

Title	Muscle Histology in Becker Muscular Dystrophy
Author(s)	階堂, 三砂子
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37842">https://hdl.handle.net/11094/37842</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	階 堂 三 砂 子
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 9 8 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 3 年 8 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Muscle Histology in Becker Muscular Dystrophy (ベッカー型筋ジストロフィーにおける筋病理)
論 文 審 査 委 員	(主査) 大手前病院顧問 垂井清一郎 (副査) 教 授 岡田伸太郎 教 授 高井新一郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

Kunkel, Hoffman らによるジストロフィンの発見によって、従来は鑑別困難な臨床像を呈する症例においても Duchenne 型, Becker 型 (以下 BMD) 及び肢帯型筋ジストロフィー等の鑑別が可能となった。本研究では、ジストロフィン・テストで診断を確定した BMD につき筋組織化学所見を検討することにより、臨床経過に伴う骨格筋障害過程を明らかにすることを目的とした。

#### 〔方法ならびに成績〕

対象：1979～1989年に国立精神神経センターで診断された BMD 20 例 (2～32 歳, 18 家系) の生検筋 (上腕二頭筋) についてジストロフィン・テストにより診断を再確認したのち、年齢依存的な病理変化を中心に分析した。明かな家族歴は 12 例に認めた。血清 creatine kinase (CK) 値は 549-18, 365 U/l と全例で上昇、筋電図では全例で筋原性変化を認め、2 例では神経原性変化も混入していた。

方法：ジストロフィン・テストは全例に免疫組織化学染色法及びウェスタン・ブロット法を行った。患者リンパ球を用いた DNA 分析は 14 例について行った。一般組織化学染色は H&E, modified Gomori trichrome, NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR), ATPase, acid phosphatase, alkaline phosphatase 染色について主に検討した。

#### 成績：

ジストロフィン・テスト

- ① 免疫組織化学染色法；抗ジストロフィン（ドメイン I・II・IV に対する）抗体による蛍光染色を行った。正常筋では筋表面膜の全周性にジストロフィンが認められたが、BMD では全例で筋表面膜のジストロフィン染色性は淡く、ときに不連続性となり“faint and/or patchy staining”像を示した。
- ② ウェスタン・ブロット法；分子量 400 kd，蛋白量 100% を正常値とした。19 例に分子量異常（350-420 kd）があり，全例に蛋白量減少（5-60%）を認めた。
- ③ DNA 分析；14 例中 11 例に欠失（in frame 欠失 10 例，out of frame 欠失 1 例）を認めた。

#### 一般組織化学染色

従来の報告と同様に筋線維の大小不同，中心核増加，壊死・再生，splitting，反応性の細胞浸潤，間質結合織の増生，内部構築の乱れなどの筋原性変化に加え，小角化線維，fiber type grouping，pyknotic nuclear clumps といった神経原性変化の混在が一部に見られた。

筋病理所見と筋生検時の年齢との関係について検討した。H&E 像において，15 歳以下の若年例では活発な壊死・再生像がしばしば群をなしてみられ反応性炎症像を伴うことが多いのに比し，16 歳以降の年長例では壊死・再生線維は少なく，著明な大小不同，中心核増加や splitting などの慢性変化が主であった。NADH-TR 像では，若年例の筋線維内部構築が保たれていることに比べ，年長例では moth-eaten fiber や whorled fiber など筋線維内部構築異常が目立った。ATPase では若年例ほど type 2C 線維の増加が著明であった。

以上のような年齢に伴う筋病理像の変化は，今回検索した限りでは臨床像（発症年齢・罹病期間・進行の度合）やジストロフィンの免疫染色性・分子量・蛋白量とは無関係であった。例えば，筋力低下に気づかれてからいずれも 6-7 年の経過後筋生検を行った 3 例（7 歳，17 歳，28 歳）でも，やはり若年者では壊死・再生が活発で多数の type 2C 線維を認め，年長例では筋線維大小不同や内部構築異常が目立っていた。また発症年齢・罹病期間・進行の度合が著しく異なる 32 歳・31 歳の兄弟例も，筋病理像では若干程度の差があるものの共に年長者 BMD の特徴を有していた。

#### 〔総括〕

1. ジストロフィン・テストで診断を確定された BMD 20 例（2-32 歳）の筋病理所見（全例上腕二頭筋）を検討した。
2. 免疫組織化学染色では全例で“faint and/or patchy staining”像を認めたが，年齢による一定の傾向はなかった。
3. 筋病理所見は筋生検時の年齢によって一定の傾向を認め，15 歳以下では活発な壊死・再生像が主であったが，16 歳以降では内部構築の乱れ・splitting・中心核増加などの慢性変化が主であった。しかも興味あることにこの傾向は自覚症状が発現した年齢とは必ずしも関係しなかった。
4. 年齢に伴う筋病理像の変化は，病像の進行の度合やジストロフィンの免疫染色性・分子量・蛋白量とは無関係であった。

## 論文審査の結果の要旨

ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) はジストロフィンの不完全欠損によることが近年明らかにされ、従来であれば臨床的に鑑別困難な症例でもデュシェンヌ型や肢帯型筋ジストロフィーとの区別が可能となった。本研究ではBMDの病態を病理学的に把握することを目的とし、臨床診断をジストロフィン・テストにより確認した上で、18家系20例(2~32歳)の患者の上腕二頭筋生検標本を対象とし一般組織化学所見を検討した。その結果、病理変化に年齢依存性が認められることを明らかにした。すなわち、15歳以下では活発な壊死・再生像が中心であったが、16歳以降になると内部構築異常、splitting、中心核増加などの慢性変化が主となった。また、この年齢に伴う筋病理像の変化はジストロフィンの免疫染色性、分子量、及び蛋白量、発症年齢、さらには病像の進行の度合とは無関係であった。本研究はジストロフィンの欠陥による骨格筋障害過程を明らかにする上で重要な資料を提供するものとして評価される。