

I. 神経筋疾患のみかた*

高 守 正 治**

神経筋疾患の種類と内容は多種、多様で、なお古典的分類に属する疾患も少なくない一方、近代医学の発展に伴い臨床単位として分離独立した疾患も次第に増えつつある。臨床像をはじめとして、病理、生化学、代謝、免疫、遺伝子の諸点からこれらの諸疾患を以下に概説する。

I. 筋萎縮の分布による分類

神経（前角細胞、末梢神経）、筋自体および両者の接合部に主病変をもつ諸疾患を、筋萎縮・脱力分布をもとに分類すると表1のごとくである。神経原性は四肢末梢（遠位型）、筋原性は軀幹・近位筋（肢帯型）が主に侵襲を受けるとするのが一般ではあるが、それぞれに例外も少なくなく、顔面肩甲上膊、肩甲下腿型にはいずれの場合もあり得、また眼筋が侵襲されるときは特殊な疾患が考慮される。筋生検による病理組織検査、筋電図、神経伝導速度、誘発筋電図、筋酵素などの血液生化学的検査は、これらの鑑別に有意であるが、遺伝・家族歴、性別、発症年齢とその後の経過を勘案した総合判断、病理組織標本の特殊染色、電顕、免疫組織化学、生化学・代謝分析、場合によっては遺伝子解析も必要となる。

II. 特殊例の解析

1. 炎症性筋障害（多発性筋炎、皮膚筋炎）

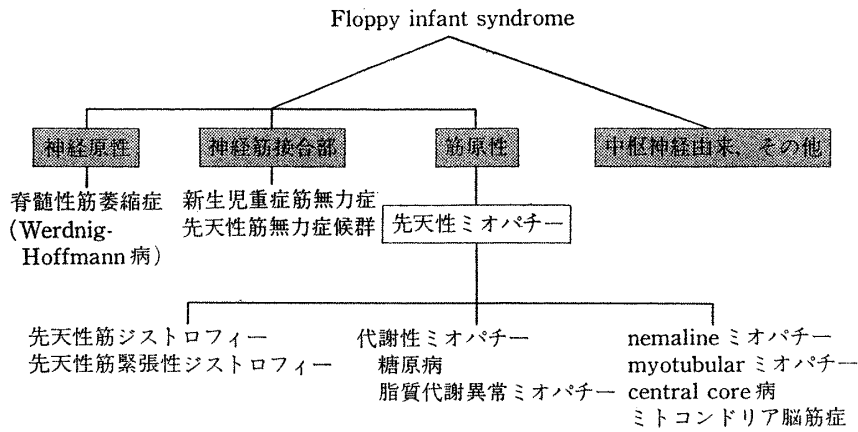
自己免疫病の一つと考えられている本病の発症機序は細胞性、液性免疫の両面から考察され、ウイルス感染、膠原病、悪性腫瘍は、本病の自己免疫現象の引き金となり得よう。一般に肢帯型の脱力分布をとるが特殊型もありうるし（表1）、慢性に経過する場合は筋ジストロフィー症との鑑別に注意を要したり、悪性腫瘍の合併例では筋炎が先行して発症することもあるので注意を要する。神経原性パターンが混在する筋原性パターン主徴の筋電図、血中酵素（CK など）の著増とともに、円型細

表1 神経筋疾患の筋萎縮分布による鑑別

遠位型	神経原性	運動ニューロン疾患 { 筋萎縮性側索硬化症 脊髄性筋萎縮症 脊髄空洞症、ポリオ 末梢神経疾患 { Charcot-Marie-Tooth 病 Dejerine-Sottas 病 その他
	筋原性	筋緊張性ジストロフィー 遠位型ミオパチー 封入体筋炎
肢帯型	神経原性	Werdnig-Hoffmann 病 Kugelberg-Welander 病 Kennedy-Alter-Sung 型 脊髄性筋萎縮症 Vulpian-Bernhardt 型 脊髄性筋萎縮症
	筋原性	進行性筋ジストロフィー (Duchenne型, Becker型, 肢帯型, 小児型, 先天性) 糖原病 多発性筋炎, 皮膚筋炎 代謝性・内分泌性ミオパチー その他
顔面肩甲上膊型	神経原性	脊髄性筋萎縮症
	筋原性	進行性筋ジストロフィー症 多発性筋炎 代謝性ミオパチー
肩甲下腿型	神経原性	脊髄性筋萎縮症
	筋原性	進行性筋ジストロフィー症 (肩甲下腿型, Emery-Dreifuss 型) 糖原病
眼筋型+α	筋原性	ミトコンドリア脳筋症 (Kearns-Shy症候群など)
	神経筋接合部	重症筋無力症

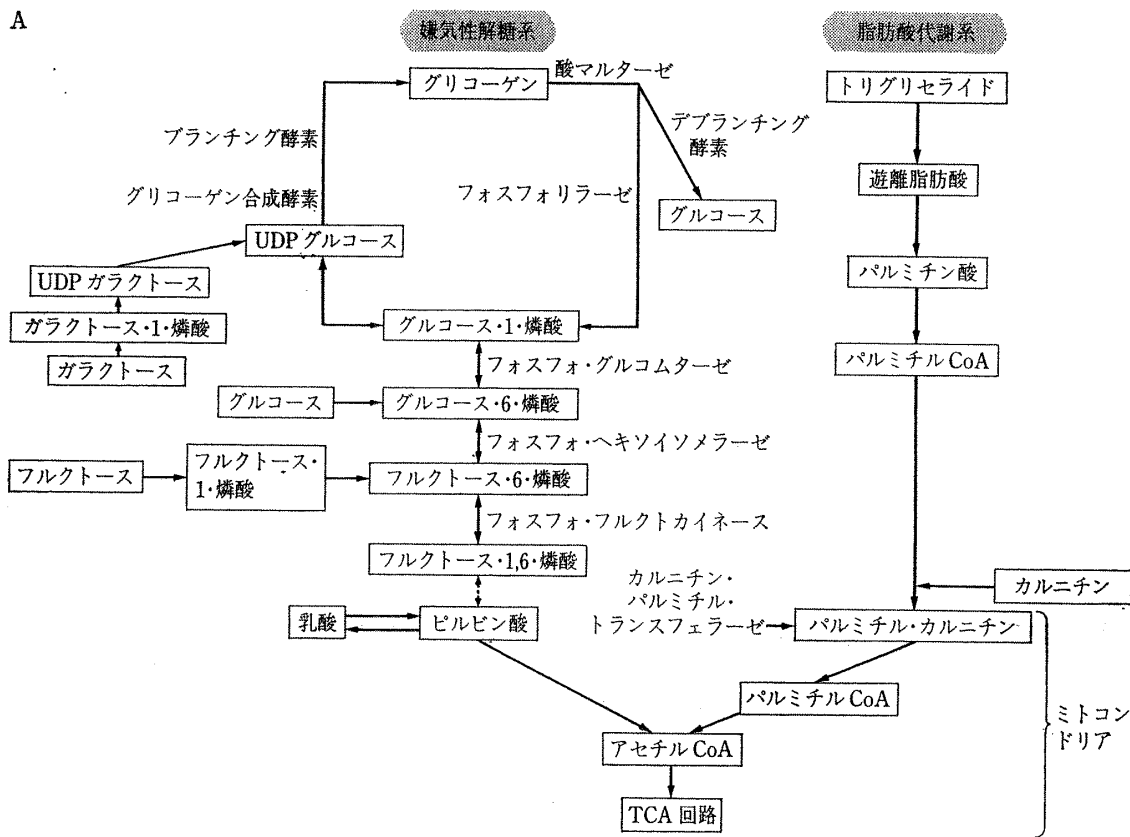
* 1986年6月5日、第23回日本リハビリテーション医学会総会より

** 金沢大学教授・神経内科



◀ 図 1 Floppy infant 症候群

▼ 図 2A 筋のエネルギー需用に応ずる解糖系脂肪酸系の代謝マップ
B 代謝障害によるミオパチー



B 代謝障害によるミオパチー

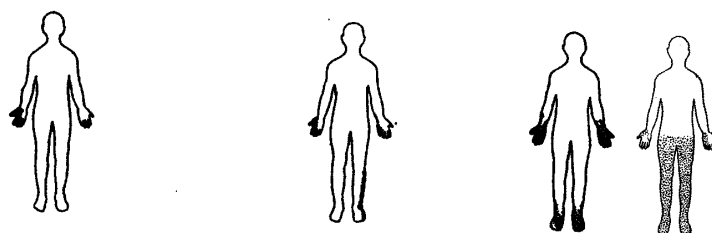
1. 糖原病
 - 2 型 (酸マルターゼ欠損) (Pompe 病)
 - 3 型 (デブランチング酵素アミロ 1:6 グルコシダーゼ欠損)
 - 4 型 (ブランチング酵素アミロ 1:4-1:6 トランスグルコシダーゼ欠損) (Anderson 病)
 - 5 型 (筋フォスフォリラーゼ欠損) (McArdle 病)
 - 7 型 (筋フォスフォフルクティナーゼ欠損) (Tarui 病)
 - その他
2. 脂質代謝異常
 - カルニチン欠損症
 - カルニチン・パルミチル・トランスフェラーゼ欠損症
 - カルニチンとカルニチン・パルミチル・トランスフェラーゼ複合体欠損症
3. ミトコンドリアの代謝障害

胞浸潤を伴う筋線維変性・再性を示す病理組織像は有力な診断根拠となる。

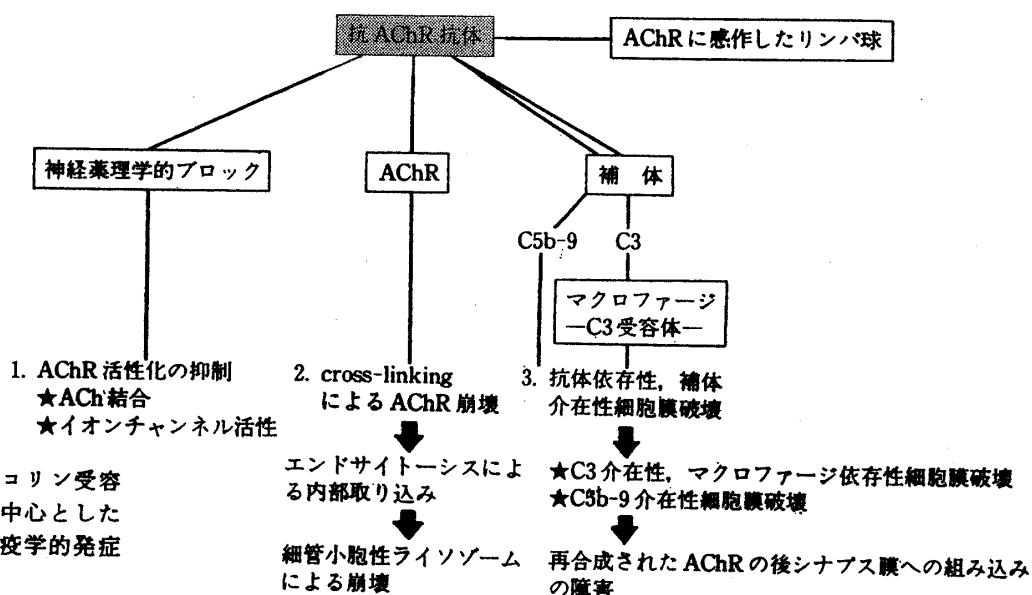
2. Floppy infant 症候群

乳児期から筋緊張が低下している疾患を総称する本症候群 (図 1) の中には、神経、筋、神経筋接合部のそれぞれ代表的疾患である Werdnig-Hoffman 病、先天性筋ジストロフィー症、新生児重症筋無力症などがあるほか、鑑別上注意すべきものに、筋構造に特異所見を示すネマリン・ミオパチー (本病生検筋の Gomori trichro-

1. 単神経症
外傷, 圧迫
(手根管症候群など)
2. 多発性単神経症
膠原病, 糖尿病
3. 多発性神経(根)症
中毒, 代謝障害,
炎症(ギランバレー症候群)



▶ 図3 末梢神経障害の分布による分類



▶ 図4 抗アセチルコリン受容体(AchR)抗体を中心とした重症筋無力症の免疫学的発症機構

me 変法染色では多数のネマリン・ロッドが見出される)などの一連の疾患がある。

3. 内分泌性筋疾患

甲状腺, 副甲状腺, 下垂体, 副腎皮質・髄質の機能異常で主に肢帯型をとる筋病変を伴うことがあり(表1)。頻度的には甲状腺疾患に注意すべきであろう(甲状腺中毒性ミオパチー, 甲状腺機能低下に伴うミオパチー, 重症筋無力症, 眼球突出性眼筋麻痺, 低K血症周期性四肢麻痺)。甲状腺中毒性ミオパチー, 四肢麻痺の筋病理は光顕レベルでは非特異的なことが多いが, 電顕では多数の空胞(筋小胞体拡大, T管系網状構造)をみることがある。内分泌症状が非顕性の場合には変性筋病との鑑別が重要なときもある。そのほか, 筋緊張症(ミオトニー)類似の症状が, 副甲状腺機能低下症(テタニー), 甲状腺機能低下症(筋隆起現象)にみられたりする。

4. 代謝障害による筋病変

嫌気性解糖系, 脂肪酸系による筋のエネルギー需要に応ずる代謝マップを図2Aに示し, 図2Bにその過程の諸所の酵素欠損によるミオパチーの種類を示している(ミトコンドリアについては後述)。確定診断には生検筋

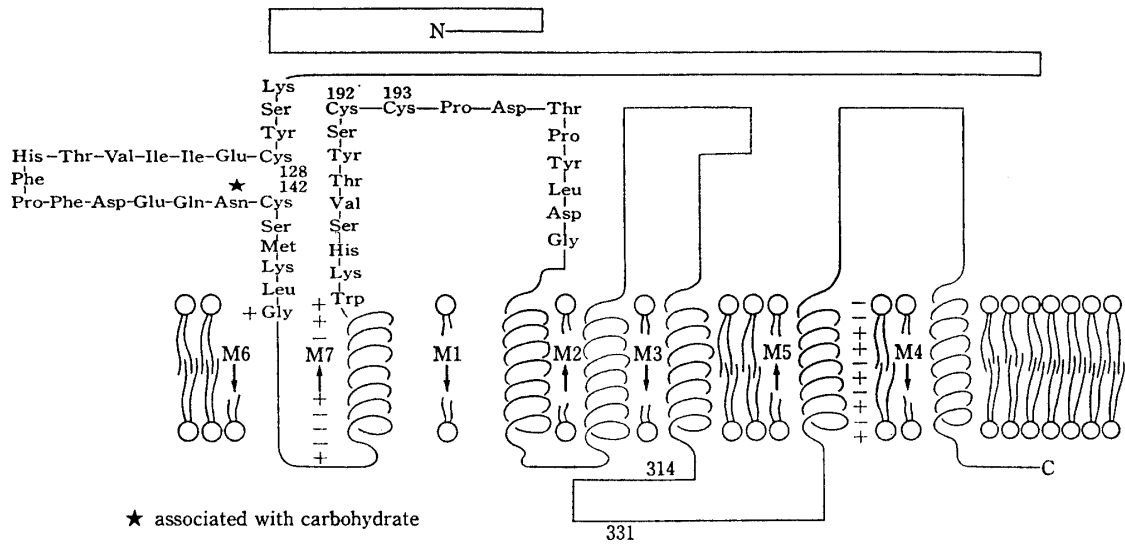
の特殊染色や, 生化学的検査などが必要であるが, 運動時の筋痛, こむらがえり, 阻血下運動中の血中乳酸・アンモニアの正常な上昇が欠如するなどは, 一部の疾患のスクリーニングの指標となる。自験の酸マルターゼ欠損症の生検筋では多数の空胞がみられ, 中にはグリコーゲンが蓄積していた。

5. 末梢神経障害

主として遠位型をとる末梢神経障害(表1)は, 侵襲の仕方によっておおよそ病態を推察することができる(図3)。末梢神経の生検も病態が軸索変性主体か脱髄主体かを見きわめて, 臨床診断につながる有意な情報を得るのに有益である。近年注目されている特殊例として, 多発性神経症に皮膚色素沈着, 浮腫, 剛毛, 内分泌症状, 臓器腫大などを伴うCrow-Fukase症候群がある。骨髄腫とくにその硬化型を合併するほか, 形質細胞腫, M蛋白または多クローン性免疫グロブリンを伴い, 発症機序の詳細はなお不明である。

III. 免疫と疾患—重症筋無力症

図1で眼筋(+α)型に分類付けた重症筋無力症は,



★ associated with carbohydrate

図5 アセチルコリン受容体 (α-サブユニット) 前駆体一次構造の模式図 (ヒトの場合)。膜表面側にN端, 細胞質側にC端をもち, 七つの膜 (脂質二重層) 貫通部があると推定。Cys 128 ~ Cys 142 および Cys 192 ~ Cys 193 の間に S-S 架橋。(Noda M, et al : Nature 308 : 528-532, 1983 ; McCormick DJ & Atassi MZ : Biochem J 224 : 995-1000, 1984 ; Neumann D, et al : Proc Natl Acad Sci USA 82 : 3490-3493, 1985 ; Criado M, et al : Proc Natl Acad Sci USA 82 : 2004-2008, 1985 をもとに作製)

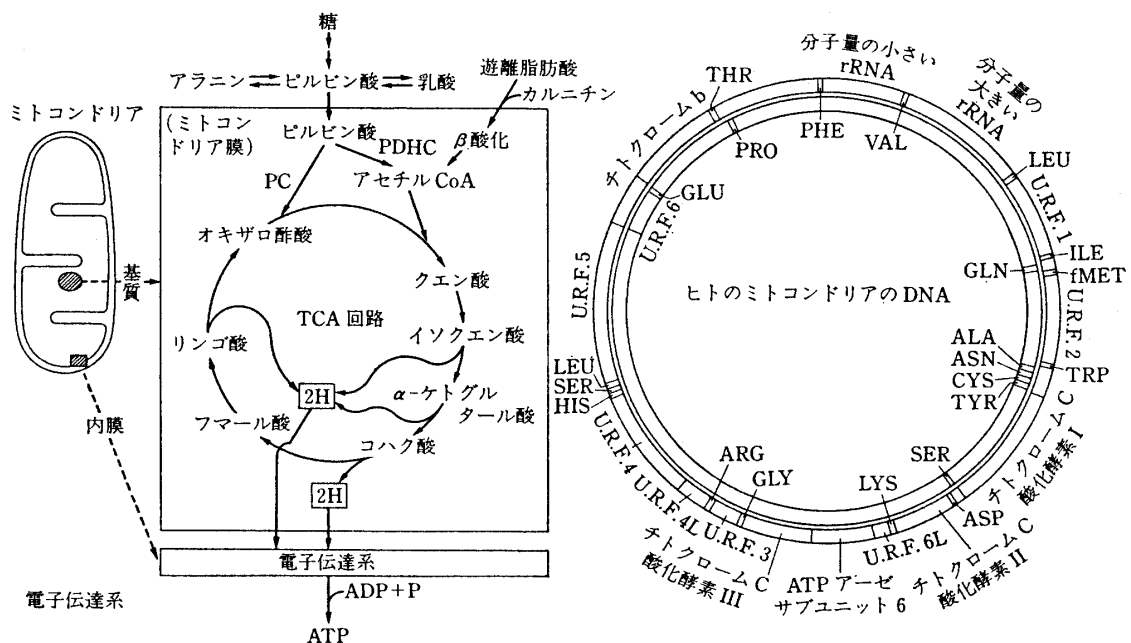


図6 ミトコンドリアの代謝経路 (左) とヒト・ミトコンドリア DNA の二重らせん構造 (右)。(佐藤 猛 : ミトコンドリアミオパチー, Ann Rev 神経 1986, 中外医学社 (東京), pp. 227-241 ; Clayton DA : Ann Rev Biochem 53 : 573-594, 1984 をもとに作製)

神経筋シナプスの筋肉側アセチルコリン受容体 (AChR) を標的とする液性因子, すなわち抗 AChR 抗体を中心にした免疫機構によって, 発病機構の詳細が解明されつつある疾患である (図 4). 患者血中の高率な抗体証明, 接合部での免疫複合体付着の証明, 培養筋 AChR への患者血清添加による崩壊促進, 患者胸腺細胞培養による抗体産生, 抗体による動物への疾患移送の成立などによって裏付けられる.

発症の免疫学的背景の解明には, α -ブングロトキシンで代表される AChR と特異的に結合する蛇毒の存在, シピレイなどの魚類電気器官に大量に含まれる AChR が研究の好材料となったこと, これらを用いた動物モデルの作出, などの貢献に負うところが大きい. しかし, AChR は 4 種のサブユニット蛋白 ($2\alpha, \beta, \gamma, \delta$) からなり, その複雑な構造に対応して抗体の内容と作用機序は多様多彩である. その解明の糸口の一つは, ハイブリドーマ法またはウイルス感染法によるモノクローナル抗体産生細胞株の樹立とその活用である. 前者の方法で補体介在性細胞性反応や受容体崩壊促進 (図 4 参照) を惹起するモノクローナル抗体が特定されている一方, 我々は後者の方法で AChR の ACh 結合能をブロックする (図 4 参照) 抗体を得ている. それぞれの抗原決定基が AChR のなかのどこにあるかも明らかにされている. もう一つの糸口は, 沼グループにより cDNA の塩基配列から明らかにされた AChR の前駆体一次構造の詳細である. 膜表面側, 膜貫通部, 細胞質側と続く一連の残基配列も次第に明らかとなりつつあり (図 5), このマップに照合して合成したペプチドを抗原とした免疫反応の解析は本病成立機序の一層の解明に展望をもたらしつつある.

抗体の標的となる受容体自体の代謝回転や, 受容体の膜への組み込みに関わる細胞骨格蛋白 (43 K peptide, 54 K peptide, vinculin, filamin など) の検討も, 免疫反応を引き金としてその後に展開する病態を含めて本病を把握する上で重要な分野である.

IV. 遺伝子解析と病態—ミトコンドリア脳筋症

前項同様眼筋 (+ α) 型に分類したミトコンドリア脳筋症 (表 1) は, クエン酸回路, 電子伝達系, 酸化リン酸化, 脂肪酸の β -酸化などを伴い細胞のエネルギー代謝に深くかかわっている細胞内小器官であるミトコンドリア (図 6 左) の, 機能異常によって発症する一連の疾患の総称である. カルニチン欠乏症などの基質転送障害, ピルビン酸カルボキシルゼ欠乏症などの基質利用障害, NADH-CoQ 還元酵素欠乏症などの電子伝達系障

害, ミトコンドリア ATPase 欠乏症などのエネルギー維持・伝達障害が知られている. 臨床病型としては外眼筋麻痺を主徴とする Kearns-Shy 症候群が有名である. 筋病理組織学的には, trichrome 変法染色で ragged-rea fibers, NADH 染色で濃染されるミトコンドリア酵素, 電顕によるミトコンドリアの集積, 多数の結晶様封入体などが観察される.

このミトコンドリアは核とは異なった独自の遺伝系をもち, 遺伝子を複製しその情報を発現し, 蛋白質を合成する能力をもっている. ヒト・ミトコンドリア DNA は 16,569 塩基よりなる二重らせん構造をしており, 13 種の蛋白質, 22 種の tRNA, 2 種の rRNA がコードされている (図 6 右). 13 種の蛋白質の中ではチトクローム C 酸化酵素のサブユニット I, II, III, ATPase サブユニット 6, チトクローム b が同定されている. 我々は僅少の患者末梢血からミトコンドリア DNA を得ることに成功するとともに, 得られた DNA を多数の制限酵素で切断し, 得られた電気泳動パターンの異常の有無から, 本病の成因を求めつつある.

勿論, 13 種の蛋白質はミトコンドリア構成蛋白全体からいえば約 3% にすぎず, エネルギー産生に参与している他の酵素をはじめ, DNA 複製やミトコンドリア内の蛋白質合成のための蛋白質を含め多くの蛋白質は核の DNA にコードされ, 細胞質リボソーム上で合成されミトコンドリアへ送り込まれる. 従って, ミトコンドリアの機能を遺伝子レベルで考えるときは核の遺伝子支配のことを考慮しなければならないが, 本器官自体が独自の DNA 蛋白質合成系を備えている事実は, この種の病気の成因を調べる時, 核ばかりでなく自身の遺伝子情報も十分検討すべきことを示唆する.

V. カルシウムと筋病変—筋ジストロフィー症の成因に関する一考察

膜異常により細胞内へ流入した過剰な Ca^{++} により, Ca^{++} -sensitive protease 賦活, ATP 枯渇などを介して招来される筋細胞壊死の機序が, 筋ジストロフィー症成因の一つとして提唱されている. カルシウムイオンフォア A23187 はその特異な薬理作用から, この機序を検討する実験モデル作成に有用な薬剤で, 事実, ラット横隔膜筋の灌流液中に本剤を添加すれば, 張力が低下し (図 7), 電顕上も筋壊死が証明される. proteases 阻害剤添加はこの作用を阻止する. 近年, アラキドン酸からの prostaglandin E_2 (PGE_2), $F_{2\alpha}$ 産生が骨格筋内でも起こりうる事が明らかにされたことに鑑み, 細胞内過剰 Ca^{++} 流入と筋壊死の間には, calmodulin を介した

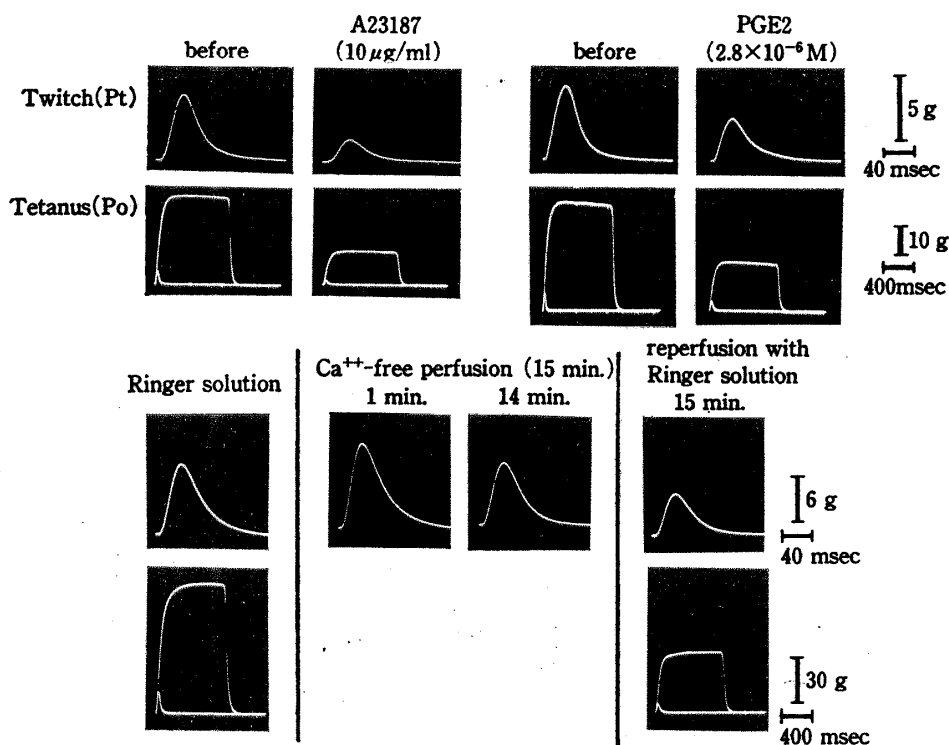


図7 ラット横隔膜筋ガス負荷, 37°C 定温, クラーレ 10 γ /ml 下での等尺性張力曲線. 上段に A23187 および prostaglandin E₂ (PGE₂) 処理による張力低下, 下段に calcium paradox 現象 (Ca²⁺-free 液処理後再び正常リンゲル液に戻したときの張力低下) を示す.

phospholipase A₂ 活性化を含むアラキドン酸カスケードの介在がないかを調べた.

上述同様の実験系に PGE₂ を添加すれば A 23187 の場合同様の張力低下が起こり (図7), proteases 阻害剤でこれを阻止することができた. A23187 処理による張力低下も, PG 合成阻害剤で阻止が可能であった. 電気泳動で筋構造蛋白の変動をみても, PGE₂, A23187 処理筋とも α -actinin, myosin heavy chain 減少を初期変化とする類似パターンであった. 従って膜異常, 過剰 Ca²⁺ 流入を引き金とする筋壊死の機序の中には, pro-

teases 活性化とともに PG 系の介在もあり得ると考えられる.

次に, 細胞内への異常な Ca²⁺ 流入をもたらす機序に, 心筋で知られている Ca²⁺ paradox 現象を求めてみた. ラット横隔膜筋を Ca²⁺-free 液で処理後再びリンゲル液に戻すと筋張力に著明な低下がみられ (図7). 処理筋のイオンクロマトグラフィーで Ca²⁺ 増大も証明できた. ウワバイン添加や低 Na⁺ 修飾を加えれば, この現象は更に悪化するので, 機序の少なくとも一部には Na⁺-Ca²⁺ 交換機構が介入すると考察している.

□お知らせ□

JIS 規格の刊行について

●リハビリテーション機器委員会が中心になってまとめた下記の JIS 規格が刊行されました.

JIS T 9211-1985	骨格構造義足パイプ	10 頁	450 円
JIS T 9212-1985	義足足部	13 頁	600 円
JIS T 9213-1985	義足ひざ (膝) 部	16 頁	600 円
JIS T 9214-1986	金属製下肢装具用足継手	10 頁	450 円
JIS T 9215-1986	金属製下肢装具用あぶみ	4 頁	300 円
JIS T 9216-1986	金属製下肢装具用ひざ (膝) 継手	10 頁	450 円
JIS T 0101-1986	福祉関連機器用語 (義肢装具部門) (改定版)	148 頁	6,800 円

●御希望の方は 〒107 東京都港区赤坂 4-1-24 (財) 日本規格協会または各支部 (札幌・東北・名古屋・関西・広島・四国・福岡) へお問い合わせください.