, in which mutations are more commonly associated with malignant hyperthermia (see [Allelic Disorders](#)).

**Sequence analysis of select exons in known mutational hotspot regions** detected mutations in 47%-67% of affected individuals [[Monnier et al 2001](#), [Davis et al 2003](#), [Shepherd et al 2004](#)]; extending the central "hotspot" to include exons 47 and 48 may increase mutation detection rate to 89% [[Wu et al 2006](#)].

- **Sequence analysis of the entire coding region.** Because the *RYR1* gene encodes the ryanodine receptor 1, one of the largest known proteins, direct sequencing of all exons is labor-intensive, but also most informative. Among 27 individuals diagnosed with CCD on muscle biopsy, sequence analysis of the entire coding region documented *RYR1* mutations in 93% [[Wu et al 2006](#)], suggesting that CCD may not be a genetically heterogeneous disease, as previously thought. Because of the large size of the gene, sequence analysis of cDNA is an alternate approach to sequence analysis of each exon of the genomic DNA. The entire *RYR1* cDNA of affected individuals has been sequenced by a number of groups [[Lynch et al 1999](#), [Monnier et al 2000](#), [Ferreiro et al 2002a](#), [Romero et al 2003](#), [Zhou et al 2006a](#), [Zhou et al 2006b](#)].

**GeneReviews**

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors.  
 Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-



**Figure 2. RYR1 mutation map for CCD**

The three shaded mutational hot spot areas:

Exons 1-17 (domain 1)

Exons 39-46 (domain 2)

Exons 90-104 (domain 3)

Closed circles = missense mutations

Open circles = autosomal recessive mutations

Triangles = deletions

The most common mutations are shown in [Table 2](#) (pdf).

Adapted from [Wu et al \[2006\]](#)

Table 1. Summary of Molecular Genetic Testing Used in Central Core Disease

Gene Symbol	Test Method	Mutations Detected	Mutation Detection Frequency by Test Method	Test Availability
RYR1	Sequence analysis of select exons <sup>1</sup>		47%-80% <sup>2</sup>	
	cDNA sequence analysis	Sequence variants	Variable	Clinical <b>Testing</b>
	gDNA sequence analysis		>90% <sup>3</sup>	

Test Availability refers to availability in the [GeneTests Laboratory Directory](#).

*GeneReviews* designates a molecular genetic test as clinically available only if the test is listed in the [GeneTests Laboratory Directory](#) by either a US CLIA-licensed laboratory or a non-US clinical laboratory. [GeneTests](#) does not verify laboratory-submitted information or warrant any aspect of a laboratory's licensure or performance. Clinicians must communicate directly with the laboratories to verify information.

1. Exons sequenced vary by laboratory
2. In autosomal dominant CCD
3. Results from [Wu et al \[2006\]](#)

**Interpretation of test results.** For issues to consider in interpretation of sequence analysis results, click [here](#).