

Title	筋組織に及ぼすPrednisoloneの影響
Author(s)	中田, 俊士
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29143
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 27 】

氏名・(本籍)	中 田 俊 士 <small>なか た とし お</small>
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 1 6 2 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 3 月 2 8 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	筋組織に及ぼす Prednisolone の影響
論文審査委員	(主査) 教 授 西 川 光 夫 (副査) 教 授 須 田 正 巳 教 授 山 村 雄 一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

Glucocorticoid が長く投与されると、所謂人工的な Cushing 症候群が現われ、四肢筋にもやせと筋力の低下が目立だってくる。そして尿には Creatinuria がみられる。Glucocorticoid 療法に伴う筋障害は、通常 Steroid myopathy と呼ばれているが、その詳細は現在尚明らかにはされていない。

そこで著者は、Prednisolone を白鼠や家兎に投与して Creatinuria を招来させ、その発生機転を筋侵襲との関係において捉えながら、Steroid 投与下の臨床像 (体蛋白像) の実体を把握しようと試みた。

〔方法ならびに成績〕

1. Prednisolone の投与と Creatinuria

体重 2~3Kg の雄性家兎に、Prednisolone を 25 mg ずつ連日投与し、尿中の Creatine, Creatinine を Folin 法を用いて定量してみた。その結果は、尿中の Creatine/Creatinine 比が、投与の前日では 0.1、第 8 日目 0.9、第 16 日目 3.9 となって、その値に漸増が認められた。

これが Creatine の合成系の促進によるものか、貯蔵系の減弱によるものかをみるために、体重 1Kg 当たり 30 mg の Creatine を負荷して、尿中でのその回収率を求めた。結果は、非投与群 1.8%、投与 8 日目 94.4%、18 日目 74% となり、投与群で高い回収率が得られ、貯蔵系の減弱がその成因となっていることが知られた。

2. Creatine の貯蔵系減弱の意味

体重 120~130 gm 呑竜系雄性白鼠に、 $2 \mu\text{c}$ の Creatine-1-C¹⁴ を Carrier free で注入し、30 分後脳・肺・心・腎・脾・肝・筋 7 臓器中の放射活性を、Windowless gas flow counter で infinite thickness とし測定し、それに自己吸収補正を加えて湿性重量当りの比活性としてあらわしてみると、一応脳を除く 6 臓器中に有意の活性が認められた。

しかし放射活性の推移を6時間、20時間とみて行くと、筋・心・脳3臓器にのみ漸増が、それ以外の臓器には漸減が招来され、44時間後の各臓器への活性の分布像は、総 Creatine 及び Creatine Kinase (Noda 法で測定) の分布像に一致して来た。

したがって、組織における Creatine の貯蔵は、一度細胞中に入った Creatine を膜を通して出て行けない磷酸型となし得る Creatine Kinase によっていることが知られた。

3. Prednisolone の投与と筋 Creatine Kinase

1., 2.の知見は、Prednisolone による Creatinuria は、体内 Creatine Kinase 総量の減少によっている事を示唆している。

(a) そこで1.の条件下での背筋・腓腹筋について、湿性重量当りの Creatine Kinase 活性及び Creatine 含量を追跡してみたが、それぞれの値に経日的な漸減傾向が実際認められた。

(b) 体重 120 gm にそろえた呑竜系雄性白鼠に基本食を与えながら、Prednisolone を毎日 2.5 mg づつ腹腔内注入したものでは、7日目の肝湿性重量は、非投与群 7.2 gm, 投与群 8.0 gm, 腓腹筋は、非投与群 0.90 gm, 投与群 0.63 gm となっていた。

4. 侵襲の程度と筋の種類

Prednisolone による筋侵襲の程度は、筋の種類で差異がみられる。

(a) 3. (a) の Creatine Kinase 活性や、Creatine 含量の成績でも、筋を背筋・腓腹筋・ヒラメ筋・横隔膜筋・心筋と並べると、この筋の順序で前程強い減少があらわれていた。同じ成績は、Sibley-Lehninger 法を用いて得た Aldolase 活性で、KCl を用いて筋蛋白を分画した分画像で、又 Barany 法で測定したその各分画中での Ca-ATPase 活性で認められた。

(b) 3. (b) の動物でも、腓腹筋の湿性重量には30%の減少がみられている時点で、ヒラメ筋では6%と、程度は軽い。

したがって、これらの結果から、Glucocorticoid は筋の殆んど全蛋白を侵襲し、その影響は上記の筋の順序で弱くあらわれてくることが知られる。

5. Steroid 侵襲と白筋

(a) これらの筋の組成を検討した結果をみると、4. (a) の筋の配列は前者程 phasic な運動がなされやすく一白筋、後者程 tonic な持続運動が行ないやすく一赤筋となっているので、Steroid で影響を受けやすいのは白筋と了解される。

(b) ヒトの場合、Glucocorticoid で侵襲を受けるのは四肢の近位筋と云われている。これらの筋の LDH Isozyme 組成は M₄ type となっていることが、筋 LDH の DEAE Sephadex A-50 Column Chromatography で知り得た。M 含量が多いことは phasic な運動機能を持つ筋一白筋であることを、4. (a) の結果は又示唆している。

〔総括〕

1. Prednisolone による Creatinuria は、Creatine の貯蔵系の減弱によっている。

2. Creatine の貯蔵の仕組みは、取込んだ Creatine を膜を通して出て行けない磷酸型に転化することにある。

3. Prednisolone の投与下では、実際 Creatine Kinase 総量の減少が起っていた。

4. Prednisolone による筋侵襲は、白筋程強く認められた。
5. 4. が Cushing 症候群でみられる特異な Figure の成因の一つとなっている。

論文の審査結果の要旨

Glucocorticoid が長く投与されると、いわゆる人工的な Cushing 症候群があらわれ、四肢にも痩せと筋力の低下が目立つ。筋の障害は大なり小なり Glucocorticoid の投与に随伴して招来されるが、これが主徴となる症例は Steroid myopathy と呼ばれている。

しかし Buffalo hump と名付けられる特異な像が何故見られて来るのか、同じ筋肉である筈であるのに呼吸筋障害や心筋障害が何故見られないのかといった基本的な問題は、現在尚明らかにされていない。著者は横紋筋には機能を異にする白筋と赤筋があり、それぞれは、その機能を営むのに適した組成を持っているという知見をここに導入し、次のように明快な解析を試みている。

すなわち機能の差異は LDH アイソザイム組成で知り得るが、Steroid による侵襲筋とそれがもつ LDH アイソザイム組成とを対比させていくと、それは白筋組成の筋に限られるとしている。そして実際、Prednisolone を連日投与した家兎筋では、白筋組成が強いもの程、強い障害がおこることを、筋の酵素活性や筋蛋白像を追跡した結果から確認している。

その際湿性重量当りの Creatine Kinase 活性及び Creatine 含量にも経日的な漸減傾向が認められ、その時点で負荷した Creatine は、尿中で高率に回収されることから、Steroid 投与に伴う Creatinuria の成因は、Creatine Kinase 体内総量の減少によっているのであらうと述べている。

本 Steroid は内因性活性物質であるので、著者の示した知見からは、筋蛋白のうちでも白筋蛋白のみが貯蔵蛋白としての役割をになっていることが示唆される。真に興味深い。

本論文は Steroid myopathy の実体並びに Glucocorticoid の生理的意味に新知見を加えたものとして、学位論文として価値あるものと認める。