

学 位 論 文 題 名

ゴモリトリクローム変法染色による辺縁赤染筋線維の形態的特徴、
とくに辺縁平滑赤染筋線維について

学位論文内容の要旨

はじめに

筋病理観察において、ゴモリトリクローム変法染色で細胞膜下に不規則な赤染部をもち内部が崩れた ragged red fiber (以下 RRF と略す) を認める。このような筋線維は、ミトコンドリア筋症ではある程度以上存在するのが特徴であり、電子顕微鏡的観察において大小不同ミトコンドリアの異常集積とミトコンドリア内バラクリスタリン封入体などの異常を示す。一方、われわれは、ゴモリトリクローム変法染色で細胞膜下のほぼ全周の薄層が均一に赤染され、内部が良く保たれている筋線維が出現することに注目した。しかし、これらの辺縁平滑薄層赤染線維 (smooth red fiber) は、辺縁不整の RRF の前段階なのか、あるいはこれらと異なる出現機序を示すものなのか不明であり、病理学的意味は十分には解明できていない。そこで、smooth red fiber (以下 SRF と略す) と RRF との形態的相違、および出現する筋疾患を検討し、SRF の出現機序を考察した。

材料・方法

北海道大学医学部附属病院神経内科において 1980 年 1 月から 1994 年 10 月までの 14 年 10 カ月間に経験したヒト筋生検試料 738 例を用い、以下の検索を行った。

1. 組織学的検索

ゴモリトリクローム染色で筋細胞膜下にほぼ全周に平滑均一に赤染する薄層が存在し、筋線維内部が良く保たれかつ NADH 染色で辺縁が濃染される筋線維を、「SRF」と定義した。これらの標本に対して組織学的に、SRF と RRF、SRF 間の形態および染色性の比較を行った。

2. 定量組織学的検索

1) SRF と RRF の横断面の面積、赤染部の面積および筋線維径の比較：典型的な各々 5 症例から I 型、II 型 SRF 40 断面あるいは RRF 51 断面を選んで面積を計測し、筋線維径を算出した。

2) I 型、II 型 SRF の横断面面積、赤染部面積および線維径の比較：I 型 SRF を認めた Kugelberg-Welander 症候群 (症例 1) と II 型を認めたミトコンドリア筋症 (症例 4) との代表的各 1 症例を選び、線維の横断面面積を計測し、筋線維径を算出した。

3. 臨床病型との関係

臨床、筋病理診断と SRF、RRF が観察される症例との関係の検討を行った。

4. SRF が観察された代表的症例における臨床症状、検査所見の比較

結果

1. 組織学的検索

RRF は、ゴモリトリクローム変法染色において筋細胞膜下に赤く均一に濃染する不整の縁取りを示し、NADH 染色では筋細胞膜下が濃染され、筋線維内部の乱れが確認された。チトクローム C 酸化酵素染色、コハク酸脱水素酵素染色ではミトコンドリアの異常を認めた。電子顕微鏡観察で、ミトコンドリア内部にバラクリスタリン封入体を確認した。SRF は I、II 型とその他を区別した。I 型：ゴモリトリクローム変法染色では、筋細胞膜下全周性に赤染する平滑で薄い縁取りを示した。このような筋線維は一般に太く、その内部構造はよく保持されていた。NADH 染色では筋細胞膜下が濃染されたが、筋線維の乱れは見られなかった。チトクローム C 酸化酵素、コハク

酸脱水素酵素染色は、正常であった。電子顕微鏡観察では、ミトコンドリアの肥大、集積がみられるのみで内部への異常封入体の蓄積は観察されなかった。Kugelberg-Welander 症候群などの慢性神経原性変化を示す症例にみられた。II型：ゴモリトリクローム変法染色で辺縁赤染部は平滑でI型に比べ薄く、全周性とはなっていないかった。チトクローム C 酸化酵素染色、コハク酸脱水素酵素染色ではミトコンドリア異常を示した。電子顕微鏡観察ではRRFと類似していた。ミトコンドリア筋症の症例でみられたが、本症におけるRRFとは光学顕微鏡的には異なっていた。

2. 定量組織的検索

1) SRFとRRFの太さと、赤染部の面積および筋線維径の比較：I型SRF径は、RRFの約2倍の大きさを示した。逆に赤染部の筋線維横断面に占める割合は、I型SRFではRRFの半分以下であった。II型SRF径は、RRFとはほぼ同様の大きさを示した。赤染部の筋線維横断面に占める割合は、II型SRFではRRFの4分の1以下、I型SRFの半分以下であった。

2) I, II型SRFの赤筋、白筋線維、筋線維径との関係：症例1では、I型SRFのみが現れた。筋線維は赤筋優位の fiber type grouping を示した。I型SRFは総筋線維の72.2%を占め、赤筋線維が大部分を占め、陽性線維の径は、正常の約2倍に大きくなっていた。症例4ではII型SRFのみ現れ、正常コントロールと同様の筋構成比を示した。II型SRFは総筋線維の44.9%を占め、赤筋線維が大部分を占めた。陽性線維の径は、正常と同様であった。

3. 臨床病型との関係

ヒト筋生検の738例（男391, 女347例）、年齢は生後1週より78歳、平均39.4歳（男37.9, 女41.2歳）の病型と筋線維の形態との関連を検討した。RRFは、光学顕微鏡40倍、1視野に3個以上認めるものを陽性とする、28症例（3.8%）に限定され、全例がミトコンドリア筋症であった。SRFは40倍、1視野あたり10個以上認めるものを陽性とする、738症例中158例（21.4%）に認められ、慢性神経原性変化で173例中87例（50.3%）にI型SRFが観察され、そのうちとくにKugelberg-Welander 症候群においては34名中27名（79.4%）と高率にみられた。臨床的にミトコンドリア筋症と診断された42症例中19例（45.2%）にII型SRFが観察された。そのうち、10例はRRF、II型SRFの両者を、9例はII型SRFのみを認めた。

4. 代表的症例における検索

慢性神経原性変化を示す症例1のKugelberg-Welander 症候群、症例2の遺伝性運動感覚末梢神経症では、I型SRFを認めた。ミトコンドリア筋症の症例3, 4ではRRFは観察されなかったが、一部の筋線維はII型SRFであった。症例3に比して臨床的に重症であった症例3の母親は、筋病理で典型的なRRFを有した。

考察

RRFでは、種々の原因により、ミトコンドリアDNAの欠失が生じ、ミトコンドリア酸化代謝異常を来すと考えられる。RRFが多数見られるときは、ミトコンドリア自体に一次的原因がある病態を反映していると考えられる。一方、I型SRFは、ミトコンドリアの異常を示さないで肥大した筋線維であり、長期の臨床経過を示すKugelberg-Welander 症候群で高率に観察され、その出現は、残存筋線維が長期にわたって肥大化していくのと同様に過剰運動負荷に起因すると想像される。I型SRFにおけるミトコンドリアの細胞膜下への集積は、太い残存筋線維が収縮機能を維持するために、ミトコンドリアが呼吸代謝の効率を保つ二次的代償性反応であると推測される。II型SRFはI型SRFとは共存せず、異なる発現機序を持つと考えられる。ゴモリトリクローム変法染色連続切片で観察しても1本の筋線維の断面像が、II型SRFからRRFには移行することはない。すなわち、II型SRFとRRFはゴモリトリクローム変法染色では、別種の線維とみなされる。II型SRFでみられるミトコンドリアは、I型SRFでみられた代償性変化とは異なり、RRFに近似した異常ミトコンドリアによると考えられる。また臨床的には、症例3の家族症例では、II型SRFとRRFは一連の変化であり、軽症であられるII型SRFは重症になるとRRFへ移行する可能性を示している。以上より、ミトコンドリア筋症で見られるII型SRFは、RRFと同様、ミトコンドリアの崩壊に伴い発現し、II型SRFは、ミトコンドリア筋症の進行に伴ってRRFへ移行していく前段階の線維であると考えられる。

結論

1. SRFはKugelberg-Welander 症候群を中心とする慢性神経原性変化に多く観察されるI型、ミトコンドリア筋症でRRFと混在してもしくは単独で観察されるII型、その他に分類された。

2. I型SRFは、ミトコンドリア異常を認めず、RRFとは異なる機序で発現し、慢性神経原性変化の代償性筋線維肥大に伴う反応と推測される。

3. II型SRFは、ミトコンドリア異常、RRFとの関連を示し、RRFの前段階であるとみなされる。