

図7 予後

重篤化因子は今回の検討で見いだすことができなかった。

4. 治療

合併症発症に伴って12例(42%)の症例をICUに収容して管理し、その3分の2(8例)で人工呼吸管理を要した(図6)。抗菌薬は90%以上の症例で入院時の便培養陰性を確認するまで使用していた。特定の抗菌薬の使用・不使用によって腎あるいは中枢神経合併症の発生頻度が増加したかどうかについては、HUS発症までに27例中26例で抗菌薬が使用されていたこと、使用薬剤の大部分がfosfomycinであったことから、統計学的な検討を行うことができなかった。血液製剤については3分の2の症例(18例)で何らかの血液製剤の輸血を要して、使用製剤量では濃厚赤血球が最も多かった。

5. 予後

退院時には約90%の児が腎機能、尿所見、末梢血液所見とも正常範囲内に回復していた。死亡は潜在的総胆管拡張症から胆嚢穿孔をきたした症例1例で、退院時に後遺症が残ったのは脳梗塞1例、胆石1例、中等度腎機能障害2例だった(図7)。

考 察

1. 合併症

1) 腎合併症

腎合併症は最も発症頻度が高く、その対策は最も重要である。腎合併症については日本小児腎臓病学会のガイドラインが重篤化因子として末梢白血球数の増加、低ナトリウム血症、低蛋白血症、血清ALT・クレアチニン値の上昇をあげているが、今回の検討ではそれ以外に、血清IgG値の低下、血清LDH・AST値の上昇、尿中蛋白の増加、体温上昇も重篤化因子となりうることを示唆された。透析を要した症例では高カリウム血症やアシドーシスといった代謝性の要因よりも、

急速な尿量の減少による溢水を是正する目的で透析を導入していた。従って溢水を早期から発見するために、時間尿量と体重の変化の観察は管理上非常に重要であった。急性期にはこれらの管理に加え、厳格な水・電解質バランス管理、1日あたり複数回血清クレアチニン値や電解質を確認することも欠かせなかった。特にこの時期は血小板減少症や貧血をきたす時期と重なるため、PDカテーテル挿入術等に際して血液製剤の輸血を必要とすることも多く、透析にあたってはこれらの容量負荷を考慮して時期を逸せず導入することが求められた。

2) 中枢神経合併症

今回の検討では中枢神経系合併症における合併症予測のための有用な重篤化因子を示すことができなかった。中枢神経合併症、特に脳症は急性腎不全よりも発生頻度は少ないが、生命予後に大きな影響をあたえる²⁰⁾ことから、腎合併症とともにHUS治療における最も重要な問題である⁴⁾。脳症は全般型と局所型に分類されるが、全般型では痙攣だけではなく、幻視や妄想が全身性の痙攣に進展する前兆として重要とされ、当施設の症例でも同様の症状が見られた。ほとんどの中枢神経合併症はHUS発症の第4病日までに見られていたことから、早期診断のためにも少なくとも発症4病日までは微細な前駆症状を見逃さないように、児の言動を厳重に観察することが重要と思われた。一方局所型脳症の典型である脳梗塞は、超急性期における早期診断が困難であるとされている。私たちは、MRI拡散強調画像によって超急性期での確定診断と治療が可能となった脳梗塞の6歳女児例を経験し、MRIはSPECTに比べて緊急時でも撮像可能であること、脳浮腫の状態や出血の有無も評価できること、超急性期の病変も指摘できる点で、有用な診断法と思われた。

2. 治療

1) 集中治療室での管理

合併症をきたした症例を中心に約45%の患児を集中治療室に収容して管理したが、その多くで人工呼吸管理を必要とするなど、合併症管理に関係の深い麻酔・集中治療、小児神経、感染症、小児腎臓の各専門医が協力する集学的治療体制が不可欠だった。これは合併症が多岐にわたるためであり、複数の専門分野の医師が管理し、治療を互いにauditすることによって適切な医療を行うためでもある。従って、HUS発症後はこれらの対応が可能な施設へ速やかに移送して治療することが望ましいと思われる。

2) 抗菌薬

HUSの初期治療における抗菌薬の使用の是非について現在のところ見解が一定していない^{9)~11)}。これは抗菌薬使用がHUSの発症頻度に与える影響についてこれまで行われた検討において、報告者によりその結論が異なるためである。今回の検討で、前医から抗菌薬が使用された症例では前医の便培養で腸管出血性大腸菌が陽性でも、HUS発症後の便培養は1例を除いて陰性だった。従って発症前から抗菌薬が投与された症例ではPDカテーテル挿入術等での予防的使用は別として、発症後の便培養の結果が判明するまで抗菌薬を使用しないこともひとつの選択肢になりうると思われる。

3) γ グロブリン製剤

γ グロブリン製剤は全例で使用しなかった。これはVT-2に対して無効であること、これまでの報告でも有効性が認められていないこと、ほとんどの場合腸管出血性大腸菌がVT-2産生株であることを考慮した¹²⁾¹³⁾。今回の検討でもVT型が判明した症例では1例を除き、全てVT-2産生型だった。

4) 新鮮凍結血漿

下痢が先行するHUSにおける新鮮凍結血漿を用いた血漿交換は、下痢を伴わないHUSの場合と異なり、有効性が認められていない¹⁴⁾¹⁵⁾ため、ほとんどの症例で行っていない。しかし痙攣重積が続く症例や脳梗塞の症例に対しては現在のところ決定的な治療手段がない。このため、こうした症例やDIC合併の症例に対し、凝固能改善を目的とした新鮮凍結血漿の補充や同剤の上清液を用いた血漿交換が治療手段の1つとなりうると思われる¹⁶⁾¹⁷⁾。

結 語

HUS発症から数日以内は合併症発生の頻度が高く、溶血や尿量の推移を厳重に観察する必要がある。腎合併症の重症度予測には日本小児腎臓病学会のガイドラインであげられている重篤化因子に加え、血清LDH・AST値、尿中蛋白量、発症時体温も有用であることが示唆された。HUS治療には専門医の協力による集学的治療体制が不可欠であり、合併症の出現に速やかに対応することによって、生命予後は良好であった。

文 献

- 1) 日本小児腎臓病学会. 腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断, 治療ガイド

ライン(改訂版). 日本小児腎臓病学会誌 2000; 13: 92-94.

- 2) Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 1992; 90: 616-621.
- 3) Robson WL, Leung AK, Kaplan BS. Hemolytic-uremic syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 16-33.
- 4) Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 511-518.
- 5) Carter AO, Borczyk AA, Carlson JA, et al. A severe outbreak of *Escherichia coli* O157: H7-associated hemorrhagic colitis in a nursing home. *N Engl J Med* 1987; 317: 1496-1500.
- 6) Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH. Infections with *Escherichia coli* O157: H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA* 1989; 262: 355-359.
- 7) Pavia AT, Nichols CR, Green DP, et al. Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157: H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 1990; 116: 544-551.
- 8) Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930-1936.
- 9) Martin DL, MacDonald KL, White KE, et al. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 1990; 323: 1161-1167.
- 10) Proulx F, Turgeon JP, Delage G, et al. Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157: H7 enteritis. *J Pediatr* 1992; 121: 299-303.
- 11) Robson WL, Scott RB, Fick GH. Influence of antidiarrheal and antimicrobial medications on the hemorrhagic colitis associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1990; 117: 675-676.
- 12) Ashkenazi S, Cleary TG, Lopez E, et al. Anticytotoxin neutralizing antibodies in immune globulin preparations: Potential use in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1988; 113: 1008.
- 13) Loirat C, Landais P, Jais JP, et al. Treatment of childhood haemolytic uraemic syndrome with immunoglobulins (abstract). *Pediatr Nephrol* 1991; 5: C39.

- 14) Sheth KJ, Gill JC, Hanna J, et al. Failure of fresh frozen plasma infusions to alter the course of hemolytic uremic syndrome. *Child Nephrol Urol* 1988—89 ; 9 : 38—41.
- 15) Ogborn MR, Crocker JF, Barnard DR. Plasma therapy for severe hemolytic-uremic syndrome in children in Atlantic Canada. *CMAJ* 1990 ; 143 : 1323—1326.
- 16) Muller-Wiefel DE, Bulla MT, Shoff B, et al. Therapeutic plasma exchange ameliorates the clinical course of children with dialysis dependent hemolytic and uremic syndrome (abstract). *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : C39.
- 17) Sheth KJ, Leichter HE, Gill JC, et al. Reversal of central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome by use of plasma exchanges. *Clin Pediatr (Phila)* 1987 ; 26 : 651.

Spectrum of Complications in Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome

Kazuhiro Takahashi¹⁾, Yuko Akioka¹⁾, Yuzo Tanabe²⁾, Akira Nakamura³⁾,
Fumimaro Hatori⁴⁾, Yasuhiro Komatsu⁵⁾, Motoshi, Hattori⁶⁾,
Hiroshi Shiraga⁶⁾ and Katsumi Ito⁶⁾

Department of Pediatric Nephrology¹⁾, Department of Pediatric Neurology²⁾,
Department of Infectious Diseases³⁾, Department of Anesthesiology and Intensive Care⁴⁾,
Chiba Children's Hospital, Chiba, St. Luke's International Hospital, Tokyo⁵⁾
Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo⁶⁾

Acute renal failure (ARF) and central nervous system (CNS) involvement are major prognostic factors in hemolytic uremic syndrome (HUS) evoked by enterohemorrhagic *Escherichia coli*. Early detection and treatment of these complications are essential for better prognosis. Our study aimed to clarify what parameters could predict prognosis of HUS. Twenty-seven children with HUS (0–10 years old ; median 3 years old) were enrolled in this study. The mean time interval between the onset of diarrhea and HUS was 4.7 days, and that between the onset of HUS and admission was 1.5 days, respectively. All patients had bloody diarrhea prior to HUS. Stool culture revealed enterohemorrhagic *Escherichia coli* O-157 in 18 cases, O-26 in one case and negative in 5 cases. The following complications were noted ; ARF : 11 cases (41%), CNS involvement : 6 cases (22%) and complication of biliary system : 2 cases (7%). Dialysis was initiated on second day of HUS in most of the patients with ARF, suggesting that hypervolemia would occur rapidly. In five of six cases with CNS involvement, symptoms occurred within fourth day from the onset of the disease. As suggested by The Japanese Society for Pediatric Nephrology, the poor prognostic factors such as leukocytosis, increase in serum levels of creatinine and ALT as well as hyponatremia were noted in patients with ARF. Heavy proteinuria, increase in serum level of LDH and AST, and hypogammaglobulinemia were also a good predictor of prognosis. Most patients (90%) have no residual complication. However there was one of each death due to perforation of gallbladder or cerebral infarction, and two cases had moderate renal dysfunction. Taken together, these findings indicate that several laboratory markers such as high LDH value and heavy proteinuria are useful parameters to predict prognosis of HUS. Strict management, in cooperation with specialists, and close follow-up for urinalysis and hemolysis would be essential for better prognosis of the disease.

Decreased Cerebrospinal Fluid Hypocretin-1 Levels Near the Onset of Narcolepsy in 2 Prepubertal Children

Hiroaki Kubota, MD^{1,4}; Takashi Kanbayashi, MD²; Yuzo Tanabe, MD¹; Masahiro Ito, MD³; Jun-ichi Takanashi, MD⁴; Yoichi Kohno, MD⁴; Tetsuo Shimizu, MD²

¹Division of Neurology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan; ²Department of Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine, Akita, Japan; ³Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital, Tokyo, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Abstract: We present 2 cases of narcolepsy with prepubertal onset. Although excessive daytime sleepiness and cataplexy had appeared early in both patients, the presence of sleep-onset rapid eye movement periods was detected several months after the onset of hypersomnia. The levels of hypocretin in the cerebrospinal fluid were reduced when measured 3 weeks (Patient 1) and 2 months (Patient 2) after the appearance of hypersomnia, before the presence of sleep-onset rapid eye movement periods was confirmed. Because the symptoms of narcolepsy in children are often obscure and easily mistaken as other diseases, and the electrophysiolog-

ic studies may not be specific in the early stage, the definite diagnosis tends to be delayed. Measurement of hypocretin-1 levels in the cerebrospinal fluid is useful for the early diagnosis of narcolepsy with prepubertal onset.

Key Words: narcolepsy, prepubertal onset, hypocretin, multiple sleep latency test

Citation: Kubota H; Kanbayashi T; Tanabe Y et al. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels near the onset of narcolepsy in 2 prepubertal children. *SLEEP* 2003;26(5):555-557.

INTRODUCTION

NARCOLEPSY IS CHARACTERIZED BY EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS AND CATAPLEXY, OFTEN ACCOMPANIED BY SLEEP PARALYSIS AND HYPNAGOGIC HALLUCINATIONS. Although the mechanism of this disease remains unknown, recent studies have demonstrated the neuropeptides hypocretins exclusively in the dorsolateral hypothalamus. Subsequent research on these neuropeptides has indicated that hypocretins control the sleep-wake state and that human narcolepsy is a hypocretin deficiency syndrome in most patients.¹ The onset of narcolepsy is gradual and usually between 15 and 35 years of age,² and the incidence of prepubertal onset is very low. A large prospective series identified only 5% of the cases as prepubertal.³ We present 2 cases of narcolepsy with prepubertal onset, which showed decreased levels of hypocretin-1 in the cerebrospinal fluid (CSF) before the presence of sleep-onset rapid eye movement periods (SOREMPs) was confirmed.

CASE REPORTS

Case 1

A 7-year-old girl presented with unusual sleepiness and knee weakness. This previously healthy girl had suddenly started to take a nap everyday, although she rarely did so before. She frequently felt weak when she laughed and sat down suddenly due to weakness in the knees everyday. Excessive daytime sleepiness appeared 2 weeks before. Since then, she tended to drop things repeatedly. She rose during nocturnal sleep and felt frightened in the hypnagogic state. She had no history of sleep paralysis. Her family history and past history were unremarkable. Physical examination and neurologic examination disclosed no abnor-

malities except slowness of motion and speech. Routine blood and urine examinations were normal. The HLA typing was positive for DR2/DQw1. Since the possibility of degenerative diseases and central nervous system diseases including encephalitis were not completely excluded, CSF analysis was performed and revealed a white blood cell count of 3/mm³, a protein level of 14 mg/dL, and an IgG index of 0.38. Magnetic resonance imaging (MRI) showed an area of abnormally high signal intensity on T2-weighted images located in the amygdala of the right side (Figure 1). Although the first nocturnal polysomnogram (PSG) showed no SOREMPs and no apnea, a PSG performed 4 months later demonstrated 1 SOREMP. A multiple sleep latency test (MSLT) conducted after the first PSG showed a mean sleep latency time of 6.5 minutes and no SOREMPs. Hence narcolepsy was diagnosed. Although treatment with methylphenidate hydrochloride (5 mg twice a day) and clomipramine hydrochloride (15 mg once a day) was initiated, it was not fully effective. Consequently, she needed to take naps and had cataplectic attacks, especially when she laughed. As the high signal intensity area in the amygdala gradually increased in size, surgical resection of the right amygdala was performed at the age of 13. However, the symptoms of narcolepsy did not improve. Pathologic examination of the resected specimen revealed a ganglioma. A ¹²⁵I hypocretin-1 radioimmunoassay kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA) was used to measure the hypocretin-1 level in the CSF sample obtained 3 weeks after symptom onset, which had been stored at -80°C for 10 years. The intraassay variability of the assay was 4.3% and the detection limit was 40 pg/mL, as determined in our department. The hypocretin-1 level in the CSF sample was 79 pg/mL, which was reduced compared to the reported values for age-matched control subjects (316±61 pg/mL for patients aged 5 to 9 years).⁴

Case 2

A 10-year-old girl presented with excessive daytime sleepiness beginning 1 week after she bruised her head while playing in a volleyball game. In spite of long hours of nocturnal sleep, she had problems keeping awake during classes and was found to fall asleep in the hallway. A few weeks after the onset of excessive daytime sleepiness, she started to experience sudden weakness in her neck and knees when she was laughing or exercising and often had difficulties maintaining a standing posture several times a day. Cataplexy was diagnosed. Moreover, she woke at least once during nocturnal sleep. She had no history of hypnagogic

Disclosure Statement

No significant financial interest/other relationship to disclose.

Submitted for publication November 2002

Accepted for publication April 2003

Address correspondence to: Hiroaki Kubota, MD, Department of Pediatrics, Chiba Municipal Kaihin Hospital, 3-31-1 Isobe, Mihama-ku, Chiba, 261-0012, Japan; Tel: +81 43 277 7711; Fax: +81 43 278 7482; E-mail: h-kubota@ta2.sonet.ne.jp

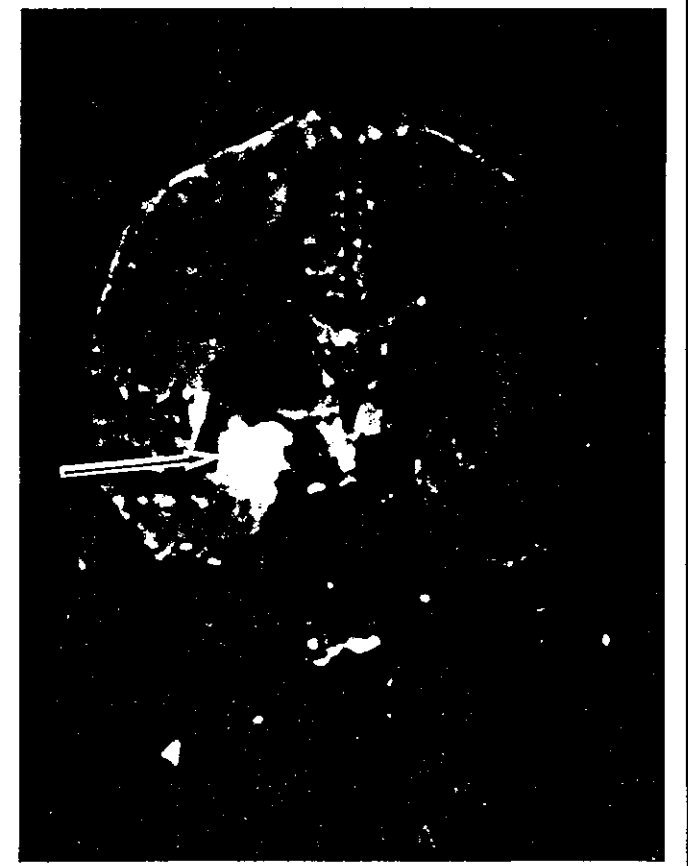


Figure 1—Magnetic resonance image: T2-weighted axial (a) and coronal (b) images showing high-intensity signal in the amygdala of the right side (arrow).

hallucination and sleep paralysis. Her homeroom teacher noticed her abnormal behaviors and prompted her to visit our hospital. Her family history and past history were unremarkable. Although she fell asleep in the waiting room, her sleepiness improved during the examination. Physical examination and neurologic examination showed no abnormalities. The results of routine blood and urine tests were normal. Tests for antibodies against Japanese B encephalitis virus, measles, rubella, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus ruled out recent infection by these agents. The HLA typing was positive for DR2. Since a possibility of central nervous system disease could not be excluded, CSF analysis was performed and revealed a white blood cell count of $4/\text{mm}^3$ and a protein level of 21 mg/dL. Electroencephalograms and MRI were normal. The initial nocturnal PSG revealed a sleep latency of 2 minutes, no SOREMPs, and no apneic episode. While the first MSLT showed a mean sleep latency time of 2.5 minutes and no SOREMPs, an MSLT conducted 6 months later revealed a mean sleep latency of time of 1 minute and 3 SOREMPs. Therefore narcolepsy was diagnosed. She was treated with methylphenidate hydrochloride (10 mg twice a day) and clomipramine hydrochloride (20 mg once a day), which partially improved both excessive daytime sleepiness and cataplexy. Fortunately her homeroom teacher fully understood her illness and supported her in her school life. Hypocretin-1 level in the CSF was measured once, 2 months after symptom onset, and the level was below the detection limit of 40 pg/mL (the values of age-matched control subjects were 309 ± 46 pg/mL in patients 10 to 14 years old).⁴

This study was approved by the local ethics committee, and either the subjects or their families gave informed consent for the hypocretin measurement.

DISCUSSIONS

The hypocretins (orexins) are newly discovered neuropeptides derived from the same precursor gene and are synthesized by neurons exclusively located in the lateral, posterior, and perifornical hypothalamus.⁵ After animal studies demonstrated that genetic alteration in either hypocretin ligands or hypocretin receptor-2 cause narcolepsy in mice and dogs,^{6,7} many aspects of the circuitry of the hypocretin system have been identified.⁵ Consequently, the dominant activities of the hypocretin system have been proved to be maintenance of the waking state and suppression of REM entry.⁸ Human studies of hypocretin contents in tissues showed that CSF hypocretin-1 levels were undetectable (<40 pg/mL) in 7 of 9 patients with narcolepsy.⁹ Subsequently, a comprehensive study showed that 106 of 113 patients with *International Classification of Sleep Disorders*-defined narcolepsy and other disorders, including 3 with secondary hypersomnia/narcolepsy and 4 with another neurologic disorder, had CSF hypocretin-1 levels of 110 pg/mL or less.¹⁰ However, for patients with low CSF hypocretin-1 levels, a careful evaluation of clinical symptoms and neuroradiologic data could distinguish narcolepsy with cataplexy from other disorders. The sensitivity-specificity of low hypocretin-1 levels in patients with typical cataplexy has been indicated as extremely high.¹⁰ The diagnostic utility of CSF hypocretin-1 levels in patients with narcolepsy and cataplexy has been established.

In the present 2 prepubertal cases, decreased levels of CSF hypocretin-1 were detected, as is found in narcolepsy with adolescent or later onset. Therefore, measurement of CSF hypocretin-1 level would also be useful in the diagnosis of narcolepsy with precocious onset, even at a considerably early stage. Since a previous paper reported that hypocretin-1 values of CSF samples stored at -80° for long periods (8 to 12 years) did not differ from the values of freshly collected samples,¹¹ the test result from the hypocretin-1 level in the stored CSF sample of Patient 1 is therefore reliable. Compared with a previous report of prepubertal patients with narcolepsy,¹² our patients also manifested excessive daytime sleepiness and cataplexy, and the results of nocturnal PSG and MSLT were also similar; however, although the CSF hypocretin-1 level in Patient 1 was decreased, the level remained detectable. A recent study showed that CSF hypocretin-1 levels in patients with narcolepsy

and typical cataplexy were reduced (110 pg/mL or less) but not necessarily undetectable.¹⁰ Our results are compatible with that study. Histopathologic study of brain tissue from narcoleptics has revealed marked reductions in the number of hypocretin neurons and the presence of gliosis in the hypocretin cell region, suggesting that autoimmune destruction of the hypocretin neurons may account for most cases of narcolepsy.¹³ As the CSF sample of patient 1 was collected at a very early stage, the result might suggest that the CSF hypocretin-1 level was on the way of decline toward the undetectable range. However no subsequent tap was performed, and this speculation was not confirmed.

The core symptoms of narcolepsy in children are similar to those in adults, but manifestation may be different because of maturation factors, which makes the diagnosis challenging.¹⁴ When sleepiness is not mentioned by the patient, attention tends to be focused on hyperactivity and inappropriate behavior with irritability and aggressiveness, which may make physicians consider other disorders.¹⁴ Cataplectic attacks may raise the differential diagnosis of all causes of drop attacks.¹⁴ With respect to these core symptoms, the 2 cases showed relatively distinct clinical pictures compatible with narcolepsy. The MSLT is an objective, well-validated method for confirming the presence of pathologic daytime sleepiness; children may become hypervigilant during the test because of the novel laboratory environment, leading to invalid results.¹⁴ Furthermore, SOREMPs can occur in disorders other than narcolepsy² and in healthy adolescents.¹⁵ However, the finding of SOREMPs in patients with excessive sleepiness and cataplexy is significant, suggesting narcolepsy. The first MSLT of both patients revealed no SOREMPs, and the mean sleep latency time for Patient 1 was not typical of narcolepsy. However, the MSLT or the nocturnal PSG conducted several months later showed SOREMPs in both patients. These results indicate that the early diagnosis of narcolepsy in prepubertal children could be difficult due to false-negative MSLT or nocturnal PSG evaluations. Nevertheless, the clinical course may suggest that long-term hypocretin deficiency is required before the occurrence of REM-sleep abnormalities. Measurement of CSF hypocretin-1 level may be useful for early diagnosis and prompt intervention of childhood narcolepsy.

Narcolepsy correlates highly with particular class II HLA-DR and HLA-DQ histocompatibility haplotypes in about 90% of patients with adult-onset narcolepsy, but most people with these haplotypes are not narcoleptic,¹⁶ which indicates that the genetic factor is essential but insufficient to induce human narcolepsy. On the other hand, the existence of twins discordant for narcolepsy¹⁷ suggests that nongenetic, environmental factors have a critical role in the development of narcolepsy. Furthermore, head trauma and encephalitis have recently been suggested to be possible triggering events.¹⁸ In the present cases, Patient 2 reported head contusion before she developed hypersomnia, and Patient 1 had a ganglioma located in the amygdala. As the amygdalo-hypothalamic projections have been demonstrated in reptiles,¹⁹ the same projections may also be considered in mammals. The ganglioma located in the amygdala might have affected the hypothalamus and played some role in the development of narcolepsy in Patient 1. As the period before symptom manifestation is shorter in prepubertal-onset than in adult-onset narcolepsy, accumulation and evaluation of the histories of narcolepsy patients with prepubertal onset might disclose more information about environmental factors.

In conclusion, hypocretin levels in CSF were decreased before the presence of SOREMPs was confirmed by MSLT or PSG in 2 patients with prepubertal narcolepsy with cataplexy. Measurement of CSF hypocretin-1 levels may be useful for early diagnosis and prompt intervention, especially in narcolepsy with prepubertal onset.

REFERENCES

1. Beuckmann CT, Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *J Mol Med* 2002;80:329-42.
2. Aldrich MS. Narcolepsy. *N Engl J Med* 1990;323:389-94.
3. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998;43:135-42.
4. Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, et al. Hypocretin-1 (orexin-A) levels in human lum-

- bar CSF in different age groups: infants to elderly persons. *Sleep* 2002;25:337-9.
5. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:283-313.
6. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
7. Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
8. Sutcliffe JG, Lecea L. The hypocretins. Setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:339-49.
9. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
10. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.
11. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381-8.
12. Tsukamoto H, Ishikawa T, Fujii Y, et al. Undetectable levels of CSF hypocretin-1 (orexin-A) in two prepubertal boys with narcolepsy. *Neuropediatrics* 2002;33:51-2.
13. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
14. Wise MS, Lynch J. Narcolepsy in children. *Semin Pediatr Neurol* 2001;4:198-206.
15. Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, et al. Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep* 1998;21:871-81.
16. Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC, et al. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989;2:1376-9.
17. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish twin cohort. *Ann Neurol* 1994;35:709-16.
18. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253-8.
19. Lanuza E, Font C, Martinez-Marcos A, et al. Amygdalo-hypothalamic projections in lizard *Podarcis hispanica*: a combined anterograde and retrograde tracing study. *J Comp Neurol* 1997; 384:537-55.

1型糖尿病における低血糖に伴う一過性局在性神経症状

宮本 茂樹*1・染谷 知宏*2・田辺 雄三*3
 佐藤 浩一*4・佐々木 望*5・長谷川行洋*6・浦上 達彦*7
 藤塚 ふじつか 聡*8・川村 智行*9・伊藤 卓夫*10・松浦 信夫*11

要旨

目的：1型糖尿病における低血糖に伴う局在性神経症状 (focal neurologic deficits : FND, 片麻痺および失語症) の本邦における実態を調べる。

方法：全国50の小児糖尿病管理施設を対象に NFD についてアンケート調査を行った。

結果：①44施設より返信あり。片麻痺9例, 30回, 失語症4例。すべて一過性。②片麻痺8例, 失語症4例での所見。片麻痺；右側6例, 左側2例。早朝7例, 昼食前1例, 10分から数時間の持続。血糖60mg/dl以下。一部の症例で脳波で左側徐波, 頭部 MRI 検査で梗塞像, 頭部血流スキャンで麻痺反対側の血流の低下。失語症；数時間から数日の持続。血糖40mg/dl以下。脳波で左側徐波例あり。

結論：本邦においても, 画像上所見を有する低血糖に伴う FND は少なからず存在したが, すべて一過性であった。

(小児科臨床 56:1079, 2003)

KEY WORDS▶ 1型糖尿病, 低血糖, 片麻痺, 失語症, 局在性神経症状

はじめに

インスリン治療中の1型糖尿病において低血糖に伴う一過性局在性神経症状 (transient focal neurologic deficits : TFND, 片麻痺および失語症) の全国調査報告¹⁾がイタリアからなされた。本邦での報告は症例のみ²⁾³⁾⁴⁾であった。

今回我々は, 本邦における TFND の実態を調べる目的にアンケート調査を行った。

方法

小児専門医療施設 (10), 大学付属病院小児科 (35), 基幹病院小児科 (5) を対象にインスリン療法中の1型糖尿病における低血糖に伴う TNFD (片麻痺および失語症) 経験の有無について1次調査を行い, 経験有りの施設に対して2次調査 (①臨床経過, ②低血糖との関係, ③検査所見) を行った。

*1: 千葉県こども病院 内分泌科 医長 (〒266-0007 千葉県千葉市緑区辺田町579-1), *2: 同 医員, *3: 同 神経科 医長, *4: 埼玉医科大学 小児科 講師, *5: 同 教授, *6: 都立清瀬小児病院 内分泌代謝科 医長, *7: 駿河台日本大学病院 小児科 講師, *8: 防衛医科大学 小児科 講師, *9: 大阪市立大学医学部 小児科 講師, *10: 愛媛大学医学部 小児科 助手, *11: 北里大学医学部 小児科 教授

表 1 低血糖性片麻痺症例の臨床所見

患者	年齢 (歳)	罹病期間 (年)	性	麻痺側	血糖 (mg/dℓ)	HbA _{1c} (%)	時間	持続 時間	インスリン量	脳波	CT	MRI	SPECT
1	2	1	F	右	53	7.8	早朝	2	1	異常なし	異常なし	梗塞像	左血流低下
2	20	8	M	左	40未満	8.7	早朝	1.5	1	異常なし	梗塞像	梗塞像	異常なし
3	18	16	F	右	*	6.7	早朝	2	1	未施行	異常なし	異常なし	未施行
4	7	1	F	右	*	8	早朝	1	0.7	左徐波	未施行	異常なし	左血流低下
5	15	10	F	左	*	7.3	早朝	0.5	1.6	未施行	未施行	未施行	未施行
6	7	2	M	右	59	8.4	早朝	2.5	0.8	異常なし	異常なし	異常なし	未施行
7	5	2	F	右	60	10	早朝	1	0.9	未施行	未施行	未施行	未施行
8	16	4	M	右	30未満	10.7	昼前	0.5	1	異常なし	異常なし	異常なし	未施行
平均	11	5				8.5		1.4時間	1U/kg/日				

*処置後測定

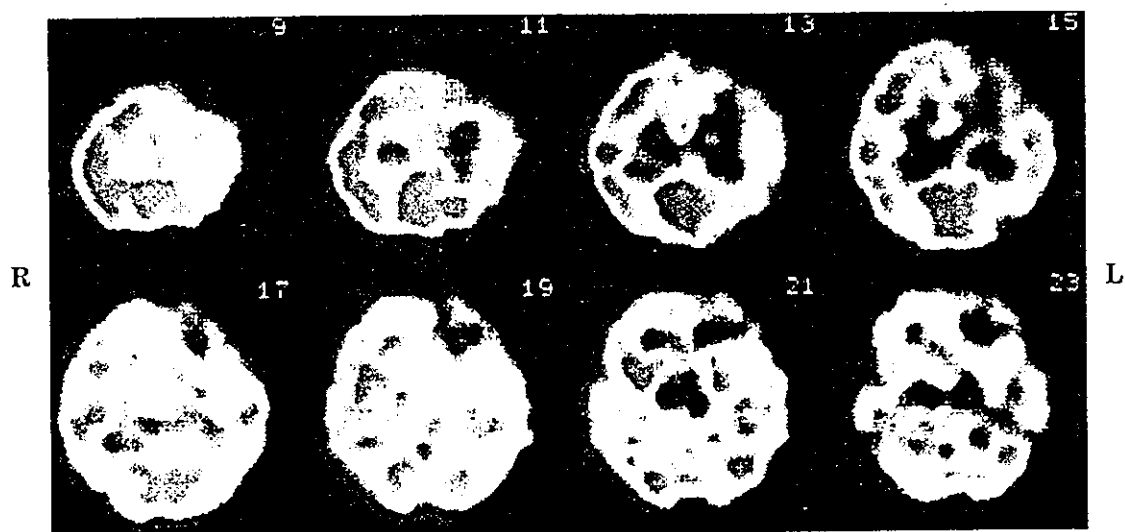


図 1 SPECT 像：右片麻痺の症例 4
左側に血流低下を認める。

結 果

1. 44施設 (88.0%) より返信があり、片麻痺ありが 4 施設 (8%)、失語症ありが 4 施設 (8%) よりあった。患者数は片麻痺が 9 例、30回 (1回のみ 5 例、2回 1 例、3回 1 例、9回 1 例、10回 1 例)、失語症が 4 例 (全例 1 回のみ) があった。片麻痺、失語症ともに、すべて一過性で永続性の障害を残した者はなかった。

2. 2 次調査は、片麻痺 8 例、27 回、失語

症 4 例で可能だった。

(1) 片麻痺 (表 1)；麻痺側は、右側 6 例、左側 2 例、(両側交代性に起こった例はなかった) であり、出現時間は、8 例中 7 例が早朝であり、1 例のみ昼食前であった。持続時間は、10分から数時間で、測定可能であった血糖値は、60mg/dℓ以下であった。片麻痺の起こった回数は、1 回のみが 5 例、2 回が 1 例、9 回 (連続 9 日間) が 1 例、糖尿病罹病期間 2～10 年の間に 10 回あった例が 1 例あったが、この例はその後の 5 年間に低血糖

表 2 低血糖性失語症例の臨床所見

患者	年齢 (歳)	罹病期間 (年)	性	血糖 (mg/dℓ)	HbA _{1c} (%)	持続 時間	インスリン量	脳波	CT	MRI	SPECT
1	13	11	F	41	9.4	1日	1.2	施行せず	施行せず	梗塞像	施行せず
2	13	3	M	*	7.4	1日	1.1	左側徐波	施行せず	異常なし	左血流低下
3	15	2	F	40未満	6	3日	1	徐波左右差なし	脳浮腫	施行せず	施行せず
4	24	14	M	*	5.9	3時間	1.3	施行せず	異常なし	施行せず	施行せず
平均	16	7.5			7.2	1.3日	1.1U/kg/日				

* 処置後測定

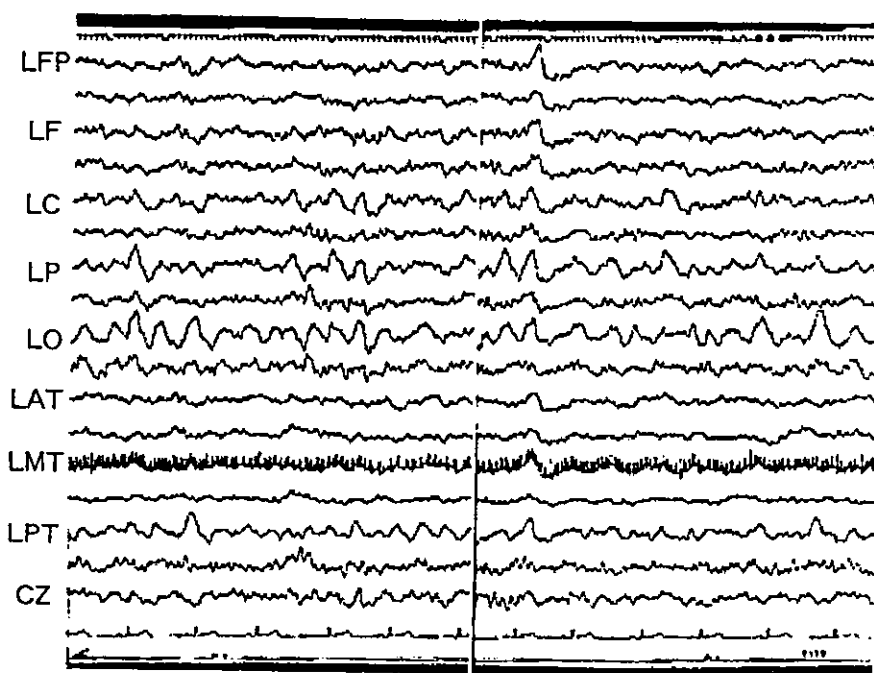


図 2 脳波：失語症の症例 2
左後頭優位の徐波を認める。

はあったが片麻痺にはなっていない。脳波は 5 例で施行されており、1 例に左側徐波を認めた。頭部 X 線 CT 検査は 5 例で行われており、責任病巣であるか否かは不明であるが 1 例に梗塞像を認めた。頭部 MRI 検査は 6 例で行われており、責任病巣であるか否かは不明であるが 2 例で梗塞像を認めた。頭部の血流スキャン (SPECT) は 3 例で行われており、2 例で麻痺反対側の血流の低下を認めた (図 1)。

(2) 失語症 (表 2)；分類すると症例 2

は Broca 失語 (運動失語) と考えられた。持続時間は、数時間から数日であり、血糖は、41mg/dℓ以下だった。脳波は 2 例で行われており 1 例に左側の徐波 (図 2)，1 例に徐波傾向 (左右差なし) を認めた。頭部 X 線 CT 検査は 2 例で行われており 1 例に軽度の脳浮腫を認めた。頭部 MRI 検査は 2 例で行われており、責任病巣であるか不明であるが 1 例で梗塞巣と思われる所見を認めた。頭部の血流スキャンは 1 例で行われており左側の血流の低下を認めた。

考 案

インスリン治療中に起こる低血糖は避けがたい問題である。今回比較的稀と思われる症状である TFND について検討した。

まず片麻痺は、本邦報告例は検索した限りでは4例のみ²⁾³⁾⁴⁾であったが、本研究にて新たに5例見つけた。9例中4例は複数回であった。発症時間は1例(昼食前)を除き早朝であり、血糖は60mg/dl以下であった。麻痺側は右側が多かった。なお左右交代したとの報告もある³⁾。持続時間は今回の症例はすべて3時間以内であったが、永続性の麻痺の報告⁵⁾もイスラエルからなされている。低血糖性片麻痺の機序は不明であるが SPECT 所見より脳血流の変化が示唆された。失語症は今回初めて、4例見つけた。すべて1回のみで、血糖は41mg/dl以下であった。持続は、数時間から数日であった。脳波で左側の徐波、SPECT で左側の血流低下を認めた者もあったが、低血糖性失語症の機序は不明である。永続性失語の報告は見あたらなかったが、慎重な経過観察を要する病態と考えられ

る。

結 論

本邦においても、インスリン療法中に低血糖に伴う TFND は少なからず存在した。また、脳波または SPECT 等にて所見を認めた症例もあった。しかしながら永続的に障害を残した例はなく、すべて一過性であることが確認された。

本研究は、平成12年度厚生科学研究・子ども家庭総合研究事業の補助によって行った。

文 献

- 1) Pocecco M, Ronfani L on behalf of the Italian collaborative paediatric diabetologic group: *Acta Paediatr* 87:542~544, 1998
- 2) 宮本茂樹, 佐々木望, 田辺雄三, 池上 宏: *ホルモンと臨床* 40(増):52~153, 1992
- 3) 有安宏之, 村上典彦, 東 信之, 加藤純子: *糖尿病* 43:443~448, 2000
- 4) 鄭 秀明, 内山真一郎, 芝垣泰郎, 望月温子, 丸山勝一: *脳卒中* 14:499~504, 1992
- 5) Shehadeh N, Kassem J, Tchaban I, Rabit E, Naveh T, Etzioni A: *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:183~187, 1998

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

内分泌性ミオパチー

endocrine myopathy and drug-induced myopathy

田辺 雄三

TANABE Yuzo

ステロイドミオパチー

1. 基本病因, 発症機序

ステロイドホルモン(グルココルチコイド)投与により生じるミオパチーには急性発症の acute quadriplegic myopathy とステロイド長期慢性投与により生じるステロイドミオパチー(あるいはコルチコステロイドミオパチーともよばれる)の2つがある。

acute quadriplegic myopathy は近年 ICU に収容され喘息発作時のように大量ステロイド投与(多くはメチルプレドニゾロン換算 1000 mg 程度)を受け, さらに人工呼吸管理のためにバンクロニウム, ベクロニウムなどの非脱分極性筋弛緩薬を投与されている患者に生じる急性の四肢筋力低下である。鎮静薬, 抗菌薬, アシドーシス, 高 Mg 血症, 肝機能障害, 腎機能障害などの要因も関与している可能性がある。報告されている症例の中には, 筋弛緩薬が使用されていない例, ステロイドも筋弛緩薬も使用されていない症例も含まれている。

近年の医療の進歩によりクッシング症候群に伴うミオパチーはまれとなってきたが, ミオパチーの臨床像は基本的に類似している。クッシング病では増加している副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)も直接ミオパチー発症の要因となっている。

ステロイドミオパチーの発症機序はいまだ完全には明らかとなっていない。

発症機序の研究としては, グルココルチコイドの筋蛋白異化作用, 筋小胞体での Ca 取り込み放

出機構に与える影響, 筋細胞膜興奮性に及ぼす影響, ミトコンドリア酸化的リン酸化障害作用, ユビキチン-プロテアゾーム依存性蛋白分解促進作用など多くの研究が行われてきたが, いずれにせよ一つの病因のみで発症するとは考えられていない。

そのうち, 現在グルココルチコイドの筋蛋白異化作用の最も重要な要因となっているのがグルタミン合成酵素活性亢進作用である。グルココルチコイドは受容体と結合して核内に入りグルタミン合成酵素を誘導する。その結果, グルタミン酸からグルタミン合成が促進され, 筋蛋白分解が亢進する。一方, 筋細胞内へのアミノ酸取り込みを抑制し, 筋蛋白合成は阻害されることになる。

2. 臨床症候

acute quadriplegic myopathy はステロイド投与開始数日で全身性の筋力低下が生じる。四肢遠位筋, 顔面筋に筋力低下が生じやすいとする報告もある。

ステロイドミオパチーの頻度は報告によってばらつきが著しく数%から数十%に及ぶ。どの世代にも起こるが, とくに若年女性に多い。ステロイドの総投与量が発症に関係するとされているが, 一定の基準はない。プレドニゾロン換算 40 mg/日, 30 日以上で起こりやすく 30 mg/日以下では少なく, 隔日投与の方が起こりにくい。

症状は両側対称性の筋力低下と筋萎縮であり, 下肢近位筋から始まり上肢肩甲帯に及ぶ。筋痛が著しい場合もある。顔面筋, 咽頭筋, 括約筋は冒されない。まれに呼吸筋に及び呼吸障害が出現することもある。筋力低下と筋萎縮の程度は, 栄養状態, 運動量, 原疾患により修飾される。個人差も大きい。

千葉県こども病院神経科

[〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1]

TEL 043-292-2111 FAX 043-291-1831

E-mail: yuzo.tanabe@hosp.pref.chiba.jp

3. 臨床検査

acute quadriplegic myopathy では急性横紋筋融解のため血清 CK 値は上昇し正常値の数百倍に及ぶこともある。筋電図は広範な筋で fibrillation と筋原性変化を呈する。筋病理像では筋線維壊死再生像, タイプ 2B 線維萎縮を認める。

ステロイドミオパチーでは特異的検査所見はない。血清 CK 値上昇はないが, 尿中クレアチン排泄量, 尿中クレアチン/クレアチニン比は増加する。筋蛋白分解量と相関する尿中 3-メチルヒスチジン排泄量も増加する。筋病理上は筋線維大小不同, 中心核線維, タイプ 2B 線維萎縮を認めるが, 筋線維壊死, 炎症所見はない。

小児皮膚筋炎をステロイド治療している際には, このステロイドミオパチーの合併を常に考慮すべきである。血清 CK 値の変化, 罹患筋の分布, 治療開始時期との時間的關係, ステロイドミオパチーをみるときにはすでに, クッシング症候群様症状や骨粗鬆症を伴っていることが多いこと, ステロイド減量による筋力低下の改善, 尿中クレアチン排泄量減少などから判断する。皮膚筋炎・筋炎では認められない LDH アイソザイム 1, 2, 3 優位のパターンが目安となるという報告もある。さらに, 筋電図上 fibrillation は炎症性筋疾患の方が認めやすい所見である。

4. 治療目標, 効果判定

いったん発症したステロイドミオパチーに対する有効薬剤はない。可能ならステロイド投与を漸減中止する。中止できなければベタメサゾン, デキサメサゾン, トリアムシノロンなどのフッ化ステロイドの方がプレドニゾロン, ハイドロコルチゾンなどの非フッ化ステロイドよりもミオパチーをきたしやすいとされているのでステロイドの種類変更を検討する。

運動療法によってグルタミン合成酵素活性は抑制されるという報告, 動物実験で運動量低下はステロイドミオパチーを引き起こしやすいとする報告から, 適切な運動療法はステロイドミオパチー発症予防治療に有効であると考えられる。

動物実験段階では強い蛋白同化作用を有する成

表 甲状腺疾患に伴う骨格筋合併症

- | |
|--------------------------------|
| 1) 甲状腺中毒性ミオパチー |
| 2) 周期性四肢麻痺 |
| 3) 甲状腺眼症(外眼筋麻痺を伴う) |
| 4) 重症筋無力症 |
| 5) 甲状腺機能低下性ミオパチー |
| 6) Kocher-Debré-Sémélaigne 症候群 |
| 7) Hoffmann 症候群 |

長ホルモンあるいはインスリン様成長因子 IGF-I がステロイドミオパチーにおける蛋白異化亢進に対し有効とする報告が多い。

5. 予後

acute quadriplegic myopathy, ステロイドミオパチーともに薬剤投与が改善されれば筋力低下は回復するが, 回復には数か月以上要する。

甲状腺ミオパチー

甲状腺機能低下症・機能亢進症においてはしばしば, 筋力低下, 筋萎縮, 筋硬直などの骨格筋症状の合併が認められる。古くより甲状腺疾患に関連する骨格筋合併症が知られている(表)。

甲状腺中毒性ミオパチー

精細に診ると甲状腺機能亢進状態にある患者の 6~8 割近くに筋力低下を認め, 筋電図異常はほぼ全例にみられる。重症ミオパチーの合併は 4% 程度と報告されている。

1. 基本病因, 発症機序

過剰甲状腺ホルモンにより筋細胞内ミトコンドリアの酸化リン酸化障害, 筋蛋白分解亢進, 脂肪酸の増加, 細胞内 K 低下, β アドレナリン感受性亢進などが生じるためと考えられている。筋力低下を示さない患者でも筋蛋白分解が亢進していることから, 筋蛋白分解亢進がミオパチーの主因ではない。

2. 基本病態と症状

通常, 甲状腺機能亢進症発症より 1~3 か月経って出現する。約半数から 2/3 の患者は肩甲帯, 腰帯・大腿筋などの近位筋の, 残りは遠位筋の四肢筋力低下あるいは球症状を呈する。筋萎縮の程度は軽度にとどまる。筋痛, 易疲労感も訴える。重症甲状腺中毒症では急性発症の横紋筋融解

を呈した症例，さらには，急性に呼吸筋麻痺を呈した例も報告されている。一般にミオパチーの重症例の多くは甲状腺機能亢進の程度も著しい。

3. 検査所見

検査所見では血清 CK 値が正常または低下し，尿中クレアチニン排泄量の増加を認める。筋電図は 8 割程度の患者の近位筋に筋原性変化を示し，筋病理上筋線維は萎縮し，タイプ 2 線維優位，間質の脂肪増加，血管周囲細胞浸潤を認め，電顕的にはミトコンドリアの増加と形態異常，T 管増生，細胞膜下グリコーゲン増加が認められる。

4. 治療

治療は甲状腺機能亢進状態の改善を図ることであり筋病理的にも完全に正常像へ復する。

重症筋無力症

自己免疫疾患という共通基盤に立ち，バセドウ病に重症筋無力症が合併する。合併率は 0.1～0.5% 程度。逆に重症筋無力症には 15～25% に甲状腺機能亢進症が合併する。眼筋型がもっとも多く，バセドウ病発症 1～2 年以内に合併することが多い。バセドウ病治療は重症筋無力症非合併例と変わるところはない。

周期性四肢麻痺

発作性に両下肢から始まり上向性に及ぶ四肢の弛緩性麻痺，脱力を繰り返す病態である。飲酒，塩分・炭水化物摂取，筋の寒冷曝露，運動後の休息などが誘因となる。麻痺は数時間で回復することが多いが，時に数日に及ぶこともある。わが国での調査では，甲状腺機能亢進症の 2～8% に合併し，逆に周期性四肢麻痺の 40% が甲状腺機能亢進症を合併していると報告されている。発作時血清 K 低下を示し，血清 P，Mg も低下する。血清 CK，LDH，アルドラーゼは上昇する。輸液により血清 K が正常化すると麻痺は消失する。神経伝導速度検査は発作中筋活動電位は低下し，非発作時には運動負荷を加えることによって筋活動電位は低下する。甲状腺機能亢進症の治療により 3 か月程度で発作が消失したという報告がある。

甲状腺機能低下性ミオパチー

慢性甲状腺炎をはじめとする甲状腺機能低下症では程度の差はあれ近位筋優位の筋力低下，易疲労，筋痛，筋硬直などのミオパチー症状を合併することが多い。甲状腺機能低下の程度・期間と筋症状の程度は相関する。特殊な病型としてクレチン症に緩慢な動作，筋力低下，筋仮性肥大を認めるものは Kocher-Debré-Sémélaigne 症候群とよばれるが，現在ではきわめてまれである。さらに成人例で頸筋に限局して筋力低下が認められ，有痛性筋けいれん，偽ミオトニアを認めるものを Hoffmann 症候群とよんでいる。

1. 基本病因

甲状腺ホルモン欠乏による筋細胞蛋白合成分解低下，ミトコンドリア酸素消費低下，ATP 産生低下，解糖系抑制，ムコ蛋白の間質への沈着など複合的な生化学的生理学的障害により筋力が低下すると考えられている。

2. 臨床症候

筋収縮時間ならびに弛緩時間が延長するため 80% の症例でアキレス腱反射の遅延が認められるが疾患特異性はない。深部腱反射は低下する。さらに，ハンマーで筋を叩打した際に筋腹が膨隆する筋膨隆現象が 1/3 に認められる。筋収縮・弛緩時間が延長するために硬く握った手を開くのに時間がかかる症状が認められ，偽ミオトニア（いわゆるハンマー叩打によるミオトニアではない）とよばれ筋電図でも明らかとなる。

筋萎縮はなく骨格筋はグリコサミノグリカンの蓄積により硬く仮性肥大するが，筋収縮力維持機構であるクレアチン-ホスホクレアチン シヤトルの機能低下，さらには筋病理上認められるコア構造の出現などにより筋力低下をきたすとされる。

3. 検査所見

血清 CK 値は上昇するが，これはミオパチー非合併例でも上昇する。したがってミオパチー合併の指標ともならないし筋力低下の程度とも相関性はない。筋病理上は筋線維大小不同，タイプ 2 線維萎縮，ミトコンドリア増加，タイプ 1 線維におけるコア構造の出現が認められる。

4. 治療, 予後

治療によりミオパチーは数か月～1年で改善する。

副甲状腺機能亢進症・低下症に伴うミオパチー

原発性副甲状腺機能亢進症

1. 基本病因, 病態機序

下垂体腺腫, 副甲状腺腺腫, ごくまれに遺伝的な要因が原発性副甲状腺機能亢進症の原因となる。二次性副甲状腺機能亢進症は慢性腎不全患者で見られる。

副甲状腺ホルモンは蛋白分解促進作用ならびにエネルギー産生, 利用障害をもたらす。ビタミンDもまた筋線維に直接的影響を与え, 筋細胞内ATP量の増加, 筋小胞体ならびにミトコンドリアにおけるCa取り込みの増加作用がある。神経原性, 筋原性ともに推測されてきたが, 副甲状腺機能亢進における筋力低下の原因は不明である。血清Ca, P値と筋力低下の程度は相関しない。

2. 臨床症候

下肢優位の対称性筋力低下, 筋萎縮が特徴で, 動揺性歩行を呈す。腱反射は正常ないしは低下する。骨粗鬆症を合併する場合, 筋力低下はよく遭遇するが, 単独の副甲状腺機能低下症では10%以下しか合併しない。まれに, 球麻痺症状として発声困難, 嚥下障害, 呼吸困難が出現することもある。半数近くに有痛性筋けいれんと異常知覚が認められる。さらに, 靴下・手袋型の痛覚, 振動覚低下を認め末梢神経障害が合併することもある。二次性副甲状腺機能亢進症でも原発性副甲状腺機能低下症で認められたのと同様に筋力低下がある。上記副甲状腺機能亢進症に伴うミオパチーの存在は, 国民の栄養状態の改善, 医療の発達も伴って近年少数例に留まるようになってきたといわれている。

一方, 低Ca血症によるテタニー, 異常知覚はしばしば認めるが副甲状腺機能低下症にミオパチーが合併するのはまれである。

3. 検査所見

副甲状腺機能亢進症における筋電図は正常または筋原性変化を示す。筋病理像は副甲状腺機能亢進症・低下症ともに非特異的である。副甲状腺機能低下症における血清CK値上昇, ごく軽微な筋壊死像はテタニーによる二次的な筋損傷のためと考えられている。

4. 治療, 予後

ミオパチーを合併している原発性副甲状腺機能亢進症では腺腫摘出術を行う。二次性副甲状腺機能亢進症では活性型ビタミンD投与, カルシウム補充療法を行う。副甲状腺機能が改善して2～3か月程度で筋力は回復する。

副甲状腺機能低下症の場合も活性型ビタミンD投与を行う。

文献

- 1) 市川陽一: ステロイドミオパチー. 医学のあゆみ 173: 86-88, 1995
- 2) 庄司進一: ステロイドミオパチーの成因と治療. 神経内科治療 5: 233-239, 1988
- 3) Kaminski HJ, Ruff RL: Endocrine myopathies (hyper- and hypofunction of adrenal, thyroid, pituitary, and parathyroid glands and iatrogenic corticosteroid myopathy). In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): Myology; Basic and Clinical, 1726-1753, McGraw-Hill, New York, 1994
- 4) Hirano M, Ott BR, Raps EC, et al: Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. Neurology 42: 2082-2087, 1992
- 5) Mallette LE, Patten BM, Engel WK: Neuromuscular disease in secondary hyperparathyroidism. Ann Intern Med 82: 474-483, 1975

③筋生検

千葉県こども病院 神経科 田 辺 雄 三

KEY WORDS ▶ 筋生検, 筋病理, 筋組織化学

はじめに

近年の遺伝子診断技術の進歩によりジストロフィン症（デュシャン型・ベッカー型筋ジストロフィー）、ミトコンドリア病、脊髄性筋萎縮症、筋強直性ジストロフィーなどのいくつかの筋疾患では血液サンプルから確定診断が可能となってきた。

しかしながら、遺伝子診断が可能なのはいまだ筋疾患の一部であり、侵襲的検査ながら筋生検は多くの筋疾患において、確定診断ができる唯一の検査法である。

1. 筋生検の適応

上述した遺伝子診断が可能であった場合を除いて、基本的には臨床的に筋力低下が明らかかな場合すべてで適応となる。ただし、フロッピーインファントでは筋緊張低下が深刻で筋力低下それ自体の評価が困難なときもあるので注意を要する。中枢性筋緊張低下（たとえば Down 症候群、Prader-Willi 症候群）を十分鑑別する必要がある。結局、筋緊張低下の程度に相応した筋力低下の程度が臨床的に認められるかが鍵となる。そのほか、筋けいれん、易疲労性などの症状、高クレアチンキナーゼ血症、筋原性筋電図が明らかかな場合

表1 筋生検の適応となる疾患

遺伝子変異を明らかにできなかったジストロフィン症、ミトコンドリア病
 肢帯型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィーなどの筋ジストロフィー
 ネマリンミオパチー、セントラルコア病、ミオチューブラーミオパチーなどの先天性ミオパチー
 小児皮膚筋炎、多発性筋炎などの炎症性ミオパチー
 糖原病などの代謝性ミオパチー
 筋疾患以外で病変が高頻度に筋組織に認められる可能性のあるもの
 ザルコイドーシス、結節性動脈周囲炎、進行性ミオクロームスτένかん、
 神経軸索ジストロフィー

も考慮される。二次性変化を避けるために横紋筋融解症では1カ月以上待ってから生検を行う。筋生検の適応となるのは主として表1に掲げた疾患が疑われる場合である。

II. 筋生検のインフォームドコンセント

筋生検実施にあたっては、患者ならびに患者保護者に可能な限り検査の必要性、生検部位、実際の生検手技、検査実施前の準備、麻酔方法、生検に伴うリスク（局所感染、局所の出血、筋挫滅）、生検後の注意点などを十分に説明しインフォームドコンセントをとる。さらに他施設へ検体分析依頼をする場合は、実施施設での病理診断、遺伝子変異検索、将来研究目的での検体使用の可能性などについても十分にインフォームドコンセントをとる必要がある。

III. 術前検査

筋生検には、直視下開放生検と針生検があるが針生検の場合、基本的に検体量が少なく線維化が強いときなど含まれる筋線維は一層少ない、皮膚筋炎などの場合は病変分布に偏りがあるなどの理由から、我々の施設では行っていない。直視下開放筋生検は全身麻酔下手術室で行う。したがって、麻酔医と十分にコンタクトをとる必要がある。麻酔医は患者ならびに患者親族に悪性高熱を疑わせるCK高値、麻酔時の異常発熱、運動時発熱、熱射病の既往をチェックする。前投薬はジアゼパムを使用するがダントロレン予防投与は行わない。術前検査として、胸部レントゲン、心電図をチェックし心肺合併症の有無も検討しておく。

IV. 麻 酔

成人の場合は局所麻酔のみで行われることもあるが、小児の場合本人により多くの心理ストレスを与え、さらに動かないように抑制

するには限界があるので全身麻酔下で行う。ただし、神経筋疾患では悪性高熱を合併するリスクがあるのでサクシン、ハロセンなどは使用しない。特に先天性ミオパチーのひとつであるセントラルコア病では悪性高熱の合併リスクが高いとされるので要注意である。笑気酸素吸入麻酔を用い、悪性高熱を起こしにくいプロポフォルを持続投与する。プロポフォル自体には鎮痛作用はないので、局所麻酔剤を用いさらに術中に鎮痛目的で塩酸ペチジンまたはペンタゾシンが用いられる。

V. 筋生検部位の選択

筋生検部位は臨床像、筋電図結果、画像所見を考慮し決定する。通常、上腕二頭筋で行われるが、三角筋、大腿直筋、腓腹筋（特に遠位型ミオパチー）で行われることもある。

上腕二頭筋は筋線維タイプ1、2A、2Bが均等に1/3ずつ分布しかつ正常データが十分に分かっていること、皮下脂肪が少なく容易に筋組織を露出できること、筋線維の方向が明らかで腱成分がないこと、筋腹では筋紡錘、末梢神経、神経筋接合部に富んでいること、筋生検痕が目立ちにくいことの利点が挙げられる。乳児または生化学的分析に筋組織の量が必要な場合は大腿直筋が選択されることもある。

生検は筋腹で採取する。腱に近い部分は線維組織に富み、筋線維径が一定でなく正常でも中心核線維が多いからである。臨床的に症状が軽微な部位では病理所見も軽微と考えられ、また萎縮が高度な場合は線維化と脂肪組織のみしか認められないこともあるので筋生検部位としては不適切であり、臨床像あるいは筋電図所見、筋CTまたはMRIから中等度罹患部位を選択するのがよい。遠位型ミオパチーでは前脛骨筋、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーでは三角筋が病理変化を見るのに適している。傍脊柱筋、大胸筋、腹筋は仮に病変が疑われても線維化と筋線維走行がまっ

すぐでないため不適切である。以前に行われた筋生検部位、針筋電図施行部位、筋肉注射部位、外傷既往部位は二次的変化が加わっている可能性もあるのでこれも不適切である。

VI. 筋生検の実際

筋生検の実際は、①まずイソジン液などで生検部位を消毒した後、3～5 mlの1%キシロカインまたはプロカインを皮下組織に十分注入し5分程度待った後、2 cm程度の皮膚切開を加える。局所麻酔剤は筋毒性を有しているので筋肉内に浸潤しないように注意する。皮膚切開部位は筋腹中央部であり、あらかじめマークを入れておく。

②ついでモスキートペアンを用いて皮下組織を鈍的に剝離する。筋膜が露出されたらその中央部に縦方向の切開を加え、筋膜の両端に3本ずつペアンを掛け筋膜を開いていく。筋膜とその下に露出した筋組織とを十分剝離する。

③露出した筋組織の中央部に虹彩尖刀を少しずつめぐりこませるように差し込んで行き、尖刀を開きながら取り出す筋組織片を分離する。この操作によって筋組織片の横幅が決まる。尖刀を入れた反対側から無鉤鉗子を入れるとともに尖刀を抜き、長軸方向にできるだけ長く（長軸方向に長いだけより多くの凍結切片を作成できる）下の筋組織を剝離する。

④分離される筋組織片の端に正確に長軸方向と直角に浅く糸をかける。この操作によって取り出された筋組織が収縮しても長軸方向のオリエンテーションを確実につけることができ、また組織片を傷めないで取り出すことができる。急速な筋収縮を避けるために分離する筋組織の両端を交互に少しずつ切り離していく。この時、大きな血管や神経が含まれていないか確認すること、採取された組織を傷つけるので筋組織に直接ペアンなどでクランプしないことも大切である。炎症性ミオパ

チーなどが疑われる場合は炎症細胞が浸潤している可能性のある筋膜を一部残すこともある。乳児あるいは先天性筋ジストロフィーの場合は収縮する傾向にあり、筋線維長軸方向が判断しにくくなることがあるので注意を要する。筋生検で採取される筋ブロックは理想的には長さ10×5×5 mm程度1ブロックないし2ブロック、生化学分析用には100～500 mg程度あれば十分である。

⑤切開した筋膜を3針程度縫合し、さらに皮膚も3針程度縫合する。一般的に術後抗生剤は使用しない。10日～2週間後に抜糸する。

VII. 採取後の検体処理

シャーレの中に生理的食塩水を十分にしみ込ませ絞った後のガーゼを入れておき、採取された筋ブロックを包むようにする。水分が多すぎると筋ブロックが浮腫状になり、水分が少なければ筋ブロックが乾燥してしまう。採取後はできるだけ短時間内に処理するのがよく、30分程度以内を目途とする。

①まず、電顕用ブロックを幅1～2 mm長さ7 mm程度で切り出し、筋線維が収縮するために生じるアーチファクトを避けるため、スライドガラスのすりガラス部分に貼り付け電顕用固定液3%グルタルアルデヒドの中へ浸す。数分で筋組織は収縮しないようになり、すりガラス部分から離しブロック全体を浸す。固定には数時間浸せば十分である。すぐにエポキシ樹脂包埋しない場合は、0.1M カコジル酸緩衝液中で長期保存する。

②光顕用ブロックは直径1 cm厚さ5 mm程度のコルク栓の上に少量の水を加えたトラガカントゴムを乗せ中央にくぼみを作り長軸方向を立てて筋ブロックを収める。ブロックの根本を少量のトラガカントゴムで整え筋ブロックがしっかり固定するようにする（図1）。この際、再度コルク栓に対し垂直に筋線維長軸が立っていることを確かめる。100 mlのピ

ーカーに70ml程度イソペンタンを入れ100~200mlの液体窒素を入れたジャーにイソペンタンと同じ液面程度まで浸し、長いピンセットでゆっくりとイソペンタンを攪拌す



図1 光顕用ブロック

る。数分後にはビーカー底面に凍結したイソペンタンの結晶ができ始め、結晶が底一面に及んだ頃に筋ブロックを乗せたコルク栓をピンセットでしっかりつかみ、まっすぐイソペンタン中に完全に浸し10秒以上攪拌する。このような一連の操作をするのは、十分な低温で筋ブロックの中心まで素早く組織凍結を行わないと、組織中の水結晶による空胞アーチファクトとなるからである。氷点が高いアセトンイソペンタンの代わりに用いることもできるが急速凍結にはイソペンタンの方が優れている。凍結した後はすぐに-80°Cの冷凍庫に保存する。長期の保存にはできる限り凍結筋ブロックが乾燥しないように栓の付いた小ガラス瓶で保存する。もし後に生化学的分析あるいは遺伝子解析用組織が必要な場合は、他組織の混入を常に配慮し（ディスポーザブル刃で細切するなど）ながら、このブ

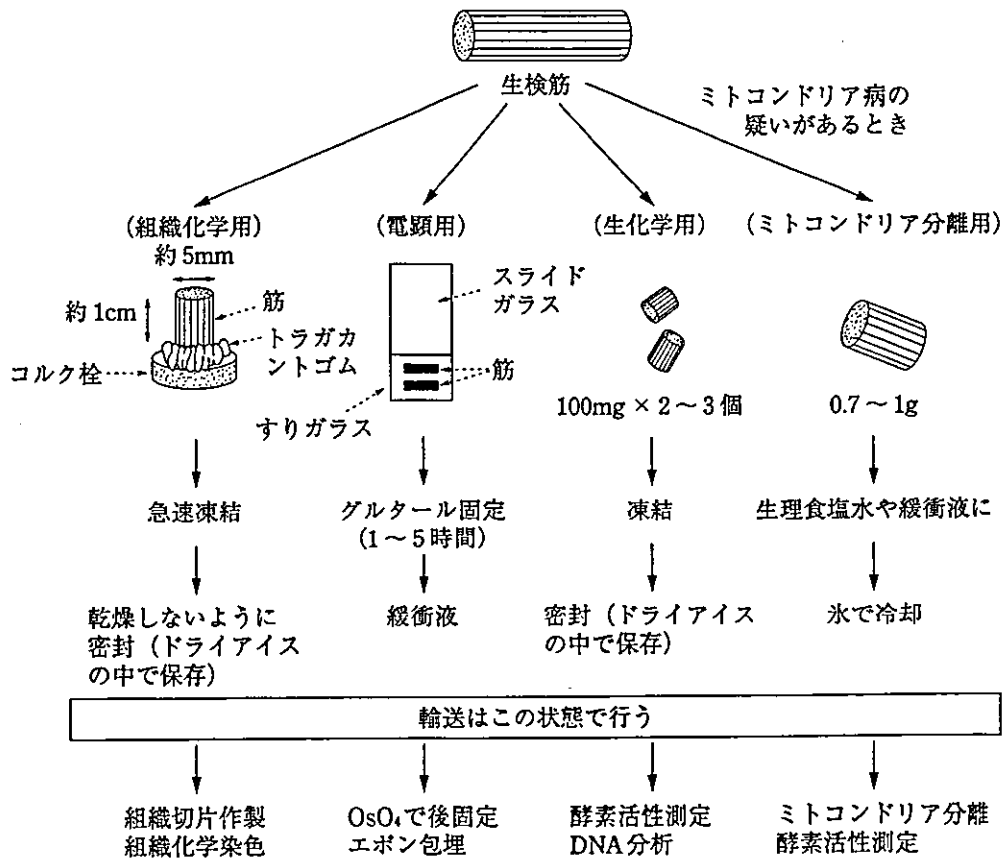


図2 生検筋の処理法 (途中)

表2 筋組織化学染色

- 1) ヘマトキシリン-エオジン hematoxylin and eosin (H&E)
- 2) ゴモリ・トリクローム変法 modified Gomori trichrome
- 3) NADH-TR nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase
- 4) コハク酸脱水素酵素 succinic dehydrogenase
- 5) 乳酸脱水素酵素 lactic dehydrogenase
- 6) PAS periodic acid schiff
- 7) Oil red O
- 8) 酸フォスファターゼ acid phosphatase
- 9) アルカリフォスファターゼ alkaline phosphatase
- 10) 非特異的エステラーゼ nonspecific esterase
- 11) アセチルコリンエステラーゼ acetylcholinesterase
- 12) チトクロームc酸化酵素 cytochrome c oxidase
- 13) ATPase (pH 4.3,4.6,9.4) adenosine triphosphatase
- 14) フォスフォリラーゼ phosphorylase
- 15) フォスフォフルクトキナーゼ phosphofructokinase
- 16) AMPデアミナーゼ AMPdeaminase
- 17) MAG menadione-linked α -glycerophosphate dehydrogenase

ロックを利用する。

③残りの筋肉部分は生化学的分析用に凍結保存する。可能なら500mg程度保存し、あらかじめ数個のブロックに分けておく方が、後に分析する際に必要な分だけ用いることができるので便利である。この場合の凍結は、エッペンドルフ小チューブに筋肉サンプルを入れ直接液体窒素で凍結する。包埋剤の使用は分析結果に影響する可能性もあるので避ける。光顕用、生化学的分析用ブロックとも保存には -80°C 以下で保存する。生検筋検体処理法は塾中による説明図が分かりやすいので図2に示す。

VIII. 電子顕微鏡用検体作製

固定液は0.1M カコジル酸緩衝液で希釈した3%グルタルアルデヒド液を使用する。5時間前後固定した後はカコジル酸緩衝液中で冷所保存する。後日 OsO_4 液で後固定し、脱水、エポン包埋する。筋線維内横管系を観察するには、ランタン染色を行う。ランタン染色は4% OsO_4 液、1.5%硝酸ランタン、0.2M s-collidine 緩衝液を等量ずつ入れた溶液

中で3~4時間振盪しながら固定したのち、脱水、包埋する。

IX. 組織化学・免疫組織染色用凍結切片の作製

時に長軸方向での断面が病態を研究する際役立つことはあるが、筋病理診断においては凍結筋ブロックから作成された横断面標本がなければ診断的価値は低い。クリオスタットで凍結切片を作製しスライドガラスに貼り付ける。組織化学用は9~10mm厚、免疫組織化学用には4~5mm厚でクリオスタットを設定する。組織化学用には連続切片を観察するため3つの切片を置く(この場合、連続した切片はひとつのスライドガラスに置くのではなく、染色する他のスライドガラスに貼られる切片と連続的でなければならない。すなわち、できる限り隣接した組織切片を複数の染色標本で比較検討するのが目的であるからである)。切片作製の際は、より切片断面が大きいと観察範囲が広がる利点はあるが、切片が壊れやすく皺も寄りやすい。乳児の筋ブロックの場合、小断面でも多数の筋線維が含ま

表3 免疫組織染色に用いられる一次抗体

<抗体の種類>	<メーカー>	<対応する筋疾患>
抗ジストロフィン抗体 (Dys1, 2, 3)	ノボカストラ	デュシャン型, ベッカー型筋ジストロフィー
抗サルコグリカン (α , β , γ , δ) 抗体	ノボカストラ	肢帯型筋ジストロフィー 2D, 2E, 2C, 2F
抗メロシン抗体	ノボカストラ	先天型筋ジストロフィー
抗エメリン抗体	ノボカストラ	X連鎖性エメリードライフェス型筋ジストロフィー
抗ミオチリン抗体	ノボカストラ	肢帯型筋ジストロフィー 1A
抗ラミン A/C 抗体	ノボカストラ	肢帯型筋ジストロフィー 1B
		常染色体優性エメリードライフェス型筋ジストロフィー
抗カベオリン-3 抗体	サンタクルズバイオ	肢帯型筋ジストロフィー 1C
抗カルパイン 3 抗体(ウエスタンブロットのみ)	ノボカストラ	肢帯型筋ジストロフィー 2A
抗ジスフェルリン抗体	ノボカストラ	肢帯型筋ジストロフィー 2B
		三好型遠位型筋ジストロフィー
抗テレスニン抗体	サンタクルズバイオ	肢帯型筋ジストロフィー 2G
抗コラーゲン VI α 3 鎖抗体	ノボカストラ	ベスレムミオパシー
抗 α ジストログリカン抗体	アップステートバイオ	
抗 β ジストログリカン抗体	ノボカストラ	
抗スペクトリン抗体	ノボカストラ	
抗ユートロフィン抗体	ノボカストラ	
抗ジストロプレビン抗体	サンタクルズバイオ	

れており筋線維径に合った適切な断面の大きさを考えるべきである。さらに薄切された断面が円形あるいは楕円形の方が切片にひずみが寄りにくい。断面が横長になるより縦長になって切れた方が切片が崩れにくい。これらのことは、切片作製時より、凍結ブロックを作製の際に考慮すべきである。免疫組織標本はより薄い切片となるので、コーティングされたスライドガラスを使用する。

X. 永久標本用

筋病理の場合、通常ホルマリン固定パラフィン包埋標本は診断的価値はきわめて限定される。皮膚筋炎、多発性筋炎などの炎症性疾患における浸潤細胞の観察、あるいはその抗体染色に用いられることがある。

XI. 組織化学染色

組織化学染色あるいは免疫組織染色はルーチンでどんな染色を行うかは各施設で独自のバッテリーが組み立てられているが表2に示した染

色法を我々が行っている。凍結切片を作製した後は、2～3日以内に染色する。数日以上経つと ATPase 染色のように酵素染色の染色性が低下するし、ゴモリ・トリクローム変法はその日のうちに染色した方が染色むらが少ない。染色法の実際は成書を参考にされたい。

XII. 免疫組織染色

筋線維細胞骨格に対する抗体が主に使用される。

感度が鋭敏なため、通常 FITC 結合二次抗体を用いた蛍光免疫染色を行うが、蛍光染色は蛍光顕微鏡を使用し数日以内に蛍光が減弱するため、染色性が保存される ABC 法・PAP 法が利用されることもある。

一次抗体の至適希釈濃度は抗体の種類、保存状態によって異なり、市販品に添付されている説明文書を参考に自分で予備実験を行っておくのがよい。現在、利用できる市販品一次抗体を表3に示す。