●神経筋疾患と気管食道科

嚥下, 発声障害を来す神経筋疾患の筋病理

吉原 俊雄

**Muscular Pathology of the Neuromuscular Diseases Causing
Dysphagia and Dysphonia**

Toshio Yoshihara, M.D.

Department of Otolaryngology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

Some of the neuromuscular diseases may cause various pharyngeal and laryngeal muscle dysfunction such as dysphagia, dysphonia and severe dyspnea. In this report the histopathological features of the muscles in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), acquired autoimmune myasthenia gravis (MG) and progressive muscular dystrophies were described. ALS is one of the motor neuron diseases. The cricothyroid muscles and the sternohyoid muscles of the ALS patient were examined. Neurogenic changes such as small grouped atrophy, large grouped atrophy and small angulated fibers were observed. MG is an acquired autoimmune disorder of neuromuscular transmission associated with acetylcholine receptor (AChR) deficiency at the motor end-plate. Ultrastructurally, MG end-plates were characterized by a decrease in the length of the postsynaptic membrane. In muscular dystrophies various degrees of degeneration, necrosis and regeneration of the muscle fibers were observed. A cross-sectional view of the muscles showed a fiber size variation by atrophy and hypertrophy of the muscle fibers.

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, 重症筋無力症, 筋ジストロフィー, 筋病理

I. はじめに

神経筋疾患は全身性に,あるいは局所的に筋力の低下,骨格筋の筋萎縮を起こすが,特に気管食道科領域においては病期の進行につれて出現する咽喉頭筋の障害が重大な問題となる。嚥下障害や構音障害,発声障害,呼吸障害等の症状がみられるようになると,しばしば耳鼻咽喉科や気管食道科への診察依頼や気管切開術の依

頼を受けることがある。

運動神経系が障害される変性疾患は一般に motor neuron disease (MND) と称されるが,本論文では MND の代表的疾患である amyotrophic lateral sclerosis 筋萎縮性側索硬化症 (ALS),筋無力性疾患のひとつである acquired autoimmune myasthenia gravis 後天性自己免疫性重症筋無力症 (MG),さらに進行性筋ジストロフィーの病態の概略と筋病理像について述べたい。

II. ALS について

1. 症 例

47歳,女性

主 訴:呼吸困難,喀痰喀出困難

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室
別刷請求:〒162 東京都新宿区河田町8-1
東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室
吉原俊雄

投稿受付:1991年4月25日

現病歴：昭和62年12月頃より話しをすると疲れやすく、当院神経内科受診、球麻痺症状を認めALSと診断された。以後咯痰咯出困難と呼吸困難が徐々に増悪し、当科を紹介された。平成3年2月、当科受診時は左側声帯の副正中位固定が認められたが右側は可動性良好であった。同日気管切開術を施行、手術時に神経内科医の了解を得て左側胸骨舌骨筋と輪状甲状筋の一部を摘出した。

2. 組織学的検索

摘出組織は10%ホルマリン固定後、型のごとくパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（H-E）染色を行った。組織の一部は2.5%グルタルアルデヒド固定後オスミウム酸で後固定し、Epok 812に包埋した後、日立H-7000電子顕微鏡で観察した。

光顕所見：筋組織は小径化し角ばった筋線維、小角化線維 small angulated fiber の大群集が正常の大きさを保つ筋線維束内部に多発して認められる。萎縮した筋線維群では、特に筋核はもとの大きさで残っているため多数存在しているように見える（図1）。今回検討した症例では胸骨舌骨筋にその変化は著しく、輪状甲状筋は軽度であった。

電顕所見：筋原線維は種々の変性所見を示し、特に高度なものはZ帯の消失、筋小胞体、横管系の変性を伴い、線維全体が無構造となり、多数の筋核を含むものがある（図2）。筋核の周囲に多数リポフスチン顆粒とミトコンドリアの集簇を伴うものや（図3）、空胞変性を示すものもみられる（図4）。いわゆる target fiber では

図1 小角化線維の大群集が認められる（ALS 胸骨舌骨筋）H-E 染色、×40

中央部で筋原線維の走行が乱れ、Z帯が変形、肥厚している（図5）。

図2 変性した筋線維に多数の筋核がみられる（ALS 胸骨舌骨筋）

図3 筋核周囲の著明なリポフスチン顆粒の集積（ALS 胸骨舌骨筋）

図4 空胞変性の著明な変性筋線維 (ALS 輪状甲状腺筋)

図5 筋線維中央部の筋原線維の変性を示す target fiber (ALS 輪状甲状腺筋)

3. 病態および病理形態について

本疾患は1869年 Charcot と Joffroy¹⁾によっ

て報告された。運動神経第一次ニューロンと第二次ニューロンが慢性進行性に変性する疾患であり、病因はまだ不明である。臨床症状は筋萎縮、筋力低下、線維束攣縮が主体で、上肢型、球型、下肢型、混合型に分類され、上肢型が最も多くみられる。初期は腱反射亢進、バビンスキー反射陽性で錐体路徴候がみられ、筋萎縮は上肢、下肢に広がり歩行不能となる。さらに咽喉頭筋の障害により発声障害、嚥下障害、呼吸障害が起こり、多くは発病後2～5年で死に至る。

神経系の病理は、脊髄前角、脳幹運動ニューロン、大脳皮質の Betz 細胞の変性と脱落が特徴である²⁻⁴⁾。筋病理の特徴は、筋萎縮により小径化した線維 small angulated fiber が筋線維束に存在することであるが、今回の症例のごとく病期が進行すると、それらが大量集をつくるようになる。target あるいは targetoid fiber は神経原性萎縮筋で時にみられ、H-E 染色では明らかでないこともあるが、PTAH 染色等で筋線維横断像で弓の標的 target のごとく染色される⁵⁾。電顕的には target fiber 中央部は筋原線維、Z 帯の変形、肥厚が著明である。萎縮の進んだ筋線維は、種々の大きさの筋核が中央部または周辺部に認められ、リポフスチン顆粒や空胞変性がみられる。組織化学的には萎縮筋線維は type 1 と type 2 の両者よりなるが、type 2B 筋線維が選択的に萎縮している場合がある⁶⁾。

III. MG について

詳細な臨床症状は本論文では省略するが、骨格筋の全身性、限局性の易疲労性と脱力を主徴とする疾患である。眼瞼下垂を90%以上の症例に認め、四肢筋の脱力、嚥下障害、構音障害が出現し、進行すると呼吸筋麻痺を生じる⁷⁾。病因は acetylcholine receptor (AChR) に対する自己免疫抗体 (IgG) が証明されており⁸⁾、神経筋接合部における神経筋伝達が障害されることによる。

正常神経筋接合部の形態は、シナプス小胞を多数含む神経終末と50～60 nm の一次シナプス裂隙と、筋細胞側にひだ状に伸びる二次シナプス裂隙 (同部に acetylcholinesterase: AChE が存在) よりなり、AChR はシナプス後膜に存在す

図6

a: 正常ヒト後筋神経筋接合部。一次および二次シナプス裂隙が発達し, AChE 活性の局在が示される(矢印)。
b: α -ブンガロトキシンによりシナプス後膜のAChRの局在が示される(矢印)。

ることが示される(図6)。

MGの症例の神経筋接合部は、限局性または全般的なシナプスひだの変性、シナプス裂隙の拡大、その数の減少と平坦化、後シナプス領域の筋形質の変化が知られている。AChE活性は正常あるいは軽度の上昇を示し、AChRは著明に減少する⁸⁾。また免疫組織化学的にIgGがシナプス後膜に証明されており⁹⁾、IgGがAChRとimmune complexをつくると考えられている。筋線維の変化として、リンパ球浸潤と周囲の変性であるが先に述べたALSのような神経原性の疾患に比べその変化は軽度である。

IV. 進行性筋ジストロフィーについて

本疾患は遺伝性の疾患であり、病理学的には筋線維の変性、壊死、再生が特徴的である。遺伝様式によってDuchenne型、Becker型、Emery Dreifuss型、顔面肩甲上腕型、筋緊張性ジストロフィー、肢帯型、福山型、三好型等に分類されている。病因は不明であるが自律神経

図7 筋線維直径は不同で、間質の結合組織増生が著明である(筋ジストロフィー肋間筋)H-E染色, $\times 40$

障害説¹⁰⁾、血管説¹¹⁾、神経原説¹²⁾、筋原説¹³⁾などが推定されている。臨床症状は、初期では嚥下障害、呼吸障害を伴うことは少ないが、進行すると嚥下筋群の協調性が失われて誤嚥がみられるようになる。

筋ジストロフィーの筋病理像は、筋緊張型を除いて各型とも筋線維の変性、壊死、再生という病変が主体である。初期には各種染色法で濃染する比較的大きな円形、楕円形の、いわゆるopaque fiberがみられる。

変性筋線維はtype 1, type 2線維ともに認められる。筋線維直径も不同となり、間質の結合組織増生が著明で、脂肪組織の浸潤もみられる(図7)。電顕上、疾患に特異的ではないが、筋の再生に関係するmyosatellite cellの存在が重要な所見である¹⁴⁾。myosatellite cellは粗面小胞体、ゴルジ装置、10 nmフィラメントやアクチン、ミオシンが発達しており、活発な物質代謝を反映していると考えられている。筋線維の表面にはしばしば筋原線維が疎で、ミトコンドリアの膨化、sarcotubular systemの拡大を伴ういわゆる δ -lesionがみられる。

V. 神経筋疾患の病理検査

骨格筋の病理組織学的診断は、通常のH-E染色で診断されるものから組織化学的方法や電顕の検討に加え、臨床症状からも総合的に判断せねばならない疾患がある。筋組織を検討する際の留意点として、筋のfiber type別の異常の有無、筋線維構築の異常の有無、炎症性または

表1 神経原性および筋原性筋萎縮症の骨格筋所見の特徴 (Cancilla, P.A., 1984)¹⁵⁾

神 経 原 性	筋 原 性
萎 縮	萎 縮
角化筋線維の小集簇	散在性の萎縮筋線維
核集塊	type 1 または type 2 筋線維の選択的罹患
標的筋線維	変性と壊死
再 支 配	再 生
同型筋線維集簇	炎 症
遷延化した場合筋原性変化	筋線維構築の変化 中心核, ring fiber, sarcoplasmic mass, 変性ミトコンドリア, ネマリン体など

反応性病態, 筋紡錘・神経筋接合部・血管系の病変, 筋線維の酵素の局在などがあげられる。特に神経原性か筋原性疾患であるかの鑑別が重要であり, その特徴は表1のごとく要約される¹⁵⁾。

VI. む す び

神経筋疾患のうち ALS, MG, 筋ジストロフィーの3疾患の病態の概略と, 筋組織の病理像について文献的考察を加え報告した。

謝辞: 稿を終えるにあたり, ご校閲を賜った石井哲夫教授に深謝いたします。病理学的検討に関しご助言をいただいた本学病院病理科河上牧夫教授ならびに相羽元彦助教授に感謝いたします。また電頭論の検討に関しご教示いただいた千葉大学耳鼻科神田敬先生に深謝するとともに標本作製にご協力いただいた阿保尚子女史に感謝いたします。

本研究の一部は文部省科学研究費補助金(課題番号02670776)によって行われた。

文 献

- 1) Charcot, J.R., and Joffroy, A.: Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antérolatéraux de la moëlle épinière. Arch. de Physiol. Norm. et. Pathol. 2 : 354, 629, 744, 1869.

- 2) Sobue, G., Hashizume, Y., Sahashi, K., et al.: Lack of central chromatolytic response of motor neurocytons corresponding to active axonal degeneration. Arch. Neurol., 40 : 306-309, 1983.
- 3) Mukoyama, M., and Sobus, I.: Changes in the spinal roots in Duchenne muscular dystrophy and other neuromuscular disorders. In Recent Advance in Myology, pp. 144-147, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
- 4) Rowland, L.P.: Human motor neuron diseases. Advance in Neurology, Raven Press, New York, 1982.
- 5) De Coster, W., De Reuck, J., and Van Eecken, H.: The target phenomenon in human muscle. A comparative light microscopic histochemical and electron microscopic study. Acta Neuropathol., 34 : 329-338, 1976.
- 6) 村上俊一: 神経原性筋萎縮症における筋病理。病理と臨床, 5 : 271-279, 1987.
- 7) Engel, A.G.: Myasthenia gravis. Diseases of muscle, Part II. In Handbook of Clinical Neurology, Vol. 41, pp. 96-155, North-Holland Pub. Co., Amsterdam, 1979.
- 8) Fambrough, D.M., Drachmann, D.B., and Satymutis, S.: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science, 182 : 293-295, 1973.
- 9) Engel, A.G., Lambert, E.H., and Howard, F.R.: Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis; Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiological correlations. Mayo Clin. Proc., 52 : 267-280, 1977.
- 10) 呉 建, 坂本恒雄: 進行性筋ジストロフィー。内科書 上巻 第37版, p.433, 南山堂, 東京, 1967.
- 11) Démos, J., Place, T., and Chereau, H.: Myopathy-a disorder of the microcirculation? In Muscle Diseases, pp. 408-411, Excerpta Medica, Amsterdam, 1970.
- 12) McComas, A.J., Sica, R.E.P., and Currie, S.: Muscular dystrophy: Evidence for a neural factor. Nature, 226 : 1263-1264, 1970.
- 13) Rowland, L.P.: Pathogenesis of muscular dystrophy. Arch. Neurol., 33 : 315-321, 1976.
- 14) Coërs, C., Telerman-Toppet, N., and Gérard, J.M.: Terminal innervation ratios in neuromuscular disease. I. Methods and controls. Arch. Neurol., 29 : 210-214, 1973.
- 15) Cancilla, P.A.: General reactions of muscle to injury. In Muscle Pathology, Vol. 3, pp. 15-30, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, and Melbourne, 1984.