

る解糖と肝臓でのそれとでは目的性に違いがある。

現在までに糖原病には 14 種類の病型が報告されているが、以前に比較すると糖原病の臨床症状は均一ではなく、多様性を有している事が判明してきている。ここでは筋型、肝型糖原病の診断について述べるとともに、最近報告されている新たな糖原病についてその特徴を紹介する。

I. 糖原病の病型と病態の理解：解糖過程と病型 (表 1、2)

報告されている 14 病型を表に示す。病型のローマ数字表記には混乱があり、現状では VII 型 (垂井病) までは共通して使用されている。病態を理

表 2. 解糖の目的と欠損による症状の特徴

1. ATP供給不全
ATP産生低下:主に筋、心筋、脳
筋痛、筋硬直、筋力低下
心筋症、けいれん、精神遅滞
2. グルコース供給不全
グルコースの供給低下: }主に肝
代謝されない基質の貯留: }
低血糖、臓器腫大、筋細胞破壊、筋力低下
心筋障害、前核細胞障害、末梢神経障害

解するには解糖の目的性を考慮して、ATP の供給に障害があるのか、グルコースの供給に障害があるのか、どちらに障害があるかを念頭に置くと、組織像、臨床症状がある程度理解しやすくなる。

表 2 にその概要を示した。グルコース供給の障害では組織へのグリコーゲンの蓄積が顕著で、肝臓などの臓器腫大がしばしば認められる。一方、ATP 供給の障害では運動に起因する筋症状を来すことが多く、グリコーゲンの蓄積は軽微である事が多い。

II. 糖原病の頻度 (図 1)

我々の教室で検索依頼を受け、診断が確定した症例を検討すると、圧倒的に多いのは男児に見られる X 連鎖性の phosphorylase kinase 欠損症 (VIII 型あるいは IX 型)、次に II 型、III 型、I 型 V 型である。この 5 病型で実に 95% を占めている²⁾。

III. 糖原病の診断：肝型糖原病と筋型糖原病 (図 2, 3)

糖原病の好発病型が明瞭である事より、診断については臨床症状から判断して I、II、III、V、VIII の検査を優先することが合理的である。Ia は日本人では好発遺伝子変異が 90% 程度に認められる事

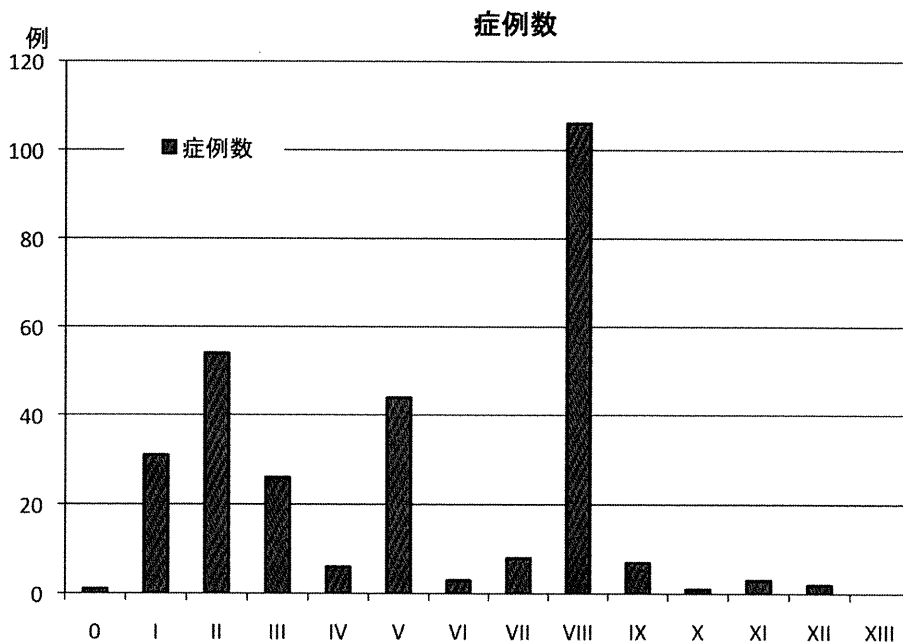


図 1. 糖原病診断症例数

から、肝生検をしないでまず遺伝子検査が進められる。II型は症状から疑いリンパ球で酵素活性のスクリーニングができる。III、VIIIは血球での診断が可能である。それ以外の糖原病ではIV、VI、phosphoglycerate kinaseが血球での診断が可能である。

診断のアルゴリズムを筋型糖原病、肝型糖原病について図2、3に示す。肝型糖原病ではFernandesの負荷テストが汎用されているが、グ

ルカゴン負荷テストについては当科ではほとんど施行していない³⁾。特にI型では高乳酸血症をさらに悪化させる事があり、最近グルカゴンGノボRの添付文書に慎重投与、および重要な基本的注意としてこの点が記載された⁴⁾。肝型糖原病ではグルコース負荷を行い、血中乳酸が下降すればI型を疑い遺伝子診断を行う。乳酸が上昇する場合(必ずしも上昇しない例もある)はIII,VI,VIII型を疑い血球での酵素診断を行う。筋型糖原病では前腕

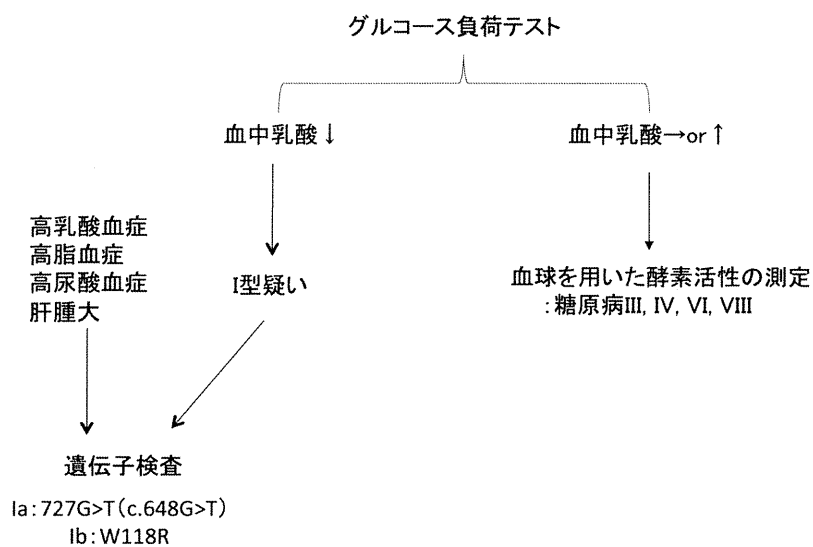


図2. 肝型糖原病診断のアルゴリズム

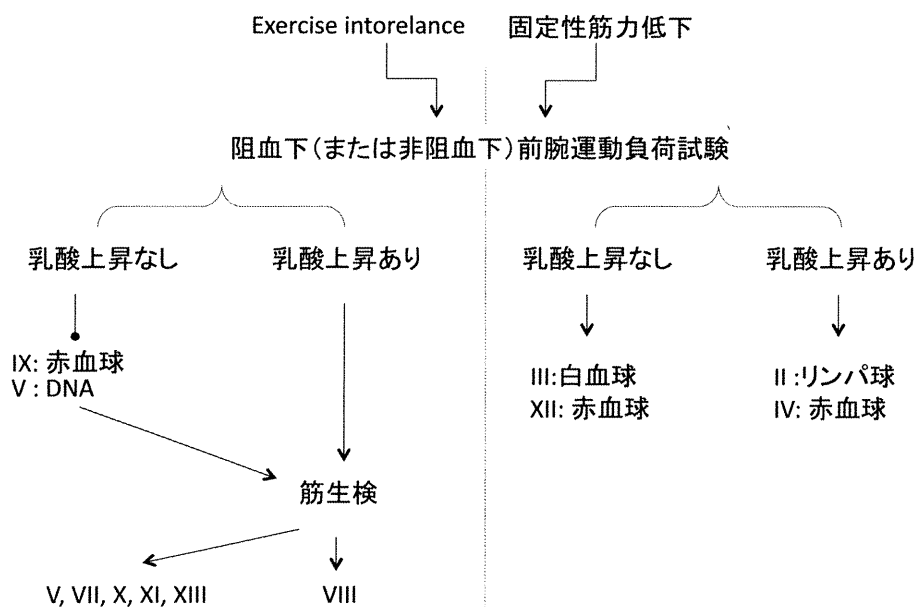


図3. 筋型糖原病診断アルゴリズム

運動負荷試験における血中乳酸の反応により血球、DNAを用いて検査を進める。診断がつかない場合は筋生検を行い組織化学なども診断に加えてゆく。

IV. 最近報告された糖原病の新たな病型と臨床特徴

糖原病は現在14種類の病型があり(表1)、症状にも多様性がある。最近2種類の注目すべき病型が報告された。グリコーゲン合成系に関わる酵素欠損で、グリコーゲン合成酵素欠損症(筋型):糖原病0b型、及びグリコーゲン分枝酵素欠損症(致死性神経筋型):糖原病IV型である(図4)。疾患として重要な点は、この2病型がいずれも予後が不良である事、さらに今まで見過ごされていたため未診断の症例がある可能性がある事、組織病理像がユニークである事などである。両者ともすでに古典的な糖原病ではあるが、新たな臨床病型である。

1. グリコーゲン合成酵素欠損症(筋型)、glycogen synthase deficiency, Glycogen storage disease type 0b:

最初の報告は2007年Kollbergら⁹⁾によるもので、発端者を含む3人の兄弟の報告である。発端

者は10歳半の男児で、突然の心停止で死亡している。剖検による心筋、骨格筋の組織化学的でグリコーゲンが枯渇しており、グリコーゲン合成酵素欠損症が疑われ、酵素活性測定はされていないが遺伝子変異としてGYS1のR462→terが判明した。発端者の弟は軽度の筋症状、心肥大、運動時の血圧低下などが見られる。妹は無症状であるが、この二人の筋生検ではグリコーゲンの枯渇が共通して認められているので本症と診断されている。他の報告は2009年のCameronの報告で¹⁰⁾、運動時の再発性の失神を呈し、突然の心停止で死亡した8歳の男児である。いずれも学童期に突然死をしている。

本邦の症例は11歳女児で、2歳時に低血糖でけいれん、4歳児に全身麻酔時にけいれんを起こしている。5歳ごろから運動時の意識消失発作を繰り返すようになり、最終的には学校で突然の心停止で死亡した。検査では前腕運動試験では乳酸の上昇が見られず、心電図、UCG、心筋シンチ、脳MRI、脳波の異常は見られなかった。筋生検ではグリコーゲンが枯渇しており、ミトコンドリアの軽度の増加が認められている(図4)¹¹⁾。筋型グリコーゲン合成酵素欠損症は、いまだに3例の報告

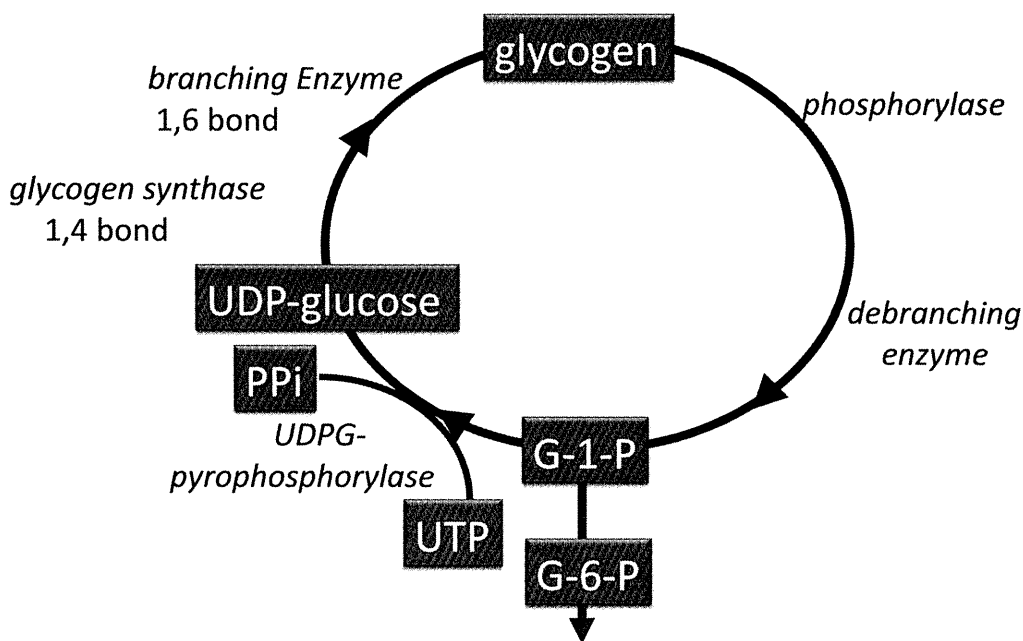


図4. グリコーゲン合成・分解経路

のみであり臨床経過、病態は十分にわかっていない。心筋はミトコンドリアが優勢なエネルギー供給源であり、グリコーゲンの枯渇が運動による心筋機能の障害にどの程度の影響を及ぼしているのかが興味深い。しかし Kollberg らの症例では負荷

心電図で3～4分ほどで血圧の低下、心拍数の増加が見られ、負荷に対して極端に心機能の初期の対応が弱い事を報告している。おそらく心負荷時の初期のグルコース供給は初期における心機能の維持にも重要ではないかと思われる。この病型は

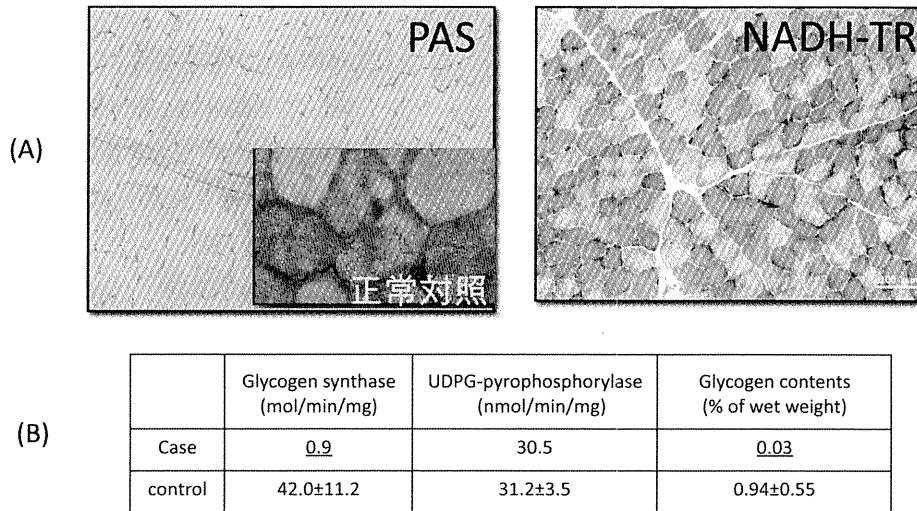


図5. (A) 生検筋のPAS染色(左)、NADH-TR染色(右)。左の枠内は正常のPAS染色標本を示す(国立精神・神経医療研究センター西野一三先生による)
(B) 酵素活性及びグリコーゲン含量

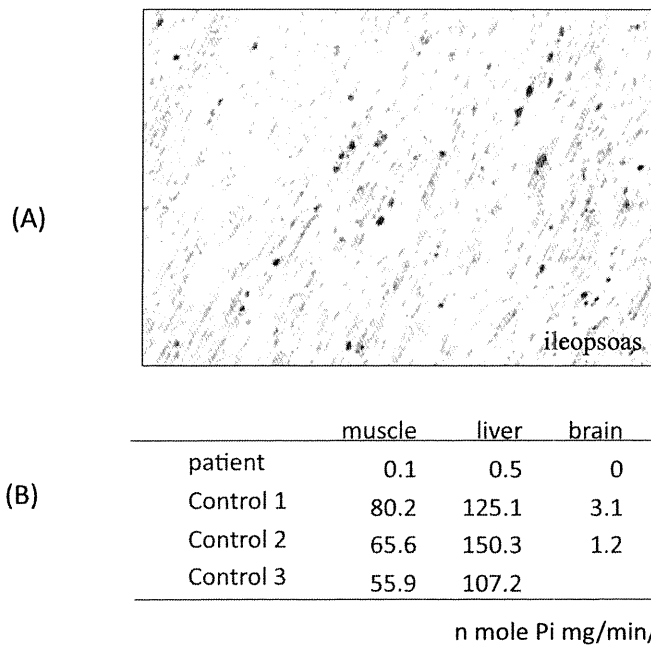


図6. (A) 剖検筋のPAS染色(群馬県立小児医療センター丸山先生による)
(B) 分枝酵素活性

学童期の突然死、あるいは繰り返す失神を示す患者の中に存在することが予想されるので注意が必要である。

2. グリコーゲン分枝酵素欠損症（致死性神経筋型）、glycogen branching enzyme deficiency, glycogen storage disease type IV :

本症は1956年にAndersenによる進行性の肝脾腫を来した報告が最初である。その後種々の臨床型が認められるようになり、①肝硬変を呈する典型型、②非進行肝型、③無症候型、④致死性神経筋型、⑤乳児筋・肝型、⑥成人ポリグルコサン小体病 (adult polyglucosan body sidease:APBD) などがある。致死性神経筋型はBaoら⁹⁾が1996年に最初に報告して以来2000年代に入って海外で報告が散見されるようになった。わが国では2003年にNambuら⁹⁾、2004年にMaruyamaら¹⁰⁾が報告した。Maruyamaの症例は在胎37週、帝王切開にて出生、出生時体重2616g。Apgar score 1分2点、5分3点。自発呼吸無く、筋緊張の著明な低下があり、気管内挿管後、人工呼吸管理を行った。生後4時間より徐脈発作を繰り返し、生後14時間で死亡している。剖検により肝、脳、心筋、などにジアスターゼ抵抗性のPAS陽性物質が認められ分枝鎖酵素欠損症が疑われた。Branching enzymeはほとんど活性0であり、診断が確定した(図6)。従来の報告を検討するとほとんどの例で出生直後から著明な筋緊張低下、呼吸障害が認められ、腱反射の消失、心筋障害が認められ生後数か月以内で死亡している。この病型は新生児期に筋緊張低下、呼吸障害を呈する症例の中に未診断の例があると想像される。酵素診断は血球で可能である。

V. 糖原病の治療

糖原病に対しては病態から様々な治療が試みられている。食事療法が現在では多く行われ、低血糖に対するコーンスターチ療法は中心的な治療法である。また糖原病V型に対するビタミンB6療法、糖原病III型に対するアラニン療法などである。最近の治療面におけるトピックスは酵素補充療法である。糖原病II型(Pompe病)に対して乳児型で

は生命予後で著明な改善をもたらした。筋症状についてはその効果に十分でない部分があるものの、今後改善されてゆく事が期待できる。

文 献

- 1) 杉江秀夫：糖代謝異常：Meet the expert、遠藤文夫編（日本先天代謝異常学会）「症例から学ぶ先天代謝異常症」診断と治療社、東京、p.2-4、2010年
- 2) 福田冬季子、杉江秀夫、伊藤政孝、杉江陽子、斎藤加代子、西野一三、清水輝夫：筋型糖原病の全国調査及び浜松市発達医療総合センターにおける筋型糖原病診断症例の比較検討 臨床神経学 43：243-248、2003.
- 3) 杉江秀夫、杉江陽子：【研修医のための検査データの読みかた】検体検査 糖原病の負荷検査(解説/特集)小児科診療 68: 835-840、2005
- 4) http://www.novonordisk.co.jp/Images/PDF/glucagon_v10.pdf
- 5) Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, Ostman-Smith I, Forsander G, Jotorp P, Oldfors A, Holme E: Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease O. N Engl J Med. 357:1507-14, 2007
- 6) Cameron JM, Levandovskiy V, MacKay N, Utgikar R, Ackerley C, Chiasson D, Halliday W, Raiman J, Robinson BH: Identification of a novel mutation in GYS1 (muscle-specific glycogen synthase) resulting in sudden cardiac death, that is diagnosable from skin fibroblasts. Mol Genet Metab. 98:378-82, 2009
- 7) Sukigara S, Liang W, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Sakuma H, Saito Y, Nakahgawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I: Muslc eglycogen storage disease type Ob presenting recurrent post-exerciase loss of consciousness withweakness and myalgia 15th International Congress of the World Muscle Society, Kumamoto Japan, October 2010
- 8) Bao Y, Kishnani P, Wu JY, Chen YT: Hepatic and neuromuscular forms of glycogen storage

- disease type IV caused by mutations in the same glycogen-branching enzyme gene. *J Clin Invest.* 97:941-8, 1996
- 9) Nambu M, Kawabe K, Fukuda T, Okuno TB, Ohta S, Nonaka I, Sugie H, Nishino I: A neonatal form of glycogen storage disease type IV. *Neurology* 61:392-4, 2003
- 10) Maruyama K, Suzuki T, Koizumi T, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Hirato J: Congenital form of glycogen storage disease type IV: a case report and a review of the literature. *Pediatr Int.* 46:474-7, 2004.
-

神経筋疾患学童の運動管理

ふくだ と き こ 福田 冬季子*
すぎ え ひ で お 杉江 秀夫*

要旨

神経筋疾患では筋力低下が主症状であることが多いが、進行性の有無や進行の経過は疾患によりさまざまである。進行性の疾患では、病期による運動機能の維持や関節拘縮の予防を考慮した運動が必要となる。二次性の障害として、過用性筋力低下と廃用性症候群が起これることを念頭におき、過剰な運動は避け、呼吸機能、心機能を考慮した運動を行う。また神経筋疾患には episodic に神経筋症状をきたす疾患がある。運動によって症状が出現する疾患では、症状を誘発する運動を避ける必要がある。本稿では、進行性神経筋疾患の代表として Duchenne 型筋ジストロフィーおよび episodic な神経筋症状を呈する疾患の運動管理について述べる。

はじめに

神経筋疾患 (neuromuscular disease) は筋、神経筋接合部、末梢神経、脊髄前角細胞を侵す疾患である。筋力低下が主症状であることが多く、有痛性筋けいれん (muscle cramp) や感覚障害といった症状をきたす疾患も存在する (表 1)。

筋力低下は先天性ミオパチーの一つであるセントラルコア病のように、進行しないか進行が非常に緩徐な疾患から、Duchenne 型筋ジストロフィーのように比較的速く進行する疾患まで存在する。多くの神経筋疾患では、根本的な治療が困難であり、進行性の疾患では病期を考慮し、運動機能の維持や関節拘縮の予防を考慮した運動が必要となる。歩行可能期では筋力低下を助長することがあるので過剰な運動は避け、呼吸機能、心機能などに配慮した運動を行う。

Duchenne 型筋ジストロフィーは小児期の代表的な進行性筋ジストロフィーであり、学童期は、運動機能の低下が目に見え始め、ADL に関しても大きな変化が訪れる。

また、神経筋症状が episodic に出現する疾患も存在する。代謝性ミオパチーにおける運動誘発性の有痛性筋攣縮や筋力低下は広く知られて

表 1 障害部位と神経筋疾患

脊髄前角細胞	脊髄性筋萎縮症 (I, II, III) 急性灰白髄炎
末梢神経	遺伝性運動感覚性ニューロパチー Guillain-Barré 症候群 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
神経筋接合部	新生児一過性筋無力症候群 先天性筋無力症候群 重症筋無力症
筋	先天性ミオパチー 先天性筋ジストロフィー 進行性筋ジストロフィー 代謝性ミオパチー 炎症性ミオパチー

* 自治医科大学小児科
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

おり、McArdle 病（糖原病V型）などでは運動により有痛性筋攣縮が誘発され、横紋筋融解症にいたる場合もある。筋緊張症候群では運動により筋強直（myotonia）が悪化する疾患がある。これらの疾患では、各疾患の神経筋症状を誘発する運動を理解し、症状を誘発する運動を避ける必要がある。本稿では、Duchenne 型筋ジストロフィーの運動管理につき解説するとともに、これらの疾患の運動管理についてもふれる。

I 進行性の神経筋疾患の学童期における運動管理 —Duchenne 型筋ジストロフィーの運動管理

Duchenne 型筋ジストロフィーは dystrophin の欠損症であり、男児出生の 3,500 人に 1 人に発症する。遺伝子治療などの研究が現在進んでいるが、現時点では歩行期間を延長することに対し唯一エビデンスがある治療は副腎皮質ステロイドのみであり、医療の現場では、運動機能に合わせたリハビリテーションや呼吸障害に対するケアが中心である。学童期には、地域の学校に通うことも多くなってきており、家庭やリハビリテーションの場面のみならず、学校における運動についても配慮が必要である。

1. Duchenne 型筋ジストロフィーの臨床症状と経過（表 2）

a. 筋力低下と運動機能^{1)~3)}

無症状期：乳児期の運動発達に遅れはなく、歩行開始が 18 カ月以降のものは約 30% とやや遅れるが、2 歳 6 カ月までには歩行可能となる。

歩行可能前期：筋力低下が 3~5 歳頃には明らかになり、腓腹筋の仮性肥大が著明となる。近位筋から障害されるため、学童期にはジャンプはできず、起立時に登はん性起立（Gowers 徴候）を認める。体を左右に振って歩く動揺性歩行、アキレス腱短縮による尖足歩行がみられるようになる。

歩行可能後期：転倒が多くなり、歩行困難、

階段昇降や床からの起き上がりが不可能となる。

歩行不能前期：多くは 8~10 歳で歩行不能、車椅子が必要となる。

歩行不能後期：歩行不能前期には姿勢保持は可能であるが、12 歳前後には四つ這い不能となり、徐々に姿勢保持と上肢の使用が困難となる。

思春期以降には残存する手指機能を使って活動するようになる。

b. 呼吸機能低下

呼吸筋の筋力低下により、歩行不能となる頃から拘束性呼吸障害が出現し始める。肺活量は 9~14 歳までにプラトーに達し、その後は急激に低下する。呼吸回数増加により代償し分時換気量を保つが、代償ができなくなると酸素分圧、炭酸ガス分圧が上昇し、非侵襲的陽圧換気療法（NIPPV）を中心とした人工呼吸器の導入が必要となる。

c. 心機能低下

心筋の線維化が進み、心機能が低下する。心機能低下は歩行可能後期または歩行不能期に出現する。10 歳未満でも著明な心機能低下がみられる症例がある。運動負荷が少ないために、ANP や BNP が上昇しない場合が多く、心不全症状も出現しにくい。期外収縮などの不整脈⁴⁾をきたすこともある。

d. 関節拘縮と脊柱変形

関節拘縮については、歩行可能前期から股関節の外転・屈曲拘縮と足関節の底屈拘縮が生じ、その他の関節拘縮は歩行が困難になる時期からみられるようになる。脊柱側彎も歩行が困難になる時期に出現し、歩行不能期に顕在化する。

2. 学童期の運動管理

小学校低学年では、歩行が徐々に不安定になり、中学年では平坦な場所でも転倒が多くなる。さらに高学年では多くの場合歩行困難となり、車椅子移動が中心となる。学童期の運動管理について歩行可能期と歩行不能前期に分けて記載する。

表2 Duchenne 型筋ジストロフィの病期とケア

病期	stage 1 無症状期	stage 2 歩行可能前期	stage 3 歩行可能後期	stage 4 歩行不能前期	stage 5 歩行不能後期
管理 症状	発達遅滞がある場合があるが、歩行障害はない	Gower's 徴候や動揺性歩行がみられる 爪先歩行がみられる場合がある 階段昇降は可能	歩行困難が増強 階段を昇ることや床からの起き上がりができなくなる	短時間の移動可能 姿勢保持可能 側彎が生じることがある	上肢機能の制限と姿勢保持の制限が増強
神経筋	今後の発達を予測した管理を計画				
リハビリテーション	教育と支援 筋の伸展性を維持し、拘縮を防ぐ 適切な運動や活動を促す 社会活動を促す 適切な補助具の作製		これまでの教育と支援を継続し、ADL や機能や社会参加において最大に自立できるように適切な車椅子や座位保持、補助器具を作製する		
整形外科	整形外科的手術が必要になることはまれ		必要があればアキレス腱に対する手術を考慮	側彎について定期的に評価する必要がある。脊椎後方固定手術を行う場合がある。車椅子の位置調整のために足の位置補正に必要な処置を行う	
肺機能	呼吸機能は正常	呼吸機能障害のリスクは低い 呼吸機能を監視する		呼吸障害のリスクが上昇 呼吸機能評価を行う	呼吸障害出現のハイリスク 呼吸機能評価を行い、呼吸障害に対し介入する
心機能	診断時または6歳までに心エコー検査を実施	10歳までは2年に1回、その後は1年に1回検査を実施	これまでの検査を継続する 年齢とともに心機能障害のリスクは上昇し、無症状であっても介入が必要となる。心機能低下があれば、標準的な心不全に対する治療を行う		

(文献 2, 3 より改変)

a. 歩行可能期における運動管理

歩行が可能であっても、近位筋優位の筋力低下のため、上下肢挙上や立ち上ることが困難であり、ジャンプや階段昇降は困難、動揺性歩行、尖足歩行、転倒や膝折れが出現するため、安全確保を行い疲労がない程度の運動を行う。

1) 転倒による外傷の防止

筋力低下や関節拘縮による接地面積の低下のため転倒がよくみられ、骨折、捻挫、頭部打撲の危険がある。活動の安全性、安定性を見極め、転倒した際に介助・保護できる状態で見守ることが大切となる。活動中に、周囲から押されて転倒することもあるので、周囲の子どもたちへ

の指導や注意も必要である。障害物の除去、バリアフリーなどの環境整備や頭部保護帽や膝のサポーターなどの着用も検討する。転倒により恐怖が生じ歩行を好まなくなる症例や、骨折により歩行不能となる症例もみられるため、十分な注意が必要である。

2) 運動量の設定

運動量の適量に関する明確な基準はない⁵⁾が、一般に歩行可能期には運動量を制限する必要はないとされる。ただし、筋肉トレーニングや過剰な運動は筋力をさらに低下（過用性筋力低下 over-work weakness）させる可能性がある。筋肉痛や疲労が残る運動は避ける。活動中

に動作速度が遅くなる、動揺性歩行が強くなるなど疲労の徴候がみられたら、運動を中止する。運動時心拍数では120～130/分以下を適度な運動の目安としているものもある。

3) 学校での活動

体育の授業での縄跳びや鉄棒、機械体操などは困難であり、体育の授業に参加しながらも支援の先生の助けを受けて、患児のできる活動を行うことが必要となる。長時間の活動では休憩をとることが勧められる。水泳に関しては、心機能検査を事前に行い、介助の体制を整えて激しい動きをさけて行うことは可能であるが、長時間の水泳は避ける。水温25℃以上で10分ごとに10分の休憩、これを3回程度にすることをすすめているガイドラインもある⁶⁾。遠足については、疲労の状態を把握して無理のない範囲で参加する。個別の運動課題を行う際には、下肢筋のストレッチや、お尻の持ち上げや脚の開脚などを行う筋力維持訓練などを取り入れることも有用である。

b. 歩行不能前期における運動管理

小学高学年頃には歩行や立位ができなくなり、脊柱の変形の顕在化や呼吸機能が低下するなどの大きな変化が生じる。

運動量については、歩行可能期と同様、過用性筋力低下と廃用性筋萎縮を防ぐことが肝要である。学校生活では、可能な運動に制限が多くなるが、車椅子で運動する際には、上下肢運動・体幹動作を補う道具の工夫も必要となる。

1日のうち学校で過ごす時間が長いため、廃用性筋萎縮を防ぐ視点や呼吸機能低下が進行し始める時期であり、呼吸訓練の視点が必要になる。学校で行うことが可能な機能訓練としては、ストレッチ運動や伸張運動、また装具を利用しての立位訓練⁷⁾などがある。

全身の筋力低下がある患者の心肺機能の維持や改善に適した運動として、近年ハロウィック水泳法⁸⁾や、上肢を大きく使うフロアホッケー、フロアテニス、フロアバスケット⁷⁾が紹介され

ている。ハロウィック水泳法では浮輪を使わずに、水中でバランスをとり、呼吸によりピンポン玉を吹き動かすなどする様子が紹介されている。

II episodic な症状を呈する神経筋疾患の臨床症状と運動管理

1. 筋型糖原病

グリコーゲンは強い等尺性の運動のエネルギー源である。筋型糖原病のうち、V型糖原病(McArdle病)では運動不耐や運動時筋痛、有痛性筋攣縮が出現する。短い強い運動、すなわち重量挙げやハンドグリップ運動、または全身の有酸素運動すなわち徒競争などで症状が誘発される⁹⁾。糖原病VII, IX, X, XI型, phosphorylase kinase 欠損症, β -enolase 欠損症でもMcArdle病と同様の発作性の筋症状が生じる。とくにMcArdle病では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛性筋攣縮が軽快し、再び運動の持続が可能となるセカンドウインド現象が高率に認められる¹⁰⁾¹¹⁾。発作性の筋症状が発現したときに、横紋筋融解症をきたし、急性腎不全に陥ることもあるため、症状を誘発する労作を避ける。VII型では運動前にショ糖やグルコースを摂取することにより運動耐性が改善する。

2. 脂質代謝異常によるミオパチー

脂肪は安静時や弱い持続する運動を行っている時のエネルギー源である。CPT (carnitine palmitoyl transferase) II 欠損症は、発作性の骨格筋症状を主症状とする代表的な脂質代謝異常症である。長時間の運動や飢餓、感染症などにより筋痛、筋攣縮、筋力低下、ミオグロビン尿が発症する⁹⁾。VLCAD (very long chain acyl-CoA dehydrogenase) 欠損症やSCHAD (short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症、TFP (trifunctional protein) 欠損症でも同様の症状が出現する。

これらの疾患では日常生活で、長時間の飢餓や長時間の運動を避ける必要がある。

おわりに

神経筋疾患では病期や合併症を評価し、運動管理を行うことが必要である。疾患によっては筋症状を誘発する運動をさけるために、疾患病態を理解した対応を行う。神経筋疾患における「適切な運動」については現時点ではエビデンスは乏しい側面がある。今後は神経筋症状のメカニズムを考慮した運動処方の効果についての臨床試験⁵⁾により、より適切な運動管理が明らかになることが望まれている。

文献

- 1) 埜中征哉：Duchenne 型筋ジストロフィー 1) 臨床症状と経過. 小牧宏文 (編); 小児神経筋疾患診療ハンドブック, 診断と治療社, 2009 : 52-55
- 2) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター研究グループ：デュシェンヌ型筋ジストロフィーのお子さんを持つ家族のためのガイド, 2011 : 3-9
- 3) Bushby K et al (DMD Care Considerations Working Group) : Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part I : diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 77-93
- 4) 松村 剛：筋ジストロフィーの心筋障害の治療. *Annual Review 神経*, 中外医学社, 2009 ; 252-259
- 5) Markert CD et al : Exercise and Duchenne muscular dystrophy : toward evidence-based exercise prescription. *Muscle Nerve* 2011 ; 43 : 464-478
- 6) 刀根山病院リハビリテーション科：筋ジストロフィー患者さまのためのストレッチ運動と体幹変形の予防について～関節拘縮と変形予防のための手引き～2008
www.hosp.go.jp/~toneyama/50/reha-05.pdf
- 7) 植田能成：理学療法 治療 総論, 石川 玲ほか (編) ; 筋ジストロフィーのリハビリテーション, 医歯薬出版, 2002 : 39-50
- 8) 神野 進：筋ジストロフィーのリハビリテーション マニュアル, 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究班, 2011 : 4-5
- 9) Darras BT, Friedman NR : Metabolic myopathies : a clinical approach : part I. *Pediatric Neurol* 2000 ; 22 : 87-97
- 10) 杉江秀夫：代謝性ミオパチー. *小児内科* 2009 ; 41 (増刊) : 926-932
- 11) 福田冬季子：筋疾患の診断と治療 Update 代謝性ミオパチー. *小児科臨床* 2020 ; 63 : 1907-1912

トピックス

I. 代謝疾患

3. 糖原病

杉江 秀夫

要 旨

糖原病に合併する腎障害は、(1) 筋型糖原病に起因する横紋筋融解症に合併する場合と (2) 糖原病I型 (von Gierke病) によるものが重要である。横紋筋融解症では筋細胞から逸脱したミオグロビンなどが腎血管収縮、組織障害、尿細管障害などを起こし腎不全に至る。糖原病I型では低血糖に伴う二次性の代謝異常が腎障害を引き起こす。I型では適切な食事療法などで代謝のコントロールを良好に保つことで、腎合併症が改善する。

〔日内会誌 100 : 1213~1219, 2011〕

Key words 糖原病, 横紋筋融解症, ミオグロビン尿症, 腎障害

はじめに

糖原病は先天性のグリコーゲン代謝異常症で、現在までに14種類の病型が報告されている。糖原病を基礎疾患に持つ症例の中で腎合併症を伴う主要なものは、(1) 横紋筋融解症を発症する筋型糖原病に伴う急性腎不全と (2) 肝型糖原病に分類される糖原病I型 (von Gierke病)、および glucose transporter 2 欠損症 (Fanconi-Bickel症候群) に合併する腎障害との2つがある。前者は一定のストレスで通常個体では起こり得ない大量の筋崩壊 (横紋筋融解症) が短時間に起こり、大量のミオグロビン分子を中心とした筋細胞内の逸脱酵素、物質が血中及び尿中に排泄され、腎障害をひき起こす。後者ではグルコー

ス産生障害に起因する、二次性の代謝異常による腎障害である。

本稿では糖原病を基礎疾患として持つ症例に合併する腎障害について、①横紋筋融解症に起因する急性腎障害、②糖原病I型に伴う腎合併症について述べる事とする。Fanconi-Bickel症候群はグルコース輸送の障害であり、本来の酵素異常症によるものとは異なるので本稿では省略する。また、近年疾患概念が提唱されている運動後腎機能不全症候群については本稿ではふれない。

1. 糖原病と横紋筋融解症

1) 分類と病態生理

糖原病はグリコーゲン分解過程の酵素がどの

自治医科大学小児科

Systemic diseases that cause chronic kidney disease : recent progress. Topics : I. Metabolic disease : 3. Glycogen storage diseases.

Hideo Sugie : Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Japan.

トピックス

表 1. 糖原病の病型

病型	欠損酵素	遺伝子	Enzyme ID	酵素診断可能組織	病型
糖原病 Ia型	Glucose-6-phosphase	<i>G6PC</i>	3.1.3.9	肝臓	肝型
糖原病 Ib型	G-6-P transporter	<i>SLC37A4</i>	—	肝臓 (凍結不可)	肝型
糖原病 II型	Acid α -glucosidase	<i>GAA</i>	3.2.1.20	リンパ球, 線維芽細胞, 筋	肝筋型
糖原病 III型	Debranching enzyme	<i>AGL</i>	2.4.1.25,3.2.1.33	筋, 肝臓, 白血球, 赤血球	肝型, 肝筋型
糖原病 IV型	Branching enzyme	<i>GBE1</i>	2.4.1.18	赤血球, 肝臓	肝型, 肝筋型
糖原病 V型*	Muscle phosphorylase	<i>PYGM</i>	2.4.1.1	筋	筋型
糖原病 VI型	Liver phosphorylase	<i>PYGL</i>	2.4.1.1	肝	肝型
糖原病 VII型*	Phosphofruktokinase (PFK)	<i>PFKM</i>	2.7.1.11	筋, 赤血球?	筋型
糖原病 VIII型*	Phosphorylase kinase (PBK)	<i>PHKB</i>	2.7.1.38	筋	筋型
糖原病 IX型*	Phosphoglycerate kinase	<i>PGK1</i>	2.7.2.3	赤血球, 白血球, 筋	筋型, 溶血
糖原病 X型*	Phosphoglycerate mutase (PGLM)	<i>PGAM2</i>	5.4.2.1,3.1.3.13,5.4.2.4	筋	筋型
糖原病 XI型*	Lactate dehydrogenase-A (LDH)	<i>LDHA</i>	1.1.1.27	筋, 血清 (電気泳動パターン)	筋型
糖原病 XII型	Aldolase-A	<i>ALDOA</i>	4.1.2.13	赤血球, 筋	筋型, 溶血
糖原病 XIII型*	β -enolase	<i>ENO3</i>	4.2.1.11	筋	筋型

(* : 横紋筋融解症をおこしうる病型)

臓器に発現しているかに対応して、欠損が及ぼす臨床像は多様である。しかし、グリコーゲン分解に関わる酵素は主に肝臓と筋肉に発現しているため、肝腫大を来す肝型と筋症状を来す筋型、両症状を併せ持つ肝筋型に大きく分類する事が多い。現在糖原病は14種類の病型が報告され、その中で11種類が筋型糖原病に分類されている¹⁾(表1)(図1)。また糖原病の病型頻度は、精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究：清水輝夫班長」(以下清水班)の援助を得て、我が国における筋型糖原病の実態について全国調査を行った結果、筋型糖原病の病型頻度についてはII型(Pompe病)、III型(Forbes-Cori病)、V型(McArdle病)の3病型で全体の約70%を占めている²⁾。

糖原病の理解には症例が示す臨床症状と、生化学的病態を関連づけて理解するとわかりやす

い(表2)。つまり生体におけるグリコーゲンの分解には2つの生理的役割があり、一つは生体にグルコースを供給する事ともう一つはATP(adenosine triphosphate)を供給する事である。前者は肝臓で、後者は骨格筋(心筋も?)で行われる。筋細胞では主に筋収縮のエネルギーを産生することが目的であり、筋型糖原病では解糖過程の障害により、筋収縮に見合うATP供給ができなくなることで筋細胞の崩壊が起こる。一方症状から見ると、筋型糖原病は臨床的に固定性の筋力低下(fixed weakness)を示す群と、運動不耐(exercise intolerance)を示す2つの群に分けることができる(図2)。これを病理的な観点から見ると、筋力低下を示す群では一般的に筋細胞に著明なグリコーゲンの蓄積を認め(glycogen accumulation)、運動不耐型ではグリコーゲンの蓄積は軽度かあまり明瞭でない場合が多い³⁾。

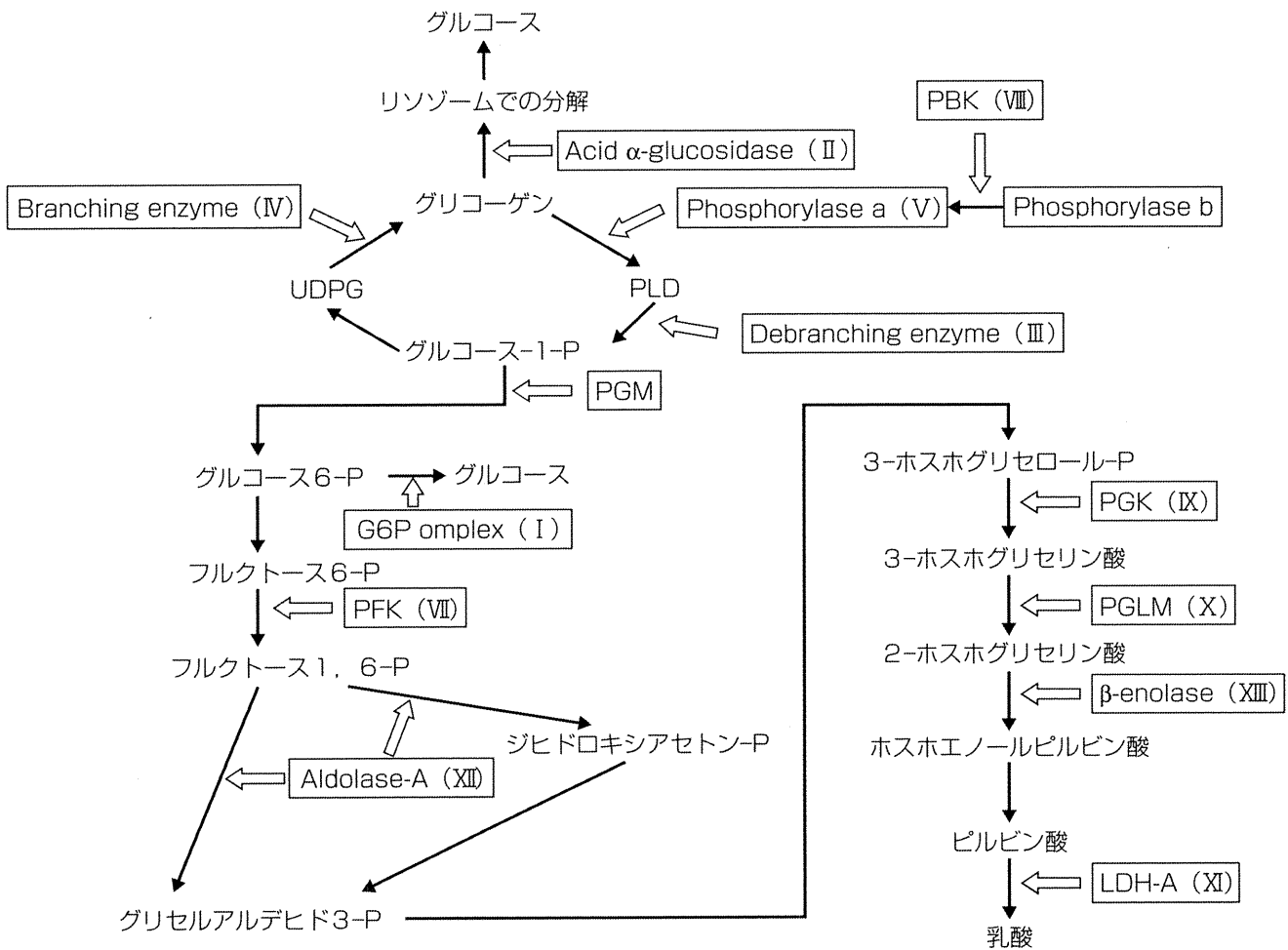


図 1. 解糖経路 (図内の略語は表 1 を参考)

表 2. 糖原病の病態

	病態	症状
エネルギー供給障害型 (energy supply-shortage)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ATP産生低下 ・ グリコーゲン蓄積は軽度 	筋：筋痛，筋硬直，筋力低下 心筋：心筋症 中枢神経：けいれん，精神遅滞
グルコース供給障害型 (glucose supply-shortage)	<ul style="list-style-type: none"> ・ グルコース供給低下 ・ グリコーゲン蓄積著明 	低血糖，臓器腫大，筋細胞破壊， 筋力低下，心筋障害，前核細胞障害， 末梢神経障害

運動不耐型の筋型糖原病では筋収縮の際のエネルギー産生 (ATP) 不全により筋細胞の崩壊が起こり，横紋筋融解症が発症する。症状としては運動不耐，労作時筋痛，筋硬直などを示し，筋細胞崩壊により，筋細胞内のミオグロビン，細胞内タンパク，電解質などが血流へ漏出する

状態である。表 3 に筋型糖原病以外の横紋筋融解症を引き起こす主な原因疾患を列挙するが，その中で再発性である場合は基礎疾患として代謝性のものが考えやすい⁴⁾。なお，横紋筋融解症の際に代謝性疾患が疑われる場合には筋生検が考慮される場合があるが，筋生検を行う時期に

トピックス

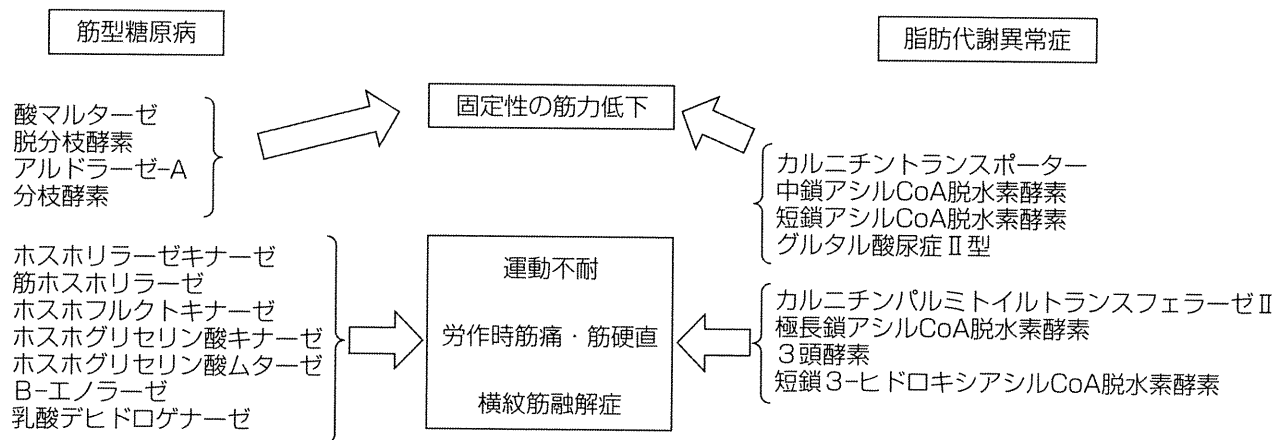


図2. 代謝性ミオパチーの臨床症状と疾患：臨床症状から見た原因疾患

表3. 横紋筋融解症の原因

	主な原因疾患
外傷	Crush syndrome
運動（非生理的）	けいれん重積，過度な運動負荷
筋虚血	動脈閉塞，意識障害などの四肢のimmobilizationによる圧迫など
代謝性（遺伝性）	糖原病，脂肪代謝異常症，ミトコンドリア病，プリン体代謝異常
感染	インフルエンザA・B，EBウイルス，AIDS，レジオネラ，黄色ブドウ球菌，クロストリジウム
体温異常	悪性高熱，熱中症，低体温，悪性症候群
酸塩基平衡異常・電解質異常	電解質異常，アシドーシス
薬剤性	高脂血症治療薬（fibrates, statins）
特発性	

については発症後数カ月程度間を置いた方がよい。急性期では検査結果に信頼性に欠けるからである。筆者も経験したが、急性期に筋生検を行って意外と筋組織が正常所見であったりする事もある。

2) 横紋筋融解症と腎障害（図3）

横紋筋融解症の原因は多様であるが（表3），現象として定義すると，横紋筋融解症は“rapid and massive”な筋細胞崩壊が起こる事と定義される⁵⁾。筋細胞の崩壊に伴って筋細胞内の種々の蛋白，酵素（ミオグロビン，クレアチンホスホキナーゼ（CK），乳酸脱水素酵素（LDH），AST（aspartate aminotransferase），ALT（alanine aminotransferase），アルドラーゼ）が逸脱し血

中に流出する。時に播種性血管内凝固（DIC）や多臓器不全，呼吸筋力低下による呼吸障害に進展することもある。横紋筋融解症の自覚症状としては，四肢の脱力，腫脹，しびれ，痛みなどの筋障害，さらに筋肉から流出したミオグロビンによる赤褐色尿などがある。検査所見では血清CK，ミオグロビン，AST，ALT，LDHなどの筋逸脱酵素の上昇が特徴的である。また高カリウム血症，高リン血症，低カルシウム血症も見られる。赤褐色尿がみられるが尿所見では鮮血が強陽性にもかかわらず沈渣で赤血球が優位に認められないことが特徴である⁶⁾。

外傷性，非外傷性を問わず，横紋筋融解症による最も深刻な合併症は，ミオグロビン尿に起

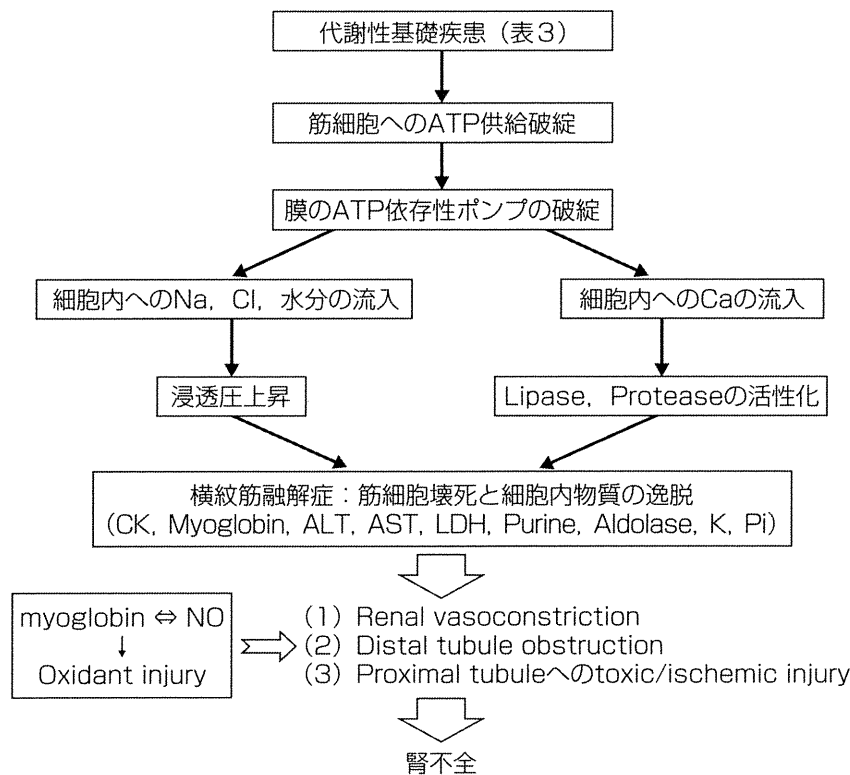


図3. 先天代謝異常に起因する横紋筋融解症と腎障害の機序

因する急性腎障害であり、生命に危機を及ぼすこともある。横紋筋融解症の合併症として急性腎障害が発生することは珍しくはなく、米国における報告では急性腎障害の約7~10%が横紋筋融解症によるとされている。また横紋筋融解症では約40%に急性の腎障害を来すと報告されている。

腎障害を合併しない横紋筋融解症の予後は比較的良く、腎障害が伴った例でも急性期を乗り切れば腎機能は回復する。横紋筋融解症に伴う腎障害に深くかかわるミオグロビンは、分子量17,800のヘム蛋白で、糸球体で濾過されエンドサイトーシスで尿細管の上皮細胞に入り代謝される。筋細胞の急激で大量の壊死がおこることによりオーバーフローしたミオグロビンが、腎の域値である0.5~1.5 mg/dlを超えると尿中に排泄され、いわゆる褐色尿を呈する。ミオグロビンによる腎障害の起序は十分解明されていないが、図3に示すように(a)腎血管の収縮による虚血、

(b)近位尿細管の虚血、および直接の作用、(c)尿細管内に生ずるミオグロビン円柱による遠位尿細管の閉塞等が関わっていると思われる。腎血管の虚血に関してはミオグロビンによるNO(一酸化窒素)のキレート作用が腎血管収縮を増強しているといわれている⁷⁾。

3) 横紋筋融解症にみられる高尿酸血症

横紋筋融解症では高尿酸血症がみられる。これは筋細胞崩壊により流出したプリン体が肝臓で尿酸に変換されることによるとされ、尿酸産生の過剰により引き起こされる。しかしそれに加えて腎による尿酸の排泄障害も原因の一つとされている。腎不全のない例では血清尿酸は 5.6 ± 0.8 mg/dlであるのに対し、腎不全を呈した例では優位に高く、 10.2 ± 0.8 mg/dlであり、横紋筋融解症にみられる高尿酸血症が腎機能の障害にも由来していることを示唆している⁸⁾。

トピックス

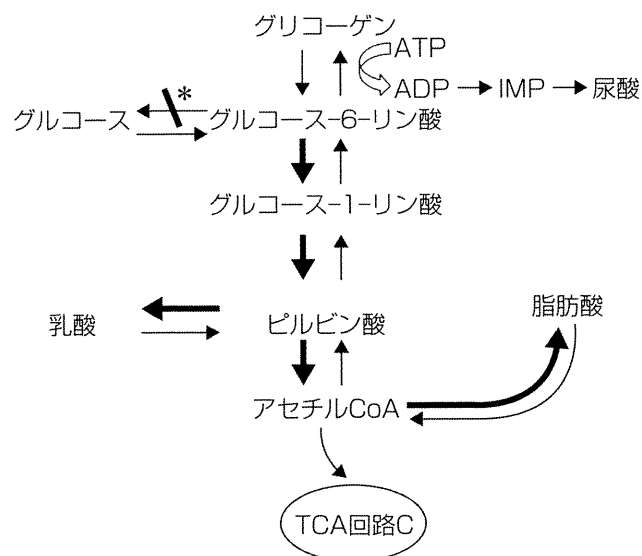


図4. 糖原病1型における代謝病態

* : 酵素 (glucose-6-phosphatase) 障害部位

2. 肝型糖原病1型 (von Gierke病) と腎障害 (図4)

糖原病1型は常染色体劣性遺伝形式で, glucose-6-phosphatase (G6Pase) complexの先天的な欠損による。病型としてtype 1a, type 1bに分類される。1aではG6Paseの欠損であるのに対し, 1bでは基質をG6Paseの活性部位へ転送するためのtransporterの異常である。本症ではglucose-6-phosphateからグルコースへの転換ができないため, 糖新生, 解糖のいずれの方向からもグルコース産生が障害されることから, 糖原病の中では低血糖症状は強い。

症状は低血糖症状 (特に食事摂取の間隔が開いた場合など), 肝腫大, 腎へのグリコーゲン蓄積のため腎腫大も見られる。成長障害 (低身長), 人形様顔貌 (丸い輪郭の顔で, 特に頬部に脂肪沈着があり膨隆するため), 鼻出血なども見られる。知的には低血糖症状の発症頻度・程度などにもよるが, 通常は正常である。1b型では好中球減少を伴い, 易感染性が見られる。グルコース産生障害による低血糖のため, 二次的に起こ

る代謝異常のためさまざまな合併症が多く, 長期予後の観点からいえば糖原病の中では重症といえる。血液生化学的には, 二次的な代謝の異常の結果としてG6Pの蓄積により解糖が亢進するために続発する高乳酸血症, 大量のアセチルCoA産生に由来する高脂血症, 肝でのリン酸低下によりAMP (adenosine monophosphate) deaminaseの抑制が解除され, ADP分解亢進と腎での排泄低下も重なることによる高尿酸血症を呈する⁹⁾。

糖原病I型における腎合併症の起序は十分判明していないが, 自然歴をみると糸球体でのろ過亢進がみられ, 微小アルブミン尿が比較的早期から見られ始め, その後次第にタンパク尿, 高血圧, 腎不全へと進行してゆく。微小アルブミン尿は20歳以上では95%にみられ, ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬などが使用される。また高脂血症に起因する局所でのfree radical産生と腎血管収縮による虚血性の変化も腎障害の原因ではないかとされている。腎生検の病理では巣状糸球体硬化と間質の線維化を示す。これらの腎合併症は, 食事療法などの血糖維持の治療がうまく行われ, 二次的な代謝異常を改善することで腎合併症の軽減になるとされているが¹⁰⁾, 日本ではそのような研究はなく, 実態は不明である。

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

文 献

- 1) 杉江秀夫, 杉江陽子: 代謝性筋疾患. 臨床検査 46: 479-486, 2002.
- 2) 福田冬季子, 他: 筋型糖原病の全国調査および浜松市発達医療総合センターにおける筋型糖原病診断症例の比較検討. 臨床神経 43: 243-248, 2003.
- 3) DiMauro S, Lamperti C: Muscle glycogenoses. Muscle Nerve 24: 984-999, 2001.
- 4) Berardo A, et al: A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep 10: 118-126, 2010.
- 5) Bagley WH, et al: Rhabdomyolysis. Intern Emerg Med 2: 210-218, 2007.

- 6) Cervwllin G, et al: Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 48: 749-756, 2010.
 - 7) Bosch X, et al: Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361: 62-72, 2009.
 - 8) 大野岩男: 横紋筋融解症と尿酸産生異常. 高尿酸血症と痛風 17: 141-146, 2009.
 - 9) Moses SW: Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 161: S2-S9, 2002.
 - 10) Martens DHJ, et al: Renal function in glycogen storage disease type 1, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1741-1746, 2009.
-

筋病理の基本

西野 一三*

要旨：筋病理は、筋疾患診断において中心的な役割を果たしている。検体採取・固定・運搬の際、人工産物が入りやすい。ヘマトキシリン・エオジン染色は、構築の変化、筋線維大小不同に加えて、壊死・再生線維、内鞘線維化、リンパ球浸潤などを評価する。ゴモリ・トリクローム変法はタンパク質凝集体などの異常構造物の同定にもちいる。NADH-TR染色は、筋原線維間網を描出するため、筋原線維の乱れを評価するのに適している。ミオシンAT-Paseは、筋線維タイプの評価にもちいる。タイプ1線維の選択的萎縮は筋原性変化を、筋線維タイプ群化は神経再支配を反映する。すべての染色での所見を総合して、筋原性か神経原性変化かを判定する。

(臨床神経 2011;51:669-676)

Key words：筋病理, 筋生検, 組織化学

はじめに

分子生物学が発展した現代においても、依然として筋病理学は、筋疾患の診断で中心的役割を果たしている。事実、大半の筋疾患は筋病理学的所見に基づいて分類・定義されている。とくに、先天性ミオパチーでは、病名そのものが組織学に基づくものであり、筋病理診断なしには診断を付けることができない。

筋生検と固定

1. 筋生検部位の選択と検体の大きさ

徒手筋力テスト4レベルの筋を生検することが望ましい。とくに選択的な筋障害をみとめる疾患では、筋生検前に筋CTやMRIで筋障害の程度を評価し、生検部位を決定することが望ましい。上腕二頭筋か大腿直筋が中程度に障害されているならば、これらの筋から筋生検をおこなうのが良い。これらの筋では、タイプ1, 2A, 2Bの三種類の筋線維がモザイクをなして1/3ずつ存在することが確立しているため、筋線維タイプの分布異常を評価できるからである。筋炎のばあいには、病変が局所的にしか存在しないことが多いので、あらかじめMRIを撮影し、所見のある部位を狙って筋生検をおこなうべきである。

筋生検の手技について、本稿では詳しく触れないが、外科医任せにしてしまうと、しばしば病理標本として使い物にならない検体となってしまうことに注意が必要である。これは、採取した検体がその後どのように処理・観察されるか知らないために、採取部位を糸で縛ったり、電気メスを使用したり、強

く筋線維を引っ張ったりしてしまうことにより生じるものである。経験を持った神経内科医が自ら筋生検をおこなうか、責任を持って、検体取り扱いに関する正しい知識を外科医に伝えるかする必要はある(誤解の無いようにいうと、正しい知識を持った外科医が採取した検体は、とても素晴らしい)。

採取する検体の大きさは、成人では、鉛筆の太さ程度で、長さ1~1.5cm程度を目処にする。代謝性筋疾患などがうたがわれ、生化学検査に多量の検体を要することが予想されるばあいには、大きめの検体を採取するか複数の検体を採取する。小さすぎる検体では、切片内に病変がふくまれる確率が低くなり、診断精度が低下する。

2. 筋生検検体の固定

検体の固定には、ホルマリン固定、新鮮凍結固定、グルタールアルデヒド固定などがあるが、特別な理由がないかぎりホルマリン固定をおこなう必要はない。筋病理学では、凍結検体をもちいた各種の組織化学染色が発達しており(Table 1)、新鮮凍結固定がもっとも重要である。詳しくは成書を参照していただきたいが¹⁾、ここでは要点のみを記載する。

凍結固定には、採取した検体をトラガカントゴムを盛りつけたコルク片の上に垂直に立てる。この検体を、コルク片ごと液体窒素で間接的に凝固点(-160℃)まで冷却させたイソペンタン中で、1分間以上検体を攪拌しながら固定する。完了後すぐにドライアイス上に検体を載せる。イソペンタンや液体窒素が入手できないばあい、ドライアイスで冷却したアセトンで代用することも可能である。ただしこのばあいの固定温度は-79℃となる。固定に失敗したり凍結後に融解したりすると、人工産物が生成され、評価がいちじるしく困難になる。基本的に、一般病院の病理部門ではホルマリン固定検体を対象にしており、筋生検検体の凍結固定はおこなえないと考え

*Corresponding author: 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部〔〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1〕
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部
(受付日：2011年6月29日)

Table 1 Routine histochemical stainings at National Center of Neurology and Psychiatry.

1. ヘマトキシリン・エオジン染色 (hematoxylin and eosin : H&E)
2. ゴモリ・トリクローム変法 (modified Gomori trichrome)
3. NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR)
4. コハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase : SDH)
5. チトクローム c 酸化酵素 (cytochrome c oxidase : COX)
6. Oil red O (ORO)
7. 酸フォスファターゼ (acid phosphatase : ACP)
8. アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase : ALP)
9. 非特異的エステラーゼ (nonspecific esterase : NSE)
10. アセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase : AChE)
11. Periodic acid Schiff (PAS)
12. Congo red
13. Myoadenylate deaminase (AMP deaminase)
14. Menadione-linked α -glycerophosphate dehydrogenase (MAG)
15. フォスフォフルクトキナーゼ (phosphofructokinase : PFK)
16. フォスフォリラーゼ (phosphorylase)
17. Myosin ATPase (ルーチン) pH 10.3
18. Myosin ATPase (ルーチン) pH 10.4
19. Myosin ATPase (ルーチン) pH 10.5
20. Myosin ATPase (ルーチン) pH 10.6
21. Myosin ATPase (ルーチン) pH 10.7
22. Myosin ATPase (ルーチン) pH 10.8
23. Myosin ATPase (pH 4.7)
24. Myosin ATPase (pH 4.6)
25. Myosin ATPase (pH 4.5)
26. Myosin ATPase (pH 4.4)
27. Myosin ATPase (pH 4.3)
28. Myosin ATPase (pH 4.2)
29. Myosin ATPase (pH 4.1)

た方が良い。そのため、神経内科医は、原則的に自ら凍結固定をおこなうか、病理部門に正しい知識と技術を伝える責任がある。

グルタルアルデヒド固定は電顕観察用に必要である。依然として病態不明の筋疾患や過去に報告のない疾患も少なく、そのようなばあいには、電顕的観察が求められる。是非、電顕用に検体の一部をグルタルアルデヒド固定しておきたい。

筋病理報告書の記載の仕方

われわれは、Microscopic findings, Pathological diagnosis, Comments の3項目に分けて筋病理報告書を記載している。Microscopic findings の項目では、個々の染色標本について、順次所見を記載する。Pathological diagnosis では、すべての所見を踏まえて、筋原性変化なのか神経原性変化なのかを記載し、重要な所見を要約して箇条書きにする。Comments では、疾患特異的変化の有無を踏まえて、可能性の高い疾患や除外すべき疾患について議論し、更におこなうべき検査があればそれを記載するようにしている。

Table 2 Pathological evaluation on hamatoxylin and eosin staining.

- | |
|--------------|
| 1. 全体の構築の変化 |
| 2. 筋線維大小不同 |
| 3. 筋線維の壊死・再生 |
| 4. 核の変化 |
| 5. 細胞浸潤 |
| 6. 内鞘線維化 |
| 7. その他の構造的変化 |

染色標本の読み方

凍結固定標本に対して、多くの組織化学染色法が開発されているが(Table 1)、もっとも重要なのは、ヘマトキシリン・エオジン染色、ゴモリ・トリクローム変法、NADH-テトラゾリウム還元酵素の3種類であるといわれる。本稿では、これら3つの染色と筋線維タイプを染め分けるミオシン ATPase 染色に焦点を当てて解説する。

1. ヘマトキシリン・エオジン染色

基本的な構造変化をみるための染色である(Table 2)。正常筋線維は、横断面でみると多角形で筋核は周辺部に存在する。成人のばあい、筋線維径は60~80 μ mである。通常、100 μ mを超えると肥大線維と判定される。筋線維の大小不同はもっとも基本的な病情報の一つである。筋線維の直径を測定し、最小径から最大径までの分布や平均を記載する。原則として、障害の程度が強ければ筋線維大小不同もいちじるしくなる。ただし、先天性疾患では筋線維すべてが小径であったり、筋線維径が小径線維と大径線維の二峰性に分布したりすることもある。また進行期には、肥大線維のみがみとめられることもある。

筋線維は数十本単位でまとまって存在しており、このまとまりを筋束と呼ぶ。筋束と筋束の間は周鞘(perimysium)、筋束内の筋線維と筋線維の間は内鞘(endomysium)と呼ばれる。筋腱接合部や末梢神経進入部を除けば、内鞘には線維組織をみとめない。したがって、内鞘に線維組織が存在するならば、それは線維化をきたしていることを確実に意味している。そのため、線維化の有無を記載する際、敢えて「内鞘線維化(endomysial fibrosis)」という言葉をもちいることが多い。

皮膚筋炎の際には、しばしば萎縮線維が筋束周辺部にまとまって存在しているのが観察される。これは perifascicular atrophy (Fig. 1) と呼ばれ、診断的所見である。

Werdnig-Hoffmann 病とも呼ばれる脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy) 1型(SMA1)など、先天性の神経原性疾患では、しばしば筋束ごとすべての筋線維が萎縮しており、大群集萎縮(large group atrophy) (Fig. 2) と呼ばれる。この疾患でみられる萎縮線維は丸みを帯びているのが特徴である。一方、筋萎縮性側索硬化症などの後天的神経原性疾患では、萎縮線維が角張っており、しばしば小角化線維と呼ばれる。ただ