副腎皮質ホルモン投与による筋の組織学的検索

鹿児島大学整形外科（主任：宮崎淳弘教授）

酒 匂 崇 今 林 正 明
田 中 源 郎 富 村 吉十郎

Effects of Glucocorticoid on Fine structure of Skeletal Muscles

By

T. Sakou, M. Imabayashi,
M. Tanaka & K. TomimuraDepartment of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,
Kagoshima University.

The fine structure of the skeletal muscle from the rabbit given glucocorticoid were studied. Predonisolone was injected in doses of 10 mg per kg into the back muscles of the experimental rabbits once daily. Hormone injection periods lasted for a week to four weeks. Gastrocnemius and iliopsoas muscles were prepared for the examinations. The degenerative changes were found microscopically to be localized in a small number of muscular fibers in the rabbits injected for three weeks to four weeks. Electron microscope showed the extensive and distinct involvement of mitochondria and myofibrill. Mitochondria lying in sarcoplasm were enlarged and bizarre, and decreased in number. In the area of the progressive mitochondrial degenerations, the myofibrillar breakdown and the irregularity of Z line of single sarcomere were found. Sarcoplasmic space became distended to several times their normal size, that might be caused by the presence of edema fluid. EMG findings in the treated rabbits indicated the low potentials and no neurogenic patterns.

緒 言

副腎皮質ホルモンの Glucocorticoid が臨床的に各種疾患に数多く使われるようになり、その副作用のために Cushing 症候群の起こることは広く知られている。しかし副作用の一つに筋の高度の萎縮変性を来す作用のあることは余り知られていない。実験的に動物に大量の Glucocorticoid を与え、組織学的変化を観察した研究報告を 2, 3 みるが、何故副腎皮質ホルモンにより、筋肉に病変をみるかについては明白でない。我々は大量の Glucocorticoid を家兎に投与し、実験的に Steroid myopathy を作り筋組織を電子顕微鏡的、光学顕微鏡的ならびに筋電図学的観察を行ない、若干の知見を得たので報告する。

実 験 方 法

実験家兎は体重約 1 kg のを用い、対照群、1 週群、

2 週群、3 週群、4 週群に分け 1 群を各々 4 匹ずつとし、飼料はトウフカスと野菜を与えた。使用した Glucocorticoid は塩野義製薬株式会社製水溶性プレドニン（プレドニゾロン・ヘミサクシネート）を使用し、0.5 cc 中に 10 mg が含有されるように調製し、これを 0.5 cc ずつ右背筋に毎日筋注した。この際注射部は剃毛し、注射前と注射後充分にハイポアルコールで消毒し感染を起こさないよう注意した。各群は規定週の注射終了後、腓腹筋の筋電図の観察を行ないエーテル麻酔下で腓腹筋より標本を採取し、同時に副腎を剔出し重量の測定を行ない、また組織学的検査を行なった。

結 果

1) 体重の変化

実験家兎の平均体重はステロイド投与 1 週群が 1.10 kg, 2 週群が 1.17 kg, 3 週群が 1.24 kg, 4 週群が

1.30 kg であった。対照群は1週 1.15 kg, 2週 1.28 kg, 3週 1.40 kg, 4週 1.53 kg であり, 3週より4週目になると, ステロイド投与群の方が対照群に比べて体重増加が著しく少ない。

2) 筋の肉眼的変化

採取した家兎腓腹筋はステロイド投与群は, 対照群と殆んど肉眼的に差違は認められなかった。

3) 光顕所見

腓腹筋より採取した筋は, 厚紙の上に丁寧に伸ばしてしばらく放置し, 次に湿潤室に15~30分入れた後, 10%中性ホルマリン液にて固定を行なった。染色はヘマトキシリン染色とワンギンソン染色を行なった。光顕の所見としてはステロイド投与3~4週群に局限した軽度の病変を見るに過ぎなかった。即ち筋線維の膨化および変性がみられ, その変性した筋線維の周囲に単核細胞の増殖がみられた。また崩壊した筋組織の再生を示すと思われる巨細胞化した筋細胞もみられた。

4) 電顕所見

採取した腓腹筋組織は2% Osmiumcollidine 緩衝液よりなる固定液に投入し, 氷室にて3時間固定後, 上昇 alcohol にて脱水して Luft 法により Epon 812 で包埋を行なった。ガラスナイフを使い Poter-Blum I 型ミクロトームにて超薄切片を作成し, 酢酸ウラニルと Reynolds 鉛液にて電子染色を行ない, 日本電子7型電子顕微鏡にて観察した。ステロイド投与の1週群, 2週群には特に著明な変化はみられなかった。しかし3週群では, 筋原線維の間隙は増大がみられ糸粒体は膨化し, 怪奇な形となりその数の減少もみられる。ある部分では Z-Band の規則化, Myofilament の走行の乱れ, および断裂がみられ, 特に筋細胞膜の近くでこのような所見がよくみられた(図1)。4週群では糸粒体の膨化変性および筋原線維の崩壊は更に著明となり, 筋原線維の正常の形の失われた部分もみられる。そのようなところでは糸粒体は全く消失している(図2)。

5) 筋電図所見

収縮時2週群から低電位化の傾向が見られ, 3, 4週群になると low voltage の所見が著明であった。安静時には fibrillation voltage の発現はみられず, 神経原性所見はみられなかった。

6) 副腎の平均重量比(副腎重量/体重)

副腎の平均重量比は対照群が 83 mg/kg, ステロイド投与群は1週群 74 mg/kg, 2週群 50 mg/kg, 3週

図1 注射3週群 腓腹筋 ×26,000

糸粒体(Mi)の膨化した変性像, ミオフィラメント(Mf)の走行の乱れと一部の断裂, Z膜(Z)の消失, 筋原線維間の拡大, 筋小肥体(Sr)の膨化, リボゾーム(Ri)と考えられる顆粒の増加等がみられる。

図2 注射4週群 腓腹筋 ×23,000

筋原線維の崩壊が著明となり, 糸粒体はほとんど消失している

群が 54 mg/kg, 4週群が 58 mg/kg であり, ステロイド投与2週群から著明な減少が認められ, その副腎は肉眼的にも高度の萎縮がみられた。

考 察

Ellis (1956) はコーチゾンを大量に家兎に投与を行なつて, 広汎な骨格筋の壊死と変性の起こることを認め, 筋細胞の水分, 脂質およびナトリウム値の上昇, カリウム値減少のあることを報告している。カリウム, ビタミンEを投与したがこのような筋組織の変性と壊死を抑制出来ず, その原因を明らかにすることはできなかった。Lois (1965) は, Hydrocortison と Triamcinolone を家兎に投与し光顕的には極く軽度の変化しか認めることはできなかったが, 電顕に糸粒体の減少消失, 筋原線維の崩壊を認めており, 糸粒体

の変化を特に重要視している。我々の実験でも Lois の報告とほぼ同じような所見が認められ、糸粒体の変化が筋原線維の変化に先行するものと考えられる。Glucocorticoids のいかなる機序により筋組織の病変が起こるかについては不明であるが、筋線維間隙の増大およびその明調化の所見はプレドニゾロンの作用の 1 つである電解質代謝による浮腫を示すものと推定する。

結 び

我々は大量のプレドニゾロンを家兎に投与し主に筋の組織学的検索を行なった結果、光顕的には局所的な変化しか認めなかつたが電顕的に、糸粒体の膨化変性、消失、筋原線維の崩壊を広範にみる事ができた。

参 考 文 献

- 1) Adams, R. D. and Denny-Brown, D. et al. : Diseases of Muscle. Hoeber, New York, 1954.
- 2) Ellis, J. T. : Am. J. Path. 32 : 993, 1956.
- 3) Hagstrom, J. W. C. et al. : Arch. Neurol. 5 : 72, 1901.

- 4) 加藤正夫：筋肉の病変。中外医学社，昭41.
- 5) 金久保和雄：日整会誌。1 : 41, 1967.
- 6) Lois, W. T. : J. Cell Biol. 27 : 106A, 1965.
- 7) Maclean, K. & Schurr, P. H. : Lancet. 4 : 701, 1959.
- 8) PerKoff, G. T. et al. : Am. J. Med. 26 : 891, 1959.
- 9) 山田英智：電子顕微鏡による組織図譜。南山堂，昭36.
- 10) 山田英智：電子顕微鏡による細胞組織図譜IV。医学書院，1968.

質 問 鳥取大 長谷川 淳

1) ステロイドの投与によって細胞の粗面小胞体の影響は如何。

2) 同時に筋肉内の血管系の変化についても観察しておられれば教示下さい。

回 答 演 者

1) プレドニゾロン投与3週頃から糸粒体の膨化変性像と共に筋小胞体の膨化像も筋原線維間隙にみられた。

2) プレドニゾロン投与群3週頃から毛細血管の Endothelium の破壊像もみられた。

慢性関節リウマチにおける副腎皮質ホルモンの作用機転

鳥取大学整形外科（主任：西尾篤人教授）

長谷川 淳 山 本 吉 蔵
野 嶋 明 夫 福 田 佳 弘

The Effective Points of Steroid Hormone on Rheumatoid Arthritis

By

K. Hasegawa, K. Yamamoto,
A. Nojima & Y. Fukuda

Department of Orthopedic Surgery, Tottori University,
School of Medicine

The clinical and experimental studies had been performed in order to know the effective points of steroid hormone on rheumatoid arthritis. The methods were as follows:

(1) The latex fixation test was examined using the human serum with rheumatoid ar-