<原 著>

老年者および神経筋疾患における 骨格筋毛細管基底膜の肥厚について*

朝 長 正 徳** 母 里 義 郎***

骨格筋における毛細管基底膜肥厚が光顕的、電顕的に糖尿病における特徴的所見とされ、糖代謝異常との関係が推定されてきた。一方筋生検による筋の形態学的研究が進むにつれて糖尿病以外の疾患でも毛細管基底膜の肥厚がみられることが報告されてきた。そこで骨格筋内毛細管基底膜肥厚の疾病および加齢による影響を検討する目的で糖尿病および神経筋疾患 53 例、老年者 20 例の生検筋につき電顕的検索を行い、毛細管基底膜の最小幅を測定して比較し、次の結果を得た。

1) 正常値：60 才以下で筋病変のほとんどみられない 9 例について計測した結果、毛細管基底膜の厚さは平均 1080 Å，最大 2750 Å であった。

2) 糖尿病 13 例では全例に肥厚がみられ、平均値 5550 Å，最大 10,000 Å であった。若年例より成人例に、コントロール不良群に高度な傾向を示した。

3) 神経筋疾患でも正常上限以上に基底膜肥厚を示すものがあり、とくに多発性神経炎のうちアルコール中毒、砒素中毒などの中毒性疾患で著明な肥厚を示した（最大 20,000 Å）。またパーキンソン病でも肥厚を示すものが多かった。多発性筋炎では概して軽度であった。また糖代謝異常を示した筋強直性ジストロフィー症では肥厚は軽度であり、糖尿病と対照的であった。

4) 60 才以上の老年者で明らかな糖尿病、神経筋疾患のない 15 例についての検索では、平均値 1580 Å，最大 3580 Å で、軽度ながら肥厚がみられた。とくに癌の症例で高度であった。

5) 筋採取部位を頭部、上肢、軀幹、下肢近位、遠位に分けて比較したが、基底膜厚と部位との間に一定の相関はみられなかった。

以上より骨格筋毛細管基底膜肥厚は、糖尿病に限らず、種々な疾患や加齢によって起こる非特異的現象と考えられる。

1949 年の Friedenwald の報告^{1,2)} 以来、毛細管基底膜の肥厚が光顕的・電顕的に糖尿病における重要な所見とされ、基底膜肥厚と糖代謝異常との関係が推定されてきた³⁻¹³⁾。一方筋生検による神経筋疾患の形態学的研究が進むにつれて、糖尿病以外の疾患でも毛細管基底膜の肥厚がみられることがわかり¹⁴⁻¹⁹⁾、その特異的な意味が失われてきた。またこの現象が aging と関係があ

るという説²⁰⁻²²⁾ もあるがいまだ定説をみない。筋内毛細管につき、以上の点を検討する目的で以下の検索を行った。

検索対象および方法

検索対象は、虎の門病院における神経筋疾患 53 例、養育院附属病院における老年者 20 例の生検筋（三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋、背直筋、腹直筋、中臀筋、大腿四頭筋、腓腹筋、腓骨筋、計 121 筋）である。

方法は、筋生検クレンメを用いて採取した筋のグルタールアルデヒド、オスミウム酸二重固定後エポキシ包埋した材料の電顕写真を用い、1 例につき 10～20 個の毛細

*本論文の要旨は第13回日本老年医学会で発表。

**M. Tomonaga: 東京都老人総合研究所臨床病理，板橋区栄町 35-2.

***Y. Mori: 関東通信病院中央検査部電顕室，品川区東五反田 5-9-22.

受付：1972年12月22日。

管の基底膜最小幅を計測した。計測法については従来より種々な報告^{6-8,23-26)}があるが、血管の切れ方が種々である点を考慮して、最小幅 (minimum thickness) の測定を行い平均値を比較した。

結 果

1) 正常値について 正常値は報告者によって異なるが、我々の検索した 60 才以下で筋病変のほとんどない 9 例についての計測結果は、平均 1080Å で最大 2750Å であった (図 1a, 3)。なお、血管の大きさと基底膜の厚

図 1.

- a. 8 months boy with muscle weakness. Minimum thickness of the basement membrane of the capillary is 500 Å. 9000x (Quadriceps)
- b. 65 years old female with ovarian cyst. Minimum thickness of the basement membrane of the capillary is 3000Å. Endothel is degenerated. 9000 x (Rectus abdominis)

さとは関係がなかった。

2) 糖尿病およびその他の神経筋疾患 糖尿病症例は 13 例で、全例著明な肥厚を示し (平均値 5550 Å, 最大

表 1. Measurement and normal value

1. Average thickness:	
Zacks	2000—4000 Å
Bloodworth	670 Å
Fuchs	1227 Å (35—51 yrs)
Sims	2300—3900 Å (29—58 yrs)
Siperstein	1083 Å (19—62 yrs)
Bencosme	1000—6000 Å (7—88 yrs)
Williamson	1330 Å (20—30 yrs)
2. Minimum thickness:	
Jordan	1420 Å (10—90 yrs)
Danowski	493 Å (5—21 yrs)
Williamson	826 Å, female
	827 Å, male (20—30 yrs)
Tomonaga	550—2750 Å (8 m—56 yrs)
	(mean: 1080 Å)
3. Polar planimetry:	
Vracko	0.6—33.0 micron ²

表 2. Thickened capillary basement membrane of biopsied muscles

	Number*	Mean (Range) Å
Diabetes mellitus	13/13	5550 (1000—10000) Å
Carcinoma	3/3	3210 (1000—10000)
Parkinsonism	3/3	3590 (1000—9000)
Chorea	1/1	6000 (5000—7000)
Charcot-Marie-Tooth	2/2	4080 (2000—7000)
Alcohol neuropathy	1/1	11500 (4000—20000)
Guillain-Barre	1/1	4400 (3000—6000)
Arsenic neuropathy	1/1	5430 (2000—11000)
Virus myositis	1/1	5000 (3000—6000)
Amyotrophic lateral sclerosis	2/4	2330 (1000—5000)
Spinocerebellar degeneration	1/2	5500 (1000—10000)
Muscular dystrophy	1/2	1590 (500—3000)
Myotonic dystrophy	3/8	2775 (500—10000)
Myasthenia gravis	2/5	2710 (500—7000)
Mononeuritis multiplex	0/1	2000
Polymyositis	0/5	750 (200—1000)

*2500 Å (mean) 以上を示した例/全例数

10000 Å), 若年者より成人例に, またコントロール不良のものに高度であった。高度の基底膜肥厚を示す毛細管では内皮細胞の変性, 基底膜周辺または内部へのコラーゲンの増生, さらに血管構造の崩壊したものまで種々な変化がみられた。この変化は神経症状と並行せず, 筋病変の軽度な部分にもみられた。

糖尿病以外の神経筋疾患でも正常値以上に基底膜肥厚を示すものがあり, とくに多発性神経炎のうちアルコール中毒, 砒素中毒などの中毒性疾患に著明な肥厚を示す

ものが認められた (表 2, 図 2b)。またパーキンソン病でも肥厚を示すものが多く (図 2a), 一方従来肥厚が報告されている多発性筋炎では一部に肥厚を示すものもあるが, 概して肥厚は軽度であった。また全例なんらかの糖代謝異常を示した筋強直性ジストロフィー症では肥厚は軽度であり, 糖尿病例と大きな相違を示した。

3) 高齢者について 60 才以上の高齢者で明らかな糖尿病, 神経疾患のない 15 例についての検索結果は, 平均 1580 Å で最大 3580 Å の基底膜厚を示した (図 1b, 3)。推計学的にも 60 才以下に比して有意に肥厚している。この中に癌を有するものが 4 例含まれているので, 同一筋について癌を有するものとそうでないものとを比較すると癌を有するもののほうが肥厚度が著明であった (表 3)。癌を除いて比較したが, やはり高齢者のほうが若年者に比して厚さは大であった。

4) 筋の部位と毛細管基底膜厚との関係 筋の部位を頭部, 上肢, 軀幹, 下肢に分け毛細管基底膜厚を比較検討したが一定の関係はみられなかった (表 4)。

考 察

基底膜 Basement membrane は上皮構造が結合組織と接触する場所に通常みられるといわれる²⁷⁾。骨格筋では毛細管内皮の外周をとり囲み, 電顕的に電子密度の小さな amorphous な構造の一層として観察される。また筋線維の筋鞘外面にもみられるが, 間質の fibrocyte にはみられない。毛細管基底膜は正常な状態では, 年齢, 動物種, 部位, 血管の種類によって厚さが異なるとされる²⁷⁾。たとえばカエルでは非常に厚い基底膜を示し, ヒトの網膜血管も厚いといわれる²⁷⁾。したがってその正常値をきめるのはきわめて困難であり, 実際に検索しても対照例の基底膜厚にはかなりのバラツキがみられる。ヒトの正常値については従来多くの報告があるが, その値はかなり異なっている^{3-9, 20, 23-26)}。報告者によって測定法, 対象もさまざまであり, 測定法には最大最小厚の平均 (average thickness)^{3-7, 9)}, 最小幅 (minimum thickness)^{20, 25, 26)} および面積 (polar planimetry)^{8, 12, 24)} の測定がある (表 1)。血管の切れ方が種々である点を考慮すると最小幅の測定がもっとも厚さの差を見出すのによいと考へて, 我々はこの方法によった。我々の測定では 8 ヶ月より 56 才までの 9 例の対照例で 550~2750 Å を示し, 約 2500 Å 以上の基底膜厚では確実に肥厚があると思へてよい。

Vick¹⁶⁾ は 5 例の正常例の毛細管基底膜厚に病的筋毛

図 2.

a. 69 years old male with parkinsonism. Minimum thickness of the capillary basement membrane is 6000 Å. Endothel cell is degenerated. (Peroneus)

b. 24 years old female with arsenic polyneuropathy. Minimum thickness of the capillary basement membrane is 5000 Å. Collagen is increased around the capillary. 9000x (Peroneus)

B: basement membrane, P: pericyte, M: Paracrystalline inclusions of mitochondria, R: red cell.

Control:	8 m—56 yrs	1080 Å (550—2750 Å)
	Muscle weakness, Cerebral palsy, Hysteria, Hemihypertrophia, Cervical myelopathy, Syringomyelia, Simon disease, Hemihypohidrosis	
		(9 cases)
Aged:	64—84 yrs	1580 Å (660—3580 Å)
	Ovarial cyst, Fracture, Gastric cancer, Osteoporosis, Colon carcinoma, Hematemesis, Spinal tumor, Gall stone, Rheumatoid arthritis	
		(15 cases)

図 3. Capillary basement membrane thickness and age

表 3. Capillary basement membrane thickness
with/without carcinoma
(Aged, M. rectus abdominis)

	range	mean±SD
With carcinoma 4*	1000—5000 Å	2030±1143 Å
Without carcinoma 3	1000—3000 Å	1490± 740 Å

*Colon 3, Gastric 1.
 $p<0.05$

表 4. Capillary basement membrane thickness and biopsy site

Muscle	Control (—59 yrs)		Aged* (60 yrs—)	
	range	mean±SD	range	mean±SD
Upper extremity	500—2000 Å	1110± 455 Å	300—1000 Å	700± 253 Å
Trunk	400—2000	700± 369	1000—5000	1615±1127
Lower extremity proximal	1000—5000	2040±1645	500—2000	1290± 449
Lower extremity distal	500—1500	690± 295	500—2000	1330± 479

*without DM

細管にみられるときバラツキと、一部に高度の肥厚を示すものがあることより、基底膜肥厚に特別な意義はないと述べている。同様の事実を我々も認めているが、その解釈はむしろ、毛細管基底膜が一定の疾患時のみならず、生理的に存在する種々な要因によっても肥厚すると考えたほうがよい。この毛細管基底膜肥厚の要因としては種々推測がなされているが、局所的乏血²⁴⁾、高血糖による糖蛋白合成亢進²⁸⁾、hydrostatic pressure²⁶⁾、aging²⁰⁾と関係があるという。Williamson ら²⁶⁾ はキリンの頸、軀幹、四肢について検索し、下方の筋毛細管ほど基底膜が厚いと報告している。今回の我々の検索では部位による一定の傾向はみられなかったが、同一人についての検索ではないので、hydrostatic pressure との関係を保ずしも否定することはできない。

1) **Aging との関係** Williamson ら²⁶⁾ は剖検材料について下肢筋、腹筋の毛細管基底膜が年齢とともに肥厚することを見出し、基底膜肥厚に age specific factor があるとのべている。また糖尿病患者でも 40 才前後で基底膜肥厚度に差があり、高齢者で有意に肥厚するという²⁰⁾。筋以外では、種々な年齢のラット腎についての検索があり、加齢とともに糸球体、尿細管、毛細管の基底膜が肥厚するという²¹⁾。この場合肥厚する物質は PAS 陽性、alcian blue 陽性であった。我々の検索した 64 才から 84 才までの 15 例では、基底膜厚は平均 1580 Å、最大 3580 Å で、若年者に比して明らかに厚さが大で、推計学的にも有意の差があった ($p < 0.01$)。このうち癌の例では肥厚を示したものが多かったので、癌を除きそれ以外の例について検討したが、それでも若年者に比して有意に厚さが大であった。これが純粋に aging によるものと断定することは、毛細管基底膜肥厚がいろいろな因子、たとえば薬剤、循環障害、代謝障害などによっても生ずるので、なかなか困難である。しかし老年者の毛細管基底膜肥厚は、上記の原因の明らかな症例に比べるとはるかに軽度であり、aging とともに subclinical に蓄積されてきた種々な因子による毛細管反応の表現と考えるのが妥当であろう。

2) **糖尿病および神経筋疾患との関係** 糖尿病の際に電顕的に筋内毛細管基底膜の肥厚がみられることは 1962 年の Zacks らの報告³⁾ 以来定説となっている。我々の検索でも全例に高度の肥厚を認めた。筋以外の腎糸球体、網膜、末梢神経、皮膚についても同様の所見が得られている^{1,2,11,27,29)}。すなわち糖尿病による capillary angiopathy⁵⁾ として強調されている病変である。肥厚は

糖尿病の重症度、罹病期間と関係し、現在の治療、血糖値とは無関係であるという^{3,27)}。この毛細管異常のため局所の循環障害、栄養低下、低酸素状態が起こり、また細胞反応を妨げ皮膚などでは傷の治りが悪くなると説明される¹¹⁾。この肥厚物質は PAS 陽性であり、中性のムコ多糖類またはムコ蛋白であろうといわれ、糖尿病の際のムコ多糖類の代謝異常に由来すると考えられ、また prediabetes でもみられる変化である点より、糖尿病に特異的で診断的価値があるときえいわれた^{6,7,28)}。しかし chemical diabetes では肥厚を示さないという報告もあり²⁵⁾、また我々の検索した症例のうち、全例なんらかの糖代謝異常を示した筋強直性ジストロフィー症でも肥厚は軽度であった点より推しても、肥厚は単に hyperglycemia そのものによるものではないと考えられる。

一方種々な疾患についても筋毛細管基底膜の肥厚がみられるようになり、糖尿病におけるその特異性は失われた。我々の検索でとくに高度の肥厚を示すものとして注目されるのは中毒性疾患であり、また種々の薬剤を長期間服用するパーキンソン病等であり、これは従来報告をみない。一方、従来基底膜肥厚が報告^{15,18,19)}されてきた多発性筋炎ではかなり肥厚したものもあったが、平均すると軽度であり、筋炎による focal な筋病変と関係のある所見とも考えられる。

以上、骨格筋毛細管基底膜の肥厚は糖尿病以外の疾患でも認められ、また老年者にもみられる非特異的な変化であり、その原因は一義的ではないと考えられる。

結 論

骨格筋内毛細管基底膜厚の疾病および加齢による影響を検討するため、糖尿病および神経筋疾患 50 例、老年者 20 例の生検筋につき電顕的に毛細管基底膜の最小幅を計測し次のような成績を得た。

- 1) 正常値：平均 1080 Å (最大 2750 Å)
- 2) 糖尿病では全例に肥厚：平均 5550 Å (最大 10000 Å)。
- 3) 中毒性神経炎、パーキンソン病などでも高度の肥厚を示した。
- 4) 老年者では軽度肥厚：平均 1580 Å (最大 3580 Å)。とくに癌のある例では高度に肥厚。
- 5) 筋採取部位とは一定の相関はなかった。

以上より筋毛細管基底膜肥厚は種々な疾病、加齢によって起こる非特異的現象と考えられる。

本研究にご協力いただいた東京都養育院附属病院、虎の門病院各位に感謝する。

- 文 献 1) Friedenwald, J.S.: A new approach to some problems of retinal vascular disease., *Amer. J.Ophthal.* **32**: 487, 1949. 2) Friedenwald, J.S.: Diabetic retinopathy, *Amer. J.Ophthal.* **33**: 1187, 1950. 3) Zacks, S.I., Pegues, J.J. & Elliot, F.A.: Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus: A light and electron microscope study, *Metabolism* **11**: 381, 1962. 4) Fuchs, U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen menschlicher Muskelcapillaren bei Diabetes mellitus, *Frankfurt. Z.Path.* **73**: 318, 1964. 5) Bencosme, S.A., West, R.O., Kerr, J.W. et al.: Diabetic capillary angiopathy in human skeletal muscles, *Amer. J.Med.* **40**: 67, 1965.
- 6) Siperstein, M.D., Norton, W., Unger, R.H. et al.: Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients, *Trans. Ass. Amer. Physicians* **79**: 330, 1966. 7) Siperstein, M.D., Unger, R.H. & Madison, L.L.: Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients, *J.Clin. Invest.* **47**: 1973, 1968. 8) Vracko, R. & Strandness, D.E.jr.: Basal lamina of abdominal skeletal muscle capillaries in diabetics and non-diabetics, *Circulation* **35**: 690, 1967. 9) Fuchs, U. & Scharnweber, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Skelettmuskelcapillaren des Menschen bei Arteriosklerose und Diabetes mellitus, *Virchow. Arch. Path. Anat.* **343**: 276, 1968. 10) Yodaiken, R.E., Seftel, H.C., Kew, M.C. et al.: Ultrastructure of capillaries in South African diabetics: II. Muscle capillaries, *Diabetes* **18**: 164, 1969.
- 11) Pardo, V., Perez-Stable, E. & Fisher, E.R.: Electron microscopic study of dermal capillaries in diabetes mellitus, *Lab. Invest.* **15**: 1994, 1966. 12) Vracko, R.: Skeletal muscle capillaries in diabetics, A quantitative analysis, *Circulation* **XLI**: 271, 1970. 13) Bloodworth, J.M.B.jr. & Epstein, M.: Diabetic amyotrophy, light and electron microscopic investigation, *Diabetes* **16**: 181, 1967. 14) Lindsey, J.R., Hopkins, I.J. & Clark, D.B.: Pathology of nemaline myopathy: Studies of two adult cases including an autopsy, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **119**: 378, 1966. 15) Gonzalez-Angulo, A., Fraga, A. & Minz, G.: Submicroscopic alterations in capillaries of skeletal muscle in polymyositis, *Amer. J. Med.* **45**: 873, 1968.
- 16) Vick, N.A.: Skeletal muscle capillary basement membranes in humans, *Acta Neuropath.* **17**: 1, 1971. 17) Shafiq, S.A., Milhorat, A.T. & Gorycki, M.H.: An electronmicroscopy study of muscle degeneration and vascular changes in polymyositis, *J.Path.Bact.* **94**: 139, 1967. 18) Michaelowski, R. & Kudejko, J.: Electron microscopic observations on skeletal muscle in diffuse scleroderma, *Brit. J.Derm.* **78**: 24, 1966. 19) Norton, W.L., Hurd, E., Lewis, D.C. & Ziff, M.: Evidence of microvascular injury in scleroderma and systemic lupus erythematosus: Quantitative study of the microvascular bed, *J. Lab. Clin. Med.* **71**: 919, 1968. 20) Jordan, S.W. & Parley, M.J.: Microangiopathy in diabetes mellitus and aging, *Arch. Path.* **93**: 261, 1972.
- 21) Ashworth, C.T., Erdmann, R.R. & Arnold, N. J.: Age changes in the renal basement membrane in rats, *Amer. J. Path.* **36**: 165, 1960. 22) Gersh, I. & Catchpole, H.R.: The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth, *Amer. J. Anat.* **85**: 457, 1949. 23) Williamson, J.R., Vogler, N.J. & Kilo, C.: Estimation of vascular basement membrane thickness, theoretical and practical consideration, *Diabetes* **18**: 567, 1969. 24) Vracko, R.: Skeletal muscle capillaries in non-diabetics, A quantitative analysis, *Circulation* **XLI**: 285, 1970. 25) Danowski, T.S., Khurana, R.C., Gonzalez, A.R. et al.: Capillary basement membrane thickness and the pseudodiabetes of myopathy, *Amer. J. Med.* **51**: 757, 1971.
- 26) Williamson, J.R., Vogler, N.J. & Kilo, C.: Regional variations in the width of the basement membrane of muscle capillaries in man and giraffe, *Amer. J.Path.* **63**: 359, 1971. 27) Stehbens, W.E. & Silver, M.D.: Unusual development of basement membrane about small blood vessels, *J.Cell Biol.* **26**: 669, 1965. 28) Spiro, R.G.: Glycoproteins: their biochemistry, biology and role in human disease, *New Eng. J. Med.* **281**: 1043, 1969. 29) Bischoff, A.: Diabetische Neuropathie, *Deutsch. Med. Wschr.* **93**: 237, 1968.

Abstract

Thickening of the Muscle Capillary Basement Membrane in Various Neuromuscular Diseases and in the Aged

Masanori Tomonaga, M. D.* & Yoshiro Mori**

Biopsied muscles in 53 cases of the neuromuscular diseases and in 20 cases of the aged were examined electron microscopically. Measurement of the thickness of capillary basement membrane was made on their minimum width. Following results were obtained.

1) Normal value: Examination on the 9 cases, which showed no remarkable changes in the muscle, revealed average 1080 Å, maximum 2750 Å in the thickness of their capillary basement membrane.

2) In thirteen cases of diabetes mellitus, the basement membrane of all capillaries showed prominent thickening and some capillaries were degenerated with collagen proliferation in or around the basement membrane.

Average thickness was 5550 Å and maximum value was 10000 Å.

3) In some cases of the neuromuscular diseases other than diabetes mellitus, especially in the polyneuropathies due to alcohol intoxication and arsenic intoxication and also in parkinsonism, thickening of the capillary basement membrane was noticed.

4) In the aged the capillary basement membrane showed moderate thickening, average 1580 Å, maximum 3580 Å. In the cases with malignant tumor, the basement membrane was thicker in width.

5) Thickness of the basement membrane had no relationship with the biopsy sites.

* * * * *

* Department of Clinical Pathology (Neuropathology), Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

**Department of Electron Microscopy, Kanto Teishin Hospital, Tokyo