Effect of Prednisolone on Muscles

Toshio NAKATA

The 2nd Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

(Director : Prof. Mitsuo Nishikawa M.D.)

In daily urinary pool of rabbits, the ratio of excreted creatine to creatinine was found to have been raised by daily parenteral administration of 25 mg of Prednisolone. In these animals, urinary recovery of creatine, orally loaded, was larger than in the control. This fact shows that the creatinuria in this case does not depend on an impaired synthesis but on decreased storage capacity.

Isotope technique was used to elucidate the storage capacity. Thirty minutes after a subcutaneous injection of 2 μ C (112 gamma) of C^{14} -creatine to a male albino rat, the radioactivities were found in the lungs, heart, liver, kidneys, spleen, skeletal muscles with the exception of the brain. However, a gradual increase in the radioactivities followed in the brain, heart and skeletal muscle, but a decrease in the other organs. Finally, 44 hrs after the injection, the distribution pattern of radioactivities to each tissue became identical to that of total creatine and creatine kinase.

These findings lead us to the conclusion that the creatinuria by prednisolone is due to the lowered ability of converting creatine to creatine phosphate-the fixed form in the tissues-, as a result of decrease in creatine kinase activity.

The decrease in enzyme activity was found in creatine kinase, aldolase, and Ca-ATPase of rabbit muscles by injection of prednisolone. The influence of the steroid on these enzymes is not necessarily equal in different tissues. The change was most significant in the back muscle followed by gastrocnemius, soleus, diaphragm and heart in decreasing order.

The color of the muscles was the deepest red in the heart, gradually fading in association with the decrease of myoglobin, succinic dehydrogenase activity, the ratio of GOTm to total GOT, the ratio of GPTm to total GPT, and the amount of H subunit in LDH in the above order. A composition of the heart is suitable for its tonic movement, and contrary, that of the back muscle for its phasic movement. It can be said, therefore, that the steroid exerts a stronger influence on the white color muscle with phasic movement.

(pp. 1150~1158)

筋組織に及ぼす Prednisolone の影響

大阪大学医学部西川内科 (主任 西川光夫教授)

中 田 俊 士

(昭和41年 5 月19日 受付)

I 緒 言

Glucocorticoid を長く投与すると、人工的な Cushing 症候群が惹起され、首や胸が脂肪の沈着で太り逆に四肢は細くなつて、そこに所謂 Buffalo hump と名付けられる特異な像がみられて来る。このような四肢の痩せは、通常筋肉の消瘦に依つており、その筋力にも低下がみられ、重篤な時には階段の昇降や、しゃがんだ姿勢からの立上りが困難となつたり、鉛筆を持つことさえ出来なくなるといわれる。

このような筋の障害は、大なり小なり、Glucocorticoid 投与に随伴して招来されるものであるが、臨床的に、これが主徴となる症例は Steroid myopathy と呼ばれて、近時注目されている¹⁾²⁾³⁾。

既に Glucocorticoid には、大要次の様な生理作用のあることが明らかとされている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。①基礎代謝の維持、②グルコースならびにグリコーゲンの新生、③体組織蛋白の異化と肝臓蛋白の同化、④脂肪合成の抑制と貯蔵脂肪の動員、この内②、③はとりわけ詳細に解析されて、近時生化学的にもその輪郭がかなり明確に浮きぼりにされてきた。

従つて Steroid myopathy は、この③の作用で惹起された現象の状態名とでも言えようが、臨床報告例での筋侵襲の程度には筋の種類で差異があり、各筋の組織蛋白を、一様に体蛋白という範疇に入れては、Steroid myopathy の特異な Figure は理解され得ない。

そこで著者は Prednisolone を白鼠や家兎に投与して、まず動物に Creatinuria を招来させ、その発生機転を筋侵襲との関連において摺え乍ら、Glucocorticoid 投与下での侵襲筋の特徴に考察を加えて²⁾、Steroid myopathy の臨床像の実体を把握しようと試みてみた。

II 実 験 方 法

1) 被検動物

体重120~130gmの呑竜系雄性白鼠、及び体重2~3 kgの雄性家兎を用いた。

2) Creatine-1-C¹⁴ の注入法

白鼠に、2 μ C の Creatine-1-C¹⁴ を Carrier free (Creatine 112 γ 混入生理的食塩水溶液 2 ml) で、皮下注入した。

3) Prednisolone の投与法

白鼠には 2.5mg づつ、家兎には 25mg づつ、いずれも被験日の前日まで、Prednisolone を連日皮下注入した。

4) Creatine の負荷法と、その回収率の計算

Prednisolone 非投与、連続投与 8 日目、18 日目の家兎に、それぞれ体重 1 kg 当り 30mg の Creatine (生理的食塩水 2 ml 液) を皮下注入し、その前後 3 日間の尿の Creatine を測定して、次の様な計算式で、Creatine の回収率を求めた。

$$\text{回収率} = \frac{(3) - (2)}{(1)} \times 100$$

(1) Creatine の負荷量

(2) 負荷前3日間の尿中の Creatine 量

(3) 負荷後3日間の尿中の Creatine 量

5) 諸種物質の測定までの操作

動物を断頭屠殺して十分に脱血させ、各臓器を取り出して生理的食塩水で洗滌し、その湿性重量 1 gmに 10ml の溜水を加えてホモジナイズ後、遠沈 (10⁴r. p.m., 10分) を行ない、その上清を水溶性区画とした。次いでその沈渣に 10ml の 0.1M KCl 溶液を加えて攪拌後1時間放置し、その遠沈 (上記の回転数) 上清を 0.1M KCl 溶出区画、更にその沈渣に 10ml の 0.6M KCl 溶液を加えて攪拌後 over night 放置し、その遠沈上清を 0.6M KCl 溶出区画と、同様の操作を続けて (放置時間は1時間) 順次 1.0M, 2.0M, 4.0M 各 KCl 溶出区画を得て行き、最後の residue を加えて、組織を都合7区画に分画した。(以上の操作は総べて 0℃で行ない、又使用した KCl 溶液にはいずれも 5×10^{-2} M Tris-HCl Buffer -pH 9.0- を含有させている)。

6) 諸種物質の測定法

i 尿中・組織中の Creatine 及び Creatinine

被検材料に Trichlor acetic acid を添加 (終濃度10%) して除蛋白後、その上清の Creatine, Creatinine を Folin 法⁷⁾を用いて定量した。

ii Creatine-1-C¹⁴ の放射活性

各臓器の水溶性区画中の放射活性を、Windowless gas flow counter で、Infinite thickness として測定し、それに自己吸収補正を加えて求めた。

iii 蛋白量は Biuret 法⁸⁾で、Myoglobin 量は津島法⁹⁾で、Creatine Kinase 活性は Noda 法¹⁰⁾で、Aldolase 活性は水溶性及び 0.1M KCl 溶出区画を被検材料に用い、Sibley-Lehninger 法¹¹⁾で、LDH 活性は水溶性及び 0.1M KCl 溶出区画を用い、Kaplan 法¹²⁾で、その Chromatogram の作製¹³⁾並びにH含量の測定¹⁴⁾は植田法で、Myosin ATPase 活性は Barany 法¹⁵⁾で、それぞれ測定した。

III 結果並びに考案

1. Prednisolone の投与と Creatinuria

Glucocorticoid は、その種類を問わず、大なり小なり筋肉の痩せと筋力の低下を招来する。当ホルモンは、現在では薬剤として、種々の疾患の治療に広範囲に利用されているので、実の所当然この様な筋障碍の発生頻度も高くなっているであろう。しかしそれに関する知見は極めて乏しい。

1959年、Perkoff 等³⁾は、Steroid の投与に伴い典型的な筋障碍のみられた7例を集めて臨床報告を行ない、Steroid の所謂 Iatrogenic disorder の一つとしてのかかる筋症への、世人の関心を喚起している。その彼等の症例では、Cortisone 又は Predonisone の長期の投与で、腰筋及び下肢筋に萎縮と筋力の低下が現われ、且つそれに伴い、血清や尿に Creatine の濃度の上昇や排泄の増加がみられている。

何故 Steroid で筋に障碍がおこるのか。強い変化が現れる筋は、どんな一般特性をもっているのか。Creatinuria はこの筋障碍とどんな関係があるのか。といった本症の発生機作を解く諸問題に対する解答は、しかしそこには与えられていない。その為著者は Glucocorticoid を投与して、Creatinuria を招来させ、この Creatinuria の発生機転の追跡に、まず本症解析への端緒を求めてみた。

今、雄性家兎に、Prednisolone を 25mg づつ連日投与して、その尿中の Creatine/Creatinine 比をみて行くと、投与の前日では0.1、第2日目は0.6、第4日目は 0.8、第6日目は1.2、第8日目は0.9、第10日目は1.3、第12日目は1.3、第14日目は1.6、第16日目は3.9 (いずれも、兎3羽の平均) となつて、その値には漸増が認められた。

又 Creatine 排泄の絶対量を、これ等の家兎で Prednisolone 投与前、連日投与6~8日目、16~18日目と比較しても、その値は、それぞれ 8.7, 110.2, 108.7mg/3days/rabbit となつて (Table 1), Creatine の尿中への排泄量は、確かに Prednisolone で増加している。

一般に Creatinuria はどうしておこつて来るのだろうか。哺乳動物では、Creatine は腎および肝を経て合成がなされ、そして筋で貯蔵されるとされている。つまり3つの臓器の上に立つた代謝が、Creatine では営まれているので、これらの個々の臓器の障害では勿論のこと、単に臓器相関がこわされただけでも、当然 Creatine 代謝にその影響がもたらされて来よう。

では、Steroid 投与の場合にはどうなっているのか。それは合成系の促進によつていいのか、それとも貯蔵系の減衰によつていのであるのか。先程の3群の家兎に、体重1kg当り30mgの Creatine を負荷して、その何%が尿中で回収されるかをまずみてみた。

Fig. 1. Prednisolone and urine creatine/creatinine

Table 1. Prednisolone effect on creatine tolerance

Total Urine Creatine for 3days Days after Inj.	Exp. No.	Creatine loaded (1)	Before Loading (2)	After Loading (3)	Excretion Percent. (3)-(2)/(1)×100
0	1	75	10.5	19.4	13.2
	2	96	9.6	17.8	7.9
	3	78	6.0	15.0	11.5
8	1	66	109.4	162.2	79.8
	2	64.5	111.1	181.6	109.0
18	1	51	56.5	108.0	100.9
	2	60	107.1	135.6	56.0
	3	51mg	162.6mg	199.6mg	72.5

Creatine loading 30mg/kg body weight
(Rabbit)

その結果は非投与群では 10.8%, Prednisolone 連日投与 6 日目では 94.4%, 18 日目では 76.5% となり、高率な回収率が投与群で得られた。したがって、Creatinuria は Steroid の投与で貯蔵系の減弱がおこり、その結果として招来されて来たものと一応理解されよう。

2 Creatine の貯蔵系減弱の意味

さて貯蔵系の減弱であるが、それは一体何を意味しているのだろうか。それには、如何なる仕組みで、筋は Creatine を貯蔵しているのかが、まず知らなければならぬ。そこでこの点を Isotope を用いた実験で解析してみた。

白鼠に、 $2\mu\text{C}$ の Creatine- 1-C^{14} を皮下注入し、30分後の脳・肺・心・腎・脾・肝・筋7臓器中の湿性重量当りの放射活性を測定してみると、それぞれ 14, 198, 228, 833, 90, 241, 170cpm (2例の平均) となり、一応脳を除く6臓器中に、有意の活性が検出される。したがって、この結果から取込みの点で、特別の仕組みを筋が持っているのだとの想定はまず否定される。ところでその放射活性の推移を更に6時間、20時間とみて行くと、筋・心・脳の3臓器のみの放射活性に漸増が、逆にそれ以外の肺・腎・脾・肝4臓器には漸減

Fig. 2. Distribution pattern of ^{14}C -creatine Fig. 3. Radioactivities ($\times 10^4 \text{cpm/w.w.g}$) and hrs. after injection

Table 2. Total creatine in tissue

Tissues	Total Creatine mg/100g average	
Brain	44 54 44	47
Lung	3 7 9	6
Heart	65 69 57	64
Kidney	16 8	12
Spleen	12 6 10	9
Liver	8 6	7
Skeletal Muscle	210 190 130	177

(Rat)

Table 3. Creatine kinase in tissue

Tissues	activities $\times 10^3 \mu \text{ moles/}$ hr./w.w.g. average	
Brain	4.5 3.0 4.5	4.0
Lung	0.16 0.14 0.19	0.16
Heart	3.4 2.7 3.0	3.03
Kidney	0.42 0.15 0.36	0.31
Spleen	0.26 0.33 0.56	0.38
Liver	0.49 0.33 0.18	0.33
Skeletal Muscle	31 35 31	33.5

(Rat)

が招来されて来た。そして44時間後には、各臓器の活性はそれぞれ 60, 36, 385, 56, 48, 39, 523cpm となり、その分布像は、所謂総 Creatine の分布像 (Table 2- 別の白鼠の各臓器を用い、その中の Creatine の総含量を求めてえられた) と極めて類似している。したがって、取り込み実験のこれらの一連の知見から、組織へ入った Creatine を、外へ出難くする点に問題があることにしぼられた。

ところで、Table 3 は、上記7臓器中の Creatine Kinase 活性の強さを示している。今これを Table 2 と比較してみると、Creatine Kinase 活性が強い臓器では、いずれも Creatine の総含量 (Creatine + Creatine 磷酸) も多くなっていることに気付かれる。即ちここにおいて、組織での Creatine の貯蔵量は、一

度細胞内に入った Creatine を、細胞膜を通つて出て行けない型(その磷酸型)となしうる Creatine Kinase が、その組織にどれだけあるかで決つてくるという結論が導かれて来よう。これは、1964年 Eppenberger 等の示した個体発生途上のニワトリ筋での成績¹⁶⁾ (筋発育に伴う磷酸クレアチン含量の増量は、筋 Creatine Kinase 活性の上昇と併行している。)と矛盾するものではない。

したがつて Creatine の貯蔵系の減弱は、つまり体内の総 Creatine Kinase 活性の減少を示唆している。

3 Prednisolone の投与と、Creatine の筋貯蔵系

実際そうなつているかを、そこで検討してみた。

123gmの平均体重(3匹)をもつ呑竜系雄性白鼠に、基本食を与え乍ら経時的に体重を測定して行くと、2日目には、134gm、4日目には141gm、6日目には153gm、8日目には161gmと、そこに定常的な体重増加が追跡され得る。ところが、実験開始日125gm、2日目138gm、と以後同じ比率の体重増加がみられて行くであろう動物群(3匹)に、Prednisolone を毎日2.5 mg づつ腹腔内注入したものでは、4日目、126gm、6日目121gm、8日目119gm と、逆にその体重に減少がみられた。(Fig. 4. 左)

この Prednisolone 投与開始後7日目で、両群の動物を脱血死させ、ただちに肝・筋を取り出して、その湿性重量を Prednisolone 非投与群と投与群とで比較すると、(Fig. 4. 右)、後者の体重には著明な減少が招来されて(前者:161gm、後者:119gm)いるのに、肝重量ではかえつて増加が(前者:7.2gm、後者:8.0gm)、一方筋重量には体重と同傾向の減少が認められていた。

かかる筋内には、どんな変化がおこつているのかをより詳細に知る為に、そこで2~3 kg の体重を持つ雄性家兎を被検動物に用いて実験を進めてみた。

Table 4. は、毎日25mg づつ Prednisolone を皮注し、その Creatine Kinase 活性並びに Creatine 含量の筋内の動きを、経日的に追跡した結果である。() には、Creatine Kinase 活性及び Creatine 含量の湿性重量当りの実測値を、その上の数値には非投与時の実測値を100と置いた%を、それぞれ記している。背筋・腓腹筋・ヒラメ筋・横隔膜筋特に前2者では、Creatine Kinase 活性に、Creatine 含量とほぼ平行し

Fig. 4. Effect of prednisolone on organ weight

Table 4. Effect of prednisolone on tissue creatine kinase and creatine

days	Creatine Kinase $\mu\text{moles/min./w.w.g.}$					Creatine mg/w.w.g			
	0	3	8	15	17	0	3	8	15
Backmuscle	100 (732)	65 (476)	87 (640)	59 (429)	70 (510)	100 (2.70)	87 (2.34)	92 (2.48)	71 (1.93)
Gastrocnemius	100 (630)	85 (531)	91 (572)	78 (494)	68 (429)	100 (2.54)	92 (2.34)	97 (2.47)	83 (2.11)
Soleus	100 (314)	125 (395)	80 (252)	79 (243)	71 (221)	100 (1.67)	93 (1.55)	93 (1.55)	104 (1.75)
Diaphragm	100 (304)	116 (359)	81 (255)	77 (232)	90 (273)	100 (1.85)	99 (1.83)	95 (1.76)	84 (1.55)
Heart	100 (196)	112 (238)	101 (199)	109 (213)	100 (195)	100 (1.14)	99 (1.11)	99 (1.08)	110 (1.24)

(Rabbit)

た漸減傾向が認められている。したがって、これに筋の湿性重量にも減少がみられた Fig. 4 の結果を合すると、Prednisolone の投与で Creatine Kinase 総量の顕著な減少が、実際招来されて来ることが確認された。

4 侵襲の程度と筋の種類

Prednisolone による筋侵襲の特長の1つは、筋の種類でその程度が異つていることである。筋の湿性重量を比較した Fig. 4 の成績では、腓腹筋には30%もの減少がみられているのに、ヒラメ筋にはその影響は6%と殆んど及んでいない。又被検筋の種類を増して活性や Creatine 含量の推移を追っている Table 4 をみても、減少は、各筋に均一にはおこつていない。

ところで、筋を背筋・腓腹筋・ヒラメ筋・横隔膜筋・心筋と並べると、Creatine Kinase 活性も、Creatine 含量も、その減少の程度は前の筋程強く現われて来ている。同じ現象は又 Aldolase 活性にも認められた。(Table 5)

Fig. 5 は、実験方法5で述べた KCl 分画法を用いて、家兎筋組織を7区画に区分し、各区分の蛋白量を Column で現わした場合の Protein pattern を示す。Prednisolone の連日投与の影響が、如何なる筋の、如何なる区分に強く現われて来るかをみるために、上から背筋・腓腹筋・ヒラメ筋・心筋、右へ、対象 Prednisolone を 25mg づつ連日投与した3日目、その15日目と並べているが、やはりこの場合にも上段程強い変化が、特に水溶性おけり 0.6M KCl 溶出区画で顕著に現われていた。

Fig. 6 は、各 KCl 溶出区画中の Ca-ATPase 活性を、Barany 法¹⁵⁾を用いて

測定した結果である。左から3番目の Column (0.6M KCl 溶出区画) には Myosin が含有されているので、特にその活性は高く出ている。(Fig. 6 左)しかし Prednisolone の連日投与15日目 (Fig. 6 右) では、腓腹筋、ヒラメ筋のその活性は殆んど無くなつてているが、心筋では、それ程低下していない。

したがって、これらの一連の知見をまとめると、Steroid で、筋は単に Creatine Kinase のみに止まらず、殆んどその全蛋白層にわたつて侵襲され、それが心筋・横隔膜筋・ヒラメ筋・腓腹筋・背筋の順序で強くあらわれるとの結論となろう。

5 Steroid 侵襲と白筋

上記の筋の順序は、一体何を意味しているのだろうか。Table 6 は、これらの筋で組成を検討した植田・永原等の成績²⁾¹⁷⁾である。

LDH 活性、Aldolase 活性、Creatine Kinase 活性、Creatine 量、Myosin ATPase の pH 7.4 での活性に対する pH 9.1 での活性の比は、いずれも上段程多くなつている。反対に LDH の H%, Myoglobin 量、Succinic dehydrogenase 活性、総 GPT の内のミトコンドリア GPT の占める割合、総 GOT の内のミトコンドリア GOT の占める割合はいずれも上段程少くなつている。今最上段の背筋と、最下段の心筋とを比較してみると、前者では phasic な敏速な運動が、後者では tonic な持続運動が行なえるよう、各組成が合目的に折り込まれていること¹⁸⁾に気付かれよう。

したがって、同じ順序に並べて Steroid の影響をみた Table 4, 5, Fig. 5, 6 の結果は、phasic な敏速運動がしやすい筋、——Myoglobin や Succinic dehydrogenase の様な鉄蛋白が少なく赤味が乏しくな

Table 5. Effect of Prednisolone on Muscle Aldolase

Tissues \ days	0	3	8	15
Backmuscle	100 (425)	95 (396)	75 (320)	45 (191)
M. gastrocnemius	100 (360)	91 (328)	68 (243)	32 (114)
M. soleus	100 (87)	82 (71)	52 (45)	49 (43)
Diaphragm	100 (176)	89 (157)	84 (148)	50 (88)
Heart	100 (44)	84 (37)	98 (43)	107 (47)

() μ moles/min./w.w.g.

Fig. 5. Effect of prednisolone on muscle protein pattern

Fig. 6. Effect of prednisolone on Ca-ATPase

Table 6 Contents in various muscles

	LDH		Aldolase	Mb	Succinic Dehydrogenase	GPT	GOT	Creatine	System	Myosin
	H%	Total $\times 10^4$ / w.w.g Wroblewski	μ M/min. /w.w.g	mg/ w.w.g		$\frac{\text{GPT}_m}{\text{Total GPT}} \times 100$	$\frac{\text{GOT}_m}{\text{Total GOT}} \times 100$	mg/ w.w.g	CPK μ M/min. /w.w.g	pH 9.1 /pH 7.4
Backmusche	2.6	14.4	460	0.69	0.2	2.7	4.5	2.7	732	3.09
Gastrocnemius	5.9	9.2	381	0.84	0.5	9.7	8.3	2.5	630	3.05
Soleus	52.0	3.4	164	2.52	0.9	11.5	11.9	1.7	314	2.22
Diaphragm	49.0	5.3	218	2.02	2.3	12.3	12.2	1.9	304	2.53
Heart	92.0	3.4	60	3.64	9.9	19.8	20.1	1.1	196	0.95

(Rabbit)

つている白筋——程, Steroid で影響をうけやすいことを示唆している。

ではヒトの場合はどうであろうか。Cushing 症候群では、通常丸い顔、太い首、肥満した軀幹、それに痩せた四肢が認められる。脂肪沈着のために、顔・首・軀幹筋の様相は定かではないが、症状には、立ち上がれない、鉛筆が持てないということはあつても、呼吸ができない、心不全がおこつたという報告は未だ見当らないので、ヒトの場合の筋障碍は軀幹筋より四肢筋に強くおこっている。

Fig. 7 はヒト筋 LDH の DEAE Sephadex A-50 Column chromatogram である。Fig. でみられる通りその Pattern には筋の種類で差異がみられ、Deltoideus, Quadriceps femoris, Gastrocnemius, Tibialis

anterior には所謂 M_4 Type の, Pectoralis major, Transversus abdominis には H_2M_2 Type の, 心筋には H_4 Type の LDH が多くなっている. この前の四つの筋はいずれも四肢にある.

したがって, 上記の Steroid の罹患筋を, その LDH Isozyme の組成を中において, Table 6 で同定してみると, M 含量の多い(これは H 含量が少い)筋→上段の筋→白筋となり, やはりヒトでも, 白筋程強い障害が招来されてくるとの結論へ導かれた.

Glucocorticoid は, 体内で合成される内因性の活性物質であつて, 生体にとつての異物ではない. したがって, 以上の知見を合目的な見方で結び合せて行くと, 次のように要約されよう.

即ち, 外界からのストレスが生体にあたれば, 間脳-下垂体-副腎系が作動して, Glucocorticoid が分泌される. 外から栄養素が補給されない場合, この Steroid は, ある種の体蛋白を消耗し, その犠牲のもとに肝にエネルギー源を集め, その機能を高めて生命活動は全とうされる. その際重量の点からいっても, 体蛋白としての筋蛋白の占める役割は大きい. しかし異化の対象となりうるものは, 所謂“動き”に關与している筋蛋白であつて, 生命保持に直接關係している重力筋や呼吸筋や心筋蛋白は, それから除外されている. つまり, ストレスに対する防禦体制として, 生体は動物本来の特性である“動き”を消失させ, その犠牲で生命が保持される仕組みをとっている. それが Steroid の白筋侵襲の意味ととれよう.

Glucocorticoid と白筋侵襲—両者はどう結びついているのか. その間に介在している仕組みは何か. 尚興味ある課題は残されている.

IV 結 語

- 1, 家兎に Prednisolone を 25mg づつ連日投与して行くと, Creatinuria がみられる. それは貯蔵系の減弱によつて行っていることが, Creatine の負荷試験の結果, 明らかとされた.
- 2 Creatine 貯蔵の仕組みは, 取り込んだ Creatine を細胞膜を通つて出て行けない磷酸型に転換することにある事が, 白鼠に注入した C^{14} -Creatine の追跡結果から示唆された.
- 3 Creatine の磷酸化は Creatine Kinase によつて行っている. この酵素の活性は, Prednisolone の投与下では Creatine 含量と併行して減少しており, 1, 2 の知見からみて, これが Creatinuria の成因の主体となつている.
- 4 Prednisolone の投与下の筋組織内では, 上記の Creatine Kinase, Aldolase, Ca-ATPase 活性はいずれも低下しており, その程度は白筋で強い.
- 5 Cushing 症候群にみられる症状は, ヒトの場合四肢筋が強く侵襲されてくることを示している. これらの筋はいずれも白筋で構成されていることが, LDH の Isozyme 組成から同定された.

擧筆するにあたり, ご指導及びご校閲を辱うした恩師西川光夫教授に深甚な謝意を表し, 終始ご指導ご鞭撻を賜わった植田啓嗣博士に敬意をささげ, 種々のご協力をいただいた伏見尚子博士, 岸野文一郎学士, 伊藤友昭学士, 阪大泌尿器科学教室の永原篤学士に感謝します.

Fig. 7. LDH DEAE Sepadex A-50 column chromatogram of human muscle

昭和40年12月 第5回医化学シンポジウム発表 (福岡)

昭和41年4月 第39回日本内分泌学会総会発表 (東京)

V 文 献

- 1) 西川光夫, 植田啓嗣, 松本謙二, 伏見尚子, 中田俊士 : 日本臨床, 22 : 2517, (1964).
- 2) 植田啓嗣, 中田俊士, 岸野文一郎, 伏見尚子, 西川光夫 : 医化学シンポジウム第5集, 60, (1965).
- 3) PERKOFF, G.T., SILBER, R., TYLER, F.H., GARTWRIGHT, G.E. and WINTROBE, M.M. : Am. J. Med., 26 : 891, (1959).
- 4) 嶋津孝 : 蛋白質・核酸・酵素, 7 : 303, (1962).
- 5) WEBER, G., SRIVASTAVA, S.K. and SINGHAL, R.L. : J. Biol. Chem., 240 : 750, (1965).
- 6) WEBER, G., SINGHAL, R.L., STAMM, N.B. and SRIVASTAVA, S.K. : Fed. Proc., 24 : 745, (1965).
- 7) 宮崎英策, 内田倅喜, 小西和彦 : 化学の領域 (光電比色法) 各論 2, (1958), 94, 西江堂, 東京.
- 8) LAYNE, E. : Method in Enzymology, 3, (1957), 450, Acad. Press Inc., N.Y.
- 9) 津島慶三, 岡崎太郎 : 生化学, 26 : 232, (1954).
- 10) NODA, L., KUBY, S. and LARDY, H. : Method in Enzymology, 2, (1955), 605, Acad. Press Inc., N.Y.
- 11) SIBLEY, J.A. and LEHNINGER, A. : J. Biol. Chem., 177 : 859, (1949).
- 12) KAPLAN, O.N., and CAHN R.D. : Proc. Natl. Acad. Sci., 48, 2123, (1962).
- 13) 植田啓嗣, 伊藤友昭, 伏見尚子, 村尾茂雄, 中村正作, 大北速男, 西川光夫 : 医化学シンポジウム第3集, 3 : 214, (1963).
- 14) 植田啓嗣, 伊藤友昭, 中田俊士, 西川光夫 : 医化学シンポジウム第4集, 4 : 151, (1964).
- 15) BARANY, M., BARANY, K., RICHARD, T. and VOLPE, A. : Arch. Biochem. Biophys., 109 : 185, (1965).
- 16) EPPENBERGER, H.M., EPPENBERGER, M., RICHTERICH, R. and AEBI, H. : Develop. Biol., 10 : 1, (1964).
- 17) 永原篤 : 作製中
- 18) 植田啓嗣, 伊藤友昭, 中田俊士, 永原篤, 西川光夫 : 日本臨床, 23 : 1600, (1965).