



Title	筋ジストロフィー症に対する病態生化学的研究 : Duchenne型とLactic dehydrogenase isozyme
Author(s)	伊藤, 友昭
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30883
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・（本籍）	い	とう	とも	あき
	伊	藤	友	昭
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	2	6	5
	号	9		号
学位授与の日付	昭和47年11月16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	筋ジストロフィー症に対する病態生化学的研究 —Duchenne 型と Lactic dehydrogenase isozyme —			
論文審査委員	(主査)			
	教授	西川	光夫	
	(副査)			
	教授	阿部	裕	教授 佐野 勇

論文内容の要旨

〔目的〕

Lactic dehydrogenase (LDH) は、M- muscle型とH-heart型との2種の単量体から構成された四量体で、 M_4 、 M_3H_1 、 M_2H_2 、 M_1H_3 、 H_4 のisozymeがみられる。isozymeの臓器分布には、臓器特異性が認められ、成熟個体では変動しがたい。

ところで、筋ジストロフィー症に高血清酵素値のみられることは、まずaldolase (Lehninger, 1949) で、その後LDH (Dreyfus, 1958)、creatine kinase (江橋・杉田, 1959) などでも指摘されている。この場合、血清LDHは筋肉型 (M_4) をとらず、H組成優位となっていることをRichterichら (1961) が示したが、翌1962年、Wiemeらば罹患筋自体M型寡少の組成を保持している成績を得た。

しかし、類似の組成変化は神経原性筋萎縮症の罹患筋にも認められ (Brodyら, 1964)、また正常の筋肉でも、赤筋・白筋の機能に応じisozymeの組成には H_4 から M_4 への変位が認められる (植田ら, 1964)。筋ジストロフィー症の組成変化の意味づけにはまだ結論は出されていない (Pearson, 1966)。

そのため、LDHの組成異常が本症の成因と如何なる関係にあるのか検討した。

〔方法並びに成績〕

1 神経・筋疾患の筋LDHの isozyme pattern

筋ジストロフィー症15例 (Duchenne型7例、limb-girdle型3例、facioscapulohumeral型1例、先天型2例、強直型2例) 神経原性筋萎縮症9例 (脊髄性進行性筋萎縮症4例、末梢神経性進行性筋萎縮症1例、筋萎縮性側索硬化症4例)、Kugelberg-Welander病4例、周期性四肢麻痺2例、重症筋無力症1例—いずれも典型的な臨床症状を伴う症例—のLDH isozyme patternを、DEAE Sephadex A-50 column chromatography (植田ら, 1963) を用い検討した。

a. 腓腹筋のPattern; 正常LDHの活性は、 M_4 分画に集中、一峰性のPatternを示す。Duchenne型先天性の全例、上行性limb-girdle型の2例に異常patternが検出され、活性値にも著明な減少がみられた。

脊髄性進行性筋萎縮症の1例、筋萎縮性側索硬化症の1例（いずれも死亡直前）にまた異常Patternがみられた。

Kugelberg-Welander病の1例は多峰性のPatternを呈していたが、全体としてみればM優勢であった。

b. 三角筋・腓腹筋のPatternの対比: 三角筋も M_4 を主体とする一峰性のLDHを有する。同時点で両筋に異常Patternが認められたのはDuchenne型と先天型のみ(全例)。limb-girdle型では下行型の三角筋、上行型の腓腹筋にそれぞれPatternの異常が認められた。

一組成変化の特異性はDuchenne型に高いことが推察される。

II Duchenne型の経過と酵素の変動

a. 腓腹筋のLDHのPattern: 加齢でPatternに変動がみられるかを血清と対比させながら、3才(preclinical case)、5才(発症時点)、9才(走行不能一歩前)で検討した。その結果、筋肉: M_4 (3才の活性値は正常値の約 $\frac{2}{3}$ 程度)は漸次減少そして消失、そこに組成異常を惹起させている。一ヒト胎児型は M_2H_2 型であるから罹患筋のLDHも $M_2H_2 \rightarrow M_4$ へ分化が遂行している。

血清: 3才値は正常人の約8倍。活性は M_2 、 $M_2H_2 + M_1H_3$ 分画に分散、しかし加齢で漸次減少、 M_4 型の減少速度は M_2H_2 より速い。一筋の種類により脱落過程に差異があることが推測された。

b. 腓腹筋(M_4 組成筋)とヒラメ筋(M_2H_2 組成筋)の対比:

- ① 7才の男子。腓腹筋: M_4 著明減少、活性は4分画に分散。値は約 $\frac{1}{4}$ 程度。ヒラメ筋: M_2 が減少、原形はほとんど崩れていない。総括活性値もほぼ正常。
- ② 9才の男子。腓腹筋: 活性は M_1H_3 に僅か。値は $\frac{1}{3}$ 程度。ヒラメ筋: M_1H_3 が主体で、Patternの崩れが著しい。値は $\frac{1}{3}$ 程度。一アキレス腱延長術施行時に採取した腓腹筋は、ヒラメ筋より早期に組成変化がみられた。

c. 血清aldolase値の質的転換: 85例について測定(Sibley-Lehninger法による)。

- ① FDP-aldolase値: 各年令の平均値には漸減傾向が認められた。
- ② FIP-aldolase活性/FDP-aldolase活性の比率: この比率には加齢に伴う漸増傾向がみられる。一FIP-aldolaseを含む臓器(肝臓など)の障害が経時的に加重していることが推察された。

III Duchenne型の臨床経過とその剖検成績

a. 臨床経過: 出産・乳児期・幼児期: 異常(一)。6才: 登はん性起立・動揺性歩行出現。

[9才]: 独歩不能。[15才]: 便秘・狭心症様発作出現。[17才]: 食事は独力ではとれず、また本のページを繰ることが出来ない。[18才]: 誤飲により窒息死す。一罹患部位が近位筋(主として M_4 組成筋)→前腕・軀幹筋(主として H_2M_2 組成筋)→平滑・心筋・肝臓(?)と経時的に加重してくることを示唆しているようである

b. 病理解剖所見：①横紋筋萎縮著明〔残存筋線維の量、腓腹筋<ヒラメ筋<心筋（H₄組成筋）〕。仮性肥大を認めず。②直腸からS状結腸までの拡張及び肥大、直腸慢性潰瘍。③中枢神経系海綿状変性。④肝萎縮。

c. 腓腹筋とヒラメ筋の残存筋線維の量：アキレス腱延長術施行時に採取した3症例（7才1例、9才2例）中2症例が、腓腹筋<ヒラメ筋。9才の1例は 腹筋≒ヒラメ筋。

〔総括〕

WiemeやRichterichが示したLDHの組成異常はDuchenne型の成因とは直接関係はない。本型では、M₄組成筋、M₂H₂組成筋、H₄組成筋と順次に筋組織が脱落。その過程のLDHを、血清や筋肉で把握していたものと思われる。

臨床的組織学的・酵素学的に進めた上述の検索の結果からすると、Duchenne型の経過を次の如くに区分すると都合が良い。

時 期	当 年 令	血清酵素の 由来臓器	障害がその時点で最も強く進行し ている臓器	症 状
第1期	～4才	白 筋	白 筋	白筋障害による
第2期	4～9才	中 間 筋	中 間 筋	白筋脱落と中間筋障害による
第3期	9才～	赤筋・肝臓(?)	赤 筋	白筋・中間筋脱落と赤筋障害による

論文の審査結果の要旨

筋ジストロフィー症では、血清に筋肉酵素がleakしているが、血清LDHのisozymeは筋肉に含まれている筈のM₄が認められず、H組成優勢の酵素で占められている(Richterichら—1961)。類似の組成変化が罹患筋にも認められ(Wiemeら—1962)、そのため、この組成異常が本症の成因と関連性をもっているのではないかと注目されていたが、著者は病型をDuchenne型にしぼって、その経過を追跡し、赤筋（H₄組成筋）—白筋（M₄組成筋）という筋肉の機能分化の拡がりの中で、白筋から赤筋へ、筋組織が順次に脱落していることを確認。その過程のLDHをWiemeらは血清や筋肉で把握していたものと述べている。本論文は臓器の分化の知見の上に立って、疾患の病態生理に解折を加えている点でも興味ぶかく、学位論文として価値あるものと認める。