

福山型先天性筋ジストロフィーの脳奇形の  
三次元脳表MR画像による解析

戸田 達史

福山型先天性筋ジストロフィーの脳奇形の

①

福山型先天性筋ジストロフィーの脳奇形の三次元脳表MR画像による解析

戸田 達 史

## 緒 言

福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy, FCMD) は、骨格筋のジストロフィー変化の他に、知能障害や痙攣発作などの中枢神経症状を伴う常染色体性劣性遺伝をとる特異な疾患であり、1960年福山らにより一臨床単位として提唱されたものである<sup>1)</sup>。日本での有病率は高く、その症例数はDuchenne型筋ジストロフィー (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) に次いで多く、その約半数である<sup>2)</sup>。

患児は生後1年以内に筋緊張低下、筋力低下にて発病する。運動障害は高度で、通常、歩行機能を獲得せず生涯歩行不能である。また同時に高度の知能・言語発達遅延を伴い、2語文以上話せる例は少なく、約半数に痙攣・脳波異常を伴う。その他、DMDと比べて早期の関節拘縮、顔面筋痙攣を特徴とする<sup>3) 4)</sup>。

その中枢神経病変に関しては、病理学上、小多脳回等の脳奇形が必発かつ特徴的であり<sup>3)</sup>、これはDMDでは認められない。また近年、DMDでの原因蛋白dystrophinが発見され<sup>5)</sup>、DMD筋形質膜で欠損していることが明らかにされたが<sup>6)</sup>、FCMDでのdystrophin発現は正常である<sup>7)</sup>。

以上がFCMDの特徴であるが、いくつかの問題点が存在する。

まず本症に必発かつ特徴的である小多脳回は、主に脳表の異常であるため、従来のX線CT、MRI等の非連続的な断層像では、直裁に把握することは困難である。いくつかの報告例はあるものの、像が不鮮明であり、正常例でも切れ方によっては脳回異常の様に見えることがある。また報告例は重症例のものであり、脳回異常の程度の軽いものは描出されない可能性がある。故に、未だ生前にこれらを診断し、その分布や程度などを検討することは困難な状態である。

またFCMDには希に軽症例、非典型例とでも言うべき、独歩可能であった症例が存在し<sup>4)</sup>、この場合には、高度の知能障害を伴うDuchenne型筋ジストロフィー (DMD associated with mental retardation, DMD-MR) と臨床鑑別上問題となることがある。また臨床的には典型的FCMD

でありながら dystrophin の完全欠損例<sup>7)</sup>や、臨床的に DMD でありながら dystrophin の正常発現例<sup>9)</sup>も報告されており、両者の鑑別は必ずしも完全ではない。これに関しては、小多脳回の有無により鑑別できる可能性がある。

このように FCM D では例外がないという小多脳回を、生前に検討するには、従来の CT, MRI では完璧ではない。そこで本研究では、FCM D の確定診断に重要な小多脳回を、三次元脳表 MR 画像<sup>9,10)</sup>にて世界で初めて解析し、剖検所見と比較し検討を加えた。さらに本法を用いて、小多脳回の有無により、歩行可能であった軽症非典型的 FCM D と DMD-MR との鑑別を行い、dystrophin の免疫化学的解析とも併せて検討した。

#### 対象と方法

本研究では、臨床病型による診断にもとづき典型的 FCM D 4 例、歩行した軽症非典型的 FCM D 1 例、DMD-MR 4 例、診断未定例 1 例の脳表面構造を、Watanabe らの開発したプログラムによる三次元脳表 MR 画像<sup>9,10)</sup>にて検討し、典型例 1 例については剖検所見と比較した。

本法は、まず 1.5 tesla 超伝導 MR 装置 (Siemens 社製 Magnetom) を用い、 $TR = 52\text{msec}$ ,  $TE = 13\text{msec}$ , flip angle  $40^\circ$  の FLASH (fast low angle shot) 法<sup>11)</sup>で、マトリックスが  $256 \times 256 \times 2$  バイトの画像を、矢状断連続画像として脳全体にわたり 127 枚撮影した。画像のマトリックスの 1 ピクセルの大きさが約  $1.0\text{mm} \times 1.0\text{mm}$  であり、スライス間隔は約  $1.4\text{mm}$  である。従って、充分、三次元情報と考えてよい値である。脳表面画像作成には、画像データの中から脳の部分のみを選択する必要があるため、次に MR 画像上の信号レベルをもとにした自動輪郭描出法により脳の輪郭を描出し、その輪郭を用いて脳以外の構造物 (骨、髄液等) を除去して、脳の画像のみを含む三次元画像データを得た。この自動輪郭描出法では、脳表のある MR 信号レベルを基準とし、それ以上の信号レベルのピクセルを選択するというアルゴリズムで脳の表面を描出した。さらにこの脳の画

像のみを含む三次元画像データを再合成して、任意の方向から数学的に眺めることによって、三次元脳表MR画像を作成したものである。図1に正常対照例（30歳、女性）の画像を示すが、各脳回の同定も鮮やかで、小脳についてもfoliaが見える。しかも任意の軸に対して自由に回転することができる。なお一回の撮影時間は約30分である。

本画像では上述したように脳表面を任意の軸に対して回転可能であるが、具体的には各症例につき垂直軸回転像、前後軸回転像を各16枚ずつ作成し、そのうち所見の見られるものを中心に選定した。

対象とした症例のプロフィールを表1に示す。

症例1から4までは、典型的なFCMDである。4例とも最高運動能は四つ這い、または坐位までであり、早期関節拘縮、顔面筋罹患を認めた。知能指数（IQ）は田中ビネー法で30前後であり、症例1は3語文を話せたが、症例2-4は2語文であった。4例ともに痙攣・脳波異常を認めた。（なお症例3と症例4には家族歴があり、それぞれ兄が同様の症状を呈していたが、既に死亡している）。なお症例4は、その後急性呼吸不全にて亡くなり貴重な剖検が得られたので、画像と比較検討した。

症例5-10は、いずれも高度の知能障害を伴うが、独歩可能であった症例で、臨床診断上確定しがたい症例である。

症例5は道るのが遅れたことに気づかれ、3歳から8歳まで独歩可能であった。早期関節拘縮を認め、顔面筋も罹患していた。3語文を話し小1程度の読み書き可能、痙攣・脳波異常は認めなかった。小児神経科医の診断はearly onset DMDであった。

症例6はつたい歩きの遅れで発症、2歳半より7歳まで独歩可能であったが、早期関節拘縮を認め、またあきらかな顔面筋罹患による特徴的顔貌等から、臨床的病理上、軽症非典型的FCMDと診断されていた。3語文を話しひらがなを書けた。痙攣・脳波異常は認めなかった。

症例7から9までは、発症は0歳代であり、1-2語文しか話せない、痙攣・脳波異常を認める例（症例7、8）もあったが、早期関節拘縮や顔面筋罹患を認めず、臨床的には高度の知能障害を伴うDuchenne型筋ジストロフィー（DMD-MR）の診断であった。

症例10は診断未定例である。頸定は8か月、2歳半より8歳まで独歩可能であった。6-7歳より話し始め、現在2語文を話せる。早期関節拘縮は不明、軽度顔面筋罹患を認め、口を半開きにしていた。

さらにこれらのうち筋生検を行い得た症例(症例1、症例3の兄、症例5-10)については、生検筋を用いて、dystrophinのC末端の17個のアミノ酸を認識する抗dystrophinモノクローン抗体NCL-DYS2(Novocastra社製)による免疫組織染色、Western blot解析を行い、dystrophinの発現様式を検討し、画像解析の結果と比較した。免疫組織染色は、凍結切片(8 $\mu$ )を100倍希釈のNCL-DYS2で60分incubate後、FITC標識二次抗体による間接蛍光抗体法にてdystrophinを染色した。Western blot解析は、生検筋homogenateより、Ross & Schatz法<sup>12)</sup>で定量した蛋白量100 $\mu$ gをapplyし、SDS-polyacrylamide gel電気泳動を行った後、Andersen<sup>13)</sup>の方法によりPolyvinylidene difluoride膜に転写したものを、30倍希釈のNCL-DYS2で60分incubate、ABC法で発色させた。なお元來結合織浸潤が著明なうえ、針生検のため十分な蛋白量が得られず、Western blot解析のできなかった症例1、5、6については、dystrophinのN末端側のアクチン結合ドメインを認識するモノクローン抗体A1C、三重らせん構造部分を認識するモノクローン抗体2-5B2による免疫組織染色も並行して行った。

## 結 果

Takadaら<sup>14)</sup>はFCMDに伴う大脳小多脳回を、従来厚脳回、無脳回と報告されたものも含めて、組織学上、3型に分類した。本研究でもこの考えに沿い、厚脳回、無脳回様のものも含めて、「FCMDに伴う小多脳回」と呼ぶことにする。

### 1. 典型的FCMDの脳奇形の解析

症例1の三次元脳表MR画像(図2)では、前頭葉、側頭葉は脳回が厚く厚回様であり、特に上中前頭回で著明である(図2-a, b, d)。よ

く見ると上中前頭回には、厚い脳回の中に小さなくぼみ状の陰影が存在し、しばしば剖検で見られるように非常に浅い脳溝が形成され、小脳回が集合していることが推定される(図2-a, b, d)。小脳は、foliaの形成が乏しく、特に上面で厚回様であったが、現在の解像力では明言できなかった(図2-e)。同症例を脳底部から見ると(図2-c)、左右大脳半球が前頭葉で癒合しているのが認められた。

さらに脳回の内部構造観察のために、各矢状断画像から水平断合成画像を作製すると、白質の皮質内への噴水状の吹き出しが認められ(図2-f)、これらの脳回異常は、「FCMDに伴う小多脳回」と考えられた。また症例2では、症例1と同様の所見を認めた。

症例3の三次元脳表MR画像(図3)では、体動のためのartifactが多いものの、前頭葉、側頭葉を中心に小脳回がいぼ状に集合して1つの厚脳回を形成していると考えられる厚回様異常脳回を認めた(図3-a-e)。この異常脳回は、症例1の前頭葉、側頭葉のそれと同様のものと類推されるが、症例1より凹凸の程度が強く、いぼ状に見える。小脳はartifactのため、判定不能である(図3-f)。

次は症例4である。本例もartifactが多く、特に右半球で著明であった。これは体動によるものではなかった。それにもかかわらず、画像(図4)では前頭葉を中心に、症例3のように小脳回がいぼ状に集合したような厚回様異常脳回を認めた(図4-a)。これは症例3のそれと同程度である。一方、後頭葉は、のっぺりとした大きな厚回様であり、特に右側ではっきりしている(図4-b)。小脳もfoliaの形成が乏しいようであるが、artifactのため判定不能である(図4-b)。水平断合成画像では、artifactのため白質と皮質のdisarrangementは判定不能であった。

この症例の剖検所見(図5)を示す。脳重は1270g。肉眼的脳表所見では、前頭葉に、浅い不完全な脳溝に区切られた小脳回が集合してできた異常脳回を認め、顆粒状外観を呈していた(図5-a)。一方、後頭葉には、脳溝形成のほとんどない表面平滑な大きな厚回様異常脳回を認め、右側でよりはっきりしていた(図5-b)。これらは画像と同一の所見であり、また画像の各異常脳回1つ1つが、剖検所見のそれと対応していた。前頭

葉の断面では白質の皮質内への噴水状の吹き出しが認められ(図5-c), また後頭葉の厚回様異常脳回では, 白質の外側に細い灰白質を隔て, もう一つの白質層を認めた(図5-d). 組織学的には, 前頭葉の異常脳回の部分では, 正常の皮質6層構造を示さず, 神経細胞の極性が乱れていた(図5-e). 後頭葉の厚回様異常脳回では, 皮質は, 前述のもう一つの有髄神経層の他に, 最外側にも薄い有髄神経層を含む4層構造をとっていた(図5-f). 以上, 剖検所見でもこれらはいわゆる「FCMDに伴う小多脳回<sup>1,4)</sup>」であり, 画像との一致をみた. その他, 画像では判定不能であった小脳半球背側部の厚回様異常脳回や, また脳幹部錐体路の走行異常も認めた.

以上, 症例1-4より, 本法により典型的FCMDに特徴的な小多脳回が描出され, その分布, 性状も推定することが可能であった.

## 2. 軽症非典型的FCMDとDMD-MRの鑑別

症例5-10は, 前述のように, ともに高度の知能障害を伴うが, 歩行可能であった症例である.

症例5の三次元画像(図6)では, 前頭葉, 特に上前頭回の前部に, 前頭葉下面も含めて, 厚回様異常脳回を認めるが(図6-b, c, d), 今まで見てきたような典型例のものと比較すると, その障害の範囲が狭い. また水平断合成画像では, 症例1のように白質の皮質内への噴水状の吹き出しを認めた(図6-f). 従って本例は臨床的にはDMD-MRと考えられていたが, 軽症非典型的FCMDと考えるべきと思われる.

症例6(図7)では側頭葉を中心に, 前頭葉も含めて, 表面に浅い脳溝が存在すると思われる厚回様異常脳回を認め, 特に側頭葉は無脳回様であり, 症例5より障害が広範囲である(図7-a-d). また水平断合成画像では白質と皮質のdisarrangementを認めた(図7-f). すなわち本例では, 先ほど述べた典型的FCMDと同様に, 小多脳回と思われる脳回異常を認めた. 従って本例は臨床診断と同じく軽症非典型的FCMDとしてよいと考えた.

なおこれら軽症非典型的FCMD例と1, でみた典型的FCMD例を比



較すると、小多脳回の性状やその障害の分布は症例によりさまざまであり、それにより両者を区別することはできないと思われた。

ところがDMD-MR例(図8, 症例7)では、脳回異常を認めず(図8-a-e)、断面も正常であった(図8-f)。また他のDMD-MR例(症例8, 9)でも同様に脳回異常を認めなかった。

さらに診断未定例(症例10)の三次元画像では、脳回異常を認めない(図9)。これにより本例はDMD-MRと診断した。

### 3. dystrophinの免疫化学的検討との比較

さらに三次元脳表MR画像で得られた所見を、患者生検筋のdystrophinの免疫化学的検討の結果と比較してみる。

免疫組織染色(図10)で、FCMD典型例(症例1, 症例3の兄)、非典型例(症例6)とともに、臨床DMD-MRだが画像上非典型例と考えられた1例(症例5)において、dystrophinは、全fiberの筋形質膜に全周性に存在し、染色性の低下や、陰性fiberや強陽性fiberの存在、discontinuous patchy patternなどは認めなかった。また抗体を変えても結果は同様であった(図10-a-f)。一方、残りのDMD-MR例(症例7-9)では、症例7, 8で全ての筋線維で陰性であった(図10-g, h)。症例9では、正常と変わらない程度の陽性線維やpatchy patternの陽性線維が、約10%混在していたが、大部分は陰性であった(図10-i)。また診断未定例(症例10)では、全ての筋線維が陰性であり(図10-j)、症例7-10はDMDと同様の染色パターンを示した。

Western blot解析(図11)では、典型的FCMD例では、dystrophinは、染色性がやや低下していたが、正常と同様の分子量(約400kd)で存在した(図11, lane 1)。ところが、DMD-MR例では全例欠損しており(図11, lane 2-4)、また診断未定例(症例10)においても同様に欠損していた(図11, lane 5)。症例1, 5, 6では蛋白量が少なく検出できなかった。

上記の結果をまとめると、表2のようになる。すなわち三次元脳表MR

画像にて、臨床的に典型的ならびに非典型的FCMD例では、脳回異常（小多脳回）を認めたが、臨床的にDMD-MR4例は、3例で脳回異常を認めずdystrophin testの結果ともあわせDMD-MRと考えてよいが、1例は脳回異常がありdystrophin免疫染色で正常だったので非典型的FCMDとした。また診断未定例（症例10）は脳回異常を認めず、dystrophin testも陰性だったため、DMD-MRと考えた。このようにこれら三次元脳表MR画像の結果は、dystrophinの免疫化学的検討の結果（典型例、非典型例を含めFCMD例で正常、DMD例で欠損）とも一致し、本法は、FCMDに伴う小多脳回の検討だけでなく、軽症非典型的FCMDとDMD-MRとの鑑別にも適用可能であった。

#### 考 察

##### 1. 典型的FCMDの小多脳回と三次元脳表MR画像

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は、先天性筋ジストロフィーに中枢神経系障害を合併した一臨床単位として、1960年福山ら<sup>1)</sup>により提唱された疾患である。その典型的な臨床的特徴をまとめると<sup>2)4)</sup>、1)常染色体劣性遺伝をとり、男女ほぼ同率に発症する。2)発症は早く、生後9か月以前に、筋緊張低下、筋力低下を主徴として異常に気づかれる。3)早期より、股、膝関節、指骨関節などに拘縮が認められる。4)筋緊張低下、筋力低下は近位筋優位であるが、軀幹、遠位部にも認められる。5)初期より顔面筋が侵される。6)機能障害は高度で、最高到達運動能はほとんどの例において、「四つ這い」または「いざり」程度に止まり、歩行は生涯不能。7)全例に高度の知能障害、約半数の例に有熱性または無熱性の痙攣が認められる。8)経過は緩徐進行、10歳前後には全身筋萎縮、全身諸関節の拘縮が高度となり完全臥床状態となる、などである。

その中枢神経病変に関しては、従来、剖検上、neuronの遊走障害による小多脳回（厚脳回、無脳回を含む）、白質の皮質内への迷入、その他左右大脳半球の癒合、水頭症、髄鞘形成不全、錐体路走行異常等<sup>2)</sup>の奇形性病

変が報告されているが、特に特徴的で必発である脳回異常に関しては、脳表の異常であることより、生前に検討することは困難な状態である。

堀川ら<sup>15)</sup>はFCMD 6例を頭部CTとMRIで検討し、白質のlong SE法によるhigh intensity, くも膜嚢胞, 側頭葉の発達不全等を報告しているが、明らかな脳回異常を指摘し得なかったとしている。

一方、Yoshiokaら<sup>16)</sup>はMRIで厚脳回を示したFCMD 3例を報告している。また福山ら<sup>17)</sup>は7歳までのFCMD 9例の頭部CT, MRIによる検討で、1例に滑脳症 (lissencephaly), 6例に厚脳回を認めたと報告している。

しかし従来の非連続的なCT, MRIスライスでは像が不鮮明であり、正常例でも切れ方によっては厚脳回様に見えることがある。また脳回異常の拡がり把握することも困難である。さらに、彼らの報告は重症例のものであり、脳回異常の程度の軽いものは描出されない可能性があると思われる。現に今回、我々の症例で三次元画像とともに付した水平断合成画像でも、明確に脳回異常を指摘し得るものはない。また彼らの報告のうち歩行症例すなわち軽症非典型例は脳回異常を認めなかったとしており、このようにFCMDでは例外がないという小多脳回を、生前に検討するには、従来のCT, MRIでは完璧ではない。

そこで今回我々は、特に脳回異常の描出に重点を置き、まず典型的FCMD症例(症例1-4)の中樞神経系を、三次元脳表MR画像にて初めて描出した。その結果、症例1, 2では、前頭葉, 側頭葉, 特に上中前頭回を中心に厚回様小多脳回を認めた。また症例3, 4では、前頭葉, 側頭葉を中心に、症例1, 2より程度の強い厚回様小多脳回を認め、さらに症例4の後頭葉には、のっぺりとした大きな厚脳回を認めた。その内部では皮質・白質の配列の乱れを認め、これらはFCMDに伴う小多脳回<sup>14)</sup>と考えられた。また症例1では、左右大脳半球の癒合を認めた。さらに症例4では剖検を行い、三次元画像と剖検所見との外表面上の一致をみた。

小笠原ら<sup>18)</sup>はFCMDの小多脳回は、細胞構築上は層構造がきわめて未分化不規則で、島状あるいはこぶ状をなしている一方、全体として2次性の溝形成が不完全で厚回様であることから、4層型の小多脳回<sup>19)</sup>と区

別して、厚回性小多脳回と呼ぶことを提唱した。すなわち小多脳回が集合して全体としては厚脳回様に見えるということである。またTakadaら<sup>14)</sup>はFCMDに伴う大脳小多脳回を、厚脳回様、無脳回様のものも含めて、組織学上、3型に分類した。(本研究でもこの考えに沿い、厚脳回様、無脳回様のものも含めて、小多脳回と呼んでいる)。すなわち、表面に verrucose dysplasia と呼ばれる小さなcellular nodulesを認めるが、正常の皮質層構造を認める小多脳回としては程度の軽いものをType1、顆粒状外観を呈し、複雑なmicrosulcusの存在により層構造を認めない典型的なものをType2、表面が滑脳症様に平滑で、内層に多量の有髓線維を含み4層構造をとるものをType3とした。

これを典型的FCMD症例についてみると、本法によって、症例1、3、4の前頭葉、側頭葉小多脳回はType2であり(Type1とType2は肉眼的には鑑別困難であるが、Type2のほうがより顆粒状外観を呈する)、症例4の後頭葉の大きな厚脳回はType3と推定される。また症例4の剖検所見からは、前頭葉小多脳回は皮質層構造を認めないためType2であり、後頭葉の大きな厚脳回は表面平滑で内層に多量の有髓線維を含むためType3であることがわかる。これは画像での推定と一致している。また後に詳述する非典型的FCMD症例についても同様に、症例5の前頭葉、症例6の前頭葉、側頭葉はType2と推定される。

またFCMDの脳奇形の程度と知能レベルとの間には、過去の剖検の報告例<sup>20)</sup>に見られるように、おおむね相関性がみられた。すなわちIQでは差が明らかに出ていないが、獲得言語機能で見ると、2語文しか話せない症例3、4は、3語文まで話せる症例1と比較して、小多脳回の程度が強い。また小1程度の読み書き可能である非典型的FCMD症例5は程度が軽い。しかし非典型的FCMD症例6のように、3語文を話せるにもかかわらず、側頭葉を中心に広範に程度の強い小多脳回を認めた例外もあった。

三次元画像に関しては、Levinら<sup>21)</sup>のものが世界の先駆であろう。彼らは本研究で用いたWatanabeら<sup>9,10)</sup>のものと類似した原理を用いて、脳表にある脳腫瘍の画像化を行っている<sup>21)</sup>。しかし彼らのものより、画質

の点で（特に側面像では）、Watanabeらのものの方が優れていると思われる。またWatanabeらは、本法の三次元脳表MR画像とPositron Emission Tomography（PET）を合成して、PETにより異常の見られた脳回の同定を行い、その有用性を示している<sup>22)</sup>。

本法の欠点としては、撮影時間が約30分と通常のMRIより長いこと、体動によるartifactが出やすい点であろう。特に本研究のように知的障害高度の患者が対象の場合、撮影中じっと動かないようにすることはかなりの困難を伴った。症例3（図3）でも体動によるartifactが見られた。しかしながら本例などは撮影中10秒に1回位頭頸部を前屈させていたが、それでも充分小多脳回を検出できたことは特筆に値すると思われる。また本法は、信号強度の差を利用して自動輪郭描出装置により脳表面に枠を入れるシステムであるが、脳底部、脳幹部など周囲に軟部組織が多いところは、自動輪郭描出装置が誤作動して軟部組織の部分も含めて枠を入れることがあり、この場合検者が判断して軟部組織を除去しなければならない。この判断時の誤差のため、脳底部、脳幹部は画像が不鮮明になることは否めない。またさらに症例4で体動ではないartifactが著明であった。その原因として、本例では拘縮のためかなり体軸が傾いており、場所によって脳表の信号強度の差が大きく、至適な条件が設定困難であったことが考えられる。これらの点に関して今後方法論の改善が必要である。

以上、本研究ではWatanabeらの方法で、典型的FCMDの小多脳回を描出することができ、その分布・タイプを推定するとともに、これを剖検所見にて確認し得た。本法はまず第一段階として、典型的FCMDの小多脳回の検討に有用であろう。

## 2. 軽症非典型的FCMDとDMD-MRの鑑別

ところでFCMDの臨床的特徴は先述したごとく、その最高運動能は「四つ這い」または「いざり」であり、歩行不能とされてきた。しかしながらFCMDには希に軽症例、非典型例とでも言うべき、独歩可能であった症例が存在し、福山<sup>23)</sup>の原著にもすでに一定期間歩行可能例が25例中2例含まれている。

その後 Fukuyama<sup>23)</sup> は、乳児期発症の先天性筋ジストロフィー症を4型に分類し、典型的FCMDをType I、知能障害が全くなく、独歩不能で、仮性肥大のないものをType II、知能障害はかなりあるが典型的FCMDよりはやや軽症で、歩行可能で、仮性肥大がないものをType III（非典型的FCMD）、また知能障害、筋力低下が軽く、歩行可能で、仮性肥大が認められるものをType IV（非典型的FCMD）とした。このうちType IIはFCMDとは全く異なるが、Type III、Type IVは非典型的FCMDとしている。

一方、瀬川<sup>4)24)</sup> は、中枢神経症状、顔面筋罹患を有し、独立歩行可能、関節拘縮が著明でない、乳児期に発症した3女児例を報告し、その後の経過観察からこれらはFCMDであり、FCMDの特徴として歩行不能は強調すべきものではないとした。さらにFCMDには、摺り歩き可能、あるいは装具歩行可能例<sup>25)26)</sup>があり、これら3例にみる独立歩行可能例がとび離れた存在ではなく、座位のみ可能な症例との間に一連の臨床的スペクトラムをもって存在していると述べている<sup>4)</sup>。

歩行可能例が、FCMDの subtypeに分類されるにせよ、あるいはFCMDの一連のスペクトラムにはいるにせよ、これが存在することは事実であると思われる。

他方、DMDにも知能障害が認められることはよく知られており、DMD患者のIQの分布曲線は、正常人のそれと同じパターンを示し、それが全体として20程度低い方へずれている<sup>27)</sup> という。この場合、孤発例とくに男児例では、上記の歩行した軽症非典型的FCMDと、高度の知能障害を伴うDMD（DMD-MR）とは、臨床鑑別上問題となることがある。現に症例5ではDMDと診断されていた。またDMDで早期発症例では、顔面筋罹患、関節拘縮が早期に出現することがあり<sup>25)</sup>、この場合なおさら鑑別上問題となろう。

FCMDでは血清CK値は、DMDほど高値を示さないこと<sup>2)</sup>、またFCMDの生検筋組織をDMDと比較すると、一次性変化に乏しく、肥大線維の少ない点、および大腿四頭筋に比し、腓腹筋の障害が強いこと<sup>28)29)</sup>、また骨格筋CT上、FCMDでは幼少時より筋の脂肪化が著しいこと、selectivity patternが観察されにくいこと、腓腹筋の脂肪化はとくに強

く、傍脊柱筋のそれより著しく高度であること<sup>20)</sup>などが、検査上のDM Dとの鑑別点としてあげられている。しかしCK値の比較は経時的な測定が必要であり、FCMDとDM Dとのばらつきの重なる部分もある。また筋生検にしても骨格筋CTにしても、その検査の時期が問題であり、高度に進行した症例では、有用ではない。いずれも総合的に判定すべきものであり、決定的なものではないと思われる。

この点、小多脳回等の脳奇形の有無は、FCMDの確定診断に、ひいては軽症非典型的FCMDとDM D-MRとの鑑別に、dystrophinの免疫化学的検討とともに重要である。

そこで本研究では、歩行した軽症非典型的FCMD 1例(症例6)、DM D-MR 4例(症例5、7-9)、診断未定例1例(症例10)の中脳神経系を、三次元脳表MR画像にて検討した。その結果、症例5、6では、典型的FCMDと同様に、小多脳回と思われる脳回異常を認め、画像診断上FCMDと考えたが、DM D-MRの症例7-9では、脳回異常を認めなかった。また診断未定例(症例10)では、脳回異常を認めず、本例はDM D-MRと考えた。

一方、ここでDM Dでは脳奇形をきたさないかが問題となる。Rosmanら<sup>21)</sup>は、精神遅滞(IQ 27-70)を伴うDM D 3例、筋緊張性ジストロフィー-3例の剖検脳を、知能正常の同症患者3例ずつの剖検脳と比較して、精神遅滞群では、組織学上、皮質下へのneuronのheterotopiaや皮質層構造の乱れが存在することを報告した。彼らは、遺伝的異常が、皮質neuronの遊走も含めて大脳半球の発達段階に何らかの影響を与えたと推測している。ところが、macroscopicには、前後径が短縮している例もあったが、脳表は正常であり、ましてやFCMDに見られるような小多脳回は全く存在しなかった。またJervis<sup>22)</sup>は近親婚の多い一大家系で筋ジストロフィー、知能障害、痙攣、progressive spasticityを示した男3例、女2例を報告し、内1例の剖検で、前頭葉に径数mmのmultiple small round nodulesと白質の高度の脱髓を認めたとしている。彼は本症をDM Dとdiffuse sclerosisの合併、あるいは未知の疾患と考えたが、multiple small round nodulesに関してはnon-specificなものとして検討されてい

ない。本家系では、患者が男女ほぼ同数に出現しており、女性患者も男性患者と同程度の症状であったことから、DMDの診断にも問題があるように思われる。他に、著者が検索し得た範囲では、DMDで脳表奇形を合併した報告はなかった。

このようなことを考慮すると、小多脳回等の脳奇形の有無は、FCMDとDMDの鑑別点に充分足り得ると思われる。先述の結果（軽症非典型的FCMDで小多脳回、DMD-MRで脳回正常）から、本法は、第2段階として、FCMDに伴う小多脳回の検討だけでなく、軽症非典型的FCMDとDMD-MRとの鑑別にも適用可能であった。

なお先天性筋ジストロフィーの9割以上は、病像が共通なFCMDであるが、残りは臨床像、病理像が共通でない一群で、FCMDと区別して非福山型先天性筋ジストロフィーと呼ばれている<sup>33)</sup>。本症は一般に、中枢神経症状はなく、顔面筋罹患はあっても軽度であり、症例が少なくその臨床像も不定のため、本法を用いたFCMDとの鑑別には、さほど重要でないと思われるが、先天性筋ジストロフィーを見た場合、FCMDか否かに関しては、本法により小多脳回の有無を検討する必要がある。

### 3. dystrophinの免疫化学的検討

近年の分子遺伝学的研究の進歩によって、DMDに特異的に欠損している蛋白質“dystrophin”が発見され<sup>5)</sup>、抗dystrophin抗体による免疫化学的診断（dystrophin test）<sup>6) 34)</sup>やDNA診断<sup>35) 36) 37)</sup>が確立された。これによりDMDでは、免疫組織染色で、正常には筋形質膜に存在するdystrophinが染色されず、Western blot解析で、dystrophinのbandが検出されないことが明らかにされている<sup>6) 34)</sup>。また、後述するがFCMDではdystrophinは欠損していない<sup>7)</sup>。

このことは、本研究の第2のテーマ、すなわち「軽症非典型的FCMDとDMD-MRの鑑別」にも、密接に関わってくる。そこでさらに本研究では三次元脳表MR画像で得られた所見と診断を確実にするため、患者生検筋のdystrophinを免疫化学的に検討した。その結果、典型的FCMD（症例1、3の兄）と、症例5、6のdystrophinは正常であり、症例7-



9では欠損していた。また診断未定例(症例10, 画像診断はDMD-MR)でもdystrophinは欠損しており, これらの結果は, 三次元脳表MR画像による診断とよく一致していた。

有川ら<sup>7)</sup>はFCMD41例の生検筋に, dystrophinの免疫組織染色, Western blot解析を行った。内39例で筋線維表面膜に陽性反応が認められ, dystrophinの分子量も正常であり, FCMDでは基本的にdystrophinは欠損していないとしたが, 一部に, 免疫反応の消失, 減弱, 部分欠損した線維(これらは壊死・変性線維またはきわめて早期の再生線維であった)や, 強陽性の太径線維を認めたと報告した。本研究のFCMD生検筋(症例1, 3の兄, 5, 6)では, これらの異常染色線維は認められなかった。有川らの残る2例のFCMD(典型例と非典型例)では, dystrophinの完全欠損が, 免疫組織染色, Western blot解析の両方で確認された<sup>7)</sup>。彼らはこの原因を①これらの症例はDMDであり, 重篤な中枢神経障害が偶然併発した場合や, ②DMD遺伝子を含む複数の遺伝子異常がFCMDに存在した, と推論している。これら2例の臨床像は不明だが, 内1例は歩行も獲得していない典型的FCMDであり, このことは, dystrophin testが施行された場合でも, FCMDとDMD-MRとの鑑別は, 必ずしも容易ではないことを意味する。故に脳奇形の有無は, 両者の鑑別を可能にしようと考えられ, 三次元脳表MR画像は, この目的に大いにその有用性を発揮すると思われる。

なお, 症例1, 5, 6ではWestern blot解析を行って得なかったが, dystrophinの3つの異なる部位に対する抗体による免疫組織染色で異常を認めなかったため, これらの症例のdystrophinは正常と考えられた。また症例9では免疫組織染色で陽性fiberが約10%見られた。これに関連してShimizuら<sup>38)</sup>は, モノクローン抗体A1Cによる免疫組織染色で, DMDの約半数に, 陽性fiberが少数存在することを報告している。本研究で使用した抗体NCL-DYS2でのデータはないが, 症例9では部分的にせよ, 認識部位であるdystrophinのC末端が蛋白として発現し, 筋表面膜に集積していた可能性が考えられる。またWestern blot解析で, FCMD例では正常対照例と比較して, バンドの染色性が低下していた。本解析では, apply

する蛋白量を  $100\mu\text{g}$  に統一していたが、非常に結合織の多い検体のため、結合織や赤血球中の他の蛋白質を含めて定量した可能性があり、正確に dystrophin 量を反映しているとは言い難い。対応する免疫組織染色では正常であったため、この症例の dystrophin 発現は正常であると考えた。

#### 4. 終わりに

以上のように、本法により、FCMD の小多脳回が描出され、その分布、タイプも推定可能であり、これは剖検所見にて確認された。また本法は軽症非典型的 FCMD と DMD-MR との鑑別にも適用可能であり、dystrophin の免疫化学的解析の結果とも一致した。FCMD の確定診断には、中枢神経系の奇形の有無が非常に重要である。本法はその検出にきわめて有用であり、本法を FCMD の確定診断のための新たな有力な手段と考えたい。

#### まとめ

1. 本研究では臨床病型による診断にもとづき典型的 FCMD 4 例、軽症非典型例 1 例、DMD-MR 例 4 例、診断未定例 1 例における脳奇形の有無を三次元脳表 MR 画像にて解析し、dystrophin の免疫化学的解析とも併せて検討した。
2. 三次元画像にて FCMD 典型例 4 例、軽症非典型例 1 例とともに、DMD-MR 例 1 例にも小多脳回を認め、これは画像上軽症非典型例と考えられたが、残る DMD-MR 例 3 例では異常を認めなかった。また診断未定例は画像上 DMD-MR と診断された。この画像による診断は dystrophin の免疫化学的検査とよく一致し、臨床病型による診断のあいまいさをとりのぞく上で有効と考える。
3. dystrophin を欠損した FCMD 典型例も報告されている現在、脳奇形の有無は FCMD の確定診断に重要である。本法はその検出に非常に有用であり、本法を FCMD の確定診断のための新たな有力な手段と考えたい。

文献

- 1) Fukuyama Y, Kawazura M et al: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Paediatrica Universitatis Tokyo 4:5, 1960
- 2) 福山幸夫, 平山義人ら: 先天性進行性筋ジストロフィー症の診療実態調査. 筋ジストロフィー症の病因究明に関する研究. 昭和50年度研究報告書, 1976, p125
- 3) Fukuyama Y, Osawa M et al: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type - clinical, genetic and pathological considerations -. Brain Dev 3:1, 1981
- 4) 瀬川昌也: 先天性筋ジストロフィー症. 神経進歩 20:68, 1976
- 5) Koenig M, Monaco AP et al: The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell 53:219, 1988
- 6) Arahata K, Ishiura S et al: Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature 333:861, 1988
- 7) 有川恵理, 荒畑喜一ら: 福山型先天性筋ジストロフィーにおけるジストロフィンの研究. 医学のあゆみ 150:747, 1989
- 8) Witkowski JA: Dystrophin-related muscular dystrophies. J Child Neurol 4:251, 1989
- 9) Watanabe T, Ohtake T et al: Three-dimensional brain surface image using MR image data (abstr). J Nucl Med 30:902, 1989
- 10) 渡邊俊明: 脳の表面を見る. Brain Medical 3:179, 1991
- 11) Frahm J, Haase A et al: Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. J Comput Assist Tomogr 10:363, 1986
- 12) Ross E, Schatz G: Assay of protein in the presence of high concentrations of sulfhydryl compounds. Anal Biochem 54:304, 1973
- 13) Andersen JK: Electroblothing of multiple gels: a simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from

- polyacrylamide to nitrocellulose. *J Biochem Biophys Methods* 10: 203, 1984
- 14) Takada K, Nakamura H et al: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). *J Neuropathol Exp Neurol* 43:395, 1984
- 15) 堀川博誠, 小西敏彦ら: 先天性筋ジストロフィーの中樞神経病変の X 線 C T と M R I による検討. *臨床神経* 28:102, 1988
- 16) Yoshioka M, Kuroki S et al: MRI of congenital muscular dystrophy - a comparison between Fukuyama and non-Fukuyama type (abstr). *J Neurol Sci* 98(suppl):435, 1990
- 17) 福山幸夫, 杉村寛子ら: 福山型筋ジストロフィー症の頭部 M R I 所見について(予報). 筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学, 臨床および治療開発に関する研究. 平成元年度研究報告書, 1990, p235
- 18) 小笠原嘉祐, 伊藤勝三ら: 先天性筋ジストロフィー症に合併した大脳・小脳の小多回(Mikropolygyria)について. *脳と神経* 28:451, 1976
- 19) Larroche JC: Polymicrogyria. In Greenfield's neuropathology, 4th ed, Edward Arnold Ltd, London, 1984, p415
- 20) 穴倉啓子, 大沢真木子ら: 福山型先天性筋ジストロフィー症の臨床病理学的研究. *日児誌* 92:215, 1988
- 21) Levin DN, Hu X et al: Surface of the brain: Three-dimensional MR images created with volume rendering. *Radiology* 171:277, 1989
- 22) Watanabe T, Momose T et al: Combination display of PET and three-dimensional brain surface MR image (abstr). *J Nucl Med* 31: 817, 1990
- 23) 福山幸夫: 小児科領域の筋疾患. *臨床神経* 1:409, 1961
- 24) 高津忠夫, 瀬川昌也: 先天性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究. 進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究. 昭和44年11月, 厚生省研究班会議口演
- 25) 瀬川昌也: 先天性筋ジストロフィー症(知能障害, 顔面筋罹患を伴う関節拘縮型先天性筋ジストロフィー症)の臨床的研究. *脳と発達* 2:

439, 1970

- 26) 上田 敏, 江藤文夫ら: 先天性筋ジストロフィー症(福山型)のリハビリテーション-50例についての臨床的分析. 総合リハビリテーション 3:51, 1975
- 27) Furukawa T, Peter JB: The muscular dystrophies and related disorders. JAMA 239:1537, 1978
- 28) 瀬川昌也: 先天性筋ジストロフィー症(知能障害, 顔面筋罹患を伴う関節拘縮型先天性筋ジストロフィー症)の生検筋における組織学的, 組織化学的及び電子顕微鏡学的研究. 脳と発達 3:21, 1971
- 29) Nonaka I, Sugita H et al: Muscle histochemistry in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement. Muscle Nerve 5:102, 1982
- 30) 川井 充, 中野今治ら: 骨格筋CT - 神経・筋疾患の新しい画像診断法. CT研究 7:485, 1985
- 31) Rosman NP, Kakulas BA: Mental deficiency associated with muscular dystrophy - A neuropathological study. Brain 89:769, 1966
- 32) Jervis GA: Progressive muscular dystrophy with extensive demyelination of the brain. J Neuropathol Exp Neurol 14:376, 1955
- 33) Kihara S, Nonaka I: Congenital muscular dystrophy. A histochemical study with morphometric analysis on biopsied muscles. J Neurol Sci 70:139, 1985
- 34) Arahata K, Hoffman EP et al: Dystrophin diagnosis: comparison of dystrophin abnormalities by immunofluorescence and immunoblot analyses. Proc Natl Acad Sci USA 86:7154, 1989
- 35) Darras BT, Blattner P et al: Intragenic deletions in 21 Duchenne muscular dystrophy (DMD)/Becker muscular dystrophy (BMD) families studied with the dystrophin cDNA: location of breakpoint on HindIII and BglIII exon-containing fragment maps, meiotic and mitotic origin of the mutations. Am J Hum Genet 43:620, 1988

- 36) Sugino S, Fujishita S et al: Molecular-genetic study of Duchenne and Becker muscular dystrophies: deletion analyses of 45 Japanese patients and segregation analyses in their families with RFLPs based on the data from normal Japanese females. *Am J Hum Genet* 44:555,1989
- 37) Koenig M, Beggs AH et al: The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 45:498,1989
- 38) Shimizu T, Matsumura K et al: A monoclonal antibody against synthetic polypeptide fragment of dystrophin (amino acid sequence from position 215 to 264). *Proc Jap Acad* 64B:205,1988

表1 症例のアロプフィール

症例	臨床診断	年齢	性別	家族歴	最高運動能	I Q	言語	早期閉鎖拘縮	顔面筋罹患	痙攣・脳波異常
症例 1	典型的 FCMD	26歳	女	-	四つ這い	28(8歳)	3語文	+	+	+
症例 2	典型的 FCMD	22歳	男	-	四つ這い	39(7歳)	2語文	+	+	+
症例 3	典型的 FCMD	15歳	男	兄が FCMD	座位	未施行	2語文	+	+	+
症例 4	典型的 FCMD	27歳	男	兄が FCMD	四つ這い	36(10歳)	2語文	+	+	+
症例 5	DMD -MR	15歳	男	-	独立歩行	38(9歳)	3語文	+	+	-
症例 6	非典型的 FCMD	11歳	男	-	独立歩行	42(8歳)	3語文	+	+	-
症例 7	DMD -MR	14歳	男	母がMR	独立歩行	23(9歳)	2語文	-	-	+
症例 8	DMD -MR	25歳	男	-	独立歩行	34(8歳)	2語文	-	-	+
症例 9	DMD -MR	13歳	男	-	独立歩行	22(10歳)	1語文	-	-	-
症例 10	未定	14歳	男	-	独立歩行	36(11歳)	2語文	不明	+	-

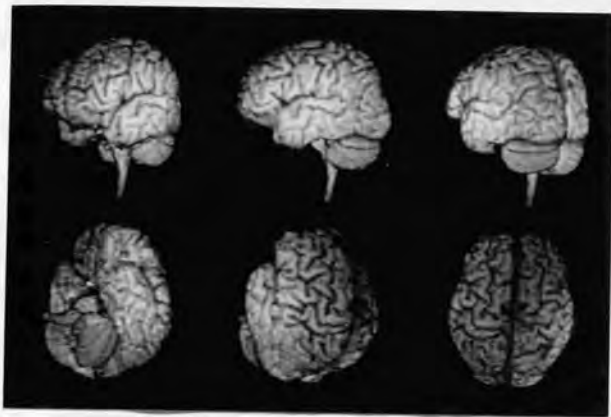


図 1 正常対照例の三次元脳表MR画像

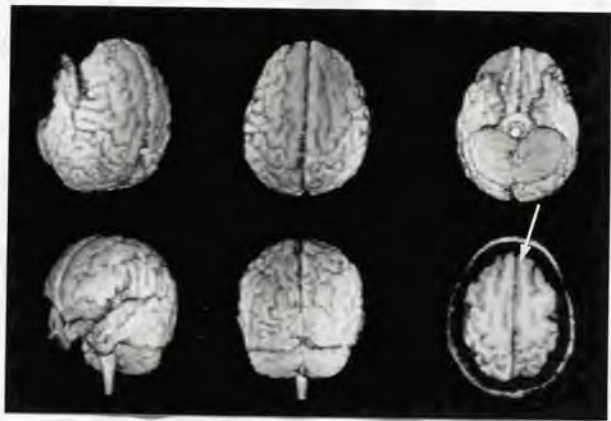


図 2 症例 1 (典型的 FCMD) の三次元脳表MR画像 (a-e) と水平断合成画像 (f)

前頭葉 (特に上中前頭回), 側頭葉に厚回様小多脳回 (a, b, d), 脳底部左右大脳半球の癒合 (c), 白質の皮質内への噴水状の吹き出し (f, 矢印) を認める。

a	b	c
d	e	f



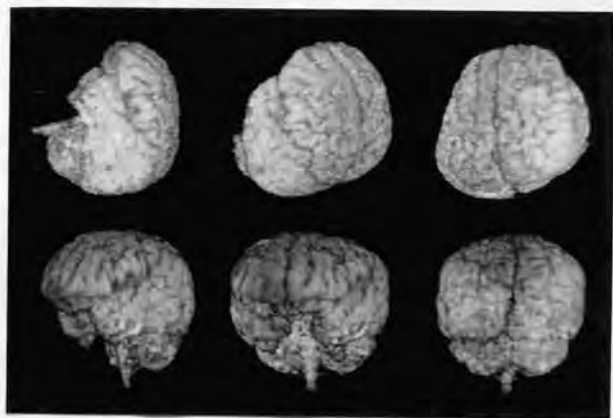


図3 症例3 (典型的FCMD) の三次元脳表MR画像

前頭葉，側頭葉を中心に小脳回がいぼ状に集合したような厚回様異常脳回 (a-e) を認める，小脳はartifactのため，判定不能 (f) 。

a | b | c  
 -+-+ -  
 d | e | f

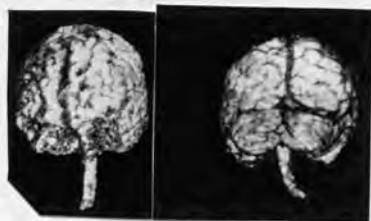


図4 症例4 (典型的FCMD) の三次元脳表MR画像

前頭葉を中心に小脳回がいぼ状に集合したような厚回様異常脳回 (a)，後頭葉にのっぺりとした大きな厚回様異常脳回 (b) を認める。

a | b

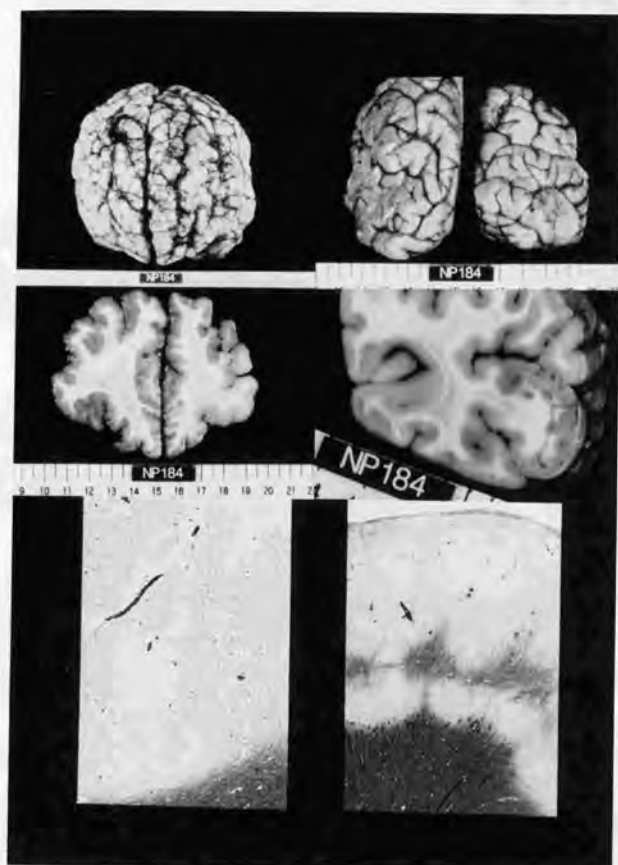


図5 症例4 (典型的FCMD)の剖検所見

前頭葉に小脳回が集合してできた異常脳回 (a), 後頭葉に表面平滑な大きな厚回様異常脳回 (b) を認める. 前頭葉剖面にて白質の皮質内への噴水状の吹き出し (c), 後頭葉の厚回様異常脳回にて白質の外側にもう一つの白質層 (d) を認める. e: 前頭葉の小多脳回. 正常の皮質6層構造の消失, 神経細胞の極性の乱れを示す. KB染色. f: 後頭葉の厚回様異常脳回. 皮質は最外側にも薄い有髄神経層を含む4層構造をとっている. KB染色.

a | b

—+—

c | d

—+—

e | f

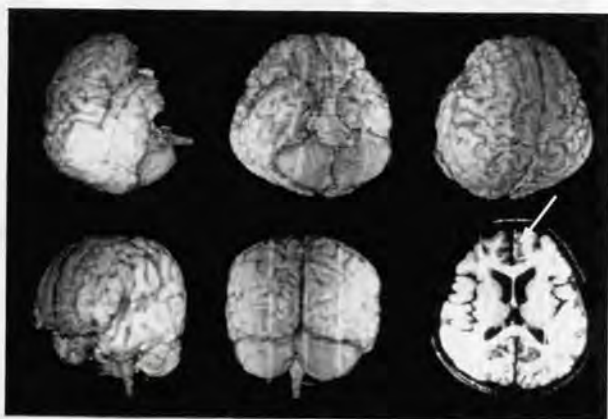


図6 症例5 (臨床的にはDMD-MRとされていた例)の三次元脳表MR画像(a-e)と水平断合成画像(f)

前頭葉(特に上前頭回の前部)に厚回様異常脳回(b-d),白質の皮質内への噴水状の吹き出し(f,矢印)を認める。

a	b	c
d	e	f



図7 症例6(非典型的FCMD)の三次元脳表MR画像(a-e)と水平断合成画像(f)

側頭葉を中心に前頭葉も含めて厚回様異常脳回(特に側頭葉は無脳回様)(a-d),白質と皮質のdisarrangement(f)を認める。

a	b	c
+	+	+
d	e	f

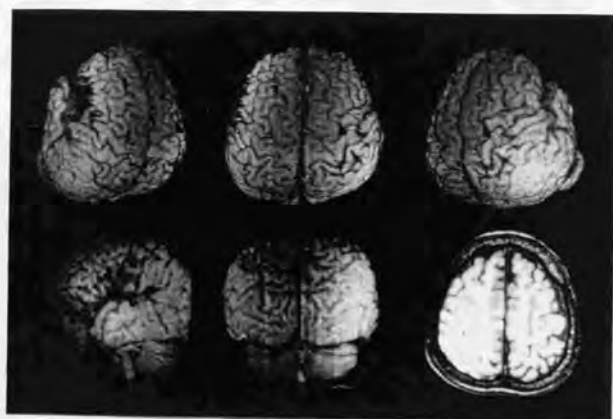


図8 症例7 (DMD-MR) の三次元脳表MR画像 (a-e) と水平断  
合成画像 (f)

脳回異常を認めず (a-e), 断面も正常である (f),

a	b	c
d	e	f



図9 症例10 (診断未定例) の三次元脳表MR画像 (a-e) と水平断  
合成画像 (f)

脳回異常を認めず (a-e), 断面も正常である (f),

a	b	c
d	e	f

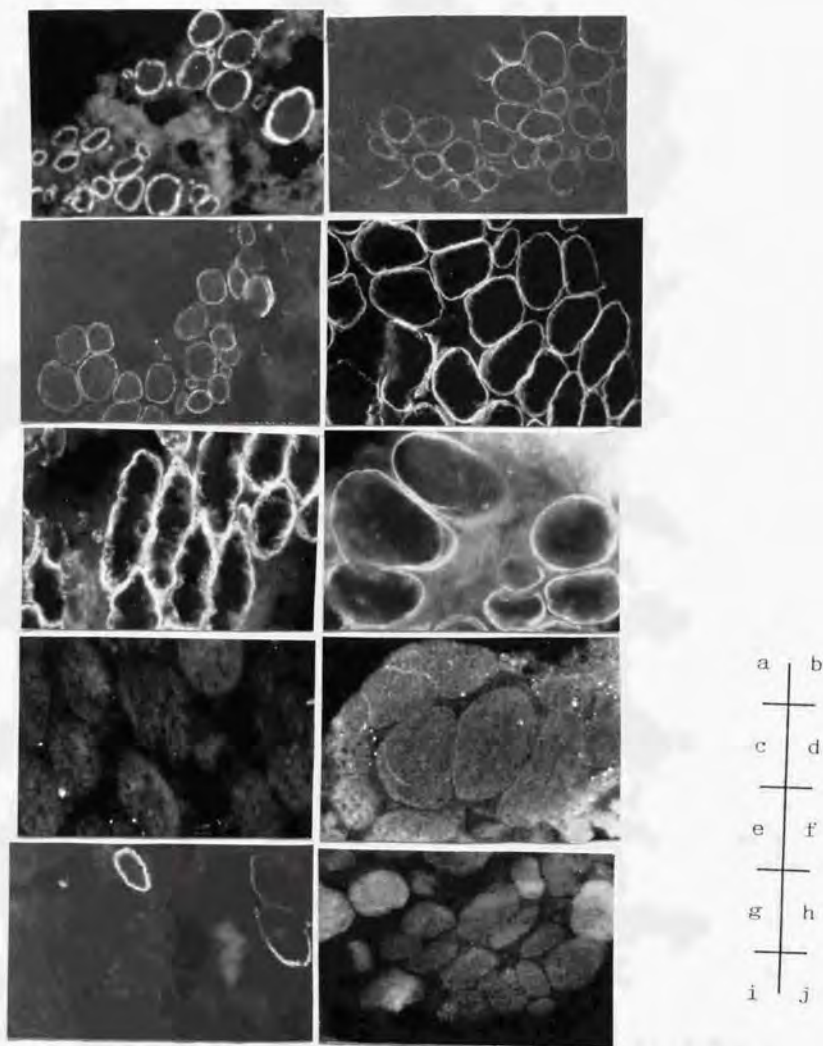


図10 抗dystrophin抗体による骨格筋の免疫組織染色

a - c: 症例1 (典型的FCMD) (a;NCL-DYS2, b;A1C, c;2-5E2)

d: 症例3の兄 (典型的FCMD) (NCL-DYS2)

e, f: 症例5 (e;NCL-DYS2, f;A1C)

g: 症例7 (NCL-DYS2) h: 症例8 (NCL-DYS2)

i: 症例9 (NCL-DYS2) j: 症例10 (NCL-DYS2)

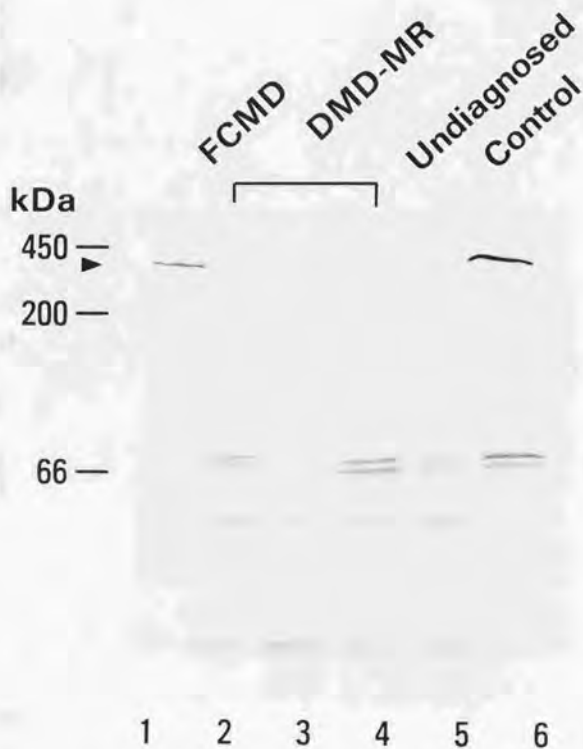


図11 抗dystrophin抗体による骨格筋のWestern blot解析

lane 1: 典型的FCMD (症例3の兄)

lane 2 - 4: DMD-MR (2: 症例7, 3: 症例8, 4: 症例9)

lane 5: 診断未定例 (症例10)      lane 6: control

▼ dystrophin band

表2 結果のまとめ

症例	臨床病型による 診断	三次元画像 脳回異常	dystrophin 発現	最終診断
1	典型的 F C M D	++	N	F C M D
2	典型的 F C M D	++		F C M D
3	典型的 F C M D	+++	N (兄)	F C M D
4	典型的 F C M D	+++	-	F C M D
5	D M D - M R	+	N	F C M D
6	非典型的 F C M D	+++	N	F C M D
7	D M D - M R	-	-	D M D
8	D M D - M R	-	-	D M D
9	D M D - M R	-	- (陽性線 維極少数)	D M D
10	未定	-	-	D M D

