

氏 名 (本籍) 小 林 康 子
学位の種類 医 学 博 士
学位記番号 医 第 1391 号
学位授与年月日 昭和 57 年 2 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当
最終学 歴 昭和 48 年 3 月
 東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 Ultrastructural studies on childhood myopathy.
 (小児ミオパチーの電顕的研究)
 I Ultrastructural study on childhood
 mitochondrial myopathy associated with
 lactic acidosis.
 (高乳酸血症を伴う小児ミトコンドリア
 ミオパチーの電顕的研究)
 II 種々の小児ミオパチーにおける骨格筋内
 毛細血管内皮の電顕的研究

(主 査)

論文審査委員 教授 山 本 敏 行 教授 多 田 啓 也

教授 福 田 多 禾 男

論文内容要旨

小林 康子

I 高乳酸血症を伴う小児のミトコンドリアミオパチーの電顕的研究

ミトコンドリアミオパチーの病因については、種々の報告があるが、本質的に特異的な病態はまだ解明されていない。今回、高乳酸血症を伴った本症の2症例について、生検材料を用いて大腿四頭筋および直腸粘膜を電顕的に観察し、本症の病態を追求した。結果は、(1)種々のミトコンドリアの異常が骨格筋のみならず直腸粘膜筋板の平滑筋細胞にも認められた。(2)骨格筋および直腸粘膜筋板内に分布する連続性毛細血管の多くは、内皮細胞が高度に肥厚または膨化を示しており、血管内腔はほとんどふさがれていた。(3)したがって、骨格筋および粘膜筋板の平滑筋は、毛細血管の閉塞による血流障害のため、長期に亘る虚血状態におかれていると考えられた。(4)直腸粘膜上皮細胞にはミトコンドリア異常が認められず、粘膜固有層有窓性毛細血管もほぼ正常の構造を示した。これらの所見に基づき、本症における骨格筋および平滑筋細胞におけるミトコンドリア異常は、長期の虚血状態の結果もたらされたものと考えられた。生化学的には、線維芽細胞または血小板の pyruvate dehydrogenase complex, α -ketoglutarate dehydrogenase complex および pyruvate carboxylase 活性に異常がなく、筋組織の cytochrome C oxidase 活性も正常であり、本症の高乳酸、高ピルビン酸血症も、筋細胞の虚血により二次的に出現したものである。

II 種々の小児ミオパチーにおける骨格筋内毛細血管内皮の電顕的研究

ミトコンドリアミオパチーにみられた毛細血管の高度の病変が、成因が異なると考えられる、あるいは顕著なミトコンドリア異常を伴わない、他のミオパチーにおいても同様に認められるならば、第I編の推論は根拠を失うであろう。そこで第II編において、各種のミオパチー症例についても検討を進めた。Duchenne型筋ジストロフィー症4例(うち1例は時期を異にして2回生検)、Werdnig-Hoffmann病(以下W-H病)1例、Central core病1例(時期を異にして2回生検)、Multicore病1例および福山型先天性筋ジストロフィー症(以下FCMD)2例の計9例を対象に、筋生検材料を用いて骨格筋内毛細血管を電顕的に観察した。電顕視野の中に現われた毛細血管のうち、壁構造の観察が可能なものを、何ら作意的選択を行うことなく、すべて撮影し、内皮細胞の病変の程度に従って以下の4群に分類した。すなわち、壁構造が正常と思われるものをStage 0、内皮細胞の細胞質に軽度の肥厚ないし膨化がみられるものをStage I、内皮細胞の膨化が毛細血管のほぼ全周に及んでいるが、なお血管内腔が保たれているものをStage II、内皮細胞の変化が著しく、血管内腔がほとんど閉鎖されているものをStage IIIとした。さらに、これらの毛細血管の分布に推計学的検定を行ない、Stage 0の毛細血管がほとんど

を占める内皮正常型（E₀型）、Stage I、IIの毛細血管が少なからずみられる軽度異常型（E₁型）、Stage IIの毛細血管が多くを占める中等度異常型（E₂型）およびStage II、IIIがほとんどを占める高度異常型（E₃型）に分類した。

Duchenne型筋ジストロフィー症は、筋病変の進行に伴い毛細血管内皮もE₀型からE₁型を経てE₂型に至っており、毛細血管内皮の障害による虚血状態が筋細胞の病変を一層助長する可能性が示唆された。神経原性のW-H病はE₀型であり、病像の進行に血管は関与していないものと思われた。Central core病は時期を異にして2回生検を行っているが、どちらもE₀型であり、毛細血管内皮にまったく異常が認められなかった。しかし、この疾患の筋細胞内には、一様な不定形の大型ミトコンドリアが多数観察された。このミトコンドリアは、第I編で観察された非常に変化に富む異常ミトコンドリアとは明らかに異なっていた。本症のミトコンドリアの変化は、血管内皮に変化がないことより、虚血によって二次的にひきおこされる可能性はなく、おそらくミトコンドリア自体に内在する原因によって酵素活性ならびに形態の異常が発現するものと考えられた。Multicore病の内皮障害はE₁型であり、Central core病との間には、明らかに有意の差が存在した。FCMDは、筋細胞の病変が高度であるにもかかわらず、内皮の障害はE₁型であった。このことは、本症の病像の進行がゆるやかな理由となり得るかもしれない。ところで、第I編のミトコンドリアミオパチーの2症例の骨格筋内毛細血管を上記の方法で分類すると、両例ともStage II、IIIの毛細血管の占める割合が約70%であり、他のいずれの症例とも有意に異なっており、E₃型であった。特に、Stage IIIの出現は特異的であった。これより、ミトコンドリアミオパチーは、筋組織内に分布する毛細血管壁の閉塞性変化と、筋細胞のミトコンドリア異常とによって特徴づけられる疾患ということができ、前者が後者の成因であろうと推論された。

審査結果の要旨

小林 康子

ミトコンドリアミオパチーの病因は、まだ充分には解明されていない。本論文では、まず、本症の骨格筋（大腿四頭筋）および平滑筋（直腸粘膜）の生検材料を用いて、電顕的に研究し、本症の病態を追求している。その結果、ミトコンドリアの異常は骨格筋のみならず平滑筋にも認められ、全身的な病変が示唆された。これらの筋に分布する連続性毛細血管の多くは、内皮細胞が高度に肥厚または膨化を示しており、血管内腔はほとんどふさがれていた。一方、有窓性毛細血管に養われる直腸粘膜上皮細胞のミトコンドリアには異常がなく、有窓性毛細血管にも異常が認められなかった。以上の結果より、本症の骨格筋および平滑筋のミトコンドリア異常は、連続性毛細血管の閉塞性変化による長期に亘る虚血状態の結果もたらされたものと考え、本症の高乳酸高ピルビン酸血症も筋細胞の虚血により、二次的に出現したものであろうと推論している。

次に、このような毛細血管病変が、本症に特異的なものか否かを確かめるため、種々の小児ミオパチーを対象に骨格筋内毛細血管について電顕的検索を進めている。それによれば、Duchenne型筋ジストロフィー症の毛細血管の変化は、筋病変の進行に伴い、内皮正常型（E₀型）、軽度異常型（E₁型）、中等度異常型（E₂型）へと進行し、W-H病、Central core病はE₀型で毛細血管に障害なく、Multicore病、FCMDはE₁型であったという。これらの結果は、種々のミオパチーの病態を知るうえで、重要な手がかりを与えるものである。すなわち、前述のミトコンドリアミオパチーにおける毛細血管の異常は、他のミオパチーの所見とは有意に異なり、高度異常型（E₃型）を示し、本症に特異的であることを明らかにしている。

以上の結果より、ミトコンドリアミオパチーは、筋組織内に分布する毛細血管壁の閉塞性変化と筋細胞のミトコンドリア異常とによって特徴づけられる疾患であり、前者が後者の成因であらうと推論している。

本論文は、ミトコンドリアミオパチーの病因究明および種々のミオパチーの病態解明に重要な示唆を与えるものであり、学位授与に値すると思われる。