Osaka University Knowledge Archive

Title	COAGULATION AND FIBRINOLYSIS DISORDER IN MUSCULAR DYSTROPHY
Author(s)	齊藤, 利雄
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44459
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏　　名　齊藤利雄（さいとうとしお）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17278　号

学位授与年月日　平成14年9月17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　COAGULATION AND FIBRINOLYSIS DISORDER IN MUSCULAR DYSTROPHY
（筋ジストロフィーにおける血液凝固線溶異常）

論文審査委員　（主査）
教　授　佐古田三郎

（副査）
教　授　大薗　恵一　　教　授　戸田　達史

論文内容の要旨

〔目的〕

肺塞栓や脳梗塞といった血栓症は筋ジストロフィーの合併症として知られている。Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）における肺塞栓の正確な発症率は不明であるが、脳梗塞の発生率は0.75～1.8%と報告されている。これらの合併症は心不全を合併した進行例におこると考えられているが、心不全を合併しない若年例での報告もある。そこでわれわれは、心不全を合併しない筋ジストロフィー患者での血液凝固線溶系に異常があるか否かを検討した。

〔方法ならびに成績〕

対象は、国立療養所刀根山病院外来通院中あるいは筋ジストロフィー専門病棟入院中の筋ジストロフィー患者57例（男性52例、女性5例、2.4～23歳）、脊髄性筋萎縮症2型（SMA type 2）5例（男性3例、女性2例、11.5～22.5歳）である。筋ジストロフィーの内訳は、DMD 36例、Becker型筋ジストロフィー（BMD）11例、福山型筋ジストロフィー（FCMD）5例、筋強直性ジストロフィー（MyD）5例である。心不全治療中の症例は含まれない。DMD 36例中18例、BMD、MyDの全例が独歩可能、DMD 2例が介助歩行、DMD 16例、FCMD、SMA type 2の全例が歩行不能で車椅子を使用していた。

患者および家族から同意を得た後採血を行い、血清creatine kinase MM分画（CK-MM）、total fibrin and fibrinogen degradation products（FDP）、血漿fibrinogen、antithrombin（AT）、D-dimer、血小板数を測定した。

CK-MMは、DMDで8,189±6,504 U/l（556～26,851）、BMDで4,061±3,605 U/l（543～10,744）、FCMDで3,757±2,240 U/l（1,296～5,642）、MyDで347±174 U/l（163～611）で、SMA type 2では全例正常であった。FDPは、DMDで24.0±19.1 μg/ml（1.0～84.9）、BMDで7.9±7.0 μg/ml（2.0～24.9）、FCMDで14.7±7.1 μg/ml（4.6～21.3）と、DMD 26例、BMD 4例、FCMD 4例で正常（10.0 μg/ml以下）より高値であったが、MyD、SMA type 2では全例正常であった。DMD 28例、BMD 4例、FCMD 3例、MyD 1例、SMA Type 2の1例で、D-dimerが正常（66.0 ng/ml以下）より高値であった。Fibirinogen、AT、血小枚数は各群とも正常であった。

DMD、BMD、FCMDにおいて、FDPを従属変数、年齢、CK-MM、fibrinogen、AT、D-dimer、疾患種類を独立変数とし重回帰分析を行った。FDPはCK-MMと有意に相関していたが、他独立変数との相関は有意でなかった。FDP上昇例はD-dimerも上昇していた。

〔総括〕

FDP と D-dimer 両者の上昇は、凝固線溶系活性化に伴い生体内に fibrin 血栓が存在したことを示す。DMD、BMD、FCMD では、FDP と CK-MM は有意に相関し、筋崩壊の軽微な MyD、SMA type 2 では FDP の上昇はなかった。これは筋崩壊と凝固線溶系活性化の間に関連があることを示す。筋ジストロフィーでは筋線維の膜の不安定化により筋線維内の CK-MM および他構成成分が血液中に漏出してくると考えられている。Crush 症候群の動物モデルでは筋抽出物の血管内投与で fibrin 血栓形成がおこり、複数の臓器の血管閉塞を起こすと報告されている。筋ジストロフィーにおいても筋線維内の構成成分が凝固線溶系を活性化する可能性があるが、筋ジストロフィーの筋崩壊は持続的に起こっており、crush 症候群のような急激な変化に伴うものではないので、凝固系活性化に関連する因子・機序は異なるかもしれない。

DMD や FCMD の筋病理では血管内皮細胞の肥厚、基底膜の重層化、血管腔の閉塞などが報告されている。われわれの研究結果との関連が示唆されるが、この凝固線溶系異常が、進行例でみられる肺塞栓、脳梗塞に関連するか否かはさらに検討する必要がある。

なお、この研究は国立療養所刀根山病院倫理委員会の承認を得て行った。

論文審査の結果の要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）、Becker 型筋ジストロフィー（BMD）、福山型筋ジストロフィー（FCMD）では、筋崩壊に関連して血液凝固線溶系に異常が認められることを、初めて報告した論文である。

DMD 36 例、BMD 11 例、FCMD 5 例、筋強直性ジストロフィー（MyD）5 例、脊髄性筋萎縮症 2 型（SMA type 2）5 例を対象とした、血清 creatine kisase MM 分画（CK-MM）、血清 total fibrin and fibrinogen degradation products（FDP）、血漿 D-dimer の測定では、MyD、SMA type 2 ではほとんど異常を認めなかったが、CK-MM の上昇する疾患である DMD、BMD、FCMD では、FDP は DMD 26 例、BMD 4 例、FCMD 4 例で高値が、D-dimer は DMD 28 例、BMD 4 例、FCMD 3 例で高値が認められた。また、CK-MM が高値であるほど、FDP、D-dimer は高値で、CK-MM と FDP は有意に相関していた。これより、DMD、BMD、FCMD では、凝固線溶系が亢進し、生体内に fiburin 血栓が生じていることが間接的に証明された。

凝固線溶系亢進は筋崩壊に伴う二次的変化である可能性が高いが、CK-MM が高値であるほど、特に DMD では運動機能障害の軽度な若年患児であるほど凝固線溶系が亢進していることは注目すべきことである。ジストロフィンの発見後、DMD、BMD では膜説などに代表される筋崩壊のプロセスが最も有力とされ、血管系の異常や微小循環障害に基づく筋崩壊は否定的とされてきた。しかしながら、本研究結果は、筋崩壊の著しい若年患児に微小循環障害が存在し、凝固線溶異常が筋ジストロフィーの病態に影響している可能性を示唆している。また、DMD では血栓症・塞栓症が高頻度で発症することも報告されており、本研究との関連も考慮される。

DMD、BMD、FCMD の原因遺伝子は明らかにされているが、遺伝子異常で病態の全てが説明できるわけではない。本論文は、凝固線溶異常が筋ジストロフィーの症状に影響する可能性を示した点において、筋ジストロフィーの病態解明に資するものと考えられる。よって、本論文は学位に値するものと認める。