

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序解明に関する研究

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 埜 中 征 哉

平成 13 (2001) 年 3 月

# 目 次

I. 総合研究報告書（平成10～12年度のまとめ）	
各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序解明に関する研究 .....	4
埜中征哉（国立精神・神経センター武蔵病院）	
II. 総括研究報告書	
各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序解明に関する研究 .....	10
埜中征哉（国立精神・神経センター武蔵病院）	
III. 分担研究報告	
1. 悪性高熱症患者生検筋の組織化学的検討 .....	14
埜中征哉（国立精神・神経センター武蔵病院）	
2. 特発性ミオグロビン尿症の病態に関する研究 .....	16
後藤雄一（国立精神・神経センター神経研究所）	
3. 悪性高熱症の生理学的研究 .....	18
菊地博達（東邦大学医学部）	
IV. 研究協力者報告	
横紋筋融解症（RHABDOMYOLYSIS）の判断基準について .....	22
佐藤信範、上田志朗（千葉大学大学院薬学部）、	
松本和則（国際医療福祉大学）、菊地博達（東邦大学医学部）、	
埜中征哉（国立精神・神経センター武蔵病院）	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	28
VI. 研究成果の刊行物・別刷 .....	30

# I. 総合研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総合研究報告書

各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序解明に関する研究

主任研究者 埜中征哉 国立精神・神経センター  
武蔵病院 院長

研究要旨：横紋筋融解症を惹起する最も危険な因子は麻酔剤であり、それは悪性高熱という病態で現れる。悪性高熱を来した家系で筋生検を行い筋小胞体の機能をCICR(calcium-induced calcium release)で生理学的に検討した。機能亢進をみた15人についてリアノジンレセプター遺伝子(RYR1)の解析を行ったところ2例にArg2434Hisの変異を認めた。多くの例では変異がなかったことより、悪性高熱症は必ずしもリアノジンレセプターの異常に起因するものではないと推定された。悪性高熱症を経験し、筋生検でCICRの亢進をみとめた患者48例の筋病理学的検討を行い、26例(55.3%)に筋小胞体の異常を示唆する筋原線維間網の異常所見をみた。筋線維の壊死のメカニズムを知るため、局所麻酔剤である塩酸ピバカイン（マーカイン）をラット後肢ヒラメ筋に筋注し、その壊死と再生を検討した。壊死後、壊死線維にはマクロファージの進入があり、次に筋衛星細胞が分裂し、互いに融合して筋官細胞を形成した。この時筋にはMyoD, myogeninなどの筋分化誘導遺伝子が働くことを証明した。副作用症例などの検討から横紋筋融解症の判断基準を作成した。

分担研究者

- ・埜中 征哉  
国立精神・神経センター 武蔵病院 院長
- ・後藤 雄一  
国立精神・神経センター 神経研究所  
疾病研究第2部 部長
- ・菊地 博達  
東邦大学医学部 麻酔科学第一講座 教授

研究協力者

- ・佐藤 信範  
千葉大学大学院薬学部医薬品情報学
- ・上田 志朗  
千葉大学大学院薬学部医薬品情報学
- ・松本 和則  
国際医療福祉大学

ればよいからである。しかし、薬物中毒による横紋筋融解症は全てリアノジン受容体の異常によるものではない。

薬物中毒での横紋筋融解症ではどのようにして筋線維は壊死し、その後に再生するのか、それを明らかにすることが先決である。悪性高熱症患者の筋生検では筋小胞体の異常を裏付ける形態学的変化があるが、特発性の者にはそれがない。別の要因で筋線維は壊死していると考えられる。壊死から再生へのメカニズムを知る実験的モデルではマーカイン筋注によるものが最も優れている。マーカインは細胞膜は侵すが、筋線維の基底膜、神経、血管は侵さないで速やかな再生がえられるからである。このモデル系を用いて、壊死後の経過で筋発生分化誘導遺伝子であるMyoD, myogeninの発現を検討し、再生に関する分子機構を明らかにする。

A. 研究目的

筋細胞は薬物、機械的、あるいは化学的刺激で壊死に陥る。そのメカニズムを分子生物学的レベルで解析するには、麻酔剤による悪性高熱の原因解明が最も近道である。なぜならば、悪性高熱症ではリアノジン受容体遺伝子の変異が見いだされ、リアノジン受容体とCa代謝の関係を追求す

B. 研究方法

- 1) 悪性高熱症の生理学的、分子生物学的解析  
麻酔中に悪性高熱症を来した例から筋生検を行い小胞体の機能をみるためにCICR検査を行った。CICRで筋小胞体の機能亢進が認められた症例の筋組織学的検討を行い、さらに

リアノジン受容体遺伝子(RYR1)の遺伝子解析を行った。

## 2) 薬物による筋線維壊死と再生機構の解明

成熟雄ラットの後肢、ヒラメ筋に0.5%塩酸ブピバカイン(マーカイン)を0.5ml筋注し、その後の壊死、再生を組織学的・組織化学的・電子顕微鏡的に検討した。さらに筋分化誘導遺伝子であるMyoD, myogeninの抗体を用いてその発現を経時的に検討した。

## 3) 横紋筋融解症の病理学的検討

悪性高熱症患者でCICRが亢進している患者48例の生検筋について、組織学的・組織化学的・免疫組織学化学的染色を行い、解析した。また原因不明の特発性横紋筋融解症症例の筋生検も検索し、悪性高熱症患者生検筋との相違を検討した。

## 4) 横紋筋融解症の判断基準について私案を作成し、今後の検討課題として提案する。

# C. 研究結果

## 1) 悪性高熱症患者生検筋の生理学的、分子生物学的検討

過去に麻酔中に悪性高熱症を来した例の生検筋でCICRの亢進を認め、筋小胞体の機能に異常をみとめた15例を検索した。その中でリアノジン受容体遺伝子に変異を認めたのは、2家系で、いずれもArg2434His変異であった。その他の例では変異は、認められなかった。CICR系を用いた実験的研究ではクロールプロマジン、新しい局所麻酔剤であるロピバカインは小胞体の機能亢進を来さなかった。すなわち、両薬剤は悪性高熱症(横紋筋融解症)を引き起こす可能性が、低いと考えられた。

## 2) 筋の壊死と再生の分子機構の解明

マーカインを注射すると、筋細胞は直ちに過収縮し、筋原線維の断裂をみる。24時間目にはマクロファージの進入があり、続いて筋衛星細胞の分裂・増殖があった。壊死後72時間目には中心核をもつ初期の再生線維(筋管細胞)が出現するようになった。初期の再生筋は中心核をもち、塩基性の胞体をもっていた。壊死7日目には筋線維経は壊死前の50%にまで回復し、その後急速に直径を増し、14日目までにはその直径はほぼ元に戻った。しかし筋線維タイプの分化はまだ完全ではなかった。筋線維壊死後28日目には筋線維経は完全に対照と等しくなり、筋線維タイプの分

化も完了していた。しかし中心核は残っていた。

実験的壊死・再生のプロセスでもMyoD, myogenin両遺伝子の発現がみられた。MyoDは筋線維壊死後24時間目には発現し始め、48時間目にピークに達した。一方myogeninは48時間目から発現し始め、72時間目にはピークに達した。両遺伝子はその発現を急速に減じたが、壊死後14日目にも少量ながら発現が残っていた。

## 3) 悪性高熱症患者の筋病理学的検討

検索した48例中40例にタイプ1、2線維を含む筋線維の大小不同(筋原性変化)を認めた。神経原性変化を示す者は一例もなかった。タイプ2線維萎縮は32例(66.4%)と高率で、タイプ1線維萎縮は4例(8.3%)で一例は先天性ミオパチー(先天性筋線維タイプ不均等症)であった。タイプ1線維優位は6例(12.5%)に認められた。

47例にNADH染色による筋原線維間網の検討が行われた。筋原線維間網の乱れは26例(55.3%)に認められた。その中で特記すべきことはコア(core)構造の存在で、セントラルコア、マルチコア(multicore)構造を11例(23.4%)に認めたことであった。2例は臨床的にセントラルコア病の症状があった。またマルチコア構造をもつ一例にも先天性ミオパチーの所見があり、マルチコア病と診断した。

# D. 考察

薬物と横紋筋融解症の関係がもっとも明らかなのは麻酔中にみられる悪性高熱症である。その一部は常染色体優性遺伝をとり、リアノジン受容体遺伝子に変異がある。我々は悪性高熱症と臨床的にも、筋生検による筋小胞体の異常(CICR亢進)を認めた例にリアノジン受容体遺伝子変異をスクリーニングし、2例(本邦での3、4例目)に変異を認めた。海外での報告をまとめると悪性高熱症患者の約10%がリアノジン受容体遺伝子に変異をもっている。我々の結果もそれに類似していた。ただし、リアノジン受容体遺伝子は巨大で50近いエクソンがあり、すべてを簡単にシーケンスできない。今後より簡便な方法で検討すればリアノジン受容体遺伝子変異の意義がより明らかにされるであろう。

悪性高熱症を経験した患者でCICRが亢進している48例(悪性高熱症確定例)の筋病理学的所見では、筋小胞体の異常を示唆する筋原線維間網

の乱れが高率 (55.3%) に認められた。一方、特発性横紋筋融解症では、特異的所見に欠けていた。

種々の薬物を慢性に投与しても、薬物中毒に見られる横紋筋融解症のモデルを作ることは困難であった。そこで、筋線維の壊死のメカニズムを知り、さらにその後の再生のプロセスを知るために、確実に筋線維の壊死を惹起するマーカインの筋注を行って実験を進めた。筋線維はマーカインという局所麻酔剤により、確実に壊死を起こす。それはヒト薬物中毒による横紋筋融解症と同じ病態を示している。この系を使用すれば、各種薬物による横紋筋融解症の病態に迫れると考えられる。今回の実験で、再生時にも筋発生分化誘導遺伝子が発現することを再確認した。我々が行った実験での新知見はその発現の時間的経過を明らかにしたことである。横紋筋融解症のメカニズムの解明とそれに続く再生に関して、さらに研究を進める予定にしている。

#### E. 結論

麻酔剤によって起こる横紋筋融解症 (悪性高熱症) のメカニズムを知るため筋小胞体機能亢進の有無を CICR で検討した。亢進例、15例でリアノジン受容体遺伝子の変異を検索したが、わずか2例に変異を認めたのみであった。悪性高熱症は多因性である可能性が考えられた。筋生検では筋小胞体の異常を示唆する所見が得られた。

薬物による横紋筋融解症のメカニズムを明らかにするため、局所麻酔剤であるマーカインのラット骨格筋への筋注を行った。筋線維は確実に壊死に陥った。それはマーカインの筋細胞膜への毒性と考えられた。壊死後の再生について分子生物学的見地からの解析を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Nonaka I, Murakami N, Suzuki Y, Kawai M: Distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neuromuscul Disord* 8:333-337, 1998
- Nonaka I: Animal models of muscular dystrophies. *Lab Animal Sci* 48:8-17, 1998.
- Kobayashi K, Nakahori Y, Nonaka I, et al: Founder-haplotype analysis in Fukuyama-

type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum Genet* 103:323-327, 1998

- Nishino I, Minami N, Nonaka I, et al: MTM1 gene mutations in Japanese patients with the severe infantile form of myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord* 8:453-458, 1998
- Kubo S, Tsukahara T, Nonaka I, et al: Presence of emerinopathy in cases of rigid spine syndrome. *Neuromuscul Disord* 8:502-507, 1998
- Makino M, Horai S, Yu-ichi Goto Nonaka I: Confirmation that a T-to-C mutation at 9176 in mitochondrial DNA is an additional candidate mutation for Leigh's syndrome. *Neuromuscul Disord* 8:149-151, 1998
- Kobayashi K, Nakahori Y, Nonaka I, et al: An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 394:388-392, 1998
- Nonaka I. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 1999; 12:493-499.
- Nonaka I, Murakami N, Suzuki Y, Kawai M: Distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neuromuscul Disord* 1998; 8:333-337.
- 埜中征哉. 臨床のための筋病理. 東京:日本医事新報社, 1999.
- 市原靖子, 佐々木順司, 菊地博達, 小澤真津子, 後藤雄一, 埜中征哉: 日本で初めてリアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者の父子例. 麻酔, 49:404-406, 2000.
- 埜中征哉, 神裕子: 筋肉の再生と修復機構. 実験医学, 18:444-448, 2000.
- Jin Y, Murakami N, Saito Y, Goto Y, Koishi K, Nonaka I: Expression of MyoD and myogenin in dystrophic mice, mdx and dy, during regeneration. *Acta Neuropathol* 2000, 99: 619-627.
- Ishikawa Y, Goto Y-I, Ishikawa Y, Minami R: Progression in a case of Kearns-Sayre syndrome. *J Child Neurol* 15: 750-755, 2000.
- Goto Y: Mitochondrial encephalomyopathy. *Neuropathol* 20: 82-84, 2000
- Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Katayama Y: Psychosis and progressing features of

- mitochondriopathy. *Neurology* 55: 600-601, 2000
- Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y, Hata J, Matsuo N, Smith J R, Kosaki k:  
Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome.  
*Am J Hum Genet* 67: 476-482, 2000
  - 後藤雄一：ミトコンドリア病. 新女性医学大系 遺伝の基礎と臨床 28:240-246, 2000
  - 長澤実佳：モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすパラオキシ安息香酸メチルの影響 *麻酔* 49; 369-375, 2000
  - 吉田和正：モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすクロルプロマジンの影響 *麻酔* 49; 484-490, 2000.
2. 学会発表
- Ozawa M et al: Central core and malignant hyperthermia. Segawa neurological clinic for children symposium "Congenital myopathies" 1998
  - Ichihara Y., Sasaki J., Kikuchi H. :  
Morphology and malignant hyper- thermia. The 10th Asian Australian Congress of Anaesthesiologists Taipei, 1998 May
  - 中島悦子、佐々木順司、佐多謙、市原、前村由美、菊地博達：モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼす塩酸オルブリンとミルリノンの影響 第45回日本麻酔学会 鹿児島 1998.4
  - 藤井ひとみ、森本裕二、真弓享久、剣物修、市原靖子、菊地博達：術中心原性ショックを起こしたデスミン関連性神経筋障害によると思われる特発性側湾症の一例 第45回日本麻酔学会 鹿児島 1998.4
  - 佐藤裕美、佐々木順司、中島悦子、菊地博達：4種類の薬剤のモルモット骨格筋スキンドファイバーにおける筋小胞体の CICR におよぼす影響 第20回日本麻酔・薬理学会総会 東京 1998.6
  - 佐々木順司、市原靖子、中島悦子、菊地博達、唐沢富士夫、佐藤哲雄：筋生検にて骨格筋における収縮系蛋白の  $Ca^{2+}$ 感受性亢進が認められた一症例 第38回日本麻酔学会関東甲信越地方会 甲府 1998.9
  - 市原靖子、佐々木順司、佐多謙、中島悦子、津隈崇志、菊地博達：東邦大学における筋生検依頼の理由の推移 第38回日本麻酔学会関東甲信越地方会 甲府 1998.9
  - 中島悦子、長澤実佳、忍田ひろの、前村由美、菊地博達：アムリノン、ミルリノン、塩酸オルブリンのモルモット骨格筋スキンドファイバーに及ぼす影響 第38回日本麻酔学会関東甲信越地方会 甲府 1998.9
  - 佐々木順司、忍田ひろの、市原靖子、菊地博達、唐沢富士夫、佐藤哲雄：骨格筋における収縮系蛋白の  $Ca^{2+}$ 感受性亢進および筋形態にコア構造が認められた一症例 第18回日本臨床麻酔学会 松山 1998.10
  - 市原靖子、佐々木順司、吉田和正、長澤実佳、菊地博達：悪性高熱症と形態学の関連 第18回日本臨床麻酔学会 松山 1998 10月
  - 辻藤達也、竹田智雄、柳館富美、糟谷周吾、土肥修司、市原靖子、菊地博達：小児悪性高熱症の一例 第18回日本臨床麻酔学会 松山 1998.10
  - 市原靖子、佐々木順司、佐多謙、吉田和正、菊地博達：東邦大学における筋生検依頼の理由の推移 第22回悪性高熱症研究会 東京 1998.11
  - Ozawa M et al; Clinical and molecular aspectes on central core disease. The 40th congress of the japanese society of child neurology. 1999
  - 市原靖子、佐々木順司、吉田和正、菊地博達：悪性高熱症患者の ryanodine 受容体遺伝子の点変異 第46回日本麻酔学会札幌 1999.5
  - Ichihara Y, Sasaki J, Kikuchi H: Revies of diagnostic test, morphology ans genetic analysis for malignant hyperthermia at Toho University. 9th International Workshop of Malignant Hyperthermia Denmark, 1999.8
  - Kikuchi H, Ichihara Y:  $Ca^{2+}$  related function in mosaic feature of muscle fibers in MH susceptible patients. 9th International Workshop of Malignant Hyperthermia Denmark, 1999.8
  - 市原靖子、佐々木順司、菊地博達：易疲労性横紋筋融解症と悪性高熱症の関連 第39回日本麻酔学会関東甲信越地方会 東京 1999.9
  - 市原靖子、佐々木順司、吉田和正、菊地博達

- 、小澤真津子、後藤雄一、埜中征哉：リアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者の父子症例 第 19 回日本臨床麻酔学会 東京 1999.11
- ・林由起子、松村剛、南成祐、埜中征哉、荒畑喜一：肢帯型筋ジストロフィーにおける dysferlin の免疫組織化学的検討. 第 41 回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
  - ・南成祐、蔡宗希、神裕子、村山久美子、埜中征哉：肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) におけるカルパイン 3 異常症の分子遺伝学的検索. 第 41 回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
  - ・Chae Jonghee, Minami N, Nonaka I: Calpain 3 genen mutations in limb-girdle muscular dystrophy patients. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
  - ・Makino M, Nakada Y, Kitazawa S, Ito M, Watanabe A, Nonaka I, Laing NG: ACTA1 mutations in patients with nemalin myopathy. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
  - ・宮本健、佐々木征行、福水道郎、花岡繁、須貝研司、高嶋幸雄、埜中征哉：先天性ミオパチーの骨格筋 CT. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
  - ・古賀靖敏、秋田幸大、赤木禎治、加藤裕久、草場健、古賀義則、川井充、埜中征哉：骨格筋生検により確定診断できた遺伝性心筋症の 2 症例. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
  - ・Ichihara Y., Kikuchi H. : Rhabdo- myolysis and intramuscular Ca- related functions. IARS 6th America-Japan Anesthesia Congress -2000, Hawaii, March 9-10, 2000
  - ・Yoshida K., Nagasawa M., Ichihara Y., Sasaki J., Yoshida K., Kikuchi K. : Effects of cholopromazine on the Ca<sup>2+</sup> related functions of skeletal muacle of the guinea pig. 9th International Dental Congress on Modern Pain Control, Jerusalem, Israel May 2-5, 2000
  - ・市原靖子、佐々木順司、菊地博達：悪性高熱症疑い患者の各ファイバーの Ca induced Ca release (CICR) 速度について 日本麻酔学会第 47 回大会 4.6-8 2000 東京
  - ・高谷哲夫、金澤正浩、伊藤健二、滝口 守、市原靖子、佐々木順司、菊地博達：以前悪性高熱症と診断されるも今回の手術では問題なく経過、筋生検にても異常が認められなかった一症例 日本麻酔学会第 47 回大会 4.6-8 2000 東京
  - ・岩坪友美、吉川真由美、高橋正裕、下川 充、古屋 仁、佐々木順司、市原靖子、菊地博達：MH 発症家系の King-Denborouhg syndrom 患児に対する麻酔経験 日本麻酔学会第 47 回大会 4.6-8 2000 東京
  - ・市原靖子、佐々木順司、菊地博達：99 年度東邦大学における悪性高熱症疑い患者における筋生検の集計 日本臨床麻酔学会第 20 回大会 10.25-27 2000 佐賀
- H. 知的所有権の出願・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 |



## Ⅱ． 総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総括研究報告書

各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序解明に関する研究

主任研究者 埜中征哉 国立精神・神経センター  
武蔵病院 院長

研究要旨：横紋筋融解症を惹起する最も危険な因子は麻酔剤であり、それは悪性高熱という病態で現れる。今年度も悪性高熱を来した家系で筋生検を行い筋小胞体の機能を CICR (calcium-induced calcium release) で生理学的に検討し、新たに 1 人の患者に機能亢進をみた。その 1 例を含む 15 例についてリアノジンレセプター遺伝子 (RYR1) の解析を行ったところ 2 例にのみ Arg2434His の変異を認めたにすぎなかった。悪性高熱症は必ずしもリアノジンレセプターの異常に起因するものではないと推定された。CICR が亢進していた悪性高熱患者 48 名につき組織学的、組織化学的に検討したところ、筋原線維間網の乱れなど、筋小胞体の異常を裏付ける所見が 26 例 (55.3%) にみられた。特発性ミオグロビン尿症の患者では、筋生検で形態学的異常はなく、また CICR の亢進もなかったため、筋小胞体は筋の壊死に関与していないと考えられた。

分担研究者

- ・埜中 征哉  
国立精神・神経センター 武蔵病院 院長
- ・後藤 雄一  
国立精神・神経センター 神経研究所  
疾病研究第 2 部 部長
- ・菊地 博達  
東邦大学医学部 麻酔科学第一講座 教授

A. 研究目的

筋細胞は薬物、機械的、あるいは化学的刺激で壊死に陥る。そのメカニズムを分子生物学的レベルで解析するには、麻酔剤による悪性高熱の原因解明が最も近道である。なぜならば悪性高熱症では、リアノジン受容体遺伝子の変異が見出され、リアノジン受容体と Ca 代謝の関係を追求すればよいからである。しかし、薬物中毒による横紋筋融解症は全てリアノジン受容体の異常によるものではない。

悪性高熱による横紋筋融解と、特発性（薬物、感染など）横紋筋融解症との病態の相違を検討するため、まず、悪性高熱（CICR 亢進例）の形態学的検討を行う必要があるため、それを行った。

B. 研究方法

- 1) 悪性高熱症の生理学的、分子生物学的解析

麻酔中に悪性高熱症を来した例から筋生検を行い小胞体の機能をみるために CICR 検査を行った。CICR で筋小胞体の機能亢進が認められた症例の筋組織学的検討を行い、さらにリアノジン受容体遺伝子 (RYR1) の遺伝子解析を行った。

2) 悪性高熱症患者生検筋の形態学的研究

1996 年から 2000 年末の 4 年間で、CICR の亢進をみた悪性高熱症患者の形態学的特徴を明らかにするため、生検筋に各種組織化学的染色を行い、系統的に検索した。

C. 研究結果

- 1) 悪性高熱症患者生検筋の生理学的、分子生物学的検討

過去に麻酔中に悪性高熱症を来した例の生検筋で CICR の亢進を認め、筋小胞体の機能に異常をみとめたのは平成 12 年度の 1 名を含め、計 15 例となった。これらの症例は典型的な悪性高熱症であると考えられた。この 15 例の中でリアノジン受容体遺伝子に変異を認めたのは 2 家系で、いずれも Arg2434His 変異があった。その他の例では変異は認められなかった。CICR 系を用いた実験的研究ではクロールプロマジン、安息香酸メチルは小胞体の機能亢進を来さなかった。すなわち、両薬剤は悪性高熱症（横紋筋融解症）を引き

起こす可能性が低いと考えられた。

## 2) 悪性高熱症患者生検筋の形態学的研究

悪性高熱症を来し、かつ CICR が亢進していた 48 例（悪性高熱症確定例）につき、組織学的検討を行った。その中にセントラルコア病（2 例）、マルチコア病（1 例）が含まれていた。また、セントラルコア病の臨床症状はとらないが、明らかなコア（core）構造をみたのは 8 例で、計 11 例（23.4%）であった。すなわち、悪性高熱症患者の 1/4 は、コア構造をもつことが明らかにされた。ただ、セントラルコア病、マルチコア病の 3 例以外は、筋疾患としての症状をもっていなかった。コア構造はなくても、筋原線維間網の乱れ（虫食い像）など筋原性変化は、40 例（83.3%）にあり、悪性高熱症患者は筋小胞体を中心とする形態学的変化があることが明らかになった。

## D. 考察

薬物と横紋筋融解症の関係がもっとも明らかなのは麻酔中にみられる悪性高熱症である。その一部は常染色体優性遺伝をとり、リアノジン受容体遺伝子に変異がある。我々は悪性高熱症と臨床的にも、筋生検による筋小胞体の異常（CICR 亢進）を認めた例にリアノジン受容体遺伝子変異をスクリーニングし、2 例（本邦での 3, 4 例目）に変異を認めた。海外での報告をまとめると悪性高熱症患者の約 10% がリアノジン受容体遺伝子に変異をもっている。我々の結果もそれに類似していた。ただし、リアノジン受容体遺伝子は巨大で 50 近いエクソンがあり、すべてを簡単にシーケンスできない。今後より簡便な方法で検討すればリアノジン受容体遺伝子変異の意義がより明らかにされるであろう。

悪性高熱症患者、特に CICR 検査で確定した悪性高熱症患者の筋病理所見をまとめた報告は、みられない。今日我々は、48 例もの多くの患者について組織学的検討を行った。その結果約 1/4 の患者にコア（core）構造を認め、悪性高熱症とセントラルコア病との関連が示唆された。両患者とも遺伝子変異はリアノジンリセプター（RYR1）にあるといわれている。今後両疾患の RYR1 遺伝子の解析を進める必要がある。

## E. 結論

麻酔剤によって起こる横紋筋融解症（悪性高熱症）のメカニズムを知るため筋小胞体機能亢進の有無を CICR で検討した。亢進例、15 例でリア

ノジン受容体遺伝子の変異を検索したが、わずか 2 例に変異を認めたのみであった。悪性高熱症は多因性である可能性が考えられた。

悪性高熱症患者では、筋生検で高率に筋小胞体の異常を示唆する所見が得られた。特にコア構造を約 1/4 の例にみたことは、RYR1 遺伝子との関係を強く示唆するものであった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・市原靖子、佐々木順司、菊地博達、小澤真津子、後藤雄一、埜中征哉：日本で初めてリアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者の父子例。麻酔、49:404-406, 2000.
- ・埜中征哉、神裕子：筋肉の再生と修復機構。実験医学、18:444-448, 2000.
- ・Jin Y, Murakami N, Saito Y, Goto Y, Koishi K, Nonaka I: Expression of MyoD and myogenin in dystrophic mice, mdx and dy, during regeneration. Acta Neuropathol 2000, 99: 619-627.
- ・Ishikawa Y, Goto Y-I, Ishikawa Y, Minami R: Progression in a case of Kearns-Sayre syndrome. J Child Neurol 15: 750-755, 2000.
- ・Goto Y: Mitochondrial encephalomyopathy. Neuropathol 20: 82-84, 2000
- ・Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Katayama Y: Psychosis and progressing features of mitochondriopathy. Neurology 55: 600-601, 2000
- ・Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y, Hata J, Matsuo N, Smith J R, Kosaki k: Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. Am J Hum Genet 67: 476-482, 2000
- ・後藤雄一：ミトコンドリア病。新女性医学大系 遺伝の基礎と臨床 28:240-246, 2000
- ・長澤実佳：モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすパラオキシ安息香酸メチルの影響 麻酔 49: 369-375, 2000

- ・吉田和正：モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすクロルプロマジンの影響 麻酔 49; 484-490, 2000.

## 2. 学会発表

- ・林由起子、松村剛、南成祐、埜中征哉、荒畑喜一：肢帯型筋ジストロフィーにおけるdysferlinの免疫組織化学的検討. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- ・南成祐、蔡宗希、神裕子、村山久美子、埜中征哉：肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) におけるカルパイン3異常症の分子遺伝学的検索. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- ・Chae Jonghee, Minami N, Nonaka I: Calpain 3 genen mutations in limb-girdle muscular dystrophy patients. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- ・Makino M, Nakada Y, Kitazawa S, Ito M, Watanabe A, Nonaka I, Laing NG: ACTA1 mutations in patients with nemalin myopathy. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- ・宮本健、佐々木征行、福水道郎、花岡繁、須貝研司、高嶋幸雄、埜中征哉：先天性ミオパチーの骨格筋CT. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- ・古賀靖敏、秋田幸大、赤木禎治、加藤裕久、草場健、古賀義則、川井充、埜中征哉：骨格筋生検により確定診断できた遺伝性心筋症の2症例. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- ・Ichihara Y., Kikuchi H.: Rhabdo- myolysis and intramuscular Ca- related functions. IARS 6th America-Japan Anesthesia Congress -2000, Hawaii, March 9-10, 2000
- ・Yoshida K., Nagasawa M., Ichihara Y., Sasaki J., Yoshida K., Kikuchi K.: Effects of chloproprazine on the Ca<sup>2+</sup> related functions of skeletal muscle of the guinea pig. 9th International Dental Congress on Modern Pain Control, Jerusalem, Israel May 2-5, 2000
- ・市原靖子、佐々木順司、菊地博達：悪性高熱症疑い患者の各ファイバーのCa induced Ca release (CICR) 速度について 日本麻酔学会第47回大会 4.6-8 2000 東京
- ・高谷哲夫、金澤正浩、伊藤健二、滝口 守、

市原靖子、佐々木順司、菊地博達：以前悪性高熱症と診断されるも今回の手術では問題なく経過、筋生検にても異常が認められなかった一症例 日本麻酔学会第47回大会 4.6-8 2000 東京

- ・岩坪友美、吉川真由美、高橋正裕、下川 充、古屋 仁、佐々木順司、市原靖子、菊地博達：MH 発症家系の King-Denborough syndrom 患児に対する麻酔経験 日本麻酔学会第47回大会 4.6-8 2000 東京
- ・市原靖子、佐々木順司、菊地博達：99年度東邦大学における悪性高熱症疑い患者における筋生検の集計 日本臨床麻酔学会第20回大会 10.25-27 2000 佐賀

## H. 知的所有権の出願・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 |

### Ⅲ. 分担研究報告

## 分担研究報告書

### 悪性高熱症患者生検筋の組織化学的検討

分担研究者 埜中征哉 国立精神・神経センター  
武蔵病院 院長

研究主旨：悪性高熱症患者の生検筋を用いて、患者が基礎疾患を持っているかどうか、またどのような筋病理学的異常があるかを確認した。悪性高熱症患者で生検筋を検索し、CICR(calcium-induced calcium release)検査で亢進を認めた48例中40例(83.3%)に筋原性変化を認めた。最も多い変化は筋原線維間網の乱れで、26例(55.3%)に達した。コア(core)構造は11例(23.4%)であった。上記所見は筋小胞体の異常を示唆するものであった。

#### A. 研究目的

悪性高熱症は先天性ミオパチー、とくにセントラルコア病と関係が深いとされている。事実両者の遺伝子座は、第19染色体長腕にあり、一部の患者にはリアノジン受容体遺伝子に変異が認められている。今回の研究は悪性高熱症患者ではどのような形態学的異常があり、コア構造との関係を明らかにするものである。

#### B. 研究方法

1996年から2000年末までに悪性高熱症を経験し、筋生検でCICR亢進を認めた典型的悪性高熱症患者48例を対象とした。生検筋は形態学的検査用とCICR用に2分割された。組織用は生検後直ちに凍結固定され、ヘマトキシリン・エオジン、Gomoriトリクローム変法、NADH-TR、ATPase、チトクロームc酸化酵素染色、フォスホリラーゼ、AMPdeaminase、phosphofructokinase、酸ホスファターゼ染色などを全例に行った。

#### C. 研究結果

##### 1) 骨格筋の一般的变化

検索した48例中40例にタイプ1、2線維を含む筋線維の大小不同(筋原性変化)を認めた。神経原性変化を示す者は一例もなかった。タイプ2線維萎縮は32例(66.4%)と高率で、タイプ1線維萎縮は4例(8.3%)で1例は先天性ミオパチー(先天性筋線維タイプ不均等症)であった。タイプ1線維優位は6例(12.5%)に認められた。

##### 2) 筋原線維間網の異常

47例にNADH染色による筋原線維間網の検討が行われた。筋原線維間網の乱れは26例(55.3%)に認められた。その中で特記すべきことはコア(core)構造の存在で、セントラルコア、マルチコア(multicore)構造を11例(23.4%)に認めたことであった。2例は臨床的にセントラルコア病の症状があった。またマルチコア構造をもつ1例にも先天性ミオパチーの所見があり、マルチコア病と診断した。

#### D. 考察

今回は麻酔中に悪性高熱症を惹起し、さらにCICR検査で筋線維の小胞体に異常が認められた48例の検討結果である。過去にこれだけの症例で筋病理学的に検討された研究はない。今回の検索で最も顕著な変化は筋原線維間網の乱れであった。それは筋小胞体の異常に起因すると考えられる。筋小胞体の機能異常により小胞体の配列の異常(例えばコア構造：コア構造の中心部には筋小胞体が欠損している)を来し、それが筋原線維間網の乱れとなって表現され则认为られる。今回の結果は悪性高熱症の筋小胞体異常を形態学的にも証明したことになる。

先天性ミオパチー、特に、セントラルコア病、マルチコア病と悪性高熱症との関連がいわれている。今回我々の症例の中に3例が上記疾患を持っていたことは興味深い。さらに1例は先天性筋線維タイプ不均等症という先天性ミオパチーであった。これらのことから先天性ミオパチー患者では悪性高熱症を合併し

やすいので麻酔に注意すべきことを示唆している。

#### E. 結論

悪性高熱症を経験し、筋生検で CICR の亢進をみた 48 例について筋病理学的検討を行った。40 例 (83.3%) に筋原性変化を認め、筋小胞体の異常による筋原線維間網の乱れ (コアを含む) を高率にみとめた。今後電子顕微鏡などによる小胞体の異常を追求することが重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

- ・ 埜中征哉、神裕子: 筋肉の再生と修復機構. 実験医学, 18:444-448, 2000.
- ・ Jin Y, Murakami N, Saito Y, Goto Y, Koishi K, Nonaka I: Expression of MyoD and myogenin in dystrophic mice, mdx and dy, during regeneration. Acta Neuropathol 2000, 99: 619-627.

##### 2) 学会発表

- ・ 林由起子、松村剛、南成祐、埜中征哉、荒畑喜一: 肢帯型筋ジストロフィーにおける dysferlin の免疫組織化学的検討. 第 41 回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- ・ 南成祐、蔡宗希、神裕子、村山久美子、埜中征哉: 肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) におけるカルパイン 3 異常症の分子遺伝学的検索. 第 41 回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- ・ Chae Jonghee, Minami N, Nonaka I: Calpain 3 genen mutations in limb-girdle muscular dystrophy patients. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- ・ Makino M, Nakada Y, Kitazawa S, Ito M, Watanabe A, Nonaka I, Laing NG: ACTA1 mutations in patients with nemalin myopathy. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- ・ 宮本健、佐々木征行、福水道郎、花岡繁、須貝研司、高嶋幸男、埜中征哉: 先天性ミオパチーの骨格筋 CT. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000

・ 古賀靖敏、秋田幸大、赤木禎治、加藤裕久、草場健、古賀義則、川井充、埜中征哉: 骨格筋生検により確定診断できた遺伝性心筋症の 2 症例. 第 42 回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000

#### H. 知的所有権の出願・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 |

## 分担研究報告書

### 特発性ミオグロビン尿症の病態に関する研究

分担研究者 後藤雄一 国立精神・神経センター  
神経研究所 疾病研究第2部 部長

研究主旨： 原因が多岐にわたる横紋筋融解症（ミオグロビン尿症）の原因を知るために、過去3年間に筋生検を行った上記疾患の分析を行った。本研究では悪性高熱症は除外した。19例中生化学的検索で酵素欠損が明らかになったのは、2例（McArdle病1例、カルニチンパミルチール（CPT）欠損1例）であった。その他の例では原因が明らかにされなかった。また薬物の副作用によると思われる例は今回の筋生検に含まれていなかった。筋病理学的には再生線維が認められる以外、特徴的所見に欠けていた。

#### A. 研究目的

横紋筋融解症の原因は、多岐にわたる。麻酔下の悪性高熱症、筋ホスホリラーゼ欠損に代表される糖原病、抗精神薬による悪性症候群、各種薬剤の副作用などが代表的である。悪性高熱症、代謝性筋疾患以外は筋生検されて詳細な検討はされないのが実状である。今回我々は原因不明の横紋筋融解症と診断され、その原因追及のため紹介された生検筋について、生化学的、病理学的に検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

1997年から2000年末までに原因不明の横紋筋融解症（ミオグロビン尿症）を経験した19例を対象とした。生検筋は形態学的検査用と生化学検査用に2分割された。組織用は生検後直ちに凍結固定され、ヘマトキシリン・エオジン、Gomori トリクローム変法、NADH-TR, ATPase、チトクロームc酸化酵素染色、フォスホリラーゼ、AMPdeaminase, phosphofructokinase、酸ホスファターゼ染色などを全例に行った。

#### C. 研究結果

##### 1) 生化学的検討

検索した2例中に生化学的な異常を見つけた。それはフォスホリラーゼ欠損1例、CPT欠損1例であった。

##### 2) 形態学的検討

生化学的な異常を見いだせなかった17例で

は、筋線維の大小不同など何らかの筋原性変化を認めた。明らかな神経筋疾患を基礎疾患としている例はなかった。特発性の多くの症例でタイプ2C線維を認めたがこれは横紋筋融解症の後の再生をみたものと考えられた。筋原線維間網の乱れは、2例に認められた。その他中心核線維の出現などの所見をみた。

#### D. 考察

横紋筋融解症の原因は多岐にわたる。悪性高熱症、悪性症候群、代謝性疾患など原因が明らかなものもあるが、原因不明のものが多。感染が引き金と思われる例、薬物の副作用と思われる例がその大半を占める。これらの例では筋生検をしても特異的な変化はない。筋線維の大小不同、中心核の増加、タイプ2C線維の増加である。これらの所見は以前、経験した横紋筋融解症の結果を反映しているにすぎない。今回の結果では特発性横紋筋融解症を来す患者の基礎疾患、素因を明らかにすることはできなかった。すなわち、基礎疾患がなくてもすべての人は薬物、環境などの要因で横紋筋融解症を来す可能性がある、今のところそれを予測することはできないと思われる。

悪性高熱症では、筋生検で高頻度に筋小胞体の形態学的、生理学的（CICRの亢進）異常をみる。しかし特発性では筋小胞体の異常は証明できない。特発性の横紋筋融解症では筋小胞体以外の要因をも考え、研究を進める必要がある。



#### E. 結論

特発性横紋筋融解症 19 例を検討し、2 例に生化学的異常を見いだした。悪性高熱症患者と異なり、特発性では筋病理学的に特異な変化は見いだせなかった。特発性横紋筋融解症は原因は多岐にわたると考えられた。今回の研究では個々の症例で横紋筋融解症をきたす素因を見いだすことは出来なかった。それを解決するのには多くの症例の積み重ねが必要であると考えられた。

#### F. 研究危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

- ・ Ishikawa Y, Goto Y-I, Ishikawa Y, Minami R: Progression in a case of Kearns-Sayre syndrome. J Child Neurol 15: 750-755, 2000.
- ・ Goto Y:  
Mitochondrial encephalomyopathy. Neuropathol 20: 82-84, 2000
- ・ Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Katayama Y:  
Psychosis and progressing features of mitochondriopathy. Neurology 55: 600-601, 2000
- ・ Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y, Hata J, Matsuo N, Smith J R, Kosaki k:  
Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. Am J Hum Genet 67: 476-482, 2000
- ・ 後藤雄一：ミトコンドリア病. 新女性医学大系 遺伝の基礎と臨床 28:240-246, 2000

#### H. 知的所有権の出願・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 |

## 分担研究報告書

### 悪性高熱症の生理学的研究

分担研究者 菊地博達 東邦大学医学部 麻酔科学第一講座 教授

研究主旨：横紋筋融解症はさまざまな誘発因子によって発症するが、機序については解明されていない部分が多い。悪性高熱症も横紋筋融解症の一種である。そのため悪性高熱症について病理学的、分子遺伝学的、生理学的解析および薬物がカルシウム動態にどのような影響を及ぼすか調べた。横紋筋融解症を示す病態として、骨格筋における筋小胞体のリアノジン受容体の異常によっても起こることが明らかになった。横紋筋融解を主訴とした症例で、CICR 速度の亢進を示した患者はなく、これらの症例では筋小胞体におけるリアノジン受容体の異常が原因で無いことを示唆していた。クロルプロマジンでは臨床血中濃度では問題ないが、安息香酸メチルは局所麻酔の血管内誤注入程度で横紋筋融解症や悪性高熱症を誘発する可能性が考えられた。

#### A. 研究目的

薬剤投与の副作用として横紋筋融解症の発生機序の解明と予防法を確立する。この目的のために悪性高熱症について病理学的、分子遺伝学的、生理学的の研究を分担として実施し、結果を総合的に解析する。当該研究者は生理学的研究を分担する。

#### B. 研究方法

悪性高熱症（臨床診断基準による）の既往歴のある患者およびその血族者、あるいは本症が強く疑われた患者で、筋生検を希望し、十分な説明を受け、納得した上で書面による同意書に署名捺印をした者を対象にした。局所麻酔下に原則として上腕二頭筋より骨格筋の採取を行った。一部は骨格筋の細胞内カルシウム動態に、一部は病理学的研究のために用いた。さらに、遺伝学的研究のために対象者から静脈血の採血を行なった。

採取した骨格筋は Endo 等の方法 (Endo M., Tanaka M., Ogawa Y. : Nature, 1970) を用い、スキンドファイバーを作成し、細胞内カルシウム動態 (a. カルシウム誘発性カルシウム遊離 (Calcium-Induced Calcium Release, 以降 CICR と略す) 速度の測定、b. 筋小胞体へのカルシウム速度、c. 収縮系タンパク質に対するカルシウム感受性) を測定した。

CICR 速度が亢進している（悪性高熱症素因者）場合は、血液からの遺伝子解析のために主任分担者へ輸送した。

病理学的研究のために採取された骨格筋は主任分担研究者へ持参した。

また雄性モルモットを用い、長趾伸筋を摘出し、Endo 等の方法を用い骨格筋のカルシウム動態が薬物によりどのような影響を受けるか、薬物濃度による変化等を調べた。

#### C. 研究結果

平成 13 年 3 月 31 日までの全体の結果は未だ出ていないため、平成 12 年 4 月 1 日より平成 13 年 1 月 31 日までに得られたものに限定する、合計 22 名の筋生検を行なった。

悪性高熱症（臨床診断基準による）の既往歴のある患者は 10 名で、CICR 速度亢進者は 1 名、CICR 速度非亢進者は 9 名であった。悪性高熱症の家族歴者は 8 名で、CICR 速度亢進者は 3 名、CICR 速度非亢進者は 5 名であった。横紋筋融解を主訴とした患者は 2 名で、CICR 速度は非亢進であった。筋疾患疑いは、1 名であり、CICR 速度は亢進であった。

筋小胞体へのカルシウム取り込みが抑制された症例はいなかった。

収縮系タンパク質に対するカルシウム感受性が亢進していた者はいなかった。

患者さんの内、今までに 3 家系からクロモゾーム 19 におけるリアノジン受容体に対応した遺伝子における点変異を同定された。しかし本年度、対応した患者はいなかった。

一方骨格筋のカルシウムチャンネルに対

する薬物の影響を2種についてしらべた。その1つとして現在薬品添加物であり防腐剤として注目されている安息香酸メチルはCICR速度を亢進させたが、筋小胞体へのカルシウム取り込み速度および収縮系タンパク質に対するカルシウム感受性は変わらなかった。安息香酸メチルがCICR速度を亢進させる濃度は通常の局所麻酔使用量が静脈内投与された程度の量であった。もう1つは悪性高熱症と類似の症状を示すが発症のメカニズムが異なるとされている悪性症候群の原因のクロロプロマジンについて調べた。クロロプロマジンはCICR速度を亢進させ（ただし通常臨床血中濃度では影響なし）、筋小胞体へのカルシウム取り込み速度も亢進させるが、収縮系タンパク質に対するカルシウム感受性は影響がなかった。

#### D. 考察

悪性高熱症は揮発性吸入麻酔薬および脱分極性筋弛緩薬により誘発される予後不良な遺伝疾患とされている。本症患者から生検された骨格筋において、CICR速度が亢進していることが明らかになり、さらにCICRをつかさどるチャンネルはリアノジン受容体であり、対応する遺伝子の点変異が示されている。

その発症機序としてこれらの異常リアノジン受容体を有する場合、誘発薬物の投与により骨格筋細胞内におけるカルシウム濃度が異常に高くなり、CICRを発動して発症すると考えられる。この結果は代謝異常亢進を招来し、二酸化炭素の産生過剰、異常な体温上昇、全身のアシドーシスを示す。さらに細胞内カルシウム濃度異常亢進により骨格筋は強直し、筋崩壊をもたらす。悪性高熱症の臨床症状の一つとして知られている横紋筋融解はこのような機序で生じることが示唆されている。

盛生らの臨床診断基準を満たした悪性高熱症発症者の内、CICR速度の亢進を示さなかった症例がいたが、これは筋小胞体のカルシウム放出チャンネル（リアノジン受容体）の異常以外の機序で悪性高熱症が発症したことが示唆されたものである。さらに、症例数が少ないため、統計学的な解析は不可能であったが、依頼施設から得た臨床症状の記述から、横紋筋融解を示唆するミオグロビン尿を

呈する症例が少なかったことは、高度な体温上昇が必ずしも横紋筋融解を生じるとは限らないことを示唆している。

また、横紋筋融解を主訴とした症例で、CICR速度の亢進を示さなかったことは、これらの症例では筋小胞体におけるリアノジン受容体の異常が原因で無いことを示唆している。これらの結果と病理学および遺伝学的な研究結果との整合性により一層の機序解明がなされとえられる。

また薬品添加物であり防腐剤として注目されている安息香酸メチルは主に局所麻酔薬に含まれているが、通常の使用方法であればCICR速度に影響を及ぼさないが、誤って通常使用量が血管内に注入してしまった場合CICR速度を亢進させるため悪性高熱症素因患者では横紋筋融解症および悪性高熱症を誘発する恐れがあり十分注意する必要があると考えた。

#### E. 結論

横紋筋融解症を示す病態として、骨格筋における筋小胞体のリアノジン受容体の異常によっても起こることが明らかになった。臨床的に悪性高熱症ではなく、横紋筋融解を示した症例での発症機序が必ずしも筋小胞体におけるリアノジン受容体の機能異常でおこるとは限らないことを明らかにした。

また現在使用されている薬品および添加物においても骨格筋のカルシウム動態がどのような影響を受けるかを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 市原靖子、佐々木順司、菊地博達、小澤真津子、後藤雄一、埜中正哉：日本で初めてリアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者の父子症例 麻酔 49; 404-406, 2000
- 2) 長澤実佳：モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすパラオキシ安息香酸メチルの影響 麻酔 49; 369-375, 2000
- 3) 吉田和正：モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすクロロプロマジンの影響 麻酔 49; 484-490, 2000.

## 2. 学会発表

- 1) Ichihara Y., Kikuchi H.: Rhabdomyolysis and intramuscular Ca- related functions.  
IARS 6th America-Japan Anesthesia Congress  
-2000, Hawaii, March 9-10, 2000
- 2) Yoshida K., Nagasawa M., Ichihara Y., Sasaki J., Yoshida K., Kikuchi K.: Effects of cholopromazine on the Ca<sup>2+</sup> related functions of skeletal muscle of the guinea pig. 9th International Dental Congress on Modern Pain Control, Jerusalem, Israel May 2-5, 2000
- 3) 市原靖子、佐々木順司、菊地博達：悪性高熱症疑い患者の各ファイバーの Ca induced Ca release (CICR) 速度について 日本麻酔学会第 47 回大会 4.6-8 2000 東京
- 4) 高谷哲夫、金澤正浩、伊藤健二、滝口 守、市原靖子、佐々木順司、菊地博達：以前悪性高熱症と診断されるも今回の手術では問題なく経過、筋生検にても異常が認められなかった一症例 日本麻酔学会第 47 回大会 4.6-8 2000 東京
- 5) 岩坪友美、吉川真由美、高橋正裕、下川 充、古屋 仁、佐々木順司、市原靖子、菊地博達：MH 発症家系の King-Denborouhg syndrom 患児に対する麻酔経験 日本麻酔学会第 47 回大会 4.6-8 2000 東京
- 6) 市原靖子、佐々木順司、菊地博達：99 年度東邦大学における悪性高熱症疑い患者における筋生検の集計 日本臨床麻酔学会第 20 回大会 10.25-27 2000 佐賀

注. 1. 2) 3) は学位論文のため著者に分担者名は入っていないが謝辞に分担者名を明記している。

## H. 知的所有権の出願・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 |