

氏 名 (本籍) さ く ま ひろ あき  
佐 久 間 博 明

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 8 3 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 0 年 9 月 1 1 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 5 3 年 3 月  
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 筋 緊 張 性 ジ ス ト ロ フ ィ ー 症 の 視 床 下 部 ・ 下 垂 体  
ド ー パ ミ ン 作 動 系

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 小 暮 久 也 教 授 吉 永 馨

教 授 平 則 夫

# 論文内容要旨

## 目 的

筋緊張性ジストロフィー症（以下My D）は、種々の内分泌異常を伴うことが知られている。我々は本症で成長ホルモン（GH）の分泌低下が、インスリン負荷では23.5%，L-dopa負荷では50%と、両負荷試験の間で解離がみられることを経験した。一方L-dopaインスリンにくらべ、GH放出刺激は弱いことが知られている。この過去の結果よりMyDにおいて視床下部・下垂体ドーパミン作動系の障害が想定されたので検討を行った。

## 対象および方法

臨床的にMy Dと確診され、下垂体からのGH分泌能がインスリンあるいはアルギニン負荷により10ng/ml以上で、正常と判定された15症例（男性12例、女性3例、平均年齢30.9歳）を対象とし、L-dopa 500 mg 経口、bromocriptine（Bro）2.5 mg 経口、sulpiride 100 mg 筋注の負荷試験を行い、血清GHおよび血清プロラクチン（PRL）をradioimmunoassayにて測定した。対照は健康成人6～14名で、結果に対してt検定を用い統計学的に検討した。

## 結 果

①血清GHについて。My DのGHの基礎値は対照と有意差はなく、L-dopa負荷では、My DのGHの反応は15例中8例で低下がみられ、平均値では60分、90分、150分値で対照との間に有意差がみられた。Bro負荷においても15例中8例でGHの反応低下が観察され、平均値で見ると120分値で有意差がみられた。②血清PRLについて。PRLの基礎値は全例30 ng/ml以下の正常域にあったが、一般に低値を示す傾向があり、sulpiride負荷の男性例では対照よりも有意に低下していた。L-dopa負荷において、PRLの前値を100とすると、My Dでは対照よりも反応が減弱しており、負荷後120分では有意差がみられた。Bro負荷においてもPRLの前値を100として検討すると、My Dでは反応が悪く、120分、180分、240分の各時点で対照との間で有意差がみられた。Sulpiride負荷のMy D男性例および女性例でのPRLの反応は、負荷後の各時点で対照とくらべて有意な低下がみられた。

## 考 察

下垂体からのGHの分泌は視床下部により調節され、弓状核からのgrowth hormone releasing factor（GRF）機構は、薬物を含む各種刺激によるGH分泌の最終共通路と考えられてい

る。今回対象としたMy Dは、インスリンあるいはアルギニン負荷でのGH分泌が正常域にある者のみに限定したので、下垂体GH分泌予備力のみならず、このGRF機構を介する最終共通路も正常に機能していると考えられる。L-dopa およびBro は視床下部を介してGH分泌を促すとされ、これらの負荷試験の結果より、GRF分泌機構に影響を与える視床下部ドーパミン（DA）ニューロン、およびそのシナプス後部のDA受容体機構（受容体自体あるいはそれに引き続く細胞内機構の意）の障害が示唆された。なお経口負荷であるため、消化管からの薬剤の吸収、またL-dopa からDAへの転換の問題も考えられる。しかしL-dopa とBro 負荷によりGHが低反応を示しても、同時に測定したPRLの反応は正常な症例もあり、これらの問題の関与の可能性は少ないと考えられた。PRLに関してL-dopa は視床下部および下垂体にも作用し、その分泌を抑制する。15例中2例では同時に測定したGHの反応から、視床下部DAニューロンは正常と考えられ、この2例におけるL-dopa に対するPRLの反応の減弱は、下垂体自体の障害によると考えられる。Bro は下垂体PRL分泌細胞自体に直接作用するといわれ、Bro 負荷の結果より、My Dでは下垂体PRL分泌細胞におけるDA受容体機構の障害が示唆された。作用点が下垂体と考えられているsulpiride 負荷の結果より、まず視床下部DAニューロン由来のprolactin inhibitory factorの低下が考えられるが、今回対象としたMy DではPRLの基礎値は全例正常であったため、この考えは否定的である。したがってsulpiride 負荷からも、My Dでの下垂体PRL分泌細胞自体の障害が推定され、特にBro 負荷の結果より本細胞でのDA受容体機構が正常と考えられた症例（15例中2例）では、下垂体におけるPRL分泌予備力の低下が考えられた。

## 結 語

視床下部DAニューロンおよび下垂体PRL分泌細胞における機能異常を、My Dにおいて確認した。

## 審 査 結 果 の 要 旨

筋緊張性ジストロフィー症では骨格筋の異常のみならず、全身の内分泌器官の異常も指摘されている。本疾患における視床下部・下垂体系の障害についての報告もあるが、その数は未だ少なく、また障害部位が視床下部側なのか、下垂体側なのか、の検討も充分とは言い難い現状にある。

本論文の著者、佐久間博明君は、過去の当科での研究成果の検討の中から、insulin 負荷試験とL-dopa 負荷試験との成績が一部解離する点に着眼し、本疾患における視床下部・下垂体系でのドーパミン作動系の異常を推定し、この研究を行った。症例は筋緊張性ジストロフィー症15例であり、健康成人若干名を正常対照とした。血中の成長ホルモンとプロラクチンを指標とし、L-dopa 負荷、bromocriptine 負荷、sulpiride 負荷を行った。その結果、L-dopa 負荷とbromocriptine 負荷では成長ホルモンとプロラクチンの両者の反応が、本疾患においては対照とくらべて有意に減弱していることが明らかとなった。Sulpiride 負荷では本疾患におけるプロラクチン反応の減弱が示された。以上の結果を踏まえて、本疾患では視床下部ドーパミンニューロンおよびそのシナプス後部のドーパミン受容体機構の異常と、下垂体プロラクチン分泌細胞上のドーパミン受容体機構の異常の存在を推論し、またプロラクチン分泌予備力が低下している症例の存在も明らかにした。

本論文は以下に述べる事柄で評価することができる。すなわち、本疾患は頻度が少ないために過去の他の報告では症例の数が7, 8例にとどまっていたが、本論文の場合は下垂体からの成長ホルモン分泌が正常である者のみに限定する、という条件を付したにもかかわらず、その数は15例を集めるに至っている点である。またbromocriptine 負荷は他の内分泌疾患では多くの報告が見出されるが、本疾患については報告を見ず、おそらくは初の試みではないかと考えられる。本疾患に関する過去の報告では、視床下部・下垂体の異常を指摘したものはあっても、その中の特定の機構についての障害にまで言及したものはなく、特にドーパミン作動系については本論文が初めてと思われる。得られた結果についての考察も妥当であり、したがって本論文の価値は高く、学位を授与するに値すると考える。