

Title	重症筋無力症患者血清による神経筋興奮伝達障害の発生機序に関する研究：特に患者血清のcurare様作用とacetylcholine生成系の阻害作用について
Author(s)	松山, 嵩
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29277">http://hdl.handle.net/11094/29277</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	松	山	嵩
	まつ	やま	たかし
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	1 0 3 7	号
学位授与の日付	昭 和	41 年	10 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	重症筋無力症患者血清による神経筋興奮伝達障害の発生 機序に関する研究—特に患者血清の curare 様作用と acetylcholine 生成系の阻害作用について—		
論文審査委員	(主査)	教授 曲直部寿夫	
	(副査)	教授 坂本 幸哉 教授 吉田 博	

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

重症筋無力症の症状の本態たる神経筋接合部の興奮伝達障害の成因は、患者血清中に存在する或る種の異常物質によることは略明らかにされている。しかしその物質が神経筋伝達障害を起す機序に関しては、presynaptic acetylcholine (Ach) の生成を阻害するのか、筋終板に対して Ach と競合する curare 様作用によるのか、或いは筋終板に直接作用してその感受性を低下させるのか未だ不明で結論を得ていない。

そこで著者は先ず (1) 蛙腹直筋による Ach 定量法を応用して、Ach による蛙腹直筋の収縮に対して d-tubocurarine が抑制作用を有することを証明した後、本症患者血清も同様にその収縮を抑制するか否かをみることによって薬理的に患者血清の curare 様作用の有無を検討し、次いで、(2) Quastel の方法に従って、ラッテ大脳皮質切片で Ach を生成せしめ、その生成系に対して本症患者血清が阻害作用を有するかを検討し、重症筋無力症の病因解明の一助とせんと試みた。

### 〔方法並びに成績〕

研究対象は重症筋無力症患者23例で、その中全身型は15例、眼型は8例であった。対照として正常人は24例、重症筋無力症類似の神経筋疾患々者（以下類似疾患と略）5例をえらんだ。

早朝空腹時の静脈血より血清を分離し阻血運動負荷前の血清（以下運動前血清と略）とした。次いで右上腕を緊縛し、握力計を連続100回握らせた後に採血した静脈血より血清を分離し、阻血運動負荷後の血清（以下運動後血清と略）とした。

### I. 患者血清の curare 様作用について

(1) Chang の蛙腹直筋による Ach 生物学的定量法を応用して、0.03 m $\mu$ g/ml の Ach 溶液による蛙腹直筋の収縮に対する 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 及び 1.6  $\mu$ g/ml の dTc 阻害率を求めたところ、夫々

6.67, 18.33, 30.00, 43.33, 55.28%であった。

(2) 正常人, 類似疾患々者, 及び重症筋無力症患者の血清の6倍稀釈液で, 0.03  $\mu\text{g/ml}$  の Ach 溶液を作製し, それらによる蛙腹直筋の収縮高をみたところ, 3者の収縮高の間に差は認められなかった。即ち本症患者血清は, Ach による蛙筋の収縮を抑制しなかった。

## II. 患者血清の Ach 生成系阻害作用の検討

Quastel の方法に従って, ラット大脳皮質切片で Ach を生成せしめた。その定量には蛙腹直筋を使用する生物学的方法によった。従って本稿での Ach とは, 蛙腹直筋を収縮せしめる Ach 様作用物質の総和である。

### (1) Ach 生成に及ぼす諸因子の検討

(イ) Incubation 直前の浮遊液中の Ach 量は 0  $\mu\text{g/g}$ , 皮質切片中の Ach 量は  $1.54 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$  であった。従って以後の実験では Ach 生成終了後の浮遊液中の Ach 量を遊離 Ach 量, 皮質切片中の Ach 量より1.54差引いた値を結合 Ach 量とした。

(ロ) Ach 生成に於けるラットの個体差をみたところ, ラットが成育するに従って Ach 生成量も僅かに増加する傾向がみられた。しかし同一ラットの左右両半球皮質切片の Ach 生成量は略等しいことが判明したので, 著者の実験では左半球の Ach 生成量を control として右半球の Ach 生成量を補正した。

(ハ) 皮質切片の浮遊液中の  $\text{K}^+$  濃度が 5.33~6.00 m Eq/l,  $\text{Ca}^{++}$  濃度が 4.93~5.60 m Eq/l, Glucose 濃度が 160.6~216.2 mg/dl の範囲内では, Ach 生成量は遊離型, 結合型ともに差がなかった。

### (2) Ach 生成に及ぼす運動前血清の影響

(イ) 正常人運動前血清添加群の Ach 生成量は遊離型が  $3.60 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ , 結合型が  $1.63 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$  で, これは正常人の年齢・性と関係なかった。

(ロ) 類似疾患々者運動前血清添加群の Ach 生成量は遊離型が  $3.63 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$ , 結合型が  $1.72 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$  で, 正常人の場合と差はなかった。

(ハ) 重症筋無力症患者運動前血清添加群の Ach 生成量は遊離型が  $2.95 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ , 結合型が  $1.27 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$  で, 対照群に比し Ach 生成量は著明に低下した。しかし眼型と全身型の間に差はなかった。

### (3) Ach 生成に及ぼす運動後血清の影響

(イ) 正常人運動後血清添加群の Ach 生成量は遊離型が  $3.67 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$ , 結合型が  $1.64 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$  であった。

(ロ) 類似疾患々者運動後血清添加群の Ach 生成量は遊離型が  $3.63 \pm 0.25 \mu\text{g/g}$ , 結合型が  $1.72 \pm 0.10 \mu\text{g/g}$  であった。

(ハ) 重症筋無力症患者運動後血清添加群の Ach 生成量は遊離型が  $2.73 \pm 0.16 \mu\text{g/g}$ , 結合型が  $1.08 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$  であった。

従って運動前と運動後血清添加群の Ach 生成量は, 正常人及び類似疾患では差がなかったが重症筋無力症では後者の場合に低下した。

〔総括〕

重症筋無力症患者血清の curare 様作用の有無を蛙腹直筋を、Ach 生成系の阻害作用の有無をラッテ大脳皮質切片を用いて検索したところ、

(1) 本症患者血清は、蛙腹直筋に対して Ach と競合しなかった。即ち curare 様作用を示さなかった。(2) 本症患者血清はラッテ大脳皮質切片の遊離及び結合 Ach の生成を阻害した。(3) 本症患者の阻血運動後の血清は、運動前の血清に比し、更に強く大脳皮質切片の Ach の生成を阻害した。

### 論文の審査結果の要旨

重症筋無力症の治療は、内科的及び外科的方面より種々行なわれてきたが、その病因が不明なため根治的な治療法がなく、本症患者の病状は寛解と悪化を繰り返しつつ、ついに死の転帰をとるものが多い。従って本症の根本的な治療法を確立するためには、その病因を解明しなければならない。

本症の本態である神経筋接合部の興奮伝達障害の成因に関しては、患者血清中に存在する所謂ミアステニー物質が関与していることは略明らかとなっている。しかしその物質が如何なる機序で伝達障害を惹起するか、即ちシナプス前に作用して acetylcholine の生成系を阻害するのか、筋終板に作用して acetylcholine と競合する curare 様作用によるのか、或いはその他の作用によるのか全く不明であり、その解明が本症治療法の確立に必要なである。

本研究は、Quastel の方法に従ってラッテ大脳皮質切片で acetylcholine を生成せしめ、その生成系に対して本症患者血清が阻害作用を有するか否かを検討し、更に Chang の蛙筋による acetylcholine 定量を応用して本症患者血清の curare 様作用の有無を検討している。その結果本症患者血清は curare 様作用がなく、acetylcholine の生成系を阻害することを証明した。

したがって、本研究は、今後重症筋無力症の治療上大きく貢献するものと考えられる。