

## 10) 低カリウム血性ミオパチーの筋の微細構造について

吉田 充 男\*

研究協力者 渥美 哲至\* 石川 三衛\* 宮武 正\*

近年 Licorice, Biogastrone, Duogastrone サイアザイド服用者, 酒客, アルドステロン症などの際に低カリウム血症, 血清筋酵素の上昇を認め, 組織学的に筋線維壊死を特徴とするミオパチーが報告され, 低カリウム血性ミオパチーとも呼ばれている. しかし筋病変の成立機序は明らかにされておらず, その微細構造についての報告もきわめて少ない. 本稿では, 低カリウム血症と深く関連する原発性アルドステロン症にみられたミオパチーにおける, 筋症状顕在期, 及び寛解期の生検筋の微細構造を報告し, 筋線維壊死の発現機序, 及び, 同様に低カリウム血症を呈する周期性四肢麻痺の筋組織所見との異同について考察を加える.

### 症例報告

症例1 55才男. 家族歴, 既往歴に特記すべきことなし. 現病歴. 4年前より高血圧を指摘されていた. 多飲多尿の傾向があった. 2日間の経過で全身の筋力低下をきたし, 起立歩行不可能となり, 発症3日目に入院した. 入院時近位筋優位の全身筋力低下を認めた. 検査所見で, 血清K $1.8\text{ mEq/l}$ と低下, 血清CPK $881\text{ I.U./l}$ , GOT $384\text{ mU/ml}$ と上昇, 血清レニン活性 $0.12\text{ ng/ml/hr}$ と低いのに対

し血清アルドステロンは肘静脈で $333.3\text{ pg/ml}$ , 右副腎静脈で $1818.0\text{ pg/ml}$ , 左副腎静脈で $5605.5\text{ pg/ml}$ と高値を示し原発性アルドステロン症に伴ったミオパチーと診断された. 入院経過では, 急速に筋力は回復し入院5日目には歩行可能となり, CPK, GOTなどの血清酵素は10日目迄に正常化し, 血清カリウムの低値は約20日間持続しスピロノラクトン投与にて正常化した. 筋生検は入院第4日目大腿四頭筋より行った. 本例には更に甲状腺下極部に腫瘤があり, スピロノラクトン治療後の筋症状寛解期に摘出術を行った. その際前頸部筋の生検を行った. 腫瘤の組織診断は, 浮胞腺癌であった.

症例2 50才. 女. 13年来の高血圧. 多飲, 多尿, 及び7日位で回復する一過性の四肢筋脱力症状をくりかえしていた例で, 低カリウム血症の存在よりすでに, K剤及びスピロノラクトン治療をうけていた. 入院検査にて血清アルドステロン高値, 低レニン活性, 副腎シンチグラムより右 aldosteronoma と診断された. 手術時腹筋の生検を行った. この時期は筋症状は寛解期であった. 手術にて右副腎腺腫が確認された.

### 材料と方法

症例1の筋症状顕在期生検筋及び症例1, 2の筋症状寛解期の生検筋を材料とした.

\*自治医科大学神経内科

生検筋の一部をドライアイス、アセトンにて凍結し10 $\mu$ 切片を作成し、H.E, Gomori trichrome, ATPase(pH9.4), NADH-TR, phosphorylase, cholinesterase, oil red O, PAS 染色を行った。一部は2%グルタルアルデヒド固定，緩衝液洗浄后1%オスミウム固定，アルコール系列脱水を行い，アラルダイト・エポン包埋を行った。1 $\mu$ 切片のトルイジンブルー染色標本観察後，超薄切片を作成し，ウラン，鉛染色を行い，JEM100 B電子顕微鏡で観察した。

## 結 果

凍結切片の光顕観察では，症例1の筋症状顕在期の筋は，多数の散在性筋線維壊死を有し，喰食細胞，小円形細胞浸潤を伴っていた。筋形質の部分的崩壊，均質化，小空胞の併存などがあり，再生線維も認められた（図1）。組織化学染色では，壊死筋線維の酵素活性は消失していたが，部分的に筋形質崩壊を示すものは，I型，II型いずれの筋線維にも見い出され，型特異性はなかった。エポン包埋1 $\mu$ 切片の光顕所見で，壊死線維の他に，

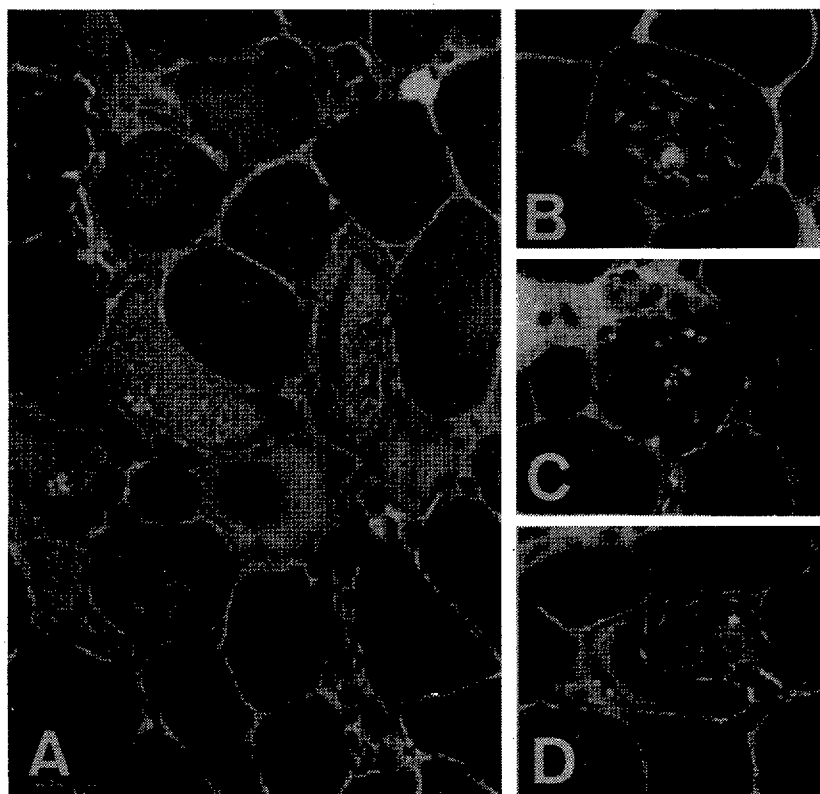


図1 症例1. 大腿四頭筋. 凍結切片H.E染色. A; 散在性筋線維壊死細胞浸潤を示す(×300). B; 空胞を伴う筋線維(×300). C; 空胞及び筋形質融解, 細胞浸潤を示す(×300). D; 喰食細胞浸潤(×300).

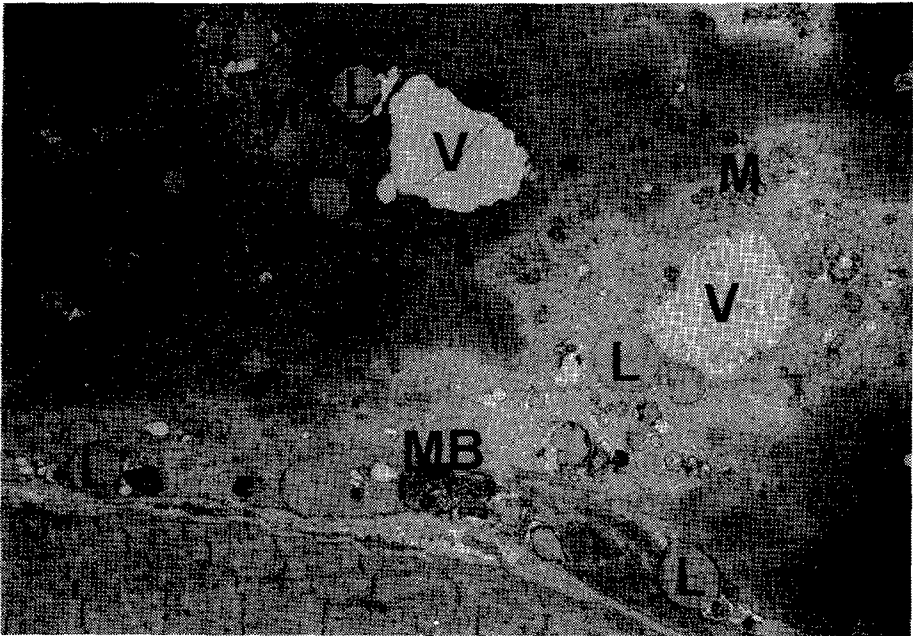


図2 壊死筋線維の電顕写真(×12,000). 筋原線維の融解に空胞(V)を伴う。膜様変性顆粒(M. B.), 脂肪顆粒(L)を認める。ミトコンドリア(M)は残存するが、小胞体、T管は消失している。

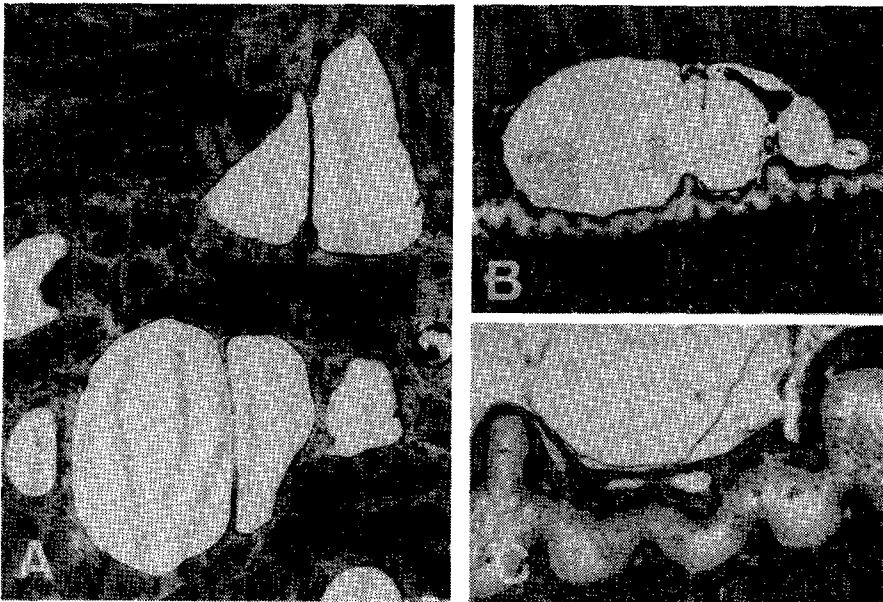


図3 空胞筋線維の電顕写真

A; 種々の大きさの空胞を示す。筋原線維は圧排されているが正常構造を保っている(×4,500)。B; 空胞内に膜様変性産物を入れる(×4,500)。C; Bの拡大、T管との連続を示す(×18,000)。

多数の小空胞を有する筋線維が認められた。

症例1, 2の筋症状寛解期の筋線維には、壊死、空胞いずれも見い出されず正常所見であった。

電顕観察では、壊死筋線維内の筋原線維構築は破壊され、Z帯の streaming, 消失、筋原線維の融解、消失、変性顆粒の出現が認められた。筋原線維の融解部位の小胞体、T管は消失し、一部で空胞を伴っていた。ミトコンドリアは残存し、比較的規則正しく配列していた(図2)。

空胞を有する筋線維では、筋原線維は良く保たれており、その間に多数の空胞があり、

大きさは2~8 $\mu$ で、一層の膜に境され、内腔は透明ないし細顆粒状で、一部に膜様の崩壊産物を入れ、T管と連絡を示すものもあった(図3)。

壊死、空胞のない筋線維内に、小胞体の膨化、空胞化、T管の拡大を示すものがあり(図4)、一部でT管の変形、位置の異常、T system由来の“honey comb-like” structureも認められた(図5)。

筋症状寛解期の筋では、症例1では上記いずれの所見も見い出されなかった。症例2の筋で小胞体の膨化、空胞化が一部で見い出された(図4B)。

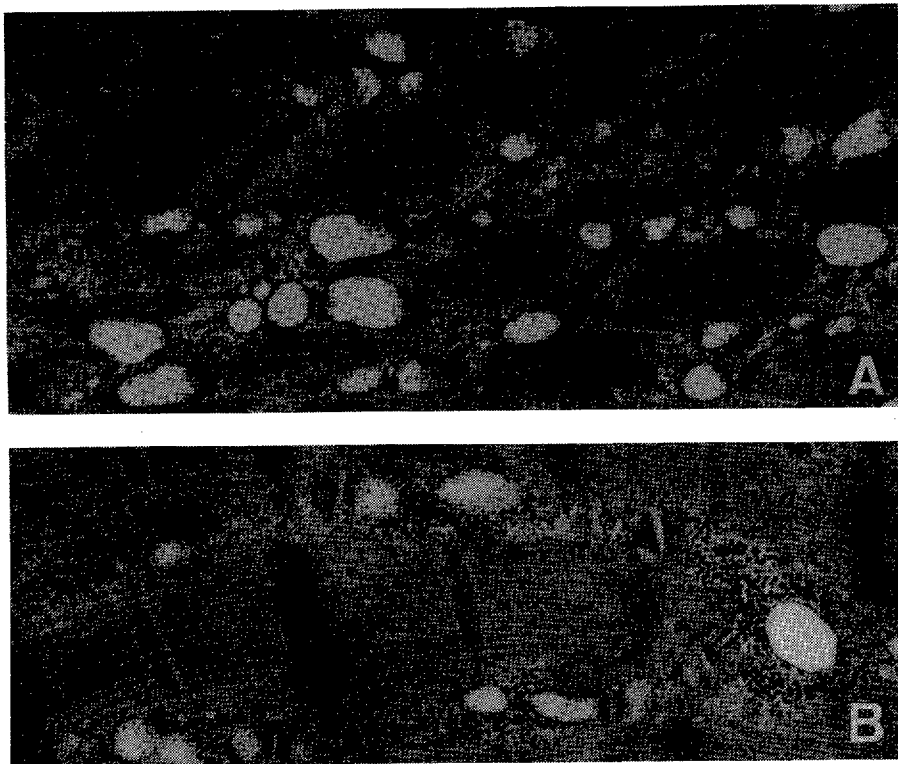


図4 小胞体の膨化を示す電顕写真  
内腔は細顆粒状又は透明である。  
A; 症例1の筋症状顕在期の大腿四頭筋(×18,000)。B; 症例2の筋症状寛解期の腹筋(×72,000)。

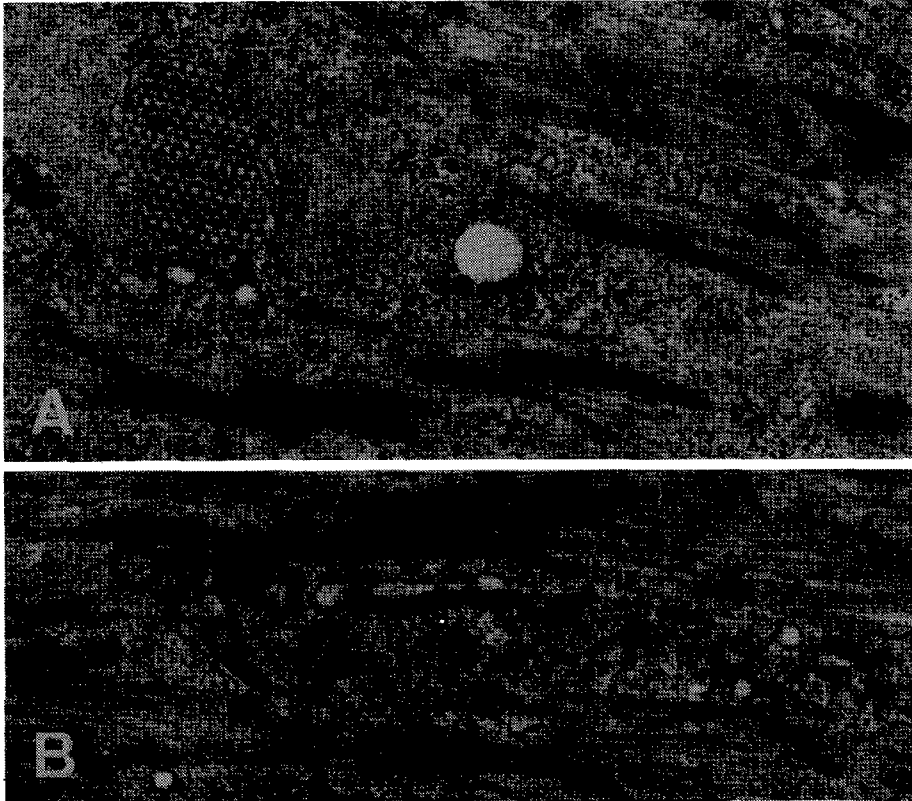


図5 T管の変形を示す変性筋線維の電顕写真。症例1，大腿四頭筋。A；  
 “honey comb-like” structure (×18,000)。B；T管の拡大，膨化，  
 走向の異常を示す (×18,000)。

#### 考 案

原発性アルドステロン症における筋脱力症状については、Conn (1955) の最初の記載以来低カリウム血症との関連が指摘され、Conn (1964) は 145 例のまとめで73%に認められる最も高頻度の症状の一つであるとしている。

しかし原発性アルドステロン症の筋脱力時の筋組織所見の報告はきわめて少ない。本報告における筋脱力時の筋組織所見の特徴は、散在性の筋線維壊死および空胞筋線維の存在である。電顕観察では、壊死筋線維の筋原線維は融解、消失し変性顆粒を伴い、空胞の関与が認められる。多数の空胞を有し、筋原線維に変化のない筋線維があり、さらに壊死、空胞のない筋線維において小胞体の膨化、空

胞化、T管の異常などが見い出される。また筋症状寛解期の筋では、壊死、空胞筋線維は見い出されず、一部で小胞体の膨化、T管の拡大が見い出される。これら一連の変化より筋線維壊死の発現には、空胞の関与が考えられ、更に筋線維壊死及び空胞の由来には小胞体及びT管の関与が想定される。

原発性アルドステロン症の筋組織所見において筋線維壊死を呈するミオパチー像の存在は、神林ら (1967)、Sambrook ら (1972)、も報告しており、又臨床的に脱力発作時 CPK、GOT などの筋由来の血清酵素の上昇も指摘されている。本症における筋症状が単なる麻痺でなくミオパチーであることを示している。

一方近年 Licorice, Biogastrone, Duo-gastrone, サイアザイド服用者、及び酒客において低カリウム血症と関連するミオパチーの存在が報告され、低カリウム血性ミオパチーとも呼ばれている。いずれにおいても持続的低カリウム血症の存在下に、筋脱力症状を呈し筋由来の血清酵素の上昇があり、筋組織所見では、筋線維壊死と空胞筋線維の存在、喰細胞、小円形細胞の滲潤を伴っており、筋症状、筋組織所見はアルドステロン症における所見と共通している。しかし筋微細構造についての報告は、Jensen (1977) の利尿剤服用者にみられた低カリウム血性ミオパチー例の報告をみるのみであり、彼は筋細線維が細くなり、空胞の存在、膜様小体、筋原線維の変化を認めている。しかしT管、小胞体の拡大、変形はないと報告している。微細構造についての報告はまだ少なく、結論は出せないが、低カリウムを来たす原因により微細構造は異なる可能性がある。

本報告における筋線維壊死以外の筋線維内空胞、T管、小胞体の変化などは、低カリウム性周期性四肢麻痺における麻痺発作時の筋線維の微細構造ときわめて類似している。周期性四肢麻痺において筋線維変性は、麻痺発作をくりかえした例において空胞の周囲に認められるが、筋線維壊死を主所見とすることはなく、本報告所見とは明らかに異なっている。周期性四肢麻痺の際には、発作時一過性に低カリウム血症とともに、筋線維内へのカリウム、水分の流入があり、筋線維内カリウム濃度の低下、膜電位の低下のあることが報告され、その原因として筋線維膜透過性の亢進が推定されている。筋線維形態における空胞の存在、T管および小胞体の変化などは、麻痺発現による結果であると考えられている。

一方アルドステロン症を含め低カリウム血性ミオパチーの際には、持続的低カリウム血症の存在があり、アルドステロン症では、筋症状寛解期より筋組織カリウム量、濃度の低下が報告されている。またアルドステロンは

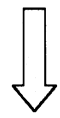
筋細胞膜自体に働くという報告もあり、筋線維膜のイオン環境の持続的变化に、何らかの誘因が加わり、まずT管、小胞体などの膜系の機能、形態の変化をおこし、さらには筋線維内空胞、筋線維壊死へと進展する可能性が考えられる。

## 結 論

原発性アルドステロン症に伴ったミオパチーの筋症状顕在期及び寛解期の生検筋の光顕、電顕所見を報告した。光顕的には筋線維壊死、喰細胞、小円形細胞滲潤、再生線維及び空胞筋線維の存在であった。組織化学的には1型、2型線維いずれにおいても変化が認められた。電顕所見では①筋線維壊死は、筋原線維の融解、消失、変性顆粒の出現及び空胞の併存であり、②筋原線維の変化を伴わない空胞の存在、③小胞体の膨化、T管の拡大、“honey comb-like” structure の存在が認められた。これら微細構造の所見より、筋線維壊死、空胞の発現に小胞体、T管の変化が関与していることが想定される。

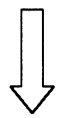
## 文 献

- 1) Conn, J. W.; Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, J. Lab. Clin. Med. 45: 3, 1955.
- 2) 神林敬一郎, 椿忠雄, 他: 多発性筋炎と原発性アルドステロン症の合併した1例. 日内会誌, 56: 454, 1967.
- 3) Sambrook, M. A., Heron, J. R., Aber, G. M.: Myopathy in association with primary hyperaldosteronism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35: 202, 1972.
- 4) Engel, A. G.: Evolution and content of vacuoles in primary hypokalemic periodic paralysis. Mayo Clin. Proc. 45: 774, 1970.
- 5) 里吉菅二郎: 神経・筋疾患の電解質代謝, 日内会誌. 53: 1277, 1964.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



近年 Licorice, Biogastrone, Duogastrone サイアザイド服用者, 酒客, アルドステロン症などの際に低カリウム血症, 血清筋酵素の上昇を認め, 組織学的に筋線維壊死を特徴とするミオパチーが報告され, 低カリウム血性ミオパチーとも呼ばれている. しかし筋病変の成立機序は明らかにされておらず, その微細構造についての報告もきわめて少ない. 本稿では, 低カリウム血症と深く関連する原発性アルドステロン症にみられたミオパチーにおける, 筋症状顕在期, 及び寛解期の生検筋の微細構造を報告し, 筋線維壊死の発現機序, 及び, 同様に低カリウム血症を呈する周期性四肢麻痺の筋組織所見との異同について考察を加える.