

原 著

## 神経筋疾患における ring fiber の意義

東京女子医科大学 附属脳神経センター 神経内科 (主任：岩田 誠教授)

ヤ タ ベ カ ナ タケウチ メグミ コンドウ ヒロミ  
谷田部可奈・竹内 恵・近藤 裕美タケミヤ トシコ イワタ マコト  
竹宮 敏子・岩田 誠

(受付 平成12年9月17日)

## The Significance of Ring Fibers in Neuromuscular Diseases

Kana YATABE, Megumi TAKEUCHI, Hiromi KONDO,  
Toshiko TAKEMIYA and Makoto IWATA

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

In the past, not much has been reported about the significance of ring fibers (RF). We examined the pathological, clinical and electrophysiological characteristics of 23 patients who had RF, excluding those with myotonic dystrophy. Nineteen of the 23 patients had neurogenic diseases such as neuropathy, suggested by pathological and electrophysiological data. The results are consistent with the view that RF develops as a consequence of the denervation of muscle fibers. The presence of RF appears to be nonspecific, because the origin of RF is secondary degeneration. However, it is an important finding that the presence of RF may indicate the degenerative process of muscle fibers in neuromuscular diseases.

## 緒 言

神経筋疾患の筋線維には、様々な構造異常が認められる。1893年に Muenzer<sup>1)</sup>が、筋線維の中心部の筋原線維は正常に長軸方向に走行しており、それに対して90度の角度で周囲をとりまくように筋原線維が走行している構造異常を報告した。この構造異常は、形状から、ring fiber (RF) または、Ringbinden, annular myofibril, spiral annulet などと呼ばれている。筋強直性ジストロフィー (MyD) で最も多く認められる<sup>2)</sup>が、進行性筋ジストロフィー、筋炎等の筋疾患<sup>3,4)</sup>、脊髄根神経炎<sup>5)</sup>等の神経原性疾患、パーキンソン病<sup>6)</sup>、また、正常人の横隔膜や外眼筋など<sup>6)</sup>でも認められる。以上 RF の成因について様々な報告がなされてきたが、不明な点が多い。

本論文では、当科で筋生検を施行し、RF を認めた症例についてその病理・臨床・電気生理学的特徴をまとめ、RF の臨床病理学的意義について検討する。

## 対象および方法

1978年11月から1995年3月までに、東京女子医大病院神経内科で筋生検を施行した944例の HE 染色標本を検鏡した。944例中、MyD は24例であり、うち16例 (66.7%) で RF を認めた。本研究では、MyD 以外の920例中、RF を全視野で1個以上認めた23例を対象とした。

開放筋生検による凍結標本から切片を作製し、HE, modified Gomori-trichrome, NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR), PAS, 酸フォスファターゼ, ATPase 染色を行い、光学顕微鏡を用いて

表1 RFを認めた23例の臨床診断

	症例	年齢(歳)	性	臨床診断
Group 1	1	44	F	カルモフル脳症・ニューロパチー
	2	58	M	脊髄根神経炎
	3	45	F	n-hexan ニューロパチー
	4	53	M	アルコール性ミオパチー
	5	53	M	ポリニューロパチー(原因不明)
	6	51	M	糖尿病性ニューロパチー
	7	63	M	好酸球増加症候群・ニューロパチー
	8	46	M	糖尿病性ニューロパチー, MELAS
Group 2	9	52	F	糖尿病性ニューロパチー
	10	47	F	サルコイドーシス
	11	36	F	ポリニューロパチー(原因不明)
	12	62	F	Kugelberg Welander 病
	13	20	M	脳性麻痺
	14	46	F	多発筋炎
	15	58	F	皮膚筋炎
	16	48	M	多発筋炎
	17	38	M	血管炎性ニューロパチー
	18	68	M	Kennedy-Alter-Sung 症候群
	19	17	M	筋萎縮性側索硬化症
	20	41	M	アルコール性ニューロパチー
	21	72	F	結節性多発動脈炎
	22	60	F	腰椎椎間板ヘルニア
	23	35	F	慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー

MELAS: ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群。

所見を観察した。また、臨床所見、電気生理学的所見(針筋電図, 末梢神経伝導検査)を検討した。

### 結 果

対象となった23例の臨床診断を表1に示す。神経原性疾患は、末梢神経障害・根神経炎等17例(症例1~3・5~13・17・20~23)および運動ニューロン疾患2例(症例18・19)の19例、筋原性疾患は、筋炎等4例(症例4・14~16)であった。年齢は、17~68(平均49.3)歳、男性12例、女性11例と男女差はなかった。全視野内のRFの数から対象を2群に分けた。Group 1はRFが全視野で5本以上認められたもので8例が、Group 2はRFが全視野で1~4本認められたもので15例が相当した。RFが最も多く認められた症例は、症例4であり、RFは全視野で32本認められた。

筋生検所見を表2にまとめた。筋生検部位は、短腓骨筋12例、大腿四頭筋7例、前脛骨筋2例、傍脊柱筋1例、手掌伸筋1例であった。症例7で

認められたRFを図1に示す。RFの筋線維のタイプは、2Aまたは2B線維であった(図2)。Sarcoplasmic mass (Sar)は、筋鞘膜下に輪状に存在するHE染色では無構造、NADH-TR染色で濃染、酸フォスファターゼ染色で活性が高い構造であり<sup>7)</sup>、RFの近くに認められることが多い<sup>8)</sup>。Sarは、Group 1の2例、Group 2の2例で認められ、臨床診断は脊髄根神経炎、糖尿病性ニューロパチー等の神経原性疾患であった。同時にみられた筋生検所見として、神経原性変化は、小角化線維が14例、fiber type groupingが8例、target/targetoid fiberが5例でみられた。筋原性変化は、筋線維横断面の円形化が15例、中心核の増加が16例でみられた。Type 2 fiber atrophyが10例、type 1 fiber atrophyが1例で認められた。これらの筋生検所見は、Group 1・2どちらでも認められた。

臨床所見について検討した(表3)。罹病期間は、1年未満が7例、1~5年が9例、6年以上が7例で

表2 23例の筋生検所見のまとめ

症例	生検部位	生検所見								
		RF	Sar	S	F	T	R	C	A	
Group 1	1	P	2+	+				+	type 2	
	2	P	2+	+	+		+	+		
	3	P	2+			+	+	+	2	
	4	Q	2+				+	+	1	
	5	P	2+	+						
	6	P	2+	+	+	+	+	+		
	7	P	2+		+	+		+		
	8	Q	2+							
Group 2	9	TA	+	+					2	
	10	TA	+	+	+				2	
	11	P	+	+			+	+		
	12	Q	+	+				+		
	13	Q	+							
	14	Q	+					+	+	
	15	Q	+							
	16	Q	+					+	+	2
	17	P	+	+	+			+	+	
	18	Q	+	+	+			+	+	2
	19	手掌伸筋	+	+				+	+	
	20	P	+	+				+	+	2
	21	P	+	+	+	+		+	+	2
	22	傍脊柱筋	+					+	+	2
	23	P	+	+	+	+	+	+	+	2

筋生検部位 P: 短腓骨筋, Q: 大腿四頭筋, TA: 前脛骨筋. RF 頻度 2+: 全視野5本以上, +: 1~4本.

所見略語 Sar: sarcoplasmic mass, S: 小角化線維, F: fiber type grouping, T: target/targetoid fiber, R: 筋線維横断面の円形化, C: 中心核の増加, A: fiber type atrophy.

あった。Group 2で罹病期間が長い傾向が認められた。筋生検が施行された下肢(症例9のみ上肢)の神経学的診察所見をまとめた。筋力は、徒手筋力検査(MMT)5が8例, MMT4が10例, MMTは5例であり, 筋萎縮を8例で認めた。腱反射は、亢進5例, 減弱・消失12例であった。感覚障害については、表在覚正常12例, 軽度低下5例, 中等度低下2例, 高度低下0例, 消失3例。深部感覚正常13例, 軽度低下2例, 中等度低下2例, 高度低下3例, 消失1例であった。

筋電図では、神経再支配所見を16例, 脱神経所見を6例で認めた。末梢神経伝導検査所見(下肢)では、13例で運動神経または感覚神経に異常が認められた。運動神経の電位低下が8例, 伝導速度

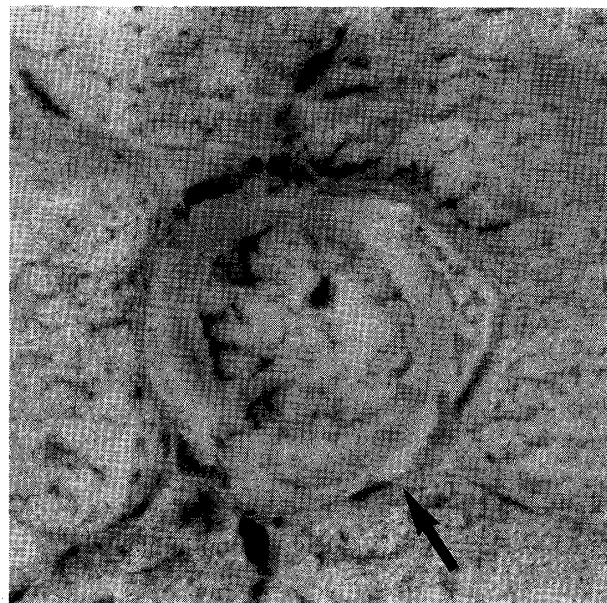


図1 Ring fiber (RF) (症例7 PAS染色 ×200)

RF(矢印)では、筋線維の中心部の筋原線維は正常に長軸方向に走行しており、それに対して90度の角度で周囲をとりまくように筋原線維が走行している。

低下が3例, 感覚神経の電位低下が5例, 伝導速度低下が9例で認められた。

### 考案

RFは、MyDをはじめとする筋ジストロフィー、筋炎等筋原性疾患で多く認められる所見とされている<sup>2)</sup>。RFの光学顕微鏡による観察は、HE、NADH-TR等の一般的な組織化学染色で可能であるが、グリコーゲンなどの糖質を赤く染色するPAS染色で描出されやすい<sup>9)</sup>。グリコーゲンは筋原線維間網目構造の部分に存在し、筋原線維の走行が異なるRFで目立つためと思われる。過去にはRFを筋生検処理中の人工産物とする意見もあったが、電子顕微鏡による観察で縦走する筋原線維が輪状に別の筋原線維を取り囲む所見が観察され、否定された<sup>10)</sup>。RFは、MyDの特徴的な筋生検所見であり、特に慢性の経過をとっている例でみられることが多く、先天性MyDの小児例ではあまり観察されない<sup>7)9)11)</sup>。MyDにおけるRFの出現頻度は、筋生検施行例の30~70%以上<sup>6)7)</sup>とされ、当科での結果は、24例中16例(66.7%)であり、ほぼ同じであった。

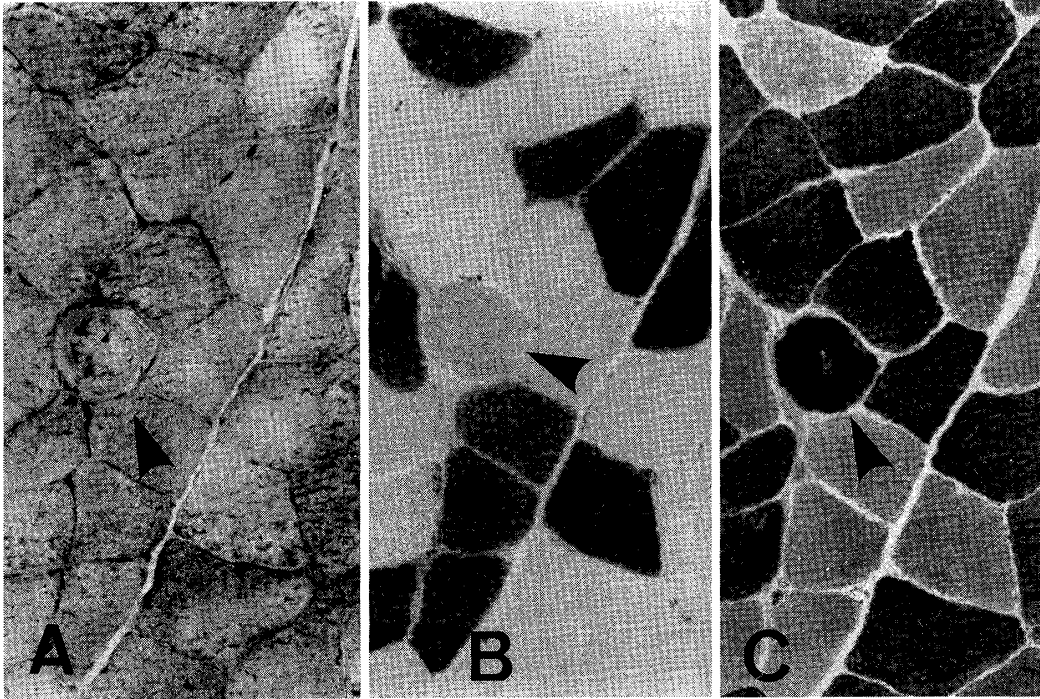


図2 RFの筋線維タイプ(症例7 A: PAS染色, B: ATPase染色 pH4.6, C: ATPase染色 pH9.4 ×50)  
RF(矢頭)は, ATPase染色 pH4.6で白く, ATPase染色 pH9.4で黒く染色される type 2 線維で認められた。

以上をふまえて,我々は,MyD以外の神経筋疾患におけるRFについて検討した.RFの出現頻度は,MyDを除いた920例中23例(2.5%)と,MyDでの頻度に比べ,低頻度であった.23例の臨床診断は,19例が末梢神経障害等の神経原性疾患であった.特に,RFを全視野で5本以上認めた8例は全例が神経原性疾患であり,一方,筋炎で認められたRFは極く少数であった.

筋生検所見では,神経原性変化との共存が認められた.臨床所見では,筋力低下,筋萎縮,感覚障害に大きな特徴は認められなかった.筋電図所見は,神経再支配所見が中心であり,6例で脱神経所見を認めた.末梢神経伝導検査では,13例で運動神経または感覚神経に異常を認めた.以上の筋生検結果,臨床所見,電気生理学的検査結果は,神経原性疾患の裏付けと思われた.

神経原性疾患で,RFが認められたことは,筋の神経原性変化が成因に関与している可能性が考えられた.RFは,一端が遊離した筋(横隔膜・外眼筋等)では,正常でも出現することが知られてい

る<sup>2)</sup>.MyDなどの筋ジストロフィーでは,筋の広範囲の線維化,脂肪化により,残存した筋線維が遊離状態になることから,RFが出現するという説もある<sup>26)</sup>.また,実験的に横隔神経を刺激し,横隔膜の仕事量を増大させることによりRFの出現をみた報告もあり,筋の仕事量が増大した状態もRFの出現に関係していると考えられている.以上から,総説では,RFは脱神経,または,神経再支配を受けた筋線維に出現することが多いとまとめている<sup>4)</sup>.すなわち,筋線維に対する様々な傷害の結果,RFが生ずるのであり,神経原性疾患における筋線維の萎縮・変性および再支配も,RFの出現に関与していると考えられた.

RFは,筋変性の結果から生じた二次的構造物と考えられ,非特異的所見と思われた.しかし,神経筋疾患の筋変性過程を推測するためには重要であり,筋病理を検討する際には,着目することを忘れてはいけない所見である.

#### 結 論

当科で施行した筋生検のうち,MyD24例を除

表3 23例の臨床所見のまとめ

	症例	罹病期間	MMT	筋萎縮	腱反射	表在覚	深部感覚
Group 1	1	3カ月	4	-	2+	1	0
	2	1カ月	5	-	+	0	0
	3	4カ月	5	-	2+	3	0
	4	5カ月	5-	+	2+	0	2
	5	5年	5	-	+	1	0
	6	2年	5	-	±	1	0
	7	10カ月	3+	+	±	4	1
	8	2年6カ月	3	2+	±	0	3
Group 2	9	4年	4	-	-	4	4
	10	27年	5	-	+	0	0
	11	26年	4	-	±	0	2
	12	13年	3+	-	±	0	0
	13	19年	4	2+	2+	0	0
	14	2カ月	3+	-	±	0	0
	15	7カ月	4	+	+	0	0
	16	10年	4	+	+	0	0
	17	17年	5	-	±	4	3
	18	6年	4	+	±	0	0
	19	5年	4	+	2+	0	0
	20	3年	4	+	+	0	0
	21	1年	5	-	±	1	0
	22	3~4年	4	+	-	1	3
	23	1年1カ月	3+	+	-	3	2

MMT：徒手筋力検査

感覚障害の程度 0：正常，1：軽度低下，2：中等度低下，3：高度低下，4：消失。

く920例中23例でRFを認めた。一方，MyDでのRF出現頻度は従来の報告通り24例中16例(66.7%)であった。RFは筋疾患で多く認められるとされていたが，MyD以外の23例中，19例が神経原性疾患であった。神経原性疾患のRFは，筋線維の萎縮・変性および再支配等の筋変性の結果からの二次的構造物の可能性が高いと思われた。しかし，RF形成の過程は筋病的には重要であり，多くの有用な情報が得られると考えられた。

本論文の一部は，第36回日本神経学会総会(1995年5月，名古屋)で発表した。

#### 文 献

- 1) Muenzer E: Ein Beitrag zur Lehre von der Dystrophia muscularis progressiva. *Z Klin Med* **22**: 564-572, 1893
- 2) Bethlem J, Van Wijngaarden GK: The incidence of ringed fibres and sarcoplasmic masses in normal and diseased muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatsy* **26**: 326-332, 1963
- 3) Banker BQ, Engel AG: Basic reactions of muscle. *In Myology*, 2nd ed (Engel AG, Franzini-Armstrong eds), pp 832-888, McGraw-Hill, New York (1994)
- 4) Engel AG, Banker BQ: Ultrastructural changes in diseased muscle. *In Myology*, 2nd ed (Engel AG, Franzini-Armstrong eds), pp 889-1017, McGraw-Hill, New York (1994)
- 5) 竹内 恵, 山根清美, 柴垣泰郎ほか: 筋生検上 ring fiber を認めた脊髄根神経炎の1例. *太田綜病年報* **28**: 101-104, 1993
- 6) 磯崎英治, 宮本和人, 田邊 等ほか: ヒト横隔膜における多様性筋病変 (ragged red fiber, core/targetoid fiber, cytoplasmic body, ring fiber) の検討. *臨神経* **29**: 726-732, 1989
- 7) 埜中征哉: 臨床のための筋病理. pp76-82, 日本医事新報社, 東京 (1993)
- 8) Harper PS, Rudel R: Myotonic dystrophy. *In Myology*, 2nd ed (Engel AG, Franzini-Armstrong

- ceds), pp1192-1219, McGraw-Hill, New York (1994)
- 9) **Dubowitz V**: Muscle Biopsy. A Practical Approach. pp122-128, 380-395, Bailliere Tindall, London (1985)
- 10) **Schotland DL, Spiro D, Carmel P**: Ultrastructural studies of ring fibers in human muscle disease. *J Neuropathol Exp Neurol* **25**: 431-442, 1966
- 11) **三木哲郎**: 筋緊張性症候群. 1. 病因, 病態, 病理. 「新筋肉病学」(杉田秀夫, 小澤鏝二郎. 埜中征哉編) pp559-568, 南江堂, 東京 (1995)
-