元

厚生省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究

平成元年度研究報告書

班長　西谷　裕

平成２年３月

目　　次

（★：プロジェクト研究）

総括研究報告書

班長　西谷　裕　1

分担研究報告

プロジェクトI　遺伝・疫学

I-A 疫　学

★筋ジストロフィーの施設ケアの便益性
—国療筋ジス施設以外の患者の実態 —…… 5
北海道大学公衆衛生　近藤　喜代太郎

北海道における国療筋ジス施設以外の Duchenne 型患者の実態 …… 9
北海道大学公衆衛生　近藤　喜代太郎

進行性筋ジストロフィーの療養のあり方に関する研究
（第3報）：国立療養所以外の施設に入所している事例について …… 10
国立療養所築後病院　岩下　宏

Duchenne 型筋ジストロフィーの ADL 障害の進展過程
—とくに施設入院患者と在宅療養患者の比較について— …… 13
名古屋大学神経内科　松岡幸彦

沖縄県における Duchenne 型在宅療養患者の動向 …… 16
国立療養所沖縄病院　大城盛夫

I-B 遺伝相談

★筋ジストロフィー症患家向け教育冊子について …… 19
東京女子医大小児科　福山幸夫

Duchenne 型筋ジストロフィー症家系の遺伝子診断
—保因者診断と遺伝相談への応用 —…… 22
東京女子医大小児科　福山幸夫

I-C 遺伝子診断

★Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子変異に関する研究 …… 29
国立療養所川棚病院　渋谷統寿

筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子に関する研究 …… 32
京都大学医化学　本庶　佑

DNA プローブと絨毛採取法の組合わせによる Duchenne 型
筋ジストロフィー症の出生前診断法の確立 …… 35
東邦大学第1産婦人科　片山　進

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の遺伝子診断 …… 39
国立療養所原病院　亀尾　等

Polymerase chain reaction 法による Duchenne muscular dystrophy
遺伝子部分欠失の診断 …… 42
国立療養所兵庫中央病院　高　橋　桂　一
Becker 型筋ジストロフィー症4男児例の分子生物学的考察 …… 45
神戸市立中央市民病院小児科　吉　岡　三恵子
Duchenne 型筋ジストロフィー症における染色体脆弱性の研究 …… 48
国立療養所西多賀病院　服　部　　彰
慢性進行性外眼筋麻痺における非侵襲的遺伝子診断の試み
―血小板ミトコンドリア DNA 欠失の PCR 法による分析 ― …… 53
名古屋大学神経内科　松　岡　幸　彦
慢性進行性外眼筋麻痺と欠失ミトコンドリア DNA …… 59
愛知医科大学第4内科　佐　橋　　功
ミトコンドリア DNA の多重欠失を認めた再発性ミオグロビン
尿症の兄弟例 …… 63
愛知医科大学第4内科　佐　橋　　功
筋ジストロフィー症の HLA 検査 …… 67
国立療養所箱根病院神経内科　村　上　慶　郎

プロジェクト II　臨床病態

II-A　臨床・画像診断

★DMD における心不全分類の試み …… 71
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討 …… 74
国立療養所宮崎東病院内科　井　上　謙次郎
^{201}Tl 心筋 SPECT による進行性筋ジストロフィー症の心筋障害の検討 …… 79
国立療養所川棚病院　渋　谷　統　寿
心エコー図による心不全の評価方法の検討 …… 82
国立療養所長良病院　山　田　重　昭
重症呼吸不全を伴なう Duchenne 型筋ジストロフィーにおける
心筋障害の検討 …… 87
国立療養所松江病院　笠　木　重　人
Becker 型筋ジストロフィー症と心筋症 …… 91
国立精神神経センター武蔵病院神経内科　春　原　経　彦
筋ジストロフィーにおける心室遅延電位 …… 95
国立療養所松江病院小児科　笠　木　重　人
神経筋疾患における Late Potential の検討 …… 99
国立療養所西奈良病院小児科　岩　垣　克　己
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症重症における
下肢動脈造影検査所見 …… 101
国立療養所東埼玉病院内科　石　原　傳　幸
Becker 型筋ジストロフィーにおける臨床症状とジストロフィンの関連 …… 103
国立精神神経センター武蔵病院神経内科　春　原　経　彦

肢帯型筋ジストロフィー症における臨床像の多様性に関する研究 ……106
国立療養所徳島病院　松家　豊
低ゴナドトロピン血症，難聴などを伴った先天性顔面肩甲上腕型
筋萎縮症の1例 ……110
都立神経病院神経内科　廣瀬和彦
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）における
骨格筋CT所見の経時的変化の検討 ……114
国立療養所下志津病院神経内科　松村喜一郎
MRI（縦断画像）による Duchenne 型筋ジストロフィー症の単一筋における
脂肪変性の進行についての検討 ……119
国立療養所下志津病院神経内科　松村喜一郎
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における各種骨格筋
X線 CT 所見と脊柱変形の程度との相関について……123
国立療養所宮崎東病院内科　井上謙次郎
筋ジストロフィー症（Duchenne 型）の骨格筋病変と筋力との関連性について
—骨格筋 CT, MRI 所見と筋力 —……127
愛媛大学整形外科　首藤貴
セントラルコア病姉弟例骨格筋の CT 所見と超音波断層所見 ……132
東京女子医科大学小児科　福山幸夫
MELAS の脳循環代謝病態について（第2報）
—ポジトロン CT による脳血管反応性の検討— ……137
弘前大学脳研神経内科　松永宗雄

II-B 生化学

★Myotonic dystrophy における内分泌異常 ……143
京都大学第二内科　葛谷英嗣
筋緊張性ジストロフィー症における High Density Lipoprotein の
異常について ……146
国立療養所医王病院　西川二郎
ジストロフィン蛋白の機能に関する研究 ……150
熊本大学第一内科　荒木淑郎
In vitro における dystrophin の分解について ……154
国立療養所下志津病院神経内科　松村喜一郎
ジストロフィン抗体作製の試み ……157
国立療養所宇多野病院　西谷裕
進行性筋ジストロフィー症患児における骨代謝についての検討(2) ……159
国立療養所宮崎東病院内科　井上謙次郎
Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究（第二報）
—剖検例における骨組織および骨パラメーターの検討 —……162
国立療養所南九州病院神経内科　福永秀敏
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究：
骨格筋におけるタウリンの細胞内分布 ……166
国立療養所東高知病院　谷淳吉

神経原性萎縮筋 CA-III について
—ALS 剖検筋より CA-III 精製の試み— ……169
国立療養所札幌南病院　島　功二
各 IIC 線維の生化学的特徴について ……173
東邦大学第四内科　木下真男
神経筋疾患における血清 Mn-Superoxide Dismutase (Mn-SOD) について ……178
国立療養所道北病院　坂井英一
mdx マウスの坐骨神経内の NGF について ……181
宮崎医科大学第3内科　大井長和
筋ジストロフィーマウス (mdx マウス) 顎下腺中の EGF と
NGF レベル ……184
岐阜薬科大学　林　恭三

II-C 生理機能

★筋ジストロフィーにおける求心性および遠心性筋収縮時の肘関節
屈曲力の検討（第二報）筋ジストロフィーにおける検討 ……187
奈良医科大学神経内科　高柳哲也
進行性筋ジストロフィーの横隔膜誘発電位の検討 ……191
奈良医科大学神経内科　高柳哲也
定量的筋電図法の研究（第一報）—myopathy index の応用— ……200
東京都立神経病院神経内科　廣瀬和彦
近位性脊髄性筋萎縮症における運動ニューロンの変性過程について
—F波を用いた最大伝導速度による検討— ……205
国立療養所八雲病院　南　良二
Rimmed vacuole 型 distal myopathy の筋電図学的検討 ……209
弘前大学脳研神経内科　松永宗雄
進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能の研究
（アセチルコリン Sweatspot test による発汗機能の検討）……212
国立療養所沖縄病院　大城盛夫
筋緊張性ジストロフィー症における筋交感神経活動 ……216
名古屋大学環境医学研究所第6部門　間野忠明
DMD 患者における咀嚼筋機能と咬合形態との関連に関する累年的研究 ……223
国立療養所岩木病院　秋元義巳

II-D 先天性筋ジストロフィーの臨床病態（特別プロジェクト）

★先天性筋ジストロフィー症における先天異常要因に関する研究
第1報：身体小奇形について ……227
東京女子医科大学小児科　福山幸夫
当病院で経験された先天性筋ジストロフィー症（福山型）の臨床的・
疫学的検討 ……231
国立療養所西別府病院　三吉野産治
福山型筋ジストロフィー症の頭部 MRI 所見について（予報）……235
東京女子医科大学小児科　福山幸夫

福山型先天性筋ジストロフィー症乳児の頭部 MRI ……239
神戸市立中央市民病院小児科　吉　岡　三恵子
福山型先天性筋ジストロフィーにおける中枢神経病変の
三次元脳表 MR 立体画像による検討 ……243
国立療養所下志津病院神経内科　松　村　喜一郎
筋ジストロフィー症骨格筋病変の CT による評価
—先天型を中心に— ……247
東京女子医科大学小児科　福　山　幸　夫

プロジェクト III　治　療

III-A　評価法の開発

★筋ジストロフィー症患者のデータ・ベースの活用(3) ……251
鹿児島大学　井　形　昭　弘
Duchenne 型筋ジストロフィーの障害進行度に対する環境の影響についての検討
—データーベースを利用して— ……266
国立療養所沖縄病院　大　城　盛　夫
平均加算心電図による進行性筋ジストロフィー症の心筋病変の評価… ……270
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男
Duchenne 型筋ジストロフィー患者の体格・CPK の推移 ……274
広島大学整形外科　畑　野　栄　治
Duchenne 型筋ジストロフィー症における脊柱変形について ……278
国立療養所岩木病院　秋　元　義　巳

III-B　治療法の開発

★筋緊張性ジストロフィー症の臨床評価法の検討とタウリンの
効果について ……283
国立療養所兵庫中央病院神経内科　高　橋　桂　一
★Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における digoxin 至適投与設計
のための Population Pharmacokinetic Parameters の設計（まとめ） ……288
国立療養所西別府病院　三吉野　産　治
治療開発のための評価法
—等尺性握力測定について— ……293
国立療養所兵庫中央病院　高　橋　桂　一
デュシェンヌ型筋ジストロフィー症における低栄養状態の治療 ……296
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　　進
筋ジス患者への循環動態改善薬使用選択の基準（試案） ……300
国立療養所岩木病院　秋　元　義　巳
筋ジストロフィー症に認めた心室性期外収縮に対する
メキシレチン投与経験 ……304
国立療養所八雲病院　南　　良　二
重症呼吸不全を伴った筋ジストロフィー患者における器械的
人工呼吸療法開始後の臨床経過に関する研究 ……311
国立療養所松江病院小児科　笠　木　重　人

プロジェクト IV 病　理

★筋ジストロフィー症剖検例の検討：
FSH 筋ジストロフィー症と考えられる兄妹2剖検例 ……317
徳島大学第1病理　檜　澤　一　夫
筋ジストロフィー症と正常外眼筋のジストロフィンの免疫
組織化学的観察 ……322
徳島大学第1病理　檜　澤　一　夫
筋緊張性ジストロフィーの中枢神経病変 ……329
国立療養所中部病院　向　山　昌　邦
Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者の生検筋における組織化学
および免疫組織（抗ジストロフィン抗体を用いた）的検討 ……330
札幌医科大学小児科　舘　　延　忠
抗ジストロフィン抗体で証明され心不全にて若年死した Becker 型
筋ジストロフィー症の一例 ……334
国立療養所新潟病院神経内科　山　崎　元　義
Duchenne 型筋ジストロフィー症家系内女性20名の針生検による
carrier 診断 ……337
国立療養所八雲病院　南　　良　二
筋ジストロフィー剖検例における肺梗塞について ……340
国立療養所東埼玉病院内科　石　原　傳　幸
心不全で死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー症の2剖検例 ……343
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男
dystrophin：局在と推定される生理機能 ……348
熊本大学発達小児科　三　池　輝　久
Mdx mouse 及び control mouse における dystrophin の局在及び
組織特異性について（第2報） ……354
国立療養所再春荘病院　寺　本　仁　郎
mdx マウスの筋所見
—特に血管所見との関連について— ……357
東邦大学第四内科　木　下　真　男
mdx マウスにおける筋組織所見
—変性像を中心として— ……361
国立療養所宇多野病院神経内科　斎　田　恭　子

ジョイント・ワークショップ

運営の経過 ……365

班員名簿 ……367

総括研究報告書

主任研究者　西谷　裕
国立療養所宇多野病院

1．3年間の研究目標とその成果

「筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床及び治療開発に関する研究」班（筋ジス第3班）は昭和62年度から平成元年度までの3年間，筋ジス第2班（杉田班），及び第4班（青柳班）との協力下に新たな班を編成し，研究活動を行い，わが国における筋ジストロフィーに関する独創的な重層的研究を形成してきた。

筋ジス第2班が大学研究機関の神経内科を中心にして基礎的研究を行い，第4班が国立療養所のパラメディカルに重点をおいた実践的研究であるのに対して，第3班では国立療養所の神経内科，小児科，整形外科などが，全国の関連大学研究機関と協力して多面的なフィールドで，プロジェクト制を中心にしてユニークな筋ジストロフィー（以下，筋ジスと略す）研究を発展させてきた。その結果，この班は国立療養所のみならず世界的にも前例のない，緊密な共同研究体制を確立することができた。

本班では毎年，約50名の班員から約10題のプロジェクト研究と70題を越える各個研究が報告されている。過去6年間の班会議における研究の発表演題数を課題別に集計してみると表1の如くになる。これらの多数の課題の全てに触れることはむずかしいので，ここでは10のプロジェクトについて詳細を述べる。

2．当該研究の成績と未解決の問題および国外の研究状況

1）遺伝子診断

デュシャンヌ型筋ジス（以下，DMD）の遺伝子診断プロジェクト（渋谷ら）では，出生前診断と保因者診断を行ってきた。ここ数年でDMD遺伝子異常が解明され，X染色体短腕のXp21にあるDMD遺伝子座と連鎖したプローブが数多く作成されたので，そのプローブの制限酵素断片長多型（RFLP）を用いた遺伝子診断を行った。しかし，DMD遺伝子内部のプローブでも5％の組み替えがあり，また日本人と欧米人ではRFLPの出現頻度の違いが考えられるため，本プロジェクトではまず日本人一般集団でのAlleleの頻度を求め，日本人に有用なプローブと制限酵素の組み合わせを決定した。このプロトコールに従ってDMD家族のRFLP解析を行った結果，80～99％の信頼性で遺伝子診断が可能であることが判明した。

次に，1987年Kunkelらにより骨格筋のジストロフィン蛋白のcDNAが単離され，DMD患者の約50％に遺伝子欠損のあることが報告された。本プロジェクトでもKunkelらのcDNAプローブを用いて日本人患者で欠失検索を行い，44％の患者に遺伝子欠失のあること，その出現部位も欧米人と差がなく，cDNA 1—3とcDNA 8にホットスポットのあることが判った。女性のDMD患者も遺伝子量解析により男性患者と同様の遺伝子欠失があることが判明した。また，欠失の有無により臨床像に差異があるかについて興味ある検討も行われた。文献的にもベッカー型の方がデュシャンヌ型よりも欠失率も高く，同一兄弟における同一遺伝子欠失の有無と発症とも無関係であることが報告されている。即ち，phenotypeの相違とジストロフィーの発症とを欠失範囲の大きさや部位特性だけで説明することは困難である。今後は遺伝子発現調節領域の検索が必要であろう。

筋緊張性ジストロフィー（本庶，三木ら）については欧米人では原因遺伝子は第19染色体長腕側 19q13.2 に存在することが認められている。本プロジェクトでは日本人でも同様であることが確認され，その原因遺伝子の単離の試みがなされた。

この3年間のプロジェクト研究により DMD の遺伝子診断は欠失検索と RFLP 解析により DMD 家系の約50%は100%の信頼性でもって，80%～99%以上の家系が診断可能であることが示された。

今後は，このような高度の遺伝子診断室を全国の数カ所に確立し各療養所の現場とネットワーク化して家族計画を進めることにより本症発症患者の減少をはかることが要請される。

2）疫学

従来の筋ジストロフィーの疫学的研究は，頻度調査，地域での実態調査からスタートして，遺伝学的研究へと進んできた。しかし，最近では，「第3世代の疫学」（近藤）といって，保健対策という「原因」の「結果」としての健康水準の向上を集団レベルで疫学的に検討し，今後の対策の立案に役立てることを目的とした新しい疫学が注目されている。これは医療経済の観点から，その対策システムの社会的費用とそれが生み出す社会的便益とを対比し，その価値を評価しようとするものである。

本プロジェクトではまず，4つの国立療養所において筋ジス病棟での施設ケアの一人あたりのコストの算出が試みられて，いずれの施設でも一人あたり年間約1000万円余りと算定された。筋ジス患者の入院希望のもっとも大きな理由は自宅からの「通学困難」と在宅での「看護の困難さ」であり，入院しない場合に家族の費やすべき時間は1日5～10時間と推定された。北海道全域についての調査により筋ジス患者の1/3が在宅であり，入院（所）患者の2/3が国療八雲病院に収容されている実態が判明した。従って今後の筋ジス施設に望まれるものは，施設の充実に加えて遺伝対策の拡充と在宅ケアへの協力であることが明かとなった。

松岡らは過去10年間の筋ジスの経年的検診の結果から，入院患者の方が在宅患者よりも2年間の有意差をもって死亡年令の延長を認め，ADL についても下肢機能が在宅よりも良く保たれていることを示した。

今後は，在宅ケアと施設ケアとのより有機的な結合のために必要な筋ジス病棟のあり方や，遺伝相談，ミオパチー外来，デイケアなどを含む継続医療室（仮称）の創設など社会的便益性をも考慮に入れた可能性が追求されなければならない。

3）遺伝相談

本班では昭和60年に医師，および全国児童相談所などを対象にした筋ジストロフィーの遺伝相談の教育用パンフレットを発行した。その後，患者家族への遺伝相談サービスの冊子の発行の要望が強いため，福山，大沢，石原，三吉野，近藤，吉岡らの共同作業により本年度，B5版，44ページ，図31点の冊子が発行される運びとなった。その試みの社会的影響の大きい点から日本筋ジストロフィー協会の全面的な理解と協力を得るために細心の注意が払われた。これは遺伝子対策における教育的試みとして高く評価される。

4）画像診断

CT による四肢筋の障害度の解析および病期との関連性については，本研究班の各施設で検討され実用化されるに至った（松村，首藤，岩垣ら）。

とくに障害筋群の同定と筋萎縮の進展の動態が明確になり，これまで本班で蓄積されてきた運動機能の障害進展過程の研究との対応及び特殊病型（ベッカー型，福山型やセントラルコア病など）における解析などにまで研究は広げられた。

さらに核磁気共鳴画像（MRI）の導入によって新しい知見が加えられた。とくに本年度は福山型の三次元 MRI 構築によって，幼年で死亡する重症症例と成人に達する軽症症例とでは脳の MRI 所見に差異が存在する可能性が示唆された。福山型については本年度より特別プロジェクトが組織され，これらの研究にはずみをつけたことになり，来年度以降，さらに系統的な共同研究が期待される。

5）心肺機能

飯田，石原らを中心として長時間血液ガス分析，Holter 心電図，心エコー，心筋 SPECT から心表面心室遅延電位の測定に至る心肺機能の詳細な解析が行われ，デュシャンヌ型筋ジスの心肺機能病態はかなり明瞭になり，治療のためのステージ分類（飯田）も試みられつつある。とくに呼吸機能については最近数年間全施設で体外式レスピレーターが多用され，その生命予後に対する有効性(石原ら)が示された。また，心機能に対してはジギタリス（digoxin）の適応使用のための血中濃度を指標にしたシュミレーションソフト（三吉野）が完成された。

6）運動機能・生理

本症の進行性の筋力低下，筋萎縮に対する根本的な治療法が見いだされていない現在，筋の不用性萎縮，廃用を防ぎ，変形拘縮の発生を阻止するために運動機能を評価し広義のリハビリテーションを行うことは極めて重要な課題である。そのため，過去約10年間にわたって高柳，松家らを中心として本研究班では運動機能の進展の段階を明確化し，各種筋力測定用具及び補助装置の開発のため研究が行われてきた。今後は運動機能のより合理的で全面的な指標を設定することが治療評価の面からも必須となろう。

7）内分泌・生化学

本研究班においては筋緊張性ジストロフィーの内分泌生化学的研究が葛谷らによって精力的に行われた。その結果，本症における高インシュリン血症がインシュリンに対する感受性の低下によることが明らかになった。その機序として，インシュリン受容体分子の遺伝的な異常よりも，受容体をとりまく細胞膜の異常によるものと推定された。

さらに，筋緊張性ジストロフィーには白内障，基底核石灰化，後縦靭帯骨化症（村上，西谷）や骨代謝異常（井上，福永）などを伴いやすいことが報告されている。葛谷らは50名の本症患者の内分泌，生化学的共同研究の結果，二次性副甲状腺機能低下症の存在を推定している。

生化学面では，Kunkel らのジストロフィンの発見以来，本研究班でも Kunkel らの抗ジストロフィン抗体を用いたベッカー型とデュシャンヌ型との比較解析などが試みられている。

また抗ジストロフィン抗体の作成についても新たな試みも行われている（西谷，太田)。さらに，ジストロフィンの生理的機能や NGF（林，大井）など他の機能性蛋白の本症発症機序への関与が検討され，独創的な研究が生まれつつある。血清酵素についても CA-III 測定の有用性及び特異性の検討（島，太田）が行われている。

8）ネットワーク化とデータベースの確立

井形，福永らにより昭和59年度より全国の筋ジス病棟に入院中のデュシャンヌ型筋ジス患者を対象としてデータベースの構築が計画された。その結果，昭和62年1月より約500人の患者につき年2回の臨床データが医療情報システム開発センターに集計され各施設よりの要求により全体統計，施設別統計などがデータベースとして活用できるようになった。既に種々の年令別の諸機能の変化が出力され，各施設へ報告され，さらに「服用薬剤別筋力の推移」（福永）や「障害度に対する環境の影響」（中川）などが検討されている。

このシステムは，今後長期的な経年変化や治療予後などのために，世界的にみても類例のないデータベースとして，継続事業として運用されることが期待される。

9）治療法の開発

筋ジストロフィーの治療法は，現在のところある程度の仮説（予測）に基づく原因的治療法と対症的治療法に大別される。前者としては，低分子酵素阻害物質（ロキシスタチン，BST）および NK 421（ベスタチン）の二重盲検法が本班員の多くの参加により進行中である。しかし，本症はジストロフィンという高分子の構造蛋白の欠損によることが明かとなり，それだけに原因的治療の困難性が浮き彫りになってきた(高橋)。今後は，ジストロフィンの生理機能の解明と細胞膜への誘導の可能性の研究が当面の課題となってきた。

10）剖検症例の集積

筋ジスの剖検例の大規模な集計が本班の檜沢，向山等の努力により全国24の主要な筋ジス施設からの登録数は1989年までに301例に達し

ている。その死因分析によると感染症が減少し呼吸不全が増加し，デュシャンヌ型の死亡年令は10〜29才（平均18.28±3.55才），最近5年間の平均寿命（19.96±3.90才）は，10年前の5年間のそれ（17.81±3.68才）より有意に延長している。心肥大，拡張を示すことが少なくなく，心筋の変性は95%にみられ，病理的には筋線維変性の他に心不全傾向と関連すると思われる筋核の多倍体化が見いだされた。

福山型筋ジストロフィー（13例）の脳病理所見についても (1)小多脳回，皮質構造の欠如，(2)錐体路の走行異常および発育不良，(3)脳軟膜の肥厚，癒着，リンパ球浸潤，などが認められている。

とくに国際的にみても前例のないこの登録リストには，ベッカー型（3例）や筋緊張性ジストロフィー型（12例）も含まれており今後も本疾患群の病理学的研究のために有効に利用されることが期待される。

3．研究のまとめ

(1) 多数の共同プロジェクトの推進により国際的にも類をみないユニークな大規模な筋ジスの研究，医療，福祉を包括する全国的なネットワークが27カ所の国立療養所をフィールドとして確立された。

しかし，今後もこのネットワークシステムを維持，発展させるためには一定の研究費の援助が絶対的に必要である。

(2) 本班の遺伝，疫学的研究は，大きな転換点にある世界の筋ジス研究に互して，国立慢性疾患専門病院における「政策医療としての筋ジストロフィー包括医療」の方向を見定めていく上で必要欠くべからざる資料を提供する。(3) 国立療養所は約2000人の筋ジス患者の診断，治療からターミナルケアまでを担うための医師団を維持しなければならない。そこに優秀な人材を育成し，高度の医療サービスを提供していくためには，その研究内容は自己満足的，閉鎖的であってはならず，絶えず関連する医育機関からの建設的な批判にさらされ，密接な連携を保っていく必要があり，このためにはほぼ同数のこれらの諸機関からの参加を得ることが必要不可欠である。

(4) 援助を求める筋ジス患者の約1/3が在宅生活を送っている。従ってその間の生活の質（QOL）の保証と，それらの患者がより容易に高度のターミナルケアをも享受できるようにすることが今後の大きな課題であろう。このためには，筋ジス施設の高度化と外来部門の即応性，機動性など，専門病院としての質的変革が社会的要請となる。この重大な変革期に本班は，冒頭に述べた第1，2，4班との連携をより強化していくことによって始めて，他に類例をみない世界的にもユニークな筋ジスの包括医療政策を推進することができるものと信ずる。

表1 『筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究』研究課題の経年的変遷

研究課題名（プロジェクト別）	昭和59年	60年	61年	62年	63年	平成元年
遺伝・疫学	9	11	10	12	18	18
デュシャンヌ型筋ジストロフィー	3	2	3	5	8	5
先天性筋ジストロフィー	1	4	1	0	1	3
筋緊張性ジストロフィー	2	2	3	4	1	1
早期発見法の開発	3	3	3	3	7	4
その他					1	5
臨床・画像	8	11	10	19	14	10
臨床病態	48	40	46	32	36	35
心肺機能	16	14	15	7	8	8
運動・生理	18	13	17	11	11	8
内分泌・生化学	14	13	14	14	17	13
先天性筋ジストロフィー（特別プロジェクト）						6
評価法・治療法の開発	6	4	2	7	7	12
病理	10	9	13	11	11	12
合計	81	75	81	81	86	87

Ⅰ. 遺伝・疫学

A. 疫学

プロジェクト研究I　遺伝・疫学
I-A　疫　学

筋ジストロフィーの施設ケアの便益性

——国療筋ジス施設以外の患者の実態——

班　　員　近　藤　喜代太郎
北海道大学医学部公衆衛生

共同研究者　岩　下　　宏[1]，松　岡　幸　彦[2]，南　　良　二[3]
福　山　幸　夫[4]，村　上　慶　郎[5]，向　山　昌　邦[6]
大　城　盛　夫[7]

[1] 国立療養所筑後病院　[2] 名古屋大学神経内科　[3] 国立療養所八雲病院　[4] 東京女子医科大学小児科
[5] 国立療養所箱根病院　[6] 国立療養所中部病院　[7] 国立療養所沖縄病院

要　旨

国療筋ジス施設に入院していない Duchenne 型患者の実情と保護者の意見を調査した。

1）初期・軽症患者を中心に在宅患者が 1/3 あり，のこりの患者は国療筋ジス施設と他の種々の施設の入所・院者がほぼ 3：1 であると思われた。

2）保護者は非入院者をふくめて，現在の筋ジス対策をつよく支持し，評価しているが，遺伝対策への要望が入院・非入院を問わず 1/2 から寄せられた。

3）他施設入所患者の保護者は「ノーマライゼーション」，種々の障害を混じた対策を肯定するものが多かった。

I．はじめに

昭和62年度の研究班発足に当って，「プロジェクト IA」（疫学）は，8名のメンバーが個有の研究を行うとともに，共通課題として表記の問題を分析することとなった。

本稿では共通課題に関する従来の知見を顧み，本年度の成績をのべ，考察を加える。

なお，本年度はメンバー個有の研究報告はなかった。

II．従来の知見

昨年度までは62年度報告書 pp. 1〜4 でのべた方針に従って，主として国療筋ジス施設入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）について，入院経費と両親の意見を調査した。その結果，63年度報告書 pp. 5〜6 でのべたように，

1）DMD 患者1人当りの年間経費は調査した4院とも1千万円余りであった。

2）保護者の意見は DMD に対する専門的施設ケアをつよく支持した。

3）在宅患者に比べて入院患者の平均寿命が長かった。

以上は一定の経費的負担によって患者の生活・生命を支えるに当って施設ケアが有効であり，しかも患者とその家族にもつよく支持されていることを示している。

しかし近年，患者とその家族の考え方，希望が多様化し，在宅者または国療筋ジス施設以外の在所者が増しつつあるといわれる。

III．本年度の研究の目的・材料・方法

国療筋ジス施設非入院者の概数を把握し，その保護者の意見を調査し，入院者と対比する。

1．国療筋ジス施設非入院者の検出

非入院者でもごく早期の患者を除いて，つぎのような情報源から把握できる。

1）最寄りの国療筋ジス施設の外来，訪問指導などの記録。

2）都道府県の「中央児童相談所」の「筋萎縮症児」の記録。

3）養護学校（級），特殊学校（級）の記録。

そこで各分担研究者は地域の実情に応じてこれらを活用し，該当者の把握につとめる。

2．入院者と非入院者の比率の推定

1が概数にとどまり，早期患者に偏る反面，入所者は中一後期患者に偏るなど，相当の歪みが予想されるので，表記の推定はつぎの手順によることとした。

a．地域の年間出生数。その国療筋ジス施設の診療圏となる都道府県の，昭和40年～同60年の出生数の算術平均。

b．地域の DMD 患者数。DMD の発生率を 21.7×10^{-5} 男子（Yasuda と Kondo, 1981）とし，aを乗じて1/2で割り（男子のみが発病するため）年間発生数を求める。平均15～20年生存するとして，これに15，20を乗じ，患者数の上限，下限を得る。

c．なんらかの施設に入所・院中の患者数，DMD は経過の1/3で入院するから（近藤ら，当班昭和57年報告書 p. 4），b に2/3を乗じて求める。

d．実患者数への対比，種々の施設に入所・院中の患者数を実際に調べてcと対比する。

3．非入院者の保護者の意見

昨年度，入院者の保護者に配布したアンケートにつぎの1質問を加えて，同様の方法で意見を求める。

質問Ⅷ「あなたは○○病院という筋ジストロフィー症の専門病院があることを知っていますか？」

（知っている場合）

関連質問「将来，患者さんをそこに入院させることを考えていますか？」

なお○○は当該研究者が院内を記入することとした。

4．ADL 障害の進展過程

昨年度 I 3）の研究を行った名古屋大学と鈴鹿病院は，本年度は ADL について，鈴鹿病院入院患者と在宅患者を比較した。その方法の詳細は当該の分担研究報告にゆづる。

5．分析の手順

この共通課題は方法を統一しているが，結果の分析，考察はメンバーの自由としているので，本年度もその方針に従うが，3は保護者数が少ないため，合せて集計する。

IV．結　果

まずII 1～3についてのべ，節を改めてII 4に触れる。

1．Duchenne 型患者の実態

II 1～3を所定のかたちで調査できたのは，島を診療圏とする北海道と沖縄県のみであった（表1）。

在宅率は 30～40％で，DMD 患者が経過の1/3で入院するとした既報（近藤ら，当班昭和57年報告書 p. 4）とよく一致したが，他施設の入所状況とは大差があった。この点にはもともと地域差が予想されていたので，今後，資料を増す必要がある。

福岡県での状況は種々の筋ジストロフィーを混じた資料に関して報じられ，成人をふくめて在宅患者 97，国立筑後病院入院者 17 であった（岩下ら，当班昭和62年報告書 p. 16）。

私見ではあるが，全国の平均的状況は北海道の罹患期間15年の比に近いと思われる。すなわち，在宅患者は1/3で，のこりが3：1で国療筋ジス施設と他施設に入所・院中であると推測される。

表1　北海道と沖縄県における Duchenne 型筋ジストロフィー患者と施設入所・院の状況に関する推測（％）

地　域	北海道		沖縄県	
仮定罹病期間（年）	15	20	15	20
在　宅	33	50	27	44
国療筋ジス施設[1]	50	38	73	56
その他の施設	16	12	0	0

1 国立八雲病院，国立沖縄病院

表2　国療筋ジス施設に関する Duchenne 型筋ジストロフィー患者の保護者の意見，質問：種々の考え方が順不同に述べてあります。全文を読み，御意見に近いものをいくつでも選んで下さい。

地域	北海道		福岡県		沖縄県		計 (%)[2]	
入院中・入院外[1]	入院中	入院外	入院中	入院外[3]	入院中	入院外	入院中	入院外
保護者数	49	16	31	12	16	7	96	35
1．患者がもっと長く家庭で生活できるような「在宅ケア」に力を入れて欲しい	14	9	11	7	2	4	27(28.1)	20(57.1)
2．筋ジスの患者だけでなく，種々の障害の患者を一緒にした施設の方がよい	3	1	0	6	2	0	5 (5.2)	7(20.0)
3．筋ジス専門施設は専門スタッフの手で筋ジスの特性を最大限に考えて医療・生活・勉学が一元的に行われていて，筋ジス独自の施設としては理想的である	30	8	21	1	16	7	67(69.8)	16(45.7)
4．発病後の対策だけでなく，予防，とくに遺伝対策を筋ジス専門施設で充実させて欲しい	29	8	10	6	6	3	45(46.9)	17(48.6)
5．「在宅ケア」が望ましいが，筋ジスでは障害が進んだ場合，最終的にはやはり専門施設が頼りになる	42	11	24	1	10	5	76(79.2)	17(48.6)
6．障害者も正常者とおなじように家庭・社会生活を送るのが良く，行政はそれを支援すべきで筋ジス患者を施設に閉じこめるのは好ましくない	15	10	6	7	3	1	24(25.0)	18(51.4)
7．社会参加といっても筋ジスの場合，重い障害が進行し，合併症の恐れもあるので専門スタッフのもとで「施設ケア」を充実するのが正しい方針だと思う	33	4	18	6	16	5	67(69.8)	15(42.9)

1 入院中の資料は当班昭和63年度報告書による。入院外は在宅患者と他施設入所者をふくむ
2 その意見を持つ保護者の%
3 Duchenne 型のほか Werdnig-Hoffman 病など他疾患を若干ふくむ

2．保護者の意見

国療筋ジス施設に関する意見を入院中と入院外に分け，3地域での成績を表2に掲げる。

1）国療筋ジス施設への評価，回答肢3，7が入院中・入院外とも高い評点を得ている点から，現行の対策に対して患者側のつよい支援がある。

2）遺伝対策への要望，回答肢4に対して半数の保護者の要望がある。

3）「ノーマライゼーション」，入院外の保護者が回答肢1，6を高率に肯定し，また7を肯定する率が低いことから，入院外の患者側にはこの点への要望があると考えるべきである。

4）種々の障害を混じた施設，入院中の保護者には肯定はほとんどないが，入院外では1/5で，その患児のほゞ全てが現に国療筋ジス施設以外の入所者であった。

つぎに現在まで国療筋ジス施設に入院していない患者の保護者の施設利用に関する意見を表3に掲げる。

1）施設の知名度は1/4であった。

2）将来の利用は考えている，いない，未定が1/3づゝで，「考えていない」という積局的否定もかなりあった。

3．ADL 障害の進展過程

表3　国療筋ジス施設に入院していない Duchenne 型筋ジストロフィー患者の保護者の施設利用に関する意見

地　域	北海道	福岡県	沖縄県	合計(%)[2]
保護者数	16	12	7	35
○○病院を[1]				
知らなかった	2	6	0	8(23.5)
知っていた	14	5	7	26(76.5)
不明・不回答	0	1	0	1
将来，○○病院入院を[1]				
考えていない	6	4	0	10(33.3)
考えている	4	0	5	9(30.0)
決めていない	5	6	0	11(36.7)
不明・不回答	1	2	2	5

1. ○○病院は国立八雲，筑後，沖縄病院
2. 有効回答の内訳

鈴鹿病院入院患者の下肢機能は同令の在宅患者よりよく保たれていた。詳細は発該の分担研究報告にゆずる。

V. 考　察

初期・軽症患者を中心に在宅患者が1/3あり，施設入院・所患者は国療筋ジス施設と他の種々の施設の利用者がほゞ3：1であると思われた。

患者側は非入院者もふくめて現在の筋ジス対策を概してつよく支持し，高く評価しているが，遺伝対策に対する要望が1/2から寄せられた。

他施設入所患者の保護者の意見には「ノーマライゼーション」，種々の障害を混じた対策を，肯定するものもかなり多かった。

北海道における国療筋ジス施設以外の Duchenne 型患者の実態

班　　員　近　藤　喜代太郎
北海道大学医学部公衆衛生

共同研究者　南　　良　二
国立療養所八雲病院

「プロジェクト　ＩＡ」の共通課題の方法に従って，北海道に在宅し，国立八雲病院に入院したことのない Duchenne 型筋ジストロフィー患者の実態などを調査した。

Ⅰ．学令期の「筋萎縮症」の把握

本道では八雲病院への入院は原則として道立中央児童相談所を経由し，他施設の入所患者，在宅患者のほとんども同所に報告されている。

60年度の「筋萎縮症児」は同所の資料によるとつぎの通りであった。

在宅患者	14
特殊学校（級）在籍者	2
（肢体不自由 2，病弱 0）	
養護学校*	70
（肢体不自由 20，病弱 50）	

*道内の看護学校中，「筋萎縮症児」の在籍するのは真駒内（札幌市）９，山の手(同)10，旭川市立12，八雲病院併設 54，計85

以上は学令期で，「筋萎縮症」の実情をみたもので，診断が不明確なものを除くと約 70％が DMD であった。

Ⅱ．道内の DMD の患者数の推定教

共通課題の方法によると，

１）男子出生数　$8.2\times10^{+4}$)/2

２）DMD 発生率　21.7×10^{-5}/男子

３）平均罹病期間　15年または20年

以上を乗じて，平均15，20年生存と仮定して 135 人，180 人が現存すると考えられる。

Ⅲ．施設に入所・院中の DND 患者

八雲病院68，その他の種々の施設22，計90であった。

経過の 1/3 ですべて入所・院するならⅡで推定した患者数の下限の 2/3 がちょうど90で，実数とよく符合した。

Ⅳ．八雲病院非入院患者の保護者の意見

「プロジェクト　ＩＡ」の報告にゆずる。

Ⅴ．考察と要約

１）道内の DMD 患者の 1/3 は在宅，残りは八雲病院とその他の施設に３：１の割合で入所・院していると推定された。

２）保護者の意見には八雲病院入院中・入院外で若干の相異があったが，同院のような専門施設への支持には差がなかった。

今回の調査の際の見聞によると，広大な北海道では面会しやすいなどの理由から身近かの施設に患児をまづ入所・院させ，DMD の進展にともなって結局は八雲病院へ入院するのが通例であって，同院のような専門的施設でのケアに対する積極的な反論には少くとも道内では接したことがない。

進行性筋ジストロフィーの療養のあり方に関する研究（第3報）

国立療養所以外の施設に入所している事例について

班　員　岩　下　　宏
国立療養所筑後病院

共同研究者　近　藤　喜代太郎
北海道大学医学部公衆衛生学講座

要　旨

福岡県と佐賀県において，国立療養所以外の施設に長期入所している進行性筋萎縮症（筋ジス）児15例中12例（男6，女6，年齢13～25歳，平均15.2歳，デュシェンヌ型筋ジス4，肢帯型筋ジス3，その他）の保護者から，「筋萎縮症の施設ケアと問題点」についてアンケート調査した。保護者（代理人含む）の多くは，国立療養所筋ジス病棟を評価していなかった。これは，国立療養所筋ジス病棟に患児を入院させている保護者が国立療養所筋ジス病棟の施設ケアを高く評価しているのと対称的であった。

目　的

進行性筋ジストロフィー（筋ジス）患者の長期療養形態として，1）在宅療養，2）国立療養所筋ジス病棟入院および3）他施設入所がある。

本年度は，最後の国立療養所以外の施設に長期入所している事例について調査したので報告する。

方　法

1．平成元年9月現在における福岡県児童相談所と福岡県内政令都市（福岡市，北九州市，大牟田市）ならびに佐賀県総合福祉センター児童相談所管内における進行性筋萎縮症（筋ジス）児のうち，国立療養所筋ジス病棟以外の施設に長期入所している事例の有無を各相談所担当官に直接問い合せた。

2．筋ジス児が入所している施設へ「筋萎縮症の施設ケアと問題点」アンケート用紙を送付し，国立療養所筋ジス病棟以外の施設における施設ケアの実態を調査した。アンケート内容は，第2報[1]とほぼ同様である。

3．アンケート回答者は患児の保護者または施設における保護者の代理人とした。

結　果

1．福岡県では3例，そのうち2例は社会福祉法人施設に，1例は療育センターに入所していた。佐賀県では，社会福祉法人に入所している15例中9例を調査した。

表1は各例の年齢，性，病名，入所施設などを示す。男6例，女6例の計12名で，年齢13～25歳（平均15.2歳），デュシェンヌ型筋ジス4例，肢帯型筋ジス3例，福山型先天性筋ジス2例，ウェルドニヒ・ホフマン病2例およびシャ

表2　筑後病院についての意見

在宅ケアに力を	7
種々の障害を混じよ	6
筋ジス施設理想的	1
遺伝対策せよ	5
在宅ケアよいが最後は施設	2
ノーマリゼーション	8
筋ジス施設充実が正しい	6

ルコ・マリ・トゥース病1例である。

事例1．Y. H. 17歳　男

入所施設	社会福祉法人 重症心身障害児施設
病　名	1）DMD 2）精神薄弱
現　症	座位可能，言語不能
父　親	44歳，建築業
母　親	病死S. 61年11月
弟	16歳，正常，父親と同居
入所時期	S. 61年11月
入所理由	在宅での看護困難
筋ジス病棟への入院	決めていない

事例2．Y. K. 20歳　女

入所施設	社会福祉法人 重症心身障害児施設
病　名	Charcot–Marie–Tooth 病
現　症	車椅子生活 知能ほぼ正常
父　親	47歳，離婚，住所不定
母　親	3回目の夫と同居 パートタイマー
入所時期	3歳
入所理由	通学困難，介護困難
筋ジス病棟への入院	決めていない

2．アンケート結果

1）入所理由：通学困難7例，在宅での看護困難4例，その他1例。

2）国立療養所筑後病院知っていたか：知っていた5例，知らなかった6例。

3）国立療養所筑後病院への入院：考えていない4例，考えている0，決めていない6例。

4）国立療養所筑後病院についての意見：表2。

考　察

国立療養所入院中の筋ジス患者や在宅療養患者の実態ならびに筋ジスの施設ケアなどについては多くの研究があり，私共も第1報[2]，第2報[1]で若干の研究を行った。

今回は，国立療養所以外の施設に長期入所している12例について調査した。従来，このような研究はほとんどなされていなかったようである。調査できた例数は，人口の多い福岡県で患者数が少なく，人口の少ない佐賀県で患者数が多い。これは，福岡県には筋ジス専門病棟を有する国立療養所筑後病院があるが，佐賀県にはこのような国立療養所がないからと考えられ

表1　国療以外施設長期入所例

No.	患　者	年齢	性	病　名	入所施設	場　所
1	Y.H.	17	M	D	社法	福岡県
2	Y.K.	20	F	CMT	〃	〃
3	T.M.	5	〃	F	療育センター	北九州市
4	S.K.	13	M	W-H	社法	佐賀市
5	S.I.	14	〃	D	〃	〃
6	H.K.	14	〃	W-H	〃	〃
7	N.W.	16	〃	D	〃	〃
8	K.H.	25	〃	〃	〃	〃
9	Y.T.	13	F	F	〃	〃
10	M.Y.	13	〃	L-G	〃	〃
11	T.Y.	15	〃	〃	〃	〃
12	K.O.	17	〃	〃	〃	〃

M：男　F：女　D：デュシェンヌ型筋ジス
CMT：シャルコ・マリ・トゥース病　F：福山型先天性筋ジス
W-H：ウェルドニヒ・ホフマン病　L-G：肢帯型筋ジス
社法：社会福祉法人

る。

国立療養所以外の施設に入所した理由として多かったのは，通学困難，看護困難であり，これは国立療養所筋ジス病棟入院理由[1]と同様である。筋ジス専門病棟を有する筑後病院の存在を約半分のものが知らなかった点は，筑後病院が所在する福岡県とは異なる佐賀県に調査した対象が多かったためであろう。この点も関連あるのか，筑後病院への入院は考えていない，決めていないが多かった。筑後病院への意見も，国立療養所での施設ケアを重視する意見は少なかった。

このように今回の調査で，国立療養所以外の施設に入所している筋ジスなど進行性筋萎縮症児の保護者が，国立療養所を評価していない傾向がみられた。

これは，国立療養所筋ジス病棟に患児を入院させている保護者が，国立療養所における施設ケアを高く評価している[1]のと対称的で興味深い。調査例数も比較的少ないので，一概に言えないが，国立療養所筋ジス病棟以外の施設へ患児を入所させている保護者が，国立療養所筋ジス病棟の実際を経験していないことも関連あるかも知れない。今後さらに検討することが必要であろう。

文　献

1）岩下　宏，安徳恭演ら：進行性筋ジストロフィー症の療養のあり方に関する研究（第2報）施設ケアにおける保護者の実態，厚生省筋ジス研究第3班，昭和63年度研究報告書，平成元年3月，p. 17-19.

2）岩下　宏，安徳恭演ら：進行性筋ジストロフィー症の療養のあり方に関する研究（第1報）：長期在宅療養と長期施設入院の成人例について，厚生省筋ジス研究第3班，昭和62年度研究報告書，昭和63年3月，p. 16-19.

Duchenne 型筋ジストロフィーの ADL 障害の進展過程

——とくに施設入院患者と在宅療養患者の比較について——

班　員　松　岡　幸　彦
名古屋大学神経内科

共同研究者　高　橋　　昭[1]，酒　井　素　子[2]
飯　田　光　男[2]，祖父江　逸　郎[3]
[1] 名古屋大学神経内科　[2] 国立療養所鈴鹿病院　[3] 国立療養所中部病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィーのうち，施設入院の56例と在宅療養の45例の間で，日常生活動作（ADL）を比較検討した。ADL の評価法は12の ADL 項目を点数で評価する名市大・鈴鹿式を用いた。

その結果，ADL の総評価点は10歳以降では在宅患者より入院患者の方でやや高かったが，いずれの年齢においても推計学的に有意の差はみられなかった。個々の ADL 項目について検討すると，入院患者の評価点の方が有意に高かった（$P<0.05$）のは，12歳時の「立っている」，「しゃがむ」，「歩く」，「階段昇り」であった。在宅患者の評価点の方が有意に高かった項目は，いずれの年齢においてもみられなかった。このように，主として下肢の機能を反映する ADL で入院患者の評価点の方が高かったことは，施設ケアにおいて下肢の機能訓練がとくに効果をあげていることを示すと考えられた。

はじめに

本研究班の「疫学」のプロジェクトチームでは，近藤喜代太郎幹事をリーダーに，「施設ケアの便益性」を共通のテーマとして選び，研究を進めてきた。その一環としてわれわれは昨年度，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の施設入院患者と在宅療養患者の間で障害度の差違を検討し，12～16歳，18歳，19歳では，在宅患者の障害度が入院患者のそれより有意に高いことを報告した[1]。本年度は両患者群の間で日常生活動作（ADL）の比較検討を行ったので，その成績を報告する。

対象および方法

対象としたのは，1978年以降に少なくとも年1回づつ，専門の理学療法士によって ADL の評価を受けている DMD で，かつ歩行不能の病期まで観察しえた101症例である。このうち56例は国立療養所鈴鹿病院に入院して治療，ケアを受けているもので，残り45例は家庭で療養しているものである。

ADL 評価は名市大・鈴鹿式の方法を用いた。本法は表1に示した12の ADL 項目を，正常を4，まったくできないものを0とする点数で評価するもので，したがって満点は48点である。

表1　評価した ADL 項目

首の坐り	立ち上り
坐位姿勢	立っている
寝返り	しゃがむ
起き上がる	歩く
這う	階段昇り
上肢挙上	階段降り

結　果

各年齢での ADL 総評価点を施設入院患者と在宅療養患者との間で比較すると，図1のようになった。すなわち，10歳以降では，入院患者の点数の方が在宅患者のそれよりやや高かったが，いずれの年齢をとっても，推計学的に有意の差はみられなかった。

そこで次に，個々の ADL 項目について検討した。一例として，「歩く」について年齢と ADL 評価点の平均値との関連を，入院患者と在宅患者に分けて示したものが図2である。これをみると，8歳では両患者群の ADL評価点はほぼ同じであるが，9歳以降は入院患者の評価点の方が高かった。在宅患者では12歳で平均評価点が0，すなわち全員が歩行不能に陥ったが，入院患者の平均評価点が0になるのは15歳であった。それぞれの年齢で，入院患者の評価点と在宅患者のそれとを Student's test を用いて検定を行ってみると，12歳で入院患者の評価点の方が有意（$P<0.05$）に高かった。同様に「這う」について検討した結果が図3である。これをみると，9～11歳，16～18歳では，むしろ在宅患者の評価点の方がやや上回っていた。しかし，いずれの年齢においても有意の差はみられなかった。

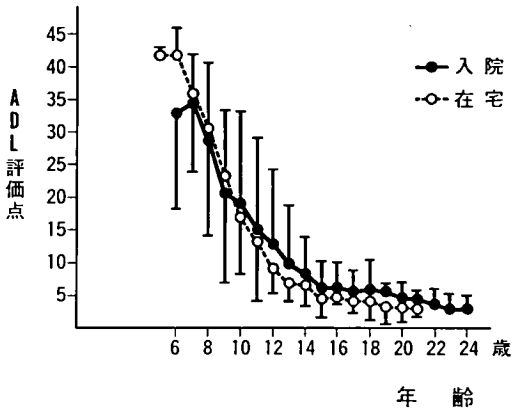


図1　年齢による ADL 総評価点の推移

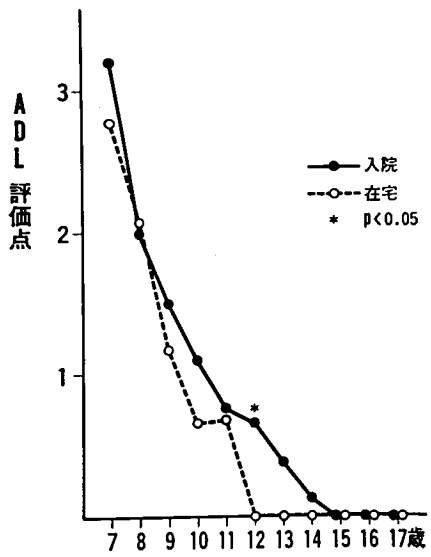


図2　「歩く」の評価点の年齢による推移

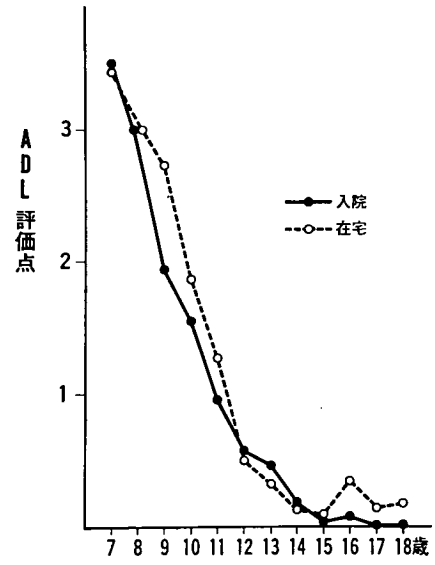


図3　「這う」の評価点の年齢による推移

このようにして，12の ADL 項目のそれぞれについて，入院患者の評価点と在宅患者のそれとを推計学的に検討すると，入院患者の評価点の方が有意に高かった（$P<0.05$）のは，12歳時の「立っている」，「しゃがむ」，「歩く」，「階段昇り」の4項目で，高い傾向を示した（$P<0.1$）のは，10歳および12歳時の「立ち上り」と12歳時の「階段降り」であった。在宅患者の方が有意に高い，あるいは高い傾向を示した ADL項目はいずれの年齢でもみられなかった。

考　察

今回の検討で，在宅患者よりも入院患者の方で評価点が有意に高いあるいは高い傾向にあるADL 項目がいくつかみられたことは，入院患者の障害度の方が概して低いとした昨年度の報告とよく一致する。しかし，そのような差違のみられた項目は，すべて主として下肢の機能を反映する項目であり，上肢や体幹の機能を反映する項目では，「這う」で示したように，両患者群の間でほとんど差がみられなかった。

このような現象が生まれた要因がどこにあるのかは十分明らかではないが，あるいは専門施設においても，歩行訓練などの下肢の機能訓練に比べ，上肢や体幹の機能訓練は ADL 評価点に反映されるほどには効果をあげにくいのかもしれない。

文　献

1）松岡幸彦，他：Duchenne 型筋ジストロフィーの機能障害の進行と予後——施設入院患者と在宅療養患者の比較——．臨床神経，**29**：1000，1989.

沖縄県における Duchenne 型在宅療養患者の動向

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　中　川　正　法，竹　永　　智，久保田　龍　二
国立療養所沖縄病院神経内科

要　旨

沖縄県における Duchenne 型在宅療養患児の動向について調査を行なった。平成元年10月の時点で，当県における DMD 患児は42名で，内24名が当院入院中であり，当院以外への施設入所はなく，残り18名は在宅療養であった。DMD 患児の推定数は，15年生存の場合33人，20年生存の場合43人となり，経過の1/3で入所するとして，予測施設入所者数は15年生存の場合22人，20年生存の場合29人となった。したがって，DMD 患児の沖縄県における推定現状は，20年生存の場合，在宅 44％，他施設0％，沖縄病院 56％ となり，20年生存の場合，疫学調査で得られ結果とほぼ一致した。保護者に対する筋萎縮症施設ケアについてのアンケートでは，7割が将来沖縄病院への入所を考えており，筋ジス専門施設に対する意見では，昨年度行なった沖縄病院入院患児の保護者に対するアンケート結果と同様に，筋ジス専門施設に対する期待が大きいことが示唆された。

目　的

筋ジストロフィー施設ケアの便益性の検討の一環として，昨年度は沖縄病院入院患者家族に対するアンケート調査を行い本班会議に報告した[1]。今年度は，沖縄県における Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）の在宅療養患児の動向について調査を行なったので報告する。

方　法

1．在宅訪問検診による疫学調査，中央児童相談所，保健所，医療機関よりの情報をもとに沖縄病院以外の施設への DMD 患児の入所の有無および在宅療養患者の調査を行なった。

2．出生数と DMD 発生率より予測 DMD 患児数を算出し，沖縄県の現状について検討を行なった。尚，昭和40年と60年の沖縄県の出生数は，それぞれ20171人と20657人であった。

結　果

1．平成元年10月の時点において，疫学調査にて確認された沖縄県における DMD 患児は42名で，内24名が当院入院中であり，当院以外への施設入所はなかった。

2．18名が在宅療養であり，その内訳は養護学校通学者4名，普通小学校6名，宿泊施設のある私立中学校1名，未就学児4名，中学卒業後自宅療養中3名であった。障害度では，未就学児と普通小学校通学児の10名が歩行可能であり，他の8名は6度以上であった。

3．DMD 患児の年発生数は，（出生数2.0×10^4）×（発生率21.7×10^{-5}）[2]÷2＝2.17人となり，推定患者数は15年生存の場合$2.17\times15=33$人，20年生存の場合 $2.17\times20=43$人となった。経過の1/3で入所するとした場合[3]の予測施設入所者数は，15年生存の場合22人，20年生存の場合29人となった。したがって，DMD 患児の沖縄県における推定現状は，15年生存で在宅

表　沖縄県における DMD 患児の推定現状（%）

	15年生存	20年生存
在　宅	27	44
他施設	0	0
沖縄病院	73	56

27%，沖縄病院 73%，20年生存で在宅 44%，沖縄病院 56% となり，20年生存の場合，疫学調査で得られた在宅 43%，沖縄病院入院 57% とほぼ一致する結果となった（表）。

4．沖縄県では，沖縄病院以外の施設への入所者はなかったが，参考のために養護学校通学者を中心に筋萎縮症の施設ケアについてのアンケート調査を行なった。

＊将来，沖縄病院に患者さんを入院させることを考えていますか？

・考えている　5名
・いまの所，決めていない　2名

＊筋ジス専門施設に対する意見では，

・筋ジス専門施設は，理想的である　7名
・「施設ケア」を充実してほしい　5名
・「在宅ケア」に力を入れて欲しい　4名
・「在宅ケア」が望ましいが，やはり専門施設が頼り　4名
・遺伝対策を筋ジス専門施設で充実させて欲しい　3名

であった。筋ジス専門施設に対する意見では，昨年度行なった沖縄病院入院患児の保護者に対するアンケート結果と同様に，筋ジス専門施設に対する期待が大きいことが示唆された。

文　献

1）大城盛夫，中川正法ら：筋ジストロフィーの施設ケアの便益性 —国立療養所沖縄病院における検討—。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究，昭和63年度研究報告書，p. 14，1989.

2）Yoshida N. Kondo K: No sex difference in mutation rates of Duchenne muscular dystrop-hy, J Med Genet 17: 106, 1980.

3）椿　忠雄，中里奥文ら：筋ジストロフィー症の疫学的研究，Duchenne 型の疫学および遺伝学。筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和57年度研究報告書，p. 4，1983.

Ⅰ. 遺伝・疫学

B. 遺伝相談

プロジェクト研究Ⅰ　遺伝・疫学
Ⅰ-B　遺伝相談

筋ジストロフィー症患家向け教育冊子について

班　　員　福　山　幸　夫
東京女子医大小児科

共同研究者　三吉野　産　治[1]，石　原　傳　幸[2]，近　藤　喜代太郎[3]
吉　岡　三恵子[4]，大　沢　真木子[5]

[1] 国立療養所西別府病院　[2] 国立療養所東埼玉病院　[3] 北海道大学公衆衛生
[4] 神戸市立中央市民病院　[5] 東京女子医大小児科

要　旨

患者家族への遺伝相談サービスのための教育材料としての小冊子作成を目的とし，質疑応答欄の具体案の設定の為に班員を対象にアンケート調査を実施し，質問選択，回答作成，小冊子完成への具体的作業を進め，原案としてワードプロセッサーによるものを昨年作成した。これに対し班員および筋ジストロフィー症協会より意見を得て，1．文章表現を素人にわかりやすい平易なものにする。2．『遺伝は人間すべてに関係深いこと』を強調する。3．『日本筋ジストロフィー協会』等の紹介記事と専門病院（入所できる国立療養所等）の一覧表の掲載をする。などの点を改良した。冊子は，遺伝・病気の簡単な解説，遺伝関係の質疑応答を含む。ワードプロセッサーによる，1頁35字×30行，B5版の体裁で，組上がりは目次3頁，本文50頁，図32点を含んだものとなった。班員および筋ジス協会の諒承を得たので現在印刷中である。

目　的

患者家族への遺伝相談サービスのための教育材料としての小冊子作成。

方　法

昭和62年度に，班員を対象にアンケート調査を実施し質疑応答欄の具体案の設定の為に質問内容の検討を行った。63年度はその調査結果に基づき質問選択，回答作成，小冊子完成へ具体的作業を進め，原案としてワードプロセッサーによる，1頁35字×30行，B5版の体裁で組上がりは目次4頁，本文44頁，図31点を含んだものを作製した。その本文は石原が，質疑応答欄は大沢が主に担当した。班会議当日班員全員に同冊子を配布した。今年度はそれに対する班員および筋ジス協会からの意見を得て，それに基づき改良を加えた。

筋ジス協会からの要望

1．表題の表現を『遺伝の問題‥』から『遺伝子の問題‥』又は『遺伝子のしくみ‥』にかえる。

2．文章表現を素人にわかりやすい平易なものにする。①専門用語には平易な解説や注釈を付ける。②図説等は記号だけでなく日本語を入れるなど。

3．病型別に分類した冊子についても作成を望む。

4．遺伝について

①『遺伝は人間すべてに関係深いこと』を強調する。

②『人類の進化からみた筋ジス症』，『先天異常と遺伝のメカニズム』，『突然変異と筋ジス症』等について説明を加える。

5．その他

① 筋萎縮をきたす疾患の例を可能な限りふやすことを望む。例えば神経原性のものを掲載

するなど巾広い例示を望む。

②『日本筋ジストロフィー協会』等の紹介記事と専門病院（入所できる国立療養所等）の一覧表の掲載をする。

結　果

筋ジス協会からの要望1については内容的に合わない点があるので原案のままとし，3，4②，5①については今後の作業とし，他の点について改良し，ワードプロセッサーによる，1頁35字×30行，B5版の体裁で，組上がりは目次3頁，本文50頁，図32点を含んだものの見本を班会議当日班員の配布した。その内容目次は以下の如くである。

Ⅰ．はじめに
Ⅱ．筋萎縮症と筋ジストロフィーの違い
Ⅲ．筋ジストロフィーについて
　A．分類
　B．遺伝形式
　　ア）遺伝のしくみ
　　イ）性染色体性劣性遺伝とは
　　ウ）常染色体性遺伝とは
　C．デュシェンヌ型筋ジストロフィー
　（仮性肥大型，重症型）
　D．ベッカー型（良性デュシェンヌ型）筋ジストロフィー
　E．先天型筋ジストロフィー
　F．肢帯型筋ジストロフィー
　G．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
　H．遠位型筋ジストロフィー
　I．眼筋ジストロフィー，眼筋咽頭ジストロフィー
　J．筋緊張性ジストロフィー
Ⅳ．先天性非進行性ミオパチー
　A．セントラルコア病
　B．ネマリンミオパチー
　C．筋管性ミオパチー（ミオチュブラルミオパチー）
Ⅴ．筋萎縮症
　A．ウエルドニッヒ・ホフマン病
　B．クーゲルベルク・ウェランダー病
Ⅵ．質疑応答
1．筋ジストロフィーのお子さんの病気の型を知らない方からの御質問

問1．私の子供が筋ジストロフィーと診断されましたが，この病気は遺伝なのでしょうか

2．息子さんがデュシェンヌ型筋ジストロフィーと診断されたお母さんからの質問

問2－a．私の息子はデュシェンヌ型筋ジストロフィーという診断を受けました。もう一人子供を持ちたいのですが，その子供に同じ病気が出る可能性がありますか？

問2－b．私の息子はデュシェンヌ型筋ジストロフィーという診断を受けました。もう一人子供を持ちたいのですが，子供を持った場合その子供が同じ病気がどうかはいつ分かりますか？

問2－c．私の息子はデュシェンヌ型筋ジストロフィーという診断を受けました。遺伝の病気では羊水検査が役に立つと聞いていますが，次の子供が生まれる前に，病気かどうかわかる方法はありませんか。

問2－d．私の息子はデュシェンヌ型筋ジストロフィーという診断を受けました。娘がいますが，その娘の子供が病気になる可能性は？

問2－e．私の息子はデュシェンヌ型筋ジストロフィーという診断を受けました。今はその子の他に健康な息子がいますが，その子がこれから病気になる可能性は？又その息子の子供が病気になる可能性は？

3．ご自分の兄弟が筋ジストロフィーと診断された患者さんの姉妹の方（成人）からの質問

問3－a．兄(弟)が筋ジストロフィーと診断されていましたが，最近その姉妹の子供には，同じ病気が出るということを本で読んだが本当ですか。

問3－b．またもしそうなら何か調べる方法は？

問3－c．CPK というのを調べると遺伝子をもっているかどうかわかると聞きましたが本当ですか。その血液検査はいつでもできますか。またいつしても同じですか。私は今妊娠していますが，採血が妊娠に害になることはありませんか。

問3－e．筋ジストロフィーは女性を通して遺伝するといわれていますが，私には既に7歳

になる健康な息子がいますが，健康な息子がいるということは，私が遺伝子をもっている可能性が低いということにはならないのでしょうか。

4．兄弟が筋ジストロフィーと診断された患者さんの健康な兄弟からの質問

問4－a．兄（弟）が筋ジストロフィーと診断されていましたが，私の子供が同じ病気になる可能性は？

5．姉妹の息子が筋ジストロフィーと言われた女性からの質問

問5－a．姉（妹）の息子（おい）が筋ジストロフィーと診断されていましたが，私の子供が同じ病気になる可能性は？

6．兄弟の息子が筋ジストロフィーと言われた人（男女を問わない）からの質問

問6－a．兄（弟）の息子（おい）が筋ジストロフィーと言われましたが，私の子供が同じ病気になる可能性は？

班員および筋ジス協会の諒承を得たので現在印刷中である。

Duchenne 型筋ジストロフィー症家系の遺伝子診断

——保因者診断と遺伝相談への応用——

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科学教室

共同研究者　斎　藤　加代子，池　谷　紀代子，山　内　あけみ
佐久間　　泉，原　田　隆　代，大　沢　真木子
鈴　木　暘　子，宍　倉　啓　子，平　山　義　人
東京女子医科大学小児科学教室

要　旨

遺伝相談に応用することを目的として，Duchenne 型（DMD）および Becker 型（BMD）筋ジストロフィー症の患者とその家族について，cDNA プローブを用いた分析を行った。

その結果，患者で遺伝子欠失を示した10家系において，保因者の同定や新突然変異の確認が可能であった。家系調査と，母親の CK 値から考えられる突然変異率と，DNA 検査により判定した突然変異率を比較すると，前者は欠失を示した家系の 30％，後者は 10％であった。

さらに，出生前診断の可能な条件やその具体的なプロトコールについて言及した。その実施にあたっては，医療側の立場としては，遺伝相談を通じて，対象者に十分な情報を与え，その意義と危険性を含んだ実際がよく理解された上で，対象者の強い希望に基いて行うことを前提とする基本姿勢について述べた。

目　的

遺伝子診断は，phenotype が類似でありながら genetic には異質な状態を鑑別できる点で有力であると共に，臨床症状発現前の preclinical stage での診断，さらに保因者診断，出生前診断など，遺伝相談に有用である。我々は昨年に引き続き，Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の cDNA プローブを用いて，患児の DNA の分析を行い，遺伝子欠失を示す患児の家系の家族構成員について，保因者診断を行った。さらに，出生前診断について言及した。

対象・方法

対象は DMD 13家系に属する患者15例と，Becker 型筋ジストロフィー症（BMD）2家系に属する患者2例である。そのうち，6種類の cDNA のいずれかの領域で欠失を認めた DMD 9家系，BMD 1家系の家族構成員45例について，欠失領域に相当する cDNA プローブを用いて保因者診断を行った。保因者診断を行った10家系の家系図を図1に示す。方法は既に述べた方法と同様である[1)2)]。また，保因者診断のために，Shimazu CS-930 型の densitometer を使用した。

成　績

1）患者における欠失の証明

患者の DNA において，遺伝子欠失は，DMD 9家系11例，BMD 1家系1例で証明され，欠失の検出率は 67％であった。欠失を示す10家系の各々の欠失領域を図2に示す。cDNA 5′末端の 1-2a，中央の 8 に集中する傾向であった。

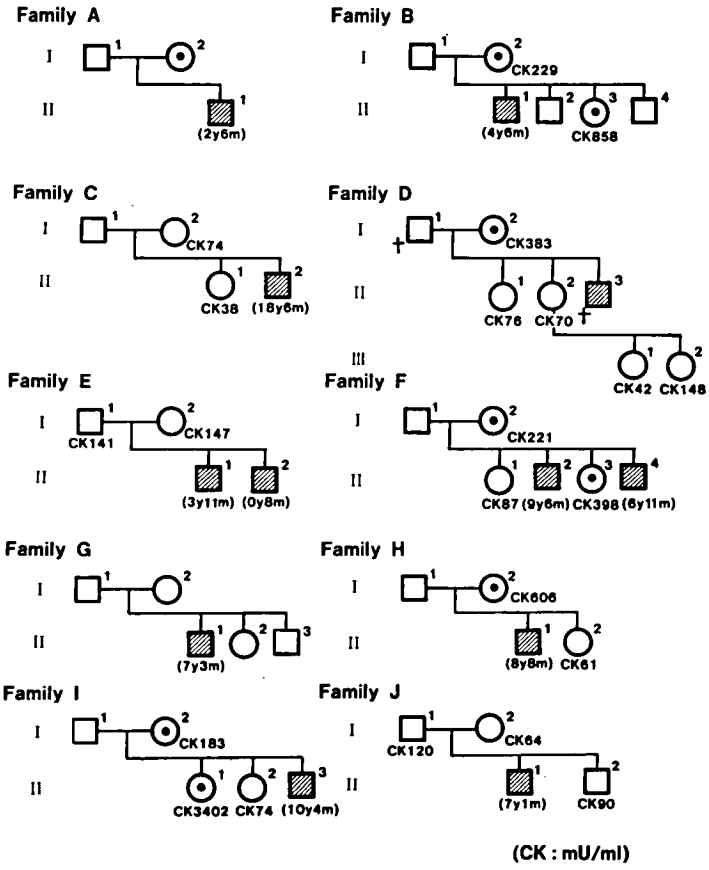


図1 遺伝子欠失を示し，保因者診断を行った DMD 10家系の家系図。□は男性，○は女性，▨は患児，◉は保因者（CK 値高値）を示す。Ⅰ，Ⅱ，Ⅲは世代，Ⅱ世代以下の1，2，3，4は年長順の兄弟姉妹を示した。



図2 遺伝子欠失領域は cDNA の map に記入した。A～Iは DMD，Jは BMD である。

2）保因者診断

A～Jの10家系の家族構成員の DNA に関して，数種類の制限酵素処理を行い，全家系について，遺伝子レベルで保因者を決定し得た。以下にその代表的な例を述べる。

家系Bでは（図3），長男が DMD 罹患者，母親と長女は高 CK 値より保因者と考えられたが，遺伝子診断的には，この DMD 患児

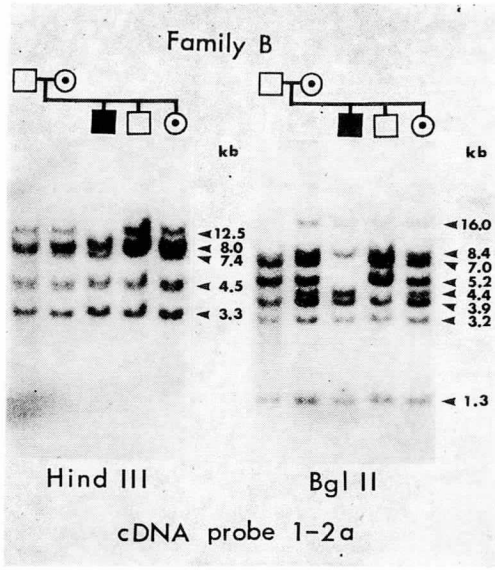


図3 家系Bのパターン。Hind III（左），Bgl II（右）処理後，cDNA 1-2a でハイブリダイゼーションを行った（説明は本文）。

には，遺伝子欠失と同時に，7.4 kb Hind III fragment，4.4 kb Bgl II fragment として junctional fragment が認められた。母親と長女にも junctional fragment がみられることにより，保因者であることを確認し得た。このような junctional fragment は3家系で証明できた。

家系Fでは（図4），患者の遺伝子欠失は明らかである。母親と次女は高 CK 値より，保因者と考えられたが，長女は CK 値は正常であり，保因者か否かの決定を遺伝子の面から試みた。それぞれのシグナルの densitometer scanning を行い，正常コントロールのシグナルのパターンと比較した。長女（lane 3）は，全てのシグナルが2コピーあり，保因者でないと判定できた。母親と次女は，患者の欠失に相当するシグナルが1コピーとなっており，保因者であると証明できた。このように，densitometer scanning によって，DMD 5家系，BMD 1家系で保因者診断が可能であった。

家系Cでは（図5），母親と長女は，CK 値が高値を示していなかった。densitometer scanning では，母親，長女ともに，コントロールと同じパターンを示し，DMD 患児の欠失に相当する

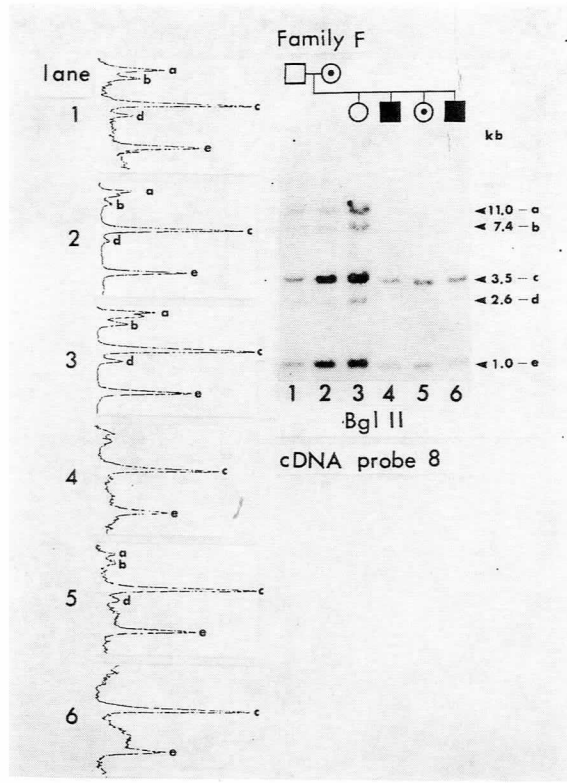


図4 家系 F の家族構成員の DNA の Bgl II 処理断片のパターン，および各シグナルの densitometer scanning の結果。

シグナルも2コピーあるため，この母親と長女は保因者ではなく，患児は new mutation であろうと判定した。

考　察

DMD の遺伝子研究のめざましい進歩による臨床的応用の1つとして，遺伝子診断が挙げられる。従来の保因者診断法としては，血清 CK 値（保因者の2/3で異常高値を示す）測定と筋力テストがあるが，保因者全例で異常を示すわけではなく，異常であれば保因者と診断ができるが，異常がない時は，家系図から推定し，確率的な解答しか得られなかった。我々は，cDNA プローブを用いた遺伝子診断において，そのシグナルの解析をすることにより，保因者か否かを判断し得た。そして，家族歴から考えられる突然変異率と DNA 検査によって判定した突然変異率とを比較した。

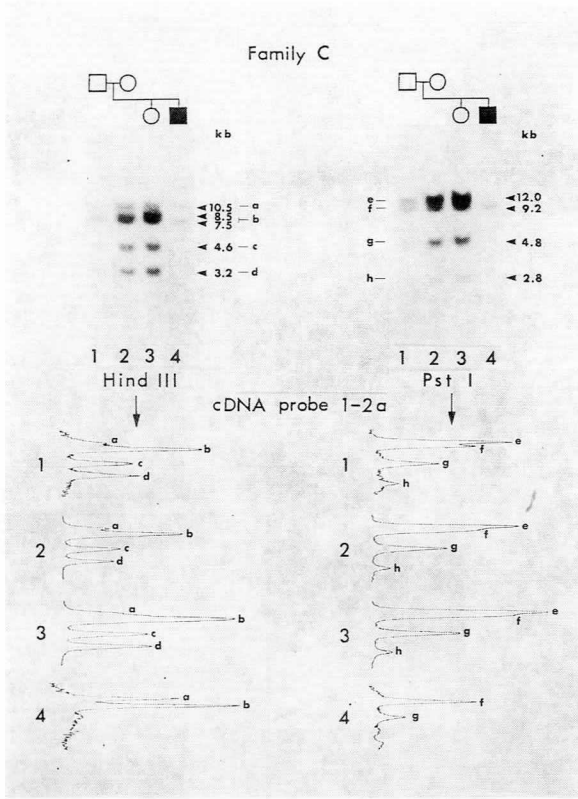


図5 家系Fの家族構成員の DNA の制限酵素切断断片のパターン（上段）とそのシグナルの densitometer scanning の結果（下段）。

	Total Families	%	DNA deleted Families	%
I. Definite / Probable carrier	5/15	33	4/10	40
High CK titer	9/15	60	6/10	60
New mutation	5/15	33	3/10	30
II. Carrier detected	9/15	90	9/10	90
New mutation	1/15	7	1/10	10

図6 対象家系の母親が保因者である率と患児が新突然変異である率を，家族歴調査と CK 値分析の結果（I）と，DNA 検査の結果（II）について比較した。

図6に今回の検索の対象家系の母親が保因者である率と患児が新突然変異である率を，家族歴から得られた数値と，DNA 検査から得られた数値に関して示して比較した。家族歴より definite かまたは probable carrier は15家系中5家系33%，欠失を示した10家系中4家系40%であり，CK 値高値は，15家系中9家系60%，欠失を示した10家系中6家系60%であった。家族歴もない孤発例で，母親の CK 値も高値でなく，患児が新突然変異であると疑われるものは，15家系中5家系33%，欠失を示した10家系中3家系30%であった。DNA 検査からは保因者と判定されたものは9家系，新突然変異と判定されたものは，1家系，欠失を有する家系の10

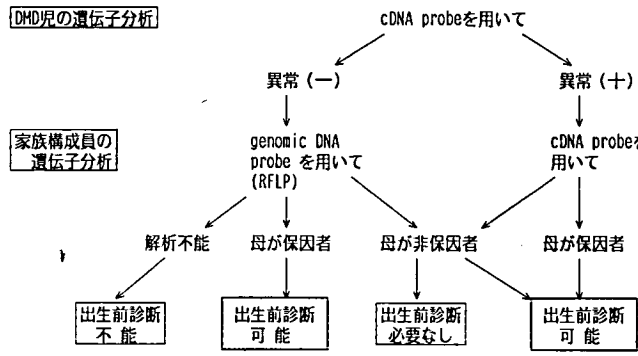


図7　出生前診断が可能な条件

%であった。Davie & Emery (1978) は従来の家系分析により DMD の1/3は新突然変異による孤発例であると述べている。しかし，DNA検査を行うことにより，孤発例と考えられ，母親の CK 値が正常であった3例中の2例で，母親に遺伝子欠失が証明され，新突然変異ではないと判定されたため，患児における新突然変異は欠失を有する家系の10%であると判明した。しかも，症例数が少ないため，本結果は有意とはいえない。さらに DMD の遺伝子解析例を増やして検討し，真の新突然変異率を求めていく必要があると考える。

患者において，DNA の異常が証明された家系では，出生前診断が可能である。図7に示すように，非妊娠時にあらかじめ家族構成員に対して，遺伝子診断を行い，遺伝子異常の証明された患者家系で，保因者と診断された女性に関しては，出生前診断により，胎児の遺伝子の異常の有無を判定できる。具体的には，図8のようなプロトコールで絨毛または，羊水細胞由来の DNA 解析が可能である。我々の施設では，「絨毛細胞または羊水細胞を用いた DNA 診断による進行性筋ジストロフィー症の出生前診断」（申請者：福山幸夫，実施責任者：斎藤加代子）として倫理委員会により平成元年10月25日認可をうけている。現在，適応となった1例は女児例であり，DNA 診断に至っていない。実施にあたっては医療側の立場としては，遺伝相談を通じて，対象者に十分な情報を与え，その意義と危険性を含んだ実際がよく理解されたうえで，対象者の強い希望に基づいて行うことを前提としたい。さらに，今回の研究のように，対象者の保因者診断が可能であるので，非妊娠時にあらかじめ DNA 検査を家族構成員に対して行い，遺伝子異常の証明された患者の家系を対象として行うこととしたい。

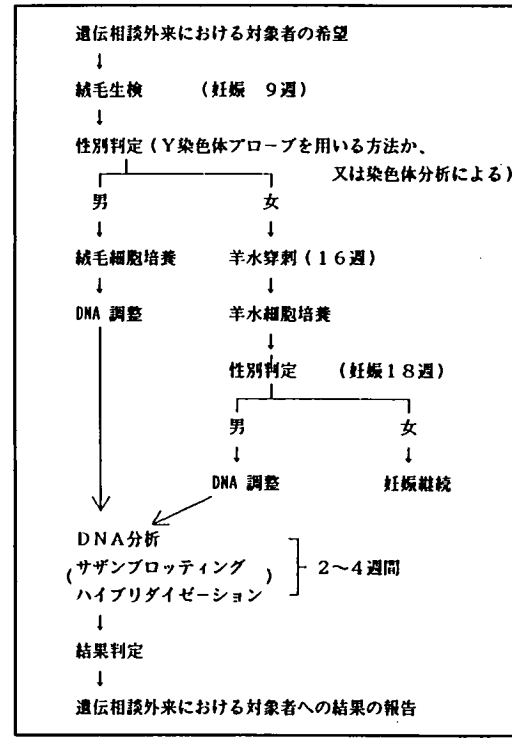


図8　出生前診断のプロトコール

文　献

1）斎藤加代子，田中あけみ，他．Dystrophin のcDNA プローブを用いた Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症家系の遺伝子診断―遺伝相談への応用の可能性の検討．脳と発達　1989；**21**：361-8.

2）福山幸夫，斎藤加代子他，遺伝子診断技術の遺伝相談への応用の可能性．厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究」（班長：西谷裕）昭和63年度研究報告書，1989：34-9.

Ⅰ. 遺伝・疫学

C. 遺伝子診断

プロジェクト研究Ⅰ　遺伝・疫学
Ⅰ-C　遺伝子診断

Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子変異に関する研究

班　　員　渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院
共同研究者　藤　下　　敏[1]，新　川　詔　夫[2]
[1] 国立療養所川棚病院　[2] 長崎大学医学部原研遺伝

要　旨

DMD の約1/3は遺伝歴の無い孤発例である。我々は遺伝子欠失のある孤発例の DMD 家系の遺伝子変異について検討した。患者と同じ遺伝子変異を認めたのは7家系中1家系（家族歴での possible carrier 9名中の2名）であった。残りの6家系では遺伝子欠失はなく遺伝子変異は胚細胞での突然変異か，胚細胞の mosaic によると考えた。

保因者診断は，欠失遺伝子が証明されれば保因者であるとの診断は容易であるが，保因者でないとの診断は mosaic の可能性があり困難である。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の約 1/3 は遺伝歴の無い孤発例である[1]。遺伝子の突然変異の原因は不明であるが，変異を生じた胚細胞の性差は等しい[2]か，男性に多い[3]との報告がある。我々は遺伝子欠失が存在する孤発例の DMD 家系を対象にして DNA 解析により母親の卵細胞での突然変異を調べ，DMD の遺伝子変異率を検討した。

対象・方法

プローブ cDMD1-14 で遺伝子欠失を認めた孤発例 DMD 患者の7家系11名について検索した。遺伝子変異は遺伝子欠失と densitometry による遺伝子量測定で判定した。また，家族に欠失を認めなかった場合は RFLP 解析[4]を行った。

結　果

遺伝子量解析で7家系中1家系〔母と姉の2名（表1の家系Ⅲ；図1）〕で遺伝子量の半減があり，また DMD 患者と同じ aberrant band がみられ保因者と診断したが，他の6家系9名の遺伝子量は正常であり保因者ではなかった。保因者と診断した家系Ⅲ（図1）では，RFLP 解析でも姉は患者と同じハプロタイプを示した。

考　察

遺伝子変異の検索で我々はまず遺伝子欠失を調べ，欠失があれば更に遺伝子量解析を行ない，欠失のない場合には RFLP による家系解析を行った。今回検索した7家系11名は家族歴から判断すると11名中9名は possible carrier と診断されていたが（表1），このうち遺伝子欠失を認めたのは9名中の2名のみであり他は保因者ではなかった。

CPK や ribosomal protein syntesis の測定[5][6]では，孤発例 DMD の母親の 2/3 は保因者であると考えられており，今回の結果（保因者は約 1/5）と大きく異なっている。今回は症例数が少ない事や遺伝子欠失がある孤発例のみを対象とした事もあり従来の報告[5][6]とは異なる結果であったかもしれない。

孤発例の家系の保因者診断では，患者に遺伝

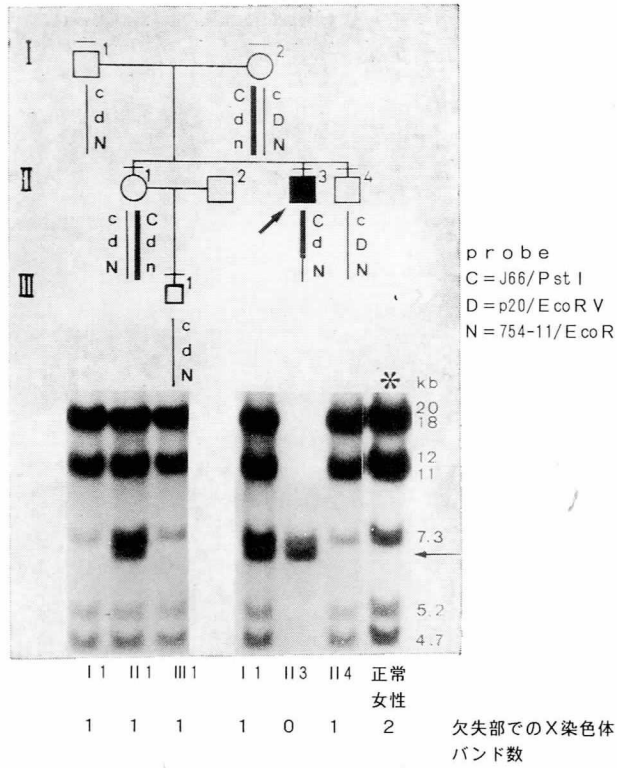


図1　母親に欠失を認める例

表1　欠失解析による保因者診断

家系	Subject	CPK 値	保因者診断	
			家族歴	遺伝子診断
I	母	—	P. C.	N. C.
II	母	95	P. C.	N. C.
III	母	—	P. C.	C
	姉	—	P. C.	C
IV	母	—	P. C.	N. C.
V	祖母	—	N. C.	N. C.
	母	86	P. C.	N. C.
VI	祖母	—	N. C.	N. C.
	母	71	P. C.	N. C.
VII	母	71	P. C.	N. C.
	姉	179	P. C.	N. C.

P. C.=Possible carrier,　N. C.=Not carrier,
C=Carrier

子変異があり，その家族に患者と同じ遺伝子変異を証明出来れば保因者と診断出来るが，同じ変異がない場合には胚細胞の mosaic の可能性[7)8)]が残り，体細胞の DNA 解析では判定が困難で保因者でないとは断定出来ない。

DNA による保因者診断法は欠失遺伝子を証明出来れば保因者であるとの診断は可能である[6)9)10)]。しかし，患者の約1/3は遺伝子変異が証明されておらず[11)]，患者に欠失を証明出来ない場合の保因者診断には RFLP 解析が必要である[4)]。RFLP 解析では患者と異なるハプロタイプを認めれば 80〜95％以上の信頼性で非保因者と判定出来るが[4)]，患者と同じハプロタイプと示すと保因者診断は不可能である。

文　献

1) Antonella Russo, Guido Barbujani et al.: Sporadic cases in Duchenne muscular dystrophy. Hum Genet **76**: 230, 1987
2) Haldane JBS: The rate of spontaneous mutation of a human gene. J Genet **31**: 317, 1935
3) A. L. Borresen, A. Heinberg et al: Evidence for a sperm mutation resulting in Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet **32**: 187, 1987

4) 渋谷統寿，藤下　敏等：Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝子欠失ならびに RFLP を用いた保因者診断と出生前診断，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。昭和63年度研究報告書：41, 1988
5) K. Bucher, V. Lonasescu et al. : Frequency of new mutation among boys with Duchenne muscular dystrophy. Am J Med Genet **7** : 27, 1980
6) S. V. Hodgson, M. Bobrow : Carrier detection and prenatal diagnosis in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Brit Med Bull **45**(3) : 719, 1989
7) E. Bakker, Ch. Van Broeckhoven et al : Germline mosaicism and Duchenne muscular dystrophy mutations. Nature **329** : 554, 1987
8) Stephen Wood, Barbara C. McGillivray : Germinal mosaicism in Duchenne muscular dystrophy. Hum Genet **78** : 282, 1988
9) Viping Mao, Marion Cremer : Detection of Duchenne muscular dystrophy carriers by dosage analysis using the DMD cDNA clone 8. Hum Genet **81** : 193, 1989
10) Allen D. Roses : Mutants in Duchenne muscular dystrophy-Implications for prevention. Arch Neurol **45** : 84, 1988
11) Forrest S. M., Cross G. S. et al : Further studies of gene deletion that cause Duchenne and Becker muscular dystrophis. Genomics **2** : 109, 1988

筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子に関する研究

班　員　本　庶　　佑
京都大学医化学教室

共同研究者　三　木　哲　郎[1)]，武　本　優　次[1)]，名　倉　　潤[1)]
西　川　公　己[1)]，紙　野　晃　人[1)]，高　井　新一郎[2)]
荻　原　俊　男[1)]
[1)] 阪大老年病医学　[2)] 阪大バイオメディカル教育研究センター

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（DM）は常染色体優性の遺伝性疾患で，その原因遺伝子は不明であるが，遺伝子座位は第19染色体長腕（19q13.2）に位置し，人種間による遺伝的異質性の存在しないことが確かめられている。DM 遺伝子は，DNA 修復遺伝子である ERCCl より末梢側，D19S50 より動原体側の 10 cM 以内に座位すると考えられる。今回，パルス電場ゲル電気泳動装置（PFGE）を用いてこの領域の物理的地図を作成し，ERCCl と CKMM が 380 kb に近接することを確かめた。さらに第19染色体特異的ファージライブラリーより Notl 切断部位を含む遺伝子断片をサブクローニング行なった。そのひとつのクローン pKNB46 は Bg II にて RFLPs が認められた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（DM）は，常染色体優性の遺伝性疾患である。昨年度，日本人の DM 遺伝子も白人と同様第 19 染色体長腕（19q13.2）に存在し，人種間で遺伝的異質性の存在しないことを報告した[4)]。私たちは，DM 遺伝子の単離・同定をめざしてこの領域の遺伝子地図作成，さらにはこの領域の新たな遺伝子断片の単離を行っている。現在，DM 遺伝子は CKMM (creatine kinaese muscle type)，ERCC1 の末梢側，D19S50 より動原体側の 10 cM 以内に存在すると考えられている[2)]。この領域の物理的地図作製は，DM 遺伝子の単離・同定には必要である。さらにこの領域の遺伝子の単離を試みている。

方　法

EB ウイルスにて形質転換した Bリンパ芽球 1×10^6 個を 100 μl のアガロースブロックに入れゲルブロックを作製した。次にプロテネースK，サルコシル処理を 65 °C, 48時間，PMSF 処理を 65 °C 2時間行った。10 mMEDTA にて 4 °C 30分 3 回洗浄後，制限酵素にて切断した[1)]。これらをパルス電場ゲル電気泳動（PFGE）後，サザンハイブリダイゼイションを行った。プローブには，第19染色体長腕側に在位する apolipoprotein C2 (APOC2)，CKMM，DNA 修復遺伝子である ERCC1 などの cDNA や，D19S19, D19S22 などの無名の DNA 断片を用いた。

また，新たにこの領域の遺伝子地図を作成する目的で，ヒト第19染色体より成るファージライブラリーのインサートを Not I，EcoR I あるいは Not I，BamH I の二重切断を行い，Not I 切断部位をもつヒト遺伝子断片を pSP72 にサブクローニングした[3)5)]。このようにして Not I linking library を作成し，得られたクローンをプローブとして DNA 多型すなわち

RFLPs (restriction length fragment ploly-morphisms) の検索をし，多型の見つかったものについては CEPH 家系を使って連鎖分析を行い，そのクローンの座位決定を行った。

結　果

図1には PFGE を用いて ERCC1 をプローブとして，サザンハイブリダイゼーションを行った結果を示す。図2には上記にて用いた同じフィルターを，CKMM をプローブとしてサザンハイブリダイゼーションを行った結果を示す。Not I，Nru I さらにはこれらの二重切断時に ERCC I をプローブとして共に 380 kb のバンドを検出した。また同じフィルターを CKMM をプローブとしてハイブリダイゼーションを行うと，Not I，Nru I さらにこれらの二重切断時に，同様の 380 kb のバンドを検出した。以上より ERCC I，CKMM は 380 kb 以内の Not I，Nru I 切断の同一断片中に存在する可能性が示唆された。この結果は，その他の制限酵素切断や二重切断によっても確かめられた。図3には，PFGE を用いて作成した ERCC I，CKMM 近傍の物理的地図を示す。これら近傍には Not I，Nur I 切断部位のようにGC 配列を多く含むいわゆる HTF island が存在することが予想された。図4には，Not I リンキングライブラリーより単離したpKNB46

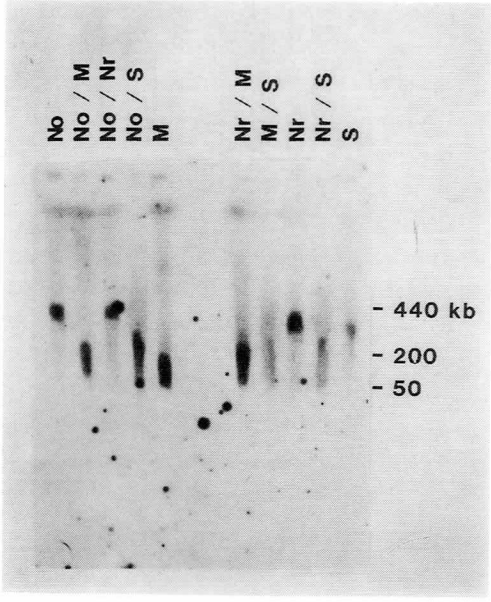


図1　サンプルを Not I，Nru I，Mlu I，Sal I 切断を行い，電圧 80 V，パルス時間 300秒，泳動時間72時間にて高電圧電気泳動を行い，ERCC1 をプローブとしてサザンハイブリダイゼーションを行った。Not I，Nru I のそれぞれ単独さらには，Not I，Nru I の二重消化にて 380 kb のバンドを認めた。No＝Not I，M＝Mlu I，Nr＝Nru I，S＝Sal I

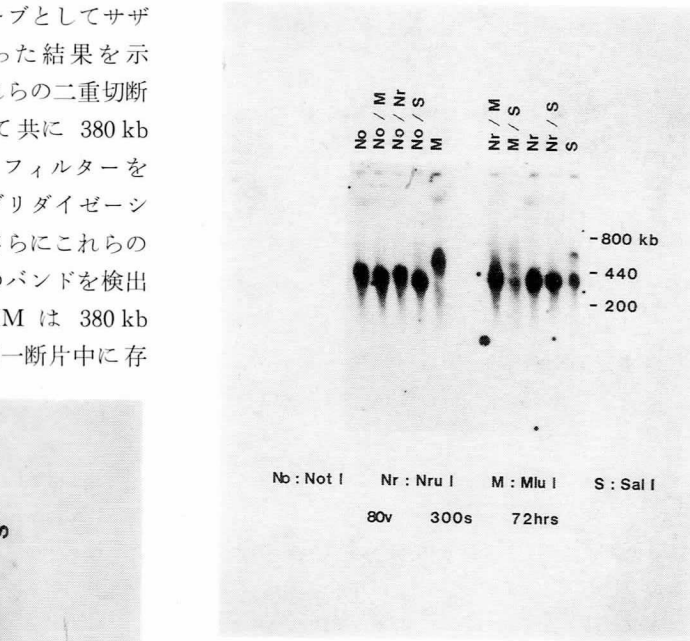


図2　図1にて用いたフィルターを 0.1 xSSC にて ERCC1 プローブを洗い落とし，その後 CKMM をプローブとしてサザンハイブリダイゼーションを行った。同じく Not I，Nru I それぞれの単独消化さらには二重切断にて 380 kb のバンドを認め ERCC1, CKMM が 380 kb の同一断片に存在する可能性が示唆された。

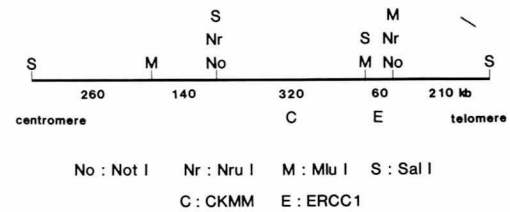


図3　ERCC1, CKMM を含む領域の物理的地図を示す。C：CKMM　E：ERCC1　N：Not I　Nr：Nru I　M：Mlu I　S：Sal I

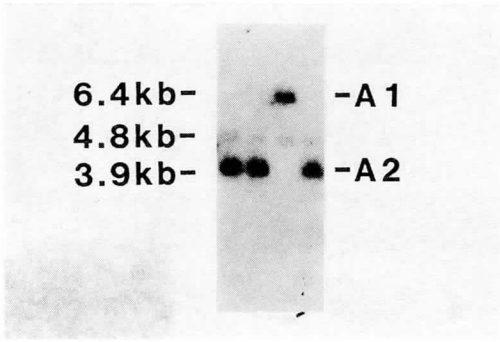


図4 pKNB46 をプローブとして全ヒト DNA を BglII 切断後サザンハイブリダイゼーション行った結果を示す。6.4 kb (A1) と 3.9 kb (A2) の多型性バンドの出現を認める。

をプローブとしてサザンハイブリダイゼーションを行った結果を示す。pKNB46 は，BglII 切断時にて多型性が確認された。これをプローブとした CEPH 家系での連鎖分析の結果（データ示さず），pKNB46 は APOC2, CKMM と組み換えを認め DM 遺伝子とは強い連鎖はないと考えられた。

考　察

DM 遺伝子は，連鎖分析の結果第19染色体長腕の ERCC1 より末梢側，D19S50 より動原体側に位置しており技術的には単離可能な範囲まで狭められている。この近辺の詳細な物理的地図の作成は原因遺伝子の単離に有用であることはいうまでもない。今回は，ERCC1 と CKMM が近接していることを示したが，原因遺伝子の同定にはさらに ERCC1 の遠位側の解析が必要である。これを実現する方法として，1）この領域のみを含んだ雑種細胞よりのシャロミドライブラリーの作成，2）目的とする染色体の一部のみを残し，残り全ての染色体をレーザーを用いて焼き切り，目的の部分を PCR を用いて増幅させるマイクロダイセクションの方法，3）酵母の人工染色体由来のベクター（YAC vector）を用いて，100 kb から 600 kb のヒト遺伝子断片をインサートとしてもつライブラリーを作製し，目的のクローンを単離する方法等が考えられる。1），2）は実際に試みており3）についても現在検討中である。これらの手法は第19染色体長腕の一部さらには DM の原因遺伝子の単離には有効であると考えられ，これらの手法を用いてこの領域のすべての遺伝子地図作成に着手している。

参考文献

1）Anand R, Honeycombe P et al : Clone from an 840 kb fragment containig the 5' region of the DMD locus enriched by pulse field gel electrophoresis. Genomics **3** : 177, 1988

2）Brunner HG, Korneluk RG et al : Myotonic dystrophy is closely linked to the gene for muscle-type creatine kinase (CKMM). Hum, Genet **81** : 308, 1989

3）Buiting K, Passarge E et al : Construction of chromosome 15-specific linking library and identification of potential gene sequences. Genomics **3** : 143, 1988

4）Takemoto Y, Miki T et al : The locus Japanese myotonic dystrophy is also linked to D19S19 on the long arm of chromosome 19. Genomics 6 : 195, 1990.

5）Wallase MR, Fountain JW et al : Direct construction of a chromosome-specific NotI linking library from flow-sorted chromosome. Nuc. Acids. Res. **17** : 1665, 1989

DNA プローブと絨毛採取法の組合せによる Duchenne 型筋ジストロフィー症の出生前診断法の確立

班　　員　片　山　　進
東邦大学医学部第1産婦人科

共同研究者　祖母井　庸　之[1)]，久　保　春　海[2)]，百　瀬　和　夫[2)]
[1)] 東邦大医学部微生物　[2)] 東邦大医学部第1産婦人科

要　旨

DNA プローブと妊娠初期絨毛採取法の組合せによる Duchenne 型筋ジストロフィー症の出生前診断を行なった。遺伝性症例4家系，孤発性症例4家系合計8家系を対象とした。成人（50名）DNA は末梢白血球，胎児 DNA は妊娠9週に絨毛採取法により採取した絨毛組織より抽出した。7 μg DNA を制限酵素で切断後，1％アガロースゲルで分離してナイロンメンブレンにアルカリトランスファーした。DNA プローブは intragenic genomic プローブ pERT 87 を使用しオートラジオグラムを作製した。出生前診断にさきだちY染色体特異的 DNA プローブを使い，Dot blot 法で胎児性別診断を行なった。8家系8胎児のうち4胎児が男性胎児，4胎児が女性胎児であった。男性胎児は全例正常と診断された。女性胎児の3例は正常（非保因者）と診断され，残り1例は母親（妊婦）の carrier status が不明のため診断不能であった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の診断は今まで患児の出生後に行なわれてきた。しかし根本的治療法がない現在，その出生予防を前提とした出生前診断の意義は大きい。妊娠中期に胎児臍帯血中の CPK 測定による出生前診断も行なわれたが[1)]，罹患胎児でも正常値をしめすことがあり，その手技の危険性もあるため普及していない。

近年 DMD の intragenic genomic プローブ[2)] や cDNA プローブ[3)] が開発された。これらを利用した DNA 診断は信頼性が非常に高い。またY染色体特異的 DNA プローブ[4)] により胎児の性別診断も Dot blot 法により可能となった。

一方産婦人科学の進歩により絨毛採取法，Chorionic Villus Sampling（CVS）により妊娠初期に胎児側組織を採取することが可能になった[5)]。そこで本研究では DNA プローブと CVS の組合せにより妊娠初期における DMD の出生前診断法の確立を目的とした。

方　法

DMD の出生前診断を希望する妊娠初期妊婦8名を対象とした。8名のうち4名は家系内に DMD 患者が2名以上いる遺伝性 DMD 家系，他の4名は孤発性 DMD 家系に属していた。

DNA は末梢静脈より採取した静脈血（EDTA 添加）10 m*l* よりフェノール/クロロホルム法により抽出した。胎児 DNA は妊娠初期9週に CVS により 10 mg の絨毛を採取し7日から10日間培養して増殖させてから上記の方法で抽出した。7 μg DNA を制限酵素（5単位/μg）で切断後1％アガロースゲル上でサイズ別

に分離した。使用した制限酵素と DNA プローブの組合わせは Table 1 にしめした。DNA は Vacugene（ファルマシア製）を使用し Hybond N+（アマシャム製）に1時間でアルカリトランスファーした。2時間プリハイブリダイズしたのち 2×10^6 cpm/ml の DNA プローブでハイブリダイズした（42°C 15時間）。DNA プローブはニックトランスレーションキット（BRL）を使い放射比活性 0.7～1.3×10^9 cpm/μg まで標識し，G-50 セファデックスカラムクロマトグラフィーで分離して使用した。フィルターを洗浄後 −80°C 15時間X線フィルムに感光させオートラジオグラムを作製し Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 分析を行なった。

胎児性別診断はY染色体特異的反復 DNA を使い Dot blot 法により行なった。CVS により採取した絨毛の一部 0.5 mg を STE 300 μl で洗浄後，0.1 NNaOH と 2MNaCl の混合液 50 μl，10% SDS 2.5 μl をくわえ溶解した。100°C 2分間加熱後遠沈して上清 2 μl をフィルター上にスポットした。これを2枚つくりそれぞれYプローブと Alu プローブでハイブリダイズした。

結　果

胎児性別診断で8胎児のうち4胎児が男性胎児，残り4胎児が女性胎児であった。4例の男性胎児の母親（妊婦）は全員保因者であったが，胎児はすべて正常と診断された。女性胎児4例のうち3例は正常（非保因者）と診断された。このうち2例は母親（妊婦）が非保因者，1例は保因者であった。残り1例の女性胎児は母親（妊婦）の DNA 多型が検出不能のため carrier status の決定はできなかった。したがって8例のうち7例 87.5% で carrier status が診断可能，1例12.5%で不能であった (Table 2)。

症例1 (Fig. 1) は家系内に5名の DMD が発生している遺伝性症例で 87-1 と XmnI の組合わせで RFLP を検出できた。DMD 男児 III—1 のハプロタイプを母親 II—2 よりうけついだ娘 III—2 は保因者と診断された（CPK 値 927 mU/ml）。しかし男性胎児 III—3 は別のハプロタイプをしめしたので正常と診断され分娩にいたった。

症例2 (Fig. 2) は家系内に3名の DMD が発生している例である。87-15 と XmnI の組

Table 1 Probes and RFLPs used in this study

Probes	Fragment size (kb)	Enzyme	Allele Size (kb)	
			p	q
pERT87-1	1.25	BstNI	3.1	2.45/0.65
		XmnI	8.7	7.5
pERT87-8	1.4	BstXI	4.4	2.2
		TaqI	2.7/1.1	3.8
pERT87-15	1.5	TaqI	3.1	3.3
		XmnI	1.6/1.2	2.8

Table 2 RFLP analysis for prenatal diagnosis

Sex of fetus	Total no. of fetuses	No. of fetuses diagnosed as affected/carrier	No. of fetuses diagnosed as unaffected/ non-carrier	No. of fetuses carrier status was not decided
Male	4	0	4	0
Female	4	0	3	1
	8 (100%)	0 (0%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)

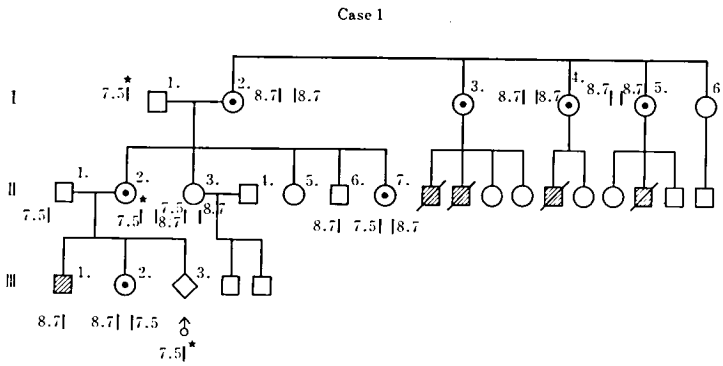


Fig 1 A family with hereditary Duchenne muscular dystrophy informative for pERT87-1 and XmnI. The X chromosome with asterisk is demonstrated to come to the fetus from its maternal grandfather, and, therefore, the fetus is unaffected. Squares represent males and circles represent females.

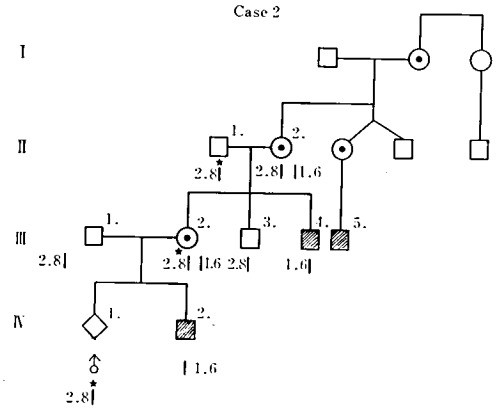


Fig. 2 A family with hereditary Duchenne muscular dystrophy informative for pERT87-15 and XmnI. The X chromosome with asterisk is demonstrated to come to the fetus from its maternal grandfather, and, therefore, the fetus is unaffected. Squares represent males and circles represent females.

合わせで RFLP が検出できた。妊婦 Ⅲ—2 はすでに3才の男児がおり今回は2回目の妊娠であった。まず妊婦は DMD 罹患の弟 Ⅲ—4 と同じハプロタイプを母親 Ⅱ—2 よりうけついでいるので保因者と診断された (CPK 値 52 mU/m*l*)。このハプロタイプは3才の長男にもうけつがれていた (CPK 値 17020 mU/m*l*)。この事実は今回初めて判明した。しかし胎児にはこのハプロタイプがみられず正常男児と診断された。現在妊娠継続中である。

考　察

DMD の保因者診断に使う DNA プローブは cDNA プローブと今回我々が使用した intragenic genomic プローブがある。cDNA プローブは DMD 患児の deletion を直接検出できるので 100％ 信頼性がある。しかしその deletion の検出率は合計 20 (または 7) のプローブをすべて使用して50～60％である。また最大の欠点はサザンブロット上のバンドの濃淡によるコピー数の違いの決定が難かしいことである。出生前診断を行なう際には極めて限られた時間内に結果をだす必要がある。また CVS によりえられた組織より抽出できる胎児 DNA はサザンブロット 1～2 回分である。したがって妊婦の carrier status の決定に有効なプローブと制限酵素の組合せを見つけてから，胎児 DNA のサザンブロットを作製する方法が一般的である。しばしばこの機会は一回のみである。

今回使用した pERT 87 プローブによる RFLP 分析は診断率 (多型検出率) が 90％ 以上と高く，家系内の DMD 患児が死亡している場合 (実際はこのような症例が多い) でも正常X染色体の追跡により carrier status を決定できるなどの利点がある。DMD の出生前診断は

2％の intragenic recombination[6)7)] を考慮に入れたうえで RFLP 分析を行なう方法が現時点では適当と考えられる。

まとめ

妊娠初期9週での CVS と intragenic RFLP detecting DNA プローブとの組合せにより DMD の出生前診断法を確立することができた。

文　献

1) Golbus MS, Stephens JD et al : Failure of fetal creatine phosphokinase as a diagnostic indicator of Duchenne muscular dystrophy. N Engl J Med **300** : 860, 1979

2) Monaco AP, Bertelson CJ et al : Detection of deletions spanning the Duchenne muscular dystrophy locus using a tightly linked DNA segment. Nature **316** : 842, 1985

3) Koenig M, Hoffman EP et al : Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and gene in normal and affected individuals. Cell **50** : 509, 1987

4) Lau YF, Huag JC et al : A rapid screening test for antenatal sex determination. Lancet **1** : 14, 1984

5) Hogge W, Schonberg SA et al : Chorionic villus sampling : Experience of the first 1000 cases. AM J Obstet Gynecol **154** : 1249, 1986

6) Davies K, Ball S et al : The molecular analysis of Duchenne muscular dystrophy. Bull Mol Biol MeD **10** : 334, 1985

7) Hofker MH, Bergen AAB et al : Isolation of a random cosmid clone, cX5, which defines a new polymorphic locus DXS148 near the locus for Duchenne muscular dystrophy. Hum Genet **74** : 275, 1986

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の遺伝子診断（第2報）

班　　員　亀　尾　　等
国立療養所原病院
共同研究者　唐　川　武　典，吉　田　　清
国立療養所原病院

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）は，X染色体に連鎖した伴性劣性の遺伝病であり，その頻度からも，重症度からも，注目されてきた疾患である。昨年我々は，DMD 患者のジェノミック・プローブを用いた RFLP 解析を第一報として報告したが，今年は，cDMD プローブを用いて，遺伝子診断を行なったので，若干の考察を加えて報告する。

対　　象

国立療養所原病院へ入院又は，外来通院中の DMD 患者 39 名，うち兄弟例7組と，二家族（一家族は両親，一家族は母）の計 42 名を対象とした。

方　　法

DMD 患者39名及び，家族3名の末梢血より，EB ウイルス感染法で細胞株を樹立し，DNA を抽出，制限酵素 Hind Ⅲで切断し，得られた断片を，0.8％又は1.2％のアガロースゲルにて電気泳動後，ニトロセルロースメンブレンに転写した。

プローブは，ATCC より入手した cDMD プローブ，1-2a, 2b-3, 4-5a, 5b-7, 8, 9-14 で，さらに 5b-7 と 9-14 を Hinc Ⅱにて，5b-6, 7, 9-10, 11, 12-14 にわけ，これらを用いて検討した。

結果及び考察

図1に cDMD プローブ 1-2a, 2b-3 の結果の一部を示す。11, 12 は兄弟例であるが，1-2a の 4.2 kb のバンドに欠失がみられ，約 2.5 kb

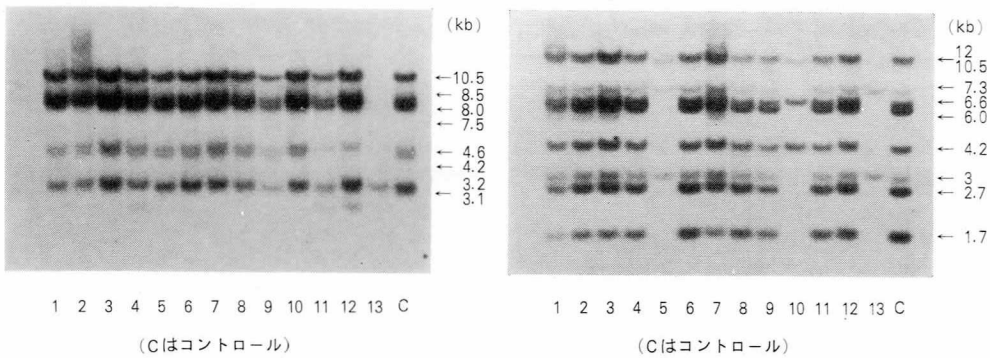


図　1

のニューバンドがみられる。13は，1-2a の 4.2 kb から 2b-3 の 12 kb までの欠失がみられる。5は，2b-3 で 4.2 kb から 12 kb までの欠失がみられる。10は，2b-3 の 2.7 kb から 5b-6 の 4.2 kb までの欠失がみられる。

図2に cDMD プローブ 4-5a, 5b-6 の結果の一部を示す。10で，4-5a, 5b-6 の領域で全欠失がみられる。

図3に cDMD プローブ 7, 8 の結果の一部を示す。15と24は，兄弟例であるが，8 で 1.25 kb から 3.7 kb までの欠失がみられる。22は，7 の 1.5 kb から 8 の 3.8 kb までの欠失がみられる。23は，8 の 7.0 kb のバンドの欠失がみられる。19と20は，双子であるが，8 の 1.6 kb から9-10 の 8.3 kb までの欠失がみられる。19の左側の父と母は，この双子の両親であるが，母においては，双子の欠失がみられる部位の濃度が他の部分の約半分であり，保因者と考えられた。

各 cDMD プローブで検索した結果を表1に示すが，39名中 DNA の欠失は，21名（うち兄弟例6組）にみられた。

1-2a で，7名（うち兄弟例1組）の欠失がみられ，2b-3 では，4名，4-5a 及び 5b-6 で1

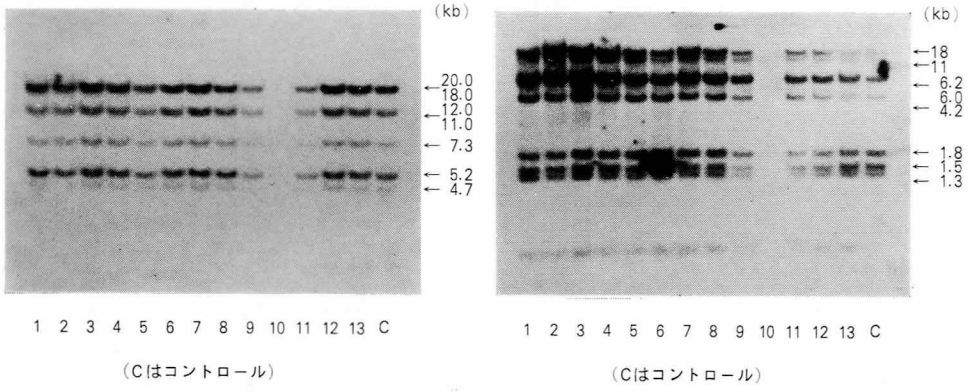


図 2

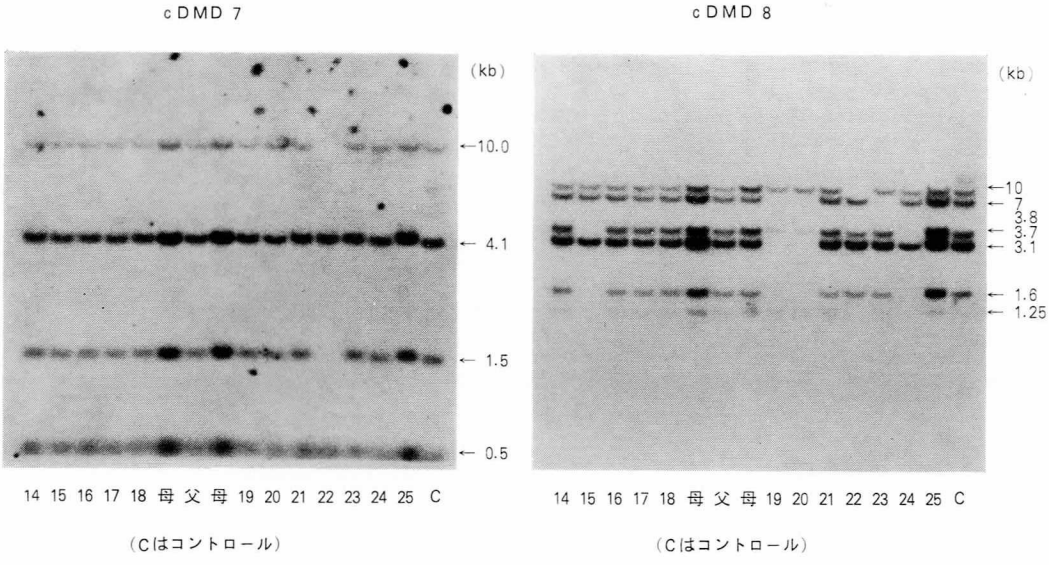
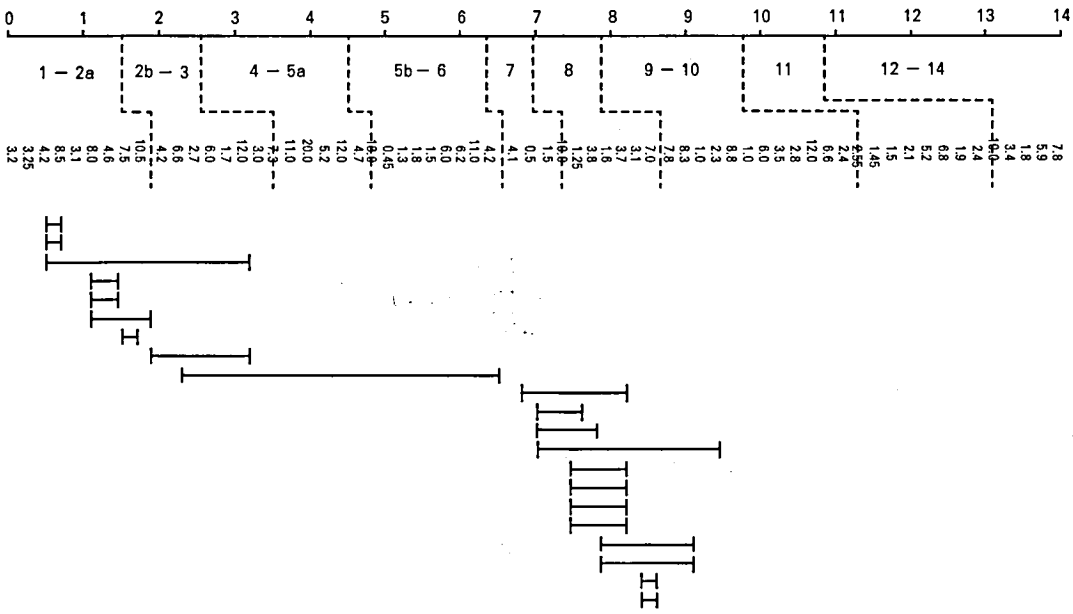


図 3

表1　欠失の場所とサイズ



名，7で4名（うち兄弟例1組）8で12名（うち兄弟例5組）の欠失がみられた。又，9-10で3名（うち兄弟例1組）の欠失がみられた。

Gallati ら[1] は，欠失は，1-2a, 7, 8 のプローブで90％にみられると言っているが，我々の結果も欠失がみられた21名中19名がこの3種のプローブであり，同様の傾向がみられた。

又，Gallati らは，DMD 患者と，ベッカー型筋ジストロフィー症（BMD）患者を比較し，欠失部位の違いを指摘している。我々の欠失部位が同定できた DMD 患者21名においても，Gallati らの報告の DMD 患者のパターンと同じ症例が，過半数の12名にみられ，BMD と同じパターンにより，DMD と BMD の症状の違いが生じているという可能性が考えられた。

現在までに，14名の DMD 患者を追加検討したところ，9名に欠失がみられ，この中の1名は，Gallati らの報告の BMD 患者と同じパターンであった。この患者は，現在14才であり，DMD と診断されていたが，筋生検はしていない。機能障害度は，1a であり臨床的には，BMD が考えられやすい。Gallati らが，呈言した欠失パターンにより，DMD と BMD が区別される可能性は，この症例の経過をもう少し観察すると同時に，他の症例も，ふやして検討したい。

又，追加検索で，欠失がみられた症例のうち1例は，cDMD プローブの11内の欠失であり，通常この領域の欠失は少ないが，やはり検索の必要性はあると考えられた。

ま と め

1．DMD 患者52名（兄弟例8組）について，cDMD 1～14のプローブを用いて DNA 欠失の有無を検索した結果，30名（兄弟例7組）に欠失がみられた。

2．cDMD 8 のプローブ領域に15名（兄弟例6組） cDMD 1-2a のプローブ領域に9名（兄弟例1組）の欠失がみられ，従来の報告と同様の傾向がみられた。

終りに，この研究に際し，御協力，御指導いただいた，広島放射線影響研究所の佐藤千代子先生，桧山佳子先生，スタッフの方々に深謝致します。

文　献

1）Gallati S. L, Koenigi M et al : Molecular deletion patterns in Duchenne and Becker type muscular dystrophy. Hum Genet 81 : 343-348, 1989

Polymerase chain reaction 法による Duchenne muscular dystrophy 遺伝子部分欠失の診断

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　松　尾　雅　文[1]，宅　見　　徹[1]，中　島　敏　博[1]
木　藤　嘉　彦[1]，高　橋　利　和[1]，中　村　　肇[1]
西　尾　久　英[2]，松　尾　　保[2]，増　村　威　宏[3]
古　賀　淳　一[3]

[1] 神戸大学小児科　[2] 国立療養所兵庫中央病院　[3] 日本ケミカルリサーチ生物工学研究所

要　旨

私どもは polymerase chain reaction (PCR) 法を用い DMD と診断された日本人男性患者48家系の54名を対象として遺伝子部分欠失の診断を行なった結果を報告する。解析したうち遺伝子部分欠失が存在すると診断できたのは18家系の 37.5％であったが，症例毎に欠失パターンを見ると，欠失が6断片すべてに及ぶ症例から1断片のみのものまで，9パターンが見られた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者では 50％以上の例で DMD 遺伝子に部分欠失が見出され，部分欠失の検出は DMD の非常に有力な遺伝子診断法である。最近，polymerase chain reaction (PCR) 法が多くの疾患で遺伝子診断法として応用されるようになってきている。今回，私どもは PCR 法を用い DMD 患者を対象として遺伝子部分欠失の診断を行ない，多様な DMD 遺伝子の部分欠失が存在することを見出したので報告する。

対象および方法

対象は神戸大学小児科および国立療養所兵庫中央病院で血清 CPK の異常高値などの臨床所見から DMD と診断された日本人男性患者48家系の54名である。

患者より血液 100 μl を採取し，BCL バッファー 400 μl と混じた後，フェノール抽出法により DNA を調整し，PCR 法での Template DNA とした[1]。

PCR 法による DNA の増幅には，先に調製した DNA を Template として用い，2種類のプライマーと Taq polymerase などの Gene Amp のキットを混じ全量 20 μl の反応液を作成した。そして，Perkin Elmer Cetus 社製の DNA サーマルサイクラーを用い，94C 1分間 55C 2分間 72C 1.5分間を1サイクルとして計35サイクルの反応を行った。6種の目的とする DNA 断片を個々の反応液で増幅し，増幅した DNA 6種を混和後電気泳動し，ethidium bromide にて染色検出した[2]。

増幅に用いたプライマー6組（A，B，C，D，E，F）12種（20-25 mer）の塩基配列はすでに報告されている[3]。これらのプライマーの合成には Applied Biosystems 社製の DNA 合成装置を利用した。各組のプライマーにより増幅される DNA は最小 268 bp から最大 547 bp までである。

結　果

正常者では図中レーン1に示すように6種のDNA断片ABCDEFが増幅検出された。6種のDNA断片長はそれぞれ目的とした大きさのDNA断片長と一致していた。さらに，増幅された6種のDNA断片はそれぞれに対応するcDNAプローブとハイブリダイズすることから，6種の増幅されたDNA断片が目的としたものであることを確認した。

図中レーン2からレーン10までが患者から採取したDNAを増幅した結果である。これらの症例では増幅されるべき6断片のうち少なくとも1断片が増幅されてこず，各断片部位に遺伝子部分欠失が存在すると診断した。

レーン8に示す患者（B-24）では目的とする6種のDNA断片すべてが検出されず，欠失範囲が極めて大きいことを示した。

DMD患者48家系54例を分析した結果遺伝子部分欠失が存在すると診断できたのは18家系の37.5％である（表）。その内訳はABCDEFの各増幅断片でそれぞれ6.1％，8.2％，10.2％，4.1％，18.4％，18.4％であった。

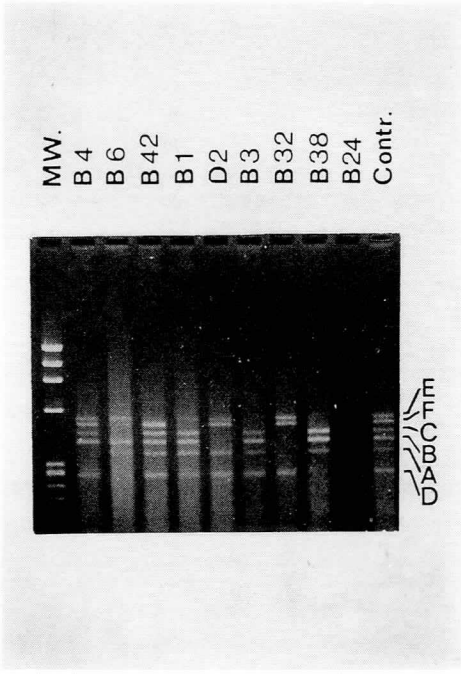


図　電気泳動パターン

表　Patterns and frequencies of gene deletion in Japanese DMD patients

Amplified DNA fragment / Case No.	A	B	C	D	E	F
B- 1						●
B-20						●
B-31					●	
B-42					●	
B- 6			●			
B- 4	●					
B- 3					●	●
B-23					●	●
B-33					●	●
B-36					●	●
B-43					●	●
D- 1		●	●			
D- 2		●	●			
B-38				●	●	●
B-32	●	●	●			
B-24	●	●	●	●	●	●
Total number	3	4	5	2	9	9
Frequency(%)* Our result	6.1	8.2	10.2	4.1	18.4	18.4
Caucasian	11.3	9.4	10.3	4.0	8.4	18.2

Closed circle represent deletion region.

* calcurated as (cases with deletion / cases all tested) x 100.

考　察

PCR法はアイソトープを使用せず，極微量template DNAを必要とするのみで，しかも極めて短時間で結果が得られるなど従来の遺伝子診断法と比較すると多くの利点を有している。しかし，PCR法では微量なDNA材料を百万倍にも増幅するため，増幅過程で塩基の置換が生じ診断を誤る可能性も指摘されている。今回の検討では正常者で増幅された各DNAはそれぞれのcDNAと相補性がある事から，今回増幅されてきたDNAがDMD遺伝子の一部であることが確認された。

DMD患者では高頻度にDMD遺伝子部分欠失が検出されているが，わが国において多数のDMD患者を対象としたDMD遺伝子の部分欠失の頻度をPCR法により検討した報告は見られない。今回日本人DMD患者の約4割で部分欠失を発見したが，これはChamberlain らの報告[3]とほぼ一致しており，DMD患者における遺伝子異常には人種差は無いことが示唆された。しかし，各増幅断片毎の欠失頻度をみると白人のそれとほぼ一致していたが，断片Eのみで欠失は日本人患者では18.4％に見られ，その頻度は白人の約2倍であった。この事は，日本人に固有の遺伝子部分欠失部位が存

在する可能性を示唆するものであった[2]。

一方，症例毎に欠失のパターンを見ると，欠失は6断片すべてに及ぶ症例から1断片のみのものまで，9パターンが見られた。臨床的にDMDと診断された患者において多様な遺伝子の部分欠失パターンがみられ，今後，遺伝子の異常形式からDMDが再分類できる可能性も指摘された。

文　献

1）松尾雅文，宅見　徹ら：Polymerase chain reaction 法による Duchenne muscular dystrophy 遺伝子部分欠失の診断。日本先天代謝異常学会雑誌 **5**：145，1989

2）Nakajima T, Matsuo M, et al : Screening of gene deletions in japanese patients with the duchenne muscular dystrophy by polymerase chain reaction. J Neurology in submission.

3）Chamberlain, JS et al : Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. Nucleic Acids Res, **16** : 11141, 1988

Becker 型筋ジストロフィー症4男児例の分子生物学的考察

班　員　吉　岡　三恵子
神戸市立中央市民病院小児科

共同研究者　黒　木　茂　一[1)]，仁　紙　宏　之[1)]
山　本　義　弘[2)]，古　山　順　一[2)]

[1)] 神戸市立中央市民病院小児科　[2)] 兵庫医科大学遺伝学教室

要　旨

臨床経過，血清 CPK 値及び筋生検所見等からBMDと診断された4男子例を免疫組織化学や分子生物学の手法を用いて検討した。初診時年令は7歳5カ月から15歳1カ月で，主訴は1例のみ歩行時下肢痛で，他の3例はたまたま行った血液検査で血清 CPK 高値を指摘されていた。従って，全例歩行可能であり，3例では走行も可能で，登はん性起立も認められていない。血清 CPK はいずれも正常の 30～300 倍の上昇を示し，下腿の仮性肥大は全例に認められた。また，家系内に神経筋疾患はなく，すべて孤発例であった。ジストロフィン免疫染色を行った3例中，1例は pathy な染色を示したが，他の2例は正常だった。DNA 解析は4症例に行い，1例でジストロフィン遺伝子の異常が認められた。今回の検討で異常のなかった2例については，今後ジストロフィンの分子量や蛋白量について更に検討していく必要があると考えられた。

目　的

近年，Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィー症（DMD/BMD）の遺伝子診断が臨床応用されるようになってきた[1)]。更に DMD で特異的に欠損している“膜”関連細胞骨格タンパク質“ジストロフィン”に対する特異抗体を用いて，免疫組織化学法やウエスタンブロット法により，その骨格筋における発現様式を検討し，より正確な臨床診断を行おうという試みがなされている[2)]。我々は今回，臨床経過および筋生検所見から BMD と診断した4男子例を，免疫組織化学や分子生物学の手法を用いて検討したので報告する。

対象および方法

対象は臨床経過，血清 CPK 高値および筋生検所見から BMD と診断された4男子例である（表1）。初診時年令は7歳5カ月から15歳1カ月で，初診時の主訴は症例2のみが歩行時下肢痛を訴えているが，他の3例はいずれも術前検査やその他の血液検査で，血清 CPK の上昇をたまたま発見され，精査を求めて来院している。従って，現在の年令は12歳から17歳3カ月に及ぶが，全例歩行可能であり，17歳3カ月の症例3を除き，走行も可能である。登はん性起立も症例3以外の症例には認めていない。即ち，症例3以外は3例共現在の所，日常生活では特に困難を感じるような運動障害はない。血清 CPK 値は，これまで数回行った検査の平均値を表に示しているが，いずれも正常の30～300倍の上昇を示している。腓腹筋の仮性肥大は全例は認められるが（写真1及び2），特に症例3（写真2）において著明であった。筋電図では全例に筋原性変化を認め，筋生検所見では筋線維の大小不同が主な所見であり（写真3），中に変性筋や再生筋を認める例があった。家族

表1　4症例の概要

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
初診時年齢	7歳5カ月	10歳10カ月	15歳1カ月	11歳5カ月
主訴	CPK 高値	歩行障害	CPK 高値	CPK 高値
現在年齢	13歳6カ月	13歳1カ月	17歳3カ月	12歳0カ月
歩行	可	可	可	可
走行	可	可	困難	可
登はん性起立	なし	なし	あり	なし
血清 CPK (15-130 I. U./*l*)	6943	13205	2047	11606

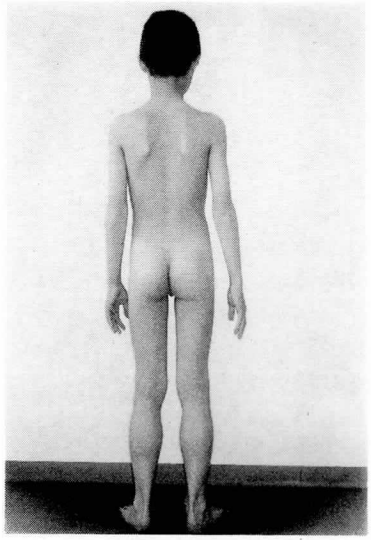


写真1　症例4の全身像。11歳6カ月時下腿の軽度の仮性肥大と近位筋の萎縮を認める。

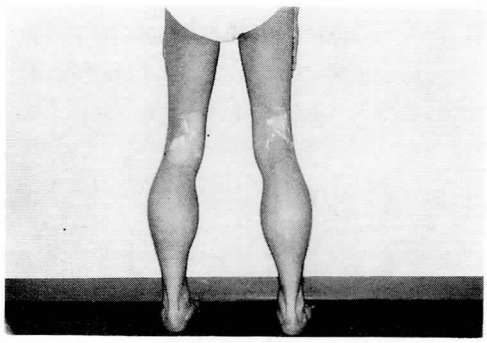


写真2　症例3の下肢像．17歳2カ月時下腿に著明な仮性肥大を認める。

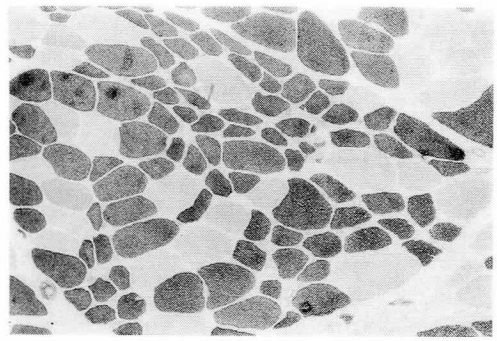


写真3　症例4の大腿四頭筋の生検像。筋線維の大小不同を認めるが，変性筋は特に認められない。ATPase pH 9.5, ×100

歴では，血族結婚は全例になく，家系に DMD 又は BMD と診断された症例を持つものもなく，すべて孤発例と考えられた。ただ，症例4の妹が4歳11カ月で心不全のため死亡しており，この妹に筋疾患も疑われることからこの例につき少し述べる。この妹は4歳11カ月の時(昭和60年8月26日)，嘔吐，腹痛を訴え，近医で治療を受けていたが軽快せず，4日後には顔色不良，チアノーゼを示し，心雑音を指摘され，急性心不全として本院に入院した。入院時，呼吸困難がつよく，意識レベルは昏迷状態，心悸亢進し，ギャロップ・リズムを認めた。この時，血清 GOT 1400, GPT 341, CPK 4,850 IU/*l*で あったが，翌日には尿がポートワイン色となり，血清 CPK も 83,600 まで上昇，尿ミオグロビンも著増し，2日後に死亡した。剖検では骨格筋に筋線維の大小不同を中等度に認め，変性筋も散在。又，心筋には著明な空泡変性を認めた。この症例では発病初期，他院での血清 CPK がすでに 5,448 IU/*l* と上昇してお

り，何らかの筋疾患が根底にあった上で，特発性心筋症又は悪性高熱症を発症した可能性がある。

遺伝子分析には，患者及び家族の血液よりEB ウイルス感染法でリンパ芽球様細胞株を樹立し，患者における DMD 領域の欠失の有無を，サザンブロット・ハイブリダイゼーションにより検討した。プローブとしては，cDMD 1-2a と cDMD 8を ATCC より入手して使用した。各患者細胞株より DNA を抽出し,制限酵素 Hind Ⅲで切断し，0.8％アガロース・ゲルにて電気泳動後，ナイロン膜に転写した。次に，上記患者中3名の生検筋組織中のジストロフィンの有無を，荒畑等の作成した抗体を用いて検討した。

結　果

抗ジストロフィン抗体（荒畑等）による蛍光抗体染色では，表2に示す如く，3例中1例で筋線維表面が pathy に染色されたが，他の2例はほぼ均一に染色された。DMD 領域の欠失は，4例中1例において認められた。この患者では cDMD 8 の 10 kb バンドが欠失しており，その母親は欠失ヘテロ接合体であった。この遺伝子欠失の認められた症例では蛍光抗体染色を行うことはできなかったが抗体染色で異常の認められた症例では，DMD 領域の欠失を見出すことはできなかった（症例3）。

考　察

臨床的に BMD と診断された4例のうち，ジストロフィン遺伝子や蛋白のレベルで BMD と実証されたのは2例のみであった。他の2例については今後，ジストロフィンの分子量（減少又は増加）や蛋白量（減少）について検討する必要があると考えている。最近，免疫染色で異常がみられず，ウエスタン・ブロットによるジストロフィンの分析で，低分子化したジストロフィンを認めた例や，逆にウエスタン・ブロットでジストロフィンの発現がみられず，免疫染色では pathy な染色を認める例等が報告されており，ジストロフィン抗体を BMD の診断に用いる場合には，蛋白量分析と免疫染色を共に実施する必要性が指摘されている。我々の症例についても更に詳しい検討が必要と考えられる。

表2　結果のまとめ

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
抗Dystrophin抗体染色	未検	正常	patchy	正常
DNA	異常あり	異常なし	異常なし	異常なし

今回の4症例はいずれも家系内に血族結婚を認めず，又，明らかに BMD 又は DMD と診断された症例もない，いわゆる孤発例と考えられる。Zatz 等[3] は最近，DMD と診断された男子例を有する家系を分析し，常染色体劣性遺伝と考えられる症例がどの位存在するものかを検討している。彼女等の計算によると，DMD と診断された孤発例の男子の内，2.5～4％は常染色体劣性であり得るとされている。今回，我々が検討した4症例の内，2症例は BMD と確定されたが，他の2例については，常染色体劣性のジストロフィー症の可能性も含め，更に検討していく必要があると考えられた。特に未確定病型の2例の内1例の妹に特発性心筋症又は悪性高熱症を思わせる病型を認めたことは，今後この症例（症例4）を分析していく上での一つの手がかりとなると考えられる。

文　献

1）Koenig M, Hoffman EP et al : Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell **50** : 509, 1987

2）Arahata K, Hoffman EP et al : Dystrophin diagnosis : Comparison of dystrophin abnormalities by immunofluorescence and immunoblot analyses. Proc Natl Acad Sci USA **86** : 7154, 1989

3）Zatz M, Passos-Bueno MR et al : Estimate of the proportion of Duchenne muscular dystrophy with autosomal recessive inheritance. Am J Med Genet **32** : 407, 1989

Duchenne 型筋ジストロフィー症における染色体脆弱性の研究

班　員　服　部　　彰
国立療養所西多賀病院

共同研究者　鴻　巣　　武，中川原　寛　一，酒　井　京　子
国立療養所西多賀病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）男子29例において種々の培養条件下で染色体脆弱性の定量的検討を行なった。その結果，29症例中20例に染色分体ギャップ 6q12or13 を認めた。この部位は BrdU により誘発され，葉酸欠乏下の BrdU 添加でさらに増強される BrdU 誘導性 fragile site と推定された。IQ の分布では染色分体ギャップ 6q12 or 13 出現例が非出現例よりも IQ は低い傾向を示したが，両者には統計学的に有意な差を認めなかった（t 検定，$p<0.10$）。6q12 or 13 部位と DMD の知能障害とは明確な関連を見出すことが出来なかったが，DMD において 6q12 or 13 部位に染色分体ギャップが高頻度に出現することから，この部位は本症と何らかの関連をもつ BrdU 誘導性部位と推定された。

目　的

我々は染色体脆弱性試験から DMD には染色分体ギャップ 6q12 or 13 が高頻度に出現することを先に報告した[1]。今回は，この部位における生物学的性質をより明確にするため，種々の培養条件下で染色体脆弱性の定量的検討を行なった。さらに，染色体脆弱性が DMD の病像に何らかの関与をもつのか否かを検索するため，知能障害との関連の有無を検討したので報告する。

対象・方法

対象は DMD 男子29例とした。年令は6～19才，平均12.3±3.7才，IQ（WISC 法）分布は45～124，平均 86.7±18.9 である。

方法は末梢血 0.2 m*l* を，5％牛胎児血清と2％ PHA を加え pH 7.6, 37°C に調整した培地で72時間培養した。培養の条件は，(1)葉酸を含まない MEM-FA 培地を用いた，(2) Eagle's MEM 培地を用いて培養終了24時間前に Bromodeoxyuridine (BrdU) を加え，その終濃度を 10.0 μg/m*l* とした，(3) MEM-FA 培地を用いて培養終了24時間前に BrdU を加えてその終濃度をおのおの 0.1, 1.0, 10.0 μg/m*l* とした，の3方法で行なった。

作成した標本では50個の分裂中期細胞における染色体または分体ギャップや切断の有無を調べ，これらが2個以上存在するときを有意の出現頻度とした。また，染色体または分体ギャップ出現例と非出現例において IQ との関連の有無を検索した。

結　果

方法(1)での葉酸不含の MEM-FA 培地のみにおける染色体または分体ギャップが有意の出現頻度をしめした部位は 1q25, 1p31, 3p14, 4q31, 6q26, 16q23, 17q21 の計7個所であった。

方法(2)において染色体または分体ギャップが有意の出現頻度をしめした部位は 1p31, 1p36,

3p14, 5q31, 6q22, 6q26, 7q31, 8q24, 9p21 の計9個所に認めた。さらに，染色分体ギャップ 6q12or13 を3症例に認めた。その出現頻度は50細胞あたり2～3個であった。

方法(3)での BrdU 添加終濃度 0.1, 1.0, 10.0 μg/ml における染色体または分体ギャップが有意の出現頻度をしめした部位とその頻度，症例数，及びギャップの総数をそれぞれ表1，2，3に示した。これより，染色体または分体ギャップが有意の出現頻度を示した部位はおのおの7，11，12個所であった。

このうち，BrdU 終濃度に依存してギャップの出現頻度が著明に増加したのは 6q12 or 13 部位であった。その出現頻度は，それぞれ2～4，2～13，2～15個で，症例数は8，15，16例であった。

図1に12才 DMD 男子における 6q12 部位

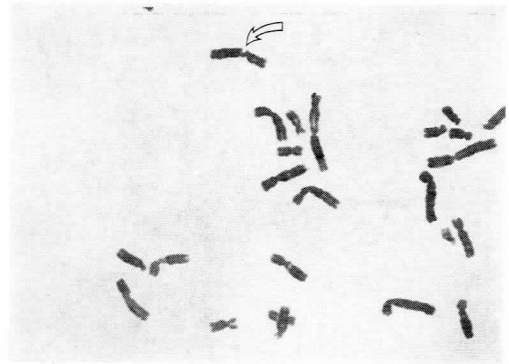


図1 6q12 部位の染色分体ギャップ
(症例番号6)

表1 Analysis of chromosomal gaps at 50 metaphases by adding 0.1 μg BrdU/ml prior to harvest to lymphocyte culture in MEM-FA

Case No.	1p31	1q25	3p14	6q26	16q22	16q23	6q12 or 13	Gaps
1			6					6
2	2		20				2	26
3			7					7
4			10		2			13
5			10			3		17
6		3	11				3	16
7		3	25			2		44
8			10					10
9	5	2	15					24
10			11				4	19
11			20	11		4	3	42
12			2				3	10
13			9				2	13
14			7					11
15			13					29
16			8	2				14
17								0
18			5					7
19			9				3	12
20			2					2
21			2	2				6
22								0
23			5					5
24								0
25			6					16
26			9					11
27								0
28			9					13
29			6				2	10
Total individuals	2	3	25	3	1	3	8	Total gaps 383 (26.1%)

表2 Analysis of chromosomal gaps at 50 metaphases by adding 1.0 μg BrdU/ml prior to harvest to lymphocyte culture in MEM-FA

Case No.	1p32	1q25	3p14	3q26	4q34	4q34	5q31	6q26	9p21	16q23	6q12 or 13	Gaps
1			6	2	2							12
2			22							2	2	32
3			2									4
4			4									4
5	3		19	2								29
6	2		24				2			2	3	34
7	7		25									44
8			10								5	19
9		2	15						2		2	30
10			21								7	30
11			21					3			6	40
12			5					4			10	19
13			15				2	3				21
14			23					4				36
15			14									24
16		2	15		2						5	28
17												8
18			6									8
19			9					2	2		13	28
20			4								2	8
21			5								3	8
22			3					2			3	8
23							2				2	4
24			2									4
25			9									9
26			17			2		2				24
27			3									8
28			8								4	16
29			11								2	20
Total individuals	3	2	27	2	2	1	3	7	2	2	15	Total gaps 515(35.5%)

の染色分体ギャップを示した（方法(3)，BrdU 終濃度 0.1 μg/ml）。

方法(3)の成績から BrdU 終濃度 0.1，1.0，10.0 μg/ml のいずれかに 6q12 or 13 部位の染色分体ギャップが出現した20症例の IQ 分布は 45～124，平均 81.4±19.9 であった。一方，そのいずれにも出現しなかった 9 症例では 59～109，平均 95.9±15.6 であった。両者には統計学的に有意な差を認めなかったが（t 検定，$p<0.10$），前者は後者に比べて IQ は低い傾向を示した（図 2）。

考　察

今回の成績から有意の出現頻度を示した染色体または分体ギャップは計18部位であったが，6q12 or 13 部位を除いていずれも通常型 fragile sites であった[2]。これらは一般健常人集団にも認められることが既に多く報告されており[3]，DMD に関連する fragile sites である可能性は少ない。

方法(3)の結果から染色体または分体ギャップの出現頻度とその症例数を部位ごとにみると，通常型 fragile site の 3p14 部位に次いで，6q12or13 部位が多かった。

この 6q12or13 部位は，方法(2)の BrdU 添加によってギャップが誘発され，方法(3)の葉酸欠乏と BrdU 添加によってさらに誘発され易いことから，thymine 飢餓のもとで増強される BrdU 誘導性 fragile site[4] であると推定された。しかし，現在のところ，DMD を含めて

表3 Analysis of chromosomal gaps at 50 metaphases by adding 10.0 μg BrdU/ml prior to harvest to lymphocyte culture in MEM-FA

Case No.	1p31	1q25	3p14	3q26	4q31	5q31	6q26	7q31	9p21	16q22	16q23	6q12 or 13	Gaps
1	2		15									20	24
2	9		39										36
3			3					2					10
4			8										16
5		4	25										35
6			20									9	30
7	7		21								3		39
8			25									10	38
9			30			2			2			4	40
10			30							2		15	54
11			26		2		2					12	49
12			6				2					15	23
13			28				4					5	41
14			19									4	25
15			19							2			29
16			13									12	29
17			2										2
18			13				2					8	31
19			13				2		2			9	36
20	2		4				2					2	12
21			6									4	13
22			3				2					3	8
23													4
24	2		4					2					15
25			3										5
26			18	5								3	24
27			3										3
28			16		2		2					4	34
29		3	12										19
Total individuals	5	2	28	1	2	1	8	1	3	1	2	16	Total gaps 720(49.6%)

この部位は，一般的には BrdU 誘導性 fragile site として確認されていない。そこで，6q12 or 13 部位を BrdU 誘導性部位と判定するには，第一にこの部位が fragile site として既に確認されている他の BrdU 誘導性部位と同じ BrdU 誘発性の性質[5]を有するのか否かと，第二に検出の再現性が問題となる。

第一の点では 6q12 or 13 部位の出現頻度は他の BrdU 誘導性部位と同様に BrdU 終濃度に依存して著明に増加しながら飽和すること，さらに，検出する BrdU 至適終濃度は 10.0 μg/ml 付近と推定され，他の BrdU 誘導性部位と同一の培養条件で検出できることから，この部位は BrdU 誘導性の fragile site とほぼ同じ性質をもつと考える。第二の点は，我々は以前に今回の方法(3)と同じ方法で，かつ同一の16症例で染色体脆弱性の検討を行なったことがある。即ち，前回は16症例中7例に，今回は8例に 6q12 or 13 部位の染色分体ギャップを認めた。さらに，前回はこの部位にギャップを認めなかった9症例のうち，今回も同様の結果が得られた例数は8例であった。例数が16例と少ないが，この結果からは比較的高い再現性が得られていた。以上の点から我々はこの部位が BrdU 誘導性の fragile site となりうる条件をみたしていると考える。

IQ 分布からは DMD における染色分体ギャップ 6q12 or 13 の出現例は非出現例に比べて IQ が低い傾向を示したが，両者には有意な差を認めなかった。しかし，この部位と知能障害

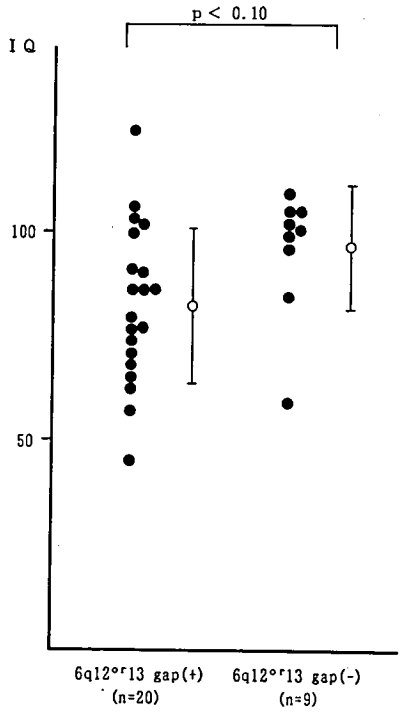


図2 染色分体ギャップ 6q12 or 13 出現例と非出現例の IQ 分布

とには明確な関連を見出すことが出来なかったものの，DMD では染色分体ギャップが比較的低い BrdU 終濃度で高頻度に出現することから，この部位は本症と何らかの関連をもつ部位であろうと推定された。今後，6q12 or 13 部位と，1）本症の病像修飾因子，2）他の遺伝的筋疾患と共通する因子，などとの関連の有無について詳細な検索を行なう予定である。

まとめ

DMD 男子29例において染色体脆弱性の定量的検討を行ない，以下の結果が得られた。

1）葉酸不含の培地にて，BrdU 添加により29症例中 20 例に染色分体ギャップ 6q12 or 13 を認めた。

2）この部位は BrdU により誘発され，葉酸欠乏下の BrdU 深加でさらに増強される，BrdU 誘導性 fragile sise であると推定された。

3）6p12 or 13 部位と DMD 知能障害とには明確な関連を見出すことが出来なかったが，DMD において染色分体ギャップが高頻度に出現することから，この部位は本症と何らかの関連をもつ BrdU 誘導性部位であろうと推定された。

文　献

1）佐藤　元，名取徳彦，鴻巣　武ら：進行性筋ジストロフィー症の染色体に関する研究。筋ジストロフィー症の疫学，病態，および治療開発に関する研究。昭和59年度研究報告書　68，1984

2）瀬野悍二，堀　雅明：染色体研究の新たな展開. 蛋白質核酸酵素，**31**：1286，1984

3）Akira Kuwanou et al：Common fragile site induced by folate deprivation, BrdU and Aphidicolin. Jap J Hum Genet **33**：355，1988

4）Sutherland GR，Hecht F：Fragile sites on Human Chromosomes. Oxford University Press, New York, 1985, p. 89

5）Sutherland GR et al：Heritable Fragile Site on Human chromosomes. Am J Hum Genet **32**：542，1980

慢性進行性外眼筋麻痺における非侵襲的遺伝子診断の試み

——血小板ミトコンドリア DNA 欠失の PCR 法による分析——

班　員　松　岡　幸　彦
名古屋大学神経内科

共同研究者　大　野　欽　司[1)]，村　山　知　行[1)]，高　橋　　昭[1)]
斉　藤　浩　一[2)]，馬　淵　千　之[2)]，太　田　由　枝[3)]
佐　藤　　弥[3)]，山　本　智　子[3)]，田　中　雅　嗣[3)]
小　沢　高　将[3)]

[1)] 名古屋大学神経内科　[2)] 名古屋掖済会病院神経内科　[3)] 名古屋大学第2生化学

要　約

慢性進行性外眼筋麻痺における非侵襲的遺伝子診断を検討する目的で，polymerase chain reaction（PCR）法を用い，本疾患5症例における血小板ミトコンドリア DNA（mtDNA）欠失の検索を行った。症例3，4では骨格筋 mtDNA のサザンブロット分析も行い，症例4では，正常バンドに加え，9.5 kb の異常バンドを認めた。mtDNA の塩基番号 8,200 から 13,650 までの断片の増幅では，症例1から5の血小板にそれぞれ 1.2, 0.4, 0.3, 0.3, 1.0 kb の異常バンドを認めた。症例3に対して primer shift PCR 法を行い，異常バンドが mt DNA 欠失に由来することを確認した。塩基番号 6,510 から 11,380 までの断片の増幅では，症例1，2，3，5の血小板に共通の 0.3 kb の異常バンドを認めた。他の3種類のプライマー対を用いた PCR 増幅では，異常バンドは検出されなかった。今回の検討により，適当な複数のプライマー対を用いることにより，本疾患における非侵襲的遺伝子診断が可能であることが示された。

はじめに

近年，Kearns-Sayre 症候群や慢性進行性外眼筋麻痺における骨格筋 mtDNA 欠失の存在が明らかにされている[1)]。一方，短時間に目的とする遺伝子を10万倍に増幅する polymerase chain reaction（PCR）法が開発され少量の DNA の分析が可能になった[2)]。今回我々は，PCR 法を用いて慢性進行性外眼筋麻痺における血小板 mtDNA 欠失の検索を行い，本疾患における非侵襲的遺伝子診断の可能性を検討した。

対　象

対象は，慢性進行性外眼筋麻痺5症例で，全例に眼瞼下垂・外眼筋麻痺を認めたが，網膜色素変性は認めなかった（表1）。心電図では，症例1，2に IRBBB を認めた。症例3では，典型的な RRF を認めなかったが，ミトコンドリアの増加を認め，髄液・血清の乳酸・ピルビン酸も高値を呈した。

方　法

骨格筋 10 mg より，proteinase K/SDS 処理，phenol/chloroform 処理，ethanol 沈澱にて total DNA を単離した。Southern blot 分析は，骨格筋より単離した total DNA 50 ng を制限酵素 Pvull にて消化後，0.6％ agarose gel にて電気泳動を行い，membrane filter に

表1 Symptoms and the laboratory results of the patients

Case	1 (M.Y.)	2 (K.N.)	3 (H.K.)	4 (F.S.)	5 (R.Y.)
Age, Sex	42 F	44 M	30 M	37 F	47 F
Onset	27	19	5	15	20
Family history	−	−	−	+	−
Consanguinity	−	−	+	−	−
Blepharoptosis	+	+	+	+	+
EOM limit	+	+	+	+	+
Pig. retinopathy	−	−	−	−	−
Dysarthria	+	+	−	−	+
Hypoacusis	+	−	+	+	−
ECG	IRBBB	IRBBB	WNL	WNL	WNL
RRF	+	+	−	+	+

表2 Primer pairs used for the PCR

Primer pair	Flanking region	Distance
L651-H1136	nt. 6510-11380	4.87 kb
L820-H1363	nt. 8200-13650	5.45 kb
L 4-H 580	nt. 40- 5820	5.78 kb
L 61-H1534	nt. 610-15360	14.75 kb
L568-H1534	nt. 5680-15360	9.68 kb

アルカリ・ブロットした後，PCR 法にて増幅した mtDNA 断片を probe として，ECL 法により検出した。

血小板 mtDNA 抽出は，10 m*l* の全血より遠心にて血小板分画を得，その半量を proteinase K/SDS 処理後，phenol/chloroform 法にて DNA 抽出を行い，その 1/200 量の DNA を1回の PCR 反応に用いた。

PCR 反応に用いたプライマー対は D-loop 領域を除く mtDNA 全域にわたる5種類である（表2）。プライマー対は，コントロールの血小板 DNA では異常バンドが増幅されないことを確認できたものを用いた。PCR の条件は，denaturing step 94 °C ×15秒，annealing step 45 °C×15秒，extension step 72 °C×80秒とし，35サイクルの増幅を行なった。反応系は，Takara の Gene amp kit に従った。PCR 増幅を行なったサンプルは，1% agarose gel にて電気泳動を行い，ethidium bromide にて染色後，UV にて検出を行なった。

PCR 法により検出された異常バンドが misanneal によるものでないことを確認するために，必要に応じて primer shift PCR 法[3]を行なった。最初に増幅に用いた primer pair をそれぞれ約 300 bp ずつずらして PCR 増幅を行い，異常バンドがその primer のずれに一致して長さが変化することを確認した。

結　果

Southern blot 分析の結果，症例3においては，16.6 kb の正常バンドのみを認めたが，症例4においては，正常バンドに加え，9.5 kb の異常バンドを認め，7.1 kb の骨格筋 mtDNA 欠失が示された（図1）。

mtDNA の塩基番号 8,200 から 13,650 までの 5.5 kb を増幅するプライマー対 L820 と H1363 を用いた PCR の結果，正常の 5.5 kb のバンドに加えて，症例1から5においてそれぞれ 1.2, 0.4, 0.3, 0.3, 1.0 kb の異常バンド

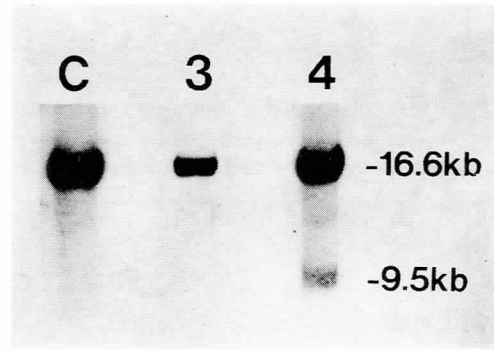


図1 Southern blot analysis

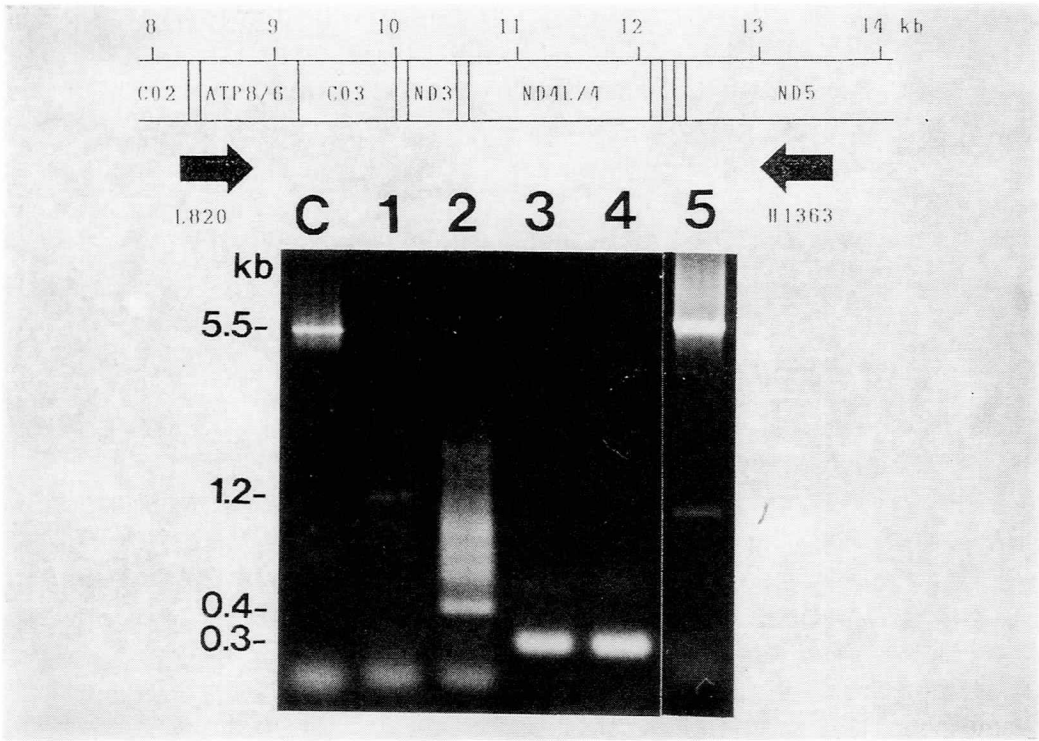


図2　PCR analysis

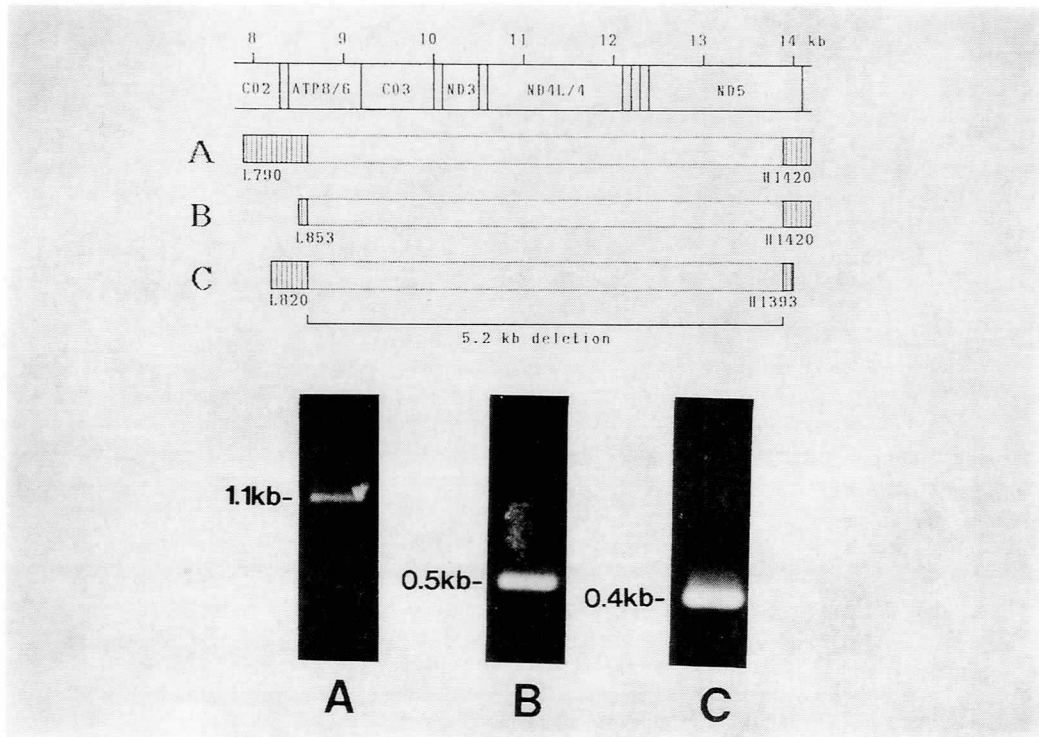


図3　Primer shift PCR analysis

を認めた（図２）。症例２においては 0.4 kb の他に数本の異常バンドが検出された。

これらの異常バンドが mtDNA 欠失に由来することを確認する目的で，症例３の異常バンドに対して，primer shift PCR 法を適用した。Primer pair L790 と H1420 を用いた増幅にて 1.1 kb の異常バンドを認めた（図３A）。L鎖の primer を 0.6 kb 右側の L853 に置換したところ，0.5 kb の異常バンドが検出された（図３B）。さらに，L鎖の primer を 0.3 kb 右側の L820 に置換し，H鎖の primer を 0.4 kb 左側の H1393 に置換したところ，0.4 kb の異常バンドが増幅された（図３C）。これらの結果から，症例３において認められた異常バンドが primer の misanneal に由来するものではなく，5.2 kb の mtDNA 欠失によるものであることが確認された。

他の４種類の primer pair による PCR 増幅結果を含めて表３に示す。mtDNA の塩基番号 6,510 から 11,380 までの 4.9 kb を増幅する primer pair L651 と H1136 を用いた PCR 増幅の結果，症例１，２，３，５において 0.3 kb の異常バンドを認め，4.6 kb の mtDNA 欠失が存在することが示された。さらに症例２においては，0.5 kb の異常バンドが増幅され，4.4 kb の mtDNA 欠失が示された。primer pair L4-H580, L61-H1534, L568-H1534 を用いた PCR 法では異常バンドは検出されなかった。

考　察

PCR 増幅にて検出される異常バンドは，欠失 mtDNA に由来するものの他に，DNA 間の contamination によるものや，primer の misanneal によるものの可能性がある。DNA 間の contamination は，異常バンドが症例間で異なることにより否定的である。また，症例３の primer pair L820 と H1363 により増幅された異常断片は，primer shift PCR 法により misanneal でないことが確認された。他の異常断片に関しては，コントロールにおいて異常断片が検出されないことから misanneal の可能性は考え難い。

Poulton らは１種類の primer pair を用いた PCR 法にて患者16例中４例に同一の血小板 mtDNA 欠失を検出したと報告している[4]。今回の我々の検討により，適当な複数の primer pair を用いることによって，慢性進行性外眼筋麻痺における血小板 mtDNA 欠失の検出感度を上げることができ，本疾患におけるアイソ

表３　Platelet mtDNA deletions detected by the PCR

Primers (Distance)		Patient				
		1	2	3	4	5
L651-H1136	fragment*	0.3	0.3, 0.5	0.3	—	0.3
(4.9 kb)	deletion†	4.6	4.6, 4.4	4.6	—	4.6
L820-H1363	fragment	1.2	0.4	0.3	0.3	1.0
(5.5 kb)	deletion	4.3	5.1	5.2	5.2	4.5
L 4-H 580	fragment	—	—	—	—	—
(5.8 kb)	deletion	—	—	—	—	—
L 61-H1534	fragment	—	—	—	—	—
(14.7 kb)	deletion	—	—	—	—	—
L568-H1534	fragment	—	—	—	—	—
(9.7 kb)	deletion	—	—	—	—	—

Underlined is identified by the primer shift PCR method.
Sizes of the abnormal fragments and the calculated deletions are expressed in kb.
* Size of the abnormal fragments amplified by the PCR.
† Size of the mtDNAdeletions calculated by subtracting the size of the abnormal fragments from the primer distance.

トープを用いない簡便で迅速な非侵襲的遺伝子診断が可能であることが示された。

文　献

1) Holt IJ, Harding AE et al : Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature **331** : 717, 1989

2) Saiki RA, Gelfand DH et al : Primer-directed enzymic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science **239** : 487-491, 1988

3) Sato W, Tanaka M et al : Multiple populations of deleted mitochondrial DNA detected by a novel gene amplification method. Biochem Biophys Res Commun **162** : 664, 1989

4) Poulton J, Gardiner RM : Non-invasive diagnosis of mitochondrial myopathy. Lancet **1** : 961, 1989

慢性進行性外眼筋麻痺と欠失ミトコンドリア DNA

班　員　佐　橋　　功
愛知医科大学第四内科

共同研究者　衣　斐　　達[1]，田　代　伯　為[1]，大　野　欽　司[2]
佐　藤　　弥[3]，田　中　雅　嗣[3]，山　本　智　子[3]
小　澤　高　将[3]

[1] 愛知医科大学第四内科　[1] 名古屋大学神経内科　[3] 名古屋大学第二生化学

要　旨

Kearns-Sayre 症候群を含まない慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）12症例及び無症候の一部両親につき，臨床・病理所見の分析と生検骨格筋および一部血小板内ミトコンドリア DNA（mtDNA）解析〔Southern blot, PCR, PCR＋S_1 nuclease, Sanger 法など〕を行なった。検索しえた範囲内において単一欠失（heteroplasmy）を4例，多重欠失（pleioplasmy）を8例に証明した。前者はその発現に直接繰り返し塩基配列の関与と欠失領域の範囲を確認し，また臨床的に若年発症の傾向および外眼筋麻痺がより高度であった。また後者の結果では各組織間および同一組織内における欠失のパターンの相違も確認した。mtDNA の欠失は CPEO の多くに明らかであるが，これらが CPEO 全体の一元的病因として疾患特異的意義を有するか否かに関しては cytogene との関連も含め，更に慎重な判断が必要と考えた。

はじめに

我々は前年（1988）度，慢性進行性外眼筋麻痺症例（chronic progressive external ophthalmoplegia，以下 CPEO）の6症例につき，骨格筋より抽出したミトコンドリア DNA（mtDNA）の Southern blot 解析を行ない3症例に mtDNA の単一欠失を確認し，臨床徴候と対比検討した[1]。本年度は症例数を加え，さらに polymerase chain reaction（PCR）法，S_1 nuclease 法と一部は欠失境界領域における直接塩基配列の確認と同定を実施し，mtDNA 欠失部位をより詳細に解析し，臨床所見との対比も行なった。

対象および方法（Table 1）

CPEO は12症例であり，症例①～⑥は前年度と同一症例である。また症例①～③の母親および①と③の父親に関して検査目的の意義を十分説明した後，了解が得られた検査項目を実施し，以上の合計17例につき検索を行なった。骨格筋生検は上腕二頭筋・大腿四頭筋また症例⑥においては舌筋についても行ない，組織化学的・電顕的検索および mtDNA 解析を行なった。mtDNA 解析は一部の症例において血小板についても検索を実施したが，生検筋に関しては全例に実施した。すなわちサンプルより mtDNA を単離した後，Scuthern blot, PCR, PCR＋S_1 nuclease 法[2] による解析に加え，症例①～③については Sanger らの方法を用い欠失境界領域の塩基配列の同定を行なった。

結　果（Table 1）

《臨床所見》

自験例には Kearns-Sayre 症候群の四主徴（外眼筋麻痺，網膜色素変性，難聴，心ブロッ

Table 1 Correlations between Deleted mtDNAs and Clinical Findings of 12 Patients with Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO) & 3 Mothers (Case ①～③)

CPEO & CPEO MOTHERS		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	①M	②M	③M
mntDNA Deletions	Southern	H	H	H	−	−	−	H	−	−	ND	ND	ND	−	−	−
	PCR	H	H	H	P	P	P	P	P	P	P	P	ND	−	P	−
Sex		♀	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀
Age (yo)		16	21	26	30	18	40	49	50	70	49	40	39	44	47	51
Age at Onset (yo)		12	15	21	13	10	37	32	44	50	28	32	16			
Duration (years)		4	6	5	17	8	3	17	6	20	21	8	23			
Consanguinity		−	−	−	−	+	−	−	+	+	−	−	−			
Physical & Neurological Findings	BH (cm)	51	168	170	173	153	166	152	152	152	157	160	159	156	149	148
	BW (kg)	61	74	52	43	57	62	43	53	57	50	46	52	56	54	51
	Blepharoptosis	++	++	++	+	++	+	+	++	++	+	++	++	}	(−)	
	EOM Paresis	++	+++	+++	+++	+	+	+	++	++	++	+	+++	}		
	Retinopathy	−	−	−	−	−	−	−	−	++	−	−	−	−	+	−
	Ataxia						(−)							}		
	Deafness	+	+	+	++	+	+	−	+	−	−	−	−	}		
	Dull Mentality	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	}		
	Facial Involv.	+	+	+	+	−	−	−	−	−	+	+	−	}	(−)	
	Limb Involv.	−	−	−	++	−	−	+	−	−	+	−	−	}		
	Decreased DTRs						(−)							}		
	Endocrinopathy	+	−	+	+	−	−	ND	−	−	−	−	−	}		
	Dysautonomia	−	−	−	++	−	−	ND	−	−	−	−	−	}		
Laboratory Data	Heart Block	+	−	+	+	−	−	+	−	+	−	−	−		(−)	
	EEG Abnorm.	−	+	−	+	+	+	ND	+	−	−	−	−		ND	
	Brain CT Abnorm.	−	+	−	++	+	−	−	+	+	−	−	−		(−)	
	EMG Abnorm.	−	−	−	+	−	−	+	−	−	ND	−	ND	}		
	CSF : Protein ⬆	−	−	−	+	−	+	−	+	+	+	−	−	}	ND	
	Lactate ⬆	−	+	+	+	−	−	ND	+	−	+	−	−	}		
	$^{S-}$Lactate	+	+	+	+	−	+	ND	+	+	+	+	+	}	(−)	
	$^{S-}$CK ⬆	−	−	−	+	−	−	−	+	−	−	−	+	}		
Muscle Pathology	RRF	+	+	++	++	+	±	++	+	±	+	++	++	−	±	−
	mt ⬆	++	+	++	+	++	+	+	+	+	+	++	++	−	±	−
	CCO (−) Fibers	+	+	++	+	−	−	+	+	+	+	++	++	−	−	−
	Lipid Droplet ⬆	−	−	+	+	−	−	+	−	−	−	+	±	−	−	−

H : heteroplasmy, P : pleioplasmy, ND : underminate

ク）を満たす例は無かった。また他の病因をほぼ完全に除外しえた思春期以降に発症した慢性進行性外眼筋麻痺であり，12例中女性例が9例，発症年齢は平均25.8±12.8歳，筋生検までの平均罹病期間は10.8±6.3年であった。家族発症は3例に見られた。難聴，顔面筋筋力低下を示す症例が比較的多く，平均身長／体重比では症例④のみるい痩を認めた。心電図・脳波・頭部 CT 異常・髄液中の蛋白・乳酸上昇などは約半数に見られた。自転車 ergometer による運動負荷（15 watts, 15 min.,）による乳酸（L）・ピルビン酸（P）値の推移は，安静時に既に L/P 比が対照例に比し有意に増加し，負荷後も正常者より有意にL, P, L/P 値ともに増加した（$p<0.05$）。以下に述べる mtDNA 欠失による臨床所見との対比では heteroplasmy を呈する症例が発症年齢が早く外眼筋麻痺が強い傾向を認めたものの，四肢筋々力低下とは相関

しなかった。なお両親の解析では症例②の母親に網膜色素変性を認め（症例②は網膜色素変性がない），その他の母親および父親には異常所見がなかった。

《骨格筋病理所見》

CPEO 症例においては mt の増加，ragged red fibers〔RRF〕，cytochrome *c* oxidase 活性陰性〔CCO(−)〕線維，超微形態学的に異常 mt の有意な増加が観察された。なお RRF は Gomori trichrome 変法染色より succinic dehydrogenase 活性染色にてより明らかであり，また CCO(−) 線維は RRF 以外の線維にも活性消失を認めた。mtDNA 解析との対比では単一欠失症例ではより CCO(−)線維が増加していたものの，今回 Southern blot 法では欠失 mt DNA を証明しなかった例にも症例差はあるものの明らかに CCO(−) 線維が確認され，この結果は正常及び他の神経筋疾患対象に比し有意に増加していた。また症例③では約 20％の筋線維（RRF 出現とほぼ同頻度）に cytoplasmic body（CB）を認め，電顕にて CB は周囲に mt の集積像が確認された。なお CB は他の CPEO 症例にも高頻度に観察され，CB 形成における mt 異常の関与が考えられた。

なお一部母親例で mt の軽度増加が認められたが，異常所見は明らかではなかった。

《mtDNA 解析》

Southern blot 解析：9 例中 4 例（症例①～③と症例⑦）において mtDNA の単一欠失（heteroplasmy）を認めた。そして症例①～③の欠失部位は正常ヒト胎盤より得られた mtDNA 断片をプローベとした解析でその欠失領域は D-loop 起点～L 鎖複製開始点のいわゆる従来の報告[3)4)]に一致した hot spot 間にあり 3.6～5.9 kb であった。昨年度欠失を確認しえなかった症例④については制限酵素 *Bam HI* で切断したところ 16.6 kb の正常バンドが見られたが，*Pvu II* での切断では 16.0 kb の短いバンドのみ見られ，*Pvu II* 切断点塩基番号 2,653 の他に塩基番号2,016のT→Cへの置換があり，新たな切断点が生じたものと考えられた。しかしこれは正常の cytogene とも考えられ，異常所見と断定されなかった。

PCR 解析：実施しえた 11 例において 3 例（症例①～③）に heteroplasmy，8 例（症例④～⑪，なお症例⑦に関しては Southern blot の結果と異なる）に mtDNA の多重欠失（pleioplasmy）を認めた。症例④においては骨格筋の他，血小板内 mtDNA においても多重欠失をみたが，欠失 pattern は両者で異なっていた（Fig. 1）。さらに症例⑥においては大腿四頭筋では多重欠失が証明されなかったが，生検しえた舌筋にてそれが確認された。母親の解析では症例②の母において骨格筋内 mtDNA の多重欠失が見られたが，症例②とは欠失領域が異なっていた。父親の血小板内 mtDNA に異常は

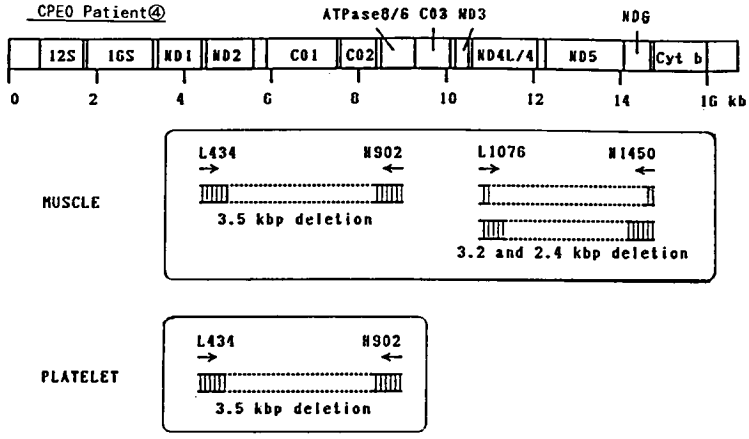


Fig. 1 mtDNA analysis of Patients ④.
Two populations of deleted mtDNA (pleioplasmy) and one deleted region in platelet are shown, here.

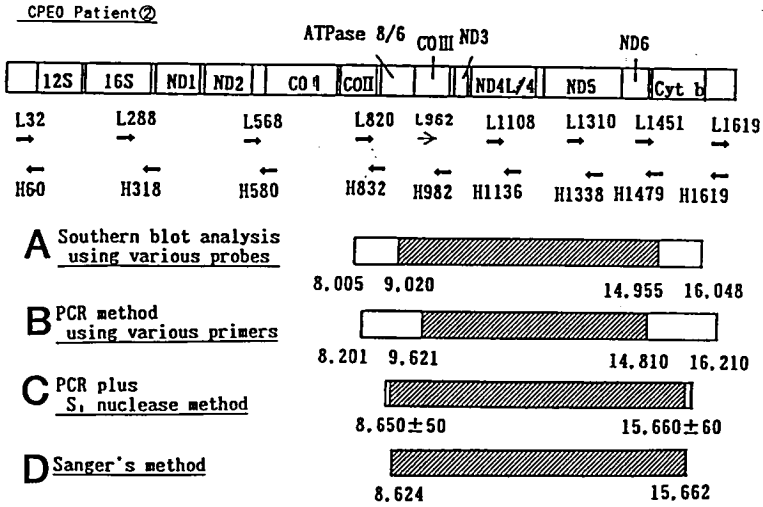


Fig. 2 mtDN Analysis of Patients ②.
The boundaries of up- and down-streams of single large deleted mtDNA (heteroplasmy) were determined by the methods of A～D at the left side of corner
mtDNA size, one linear fragment of mtDNA and encoded mitochondrial enzymes (abbreviated letters) on the line are shown at the top of figure. L and H mean the primer-pairs.

なかった。

PCR＋S_1 nuclease 解析：症例①～③にて実施し，欠失領域はさらに絞られ，欠失部位の上流および下流領域にて±50～60の範囲にまでの確認がなされた。

Sanger 法による欠失境界領域の直接塩基配列解析：症例①では13塩基配列（5′-ACCTCCCTCACCCA-3′）の，症例②では7塩基配列（5′-ATCCCCA-3′）の直接繰り返し塩基配列（direct repeat）が確認され，2症例の欠失部位はそれぞれ 8,483～13,459（ATPase 8～ND5 gene に対応），8,624～15,662（ATPase 6～cytochrome b gene に対応）（Fig. 2）であることが判明したが，症例③は 7,840±50～12,010±60の確認がなされたのみであった。

考　察

Kearns-Sayre 症候群を含む慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）において，mtDNA の単一欠失（heteroplasmy）がその病因と強い関連性が示唆されている[3)4)]。今回の検索では Kearns-Sayre 症候群はなかったが，多くの症例において Southern blot 法にて欠失が認められない例でも PCR 解析にて多重欠失（pleioplasmy）が明らかにされ，CPEO 例では heteroplasmy と pleioplasmy の2病態が存在する可能性が示唆された。そして2病態における臨床像の相違は明確には為しえないものの，heteroplasmy 群で外眼筋麻痺がより顕著であり，発症年齢が若く，また病理学的解析で CCO (−)線維の出現頻度がより多いことが示唆され，本所見の一部は既報告に一致する所見を含んでいた[4)]。また我々の Southern blot 法における欠失 mtDNA の結果は，組織内に占める比率が CCO(−) 線維あるいは RRF の量・臨床症状の多様性などと関連する可能性が示唆された。しかしとくに単一および多重欠失 mtDNA 群において臨床的所見は明らかに一疾患単位として線引き出来るほど夫々明瞭ではなく，欠失と臨床との関連についてはさらに多症例での比較が必要と考えた。なお症例④と⑥における骨格筋内または骨格筋と血小板での欠失パターン（pleioplasmy）の相違は同一個体内において，単一組織内における分布部位の相違また種々の組織間において各々特異性が出現しうることが示唆された。

また今回の結果より PCR 法における pleio-

plasmy が，CPEO の病因として直接関連があるのかまた他の病態においても出現しうる非特異的所見であるのか否かに関しては，現時点では事実記載のみに留めておきたい。さて単一欠失 mtDNA の発現機序として，症例①，②にて直接繰り返し塩基配列（direct repeat）の存在が証明された。この塩基配列は既報告の一部[3]また wild type の mtDNA にも見られ[5]，直接繰り返し塩基配列の存在下に加え，更にその他の異常発現要因（核 DNA＝cytogene の異常による DNA の複製の障害あるいは異常 mtDNA の排除の障害など）の関与が推察された。

引用文献

1）佐橋　功，衣斐　達ら：慢性進行性外眼筋麻痺におけるミトコンドリア DNA の部分欠失。厚生省精神・神経疾患研究委託費『筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床及び治療開発に関する研究』。平成元年度研究成果報告書　1989, p. 69

2）Tanaka-Yamamoto T, Tanaka M et al : Specific amplification of deleted mitochondrial DNA from a myopathic patient and analysis of deleted region with S_1 nuclease. Biochimica Biophysica Acta. **1009** : 151, 1989

3）Zeviani M, Moares CT et al: Deletions of mitochondrail DNA in Kearns-Sayre syndrome. Neurology **38** : 1339, 1988

4）Holt IJ, Harding AE et al: Mitochondrial myopathies : Clinical and biochemical features of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA. Ann Neurol **26** : 699, 1989

5）Anderson S, Bankier AT et al: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature **290** : 457, 1981

ミトコンドリア DNA 欠失を認めた労作性ミオグロビン尿症の兄弟例

班　員　佐　橋　　功
愛知医科大学第四内科

共同研究者　衣　斐　　達[1]，田　代　伯　為[1]，土　屋　一　郎[1]
大　野　欽　司[2]，田　中　雅　嗣[3]，小　澤　高　将[3]
[1] 愛知医科大学第四内科　[2] 名古屋大学神経内科　[3] 名古屋大学第二生化学

要　旨

思春期発症で外眼筋麻痺のない急性再発性ミオグロビン尿症の兄弟例を報告した。本兄弟例の特徴として生検骨格筋の光顕像にて ragged red fiber, cytochrome *c* oxidase 部分欠損が多数観察され，電顕にて異常ミトコンドリア（mt）の存在も明らかであり，骨格筋の mtDNA 解析にて多重欠失 mtDNA を認めた。本尿症を来す疾患の中にミトコンドリア遺伝子病の範疇に属する一病態が存在することが明かとなった。

はじめに

再発性ミオグロビン尿症のうち病因が明らかにされたものとしては糖原病，CPT deficiency を含む脂質代謝障害などが明かにされている[1]。我々は再発性ミオグロビン尿症の兄弟例の生検筋に ragged red fiber（RRF），cytochrome *c* oxidase（CCO）部分欠損，電顕にてミトコンドリア（mt）異常を認め，mtDNA 解析にて多重欠失を確認したので報告する。

症　例

患者 1：26歳，男，会社員（患者 2 の兄）。主訴は四肢の筋力低下。生下時体重 3.3 kg. 正常分娩。処女歩行 1 年 3 か月。3 歳時検診にて魚鱗癬を指摘される。家族歴として弟（患者 2）に同様症状，1 名の兄は健康。両親は新潟県出身であり，父に魚鱗癬を認める。血族結婚はない。現病歴としては小・中学校時より徒競争が苦手であり，18歳より過労後にしばしば褐色尿に気づいたが筋痛は明かではなく放置していた。22歳時しゃがみ立ち・頭部挙上困難と労作時の呼吸困難に気づき，口唇は常にチアノーゼを呈した。1987年11月 2 日入院となる。入院時現症では身長 171 cm, 体重 54 kg。口唇チアノーゼ，体幹下肢に魚鱗癬，肝脾不触。知能正常（大学卒）。外眼筋麻痺は全くない。眼底・聴力正常。び慢性の筋萎縮を四肢・体幹・頸部に中等度に認め，筋力は顔面・頸筋・上下肢の近位筋群にて軽度～中等度の低下をみた。握力は右 15 kg, 左16 kg。Gowers 徴候陽性。深部反射・感覚系は正常。主要な検査所見（アンダー・ラインは異常値）として検尿・末梢血正常。血液生化学では GOT（n＜25）351 mU/ml, GPT（n＜20）94 mU/ml, CK（n＜170）304～12294 mU/ml。LDH（n＜299）1520 mU/ml（L_1 359, L_2 433, L_3 438, L_4 204, L_5 87），Na・K・Cl 正常，BUN 12.7 mg/dl, UA 5.8 mg/dl, TP 6.8 g/dl。$^{s-}$carnitine 1.34 mg/dl。髄液は細胞数・蛋白・糖正常であり，乳酸は 12.1 mg/dl, ピルビン酸は 0.75 mg/dl。自転車 ergometer（15 watts×15 min.）運動負荷試験では血清乳酸値が 8.5→21.7 mg/dl, ピルビン酸が 0.64→1.07 mg/dl へと上昇した。前腕阻血下運動負

荷試験では，血清乳酸ピルビン酸の増加反応がやや不良であった。動脈血ガス分析では pH 7.383, PCO_2 34.3, PO_2 93.8, HCO_3 20.1, ABE −4.0, SBE −4.2, SBC 21.1であった。ECG は左室肥大，EEG 正常。筋電図は顔面・頸筋を中心に筋原性変化，NCV は正常であった。

大腿四頭筋生検では，肥大化筋線維を含む大小不同，変性線維 3％，中心核 86.4％，RRF 4.7％，筋線維の断裂，type 1 fiber predominance, 2C fiber の出現，CCO 活性陰性線維頻度は 8.7％ であった。電顕観察では各種の mt 封入体を含む異常 mt の集族像を認め，グリコーゲン顆粒および脂肪滴の比較的増加も認めた（図 1）。

患者 2 ：21歳，男，大学生。（患者 1 の弟，発端者）。主訴は全身倦怠感，体重減少である。既往歴に特記すべきことなし。現病歴：中学時代より下肢近位筋筋力低下を自覚，1986年（18歳）大量飲酒後に筋逸脱酵素の増加を指摘された。体重減少（最近 1 年間で 10 kg）があり。その後飲酒後や絶食後また過労後に褐色尿に気づいた。1987年 8 月 1 ～ 3 日まで木曽駒登山し，3 日朝より褐色尿と大腿部筋痛（soreness）を訴え，8 月 7 日に当院受診し高 CK 血症を指摘され入院となった。入院時現症は身長 172 cm，体重 57.5 kg。下肢に魚鱗癬，肝・脾は不触。知能正常，外眼筋麻痺なし，眼底・聴力正常。筋萎縮を軽度びまん性に認め，筋力低下を眼輪筋・口輪筋・上下肢近位筋に軽度認める。深部反射正常。感覚系正常。検査所見：検尿・末梢血正常。血液生化学では GOT 249, GPT 214, LDH 1,295, CK 166～9,350。Na・K 正常，BUN 18.1, TP 6.5g/dl, $^{s-}$carnitine 1.34 mg/ml。髄液は細胞数・蛋白・糖正常，乳酸 7.2 mg/dl，ピルビン酸 0.64 mg/dl。自転車 ergometer 運動負荷（15 watts×15 min.）にて血清乳酸値が 14.8→15.7 mg/dl，ピルビン酸値が 0.77→0.86 mg/dl へと上昇した。前腕阻血下運動負荷試験では正常反応を示した。ECG・EEG 正常。EMG では眼輪筋にて筋原性変化を認めた。

左大腿四頭筋筋生検では筋線維径の大小不同，中心核の増加（27.6％），壊死線維はなく，再生線維，lobulated fiber，筋線維の断裂，nuclear clump などの筋原性所見を認めた。RRF を 1.1％，CCO 活性陰性線維を 7.9％ の頻度に認めた。電顕像も患者 1 に一致した所見を示した。なお病理変化は患者 1 の兄にてより顕著であった。

骨格筋内ミトコンドリア電子伝達系の複合体酵素活性（nmol/min/mg protein）は，複合体 I -III 121.2（正常対照平均値±S.D.: 146±

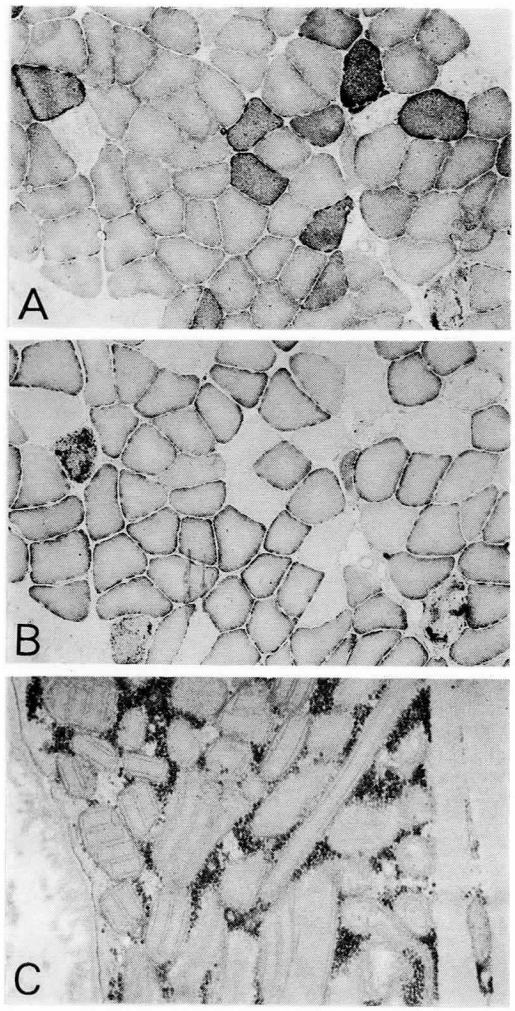


図 1 患者 1 生検筋連続切片での（A）succinic dehydrogenase 染色，（B）cytochrome *c* oxidase（CCO）染色標本では ragged red fiber（RRF），壊死線維が散在し，RRF は CCO 活性陰性である（×100）。（C）電顕像では筋鞘下にミトコンドリア（mt）内封入体を持つ異常ミトコンドリアの集族を認めた（×27,000）。

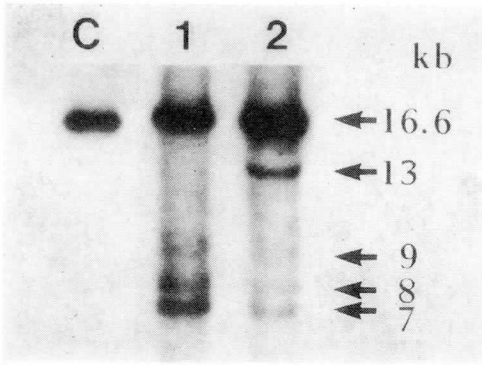


図2 患者1，2の mtDNA のサザンブロット解析では 16.6 kb の正常長の mtDNA の他に多数の短い mtDNA のバンドが認められ，より重症の患者1では短い mtDNA が増加している。
（C：正常対照，1：患者1，2：患者2）

59)，複合体 II-III 254.1 (149±59)，複合体 IV 1009.2 (613±276) とほぼ正常範囲であった。

mtDNA 解析

生検筋より単離した DNA を *Pvu* II にて linear fragment とし，polymerase chain reaction (PCR) 法にて増幅したヒト mtDNA 断片をプローベとし，Southern blot 法にて解析した。16.6 kb の正常 mtDNA のバンドのほかに多数の短いバンドが見られ，mtDNA 多重欠失 (pleioplasmy) を示した（図2）。さらに PCR 法にて，プライマー・ペラ L4～H580, L288～H832, L434～H815, L651～H1,136, L853～H1,338 を用いそれぞれの断片で増幅したところ，それぞれ正常長の断片より短いものが多数存在し，多重欠失が確認された。2症例において多重欠失のパターンは異なり，重症な患者1でより長い欠失領域を持つ mtDNA が増加していた。

考　察

自験兄弟例は思春期発症の急性再発性ミオグロビン尿症であり，外眼筋麻痺はない。骨格筋の病理所見は多量の RRF, CCO 部分欠損線維と mt 形態異常が見られ，臨床病理学的に mt・サイトパチーに属する疾患と考えられる。

さて既知の労作性ミオグロビン尿症の代謝異常症に基づく病因としては嫌気性解糖系の酵素異常に基づく各種の糖原病，脂質代謝異常症としての CPT deficiency などがよく知られている[1]。最近では phosphoglycerokinase, phosphoglyceromutase 欠損症などが注目されているが，これらの疾患は自験例の臨床病像に比し筋痛がより高度であるなど異なった病像を呈する。またこれら疾患群では病理学的に自験例のように多量の mt 形態異常を示すものは殆ど見当らない。

自験例においてはミオグロビン尿症が長時間の労作および飲酒（おそらく isocitrate dehydrogenase の障害など）による mt 内のエネルギー産生代謝系における障害を示唆している。

Kearns-Sayre 症候群を始めとする進行性外眼筋麻痺を示す疾患では最近しばしば欠失 mtDNA が報告されているが，それらの症例には労作性ミオグロビン尿症の臨床徴候はない。また自験例において PCR 法にて mtDNA を増幅せずに直接サザン解析にて多量欠失を証明し得たことは，欠失 mtDNA がかなりの量存在し，本患者での病因として密接に関わっていることが示唆される。自験例の内，より重症である患者1で RRF CCO 活性陰性線維および電顕での形態異常が増加し，また mtDNA 解析での mtDNA 多重欠失においてより欠失サイズの大きな mtDNA が増加していた。これは欠失 mtDNA がそのサイズおよび量が経過とともに増加し，mt 形態異常も顕著になっていく可能性も推察された。

最後に mt・サイトパチーにおいては mt DNAの単一欠失および多重欠失が報告され[2)3)]，mt 遺伝子病であることが明かとなっており，再発性ミオグロビン尿症のなかにも自験例のような mt 遺伝子病の範疇に属する一疾患概念の存在が確立された。

引用文献

1) Penn AS: Myoglobinuria. Myology ed. by Engel AG, Banker BQ, McGraw-Hill Co, New York, 1986, p. 1785-1806
2) Holt IJ, Harding AE et al: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature **331**: 717-719, 1988

3) Sato W, Tanaka M et al: Multiple population of deleted mitochondrial DNA detected by a novel gene amplification method. Biochem Biophys Res Comm **162**: 664-672, 1989

筋ジストロフィー症の HLA 検査

班　員　村　上　慶　郎
国立療養所箱根病院神経内科

共同研究者　野　口　隆　敏[1]，岡　崎　　隆[2]，馬　場　繁　二[2]
辻　　公　美[3]，佐　藤　　薫[3]
[1] 国立療養所箱根病院整形外科　[2] 国立療養所箱根病院神経内科
[3] 東海大学移植学教室

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）13名，肢帯型筋ジストロフィー症（LG）11名，筋緊張性ジストロフィー症（MD）39名を対象に HLA 抗原検査を行い，得られた抗原型につき疾患特異性の有無をみるために χ^2 検定を行った。その結果，1）DMD は，コントロール群（健常人），LG，MD に比べ HLA-B51 が有意であり，2）LG とMD は，コントロール群と比べ両者とも HLA-A26 に有意差をみた。

HLA-B51, A26 ともに HLA クラス1抗原に相当し，クラス1抗原領域での何らかの関与が示唆された。

目　的

今日，Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の遺伝形式は確立されている。その他の筋ジストロフィー症については，解明されつつある。そこで今回私達は，更に免疫遺伝学的観点から個々の疾患に対し，human leucocyte antigen（HLA）検査を行い，疾患特異性の有無につき検討した。

対　象

主として当院入院中，或は通院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症13名，肢体型筋ジストロフィー症（LG）11名，筋緊張性ジストロフィー症（MD）39名を対象に血清学的方法で HLA 抗原検査を行った。内訳は DMD では，全例男で年令分布は5—27才平均 14.3才，LG では男8名，女3名で 37—62 才平均 49.9 才，MD では男 22 名，女 17 名で，20—58 才平均 45.8才であった。尚，コントロールとして健常人 114 名を使用した（表1）。

表1　Materials

Type	Cases	M : F	Age	Ave.
DMD	13	13	5～27	14.3
LG	11	8 : 3	37～62	49.9
MD	39	22 : 17	20～58	45.8
Cont.	114	89 : 25	18～57	37.5

DMD : Duchenne Muscular Dystrophy
LG : Limb-Girdle Muscular Dystrophy
MD : Myotonic Dystrophy
Cont. : Control

方　法

HLA 抗原検査のうち今回 HLA-A, B, C, DR, DQ 検査を行った[1)2)3)]。同法は，血清学的にリンパ球障害テストによりタイピングを行う方法で，HLA-A, B, C は各々の抗血清と whole もしくはTリンパ球を用い，HLA-DR, DQ は各抗血清とBリンパ球を使用し cell lysis により判定する方法である。このため，まずナイロンカラム法にて，T, B リンパ球を分離した（図1）。ついで HLA-A, B, C 抗原検査には，分離したTリンパ球を 3×10^3 コ/μl をA, B, C

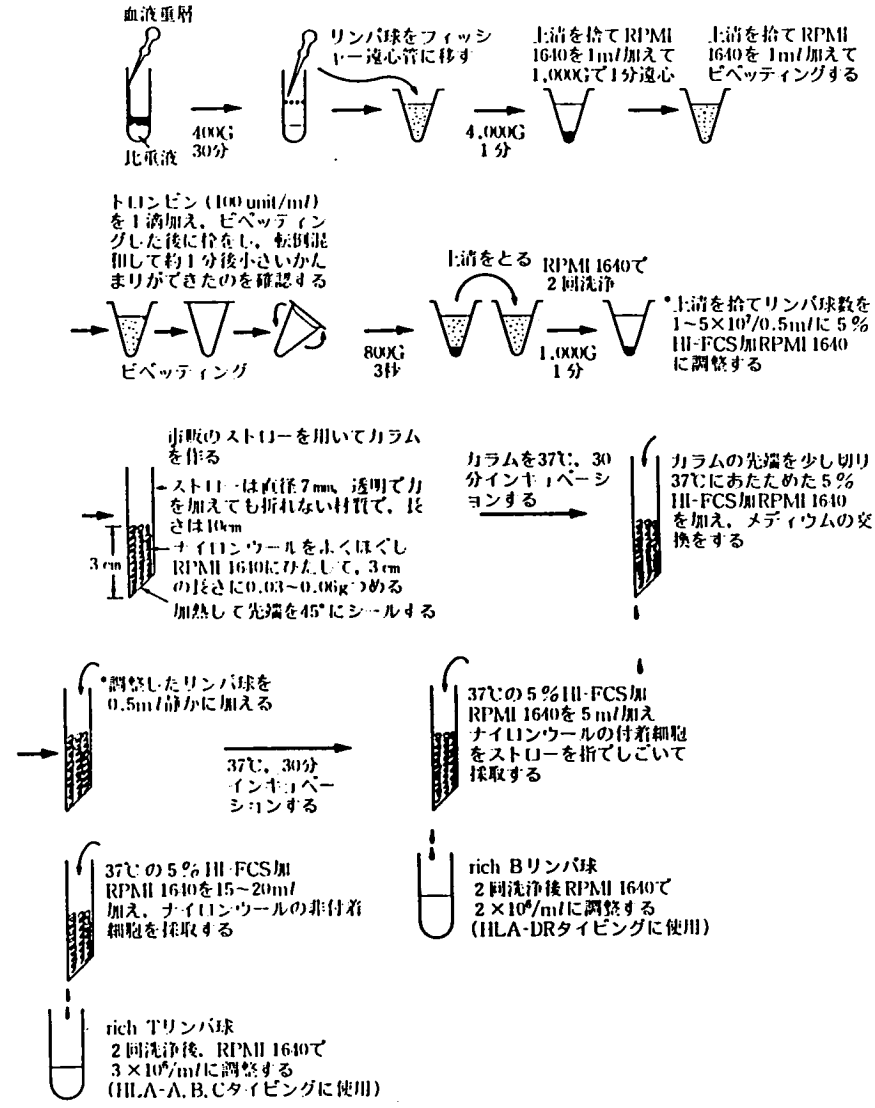


図1　T, B リンパ球分離法（カラム法）
（能勢義介也：日本臨床，42：1471～1476，1984より引用）

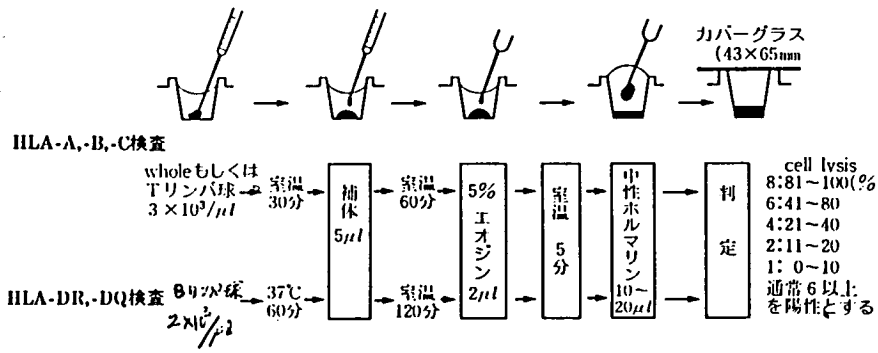


図2　HLA-A, -B, -C, -DR, -DR, -DQ タイピングの方法
（能勢義介也：日本臨床，42：1471～1479，1984より引用）

検査プレートの各穴に 1μl 分注し，DR，DQ 検査ではBリンパ球を 2×10^3 コ/μl 同様に 1 μl 分注した。HLA-A，B，C 検査は室温に30分，DR，DQ 検査は 37°C で60分インキュベーションした後ウサギ補体を各穴に 5μl 分注した。その後各々60分，120分間インキュベーション後5％エオジン水溶液 2μl，中性ホルマリン 10-20μl 分注にて固定後，倒立位相差顕微鏡で鏡検した（図2)。判定は全細胞に対するエオジンに染まり膨化した陽性細胞の割合で算出した。50％以上を陽性とし，抗原の同定は，複数の抗血清の反応性より判定した。

以上の方法で得られた HLA 抗原型につき，疾患特異性の有無をみるために，疾患別にコントロール群との関係，疾患相互の関係を知るために χ^2 検定を行った。

結　果（表2）

1．疾患別，コントロール群との関係

a）DMD は HLA-B51 の出現率が 46.2％，コントロール17.5％で相対危険率（R. R）5.87 と5％以下の危険率で有意であった。Bw 54 は各々 38.5％，10.5％ の出現率で R. R 7.85 と1％以下の危険率で有意であった。

b）LG は，HLA-A26 の出現率が 72.7％，コントロール 22.8％で R. R 10.23 と 0.5％以下の危険率で有意であった。DQw1，は各々100％，64.9％ の出現率で R. R 5.18 と5％以下の危険率で有意であった。

c）MD は，HLA-A26 の出現率が 41％，コントロール 22.8％ で R. R 4.84 と5％以下の危険率で有意であった。

2．DMD と LG との関係

a）DMD は，LG の HLA-B51 の出現率が0％のため R. R 4.53 と5％以下の危険率で有意であった。

b）LG は，DMD の HLA-A26 の出現率が 7.7％のため R. R8.16 と 0.5％以下の危険率で有意であった。

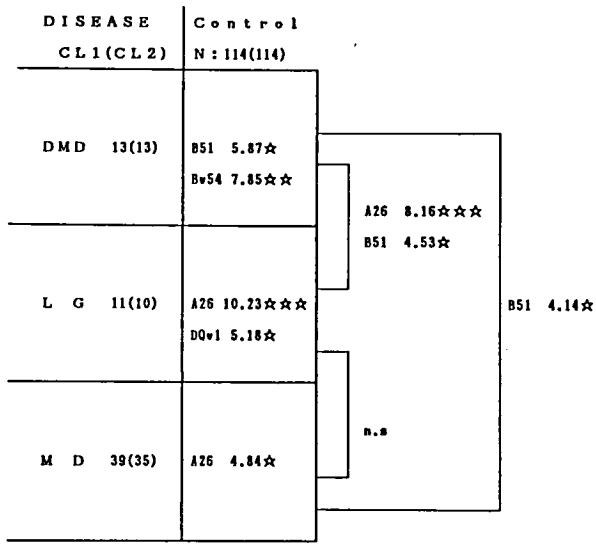
3．LG と MD との関係

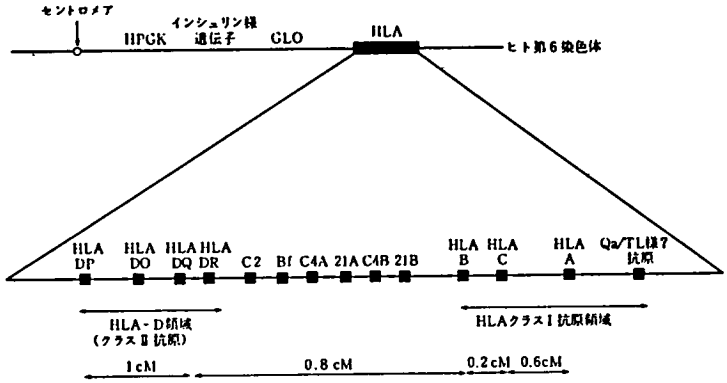
a）両者に有意差はなかった。

4．DMD と MD との関係

a）MD の HLA-B51 の出現率が 17.9％のため R. R 4.14 と5％以下の危険率で有意であった。

表2　疾患別に有意差を認めた HLA 抗原





HLA 抗原遺伝子群は第6染色体上の短腕上，約2.6cM の領域間に存在する。補体の成分タンパク質 (C2, BF, C4A, C4B) はクラスIII抗原と呼ばれている。D抗原に関しては遺伝子座位はいまだ未同定である。HGPK：常染色体性 phosphoglycerate kinase, GLO：glyoxalase I, 21：21 hydroxylase.

図3 ヒト第6染色体短腕上の HLA 抗原遺伝子群

考　察

HLA 抗原は，Dausset[4] により1958年に発見された抗原である。同抗原の遺伝子群は人の第6染色体の短腕上にあり，クラス1抗原，クラス2抗原領域とに分類されている（図3）[1)2)3)]。クラス1抗原は HLA-A, B, C抗原が，クラス2抗原は HLA-D, DR, DQ, DP 抗原が知られている。

これらの抗原は，免疫応答に深く関与していることと高度な遺伝的多型性を示すことから，HLA 抗原のアロ特異性をマーカーとしてさまざまな疾患との相関が調べられている。今回の調査では，DMD が，コントロール群，LG, MD に対し HLA-B51 が有意であったことは，既に同疾患がX染色体短腕 Xp21 の遺伝子座に異常があると究明されていることと考え合わすと興味深い。更に，LG と MD という，あい異なる疾患間にコントロール群に比べ HLA-A26 に有意差を認めたことも興味深く考えられた。HLA-B51, A26 ともにクラス1抗原に相当し，クラス1抗原領域での何らかの関与が示唆された。

結　語

1．DMD は，コントロール群，LG, MD に対し HLA-B51 が有意であった。

2．LG と MD が，コントロール群と比べ両者とも HLA-A26 に有意差を認めた。

3．HLA クラス1抗原領域での何らかの関与が示唆された。

文　献

1）能勢義介：HLA 検査方法，日本臨床，秋季臨時増刊号，**43**：367, 1985

2）辻　公美：移植学，分子レベルから臓器レベルまで，文光堂，1986

3）辻　公美：HLA ハンドブック，サイエンスフォーラム，1987

4）Dausset J：Acta Haematol **20**：156, 1958

Ⅱ. 臨床病態

A. 臨床・画像診断

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-A　臨床・画像診断

DMD における心不全分類の試み

班　　員　飯　田　光　男
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者　竹　中　　晃
国立療養所鈴鹿病院

要　旨

近年 DMD に対する介護技術が高まり，延命期間も少しづつ高くなっている。特に Chest respirator の導入と共にその傾向は大となり，これに至る DMD 心不全についてもその分析がすすめられている。しかしその実態は近年各種心機能検査の導入により明らかとなり，ここでは試みとして，この心不全分類を試みた。そのベースは臨床症状，各種機能検査（胸部X線上 CTR，スパイログラム，心電図，心エコー，心筋シンチなど）にとり，Ⅰ．正常期，Ⅱ．心不全潜伏期，Ⅲ．心不全期，Ⅳ．心不全末期と分類したが，実地では心エコーなど，1，2個のデーターより決定する方が望ましく，御批判を仰ぐと共に，今後更に開明な分類にすすめたい。

目　的

従来は単にデシャンヌ型ジストロフィー症（DMD）では，心不全で死亡すると云われて来たが，DMD の呼吸機能の分析およびターミナルケアにおける chest respirator の導入により，死亡原因は呼吸不全であることが漸次理解されて来た。事実剖検例においても心不全による症例は極めて少なく，20%以下と考えられるようになった。実際，当研究班においても，文献上においても，DMD の心機能の業績は単発的なものが多く，chronological なものは極めて少ない。当筋ジス第3班の心肺機能研究のリーダーになり，数年の時間を費やすことにより，今や心不全に関する臨床症状，ECG を初めとする心機能検査の長年月のデーターが集積されて来た。当班グループにても心不全の stage 分類，診断基準，看護 manual などを作成する方向へ進んでいるが，ここでは特発性心筋症として DMD 心不全をとらえることにより，各種心機能データーを分析し，DMD 心不全分類を新しく試みる。

方　法

DMD の心不全はいわゆる特発性心筋症が疾患の進行に伴なって合併してくる。従って，Cardiology の立場より特発性心筋症の criteria を見直し，これに銘記してある臨床症状，心機能検査の動きをここ数年の DMD に関する自験及び文献上の諸データーと対比する。さらに DMD のもつ特発性心筋症を細かく分類し，これよりのアプローチをする。しかし，目的で述べたように，ターミナルケアでは可能な限り，単純な呼吸不全介護にしぼりたいため，心不全の治療をも加味して分類を行なう。

結　果

DMD をはじめとする筋ジストロフィー症では，骨格筋と共に心筋にも障害を来たすことが知られている。その心筋障害は特発性心筋症であり，原因不明の心筋疾患ともいい，以下の疾患は特定心筋疾患（Specific heart muscle disease：二次性心筋疾患）として別に扱う（班

会議決定)。この特定心筋疾患のグループにはa）産褥心，アルコール性心疾患，原発性心内膜線維弾性症，b）心筋炎（原因の明らかなもの，不明のものを含む），c）神経，筋疾患に伴う心筋疾患，d）結合織病に伴う心筋疾患，e）栄養性心疾患（脚気など），f）代謝性疾患に伴う心筋疾患（Pompe，ヘモクロマトーシス，Hurler，Hunter など），g）その他（アミロイドーシス，サルコイドーシスなど）が含まれており，c）グループには筋ジストロフィーの諸疾患，神経疾患としてフリードライヒ失調症などが組込まれている（1978年，London)。また，これに含まれる心筋疾患に関する WHO/ISFC 委員提案には，定義とその分類として1. Cardiomyopathy の定義…原因不明の心筋疾患を cardiomyopathy とする。関連の不明なという言葉の以前に付されていたが，これはとりさることとする，と述べられており，その分類として1）拡張型，2）肥大型，3）拘束型，4）分類不能の心筋症とあり，DMD 患者の心筋症は機能分類としては，1）拡張型心筋症に近いと考えられる。この疾患はうっ血型心筋症と同義語であり，心筋収縮不全が基本病態であり，心筋量の増大，心室容積（収縮期）の増加，軽度の心房拡大，しかしその他の心筋異常はなく，心収縮機能の低下，心室拡張終期圧の上昇，僧帽弁逆流，心腔内血栓がみられるという。従って，拡張型心筋症診断の参考事項として表1のような事が考えられる。1）症状：呼吸困難，動悸，易疲労性，浮腫，不整脈，胸部圧迫感が重要であり，臨床検査では胸部X線であり，特に心陰影の拡大即ち CRT＞50％であり，ついで心電図所見であり，DMD 患者での有用性は低いとは言われるが，ST・T 異常，心室性不整脈，QRS 延長，異常Q波，左房負荷，左室側高電位，左軸偏位などであるとしている。聴診上ではⅢ音，Ⅳ音，収縮性雑音が重要であり，更に重要な検査所見としては心エコー図，左室造影術で，左室径・腔の拡大と駆出率の低下を認める必要がある。この他，心筋シンチの経時的検査，また肺機能障害を除外するためのスパイログラムなども重要な検査項目である（表2)。

本報告で tentative に DMD の心不全分類を行うために，いわゆる心機能分類としては，

表1　拡張型心筋症の基本病態および診断の参考事項

基本病態：心筋収縮不全
診断の参考事項
1）症状：呼吸困難，動悸，易疲労性，浮腫，不整脈，胸部圧迫感
2）胸部X線：心陰影の拡大
3）心電図：ST・T 異常，心室性不整脈，QRS 幅の延長，左房負荷，左室側高電位，異常Q波，左軸偏位，心房細動
4）聴診：Ⅲ音，Ⅳ音，収縮期雑音（房室弁閉鎖不全雑音を含む）
5）心エコー図・左室造影：左室径・腔の拡大と駆出率の低下

（スズケン心不全)[1]

表2　DMD の心機能異常所見

1）臨床症状：呼吸困難，動悸	
	疲労，浮腫，不整脈，胸部圧迫感
2）各種機能検査：	
胸部X線	CTR＞50％
スパイログラム	％VC＞20％
心電図	不整脈，異常Q波，頻脈
心エコー	EF 低下
心筋シンチ	cold spot の出現および拡大

表3　DMD の心不全分類（試案）

Ⅰ．正常期
イ）臨床症状
ロ）各種機能検査：胸部X線，スパイログラム，心電図，心エコー，心筋シンチ（体位変換負荷）
—所見なし

Ⅱ．心不全潜伏期
イ）臨床症状
ロ）各種機能検査
—1，2の所見あり
ハ）ジギタリス剤，カテコラミン剤の短期使用

Ⅲ．心不全期
イ）臨床症状
ロ）各種機能検査
—明らかな多数の所見あり
ハ）ジギタリス剤，カテコラミン剤の継続使用

Ⅳ．心不全末期
Ⅲに比し，イ）ロ）ハ）共に増悪

一時的にⅠ度：心疾患を有するが，身体活動に制限はなく，一般的な活動では何の症状も来たさない。Ⅱ度：身体活動は軽度ないし中等度に制限され，一般的な活動でも臨床症状が出現する。Ⅲ度：身体活動は軽度に制限され，軽い運動でも心不全の臨床症状を呈してくる。Ⅳ度：絶対安静までの制限をうけ，少しでも身体を動かすと，心不全症状を訴える，この様に分類している。

この routine 的な心機能分類を参考として，ここ2，3年来の経時的な心機能検査を加味して，表3のような DMD の心不全分類を試案として提出したい。すなわち，Ⅰ．正常期，イ）臨床症状，ロ）各種機能検査で所見なし，Ⅱ．心不全潜伏期，イ）臨床症状，ロ）各種機能検査にて，1，2の所見あり，時に短期間のジギタリス剤，カテコラミン剤の使用をする。Ⅰ，Ⅱ期では体位変換などの負荷が必要であり，Ⅲ．心不全期ではイ）臨床症状，ロ）各種機能検査にて明らかな多数の所見があり，ジギタリス剤，カテコラミン剤の長期継続使用中。Ⅳ．心不全末期ではⅢに比し，イ）ロ）ハ）共に増悪してくる，とした。この際，その臨床症状，各種機能検査は表2に示すように，前述の表1の項目を若干減少させ，その規準も左側のコラムに示したように簡単に決定する。後章にて若干の考察を行う予定であるが，班員各位からの御批判をお願する次第である。

考　察

現在，DMD における遺伝子欠損が明白となり，骨格筋筋膜下のジストロフィンの欠損が筋萎縮をおこしてくると考えられるに至っている[2]。しかし根本的治療の開発への途は遠く険しい。従って DMD 患者の治療，延命に対しては，いろいろな方向からの介護の改善に向けられなければならぬのは当然である。特にここ数年来人工呼吸器の積極的な導入は，飛躍的な延命効果をもたらして来た。しかし一旦は確立されたと思われた呼吸不全対策を人工呼吸器を含めての manual の作成もいそがれている。そしてそこへ至るまでには心不全への対策が極めて重要であることは論を待たない。実際，現在までに各施設に蓄積されたデーターからは心不全死亡例の数は極めて少ない。しかしながら心機能検査の経時的データー，国療川棚病院の熱心な研究[3]により，1）若年心不全例，2）呼吸不全例，3）年長心不全例の三群に分類出来ることが，CTR，%VC，骨格筋機能，臨床症状より明らかとなって来た。ここにわれわれの提唱した DMD 心不全分類の試みもよく相似しており，特に本年度国療原病院より発表されたものとほとんど同一であり，Ⅰ．正常期，Ⅱ．心不全潜伏期，Ⅲ．心不全期，Ⅳ．心不全末期，としたわれわれの分類と若干異なり，Ⅲ，Ⅳを一項目として内容を軽症期と増悪期に区分している。これも前述の如く臨床症状をはじめとする心機能検査の充実によるものと考えられる。しかし，このような分類はやはり理論的にすぎ，実際面では仲々対応が困難であり，臨床症状は呼吸不全との contamination もあり，何か特定の心機能検査（例えば心エコー，心筋シンチなど）を基礎としての臨床的対応を考えるべきだとの意見もある。やはり大局的な見地から DMD 心不全の分類を試み，各施設での心不全対策 manual などの経験をふまえて，治療現場での対応を考えていくべきである。

文　献

1）渡辺佳彦編集：心不全の診断と治療，185p スズケンセンター出版部，1987

2）杉田秀夫，荒畑喜一ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの欠損蛋白質—免疫組織化学的検討—．厚生省精神，神経疾患研究委託費筋ジス第2班昭和63年度研究報告書，1989

3）渋谷統寿，田村拓久ら：DMD 患者の心不全，心機能の評価について．厚生省精神・神経疾患研究委託費筋ジス第4班，昭和62年度研究報告書，1988年．

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討

——第6報　digitalis 投与例の心機能の評価——

班　　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院

共同研究者　松　木　和　彦[1)]，仲　地　　剛[2)]，諸　冨　康　行[3)]
[1)] 国立療養所宮崎東病院放射線科　[2)] 国立療養所宮崎東病院小児科
[3)] 国立療養所宮崎東病院内科

要　旨

3年以上経時的に心臓核医学検査を施行し得た Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者に対し，心機能の推移を追跡した。特に，死亡の直前まで digitalis 投与を継続した1例を中心に評価した。また，心機能のパラメータとして ^{201}T1 肺摂取率を算出し検討に加えた。

これまでに報告したように，^{201}T1 心筋シンチグラフィー並びに心プールシンチグラフィーにて，加齢と共に進行性の左室壁の血流低下と左心拍出能の減少を認めた。しかし，digitalis 投与例では左室壁の血流低下所見は進行したが，左心拍出能のパラメータである cardiac index 並びに stroke volume index は減少せず，ejection fraction は20%以下の低値であったにもかかわらず約1年10カ月生存した。

^{201}T1 肺摂取率は，加齢とは無関係に著明な変化はなかった。しかし，死亡例においては心不全状態に伴い急激な増加を認め，予後推定に有用と思われた。

目　　的

国立療養所宮崎東病院では，昭和59年以来 Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）患者に対して経時的に心臓核医学検査を行い，その変化について報告してきた[1)2)]。昨年は digitalis 投与を開始した1例を併せて検討した[2)]が，本年度はこの症例を含めてさらに追跡した結果を報告する。

対象と方法

対象は当院に入院中の DMD 患者のうち，3年以上経時的に ^{201}T1 心筋シンチグラフィー並びに心プールシンチグラフィーを施行し得た8例である。このうち2例は既に死亡している。digitalis を投与した1例は，17歳11カ月時より心不全状態に対して digoxin 0.25 mg，分2にて投与を開始し，19歳9カ月で死亡するまでの間投与を継続した。

検査方法であるが，撮影装置には回転型ガンマカメラ ZLC 7500 を，データ収集にはシンチパック 70A を用いた。^{201}Tl 心筋シンチグラフィーは，安静時に ^{201}Tl-chloride を 148MBq (4 mCi) 静注した10分後より撮影を開始し，planar 像並びに SPECT 像を再構成した。心プールシンチグラフィーは，^{99m}Tc-HSA 740 MBq (20 mCi) を末梢静脈より急速静注した直後より，first pass 法ついで平衡時法にてデータを収集した。

検討項目としては，^{201}T1 心筋シンチグラフィーでは SPECT 像において血流低下部位を視

表1　^{201}Tl 心筋シンチグラフィーによる定性的評価

Case	Age	Stage	Hypo-activity area					
			Apex	Sept	Ant	Lat	Inf	Post
1. SN	9	II						
	11	IV						+
	12	VI					+	+
	13	VI			+		+	+
	14	VI		+	+		++	++
2. ST	10	II						
	12	VI					+	
	13	VI			+	+	+	+
	14	VI	+		+		+	+
	15	VII	+	+	++	++	++	++
3. TM	10	II						
	12	VI	+		+		+	+
	13	VI	+		+	+	+	+
	14	VII	+	+	+	+	++	++
	15	VII	+	+	+	++	++	++
4. MS	10	V						
	12	VI						+
	13	VI				+		+
	14	VI		+	+		+	+
	15	VI		+	+		++	++
5. HI	13	V						+
	15	VI	+			+		++
	16	VI	+		+	++	++	++
	17	VII	+		+	++	++	++
	18	VII	++	+	++	++	+++	+++
6. KM	14	VI				+	+	+
	16	VII	+			+	+	++
	17	VII	+		+	++	++	++
	18	VIII	+		+	++	++	++
	19	VIII	++	+	++	++	+++	+++
7. SO	14	VII			+	+		+
	16	VII	+		+	+		++
	17	VII	+		++	++	+	++
	18	VIII	+	+	++	++	++	+++
	19	VIII	++	++	++	++	++	+++
8. RK	16	VII	+		+		+	+
	17	VII	++		+	+	++	++
	18	VII	++	+	++	+	+++	+++

＋：血流低下部位が軽度
＋＋：血流低下部位が心筋層の２分の１以下
＋＋＋：血流低下部位が心筋層の２分の１以上

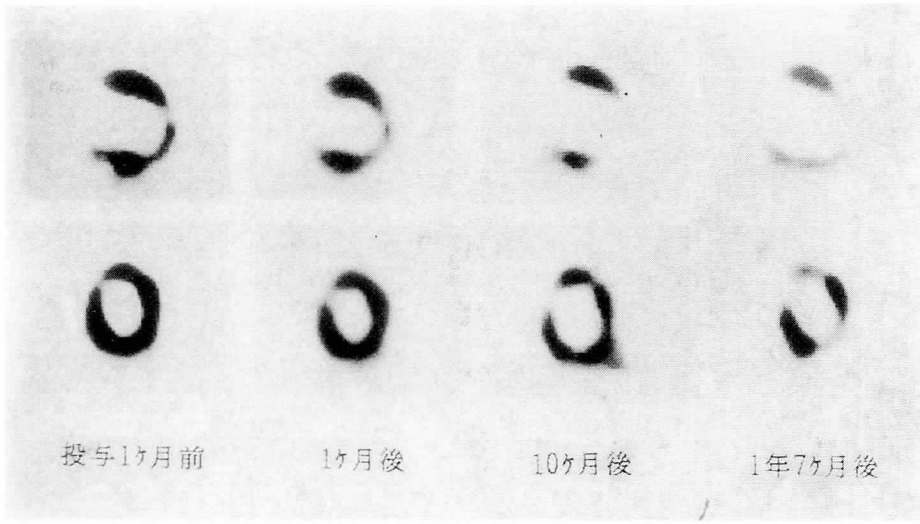


図1　digitalis 投与例（症例7）の経時的な ^{201}T1-SPECT 像
左より digitalis 投与開始1ヶ月前，1ヶ月後，10ヶ月後，1年7ヶ月後の所見

覚的に評価するとともに，planar 像において肺対心筋の count 比として ^{201}T1 肺摂取率を算出した。心プールシンチグラフィーでは cardiac index（以下 CI と略す），stroke volume index（以下 SVI と略す）並びに ejection fraction（以下 EF と略す）を算出した。

結　果

^{201}T1 心筋シンチグラフィーによる経時的な定性的評価の結果を表1に示す。死亡例は症例7，8であり，症例7に digitalis が投与された。これまでに報告したように[1)2)]，12歳頃より後下壁を中心に血流低下を認め，その後血流低下部位は加齢と共に程度が強くなり範囲も拡大している。digitalis 投与例においても digitalis の投与を開始した17歳以降，左室壁の血流低下部位は心尖部と中隔側に拡大している（図1）。

EF, CI, SVI の経年的変化について図2に示す。太線は digitalis 投与例で，矢印は digitalis 投与開始時期を示す。EF は加齢と共に減少しているが，特に17歳以降は著しい。死亡例のうち digitalis 非投与例は，死亡の8カ月前の最終検査時の EF が 22％であった。これに対し，digitalis 投与例は EF が20％の時点で投与を開始した。この後 EF には著明な減少はみられず，約1年10カ月生存した。CI, SVI のいずれも全

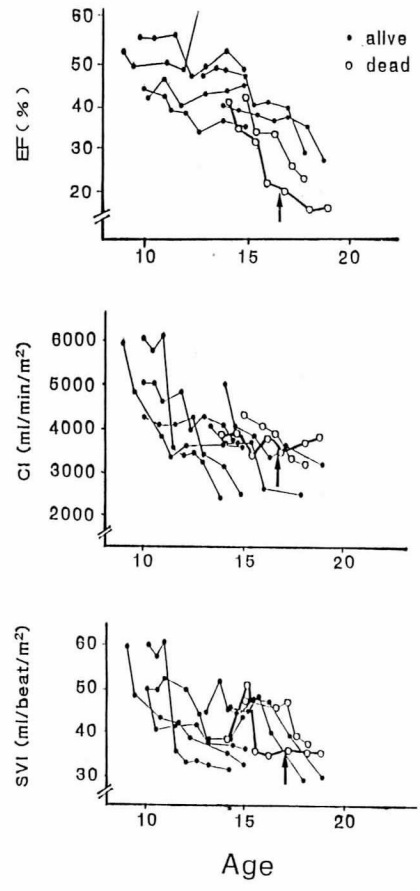


図2　EF, CI, SVI の加齢による変化

体的に加齢と共に減少しているが，digitalis 投与例では投与後ほとんど変化を認めなかった。

^{201}T1 肺摂取率の経年的変化を図3に示す。^{201}T1 肺摂取率は各年齢を通じて 30～50% の値を示し，加齢とは無関係に推移した。しかし死亡した2例では，死亡の数カ月から約1年前の検査時より急激な増加を認めた。両例共に心不全が主死因であった。死亡例のうち digitalis 非投与例（症例8）の16歳から18歳時における ^{201}T1 心筋シンチグラフィー planar 像を図4に示す。加齢と共に ^{201}T1 の肺集積は漸増し，

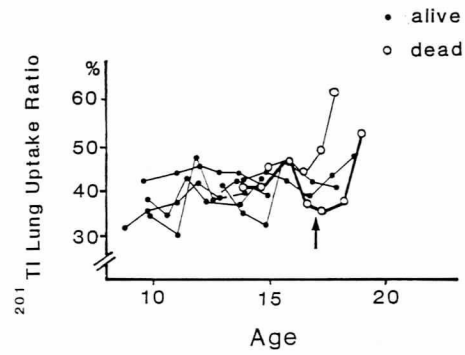


図3 ^{201}Tl 肺摂取率の加齢による変化



図4 死亡例（症例8）の経時的な ^{201}Tl-planar 所見

表2 ^{201}Tl 肺摂取率

	DMD 群（n=8）	対象群（n=8）
^{201}Tl 肺摂取率（%）	40.1±9.2	36.3±5.7

18歳時の検査では著明である。

DMD 患者における ^{201}T1 肺摂取率の平均値並びに標準偏差を，同世代の心筋障害を有しない対象例8例と比較した（表2）。DMD 群の方が対象群に比べ高値であったが，両者間に有意差はなかった。

考　察

以上，DMD 患者に対し digitalis 投与例を中心に心機能の核医学的評価を行うと共に，^{201}T1 肺摂取率について検討した。これまでに報告したような DMD 患者における進行性の左室壁の血流低下と左心拍出能の減少所見[1,2]は，今回の検査でも明らかであった。digitalis 投与例では，^{201}T1 心筋シンチグラフィー所見は改善しなかったが，CI, SVI には減少を認めず，EF は20%以下の低値であったにもかかわらず1年10カ月生存した。今後，更に症例を重ねて digitalis 投与の効果について検討したい。

今回，心機能評価のパラメータとして ^{201}T1 肺摂取率を測定した。^{201}T1 はうっ血性心不全のような肺の間質性浮腫を伴う疾患において，肺への集積が高率に増加する。その機序は，肺の間質が拡大し拡散スペースが増大することによって，^{201}T1 が間質にしみ出すためと考えられている[3,4]。山本らは筋ジストロフィー症患者において，心筋線維化率と ^{201}T1 肺摂取率との間に有意な正相関が得られたと報告している[5]。自験例では，心筋障害を有しない正常例との間に有意差は認めなかった。また DMD 患者の加齢に伴う変化も著明ではなかった。しかし，死亡した2例において死亡の数カ月から1年前の検査にて，^{201}T1 の肺集積の急激な増加を認めた。この両例が心不全を主死因としていたことから，^{201}T1 肺摂取率は DMD 患者に

おいて心不全状態の把握と共に予後推定の指標の1つになる可能性が示唆された。

結　論

1．3年以上経時的に心臓核医学検査を施行し得た DMD 患者8例について，進行性の左室壁の血流低下と左心拍出能の減少を認めた。

2．心不全状態に対し digitalis を投与した1例は，左室壁の血流低下所見は進行した。しかし，CI, SVI には減少を認めず，EF は 20％以下の低値であったにもかかわらず約1年10カ月生存した。

3．^{201}T1 肺摂取率は心不全死例における死亡の数カ月から1年前より急激に増加し，心不全状態の把握と共に予後推定に有用と思われた。

文　献

1）井上謙次郎，長町茂樹ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討—第4報　^{201}T1 心筋 SPECT，RI 心 angiography による定性的および定量的評価—筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究．昭和62年度研究報告書，160-166, 1988

2）井上謙次郎，吉村　広ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討—第5報　digoxin 投与前後の心機能の核医学的評価—筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究，昭和63年度研究報告書 79-84, 1989

3）玉木長良，米倉義晴ら：^{201}T1 心筋シンチグラフィーにおける肺集積の意義—肺の間質性浮腫の評価—，核医学 **18**：159-166, 1981

4）藤井忠重，平山二郎ら：各種心肺疾患における ^{201}T1 肺摂取率の算定，核医学　**20**：159-170, 1983

5）山本秀平，外畑　巌ら：^{201}T1 心筋 Emission CT による各種筋ジストロフィー症患者の心筋線維化病変の評価，核医学　**23**：773-782, 1986

^{201}T1心筋SPECTによる進行性筋ジストロフィー症の心筋障害の検討

班　員　渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院

共同研究者　田　村　拓　久
国立療養所川棚病院

要　旨

心筋 SPECT を用い Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の心筋障害とこれに関与する因子および病態について検討した。

DMD では15才未満より高率に心筋障害を認めた。また，15才以上で灌流欠損大の症例の心筋障害は心筋のジストロフィー変化に加え慢性呼吸不全（低酸素血症，高炭酸ガス血症）の関与が示唆された。従って，年長 DMD の心筋障害の進展防止には呼吸管理が重要であると考えた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）では骨格筋のみならず心筋にも線維化を主体とする心筋障害が認められる。

そこで心筋 SPECT を用い DMD の心筋障害とこれに関与する因子及び病態について検討した。

対象・方法

対象は男性 DMD 25例。年齢は 6 才—20才，平均12.4才。骨格筋機能障害度別の症例数（平均年齢）はⅠ度 1 例（6.0 才），Ⅱ度 5 例（8.4 才），Ⅳ度 1 例（11.0才），Ⅴ度 4 例（12.0才），Ⅵ度 6 例（13.2才），Ⅶ度 5 例（13.8才），Ⅷ度 3 例（18.0才）であった。

方法は，GE 社製 Starcam 400 AC/T を用い心筋 SPECT および心プールシンチを行なった。心筋 SPECT は Bull's eye 法により解析し，心プールシンチでは multigate 法を用い左室収縮および拡張機能を測定した[1)2)]。また，同時期に肺機能および動脈血ガス分析を行なった。さらに，対象例を年齢15才未満の小児期（年少群）と15才以上の青年期（年長群）に分け，灌流欠損率（% PD）（10 % を境界とした）との組合せによりⅠ—Ⅳの 4 群に分類した。分類の基準とした年齢15才は若年心不全死を来す予測年齢であり，% PD の 10 % は今回対象とした症例の % PD の平均値である。

	年少群（<15才）	年長群（≧15才）
%PD≧10%	Ⅰ　群	Ⅱ　群
%PD<10%	Ⅲ　群	Ⅳ　群

なお % PD は Bull's eye 法による危険率 1 %以下の領域を black out として表示し，全ピクセル数に対する black out のピクセル数で以って表現した。

結　果

①心筋 SPECT

灌流欠損は25例中24例（96.0%）に認められた。15才未満の年少群では19例中10例（52.6 %）が % PD 10 %以上であり DMD の心筋障害は年少期から高率であった。しかし，% PD と年齢，骨格筋機能障害度との間に一定の関係はなかった（図 1 ）。

灌流欠損部位と年齢・骨格筋機能障害度の関

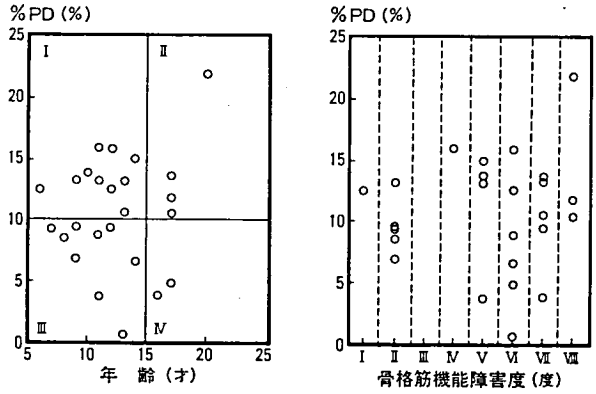


図1 灌流欠損率—年齢・骨格筋機能障害度

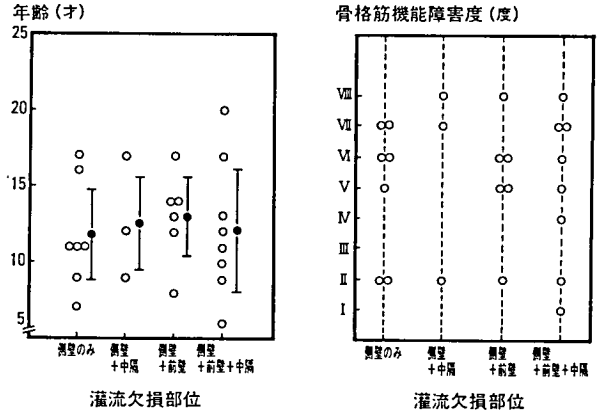


図2 灌流欠損部位—年齢・骨格筋機能障害度

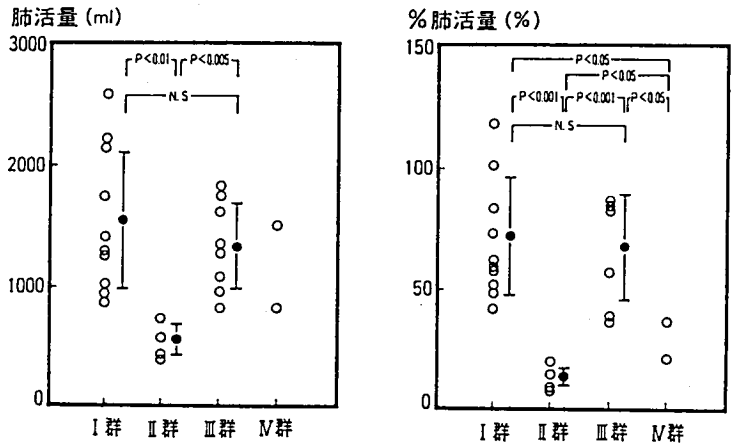


図3 肺 機 能

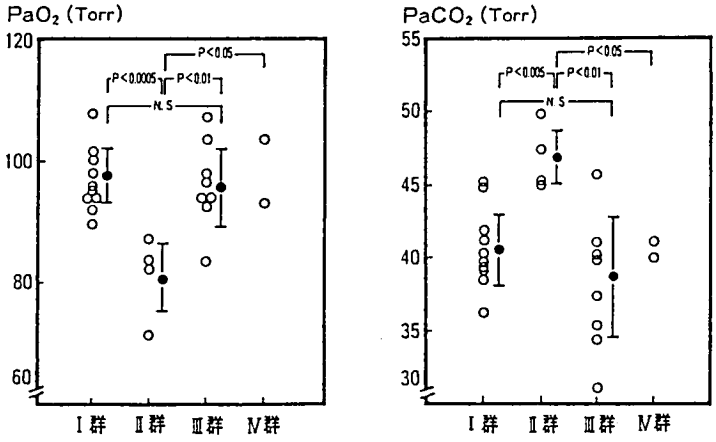


図4　血液ガス所見

係をみると灌流欠損部位は全例左室側壁を含み，前壁や中壁に及ぶ症例も存在したが，欠損部位と年齢や骨格筋機能障害度との関連はなかった（図2）。

②心プールシンチ

％PDの大小による左室駆出率，最大駆出速度および拡張早期最大充満速度の差はなかった。

④肺機能

II群の肺活量，％肺活量はI，III群より有意に低下していたが（図3），I群とIII群の間では肺活量および％肺活量に有意差はなかった。

⑤血液ガス所見

酸素分圧（PaO_2）と炭酸ガス分圧（$PaCO_2$）は15才未満のI，III群間で差はなかったが，15才以上で％PDが大のII群は小のIV群に比べPaO_2は低値であり，$PaCO_2$は高値であった（図4）。

考　察

DMDは15才未満の若年より高率（52.6％）に心筋障害を有し，症例によっては灌流欠損率が極めて大であり若年で心不全を来す可能性が強く示唆された。DMD心筋障害は，肺活量，％肺活量および血液ガスが正常であるにもかかわらず存在するので心筋のジストロフィー変化によるものと考えられた。

しかし，15才以上の年長期では，灌流欠損が大きいII群は灌流欠損の小さいIV群より低酸素血症，高炭酸ガス血症が高度であった。従って，年長期DMDの心筋障害はジストロフィン欠損による心筋変性のみならず呼吸筋萎縮に起因した肺胞低換気による呼吸不全（低酸素血症や高炭酸ガス血症）がその病態に関与していることが示唆される。従って，年長DMDの心筋障害進展防止に呼吸管理も重要である。

ま と め

①心筋SPECTを用いDMDの心筋障害を解析した。

②心筋障害は15才未満の年少期より高率に存在する。

③15才以上で灌流欠損率大の患者では心筋障害の進展に慢性呼吸不全が関与していると考えられた。

参考文献

1）田村拓久，本村正勝ら：SPECTによるDuchenne型筋ジストロフィー症患者の心機能の評価．医療　**43**：647，1989

2）渋谷統寿，田村拓久ら：Duchenne型筋ジストロフィー症患者の左室機能の評価．筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究　昭和63年度研究報告書，85，1989

心エコー図による心不全の評価方法の検討

班　　員　山　田　重　昭
国立療養所長良病院

共同研究者　矢　嶋　茂　裕
国立療養所長良病院小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の左心機能について，断層心エコー図，ドプラ心エコー図を用いて，左室短縮率，左室流入血流を検討した。

計測した28例中，5例は左室拡張末期径がかなり拡大しており，左室収縮能は9例で低下していた。特に左室収縮の不良な2症例では左室流入血流パターンの異常がみられ，左室拡張能の異常も疑われた。これらの所見と年齢，日常の機能障害とはあまり関係がなく，臨床状態にかかわらず，定期的に心エコー検査等で心機能を評価することは重要と思われた。

目　的

DMD の患者では，時に心不全が早期から進行し，致命的になることがあるといわれている。心機能の非侵襲的評価はこれまで，心電図，心筋シンチグラフィーなどからも検討され，心エコー検査を用いたものでの有用性も報告されている。渋谷らは心エコー図を詳細に分析し，左室収縮能のみならず拡張能についても検討している。しかし，ドプラ心エコー検査を用いての検討は，一般内科領域に比べあまり行なわれていない。

今回，我々は左室Mモードと，パルスドプラによる左室流入血流を記録し，左室の収縮，拡張能について，臨床状態，年齢，体表面積等との関連を検討した。これにより臨床的にあいまいであった心不全状態を客観的に評価した。

対象および方法

対象は当院入院中の DMD 38例で，年齢は8歳から31歳（平均20歳），機能障害別には Stage 分類で2～8である。方法は安静臥位にて左室短軸，左室長軸，心尖部四腔断面，胸骨傍四腔断面をビデオテープに録画し，左室短軸でのMモード心エコー図をストリップチャートに記録した。左室流入血流は四腔断面での僧帽弁位にドプラのサンプリングポイントを置き，low filter でストリップチャートに記録した。使用装置はアロカ社製 SSD-730 および SSD-870 である。

左室拡張末期径（LVEDd）と左室収縮末期径（LVESd）より

左室短縮率（SF）＝(LVEDd-LVESd)/LVEDd を求めた。左室流入血流は拡張早期波をE波，拡張期後半の心房収縮にともなう波をA波とし，それぞれの流速比，面積比を求めた。明瞭な記録が得られなかった症例は分析から除外した。

結　果

明瞭な断層心エコー図が記録できたのは左室短軸像28例（74%），左室長軸像32例（84%），心尖部四腔断面像19例（50%），胸骨傍四腔断面像26例（68%）であった。左室短縮率（SF）は28例（74%）に，左室流入血流は15例（39%）に計測可能であった。

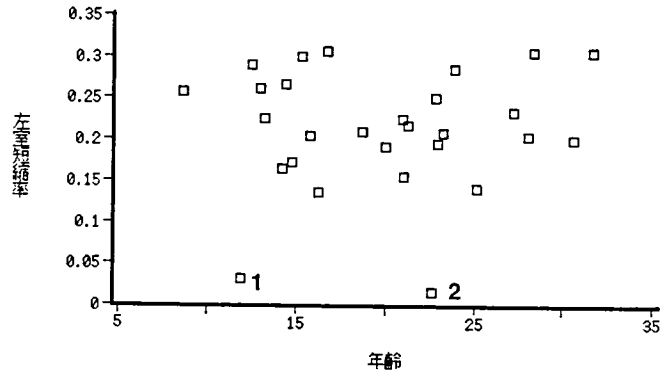


図1　年齢と左室短縮率

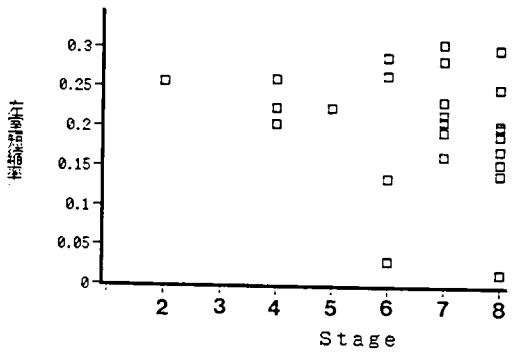


図2　Stage 分類と左室短縮率

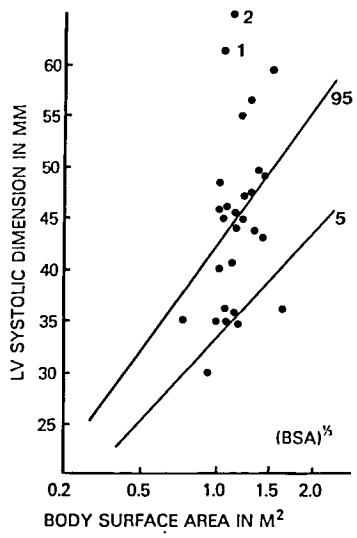


図3　体表面積と左室拡張末期径
実線は95パーセンタイルと5パーセンタイルを示す

年齢とSFをみると低年齢でSFの低下している症例もあれば年長まで保たれている症例もあり，25歳以上の生存例でも良好な左室収縮能を認めた（図1）。Stage 分類と SF をみると，stage 6 以上で SF の低下する症例が出現している。しかし，必ずしも stage が高くなるにつれて心機能が低下するとはいえなかった。（図2）

SF が 0.1 未満を高度の収縮不全，SF 0.1 以上 0.2 未満を中等度，0.2 以上を軽度から正常とすると高度障害例は2例（7%），中等度は7例（25%）であった。

体表面積と LVEDd を Feigenbaum らの正常値と比較すると95パーセンタイルから大きくはずれて左室径が拡大している症例は5例あり，これらの症例での SF は0.16以下と左室収縮能が低下していた（図3）。特に LVEDd が大きかった2症例（図3，●1, 2）は SF が0.1以下ときわめて左心機能が悪く，易疲労感やめまい，頭痛などの訴えが強く，低心拍出状態と思われた。この2症例については次に述べる左室流入血流の測定でも明らかに特異的な所見を呈した。

ドプラによる左室流入血流の測定では前述の2例を除き拡張早期波（E波）が心房収縮期流入波（A波）より流速，面積ともに大きく，左室拡張能は比較的保たれていることが推測された（図4）。これに対し，SF 0.1以下の2症例ではE波がほとんど検出されず，A：Eの流速比，面積比は無限大となった（図5，6，●で

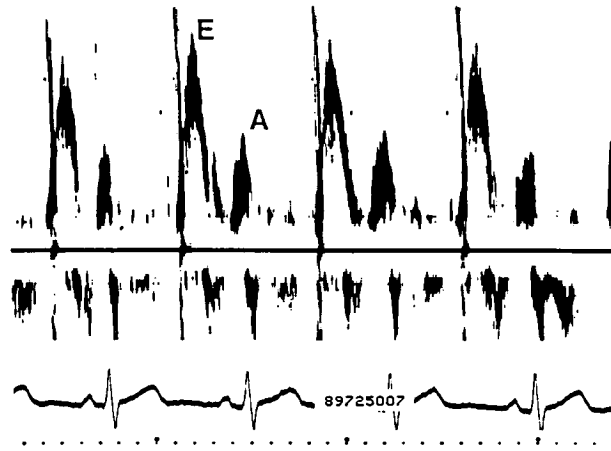


図4　正常左室流入血流パターン
拡張早期に大きなE波，心房収縮に一致してA波を認める。

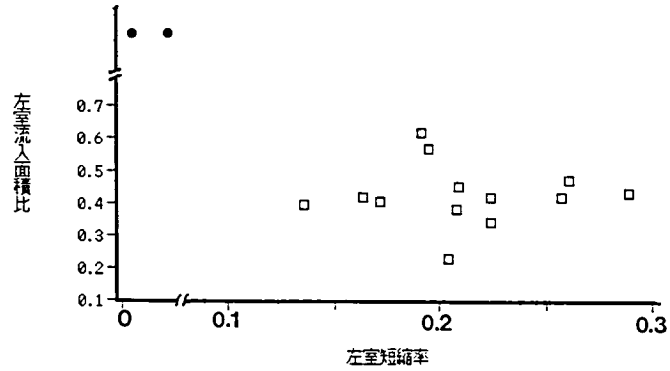


図5　左室短縮率と左室流入血流面積比

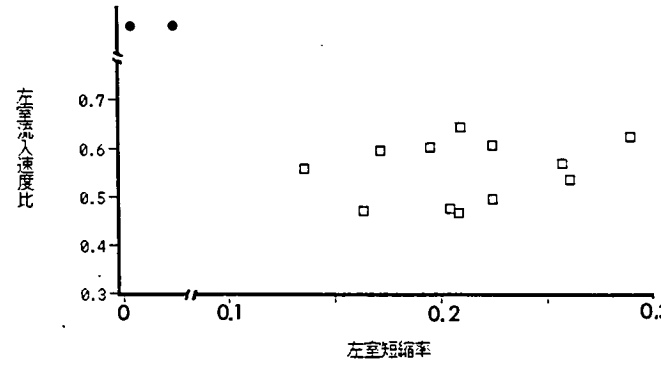
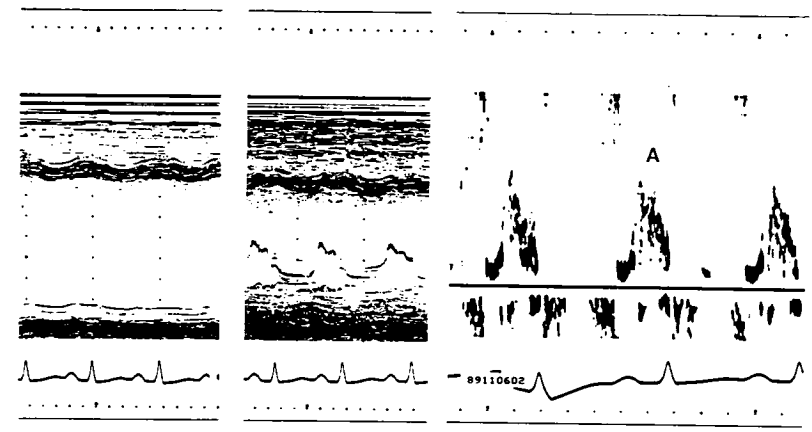
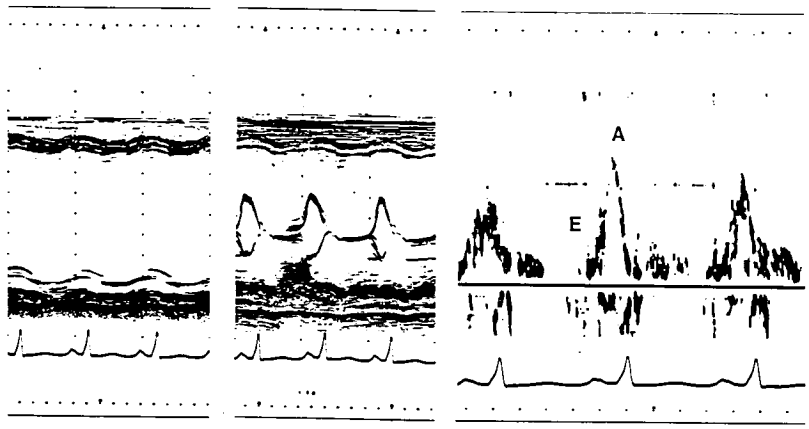


図6　左室短縮率と左室流入血流面積比

示す)。この2症例についてみると症例1は11歳の男児で，呼吸不全はなくADLは35，stageは6である。左室は中隔，後壁ともに動きが悪く，僧帽弁の振幅が小さく，左室流入血流は心電図のP波に一致して1峰性である（図7A)。症例2は22歳の男性で体外式呼吸器を使



A.　KT　11y



B.　YY　22y

図　7

用している。自覚症状は症例1ほど強くないが，心エコー検査では著明に拡大した左室，拡張期後半の僧帽弁開放，左室流入血流のE波欠如など同様の所見である（図7B）。

考　察

DMDにおいて呼吸不全に比べ心不全がどの程度致命的になるかあまり明らかではないが，比較的若年から心不全が進行し，死亡することが報告されている。また，徐々に心不全が進行していても，運動障害のために心不全が明らかにならないこともあると思われる。今回の検討でも明らかであったように臨床症状は必ずしも心機能を反映していない。年長になっても心機能が保たれている症例が少なからず見られたが，それは心機能の良好なものほど長く生存している可能性があり，年齢と対比した心機能の評価を行なうためには若年からの長期的な観察が必要であろう。

パルスドプラにより左室拡張能を評価する試みはすでに多くなされており，最近は肺静脈血流の検討や，経食道エコーを用いた報告がしばしばみられる。今回はきわめて左室機能が悪い2症例について，特異的な左室流入血流パターンが明らかになったが，左室拡張能が低下し，心房収縮により左房血流が左室に流入する血行動態では，心房性の不整脈により心不全が悪化することも考えられる。

ドプラ検査の方法としては経胸壁エコー検査でしばしば記録が困難で誤差が大きくなると思

われた。経食道エコー検査は胸郭の影響を受けにくく試みる価値のある方法ではあるが，やや侵襲が大きくなる欠点があろう。

ま と め

1．DMD の心機能を断層心エコー図とパルスドプラ法を用いて評価した。

2．左室収縮能の低下が1/3の症例でみられた。

3．左室収縮能と年齢，日常の機能障害とには特に関係は認められなかった。

4．左室収縮能がきわめて低下した2症例では左室流入血流パターンが異常で，拡張能の障害も示唆された。

5．心エコー検査により収縮能のみならず拡張能も検討することは重要と思われた。

文　献

1）Feigenbaum H：Echocardiography, 4th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986

2）南　良二，永岡正人ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における心筋障害の検討，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究 昭和61年度研究報告書　127-130, 1986

3）宮口和彦，岩瀬正嗣ら：左室流入血流様式とその測定部位の関係，日本超音波医学会講演論文集 581-582, 1989

4）渋谷統寿，田村拓久ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の左室機能の評価，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究，昭和63年度研究報告書　85-90, 1988

重症呼吸不全を伴う Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心筋障害の検討

班　　員　笠　木　重　人
国立療養所松江病院

共同研究者　斎　藤　　誠[1)]，都　田　裕　之[1)]，福　木　昌　治[1)]
縄　田　隆　浩[1)]，土　井　哲　也[1)]，山　崎　純　一[1)]
小　竹　　寛[1)]，真　柴　裕　人[1)]，大　野　耕　作[2)]
竹　下　研　三[2)]，井　後　雅　之[3)]

[1)] 鳥取大学医学部第1内科　[2)] 鳥取大学脳神経小児科[3)] 国立療養所松江病院

要　旨

右心負荷と左室機能を評価する目的で，心エコー図を Duchenne 型筋ジストロフィー症患者（以下，DMD）19名を対象とし施行した。19名中5名で人工呼吸器管理を受けていた。右心負荷を右心室の拡大と心室中隔奇異性運動の存在により定義した。人工呼吸器装着群の右心室径は非装着群に比して有意に大であったが，両群で有意の右室拡大や心室中隔奇異性運動は認められなかった。左室機能に関しては，両群で左室壁運動異常の合併頻度に有意差を認めなかったが，左室収縮性指標は人工呼吸器装着群で有意に低値であり，僧帽弁逆流の合併頻度は人工呼吸器装着群で有意に高値であった。以上より，右室機能は呼吸不全を伴う患者でも適切な呼吸管理により保持されると考えられる。しかし，人工呼吸器装着群では潜在性の左室障害があり，DMD における左室障害の進行の予知と管理が重要であると考えられる。

目　的

重症の呼吸不全のため人工呼吸器を装着した DMD と装着しない DMD の右心負荷および左室障害の程度を心エコー図を用いて比較検討すること。

対象と方法

対象は，国療松江病院入院加療中の DMD のうち人工呼吸器非装着群14名（平均16±5.5歳，全例男性）と人工呼吸器装着群5名（平均22±2.5歳，全例男性）である。装着群は全例気管切開を受けていた。DMD の厚生省研究班新分類による機能障害度は，装着群で全例で stage 8 であり，非装着群では平均6±1.5であった。

アロカ社製 SSD-870 を用い，Mモード心エコー図により左室拡張末期短軸径（以下，LV-Dd）右室拡張末期短軸径（以下，RVD）および fractional shortening（以下，FS）を計測し，心室中隔奇異性運動の有無を判定した。また，断層心エコー図にて僧帽弁前尖または後尖のいづれかが収縮期に僧帽弁輪部を越えて左房側に逸脱する僧帽弁逸脱（以下，MVP と略す）の有無を推定し，パルスドプラー心エコー図にて僧帽弁閉鎖不全症（以下，MR と略す）の有無を判定した。左室壁運動異常の評価を長軸および短軸断層図にて行ない，左室乳頭筋部の短軸像より以下の3群に分類した。

normal（N）：左室壁運動正常。

regional（R）：後壁中心の局所性壁運動異常。

diffuse（D）：左室の全周性壁運動異常。RとDを合せて左室壁運動異常を有すると判定した。右心負荷の指標として，心室中隔奇異性運動の合併と異常な右室拡大を用いた。計測値は，平均±標準偏差にて表示した。統計学的検定にはt検定および χ2 乗検定を用いた。

結　果

1．人工呼吸器非装着群（表1）

非装着群では，左室壁運動異常を14例中9名（64%）に認め，著明な FS の低下を示す症例も認めた。MVP の合併は3例（21%）に認めたが，MR は認めなかった。RVD は全例22 mm 以下の正常範囲内であり[1]，心室中隔奇異性運動は認めなかった。

2．人工呼吸器装着群（表2）

装着群では，LVDd の拡大は認めなかったが，左室壁運動異常は5例中4名 80% に認め FS は低下していた。MR を2例（40%）に，MVP を3例（60%）に認めた。RVD は全例 22 mm 以下の正常範囲内であり[1]，心室中隔奇異性運動は認めなかった。

3．人工呼吸器非装着群と人工呼吸器装着群の比較（表3）

年齢と機能障害度は装着群で有意に高値であった。LVDd は両群で有意差を認めなかったが，FS は装着群で有意に低値であった。MVP の合併率は両群間に有意差を認めなかったが，MR は装着群でのみ2名認めた。左室局所壁運動異常の合併は両群間に有意差を認めなかった。RVD は装着群で有意に高値であったが，全例で 22 mm 以下の正常範囲内であった[1]。

表1　人工呼吸器非装着群

case	age	sex	stage	LV motion	LVDd (mm)	RVD (mm)	FS	MR	MVP	paradoxical ventricular septal motion
1. Y.M.	17	M	2c	N	46	11	0.39	−	−	−
2. I.T.	8	M	5	R	36	8	0.36	−	−	−
3. N.M.	9	M	5	N	41	9	0.32	−	−	−
4. N.H.	11	M	5	R	50	7	0.38	−	−	−
5. I.K.	11	M	5	D	48	7	0.21	−	−	−
6. I.K.	12	M	5	N	39	8	0.31	−	−	−
7. I.M.	19	M	6	R	55	12	0.27	−	−	−
8. I.T.	25	M	6	N	32	9	0.38	−	−	−
9. I.K.	27	M	6	N	40	10	0.35	−	−	−
10. I.T.	14	M	7	R	42	18	0.30	−	−	−
11. M.E.	15	M	7	R	34	9	0.44	−	−	−
12. M.Z.	16	M	7	R	38	5	0.26	−	+	−
13. T.N.	17	M	7	R	35	7	0.23	−	+	−
14. F.H.	18	M	8	R	30	8	0.27	−	+	−

表2　人工呼吸器装着群

case	age	sex	stage	LV motion	LVDd (mm)	RVD (mm)	FS	MR	MVP	paradoxical ventricular septal motion
1. G.M.	18	M	8	R	42	22	0.31	−	−	−
2. K.S.	21	M	8	R	39	12	0.18	−	+	−
3. M.K.	22	M	8	N	34	12	0.32	−	−	−
4. S.K.	22	M	8	D	42	15	0.10	+	+	−
5. I.H.	25	M	8	R	40	19	0.20	+	+	−

表3　人工呼吸器非装着群と人工呼吸器装着群の比較

	respirator (−) (n=41)	respirator (+) (n=5)	
age	16±5.5	22±2.5	P<0.05
stage	6±1.5	8	P<0.01
LVDd (mm)	40±7.2	39±3.3	N.S.
RVD (mm)	9±3.1 (7〜18)	16±4.4 (12〜22)	P<0.01
FS	0.32±0.07	0.22±0.09	P<0.05
MR	0/14 (0%)	2/5 (40%)	P<0.01
MVP	3/14 (21%)	3/5 (60%)	N.S.
paradoxical ventricular septal motion	0/14	0/5	N.S.
LV wall motion	N 5 R 8 D 1	N 1 R 3 D 1	
R and D	9/14 (64%)	4/5 (80%)	N.S.

両群でともに心室中隔奇異性運動は認めなかった。

考　案

DMD の死因としては大半が呼吸不全であるが，20% は心不全である[2]。近年，DMD 患者の寿命が延長しているという報告があり，この要因として人工呼吸器等による呼吸管理の進歩が考えられている[3)4,5)]。石原らは，呼吸不全を伴う DMD は低酸素血症による肺高血圧症を示すが，人工呼吸器の使用により改善すると報告した[6)7)]。したがって，DMD で左心障害による左心不全とは別個に，呼吸不全による肺高血圧症から右心負荷を生ずる可能性がある。今回我々は，気管切開法により人工呼吸器を装着 DMD 群と非装着 DMD 群の左右心障害の程度を比較し検討を加えた。

右心負荷の指標として心エコー図での右室径の拡大や心室中隔奇異性運動の有無を用いた[8)]右心負荷は重症の左心不全でも認められるが，本研究では両群で明らかな右心負荷の所見は認めなかった。これを呼吸不全の観点から考えると，DMD の右心機能は呼吸不全を伴う場合でも適切な呼吸管理により保持されると考えられる。今回の検討は，気管切開を行なっている DMD を対象としたものであり，呼吸管理の違いによる右心負荷の発生率や程度の違いは今後解決されるべき重要な問題である。

一方，FS の低下や MR の合併など左室障害は人工呼吸器装着群に強い傾向にあり，人工呼吸器装着群において潜在性の心不全に注意する必要があると考えられた。身体活動が障害されている DMD で心不全の重症度を決定することは極めて困難であり，心筋病変と骨格筋病変は必ずしも平行しない[9)]。本研究でも，心筋病変と骨格筋病変が食違う症例が散見された。今後の課題として，DMD の心機能の経時的観察に加え，心機能障害の進行を予知するような指標を見出すことが重要であると考えられる。

文　献

1）町井　潔：断層心エコー図．初版，中外医学社，東京，1984，p. 524

2）松尾宗祐，松原克哉ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症死亡例の臨床的検討．筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究．昭和58年度研究報告書　1984，p. 113

3）升田慶三：進行性筋ジストロフィー症成人 Duchenne 型の末期について．広島医学　**39**：1569，1986

4）向山昌邦，檜澤一夫：Duchenne 型筋ジストロフィー症の寿命，死因，病理解剖所見に関する研究—15施設 124 剖検例—，神経内科　**20**：377, 1984
5）向山昌邦，近藤喜太郎：Duchenne 型筋ジストロフィー患者の寿命に関する研究．神経内科　**25**：593, 1986
6）青柳昭雄，四倉正之ら：DMD 末期にみられた肺高血圧症について．筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究．昭和58年度研究報告書，1984，p. 295
7）石原傳幸，津谷恒夫ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における右心カテーテル所見について．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究．昭和59年度研究報告書 1985，p. 96
8）藤井諄一：心エコー図法．断層・Mモード・ドプラ心エコー図．第2版，南江堂，東京，1986, p. 243
9）本多瑞枝：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心機能の経年的観察，死亡例と生存例の比較　千葉医学　**61**：187, 1985

Becker 型筋ジストロフィー症と心筋症

班　員　春　原　経　彦
国立精神・神経センター武蔵病院

共同研究者　阪　田　千　種[1)]，山　田　人　志[1)]
荒　畑　喜　一[2)]，埜　中　征　哉[3)]

[1)] 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　[2)] 国立精神・神経センター神経研究所
[3)] 国立精神・神経センター神経研究所

要　旨

6例の Becker 型筋ジストロフィー症（BMD）において，心筋障害の有無について検索を行なった。6例中3例で拡張型心筋症（DCM）と診断された。拡張型心筋症を認めた3例（DCM 群）と，認めなかった3例（非 DCM 群）とでは，発症年令，罹病期間・骨格筋の障害の程度において，差はなかった。DCM 群に心不全症状を呈した BMD の報告例を加えた12例について，発症年令・罹病期間・骨格筋の障害の程度について検討した。BMD における心筋障害は，予想外に多く，発症年令・罹病期間・骨格筋の障害の程度とは相関しないと思われた。骨格筋の障害が軽度でも，重篤な心筋障害が存在し，BMD の日常生活動作を考えるうえで慎重でなければならないと思われた。

はじめに

BMD に心筋障害が合併することは稀とされてきた。しかし，実際 BMD にどの程度の心筋障害が存在しているのか調査した報告は非常に少ない。その理由の一つとして，BMD の診断の困難さがあげられる。最近，ジストロフィン染色や，ジストロフィン分子量・蛋白量測定により，BMD の診断はかなり容易なものとなった。そこで，ジストロフィン分析により，BMD と診断した6例について，心筋障害の有無を検索し，臨床症状との比較検討を行なった。文献例と合わせ，BMD における心筋障害の特徴について考案した。

対象及び方法

昭和54年から昭和64年までに当院神経内科にてBMD と診断した6例を対象とした。16歳までに歩行不能となった例はなかった。EMG，筋生検，ジストロフィン染色及びジストロフィン蛋白量・分子量測定を施行し，BMD と診断した。年齢は23歳～42歳（平均33.2歳）で，糖尿病，高血圧，高尿酸血症などの合併症のあるものはなかった。

1）ECG，心エコー，さらに心筋シンチ，心臓カテーテル検査，心筋生検を必要に応じ施行した。その結果，明らかな心筋症の存在した群（DCM 群）と存在しない群（非 DCM 群）とに分けられた。2群間で発症年齢・罹病期間・骨格筋の筋力低下の程度について比較検討した。

2）DCM 群と心不全症状を呈した BMD の報告例の合計12例について，発症年齢・罹病期間・骨格筋の筋力低下の程度について検討した。

なお，骨格筋の筋力低下の程度は，独歩不能のものを高度，独歩可能だが Gower's sign 陽性ものを中等度，歩行に軽度の障害があり，階段の昇降に手すりを要するものを軽度，徒手筋力テストで，筋力低下を認めたとしても臨床症状はないものをごく軽度とした。

結　果

1）6例のうち，症例1～3の3例（50%）が，左室腔の拡大，左室の hypokinesis, Ejection Fraction の低下を認め，DCM と診断された（表1）。非 DCM 群（症例4～6）の3例でも軽度の心電図異常（不完全右脚ブロック，左室肥大，心室内伝導障害）が認められた。発症年齢は，DCM 群で19～23歳（平均20.6歳），非 DCM 群で18～24歳（平均20.6歳）であり，罹病期間は DCM 群で0～22年（平均12年），非 DCM 群で7～19年（平均13年）であり，ともに差はなかった。骨格筋の筋力低下の程度は，DCM 群では，ごく軽度1例，軽度1例，中等度1例であり，非 DCM 群では，軽度1例，中等度2例であり，2群間で骨格筋の筋力低下の程度において差はなかった。

2）心不全症状を呈し，BMD と確信した報告例と DCM 群との合計12例についても同様に検討を行なった（表2）。心エコーなどの心機能検査を行なった8例では全例 DCM と一致した所見であった。心電図異常はほとんどの例で見られた。

発症年齢は，4～41歳（平均18.5歳）で，Kuhn らの4歳発症例と，Yazawa らの41歳発症が1例ずつ見られたが，ほとんどが10代から20代前半であり，BMD として発症年齢が早いとは思われなかった（図1）。

罹病期間は0～22年（平均7.1年）で，5年未満が4例，5～9年が4例，10年～14年が3例であった（図2）。心不全症状で発症した例が4例あり，また，筋力低下が出現し，20年後に

表1　BMD 6例の臨床像

	年齢・性	発症年齢（歳）		罹病期間(年)（心症状，年）	家族歴	骨格筋の筋力低下	ECG 異常	心エコー その他
		骨格筋	心　筋					
症例1	23・M	−	23	0（～1）	＋	ごく軽度	＋	DCM
症例2	33・M	19	26	14（7）	−	軽度	＋	DCM
症例3	42・M	20	40	22（2）	−	中等度	＋	DCM
症例4	37・M	18	−	19	−	軽度	＋	N
症例5	31・M	24	−	7	＋	軽度	＋	N
症例6	33・M	20	−	13	＋	中等度	＋	N

DCM : dilated cardiomyopathy　N : normal

表2　心不全を呈した BMD と DCM 群

	年令・性	発症年令（歳）	罹病期間（年）	筋力低下の程度	ECG 異常	心エコー その他	転帰（歳）
Ueda K et al (1970)	27・M	20	7	軽度	＋	DCM	心不全で死亡（27）
Katiyar BC et al (1977)	26・M	24	2	極軽度	＋	−	
Bradley WG et al (1978)	20・M	10	10	～中等度	＋	−	心不全で死亡（23）
Kuhn E et al (1979)	15・M	4	11	～中等度	?	−	心不全で死亡（16）
Rey RC et al (1985)	21・M	21	8	軽度	＋	DCM	心不全・肺梗塞で死亡（21）
Yazawa et al (1987)	47・M	41	6	軽度	＋	DCM	心不全で死亡（47）
Casazza F et al (1988)	20・M	17	6	軽度	＋	DCM	心臓移植（23）
Donofrio PD et al (1989)	17・M	13	4	中等度	＋	DCM	心臓移植（17）
	16・M	10	6	中等度	＋	−	心不全で死亡（16）
症　例　1	23・M	23	～1	極軽度	＋	DCM	
症　例　2	33・M	19	14	軽度	＋	DCM	
症　例　3	42・M	20	22	中等度	＋	DCM	

DCM : dilated cardiomyopathy

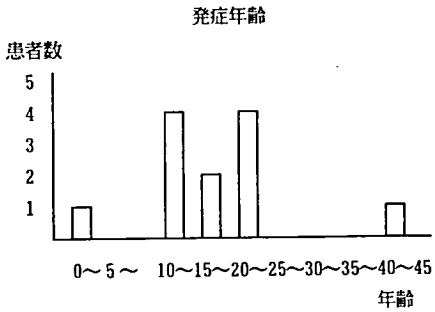


図1

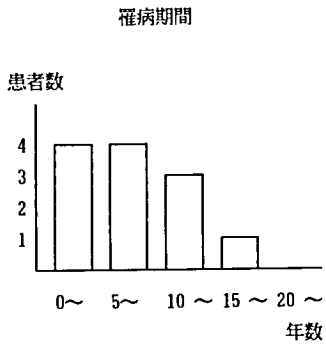


図2

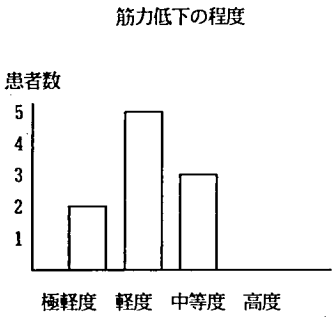


図3

心不全症状が出現した例も1例あった。全体として，罹病期間が長い例に心筋障害が合併しているという傾向はなかった。

骨格筋の筋力低下の程度は，ごく軽度2例，軽度5例，中等度3例で，高度のものはなかった（図3）。骨格筋の筋力低下の程度は，むしろ軽度のものが多く見られた。

臨床経過を見ると（図4），心不全症状が出現してからの予後は不良であり，6年以内に12例

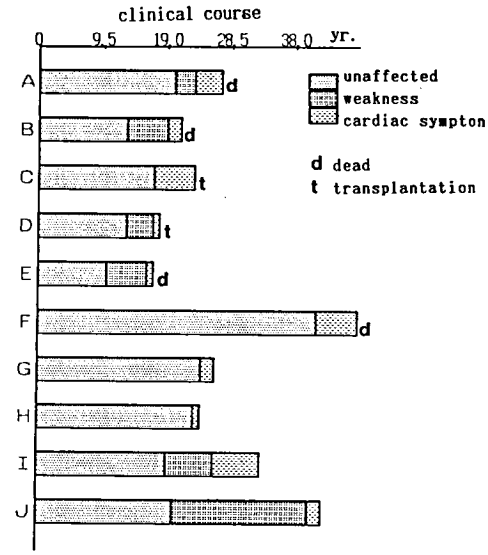


図4

中6例が心不全のため死亡，2例が心臓移植を施行されている。

考　察

BMDにおける心筋障害については，ECG異常が47%～54%出現するとの報告はあるが，どの程度の心筋障害が出現するのかについては，ほとんど知られていない。我々はジストロフィン分析を含め，BMDと診断した6例について検索を行なった。症例数は少ないものの，6例中3例でDCMを合併しており，残り3例にも軽度ながら心電図異常があり，BMDに心筋障害が合併する頻度は予想以上に高いと思われる。

DCM群と非DCM群とを比較し，発症年齢・罹病期間・骨格筋障害の程度において差はなかった。心不全症状を呈した報告例においても，心筋障害の程度と，発症年齢・罹病期間・骨格筋障害の程度とは相関しないと思われた。骨格筋障害は軽度であっても重篤な心筋障害の存在する例が多く見られた。心不全症状を呈した例では，予後は極めて不良であり，12例中6例が死亡，2例が心臓移植となっている。

骨格筋と心筋の間で障害の程度に不一致が生じる理由として，骨格筋の障害が軽度であり

ADL 上不自由がない場合は，運動など日常生活で負荷をかけすぎてしまい，心筋障害だけが増悪してしまうことが考えられる。

BMD における心筋障害の頻度は想像以上に高いと思われ，たとえ骨格筋の障害が軽度でも，重篤な心筋障害が存在することは，臨床上特に注意しなければならず，BMD の日常生活動作を考える上で慎重でなければならないと思われた。

文　献

1) Ueda K. Okada R et al: Myocardial involvement in benign Duchenne type of progressive muscular dystrophy. Jap Heart J **11** : 26, 1970

2) Katiyar BC, Misra S et al: Congestive cardiomyopathy in a family of Becker's X-linked muscular dystrophy. Post grad Med J **53** : 12, 1977

3) Bradley WG, Jones MZ et al: Becker-type muscular dystrophy. Muscle Nerve **1** : 111, 1978

4) Kuhn E. Fiehn W et al: Early myocardial disease and cramping myalgia in Becker-type muscular dystrophy: A kindred. Neurology **29** : 1144, 1979

5) Rey RC, Corbella F et al: Marked heart involvement in Becker's type muscular dystrophy. Medicina (Buenos Aires) **45** : 171, 1985

6) Casazza F. Brambilla G et al: Cardiac transplantation in Becker muscular dystrophy. J Neurol **235** : 496, 1988

7) Yazawa M, Ikeda S et al: A family of Becker's progressive muscular dystrophy with severe cardiomyopathy. Eur Neurol **27** : 13, 1987

8) Donofrio PD, Venkata RC et al: Cardiac transplantation in a patient with muscular dystrophy and cardiomyopathy. Arch Neurol **46** : 705, 1989

筋ジストロフィー症患者における心室遅延電位

班　員　笠　木　重　人
国立療養所松江病院

共同研究者　斉　藤　　誠[1]，都　田　裕　之[1]，福　木　昌　治[1]
縄　田　隆　浩[1]，土　井　哲　也[1]，長谷川　純　一[1]
小　竹　　寛[1]，真　柴　裕　人[1]，大　野　耕　作[2]
竹　下　研　三[2]，井　後　雅　之[3]

[1] 鳥取大学医学部第1内科　[2] 鳥取大学医学部脳神経小児科　[3] 国立療養所松江病院

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下，DMD）と筋緊張性ジストロフィー症（以下，MyD）を対象とし，陳旧性心筋梗塞患者などの心室頻拍（以下，VT）の発生および突然死（以下，SD）に関連のあるといわれる心室遅延電位（以下，LP）の検出を試み，さらに心エコー図（以下，UCG）により両疾患の左室障害の相違点を検討した。対象は DMD 19名（17±5.6歳）と MyD 12名（44±9.2歳）で，機能障害は有意差を認めなかった。UCG では，左室収縮指標は MyD に比し DMD で低い傾向にあり，左室壁運動異常は DMD で有意に高頻度であった。DMD では LP を全く検出せず，MyD では 5/12（42％）に LP を認め有意に高率であった。UCG の結果は一般に DMDに心不全が高頻度である事実と対応していたが，MyD でのみ LP が検出された原因は不明である。MyD では VT や SD の報告がある。LP 陽性 MyD の1部では，LP が VT の発生に関連する可能性があり今後の検討が必要である。

目　的

DMD の心合併症は心筋のポンプ障害による心不全が中心である[1]。これに対して MyD の心合併症は刺激伝導系が障害されることが中心で[2]，不整脈による突然死の報告もある[3]。本研究の目的は，UCG と LP[4][5][6] の検出を試み両疾患の心障害の相違点について検討することである。

対象と方法

対象は国立療養所松江病院入院中の DMD 患者19名（17.2±5.6歳，全例男性）と MyD 12名（44±19.2歳，男性 6名女性 6名）で，厚生省研究班新分類による機能障害度（以下，grade）は，DMD で stage 6.4±1.6，MyD で stage 5.7±2.1 であり両群で有意差を認めなかった。標準12誘導で右脚ブロックないしは左脚ブロックを示す症例は対象から除外した。

LP の記録装置は，Arrhythmia Research Technology 社 LVP-101EPX を用いた。Simson らによる Vector magnitude 法[4] により，高感度増幅した双極X，Y，Z誘導電位をフィルター（high pass filter は 40 Hz，low pass filter は 250 Hz）に通し，250 心拍以上平均加算して得られた QRS 波の空間 magnitude（$\sqrt{X^2+Y^2+Z^2}$）を求め，終末部から ST 部分にかけて微小な高周波電位について検討した。LP 陽性の判定は Denes らの基準[5] に従い，filtered QRS 終末部 40 msec の電位の積分平均（root mean square，以下，RMS と略す）

が20 μV 以下の場合を LP 陽性とした。

心エコー図検査には，アロカ社製 SSD-870 を用い，Mモード心エコー図により左室拡張末期短軸径（以下，LVDd と略す）と fractional shortening（以下，FS）を計測した。断層心エコー図にて僧帽弁前尖または後尖のいづれかが収縮期に僧帽弁輪部を越えて左房側に逸脱する僧帽弁逸脱（以下，MVP と略す）の有無を推定し，パルスドプラー心エコー図にて僧帽弁閉鎖不全（以下，MR と略す）の有無を推定した。左室壁運動異常の評価を長軸および短軸断層図にて行ない，左室乳頭筋部短軸像により以下の3群に分類した。

normal（N）：左室壁運動正常。

regional（R）：後壁中心の局所性壁運動異常。

diffuse（D）：左室の全周性壁運動異常。 R とDを合せて壁運動異常を有すると判定した。

計測値は，平均±標準偏差で表示し，統計学的検定には t 検定および $\chi 2$ 乗検定を用いた。

表1　DMD

case	age・sex	stage	RMS (μV) last 40 msec	LP	LV motion	LVDd (mm)	FS	MR	MVP
1. Y.M.	17 M	2C	119.2	−	N	46	0.39	−	−
2. I.T.	8 M	5	91.9	−	R	36	0.36	−	−
3. N.M.	9 M	5	154.5	−	N	41	0.32	−	−
4. I.K.	11 M	5	135.9	−	D	48	0.21	−	−
5. N.H.	11 M	5	72.5	−	R	50	0.38	−	−
6. I.K.	12 M	5	157.5	−	N	39	0.31	−	−
7. I.M.	19 M	6	34.2	−	R	55	0.27	−	−
8. I.T.	25 M	6	340.7	−	N	32	0.38	−	−
9. I.K.	27 M	6	116.8	−	N	40	0.35	−	−
10. I.T.	14 M	7	36.3	−	R	42	0.30	−	−
11. M.E.	15 M	7	201	−	R	34	0.44	−	−
12. M.Z.	16 M	7	114.4	−	R	38	0.26	−	+
13. T.N.	17 M	7	211.6	−	R	35	0.23	−	+
14. G.M.	18 M	8	156.1	−	R	42	0.31	−	−
15. F.H.	18 M	8	198.9	−	R	30	0.27	−	+
16. K.S.	21 M	8	104.7	−	R	39	0.18	−	+
17. M.K.	22 M	8	70.6	−	N	34	0.32	−	−
18. S.K.	22 M	8	199.6	−	D	42	0.10	+	+
19. I.H.	25 M	8	105.2	−	R	40	0.20	+	+

表2　MyD

case	age・sex	stage	RMS (μV) last 40 msec	LP	LV motion	LVDd (mm)	FS	MR	MVP
1. F.M.	15 F	2b	61.2	−	N	34	0.35	−	+
2. K.K.	30 M	4a	35.1	−	N	44	0.50	−	+
3. M.T.	49 M	$4b_1$	23.9	−	N	47	0.40	−	+
4. S.K.	56 M	$4b_1$	13.3	+	D	50	0.16	−	−
5. K.K.	50 M	$4b_3$	59.6	−	N	47	0.32	−	+
6. O.S.	46 F	6	10.7	+	N	48	0.46	−	−
7. M.R.	65 F	6	12.1	+	N	43	0.40	−	+
8. O.K.	48 M	7	45.3	−	N	34	0.38	−	−
9. F.M.	6 F	8	23.2	−	N	28	0.36	−	−
10. T.C.	42 F	8	18.6	+	N	38	0.50	−	−
11. M.N.	47 M	8	8	+	N	47	0.36	−	−
12. M.K.	74 F	8	30.6	−	D	48	0.13	+	−

表3　DMD と MyD の比較

	DMD (n=19)	MyD (n=12)	
age	17.2±5.6	44±19.2	p<0.01
stage	6.4±1.6	5.7± 2.1	N.S.
LVDd (mm)	40 ±6.3	42 ± 7.1	N.S.
FS	0.29±0.08	0.36± 0.12	(p<0.10)
MR	2/19 (11%)	1/12 (8%)	N.S.
MVP	6/19 (32%)	5/12 (42%)	N.S.
LV wall motion	N 6 R 11 D 2	N 10 R 0 D 2	
R and D	13/19 (68%)	2/12 (17%)	p<0.01
LP	0/19 (0%)	5/12 (42%)	p<0.01
RMS (μV) last 40 msec	138.0±72.5	28.5±18.5	p<0.01

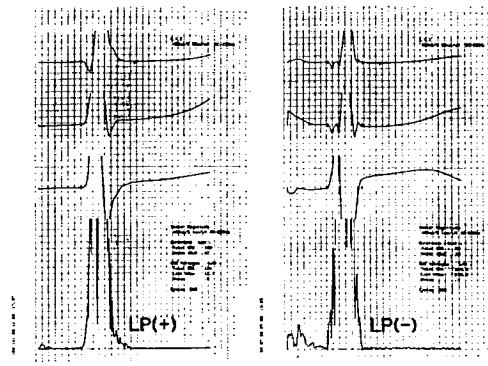
結　果

DMD では，LP は全例陰性であった。UCG では，左室壁運動異常を13例（68%）に認め，多数例で FS の低値を示した。1例で LVDd の異常な拡大を認め，重症例では MR や MVP を合併していた（表1）。

MyD では，5名（12%）で LP は陽性であった。2例（17%）で著明な壁運動の異常を認め，同時に FS は著明な低値であった。LVDd は全例で正常範囲内であった。MR は心機能障害の強い例で1例に認められたが，MVP は比較的機能障害度の軽い症例を中心に5例（42%）に認められた（表2）。

DMD と MyD の比較を示す（表3）。年齢は MyD で有意に高値であった。grade および MR，MVP の合併は両群で有意差を認めなかった。FS は DMD で低値の傾向を示し，左室壁運動異常の合併は DMD で有意に高率であった。LP は DMD で全例で陰性であり，MyD で有意に高率であった。RMS は MyD で有意に低値であった。

図に MyD と DMD の LP の実記録を示す（図）。図左は，65歳女性 stage 6の MyD で左室壁運動および FS は正常であるが，RMS は12.1μV で LP は陽性であった。図右は11歳男性 stage 5 の DMD で，左室障害が著明であったが，RMS は13.59μV で LP は陰性であった。



図

考　察

DMD の心合併症は心筋収縮障害による心不全が中心であり[1]，MyD では心不全の合併は比較的稀で，His-Purkinje 系を中心とする心臓刺激伝導系の障害による心ブロック等の不整脈が中心とされている[2]。MyD の心臓死では SD が特徴的で，その原因として近年心ブロックのみならず VT による SD の報告もある[3]。

本研究では，grade が同等である MyD と DMD の2群を比較した。DMD で安静時により強い左心障害を認めたことは従来の報告から予想し得たことであるが，現在まで grade をマッチさせ両疾患の心障害を比較した報告はない。

LP の検出は，主に陳旧性心筋梗塞患者のリエントリー性の VT および SD の予知に有用であるとし近年臨床応用されている[4)5)6)]。特発性心筋症では，肥厚型（12.5％）に比較して，拡張型（46.7％）に高率であった[6)]。二次性心筋症では Yotsukura らが DMD で66例中21例で LP が陽性であり重症の左室障害と関連していると報告し[7)]，本研究の結果とは著しく異なっていた。この原因は不明である。本研究で grade をマッチさせた両疾患群間で UCG による左室障害の判定と LP の陽性率が対照的であったことは，DMD と MyD の心障害の質的な違いを示唆するのではないかと推察した。

結　語

LP 陽性 MyD の1部では，LP が VT の発生に関連する可能性があり今後の検討が必要である。

文　献

1）本多瑞枝：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心機能の経年的観察：死亡例と生存例の比較。千葉医学 **61**：187, 1985

2）Perloff JK, Stevenson WG, et al: Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): A prospective study of 25 patients. Am J Cardiol **54**: 1074, 1984

3）Hiromasa S, Ikeda T, et al: Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy. Am Heart J **115**: 914, 1988

4）Simson MB: Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation **64**: 235, 1981

5）Denes P, Santarelli P: Quantitative analysis of the high-frequency components of the terminal portion of the body surface QRS in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia. Circulation **67**: 1129, 1983

6）小沢友紀雄：Late potential。心臓ペーシング**5**：285, 1989.

7）Yotsukura M, Miyagawa M, et al: Late potentials in patients with Duchenne's progressive musucular dystrophy. Circulation (Supple. II) **78**: 11-52, 1988

神経筋疾患における Late Potential の検討

班　　員　岩　垣　克　己
国立療養所西奈良病院小児科

共同研究者　舟　川　　格[1]，高　柳　哲　也[2]
[1] 国立療養所西奈良病院神経内科　[2] 奈良県立医科大学神経内科

要　旨

最近循環器内科領域において体表面心室遅延電位（LP）が悪性心室性不整脈の予知や，特発性心筋症の予後判定に有用であることが注目されてきている。一方 Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）は左心室後壁から変性が始まり，徐々に心不全を呈してくる予後不良の疾患である。そこで今回我々は DMD，他の筋疾患，神経原性筋萎縮症を対象にして，神経筋疾患における LP の臨床的意義について検討した。

目　的

体表面心室遅延電位（Late potential 以下 LP）は心室筋の遅延した電位を反映すると考えられており，重症心室性不整脈の発生や，特発性心筋症の予後との関連性が注目されてきている。一方 Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）は左室後壁より心筋変性が始まり，徐々に心不全を呈してくる予後不良の疾患である。今回我々は DMD や他の神経筋疾患の予後推定や重症度判定に LP が有用となりうるか検討する目的で研究を行なった。

対象と方法

対象は表-1に示すように DMD 27例，他の筋ジストロフィー症，神経原性筋萎縮症で，コントロールは15例である。DMD のステージ分類は表-2の通りである。

使用機種は VCM 3000 で，Simson らによる Vector magnitude 法により行なった。40～300 Hz の Band pass filter を用い，安静臥床位で測定した。加算回数は全例 100 心拍である。filtered QRS duration（f-QRS）および QRS 末尾 40 msec の平均 voltage（root mean square, RMS）を計測した。

尚，f-QRS＞130 msec, RMS≦15 μV を LP 陽性と判定した。

表1

対　象	
DMD	27例
FSH	3例
LG	7例
MELAS	1例
FCMD	2例
MyoD	4例
WH	8例
KAS	2例
SPMA	1例
Control	15例

表2

DMD	
STAGE Ⅰ	1
Ⅱ	5
Ⅲ	1
Ⅳ	0
Ⅴ	3
Ⅵ	9
Ⅶ	3
Ⅷ	5

結　果

表-3は DMD, 神経原性筋萎縮症, コントロールの f-QRS, RMS のまとめであるが, RMS が DMD 群でコントロール群に比して低値を示していた。

表-4に示すように DMD 27例中3例, 顔面肩甲上腕型（FSH）3例中1例, 肢帯型（LG）7例中1例に LP を認めた。DMD, FSH, LG 以外の筋疾患, 神経原性筋萎縮症, コントロール群では LP は陰性であった。

表-5は LP 陽性症例の DMD, FSH, LG の胸部レ線, 心電図所見のまとめである。

Stage Ⅵの DMD の心胸比は 59.2％と心拡大を認め, 心電図ではV_1のR波増高, Qwave の出現を認めた。

Stage Ⅷの DMD では, 心胸部比は 65％と著明に拡大し, 心電図では洞性頻脈, V_2のR波増高, V_{4-6}でのT波平低化を認めた。ホルター心電図では多源性心室性期外収縮を認めた。

Stage Ⅱの LP 陽性の DMD では胸部レ線, 心電図共に特記事項は認めなかった。

LP 陽性の LG では胸部レ線, 心電図共に著変は認めなかった。

LP 陽性の FSH では, 以前 Lown 分類1度の心室性期外収縮を認めたが, 現在おちついている。

表3

	f−QRS (msec)	RMS (μV)
DMD (n=27)	112.8±13.6	18.4± 9.2*
NMA (n=11)	105.9±13.8	16.9±10.5
Cont. (n=15)	110.7±12.9	12.6± 8.2

*: (P<0.05 vs control)
NMA : neurogenic muscular atrophy
Cont. : control

表4

	RESULT
DMD	3/27 (stage Ⅱ, Ⅵ, Ⅷ)
FSH	1/3
LG	1/7

表5

LP(+) 症例のまとめ

Ⅰ. DMD
　CASE 1. 特記事項なし
　CASE 2. CTR=59.2%
　CASE 3. CTR=65.0%, 多源性心室性期外収縮
Ⅱ. FSH　心室性期外収縮
Ⅲ. LG　特記事項なし

考　案

陳旧性心筋梗塞や心筋症など心筋に何らかの障害がある場合, LP が形成されると考えられている。

今回神経筋疾患を対象に検索を行なったところ, 筋ジストロフィー症のみ LP が陽性であった。その中でも DMD の2例では心拡大を認め, 1例は臨床的にも心不全徴候を示している。しかしながら LP 陰性の DMD にも突然死を来たした症例も経験しており, 今回の検討では必ずしも予後と LP の存在とは関連していなかった。

FSH 1例で Lown 分類1度の心室性期外収縮を認めた。これは器質的病変のない期外収縮と考えられる。小沢らは器質的心疾患の明らかでない心室性期外収縮と LP は関連がみられないと報告しており, 今回の FSH 症例も LP の存在が予後に重大な影響を与えるとは考えにくい。又, LP 陽性の LG では臨床上, 検査上共に心筋障害は存在しておらず, false positive の可能性があると考える。

以上より今回の検討では LP の存在と DMD の重症度とは必ずしも一致していなかったが, Werdnig-Hoffmann 病をはじめ, 他の神経原性筋萎縮症, コントロール群には LP が認められなかったとは注目すべき点と考えられた。

これまで LP は心筋梗塞や心筋症について精力的に研究されてきたが, ミオパチーに対しての報告は極めて乏しく, 今後更に症例を種み重ねて検討していきたいと考えている。

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症重症における下肢静脈造影検査所見

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院・内科

共同研究者　横　田　名　慈，寺　山　靖　夫，浦　野　哲　哉
野　崎　博　之，儀　武　三　郎，青　柳　昭　雄
国立療養所東埼玉病院・内科

目　的

我々は呼吸不全を合併した筋ジストロフィー患者の剖検時に肺梗塞が多く認められ，直接死因となっている例にもしばしば遭遇する事を発表してきた。肺梗塞の原因としては下腿部を中心とした下肢の静脈血栓の存在がその危険因子として知られている。DMD 患者は骨格筋および心筋の線維化を中心とした変性萎縮が進行するため肺梗塞を併発するリスクが高いものと推察される。また，DMD 症例のうち骨格筋障害度の進行が高度な症例は，下肢の運動能力は極端に低下しており，このような場合には肺梗塞の原因としての下肢静脈血栓が存在している可能性がさらに高いことが示唆される。そして，もし血栓が確認されるならば，予防的な意味からも抗凝固療法を治療に積極的に導入する必要がある。このような観点から，今回 DMD で障害度の高い症例23例に下肢静脈造影を施行し血栓の存在について検討した。

対　象

対象は当院に入院中の DMD 患者93例のうち Swinyard-Deaver（SD）分類で6度以上を示す23例である。年齢は18～35歳（平均21.9歳）であった。下肢静脈造影検査についてその臨床上の必要性を十分に説明した上で，同意の得られた症例のみに施行した。対象症例のうち8例は体外式陰圧式人工呼吸器（CR）を使用症例であった。

方　法

造影剤テストを行なったのち両側下肢静脈を足背静脈あるいは足背中足静脈から造影検査した。レントゲンモニター下で下肢足背静脈から造影剤を静注し，前脛骨静脈から大腿静脈へ，さらに鼠径靭帯を越え外腸骨静脈領域まで造影した。その後，血栓を中心とした静脈系の血管病変につき検討致した。

結　果

検査対象となった DMD 23例では下腿静脈から大腿静脈にかけては，明かな静脈血栓を示す陰影欠損像は1例も認められなかった。大腿動脈による静脈圧排所見は右下肢静脈に5例（21%），左下股静脈に7例（30%）に認められた。（また，腸骨静脈領域で明かな側副血行が見いだされた症例が右腸骨静脈に2例，左腸骨

Table 1
下肢静脈造影検査結果

	右下肢静脈	左下肢静脈
静脈血栓	0例（ 0%）	0例（ 0%）
側副血行路	2例（ 8%）	3例（13%）
圧排像（大腿動脈）	5例（21%）	7例（30%）

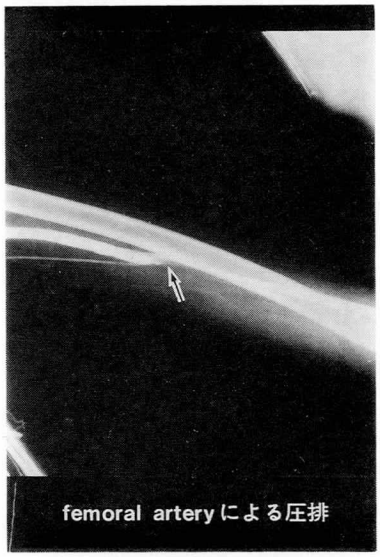


Fig. 1

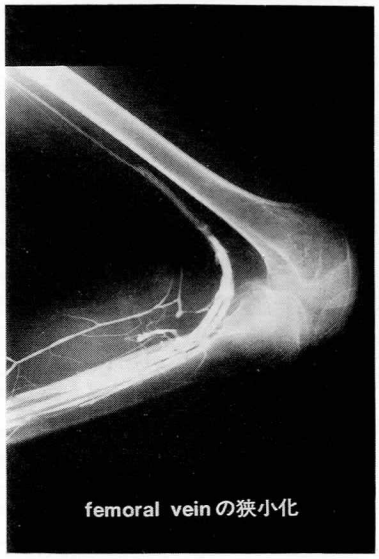


Fig. 2

静脈に3例ほど認められた。症例を提示します（Table 1）

大腿静脈が大腿動脈により圧排されている異常像を示している。（Figure 1）

大腿静脈に見られた異常な極小化像を示している。（Figure 2）

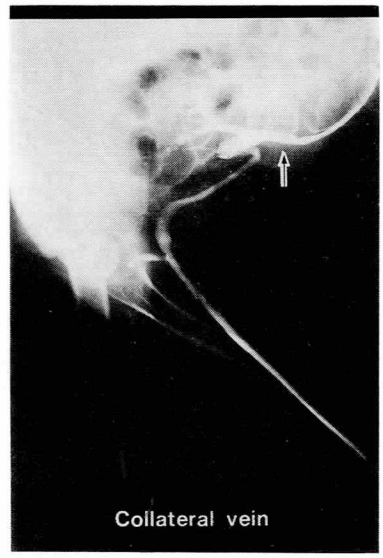


Fig. 3

外腸骨静脈系に対し，内腸骨静脈系が側副血行路として造影されているのが観察されている（Figure 3）

考　察

一般に肺梗塞の原因としての下肢静脈血栓は下腿の静脈に多く発生するとされている。

今回の結果は骨格筋の障害度の高いDMDで下肢の運動能力が極端に制限されているような場合においても，下腿静脈も含めて下肢静脈血栓は認められないことを明らかにした。臨床上，下肢静脈血栓を生じる時期的なタイミングを正確に把握することは困難である。その意味で今回の検討の結果はDMDの肺梗塞の原因として下肢静脈血栓の存在を完全に否定するものではない。しかし，今回の検討の結果はDMD患者を診察していく上で，高度骨格筋障害を呈する症例にすぐに下肢静脈血栓の存在を想定し，即座に抗凝固療法を開始する必要はないことを示すものである。今後，症例の臨床経過を追うとともに，凝固線溶系についても検討を進めていきたいと考えている。

Becker 型筋ジストロフィーにおける臨床症状とジストロフィンの関連

班　　員　春　原　経　彦
国立精神・神経センター武蔵病院
共同研究者　山　田　人　志，阪　田　千　種
荒　畑　喜　一，埜　中　征　哉
国立精神・神経センター武蔵病院

要　旨

臨床経過及び臨床症状の異なった Becker 型筋ジストロフィー（BMD）の兄弟例を経験し，その臨床症状とジストロフィンの関連について検討した。兄（32歳）は，5歳発症で近位筋優位の筋力低下と Gowers 徴候を認めた。弟（30歳）は，25歳発症で軽度の下肢近位筋のみの筋力低下を示した。ジストロフィンの免疫組織化学では，両例とも同様に 'patchy' な BMD タイプの染色パターンを示した。またジストロフィン分子量は共に 380 kd (n＝400) であったが，ジストロフィン蛋白量は，症例1で正常の 20％，症例2で 50％と差異を認めた。発病が早く，臨床症状の重い兄例でジストロフィン蛋白量の低下がより顕著に認められたことは，ジストロフィンと臨床的重症度の関連を考えてゆく上で重要と思われた。

目　的

Becker 型筋ジストロフィー（BMD）では，同一家系内でも臨床症状の軽重の差が著明な同胞例があることが知られている[1]。我々は，最近臨床経過並びに重症度の明らかな差異を示した BMD の兄弟例を経験した。これらの症例に対し，電気生理学的検索，筋病理学的検索さらに種々のジストロフィン分析を行ない，臨床的重症度とこれらのパラメーターとの関連について検討した。

対　象

臨床症状の軽重が認められた BMD の兄弟例（表1）。

方　法

以下の検査について，2症例の比較・検討を行なった。

1）血液生化学：s-CK，s-aldolase。

2）筋電図検査。

3）筋肉 CT スキャン。

4）筋病理学的検査：症例1の右上腕二頭筋，症例2の右上腕二頭筋と右大腿四頭筋にて筋生検を施行。

5）ジストロフィンの免疫組織化学：症例1の上腕二頭筋と症例2の上腕二頭筋と大腿四頭筋にて凍結切片を用い，蛍光抗体間接法にて施行した。免疫染色法の詳細はすでに Arahata ら[2]が報告したとおりである。

6）ジストロフィンの分子量及びジストロフィン蛋白量の測定：測定はウエスタンブロット法にて行ない，その詳細は Hoffman らの論文[3][4]に記載されているとおりである。

結　果

1）血液生化学：症例1は，s-CK. 1373 U/l (50～280)，s-aldolase. 11.3U/l (2.2～4.7)，

表1

	症例1・32歳	症例2・30歳
主訴	近位筋優位の筋力低下と筋萎縮	軽度の下肢筋力低下
現病歴	5歳，走るのが遅くなる 9歳，知能低下のため養護学校編入 以降徐々に下肢の筋力が低下する 20歳，階段昇降は手すり使用となる 32歳，精査目的にて当院入院となる	25歳，階段昇降にやや困難となるが 現在まで症状の進行はない 30歳，精査目的にて当院受診となる
一般理学所見	異常なし	異常なし
神経学的所見		
知能低下	あり（IQ 61）	なし
脳神経領域	胸鎖乳突筋の筋力低下・筋萎縮	異常なし
筋萎縮	近位筋優位	下肢近位筋のみ・軽度
筋力低下	近位筋優位（MMT：4〜4+）	下肢近位筋のみ（MMT：4+）
仮性肥大	腓腹筋 (+)	腓腹筋 (+)
Gowers 徴候	あり	あり
動揺性歩行	あり	なし

症例2は，s-CK. 4420, s-aldolase. 18.7と2例ともCK及びアルドラーゼに明らかな上昇を認めた。

2）筋電図所見：伝導速度は2例とも正常。針筋電図は，症例1で近位筋優位に中等度，症例2で下肢近位筋に軽度の筋原性変化を認めた。

3）筋肉 CT スキャン：症例1では上肢近位筋・傍脊柱筋・腰帯筋・大腿筋に筋萎縮と低吸収域を認めた。症例2では大腿四頭筋と大腿屈筋のみ軽度の萎縮を認めた。

4）筋病理学的検索：症例1の上腕二頭筋では，筋線維径の大小不同，中心核の増加，壊死及び再生線維が認められた。症例2の上腕二頭筋では，筋線維径の大小不同，再生線維が認められたが，症例1と比して，その変化は軽度であった。大腿四頭筋では，上腕二頭筋よりも筋線維の大小不同，中心核の増加は著明で，再生線維が認められた。

5）ジストロフィンの免疫組織化学：症例1の上腕二頭筋では，'patchy' で 'faint' な，いわゆるBMDタイプのジストロフィン染色パターンを示した。症例2では，上腕二頭筋・大腿四頭筋とも "patchy" で "faint" な染色パターンを示し，その程度は症例1と同程度であった。

6）ジストロフィン分子量及びジストロフィン蛋白量の測定：正常者ではジストロフィン分子量は 400 kd であるが，症例1ではジストロフィン分子量は 380 kd でジストロフィン蛋白量は正常の20%であった。また症例2ではジストロフィン分子量は 380 kd でジストロフィン蛋

表2

	症例 1	症例 2
ジストロフィン染色		
上腕二頭筋	Patchy・faint staining	Patchy・faint staining
大腿四頭筋		Patchy・faint staining
ジストロフィン分子量 (n=400)	380 kd	380 kd
ジストロフィン蛋白量 (n=100)	20%	50%

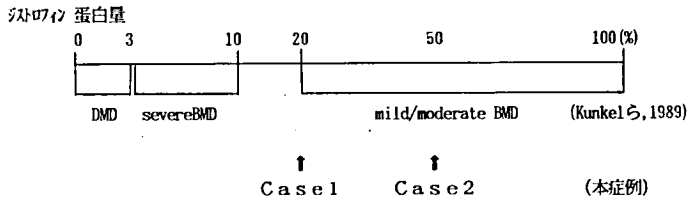


図1 臨床症状とジストロフィン蛋白量との関連

白量は 50％であった。すなわち，この兄弟例の DMD 遺伝子欠失は，同じサイズの internal deletion と確認されたが[5)6)]，ジストロフィン蛋白量に差異を認めた（表2）。

考　察

Hoffman らは[3)4)]，BMD の臨床的重症度は，ジストロフィン分子量とではなく，その蛋白量との間に関係を見いだしている。彼等は[4)]，BMD の臨床症状とジストロフィン分析の検討から，車椅子年令が12～20歳で，ジストロフィン蛋白量が3％～10％の severe BMD と，車椅子年令が20歳以上で，ジストロフィン蛋白量が20％以上の moderate/mild BMD に分類している。我々の兄弟例も，ジストロフィン蛋白量は共に20％以上であり，moderate/mild BMD 分類されたが，発症年令が早く，障害筋の程度や分布も重く，また筋病理的にも重症度のより高い症例1において，ジストロフィン蛋白量が20％であったのに対し，より軽症の症例2ではジストロフィン蛋白量が 50％と相違を認めた（図1）。Hoffman ら[4)]はジストロフィン分子量が 20％以上の症例については，臨床症状の重症度とジストロフィン蛋白量との間には相関性はないと述べている。従って，ジストロフィン蛋白量との差異（20％と50％）を，本兄弟例の臨床的重症度の違いに結びつけることはできないかもしれない。しかしながら，本症例では同胞例の検索である点を重視すべきであると考えられ，同一家系内では，ジストロフィン蛋白量が20％以上の症例でも，臨床的重症度とジストロフィン蛋白量とが相関する可能性を考える必要があると思われる。今後さらに多数の同一家系内での検索が必要であると考えられた。

文　献

1) Emery AEH, Skinner R : Clinical studies in benign (Becker type) X-linked muscular dystrophy. Clin Genet **10** : 189, 1976

2) Arahata K, Ishiura S et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 466, 1989

3) Hoffman EP, Fischbeck KH et al : Characterization of dystrofhin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Engl J Med **318** : 1363, 1988

4) Hoffman EP, Kunkel LM et al : Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. Neurology **39** : 1011, 1989

5) Monaco AP, Bertelson C et al : An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. Genomics **2** : 90, 1988

6) Baumach LL, Chamberlain JS et al : Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurology **39** : 465, 1989

肢帯型筋ジストロフィー症における臨床像の多様性に関する研究

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　木　村　千代美[1)]，足　立　克　仁[1)]，米　田　賢　治[1)]
上　田　由利子[1)]，斎　藤　美　穂[1)]，十　枝　紀巳代[1)]
乾　　俊　夫[2)]，斎　藤　博　史[3)]，川　井　尚　臣[4)]

[1)] 国立療養所徳島病院内科　[2)] 国立療養所徳島病院神経内科　[3)] 徳島大放射線科　[4)] 徳島大第一内科

要　旨

肢帯型筋ジストロフィー症（LG）の臨床像の多様性について調査を続けているが，今回は下肢筋の病態について CT 像からの検討を加え，さらに Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の CT 像とも比較検討した。対象は，LG 7例（男4例，女3例，年齢40～57歳，sage Ⅳ～Ⅵ）と DMD 10例（全例男児，年齢10～16歳，stage Ⅴ～Ⅶ）である。これらの症例で，大腿中央部および下腿最大径部の CT スキャンを行い，主な筋においてそれぞれトラックボール操作によって関心領域の CT 値および断面積を測定した。LG 症例では，症例間では明らかな差異はなく，ほぼ同様のパターンであったが，DMD との相違点として以下のような結果が得られた。①大腿四頭筋よりも薄筋の CT 値の低下が強い。②内側ハムストリングスの CT 値は大腿二頭筋と同程度かあるいはより低下していた。③ヒラメ筋の CT 値の低下が強くみられた。

肢帯型筋ジストロフィー症の臨床像の多様性について調査を続けているが，今回は，下肢筋の病態について CT 像からの検討を加え，さらに Duchenne 型筋ジストロフィー症の CT 像とも比較検討した。

対象と方法

対象は，現在当院に入院あるいは通院中の肢帯型筋ジストロフィー症7例，男性4例，女性3例，年齢40～57歳（平均49.6歳），厚生省日常生活機能障害度分類の stage Ⅳ 1例，Ⅵ 6例，ならびに Duchenne 型筋ジストロフィー症10例，全例男性，年齢10～16歳（平均12.0歳），stage Ⅴ 1例，Ⅵ 8例，Ⅶ 1例である。

これらの症例で，Hitachi CT-W400 を用い，スライス幅 10 mm，スキャン時間 4.5 秒，X線 120 kVp, 200 mA の撮影条件にて，大腿中央部および下腿最大径部の CT スキャンを行なった。大腿部では，大腿四頭筋，縫工筋，薄筋，大内転筋，大腿二頭筋，内側ハムストリングス（半膜様筋，半腱様筋）について，下腿では，内側腓腹筋，外側腓腹筋，ヒラメ筋，前脛骨筋，後脛骨筋について，それぞれトラックボール操作によって関心領域の平均 CT 値および断面積を測定した。

結　果

図1は Duchenne 型症例，12歳男性，stage Ⅵの CT 像で，上段が大腿中央部，下段が下腿最大径部である。大腿中央部では，ほぼ全体に CT 値の低下がみられるが，薄筋および縫工筋は大腿四頭筋に比べ CT 値の低下が軽度であり，また内側ハムストリングスは大腿二頭筋に比べ CT 値の低下が軽度であった。下腿



図1　DMD, 12歳, stage Ⅵ

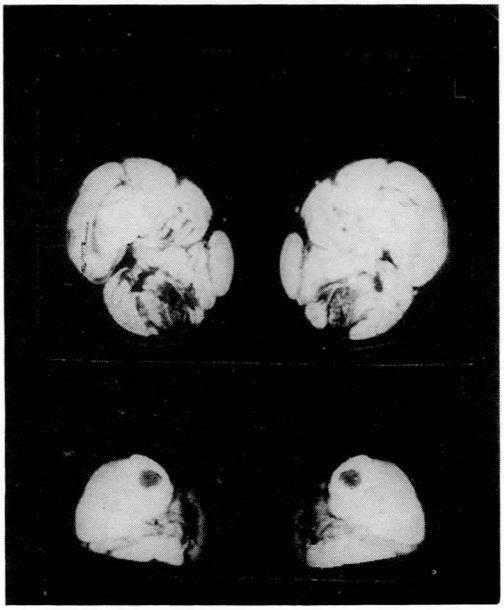


図2　LG, 40歳, stage Ⅳ

では，やはりほぼ全体に CT 値の低下がみられるが，ヒラメ筋の CT 値は腓腹筋に比べ高く，ヒラメ筋，腓腹筋それぞれに断面積の増加が認められた。他の Duchenne 型症例でも，ほぼ同様の所見がみられた。

図2は肢帯型症例，40歳男性，stage Ⅳの

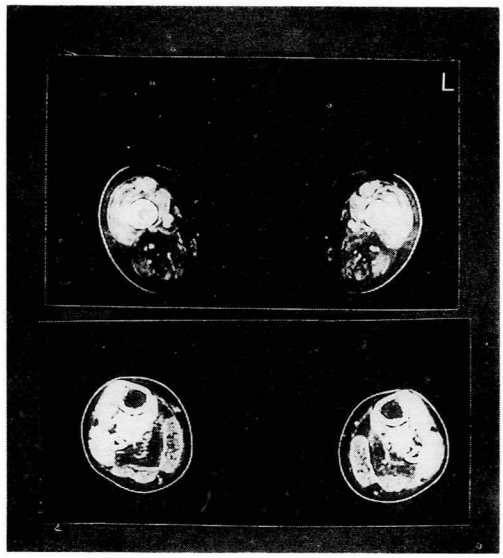


図3　LG, 48歳, stage Ⅵ

CT 像である。各筋ともにかなりよく保たれているが，大腿部では，内側ハムストリングスの CT 値の低下が強くみられる。薄筋は，四頭筋とほぼ同程度にみえるが，CT 値はやや低下していた。下腿では，内側腓腹筋およびヒラメ筋で，かなりの CT 値の低下がみられる。ヒラメ筋，腓腹筋の断面積の増大はみられない。

図3は肢帯型症例，48歳男性，stage Ⅵの CT 像である。大腿部では，ほぼ全体に CT 値の低下がみられるが，薄筋，縫工筋の CT 値の低下が四頭筋に比べ強く，また，内側ハムストリングスの CT 値の低下が二頭筋に比べ強くみられる。下腿ではヒラメ筋の CT 値の低下が強くみられる。ヒラメ筋，腓腹筋の断面積の増大はみられない。残り5例でもほぼ同様の所見がみられた。

Duchenne 型および肢帯型症例の大腿各筋の CT 値を図4に示した。Duchenne 型では，ステージの進行に伴って CT 値の低下が著明となっているが，薄筋は，stage Ⅶ の1例を除き，いずれの例も他筋に比して CT 値の低下が少なく，比較的保たれていることがわかる。肢帯型では，やはりステージの進行に伴って CT 値の低下が著明となっており，stage Ⅳ の例をのぞき，多少のバラツキはあるものの各症例間でほぼ同様のパターンを示していた。Duchen-

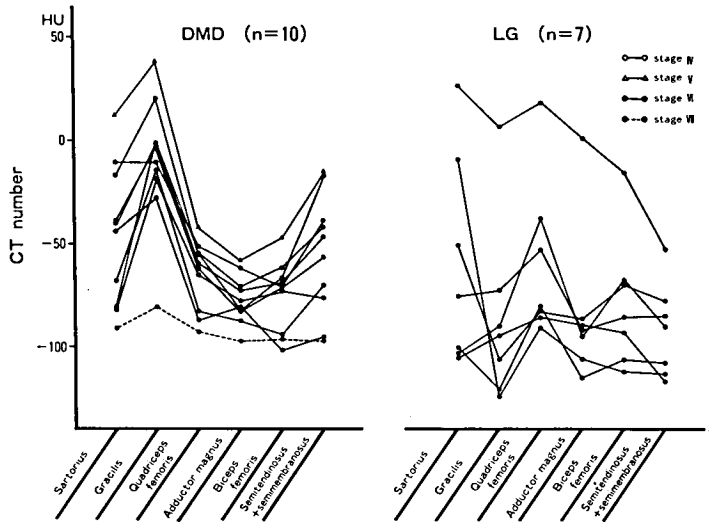


図4 CT number of each thigh muscle

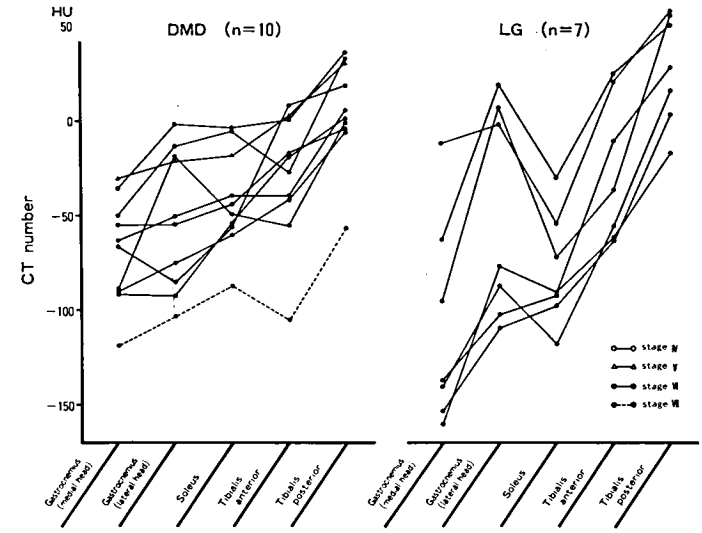


図5 CT number of each lower leg muscle

ne 型と異なり，大腿四頭筋よりも薄筋の CT 値の低下が強く，また，内側ハムストリングスの CT 値は，大腿二頭筋と同程度か，それよりやや低下していた。

Duchenne 型および肢帯型症例の下腿各筋の CT 値を図5に示した。Duchenne 型では，後脛骨筋が最もよく保たれており，外側腓腹筋，ヒラメ筋および前脛骨筋はほぼ同程度の CT 値の低下を示していた。肢帯型では，多少のバラツキはあるものの，各症例間でほぼ同様のパターンを示していた。後脛骨筋がやはり最もよく保たれていたが，Duchenne 型と異なり，外側腓腹筋や前脛骨筋に比してヒラメ筋の CT 値の低下が強くみられた。

考　察

CT スキャンは，骨格筋の障害度を評価する一手段として，筋ジストロフィー症における病

態の把握や経過観察に広く利用されるようになってきている。なかでも Duchenne 型の骨格筋 CT 所見についてはこれまでいくつかの報告があり，下肢筋群においては，薄筋，後脛骨筋の CT 値が他筋に比して高く，薄筋，後脛骨筋が比較的よく保たれるのが特徴である。自験の Duchenne 型症例でも，ほぼ同様の所見が認められた。

自験の肢帯型6例の下肢筋の CT 所見は，多少のバラツキはあるものの各症例間でほぼ同様のパターンを示しており，その特徴として，Duchenne 型とは①大腿四頭筋よりも薄筋の CT 値の低下が強い。②内側ハムストリングスの CT 値は，大腿二頭筋と同程度か，それよりやや低下している。③ヒラメ筋の CT 値の低下が強くみられるなどの相違点がみられた。stage Ⅳの症例ではパターンがかなり違っていたが，他の6例に比べ病状が軽いことによるのか，あるいはこの例に特有なものか，今後の CT 所見の推移をみてゆきたい。

今回の調査でほぼ同様の CT パターンを示した6症例は10歳代で発症し，歩行不能にいたる期間も20年から30年と，臨床経過が似通っており，今回の結果のみから肢帯型における下肢筋の CT 所見の多様性の有無を論ずることはできないが，山田らは悪性肢帯型が疑われる症例で，やはり薄筋の障害が同年齢の Duchenne 型より強いと思われる症例を報告しており，病状の進行の速さと薄筋の障害度とは直接の関係はないと思われ，Duchenne 型に比べ薄筋の障害が強くみられることが，肢帯型に共通した一つの特徴であるかもしれない。今後の症例の積み重ねが必要と思われる。

まとめ

1）肢帯型筋ジストロフィー症下肢筋の CT 像について，各症例間ならびに Duchenne 型と比較検討した。

2）肢帯型筋ジストロフィー症の各症例間では明らかな差異はなく，ほぼ同様のパターンであった。Duchenne 型とは相違点として以下のような所見がみられた。①大腿四頭筋よりも薄筋の CT 値の低下が強い。②内側ハムストリングスの CT 値は，大腿二頭筋と同程度か，それよりやや低下している。③ヒラメ筋の CT 値の低下が強くみられる。

文　献

1）立野勝彦，西村　敦ら：進行性筋ジストロフィー症の下肢筋群の CT パターンについて．総合リハ **10**：525，1982

2）山田重昭，西村正明：進行性筋ジストロフィー症における下肢骨格筋 CT 所見の検討．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和60年度報告書 26，1985

3）里宇明元：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）における筋障害の進行過程—CT スキャンによる定量的評価．リハビリテーション医学 **26**：159，1989

感音性難聴，舌萎縮などを伴った先天性顔面肩甲上腕型筋萎縮症の1例

班　員　廣　瀬　和　彦
東京都立神経病院神経内科
共同研究者　清　水　俊　夫，宮　本　和　人，林　　秀　明
長　嶋　淑　子，田　邊　　等
東京都立神経病院神経内科

要　旨

感音性難聴，舌萎縮などを伴った先天性顔面肩甲上腕型筋萎縮症の18歳男性を報告した。先天性顔面筋麻痺にて発症し，以後舌，頸部，肩甲上腕部，及び腰帯下肢の筋萎縮が進行，腓腹筋は肥大しており，血清 CPK は軽度上昇していた。筋電図では筋原性変化を呈し，聴力検査にて中等度の感音性難聴を認めた。左腓腹筋生検では，円形肥大線維と群集する極度の萎縮線維よりなる著明な大小不同，壊死再生，単核球浸潤，type I predominancy などを認めた。父親にも顔面肩甲上腕部の筋萎縮を認め，常染色体優性遺伝と思われた。本例は，先天性顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（古川）に合致するが，筋生検上いわゆる神経原性変化の混在を認め，顔面肩甲上腕型脊髄性筋萎縮症との異同が論じられた。

顔面肩甲上腕型（以下 FSH 型）筋ジストロフィーは，1885年，Landouzy と Dejerine によってその疾患概念が確立された。しかし1862年 Duchenne の発行した小冊子の中に既にその記載はみられ，しかも彼の症例は生下時より顔面筋麻痺を伴っていた。我々は，常染色体優性遺伝と思われる遺伝歴を有する先天性 FSH 型筋萎縮症の1例を経験したので報告する。

症　例

18歳男性。家族歴，父に中学時発症の顔面肩甲上腕部の筋萎縮を認める。

現病歴，満期産，前置胎盤による帝王切開にて出生。乳児期，目や口の閉じが悪く，幼児期はパ行の発音が不明瞭であり，走るのが遅く，6歳時，両耳高音域の難聴を指摘された。10歳頃より足を投げ出して歩くようになり，この頃大腿部の筋萎縮，舌の萎縮に気づいた。12歳頃より階段昇降困難，中学進学後は，口唇音の発声は不能，両足関節の背屈もできなくなり，肩甲骨の挙上も出現。本年7月25日精査のため入院した。

現症，図1に患者像を示す。166 cm, 60 kg。高口蓋，咬合不全，翼状肩甲，外反肘，X脚，膝関節過伸展，両第5趾内反変形，軽度の側前彎症を認める。知能，眼球運動は正常。顔面は，ミオパチー様顔貌で，額のしわ寄せはできず，閉眼時両側 5 mm 程度の眼裂の開大を見る。両側鼻唇溝は消失，口笛を吹くことはできない。咽頭筋反射は低下。舌筋及び胸鎖乳突筋，僧帽筋，肩甲骨周囲，大胸筋，上腕筋群，腰帯筋，大腿筋群，前脛骨筋に萎縮を認めるが，腓腹筋は肥大。筋力低下は萎縮筋で 2-3/5 程度で，深部筋反射はアキレス腱反射を除いて消失。登攀性起立，鶏歩及び動揺性歩行を認めた。なお外陰部，腋毛・恥毛の発育は良好だった。血清

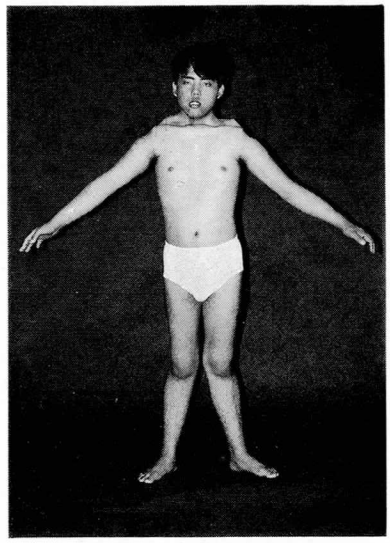


図1　患者全身像

CPK は 424 IU/*l*（正常 35–200），染色体は正常だった。脳波及び神経伝導速度は正常。筋電図は，安静時には異常放電は認めず，随意収縮では，舌筋を含め四肢に low amplitude, short duration の motor unit potential を認めた。骨格筋 CT では，腓腹筋は肥大，それ以外の筋には著明な萎縮と脂肪化を認めた。頭部 MRI（図2）では，左頭頂後頭葉に T1 強調画像で low，T2 強調画像で high intensity の小病巣を検出。聴力検査では，両側約 45 dB の高音漸

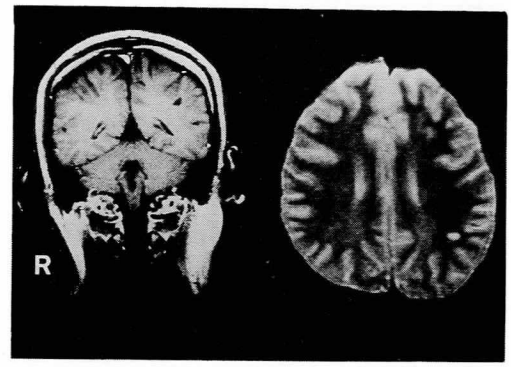


図2　頭部 MRI 像.（0.5 tesla，左 TR 540, TE 26, 右 TR 2000, TE 100）

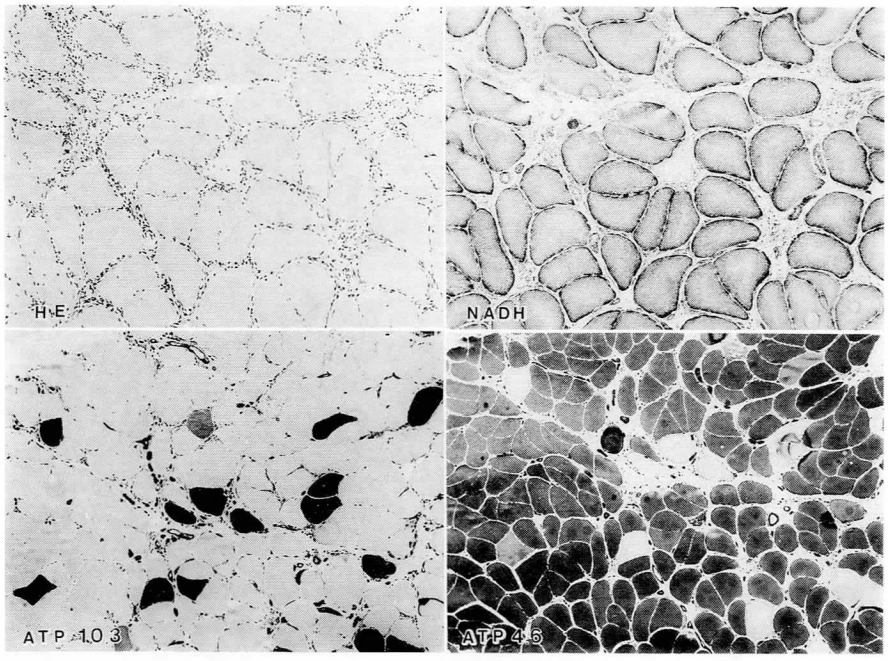


図3　左腓腹筋生検像.
HE；hematoxylin–eosin 染色（40倍）
NADH；NADA–TR 活性（40倍）
ATP 10.3；myosin ATPase 活性 ph 10.3（25倍）
ATP 4.6；myosin ATPase 活性 ph 4.6（25倍）

傾型感音性難聴を認めた。午前6時における血中下垂体前葉ホルモン値は，LH 0.8 mIU/ml (Immunoradiometric assay，正常 1.8-5.2)，FSH 2.0 mIU/l (同，正常 2.9-8.2) と低下しており，LH-RH 100 μg 静注による反応は低反応であったが，血中 testosterone 値は正常だった。

左腓腹筋生検 (図3) では，HE 染色にて120-180 μ の円形肥大線維と，10 μ 以下の極度の萎縮線維よりなる著明な大小不同が認められ，萎縮線維は群集傾向にあった。Splitting，内部核の増加，筋鞘核の増加が認められ，壊死再生線維が散見された。又間質には血管再生と単核球の浸潤が認められた。NADH-TR 活性では，subsarcolemmal hyperactivity, motheaten 現象，濃縮現象を認めた。Myosin ATP-ase 活性では，type 1 predominancy を示した。

考　察

本例は，筋萎縮の分布，遺伝形式，筋電図及び筋生検所見から，いわゆる FSH 型筋ジストロフィーに合致する症例である。本例には先天性顔面筋麻痺がみられたが，Tyler らによる検索では FSH 型筋ジストロフィーの発症は7歳以前にはみられず，先天性顔面筋麻痺として発症しているのは非常に稀である。Duchenne が最初に報告した症例はこの先天性顔面筋麻痺を呈していたが，以後 Hanson らの報告[1]，Carroll らの報告[2]，Korf らの報告[3]，宮崎らの報告[4] を見るに過ぎない。古川[5] は，これらの症例を先天性 FSH 型筋ジストロフィーとしてまとめている。Carroll らの報告では，11例中6例に感音性難聴を認めており，Korf らは更に乳幼児期に顔面筋麻痺を認め，その後両耳感音性難聴と肩甲上腕及び腰帯下肢にまで萎縮の及んだ6例を報告した。彼らの症例は舌の萎縮や咽頭筋反射の低下を伴い，又進行も比較的速く10代になって歩行不能になるなど，FSH 型筋ジストロフィーの中でも特殊な型であろうと推察している。本例も下肢の障害は強く，又感音性難聴や舌の萎縮など，Korf らの症例に類似する。なぜ生下時より発症する症例があるのかは現在不明であるが，筋緊張性ジストロフィーや Duchenne 型筋ジストロフィーでも同様の事が起こることが知られている。前者においては母体内の因子による可能性が示唆されているが，本例は父親由来であり合致しない。本例における頭頂後頭葉の小病巣については，疾患の性質上から何等かの先天性奇形であると考えるのが妥当かと思われる。なお，本例の血中ゴナドトロピンは，正常下限以下であるが，LH-RH に対する反応は不十分ながら認められ，又血中 testosterone 値と外性器は正常であることから，正常範囲である可能性もあり，今後の経過を追いたい。

この症例においては，筋生検上，筋線維の極端な大小不同，極度の萎縮線維など，神経原性変化の混在が認められた。今までも FSH 型筋ジストロフィーの筋病理にはいわゆる神経原性変化がみられることは知られているが，その原因は不明である。一方神経原性変化主体の FSH 型脊髄性筋萎縮症が報告されているが，まだ確立された疾患概念とは言えない。ただそのような症例の中には筋生検上神経原性変化と筋原性変化が混在する例がよく認められ[6]，又本例のように先天性顔面筋麻痺を呈し，その後神経原性近位筋萎縮と感音性難聴を伴った例も報告されている[7]。FSH 型筋萎縮症の中には同じ pathogenesis を有しながら，筋生検上あるものは筋原性変化主体に，あるものは神経原性変化主体になっている可能性は十分にあると考えられた。

文　献

1) Hanson PA, Rowland LP : Mobius syndrome and facioscapulohumeral muscular dystrophy. Arch Neurol **24** : 31, 1971

2) Carroll JE, Brooke MH : Infantile facioscapulohumeral dystrophy. In Peroneal atrophies and related disorders, ed. by Serratice G, Roux H, Masson, New York, 1976, p 305

3) Korf BR, Bresnam MJ et al : Facioscapulohumeral dystrophy presenting in infancy with facial diplegia and sensorineural deafness. Ann Neurol **17** : 513, 1985

4) 宮崎真佐男，俵哲ら：幼児期より congenital facial diplegia を呈した非定型性顔面肩甲上腕型筋

ジストロフィーの1例. 臨床神経 **16**：32, 1976
5）古川哲雄：Duchenne（1862）の記載した先天性顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. 神経内科 **18**：409, 1983
6）細川晋一，長木淳一郎ら：顔面肩甲上腕型分布を呈した神経原性筋萎縮症の1家系. 臨床神経 **14**：660, 1974
7）岩本奈津，高昌星ら：双生児に認められた先天性顔面筋麻痺を伴った顔面肩甲上腕型脊髄性筋萎縮症. 臨床神経 **19**：301, 1979

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）における骨格筋 CT 所見の経時的変化の検討

班　　員　松　村　喜一郎
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　清　水　　潤[1)]，国　本　雅　也[2)]
川　井　　充[2)]，中　野　今　治[3)]

[1)] 国立療養所下志津病院神経内科　[2)] 東大脳研神経内科　[3)] 東大脳研病理

要　旨

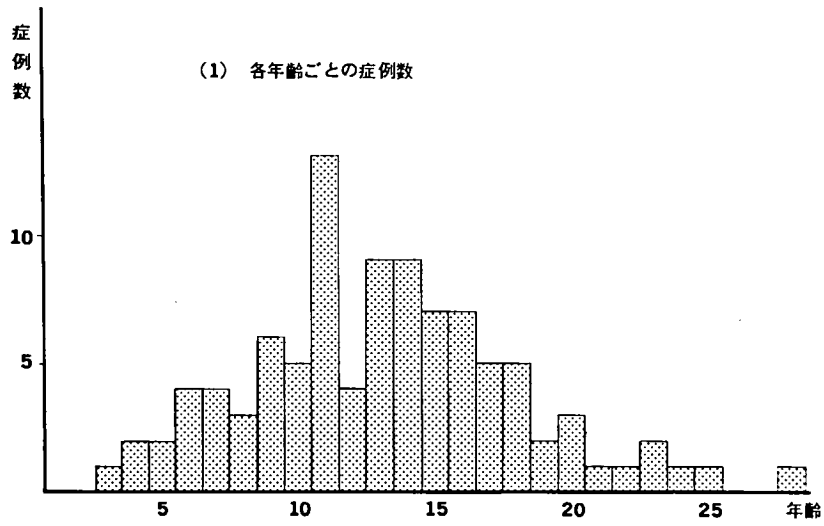
DMD 33例を対象とし，各症例ごとの骨格筋 CT 所見の経時的変化を検討した。筋障害度を肉眼的に5段階に分類し，各筋の障害度を評価しその経過を追った。① 全身23筋の筋障害の進行パターンを比較し，筋障害度の順を明らかにした。② ①に基づいて筋障害度の異なる代表筋として，大臀筋，大腿四頭筋，薄筋，板状筋（この順に筋障害がより高度である）を選び，4筋について経時的変化を検討した。

結果 ① 4筋は，筋障害の進行時期，及び障害のスピードが異なった。しかし，全般的には，筋障害は，5歳—10歳の間に急速に進行し（急速進行期），11歳頃を境に緩徐進行期へ移行する傾向を有した。このように各筋の障害の経過は，それぞれ固有の進行パターンを有した。② 各筋障害は，個人差に相当する数年の幅を持ちながら，固有のパターンに沿い進行した。機能のよい例ほど CT 画像上も遅く進行する傾向を有した。

はじめに

DMD の骨格筋 CT 像の病勢に伴う変化に

表1　対象：デュシャンヌ型筋ジストロフィー33例



ついては，これまで主に臨床ステージ別患者群の CT 画像を用い，間接的に推定されてきた。今回我々は，同一症例の経過を年余にわたり追跡し，DMD 骨格筋 CT 所見の経時的変化を検討した。

対　象

1983年より1989年までの７年間に，最低２年

表２　症例の CT 所見追跡年数

追跡年数	症例数
２年間	2
３年間	5
４年間	4
５年間	8
６年間	11
７年間	3
平　均	4.9年間

表３　同一症例で撮った CT の回数

CT の回数	症例数
２回	12
３回	9
４回	8
５回	4
平均	3.1回

表４　CT 画像上の筋の肉眼的障害度分類

障害度	Ⅰ	正常
障害度	Ⅱ	軽度虫食い状に低吸収域（筋相当部の５～10％以下）が認められるもの
障害度	Ⅲ	中等度低吸収域（筋相当部の 10～50％）が認められるもの
障害度	Ⅳ	高度低吸収域（筋相当部の 50％以上）が認められるもの
障害度	Ⅴ	完全に脂肪化したもの

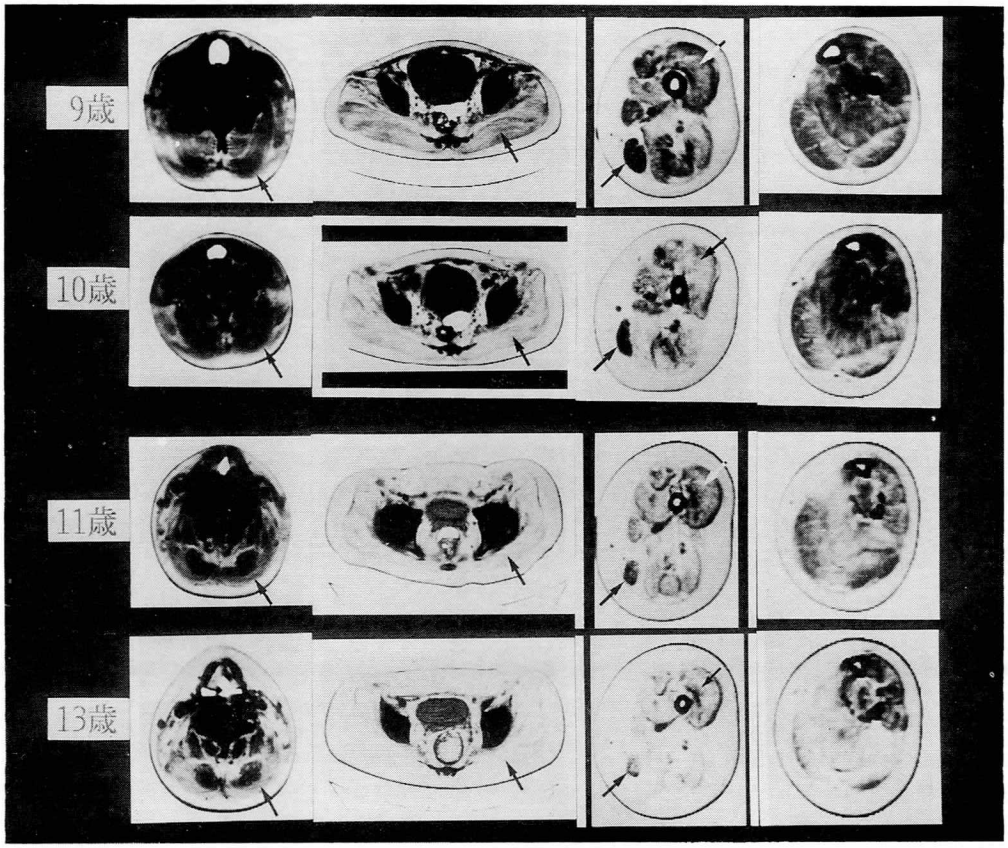
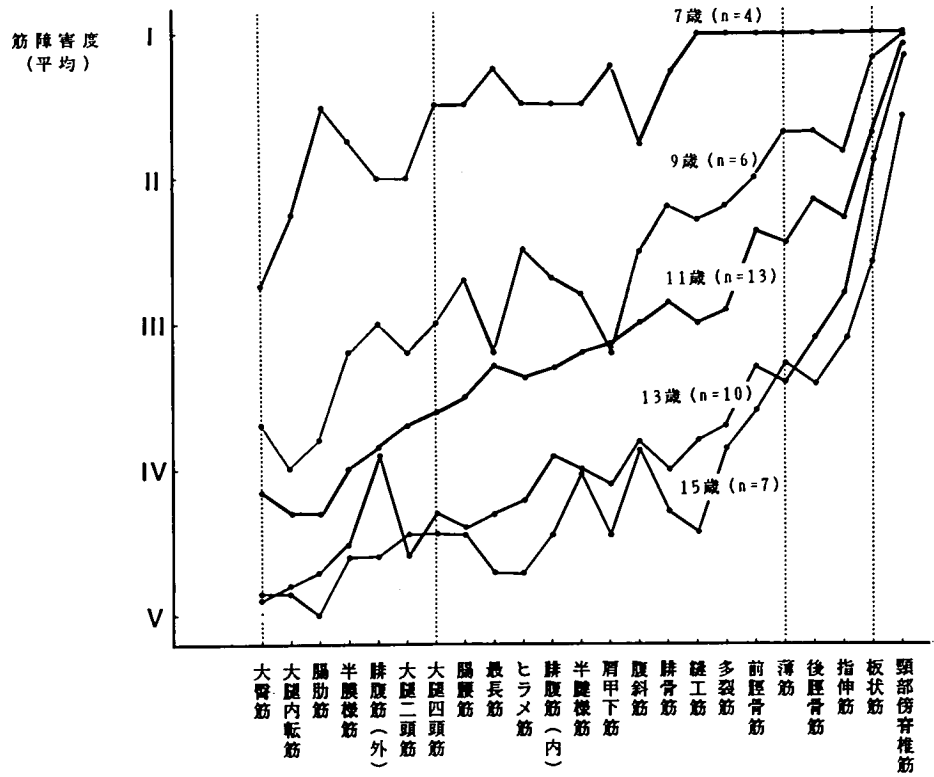


図１　代表症例の筋障害の経時的変化

グラフ1　全身23筋の筋障害度の比較



以上臨床経過を追跡し，この間2回以上筋 CT を行なった DMD 33例を対象とした。症例は3歳ー28歳までで，年齢別の例数は表1に示すとうりである。表2に症例の CT 所見の追跡年数を示す。表3に同一症例で撮った CT の回数を示す。

方　法

CT は TCT604Toshiba を用い，WL0 WW 300 の条件で，肉眼的障害の程度を表4に示すように，画像上の筋の脂肪化の割合に注目し，5段階に分類した。この障害度分類に基づき，全身の23筋について評価した。

結　果

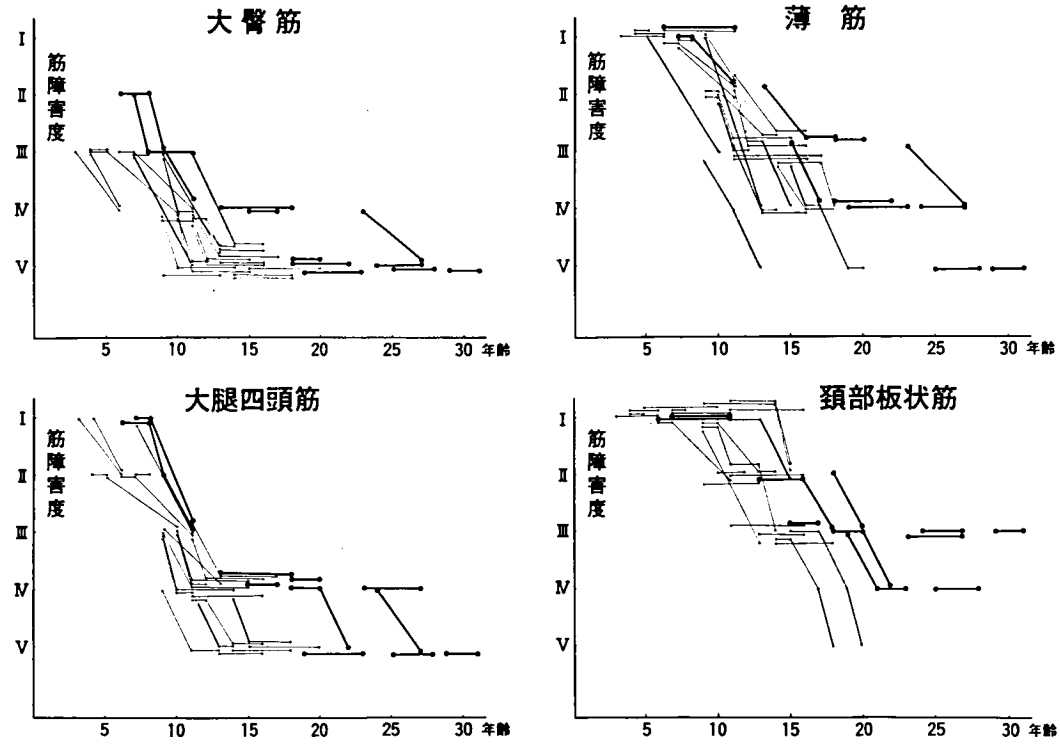
今回の検討に用いた症例のうち，1症例の骨格筋 CT の経時的変化を図1に示す。

DMD の筋障害の進行には筋により差異が存在することが知られている。そこで，代表となる筋を選び，各症例ごとに DMD の骨格筋 CT の経時的変化を検討するため，まず全身23筋の障害の進行パターンを比較した。今回の症例を用い，各筋について年齢ごとの筋障害度数の平均値を求め，全身の筋障害度が比較できるようにグラフ1に示した。縦軸は筋障害度数の平均を示し，横軸は筋障害度の重い順になるように筋肉をならべている。障害進行度の異なる代表筋として，大臀筋，大腿四頭筋，薄筋，頸部板板筋の4筋を選び，検討することにした。

グラフ2に代表筋4筋の各症例ごとの筋障害の経時的変化を示す。縦軸に筋障害度を取り，横軸に年齢を取り，個人の経過を直線で結んだ。グラフ上，太線は12歳以上まで歩行可能であった比較的機能のよい DMD 例を示す。

大臀筋の筋障害の進行は，5歳の時点ではすでに障害度Ⅱ度又はⅢ度に達しており，急速に進行し11歳頃には障害度Ⅴ度に達している。大腿四頭筋は，5歳の時点では障害度Ⅰ度又はⅡ度であり，やはり急速に進行し11歳頃には障害度Ⅳ度又はⅤ度に達し，その後緩徐進行とな

グラフ2　代表筋4筋の筋障害者の経時的変化



る。薄筋は，障害の開始は前2筋と比べるとやや遅く8歳以降であり，進行スピードも遅く，やはり11歳に障害度Ⅲ度又はⅣ度に達し緩徐進行となる。頚部板状筋においては，さらに障害の開始及び進行が遅くなる。

このように，いずれの筋も年齢の進行と共に筋障害も進行している。しかし，筋によりその障害進行の時期，障害のスピードに差異が存在する。

次に個々の筋における個人の経時的変化に注目する。いずれの筋においても，筋障害は5歳から10歳の間に急速に進行するが，11歳頃からは，数年間同じ障害度にとどまり，その後徐々に進行する傾向を有す。このように経過が急速進行期と緩徐進行期にわけられる傾向は，代表筋以外の他の筋においても，緩徐進行となる障害度は筋により異なるが11歳頃を境として存在した。歩行不能となる年齢が，ちょうどこの時期であり，筋障害の進行と臨床像との対応を考える上で，興味深い。

以上のように，各筋の障害経過は，それぞれ固有の進行パターンを取る。

一方，グラフからわかるように，各筋障害度に達する年齢及び次の筋障害度に移る年齢には数年の個人差が存在する。又，2段階以上の筋障害の進行を追跡できた症例では，経過を結んだ線が交叉せず，幅を保ちつつ進行していく傾向がある。このことより，筋障害は個人差に相当する数年の幅を持ちながら固有の進行パターンに沿い進行していることがわかる。又，グラフ上機能の比較的よい DMD 例が全体の中で遅い方にシフトし，しかも障害度が進行するほど，そのずれが目立っている。機能のよい例の方が，画像上も遅く進行することを示すものと考えられる。

考　察

DMD の CT 画像上の筋障害について，川井ら[1]は，臨床ステージごとの患者群の検討より，DMD の個々の筋はそれぞれ固有の障害進行をたどることを明らかとし，それに基づいて筋障害進行のパターン分類をおこなっている。

今回我々は，同一症例を用い，個々の筋の経時的変化を実際に追うことで，DMD 各筋の固有の障害進行パターンを明らかにした。CT 画像上の筋障害度の評価のしかたとしては，筋 CT 値[2]，筋 CT-index[3]，筋%断面積[4]，などを用いた報告がある。筋 CT 値を障害の指標として用いる場合，特に末期の障害の強い筋や，痩せの強い例の筋では，筋の輪郭を明瞭に同定できなかったり，筋膜や血管の CT 値に影響され，正確な値が得られにくい場合がある。また，筋断面積を用いる筋 CT-index は，さらに個人差の要素がはいってくる。今回我々が用いた筋 CT 像の肉眼的評価法は，筋 CT 値に比べれば，栄養状態に影響されにくく，末期の像でも適用しやすい。そして，筋内の筋線維と脂肪化の割合に注目すれば，比較的たやすい。実際の臨床の場で，CT 画像上筋障害度を評価するのに，有用な方法と考えられた。今回，本評価法を用いて，DMD の各筋の固有の障害進行パターンを明らかにした。今後，症例数を増やし精度の高いパターンが得られれば，画像からの DMD 進行度の評価や，筋障害の分布パターンから他疾患の鑑別などに応用が可能と考えられる。

まとめ

1．DMD の骨格筋 CT 像を肉眼的に評価し経時的に追跡した。

2．個々の筋はそれぞれ固有のパターンで進行していることが明らかとなった。

3．筋障害の進行は，個人差に相当する幅を持ちつつ各筋固有のパターンに沿い進行した。

引用文献

1）川井　充，国本雅也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれにもとづく病期分類．臨床神経 **25**：578, 1985

2）立野勝彦，西村　敦ら：進行性筋ジストロフィー症の下肢筋群の CT パターンについて．総合リハ **10**：525, 1982

3）堀川博誠，小長谷正明ら：Duchenne 型筋ジストロフィー下肢筋 CT 像の定量的解析．臨床神経 **25**：1277, 1985

4）石原傳幸，里宇明元ら：CT スキャンによる筋障害の定量的評価法．第2報 Duchenne 型筋ジストロフィー症における下腿筋の障害の進展過程．厚生省精神・神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究．昭和62年度研究報告書，p. 114, 1987

MRI（縦断画像）による Duchenne 型筋ジストロフィー症の単一筋における脂肪変性の進行についての検討

班　　員　松　村　喜一郎
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　長谷川　毅[1]，橋　本　隆　裕[2]，池　平　博　夫[2]
福　田　寛[2]，舘　野　之　男[2]
[1] 国立療養所下志津病院神経内科　[2] 放射線医学総合研究所

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の単一筋内の脂肪変性を，MRI（主として縦断画像）を用いて検討した。症例は4～19歳の10例で Gyroscan S15（Philips 社製，1.5Tesla，60 MHz）を用い，繰り返し時間 215～505 ms，エコー時間 19～20 ms で原則として右側大腿部の T1 強調画像の撮像を行った。その結果，脂肪変性の進行は一様でなく，大きく分けて2種類のパターンが認められた。①筋線維の走行に沿ったスジ上のもので，比較的びまん性に存在し，かつ腱に移行する部位でより強い傾向があるもの（スジ状変性），②比較的限局的な斑状の変性（斑状変性）である。前者が圧倒的に多量に存在し，基本的な変性パターンと思われた。スジ状変性が腱に近い部分でより著明であることは，正常筋で筋腱移行部に dystrophin の量が多いこととの関連において興味深い所見と考えられた。また，筋肉の脂肪変性の進行は経時的に一様でなく，7歳～10歳の間が急速であった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）の原因は，dystrophin の欠損であるが，実際の筋変性の進行を見ると各筋によって様々であり一様ではない。例えば，大臀筋では早期に変性が進行し，一方，薄筋などは比較的末期まで保たれる。しかし，単一筋内でいかに筋変性が進行するかという問題は，先天的な dystrophin の欠損から最終的な筋変性にいたる過程を明らかにする上で，重要な手がかりを与えるものと考えられるにもかかわらず，これについての報告は見られない。そこで今回我々は DMD の単一筋内でいかに筋変性が進行するのかを明らかにするために，MRI（主として縦断画像）による検討を行った。

対象・方法

対象は年齢4歳から19歳までの DMD 患者10例の原則として右大腿部で，Gyroscan S15

表1　症例のプロフィール

症例 No.	年齢	性別	精神遅滞	機能障害度*	CK 値
1	4y 9m	M	−	II-a	9177
2	4y 10m	M	+	III	11715
3	4y 11m	M	−	II-b	8890
4	5y 9m	M	+	II-c	12199
5	5y 11m	M	−	II-a	20370
6	6y 0m	M	−	II-b	26000
7	9y 2m	M	−	III	9779
8	10y 6m	M	+	V	>3000
9	11y 11m	M	+	V	>3000
10	19y 5m	M	−	VIII	1349

* 厚生省研究班・新分類に従う

(Philips 社製，1.5 Tesla, 60 MHz) を用いてスピンエコー法で，繰り返し時間 215 ms～505 ms，エコー時間 19 ms～20 ms の条件で矢状断の T1 強調画像の撮像を行った。

症例の簡単なプロフィールを表1に示す。

結　果

各症例の画像を示す。

①正常コントロール（7歳7カ月，男児)。各筋の intensity はほぼ一様である（写真1，2)。以下 DMD 患者の画像を示す。②症例1（4歳9カ月)。大腿二頭筋に筋線維の走行に沿ったスジ状の変性がみられる。これは特に腱に移行する部分に強く認められる（写真3)。③症例2（4歳10カ月)。内側広筋に前例同様スジ状の変性があり，中央に固まった斑状の変性も認められる（写真4)。④症例2の横断像。矢印の部分が③の固まった変性と同一部位である（写真5)。⑤症例6（6歳10カ月)。大内転筋，半膜様筋にスジ様の変性を認める（写真6)。⑥症例8（10歳6カ月)。⑦症例10（19歳5カ月)

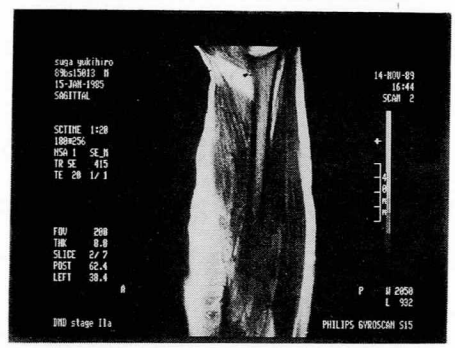


写真3

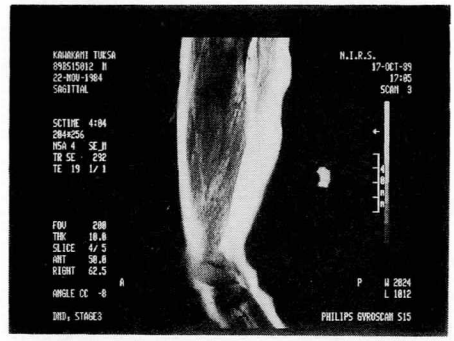


写真4

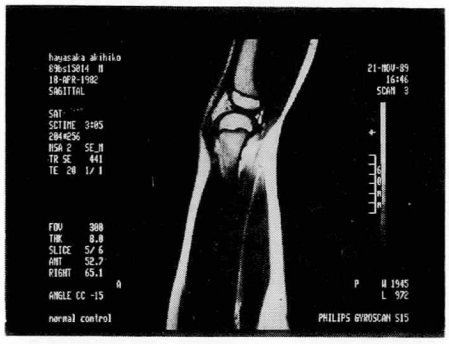


写真1

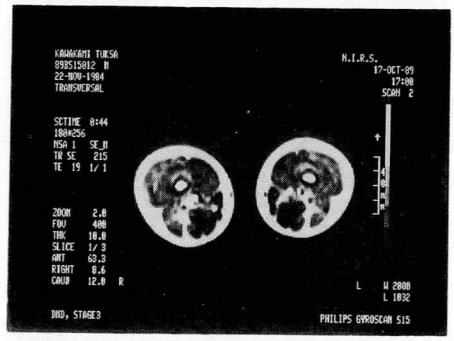


写真5

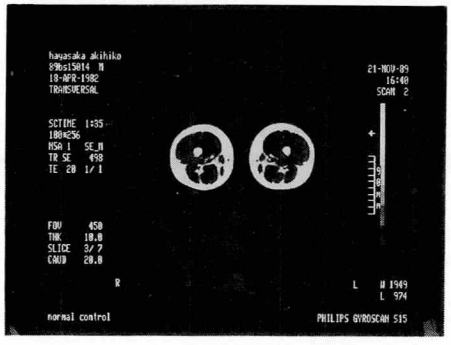


写真2



写真6

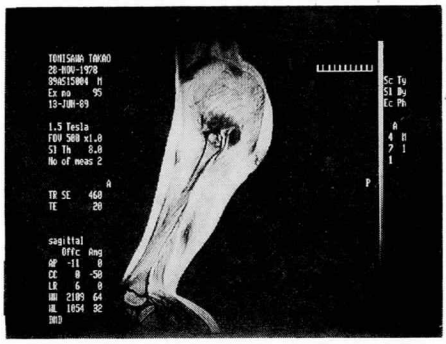


写真 7



写真 8

(写真7，8)。⑥・⑦とも変性が強く，断定は難しいが，スジ状の変性が発展した終末像を示唆する像である。

以上より脂肪変性のパターンには大きく分けて2種類あると考えられる。第一は，筋線維の走行に沿ったスジ状のもので，筋内に比較的びまん性に存在するが，筋腹より筋腱移行部に強い，もしくは早期に出現する傾向がある。これをスジ状変性と呼ぶ。第二は，比較的限局的で，程度の強いものである。これを斑状変性と呼ぶ。量的にはスジ状変性が斑状変性を大きく上回っている。また，これらは年齢が進むにつれ強くなる傾向があったが，特に7歳から10歳にかけて脂肪変性の進行が速く，10歳以上では，脂肪変性及び筋萎縮が著しく，上記のパターン分類は困難であった。

考　案

今回の研究より，スジ状変性は DMD の単一筋内における筋変性の本質的なものと考えられる。一方，斑状変性は量的にもはるかに少なく，随伴的なものと思われる。これより，DMD の筋変性について，以下のような過程が考えられよう。初めびまん性に個々の筋線維がランダムに崩壊し，MRI で捉えられるスジ状の脂肪変性に発展する。更に一様に高度の脂肪変性にいたり，末期にはスジ状の所見がかえって目だたなくなる。一方，斑状変性は何らかの局所的な要因も関与している可能性があろう。また，スジ状変性が筋腹中央より，腱に近い部分にやや強く，もしくは早期より出現する理由として，正常筋においては dystrophin が筋腱移行部により多く存在することより[2]，この部分の筋線維が dystrophin の欠損の影響をより強く受ける可能性が考えられる。7歳から10歳にかけて筋肉の脂肪変性が急速に進行したことは，清水らの骨格筋 CT 所見の経時的変化の検討結果とも一致し[3]，筋肉の脂肪変性は経時的に一様に進行するのではなく，何らかの要因で，ある時期に急速に進行することが DMD の1つの特徴であることを示唆している。また，松村らは筋肉内の弾性線維である connectin は5～6歳以上の DMD で急速に分解し，このことが更に筋変性を助長するという悪循環の可能性を指摘しているが，本結果はそれと矛盾しないものと考えられた。

ま と め

1．単一筋内の脂肪変性の進行の仕方は一様ではなかった。

2．脂肪変性の進行パターンには大きく分けて2種類あった。

①筋線維の走行に沿ったスジ状で，比較的びまん性に存在し，かつ腱に移行する部位でより強い傾向があるもの（スジ状変性）。

②比較的限局的な，斑状の変性（斑状変性）。スジ状変性が圧倒的に多く，これに対して斑状変性はわずかであった。

3．脂肪変性（特にスジ状変性）は7歳～10歳にかけて急速に進行した。

文　献

1）川井　充，国本雅也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見と，これにもとづく病期分類．臨床神経 **25**：578-590, 1985

2）Shimizu T, Matsumura K et al : Dense immunostainings on both neuromuscular and myotendon junctions with an anti-dystrophin monoclonal antibody. Biomed Res **10**(5) : 405-409, 1989

3）松村喜一郎，清水　潤ら：デュシャンヌ型筋ジストロフィー症における骨格筋 CT 所見の経時的変化の検討．厚生省精神・神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究．平成元年度研究報告書 1989

4）松村喜一郎，清水輝夫ら：Duchenne 型ならびに Becker 型筋ジストロフィー症における connectin の分解過程について．厚生省精神・神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究．昭和63年度研究報告書 1988, p. 220-4

5）Matsumura K, Shimizu T et al : Immunochemical study of connectin (titin) in neuromuscular diseases using a monoclonal antibody : connectin is degraded extensively in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci **93** : 147-156, 1989

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における各種骨格筋 X線CT所見と脊柱変形の程度との相関について

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院

共同研究者　武　田　和　子，仲　地　　剛，比　嘉　利　信
松　木　和　彦，諸　冨　康　行
国立療養所宮崎東病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下DMD）において，脊柱変形と，各種骨格筋CT値についての検討を行なった。脊柱変形の重症度のレベルが上がるにつれて，傍脊柱筋，及び大腰筋のそれぞれのCT値の平均は低下していく傾向にあった。一方，大腿の筋群についても同様な結果を得たが，その程度については，筋群により差異が存在した。上腕，及び肩甲部の筋群では，CT値にばらつきのみられる筋も存在した。以上のことから，このような各種骨格筋の CT 値の変化は，それぞれの機能的負荷の程度によっているのではないかと思われた。今後は筋力との関係，経時的な変化についても検討する予定である。

はじめに

近年，Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）において，各種骨格筋のX線CT 所見による筋障害の定量的評価が報告されるようになった[1),2)]。しかし，筋障害の程度については筋群により差を認め，その理由についてはまだ明らかにはされていない[3)]。宮崎東病院においても，各種骨格筋についてX線 CT による客観的評価を試みるとともに，筋障害の進行度と脊柱変形の程度の相関について検討を行なった。

方　法

DMD 男性9名（7～19歳）を対象とした。脊柱変形（側彎）の程度の分類として，Gibsonの分類を使用した。Group Ⅰは2名，Group Ⅱは4名，Group Ⅳは3名であった。また，各々の機能障害度は，2－a 1名，6，1名，7，5名，8，2名であった（表1）。CT スキャナーは，HITACHI CT-W 400-20A を用い，脊柱変形に関与する筋群の存在する腰部，その他，それぞれの機能をもつ骨格筋が存在する肩甲部，上腕，大腿の合計 4 断面を記録した。CT 値は，装置に内臓された画像解析プログラムを用いて，各筋の外周をトレースして平均値を求めた。

表1　対象

case	age	Gibson 分類	機能障害度
1	7	Ⅰ	2-a
2	18	Ⅰ	7
3	12	Ⅱ	7
4	15	Ⅱ	7
5	10	Ⅱ	6
6	15	Ⅱ	7
7	14	Ⅳ	7
8	19	Ⅳ	8
9	14	Ⅳ	8

結　果

傍脊柱筋の CT 値と脊柱変形との関連をみたものが，図1である。Group Ⅰ，Ⅱ，Ⅳと，脊柱変形の程度が進むにつれて，傍脊柱筋の CT 値の低下を認めた。

図2は，大腰筋の CT 値と脊柱変形との関連をみたものである。大腰筋についても同様に，脊柱変形につれて CT 値の低下を認めた。

次は大腿の各筋群と脊柱変形との関連である。図3は大腿四頭筋の CT 値と脊柱変形の程度との関係をみたものである。脊柱変形の重症度のレベルが上がるにつれて，CT 値の低下を認めた。また，Group Ⅳの CT 値の平均は－67とかなり低下していた。一方大腿二頭筋についても同様に，脊柱変形の重症度のレベルが上がるにつれて，CT 値の低下を認めた。

図4は薄筋の CT 値と脊柱変形の程度との関係をみたものである。脊柱変形の程度が進むにつれて CT 値は低下傾向にはあるが，Group Ⅱと Group Ⅳでは，CT 値の差があまりはっきりとはしない。同様な傾向は，半膜様筋にも認められた。また，私達が測定できた大腿の筋のなかでは，脊柱変形の重症度のレベルに関係なく，薄筋の CT 値は1番高かった。

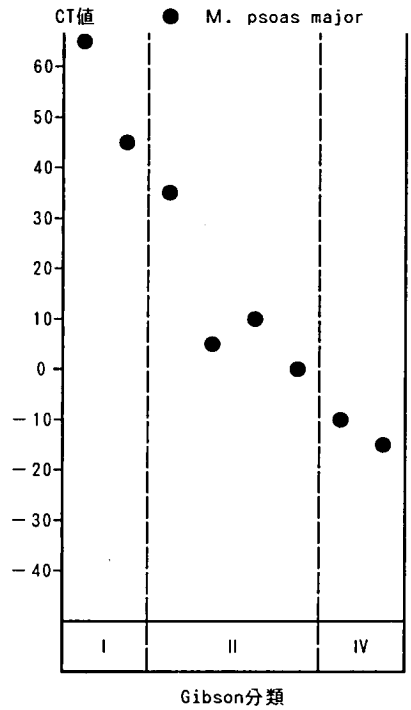


図2　大腰筋の CT 値と脊柱変形との関係

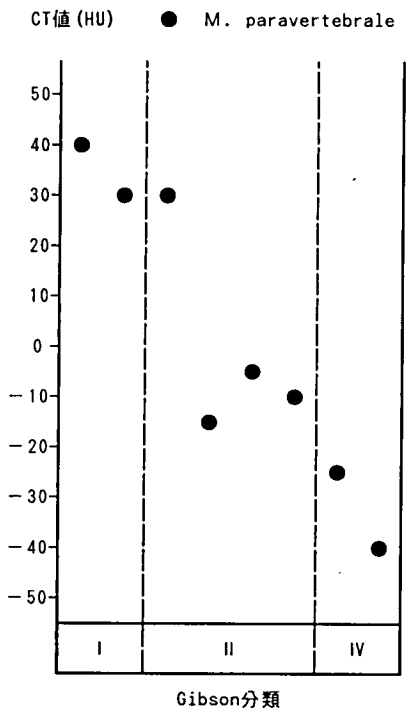


図1　傍脊柱筋の CT 値と脊柱変形との関係

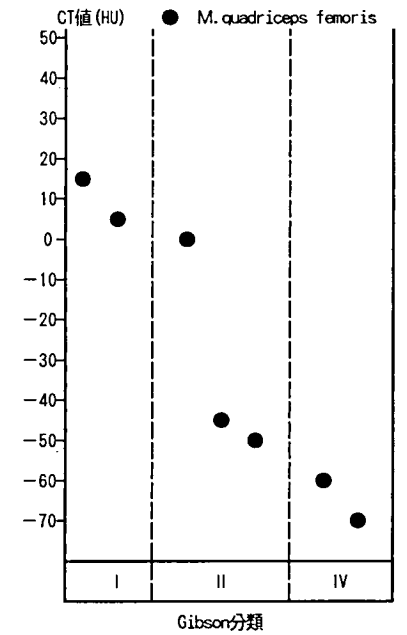


図3　大腿四頭筋の CT 値と脊柱変形との関係

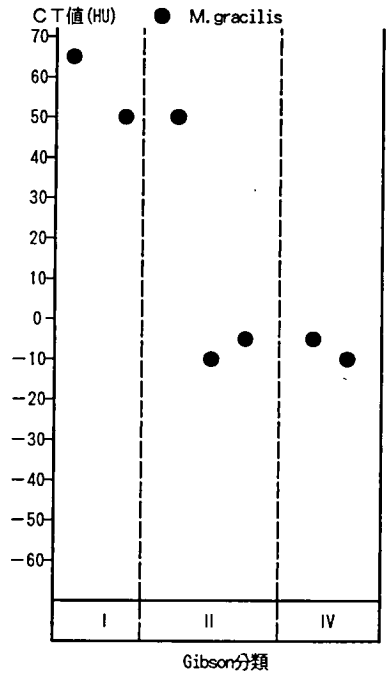


図4　薄筋の CT 値と脊柱変形との関係

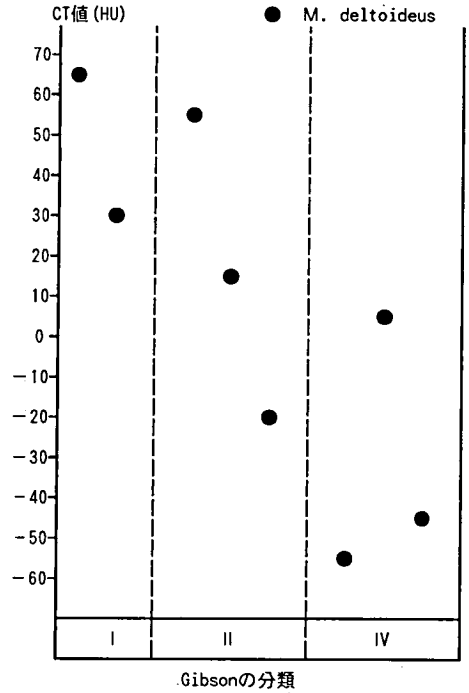


図6　三角筋の CT 値と脊柱変形との関係

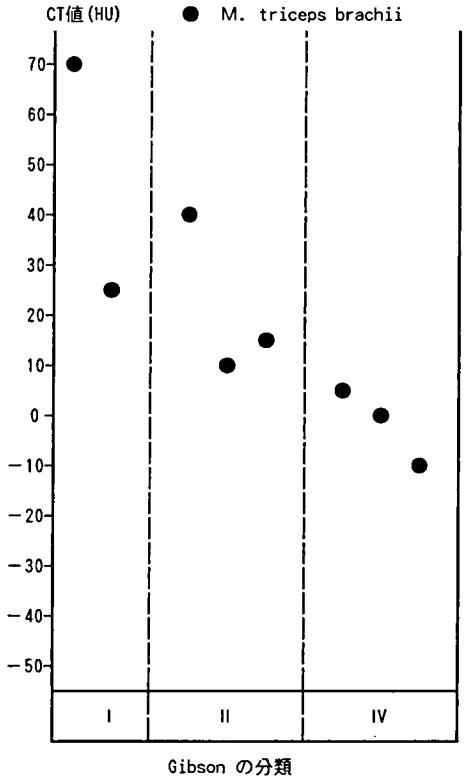


図5　上腕三頭筋の CT 値と脊柱変形との関係

次に上腕の CT 値と脊柱変形との関連では，図5は上腕三頭筋についてであるが，上腕三頭筋についても，脊柱変形の程度が進むにつれて CT 値の低下を認めた。しかし前述の大腿四頭筋と比較すると，低下の程度は軽度であった。

一方，図6に示す様に，三角筋の CT 値については，かなりのばらつきがあり一定の傾向を認めなかった。

考　察

側彎などの脊柱変形は，ADL の低下，心肺機能障害の増悪など，大きな影響を及ぼす。Gibson[4] は，DMD にみられる脊柱変形を5型に分類している。さらにその進展過程を，変形がⅠ～Ⅳへと順番に急速に進む不安定な過程と，ⅠからⅤへいきなり進む安定な過程との2つに分けた。Gibson によると，前者の進行群より，後者の非進行群の方が，歩行停止になる時期が遅く，生存期間が長いと言う。私達の結果では，傍脊柱筋，及び大腰筋の CT 値が高い症例ほど脊柱変形は少なく，一方大腿の筋群においても，筋群による差異はあるものの，CT

値は高い傾向にあった。また，Group Ⅰの1名は，歩行停止時期も遅く，それよりも機能障害度の軽い Group Ⅱの1名と比較すると，傍脊柱筋，大腰筋，大腿の各筋群のCT値も高かった。おそらくこの1症例は，Gibson の分類でいう安定型，非進行群と思われた。

また，同じ症例でも筋群によりCT値が異なることについてであるが，機能的負荷の程度の強い大腿四頭筋と薄筋とを比較すると，前者の方がCT値が低い。このことは，このような各種骨格筋のCT値の変化は，それぞれの筋群の機能的負荷の程度によっているのではないかと思われた。

まとめ

1．DMD における，脊柱変形と各種骨格筋CT値についての検討を行なった。

2．脊柱変形の重症度のレベルが上がるにつれて，傍脊柱筋，及び大腰筋のそれぞれのCT値の平均は低下していく傾向にあった。

3．大腿の筋群についても，同様に，脊柱変形の重症度が増すにつれて，CT値は減少傾向にあったが，その程度には筋群により異っていた。

4．上腕，及び肩甲部の筋群は，三角筋のCT値にかなりのばらつきが認められた。

5．以上のことから，このような各種骨格筋のCT値の変化は，それぞれの機能的負荷の程度によっているのではないかと思われた。

6．今後は筋力との関係，経時的な変化についても検討する予定である。

文　献

1）立野勝彦，西村　敦ら：進行性筋ジストロフィー症の下肢筋群の CT パターンについて．総合リハ **10**：525, 1982

2）川井　充，国本雅也：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれにもとづく病期分類．臨床神経 **25**：578, 1985

3）石原傳幸，里宇明元ら：CT スキャンによる筋障害の定量的評価．筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究．昭和63年度研究報告書，p. 107

4）D. A. Gibson, Kaye E. Wilkins : The Management of Spinal Deformities in Duchenne Muscular Dystrophy, Clinical Orthopaedics and Related Research, 108, 1975

筋ジストロフィー症（Duchenne 型）の骨格筋病変と筋力との関連性について

——骨格筋 CT，MRI 所見と筋力——

班　　員　首　藤　　貴
愛媛大学医学部整形外科

共同研究者　長　尾　秀　夫[1]，松　田　　博[2]，赤　松　　満[3]
上　田　幸　介[4]，野　島　元　雄[5]，仁井田　　明[6]
三　木　　均[6]，貞　本　和　彦[7]

[1] 愛媛大学教育学部障害児病理　[2] 愛媛大学医学部小児科
[3] 愛媛大学医学部理学療法部　[4] 愛媛大学医学部中央放射線部
[5] 愛媛県医療技術短期大学　[6] 鷹の子病院放射線科　[7] 鷹の子病院脳外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の筋病変を明らかにする目的で，MRI 検査を施行し，筋力，CT 検査と比較検討した。

対象は DMD 15例で，運動機能障害は8段階分類で stage 1 から 7 までに分布していた。検査部位は右下腿で，MRI 検査は軸断面と矢状断面を 1 から 2 cm 毎に連続的に 6 から 7 断面記録した。その結果，CT 値と T_1 値の間には $r=0.80$ の高い相関があった。また T_1 値は筋力ともよく相関していた。連続断面により，腓腹筋とヒラメ筋は互いに接する部位でかつ遠位，前・後脛骨筋では近位に早期から病変が出現した。従って，CT 検査では筋によって早く病変が出現するものが明らかとなったが，MRI 検査ではさらに筋内部のどの部位から病変が出現するかも明らかにできた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の病態を評価するために骨格筋CTが有用であり，CT 値も比較的安定していることから筋病変の経過を客観的にみる有用な指標となりうることを既に報告した[1)2)]。今回は骨格筋の magnetic resonance imaging（MRI）を軸断面と矢状断面について連続的に検査し，骨格筋 CT 所見との比較，筋力との関連性につき検討した。

対　象

症例は3歳5カ月から18歳までの DMD の男児13例である。正常対象は7歳から14歳までの男児6例である。運動機能障害度は厚生省筋ジス班の8段階分類を用い，stage 1 が2例，stage 2 が3例，stage 5 が3例，stage 7 が5例であった。筋力は徒手筋力テスト（Daniels）で足底屈曲と足背屈曲の筋力を測定した。CT 装置は東芝 TCT-70A を用いて下腿最大径部の断面で腓腹筋，ヒラメ筋，前・後脛骨筋の4筋につき CT 値を測定した。MRI 装置は日立 G-50，磁場 0.5 tesla，スライス厚 1 cm で SE 法と IR 法を行って T_1 値を求めた。撮影部位は右下腿の最大径部を中心にして，軸断面と矢状断面を1から 2 cm 間隔で6から8断面記録した。

結　果

全症例の 4 筋についての CT 値と T_1 値を

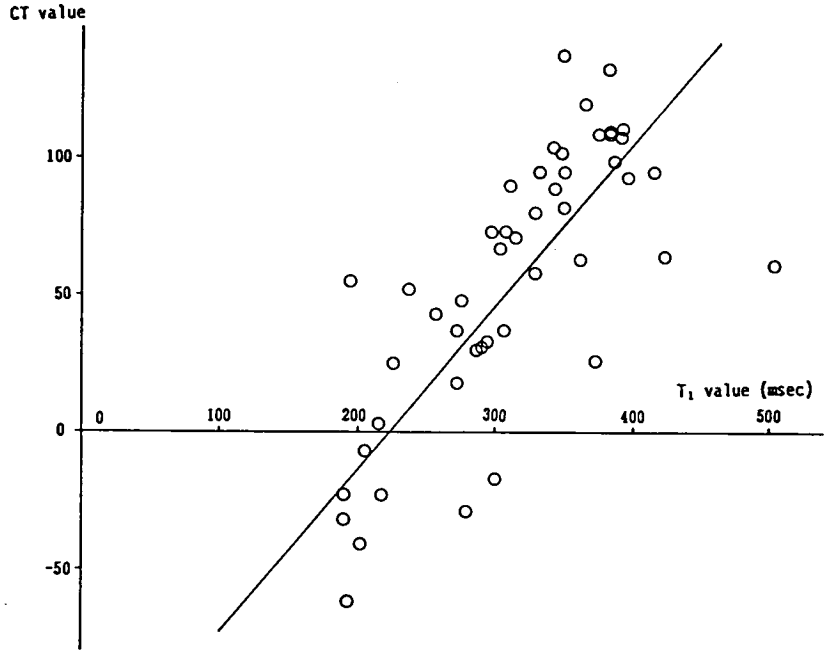


図1　DMD の CT 値と T_1 値

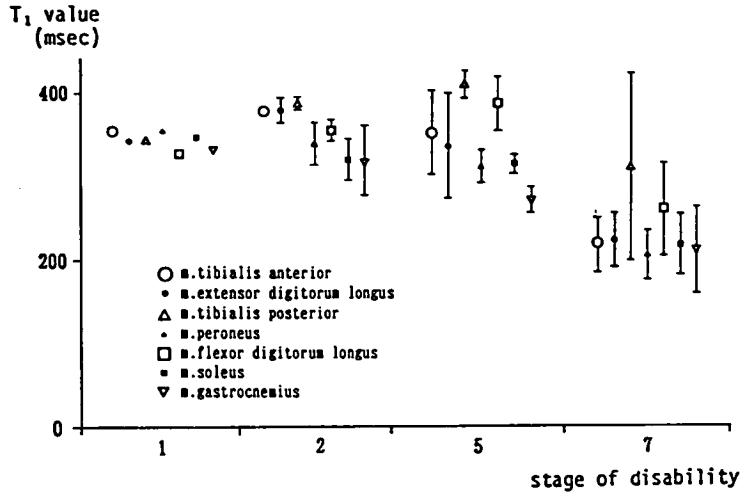


図2　下腿筋の運動機能障害度と T_1 値

図1に示したが，両者の間には $r=0.80$ の有意な相関があった。

運動機能障害度と各筋の T_1 値との関係を図2に示した。stage 1 ではすべての筋でほぼ正常範囲であったが，stage 2 では逆三角形の腓腹筋や小さい四角形のヒラメ筋では T_1 値が低下傾向を示し，逆に三角形の後脛骨筋や四角形の長指屈筋では T_1 値が上昇の傾向を示した。stage 5 ではこれらの傾向がさらに顕著となり，腓腹筋やヒラメ筋に加えて腓骨筋も T_1 値が低下し，後脛骨筋や長指屈筋の T_1 値はさらに上昇した。stage 7 ではすべての筋の T_1 値は低下したが，後脛骨筋や長指屈筋では T_1 値の低下が軽度であった。

足底屈曲に関する筋の筋力と T_1 値との関係を図3に示した。筋力5ではすべての筋で T_1

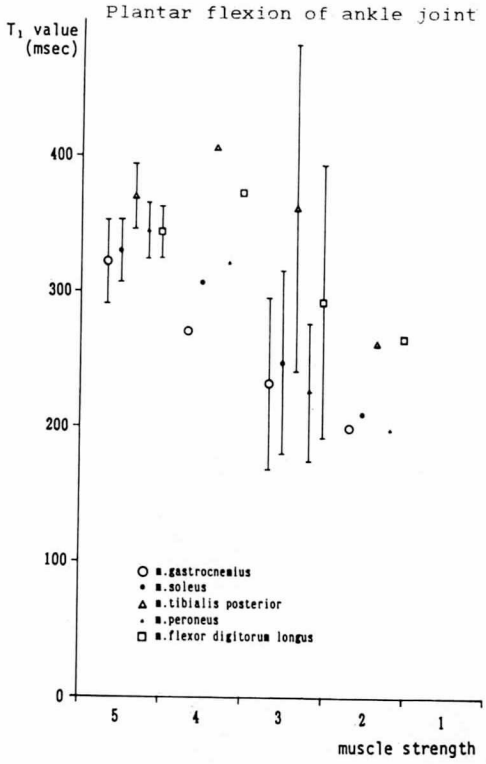


図3　足底屈曲筋の筋力と T_1 値

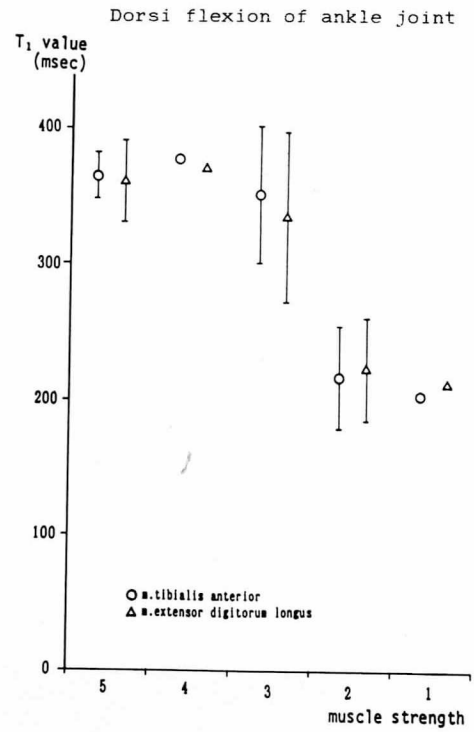


図4　足背屈曲筋の筋力と T_1 値

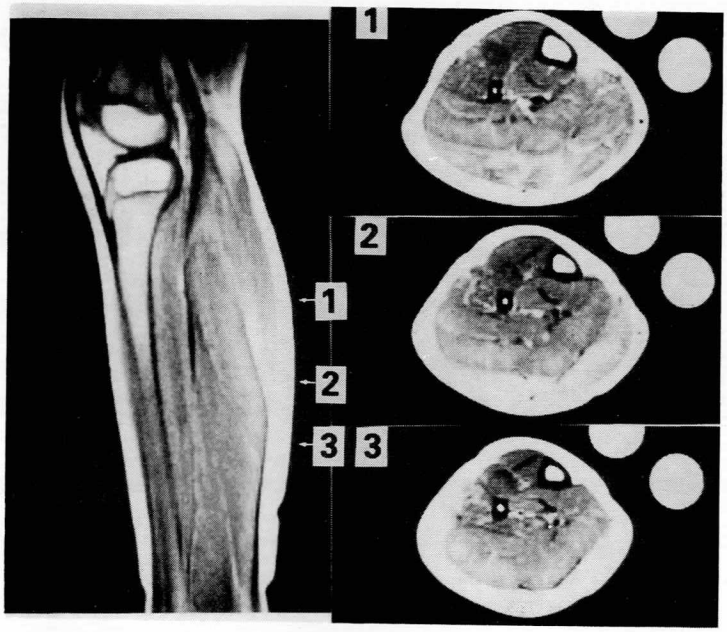


図5　運動機能障害度 stage 2 の MRI

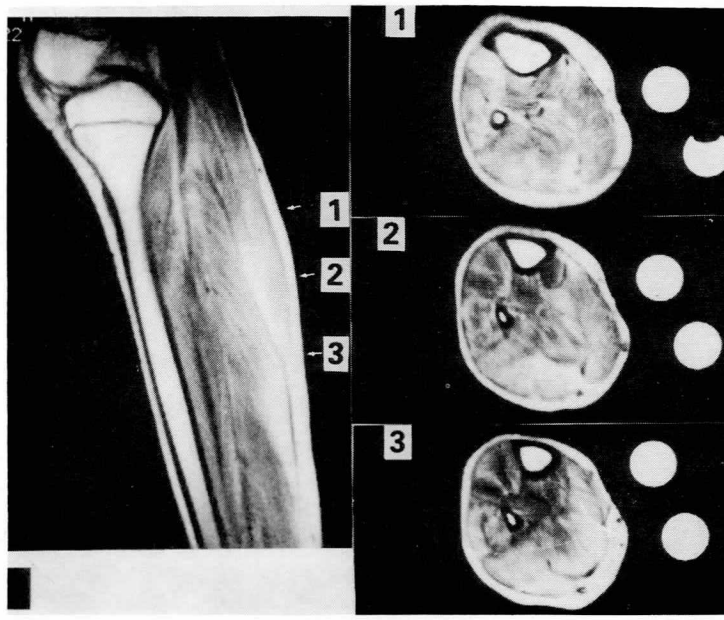


図6　運動機能障害度 stage 5 の MRI.

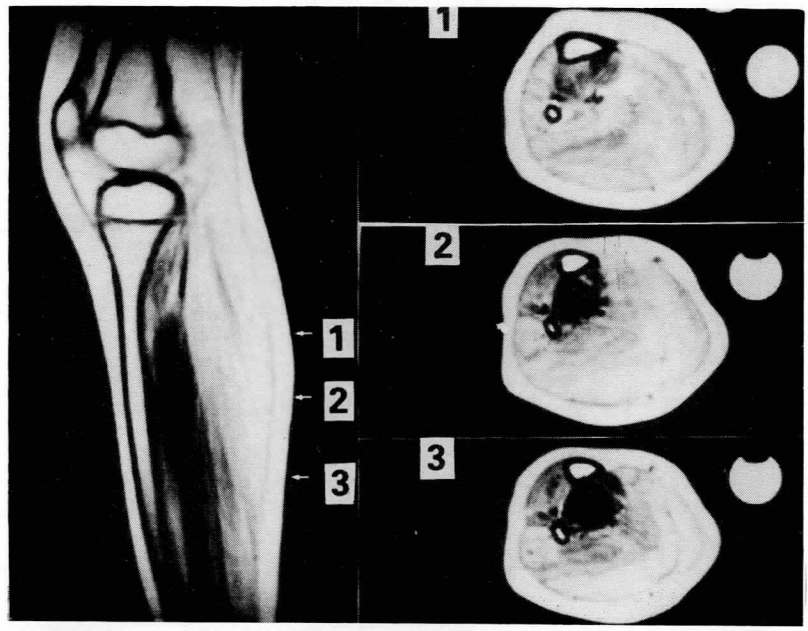


図7　運動機能障害度 stage 7 の MRI.

値は正常範囲であったが，筋力4になると腓腹筋では低下傾向，後脛骨筋と長指屈筋では上昇傾向を示した。筋力3になると腓腹筋，ヒラメ筋，腓骨筋では T_1 値が明らかに低下していたが，後脛骨筋，長指屈筋ではまだ低下していない症例もあった。しかし，筋力2になるとすべての筋で低下する傾向があった。

足背屈曲に関する筋の筋力と T_1 値との関係を図4に示した。筋力5，4では T_1 値は正常であったが，筋力3になると低下傾向を示し，

筋力2，1では明らかに2筋とも T_1 値が低下した。

運動機能障害度 stage 2 の5歳児の MRI 写真を図5に示した。左側に矢状断面，右側に軸断面を呈示し，矢状断面の矢印の部位の軸断面を上から順に並べた。

矢状断面において腓腹筋では下部が高信号となり，ヒラメ筋では腓腹筋に接した部分，その下部では後部が高信号になり病変の存在を示した。軸断面でみると，腓腹筋では上より中の写真でより高信号となり，ヒラメ筋でも上より中，さらに下の写真でより高信号となり，なかでも後部がより高信号であった。

運動機能障害度 stage 5 の13歳9カ月の MRI 写真を図6に示した。腓腹筋，ヒラメ筋の変化は前の症例より高度であったが，同様の傾向を示した。さらに本例では前脛骨筋において，上の写真では高信号であるが，中・下の写真では高信号の程度が軽く，筋周囲に較べて中心部では病変が軽度であった。

運動機能障害度 stage 7 の13歳9カ月児の MRI 写真を図7に示した。腓腹筋，ヒラメ筋の病変は高度で，病変の進展方向は定かでなく，前脛骨筋では上部がより高信号で，後脛骨筋でも上部が少し高信号であった。しかし，矢状断面で明らかなように後脛骨の変化はまだ軽度であった。

結　論

骨格筋の MRI は骨の影響がなく，細い筋の判別も CT より容易であった。また T_1 値は CT 値や筋力ともよく相関していた。MRI は被爆の心配がないので連続断面を記録でき，矢状断面がとれる断層面設定の自由さから CT では不可能であった筋全体についての新たな情報が得られた。その結果，筋腱移行部から病変が出現する傾向がみられたが，この部位は DMD で欠損している Dystrophin が多く存在する部位であり[3]，この傾向は病因との関連でも興味ある所見と思われた。

文　献

1）長尾秀夫，高橋　貢ら：神経筋疾患の骨格筋 computed tomography (CT). 日児誌 **90**：140, 1986

2）首藤　貴，長尾秀夫ら：筋ジストロフィー症 (Duchenne 型) における筋病態に関する画像診断の有用性——骨格筋 CT の客観的評価と筋力との関連において——.「筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究」昭和63年度研究報告書 p. 112, 1989

3）Shimizu T, Matsumura K et al: Dense immunostainings on both neuromuscular and myotendon junctions with an anti-dystrophin monoclonal antibody. Biomedical Research **10**: 405, 1989

セントラルコア病姉弟例骨格筋の CT 所見と超音波断層所見

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科学教室

共同研究者　新　井　ゆ　み，平　沢　恭　子，大　沢　真木子
炭　田　沢　子，岡　田　典　子，鈴　木　暢　子
宍　倉　啓　子，平　山　義　人，池　中　晴　美
東京女子医科大学小児科学教室

要　旨

10歳と5歳のセントラルコア病姉弟の骨格筋 CT 及び超音波断層を施行し，以下の結果を得た。

1）第3腰椎，大腿中央，下腿最大周径の各スライスに著明な筋肉の低吸収域変化を認めた。

2）変化は腰椎，大腿が下腿より強く，特に傍脊柱筋，広筋，縫工筋，薄筋，大内転筋，半膜様・半腱様筋，大腿二頭筋に強い傾向があった。下腿筋は全体によく保たれていたが，ひらめ筋に最も変化を認めた。

3）大腿部超音波画像では，CT 上よく保たれてみえた大腿直筋を含め，全般的に筋エコーが増強し，筋膜・骨像の不鮮明化が認められていた。

セントラルコア病姉弟例に筋 CT スキャン及び超音波診断法を施行し，興味ある所見を得たので若干の考察とともに報告する。

対　象

症例1：10歳女児

生下時より吸啜力弱く体重増加不良あり。乳児期の運動発達の遅れは明確ではなかったが，個々の運動は緩徐で瞬発力の必要な運動は苦手であった。生後1カ月より低筋緊張を指摘されており，また後述弟の問題もあり，5歳児，開放筋生検（大腿直筋）によりセントラルコア病と診断された（コア病変90%）。又，同時に筋力低下を認める父も筋生検にて同疾患と診断された。その後，本児は徐々に運動機能を獲得し，10歳時には両足跳躍，片足跳躍可能であった。

症例2：5歳男児（症例1の弟）

骨盤位分娩，生下時仮死を認めた。1カ月検診で低筋緊張を指摘され，4カ月時全く定頸を認めず，開放筋生検（大腿直筋）にて同疾患と診断された（コア病変10%未満）。その後，定頸6カ月，処女歩行2歳6カ月と運動機能を獲得したが，5歳時でも両足跳躍は不能であった。

方　法

CT は日立 CT 600 を用い，120 kv, 300 mA, スライス幅 10 mm, スキャン時間 4.5 秒にて第3腰椎（以下 L3），大腿中央及び下腿最大周径レベルをスライスし，CT 内臓コンピューターを用い，トラックボールで各筋の周囲を囲むことにより平均 CT 値を求めた。超音波断層は Hitachi EUB 410 を用い，7.5 MH トランスジューサーを使用して，大腿中央部の大腿四頭筋側より横断面を検査した。又，ボランティアの9歳女児，5歳男児を超音波検査の正常対照とした。

結　果

筋 CT 上（Fig. 1），肉眼的に低吸収域（LD）

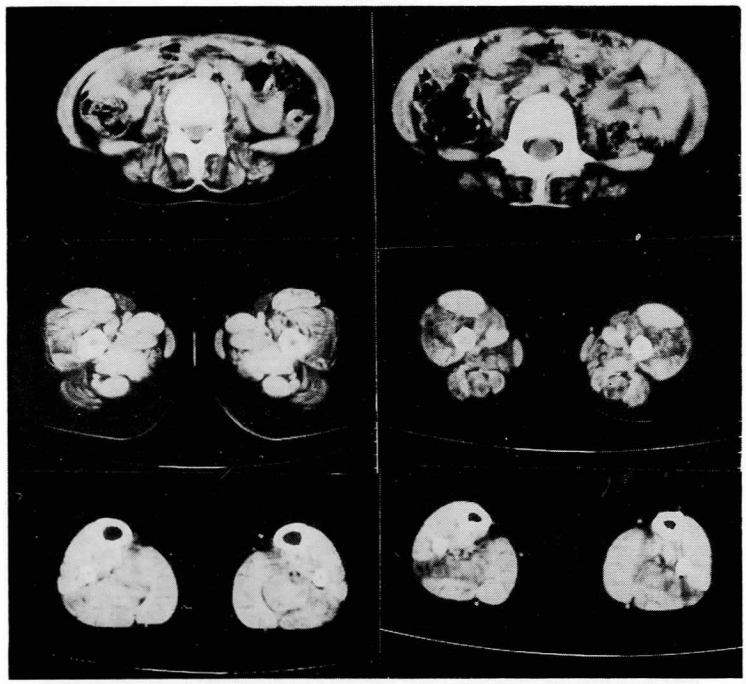


Fig. 1 Muscular CT scans at the levels of L3 vertebra (top), midthigh (middle), and the thickest part of the legs (bottom) in the cases with central core disease. left (case 1) right (case 2)

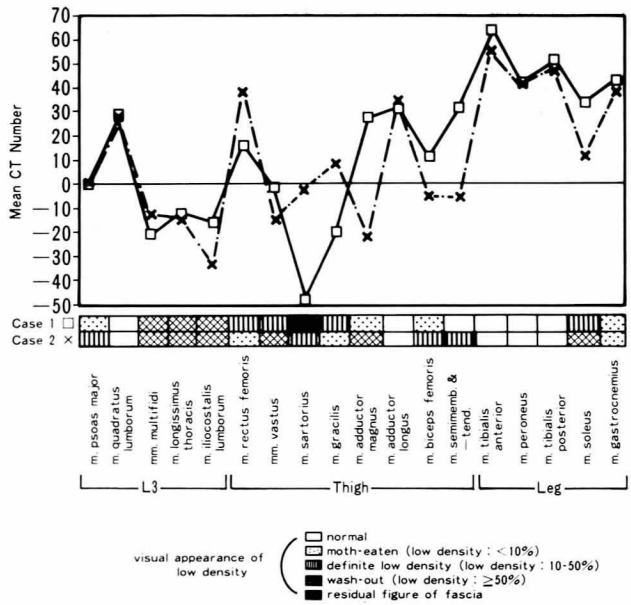


Fig. 2 Mean CT number and the appearance of low density in each muscle in two cases with central core disease.

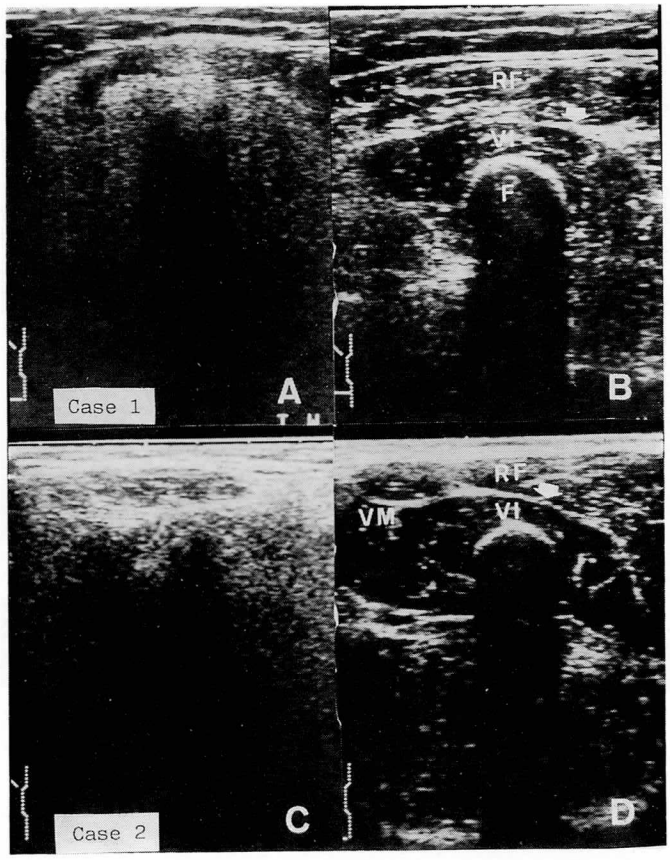


Fig. 3 Comparison of ultrasound imaging of the midthigh between the sibling patients (A ; case 1, C ; case 2) and two healthy children (B, D).
RF ; m. rectus femoris VI ; m. vastus intermedius
VM ; m. vastus medalis F ; fascia

は L3 の傍脊柱筋及び大腿筋に目立つが，症例2のほうが著明で，下腿ではひらめ筋にも LD が認められた。

次に，各筋の平均 CT 値を2例で比較すると（Fig. 2），L3 では腰方形筋は CT 値が良く保たれていたが，傍脊柱筋，大腰筋で CT 値が低下していた。大腿中央レベルでは，2例間の変化の差が顕著で，全般的に CT 値は症例2よりも症例1で良く保たれていたが，縫工筋，薄筋では症例1の方が低下していた。大腿直筋は2例とも CT 値低下は軽度であったが，広筋では著明であった。大内転筋，大腿二頭筋，半膜様半腱様筋は症例2で著明な低下を認めた。更に下腿最大周径レベルでは，症例2のひらめ筋を除き2例とも CT 値は良く保たれていた。また，これら CT 値の変化は，ひらめ筋を除きほぼ肉眼的所見と一致していた。

超音波断層所見（Fig. 3）では，2症例とも明らかに大腿直筋及び広筋の筋エコーがびまん性に増強して，筋膜が見えにくくなり，大腿骨陰影は認識不能になっていた。

考　察

セントラルコア病姉弟例の筋 CT スキャンで，軀幹（特に傍脊柱筋）及び大腿筋に著明な CT 値低下を認めた。CT 値低下傾向は機能障害の強い症例2の方に強く，臨床症状の差を反映していると考えられた。

さらに，程度の差はあれこれら若年例でも強い LD が認められたことは，PMD のような積

Table 1 A review of literature about the findings of fatty or connective replacement in each biopsied muscle

Biopsied muscle	Age, Sex	core (%)	Fatty or connective tissue proliferation	Author
M. deltoideus	5F	100	−	Armstrong, et al
	5F	40	−	
	28F	60	−	Saper, et al
M. biceps femoris	19M	100	+	Engel, et al
	34F	45	−	Morgan-Hughes, et al
	20M	?	−	Pongratz, et al
M. rectus abdominis	40F	many	+	Dubowitz, et al
M. quadriceps femoris	9F	middle third	increase	Afini, et al
M. rectus femoris	29F	98	−	Dubowitz, et al
	4M	2.5	−	
M. vastus lateralis	65M	about 100	++	Shy, et al
	34M			
	20F			
	4F			
	9M	100	++	Engel, et al
	63F	75		Bethtem, et al
	37F	50	++	
	18F	100		
M. gastrocnemius	34F	95	+	Gonatas, et al
	3F	50-60		
	mother	?	+	Afini, et al

+ :slight increase ++ :moderate increase

極的筋崩壊のない本症でも早期より脂肪浸潤があることを示している。本症のCT変化についてはまだ報告がないので，従来の報告例[1)~11)]の結合織及び脂肪組織の増加に関する記載を各生検筋毎にみると（Table 1），生検時年齢に幅があるのにもかかわらず，結合織，脂肪組織は外側広筋では中等度増加，大腿二頭筋，腓腹筋では軽度増加，大腿直筋ではほとんどなく，本報告例の所見と一致する。本症でも変化のでやすい筋の分布パターンがある可能性が示唆された。

又，本症の超音波画像所見については，Heckmatt ら[12)]が8歳男児と32歳の母親の大腿中央部検査で，内側広筋を主体とした筋エコーの増強と骨像の消失を認めている。我々の例においても，全般に筋エコーの増強と筋膜，骨像の減弱を認めたが，CT scan 上よく保たれてみえる大腿直筋においてさえ，超音波画像上明らかな異常所見を呈したことは極めて興味深い。田代ら[13)]はこのCT像と超音波画像の解離について，CT は一ピクセル内のX線吸収度の平均を示すため，吸収度の異なる組織が細かく混在する病変の場合は，みかけ上 CT 値が正常に近づく可能性があるが，超音波画像では，各組織間の固有音響インピーダンスの差異にもとづくので特徴的所見を生じうる為としている。このことは，筋の変化によっては CT scan より超音波画像が敏感な場合があることを示している。今後，症例をかさね比較検討を行いたい。

文　献

1) Armstrong RM, Koenigsberger R et al : Central core disease with congenital hip dislocation ; study of two families. Neurology **21** : 369, 1971

2) Saper JR, Itabashi HH : Central core disease-a congenital myopathy. Dis Nerv Syst **37** : 649, 1976

3) Engel WK, Foster JB et al : Central core disease-an investigation a rare muscle cell abnormality. Brain **84** : 167, 1961

4) Morgan-Hughes JA, Brett EM et al : Central core disease or not?—observation on a family with a nonprogressive myopathy. Brain **76** : 527, 1973

5) Pongratz D, Henser M et al : Central Core Disease mit 'structured cores' in Typ II-Fasern. Klin Wochenschr **54** : 117, 1976
6) Dubowitz V, Platts M : Central core disease of muscle with focal wasting. J Neurol Neurosurg Psychiatry **28** : 432, 1965
7) Afifi AK, Smith JW et al : Congenital nonprogressive myopathy. Neurology **15** : 371, 1965
8) Dubowitz R, Roy S : Central core disease of muscle : clinical histochemical and electron microscopic studies of an affected mother and child. Brain **93** : 113, 1970
9) Shy GM, Magee KR et al : A new congenital non-progressive myopathy. Brain **79** : 610, 1956
10) Bethlem J, van Gool J et al : Familial non-progressive myopathy with muscle cramps after exercise. A new disease associated with cores in the muscle fibers. Brain **89** : 569, 1966
11) Gonatas NK, Perez MC et al : Central "core" disease of skeletal muscle. Ultrastuctural and cytochemical observation in two cases. Am J Pathol **47** : 503, 1965
12) Heckmatt JZ, Leeman S et al : Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. J Pediatr **101** : 656, 1982
13) 田代邦雄, 松浦 亨ら : 筋疾患と超音波診断法. 内科 **58** : 120, 1986

MELAS の脳循環代謝病態について（続報）

——ポジトロン CT による脳血管反応性の検討——

班　　員　松　永　宗　雄
弘前大学医学部脳研神経内科

共同研究者　渡　引　康　公[2)]，富　山　誠　彦[1)2)]，長　田　　乾[2)]
平　田　　温[2)]，宍　戸　文　男[3)]

[1)] 弘前大学医学部脳研神経内科　[2)] 秋田県立脳研センター・神経内科
[3)] 秋田県立脳研センター・放射線科

要　約

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS) に見られる脳卒中様発作のメカニズムは未だ不明な点が多い。前年度，著者らは PET による検討から，MELAS では脳酸素代謝障害が病態の中心をなすことを報告した[2)]。今年度はさらに PET を用いて動脈血炭酸ガス分圧変化に対する脳血管反応性を定量的に測定し，MELAS の中枢神経症状の発生機序について検討した。MELAS の3例における炭酸ガス負荷時の脳血管反応性は健常者の 1/2 以下に低下しており，その程度は重症度と平行していた。一方，過呼吸に対する脳血管反応性は保たれていた。このことは炭酸ガス分圧変化に対する脳血管の拡張性が障害され，収縮性は保持されていることを示し，本症の脳卒中様発作は慢性的脳血管拡張をもたらす一連の脳酸素代謝障害を反映しているもので，脳循環障害はさほど重要でないと考えられた。

緒　言

1984年，Pavlakis ら[1)] が繰り返し起こる脳卒中様症状を特徴とするミトコンドリア脳筋症の1型を MELAS として報告し，その後多くの症例で複合体 I 欠損が証明されている。しかし全身の多系統にわたるミトコンドリア異常が，なぜ脳卒中様発作と言う形で症状を発現するのかは未だ解明されていない点が多い。

前年度，著者らは positron emission tomography (PET) による検討から，MELAS では脳酸素代謝の障害が病態の中心をなすことを報告した[2)]。本報告では更に PET を用いて動脈血炭酸ガス分圧 ($PaCO_2$) 変化にたいする脳血管反応性を定量的に測定し，MELAS の中枢神経症状の発生機序について先の報告を支持する知見を得たので報告する。

対象・方法

臨床症状および経過，血液・髄液中の乳酸値ならびに筋病理・生化学的所見などから複合体 I 欠損の MELAS と診断された小児3例に対して PET を用いて Kanno ら[3)] の $H_2{}^{15}O$ 瞬時静注法により脳血管反応性を測定した。すなわち，体重 1 kg 当り 0.4 mCi の $H_2{}^{15}O$ を肘静脈より急速静注し，その15—20秒後から60秒間データ収集を行い，同時に動脈血中 $H_2{}^{15}O$ 濃度の測定を行いオートラジオグラフ法の原理に基づいて脳血流量 (CBF) を算定した。測定には，PET 装置 HEADTOME—III を使用した。その画像分解能は半値幅 10 mm であった。各負荷につき，orbitomeatal plane に平行に 15 mm 間隔で5断面の測定を行った。負荷

表1　MELAS の3症例の概略

症　　例	1	2	3
年　　齢	12歳9カ月，男	13歳3カ月，男	9歳11カ月，女
発　　症	12歳2カ月	5歳頃	3歳頃
初発症状	頭痛発作	発育遅延	発育遅延
身長・体重	151 cm，44 kg	138.5 cm，26 kg	119 cm，18.5 kg
主要症状	閃輝暗点，同名半盲を伴う頭痛発作 左上肢脱力	知能低下 両眼瞼下垂，視神経萎縮，網膜変性，痙攣発作 骨格筋萎縮	閃輝暗点，同名半盲を伴う頭痛発作 骨格筋萎縮 両バビンスキー陽性
乳酸　血液	16.3 mg/dl	28.5 mg/dl	29.0 mg/dl
髄液	37.0	34.9	
ピルビン酸			
血液	0.72		0.72
髄液	1.88		
CT スキャン	12歳7カ月（図1上段） 12歳9カ月（　中段）	13歳3カ月（図2上段）	9歳11カ月（図3上段）
	13歳1カ月（　下段）	13歳6カ月（　下段）	10歳1カ月（　下段）
PET	13歳1カ月（図4）	13歳6カ月（図5）	10歳1カ月（図6）

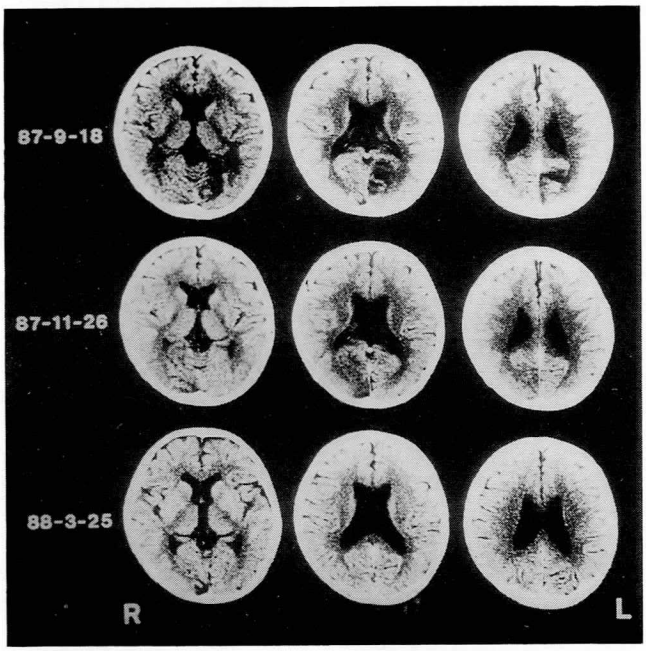


図1　症例1の頭部 CT。上から順に12歳7カ月，12歳9カ月，13歳1カ月の CT を示す.

は 7％CO_2 吸入・過呼吸を用いた。CO_2 吸入・過呼吸負荷は測定1分前より測定終了まで約3分間行い，安静時，CO_2 吸入負荷，過呼吸負荷の順に15分間隔で CBF を測定した。

同時期に施行したX線 CT を解剖学的指標にして，各々測定断面上で，左右の前頭葉，側頭葉，頭頂葉，後頭葉，視床，小脳半球の12箇所と橋，中脳の2箇所の計14箇所に関心領域

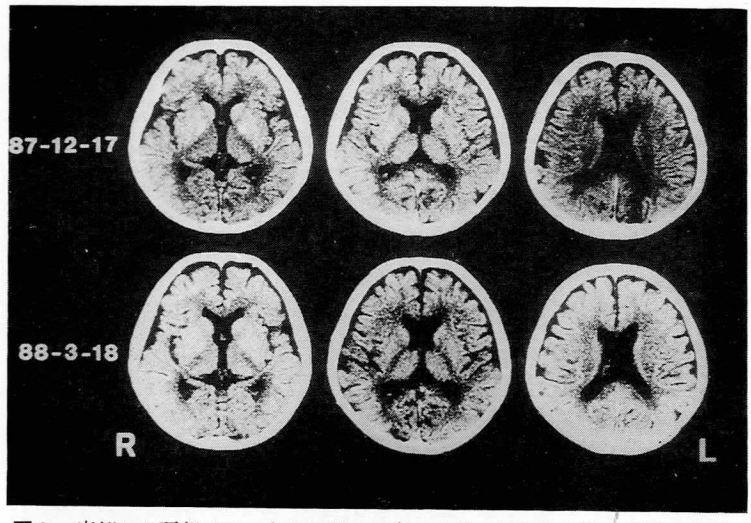


図2　症例2の頭部 CT。上から順に13歳3カ月，13歳6カ月の CT を示す.

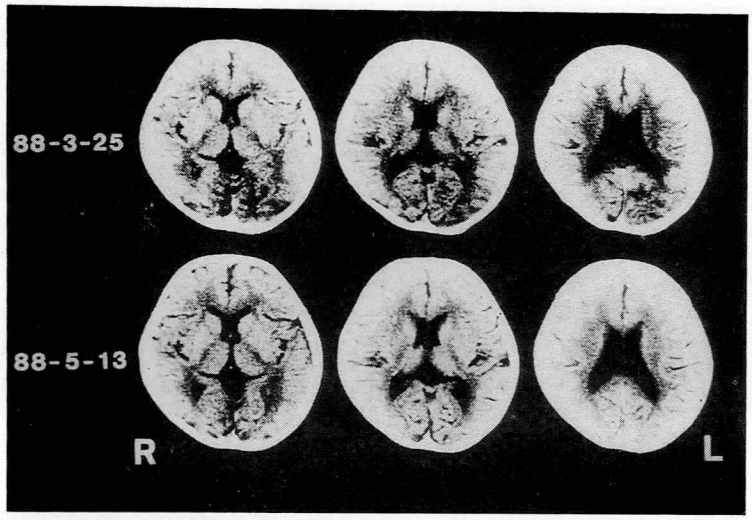


図3　症例3の頭部 CT。上から順に9歳11カ月，10歳1カ月の CT を示す.

を設定し，得られた局所の値から全脳平均の CBF を算出した。対照として健常男子7名の値を用いた。脳血管反応性は安静時に対しての $PaCO_2$ 1 mmHg 当りの全脳平均の CBF 変動率を対照群と MELAS で比較した。

対象とした MELAS の3症例は，12歳9カ月男児（症例1），その妹の9歳11カ月女児（症例3），および13歳3カ月男児（症例2）である。それぞれの臨床要約を表1に，また CT 所見を図1～3に示した。

結　果

症例1～3の PET 所見を図4～6に，また安静時 CBF に対する各負荷時 CBF の変化を図7に示した。

CO_2 負荷では，対照群7例で $PaCO_2$ の平均 4.3 mmHg 上昇に対し，CBF は 6.8±5.0 %/mmHg $PaCO_2$ の増加を示した。一方，MELAS の3例では，$PaCO_2$ のそれぞれ 4.5, 7.7, 7.6 mmHg の上昇に対し，CBF はそれぞれ 3.77, 2.50, 1.67 %/mmHg $PaCO_2$，平均で 2.65 %/

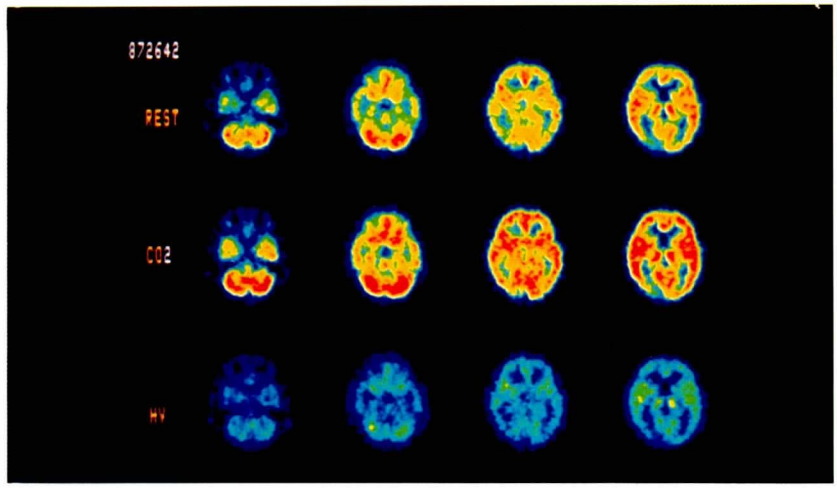


図4　症例1の PET 所見．上から順に安静時，CO_2 吸入時，過呼吸時の CBF を示す．

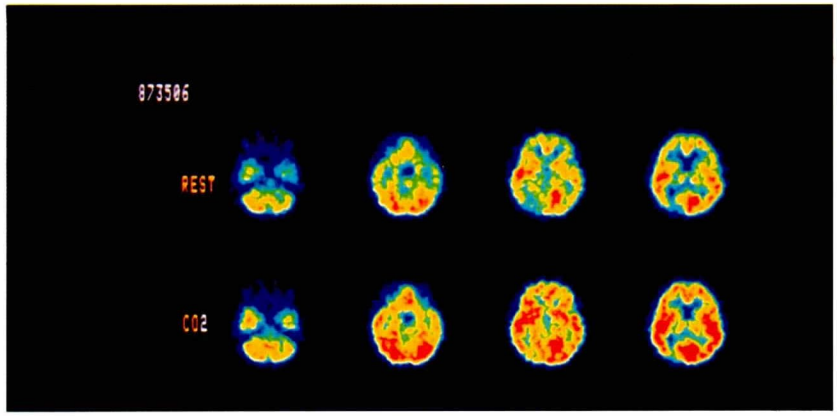


図5　症例2の PET 所見．上から順に安静時，CO_2 吸入時の CBF を示す．

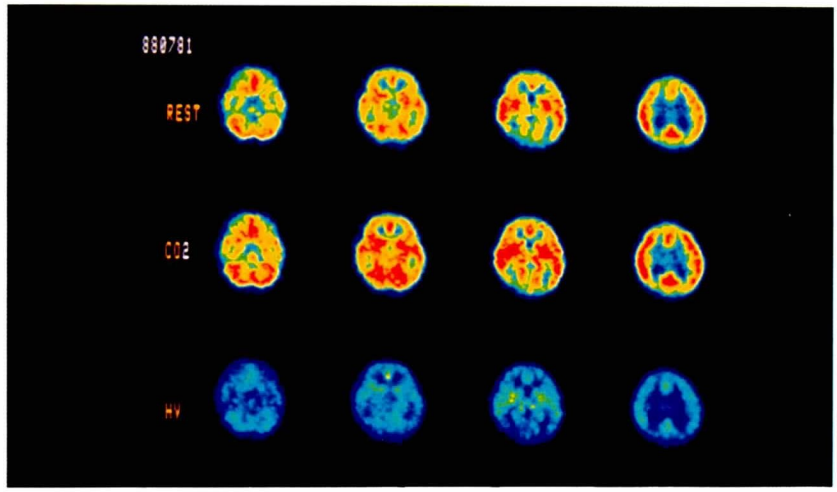


図6　症例3の PET 所見．上から順に安静時，CO_2 吸入時，過呼吸時の CBF を示す．

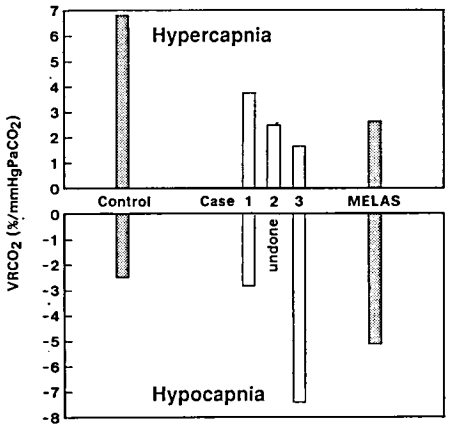


図7

mmHg $PaCO_2$ の増加を示した。過呼吸負荷では，対照群6例で $PaCO_2$ の平均 10.4 mmHg 低下に対し CBF は 2.5±1.4%/mmHg $PaCO_2$ の低下であった。他方，MELAS の2例の測定では，$PaCO_2$ が各 13.7, 5.8 mmHg 低下したのに対して，CBF は各 2.84, 7.42%/mmHg $PaCO_2$, 平均で 5.13 %/mmHg $PaCO_2$ 低下した。

以上から MELAS では CO_2 負荷に対する脳血管反応性は対照群の 1/2 以下に低下していたが，その程度は症例3で最も低く，症例1が最も軽度で，症例の重症度と一致していた。一方，過呼吸に対する脳血管反応性は症例1では保たれており，症例2では対照群を大きく上回っていた。

考　案

脳循環の重要な調節因子の1つである $PaCO_2$ の CBF への影響については，Kety 以来多くの研究が行われ，今日では $PaCO_2$ 変化に対する脳血管反応性は脳の酸素供給に対する循環予備能の指標と考えられている。一方，最近では PET の発展に伴って，脳循環代謝に関わる多くの生理学的・生化学的な諸量の測定が可能になったが，Frackowiak らによる ^{15}O標識ガス定常吸入法では測定時間が長く，繰り返し CBF 測定を必要とする脳血管反応性の測定が困難であった。そこで著者らは短時間 CBF 測定法である $H_2{}^{15}O$ 瞬時静注法を用いて，MELAS 患者における局所的な in vivo での $PaCO_2$ 血管反応性の測定を行った。

今回の検索結果から明らかなように，MELAS では高炭酸血負荷反応性は著しく障害されていたが，低炭酸血反応性は良好であった。すなわち，$PaCO_2$ 変化に対する脳血管の拡張性が障害され，収縮性は保持されていた。

高炭酸血負荷反応性の低下には，脳血管の最大拡張状態や脳血管自体の変性による運動性の低下，CO_2 に対する感受性の低下などが関与していると考えられている。本症では低炭酸血負荷反応性が保持されていたことから，血管自体の運動性や CO_2 に対する感受性は保たれており，高炭酸血負荷反応性の低下は脳血管が安静時，組織酸性症のために既に最大拡張状態にあり，物理的に拡張する余地を残していないためと考えられた。

前回の報告で，著者らは PET による検討から，MELAS では健常人に比べて CBF が脳全般にわたり高値を示すのに対して，脳酸素消費量は著明に低下しており，脳ブドウ糖消費量は比較的保たれていることから，MELAS では脳酸素代謝の障害が病態の中心をなすことを報告した。これを今回の検索結果と併せて考えてみると，MELAS の脳卒中様発作は，ミトコンドリア機能低下，嫌気性解糖亢進，乳酸アシドーシス，慢性的な脳血管拡張という一連の脳酸素代謝障害の連鎖を反映していると考えられ，循環障害に重きを置く従来の考え方は否定的であると結論されよう。

文　献

1) Pavlakis SG, Phillips PC, et al : Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : a distinctive clinical syndrome. Ann Neurol **16** : 481-488, 1984

2) 松永宗雄，渡引康公ら：MELAS の脳循環代謝病態について—Positron emission tomography (PET) による検討—．筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究，昭和63年度研究報告書 1989, 138-142

3) Knno I, Iida H, et al : A system for cerebral blood flow measurement using an $HH_2{}^{15}O$ autoradiographic method and positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab **7** : 143-153, 1987

Ⅱ．臨床病態

B. 生化学

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-B　生化学

Myotonic dystrophy における内分泌異常

——副甲状腺ホルモン系の異常の実態調査——

班　　員　葛　谷　英　嗣
京都大学第２内科

共同研究者　西　谷　　裕[1]，高　橋　桂　一[2]，斎　田　恭　子[3]
姜　　進[4]，笠　木　重　人[5]，岩　下　　宏[6]
大　城　盛　夫[7]，大　井　長　和[8]

[1] 国立療養所宇多野病院　[2] 国立療養所兵庫中央病院　[3] 国立療養所宇多野病院
[4] 国立療養所刀根山病院　[5] 国立療養所松江病院　[6] 国立療養所筑後病院
[7] 国立療養所沖縄病院　[8] 宮崎医科大学第３内科

昨年度に引き続き，myotonic dystrophy に伴う副甲状腺ホルモン系の異常の実態調査を行った。調査票を送付し，61名の患者（男性31名，年齢21～62歳，女性30名，年齢14～67歳）の臨床データをうることができた。協力を得た病院は国立療養所兵庫中央病院，国立療養所宇多野病院，国立療養所筑後病院，浜松労災病院，京都第２岡本病院，滋賀医科大学第３内科，国立療養所沖縄病院，宮崎医科大学第３内科，北野病院，京都リハビリテーションセンター，京都市立病院，国立療養所刀根山病院，国立療養所松江病院，天理よろず相談所病院，県立尼崎病院，鹿児島大学第３内科である。

表１

頭蓋骨肥厚	52.0%	(26/50)
前頭洞拡大	36.2	(17/47)
トルコ鞍狭小化	21.7	(10/46)
骨陰影の淡影化	28.9	(13/45)
骨の限局性透亮像	9.0	(4/44)
骨膜下骨吸収像	21.4	(9/42)
病的骨折	0	(0/56)
骨　　痛	7.2	(4/55)
低身長	9.6	(5/52)
白内障	66.0	(35/53)
基底核石灰化	25.0	(12/48)
後縦靭帯骨化	12.8	(6/47)
知能低下	38.9	(21/54)
脳波異常	42.2	(19/45)

表１にこれらの症例について，副甲状腺系との関連が疑われる症状や合併症の頻度をまとめて示した。レントゲン写真による骨の変化としては，従来からいわれているように，頭蓋骨肥厚，前頭洞拡大，トルコ鞍狭小化が比較的高頻度に認められた。骨陰影の淡影化も約30%にあった。原発性副甲状腺機能亢進症では骨の限局性透亮像（cystic lesion），骨膜下骨吸収像（sub-

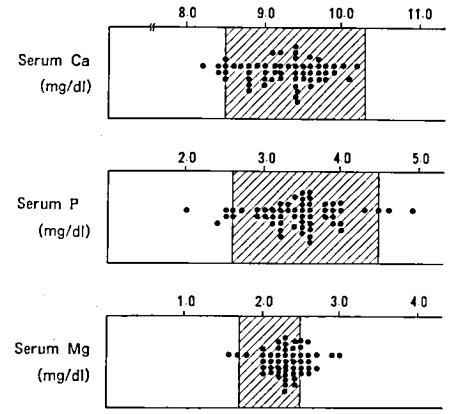


図１　Myotonic Dystrophy：血清 Ca, P, Mg 濃度

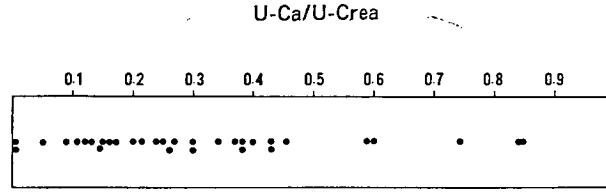


図2　Myotonic Dystrophy：尿中 Ca とクレアチニンの比

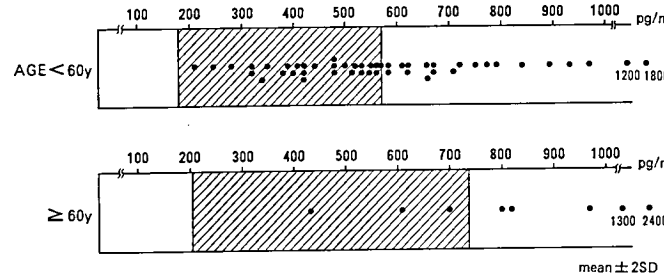


図3　Myotonic Dystrophy：血清 PTH 濃度，斜線部は正常人における mean±2SD をあらわす

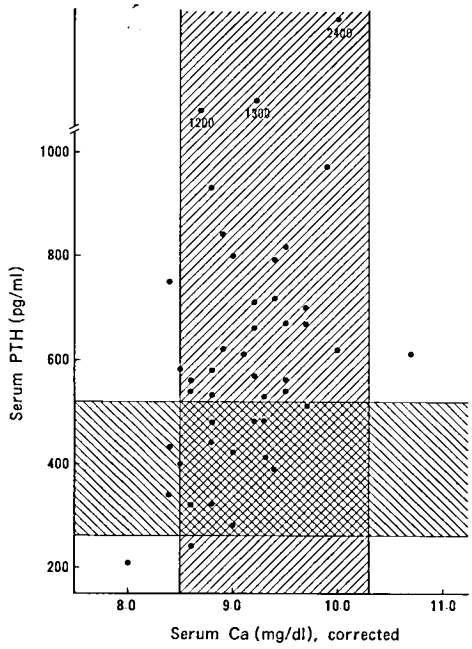


図4　Myotonic Dystrophy：血清 Ca と PTH 濃度

periosteal resorption）などが特徴的であるが，これらの変化を認めるとするものが，それぞれ約9％，21％あった。一方，白内障や基底核石灰化は副甲状腺機能低下症に認められるが，myotonic dystrophy ではそれぞれ66％，25％の症例に認めた。

早朝空腹時に採血を行い，血清 Ca，P，Mg を測定した（図1）。血清 Ca，P は大部分の症例で正常範囲内であった。軽度の低 Ca 血症は12％（7/58）にあった。一方，血清 Mg は高値の傾向を示し，約28％（15/53）が 2.5 mg/dl 以上であった。次に尿中 Ca 排泄をみるため，早朝空腹時，起床後2度めに排泄された尿の Ca とクレアチニンの比を求めた。図2に示す如く，多数の症例で増加（0.3以上）を認めた。このように，myotonic dystrophy では尿中への Ca 排泄が増加していることが示された。ただ筋萎縮のため血中クレアチニンの低下があり，この為，両者の比が高くなっている可能性も考慮しておく必要がある。

血中副甲状腺ホルモン（PTH）濃度は早朝空腹時の検体を用いて，SRL にてヤマサの高感度アッセイ[1]により測定した。血中 PTH の正常値は経年的変化を示し，60歳以降では高くなることが知られているので，患者は2群（60歳までとそれ以降）に分けた。図3に示すように，myotonic dystrophy では両群とも血中 PTH が高値を示すものが多く，全体としてみると46％が正常の mean＋2SD をこえて分布した。血中 PTH は腎機能障害があると上昇してくる。従って，これらの症例で腎機能がどのような状

態であったかが問題になってくるが，1例（血中クレアチニン 1.7 mg/dl, BUN 43 mg/dl, PTH 2400 pg/ml）を除いて全例で血中クレアチニン，BUN は正常であった。このように，myotonic dystrophy にみられる高 PTH 血症が腎機能障害に基いている可能性は低い。図4は個々の症例において血清 Ca（アルブミン濃度で補正）と PTH 濃度の関係をみたものである。多数の症例で PTH が高値を示すのに，Ca 濃度の上昇はなく正常域にとどまっている。

高 PTH 血症を示す疾患としては，①原発性副甲状腺機能亢進症，②二次性副甲状腺機能亢進症，③偽性副甲状腺機能低下症，④偽性特発性副甲状腺機能低下症などがある。myotonic dystrophy では血中 Ca 濃度が高くないので，原発性副甲状腺機能亢進症があるとは考えにくい。むしろ，二次性副甲状腺機能亢進症，あるいは偽性副甲状腺機能低下症に近い病態が考えられるのではないかと思われる。すなわち，何らかの原因で体内の Ca のバランスが負になっており，血中 Ca 濃度が低下の傾向にある。これを代償するため PTH 分泌が亢進している場合である。もうひとつは標的組織に副甲状腺ホルモンの作用障害があり，この為代償性に PTH 分泌が亢進している場合である。一般に副甲状腺ホルモン不応症である偽性副甲状腺機能低下症では血中 Ca 濃度が低下するが，myotonic dystrophy では副甲状腺ホルモンの作用障害の程度が軽い為，血中 Ca 濃度は多くの症例で正常範囲に維持されているのかもしれない。

以上，今回の実態調査により，myotonic dystrophy に伴う副甲状腺ホルモン系の異常についてその概観を明らかにすることができた。高 PTH 血症の成因を解明する為，今後，個々の症例における詳細な検討が必要である。あわせて，副甲状腺ホルモン系の異常が myotonic dystrophy にみられる骨異常や白内障，基底核石灰化，後縦靱帯骨化症の発症とどのように関連しているかを明らかにし，これらの合併症を予防する為の方策を見い出すことが望まれる。

文　献

1）深瀬正晃，藤田拓男ら：高感度 PTH 測定法による健常者の血中 PTH 動態と各種疾患の病態解析。日本内分泌会誌 **65**：807，1989

筋緊張性ジストロフィー症における High density lipoprotein の異常について

班　員　西　川　二　郎
国立療養所医王病院

共同研究者　本　家　一　也[1]，高　井　　弘[2]
[1] 国立療養所医王病院・小児科　[2] 国立療養所医王病院・検査科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（MD）の脂質代謝について，昨年 MD の血清ではアポ蛋白 A-2が低値，A-1/A-2 比が高値を示し，triglyceride（TG）正常例でこの傾向が強いことや，lecithin cholesterol acyltranseferase（LCAT）活性が TG 正常例で低いことを報告したが，high density lipoprotein（HDL）-LCAT 系について，さらに検討した。MD 患者12名，肢帯型筋ジストロフィー症６名で血清中のアポ蛋白 A-1, A-2, HDL-2, 3分画，LCAT 活性，TG, cholesterol-ester 比を測定し，比較および相関の有無を検討した。その結果，MD でアポ蛋白 A-1/A-2 比と HDL 分画の HDL-2/HDL-3 比に正の相関（$P<0.05$）を認め，LCAT 活性については，TG と正の相関（$P<0.001$），A-1/A-2 比と負の相関（$P<0.05$），HDL-2/HDL-3 比とは負の相関傾向を認めた。cholesterol-ester 比は MD で低値を示した。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MD）では高 cholesterol 血症，高 triglyceride（TG）血症を認めることが多いが，cholesterol 合成阻害剤の投与によりミオトニアが発生するとの報告[1]や，本症が筋障害以外にも白内障，ホルモンレセプター異常，赤血球異常等を合併するために，細胞膜異常に基づく病態と考えられている[2]ことなどから，何等かの脂質代謝異常が病因に関係している可能性も考えられる。昨年，MD 患者の血清でアポ蛋白 A-2 の低値，A-1/A-2 比の高値を認め，TG 正常例でこの傾向が強いことを報告[3]したが，アポ蛋白 A-1, A-2 は high density lipoprotein（HDL）の構造成分であることから，MD における HDL の特異性，及び HDL を反応の場とする lecithin-cholesterol acyltransferase（LCAT）について検討した。

方　法

国立療養所医王病院に入院中の MD 患者12名の血清について TG 値，超遠心法により HDL-2，3分画，免疫比濁法によりアポ蛋白 A-1, A-2 値，長崎—赤沼法（日本商事，LCAT-N キット）により LCAT 活性をそれぞれ測定し，相関を検討した。また，cholesterol ester 比を肢帯型筋ジストロフィー症（以下 LG）患者６名の血清を対照として比較検討した。

結果および考察

HDL 分画はそれぞれ cholesterol 値を測定しているが，HDL-2/HDL-3 比とアポ蛋白 A-1/A-2 比に正の相関（$P<0.05$）を認めた（図1）。HDL の構造成分であるアポ蛋白 A-1, A-2 について，MD では，特に TG 正常例で A-2 の低値，A-1/A-2 比の高値を認め[3]るが，HDL のアポ蛋白組成は通常，HDL-2 で A-1 が85%，

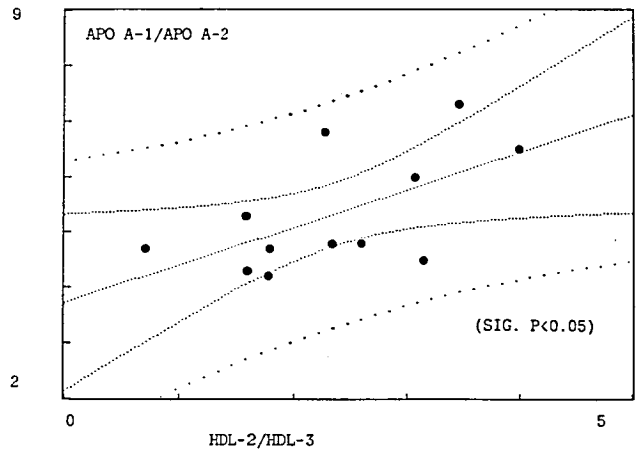

9
APO A-1/APO A-2
(SIG. P<0.05)
2
0
5
HDL-2/HDL-3

図1

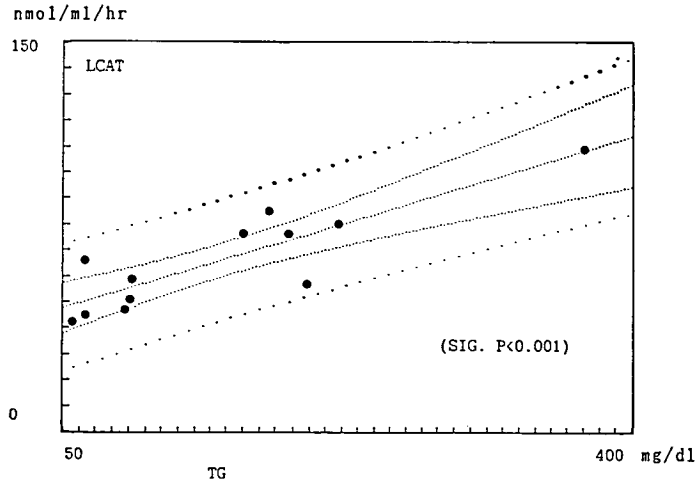

nmol/ml/hr
150
LCAT
(SIG. P<0.001)
0
50
400 mg/dl
TG

図2

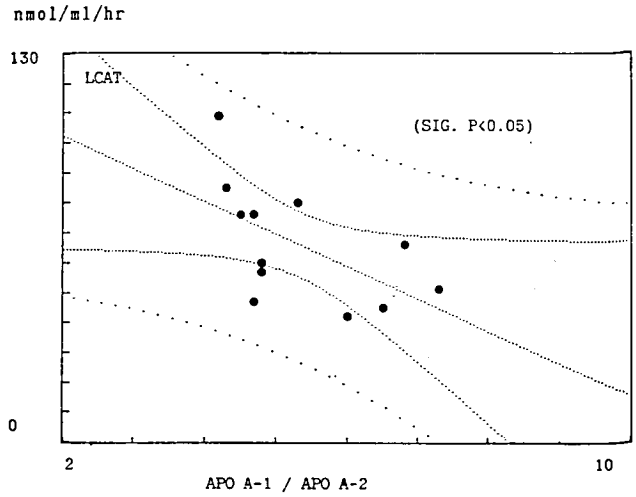

nmol/ml/hr
130
LCAT
(SIG. P<0.05)
0
2
10
APO A-1 / APO A-2

図3

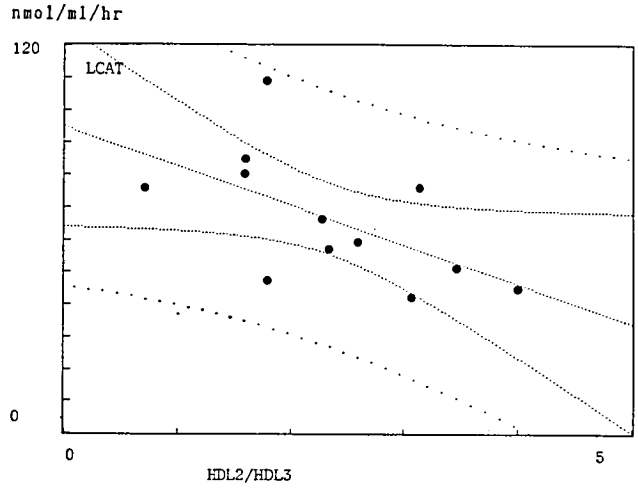


図4

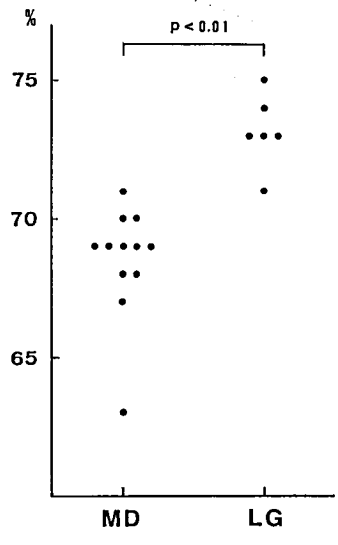


図5　コレステロールエステル比

A-2 が5%, HDL-3 では A-1 が70%, A-2 が20%と HDL-2 に A-1 が多く含まれており，今回の成績と考え合わせると，MD の TG 正常例の HDL は HDL-2 が主体になっていると考えられる。

血清中 LCAT 活性は肝炎，肝硬変などで低下し，肥満，脂肪肝等，脂質合成が盛んな時に上昇するとされている。昨年，MD の TG 正常例では LCAT 活性が低いことを報告[3]したが，今回の測定においても TG 正常例では活性は低く，TG 値と正の相関（$P<0.001$）を示したが，TG 高値例でも正常範囲にあった（図2）。また，LCAT 活性は A-1/A-2 比と逆相関（$P<0.05$）を示し，A-1/A-2 比の高い例で活性は低下していた（図3）。HDL-2/HDL-3 比との関係においても同様の傾向を認めた（図4）。LCAT は HDL を反応の場として lecithin の2位の脂肪酸を遊離型 cholesterol の 3β 水酸基に転移させる酵素で，反応の結果，lisolecithin と cholesterol ester が生成される[4]が，HDL-2 より未熟型の HDL-3 をはるかに良い基質としている[5]ことや，LCAT 活性と HDL-2 には負の相関，HDL-3 には正の相関があることから，MD の TG 正常例で認められる LCAT 活性の低下は HDL 分画の異常に基づいている可能性がある。

血清中 cholesterol ester 比は MD では正常値を示す LG に比べて有意（$P<0.01$）に低下していた（図5）。血清中の cholesterol ester は大部分 LCAT の反応により生成されること[4]から，MD の生体では TG 高値例においても LCAT の働きは低下していると考えられる。

HDL-LCAT 系は組織細胞膜から過剰の遊離 cholesterol を除去し細胞障害を防止していると考えられており，MD における細胞膜異常に HDL-LCAT 系が関与しているかを明らかにすることは重要と思われる。今後，MD の赤

血球膜の cholesterol 含量や，HDL の代謝などについて検討していく必要がある。

まとめ

1）MD の TG 正常例において認められる血清中のアポ蛋白 A-2 の低値，A-1/A-2 比の高値は HDL 分画で HDL-2/HDL-3 比が高いことに基づくと考えられる。

2）MD の血清で LCAT 活性と TG 値に正の相関を認め，TG 正常例では活性は低値を示し，高値例でも正常範囲であった。

3）MD の血清で LCAT 活性とアポ蛋白 A-1/A-2 比に負の相関を認め，HDL 分画の HDL-2/HDL-3 比とも同様の傾向を認めた。

4）MD の血清で cholesterol ester 比は低下していた。

文　献

1）Sommers JE & Winer N : Reversible myopathy and myotonia following administration of a hypocholesterolemic agent. Neurology **16** : 761, 1966

2）Appel SH & Roses AD : Membranes and myotonia. in Pathogenesis of Human Muscular Dystrophies, ed. Rowland LP, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, p. 747

3）本家一也，西川二郎ら：筋緊張性ジストロフィー症における脂質代謝について。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。昭和63年度研究報告書 p. 196

4）Glomset JA : The plasma Lecithin-cholesterol acyltransferase reaction. J Lipid Res **9** : 155, 1968

5）Chung J et al : In vitro mass ; Activity distribution of lecithincholesterol acyltransferase amang human plasma lipoproteins. Atherosclerosis **45** : 33, 1982

ジストロフィン蛋白の機能に関する研究

班　員　荒　木　淑　郎
熊本大学医学部第一内科
共同研究者　佐　藤　　宏[1)]，池　川　眞　一[1)]，宮　本　英　七[2)]
[1)] 熊本大学医学部第一内科　[2)] 熊本大学医学部第一薬理

要　旨

Dystrophin 蛋白の機能を解明する目的で，Dystrophin に富む筋細胞膜分画（SL 分画）を調整し，Dystrophin 蛋白の cAMP 依存性リン酸化，カルシウム・カルモデュリン依存性リン酸化，カルシウム結合能，カルモデュリン結合能を検討した。その結果は，1）Dystrophin 蛋白には，cAMP 依存性，カルシウム・カルモデュリン依存性の内因性リン酸化はみられない。2）Dystrophin 蛋白は，カルシウム結合能は有さない。3）Dystrophin 蛋白のカルモデュリン結合能は証明できなかった。以上の結果は，細胞膜裏打ち蛋白あるいはアクチン結合蛋白質としての Dystrophin 蛋白の機能を考える上で重要であると考える。

はじめに

Dystrophin 蛋白は，その cDNA の塩基配列から，4つの領域に区分されると考えられている。Kunkel らの提唱した Dystrophin 蛋白の構造モデルによると[1)]，N 末端は非筋 α-アクチニンのアクチン結合部位に類似し，2番目のドメインはスペクトリンと相同性のある25回の繰り返しがみられ，スペクトリンや α-アクチニンと同様の3重らせん構造をとり，3番目のドメインはシステインに富んだ EF ハンド構造をとっている。最後は Dystrophin 蛋白特有のC末端ドメインをもち，この部分が細胞膜蛋白と結合していると考えられる。また，金コロイド粒子を用いた免疫電顕による検索の結果では[2)] Dystrophin 蛋白は細胞膜内側に局在することが報告され，その構造上の特徴とあわせ，細胞膜裏打ち蛋白として考えられるに至っている。しかしながら，Dystrophin 蛋白の生化学的性質，その機能に関する研究は，緒についたばかりである。

今回我々は，骨格筋より Dystrophin に富んだ筋細胞膜分画（SL 分画）を調整し，SL 分画における Dystrophin 蛋白の生化学的性質を明らかにする目的で，そのリン酸化能，カルシウム，カルモデュリン結合能を検討したので報告する。

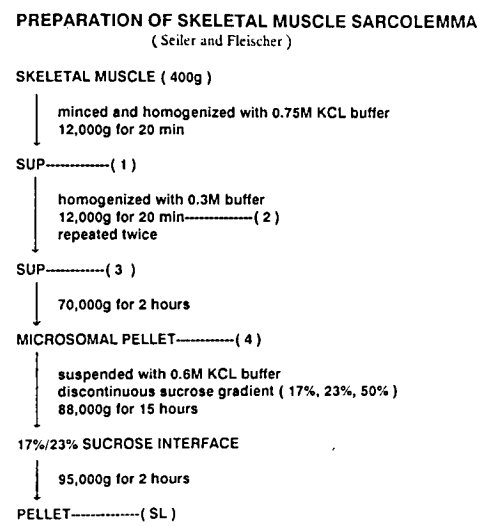


図1

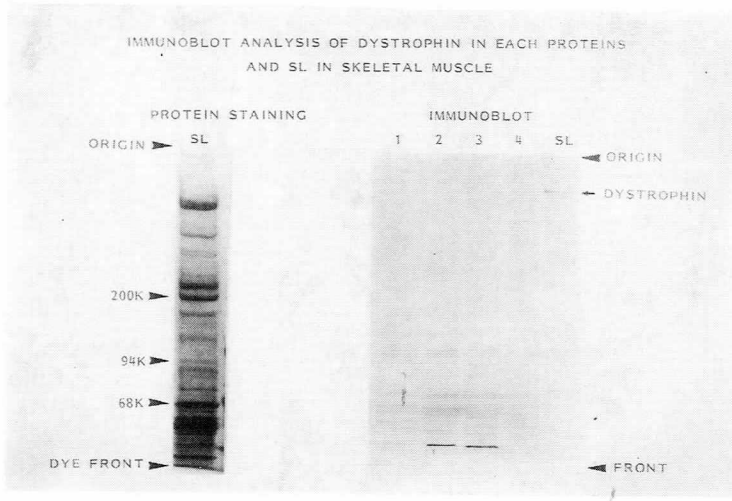


図2

目的及び方法

Dystrophin 蛋白の生化学的性質を明らかにする目的で，以下の実験を行った。まず，ウサギ骨格筋より，SL 分画を調整し（図1）[3]，Dr. Hoffman より提供された抗 Dystrophin 抗体を用いイムノブロシト法により Dystrophin 蛋白の同定を行い，次に SL 分画における Dystrophin 蛋白の cAMP 依存性リン酸化，カルシウム・カルモデュリン依存性リン酸化を検討した[3]。また，^{45}Ca，^{125}I-カルモデュリンを用いたゲルオーバーレイ法にて SL 分画における Dystrophin 蛋白のカルシウム結合能，カルモデュリン結合能の検討を行った[3)4)]。

結　果

図1に Seiler らの方法を用いた SL 分画調整法を示す。各分画毎（1〜4, SL）に上清をストックし各上清毎に抗 Dystrophin 抗体を用いたイムノブロシト法にて，Dystrophin 蛋白の局在を検討すると（図2），SL 分画における Dystrophin 蛋白の局在が示される。わずかながらマイクロゾーム分画（Lane 34）にも Dystrophin 蛋白のバンドがみられる。以下，この SL 分画を用いて実験を行った。

次に SL 分画に ^{32}P でラベルした ATP を加え，更に cAMP（±），カルモデュリン（±）にて内因性に SL 蛋白をリン酸化させ，リン酸化蛋白の検討を行った。（図3）Autoradiography の結果，いくつかのリン酸化蛋白がみられるが[3]，Dystrophin 蛋白のリン酸化はみられていない。なお，これはあくまで内因性のリン酸化反応をみたものであり，外因性リン酸化

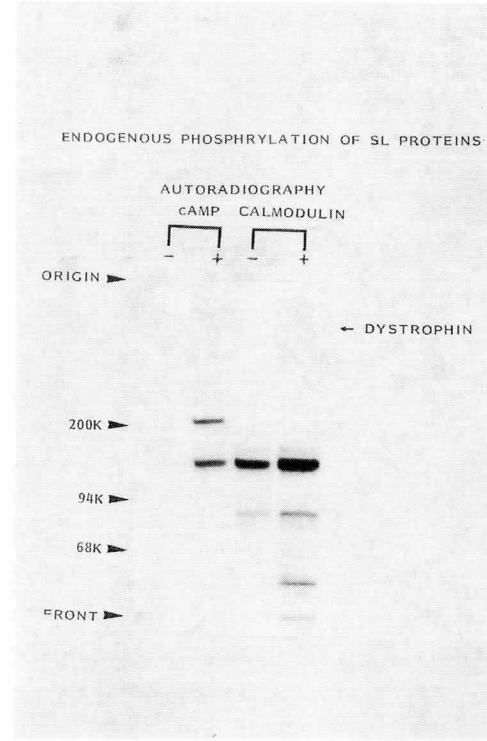


図3

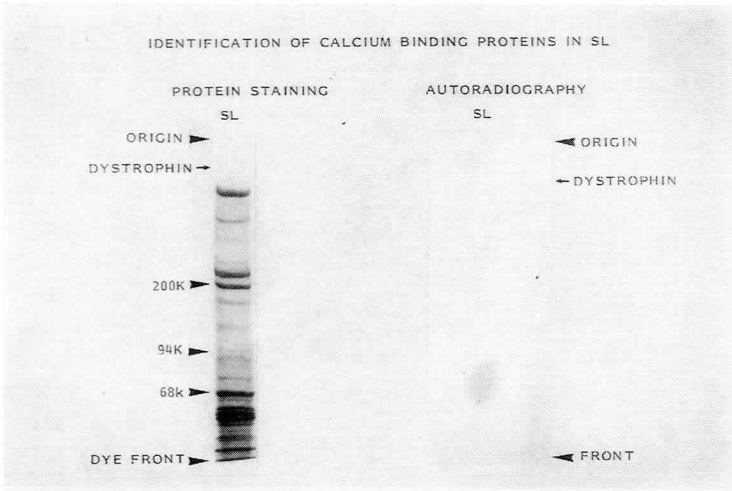


図4

すなわち各種リン酸化酵素の基質になるか否かは今後の検討課題である。

図4は，SL 分画を4～12%の gradient SDS 電気泳動後，ニトロセルロース膜にトランスブロシト後，ゲルオーバーレイ法にて ^{45}Ca の結合をみたものである。70 Kd 近くの蛋白に Ca 結合はみられるが，Dystrophin 蛋白には ^{45}Ca の結合はみられていない。同様に，$Ba^{125}I$-カルモデュリンの結合も検討しましたが，今回はカルモデュリン結合能は証明されなかった[5]。

考　案

Dystrophin 蛋白が Duchenne 型筋ジストロフィー症或いは Becker 型筋ジストロフィー症で欠損或いは減少していることは既に報告されているが[1)6)]，Dystrophin 蛋白の欠損或は減少が筋細胞壊死とどのような因果関係を持つかについては解明されていない。そのためには dystrophin 蛋白の生化学的性質，その機能の解明が必要であると考えられる。現在，Dystrophin 蛋白は細胞膜裏打ち蛋白と考えられている。今までに報告されている裏打ち蛋白の機能は，膜受容体，イオン，チャンネルの可動性の維持，細胞の形態および極性の決定，エクソサイトーシス，細胞接着と移動などが知られている。Dystrophin 蛋白は，その一次構造から，カルスペクチン（フォドリン），スペクトリン，α-アクチニンとの類似性が指摘されているが，これらの裏打ち蛋白は，カルシウム結合能，或いはカルシウム・カルモデュリンによる制御を受けていることが知られている。

今回，Dystrophin 蛋白のリン酸化能，カルシウム結合能，カルモデュリン結合能を Dystrophin 蛋白に富む SL 分画を用いて検討したが，いずれも証明されなかった。カルシウム結合能に関しては，同じ EF ハンド構造でも置換の程度が大きいためとも考えられる。リン酸化に関しては，内因性のリン酸化のみを今回は検討したが，今後は，外因性のリン酸化，すなわち，リン酸化酵素の基質になるか否かについても検討して行きたい。

最後に，抗 Dystrophin 抗体の御提供を頂いた熊本大学医学部発達小児科学教授三池輝久先生に感謝致します。

文　献

1）Hoffman EP, Kunkel LM : Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron **2** : 1019-1029, 1989

2）Watkins SL, Hoffman EP et al : Immunoelectron microscopic localization of dystrophin in myofibers. Nature 333 ; **30** : 863-866, 1988

3）Sato H, Fukunaga K et al : Identification of the multifunctional calmodulin-dependent protein kinase in the cytosol, sarcoplasmic reticulum and sarcolemma of rabbit skeletal muscle.

Arch. Biochem. Biophys. **260** : 443-451, 1988

4) Maruyama K, Mikawa T et al : Detection of calcium binding proteins by ^{45}Ca autoradiography on nitrocellulose membrane after sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis. J. Biochem. **95** : 511-519, 1984

5) Patel K, Strong PN et al : Calmodulin-binding profiles for nebulin and dystrophin in human skeletal muscle. FEBS Letter 234, **2** : 267-271, 1988

6) Arahata K, Ishiura T et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 861-863, 1988

In vitro における dystrophin の分解について

班　員　松　村　喜一郎
国立療養所下志津・神経内科

共同研究者　清　水　輝　夫，萬　年　徹
東大脳研神経内科

要　旨

抗 dystrophin モノクローン抗体を用いた Western blot 法にて dystrophin の安定性について検討した。(1) dystrophin は connectin, nebulin よりはるかに分解されやすい。(2) dystrophin 分子にはN末端より ～210 kd と ～370 kd 近辺に特異的に切断されやすい部位が存在する。(3) 生検筋を用いた dystrophin の免疫化学的研究ならびにその解釈においては慎重を要する。

目　的

生検筋を使用した dystrophin の免疫化学的研究を行うに先立ち，本蛋白質の安定性につきモノクローン抗体を用いて検討する[1]。

方　法

（1）概略は表1に示した。すなわち兎の骨格筋のクリオスタット切片を2種類の SDS 溶液，すなわち各種の protease inhibitor を加えていない SDS-solution I と加えた SDS-solution II にホモジナイズ後，室温に0－8時間放置した後 SDS-PAGE, Western blot した。dystrophin の検出にはモノクローン抗体 A1C を使用した。connectin, nebulin, myosin heavy chain の検出にはゲルを直接クマジー染色した。

（2）抗 dystrophin モノクローン抗体 A1C[2]

(1) N末端より第215—264番アミノ酸配列に相当する合成ペプチドに対するモノクローン抗体。

(2) 赤血球膜 spectrin に対して非常に弱い cross-reactivity あり。

表1

cryosections of rabbit skeletal muscle
↓
homogenize in either
(1) SDS-solution I (80 mM Tris/HCl, pH 6.8, 10% SDS, 0.1 M DTT)
or
(2) SDS-solution II (SDS-solution I +5 mM EDTA, 1 mM PMSF, 1 mM iodoacetamide, 1 mM DIFP)
↓
incubate at 50° C for 15 min.
↓
left standing at R. T. for 0～8 hr.
↓
SDS-PAGE
↓
Western blot with AIC

結　果

（1）SDS-solution I

(1) dystrophin（～400 kd）は室温放置1時間までは明瞭なバンドとして認めたが2時間以降では消失した。また ～400 kd のバンドに加えて 200-220 kd のバンド（D-210）を室温放置0時間ですでに認めたが，これは放置時間の延長とともに減少した（図1A）。

(2) connectin は室温放置3時間までは良く保たれており5時間以降やや減少した。nebulin と myosin heavy chain は室温放置8時間まで

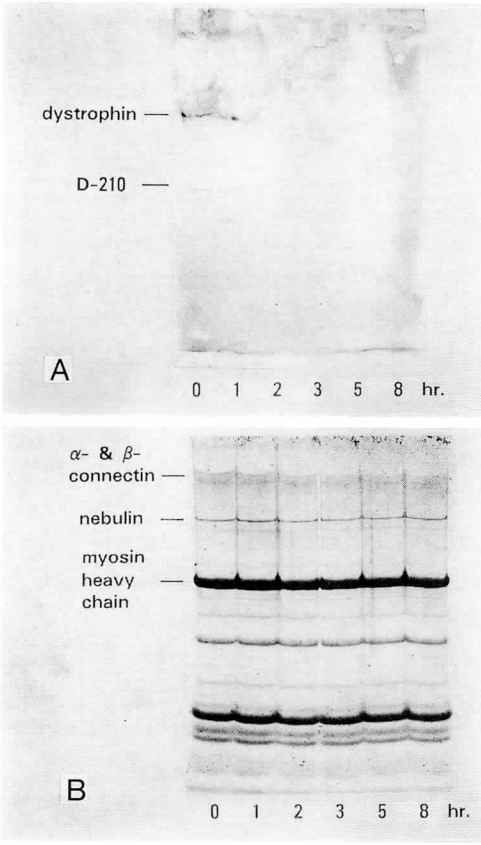


Fig. 1 A : Rabbit skeletal muscle homogenates in SDS-solution I (80 mM Tris/HCl, pH 6.8, 10% SDS and 0.1 M dithiothreitol) were left at room temperature for varying times as indicated, run on 2-12% SDS-PAGE, transferred to nitrocellulose membrane and immunoblotted with A1C. See the text for details. Dystrophin band was clearly identified up to 1 h and disappeared completely after 2 h. A subfragment with a molecular weight of 200-220 K (D-210) was observed consistently from 0 to 5 h and became less distrinct at 8 h. B : The same samples as in A were diluted 30-fold just before applying to 2-12% SDS-PAGE. The gel was stained with Coomassie brilliant blue. Although connectin became partially degraded after 5 h the bands of α- and β-connectin were clearly observed even at 8 h. As for nebulin, no appreciable degradation was observed up to 8 h.

良く保たれていた（図1B）。

（2）SDS-solution II

(1) dystrophin は室温放置8時間まで保たれていた。また D-210 は室温放置時間の延長とともにより明瞭になった。さらに室温放置1時間位より 350-380 kd のバンド（D-370）を認め，これは放置時間の延長とともにより明瞭になった（図2）。

(2) connectin, nebulin, myosin heavy chain は SDS-solution I の場合とほぼ同様であった。

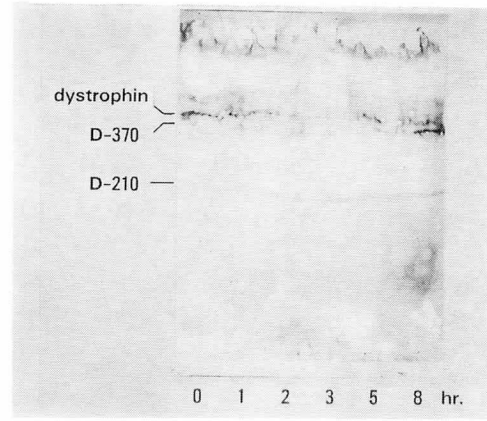


Fig. 2 Rabbit skeletal muscle homogenates in SDS-solution II (80 mM Tris/HCl, pH 6.8, 10% SDS, 0.1 M dithiothreitol, 5 mM EDTA, 1 mM phenylmethylsulfonylfluoride, 1 mM iodoacetamide and 1 mM diisopropylfluorophosphate) were left at room temperature for varying times as indicated, run on 2-12% SDS-PAGE, transferred to nitrocellulose membrane and immunoblotted with A1C. See the text for details. Dystrophin band could de identified up to 8 h. D-210 fragment (refer to the legend for Fig. 1A) was observed at 0 h and became more distinct with time. A third band with a molecular weight of 350-380 K (D-370) appeared just below the dystrophin band after 1 h and became more distinct with time.

結論ならびに考察

以上より以下のことが明らかとなった。

（1）connectin, nebulin は非常に fragile な高分子量細胞骨格蛋白であるが，dystrophin はそれらよりはるかに fragile である。

（2）A1C は dystrophin のN末端近辺を認識する抗体であり，従って dystrophin 分子はN末端より ～210 kd, ～370 kd 近辺に特異的に切断されやすい部位が存在すると考えられる。

（3）SDS 溶液中において dystrophin の分解

は各種 protease inhibitor の添加によりある程度抑制される。

最近各種の抗 dystrophin 抗体を用いた免疫化学的研究が行われているが，本蛋白質の in vivo, in vitro での安定性は充分に検討されていない。従って免疫組織化学，Western blotting などによって異常が見い出される場合，それが本来の先天的な異常なのか，それとも何らかの in vivo または in vitro での変化（蛋白分解など）なのか必ずしも明確ではない。また特に Western blotting の場合には，dystrophin が微量蛋白であるため通常よりも高濃度の筋肉ホモジネートを調整し，大量を SDS-PAGE にアプライする必要があり，その過程における in vitro の変化を考慮する必要もある。

最近 Hoffman らはベッカー型筋ジストロフィー症（BMD）患者の生検筋を用いた Western blotting によって，本症の多くで異常分子量の 'dystrophin' が検出されるとしている[3]。多くの場合異常に低分子量の 'dystrophin' が指摘されているが，これらのバンドの分子量は 350-380 kd のことが多く，我々の D-370 の近辺である。また BMD では特異的に ～220 kd の分解産物を認めるとしており，このバンドも我々の D-210 の近辺である。さらにこの～220 kd バンドについては，BMD では遺伝子欠失部位に相当する分 'dystrophin' のサイズが小さくなるとの彼らの主張が正しいとした場合，何故その分解産物の分子量は常に ～220 kd と一定なのかという疑問も残る。以上の点は，現時点では（もしくは彼らの用いた抗体では）問題のバンドが本来の異常低分子量 'dystrophin' ではなくて何らかの分解産物である可能性も完全には否定しきれないことを示唆している。BMD において見られる異常低分子量のバンドが本来の異常 dystrophin そのものであることを確認するには (1) dystrophin の極めてN末端近辺を特異的に認識する抗体と，極めてC末端近辺を特異的に認識する抗体の２種類を用意し，両者ともそのバンドと反応することを示す必要があろう。さらに (2) 遺伝子欠失部位に相当するアミノ酸配列と特異的に反応する抗体がこのバンドと反応しないことを示すことができれば確実であろう。いずれにしても dystrophin は非常に fragile な微量高分子量蛋白質であり，免疫化学的研究の際には充分な配慮が必要である。

文　献

1）Matsumura K, Shimizu T et al : In vitro degradation of the Duchenne muscular dystrophy gene product (dystrophin). Biomed Res **10** : 325, 1989

2）Shimizu T, Matsumura K et al : A monoclonal antibody against a synthetic polypeptide fragment of dystrophin (amino acid sequence from position 215 to 264). Proc Japan Acad **64B** : 205, 1988

3）Hoffman EP, Kunkel LM et al : Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. Neurology **39** : 1011, 1989

ジストロフィン抗体作製の試み

班　員　西　谷　　裕
国立療養所宇多野病院

共同研究者　太田光熙[1]，原　宏和[2]，太田潔江[1]
市村俊子[1]，板垣泰子[3]，伊藤信行[4]
林　恭三[2]

[1] 国立療養所宇多野病院臨床研究部　[2] 岐阜薬科大学薬剤学
[3] 国立療養所宇多野病院小児科　[4] 京都大学薬学部生化学

要　旨

DMD 遺伝子産物であるジストロフィンの推定アミノ酸配列に基づいて，5種のジストロフィン部分ペプチドを合成した。これらを抗原として家兎に免疫し，ペプチド抗体を作製し，Western blot により検定した。その結果リピート8に相当するペプチド抗体が，正常マウスやヒト骨格筋ジストロフィンを認識し，一方，mdx 筋や DMD 筋では相当するバンドが検出されなかったことから，本抗体の特異性が確認された。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）はX染色体短腕部分に連鎖した遺伝子疾患である。最近，Kunkel らは DMD 遺伝子のクローニングに成功した。今回，ジストロフィンタンパクの局在やその生理的機能を解明する目的で，すでに発表されているペプチド以外の部分ペプチド5種類を合成し，ウサギに免疫することにより，ジストロフィンを明瞭に認識する合成ペプチド抗体の作製を試みた。

方　法

1．筋肉ホモジネートの作製

mdx マウスの下腿筋（ヒトは肋間筋）を採取後，直ちに 0.5 mM EDTA，0.5 mM PMSF を含む2％ SDS 溶液（pH 7.0）中，氷冷下で Waring blender を用いて1分間，最大速度で破砕した。ホモジネートを 95°C，3分間処理後，20000 g，1 hr 遠心した上清を筋肉タンパク抗原として以下の実験を行った。

2．Immunostaining

ミニゲルを用い，ゲル濃度 3-12％の SDS 電気泳動を約 1 hr 行った後，ニトロセルロース膜にタンパクを転写した。膜を Blockace にて室温5時間ブロッキング処理後，アフィニティ精製抗体と室温 2 h 反応させた後，ビオチン—ストレプトアビジンを用いる ABC 法により発色基質4—クロロ—1—ナフトールを用いてジストロフィンタンパクを染色した。

3．合成ペプチドと合成ペプチド抗体の作製

Koenig[1] らのリピート部分の R2 相当部分2種，R4，R7，R8 相当部分3種の計5種の合成ペプチド（①〜⑤）をペプチド自動合成機 ABI 430型にて t-Boc 法により合成した。ペプチド①及び⑤は BHA 樹脂を用いてC末端をアミドとした。また，ペプチド①—④のN末端に Cys 残基を付加し，二価架橋試薬 EMCS によりチログロブリンとペプチドとの複合体を作製し，これを免疫源とした。ペプチド⑤のみはそれ自体を免疫源とした。以上5種の抗原を日本産家兎に完全フロインドアジュバントを用いて1週間から10日の間隔で計6回感作した。このうち，今回 Western blot に使用した抗ペプチド抗体⑤はペプチドをリガンドとしたアフィニティカラムを作製して精製抗体とした。

結果および考察

今回作製した5種類の抗ジストロフィン抗体のうち，予備的検討の結果，R7，8 に相当する配列を持つ抗体⑤（5種のペプチドのうち最もC末端に位置する）が最も優れた染色性を示したことから，以下の実験には本抗体を使用した。図1にマウス骨格筋を用いた Immunostaining の結果を示す。lane 1 は分子量マーカー，lane 2 は転写物の CBB 染色パターンを示し，lane 3〜5 はペプチド抗体による Immunostaining パターンを示す。コントロールマウス（C57BL/10, ScSn）の筋肉抗原を用いた lane 3 では，約 400 Kd 付近にジストロフィンタンパクと考えられる明瞭な1本のバンドを認めた。また，このバンドと近接した低分子側にきわめてうすいマイナーバンドがみられた。lane 4 はペプチド⑤の存在下に Immunostaining を行ったパターンを示す。その結果ジストロフィンタンパクに相当するバンドは完全に消失したが，以下の低分子量のバンドは全く変化を受けていないことから，ペプチド抗体⑤の特異性を示している。lane 5 は mdx マウス（C57BL/10 mdx）の下腿筋を用いたパターンであるが，ジストロフィンタンパクに相当するバンドは検出されなかった。図2はヒト骨格筋よりの Immunostaining パターンを示す。lane 1, 2 はそれぞれ分子量マーカーおよび CBB 染色パターンを示す。lane 3 はヒト正常筋由来のもので，正常マウス骨格筋と同様の位置（約 400 kd）に濃い1本のバンドと，その下にきわめてうすいバンドが染色された。lane 4 はペプチド⑤の存在下に Immunostaining した結果で，分子量約 400 Kd と推定されるジストロフィンのバンドが消失していた。一方，lane 5 は DMD 由来の骨格筋の結果で，全くジストロフィンのバンドは検出されなかった。なお，200 Kd 以下の数本のバンドは上記の吸収実験でも消失せず，mdx マウス骨格筋においても同様に染色されることより，非特異的なものと考えられた。

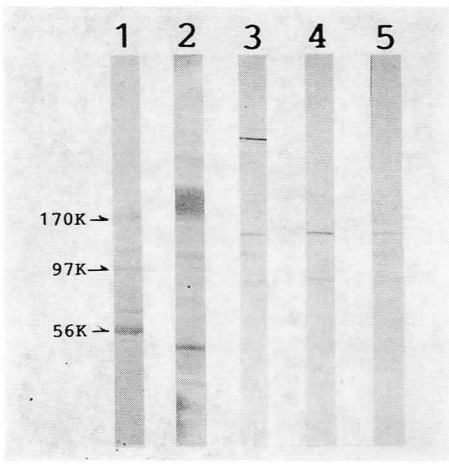


図1 マウス骨格筋における Immunostaining
lane 1：分子量マーカー，lane 2：CBB 染色，lane 3：C57BL/10，lane 4：C57BL/10＋ペプチド⑤，lane 5：C57BL/10 mdx

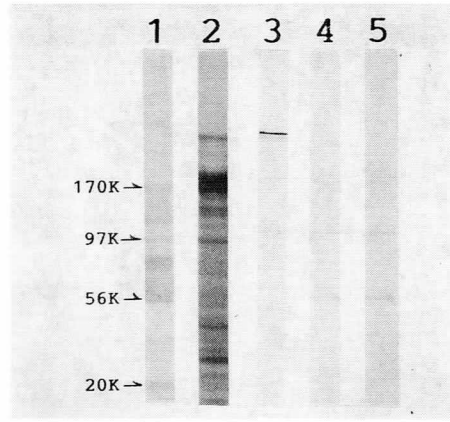


図2 ヒト骨格筋における Immunostaining
lane 1：分子量マーカー，lane 2：CBB 染色，lane 3：ヒト正常筋，lane 4：ヒト正常筋＋ペプチド⑤，lane 5：DMD 筋

以上の実験結果より，ペプチド⑤抗体は特異的にジストロフィンタンパクを認識していると考えられた。本抗体を用いて，生検筋における免疫組織化学的検討を行ったところ，マウスやヒトの正常筋では筋表面膜が染色されるのに対し，mdx 筋や DMD 筋では染色されないことが判った。

今後，本抗体を用いて，Becker 型をはじめとしたその他の筋ジストロフィー症におけるジストロフィンタンパクの局在や生化学的特徴，生理的機能について検討していきたいと考えている。

文　献

1）M. Koenig, et. al.: The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein cell. **53**: 219-228, 1988

進行性筋ジストロフィー症患児における骨代謝についての検討—第二報

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院

共同研究者　仲　地　　剛，市　来　　緑，松　木　和　彦
鬼　塚　黎　子，諸　冨　康　行
国立療養所宮崎東病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症男児6名の骨代謝を1年間追跡調査した。1年で腰椎骨塩量，血清カルシウム濃度は有意に低下した。活性型ビタミン D_3，副甲状腺ホルモン濃度および尿中カルシウム，リン排泄量には有意な変化がみられなかった。以上の結果から腰椎骨塩量の低下の原因は，血清カルシウム濃度が低下しているにも拘らず副甲状腺ホルモン活性型ビタミンDに有意な応答が伴わなかったためと推察された。

目　的

筋ジストロフィー症の患者では脊柱変形，易骨折等の骨病変を来す頻度が高い。

そこで Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）患者のカルシウムおよび骨代謝について検討し，DMD 患者では正常対照者群に比し腸管からのカルシウム吸収が低下していること[1]，腰椎の骨塩量が有意に低下していること[2]を報告してきた。今回は DMD 患者の骨代謝について1年余り追跡した経時的変化を検討した。

対象と方法

対象は，宮崎東病院筋ジス病棟に入院中の DMD 男児6名である。年齢は12〜19歳（平均15.3歳）である。機能障害度は厚生省班会議の Stage VI-VIII に相当する。カルシウムおよび骨代謝に影響するような薬物は投与されていない。骨代謝に関する検査を昭和63年9月(1988)と平成1年10月（1989）の2回施行し比較検討した。骨塩量推定を第三腰椎，右手第二中手骨から行った。同時にカルシウム，リン，副甲状腺ホルモン，ビタミン D_3 3分画の血清値，および尿中カルシウム，リンの1日排泄量を測定した。

第三腰椎の骨塩量は骨量ファントム B-MAS を用いて Quantitative CT 法（以下 QCT 法）[3] で判定した。右手第二中手骨の骨塩量の推定には，アルミニウムステップと手を同時にX線撮影しコンピューターで解析する Digital Image Processing 法（以下 DIP 法）を用いた。さらに第二中手骨平均骨密度 $\sum GS/D$，骨皮質密度 MCI を求めた。

副甲状腺ホルモン測定にはヤマサの RIA-kit を用いた。

ビタミン D_2（以下 VD）3分画[4]は25—(OH)—VD および24, 25—$(OH)_2$—VD を competitive protein binding assay 法，1, 25$(GH)_2$—VD を cytosol radioreceptor assay 法で測定した。

血清・尿中カルシウムはオルトクレゾール・フタレイン・コンプレクソン法，無機リンはモリブデン酸直接法で測定した。

結　果

第三腰椎の骨塩量は炭酸カルシウム相当量として1988は 153.5±21.0 mg/cm³（平均±標準偏差），1989は 130.2±23.5 mg/cm³ と１年間で有意な減少（危険率 P＜0.01）を認めた（図1）。

右手第二中手骨の平均骨密度 ΣGS/D の変化は有意ではないものの危険率 0.1 以下で増加する傾向にあった。骨皮質密度 MCI に差は見られなかった（図２）。

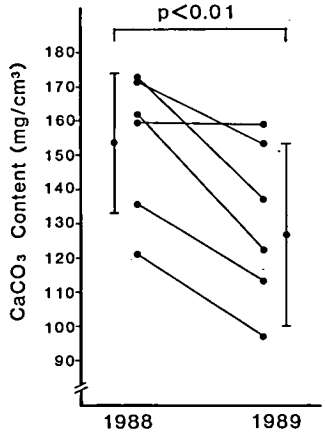


図1

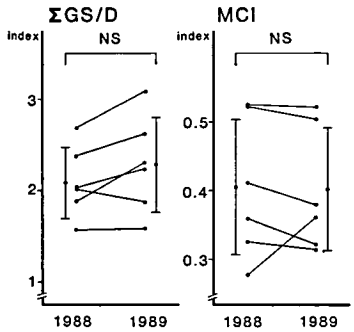


図2

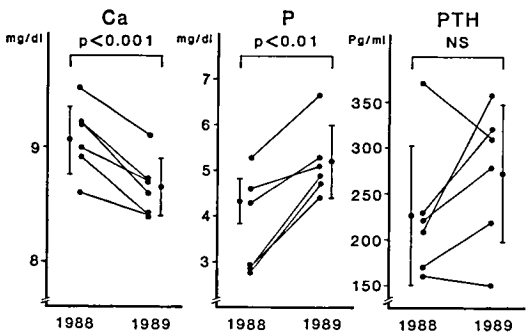


図3

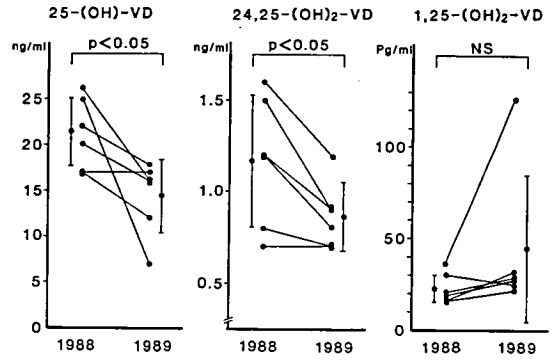


図4

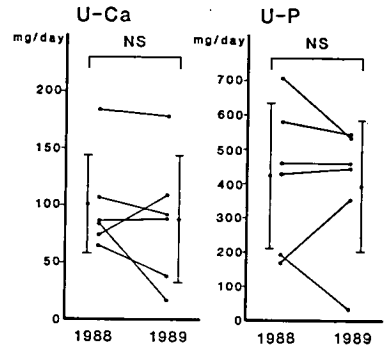


図5

血清カルシウム，リンの１年間の変化は，血清カルシウムで有意な低下（P＜0.001），リンでは有意な上昇（P＜0.01）を示した。副甲状腺ホルモンの値に有意の変化はみられなかったが６名中４名で増加していた（図３）。

ビタミン D_3 3分画では前駆物質の 25—(OH)—および24, 25—$(OH)_2$ —VD には有意な低下（P＜0.05）がみられたが，活性型の１，25—$(OH)_2$—VD は６名中５名に上昇，とくに５名中１名は著明な上昇を示していたが１年間の変化としては有意ではなかった（図４）。

尿中へのカルシウムおよびリンの１日排泄量に差は見られなかった（図５）。

考　察

QCT 法で測定した腰椎骨塩量は１年の経過で有意に低下した。その間に血清カルシウムは

低下，リンは上昇，副甲状腺ホルモンに有意の変化はみられなかった。尿中カルシウムリン排泄量に有意な変化は認められなかった。

ビタミン D_3 3分画では前駆物質が有意な低下を示したが，活性型ビタミン D_3 は増加する傾向にあるものの有意な変化は得られなかった。

ビタミン D_3 3分画[4]のうち血中濃度の最も高いものは 25—(OH)—VD で，その濃度は生体内のビタミンD保有状態をよく反映している。一方，活性型である 1, 25—$(OH)_2$—VD の濃度は 25—(OH)—VD の 1/1000 程度で，ビタミンDの保有状態よりは，生体のカルシウムやリン代謝の変化を反映して変動することが多い。

ビタミンD代謝に影響する因子としては，摂取や皮膚による産生のほか，腸管吸収，活性化とその調節，不活性化あるいは排泄，活性型ビタミンDに対する標的器官の感受性などが考えられる。

DMD 患者での腰椎骨塩量の経時的な有意な減少の原因は以上のことよりカルシウムの腸管からの吸収障害など種々の原因が考えられるが，血清カルシウムが低下しているにも拘らず，副甲状腺ホルモン，活性型ビタミンDに増加が見られないためとも考えられる。

活性型ビタミンDが増加しない原因としては，胃腸機能低下による脂溶性ビタミンの機能障害[5]，運動障害により紫外線による皮膚での前駆物質合成が減少[5]，ビタミンDの活性化を促進する副甲状腺ホルモンに有意な応答がみられないなどのことが推定される。

また，副甲状腺ホルモンの有意な増加がみられない原因としては慢性のカルシウム低下に対する副甲状腺の感受性低下と推定される。

文　献

1）井上謙次郎，井上　忍ら：筋ジストロフィー症のカルシウム代謝に関する研究。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床及び治療開発に関する研究。西谷班，昭和62年度研究報告書 1988, p. 209

2）井上謙次郎，北村久美子ら：進行性筋ジストロフィー症患児における骨代謝についての検討。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床及び治療開発に関する研究。西谷班，昭和63年度報告書 1989, p. 178

3）Firooznia H, Golimbu C et al : Quantitative computed tomography assessment of spinal trabecular bone. I. Age related regression in normal men and women. J Computed Tomography 8 : 91, 1984

4）De Leenheer AP, Bauwens RM : Comparison of a cytosol radioreceptor assay with a radioimmunoassay for 1, 25-dihydroxyvitamin D in serum or plasma. Clin Chim Acta 152, p. 143, 1985

5）福永秀敏，北島　熙ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究—活性型ビタミンD投与による骨代謝改善作用について—。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。西谷班，昭和63年度報告書 1989, p. 180

Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究（第二報）

——剖検例における骨組織および骨パラメーターの検討——

班　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院

共同研究者　北　島　　勲[1]，廣　津　泰　寛[2]，仙　波　伊知郎[3]
[1] 国立療養所南九州病院神経内科　現：東京女子医大リウマチ痛風センター
[2] 国立療養所南九州病院病理　[3] 鹿児島大歯学部口腔病理

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）は骨代謝が低下し，著明な骨粗鬆症を合併することが知られている。今回，われわれは3年半体外式人工呼吸器により24時間ベット上寝たきりの状況にあった24才 DMD 例の剖検の骨組織を検討した。椎体骨のみならず長管骨，骨盤肋骨に著明な骨梁減少を認めた。骨形態計測を行なうと分画形成面，相対類骨量，単位骨組織骨梁面が低下，分画吸収面が高値を示し，骨形成が低下し逆に骨吸収が増加しているタイプの骨粗鬆症を示していた。さらに骨組織は二次 osteon の減少，骨細管周辺における低石灰化所見と骨形成不全所見が認められた。以上より本例の骨組織は，骨形成不全が基礎にあり，それに不動性の因子やホルモン異常などの二次的要因が複雑に骨組織に影響を与えている可能性が推定できた。

目　的

われわれは，Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）は，筋萎縮の進行とともに骨萎縮も進行し，歩行不能となる時期を境に急激に腰椎椎体骨骨量が減少してゆくことを報告した[1]。さらに，DMD 患者は骨代謝のパラメーターとして最近注目されているオステオカルシン値が低下していること[2]，DMD の大多数の症例はビタミンD欠乏状態に陥っていること[3]や二次性副甲状腺機能亢進症を合併していることを認め，これらの因子が複雑に関与して骨粗鬆化を進行させていることを推定している[1]。しかし，骨粗鬆症や骨代謝を論ずるうえで，骨組織所見や骨動態を形態的に観察することは不可欠であるが，DMD においてこの方面の研究はほとんどなされていないようである。今回，著明な骨粗鬆化をともなった DMD の剖検が得られたので，骨組織所見と骨形態計測を行ない検討を加え報告する。

方　法

症例は24歳男。4歳時登はん性起立，この時 DMD の診断をうけた。10歳頃歩行不能となり車イスに移行，18歳頃より呼吸障害が出現，20歳時よりエマーソン式体外式人工呼吸器を装着した。24歳時心不全，呼吸不全が悪化して死亡した。生前の血清 Ca, P 値は正常，血中副甲状腺ホルモン値は 625 Pg/m*l*（正常値 160～520）で上昇，1α 25(OH) ビタミン D_3 値は 21 Pg/m*l*（正常値25～65）と低下，オステオカルシン値も 12 ng/m*l*（正常値21～38）と低下していた。

骨組織学的検査：剖検時に第3腰椎，右腸骨，左第6肋骨を採取，10%ホルマリン固定後，メチレンブルーフクシン染色を行ない，Jung K type microtome にて 10～7.5 μm に

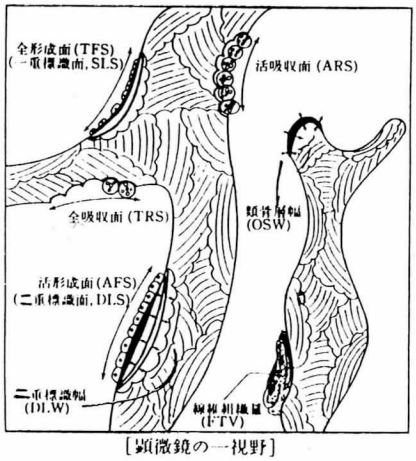


図1 骨形態計測法
一次パラメーター測定部位を示す。

薄切し非脱灰標本として観察した。

骨形態計測：右腸骨から得られた標本は，描画装置付き落射型蛍光顕微鏡下に観察され，ミニコンピュータと連動した画像解析装置により（図1）に示す一次パラメーターを測定した。さらに高橋の方法[4]により，単位骨量，単位類骨量，相対類骨量，平均骨量幅，分画形成面，活性形成面率，分画吸収面，活性吸収面率，平均破骨細胞数，相対破骨細胞数，平均類骨層幅，単位骨量骨梁面，単位骨組織骨梁面を算出した。なお，各測定値の正常値は今野[5]のデータを参考値とした。

結　果

本症例は，肉眼的にも筋萎縮とともに骨萎縮が全身的に著明であった。腸骨骨組織を骨病変を有しない27歳男子剖検例の同部位にて比較したのが（図2）である。海綿骨の著明な骨梁減少に加え骨皮質も減少し薄くなっている。第3腰椎は，老人の骨粗鬆症の診断のとき腰部X線像として解析され，われわれもCTスキャンを用いた骨量解析をDMDで行った[1]部位であるが，実際の骨組織所見も縦方向にわずかに骨梁を残すのみの重度の骨粗鬆症の状態を示していた（図3）。さらに，第6肋骨も同様に皮質骨が薄くなり骨梁が海綿骨において著明に減少していた（図4）。

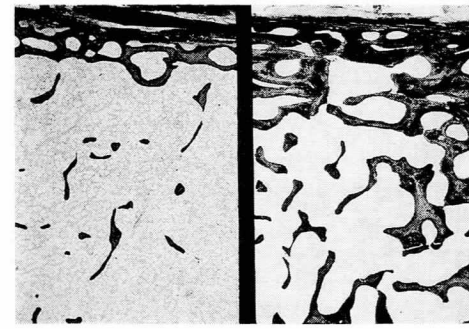


図2 DMD 患者（左），27歳男子例（右）における腸骨骨組織像の比較（メチレンブルーフクシン染色×40）
DMD 患者の海綿骨はわずかに骨梁が残るのみで著明な骨粗鬆化が認められる。

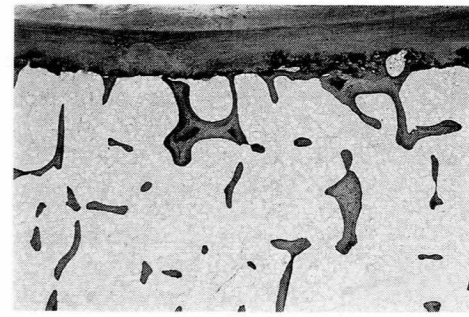


図3 第3腰椎骨組織(メチレンブルーフクシン×85)
椎体の縦方向にわずかに骨梁の残存が認められる。

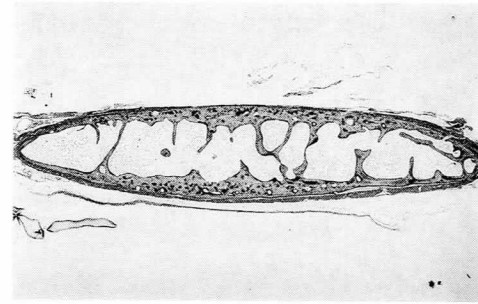


図4 第6肋骨骨組織像（メチレンブルーフクシン染色×8）
骨皮質が薄くなり，海綿骨も縦方向に骨梁の残存を認めるのみである。

腸骨皮質骨部を詳しく検討すると，骨軟化症の様な類骨の増加は認められないが，骨細胞や骨細管周囲に低石灰化状態を示す所見が認められ，2次 osteon も低下していた（図5）。

骨形態計測値（表1）：分画形成面が 0.066 mm^2/mm^2，相対類骨量 1.20%，単位骨組織骨梁面 2.019 mm^2/mm^3 でいずれも低下し骨形成が低下していることが推定された。一方，分画吸収面は 0.290 mm^2/mm^2 で高値を示し骨吸収の増加していることも推定された。

考察およびまとめ

本症例は，エマーソン型体外式人工呼吸器の導入により長期延命が可能となったが，24時間不動の状態となり，全身の筋萎縮とともに骨萎縮も著明になってきた例であった。骨組織学的にも，椎体骨のみならず長管骨，骨盤，肋骨にいたるまで全身骨に著明な骨粗鬆化が認められた。

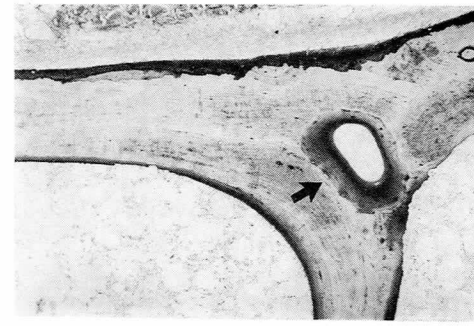


図5 腸骨皮質骨骨組織像（メチレンブルーフクシン染色×140）
骨細胞や骨細管周囲に低石灰化状態を示す所見が認められる（矢印）。

表1 TRABECULAR BONE PARAMETERS

Secondary parameters		(単位)	DMD case		normal ranges
tVsp	単位骨量	(mm^3/mm^3)	0.126		0.159± 0.061
oVsp	単位類骨量	(mm^3/mm^3)	1.52E-0.3	↓	2.10 ± 0.4E-0.3
ROV	相対類骨量	(%)	1.20	↓	3.50 ± 0.30
MTT	平均骨量幅		0.125		0.14 ± 0.42
FrFS	分画形成面	(mm^2/mm^2)	0.066	↓	0.15 ± 0.04
%AFS	活性形成面率	(%)	0.00	↓	28.2 ±20.9
FrRS	分画吸収面	(mm^2/mm^2)	0.290	↑	0.09 ± 0.05
%ARS	活性吸収面率	(%)	2.045		2.80 ± 0.80
MCN	平均破骨細胞数	(n/mm)	0.086		0.05 ± 0.04
RNC	相対破骨細胞数	(n/mm)	0.295		0.46 ± 0.25
MST	平均類骨層幅		0.011	↓	0.11 ± 0.05
vSsp	単位骨量骨梁面	(mm^2/mm^2)	16.00		22.0 ± 8.15
tSsp	単位骨組織骨梁面	(mm^2/mm^3)	2.019	↓	3.89 ± 0.98

われわれは，本症例の骨粗鬆症をより詳細に分析するために形態計測を行った。この計測はリモデリング（再造形）の考え方にもとづいて分析する必要がある。リモデリングとは形態学的に，破骨細胞による古い骨の吸収とそれにつづく骨芽細胞による新しい骨形成により層板骨が一定に維持されることをいう[4]が，このリモデリングの骨吸収率と形成率のバランスが負になると骨減少が生ずると考えられている[6]。本症例では骨吸収率が増加し逆に骨形成率が低下しており負のバランスに傾いているための骨減少の状態であるといえる。

さらに，本症例は骨組織所見において，二次osteon の減少，骨細胞や骨細管周辺における低石灰化所見など骨形成不全所見が認められた。われわれは DMD の骨萎縮は不動性が主体であると報告した[1)2)]が，本症例のこの所見は不動性骨粗鬆症のみでは説明がつかない。以上，本症例の骨組織所見，骨形態計測値，血液生化学所見をまとめてみると，骨組織自体にももともと障害があり骨形成不全が基礎にある可能性が考えられる。それに不動性の因子が大きく関与し，さらに二次性副甲状腺機能亢進症の合併，ビタミンD欠乏などの二次的要因が複雑に骨組織に影響を与えているものと考えられた。

DMD の呼吸管理等のケアが発達し長期延命が可能となってきている。本症例は長期延命時に生ずる問題点として易骨折性を中心とした骨代謝の検討を論ずる上で多くの問題点を残した貴重な症例と考えられる。今後の更なる検討が必要と思われる。

文　献

1）福永秀敏，北島　勲ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究。—活性型ビタミンD投与における骨代謝改善作用について—。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。昭和63年度研究報告書 1989, p. 180

2）Kitajima I, Fukunaga H et al : Serum osteocalsin in patients with immobilization osteoporosis due to Duchenne muscular dystrophy. J. Bone and Mineral Metab **7** : 80, 1989

3）北島　勲，福永秀敏ら：Duchenne 型筋ジストロフィーにおけるビタミンD欠乏状態。神経内科 **31** : 205, 1989

4）高橋栄明：骨のリモデリング。骨の科学。須田文雄，小澤英浩，高橋栄明編。医歯薬出版，東京，1985, p. 180

5）今野俊幸：人腸骨の組織形態計測学的研究　日整会誌 **61** : 1081, 1987

6）Frost HM : The origin and nature of transients in human bone remodeling dynamics. Clinical aspects of metabolic bone disease. ed by Prame B. Excepta Medica, Amsterdam 1973, p. 124

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

——骨格筋におけるタウリンの細胞内分布——

班　員　谷　　淳　吉
国立療養所東高知病院

共同研究者　姜　　進[1)]，岩　田　平太郎[2)]
馬　場　明　道[2)]，小　山　　豊[2)]
[1)] 国立療養所刀根山病院　[2)] 大阪大学・薬学・薬理

要　旨

ラット骨格筋における taurine の細胞内分布について検討した。Extensor digitorum longus（EDL）筋では全 taurine 量の6％，Soleus(SL) 筋では4％が膜分画に認められた。β-Alanine 投与による taurine 欠乏ラットでは，骨格筋の膜分画中の taurine 含量は，投与7日目より著明な減少を示したが，可溶性分画中の taurine 7日目では変化はなく，14日目より減少を認めた。EDL 筋の可溶性分画の taurine 含量は，除神経処置により約2倍に増加したが，膜分画の taurine は変化しなかった。SL 筋においては，両分画ともに除神経の効果は認められなかった。以上の結果は，骨格筋において少なくとも2つの異なった taurine の存在形式があることを示すものである。

目　的

Taurine は哺乳類の骨格筋及び心臓に高濃度存在するアミノ酸である。筋ジストロフィー症においては筋中あるいは尿中の taurine が増加することが知られており，筋萎縮の病理に taurine が関与することが示唆されている[1~4]。我々は骨格筋における taurine の役割を明らかにする目的で，ラット骨格筋での taurine 動態について検討している。そして，taurine 含量及びその取り込み能が速筋である EDL 筋は遅筋である SL 筋に比べて高いこと，また，EDL 筋の taurine 動態は神経活動によって変化することを認めている[5~7]。一方，taurine は骨格筋において Ca^{2+} の取り込みを増加させること，carbachol による収縮に影響するなどの報告があるが[8~9]，その作用部位についてはまったく不明である。そこで本研究ではラット骨格筋における taurine の細胞内局在について明らかにすると共に，taurine 欠乏および除神経処置による膜，可溶性各分画中の taurine 含量の変化を検討した。

方　法

実験は，SD 系雄性ラットを用いた。組織を5 mM Tris-HCl 緩衝液中でホモジナイズし，200,000 g，15 min の遠心分離を行なった。得られた上清を可溶性分画（soluble fraction），沈渣を膜分画（particulate fraction）として5％過塩素酸による除蛋白後各分画中のアミノ酸量を HPLC で測定した。

骨格筋の除神経は，ether 麻酔下に左肢総腓骨神経を筋の直前で切除し，脊椎側の切断端を皮膚に結紮し行なった。Taurine 欠乏動物は，3％ β-alanine 水溶液を飲料水として与え作製した。

結　果

ラット EDL，SL 筋共に膜分画中にも tau-

Table 1 Amino acid distribution in rat muscles, heart and brain

		amino acid (n mole/mg protein)				
		Tau	Glu	Gly	Ser	Ala
EDL	sol.	93.0± 6.9	44.2±6.5	83.9±3.1	50.3±17.8	65.1±9.3
	part.	5.3± 0.4	0.6±0.1	1.6±0.6	3.5± 0.6	2.7±0.2
Soleus	sol.	210.9±18.0	58.8±7.7	53.7±8.7	64.2±16.1	80.7±9.9
	part.	8.5± 0.9	1.3±0.2	2.4±0.4	3.9± 0.5	3.7±0.5
Heart	sol.	159.0±22.8	56.8±0.2	5.1±0.5	44.4± 3.2	24.8±8.2
	part.	17.5± 4.8	5.9±0.4	0.7±0.2	6.4± 1.0	4.8±1.7
Brain	sol.	29.4± 4.6	28.5±5.7	7.4±1.8	19.4± 3.8	8.1±1.7
	part.	4.9± 0.9	8.7±2.1	5.4±1.1	7.6± 0.4	2.6±0.5

Values are means±S. E. M..

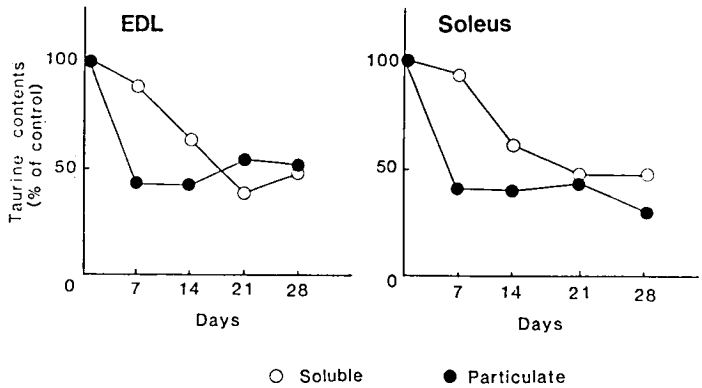


Fig. 1 β-Alanine 投与による骨格筋 taurine 含量の経日変化

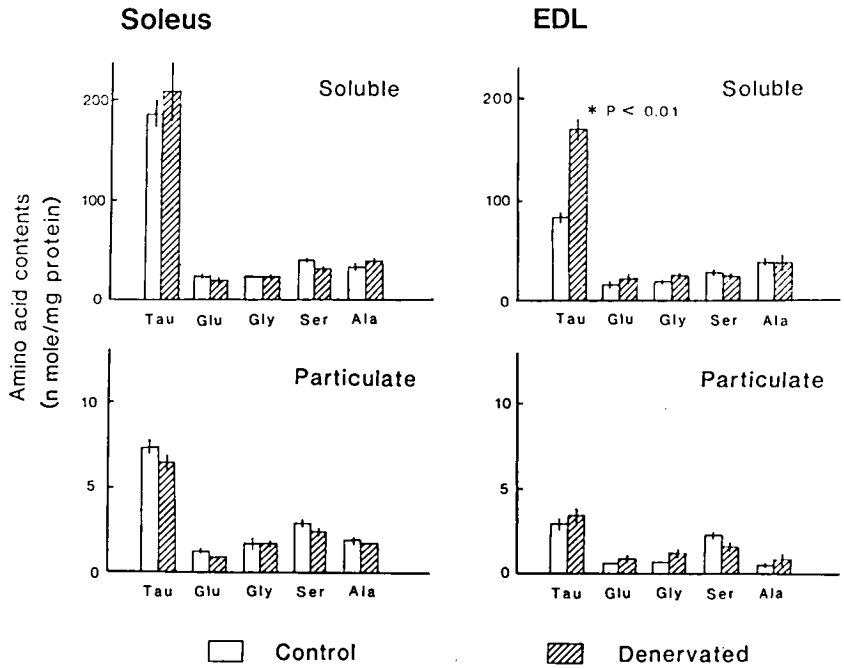


Fig. 2 骨格筋の taurine 含量に対する除神経の影響

rine は認められ，その組織全 taurine 量に対する割合は，EDL 筋では4％，SL 筋では6％であった。(Table 1) Serine, alanine は taurine と同様の細胞内分布を示したが，glutamate, glycine の膜分画中の割合は低かった。ラット心臓においては，組織全 taurine 量の10％，脳においては，17％が膜分画中に存在し taurine の細胞内分布は組織により異なることが示された。β-Alanine 投与による骨格筋 taurine 含量の変化を Fig. 1 に示す。β-Alanine 投与後7日において EDL, SL 筋共に可溶性分画中の taurine 量に大きな変化は認められなかったが，その後減り β-alanine 投与21日後で約50％に減少した。一方，膜分画の taurine 含量は，投与7日目より両筋共に β-alanine 投与7日目より著しい減少が認められ，その後28日目まで一定であった。

既に我々は，骨格筋を除神経処置することにより EDL 筋の taurine 含量が，特異的に増加することを報告している[6]。そこで除神経処置の両分画中の taurine 含量への影響を調べた。除神経処置後4日の EDL 筋では可溶性分画中の taurine 含量に著しい増加を認めたが，glutamate, alanine, serine, glycine 量は増加しなかった。(Fig. 2) また，膜分画においては測定した全てのアミノ酸量に変化は認められなかった。SL 筋では両分画共に taurine 含量は変化しなかった。

考　察

Taurine は骨格筋に対して Ca^{2+} の取り込み能を増大させること，あるいは，carbachol による収縮に影響を与えるなどの報告がされており[8~9]，これが骨格筋の生理機能に関与することが考えられている。しかし，筋においてこれら taurine の作用を生じさせる部位については明かでない。本研究の結果骨格筋中の taurine は可溶性分画のみならずその膜分画中にも存在が認められた。そしてその分布は他のアミノ酸の分布とは異なったものであった (Table 1)。このように，骨格筋中の taurine には遊離型のものと膜結合型の少なくとも2つの異なる存在型のあることが明らかとなった。また，β-alanine 投与及び除神経処置に対して各々の分画中の taurine 含量が異なった変化を示したことは，2つの分画の taurine が各々の役割を有することを示すものかもしれない。Taurine の細胞内分布については今後更に細かい膜分画方等が必要であるが，本研究は骨格筋における taurine の作用部位について考える上で興味ある知見であると思われる。

文　献

1) Wilson BW, Peterson DW et al : Free amino acids of developing skeletal musculature of normal and genetically dystrophic chickens, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **119** : 104, 1965

2) Baskin SI, Dagirmanjian R : Possible involvement of taurine in the genesis of muscular dystrophy. Nature **246** : 464, 1973

3) 吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症のアミノ酸尿について，臨床薬理 **12**：197, 1972

4) 吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症のアミノ酸尿について，臨床薬理 **13**：759, 1973

5) Iwata H, Baba A : Specific increase of taurine in denervated skeletal muscle. in Taurine : Bioligical actions and clinical perspectives, ed. by Oja SS, Ahtee L, Kontro P, Paasonen MK, Alan R. Liss, Inc, New York 1985, p. 397

6) Iwata H, Obara T et al : Regulation of taurine transport in rat skeletal muscle J. Neurochem. **47** : 158, 1986

7) Kim BK, Baba A et al : Taurine transport in chronically stimulated fast- and slow-twitch muscles of the rat. Japan J. Pharmacol. **42** : 441, 1986

8) Huxtable R, Bressler R : Effect of taurine on a muscle intracellular membrane. Biochim. Biophys. Acta **323** : 573, 1973

9) Lehman A, Hamberger A : Inhibition of cholinergic response by taurine in frog isolated skeletal muscle. J. Pharm. Pharmacol. **36** : 59, 1984

神経原性萎縮筋 CA-Ⅲ について

——ALS 剖検筋より CA-Ⅲ 精製の試み——

班　　員　島　　功　二
国立療養所札幌南病院・神経内科

共同研究者　日　比　　望[1]，田　代　邦　雄[2]，松　本　昭　久[3]
[1] 財団法人基礎腫瘍学研究会腫瘤研究所　[2] 北大医学部神経内科
[3] 国立療養所札幌南病院・神経内科

要　旨

神経原性筋萎縮を示す代表的疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者骨格筋（剖検筋）より CA-Ⅲ 精製を試み，その量的な面，また生化学的性状に関し正常筋および筋強直性ジストロフィー（MyD）筋のそれと比較検討した。精製された ALS 筋 CA-Ⅲ は，分子量，比活性，等電点，抗原性に関し，正常筋および MyD 筋 CA-Ⅲ のそれと変らなかった。

しかし，精製 CA-Ⅲ の収量は正常筋および MyD 筋 CA-Ⅲ のそれと比べ著しく低かった（正常筋 5.1%，MyD 筋 3.9%，ALS 筋 0.4%，各々の粗ホモジネートの総蛋白量に対し得られた CA-Ⅲ 蛋白量を百分率で示した）。正常 CA-Ⅲ として残存している一部分のみが精製されたものなのか，ALS の発症からその経過中に，CA-Ⅲ の産生を抑制する何等かの因子が出現するのか，または細胞外逸脱機転が亢進してくるのか興味深く ALS に特異的なものかどうか検討を要すると思われた。

目　的

骨格筋特異の炭酸脱水素酵素アイソザイムⅢ型（CA-Ⅲ）は，新しい筋疾患マーカーとして注目されているが[1]，この酵素が何故，骨格筋，特にタイプⅠ線維に多く局在するのか，その生理的役割については不明な点が多い。各種の疾患筋内の CA-Ⅲ が，正常筋のそれと比較して量的に，また生化学的性状に関し差異がありそれが病因と一次的或いは二次的にせよ関連する可能性は，否定できない。しかし，このことに関し検討した報告は，まだみられない。原因不明の神経筋疾患に，これを想定して検索することは，意味があると考え筋強直性ジストロフィー（MyD）[2] にひき続いて今回は，神経原性筋萎縮を示す代表的疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者骨格筋の CA-Ⅲ 精製を試み，その量的な面，また生化学的性状に関し正常筋および MyD 筋と比較検討した。

方　法

ALS 患者剖検筋（腸腰筋）100 gm より，Nishita & Deutsch らの方法を，一部改変した CA-Ⅲ 精製法によった[3]。剖検例は，54歳，男性。既往歴，家族歴：特記すべきものなし。臨床経過の要約：手の脱力が初発の上肢型。4年の経過で仮借なく進行。四肢麻痺についで呼吸不全をおこし死亡。経過中の筋生検所見：非特異エステラーゼ陽性小角化線維が散在性に多数みられ一部に群集萎縮も認められる定型的神経原性筋萎縮の像を示し結合織増生は少なかった。剖検所見：全身の骨格筋萎縮と中枢神経系（錐体路変性）の所見以外には，肺炎と胆嚢周囲癒着が，認められたのみであった。

CA-Ⅲ 精製の各ステップの条件設定は，正

常剖検筋，MyD 筋からの CA-III 精製と全て同一にして比較検討した。CA-III の酵素活性は，Wilbur-Anderson 変法にて測定し，蛋白量は Lowry 法にて測定した。等電点は，薄層等電点電気泳動法（Phast System, Phast gel IEF 5-8）により，また抗原性の異同は，オクタロニー法にて検定した。免疫学的検索に使用した抗ヒト CA-II 抗体（ヤギ）は，大阪大学医学部生化学教室谷口教授より提供された。

結　果

CM-Sephadex より NaCl gradient をかけての溶出パターン中，CA-III と CA-II 活性ピークの分離が正常筋のそれに比して悪かった（図1）。Sephadex G-75 によるゲル濾過終了の時点で（図2），CA 活性ピークは，SDS-PAGE にて単一バンドとなり分子量 28000 であった（図3）。

この CA 活性ピークは，抗ヒト CA-III 抗体

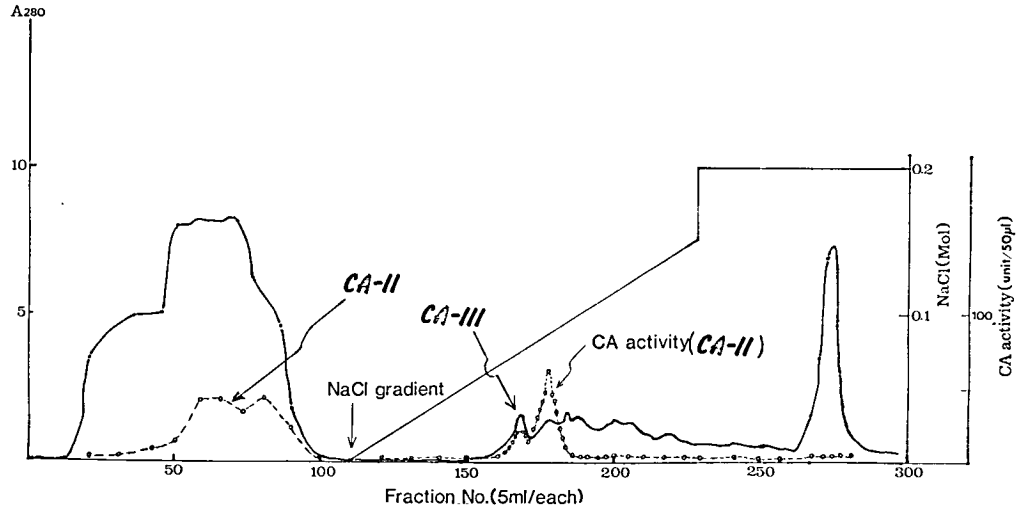


図1　CM-Sephadex Column Chromatography for ALS muscle

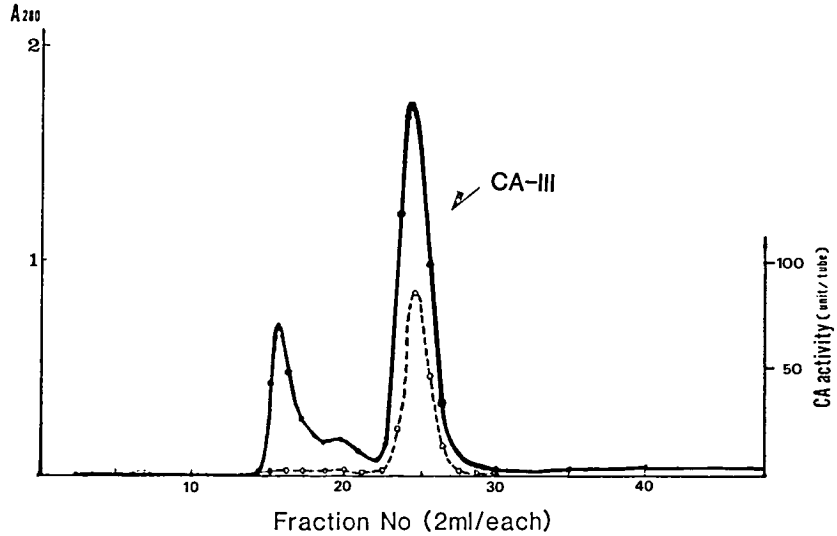


図2　Sephadex G-75 Column Chromatography for ALS muscle

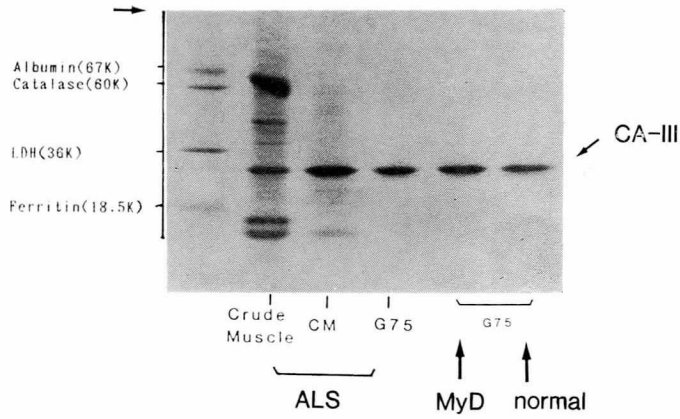


図3 SDS-PAGE

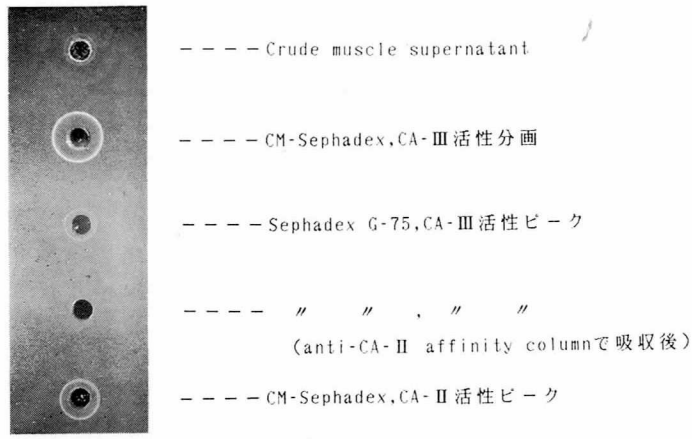


図4 Single Radial Immunodiffusion (5% anti CA-II antibody)

図5 CA-III の比活性の比較

正常筋 CA-III	227±36 unit/mg protein (n=4)
MyD 筋 CA-III	223±51 unit/mg protein (n=4)
ALS 筋 CA-III	206±33 unit/mg protein (n=4)

図6 精製 CA-III の収量の比較

	Crude muscle	CM-Sephadex	Sephadex G-75
正常筋	3474 mg	246 mg	178mg (5.1%)
MyD 筋	2700	148	107 (3.9%)
ALS 筋	2801	17	10 (0.4%)

(家兎) とオクタロニー法にて一本の沈降線をつくるが，抗ヒト CA-II 抗体 (ヤギ) とは，沈降線をつくらなかった。しかし，この時点で比活性は，正常筋および MyD 筋 CA-III のそれより有意に高く，精製 CA-III に分子量が等しく比活性の高い，極く少量の CA-II の混在が疑われた。5%の抗ヒト CA-II 抗体を含むアガロースゲルを使用したマンシニ法 (Single Radial Immunodiffusion) にてこれが確認された。そこでこれを除くため，抗ヒト CA-II 抗体 (ヤギ) を吸着したアフィニテイカラムを作製し，これに Sephadex G-75 によるゲル濾過終了時点での CA 活性ピーク分画をかけた。これにより，前述のマンシニ法にても CA-II は同定できなくなり除去されたものと考えられた (図4)。このステップ後に検索した比活性は，図5のごとくであり正常筋および MyD 筋 CA-III のそれとほぼ同じであった。なお CA-III の収量は正常筋および MyD 筋 CA-III のそ

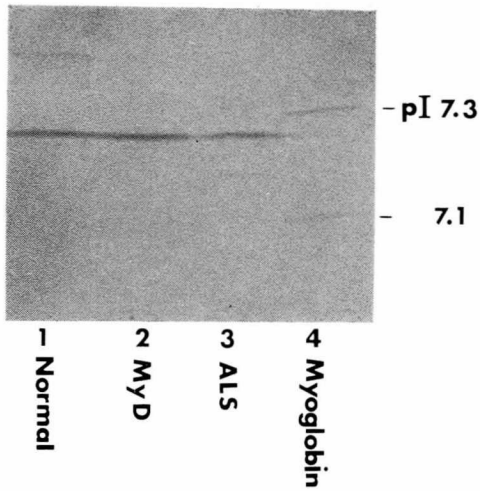


図7　薄層等電点電気泳動

れより大幅に少なかった（図6）。精製 CA-III の抗原性に関するオクタロニー法にての検討では，正常筋および MyD 筋 CA-III と一本の沈降線をつくりスパー形成はなく異動を認めなかった。等電点は，薄層等電点電気泳動法により検討したが，正常筋および MyD 筋 CA-III と同じレベル（pH 7.3）に泳動され差はみられなかった（図7）。

考　察

今回の ALS 筋よりの CA-III 精製の過程で問題になったことは，CM-Sephadex より NaCl gradient をかけての溶出パターン中，CA-III と CA-II 活性ピークの分離が正常筋のそれに比して悪かったことである。この原因として考えられることとして塩濃度勾配がうまくかからなかった，溶出液の pH 値が不適当であった，CA-II の等電点が，蛋白変性などにより CA-III のそれに近い値をとっていたなどの可能性がある。いずれにせよ ALS 筋より精製しえた CA-III の分子量，比活性，等電点，抗原性は，正常筋および MyD 筋 CA-III のそれと変らなかったことから ALS 筋にも少量ではあれ正常 CA-III が存在することが証明された。最近，除神経により筋内 CA-III が増量するという報告[4)5)]がなされているが，ALS 筋 CA-III の量は，逆にかなり低下していた。精製 CA-III の収量が正常筋および MyD 筋 CA-III のそれと比べ著しく低かった理由は不明であるが単にテクニカルなものでは説明が困難である。何故なら，マンシニ法にて CM-Sephadex の溶出パターン中に想定された CA-III 活性ピーク以外のどの分画を調べても CA-III を同定出来なかったからである。CA-III の多くが異常もしくは，変性し生化学的パラメーターに変化を生じ抗原性にも変化を来したために，正常 CA-III として残存している一部分のみが精製されたものなのか，ALS の発症からその経過中に，CA-III の産生を抑制する何等かの機序が出現するのかまたは細胞外逸脱機転が亢進しているのか興味深いところである。ALS 生検筋で Type 1 atrophic factor が高値を示すと予後が悪い[6)]と言われている。一方，著者の印象では，ALS 患者血清中 CA-III 高値を示す例ほど予後が悪い[7)]。この面からみても ALS 筋に正常 CA-III が量的に非常に少ないという結果は，何等かの意味があるかもしれず今後，例数を重ねて検討していきたい。

文　献

1）島　功二，日比　望ら：Carbonic anhydrase III (CA-III). 神経内科　**28**：464，1988.
2）島　功二，日比　望ら：筋強直性ジストロフィー筋 CA-III の精製とその生化学的分析。厚生省神経疾患研究委託費。筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究・昭和61年度研究報告書　1987，p. 228
3）島　功二，田代邦雄ら：ヒト筋型 carbonic anhydrase アイソザイムIII (CA-III) の radioimmunoassay. 臨床神経　**23**：892，1983
4）Wistrand PJ, Carter ND et al : Induction of rat muscle carbonic anhydrase by denervation. Comp Biochem Physiol　**86A**：177，1987
5）Carter ND, Wistrand PJ et al : Induction of carbonic anhydrase III mRNA and protein by denervation of rat muscle. Biochem J　**256**：147，1988
6）Patten BM, Zito G et al : Histologic findings in motor neuron disease. Arch Neurol　**36**：560，1979
7）Shima K : Human muscle carbonic anhydrase III (CA-III). 北海道医学雑誌　**59**：98，1984

各種 type ⅡC 線維の生化学的特徴

班　員　木　下　真　男
東邦大学第四内科
共同研究者　若　田　宣　雄，河　村　裕　子，小　林　雅　子
東邦大学第四内科

要　旨

成熟過程の骨格筋で幼若筋線維と考えられている type ⅡC 線維は，先天性神経筋疾患，Duchenne 型筋ジストロフィー症，Werdnig-Hoffmann 病などに認められることが知られている。ラットの生下時筋，生下時脱神経筋など，同一な染色性を示す type ⅡC 線維において，生化学的に異なる性質を示すものが存在することを明らかにした。そこで今回は，さらにマーカイン（塩酸ブピバカイン）を投与し，実験的に type ⅡC 線維を作成し，生化学的に検討した。マーカイン処理後，5-7日目までは，type ⅡC 線維が100%を示すことが知られている為，我々は，マーカイン処理後5日目の筋を採取し，脂質を検討した。マーカイン処理筋は，生下時筋に比しトリグリセライド以外は，ほぼ減少し，その脂酸構成では長鎖脂肪酸が多かった。また，赤筋，白筋の違いが，あまり認められず，マーカイン処理筋の両筋の差異は，以後，神経の troffic influence が大きく関与しているものと考えられた。

目　的

ラットの生下時筋，生下時脱神経筋及び，マーカイン処理筋より得た各種 type ⅡC 線維の生化学的特徴を明らかにする。

材料及び方法

ウィスター系ラットの生下時のものと，生下時，坐骨神経を大転子付近で切断した後10日目のものと，さらに成熟ラットの各筋にマーカイン 0.5cc を注入し，5日目のものについて検討した。採取筋は，赤筋としてヒラメ筋（以下 Soleus），白筋として長趾伸筋（以下 EDL），中間筋として腓腹筋（以下 Gastro）であった。Lowry 法にて，総蛋白を定量し，Folch らの方法にて脂質を抽出した後，総脂質を乾燥重量として定量した。総燐脂質は，Bartlett 法にて測定し，トリグリセライド（以下 TG）は，薄層クロマトグラフィーにて分離後，ガスクロマトグラフィーにて定量し，さらにその脂酸構成も算出した。グリコーゲンは，Anthrone 法にて定量した。各筋線維分布については，NADH，Myosin ATPase（pH 9.4, 4.6, 4.2）の染色をおこなって比較検討した。

結　果

生下時筋，脱神経筋は，筋重量が少なく，水分量に富むため，実測値が少なく算出される可能性があり，比較検討するには，蛋白量あたりに換算する必要があると思われた。（表1：上段は，実測値で，下段は蛋白量あたりに換算した数値を示した。）総蛋白量は，いずれも生下時筋に，最も少なく，脱神経筋，マーカイン処理筋で増加した。総脂質は，Soleus, Gastro において，脱神経筋に多く，マーカイン処理筋で減少した。EDL では，脱神経筋，マーカイン処理筋で減少した。総燐脂質は，EDL 以外で脱神経筋で増加し，マーカイン処理筋では，3筋

表1

	生下時	脱神経 10 日目	マーカイン 5日目
SOLEUS			
TP	14.65±0.65	19.39±4.56	24.01±1.64****●
TL	13.95±3.72	29.23±4.91****	21.61±3.50****●●
	0.95	1.51	0.90
TPL	0.41±0.04	0.63±0.07****	0.45±0.04●●●
	0.028	0.032	0.019
TG	0.56±0.20	9.54±2.54****	1.81±0.49****●●●
	0.038	0.492	0.075
GLY	3.48±1.27	1.84±0.37**	1.71±0.32*
	0.238	0.095	0.071
GASTROCNEMIUS			
TP	11.94±1.46	18.33±4.12****	23.99±1.88****●●●
TL	11.81±2.82	25.64±6.64****	15.02±2.53***●●●
	0.99	1.40	0.63
TPL	0.34±0.07	0.58±0.08****	0.41±0.06****●●●
	0.028	0.032	0.017
TG	0.65±0.22	5.09±0.74****	0.55±0.17●●●
	0.054	0.277	0.023
GLY	6.49±1.02	1.82±0.38****	2.20±0.44****
	0.545	0.099	0.092
EXTENSOR DIGITORUM LONGUS			
TP	13.61±1.53	24.80±2.41****	24.82±1.59****
TL	16.48±2.75	17.28±2.25	16.75±3.10
	1.22	0.70	0.68
TPL	0.34±0.09	0.54±0.06***	0.46±0.04****●●
	0.025	0.022	0.019
TG	0.35±0.07	2.72±0.36****	0.86±0.29***●●●
	0.026	0.110	0.035
GLY	2.18±1.01	2.03±0.27	2.22±0.35
	0.160	0.082	0.090

TP : total protein, TL : total lipid, TPL : total phospholipid,
TG:triglyceride, GLY : glycogen.

生下時との比較 *: p < 0.05, **: P< 0.02, ***: P < 0.01, ****: P< 0.001.
脱神経 10 日目とマーカイン 5日目との比較 ●: P < 0.02, ●●: P< 0.01,
●●●: P< 0.001. (単位=mg／g wet tissue)

表2 脂酸構成

SOLEUS	生下時	脱神経 10 日目	マーカイン 5 日目
C14	1.11 ±0.49	10.13 ±1.70****	1.32±0.57●●●
:1			0.41±0.20
C16	34.16 ±0.72	33.86 ±1.74	27.41±4.47***●●
C18	2.62 ±0.48	2.50 ±0.16	2.68±0.53
:1	2.38 ±1.17	24.14 ±3.17****	23.77±4.39****
:2	26.56 ±2.76	22.00 ±0.63	28.76±4.10●●
:3	0.55 ±0.10	1.31 ±0.10	1.39±0.45
C20			
:2	0.61 ±0.10	0.80 ±0.14	0.93±0.36
:4	0.89 ±0.25	0.89 ±0.13	1.22±0.54
C22	1.05 ±0.11	0.25 ±0.04	0.53±0.16●●
:2	1.64 ±0.34	0.99 ±0.46	2.50±1.90
:4	4.38 ±1.05	0.22 ±0.04****	4.50±2.24●●
C24	3.97 ±0.20		
:2	8.04 ±2.98	0.61 ±0.52***	1.52±0.81****
:4	0.85 ±0.10	0.55 ±0.17	0.26±0.01
:6			0.74±0.73
C26	1.38 ±0.78	0.45 ±0.05**	0.42±0.17
:2	7.46 ±2.86	0.66 ±0.23***	3.74±2.66*●
:4	2.01 ±0.81		0.63±0.61*

生下時との比較 * : P < 0.05, ** : P < 0.02, *** : P < 0.01, **** : P < 0.001.
脱神経 10 日目とマーカイン 5日目との比較 ● : P < 0.05, ●● : P < 0.01,
●●● : P < 0.001.

表3　脂酸構成

GASTROCNEMIUS

	生下時	脱神経 10 日目	マーカイン 5 日目
C14	1.22 ±0.76	9.25 ±1.52****	1.08 ±0.59●●
:1	0.80 ±0.28		1.20 ±0.44
C16	41.91 ±6.88	34.23 ±1.71***	33.20 ±3.77****
C18	2.87 ±1.16	3.51 ±0.64	2.86 ±1.10
:1	4.64 ±2.14	23.67 ±2.23****	13.39 ±3.51****●●
:2	17.53 ±4.75	22.93 ±1.58***	31.52 ±4.28****●●
:3	0.47 ±0.17	1.03 ±0.12****	0.70 ±0.29*●
C20:2	0.70 ±0.27	0.57 ±0.18	1.00 ±0.69
:4	1.35 ±0.82	0.76 ±0.09*	2.68 ±2.80
C22	0.72 ±0.01	0.27 ±0.05	
:2	2.38 ±1.39	0.70 ±0.36***	1.20 ±0.73*
:4	4.88 ±1.53	0.22 ±0.14****	1.02 ±0.56****●
:6	2.09 ±0.84		
C24	4.35 ±1.96		1.67 ±0.83***
:2	8.83 ±4.57	2.45 ±1.68***	5.21 ±1.38**●
:4	1.04 ±0.41	0.36 ±0.09***	0.92 ±0.33●
:6	1.01 ±0.30		0.79 ±0.23
C26	2.04 ±2.60	0.40 ±0.06	1.34 ±0.69●
:2	8.21 ±3.64	0.37 ±0.13****	3.91 ±1.61****●●
:4	1.88 ±0.72		0.86 ±0.55

生下時との比較　* : P < 0.05, ** : P <0.02, *** : P < 0.01, ****: P < 0.001.
脱神経 10 日目とマーカイン 5日目との比較　● : P < 0.01, ●● : P < 0.001.

表4　脂酸構成

EXTENSOR DIGITORUM LONGUS

	生下時	脱神経 10 日目	マーカイン 5日目
C14	0.91 ±0.16	10.90±1.25****	1.00±0.61●●●
:1	1.83 ±0.62		0.93±0.70
C16	30.63 ±2.84	37.42±2.96**	39.29±6.49*
C18	2.16 ±0.92	2.24±0.34	10.33±4.36**●●
:1	3.43 ±1.81	17.51±2.90****	8.91±3.42*●●●
:2	30.73 ±2.90	19.39±1.69****	17.89±5.33***
:3		1.14±0.20	2.07±3.19
C20:2	0.88 ±0.40	0.90±0.18	2.24±0.71●●
:4	1.43 ±0.61	1.01±0.14	3.38±2.00●
C22:2	2.74 ±1.20	1.67±0.50	3.52±1.09●●
:4	3.46 ±1.80	1.02±0.65*	4.31±1.73●●●
:6	1.05 ±0.19		
C24	6.63 ±2.09		
:2	7.48 ±1.72	2.22±1.67***	1.69±0.77****
:4	4.65 ±2.54	0.77±0.21*	
:6	1.02 ±1.01		1.42±0.62
C26		0.99±0.07	1.66±1.00
:2	8.10 ±2.19	3.03±1.29**	9.36±3.77●●
:4			1.65±1.03

生下時との比較　* : P < 0.05, ** :P < 0.02, ***: P< 0.01, ****: P < 0.001.
脱神経 10 日目とマーカイン 5日目との比較　● : P < 0.05, ●● : P < 0.01.
●●● : P < 0.001.

共に低下した。TG は，脱神経筋で著増し，マーカイン処理筋では，Gastro 以外で増加した。グリコーゲンは，いずれも生下時筋で多く含有され，脱神経筋，マーカイン処理筋では，低下していた。次に TG の脂酸構成については，Soleus では，主要構成成分は，生下時筋で，C_{16}，$C_{18:2}$，$C_{24:2}$，$C_{26:2}$ であり，脱神経筋では，C_{14}，C_{16}，$C_{18:1}$，$C_{18:2}$，マーカイン処理筋では，C_{16}，$C_{18:1}$，$C_{18:2}$ で，C_{22}，$C_{22:2}$，$C_{26:12}$ も数%ずつ認められた。生下時筋では，極長鎖脂肪酸が

表5　各筋の筋線維分布（%）

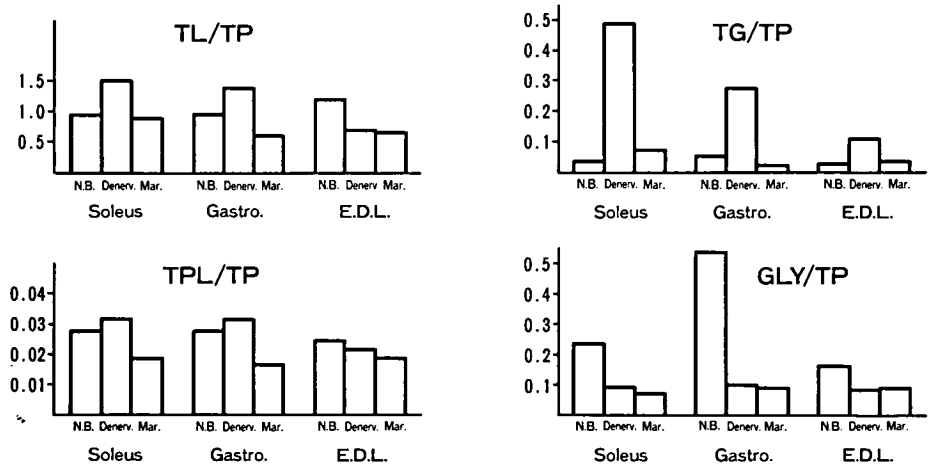
	生下時	脱神経 10 日目	ブピバカイン 5日目
Soleus			
I	0	2.5 ±0.7	4.5 ±0.6
IIA	0	0	4.8 ±1.2
IIB	0	3.2 ±0.1	5.3 ±0.9
IIC	100	94.3 ±0.8	89.6 ±1.3
Gastrocnemius			
I	0	1.3 ±0.0	8.4 ±1.6
IIA	0	3.2 ±0.7	3.7 ±0.6
IIB	0	52.8 ±3.2	26.5 ±3.7
IIC	100	42.1 ±4.3	61.4 ±7.8
Extensor digitorum longus			
I	0	4.5 ±1.7	6.1 ±0.6
IIA	0	0.4 ±0.3	17.3 ±6.1
IIB	0	38.1 ±2.2	4.0 ±0.9
IIC	100	57.1 ±3.5	72.6 ±8.3

多く，マーカイン処理筋では，長鎖脂肪酸が多く含有されていた。（表2）Gastro では，3筋共に，Soleus と同じ様な変化を認めた。（表3）EDL においても，Soleus と同様な変化を認めた。（表4）筋線維分布は，マーカイン処理筋において，筋壊死の程度，染色性にかなりのバラツキがあったが，従来の報告と，ほぼ同じ様な結果を得た。（表5）

考　案

幼若筋線維と考えられている type IIC 線維は，ヒトでは胎生期にみられるのみで，生下時には筋分化が終了し消失している。しかし，Duchenne 型筋ジストロフィー症や Werdnig-Hoffmann 病などの先天性神経筋疾患や先天性甲状腺機能低下症，またはある種の motor neuron disease などに type IIC 線維が認められることはよく知られている。type IIC 線維は，これらの疾患の重要な要素の1つと考えられ，病因を考える上で type IIC 線維について検討することは大変意義のあることと思われる。しかしながら，type IIC 線維については，組織学的検討がなされているのみで，生化学的検討は，未だみられていない。我々は，家兎の赤筋，白筋を検討し，各筋線維の生化学的特徴に興味をもち，さらにラットの成熟過程及び生下時筋，生下時脱神経筋などについて検討し，同一な染色性を示す type IIC 線維でも生化学的には異なるものがあることを明らかにした。今回は，さらに別のタイプの実験的 type IIC 線維のモデルとしてマーカインを投与して type IIC 線維を得て，生化学的に検討した。

マーカインは，筋小胞体や細胞膜を障害し，



TP: total protein　TL: total lipid　TPL: total phospholipid
TG: Triglyceride　GLY: glycogen　N.B: new born
Denerv.: 10 days after neonatal denervation
Mar.: 5 days after marcain treatment

図1

Ca イオンを介した筋線維壊死をおこし，急性筋融解，筋再生がみられるもの[1]で，マーカイン局所投与後，5日から7日において type IIC 線維が100%認められることが知られている[2]。また福原らは，1週間目では，type IIC 線維は，Soleus で70%，EDL で40%認められ，3週間目頃には消失し正常に復することを報告している。これは，先に述べた様にマーカインの障害程度の差や，染色性のバラツキに原因したものと考えられ，我々は，これらの報告と，我々の結果より type IIC 線維が最も多く認められると考えられる投与後5日目の筋について検討した。

次に，各筋の蛋白あたりに換算した脂質とグリコーゲンを棒グラフに示した。（図1）生下時筋では，すべての筋において，グリコーゲンが著明に多く，生下時筋は，グリコーゲンを主体とする嫌気的解糖系を主なエネルギー代謝としていることが考えられた。また生下時脱神経筋では，すべての筋でTGが著増しており，これは，脱神経筋がTGを主体とした好気的燐酸化を主なエネルギー代謝としていることが考えられた。これらの結果は，TGの脂酸構成においても，$C_{18:3}$ までの脂肪酸が，好気的燐酸化が主体の赤筋に多いという従来の報告と合致していると思われた。マーカイン処理筋では，総脂質，総燐脂質，グリコーゲンが減少しており，TG は，Gastro 以外で増加傾向にあった。このことは，Gastro は，筋容量も多く，マーカイン障害の程度が均一でないことと，組織学的にもバラツキがみられたことに関連していると考えられた。TGの脂酸構成では，マーカイン処理筋は，長鎖脂肪酸が多く認められており，好気的燐酸化が主に障害されていることが推測されるが，成熟ラットとマーカイン処理筋において，単純な TG，グリコーゲン含有量の比較では，先のことは，証明できず，この矛盾が何に関連しているかは，現在のところ不明である。また，生下時筋や生下時脱神経筋において，赤筋，白筋，中間筋には，各々差がみられたが，マーカイン処理筋においては差がみられず，マーカイン処理筋は，脂質，グリコーゲンの点では，同一な性質をもつと考えられた。マーカイン処理筋は，EDL に比して，Soleus において反応が遅いことが知られているが，今回の結果からは，マーカイン処理後5日目の筋は，各筋に生化学的には，あまり差がない type IIC 線維で占められており，各筋の反応の差は，これ以後に変化のでるものと考えられ，神経の troffic influence によるものと思われた。

文　献

1）埜中征哉，小林繁一，岡田理美：骨格筋の再生に関する組織化学的研究。厚生省神経疾患研究委託費（三好班）S 56, 15-19, 1982

2）小林繁一，鴨下重彦，埜中征哉：ブピバカイン筋注による実験的筋再生現象の組織化学的研究　第23回日本神経学会（抄録）。

神経・筋疾患における血清 Mn-Superoxide Dismutase (Mn-SOD) について

班　員　坂　井　英　一
国立療養所道北病院

共同研究者　橋　本　和　季[1)]，黒　田　健　司[1)]，箭　原　　修[2)]
小野寺　壮　吉[2)]，松　村　喜一郎[3)]
[1)] 国立療養所道北病院神経内科　[2)] 旭川医大第一内科　[3)] 国立療養所下志津病院神経内科

要　旨

近年活性酸素の関与が炎症，発ガン，加齢をはじめ各種疾患で注目されている。そこで活性酸素の除去系の一つであるマンガン・スーパーオキサイドディスムターゼ（以下 Mn-SOD と略）に注目し各種神経・筋疾患における血清 Mn-SOD の測定を行った。

対象は，筋萎縮性側索硬化症（ALS），Kennedy-Alter-Surg 症候群（KAS），パーキンソン病（P病），脊髄小脳変性症（SCD），肢帯型筋ジストロフィー（LGD），筋緊張性ジストロフィー（MYD），デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD），多発筋炎である。Mn-SOD の測定は，宇部興産のキットを用い酵素を蛋白量として測定した。

結果は，ALS，KAS，P 病，SCD，LGD，MYD，DMD では正常コントロールと差がなく治療前の PM 患者でのみ高値を示した。血清 CPK 値とは相関がなく筋肉の炎症やミトコンドリアの障害を反映している可能性があり，PM の治療効果の判定や筋生検で診断のむずかしい例の診断にも役立つものと思われた。

はじめに

活性酸素は，生体内で食細胞の殺菌過程やステロイド合成などの酸素添加反応などに不可欠な反面[1)2)]，細胞膜脂質過酸化反応の促進など細胞成分の非特異的酸化を引き起こすことから酸素障害の成因とみなされている[3)]。近年この活性酸素が炎症[4)]，発ガン[5)]，加齢[6)]，虚血による組織障害[7)] などに関与しているとされ，臨床的にも各種疾患で注目されている[8)]。そこで我我は活性酸素の除去系の一つであり，ミトコンドリアに局在するマンガン・スーパーオキサイドディスムターゼ（以下 Mn-SOD と略）に着眼し，各種神経・筋疾患で血清 Mn-SOD の測定を行いその意義について検討を行った。

対象及び方法

対象は，筋萎縮性側索硬化症（ALS）5 例，Kennedy-Alter-Sung 症候群（KAS）7 例，パーキンソン病（P病）16例，脊髄小脳変性症（SCD）18例，肢帯型筋ジストロフィー（LGD）10例，筋緊張性ジストロフィー（MYD）14例，デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）14例，多発筋炎（PM）5 例である。

Mn-SOD の測定は，宇部興産の開発したヒト Mn-SOD 測定キットを用いた。これは，Mn-SOD に特異的なモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ法による酵素免疫測定法(ELISA)であり，酵素を蛋白量として測定した。

結　果

表1に示すように正常コントロールは94±24 ng/m*l* であり，神経・筋疾患では ALS 84±

表1　各種神経・筋疾患における血清 Mn-SOD 値

	血清 Mn-SOD 値 (ng/ml)
筋萎縮性側索硬化症	84± 18
Kennedy-Alter-Sung 症候群	86± 23
パーキンソン病	88± 22
脊髄小脳変性症	95± 31
肢帯型ジストロフィー	76± 37
筋緊張性ジストロフィー	96± 42
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	82± 34
多発筋炎	582±246
正常コントロール	94± 24
	(男性 100± 25)
	(女性 89± 21)

18, KAS 86±23, P 病 88±22, SCD 95±31, LGD 76±37, MYD 96±42, DMD 82±34, PM 582±246 ng/ml で，多発筋炎でのみ異常高値をとった。正常コントロールで男性と女性の平均値が異なっているため，男性及び女性のカットオフ値をそれぞれ150，130として，個々の疾患における異常率を検討した。図に示すように，多発筋炎以外の神経筋疾患では異常値を示す頻度は非常に少なかった。ALS, KAS, P 病では異常値を示すものはなく，SCD で男女それぞれ1名ずつ，LGD で女性1名，MYD で女性2名，DMD で1名異常値を示したが，上昇の程度はいずれも 200 以下と軽度にとどまっていた。多

図　神経・筋疾患症例の血清 Mn-SOD 値と陽性率

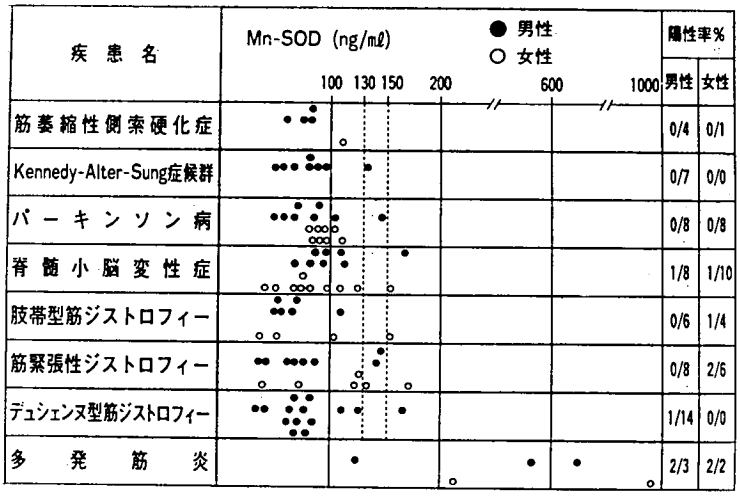


表2　多発筋炎症例の治療前後の血清 Mn-SOD 及び CPK 値の変化

		多発筋炎 治療前	治療後
Case 1	Mn-SOD	561	274
	CPK	8756	2297
Case 2	Mn-SOD	905	75
	CPK	2560	64
Case 3	Mn-SOD	647	511
	CPK	4540	1056
Case 4	Mn-SOD	216	—
	CPK	926	—
Case 5	Mn-SOD	—	124
	CPK	1191	152

発筋炎の正常値の1例は治療後のものであり，治療前では皆 200 以上と高値をとっていた。

次に，多発筋炎5例につき臨床症状，治療前後での血清 Mn-SOD 及び CPK 値の動向を検討した。表2に示すように，case 1-4 の治療前の症例ではいずれも高値を示した。また，case 1 および case 3 は治療に抵抗性でステロイドや免疫抑制剤などの治療にもかかわらず，筋萎縮，筋力低下が進行した症例であり，これらは治療後でも軽度低下はしているものの異常高値を示した。これに対し case 2 および case 5 は治療によく反応し臨床症状も改善した症例で，治療後の Mn-SOD 値も正常範囲に改善が認め

られた。血清 CPK 値は多発筋炎では Mn-SOD と同じように動く傾向が認められたが，症例数が少なくさらに検討を要すると思われる。しかし，今回検討した他の神経・筋疾患では，CPK 値と Mn-SOD 値の間に有意の相関関係を見いだすことはできず，DMD においても血清 CPK 値が異常高値を示すにもかかわらず，Mn-SOD 値は正常範囲にとどまっており Mn-SOD 値の上昇する機序と CPK 値が上昇する機序は異なっている可能性が高いと思われる。

考　察

Mn-SOD は Cu, Zn-SOD や細胞外 SOD (EC-SOD) とともに活性酸素の除去系酵素の一つである。これは分子量 20000-25000 のサブユニット構造を有し，この二量体あるいは四量体であるとされミトコンドリアのマトリックスに存在することがわかっているが，生体内での機能については十分には解明されておらず，疾患での動態についても不明のことが多い。

いままで血清 Mn-SOD 値が高値を示す疾患として原発性胆汁性肝硬変，肝細胞癌，肝硬変，脳内出血，クモ膜下出血，卵巣癌などが知られているが，原発性胆汁性肝硬変の異常率が100%であるのを除けばいずれも50%前後となっている[9]。今回検討した治療前の多発筋炎4例は全例異常高値を示しており，治療に反応して低下することから治療効果の判定に役立つ可能性があると思われる。また，他の神経筋疾患での異常率は非常に低く，臨床症状や筋生検所見からは診断が困難な例に対してもその診断に役立つものと思われる。さらに症例数を増やしての検討を要する。

血清 Mn-SOD 値が上昇する機序は明らかにされておらず，特に今回用いた方法は酵素を蛋白量として測定しているため高値イコール酵素活性の上昇とはいえないことに注意する必要がある。多発筋炎では血清 CPK 値とある程度平行して動く傾向があるので，筋肉の崩壊との関係が示唆されるが，他の筋ジストロフィーでは筋の崩壊，再生があり血清 CPK 値が異常高値を示すにも関わらず Mn-SOD 値は正常範囲にとどまっており，単純に筋崩壊に伴う逸脱による上昇ではないと思われる。Mn-SOD はミトコンドリアのマトリックスに局在している特徴があるので，ミトコンドリアの障害を反映している可能性も考えられ，さらに免疫組織化学的手法やイムノブロッテングなどを用いて検討することにより病態の把握にも応用できるものと思われる。

結　語

1）各種神経・筋疾患における血清 Mn-SOD の測定を行った。

2）多発筋炎でのみ治療前で高値を示し診断及び治療効果の判定に役立つ可能性がある。

3）血清 Mn-SOD 値と CPK 値の間には明かな相関は認められず，Mn-SOD と CPK が上昇する機序は異なっていると考えられた。

文　献

1）平田扶桑夫：O_2^- と酸素添加酵素。蛋白質・核酸・酵素 **23**：214, 1978

2）Halliwell B：Biochemical mechanisms accounting for the toxic action of oxygen on living organisms：the key role of superoxide dismutase. Cell Biol. Int. Rep., **2**：113, 1978

3）Kellogg E W and Fridovich I：Superoxide. hydrogen peroxide, and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. J. Biol. Chem., **250**：8812, 1975

4）McCord JM：Science, **185**：529, 1974

5）Egner P A and Kensler T W：Carcinogenesis **6**：1167, 1985

6）加藤邦彦：代謝 **25**：33, 1988

7）西田俊郎，川島康夫ら：代謝 **24**：379, 1987

8）稲垣孝雄，沢木春二：血清 Superoxide dismutase (SOD) の各種疾患に対する診断的意義。医薬ジャーナル **20**：71, 1984

9）第三回 Mn-SOD 研究会資料：1989. 1. 28.（東京）

mdx マウスの坐骨神経内の NGF について

班　員　大　井　長　和
宮崎医科大学第3内科

共同研究者　塩　屋　敬　一[1]，古　川　昭　栄[2]，林　　恭　三[3]
[1] 宮崎医科大学第3内科　[2] 国立精神・神経センター・神経研究所
[3] 岐阜薬科大学薬剤学教室

要　旨

mdx マウス（C57BL/10ScSn-mdx）のオスの生後23日齢5匹，49日齢5匹と123日齢4匹の右坐骨神経中の神経成長因子（NGF）と日齢と性別の同じ正常対照のそれを酵素免疫測定法で測定するとともに，腓腹筋を組織学的に調べた。23日齢から，筋線維の変性壊死と再生を認めた。mdx 群の NGF は，23日齢で 2.76±0.52 pg/mg・湿重量を示し，対照で 1.50±0.55 pg/mg・湿重量で両群間に有意差を認めた（$P<0.01$）。49日齢では，mdx 群：2.91±0.87 pg/mg・湿重量で対照群：3.69±1.05 pg/mg・湿重量を示し，123日齢では mdx 群：2.81±1.01 pg/mg・湿重量，対照群：2.86±0.62 pg/mg 湿重量で，共に両群間に有意差はなかった。変性初期である23日齢における mdx マウスの坐骨神経中の NGF が，対照群に比較して増加している事は，筋ジストロフィー病変を抑制する代償的現象の可能性も想定された。

目　的

神経成長因子（Nerve Growth Factor，以下 NGF）は交感神経と感覚神経ニューロンの neurotrophic factor として知られている。最近では，鶏初期胚にて NGF が筋肉から脊髄前角の運動ニューロンに逆行性軸索輸送で運ばれることが示され[1]，交感と感覚神経のみならず運動神経にも関与していると考えられる。そこで，私達は mdx マウスの坐骨神経内の NGF を測定して，NGF 軸索輸送量が筋肉病変とどの様に対応しているかについて検討した。

材料と方法

mdx マウスとして C57BL/10ScSn-mdx の生後23～24日目のオス5匹（平均体重：7.7±0.7 g（m±SE)），49日目のオス5匹（平均体重：22.2±1.4 g），123日目のオス4匹（平均体重：33.7±1.6 g）の右坐骨神経を麻酔下にて右坐骨結節から後脛骨神経分岐部までを切除し，−10°C にて近位部から遠位部にそれを 2 mm 毎の長さにて細切し，重量測定後に NGF 測定まで−70°C に凍結保存した。正常対照として，C57BL/10 ScSn の生後23日目のオス4匹（体重：6.0±2.0 g（m±SE)），49日目のオス4匹（体重：30.3±1.0 g）123日目のオス4匹（体重：30.9±3.3 g）から，同様の方法にて右坐骨神経を採取し，処理をした。各 2 mm 細片に 0.1 M トリス塩酸緩衝液（2% BSA, 2% gelatin, 1 M NaCl, 2 mM EDTA, 0.02% NaN_3 を含む）を加えて，5% weight/volume とし，凍結融解法にて NGF を抽出した。この NGF を既に報告した酵素免疫測定法[2]にて測定した。また，mdx マウスおよび対照マウスの各日齢のマウスにて，坐骨神経採取時に同側の腓腹筋を採取して，凍結切片に HE 染色を行って観察をした。

結　果

組織学的には，mdx マウスの生後23日目の腓

腹筋にて，筋線維の崩壊と壊死を認め，再生像も存在した。同日齢の対照マウスのそれには異常を認めなかった。生後23～24日目の mdx マウスの坐骨神経の NGF 量は，2.76±0.52 pg/mg・wet weight を示し，対照群のそれは1.50±0.55 pg/mg・wet weight で，mdx 群で有意に高値を示した（P<0.01）（図1）。生後49日目では，mdx マウスの坐骨神経の NGF 量は，2.91±0.87 pg/mg・wet weight で対照群では3.69±1.05 pg/mg・wet weight を示し，両群間に有意差はなかった。また，生後123日目では mdx マウス坐骨神経中の NGF 量は，2.81±1.01 pg/mg・wet weight で，対照群のそれは2.86±0.62 pg/mg・wet weight で両群間に有意差を認めなかった。体重は，生後23日目と123日目では mdx 群と対照群に有意差がなく，生後49日目にのみ対照群の体重が有意に増加していた（P<0.01）（図2）。

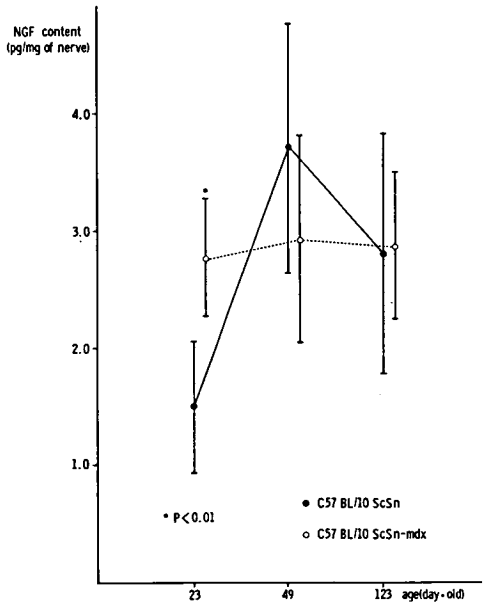


図1 mdx 群（C57BL/10ScSn-mdx）の右坐骨神経中の NGF 量は，対照群（C57BL/ScSn）に比較して，23日齢のみで有意に高値を示した（P<0.01）。

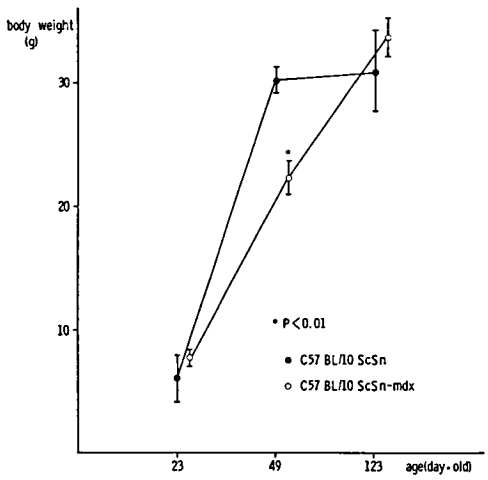


図2 mdx 群（C57BL/10ScSn-mdx）の体重は，対照群（C57BL/ScSn）に比較して49日齢のみで低値を示した。

考　察

mdx マウスは，人の Duchenne 型筋ジストロフィー症と同様に筋細胞や神経細胞に dystrophin の発現をみないことが報告されている[3]。そこで，dystrophin が神経細胞にて発現のないことが末梢神経の軸索流にどの様な影響を与えているかが問題となる。この点について mdx 坐骨神経内の acetylcholinesterase の順行性軸索流である G1+G2 form と順行性および逆行性軸索流の A12 と G4 form が，生後41～43週齢で亢進しているとの報告がある[4]。一方，形態学的には，mdx 群と対照群の間では坐骨神経の有髄および無髄神経線維の直径分布や総数に有意な変化がなく[5]，腰髄の前角細胞，前根，後根感覚神経節と坐骨神経幹でも両者間に差がない[6]と報告されている。私達の得た結果は，23日齢の mdx 群にのみ NGF 量の増加を認めた。この説明として，①坐骨神経支配筋肉での NGF の産生の増加として逆行性軸索流が増加，②坐骨神経の構成要素である Schwann 細胞や線維芽細胞における NGF の産生の亢進，③非特異的又は特異的な逆行性軸索流の亢進が想定される。しかし，また今回の実験群の腓腹筋内の NGF 含量を測定していないので，上記のどの可能性が大かは決定が困難である。

従来，NGF は中枢神経のコリン作動性ニューロンと末梢神経系の交感と感覚神経ニューロンの分化成長と機能維持に重要な蛋白質として知られている。加えて，最近では初期胚の運動神経細胞に対して培養下で神経突起の形成を促

進する[7]ことや，鶏初期胚の末梢支配筋肉から逆行性にNGFが前角の運動神経ニューロンに輸送[1]されることが知られてきた。これらから，NGFは運動ニューロンの機能に関与していると考えられる。この点からも，mdxマウスの筋肉の変性壊死の初期である22日齢期で坐骨神経のNGF量が増加していることは，筋肉内で始まった変性への代償過程として幼若な再生筋線維またはsatellite細胞などによりNGFの産生増加が発現している可能性も想定される。この点に関しては，今後より幼若なmdxマウスの坐骨神経とその支配筋肉のNGF量を測定することにより検討したい。

まとめ

オスmdxマウスの23日齢，49日齢と123日齢の右坐骨神経中のNGFと日齢の同じ正常対照マウスのそれを酵素免疫測定法で測定した。mdxマウスの23日齢でのみ，対照に比較して有意に増加を示し，組織学的には筋線維の変性壊死と再生が始まっていた。変性初期の23日齢におけるNGFの増加は，筋ジストロフィー病変に対する代償性現象の可能性も想定された。

文　献

1) Wayne DB and Heaton MB : Retrograde transport of NGF by early chick embryospinal motor neurons. Dev Biol **127** : 220-223, 1988
2) Furukawa S, Kano I, et al : A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse β nerve growth factor. J of Neurochem **40** : 734-744, 1983
3) Hoffman EP, Hudecki MS, et al : Cell and fiber-type distribution of dystrophin. Neuron **1** : 411-420, 1988
4) Yamashita S, Takenaka H, et al : Axonal transport in mdx mouse sciatic nerve. J Neurol Sci 92 : 267-279, 1989
5) Torres LFB and Duchen LW : The mutant mdx : inherited myopathy in the mouse : morphological studies of nerves, muscles and end-plates. Brain **110** : 269-299, 1987
6) 中村晴臣，田中順一他：mdxマウスの坐骨神経所見，厚生省「筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究」(杉田班)，昭和59年度班会議報告書，pp. 39-41, 1985
7) Heaton MB : Influence of nerve growth factor on chick trigeminal motor nucleus explants. J Com Neurol **265** : 362-366, 1987

筋ジストロフィーマウス（mdx マウス）顎下腺中の EGF と NGF レベル

班　員　林　　恭　三
岐阜薬科大学薬剤

共同研究者　篠田一三，古川昭栄，埜中征哉
国立精神・神経センター，神経研究所

要　旨

筋ジストロフィーマウス（mdx マウス）と正常マウスの顎下腺の EGF と NGF レベルを酵素免疫測定法にて調べた。雄4週齢では，正常マウスの方が両因子とも高値を示したが，8週になると，mdx マウスでは顕著なレベルの上昇が見られ，逆に，両因子とも正常マウスの約5倍となった。11週齢では，両群とも8週とほぼ同じ値を示した。これらのことから，顎下腺の発育にともなう EGF と NGF のレベルの上昇は両群とも8週で完了するが，mdx マウス顎下腺での両因子の生合成は，正常マウスより優位に促進されていると考えられた。一方，雌 mdx マウス顎下腺の両因子のレベルは，4週および8週では，正常マウスより低値であったが，11週齢で両因子とも正常の約2倍になった。このように，mdx マウス顎下腺中には，EGF と NGF が正常より高濃度に含まれ，このことが疾患に関連する現象かどうか興味が持たれた。

目　的

ヒトの Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィー症患者と同様，X染色体劣性遺伝の形式をとる mdx マウスは上記疾病研究の有用なモデル動物である[1]。近年，X 染色体遺伝子の解析が進められ，その結果，筋ジストロフィー症患者では，細胞骨格蛋白質であるジストロフィンをコードしている領域が欠損していることが示され[2]，この欠損が疾患に直接関係すると推定されている。同じことが mdx マウスにおいても認められたことから[3]，モデル動物としての mdx マウスの重要性がますます高まってきた。

通常，マウス顎下腺中には，種々の細胞に対して増殖と分化を促進する上皮細胞増殖因子（epidermal growth factor, EGF）および知覚・交感神経系の発達や機能維持に必須な栄養因子である神経成長因子（nerve growth factor, NGF）が多量に含まれている[4][5]。顎下腺中のこれら因子の生理的意義は未だ不明であるが，マウスに特異的なこの現象が mdx マウスではどうなのか，すなわち，mdx マウスの顎下腺中の EGF および NGF の含量に疾患にともなう異常が認められるかどうか，両因子の酵素免疫測定法（EIA）を確立して検討した。

方　法

① 材料：C57BL/10 ScSn-mdx（mdx マウス）と正常対照コントロールとして C57BL/10 ScSn（B10 マウス）を用い，雌雄4週，8週，および11週齢について比較した。

② 検体試料の調製：顎下腺を 2% BSA, 2% gelatin, 1 M NaCl, 2 mM EDTA, 80 units/l aprotinin, 0.02% NaN_3 を含む 0.1 M Tris・HCl buffer（pH 7.6）中で超音波摩砕し（w/v, 5%），100,000×g で超遠心し上清を試料とした。

③ EGF および NGF の EIA：ウサギ抗マウス EGF および NGF 抗血清は，以前報告したものを用いた[6)7)]。イムノプレート上で抗体 IgG とビオチン化した同抗体 IgG で抗原をサンドイッチした後，ストレプトアビジン・β-D-ガラクトシダーゼ複合体を作用させるビオチン・ストレプトアビジン法[8)]による EIA 系を作成した。

結果および考察

マウス顎下腺の発達はテストステロンの支配下にあり，思春期以後著しく高まり，さらに雄の方が雌より高レベルであることが知られており[4)5)]，これを踏まえ，Fig. 1, 2 に示した結果について述べる。

① 雄 mdx マウス顎下腺中の EGF と NGF レベル (Fig. 1)：4週齢の EGF および NGF レベルは，それぞれ B10 マウスの約4分の1および約2分の1であった。これは，体重差にも表われているように，B10 マウスの方が4週までは発育が早いためと考えられる。8週になると，体重差はなくなったが，mdx マウスの両因子のレベルは顕著に上昇し，EGF は4週齢の約36倍，NGF は約20倍になった。一方，この間，B10 マウスでのレベルの上昇は，EGF，NGF とも約2倍であり，8週齢では，逆に，EGF レベルおよび NGF レベルとも mdx マウスの方が B10 マウスより約5倍高くなった。8週を過ぎると，両因子とも増加することはなく，11週齢では，8週齢とほぼ同じ結果が得ら

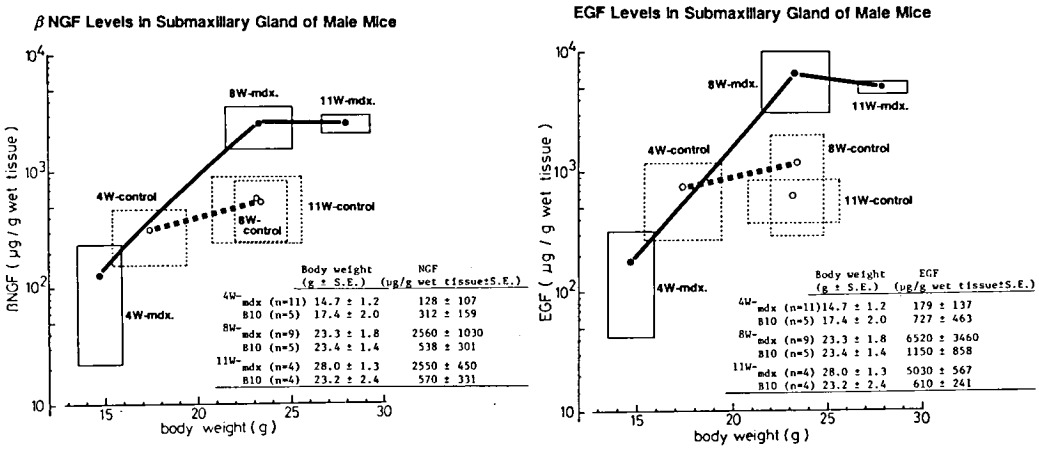


Fig. 1 EGF and NGF levels in the submaxillary gland of male mice.

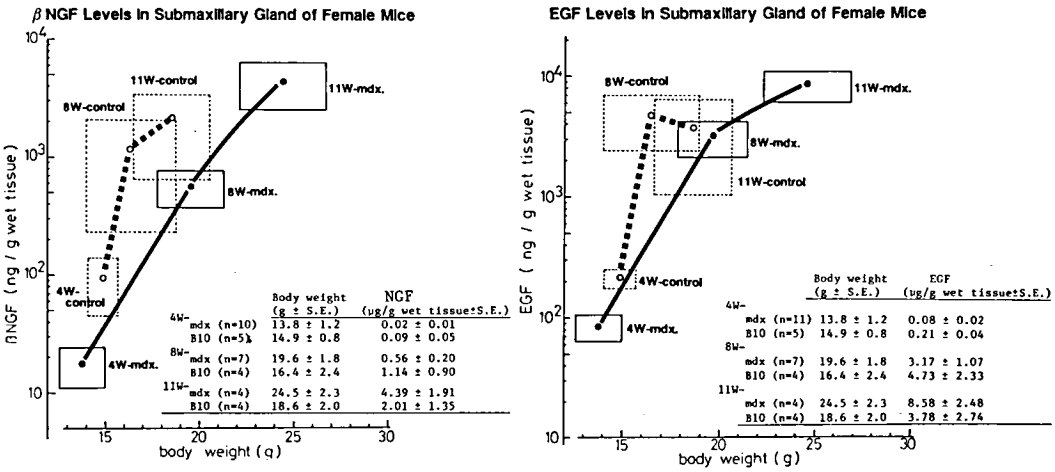


Fig. 2 EGF and NGF levels in the submaxillary gland of female mice.

れた。mdx マウスでは，この間，さらに体重が増加したが，EGF と NGF の結果から見れば，顎下腺は8週で成熟したと考えられた。以上のことから，発育にともなう顎下腺 EGF および NGF の増加は，両群とも8週で完了するが，顎下腺中での両因子の生合成は mdx マウスにおいて著しく促進されていると考えられた。

② 雌 mdx マウス顎下腺中の EGF と NGF レベル (Fig. 2)：雄マウス同様，4週齢では，mdx マウスの方が EGF レベルおよび NGF レベルとも B10 マウスより低く，EGF は B10 マウスの約3分の1，NGF は約5分の1であった。しかし，8週齢になると，顕著な差は認められなくなり，さらに，mdx マウスにおいては，加齢とともに EGF，NGF ともさらに増加し，11週齢のレベルは，両因子とも対照マウスの約2倍となった。すなわち，mdx マウス顎下腺中での EGF と NGF の生合成は，雌においても高まっていると考えられる。また，mdx マウスは，B10 マウスと異なり，雌雄とも8週以降でも体重が著しく増加しており，このことが特に，雌 mdx マウス顎下腺の EGF および NGF レベルの上昇に関係している可能性が考えられる。

雌雄間で比較すると，8週齢で両群に顕著な差が認められ，雄 mdx マウスでは，EGF は雌の約2100倍，NGF は約4600倍であったが，一方，B10 マウスでは，それらの約10分の1の約240倍，約470倍であり，このことからも，雄 mdx マウスの8週までのレベルの上昇が特異的であることが分かる。

まとめ

マウス顎下腺中の EGF および NGF 量の発育にともなう上昇は，正常マウスより mdx マウスの方が顕著であり，さらに，成熟 mdx マウスの両因子のレベルは，雌雄とも正常マウスより高いことが分かった。mdx マウス顎下腺に EGF と NGF が正常より高濃度に含まれることと疾患との関連性は現在のところ不明であり，今後の検討が待たれる。

文　献

1) Bulfield G. Siller WG et al : X chromosome linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. Proc Natl Acad Sci USA **81** : 1189, 1984

2) Monaco AP, Bertelson CJ et al : Detection of deletions spanning the Duchenne muscular dystrophy locus using a tightly linked DNA segment. Nature **316** : 842, 1985

3) Ryder-Cook AS. Sicniski P et al : Localization of the mdx mutation within the mouse dystrophin gene. EMBO J **7** : 3017, 1988

4) Taylor JM, Mitchell WM et al : Epidermal growth factor : Physical and chemical properties. J Biol Chem **247** : 5928, 1972

5) Levi-Montalcini R, Angeletti PU : Nerve growth factor. Physiol Rev **48** : 534, 1968

6) Kurobe M, Tokida N et al : A highly sensitive enzyme immunoassay (EIA) for mouse epidermal growth factor. Biochem Int **11** : 825, 1985

7) Furukawa S, Kamo I et al : A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse β nerve growth factor. J Neurochem **40** : 734, 1983

8) Larkfors L, Ebendal T : Highly sensitive enzyme immunoassay for β-nerve growth factor. J Immunol Methods **97** : 41, 1987

Ⅱ. 臨床病態

C. 生理機能

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-C　生理機能

筋ジストロフィーにおける求心性および遠心性筋収縮時の肘関節屈曲力の検討

(第二報)　筋ジストロフィーにおける検討

班　　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

共同研究者　小　西　敏　彦[1)]，眞　野　行　生[1)]
森　本　　茂[2)]，舟　川　　格[3)]

[1)] 奈良県立医科大学神経内科　[2)] 奈良県心身障害者リハビリセンター神経内科
[3)] 国立療養所西奈良病院神経内科

要　旨

等運動性筋収縮時の求心性筋収縮（CMC）および遠心性筋収縮（EMC）時の筋トルク発現様式の差異を健常正常者9例と肢帯型筋ジストロフィー（LG）3例で検討した。筋トルク測定は右肘関節屈曲力を角速度10，30，60，120 deg/sec で行なった。角速度変化に伴う EMC 最大トルク値は，健常正常者では角速度増加により増加するが，LG では角速度変化による影響が認められなかった。CMC 最大トルク値は健常正常者では，角速度変化による筋トルク値の変化は乏しかったが，LG では角速度増加により低下した。EMC/CMC は健常正常者では角速度増加により増大し，LG ではこの傾向がより強く認められた。最大筋トルク発現角度は CMC 120 deg/sec 下で健常正常者，LG 間で有意な差異が認められた。最大筋トルク発現時間についても同様の傾向が認められた。

目　的

筋収縮には等尺性，等張力性とともに等運動性筋収縮があり，さらに等運動性筋収縮は求心性と遠心性筋収縮に分けられる。近年人為的に関節の角速度を一定にして筋収縮を行なわせて筋トルクを測定する事が可能となり，等運動性筋収縮時の筋トルクについての検討[1)2)]が行なわれつつある。今回我々は筋ジストロフィーにおける等運動性筋収縮下での筋トルク発現様式を比較検討する目的で，前年度検討を行なった健常正常者における求心性および遠心性筋収縮時の肘関節屈曲力の検討[3)]をもとに，今年度は筋ジストロフィーにおける肘関節屈曲力を測定した。

対象と方法

対象は LG　3例で平均年齢29.7±10.8歳，全例男性（表1），対照には前年度報告した健常正常男子9例（平均年齢29.3±8.7才）を用いた。方法は GGT3000 上に仰臥位となり GGT 3000のブレースに右前腕を固定し肘関節屈曲，伸展時にブレースとずれの生じないようにした。測定は角速度10，30，60，120度/秒での等

表1　対　象

症例	年齢（歳）	性	罹病期間	病　型
1	22	男	14年	肢帯型
2	25	男	19年	肢帯型
3	42	男	4年	肢帯型

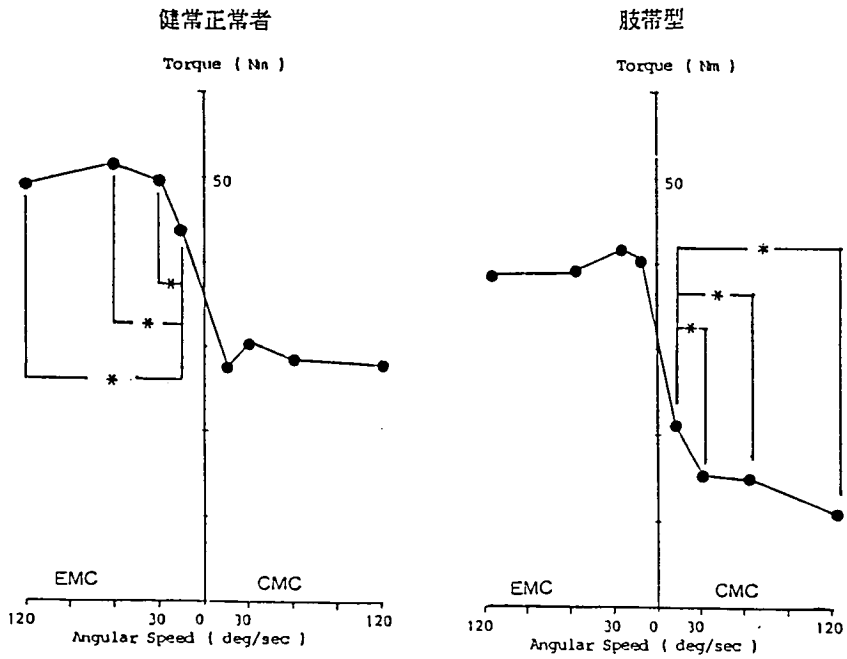
運動性筋収縮を行わせ，得られた筋トルク—肘関節角度曲線より10度毎に筋トルク値を計測し，各角速度下での求心性筋収縮，遠心性筋収縮時の筋トルク値および求心性筋収縮時の筋トルク値に対する遠心性筋収縮時の筋トルク値の比を算出した。また最大筋トルク発現時の肘関節角度，最大筋トルク発現に要する時間につき検討を行なった。測定範囲は肘関節角度10度から110度とし，測定にあたっては各試行の毎に掛け声をかけ全力をだすように努めさせた。

結　果

角速度変化に伴うEMC最大トルク値は，健常正常者では 10～60 deg/sec までは角速度増加により増加するが，120 deg/sec では 60 deg/sec 時のものより低値であった。LG ではこの様な変化が乏しく，角速度変化による影響が認められなかった。CMC 最大トルク値は健常正常者では，角速度変化による筋トルク値の変化は乏しかった。LG では角速度増加によりCMC 最大トルク値は低下し，3例とも 120 deg/sec 下での CMC 最大トルク値が最小値をとっていた（図1）。

EMC/CMC は健常正常者では 1.0～2.5 の値を示し，角速度増加により EMC/CMC は増大した。LG ではこの様な傾向がより強く認められ，EMC/CMC は 0.8～14.8 の値であった（図2）。最大筋トルク発現角度は CMC では健常正常者，LG 両者で角速度増加に伴い減少し，EMC では健常正常者では角速度増加によぼ軽度減少したが，LG では角速度増加に伴い増加が認められた（表2）。最大筋トルク発現時間は健常正常者，および LG 両者で CMC，EMC 時とも角速度増加に伴い減少が認められた（表3）。

最大筋トルク発現角度，時間とも健常正常者と LG 間で有意な差異は認められたのは CMC 120 deg/sec の値であった。



EMC : Eccentric Muscular Contraction
CMC : Concentric Muscular Contraction

*: P<0.01

図1　健常正常者および肢帯型筋ジストロフィーにおける最大筋トルクの変化

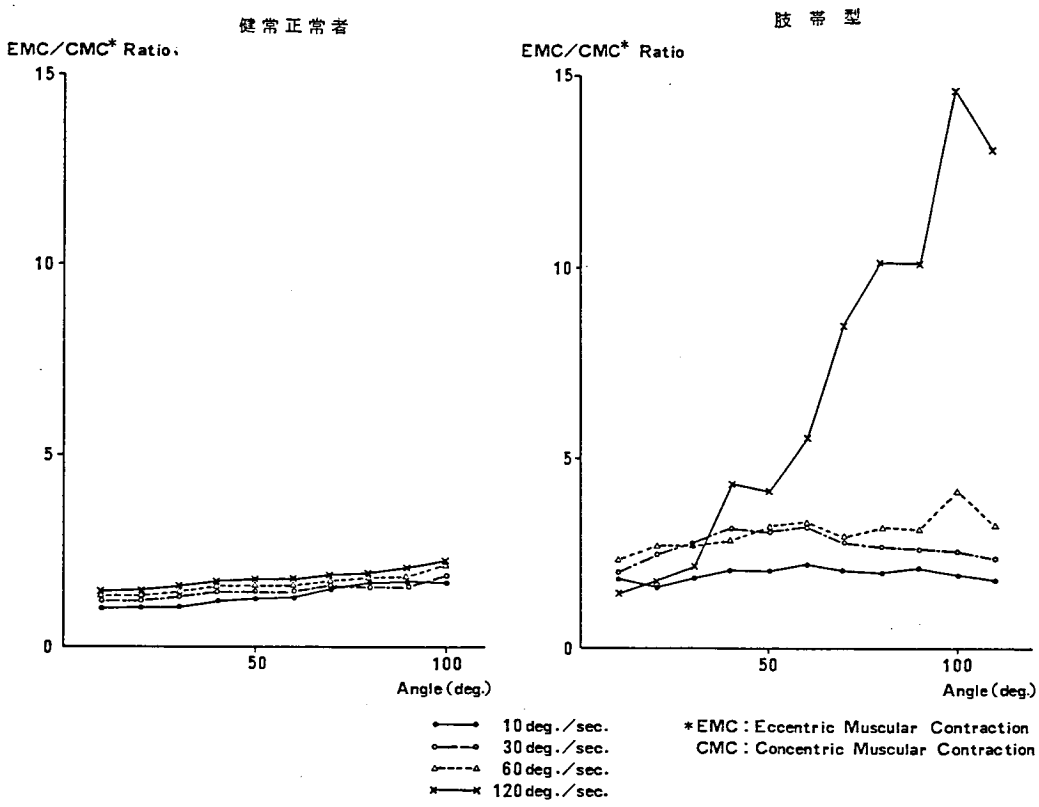


図2 健常正常者および肢帯型筋ジストロフィーにおける EMC/CMC の変化
肢帯型では高角速度下での EMC/CMC の著明な増加が認められる。

表2 最大筋力発現角度

	角速度 (deg/sec)	健常正常者 (deg)	肢帯型 (deg)
CMC*	10	90±10	93±12
	30	80±11	83±15
	60	79± 8	53±38
	120	73± 5	30±8[1)]
EMC*	10	94±10	87± 6
	30	90±11	83±12
	60	91± 9	93± 6
	120	83±12	97±12

* CMC : concentric muscular contraction
EMC : eccentric muscular contraction
1) : $p<0.01$

表3 最大筋力発現時間

	角速度 (deg/sec)	健常正常者 (秒)	肢帯型 (秒)
CMC*	10	9.0±1.0	9.3±1.2
	30	2.7±0.4	2.8±0.5
	60	1.3±0.1	0.9±0.6
	120	0.6±0.1	0.3±0.1[1)]
EMC*	(0	9.4±1.0	8.7±0.6
	30	3.0±0.4	2.8±0.4
	60	3.0±0.3	3.1±0.2
	120	2.8±0.4	3.2±0.4

* CMC : concentric muscular contraction
EMC : eccentric muscular contraction
1) : $p<0.01$

考　察

今回我々が検討を行なった LG の等運動性筋収縮下での EMC, CMC 時筋トルクと，既に我々が報告[3)] した健常正常者の結果とを比較すると LG では角速度変化に伴う EMC 最大トルク値変化が乏しく，CMC 最大トルク値変化が著明で角速度増加により CMC 最大トルク値は低下することが認められた。また EMC/CMC は健常正常者に比して LG では著明に

増加しており，角速度増加により EMC/CMC は増加していた。最大筋トルク発現角度，時間とも健常正常者と LG 間で有意な差異を認められたのは CMC 120 deg/sec の値であった。

健常正常者に比較して LG では EMC 時筋トルク増大が認められなかった事は，健常正常者では筋伸張により筋収縮に参加する運動単位の増加が起こるが，LG では早期に運動単位の漸増が起こるため筋伸張により筋収縮に参加する運動単位の増加が起こらなかった可能性が考えられた。また CMC 時 LG では健常正常者に比較して筋トルクの低下が認められた事は，LG では随意的肘屈曲を行なう際の肘関節角速度が低値なため高角速度での筋トルク測定時，筋力が増大しなかったものと考えられた。

その結果 LG では健常正常者に比して EMC/CMC が著明に増大したものと考えられた。

最大筋トルク発現角度，時間とも健常正常者と LG 間で有意な差異の認められたのは CMC 120 deg/sec の値であった事も，LG では肘関節屈曲角速度が低値なため高角速度での差異が認められたものと考えられた。

文　献

1）高柳哲也，森本　茂ら：Becker 型筋ジストロフィー症の等速度運動における膝関節伸展屈曲の筋力測定．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和60年度研究報告書，1986，p. 184

2）Hislop HJ, Perrine JJ : The isokinetic concept of exercise. Phys Ther **47** : 114, 1967

3）小西敏彦，眞野行生ら：健常正常人における求心性筋収縮，遠心性筋収縮時の肘関節屈曲力の検討。リハ医学　**26** : 399, 1989

進行性筋ジストロフィーの横隔膜誘発電位の検討

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科
共同研究者　柳　本　真　市[1)]，真　野　行　生[1)]，飯　田　光　男[2)]
[1)] 奈良県立医科大学神経内科　[2)] 国立療養所鈴鹿病院

要　旨

筋ジストロフィー78例（Duchenne型（DMD）55例，Becker型（BMD）8例，筋緊張性ジストロフィー（MyD）9例，顔面肩甲上腕型（FSH）2例，肢帯型（LG）2例，福山型（FCMD）2例）について横隔膜誘発電位を記録し，その振幅と潜時を対照63例と比較し，さらにスパイログラム（%肺活量，1秒率），動脈血ガス（酸素分圧，二酸化炭素分圧），血清CKおよび機能障害度との関連を検討した。

正常対照より振幅の低下，潜時の延長を示す例があり，振幅と潜時はDMD，BMD，MyDにおいてスパイログラムと動脈血ガスの諸値，血清CKおよび機能障害度と相関を認めた。

横隔膜誘発電位の振幅と潜時は，主呼吸筋である横隔膜の機能を直接評価することができ，筋ジストロフィーにおける慢性呼吸障害および筋障害の定量的指標として有用であると考えられた。

目　的

進行性筋ジストロフィーは予後不良のものが多く，これらの患者は四肢筋力の低下とともに呼吸筋の障害をきたすため，正確な呼吸機能の評価が必要である。横隔膜誘発電位（DEP）は，横隔膜の機能を直接評価することができるため，横隔膜障害の指標として有用であると言われている[1)]。今回，我々は各種の進行性筋ジストロフィーにおいてDEPの振幅と潜時を正常対照と比較検討し，スパイログラム，動脈血ガス，血清creatine kinase（CK）および機能障害度との関係を検討した。

対　象

Duchenne型（DMD）55例，Becker型（BMD）8例，筋緊張性ジストロフィー（MyD）9例，顔面肩甲上腕型（FSH）2例，肢帯型（LG）2例，福山型（FCMD）2例であり，対照は男性，42例，女性，21例である。

方　法

横隔膜誘発電位は，被験者を臥床，安静呼吸とし，呼気時に胸鎖乳突筋後縁にて経皮的に持続時間0.2msec，電圧supramaximumの矩形パルスにより刺激し，同側の中鎖骨線上の第6肋間から第8肋間の各々に設置した電極間距離3cmの表面電極により記録し，最大振幅および最短潜時を測定した（図1）。同時に，スパイログラム，安静時の動脈血ガス分析，機能障

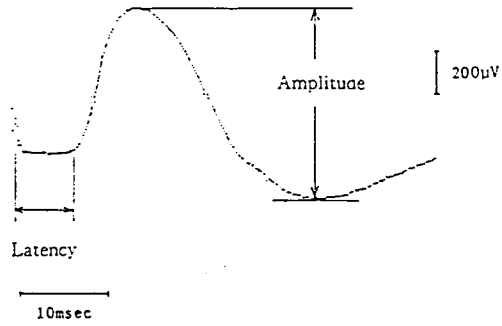


Fig. 1 Amplitude and latency of diaphragmatic evoked potentials (DEP).

害度および CK を評価した。

結　果

正常対照例における振幅の平均 ±SD は右側 813±210 μV, 左側 872±208 μV であり，左側の振幅が右に比べて高く，潜時の平均 ±SD は右側 6.83±0.36 msec, 左側 6.73±0.41 msec であり，右側の潜時が左側に比べて長かったが，いずれも有意差はなかった（表1）。また，男性は女性より振幅が大きく，潜時は長かったが，統計的に有意ではなかった。振幅と潜時の左右の値はともに高い相関を示した（図2）。潜時は身長と正の相関を示し（図3），振幅は体重と負の相関を示したが相関係数は小さく，身長を考慮した肥満の指標である Rohler 指数（体重/身長^3）との相関も低かった（図4）。

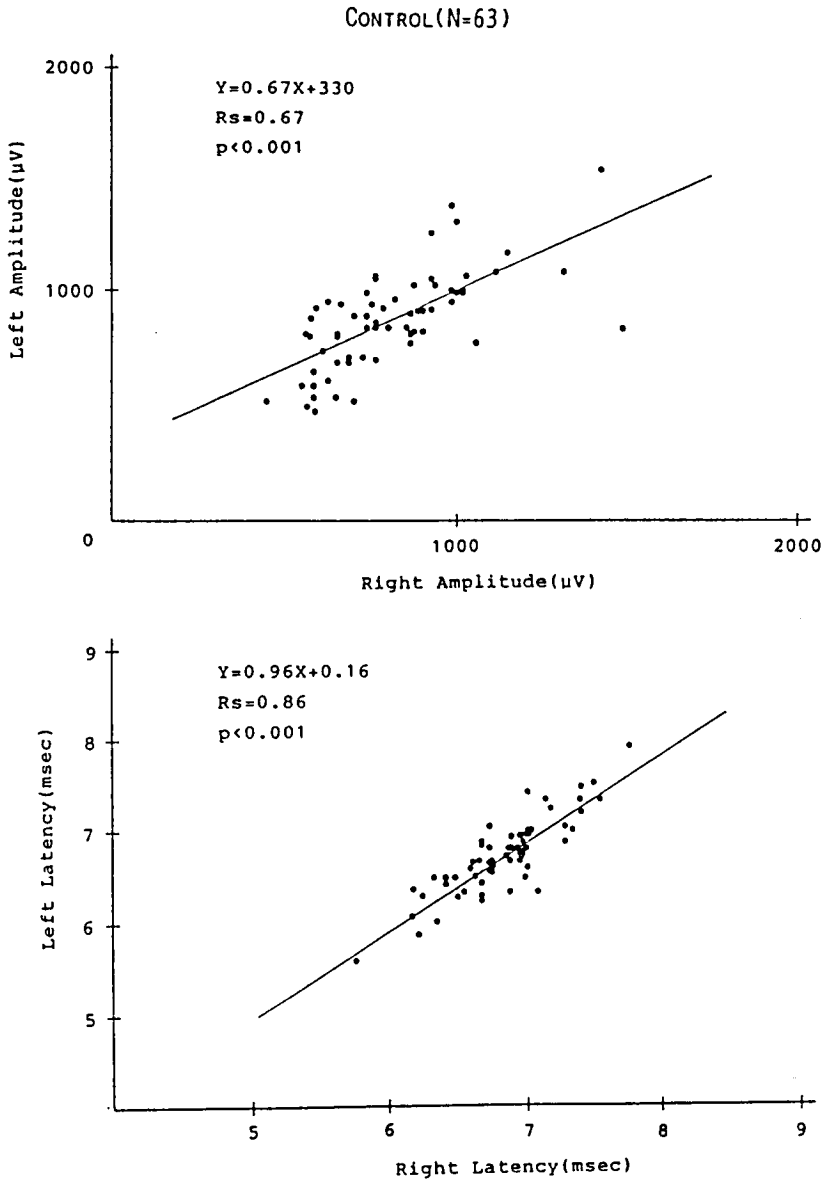


Fig. 2 Relation between right and left of amplitude and latency in normal controls.

Table 1 Age, height, weight, amplitude and latency of diaphragmatic evoked potential in 63 normal controls (42 males and 21 females).

		Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Amplitude (μV)		Latency (msec)	
					Right	Left	Right	Left
Male (n=42)	Min	12	155.0	40.0	450	525	6.17	5.88
	Max	61	179.0	76.0	1320	1370	7.76	7.92
	Mean	27.0	165.2	55.9	833	914	6.89	6.78
	SD	16.0	5.8	8.3	181	178	0.35	0.42
Female (n=21)	Min	15	145.0	38.0	550	480	5.76	5.60
	Max	82	166.0	58.0	1490	1533	7.54	7.33
	Mean	47.7	153.0	48.7	773	788	6.71	6.63
	SD	17.7	4.7	6.8	254	236	0.36	0.35
Total (n=63)	Min	12	145.0	38.0	450	480	5.76	5.60
	Max	82	179.0	76.0	1490	1533	7.76	7.92
	Mean	33.9	161.1	53.5	813	872	6.83	6.73
	SD	19.3	7.9	8.5	210	208	0.36	0.41

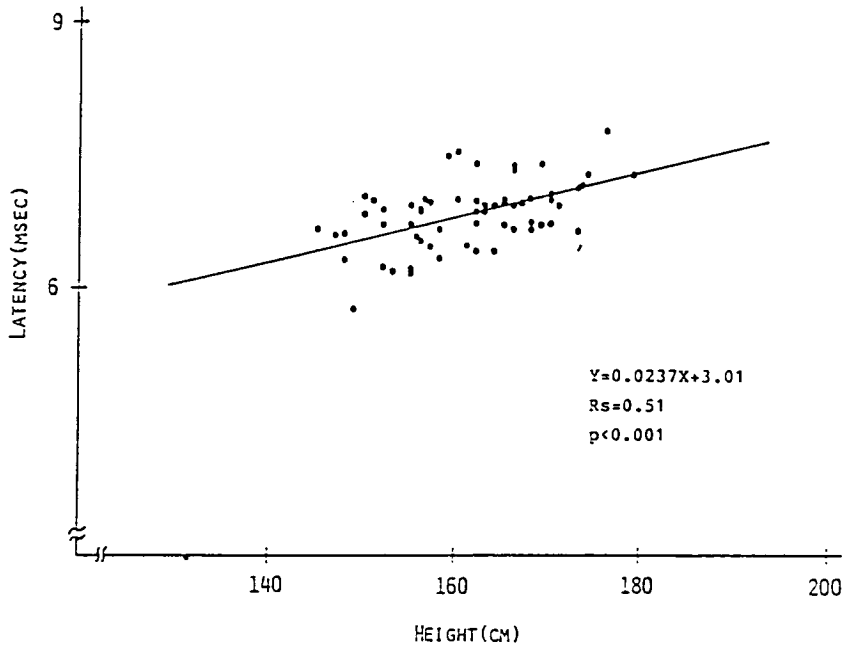


Fig. 3 Latency (right) and height show significant correlation in normal controls.

横隔膜誘発電位の振幅は，DMD の 30 例，BMD の 3 例，MyD の 4 例，LG の 1 例にて対照の振幅 −2SD の右 393 μV，左 456 μV より両側ともに低下していた（図 5）。

潜時については，正常例において，身長と潜時は有意の相関を示すため，その相関式によって補正した正常平均値 +2SD より潜時が左右ともに延長していたのは，DMD の 4 例，BMD の 4 例，MyD の 5 例，LG と FCMD の各 1 例であった（図 6）。

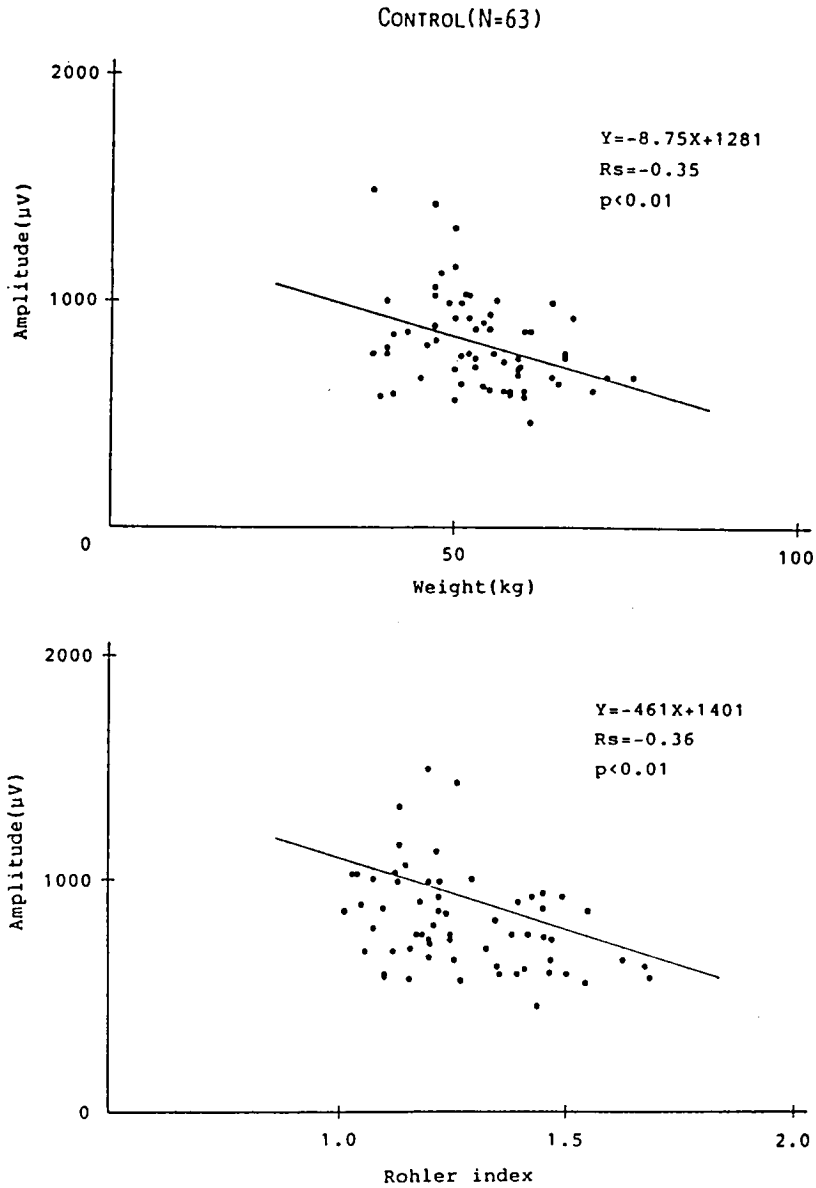


Fig. 4 Relation between weight and amplitude (right) and relation between Rohrer index (weight/height^3) and amplitude (right) in normal controls.

Table 2 Correlation coefficients of amplitude with spirogram (%VC, FEV 1%), arterial blood gas (Po_2, Pco_2), grade of disability (stage) and serum creatine kinase (CK) in 55 Duchenne muscular dystrophy (DMD), 8 Becker uscular dystrophy (BMD), 9 myotonic dystrophy (MyD).

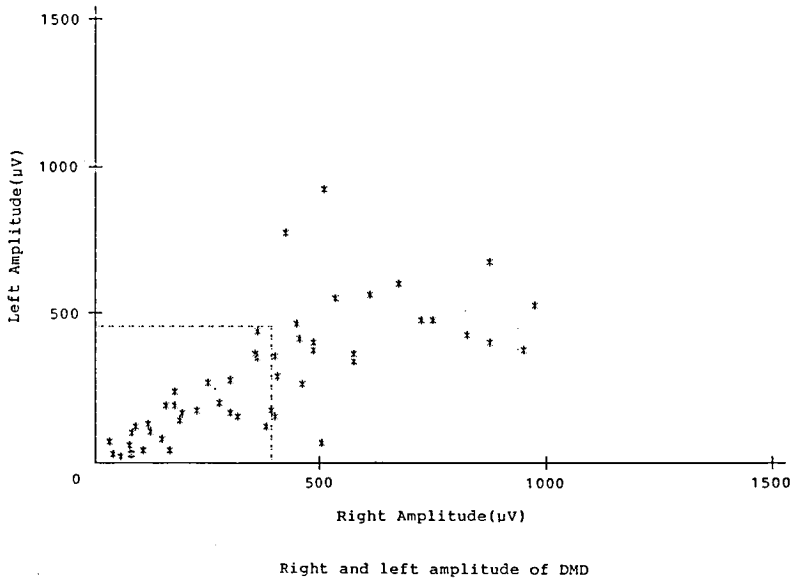
	%VC	FEV1%	Po_2	Pco_2	Stage	CK
DMD (n=55)	0.68[1)]	0.15	0.36[2)]	−0.55[1)]	0.67[1)]	0.55[1)]
BMD (n= 8)	0.81[3)]	−0.41	0.30	−0.78[3)]	0.24	0.58
MyD (n= 9)	0.47	0.17	0.39	−0.40	0.80[2)]	0.48

1) $p<0.001$ 2) $p<0.01$ 3) $p<0.02$ 4) $p<0.05$ 5) $p<0.10$

Table 3 Correlation coefficients of latency with spirogram (%VC, FEV 1%), arterial blood gas (Po_2, Pco_2), grade of disability (stage) and serum creatine kinase (CK) in 55 Duchenne muscular dystrophy (DMD), 8 Becker muscular dystrophy (BMD), 9 myotonic dystrophy (MyD).

	%VC	FEV1%	Po_2	Pco_2	stage	CK
DMD (n=55)	−0.38[1)]	0.01	−0.07	0.30[2)]	0.40[2)]	−0.30[2)]
DMD (n= 8)	−0.58	0.56	−0.56	−0.45	0.19	−0.35
MyD (n= 9)	−0.54	−0.23	−0.58[3)]	0.37	0.39	−0.70[2)]

1) $p<0.01$ 2) $p<0.05$ 3) $p<0.10$



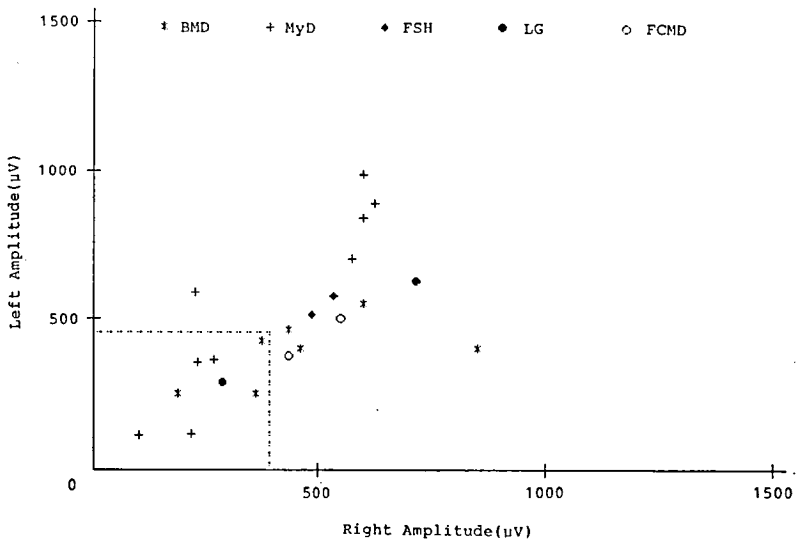
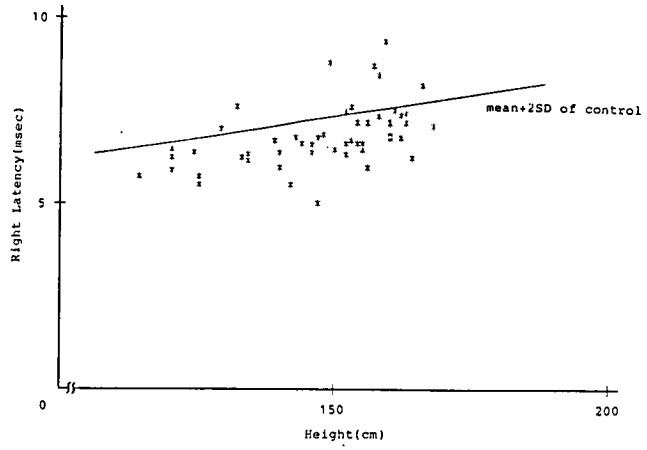
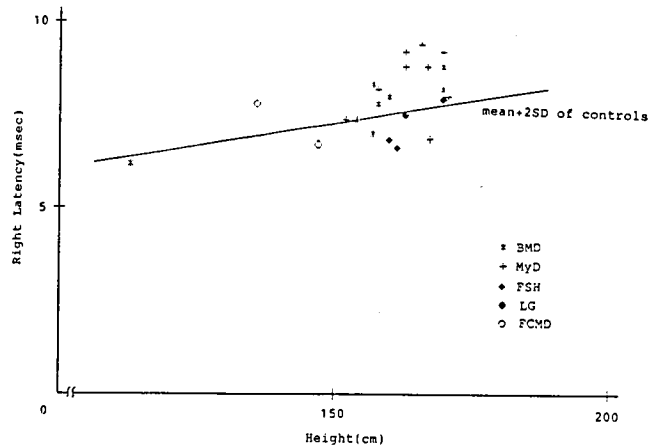


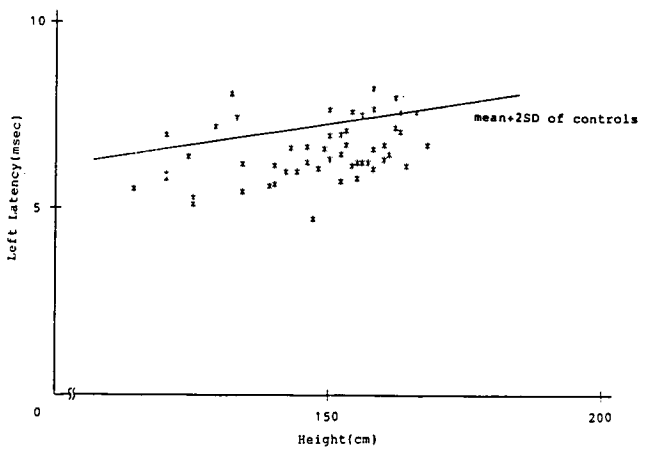
Fig. 5 Right and left amplitude of DEP in DMD, BMD, MyD, FSH, LG and FCMD.



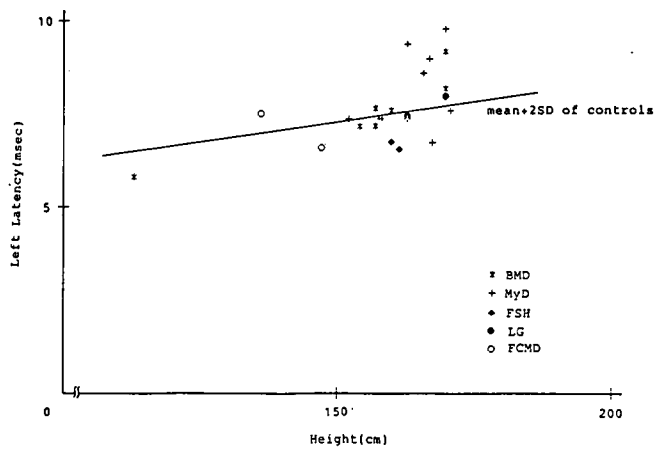
Right latency and height of DMD



Right latency and height of BMD, MyD, FSH, LG and FCMD



Left latency and height of DMD



Left latency and height of BMD, MyD, FSH, LG and FCMD

Fig. 6 Right and left latency of DEP in DMD, BMD, MyD, FSH, LG and FCMD.

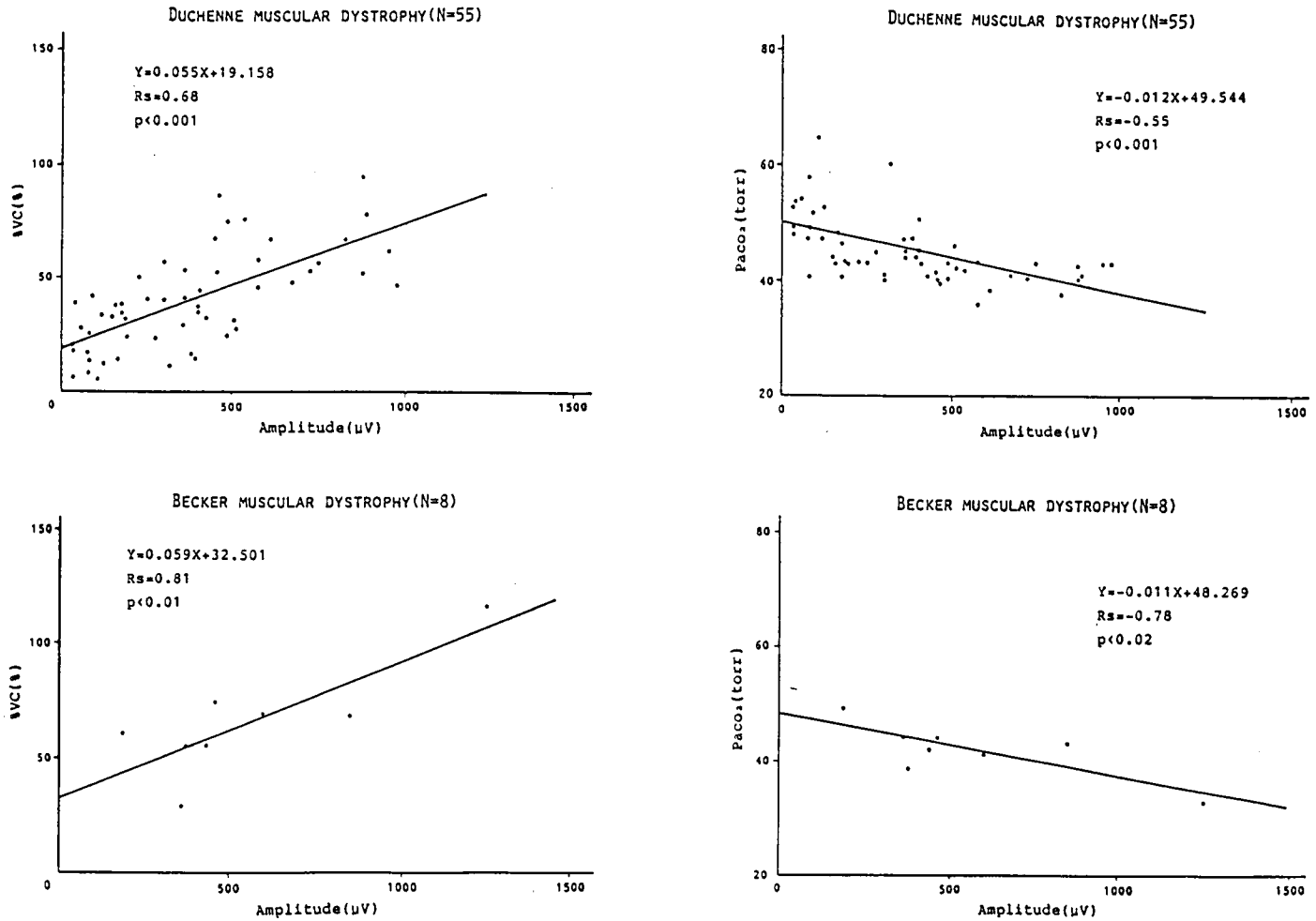


Fig. 7 Relation of amplitude (right) to %VC of spirogram and $Paco_2$ of arterial blood gas in Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy.

振幅は，DMD では %VC, Po_2, Pco_2, 機能障害度および CK と，潜時は %VC, Pco_2, 機能障害度および CK と有意の相関を認めた（表2）。BMD については，振幅は %VC および Pco_2 と有意の相関を認めた（表2）。MyD では，振幅は機能障害度と，潜時は Po_2 および CK と有意の相関を示した（表2，3）。

DMD と BMD における振幅と %VC，振幅と Pco_2 との関係はともに同様な回帰直線式を示した（図7）。

DMD における機能障害度と振幅の関係については，ⅠからⅣでは障害度と振幅の関係は明確ではないが，ⅤからⅧは障害の進展とともに振幅の低下が認められ（r＝0.62），また MyD では DMD と同じ障害度でも振幅がより低かった（図8）。

考　察

DMD と BMD の振幅は，特に換気不全の指標である Pco_2 と相関が高く，振幅の低下が，DMD と BMD における慢性的換気不全を反映しているものと思われた。BMD は良

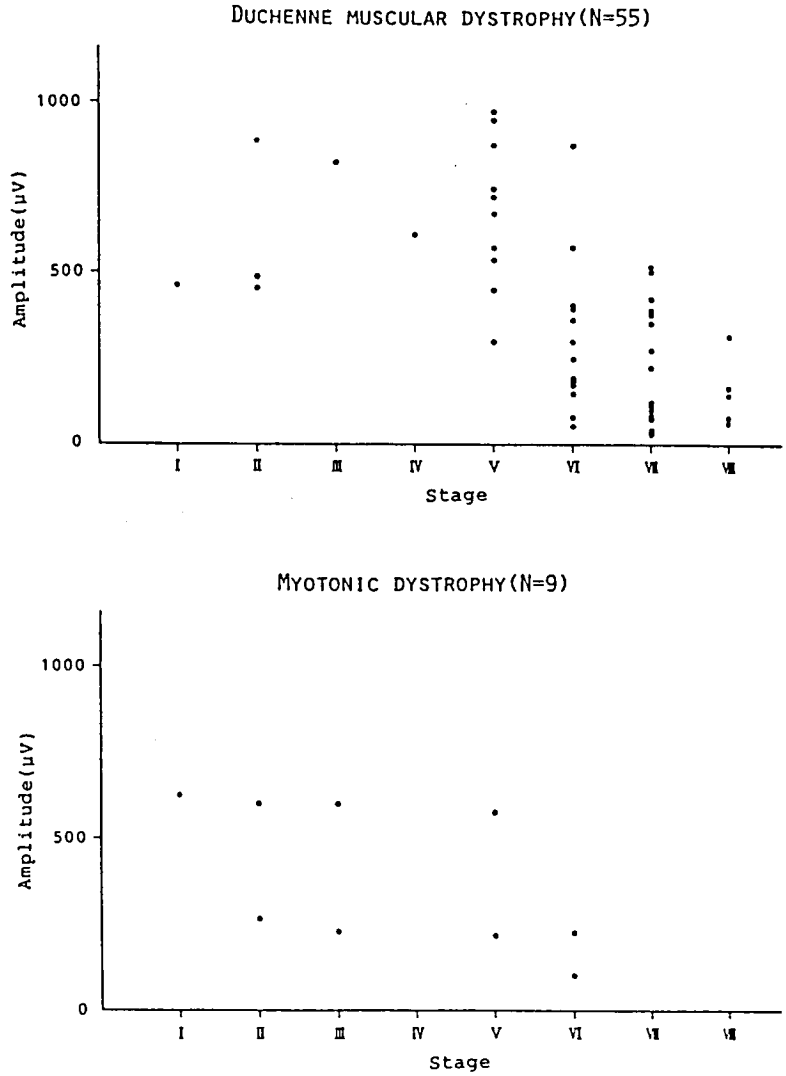


Fig. 8 Relation between grade of disability (stage) and amplitude (right) in Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy.

性の進行性筋ジストロフィーとされており[2]，DMD と BMD の振幅と %VC, Pco_2 との関係はともに同様な回帰直線式を示し，これらの疾患においては，横隔膜の機能低下は肺活量の減少に同程度に大きく関与していることが示された。このことより，呼吸機能障害の進展についても BMD が DMD と同様な経過をたどるものと考えられた。MyD においては，振幅と %VC は相関がなく，個々の症例により横隔膜障害の肺活量に与える影響が異なり，また，他の呼吸筋の障害や肺および胸廓のコンプライアンスの変化が一様でないと推測された。

DMD において，潜時は %VC と相関を示し，横隔膜の障害を反映しているものと考えられたが，その相関係数は振幅と %VC の相関係数より小さかった。

DMD における機能障害度と振幅の関係について，歩行可能な障害度 I から IV では振幅との関係は明確ではないが，坐位あるいは臥床状態となるVから Ⅷ では障害の進展とともに振幅の低下が認められ，両者に有意の相関がみられた。このことは，立位歩行可能状態では，横隔膜の機能低下は少なく，歩行不能となることにより横隔膜の機能が徐々に低下することを示唆している。これは，車椅子をはじめとする座位での生活が，運動量の低下をきたし，横隔膜が運動負荷の減少に伴って廃用性萎縮をきたすためと推定された。また，座位にともなう胸廓変形の進行が呼吸機能障害を助長するものと思われた。

振幅は筋障害の指標と考えられている CK および機能障害度と関連を示し，特に DMD と MyD で高い相関が得られた。MyD では DMD と同じ障害度でも振幅がより低く，MyD における TYPE 1 atropy[3] の反映であると推測された。

FSH は生命予後が良い疾患と言われており，今回の検討でも14歳および63歳の例において振幅と潜時は正常であった。LG については，22歳の例で，%VC の低下を認めたが，振幅と潜時は正常であり，横隔膜の機能は保たれていたが，24歳の例では，振幅の低下と潜時の延長を示し，横隔膜に障害がおよんでいると思われた。FCMD については，四肢の筋が高度に変性した例でも横隔膜はよく保たれていると言われており[5]，われわれの例でも，四肢の機能障害が高度に進行し，%VC が異常値を示しているにもかかわらず，動脈血ガスおよび DEP の振幅と潜時は正常を示すものがあり，FCMD においては末期まで横隔膜機能はよく保たれていると推測された。

文　献

1) Davis JN : Phrenic nerve conduction in man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **30** : 420, 1967

2) 祖父江逸郎，西谷　裕：筋ジストロフィー症の臨床，医歯薬出版，東京，1985, p. 10. p. 241

3) 田辺　等：筋ジストロフィーにおける筋生検．神経内科　**3** : 209, 1975

4) Keens TG, Bryan AC, Levison H, Ianuzzo CD : Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. J. Appl. Physiol. **44** : 909, 1978

5) Kamoshita S., Konishi Y., Segawa M., Fukuyama Y. : Congenital muscular dytrophy as a disease of the contral nervous system. Arch. Neurol. **33** : 513, 1976

定量的筋電図法の研究

——myopathy index の応用——

班　員　廣　瀬　和　彦
東京都立神経病院神経内科

共同研究者　大　竹　敏　之，横　田　隆　徳，平　島　富美子
小　森　哲　夫，田　邊　　等
東京都立神経病院神経内科

要　旨

最大随意収縮時筋電図波形に関し，12項目，10点満点の定量的筋電図法的 myopathy index (MI) を設定し，Duchenne 型 PMD (DMD) 11例，FSH 型 PMD (FSH) 12例，LG 型 PMD (LG) 14例，多発性筋炎 (PM) 13例，正常6例の上腕二頭筋から記録した，それぞれ，35，41，51，53，36筋電図に応用した。各項目での異常出現率に関して，1秒間のスパイク数 (NS) では，PM で最高，以下，FSH，LG，DMD の順で，その他の項目では DMD では全般に，LG，PM では実数値に，FSH では対 NS 比 (%) に高い傾向をみた。この傾向は障害度に関係し，筋原性変化はまず，NS の増加として現われ，次いで低振幅・短持続のスパイク数の増加を示す PM，LG パターンとなり，その後，NS の減少に伴う対 NS 比 (%) の増加を示す FSH パターンをとり，最後に典型的筋原性変化として DMD パターンを示すに至ると推測された。また MI 高値は障害の強さを示唆した。

これまで進めて来た定量的筋電図法に関する研究の一環[1)2)]として，Duchenne 型筋ジストロフィー症を対象に，最大随意収縮時筋電図波形の筋原性変化の特徴を検討し，myopathy index (MI) を設定し報告した[3)]。

今回は，この MI が各種ミオパチーで，どのような傾向を示し，どのような病態を反映しているかを検討した。

対象と方法

対象は表1に示した Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 11例，顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症 (FSH) 12例，肢帯型筋ジストロフィー症 (LG) 14例，多発性筋炎 (PM) 13例および正常対照6例の上腕二頭筋から記録した，DMD 35，FSH 41，LG 51，PM 53，正常36筋電図である。性，年齢，罹病期間，上腕二頭筋の徒手筋力テスト (MMT) の成績 (0～5評価) は表1のようである。

筋電図は，一芯同心針電極で，肘関節を90度に屈曲した肢位での最大随意収縮時の上腕二頭筋筋腹から導出した。各筋電図は，正常例では1筋の少なくとも5mm以上離れた6ポイントから得たもので，ミオパチー例でも同様2～6ポイントから記録した。

分析方法は，これまでと同じである[2)3)]。1秒間の最大随意収縮時筋電図波形を 250 μsec の時間間隔で AD 変換し，noise level 100 μV または 50 μV 以上の修正波形から，1秒間のスパイク数 (NS) と，その振幅と持続のヒストグラムと標本特性値，さらに振幅と持続の相関表を作成し，これらのデータの中から，筋原

表1 対　　象

	例数	性 男 女	年齢（歳） 平均（範囲）	罹病期間（年月） 平均（範囲）	MMT 平均（範囲）	分析 筋電図数
Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD)	11	11 0	12 (8-15)	7.9 (2.2-13.6)	3.0 (2-4)	35
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症 (FSH)	12	5 7	43 (22-70)	24.2 (3.2-39.10)	3.1 (2-4)	41
肢帯型筋ジストロフィー症 (LG)	14	7 7	34 (18-48)	14.1 (3.3-28.11)	3.5 (2-5)	51
多発性筋炎 (PM)	13	2 11	42 (9-70)	2.1 (1-6.0)	4.2 (3-5)	53
正　　常	6	6 0	21 (20-23)			36

表2 Myopathy Index (MI)

	Normal Limit	Frequency beyond Limit Normal	DMD	MIscore
(1) No. of Spikes (NS)	>306*	0	5 (25)+	1
(2) Mean Amplitude, μV (MA)	<120**	0	1 (5)	0.5
(3) Maximum Frequency (MxF)	> 92	1 (3)+	10 (50)	0.5
(4) % to NS (%)	> 37.7	0	13 (65)	1
(5) Increase NS (INS)	> 71	1 (3)	13 (65)	0.5
(6) % to NS (%)	> 29.8	0	15 (75)	1
(7) Class A1 NS (AI)	> 30	0	16 (80)	1
(8) % to NS (%)	> 12.9	0	15 (75)	1
(9) Class A1, 2 NS (A1·2)	>119	1 (3)	12 (60)	0.5
(10) % to NS (%)	> 50.6	0	15 (75)	1
(11) Class A1, D2 NS (A1·D2)	> 13	0	11 (55)	1
(12) % to NS (%)	> 4.9	0	12 (60)	1
				10

Normal : 6 cases, 36 EMGs, DMD : 6 cases, 20EMGs
* : more than Mean +3SDs, ** : less than Mean −3SDs, + : (%)
Class : Class interval of frequency distribution,
A : Amplitude, D : Duration

性変化の特徴として，表2に示す12項目を抽出し，正常の限界（mean±3SDs）を超える場合，診断上の重みづけを加味した得点0.5または1を与え，10点満点の M1 を求めるものである。

結　　果

1．疾患別の異常出現率

各項目での異常出現率を疾患別に示したのが図1である。

MA（平均振幅）の異常出現率は，各疾患で低率であった。NS（1秒間のスパイク数）では，PM で最も高く，以下 FSH, LG, DMD の順であった。その他の項目では DMD は全般に，LG, PM では実数値に，FSH では対 NS 比（%）に高い傾向がみられた。

2．NS と他の項目との関係

NS と他の項目との相関関係をみると表3に示すように，NS が増えれば，各項目の実数値も増え，%は逆に NS の増加につれ減少する傾向がみられた。このことは，筋原性変化は，

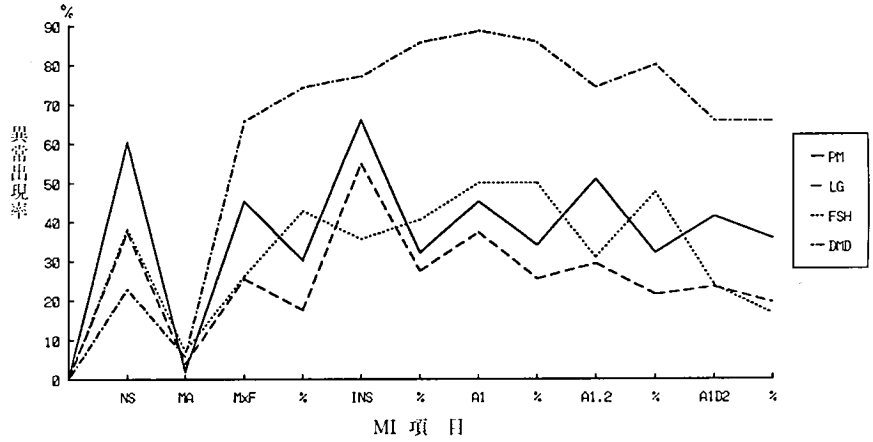


図1 MI 各項目の疾患別異常出現率

表3 NS と他項目との相関

	実 数	% (対 NS 比)
NS : MxF	+	−
INS	+	−
A1	／	−
A1・2	+	−
A1・D2	+	／

+：正の相関，−：負の相関（危険率1%）
／：相関なし

まず NS に，低振幅，短持続を示唆する項目の実数値の増加として現われ，前項の PM，LG でみたパターンとなり，NS の減少に伴い，対 NS 比（%）の増加を示す FSH のパターンをとると解釈され，典型的な筋原性パターンでは，DMD 型をとると推測された。

3．疾患別 MI

MI は，平均値で DMD 6.80，FSH 3.70，LG 2.72，PM 3.92 で，正常対照では 1.5 を示す1筋電図以外はすべて0であった。従って MI 2以上を筋原性変化とみなすのが妥当と考えた。

MI と NS, MA, MMT の成績との関連を示したのが表4である。NS と MA の積は筋力の一面を示す[4]と想定され，DMD でみるように MI 高値は，障害の強さを反映し，逆に LG，PM では，軽症例が多かったことを示していると推測された。

MI が2以下の症例は6例（表5）で，MI 0が2例，1が3例，1.5が1例であった。得点項目は NS のみが3例で，NS と INS (noise level の 100 μV から 50 μV への低下

表4 MI と NS, MA, MMT との関連

	MI	NS	MA (μV)	MMT
DMD	6.80±2.47 (1.0-9.5)	250.1± 69.2	210± 60	3.0±0.8 (2-4)
FSH	3.70±2.60 (0-9.0)	253.9±129.6	300±170	3.1±0.7 (2-4)
LG	2.72±2.63 (0-9.5)	296.4± 88.8	350±140	3.5±1.0 (2-5)
PM	3.92±3.53 (0-9.5)	328.0± 92.8	310±130	4.2±0.8 (3-5)
正常	0.04±0.25 (0-1.5)	222.0± 28.0	430±260	

数値：Mean±1SD，（ ）：範囲

表5　MI2 以下の症例

	症例数	MI				得点項目	
		0	0.5	1	1.5	NS	NS & INS
DMD	0						
FSH	2			2		2	
LG	2	1			1		1
PM	2	1		1		1	
計	6	2	0	3	1	3	1

に伴う NS の増加分）が1例であった。軽症例では NS のみ異常を示し，他の項目は異常を示しにくいことを示唆していると考えられた。

考　察

従来の筋電図診断における筋原性変化の特異的特徴は，弱収縮時の個々の motor unit potential (MUP) の持続の減少と最大随意収縮時干渉波 (interference pattern, IP) の振幅低下であるとされ，非特異的特徴として MUP の多相化と振幅低下が挙げられている[5]。

一方，IP と MUP の関係に関しては，IP には MUP パラメータが反映されていることが示唆されている[2]。ここに提示した MI は，経験的に病的筋においてもその関係の存在が推測されることに基づき，上記 MUP と IP の筋原性変化の特徴をより正確に定量化したものとみなされる。この MI を各種ミオパチーに応用した今回の成績に関し，次の点が注目されると考えている。

一つは MI 各項目の異常出現率の傾向に関してである。まず，MA の異常出現率は，各疾患で低率であったが，NS は PM で最も高く，以下 FSH, LG, DMD の順であり，その他の項目では3つのパターン，すなわち (1) DMD は全般に，(2) LG, PM では実数値に，(3)FSH では対 NS 比（%）に高い傾向がみられた。そして，この傾向は筋原性変化の進行度に関連しており，筋原性変化は，まず NS の増加として現われ，次に低振幅，短持続のスパイクに関連する項目の実数値の増加を来たし (PM, LG のパターン)，さらに進むと NS の減少に伴い対 NS 比（%）の増加を示し（FSH のパターン），最後に典型的な筋原性パターンとみなされる DMD 型をとるに至ると解釈された。この異常出現率の傾向とその解釈は，ミオパチーの病態生理を考える上で，大変興味深い知見と考えている。なお，この点については，個々の症例での経過に伴う障害進行度の評価による検証が必要と考えている。

もう一つは，MI 高値が障害の強さを反映していることが示唆された点である。これまでの障害度の定量筋電図学的評価[1] が1秒間のスパイク数 (NS) とその平均振幅 (MA) を指標にしていたのに比べ，精度的にかなり前進したと推察される。

まとめ

定量的筋電図法的に設定した MI (12項目，10点満点) を各種ミオパチーに応用し，MI 各項目の異常出現率から障害の進行過程が推測され，また MI 値が障害度を反映することを示し，MI の診断上の有用性を指摘した。

参考文献

1) Hirose K, Uono M et al : Quantitative electromyography—its application to progressive muscular dystrophy, Electromyogr Clin Neurophysiol **14** : 355, 1974

2) Hirose K : Computer analysis of EMG at maximal volitional effort—its method and cinical significance, in Recent Advences in EEG and EMG Data Processing. ed. by Yamaguchi N, Fujisawa K, Elsevier, North-Holland, 1981, p. 343

3) 廣瀬和彦，椿　忠雄：定量的筋電図法の研究—筋

原性変化の特徴—, 臨床神経 **25**：1417, 1985
4) Lippold OCJ：The relation between integrated action potentials in a human muscle and its isometric tension. J Physiol (Lond.) **117**：492, 1952
5) Buchthal F, Kamieniecka Z：The diagnostic yield of quantified electromyography and quantified muscle biopsy in neuromuscular disorders. Muscle Nerve **5**：265, 1982

近位性脊髄性筋萎縮症における運動ニューロンの変性過程について

——F波を用いた最大伝導速度による検討——

班　　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　今井富裕，亀田桂司，石川幸辰
岡部　稔，永岡正人
国立療養所八雲病院

要　旨

中間型近位性脊髄性筋萎縮症（PSMA）の14例と正常対照者20例について，正中および尺骨神経をそれぞれ手根部，肘部で刺激し，F波，M波を記録し，その潜時を用いて末梢側（手根部—肘部間）と中枢側（肘部—脊髄間）の運動神経伝導速度（MCV）を測定した。中間型PSMAの末梢側，中枢側MCVはいずれも正常対照群に比べて有意に低下していた。しかしながら，中枢側MCV低下の頻度は末梢側のそれに比して有意に高率であり（正中神経 $p<0.05$，尺骨神経 $p<0.02$），これらの結果はPSMAの運動ニューロンの変性が遠位部よりも近位部あるいは細胞体に強いことを示唆していると考えられた。

目　的

F波およびM波の潜時から，通常の方法では測定できない中枢側の運動神経伝導速度（以下，MCV）を計測することは可能であり，運動ニューロン疾患においてこの方法を用いて末梢側と中枢側のMCVを比較検討する試みはすでに行なわれている[1)2)]。しかしながら，近位性脊髄性筋萎縮症（以下，PSMA）を対象として行なわれた研究は少ない。今回，われわれは中間型PSMA患者14例を対象とし，正中および尺骨神経における末梢側と中枢側のMCVの比較を行なった。

対象と方法

対象は発症年令，臨床症状などから中間型PSMA[3)]と診断された患者14例と健常者20例である。

M波およびF波導出には日本光電製MEM 4104を用いた。正中および尺骨神経を手根部，肘部で電気刺激し，それぞれ短拇指外転筋と小指外転筋の筋腹上からbelly-tendon法により，表面電極を用いてM波F波を導出した。最短潜時のF波を決定するため，各刺激点においてそれぞれ100回の反応を記録した。手根部から肘部のMCVは通常の方法で算出し，肘部から脊髄のMCVは第7頸椎棘突起から肘部刺激点までの距離の2倍を肘部F波最短潜時—肘部M波潜時—1で除して算出した[4)]。

推計学的有意差の検定にはStudent's t-test, Yates X^2 test, Fisher's test（数値が5以下の時）を用いた。

結　果

正常対照群では正中，尺骨各40神経すべてにおいてF波が導出されたが，PSMA患者では

各28神経のうち，正中1，尺骨8神経においてF波の導出が不能であった。正中，尺骨の両神経とも末梢側すなわち手根部—肘部間，および中枢側すなわち肘部—脊髄間のいずれの区間においても正常対照群に比較して PSMA 患者群の MCV は推計学的に有意に低下していた(表1)。

図1の縦軸に中枢側，横軸に末梢側の MCV をとり，正中神経の MCV の分布を示した。末梢側において MCV の有意な低下を認めたのは，3神経（10.7%）であったのに対して，中枢側に有意な低下を認めたのは9神経（32.0%）であった。同様に，図2に尺骨神経の MCV の分布を示した。末梢側に有意な低下を

表1 MNCVs in the intermediate form of PSMA.

Patient No	Sex	Age at assessment (yrs)	Age of onset (m)		Median MNCV (m/sec) distal	Median MNCV (m/sec) proximal	Ulnar MNCV (m/sec) distal	Ulnar MNCV (m/sec) proximal
1	M	4	<10	L	57.1	67.1	38.2	*
				R	51.3	57.1	39.7	*
2	M	5	<12	L	42.9	33.7	*	*
				R	48.3	34.1	*	*
3	M	9	6	L	53.4	50.4	46.2	40.8
				R	40.9	52.0	47.0	48.8
4	F	11	14	L	54.3	56.8	51.8	40.3
				R	51.4	64.0	48.9	53.8
5	M	12	17	L	63.2	60.2	53.7	58.5
				R	53.8	66.0	54.7	59.1
6	F	12	17	L	58.5	67.6	60.5	56.9
				R	55.8	66.7	55.3	60.4
7	M	15	3	L	52.4	71.6	61.0	63.5
				R	53.4	65.1	50.5	64.3
8	M	16	12	L	51.7	66.3	51.5	61.6
				R	57.9	70.3	56.5	64.9
9	F	18	<18	L	58.1	52.3	48.7	*
				R	54.3	70.7	47.8	*
10	F	21	6	L	43.5	58.6	45.0	57.6
				R	46.7	57.5	59.6	52.9
11	F	21	11	L	54.9	43.3	49.0	45.1
				R	46.8	56.7	44.0	52.3
12	M	24	<3	L	47.7	70.1	56.3	*
				R	51.8	70.8	51.9	*
13	F	28	10	L	49.2	51.4	47.7	56.8
				R	49.0	*	52.7	62.1
14	M	35	10	L	48.2	61.6	55.0	61.2
				R	52.9	46.6	51.9	59.1
Mean		16.5			51.8	58.8	51.0	56.0
SD		8.7			5.1	10.7	5.8	7.3
Normal subjects (40 nerves)								
Mean		15.5			57.2	66.2	56.7	62.3
SD		1.2			3.6	3.7	5.0	4.0
p		NS			<0.001	<0.01	<0.001	<0.01

* Unmeasurable because of no evoked M and/or F response.
Abbreviations : SD=standard deviation NS=not significant

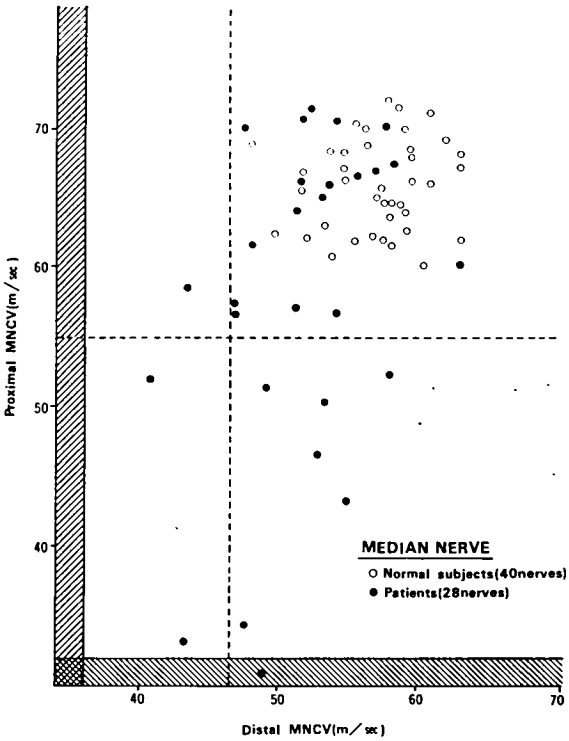


図1 MNCV in the proximal (cord-to-elbow) and the distal (elbow-to-wrist) segments of the median nerve in 14 patients (28 nerves) and 20 normal subjects (40 nerves). Left and right sides are shown together. The dashed lines indicate the lower limits of normal ranges (mean-3SD). The hatched areas ▨ and ▩, denote no evoked M nor F response, respectively.

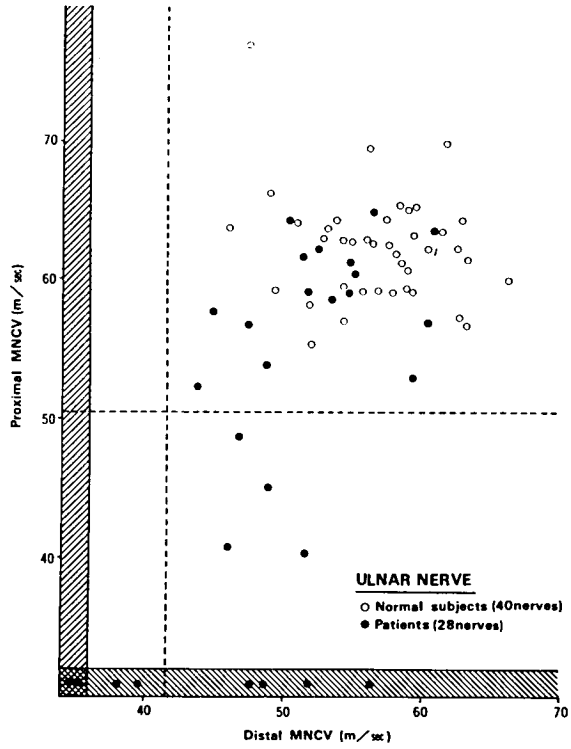


図2 MNCV in the proximal (cord-to-elbow) and the distal (elbow-to-wrist) segments of the ulnar nerve in 14 patients (28 nerves) and 20 normal subjects (40 nerves). Left and right sides are shown together. The dashed lines in dicate the lower limits of normal ranges (mean-3SD). The hatched areaa, ▨ and ▩, denote noevoked M nor F response, respectively.

認めたのは4神経（14.0%）であったのに対して，中枢側に有意な低下を認めたのは12神経（42.9%）であった。

正中7，尺骨8神経において，末梢側のMCV が正常範囲内でありながら，中枢側のMCV に有意な低下を認めたのに対して，逆に，末梢側のみの有意な低下は1正中神経に認めたのみであり，正中，尺骨神経のいずれにおいても，中枢側の MCV 低下の頻度は末梢側のそれに比して有意に高率であった（正中神経 $p<0.05$, 尺骨神経 $p<0.02$）。

考　察

従来，正常な末梢の MCV を示しながらF波の遅延を示す所見は上肢近位部の entrapment neuropathy[5] あるいは radiculopathy[6] などの疾患において数多く報告されている。

F波を用いた MCV の検討は運動ニューロン疾患の中では，筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）において最も多くの報告がなされている。ALS においても末梢，中枢の両区間で認められる有意な MCV の低下については報告者の間で差はないが，神経症状の進行に伴って，どちらの区間から MCV が低下するかについては意見の一致をみていない[1)2)]。

最近，脊髄空洞症に関する報告の中で，今回われわれが示したような中枢側のみの MCV 低下の所見が記載されており，その要因として，

前角細胞あるいは脊髄内運動ニューロンの機能異常が推定されている[7][8]。

今回，PSMA 患者では正中，尺骨神経のいずれにおいても，中枢側の MCV 低下の頻度は末梢側のそれに比して有意に高率であることを示したが，中枢側のみの MCV 低下は検索した運動ニューロンすべてに共通する普遍的な傾向ではなく，また，今回の結果からは中枢側の MCV 低下が細胞体，あるいは近位部神経のどこに起因するのかまでは言及できない。しかしながら，少なくとも PSMA における運動ニューロンの変性は遠位部から進行するのではないと推定された。

文　献

1) Albizzati MG, Bassi S et al : F-wave velocity in motor neuron disease. Acta Neurol Scand **54** : 269, 1976

2) Argyropoulos CJ, Panayiotopoulos CP et al : F- and M-wave conduction velocity in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve **1** : 479, 1978

3) Emery AEH : Genetic aspects of neuromuscular disease. in Disorders of voluntary muscle, 5th ed, ed. by Walton J, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, p. 869

4) Kimura J : F-wave velocity in the central segment of the median and ulnar nerves. A study in normal subjects and in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. Neurology (Minneap) **24** : 539, 1974

5) Eisen A, Schomer D et al : The application of F-wave measurements in the differentiation of proximal and distal upper limb entrapments. Neurology (Minneap) **27** : 662, 1977

6) Kimura J : Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle : principles and practice. F. A. Davis, Philadelphia, 1983, p. 372

7) Dyro FM, Rossier AB : F-wave measurements in posttraumatic syringomyelia. Muscle Nerve **6** : 526, 1986

8) Peiolou-Harmoussi S, Fawcett PRW : F-responses in syringomyeria. J Neurol Sci **75** : 293, 1986

Rimmed Vacuole 型 Distal Myopathy の筋電図学的検討

班　　員　松　永　宗　雄
弘前大学医学部脳研臨床神経部門

共同研究者　石　丸　浩　平[1)]，馬　場　正　之[2)]，倉　橋　幸　造[1)]
上　條　美樹子[1)]，高　田　博　仁[1)]，白　戸　　輔[1)]
武　部　和　夫[1)]

[1)] 弘前大学医学部第三内科　[2)] 弘前大学医学部脳研臨床神経部門

要　旨

Distal myopathy with rimmed vacuole formation の兄妹例を含む3例の筋電図検査所見を検討した。3例に共通した所見は筋原性変化で，小振幅多相性運動単位を主体とし，随意収縮時の運動単位参入は非常に豊富で，干渉パターンが増強していた。兄妹例の兄では，安静時筋電図記録上 positive sharp wave 等の denervation potential が散見され，神経原性変化の混入が認められた。また，注目すべき所見として，3例に共通して針刺入時に myotonic discharge が経験された。その発現は臨床的に脱力や萎縮の強い筋肉を主体とし，再現性が高く認められた。しかし臨床的にはミオトニア現象は観察されなかった。

はじめに

Distal myopathy with rimmed vacuole formation (RVDM)[1)] の兄妹例を含む3例を経験し，筋電図検査上これまで記載のなかった myotonic discharge を全例に共通して認めた。筋電図所見を呈示し，考察を加え報告する。

症　例

〔症例1〕　32歳，男性。
〔主　訴〕　歩行障害
〔家族歴〕　両親はいとこ婚。妹が症例2。
〔現病歴〕　26歳時に歩行障害で発症，上下肢遠位側の脱力と萎縮が徐々に進行した。
〔現　症〕　両側の感音性難聴を認めた。その他には脳神経系，感覚系，小脳系に異常なし。四肢遠位側の筋萎縮と筋力低下を認め，つま先立ち，かかと立ち不能。歩行は鶏歩。胸鎖乳突筋，大腿の内旋，内転及び屈曲も中程度障害あり。深部反射は全体に減弱。肉眼ではミオトニア，線維性攣縮は認めず。
〔検査成績〕　血液 CK 値 397 U/L（正常 150 以下）。好気的，嫌気的運動負荷試験は正常反応。
〔筋生検所見〕　筋線維の大小不同が著しく，間質の増生と脂肪による置換を認めたが，再生線維は殆ど見られなかった。筋線維内に多数の rimmed vacuole を認めた。
〔筋電図検査〕　低振幅の多相性電位が主体。随意収縮時の運動単位参入は非常に豊富で，干渉パターンが増強し，神経原性変化の要素は見られず。しかし，安静時には positive sharp wave 等の denervation potential が散見された。遠位筋を中心に，針刺入時には myotonic discharge が認められた（図1）。持続は約3〜4秒。周波数変化を伴いながら徐々に減衰する，急降下爆撃音を認める典型的な myotonic discharge が観察された。
〔症例2〕　症例1の妹，24歳，女性
23歳時に左足の脱力で発症。約1年目の時点

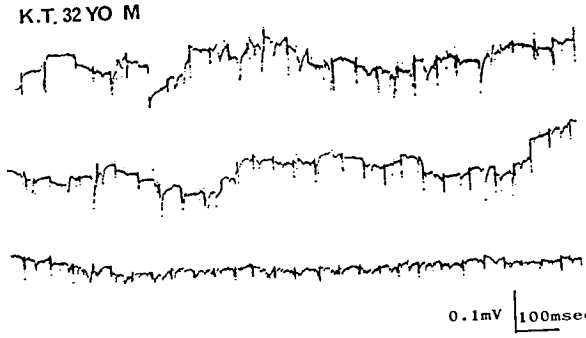


図1　症例1の筋電図記録（針電極刺入時）

で脱力と筋萎縮はほぼ両側前脛骨筋に限局している。CK 値は 643 U/L。

〔筋電図検査〕 左前脛骨筋での検査上，症例1と同様に筋原性変化を認めた他に myotonic discharge が散見された。

〔症例3〕 27歳，男性

〔家族歴〕 神経筋疾患の家族歴なし。

〔現病歴〕 25歳時両手背筋の脱力と萎縮に気付く。約1年半の経過で徐々に上下肢の遠位部より近位部に至る脱力と萎縮が進行した。

〔現症〕 全身筋の脱力と筋萎縮を認めたが，その程度は，下肢遠位では前脛骨筋が腓腹筋より強く侵され，歩行は鶏歩かつ動揺性。下肢近位筋では大腿四頭筋より屈筋群が強く侵されていた。上肢は遠位近位ほぼ diffuse に侵されていた。頸部，体幹筋も中程度侵されていた。ミオトニアや線維性攣縮なし。CK 値 1210 U/L。

〔筋生検所見〕 筋線維の大小不同が著明で，中心核線維の増加，fiber spritting も見られた。Rimmed vacuole を伴う空胞を有する線維が散在。炎症性細胞浸潤なし。

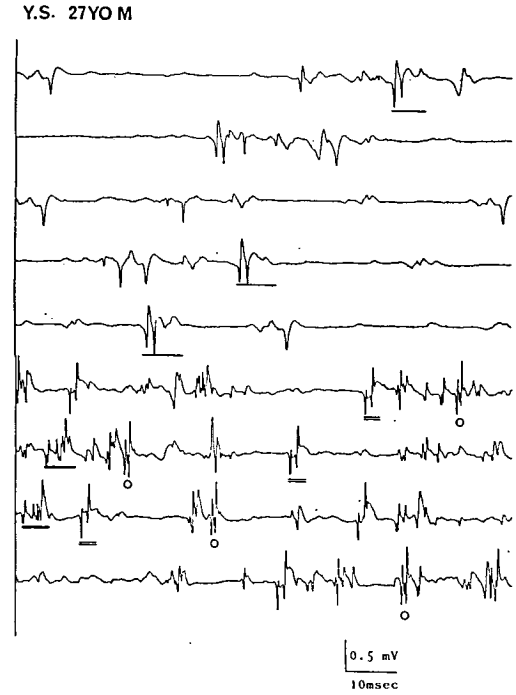


図2　症例3の筋電図記録（最大随意収縮時）

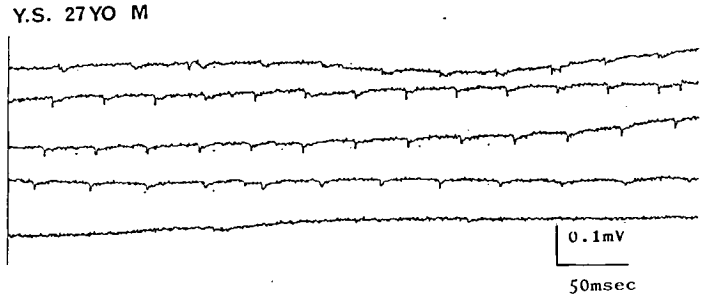


図3　症例3の筋電図記録（針電極刺入時）

〔筋電図所見〕 前脛骨筋における随意収縮時の筋電図所見（図2）は，小振幅多相性運動単位が主体で，干渉パターンの増強が認められた。神経原性所見の混在は皆無だった。針刺入時には（図3），myotonic discharge が記録された。Myotonic discharge は前脛骨筋以外にも遠位筋を中心に多くの筋のサンプリングにて記録された。

考　察

症例1及び2は，RVDM として既報告の臨床，病理像と矛盾ないものと考えた[1]。症例3については，孤発例で進行が速く CK 値も高く，いわゆる封入体筋炎との鑑別が問題と思われたが，筋生検所見及び下肢における骨格筋障害の特有の分布様式から[2]，RVDM と診断した。以上3例に共通して，筋電図検査上，臨床的なミオトニア現象を伴わない myotonic discharge（MD）が経験された。その発現は臨床的に脱力や萎縮のない筋肉を主体として再現性が高く認められた。

まず，筋電図学的に，これらの針刺入時放電について，bizzare high frequency discharge（BHFD）との異同が問題となる[3]。特有の周波数変動と振幅変動を伴い，BHFD とは鑑別可能と考えた。BHFD は様々な神経筋疾患に疾患特異性なく認められる。中野ら[4]は，筋ジストロフィー例では高頻度に認められ，RVDM の1例では，3筋中2筋の検査上 BHFD と考えられる針刺入時放電が認められたとした。

本邦の RVDM における筋電図所見は，これまで，「筋原性変化が主体で一部神経原性変化を混入する」と記載されてきた[1]。今回検索し得た本邦例において，筋電図検査上 MD の発現は我々が初めて記載したものと思われるが，その有無について全く注目されていない事が殆どであった。一方，Welander 型（Swedish type DM）の最近の報告[5]を見ると，針刺入時電位の亢進は多くの症例で認められるという。また，Markesbery ら[6]は，40歳台に発症し常染色体優性の遺伝形式をとる，本邦例とは臨床像の多少異なる RVDM を報告したが，やはり針刺入時電位の亢進が認められるという。これらが BHFD と MD の何れに属するのかは明らかではないが，筋崩壊の過程における膜電位異常を反映しているものと解釈できる。MD の成因は，筋細胞膜の Cl^- コンダクタンス異常に基づく静止膜電位変化と関連づけられている[7]が，その検索から，骨格筋の崩壊過程に起こる何等かの細胞膜電位異常が捉えられる可能性がある。今後，本邦 RVDM 例においても筋電図検査上注意して観察すべき所見と考えられ，同様の症例の蓄積が望まれる。

文　献

1）水澤英洋，豊倉康夫：遠位型ミオパチー．神経内科 **20**：555-572, 1984

2）水澤英洋，井上聖啓ら：Rimmed vacuole 型遠位型ミオパチーにおける骨格筋障害様式：臨床的ならびに CT による検討．臨床神経 **26**：1174-1181, 1986

3）Simpson JA：Terminology of electromyography. Electroenceph Clin Neurophysiol **26**：224-226, 1969

4）中野今治，園生雅弘ら：筋疾患における bizzare high frequency potential についての検討．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和61年度研究報告書 283-288, 1987

5）Borg K, Solders G et al：Neurogenic involvement in distal myopathy (Welander). Histochemical and morphological observations on muscle and nerve biopsies. J Neurol Sci **91**：53-70, 1989

6）Markesbery WR, Griggs RC et al：Late onset hereditary distal myopathy. Neurology **24**：127-134, 1974

7）Adrian RH, Bryant SH：On the repetitive discharge in myotonic muscle fibers. J Physiol **240**：505-515, 1974

進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能の研究

(アセチルコリン Sweatspot test による発汗機能の検討)

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　竹　永　　智[1)]，中　川　正　法[1)]
久保田　龍　二[1)]，中　村　昭　範[2)]
[1)] 国立療養所沖縄病院・神経内科　[2)] 鹿児島大学第三内科

要　旨

定量的自律神経機能検査である Acetilcholine sweatspot test を用いて進行性筋萎縮症患者の末梢交感神経節後線維の機能を検討した。

デュシエンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー症では一部症例で末梢交感神経機能異常が示唆された。

また筋緊張性ジストロフィー症では進行度に応じた末梢交感神経機能異常が示唆され，末梢神経障害との関連が考えられた。

目　的

昨年度われわれは Sympathetic skin response (SSR) を進行性筋萎縮症患者に施行し筋緊張性ジストロフィー症の自律神経障害を報告した[1)]。今回，アセチルコリン皮下注による軸索反射を介した局所発汗の定量的な評価法 (Acetilcholine sweatspot test) を用いて進行性筋ジストロフィー症患者の末梢交感神経節後線維の機能を検討したので報告する。

対象および方法

検査に同意のえられた当院入院中の筋ジストロフィー症患者25名と神経原性筋萎縮症患者10名を対象とした。その内訳は表1にしめす。Ryder らの方法[2)]に従い，左足背に2％ヨードを塗布乾燥後でんぷんと植物油の混合物を重ねて塗布し，その中央に1％アセチルコリンを 0.1 m*l* を皮下注し6分後に写真撮影を行い判定した。図1に実例を供覧する。障害点数の算出も Ryder らの方法に従った。皮下注部位を中心とする 2 cm 四方の範囲を 2.5 mm 四方のマスメでくぎり，皮下注部位周囲の4マスをのぞいた計60マスの中の発色点の個数をかぞえる。なお，実寸の写真では細かい作業になるため拡大写真を用いた。以上の結果，1マス中5個以下の発色点しか認めなかったマスの個数を障害点数とした。

表1　対　象

筋ジストロフィー症患者　25名			
		男/女	年齢 (平均)
DMD	10名	10/0	17-30 (21.3)
BMD	6名	6/0	24-47 (32.2)
L-G	3名	1/2	26-56 (36.3)
MyD	6名	3/3	48-64 (54.8)
神経原性筋萎縮症患者　10名			
ALS	4名	2/2	48-78 (61.0)
HMSN	6名	1/5	31-74 (60.3)

なお正常値に関しては，Ryder らの報告を参考にした。Ryder らは18歳から69歳までの健常成人の間では，性および年齢に関係なく障



図1　DMD, 19歳 男, 障害点数5点

害点数は5点以下であったと報告している[2]。

結　果

疾患群毎の結果を散布図でしめす（図2）。

各疾患群の平均は

デュシェンヌ型	27.4点
ベッカー型	11.5点
Limb-Girdle 型	35.5点
筋緊張性ジストロフィー	42.6点
遺伝性運動感覚ニューロパチー	56.1点
筋萎縮性側索硬化症	52.4点

であった。

疾患群での比較では，神経原性筋萎縮症群が筋原性筋萎縮症群に比べ障害点数が高い傾向にあった。

筋原性筋萎縮症群に注目すると，デュシェンヌ型，Limb-Girdle 型，筋緊張性ジストロフィーでは障害点数の高い例もみられ，またベッカー型でも中等度の障害をしめす例が見られた。

これらの障害と関連する因子の検討のため筋原性筋萎縮症群について障害進行度（ADL），年令，罹病期間，下肢 SSR 平均振幅との関係を検討した。Limb-Girdle 型は症例が少ないため検討は行なわなかった。

表2に障害点数と各因子間の相関係数をしめす。

デュシェンヌ型では各因子と障害点数の間に関係は見いだせなかった。

ベッカー型では ADL との相関係数が高く，筋緊張性ジストロフィーでは年齢，罹病期間，ADL，SSR 振幅との相関係数が高かった。

表2　年齢，罹病期間，ADL スコア，下肢 SSR 平均振幅と Sweat-spot test 点数（障害点数）との関係（相関係数）

	DMD	BMD	MyD
年　齢	−0.036	0.496	0.723
罹病期間	−0.052	0.396	0.772
ADL スコア	−0.127	−0.784	−0.848
SSR 下肢平均振幅	−0.176	0.052	−0.611

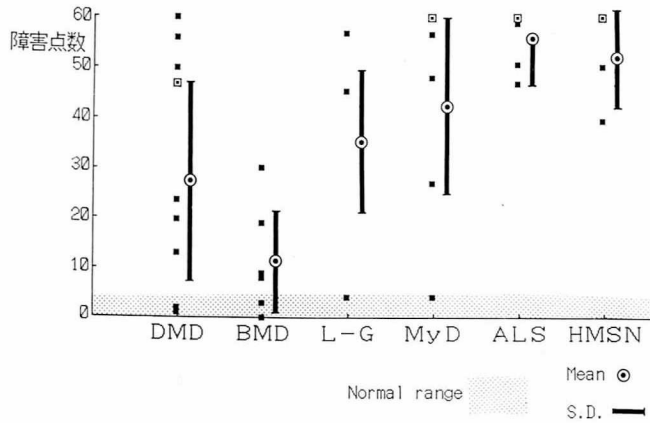


図2　Sweatspot test：疾患群毎の比較

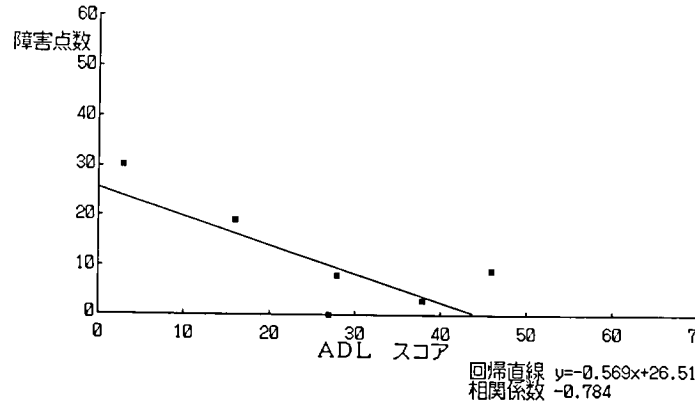


図3　BMD：ADL スコアと Sweatpot test

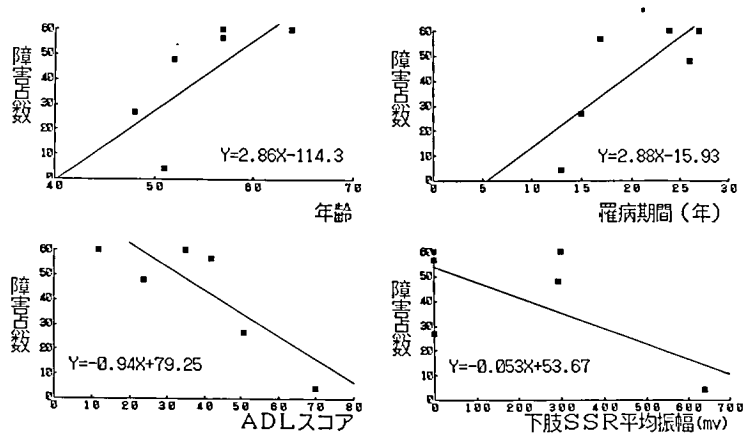


図4　MyD における Sweatspot test：各因子との関係

また，回帰直線の傾きからは，ベッカー型の ADL スコアと障害点数の間には，負の相関が認められた（図3）。

筋緊張性ジストロフィーの場合，障害点数と各因子との関係は年齢とは正の相関が，罹病期間とは正の相関が，ADL スコアとは負の相関が，SSR 振幅とは負の相関が，それぞれ認められた。（図4）

考　察

これまでデュシェンヌ型の自律神経障害の報告はいくつかあるが，田中式自律神経機能検査による検討で交感神経節後線維の障害が報告されている[3]。今回の結果は進行度や年齢との関係は明かではなかったがそれらの報告と矛盾しないと思われ，デュシェンヌ型やベッカー型の一部症例になんらかの交感神経節後線維の障害の存在が示唆された。

一方，筋緊張性ジストロフィーにおいては，microneurogram による検討[4]や，head-up tilting 負荷による検討[5]で交感神経節後線維レベルの機能異常の存在が示唆されており，我々の検討でも障害度，年齢，罹病期間に応じた交感神経節後線維の障害が示唆された。また昨年我々は，SSR 異常の強い例で伝導速度遅延を認め，ニューロパチーとの関連を報告した[1]が，今回の検討でも SSR 振幅との相関も認められ，交感神経節後線維の障害とニューロパチーとの関連が示唆された。ただし今回の検討ではいずれも症例数が少ないため今後症例を増やし

ての検討が必要と思われる。

文　献

1）大城盛夫，中村昭範ら：進行性筋ジストロフィー症における sympathetic skin response (SSR) の検討．筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。昭和63年度研究報告書，246，1989

2）Ryder REJ, Marshall R et al : Acetylcholine sweatspot test for autonomic denervation. Lancet : 1303, 1988

3）乗松克政，中島洋明他：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能—定量的自律神経機能検査法による—。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究。昭和53年度研究報告書　160，1979

4）間野忠明，岩瀬　敏ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経活動—微小神経電図法による解析—。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，病態および治療開発に関する研究。昭和61年度研究報告書，302，1987

5）姜　進，階堂三砂子ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経活動 —傾斜負荷による検討—。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，病態および治療開発に関する研究．昭和62年度研究報告書　267，1988

筋緊張性ジストロフィー症における筋交感神経活動

班　　員　間　野　忠　明
名古屋大学環境医学研究所第6部門

共同研究者　岩　瀬　　敏[1)]，杉　山　由　樹[1)]，齊　藤　　満[1)]
山　本　清　人[1)]，美　和　千　尋[1)]，佐　橋　　功[2)]
衣　斐　　達[2)]，田　代　伯　為[2)]
[1)] 名古屋大学環境医学研究所第6部門　[2)] 愛知医科大学第4内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）における交感神経異常を明確にすることを目的として，5例のMyD（34～50歳の男性3名，女性2名）における骨格筋支配の交感神経活動（筋交感神経活動，MSA）を記録，その基礎活動と各種負荷に対する筋交感神経活動の反応性を解析した。安静仰臥位での基礎活動に続いて，Valsalva 試験，掌握運動，局所寒冷，head-up tilting の負荷を行い，MSA の反応性を測定した。筋交感神経の基礎活動は，MyD 全例で同年代の正常対照値と比較して上昇を示した。一方，掌握運動，局所寒冷，head-up tilting の負荷に対する筋交感神経活動の反応性が低下した。Valsalva 試験に対する筋交感神経活動の賦活化反応は正常であったが，それに伴う血圧の上昇反応には低下が観察された。MyD における MSA には，基礎活動の亢進と刺激負荷に対する反応性の低下が認められ，その低下と MyD の重症度との間には，関連が認められた。

目　　的

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）における自律神経異常としては，嚥下異常[1)]，睡眠時無呼吸[2)3)]などが指摘され，我々も，これまでに，微小神経電図法を用いて交感神経節後遠心線維のレベルにおける機能異常を報告した[4)]。さらに姜らは傾斜負荷に対する血圧，血漿カテコールアミンの反応から末梢血管受容体レベルでの異常を指摘した[5)]。最近では，対光反応の低下[6)]や瞳孔異常[7)]も報告されている。今回，MyD における交感神経異常をより明確にすることを目的として，骨格筋支配の交感神経活動（筋交感神経活動）を記録，その基礎活動と各種負荷に対する筋交換神経活動の反応性を解析した。

対象と方法

5例の MyD（34～50歳の男性3名，女性2名）を対象とした。

各症例のプロフィールを表1に示す。イニシャルの後に年齢と性を略号で示してある。なお KH44M は，昭和61年度に報告した MyD 例の弟である。

被検者を tilting bed 上に仰臥位にさせ，膝窩部において，先端直径 1 μm，軸直径 100 μm，インピーダンス 3～5 Ωのタングステン微小電極を脛骨神経に刺入し，下腿三頭筋支配の交感神経活動（筋交感神経活動，MSA）を導出，記録した。20分間の安静仰臥位の基礎活動の測定の後，以下の負荷を行って，MSA の反応性を測定した。MSA の定量的評価には burst rate（1分間のバースト数）を用いた。同時に心電図，非観血的連続動脈圧測定装置（Finapres）による動脈圧波の測定を行った（図1）。
①Valsalva 試験：胸腔内圧を Valsalva 法にて

表1　症例のプロフィール

名　前	KT 34 F	WK 39 F	MT 50 M	KT 42 M	KH 44 M
初発症状	筋力低下	歩行異常	肩・腰痛	歩行異常	握力低下
検査年月日	10/24	11/14	11/01	11/13	11/25
発病年齢	31歳	36歳	50歳	26歳	35歳
罹病期間	3年	3年	20年	16年	9年
ミオトニア	1＋	1＋	1＋	2＋	2＋
筋萎縮	2＋	1＋	1＋	3＋	2＋
握力 右/左	10/10	10/8	8/8	5/5	8/9
禿　頭	−	−	2＋	2＋	3＋
知能低下	−	−	−	IQ75	−
誤　嚥	1＋	−	−	2＋	−
月経異常	＋	＋	…	…	…
子供の数	0	0	4	0	0
75g OGTT	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL
IRI	DHI	WNL	HI	DHI	HI
LHRH：FSH	DR	DR	DR	DR	DR
心不全	−	−	−	＋	−
不整脈	WNL	SVPC*	SVPC	SVPC**	WNL
心雑音	−	−	機能性	−	収縮期
I° AV-b	−	−	＋	＋	−
骨肥厚	＋	2＋	−	±	＋
貧　血	＋	2＋	−	±	＋
C　K	580	467	171	269	392
色素沈着	−	−	＋	−	＋

WNL：正常範囲内，HI：高インスリン血症，DHI：遅延性高インスリン血症
LHRH：FSH：LHRH テストに対する FSH の反応，DR：反応遅延
*：多発，**：心房細動あり，I°AV-b：第1度の房室ブロック
CK：Creatinin Kinase

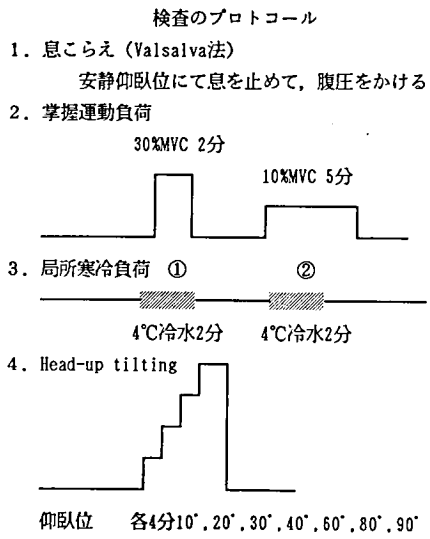


図1　検査のプロトコール

上昇させ，MSA と血圧の反応性を第Ⅲ相，第Ⅳ相で解析した。

② 掌握運動負荷：最大握力の30%で2分，最大握力の10%で5分の静的掌握運動を負荷し，MSA の増加反応を解析した。

③ 局所寒冷負荷：2分間 4°C の冷水に一側の手を手根部まで水浸させ，その際の MSA の反応性と，平均血圧の変化を解析した。

④ Head-up tilting：10°，20°，30°，40°，60°，80°，90° において，各角度4分間ずつの静的・受動的な head-up tilting を負荷し，体位傾斜角度の正弦値と各角度の burst rate との間に成立する回帰直線の方程式の傾きを反応性として解析した。

対照値は，同年齢の健康成人において，これまでに行った実験から得られた結果とした。

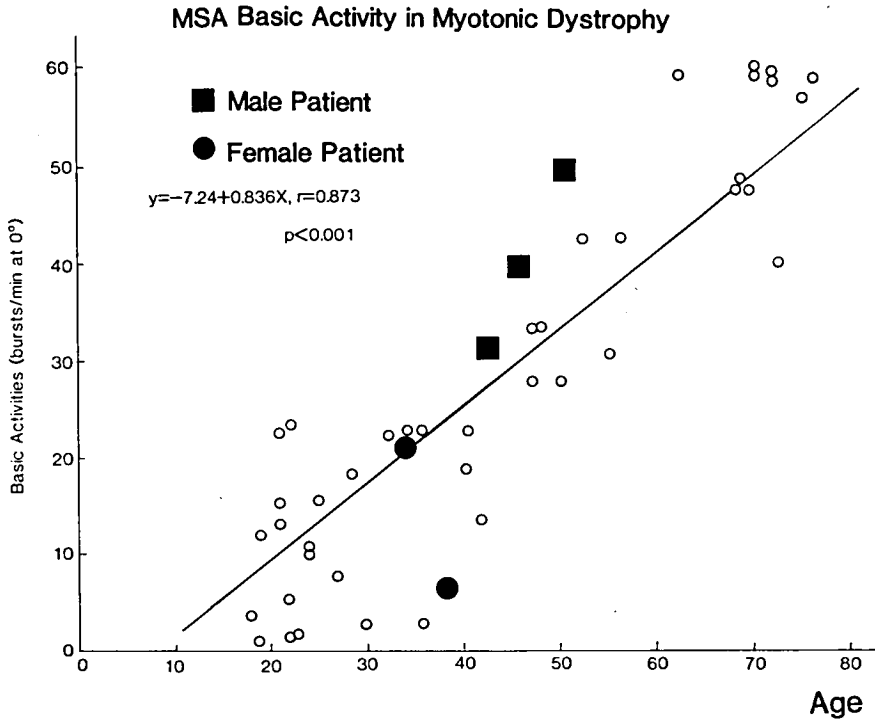


図2 筋交感神経の基礎活動の年齢に伴う変化（正常対照値）と本研究での MyD5 症例での値

各症例の重症度と，MSA の基礎活動および上記の各種刺激負荷に対する反応性との関係について検討した。重症度は錫村の ADL 分類[8]（1＋：普通に仕事（家事）ができる．2＋：仕事（家事）はしているが，他人と同様にはできない，3＋：身のまわりのことはできるが仕事（家事）はできない，4＋：身のまわりのことも介助を要する）によった。

結　果

(1) 筋交感神経の基礎活動：女性症例では KT 34 F は正常，WK 39 F では上室性期外収縮のため低下を示した。男性症例では，全例で同年代の正常値と比較して上昇を示した（図2）。

(2) Valsalva 試験に対する反応：経皮的非観血的血圧計（フィナプレス）を利用した Valsalva 法に対する血圧上昇を検討した。第Ⅱ相の血圧低下に対し，MSA の賦活化が起き，それに対応して第Ⅲ相の血圧上昇が惹起される（図3上）が，この上昇が MyD では MT50M を除き低下していた（図3中，下，図4）。第Ⅳ相では血圧のオーバーシュートが起きるが，この反応も MyD では MT50M を除き低下していた（図4）。

(3) 掌握運動負荷に対する反応：対照値と比較して MyD 全例で MSA の反応は低下していたが，特に WK39F, KT42M で 30％ 2分の掌握運動に対する反応低下が顕著であった（図5）。

(4) 局所寒冷負荷に対する反応：水浸の際の MSA の反応とそれによる血圧の上昇について検討した。1回目の心理的影響を避けるため，2回目の水浸時の反応を解析した。MyD でも KT 34 F のように MSA と血圧の反応が比較的良好な症例もあった（図6上）が，KH 44 M のように MSA の増加があまりみられず，血圧の上昇も不十分な症例もあった（図6下）。5例のうち2分間の水浸を完遂できたのは，KT34F と KH44M の2例のみで，あとの症例は WK 39 F（17秒），MT 50M（10秒），KT 42 M（1分）と耐えられた時間は1分以下であった。全体としては WK39F を除き MSA の反応は低下し

ていた（図7）。さらに，平均血圧の上昇はそれぞれ 14 mmHg（KT34F），6 mmHg（WK39F），14 mmHg（MT50M），22 mmHg（KT42M），7 mmHg（KH44M）と対照値の 29±0.78 mmHg に比較して全例で低値を示した。

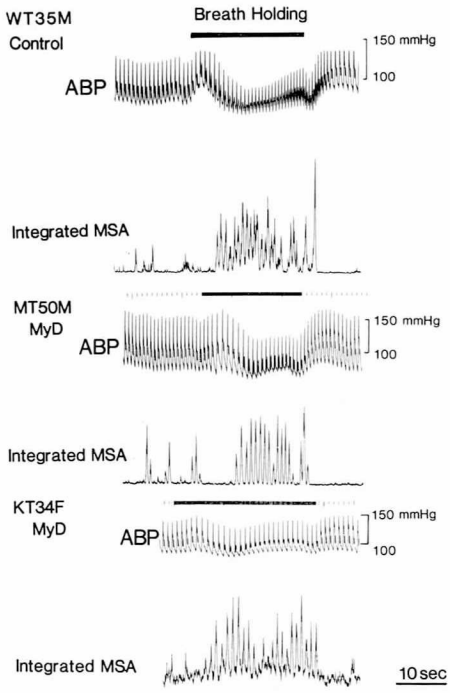


図3 Valsalva 試験時の動脈血圧と交感神経活動．正常例（WT35M，上）では明瞭な筋交感神経活動の反応と，それに伴う第Ⅲ相の血圧の上昇と，第Ⅳ相のオーバーシュートが観察される。筋緊張性ジストロフィー症の MT50M（中）では両者とも観察されるが，KT34F では両者とも減弱している。

(5) Head-up tilting による体位変換に対する反応：MyD 全例において MSA は体位傾斜角度の正弦値との間に正の相関を形成して増加した（図8）。MT50M，KT42M では 80°，90°において電極位置がずれたため，正確な burst rate の算定は不能であった。この回帰直線の傾きを反応性として，正常人の年齢分布と比較すると，MyD 全例で反応性の低下がみられた（図9）。

(6) 重症度と，筋交感神経活動の基礎活動および反応性との関係：各症例の重症度と，MSAの基礎活動および各種刺激負荷に対する反応性を表2に示す。重症度の高い症例におけるほど，MSA の反応性の低下が顕著に認められた。

考　察

昭和61年度の本研究班において，1例の筋緊張性ジストロフィー症（MyD）で，筋ならびに皮膚支配の交感神経基礎活動の上昇が，節後遠心線維のレベルでおこっていることを報告した[4]。その後，5例の MyD において筋交感神経活動（MSA）を記録し得たので，その基礎活動，および Valsalva 試験，掌握運動，局所寒冷負荷，体位変換に対する反応について解析

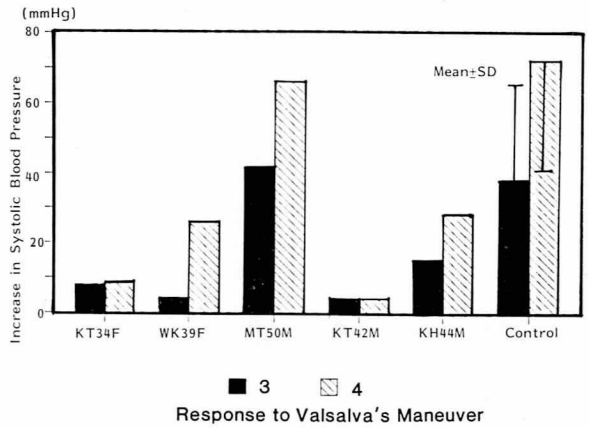


図4 Valsalva 試験時の収縮期血圧の変化．各症例における第Ⅲ相（closed column）と第Ⅳ相（hatched column）の血圧上昇反応を表す．MT50M を除き MyD 症例での血圧上昇反応が低下している。

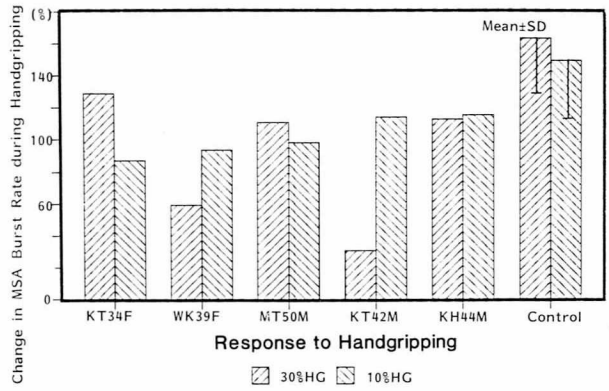


図5　掌握運動に対する筋交感神経活動の反応．左の column が30% 2分の掌握運動，右の column が10% 5分の掌握運動に対する筋交感神経活動の最大反応で表す．MyD 全症例で反応の低下が認められる。

した。基礎活動は，女性例では正常範囲内であったが，男性例では亢進しており，MSA の性差[9]を示唆する結果であった。

各種負荷に対する反応性においては，1) Valsalva 試験での血圧低下に対する MSA のバースト発射に対する血圧上昇が，男性1症例を除いて低下，2）掌握運動に対する MSA の賦活化が低下，3）5症例中3例で1分間未満で水温 4℃ 2分間の水浸に耐え切れず，中断，5症例中4例で寒冷負荷に対する MSA の反応が低下，血圧上昇も低下，4）head-up tilting による体位変換に対する MSA の反応は，すべての症例で同年齢対照値と比較して低下，という結果が得られ，基礎活動の亢進と反応性の低下という以前の報告[4]と同様な結果が観察された（表2）。

MyD における自律神経障害に関する小松本らの総説[10]で，MyD における自律神経症状，心筋障害，眼症状（瞳孔異常）に加えて，血行

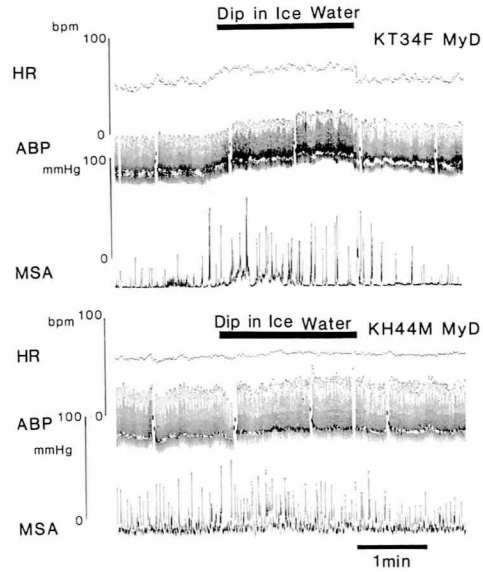


図6　局所寒冷負荷中の心拍，血圧，筋交感神経活動。KT34F（上段）のように比較的良好な反応を示す症例もあったが，KH44M（下段）のように反応が不良な症例もあった。

表2　症例の重症度と筋交感神経活動の基礎活動と反応性

症　例	KT 34 F	WK 39 F	MT 50 M	KT 42 M	KH 44 M
重症度	2+	1+	1+	3+	2+
基礎活動	0	−1	+2	0	+1
Valsalva	−2	−1	0	−2	−1
掌握運動	−1	−2	−1	−3	−1
寒冷昇圧	−1	0	−2	−1	−2
体位変換	−1	0	−1	−1	−2

力学的検査についての検討がなされている。その結果，MyD では副交感神経系の機能亢進がみられ，その原因として efferent vagal pathway の障害を挙げている。

この点についての検討も今後の課題の1つと思われる。

ま と め

1．筋緊張性ジストロフィー症における筋交感神経活動の変化としては，基礎活動の亢進と刺激負荷に対する反応性の低下が認められた。

2．筋交感神経活動の反応低下と筋緊張性ジストロフィー症の重症度との間に関連が認められた。

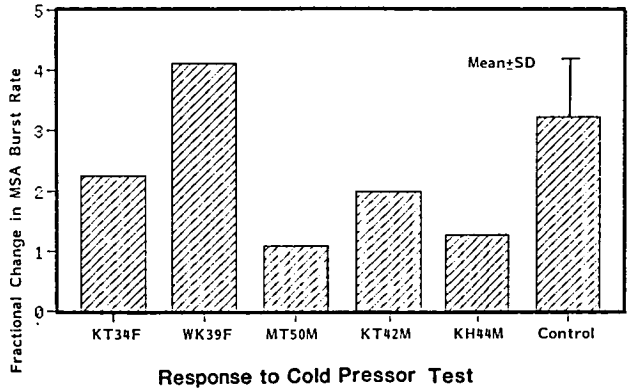


図7　5症例における局所寒冷負荷に対する筋交感神経活動の反応。WK39F を除き MyD 全例で反応が低下している。

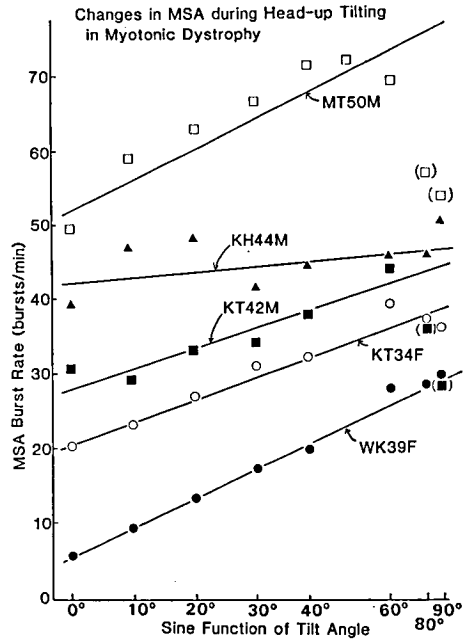


図8　Head-up tilting に対する筋交感神経活動の変化．男性症例における基礎活動の上昇と反応性の低下が顕著に認められる。

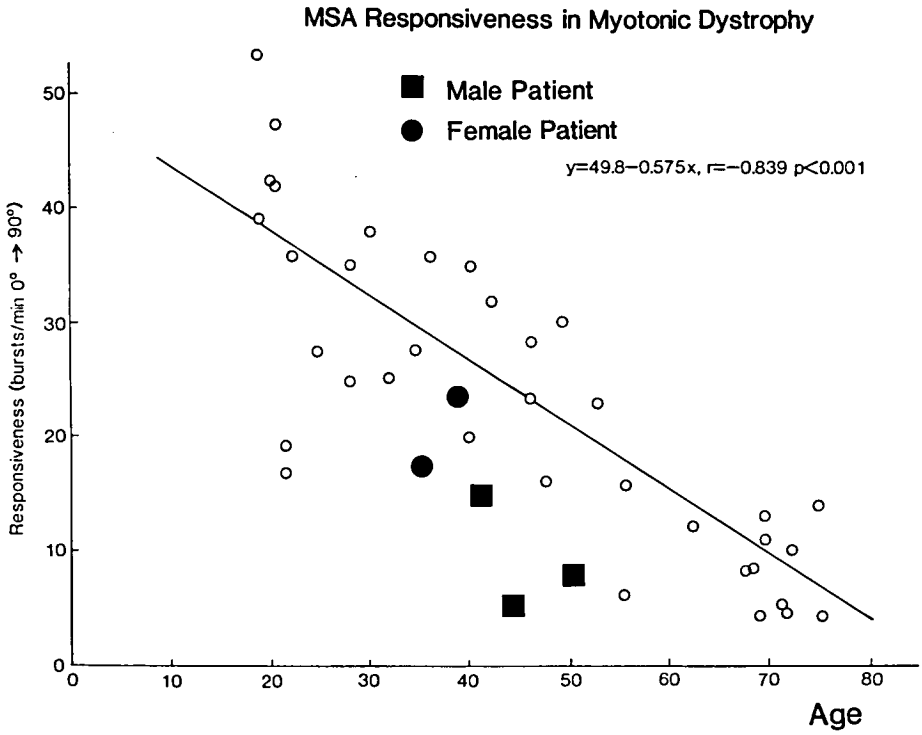


図9 Head-up tilting に対する筋交感神経活動の反応性の年齢に伴う変化（正常対照値）と本研究の5症例での値。

文　献

1）栗原和男，北　耕平ら：筋緊張性ジストロフィー症における嚥下障害—造影剤透視および食道内圧による検討—。自律神経 **24**：150, 1987

2）鹿嶋嗣一，横山誠文ら：筋緊張性ジストロフィー症の睡眠時無呼吸の周期性について。自律神経 **23**：162, 1986

3）鹿嶋嗣一，平田幸一ら：筋緊張性ジストロフィー症（MD）における睡眠時の心拍変動。自律神経 **24**：150, 1987

4）間野忠明，岩瀬　敏ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経活動—微小神経電図法による解析—。厚生省神経疾患研究依託費筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究 昭和61年度研究報告書　302, 1987

5）姜　　進，階堂三砂子ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経機能— 傾斜負荷による検討—。厚生省神経疾患研究依託費筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究。昭和62年度研究報告書：267, 1988

6）中里良彦，島津邦男ら：Myotonic Dystrophy の対光反応。第42回日本自律神経学会総会プログラム／抄録：93, 1989

7）筋緊張性ジストロフィー症における瞳孔異常：フェニトイン内服の効果とその機序。第42回日本自律神経学会総会プログラム／抄録：93, 1989

8）錫村明生：筋緊張性ジストロフィーにおける免疫異常。神経内科　**29**：489, 1988

9）岩瀬　敏，渡辺丈眞ら：加齢が筋交感神経活動の性差に与える影響。第42回日本自律神経学会総会プログラム／抄録：84, 1989

10）小松本悟，後藤文男：筋緊張性ジストロフィーにおける自律神経障害。神経内科　**29**：589, 1988

DMD 患者における咀嚼筋機能と下顎運動との関連に関する累年的観察

班　　員　秋　元　義　巳
国立療養所岩木病院

共同研究者　石川富士郎，亀谷哲也，三浦廣行
八木　實，中野廣一，清野幸男
鈴木尚英，金野吉晃，猪股恵美子
佐藤勤一，中野錦吾，斉藤祐一
川田以子，森岡　尚，千葉　充
添野一樹，小山浩平
岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

はじめに

これまでの研究から，DMD 患者の歯列咬合に現われる変化は，咀嚼筋群の病的変化に起因するものであることが明らかになっている[1~12]。また，DMD 患者では下顎開閉運動時の運動速度が一定しないことから，下顎運動に関与する各筋の協同運動に不均衡のあることが推察された[13]。

本研究ではこの点に着目して，下顎運動と咀嚼筋活動との関連性について検討した。

方　法

対象は，国立療養所岩木病院に入所中の DMD 患者13名（12～22歳）である。

1）下顎運動の記録と解析

下顎運動はサホンビジトレーナー model 3 を用いて記録し，蝶番運動範囲内での毎秒1回のタッピング運動時の下顎切歯点における運動軌跡の解析を行った。

2）咀嚼筋筋電図の記録

咀嚼筋筋電図は，咬筋ならびに側頭筋について表面電極で誘導し，下顎運動記録と同時記録した。

3）下顎運動と咀嚼筋活動の分析

下顎運動様相と咀嚼筋活動の分析は，図1に示す，1：下顎の開閉運動サイクル，2：最大開口位までの時間，3：筋放電の持続時間，4：下

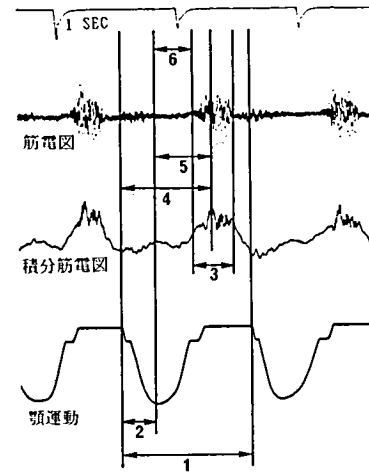


図1　計測項目を示す。
1：下顎の開閉運動サイクル，2：最大開口位までの時間，3：筋放電の持続時間，4：下顎運動開始から最大筋放電までの時間，5：最大開口位から最大筋放電までの時間，6：最大開口位から筋放電開始までの時間

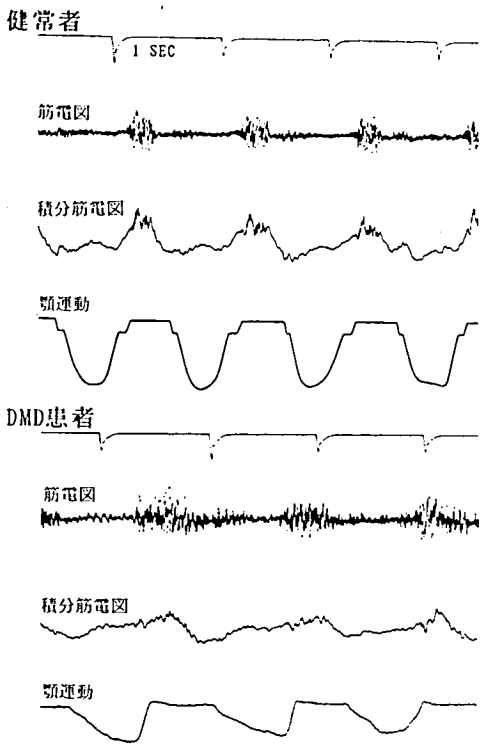


図2 健常者ならびに DMD 患者における下顎運動軌跡と咀嚼筋筋電図を示す

顎運動開始から最大筋放電までの時間，5：最大開口位から最大筋放電までの時間，6：最大開口位から筋放電開始までの時間，以上の6項目について毎秒1回のタッピング運動10ストロークを計測して行った。

結　果

下顎運動と咀嚼筋活動との時系列上の関係は，図2に示すように DMD 患者では健常者に比較して延長している傾向が認められた。

下顎の開閉運動サイクルは，DMD 患者では1109.1±20.3 msec (max：1149.2 min：1088.6) で健常者の 434.8±19.0 msec (max：480.0 min：412.0) に比べて延長していた (表1)。

最大開口に至るまでの時間は，DMD では356.0±25.3 msec (max：420.6 min：329.2) で，健常者の 104.2±12.2 msec (max：130.0 min：88.0) に比べて著しく延長していた (表1)。

筋放電持続時間は，DMD 患者では，咬筋 448.9±40.0 msec (max：502.9 min：385.4)，側頭筋 533.7±62.3 msec (max：645.5 min：441.2) と，健常者の咬筋 259.8±65.8 msec (max：446.0 min：212.0)，側頭筋 299.2±42.8 msec (max：416.0 min：246.0) に比較して延長しており，下顎の閉口運動時に主導的に活動する側頭筋でこの傾向が強く認められた (表2，3)。

顎運動開始から最大筋放電までの時間は，DMD 患者では，咬筋 668.3±21.3 msec (max：715.0 min：636.6)，側頭筋 663.3±21.8 msec (max：709.2 min：636.6) と，健常者の咬筋 229.0±16.3 msec (max：258.0 min：210.0)，側頭筋 269.4±25.5 msec (max：314.0 min：230.0) に比べて著しく延長していた (表2，3)。

最大開口位から最大筋放電までの時間は，DMD 患者では，咬筋 302.8±18.9 msec (max：326.0 min：253.0)，側頭筋 307.3±18.4 msec (max：341.5 min：274.4) と，健常者の咬筋 124.8±18.9 msec (max：166.0 min：94.0)，側頭筋 165.2±28.9 msec (max：216.0 min：128.0) に比べて延長していた。

最大開口位から筋放電開始までの時間は，DMD 患者では，咬筋 151.6±123.1 msec (max：280.0 min：−80.0)，側頭筋 110.0±101.8 (max：263.6 min：−19.2) と，健常者の咬筋 32.4±16.0 msec (max：64.0 min：16.0)，側頭筋 11.8±28.9 msec (max：50.0 min：−50.0) に比較して個体差はあるものの延長している傾向にあった。

表1 下顎運動の分析 (msec)

	健常者		DMD	
	mean	S.D.	mean	S.D.
下顎の開閉運動サイクル	434.8	19.0	1109.1	20.3
最大開口位までの時間	104.2	12.2	356.0	25.3

表2　下顎運動と咬筋活動との関係（msec）

	健常者		DMD	
	mean	S.D.	mean	S.D.
筋放電の持続時間	259.8	65.8	448.9	40.0
下顎運動開始から最大筋放電までの時間	229.0	16.3	668.3	21.3
最大開口位から最大筋放電までの時間	124.8	18.9	302.8	18.9
最大開口位から筋放電開始までの時間	32.4	16.0	151.6	123.1

表3　下顎運動と側頭筋活動との関係（msec）

	健常者		DMD	
	mean	S.D.	mean	S.D.
筋放電の持続時間	299.2	42.8	533.7	62.3
下顎運動開始から最大筋放電までの時間	269.4	25.5	663.3	21.8
最大開口位から最大筋放電までの時間	165.2	28.9	307.3	18.4
最大開口位から筋放電開始までの時間	11.8	28.9	110.0	101.8

表4　ADL を指標としてみた咀嚼筋活動の機能減退

	r
顎の開閉運動サイクル	0.26
最大開口位までの時間	0.39
筋放電の持続時間	−0.25
下顎運動開始から最大筋放電までの時間	0.24
最大開口位から最大筋放電までの時間	−0.43
最大開口位から筋放電開始までの時間	−0.18

以上の計測項目について，ADL（Activity of daily life）との相関関係をみてみると，全身の指標である ADL の変化が直ちに顎顔面での変化として捉えることはできないが，ADL の低い症例で，開口時の運動時間と閉口運動に移行する反応に延長傾向があることが伺われた（表4）。

考察とまとめ

下顎運動は，顎口腔系の神経筋機構により微細に調節される運動のため，本症患者のように運動機構に直接関わる筋組織の病的変化が不可逆的に進行する場合，下顎運動および咀嚼筋放電活動に影響が現われることになる。

そのため本症患者でみられた随意的な繰り返し下顎運動における時間要素の異常は，主に症状の進行に伴う咀嚼筋群の病的変化による神経筋機構の乱れが各筋の協同運動の不均衡をきたした結果と推察される。

文　献

1）森山武雄，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー症患者の咬筋機能についての研究．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究，昭和53年度研究報告書：88-91, 1979

2）木村　要，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬合面形態と口腔機能との関連に関する累年的研究，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和55年度研究報告書：208-211, 1981

3）木村　要，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬合面形態と口腔機能との関連に関する累年的研究，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究。昭和56年度研究報告書：152-155, 1982

4）三浦廣行，中野廣一ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬筋筋電図に関する研究．岩手医大歯誌，7：194-202, 1982

5）秋元義巳，石川富士郎ら：DMD 患者の歯，顎，顔面形態と咀嚼筋機能との関連に関する累年的研究．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和58年度研究報告書：347-352, 1984

6）三浦廣行，亀谷哲也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における咀嚼筋に関する研究．脳波と筋電図　**13**：81, 1985
7）秋元義巳，石川富士郎ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋筋電図にみられる silent period の変化に関する累年的研究．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年度研究報告書：190-193, 1985
8）三浦廣行，亀谷哲也ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋機能に関する検討．臨床脳波　**28**：182-186, 1986
9）秋元義巳，石川富士郎ら：DMD 患者の筋収縮機構の検討―誘発筋電図法による考察―．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和60年度研究報告書：202-203, 1985
9）秋元義巳，石川富士郎ら：DMD 患者の咀嚼筋機能に関する研究―誘発筋電図でみた筋収縮機構の機能低下について―．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和61年度研究報告書：210-213, 1986
11）秋元義巳，石川富士郎ら：長期観察を行った DMD 患者の咬合変化について．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和62年度研究報告書：271-275, 1988
12）三浦廣行：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者における咀嚼筋機能，並びにその累年変化に関する研究．岩手医誌　**40**：619-635, 1988
13）秋元義巳，石川富士郎ら：DMD 患者における咀嚼筋機能と咬合形態との関連に関する累年的研究．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和63年度研究報告書：239-241, 1989

Ⅱ．臨床病態

D. 先天性筋ジストロフィーの臨床病態
(特別プロジェクト)

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-D　先天性筋ジストロフィーの臨床病態（特別プロジェクト）

先天型筋ジストロフィー症における先天異常要因に関する研究

——身体小奇形について　第1報——

班　　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　大　沢　真木子，炭　田　沢　子，池　中　晴　美
須加原　信　子，平　沢　恭　子，新　井　ゆ　み
鈴　木　暘　子，宍　倉　啓　子，斉　藤　加代子
平　山　義　人
東京女子医科大学小児科

要　旨

CMD の先天異常要因を探る一助として，女子医大小児科を受診したCMD I型72例（男35，女37），II型3例，III・IV型12例（男4，女8）における外表奇形を検討した。いずれの奇形もIII・IV型よりI型により高頻度であった。小頭症がI型3/57，III・IV型1/12，小顎症が順に2/50，1/9，鼻孔前向き36/48，4/8，耳介低位6/50，0/8，合指症1/57例，0/12，食道裂孔ヘルニアがIII型で1/12例認められた。その他の奇形は認めなかった。外表小奇形では，短頭，円形で扁平な顔貌，両眼隔離，高口蓋，耳介聳立，多毛をI型の40％以上の例に認めた。生後の二次的変形も伴なうものとして斜頭，下顎突出・大顎症を伴う長い顔，顔面非対称，下口唇外反，上口唇逆V字型，巨舌，歯列不正，脊椎前彎・側彎を高率に認めた。皮膚紋理を10名で分析し，異常はなかった。さらに例数を増し，本症の成因解明の一助として検討を進める。

目　的

CMD は常染色体性劣性遺伝によると考えられる[1]が，その遺伝子座，遺伝子の構造などは不明で，また胎児期の児の状態についても検討されていない。CMD 児にしばしば小奇形を認めるが，その頻度・特徴などの系統的検討はなされておらず，本症の成因との関係などは未検討である。一方 abnormal morphogenesis の研究者の間では，児の示す奇形・小奇形の状態から胎児期の児の状態を推測しようとする動向がある[2~4]。今回我々は CMD 児の主として外表奇形・小奇形の実態を明らかにし，先天異常要因との関連を検討したので報告する。

対象ならびに方法

女子医大小児科を受診した CMD I型72例（男35，女37），II型3例，III・IV型12例（男4，女8）である。判定は主に視診と写真により，死亡例や遠方在住来院困難例は，カルテ記録と写真によった。小奇形の判定基準は成書に従い，可及的に計測を用いた。視診のみで判定する項は，写真を用い数人で協議した。また資料によっては判定困難な項目もあり，それらは頻度を算出する際分母より除いた。小奇形数項目についての判定基準は次を用いた。眼裂斜上：両内眼角を結ぶ線に対し内外角線が5度以上のもの。内眼角贅皮：白人種に似た上眼瞼を持

ち，贅皮が上下共に存在するもの。両眼隔離：内眼角間距離／外眼角間距離 ×100≧38（木田），高口蓋：仰臥位で開口させ電灯照射時，水平から30度以上の照射では口蓋の一部が陰影となるもの。耳介低位：耳介付着部上端が，眼窩下縁と後頭結節を結ぶ線より下にあるもの。乳嘴間隔離：乳嘴間距離／乳嘴の高さでの胸郭の幅 ×100＞72。胸骨短小：胸骨長（剣状突起を除く）／胴長（胸骨柄上縁から恥骨結合上縁）＞3.83。第5指短小：第5指先端が第4指の遠位屈曲線に達しないもの。第5指内彎：第5指が末節で20度以上の角度で内彎しているもの。対照に有馬ら[5]，黒木ら[6] の資料を用い，疾病による明らかな後天的変形は別に扱った。

結　果

図1，2に児の特徴の一部を示した。1）奇形：外表的に判断可能なものに限るが，表1の如くであった。その他，口唇・口蓋裂，小眼球症，虹彩・角膜異常，尿道下裂，鎖肛，副耳などはなかった。2）小奇形：後天的影響が比較的少ないと推測される小奇形は表2の如くで，

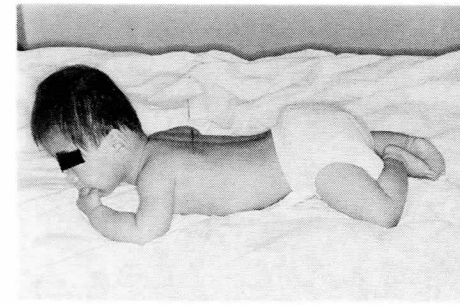


図2　11カ月女児
短頭，多毛を認める．

表1　先天性筋ジストロフィー症で観察された奇型の頻度

	Ⅰ型 例数	Ⅰ型 頻度%	Ⅲ型 例数	Ⅲ型 頻度%	対照 頻度%
小頭症	3/57	5	1/12	8	0.2
小顎症	2/50	4	1/9	10	0.2
鼻孔前向	36/48	75	4/8	50	0.5
耳介低位	6/50	12	0/8	0	11.2
合指症	1/57	2	0/12	0	
食道裂孔ヘルニア	0/57	0	1/12	8	
口蓋裂	0/57	0	0/12	0	
小眼球症	0		0		0.2

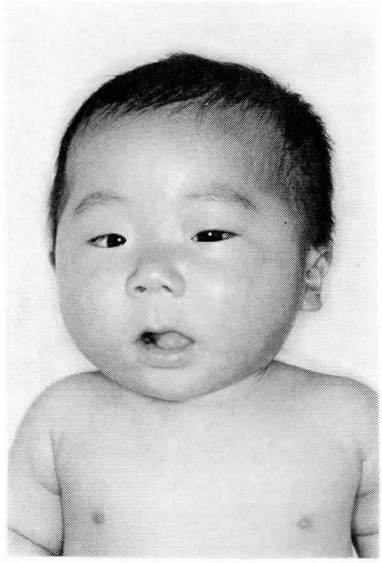


図1　6カ月男児．扁平で丸い顔．
多毛，両眼隔解離はないが内眼角贅皮を認める．鼻孔が前向きである．この他，従来いわれている丸く張った頬部，外反気味の下口唇を認める．

短頭，前頭部披髪部低下，扁平な円い顔，両眼隔離，長い睫毛，高口蓋，耳介後方回転，耳介対耳輪低形成，耳介聳立，後頭部披髪部低下，cafe au lait 斑，多毛，踵骨突出などは比較的高率に認めた。これに対し脳の奇形を強く示唆する両眼近接[7] は MRI 上 lissencephaly を呈した1例で認めたのみであった。3）生後二次的変形を伴なうもの：斜頭，下顎突出・大顎症を伴う長い顔，顔面非対称，下口唇外反，上口唇逆Ｖ字型，巨舌，歯列不正，脊椎前彎・側彎，股関節脱臼，内反足を高率に認めた。
5）皮膚紋理：10名で分析し，異常なかった。

考　察

CMD は筋ジストロフィー症に脳の奇形性病変を伴うことが特徴であるが，成因は未だ不明な点が多い。常染色体性劣性遺伝と考えられるが，その遺伝子座，遺伝子の構造などは不明である。またしばしばCMD患児に小奇形を認め

表2　先天性筋ジストロフィー症で観察された小奇型の頻度

	I型 例数	頻度%	III型 例数	頻度%	対照 頻度%
短頭	23/35	66	5/7	71	
狭い前額部	8/34	24	2/6	33	
前額部突出	8/44	18	0/8	0	
前頭部披髪部低下	11/18	39	0/2	0	
扁平な円い顔	19/44	43	1/8	13	
両眼隔離	17/39	44	1/8	13	
両眼近接	1/46	2	0/8	0	
眼裂斜上	1/50	2	0/8	0	3.7
反蒙古様眼裂	0/50	0	0/8	0	2.9
内眼角贅皮	5/43	12	1/8	13	2.7
眼瞼下垂	3/49	6	0/8	0	
眉毛粗少	0/49	0	0/8	0	
眉毛融合	0/50	0	0/8	0	
眉間突出	4/44	9	0/8	0	
長い睫毛	30/42	71	3/8	38	
鞍鼻	9/46	20	2/10	20	0.5
鉤鼻	0/47	0	1/10	10	
大きい鼻	0/47	0	0/10	0	
高口蓋	19/27	70	1/5	20	0.9
耳介後方回転	6/38	16	0/8	0	
耳介対耳輪低形成	13/35	37	1/16	17	8
袋耳	0/40	0	0/8		0.7
耳介聳立	19/45	42	1/8	13	2
耳瘻孔	1/20	5	0/6	0	0.5
副耳	0/25	0	0/6	0	0.2
短頸	5/44	11			
後頭部披髪部低下	9/24	38	1/8	13	
乳頭間隔離	2/37	2	2/8	25	
胸郭変形					
漏斗胸	6/54	11	0/8	0	
鳩胸	5/54	11	0/8	0	
腹直筋離開	1/23	4	0/8	0	
臍ヘルニア	1/44	2	0/8	0	6.4
皮膚洞	2/12	17	0/8	0	
Cafe au lait 斑	11/18	61	1/3	33	5.7
頭髪が立っている	6/27	22	0/7	0	2.6
多毛	27/40	68	3/8	38	
踵骨突出	24/38	63	4/8	50	

るが，その頻度・特徴などの系統的検討がされたことはない。

いわゆる abnormal morphogenesis は，形成機序により，1．malformation：各臓器の発生過程の異常によるもの，2．deformation：子宮内の圧迫情況，胎児の胎動の少なさなど物理的要因にもとづくもの，3．disruption：本来正常に発生した臓器が何等かの影響により欠損したり破壊されたりするものに大別される。今回の検討では1の incomplete morphogenesis と分類される低形成の小頭症，発生初期の位置に留まっている耳介低位，分離異常の合指症などを一部に認めた。Walker-Warburg 症候群で高頻度に認められる小眼球症は1例も認めなかった。また redundant morphogenesis とされる副耳，多指症はなかった。2には，胸郭変形，耳介聳立が挙げられ，後者は後耳介筋の機能異常によると考えられる。生後の二次的変形が関与しているとした斜頭，内反足，股関節脱臼などは出生前に生じていればこの群にはいる。3は，1例もなかった。

小奇形の臨床的意義の一つは，染色体異常症や先天奇形症候群発見の手掛りになることであり，特徴によっては100％の率で名疾患に出現する。本検討では100％に認められる小奇形というのはなく，また対象例数が少なく問題が残るが，短頭，円形で扁平な顔貌，両眼隔離，前向き鼻孔，高口蓋，耳介聳立，多毛はI型の40％以上の例に認めた。de Grouchy らの syndrome finder（福嶋による改訂版[8]）を用い，本症に高率に認めた小奇形をもつ染色体異常を求めると（表3），18p−，+6p などが挙げられる。本症の遺伝子異常の位置をこれのみから推測することは不能であるが，将来的には何か関連を指摘可能となることを期待する。

小奇形の種類から胎児の状態を推測することも可能となってきた。Smith によれば，胎生10-16W は頭皮の毛嚢が結合織へ下降する時期で，それ以前に脳の発育異常があると『前の頭髪が立っている』状態が生ずるという。胎生18週には顔面全体，次で全身に毳毛がおよぶが，正常ではその後発毛の抑制がおこる。この抑制が不十分だと多毛になるといわれるがその機序は不明である。

さらに例数を増し，各小奇形につき検討を重ね，本症の成因解明の一助としたい。

文　献

1）Fukuyama Y, Osawa M, et al：Congenital progressive muscular dystrophy of Fukuyama type-clinical, genetical and pathological considerations. Brain Dev **3**：1-29, 1981

2）Cohen MM, Jr. The Child with multiple birth

表3 先天性筋ジストロフィー症で 40％以上陽性率を示した7種の小奇形を発現することが知られている既知の染色体異常症一覧

染色体番号 / 小奇形の種類	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	16	17	18	19	20	21	22
短　頭	q^+ q^-			q^+		q^+	q^-		p^+	q^+							q^+		T	
扁平で円形な顔	q^-		p^+	p^+	p^-	q^+	q^-				q^+			p^+		p^-	q^+	T	T	
両眼開離		q^+ p^+		p^+ p^-	p^-		p^+	q^+			p^+	q^-		p^+ q^+			q^+			T
前向きの鼻孔				q^-			p^-		p^-		q^+			p^+					T	
高口蓋				p^+			p^- p^+	p^- q^+	p^- q^+ T	q^+		q ter T	q^{1+}			q^{2+}				
耳介聳立					q^+			q^+ T					T			p^-				
多　毛			q^+													T				

p^-：短腕欠失　q^-：長腕欠失　p^+：短腕トリソミー　q^+：長腕トリソミー　T：トリソミー

defects. New York : Raven Press. 1982. 1-26.

3) Jones KL, Smith's recognizable patterns of human malformation, 4th ed. Philadelphia : W. B. Saunders Co, 1988, 630-705.

4) Smith D, Recognizable patterns of human deformation. Philadelphia : W. B. Saunders Co, 1981

5) 有馬正高：小奇形，変質徴候，出生前の医学，村上氏広，ら（編集）第2版 p. 477，医学書院，東京，1976

6) 黒木良和，姫野国祐：新生児にみられる外表奇形の観察。医療　1972：**26**：1094-1099

7) Warkany J. Congenital Malformations. Year Book Medical Publishers Inc, 1971

8) 福島義光：外表奇形と染色体異常。周産期医学 1988：**18**：1677-1685

当病院で経験された先天性筋ジストロフィー症(福山型)の臨床的・疫学的検討

班　　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院
共同研究者　江　田　伊勢松，古　閑　　博，山　田　みどり
国立療養所西別府病院小児科

先天性筋ジストロフィー症は小児期に発症する筋ジストロフィー症の中では Duchenne 型筋ジストロフィー症についで多く認められる。

その中でも，我が国に特異的に多く，重篤な知能障害を合併する福山型筋ジストロフィー症（以下 FCMD と略す）が注目される。しかしながら，Duchenne 型筋ジストロフィー症に比して原因検索等の研究も遅れ，学会等においてもその演題は極めて少ない。

今回，我々は当病院で経験した FCMD 患者の臨床症状，および大分県下における地域性，検査所見のまとめなどにおいて若干の知見を得たので報告した。

対象および方法

今回の研究の対象は FCMD 児20名である。この20名の内わけは表1に示すように，外来にて現在フォロー中の児3名，過去5年間に当病院に入所している児12名，過去5年以前に当病院で死亡，あるいは他県へ移った児5名である。今回の検討では過去5年以前に他県出身で当病院より転所した FCMD が数名いたが，今回それらの児は省いた。

それゆえ，外来および過去5年以前の症例は全て大分県の出生であり，過去5年以内の症例が大分県と他県の出生となる。これらの症例のうち，最も年長児は昭和31年生れであるが，大分県出生の年長児は昭和35年生れであった。

表1　研　究　対　象

A．福山型筋ジストロフィー症（FCMD）	
男8名（40%）　女12名（60%）　総計 20名	
B．うちわけ	
①外来通所児	3名(大分県)
②過去5年間に入院を経験した児	12名(大分，他県)
③5年以前の入院児，外来通所児	5名(大分県)
C．患者出生年度分布	
昭和31年4月10日（33才）	
—昭和62年3月12日（2才）	
（ただし大分県出生は昭和35年3月以降となる）	

今回，我々が用いた先天性筋ジストロフィー症，福山型筋ジストロフィー症の診断は全て，福山ら，大沢らの分類に従った[1)2)]。

福山らは FCMD を5型に分けているが，今回我々が FCMD として発表するのは大半がタイプⅠであり，他がタイプⅢ，Ⅳである。タイプⅢ，Ⅳはいわゆる atypical Fukuyama と呼ばれている症例である。

結　果

表2に過去5年間に経験した，外来，入所児の概要を示した。1例を除き，14例は運動発達の遅れで病院を訪れている。精神発達はいずれも重度であり，最も発達の良い症例で自分の年令が言える程度であった。又，けいれんが15名

表2　過去5年間に西別府病院にて経験された先天性筋ジストロフィー症児

	症例	年令	性	主訴	精神発達	その他
外来	1	8才	女	運動発達遅滞	重度発達遅滞	けいれん，仮性肥大
	2	2才	女	〃	〃	けいれん
	3	18才	女	〃	〃	けいれん
病棟	4	22才	女	〃	〃	歩行あり
	5	22才	女	〃	〃	同胞発症あり
	6	11才	女	股関排制限	〃	難治てんかん，網膜形成不良
	7●	14才	男	運動発達遅滞	〃	けいれん，近親婚（＋），剖検
	8●	24才	男	〃	〃	けいれん，近親婚（＋）
	9▲	23才	男	〃	〃	
	10▲	18才	女	〃	〃	けいれん
	11	17才	女	〃	〃名前が言える	歩行あり，けいれん
	12	13才	女	〃	〃	けいれん，近親婚（＋），仮性肥大
	13	22才	女	〃	〃	
	14	33才	女	〃	〃年令がわかる	近親婚（＋）
	15	11才	男	〃	〃有意語なし	

●，▲：（●）症例7，8および（▲）症例9，10は兄弟例

表3　各症例の運動発達の過程（過去5年以内に経験された症例）

症例	頸定	坐位	這い	介助歩行	歩行	坐位不能
1（8y）	3m	12m	—	—	—	—
2（2y）	4m	7m	—	—	—	—
3（18y）	7m	9m	24m	—	—	15y
4（24y）*	10m	18m	不明	不明	3.6y	16y
5（22y）	12m	36m	—	—	—	—
6（11y）*	—	—	—	—	—	—
7（14y）	8m	30m	不明	—	—	13y
8（24y）	9m	36m	5y	—	—	11y
9（23y）	6m	不明	—	—	—	不明
10（18y）	不明	不明	4y	5y	—	16y
11（17y）*	6m	8m	不明	不明	4y	16y
12（13y）	6m	不明	2y	—	—	—
13（22y）	不明	36m	—	—	—	11y
14（33y）	4y	6y	6y	—	—	16y
15（11y）	7m	—	—	—	—	—

中9名に，仮性肥大が女児の2名に，近親婚が3家系中4名に認めている。

これら15名の運動発達のプロフィールを表3に示した。注目すべき症例（症例4，6，11）には＊印をしている。つまり症例4は一時期にわずかながら歩行が認められ，症例6は逆に一度も頸定のないままに，11才の現在に至っている。本研究は本年になり気管切開をなされているのが現状である。

表4にこれらの症例の現在までの頭部 CT，MRI-CT の結果を示す。結論的には FCMD の白質の低吸収域は MRI-CT の方がわかりやすいという結果を得た。

図1に，今回報告した20例全ての出身地を示す。大分県出生は14名で，患者は大分県全域で認められた。ただし，図より判断できるが，県境の地域，つまり中津市，日田市，佐伯市という地域には患者の発生は認められない。これは

表4　X線および MRI-CT 所見のまとめ　(N=10)

【1】 白質の低吸収域について		
広汎に渡り認める	2名	5/10 (50%)
X線 CT, MRI 共に軽度に認める	1名	
MRI で軽度に認める	2名	
低吸収域を認めない	5名	
【2】 側脳室の拡大について		
拡大を高度に認める	1名	8/10 (80%)
拡大を中等度認める	1名	
拡大を軽度に認める	6名	
拡大を認めないもの	2名	
【3】 脳表の脳溝異常について		
X線 CT, MRI-CT ともに断定できず		

表5　大分県内における FCMD 児の発生状況

(1) 年度別発生

昭和	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
人数	1	0	0	0	1	1	1	0	2	0	0	1	1	1	0	1
昭和	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	総計			
人数	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	14名			

(2) 患者発生率

昭和35年—昭和62年までの県内出生人口　464963名

西別府病院における大分県の FCMD 患者発生率

$14/464963 = 3.01 \times 10^{-5}$

* Takeshita (1977, Shimane)　5.6×10^{-5}
* Osawa (1978, Japan)　$0.93-1.25 \times 10^{-5}$

ただし近親婚率よりは　$6.2-11.9 \times 10^{-5}$

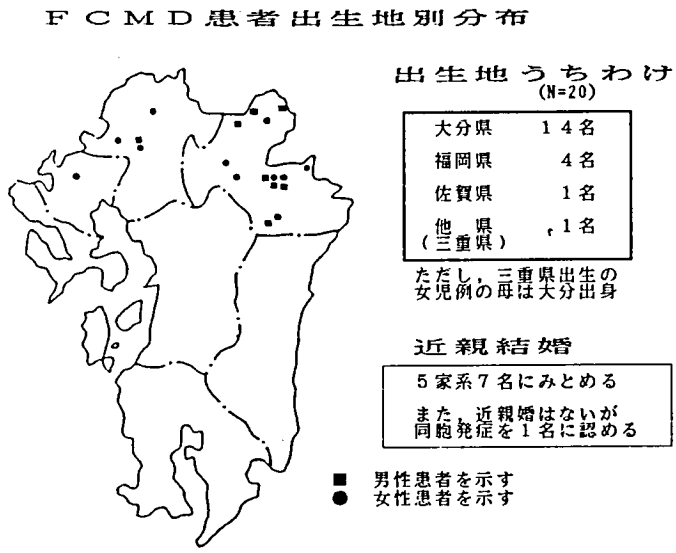


図　1

中津，日田が福岡県の，佐伯が宮崎県の医療圏に入るためと思われた。その他，20例全体では近親婚を5家系7名に認めた。

表5は昭和35年より昭和62年度までの患者発生を継年的にみたものである。特に突出した年度は認めないが，昭和50年台より患者数がやや少ないのが目立つ。

表の下に人口10万人あたり，当病院において経験したFCMDの発生率を示した。発生率は人口10万人あたり約3.01人であった。

考　案

西別府病院で経験したFCMD児20名について報告をした。発生率は人口10万人あたり3.01人と少ないように思われるが，全県的には調べておらず，この値は大分県での最低値と考えられる。

DMD児の発生率は男児出生10万人あたり近藤[3]によれば21.7名とのことであるが，南九州病院の福永らによれば，最近は数値が落ちており，男子出生10万人あたり12.7人となっている。これを男女出生に直すと約6.35人となる。

以上より考えると，我々が今回報告した3.01人はFCMDがDMDにかなり近い発生率をもつものと推測させるものである[4]。今後は地域の保健所，病院，児童相談所と密に連絡をとり，より正確な発生率を検討する予定である。

参考文献

1）Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H : Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-clinical, genetic and pathological consideration. Brain Dev (Tokyo) **3** : 1-29, 1981

2）大沢真木子，鈴木暘子，福山幸夫：先天性筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝，臨床，病理，神経進歩，**24** : 702-717, 1980

3）近藤喜代太郎：Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝と日本における実態。神経進歩 **24** : 693-701, 1980

4）Takeshita K, Yoshino K, Kitahara T, Nakashima T, Kato N : Survey of Duchenne type and congenital type of muscular dystrophy in Simane. Japan. Jap. T. Human Gement., **22** : 43-47, 1977

福山型筋ジストロフィー症の頭部MRI所見について（予報）

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　村　杉　寛　子[1)]，大　沢　真木子[1)]，炭　田　沢　子[1)]
新　井　ゆ　み[1)]，池　中　晴　美[1)]，平　沢　恭　子[1)]
鈴　木　暘　子[1)]，宍　倉　啓　子[1)]，三　石　洋　一[1)]
河　野　　敦[2)]，小　林　直　紀[3)]

[1)] 東京女子医科大学小児科　[2)] 東京女子医科大学放射線科　[3)] 東京女子医科大学神経放射線科

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）9例の，脳の奇形性病変，脳室周囲の低吸収域（LDA）を，CT（5カ月～5歳），MRI（5カ月～7歳）により検討した。9例中4例はCTを2回以上，うち1例は，CT，MRIをそれぞれ2回施行し，経時的変化を追った。読影に際しては，Dobyns らの滑脳症判定基準（1985）を参考とし，厚脳回は，その病変の分布範囲により，1側の大脳半球で1/3までをⅠ度，1/3～2/3をⅡ度，2/3以上をⅢ度の3段階にわけ，さらに両側か片側かで分類した。9例中1例に滑脳症，6例に厚脳回（1例：両側性Ⅲ度＋脂肪腫を伴う脳梁欠損，3例：両側性Ⅱ度，1例：両側性Ⅰ度，1例：片側性Ⅰ度）を認めた。LDAは全例に認められ，両検査ともに2回施行例では，CTでは加齢に伴いLDAの度合いが減少する傾向がみられ，同病変はMRIのT_2強調像でhigh intensityとして描出され，CT同様，加齢に伴い減少する傾向がみられた。

目　的

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は中枢神経症状を呈し，剖検上，多小脳回，厚脳回，髄質内の異所形成等が認められ，胎生早期における遊走障害が示唆されている[1)2)3)]。今回我々は，FCMDの脳の奇形性病変，脳室周囲の低吸収域（LDA）などを，神経放射線学的に検討したので報告する。

対象と方法

対象は当院通院中のFCMDで，頭部X線CT，MRIをともに施行した9例である。CT施行時年齢（5カ月～5歳），MRI施行時年齢（5カ月～7歳）。9例中4例では，CTを2回以上（4回施行2例，2回施行2例）そのうち1例では，CT，MRIをそれぞれ2回施行し，経時的変化を追った。CTは，日立W600（10 mmスライス）を，MRIは日立G10（10 mmスライス）を使用した。FCMDは，剖検上多小脳回が認められるといわれているが，生前のCT，MRI所見より，多小脳回，厚脳回を判別することは難しく，今回画像診断上では厚脳回と表現した。読影に際しては，Dobyns らの滑脳症判定基準を参考とし[4)]，厚脳回は，その病変がおよぶ範囲により3段階に分類した。すなわち1側の大脳半球において1/3以下：Ⅰ度，1/3～2/3：Ⅱ度，2/3以上：Ⅲ度とし，さらに両側か片側かで分類した。

結　果

FCMD 9例中1例に滑脳症，6例に厚脳回

表1　中枢神経系異常に関する所見

case	DQ (検査時年齢)	最高運動機能 (最終観察時年齢)	ABR	眼　科	発熱に誘発される痙攣 (初発時年齢)	MRI	
						低吸収域	奇　形
1	4 (6Y7M)	臥　床 (6Y7M)	rt：n. p. lt：分離不能	近視性乱視 丸い病巣 白内障	＋ (1Y6M)	＋	滑脳症
2	37 (2Y0M)	座位保持 (8Y9M)		左黄斑耳側 色素斑	－	＋	両-PIII 脳梁欠損 脂肪腫
3	21 (3Y2M)	臥　床 (3Y11M)		特に異常なし	＋ (1Y3M) CPS (無熱時)	＋	両-PII
4	22 (3Y1M)	座位保持 (8Y1M)	IV, V, VIの著明な遅延	遠視性乱視	＋ (1Y7M)	＋	両-PII
5	25 (0Y5M)	座位保持 (3Y3M)	n. p.	n. p.	－	＋	両-PII
6	24 (5Y11M)	いざり這い (6Y0M)			＋ (1Y7M)	＋	両-P I くも膜下嚢胞
7	22 (1Y11M)	いざり這い (7Y4M)	rt：II, III, IV, V遅延 lt：III波遅延	追視(－) 近視性乱視 眼振	＋ (1Y99M)	＋	片-P I
8	31 (2Y7M)	座位保持 (3Y1M)	rt：flat lt：分離不良	n. p.	－	＋	－
9	92 (0Y5M)	歩　行 (2Y1M)			－	＋	－

P：厚脳回

を認め，LDA は全例に認められた（表1）。滑脳症を示した症例1は（図1），MRI で皮質の著明な肥厚，脳回，脳溝の減少，脳室の拡大，脳室周囲の intensity の減少を認めた。Dobyns らは，滑脳症を1）皮質表層の形態，2）灰白質と白質境界部の層構造，3）脳室系，4）石灰化像，5）テント上の正中構造，6）後頭蓋窩の異常の6項目に注目し，0～2ないし3点までの段階に分類（段階を追うごとに重度）しているが，この分類を参考にすると，本例の滑脳症の程度は，比較的軽度であった。

次に厚脳回を呈した6例の MRI（T_1 強調像）を示した（図2）。III度の症例2は両側性全体に厚脳回を認め，脂肪腫を伴った脳梁欠損の合併を認めた。症例3～5では，ともに両側性，前頭葉に厚脳回を認めた。また，I度を呈した症例6では両側性前頭葉，症例7では片側性で左前頭葉に厚脳回が認められた。

CT 上，LDA は，全例に認められ，このうち2回以上施行した4例は，加齢に伴い，LDA の度合いが減少する傾向が認められた。CT，MRI ともに2回施行した症例5（図3）では，同病変は MRI の T_2 強調像では，high intensity として描出されたが，加齢に伴い程度が減少する傾向がみられた。

また，今回検討した9例に関して，異所形成は認められなかった。

FCMD の9例の臨床所見（表1）を比較す

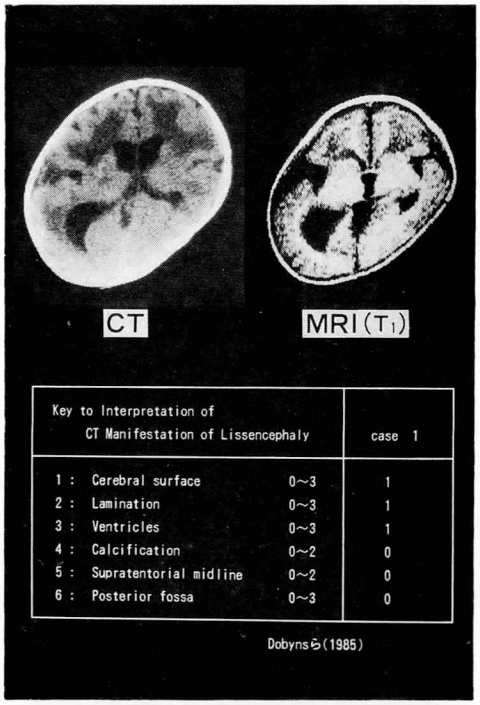


図1　症例1の CT, MRI (T_1 強調像) Dobyns らの判定基準との比較

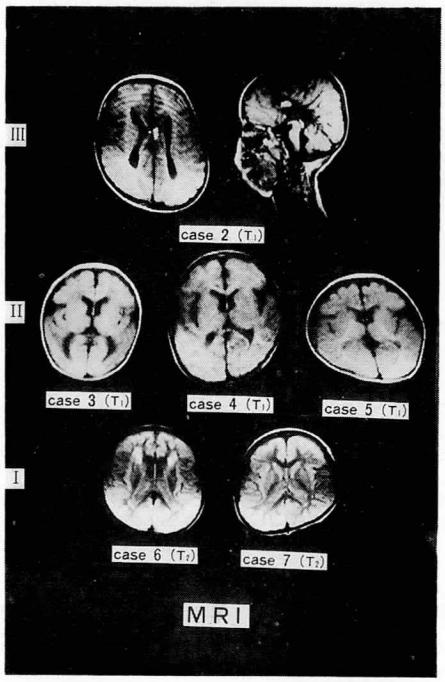


図2　厚脳回を呈した6例の MRI (T_1強調像)

ると，滑脳症を認めた症例1は，他に比し，発症は生下時と早期であり，DQ は4，最高運動

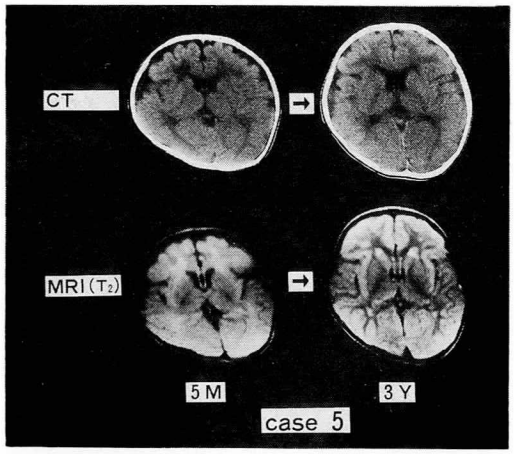


図3　症例5の CT, MRI (T_2) の経時的変化

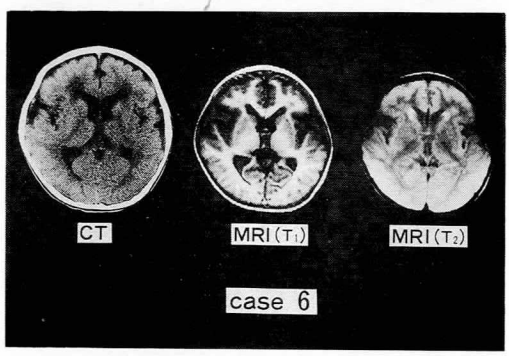


図4　症例6，CT, MRI (T_1, T_2) の比較

機能も6歳7カ月現在で未だ定頸なく，また，眼科的にも屈折異常に加え，“網膜の丸い病巣”を認め[5]，白内障を伴っており，臨床的にも重症例であった。また，厚脳回を呈した両側性Ⅲ度の2症例に，発熱に誘発される痙攣と，複雑部分発作の合併を認め，Ⅰ度の例に比し，中枢神経症状がより強いと思われた。また，LDA の他に奇形性病変を示さなかった症例8，9の2例については，DQ も比較的良く，痙攣発作などの合併も認めなかった。

今回脳回の異常を検討する上で図4のごとく，CT に比し MRI は，特に short SE, IR 像にて，白質，灰白質の分解能が高く，白質の形状がより明確であった。

考　察

FCMD は，脳の奇形性病変と，生後進行する筋ジストロフィー症をあわせもつ特異な疾患

として注目されてきた。我々は過去に，患児は乳児期発症後6歳までは運動機能を獲得していくこと[1)2)]，一方新機能を獲得しつつある年齢の患児でも筋 CT 所見から筋の脂肪変性が進行しているであろうことを明らかにし[6)]，剖検例の検討で[3)]，脳の奇形性病変の広がりと中枢神経系障害，最高運動機能との関係が深いことを示してきた。今回患児の生前の神経放射線学的検討結果でも，全体の傾向として，中枢神経系症状，および最高運動機能のレベルと奇形性病変の強さ，広がりの関連が示唆された。

FCMD と同様に，脳の奇形性病変，眼の異常に加え，筋ジストロフィー症を示す疾患として，Walker-Warburg 症候群（WWS）がある。FCMD と類似点があることからその異同が検討されてきた[7)8)]。我々は，眼の病変の度合や部位が異なることから両者は異なる疾患であろうとしてきたが，総説でも，Dobyns らも WWS に非常に似ているが異なる疾患として FCMD を位置づけている。

今回，滑脳症を認めた症例1の程度は，以前の報告[9)]と同様，WWS に比し軽度であり，また，今回検討した9例に関しては閉塞性水頭症を認めなかった。

結　語

FCMD 9例の CT, MRI による放射線学的検討を行なった。1例に滑脳症，6例に厚脳回など，脳回の異常を高率に認めた。また CT 上，LDA は全例に認めた。CT, MRI ともに2回施行し，経時的変化を追った例では，CT 同様，MRI にても intensity の減少する傾向がみられた。LDA のみで脳回の異常を示さなかった例の臨床像は比較的良好な傾向にあり，患児の脳回異常の強さ，広がりと，中枢神経系症状，最高運動機との関連が示唆された。今回の検討では，異所形成を認めなかったが，X線 CT に比し，MRI では，白質，灰白質の分解能が高く，生前に詳細な検討を行う上で有用と思われた。

文　献

1）Fukuyama Y, Osawa M et al : Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-Clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev **3** : 1, 1981

2）大沢真木子，鈴木暢子ら：先天性進行性筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝・臨床・病理。神経研究の進歩 **24** : 702, 1980

3）宍倉啓子，大沢真木子ら：福山型先天性筋ジストロフィー症の臨床病理学的研究。日児誌 **92** : 215, 1988

4）Dobyns WB, McCluggage CW et al : Computed tomographic appearance of lissencephaly syndromes. Am J Neuroradiol **6** : 544, 1985

5）大沢真木子，岡田典子ら：福山型先天性筋ジストロフィー症の眼所見について。筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究（班長，西谷　裕）昭和60年度研究報告書1986, 74pp

6）炭田沢子，大沢真木子ら：福山型先天性筋ジストロフィー症における骨格筋 CT 所見。日児誌 **92** : 2389-2397, 1988

7）高田邦安，高嶋幸男ら：Walker-Warburg 症候群は福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の重症型か？　脳と発達 **17** : 269, 1985

8）Dobyns WB, Pagon RA et al : Diagnostic Criteria for Walker-Warburg Syndrome. Am J of Medical Genetics **32** : 195-210, 1989

9）吉岡三恵子，幸茂男ら：福山型先天性筋ジストロフィー症の頭部 CT の再検討．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，（班長　西谷　裕），昭和61年度研究報告書1986 : 14

福山型先天性筋ジストロフィー症乳児の頭部 MRI

班　　員　吉　岡　三恵子
神戸市立中央市民病院小児科

共同研究者　黒　木　茂　一[1)]，仁　紙　宏　之[1)]，幸　　茂　男[2)]
[1)] 神戸市立中央市民病院小児科　[2)] 神戸市立中央市民病院放射線科

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の頭部 CT で認められる白質低吸収域の本態を検索するために，前方視的に本症の MRI 検査を行った。FCMD の乳児3例について，MRI 及び CT は1才までに第1回目を，1才半以降に第2回目を撮影し，病変の変化を検討した。使用した MR 装置は，静磁場強度 1.5T の超伝導型で，撮像法はスピンエコー（SE）法と反転回復（IR）法である。第1回目の MRI は8，9，11カ月目にそれぞれ撮影しているが，IR 法で髄鞘化はほぼ6カ月相当の発達段階であった。同時期にとった CT ではびまん性に白質低吸収域を認めた。2回目の MRI では髄鞘化の進展を，又，CT では白質低吸収域の改善を認めた。以上より，FCMD の CT 上の白質低吸収域は，MRI により髄鞘化遅延であることが証明された。

目　的

福山型先天性筋ジストロフィー症（以下，FCMD と略）は，筋肉のジストロフィー様病変に加え，中枢神経系及び眼球の発達障害に基く形成異常を伴っている[1)]。これまで，この疾患の頭部 CT 所見としては，大脳萎縮及び滑沢脳症候群の所見と共に，大脳白質にみられる低吸収域が注目されてきた。後者については髄鞘化遅延がその成因と考えられてきたが[2)]，CT では髄鞘化を直接見ることはできず，推測の域を出なかった。最近，磁気共鳴画像法（MRI）の臨床応用により，小児脳の髄鞘形成過程が描出可能となり，年令別の正常脳と比較すれば異常脳の発達年令が評価できるようになった[3)]。又，MRI では奇形性病変の解剖学的形態異常の描出も更に詳細になっている。我々は今回，MRI のこうした利点を生かして，FCMD 乳児の頭部 MRI を CT との対比において検討した。

対象及び方法

福山型の診断基準により，FCMD と診断された3症例で，内2例は姉妹である。MRI 及び CT は1才までに第1回目を，1才6カ月以降に第2回目を撮影し，病変の変化を検討した。使用した MR 装置は，静磁場強度 1.5 Tesla の超伝導型（Magnetom : Siemens）であり，撮像法はスピンエコー（SE）法と反転回復（IR）法である。T1 強調像は IR 法（TR＝3000 msec，TI＝400 msec）と SE 法（TR＝400-500 msec，TE＝15-22 msec），T2 強調像は SE 法（TR＝2000-3000 msec，TE＝90 msec）で撮影した。使用した CT 装置は GE CT/T 8800 及び 9800 である。

結　果

症例1．妊娠及び分娩には著変なく，在胎39週，生下時体重 2,782 g で出生した。両親には血族結婚はみられないが，姉（症例2）が FCMD である。生下時の血清クレアチン・カイ

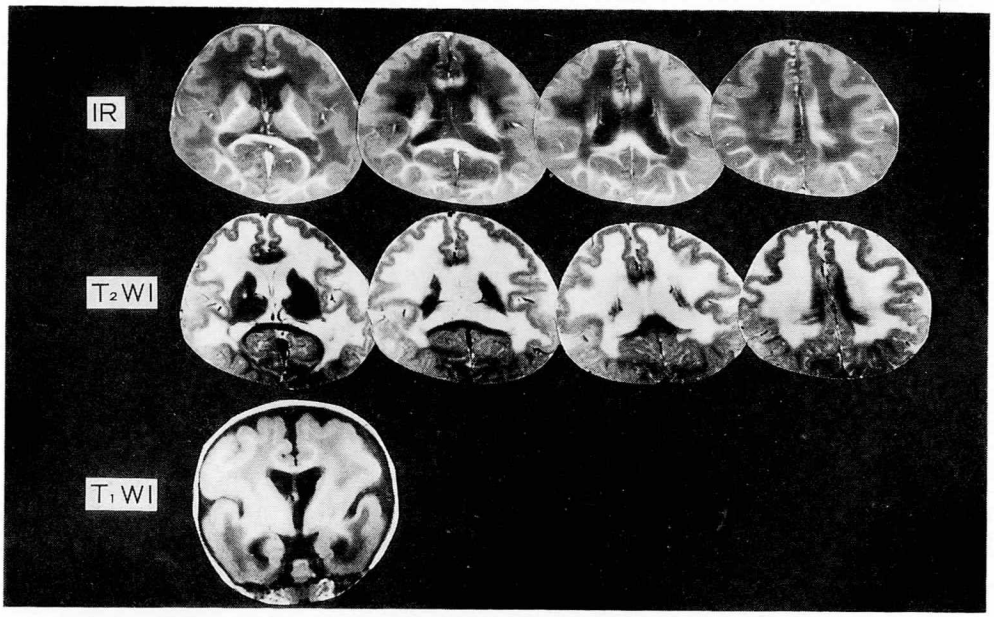


図1　症例1の MRI. 生後11カ月
IR 像で髄鞘化は内包（前脚及び後脚），脳梁，後頭葉及び中心回周辺に認められる。T_2 強調像では，白質にびまん性の高信号域が示されている．T_1 強調像（冠状断）では，脳回肥厚は特に側頭葉や頭頂葉で明らかである．

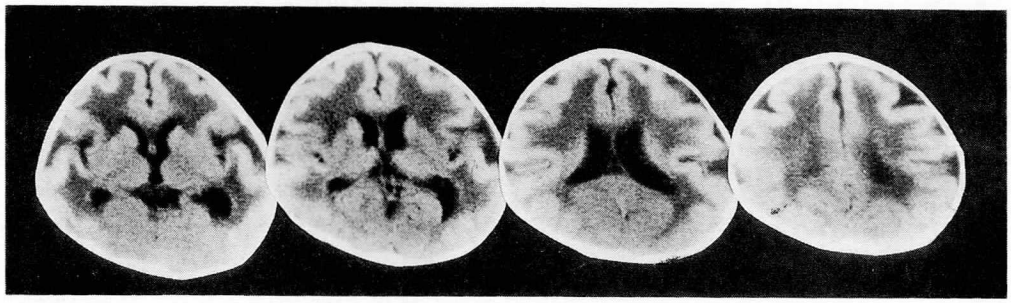


図2　症例1の CT. 生後12カ月
深部白質にびまん性の低吸収域が認められる．又，中等度の脳室拡大があり，特に後角に著明である．

ネース値（CK）は，86,360 IU/*l*，生後5日目でも 11,500 IU/*l* と著増していた。患児は生後5カ月までは著変なかったが，以後筋緊張低下及び膝の屈曲拘縮が出現してきた。頸定は生後6カ月でみられたが，生後1年半たっても寝返りや坐位はできず，有意語もみられていない。1才過ぎより，有熱時に痙攣をくり返すようになってきたが，脳波では発作波を認めていない。

生後11カ月の時，第1回目の MR 検査を施行した（図1）。IR 法で髄鞘化は内包，脳梁，後頭及び中心回周辺の白質に認められているのみで，ほぼ正常の6カ月相当の発達段階と考えられた。T2 強調像では，白質にびまん性の高信号域が認められた。T1 強調冠状断では，脳回肥厚が特に側頭葉で著明であった。ほぼ同時期にとった CT では，大脳白質にびまん性の低吸収域が認められた（図2）。第2回目の MRI は生後18カ月目に撮影した（図3）。髄鞘化は進展して，前頭部及び頭頂部にも認められるが，ほぼ正常の10カ月相当の発達段階と考えられた。CT では，白質低吸収域が後頭部から消

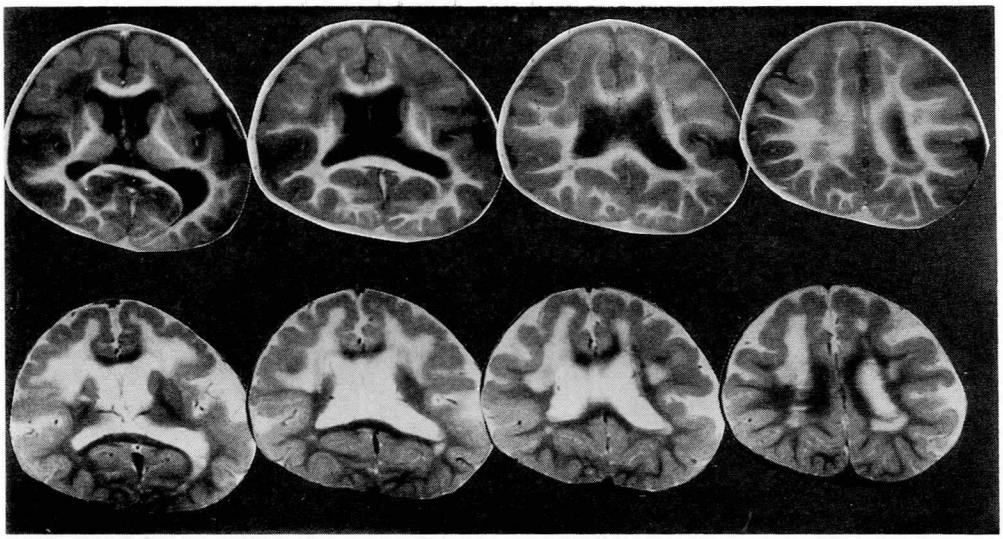


図3　症例1の第2回目の MRI. 生後18カ月。
IR 像で髄鞘化は前頭部及び頭頂部に進展しているが，側頭部には及んでいない。ほぼ10カ月相当と考えられる像である。T2 強調像では，高信号域は前頭部に主として認められ，後頭部では消失している。

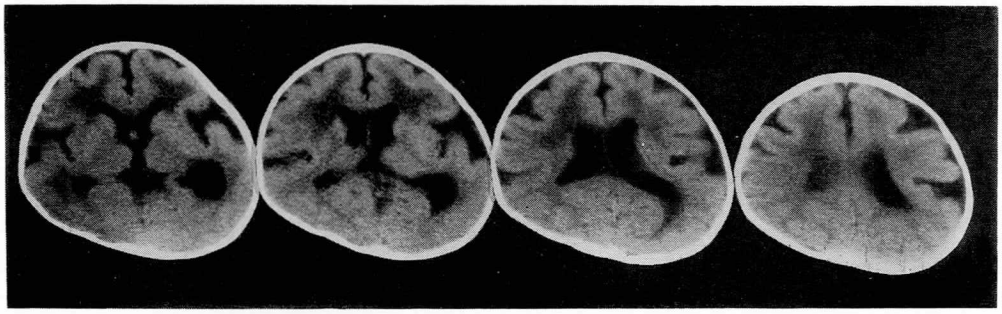


図4　症例1の第2回目の CT. 生後18カ月。
大脳白質の低吸収域は，とくに後頭—頭頂部において消失している。

失してきている（図4）。

症例2．症例1の姉で，妹より2年10カ月前に生まれている。この症例は61年度の班会議で報告しているため，今回は簡単に述べる。

MR 検査は第1回目を生後9カ月で行い，症例1と同様，髄鞘化はほぼ6カ月相当であった。脳回肥厚もやはり側頭葉で著明であった。2回目の MRI は3才7カ月で施行し，前頭葉を除き，ほぼ成人型の髄鞘形成を認めている。CT では，年令と共にびまん性白質低吸収域の改善が認められた。

症例3．健康な，血族結婚でない両親から生まれた第2子で，兄は健康である。満期安産で出生し，生下時体重は 2,500 g であった。生後5カ月に，寝返りができないことを主訴に来院し，全身の筋緊張低下と腱反射低下を示唆された。このとき，膝及び股関節の拘縮があり，血清 CK は 3,478-5,790 IU/*l* であった。筋生検では著明な結合織の増生と共に，変性筋を多数認めた。頸定は生後3カ月でみられたが，1才でも寝返りや坐位はできないでいる。

MRI は生後8カ月で施行され，髄鞘化はほぼ6カ月相当であった。脳回肥厚は前2症例に比し，軽度であったが，やはり認められた。CT では白質にびまん性低吸収域を認めたが，症例1，2に比し，程度はやはり軽かった。

考　察

髄鞘形成は胎内からはじまり，生後も続く動的な過程であり，脳の発達の指標として使うことができる[4]。特に胎生の約30週から生後8カ月末までは急速な発達をとげる。MRI は CT 及び超音波検査に比べて，濃度分解能にすぐれており，新生児及び乳児の発達と病的変化の検索に優れた検査法である。特に CT では観察困難である灰白質と白質の区別や髄鞘形成が容易に把握できる利点がある。

我々が今回行った FCMD の MR 検査では髄鞘化は3例共に遅延していたが，年令と共に順序正しい形で進行していることがわかった。CT においても，白質低吸収域は髄鞘化の進行に従い，後頭部から前頭部へと前向性に消失していった。以上より，FCMD の CT において認められる白質低吸収域は，髄鞘化遅延であることが証明された。更に，今回の MR 検査により明らかになった点は，脳回肥厚である。これは3症例共，程度の差はあったが認められ，CT に比してその範囲や程度が明らかに示された。今後，症例を増して，更に検討を続けたい。

まとめ

FCMD の3乳児例の MRI を検討し，CT で認められる白質低吸収域が髄鞘化遅延であることを証明した。更に，脳回肥厚は MRI によって，その程度や範囲がより明確に示された。MRI は FCMD の中枢神経系障害の検索には有用であることが示された。

文　献

1) Fukuyama Y, Osawa M et al : Congenital muscular dystrophy of the Fukuyama type : Clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev **3** : 1, 1981

2) Yoshioka M, Saiwai S : Congenital muscular dystrophy (Fukuyama type)——Changes in the white matter low density on CT. Brain Dev **10** : 41, 1988

3) Barkovich AJ, Kjos BO et al : Normal maturation of the neonatal and infant brain : MR imaging at 1.5T. Radiology **166** : 173, 1988

4) Yakovlev PI, Lecours AR : The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. in Regional development of the brain in early life, ed. by Mankowski A, Davis, Philadelphia, 1967, p. 3.

福山型先天性筋ジストロフィーにおける中枢神経病変の三次元脳表 MR 画像による検討

班　　員　松　村　喜一郎
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　戸　田　達　史[1)]，渡　辺　俊　明[2)]
[1)] 国立療養所下志津病院神経内科　[2)] 東大放射線科

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）3例の中枢神経病変を，三次元脳表 MR 画像にて検討した。2例では，前頭葉，側頭葉，特に上中前頭回に厚回様小多脳回を認め，後頭葉では本来の小多脳回を認めた。うち1例では脳回の走行異常も認めた。残る1例では，前頭葉と後頭葉に厚回様小多脳回を認めた。さらに1例に左右大脳半球の癒合を認め，全例で小脳 folia の低形成が疑われた。本法により FCMD の小多脳回が描出され，その分布，タイプ分類も推定でき，FCMD の確定診断に重要な中枢神経病変の検出には，きわめて有用であった。

目　的

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の中枢神経病変に関しては，従来，剖検上，小多脳回，厚脳回，左右半球の癒合等の脳奇形が報告されているが[1)]，画像上，はっきりとした脳回異常の報告はなく，未だ生前にこれらを検討することは困難な状態である。今回我々は，FCMD の中枢神経病変，特に脳回異常を，三次元脳表 MR 画像にて描出し，検討を加えたのでここに報告する。

対象と方法

FCMD 3例の中枢神経系を共同研究者である渡辺の開発した三次元脳表 MR 画像[2)] にて描出した。本法は 1.5 tesla の超伝導 MR 装置（Siemens 社製 Magnetom）を用い，T_R 52 msec, Te 13 msec で，flip angle 40° の FLASH 法にて，128枚の矢状断連続画像を撮影した後，脳表の，ある信号強度の部分を閾値として，自動輪郭描出により脳以外の構造物（骨，髄液等）を除去して再合成したものである。図1に normal control の画像を示すが各脳回の同定も鮮やかで，しかも任意の軸に対して自由に回転することができる。なお一回の撮影時間は約30分である。

対象とした FCMD 3例（表1）は，当院入院中の患者である。全例20歳代で症例3に家族歴を認めた。最高運動能は全例で四つ這いまで，IQ は田中ビネー法で30前後であった。全例に痙攣・脳波異常を認め，典型的な FCMD と考えられた。なお症例1と2で CT 上，白質の低吸収域を認めた。

結　果

症例1の前後軸回転像（図2－1）では，前頭葉，側頭葉は脳回が厚く厚回様であり，特に上中前頭回で著明である。よく見ると上中前頭回には，厚い脳回の中に小さな黒い点状の陰影が存在し，しばしば剖検で見られるように非常に浅い脳溝が形成されていることが推定される。垂直軸回転像（図2－2）では，側頭・頭頂・後頭葉境界部までは厚回様であるが，対照的に後頭葉においては，脳溝は深く形成されて

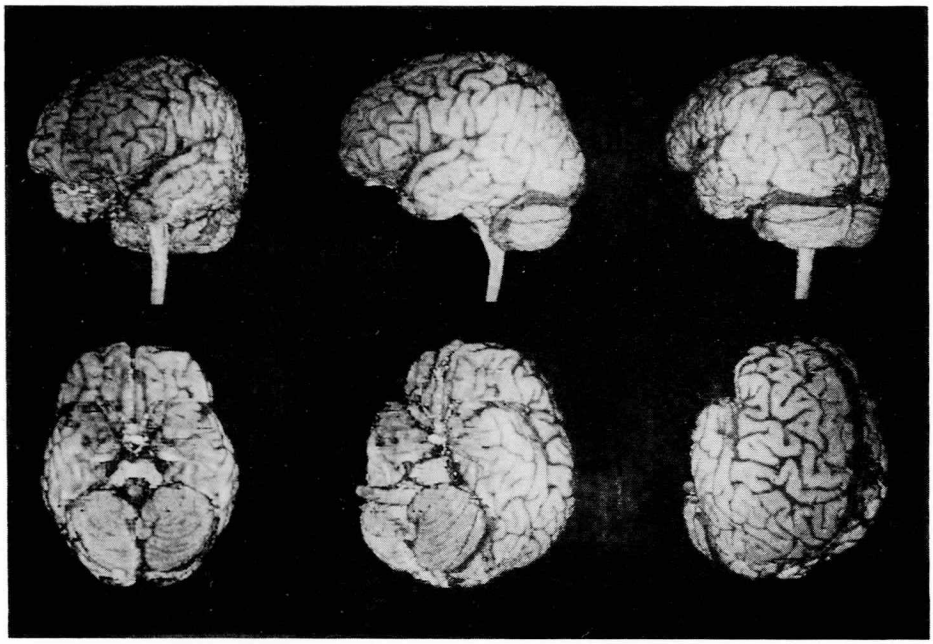


図　1

表　1

	症例 1	2	3
年　齢，性	26 y，F	22 y，M	27 y，M
家　族　歴	−	−	兄が FCMD
最高運動能	四つ這い	四つ這い	四つ這い
IQ	28（8 y）	39　（？）	36（10 y）
痙攣・脳波異常	＋	＋	＋
CT	大脳萎縮 白質 LDA	大脳萎縮 白質 LDA	大脳萎縮

いるが，不規則な形をした小さな脳回が多数認められた。一方小脳は，folia の形成が乏しく，特に上面で厚回様であったが，現在の解像力では明言できなかった。同症例を脳底部から見ると（図２－３），左右大脳半球が前頭葉で癒合しているのが認められた。さらに脳回の内部構造観察のために，各矢状断画像を水平断に合成してみると（図２－４），前述の後頭葉の小さな脳回はその深部まで不規則であり，白質の中に皮質が島状に存在しているのが認められた。一方厚回様の上中前頭回でも，白質の皮質内への噴水状の吹き出しがみられ，これらの脳回異常は，小多脳回と考えられた。

症例２の前後軸回転像（図３－１）では，症例１と同様に前頭葉，側頭葉，特に上中前頭回で明らかな厚回様脳回異常を認めた。さらに右の側頭頭頂後頭葉移行部では，脳回の走行異常が認められた。垂直軸回転像（図３－２）でも症例１と同様，後頭葉に小さな脳回が多数認められた。また小脳も folia の形成が乏しいようである。

症例３は残念ながら artifact が多く，特に右半球で著明であった（図４－１）。それでも前頭葉を中心に，厚回様だが一つ一つは溝の浅い小さな脳回が集合したような異常な脳回が認められた。一方，後頭葉は症例１・２と異なり（図４－２），のっぺりとした大きな厚回様であり，特に右側ではっきりしている。小脳も同様に

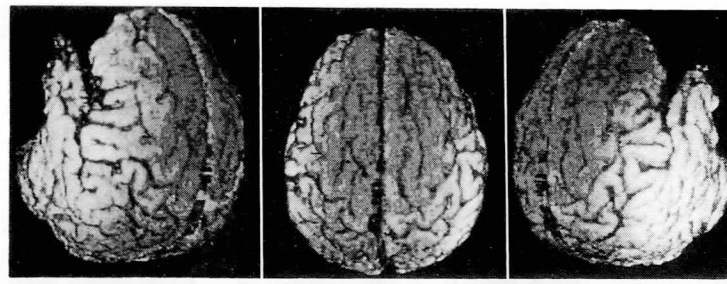


図2－1

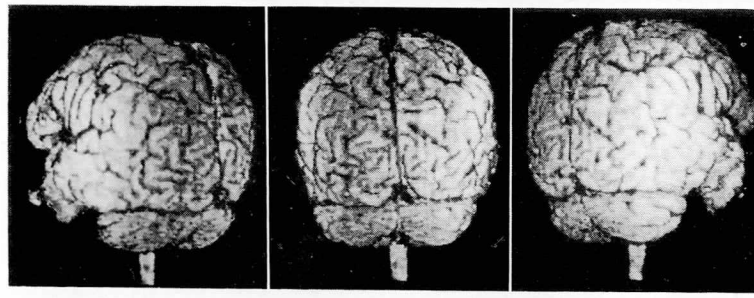


図2－2

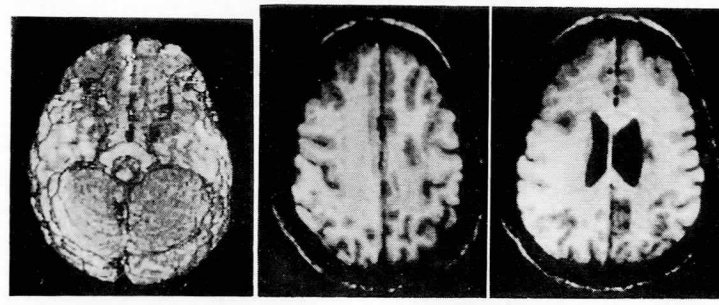


図2－3

図2－4

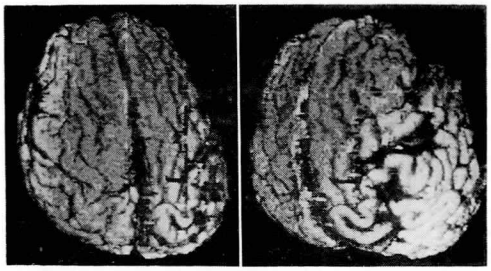


図3－1

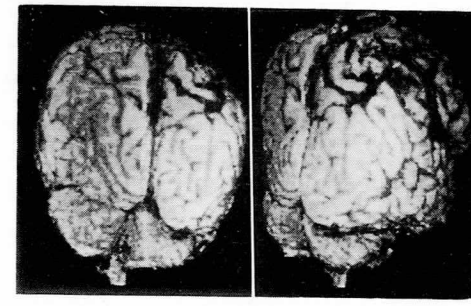


図3－2

folia の形成が乏しいようである。

なお症例2・3の内部構造は，症例1と同様の所見を呈していた。

まとめと考察

FCMD の中枢神経病変に関しては，従来，剖検上，小多脳回，厚脳回，左右半球の癒合，水頭症，白質の変化等[1]の奇形性病変が報告されているが，特に特徴的な脳回異常に関しては，生前に検討することは困難な状態である。堀川ら[3]は FCMD 6例を CT と MRI で検討し，白質の long SE 法による high inten-

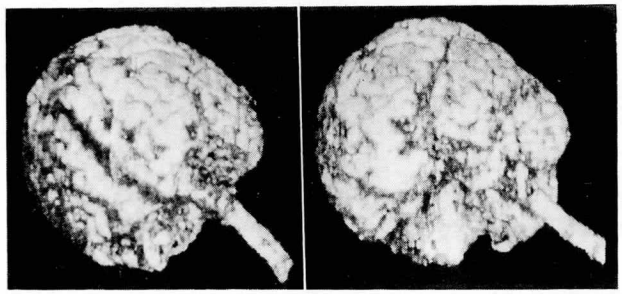


図4－1



図4－2

sity，くも膜嚢胞，側頭葉の発達不全等を報告しているが，明らかな脳回異常を指摘し得なかったとしている。そこで今回我々は，特に脳回異常の描出に重点を置き，FCMD 3例の中枢神経系を，三次元脳表 MR 画像にて描出した。その結果，症例1・2では，前頭葉，側頭葉，特に上中前頭回を中心に厚回様小多脳回を認める一方，後頭葉では本来の小多脳回を認めた。しかし症例3では，後頭葉はむしろ厚回様であり，症例1・2と異なっていた。また症例2では脳回の走行異常も認めた。いずれもその内部では皮質白質の乱れを認め，FCMD に伴う小多脳回と考えられた。Takada ら[4]は FCMD の小多脳回を3型に分類し，層構造は認めるが表面に cellular nodules を認めるものを type 1，層構造を認めない典型的なものを type 2，表面が平滑なものを type 3 としたが，本法によっても，その分布，type 分類もある程度可能で，わかる範囲でいえば，症例1・2の前頭葉は type 1，後頭葉は type 2，症例3の後頭葉は type 3 と思われる。さらに症状1では，左右半球の癒合を認め，全例に小脳 folia の低形成が疑われた。FCMD では髄膜の癒着が報告されているが[1]，3症例とも normal と比較すれば脳表は汚く，このようなことも関与しているかもしれない。なお小多脳回の分布やtypeと知能・運動能との関係は，この症例数ではわからなかった。

また症例3で artifact が著明であった原因として，本例では拘縮のためかなり体軸が傾いており，場所によって脳表の信号強度の差が大きく，至適な条件が設定困難であったことが考えられ，今後方法論の改善が待たれる。

近年，Duchenne 型筋ジストロフィーに関しては，dystrophin の免疫組織染色による診断[5]が確立されたが，特に高度の知能障害を伴う例など，FCMD との鑑別が問題となることもある。故に，FCMD の確定診断には，中枢神経系の奇形の有無が非常に重要であり，本法はその検出にきわめて有効な方法と考えられる。今回は成人例のみの検討であるが，小児例やより重症例の検討も必要である。また多数例において小多脳回の分布・程度と知能・運動能の相関をみたり，一例において脳回異常の経過による変化を調べることも重要と思われた。

文　献

1）大澤真木子，鈴木暘子ら：先天性進行性筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝・臨床・病理。神経進歩 **24**：702, 1980

2）Watanabe T, Ohtake T et al: Three-dimensional brain surface image using MR image data. J Nucl Med **30**: 902, 1989

3）堀川博誠，小西敏彦ら：先天性筋ジストロフィーの中枢神経病変のX線 CT と MRI による検討. 臨床神経 **28**：102, 1988

4）Takada K, Nakamura H et al: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). J Neuropathol Exp Neurol **43**: 395, 1984

5）Arahata K, Ishiura S et al: Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333**: 861, 1988

筋ジストロフィー症骨格筋病変のCTによる評価

——先天型を中心に——

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科学教室

共同研究者　新　井　ゆ　み，大　沢　真木子，炭　田　沢　子
岡　田　典　子，平　沢　恭　子，鈴　木　暘　子
宍　倉　啓　子，池　中　晴　美
東京女子医科大学小児科学教室

要　旨

年少の FCMD（5カ月～12歳の17例，検査回数18回）及び DMD（6カ月～12歳の21例，検査回数24回）を対象に骨格筋 CT を施行し，第3腰椎部，大腿中央及び下腿最大周径レベル各筋の平均 CT 値を比較検討した。

1．FCMD, DMD ともに各筋 CT 値は，運動機能レベル上昇期にあっても加齢とともに低下し，一部の筋を除き年齢と負の有意相関を示した。

2．FCMD と CT 値は，0歳時からすでに各筋で DMD より低値を示し，DMD の CT 値との差は下腿三頭筋，腓骨筋，大腿四頭筋，傍脊柱筋で加齢に伴いより著明となった。

一方，大腰筋，腰方形筋，縫工筋，薄筋，前及び後脛骨筋では CT 値低下が比較的軽く，筋が良く保たれる傾向を示したが，これは FCMD，DMD とも同様であった。

我々は62年度本会議より，筋ジストロフィー症，特に先天型を中心に骨格筋病変の CT による評価を行ってきたが，今回，年少の福山型先天性筋ジストロフィー症（以下 FCMD）及び Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）につき比較検討したので報告する。

対象及び方法

対象の年齢と上田分類による機能は図1に示すとおりである。FCMD は年齢5カ月から12歳の17例，検査回数18回，DMD は6カ月から12歳21例，検査回数24回を対象にした。このうち最高運動機能獲得後，機能退行を示している症例は FCMD で3例，DMD で4例のみであった。

CT は日立 CT 600 を用い，120 kv, 300 mA, スライス幅 10 mm, スキャン時間 4.5 秒にて，第3腰椎の高さ（以下 L3），大腿中央及び下腿最大周径部をスライスし，CT 内臓コンピューターを用い，トラックボールにて各筋周辺を囲うことにより平均 CT 値を求めた。

結　果

各レベルにおける各筋 CT 値と年齢との関係を図2，3，4に示した。FCMD の CT 値は0歳時からすでにほとんどの筋で DMD より低値を示していた。又，FCMD, DMD ともに各筋 CT 値は，運動機能を獲得する時期を通じて加齢とともに低下しており，これはどのレベルでも同様であった。更に，年齢・CT 値間に統計上有意相関を認めた筋に関しては，相関直線を FCMD では実線で，DMD では破線

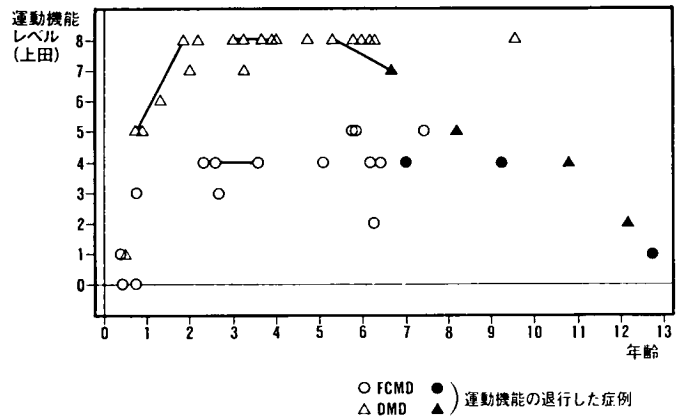


図1　対象症例の年齢と運動機能レベル

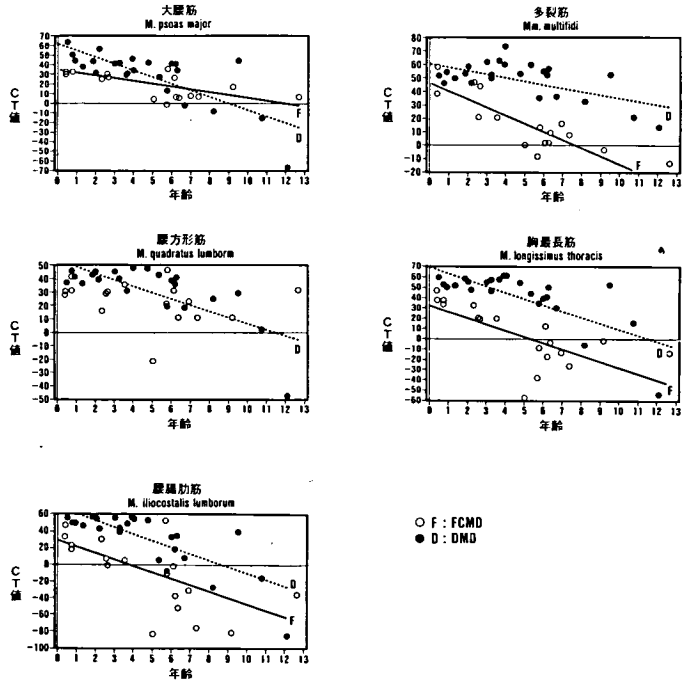


図2　L_3 レベルにおける FCMD と DMD の加齢に伴う各筋 CT 値の変化

で示したが，FCMD では腰方形筋，薄筋，前及び後脛骨筋を除く筋に，DMD では後脛骨筋を除くすべての筋に統計上負の有意相関を認めた。

次に，各レベル毎に両者の CT 値変化の特徴を比較した。

1）L3 レベル

FCMD の腰方形を除く全ての筋に，年齢・CT 値間の負の有意相関を認めた。特に，傍脊柱筋は両者とも腰腸肋筋，胸最長筋，多裂筋の順に，即ち解剖学的に外側に位置する筋より CT 値低下が著しかったが，この傾向は FCMD でより著明であった。一方，大腰筋，腰方形筋は両者とも比較的 CT 値は良く保たれていた。

2）大腿中央レベル

FCMD の薄筋を除き，全ての筋に年齢・CT 値間の有意相関を認めた。両者間の差は，特に大腿四頭筋で著明で，次いで半膜様半腱様筋，

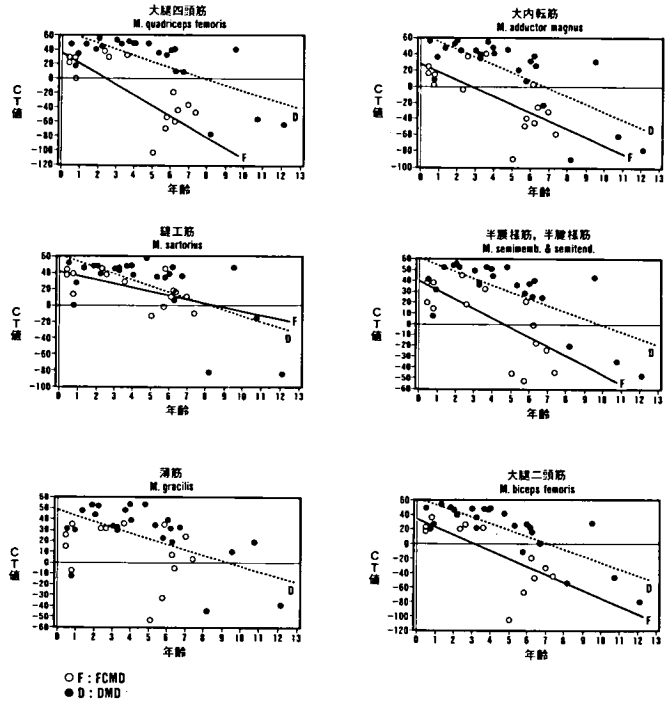


図3　大腿レベルにおける FCMD と DMD の加齢に伴う各筋 TC 値の変化

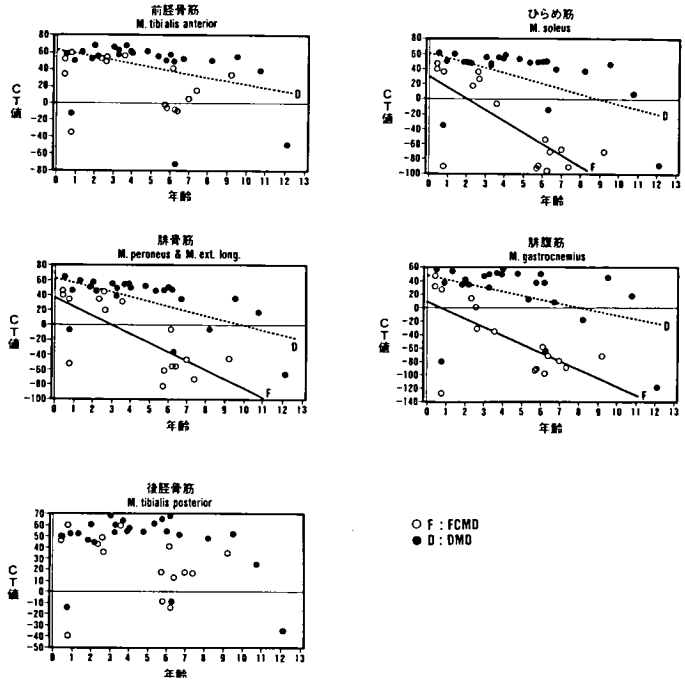


図4　下腿レベルにおける FCMD と PMD の加齢に伴う各筋 CT 値の変化

大腿二頭筋，大内転筋に認めた。縫工筋，薄筋とも他筋に比べ，CT 値低下が緩徐で，比較的筋が保たれる傾向を示していた。

3）下腿最大周径レベル

後脛骨筋及び FCMD の前脛骨筋を除く全ての筋に，年齢・CT 値間の有意相関を認めた。FCMD ではこのレベルが最も CT 値低下の進展が著しく，DMD との間に早期より差を認めるレベルであるが，特に下腿三頭筋であるひらめ筋，腓腹筋の CT 値低下は顕著で，4歳すぎの例ではすでに脂肪の吸収度である－60度以下を示していた。一方，前及び後脛骨筋の CT 値低下は両者とも極めて軽く，筋が良く保たれる傾向を示した。

ま と め

以上の結果より，対象のほとんどがまだ運動機能の退行を示さないレベルにあったが，FCMD, DMD ともに各筋 CT 値はこれら機能レベル上昇期にあっても加齢とともに低下し，一部の筋を除いて年齢・CT 値間に統計上負の有意相関を示した。また，FCMD の CT 値は0歳よりすでに各筋で DMD より低値を示していた。

更に，FCMD と DMD で，加齢により CT 値が低下してゆく進展の程度を各筋で比較する（表1）と，腓腹筋，ひらめ筋，腓骨筋で最も差があり，次いで傍脊柱筋，大腿四頭筋，半膜様半腱様筋，大腿二頭筋に認めた。傍脊柱筋では FCMD, DMD ともに解剖学的に外側に位置する筋より変化が強かったが，FCMD では特に加齢に伴いこの傾向は著しく，即ち，腰腸肋筋，胸最長筋，多裂筋の順に加齢により FDMD と DMD の CT 値差が開いてくる傾向があった。

以上，FCMD におけるこれら筋の病変進展の差は，DMD との最高運動機能獲得レベルの差を反映していると考えられるが，一方で残存しやすい筋や，傍脊柱筋の外側から変化をきたしやすい傾向など，DMD と共通した所見もあることが極めて興味深い。近年，dystrophin 欠損が注目されている DMD[1] と dystrophin が存在しながら同様の筋崩壊が起こってくる FCMD と，成因は異なりながらも，残存する筋が共通しているというこの病態は，筋の selectivity pattern を考える上において，単に疾患毎による相異のみでなく，運動発達過程における筋肉毎の使われ方や代償作用など後天的要素も関与している可能性が考えられた。今後更に検討が必要と思われた。

表1　加齢に伴う筋 CT の変化
FCMD と DMD の比較

部位	筋	FCMD	DMD
L3	m. psoas major	＋	＋
	m. quadratus lumborum	＋	＋
	mm. multifidi	＋＋	＋
	m. longissimus thoracis	＋＋＋	＋＋
	m. iliocostalis lumborum	＋＋＋＋	＋＋
大腿	m. puadriceps femoris	＋＋＋	＋＋
	m. sartorius	＋	＋
	m. qracilis	＋	＋
	m. adductor magnus	＋＋	＋＋
	m. semimemb. & semitend.	＋＋＋	＋＋
	m. biceps femoris	＋＋＋	＋＋
下腿	m. tibialis anterior	＋	＋
	m. peroneus	＋＋＋	＋
	m. tibialis posterior	＋	＋
	m. soleus	＋＋＋＋	＋＋
	m. gastrocnemius	＋＋＋＋	＋＋

文　献

1）Arahata K, Ishiura S et al : Negative immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 861, 1988

Ⅲ.治療

A. 評価法の開発

プロジェクト研究Ⅲ　治　療
Ⅲ-A　評価法の開発

筋ジストロフィー症患者のデータベースの活用（3）

班　　員　井　形　昭　弘
鹿児島大学

共同研究者　福　永　秀　敏[1]，松　家　　豊[2]，福　山　幸　夫[3]
佐　藤　　恵[4]，石　塚　隆　男[4]
[1] 国立療養所南九州病院　[2] 国立療養所徳島病院　[3] 東京女子医科大学
[4] 医療情報システム開発センター

要　旨

昭和62年度より入力の始まった Duchenne 型を対象とした全国的なデータベースの研究も次第に軌道に乗りつつある。そして今年度はこのデータベースを利用した研究も報告されている。

現在（平成元年度11月）登録施設は16施設，基礎調査票登録件数519件，経過調査票登録件数1026件である。今年度も例年と同じく集計された項目別の全体統計とモデル出力を行った。モデル出力としては，歩行開始時期，歩行不能時期，機能障害度別筋力テスト，服用薬剤別筋力の推移について検討した。なお服用薬剤としては最も使用頻度の高かった Coenzyme Q10, ATP, カルシウム拮抗剤，ベスタチンを選び2年間の筋力（5段階）の推移について調べた。

目　的

データベースの構築は昭和59年に本班のプロジェクトの一つとして企画された。そして昭和62年1月よりデータの入力が行われ，6年を経た現在データベースを基にした出力という有効利用の点でも軌道に乗りつつある。当初この様な企画をおこなった趣旨は“全国の Duchenne 型患児の登録を行い，各施設のカルテ即ち調査票の統一化を図り，そのことにより障害進展過程の経時的な統一評価を可能とする。そしてひいては新しい治療薬の効果判定にも対応したい”ということであった。本年度は，現況と問題点そして出力の一部を報告する。

現況と問題点

1，診断基準について。対象患者を全国の筋ジストロフィー病棟（27施設）に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症患者とし特に診断基準は設けなかった。ところが最近抗 dystrophin 抗体を利用した免疫染色により Becker 型との鑑別の重要性が再認識されてきており，将来的には必要になるものと思われる。事実集計されたデータの中にも典型的な Duchenne 型の経過と異なり，Becker 型を始め他疾患との鑑別の必要な症例も含まれているようである。

2，現況。平成元年11月現在の登録は16施設で，基礎調査票登録件数519件，経過調査票登録件数1026件と少しずつ増加してきている。今後登録参加施設の増加に努力し，また既に登録された患者についてはその継続が最も重要である。

全体統計

1．生活様式別年齢階級別患者数（表1）
2．機能獲得時年齢階級別患者数（表2）
3．機能喪失時年齢階級別患者数（表3）
4．脊柱側彎，仮性肥大，症状別年齢階級別患者数（表4）
5．外傷別患者数（表5）
6．上肢機能別患者数（表6）

7．起立動作，跛行動作区分別患者数（表7）
8．ADL 別年齢階級別患者数（表8）
9．機能障害度別患者数（表9）
10. ADL 別機能障害度別患者数（表10）
11. 機能障害度別筋力テスト平均スコア（表11）
12. 機能障害度別関節拘縮変形平均スコア（表12-1，2）
13. 治療内容別年齢階級別患者数（表13-1，2）

モデル出力

1．歩行開始時期（表14）

歩行開始時期は，多くは1才から2才であり，正常児の開始年齢より遅れている。ただ25才以上の Duchenne 型との間には歩行開始時期に関しては大きな差異は認めない。

2．歩行不能時期（表15）

歩行不能時期は，6才に始まり多くは8才より14才までの間である。また最頻値は10才より11才である。これは以前清原らの報告と比較すると，歩行可能年齢が若干延長している。一方，Duchenne 型としては経過の良好な25才以上の群の歩行不能年齢は，10才以上が90％以上を占め，約半数が15才以上となっており，かなり長くまで歩行可能なことが判る。ただこれらの症例がすべて Duchenne 型かどうかは今後検討を要する。

3．機能障害度別筋力テスト（表16）

南九州病院入院患者90件の機能障害度別筋力テストの結果である。縦軸に筋力テスト（ダニエル法，5段階評価），横軸に障害度（研究班ステージ分類）を示してある。頸後屈筋，手の小筋群，足底屈筋は全経過を通して筋力は比較的よく保たれているが，頸前屈筋，股伸展筋，膝伸展筋は病初期より著明に低下している事が判る。この様にデータベースは異なった項目の解析が極めて容易に分析可能である。

4．服用薬剤別筋力の推移

現在各施設で最もよく使用されている薬剤のうち，薬剤服用中の筋力の変化を最高2年にわたって調べた。薬剤として Coenzyme Q, ATP, Ca 拮抗剤，ベスタチンである。対象者数やまた患児の年齢，そしておそらく薬の服用期間も異なるが，それらの点を考慮にいれながら約2年間の筋力変化を検討した。白抜きの円が Coenzyme Q，×印が ATP，三角が Ca 拮抗剤，黒塗の円がベスタチンです。頸部の筋力は比較的よく保たれており，特に進展力はよく保持されていることが判る（表17-1）。股関節では特に進展力の低下が顕著である（表17-2）。膝では屈曲が，足では底屈の筋力が保持されている（表17-3）。以上の結果を総合すると，1）頸部，手足の筋力は強く，特に手の場合は背屈，掌屈とも長い間保持されている。2）逆に股関節の屈曲進展は最も強く障害されている。3）各種薬剤間に於ける薬効の相違に関しては，母集団の検討が不十分であるため困難であり現在検定中である。

ま と め

全国規模での調査票(カルテ)の統一とコンピューターによるデータベース化はまだ始まったばかりで不備な点も多い。ただこのシステムは単一疾患の全国レベルでの初めてのデータベース作成であり，21世紀へ向けての一つのステップとして大きな役割を果たすものと確信している。

表1　生活様式別年齢階級別患者数

生活様式区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
1．たたみ	49	0	0	1	4	3	9	9	16	7	0	0	0
2．ベッド	450	0	0	0	1	1	26	145	144	91	32	8	2
3．ずり這い	55	0	0	0	0	0	0	35	17	3	0	0	0
4．四つ這い	43	0	0	0	0	0	4	31	4	4	0	0	0
5．手動車いす	207	0	0	0	0	0	5	122	63	16	1	0	0
6．電動車いす	199	0	0	0	0	0	0	12	91	67	22	5	2
7．装具歩行	19	0	0	0	0	0	1	14	3	1	0	0	0
8．介助歩行	8	0	0	0	0	0	3	5	0	0	0	0	0
9．歩　行	64	0	0	1	5	2	29	24	3	0	0	0	0

表2　機能獲得時年齢階級別患者数

機能獲得区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
(1) 定頸	416	214	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(2) 座位確保	261	125	9	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0
(3) 四つ這い	187	76	22	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(4) 歩行開始	492	3	401	47	4	2	0	0	0	0	0	0	0

表3　機能喪失時年齢階級別患者数

機能喪失区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
(1) 動揺性歩行	372	0	18	59	83	72	129	3	0	0	0	0	0
(2) 登はん性起立	323	0	18	23	46	55	170	7	0	0	0	0	0
(3) 階段昇降	311	0	0	3	5	6	176	98	5	0	0	0	0
(4) 歩行	414	0	1	0	0	0	134	257	16	0	0	0	0
(5) 這行	414	0	0	0	0	0	18	148	44	8	1	0	0
(6) 座位保持	414	0	0	0	0	0	0	42	67	25	3	1	0

表4　脊柱側彎・仮性肥大・症状別年齢階級別患者数

症状区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	479	0	1	0	1	4	27	149	163	92	30	10	2
脊柱側彎	313	0	1	0	0	0	3	89	131	65	15	8	1
背部より見て右	198	0	1	0	0	0	1	48	91	41	11	5	0
背部より見て左	115	0	0	0	0	0	2	41	40	24	4	3	1
高度	93	0	1	0	0	0	0	9	55	20	6	2	0
中程度	95	0	0	0	0	0	0	27	36	23	7	2	0
軽度	139	0	0	0	0	0	3	54	44	27	5	4	2
なし	136	0	0	0	1	4	24	55	24	16	10	2	0
仮性肥大	263	0	0	0	1	4	26	116	67	36	6	5	2
呼吸不全	59	0	0	0	0	0	0	1	26	25	4	3	0
心不全	32	0	0	0	0	0	0	1	12	15	3	1	0
食欲不振	21	0	0	0	0	0	0	3	7	8	2	1	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	6	0	0	0	0	0	0	1	1	4	0	0	0
便秘	72	0	0	0	0	0	2	10	35	16	5	4	0
下痢	5	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0
腹部膨満	23	0	0	0	0	0	0	1	12	6	4	0	0
発汗異常	9	0	0	0	0	0	0	2	3	3	1	0	0
しもやけ	16	0	0	0	0	0	0	10	4	1	0	1	0
嚥下障害	12	0	0	0	0	0	0	0	5	6	0	1	0
高口蓋	19	0	0	0	0	0	2	5	11	0	1	0	0
痙攣	6	0	0	0	0	1	0	1	1	2	0	1	0
皮膚症状	40	0	0	0	0	0	4	13	11	8	3	0	1
感染	25	0	0	0	0	0	1	12	5	6	1	0	0
奇形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	18	0	0	0	0	1	0	3	6	5	2	1	0

表5 外傷別患者数

外傷部位	合計	外傷の種類									
		骨折	関節脱臼	捻挫	内部損傷	開放創	表在損傷	挫傷	圧挫損傷	熱傷	その他
総計	479	18	4	6	0	0	7	0	1	1	8
頭部	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頸部	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胸部	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
上肢	7	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下肢	21	6	3	4	0	0	6	0	0	0	1
多部位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表6 上肢機能別患者数

上肢機能区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35歳以上
総計	479	0	1	0	1	4	27	149	163	92	30	10	2
1 500g以上直上挙上	23	0	0	0	1	4	9	7	2	0	0	0	0
2 500g↑70～90°	12	0	0	0	0	0	3	7	2	0	0	0	0
3 重量0で直上挙上	24	0	0	0	0	0	9	11	4	0	0	0	0
4 重量0で70～90°	23	0	0	0	0	0	1	19	3	0	0	0	0
5 重量0で肘関節屈曲	62	0	1	0	0	0	2	30	24	5	0	0	0
6 肘伸展・手の水平移動	78	0	0	0	0	0	0	29	28	16	4	1	0
7 体幹反動肘伸展手の移動	22	0	0	0	0	0	0	6	9	4	2	0	1
8 体幹反動手の運動・移動	52	0	0	0	0	0	0	12	22	14	3	1	0
9 手の運動・手の前方移動	111	0	0	0	0	0	0	10	41	36	16	7	1

表7 起立動作・這行動作区分別患者数

動作区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35歳以上
起立動作	274	0	0	0	1	4	23	93	89	50	8	4	2
1 手をつかわずはずみ+-	3	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
2 手で膝を押えて片手両手	16	0	0	0	1	4	7	2	2	0	0	0	0
3 手を床で頭ではずみ+-	9	0	0	0	0	0	5	4	0	0	0	0	0
4 捉って立上れる	10	0	0	0	0	0	4	6	0	0	0	0	0
5 捉っても立上れない	177	0	0	0	0	0	3	59	65	41	5	3	1
6 その他	59	0	0	0	0	0	3	22	21	8	3	1	1
這行動作	63	0	0	0	1	4	21	30	5	2	0	0	0
1 指前方	28	0	0	0	1	4	13	8	1	1	0	0	0
2 指外方	22	0	0	0	0	0	6	13	3	0	0	0	0
3 指外方 90° 以上後方	13	0	0	0	0	0	2	9	1	1	0	0	0

表8 ADL 別年齢階級別患者数

ADL 区分		合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数		479	0	1	0	1	4	27	149	163	92	30	10	2
1 片足で立つ	可	19	0	0	0	1	4	7	2	4	1	0	0	0
	難	18	0	0	0	0	0	8	9	1	0	0	0	0
	不可	413	0	1	0	0	0	10	132	148	84	27	9	2
2 床からの立上り	可	26	0	0	0	1	4	13	4	3	1	0	0	0
	難	12	0	0	0	0	0	4	6	2	0	0	0	0
	不可	412	0	1	0	0	0	8	133	148	84	27	9	2
3 床からの起座	可	68	0	0	0	1	4	20	28	13	2	0	0	0
	難	27	0	0	0	0	0	2	17	5	3	0	0	0
	不可	359	0	1	0	0	0	3	98	138	80	28	9	2
4 ズボンの着脱	可	94	0	0	0	1	3	21	49	17	3	0	0	0
	難	52	0	1	0	0	1	1	27	17	4	1	0	0
	不可	319	0	0	0	0	0	4	72	124	80	28	9	2
5 シャツの着脱	可	107	0	0	0	1	3	22	59	19	3	0	0	0
	難	50	0	0	0	0	1	2	27	15	5	0	0	0
	不可	308	0	1	0	0	0	2	62	124	79	29	9	2
6 寝返り	可	105	0	0	0	1	4	24	53	19	4	0	0	0
	難	48	0	1	0	0	0	2	21	19	5	0	0	0
	不可	312	0	0	0	0	0	0	74	120	78	29	9	2
7 コップで水を飲む	可	221	0	0	0	1	4	25	107	59	18	4	2	1
	難	115	0	0	0	0	0	1	29	55	22	7	1	0
	不可	126	0	1	0	0	0	0	12	42	46	18	6	1
8 歯をみがく	可	230	0	0	0	1	4	24	111	64	19	3	3	1
	難	123	0	0	0	0	0	2	24	58	26	10	3	0
	不可	110	0	1	0	0	0	0	13	35	41	16	3	1
9 箸を使って食事する	可	260	0	0	0	1	4	26	114	78	27	6	3	1
	難	125	0	0	0	0	0	0	25	54	33	9	4	0
	不可	77	0	1	0	0	0	0	9	24	26	14	2	1
10 字を書く	可	308	0	0	0	0	0	23	124	104	43	9	4	1
	難	90	0	0	0	0	0	1	16	37	23	9	4	0
	不可	59	0	1	0	0	0	1	8	16	20	11	1	1
11 下肢装具歩行	使用	40	0	0	0	0	0	2	24	11	3	0	0	0
	否	399	0	1	0	1	2	20	112	143	82	27	9	2
12 手動車いす移動	使用	185	0	1	0	0	0	4	105	57	17	1	0	0
	否	243	0	0	0	1	2	18	29	91	66	25	9	2
13 電動車いす	使用	181	0	0	0	0	0	0	16	85	53	17	8	2
	否	239	0	1	0	1	2	22	115	58	29	10	1	0

表9 機能障害度別患者数

障害度区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	479	0	1	0	1	4	27	149	163	92	30	10	2
1 階段昇降可能	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0
1−a 手の介助なし	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
1−b 手の膝おさえ	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
2 階段昇降可能	18	0	0	0	1	0	6	9	2	0	0	0	0
2−a 片手手すり	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
2−b 片手手すり，ひざ手	3	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
2−c 両手手すり	8	0	0	0	0	0	2	6	0	0	0	0	0
3 椅子から起立可能	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
4 歩行可能	15	0	0	0	0	0	6	7	1	1	0	0	0
4−a 独歩で5m以上	8	0	0	0	0	0	4	3	1	0	0	0	0
4−b 物に捉まれば歩ける	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
4−b−1 歩行器	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
4−b−2 手すり	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
4−b−3 手びき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 歩行不能、四つ這い可能	22	0	0	0	0	0	3	15	3	1	0	0	0
6 四つ這い不能ずり這い可	117	0	1	0	0	0	1	63	40	12	0	0	0
7 座位保持可能	69	0	0	0	0	0	0	16	29	15	4	4	1
8 座位保持不能	115	0	0	0	0	0	0	9	52	35	16	3	0

表10　ADL 別機能障害度別患者数

ADL 区分		合計	機能障害度																	
			1	1a	1b	2	2a	2b	2c	3	4	4a	4b	/1	/2	/3	5	6	7	8
総数		479	5	2	2	18	2	3	8	4	15	8	2	1	1	0	22	117	69	115
1 片足で立つ	可	19	3	1	1	6	2	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	難	18	2	1	1	7	0	0	5	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	不可	413	0	0	0	5	0	1	2	2	10	5	2	1	1	0	20	115	66	110
2 床からの立上り	可	26	5	2	2	9	2	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	難	12	0	0	0	7	0	1	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	不可	412	0	0	0	2	0	0	1	2	13	7	2	1	1	0	20	115	66	110
3 床からの起座	可	68	5	2	2	16	2	3	8	3	6	3	0	0	0	0	11	9	0	0
	難	27	0	0	0	2	0	0	0	1	4	2	1	0	1	0	5	11	0	0
	不可	359	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1	1	0	0	4	96	66	111
4 ズボンの着脱	可	94	5	2	2	15	2	3	7	3	12	6	2	1	1	0	15	25	1	0
	難	52	0	0	0	2	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	4	28	2	1
	不可	319	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3	64	65	114
5 シャツの着脱	可	107	5	2	2	17	2	3	8	3	12	6	2	1	1	0	16	34	1	0
	難	50	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	4	28	2	0
	不可	308	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	55	65	115
6 寝返り	可	105	5	2	2	17	2	3	7	3	13	7	2	1	1	0	13	29	3	0
	難	48	0	0	0	1	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	7	23	4	2
	不可	312	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	65	61	113
7 コップで水を飲む	可	221	5	2	2	18	2	3	8	4	14	7	2	1	1	0	19	77	29	9
	難	115	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	29	27	31
	不可	126	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11	11	75
8 歯をみがく	可	230	5	2	2	18	2	3	8	3	14	7	2	1	1	0	19	82	37	11
	難	123	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	2	24	19	50
	不可	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11	11	54
9 箸を使って食事する	可	260	5	2	2	18	2	3	8	4	15	8	2	1	1	0	19	86	37	21
	難	125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	29	23	46
	不可	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	7	48
10 字を書く	可	308	3	1	1	16	1	2	8	4	15	8	2	1	1	0	20	106	46	37
	難	90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	19	44
	不可	59	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	34
11 下肢装具歩行	使用	40	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	19	1	1
	否	399	3	1	1	17	2	3	8	3	9	5	1	0	1	0	14	94	67	108
12 手動車いす移動	使用	185	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	1	0	1	0	20	97	17	8
	不可	243	3	1	1	17	2	3	8	3	7	5	0	0	0	0	1	11	46	98
13 電動車いす	使用	181	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	51	73
	否	239	3	1	1	17	2	3	8	3	11	6	1	0	1	0	16	84	13	37

表11　機能障害度別筋力テスト平均スコア

障害度区分	合計	頸		肩				肘				手				股				膝				足			
		屈曲	伸展	外転 R	外転 L	伸展 R	伸展 L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	背屈 R	背屈 L	掌屈 R	掌屈 L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	背屈 R	背屈 L	底屈 R	底屈 L
総計	479	1.8	2.7	1.5	1.5	1.4	1.4	2.1	2.0	1.9	1.9	2.6	2.6	2.7	2.7	1.4	1.4	1.2	1.2	1.6	1.6	1.3	1.3	1.8	1.8	2.2	2.2
1　階段昇降可能	5	2.1	4.1	3.9	3.9	3.5	3.5	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.9	3.9	3.7	3.7	3.9	3.9	4.1	4.1	3.9	3.9	4.7	4.7
1－a　手の介助なし	2	2.5	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.5	4.5	4.0	4.0	5.0	5.0
1－b　手の膝おさえ	2	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	3.5	3.5	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.5	4.5
2　階段昇降可能	18	2.5	3.6	2.9	2.9	2.1	2.1	3.3	3.3	3.1	3.1	3.4	3.4	3.6	3.5	2.4	2.4	2.2	2.2	3.2	3.2	2.3	2.3	3.3	3.3	3.7	3.7
2－a　片手手すり	2	4.0	4.5	3.5	3.5	3.5	3.5	4.0	4.0	3.5	3.5	4.5	4.5	4.5	4.5	3.5	3.5	3.0	3.0	4.0	4.0	3.5	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0
2－b　片手手すり，ひざ手	3	2.6	4.3	3.3	3.0	2.6	2.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	4.3	3.9	2.6	2.6	2.6	2.6	3.6	3.6	2.9	2.9	4.3	4.3	4.3	4.3
2－c　両手手すり	8	1.8	3.1	2.9	2.9	1.6	1.6	3.2	3.2	2.9	2.9	3.3	3.3	3.3	3.2	2.1	2.1	1.7	1.7	3.1	3.1	1.9	1.8	3.3	3.3	3.2	3.3
3　椅子から起立可能	4	2.2	2.9	3.0	2.7	2.4	2.4	3.0	3.0	2.4	2.4	3.4	3.4	3.4	3.4	1.9	1.9	1.7	1.4	2.7	2.7	1.9	1.9	2.4	2.4	2.9	2.9
4　歩行可能	15	1.8	2.8	2.4	2.4	1.5	1.5	2.9	2.9	2.6	2.6	3.0	2.9	2.9	2.9	1.9	1.7	1.3	1.2	2.6	2.6	1.9	2.0	2.4	2.4	2.4	2.5
4－a　独歩で5m以上	8	1.5	2.7	2.4	2.2	1.7	1.7	2.9	2.9	2.7	2.7	3.1	2.9	2.9	2.9	1.8	1.8	1.4	1.2	2.5	2.5	1.6	1.8	2.5	2.5	2.5	2.5
4－b　物に捉まれば歩ける	2	2.0	3.0	2.0	2.0	1.0	1.0	2.5	2.5	2.5	2.5	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	1.5	1.5	1.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0
4－b－1　歩行器	1	2.0	3.0	3.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0
4－b－2　手すり	1	2.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
4－b－3　手びき	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5　歩行不能、四つ這い可能	22	2.0	3.3	2.1	2.0	1.6	1.7	2.9	2.9	2.5	2.5	3.1	3.2	3.3	3.4	1.8	1.8	1.3	1.3	2.6	2.6	1.4	1.4	2.4	2.3	2.6	2.6
6　四つ這い不能ずり這い可	117	1.9	2.9	1.5	1.4	1.3	1.3	2.3	2.3	2.0	2.0	2.9	2.9	3.0	2.9	1.3	1.3	1.1	1.0	1.6	1.6	1.1	1.1	1.9	1.9	2.3	2.3
7　座位保持可能	69	1.6	2.5	1.0	1.0	1.1	1.1	1.7	1.5	1.6	1.5	2.5	2.4	2.5	2.5	1.0	1.1	1.0	1.0	1.2	1.2	1.0	1.0	1.4	1.4	1.9	1.9
8　座位保持不能	115	1.4	2.3	1.1	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5	1.4	1.4	2.1	2.1	2.2	2.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0	1.4	1.3	1.8	1.8

表12-1 機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア (1/2)

障害度区分	合計	頸		肩				肘				前腕				手			
		屈曲	伸展	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	回内 R	回内 L	回外 R	回外 L	背屈 R	背屈 L	掌屈 R	掌屈 L
総計	479	2.5	3.7	3.2	3.2	3.6	3.6	3.5	3.5	2.7	2.7	3.1	3.2	2.8	2.8	3.1	3.1	2.9	2.9
1 階段昇降可能	5	3.7	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.9	3.9	3.7	3.7
1－a 手の介助なし	2	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
1－b 手の膝おさえ	2	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	3.5	3.5	4.0	4.0	3.5	3.5
2 階段昇降可能	18	3.7	3.9	3.8	3.7	3.9	3.9	3.8	3.9	3.9	3.9	3.7	3.8	3.8	3.8	3.9	3.9	3.8	3.7
2－a 片手手すり	2	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
2－b 片手手すり，ひざ手	3	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
2－c 両手手すり	8	3.4	3.8	3.7	3.6	3.9	3.9	3.7	3.8	3.9	3.8	3.4	3.7	3.8	3.8	3.8	3.8	3.6	3.6
3 椅子から起立可能	4	3.7	3.9	3.4	3.4	3.4	3.4	3.9	3.7	2.9	2.9	3.5	3.5	3.5	3.5	3.7	3.7	3.4	2.9
4 歩行可能	15	3.6	3.7	3.5	3.6	3.9	3.9	3.7	3.8	3.5	3.5	3.7	3.7	3.4	3.6	3.8	3.8	3.5	3.5
4－a 独歩で5m以上	8	3.8	3.8	3.7	3.8	3.9	3.9	3.8	3.8	3.9	3.6	3.8	3.8	3.3	3.4	3.9	3.9	3.6	3.6
4－b 物に捉まれば歩ける	2	3.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	3.5	3.5	2.5	4.0	3.0	3.0	3.0	3.5	3.5	3.5	3.5	3.0
4－b－1 歩行器	1	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0
4－b－2 手すり	1	2.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	3.0	3.0	1.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
4－b－3 手びき	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5 歩行不能、四つ這い可能	22	3.2	3.9	3.7	3.7	3.8	3.9	3.8	3.8	3.4	3.5	3.6	3.7	3.7	3.6	3.9	3.9	3.6	3.5
6 四つ這い不能ずり這い可	117	2.9	3.9	3.4	3.4	3.7	3.7	3.6	3.6	2.8	2.7	3.4	3.6	3.1	3.0	3.4	3.5	3.3	3.3
7 座位保持可能	69	2.2	3.8	3.2	3.2	3.5	3.6	3.5	3.5	2.3	2.3	3.1	3.3	2.4	2.4	3.0	3.1	2.7	2.7
8 座位保持不能	115	1.4	3.5	2.7	2.7	3.3	3.2	3.3	3.3	2.0	2.0	2.6	2.7	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3	2.3

表12-2 機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア (2/2)

障害度区分	合計	股				TFL短縮		膝				足背屈			
		屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	R	L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	膝屈 R	膝屈 L	膝伸 R	膝伸 L
総計	479	3.5	3.5	1.9	1.9	2.5	2.5	3.5	3.5	2.2	2.3	1.5	1.5	1.4	1.4
1 階段昇降可能	5	3.9	3.9	2.5	2.5	2.9	2.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.7	2.9	2.9
1－a 手の介助なし	2	4.0	4.0	2.5	2.5	2.5	2.5	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	2.0	2.0
1－b 手の膝おさえ	2	4.0	4.0	2.5	2.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5
2 階段昇降可能	18	3.9	3.9	3.1	3.1	2.7	2.7	3.9	3.9	3.6	3.7	2.5	2.5	2.4	2.3
2－a 片手手すり	2	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	3.5	3.5
2－b 片手手すり，ひざ手	3	3.9	3.9	2.9	2.9	2.9	2.9	3.9	3.9	3.9	3.9	2.9	2.6	2.3	2.3
2－c 両手手すり	8	3.8	3.8	2.7	2.7	2.2	2.2	3.8	3.8	3.4	3.5	1.9	2.2	1.9	1.7
3 椅子から起立可能	4	3.4	3.4	1.9	1.6	4.0	4.0	3.4	3.7	2.2	2.7	3.0	3.5	1.4	1.7
4 歩行可能	15	3.8	3.9	3.2	3.2	2.5	2.3	3.8	3.8	3.2	3.3	2.8	2.9	2.4	2.7
4－a 独歩で5m以上	8	3.8	3.8	3.4	3.4	2.9	2.7	3.7	3.7	3.4	3.4	3.2	2.9	2.8	2.8
4－b 物に捉まれば歩ける	2	4.0	4.0	2.0	2.0	1.0	1.0	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.5	1.5	2.0
4－b－1 歩行器	1	4.0	4.0	3.0	3.0	0.0	0.0	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	4.0	2.0	3.0
4－b－2 手すり	1	4.0	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
4－b－3 手びき	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5 歩行不能、四つ這い可能	22	3.8	3.8	1.8	1.8	2.6	2.6	3.9	3.9	2.2	2.2	1.7	1.8	1.7	1.8
6 四つ這い不能ずり這い可	117	3.6	3.6	1.7	1.7	1.6	1.5	3.6	3.6	2.3	2.3	1.5	1.5	1.2	1.2
7 座位保持可能	69	3.4	3.4	1.7	1.7	1.5	1.7	3.4	3.3	2.0	2.0	1.1	1.1	1.0	1.0
8 座位保持不能	115	3.2	3.2	1.4	1.3	1.8	1.8	3.4	3.4	1.7	1.7	1.0	1.0	1.0	1.1

表13-1　治療内容別年齢階級別患者数

治療内容	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数	479	0	1	0	1	4	27	149	163	92	30	10	2
1000. 薬物療法	460	0	0	0	1	5	28	141	161	90	29	5	0
1010. ヌクレオタイド	24	0	0	0	0	0	2	7	4	9	2	0	0
1011. レバドシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1012. アデニン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1013. ATP	24	0	0	0	0	0	2	7	4	9	2	0	0
1014. イノシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1015. UTP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1020. ホルモン剤	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1021. 蛋白同化ホルモン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1022. 成長ホルモン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1023. 副腎ホルモン	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1030. アミノ酸製剤	9	0	0	0	0	0	0	1	1	5	1	1	0
1031. ロイシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1032. グリシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1040. プロテアーゼ抑制剤	30	0	0	0	1	3	12	12	1	1	0	0	0
1041. ロイペプシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1042. ベスタチン	26	0	0	0	1	3	10	10	1	1	0	0	0
1043. ホルフェニシノル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1050. カルシウム桔抗剤	46	0	0	0	0	0	2	18	18	7	1	0	0
1060. CoenzymeQ	116	0	0	0	0	0	2	32	42	27	11	2	0
1070. ビタミン剤	105	0	0	0	0	2	6	36	42	17	2	0	0
1071. B1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1072. E	34	0	0	0	0	2	2	10	13	6	1	0	0
1073. 混合ビタミン剤	15	0	0	0	0	0	0	4	8	3	0	0	0
1080. 抗セロトニン剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1090. アロプリノール	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1100. デスヘリオキサミン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1110. ジギタリス	28	0	0	0	0	0	0	1	10	12	4	1	0
1120. 利尿剤	19	0	0	0	0	0	0	3	9	2	5	0	0
1130. カテコールアミン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1140. 末梢血管拡張剤	49	0	0	0	0	0	4	26	17	2	0	0	0
1150. 抗生物質製剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1160. 化学療法剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1170. その他	15	0	0	0	0	0	0	1	10	2	2	0	0
1171. 鎮咳きょ去痰剤	5	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0
1172. 消炎鎮痛剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表13-2　治療内容別年齢階級別患者数 (2)

治療内容	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数	479	0	1	0	1	4	27	149	163	92	30	10	2
2000. 理学療法・作業療法	275	0	0	0	0	4	18	107	92	39	11	4	0
2010. 理学療法	246	0	0	0	0	4	17	102	84	28	8	3	0
2011. 運動療法	80	0	0	0	0	1	6	41	21	6	4	1	0
2012. 装具歩行	8	0	0	0	0	0	0	7	0	0	1	0	0
2013. 体幹装具	5	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0
2020. 肺理学療法	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
2030. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2040. 作業療法	18	0	0	0	0	0	0	1	4	10	2	1	0
3000. 整形外科療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3010. アキレス腱延長術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3020. 脳茎靭帯切離術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3030. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4000. 人工臓器	42	0	0	0	0	0	0	0	17	13	10	2	0
4010. 人工呼吸器	52	0	0	0	0	0	0	0	18	20	11	3	0
4011. 体外式	31	0	0	0	0	0	0	0	14	11	4	2	0
4012. IPPB	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
4013. 気管切開	17	0	0	0	0	0	0	0	2	7	7	1	0
4020. ペースメーカー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4030. 人工透析	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4040. 血漿交換	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4050. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5000. 吸入療法	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
5010. 酸素吸入	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
5020. 高圧酸素療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5030. 超音波ネブライザー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5040. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6000. 食事療法	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
6010. 高蛋白食	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6020. 栄養補給	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
6021. IVH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6022. 経腸栄養	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
6030. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7000. 遺伝相談	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8000. 心理療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表14　歩行開始時期（　）内は25歳以上

月　齢	D型患者	比　率（%）
6M—11M	1（1）	0.3（2.5）
12M—17M	211（19）	56.4（47.5）
18M—23M	127（14）	33.9（35.0）
24M—	35（6）	9.4（13.0）
合　計	374（40）	100.0（100.0）

表15　歩行不能時期（　）内は25歳以上

不能時期	D型患者	比　率（%）
5歳以上 6歳未満	0（0）	0.0（0.0）
6歳以上 7歳未満	4（0）	2.0（0.0）
7歳以上 8歳未満	8（1）	4.1（6.7）
8歳以上 9歳未満	16（0）	8.1（0.0）
9歳以上10歳未満	39（0）	19.8（0.0）
10歳以上11歳未満	45（2）	22.8（13.3）
11歳以上12歳未満	35（2）	17.8（13.3）
12歳以上13歳未満	20（1）	10.2（6.7）
13歳以上14歳未満	14（2）	7.1（13.3）
14歳以上15歳未満	2（0）	1.0（0.0）
15歳以上	14（7）	7.1（46.7）
合　計	197（15）	100.0（100.0）

表16　機能障害度別筋力テスト

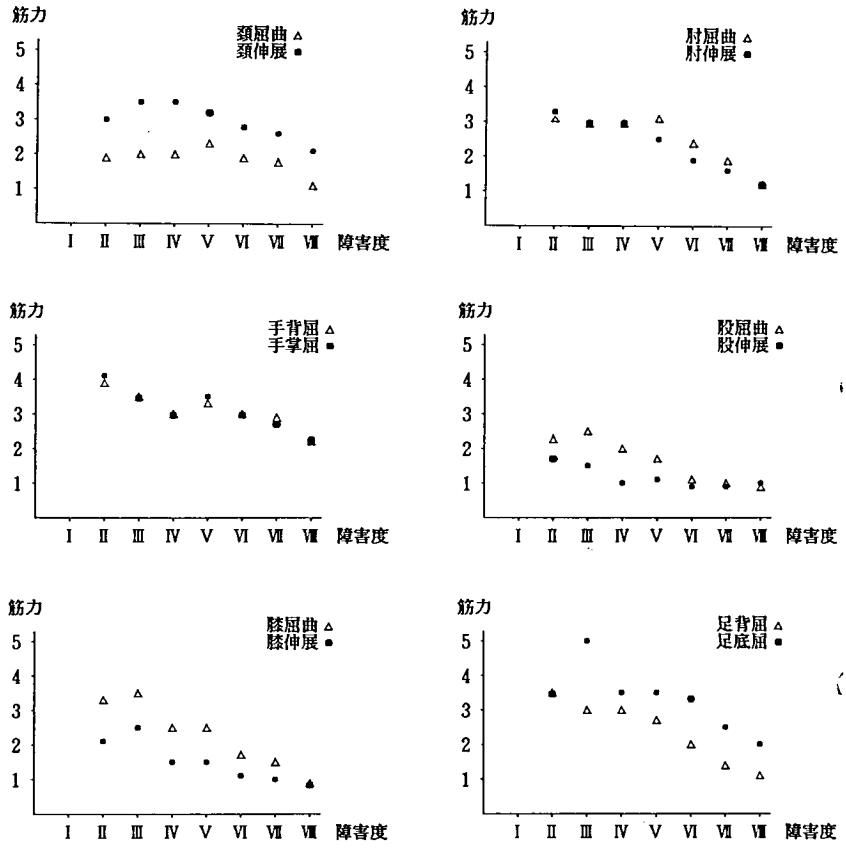


表17-1　各種薬剤服用中の筋力の推移

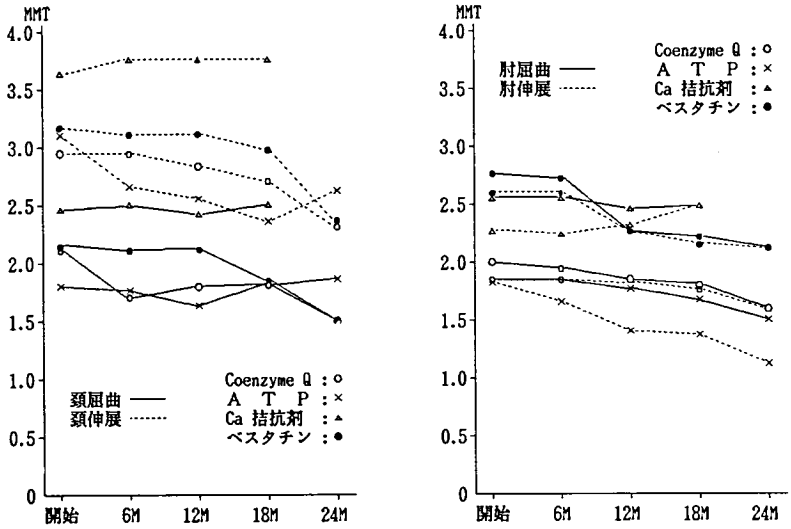


表17-2　各種薬剤服用中の筋力の推移

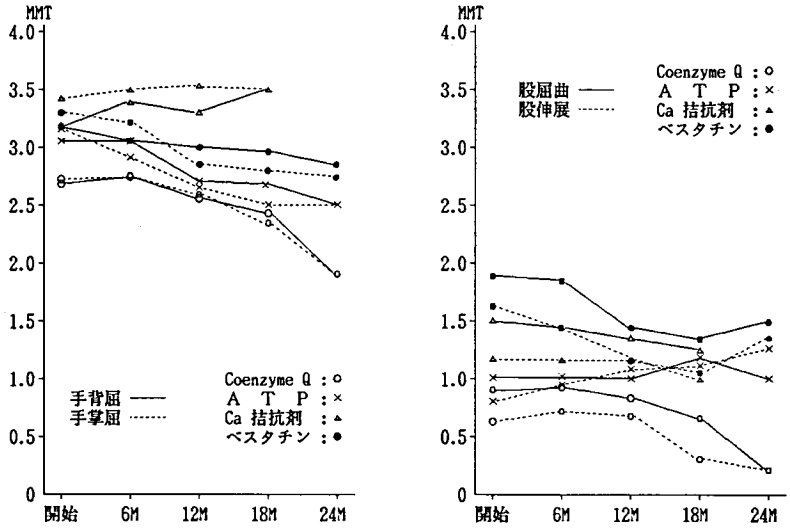
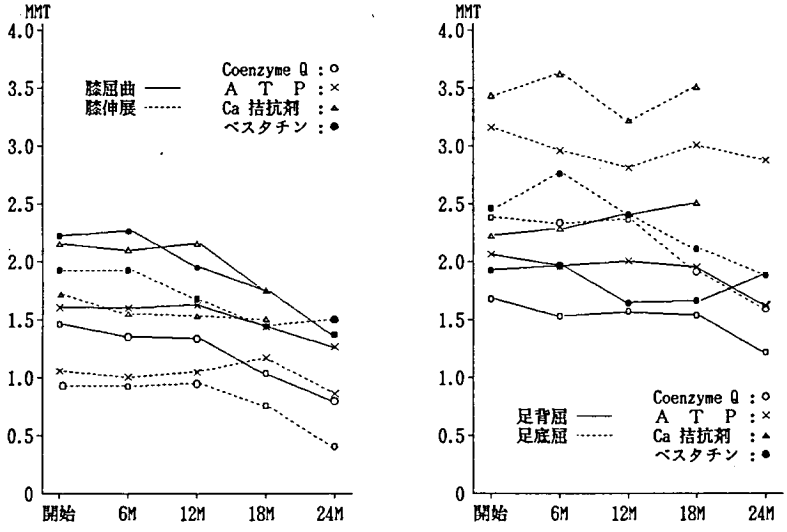


表17-3　各種薬剤服用中の筋力の推移



Duchenne 型筋ジストロフィーの障害進行度に対する環境の影響についての検討

——データーベースを利用して——

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　中　川　正　法[1)]，竹　永　　智[1)]
久保田　龍　二[1)]，佐　藤　　恵[2)]

[1)] 国立療養所沖縄病院神経内科　[2)] 医療情報システム開発センター

要　旨

筋ジス・データーベースを活用し，沖縄，東日本および沖縄を除く全国の DMD 患児の臨床症状について比較検討した。3群間の歩行不能年齢に差はないが，2才以降の歩行開始例が沖縄 DMD で低率であった。機能喪失年齢は，沖縄 DMD で若干若い傾向が見られた。身長に有意差を認めないが，15才以上の体重では，沖縄 DMD が平均で 8.5 kg 東日本 DMD より軽量であった。障害度と ADL では，東日本 DMD に障害進行群がやや多い傾向が見られたが，年齢による変化や心・肺機能との関連については今後のデーターの蓄積が必要と考えられた。呼吸不全・心不全を示す症例は沖縄 DMD に高率に見られ，人工呼吸器の使用も約3割に及んでいた。また，沖縄 DMD では便秘，腹部膨満，発汗異常，高口蓋，皮膚症状が東日本 DMD，全国 DMD よりも高率であった。呼吸器感染症の頻度や死亡年齢については経過表に記載がないため今回は検討できなかった。今後とも，データーベースへの登録の充実が望まれる。

目　的

沖縄県は年平均気温が22.4度と高く，一日の温度差も少なく，また冬でも摂氏10度を下回ることは稀である。このような地理的環境因子が Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）の障害進行になんらかの影響を及ぼすか否かを検討するために，筋ジス・データーベース[1)] を利用し，沖縄県と他都道府県の DMD 患児の臨床所見の比較検討をおこなったので報告する。

方　法

平成元年11月15日までに筋ジス・データーベースに登録された沖縄を除く全国 378 名（東日本72名），沖縄31名の基礎調査表と経過表より，各項目について出力し比較検討した。

結果および考察

表1に対象とした沖縄，東日本，沖縄を除く全国の DMD 患児の年齢歩行不能年齢，15歳以上の体重と身長の比較を示す。沖縄の DMD 患児（以下沖縄 DMD）の平均年齢が2歳ほど低いが，これは他府県での10歳以下の DMD 患児の登録数が少ないことと関連していると思われた。歩行不能年齢に差は認められないが，2歳以降の歩行開始例が沖縄 DMD で低率であった。15歳以上の平均身長には差を認めないが，体重では 7〜8 kg ほど沖縄 DMD が軽

表1 沖縄，東日本，沖縄を除く全国の DMD の比較 (1)

項　目	沖　縄	東日本	沖縄を除く全　国
対象患者数	31	72	378
年　齢	15.5±5.9	18.1±7.5	17.0±5.6
歩行不能年齢	10.4±1.6	10.5±2.2	10.4±2.1
2才以降の歩行開始例(%)	1(3.2)	11(15.3)	51(12.8)
体重 kg (15才以上)	27.4±8.8	35.9±12.1	34.1±11.1
身長 cm (15才以上)	157±9.8	156±8.9	156±8.5

量であった。機能喪失年齢の比較では，沖縄 DMD では機能喪失年齢がやや若年である傾向が見られた（図1）。障害度と年齢との関係では，東日本の DMD 患児（以下東日本 DMD）および沖縄を除く全国の DMD（以下全国 DMD）では，障害度7，8度の患児が多いため年齢との相関関係が弱く，今回は比較困難であった（図2）。ADL の比較でも，沖縄 DMD では障害度と同様の傾向を認めたが，これは登録された東日本 DMD および全国 DMD に ADL が低い症例が多く，ADL の分布に偏

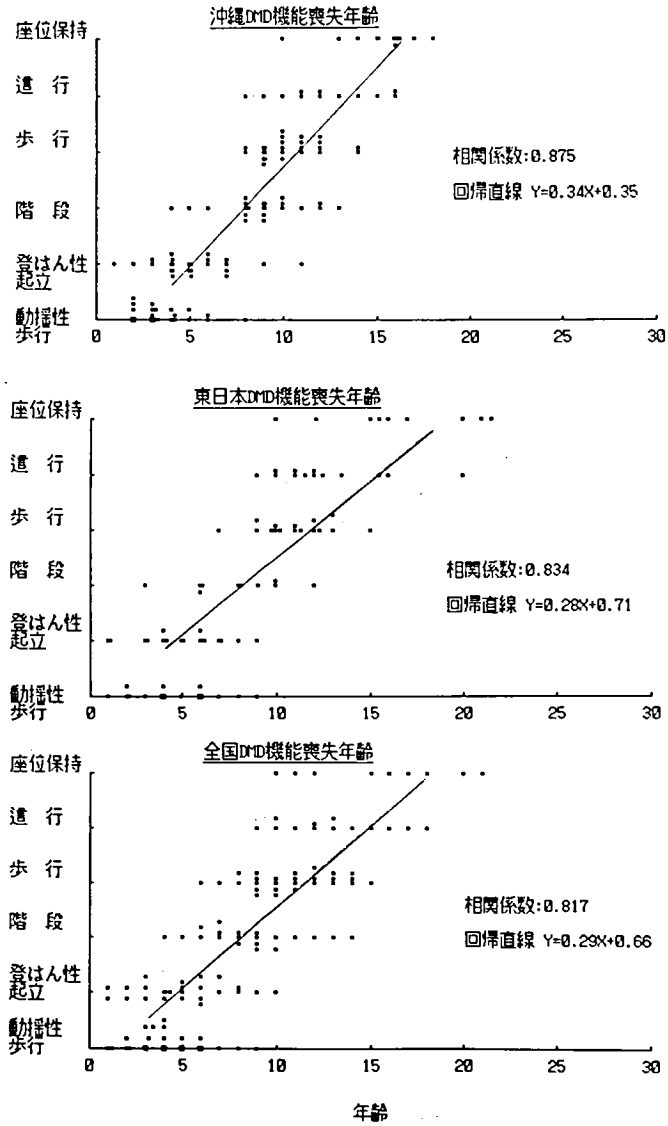


図1 機能喪失年令の比較

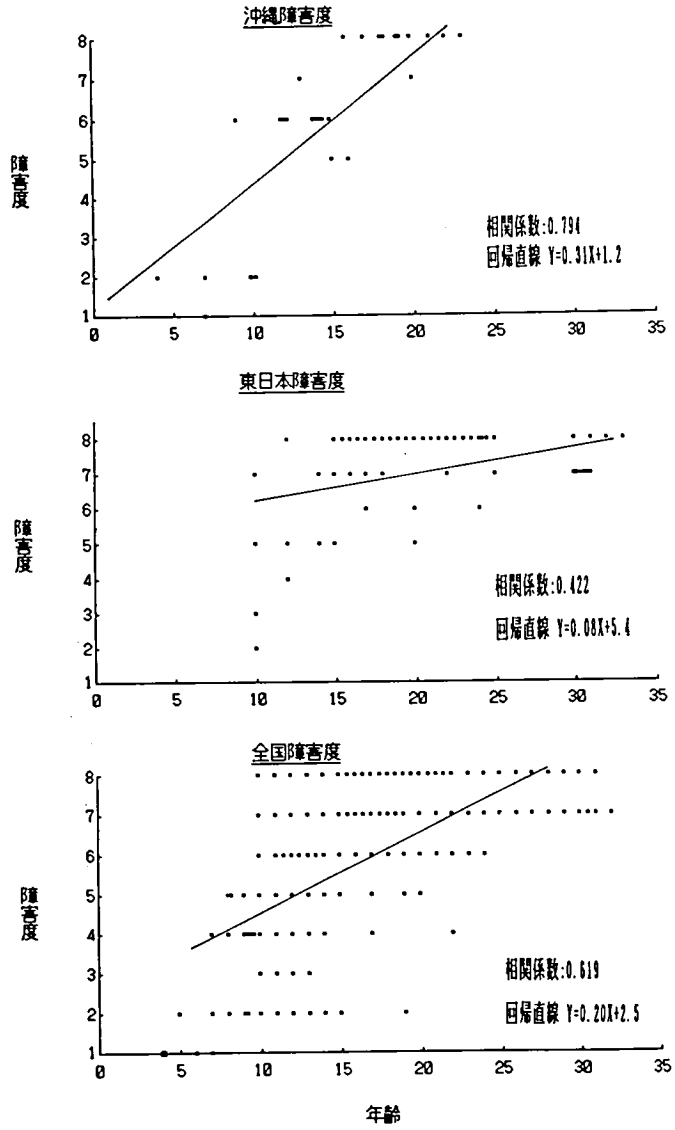


図2　機能障害度と年令との相関関係の比較

りがあるためと推定された。呼吸機能，心機能の比較では，沖縄 DMD に pCO_2 50 torr 以上の例が多く，またジギタリス剤を必要とするような心不全症状を示す例も高率であった。それと関連して，体外式人工呼吸器の使用患者数も高率であった。また，側彎度も高度・中等度が他の2群より高率であった（表2）。つぎに，種々の合併症についてみると，沖縄 DMD では便秘，腹部膨満，発汗異常，高口蓋，皮膚症状が東日本 DMD, 全国 DMD よりも高率であった（表3）。呼吸器感染症の頻度や死亡年齢については経過表に記載がないため今回は検討できなかった。

以上の比較検討は，筋ジス・データーベースに登録された症例とその情報に基づいたものであり，実状とは異なる点もあるかと考えられるが，DMD 患児のケア上ひとつの参考になると思われる。今後とも，全国の全ての筋ジス施設よりの筋ジス・データーベースへの定期的かつ正確な基礎調査表および経過表の登録を行い，データーベースの充実を図っていくことが望まれる。

表2 沖縄，東日本，沖縄を除く全国の DMD の比較 (2)

項　目	沖　縄	東日本	全　国
pO_2 60以下	6.5	6.9	3.2
pCO_2 50以上	29.0	11.1	12.4
呼吸不全	29.0	9.7	11.9
心不全	16.1	9.7	5.6
人工呼吸器	29.0	15.3	10.8
体外式	22.6	12.5	6.9
閉鎖式	6.5	2.8	4.0
脊柱側彎	74.2	69.7	64.6
高　度	25.8	15.7	18.7
中等度	32.3	19.1	18.9
軽　度	16.1	41.6	30.1

患者数に対する%を示す

表3 沖縄，東日本，沖縄を除く全国の DMD の比較 (3)

項　目	沖　縄	東日本	全　国
仮性肥大	71.0	62.9	53.2
食欲不振	6.5	1.1	4.5
肝腫大	0	0	0
嘔吐	0	0	1.3
便秘	32.3	5.6	14.0
下痢	0	1.4	1.1
腹部膨満	16.1	0	4.0
発汗異常	9.7	0	1.6
しもやけ	0	1.4	4.2
嚥下障害	0	1.1	2.7
高口蓋	41.9	0	1.1
痙攣	0	3.4	1.3
皮膚症状	19.4	2.8	7.7
感染	3.2	0	5.3
奇形	0	0	0
その他	38.7	0	2.9

患者数に対する%を示す

文　献

1）井形昭弘，福永秀敏：全国共通カルテによるデーターベース作成の試み。筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年度研究報告書，p. 293, 1985.

平均加算心電図による進行性筋ジストロフィー症の心筋病変の評価

班　員　飯　田　光　男
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者　竹　中　　晃[1)]，寺　沢　哲　郎[2)]，鈴　木　正　之[2)]
横　田　充　弘[2)]，林　　博　史[2)]
[1)] 国立療養所鈴鹿病院　[2)] 名古屋大学医学部第一内科

要　旨

進行性筋ジストロフィー症各病型［Becker型（B群），Duchenne型（D群），顔面肩甲上腕型（F群），肢体型（L群），筋緊張性（M群）］の平均加算心電図の特徴と心室遅延電位（LP）の有無を検討し，これらとホルター心電図の心室性不整脈所見とを対比した。D群は正常群（N群）に比して filtered QRS 持続時間（QRSD）が短く，filtered QRS の終末 40 msec の平均電位（V40）が大で，filtered QRS 終末部低電位波（<40 μV）持続時間（D40）が短かった。またD群ではホルター心電図にて，Lown分類の 3-5 群は 0-2 群に比して QRSD が延長していた。M群はN群に比して QRSD が長く V40 が小で D40 が長かったが，ホルター心電図所見と平均加算心電図所見との間に相関はみられなかった。他の群ではB群の D40 がN群のそれに比して短かった以外に有意差はなかった。M群の5例に LP 陽性であった。平均加算心電図は，D群において重症心室性不整脈の予知に，M群において局所の伝導障害を検出するのに有用である可能性が考えられた。

緒　言

進行性筋ジストロフィー症，特に Duchenne 型筋ジストロフィー症には心筋線維化が高率に生じる。その心筋病変の評価には従来，標準12誘導心電図[1)]，ベクトル心電図[1)]，心音心機図，心エコー図[2)]，^{201}TI 心筋 Emission CT[3)] などが用いられてきた。

本研究の目的は，筋ジストロフィー症各病型の平均加算心電図所見の特徴および心室遅延電位の有無を検討し，これらと心室性不整脈との関連を検討し，更に心筋病変の評価を試みることである。

対象および方法

対象は15歳から58歳（平均29.4±12.8歳）の筋ジストロフィー症患者51名（全員男性）で，病型別では，B群（平均 28.3±4.5 歳）8人，D群（平均 19.0±3.3 歳）25人，F群（41歳）2人，L群（平均43.3±10.0歳）9人，M群（平均46.7±5.3歳）7人であった。明らかな脚ブロックおよび心室内伝導障害をもつものは対象から除外した。なお健常成人男子（N群）28人（平均41.4±13.1歳）を Control とした。

中日電子社製 HM1000 を用い，Simson[4)] らの方法に準じて X，Y，Z 3軸双極誘導の 256 心拍を平均加算し，$\sqrt{X^2+Y^2+Z^2}$ にて計算されたベクトルマグニチュードを，40-300 Hz の band-pass filter にて処理した filtered QRS を求めた。平均加算心電図所見として，QRSD，V40，D40 を測定し各群で比較した。また LP の有無を検討した（図1）。同時に，ホルター心電図（フクダ電子社製 SM29 により記録，Pass-

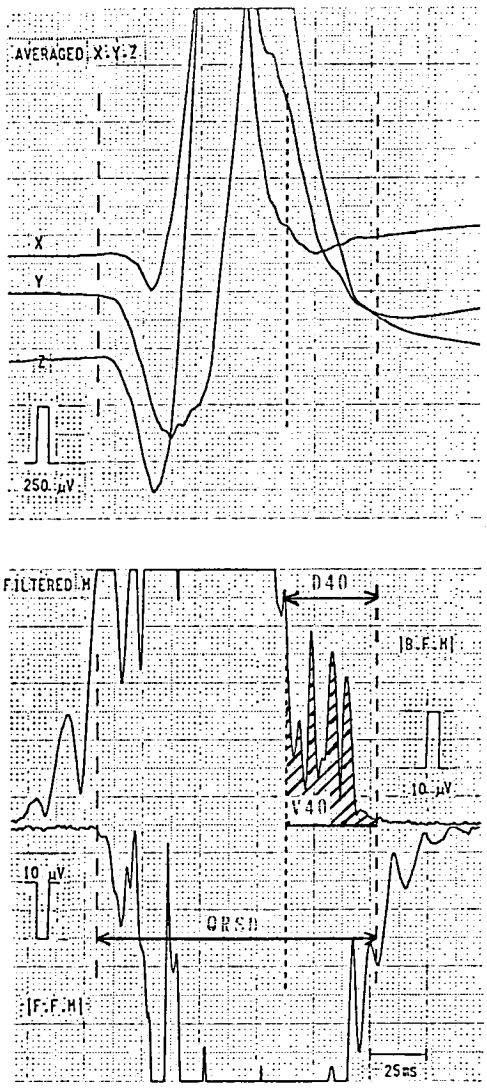


図1 筋緊張性ジストロフィー症患者の平均加算心電図。上段はX，Y，Z 3軸双極誘導を増幅，平均加算後の心電図（AVERAGED X, Y, Z). 下段の上部（上向き波形）は逆方向フィルター（B. F. M.）による filtered QRS (FILTERED M)，下段の下部（下向き波形）は順方向フィルター（F. F. M.）による filtered QRS を示す。QRSD，V40, D40 を図に示すように計測した。この症例では LP 陽性であった。

finder 3 にて解析）を施行し，24時間心室性期外収縮（VPC）数および Lown 分類による重症度を求め，平均加算心電図所見と対比した。計測値は平均±標準偏差にて表示した。各群と正常群との間の値の比較は，対応のない t-test を用い，また2者の相関の検討には直線回帰分析を用い $p<0.05$ を有意とした。

結　果

(1) 各群の平均加算心電図所見

図2に各群の QRSD を示す。

N群は 99.0±6.7 msec，B群は 99.4±8.3 msec，D群は 90.1±8.5 msec，F群は 99.0±10.0 msec，L 群は 95.9±5.8 msec，M群は 113.1±8.1 msec で，D群はN群に比して有無に QRSD が短く，M群は有意に QRSD が延長していた。

図3に各群の V40 を示す。

N群は 40.6±20.9 μV，B群は 74.7±52.9 μV，D群は 80.3±49.6 μV，F群は 77.2±3.5 μV，L群は 53.5±28.5 μV，M群は 18.1±11.3 μV で，D群はN群に比して有意に V40 が大きく，M群は有意に V40 が小さかった。

図4に各群の D40 を示す。

N群は 28.8±7.8 msec，B 群は 22.1±7.1 msec，D群は 18.5±7.7 msec，F群は 20.5±3.5 msec，L群は 24.3±10.2 msec，M群は 41.0±9.1 msec で，B群とD群はN群に比して有意に D40 が短く，M群は有意に D40 が長かった。

(2) ホルター心電図所見と平均加算心電図所見との比較

QRSD, V40, D40 のいづれにおいても，D群とM群がN群と有意差を示したため，この2群の平均加算心電図所見とホルター心電図所見とを比較した。

D群においては，QRSD と24時間 VPC 数との相関はみられなかったが，Lown 分類での 0-2 群を呈した例と 3-5 群を呈した例の QRSD は，それぞれ 85.6±6.6 msec, 93.5±7.2 msec であり，後者で有意に延長していた（図5）。しかし V40, D40 とホルター心電図所見との相関は認められなかった。

またM群においても同様の検討を行なったが，いづれも有意差または有意な相関は認められなかった。

(3) LP の有無とホルター心電図所見

LP はM群の5例のみに陽性であった。それらのホルター心電図所見は，Lown 分類の 4a

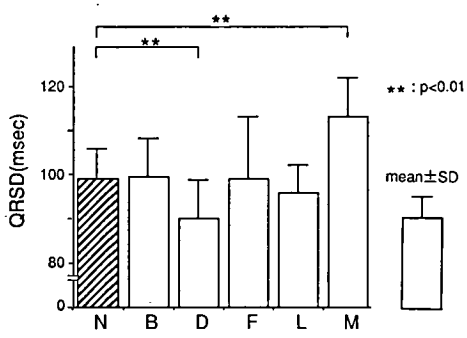


図2　N群と各病型別の QRSD

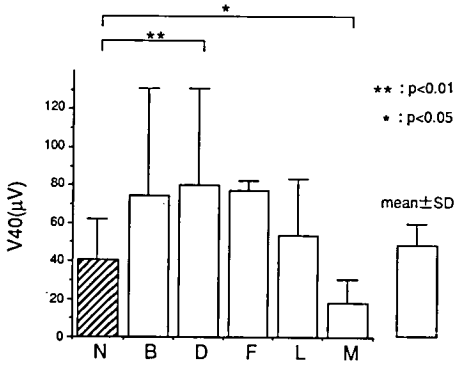


図3　N群と各病型別の V40

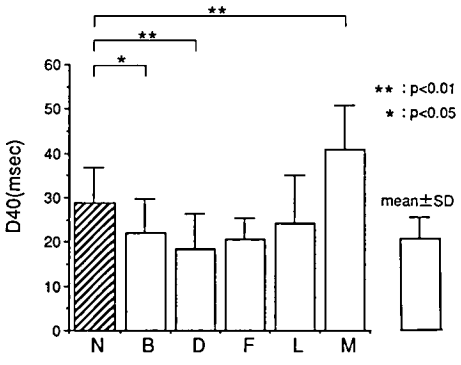


図4　N群と各病型別の D40

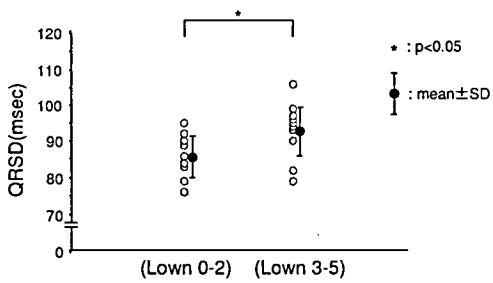


図5　D群における Lown 分類重症度別の QRSD

群，3群，1群各1例，0群2例であった。

考　案

Yotsukura らの報告[5]によれば，Duchenne 群，66人中21人で LP が陽性とされたが，我々の D群では，N群に比して QRSD が短く，V40 が大で，D40 が短かく，LP は一例も認められなかった。このことから今回対象とした D群では，比較的軽症者が多く，局所の伝導障害をおこすような心筋の線維化は軽度で，心筋萎縮[2)6)]によりこれらの心電図所見が生じていることが考えられたが，D群ではN群に比して若年であること，心拍数が速い[7]こともこれらの心電図所見の原因として考えられた。また Lown 分類の重症例は QRSD が延長していたことから，重症心室性不整脈を予知できる可能性が示唆された。

次にM群は，N群に比して QRSD が長く，V40 が小で，D40 が長かった。M群では脚ブロックを合併することが多いことから，これらの所見が初期の His-Purkinje 系の伝導障害を意味することも考えられた。しかし V40 が小で，D40 が長いこと，LP が5例に陽性であったことから，心筋の線維化による局所の伝導障害の存在を反映していることも十分考えられた。ただし重症心室性不整脈との関連についてはさらに多数例での検討が必要と思われた。

今回は，平均加算心電図とホルター心電図で心筋病変の評価を試みたが，今後はさらに心エコー等および心筋病理所見をも加えた評価の必要性が考えられた。

文　献

1）上松治義，祖父江逸郎ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心電図，ベクトル心電図所見と心筋線維化病変との対比。日内会誌，**71**：35，1982

2）Suguru Matuoka, Masuhide Miyao et al : Clinical Features and Cardiopulmonary Function of Patients with Atrophic Heart in Duchenne Muscular Dystrophy. Jpn. Heart J., **28** : 687, 1987

3）Shuhei Yamamoto, Yukihiko Matsuoka et al: A Comparative Study of Thallium-201 Single-Photon Emission Computed Tomography and

Electrocardiography in Duchenne and Other Types of Muscular Dystrophy. Am J Cardiol, **61**: 836, 1988

4) Simson MB: Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation **64**: 235, 1981

5) Masayuki Yotsukura, Kyozo Ishikawa et al: Late Potentials in Patients with Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. Supplement II Circulation **78**: 52, 1988

6) 祖父江逸郎, 西谷 裕: 筋ジストロフィー症の臨床 医歯薬出版株式会社, p. 67, 1985

7) 伊藤 誠, 真城 嵯ら: 体表面加算平均心電図の諸指標に及ぼす心拍数の影響 (abstr) 心電図, **19**: 681, 1989

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の体格・CPK の推移

班　員　畑　野　栄　治
広島大学整形外科学教室

共同研究者　大　瀧　　慈[1]，升　田　慶　三[2]
長　谷　好　記[3]，亀　尾　　等[4]

[1] 広島原爆医学放射能研究所　[2] 国立療養所原病院
[3] 広島大学整形外科学教室　[4] 国立療養所原病院

要　旨

DMD 患者55人の誕生月毎に計測された身長，体重，血清 CPK 値を対象にして，死亡前数年間におけるこれらの計測値の動向を下記の要領で解析した。体重よりも CPK がより時間の経過と共に減少した。CPK 値の動きを単位体重当りの相対値に変換したところ，その値は時間経過と共に単調に減少し，死亡時では 5.0 以下のレベルに達していた。単位体重当りの CPK 値は身長が最大となった後で減少するという事実は，患者体内における筋肉量の体重に対する相対値の減少に符合しているものと思われる。しかし，CPK 値と体重の変化量とのプロットからうかがえるように，体重の減少は CPK の変化に比べてかなり小さい。このことは，破壊された筋肉組織が脂肪などの組織に一部置換されていることによるものと考えられる。死亡前数年間の体重は $y=0.364$ (Hmax−150.0)+22.7（Hmax（cm）は身長の最大値）で予測可能であり，生存するためには（身長で規定される）ある一定の体重を保持する必要があることを示した。

はじめに

著者らは，昨年度の班会議で Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD と略）の死亡1年以内の CPK・体格についての報告を行ったが[1]，今回は死亡前数年間におけるこれらの計測値の経年的推移を推計学的に解析した。

症例の概要

過去，国立原病院で死亡した DMD 患者55人の誕生月毎に計測された身長，体重，血清 CPK 値を対象にして，死亡前数年間におけるこれらの計測値の動向を下記の要領で解析した。なお，死亡年齢は最低13歳，最高25歳，平均18.8±3.1（M±S.D.）歳で，15歳までの死亡は14.6%と少なく，19歳までの死亡が50%，そして22歳までの死亡が86%をしめていた。

①各個人別に身長が最大値を示した年齢以降のデータを抽出し，死亡時までの時間を横軸として，CPK 値と体重を縦軸にプロットする。

②各個人別に身長が最大値を示した年齢以降の CPK/体重に経過について検討した。

③年齢，体重と CPK の対数値との関係について検討した。

④体重と CPK 値の変化の関係についてみるために，患者の死亡直前での体重を基準として体重の変化量を求め横軸として，対応する CPK 値を縦軸にプロットする。

なお，CPK の測定法として江橋，杉田らの cystein 添加無機燐酸法の改良法を用いた（正常値 25 u/m*l* 以下）。身長の測定法には原病院理学療法士の考案した背臥位身長測定器を使用した[2]。

結　果

1．死亡前数年間における CPK 値の推移（図1）

図が混雑するので，ここでは一部の症例のみ供覧する。CPK 値の低下は，症例により様々であるが，ほとんどの患者において死亡直前で 30 u/m*l* から 100 u/m*l* のレベルに集束していた。

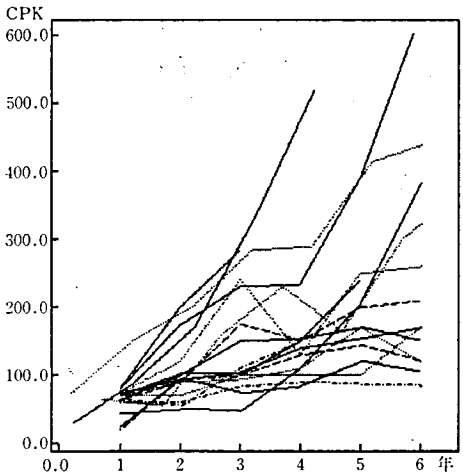


図1　死亡前数年間における CPK 値の推移
横軸は，死亡時より死亡前にさかのぼる年数。すなわち，ここでは死亡6年前から死亡直前までの推移を示す。縦軸は，血清 CPK 活性値。

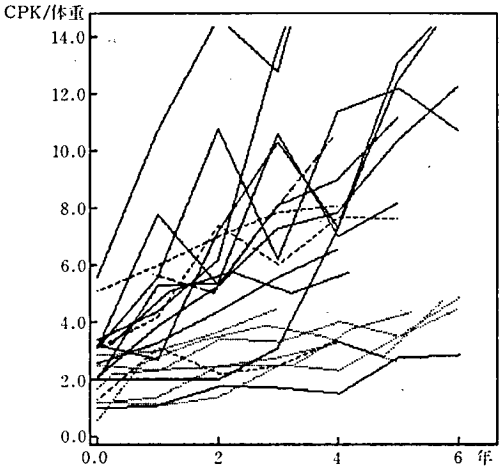


図2　死亡前数年間における CPK/体重の推移
横軸は，死亡前の年数。縦軸は，CPK/体重を示す。一部の症例のみ供覧。図1の CPK 値だけのものよりバラツキが大きい。

2．死亡前数年間における CPK/体重の推移（図2）

一部の症例のみ供覧。単位体重当りの相対値に変換してみたところ，その値は時間経過と共に単調に減少し，死亡時では 5.0 以下のレベルに達している。図1の CPK 値だけのものよりバラツキが大きい。

3．身長が最高になった年齢と log CPK の関係（図3）

身長が最大になった年齢が遅ければ遅いほど，すなわち順調に成長した症例では，CPK の対数値の減少率が小さかった。

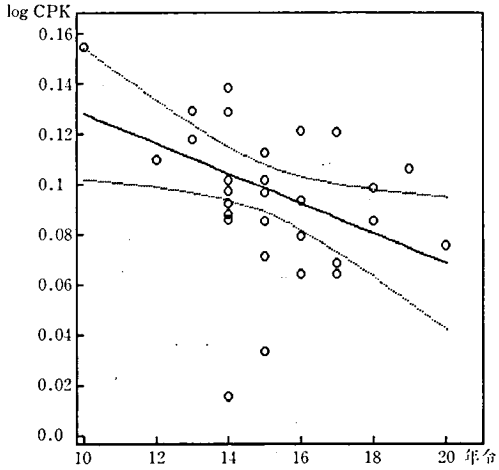


図3　身長が最高になった年齢と log CPK の関係

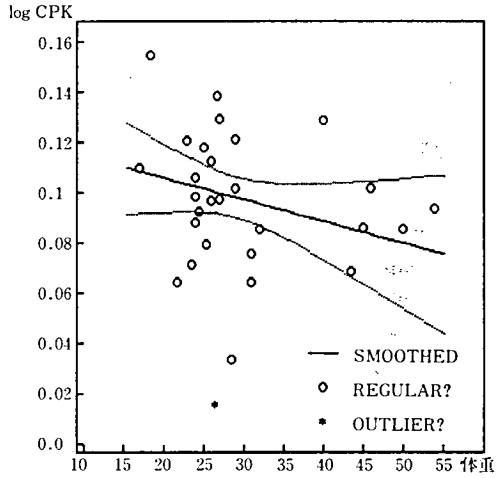


図4　身長が最高になった時の体重と log CPK の関係

4．身長が最高になったときの体重とlogCPKの関係（図4）

身長が最大になったときの体重が大きいものほど，CPK の対数値の減少率が小さかった。

5．体重および CPK 値は，共に身長が最大に達した後では，時間の経過と共に減少するが，その傾向は CPK の方がより著しかった。

考　察

江橋，杉田ら（1959，1960）により CPK が本症で著明に増加していることが発見され，以後本酵素は本症の診断，保因者の発見などに広く利用されている。DMD の欠損タンパク質である Dystrophin が発見された今後は，新薬などの研究が進むと思われ，その治療効果の判定の指標として CPK 値の測定がますます重要になると思われる。そのためには，症例によって異なる CPK 値の自然の推移の予測式が出れば望ましい。しかし，CPK 値の患者個体の筋量との関係が明かでないだけでなく，運動の程度や筋肉に対する外傷の有無など多くの因子によっても影響を受ける。個体の筋肉量の指標として体重をとることは必ずしも妥当性があるとは言えないが，本論では体重と CPK 値および身長と CPK 値などとの関係について検討した。CPK 値は体重と同様に時間の経過と共に減少する傾向がみられたが，減少の程度は体重よりも CPK がより顕著であった。また，死亡前数年間における CPK 値の動きについて，単位体重当りの相対値に変換してみたところ，その値は時間経過と共に単調に減少し，死亡時では5.0以下のレベルに達していた。単位体重当りの CPK 値は身長が最大となった後（この時期では成長の効果は無視できるものと考えられる）で減少するという事実は，患者体内における筋肉量の体重に対する相対値の減少に符合しているものと思われる。しかし，CPK 値と体重の変化量とのプロットからうかがえるように，体重の減少は CPK の変化に比べてかなり小さい。このことは，破壊された筋肉組織が脂肪などの組織に一部置換されていることによるものと考えられる。なお，CPK 値の経時的変化に関する減少率と身体的特徴（身長や体重で規定される特性）との間には，特に注目される関係を見いだすことは出来なかった。高柳ら[3]は，血清 CPK 値の年齢にともなう推移を指数関数 $Y=Ae^{-rx}$ に回帰させ，多変量解析により得られた係数値と経過進行との間には有意な相関がみられたとしている。深津ら[4]は，CPK 値は経過の遅速にかかわらず年齢と共に指数曲線状をなして同様に低下するが，その減少の程度は経過が緩徐で比較的に良好な予後の群ほど少ない傾向にあると述べている。升田[5]は血清 CPK 値の変動について，最高値から極めて急峻な傾斜で低下する第1段階，ついでそれよりもやや緩徐な低下を示す第2段階，最後に100単位以下に安定して極めて緩徐な低下を示して正常値に近ずく3つの段階がみられたと述べている。このように CPK 値の推移をパターン化する努力はみられるものの，影響を与える因子が多いだけにまだ確固としたものはない。

さて，最後に本研究で行った死亡前数年間の体重について検討してみると，CPK 値ほどの強い集束傾向は見られなかったものの，身長の最大値により調整を行ってみると，次式で示されるようなレベルでのかなり明確な集積傾向が観察された。

$$y=0.364\ (Hmax-150.0)+22.7$$

ここで，y は死亡直前での体重（kg），Hmax（cm）は身長の最大値を示す。これは，生存するためには（身長で規定される）ある一定の体重を保持する必要があることを示している。木村[6]は死亡年齢と身長および体重のそれぞれの間に有意の正の相関関係が存在し，22歳以上生存している患者は平均20歳で死亡した患者に比べて，身長，体重が明らかに優れていたと報告している。体重が重い方が長命になるといっても，過度の肥満は呼吸機能だけでなく運動機能も低下させるので，寿命の延長のためにも食事療法による減量を推奨する意見もある[7]。生存のためにはある一定の体重の保持が必要ではあるが，過度であってもよくないということである。

文　献

1）畑野栄治ら：体格と死亡年齢との関係について。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。昭和63年度研究報告書：293，1987

2）有藤孝治ら：背臥位身長測定器。医療　**31**：525，1977

3）高柳哲也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の血清 CK 値からみた筋崩壊一指数方程式回帰による検討一，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。昭和58年度研究成果報告書：247，1982

4）深津　要ら：Duchenne 型 PMD 長期生存例の血清酵素活性。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。昭和54年度研究成果報告書：65，1968

5）升田慶三：進行性筋ジストロフィー症 Duchenne 型55例の臨床的観察および剖検13例の心臓の病理学的所見，広島大学医学雑誌　**34**(6)：621，1986

6）木村　恒：PMD 重症患者の体格，体力。筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究成果報告書。昭和59年度報告書：435，1973

7）Edwards RH, et al.：Weight Reduction in Boys with Muscular Dystrophy. Develop Me Child Neurol　**26**：384，1984

Duchenne型筋ジストロフィー症における脊柱変形について

班　　員　秋　元　義　巳
国立療養所岩木病院

共同研究者　大　竹　　進[1)]，高　橋　真一郎[1)]，窪　田　廣　治[2)]
五十嵐　勝　朗[3)]，黒　沼　忠由樹[3)]，小　出　信　雄[3)]
蝦　名　理　加[3)]

[1)] 国立療養所岩木病院整形外科　[2)] 国立療養所岩木病院内科
[3)] 国立療養所岩木病院小児科

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下DMD と略）では多くの例で脊柱変形を合併し，末期になるに従い日常生活動作，坐位バランス，心肺機能にも悪影響をおよぼすようになる。今回は脊柱側彎の程度と頻度，さらに高度側彎例について検討したので報告する。

対象および方法

1980—1989年までの当院の DMD 50例を対象にした。50例中死亡例，17例（死亡時年齢15才—34才平均21才3カ月），生存例33例（6才—33才平均15才8カ月）であった。

経年的に立位あるいは坐位にて全脊柱のレ線撮影を行い Cobb 法にて側彎を評価した。さらに，経過中に60度以上に進行した症例を対象に60度を越えた年齢，進行の程度についても検討した。体幹装具使用者については装具装着時の矯正効果についても検討し，さらに，撮影方法についても検討した。

結　果

すでに死亡した17例では，29度以下11例，30—39度1例，40—49度2例，60度以上3例であった。現在生存中の33例では，29度以下16例，30—39度3例，40—49度5例，50—59度3例，60度以上6例であった。

30度以上の側彎は，46％と高率に認められた（表1）。体幹装具は生存群では，33例中14例，死亡例では17例中10例で装具を使用していた。装具は，進行予防には無効と思われたが，日常の坐位保持には有効であった。

60度以上に進行したのは全部で9例，18％で，いずれも腰椎部を中心に側彎が存在し，右凸5例，左凸4例であった。

表1　Duchenne 型筋ジストロフィー症（50例）における側彎度

Cobb 角＼症例	死亡例	生存例	総　数
29度以下	11	16	27
30-39度	1	3	4
40-49度	2	5	7
50-59度	0	3	3
60度以上	3	6	9

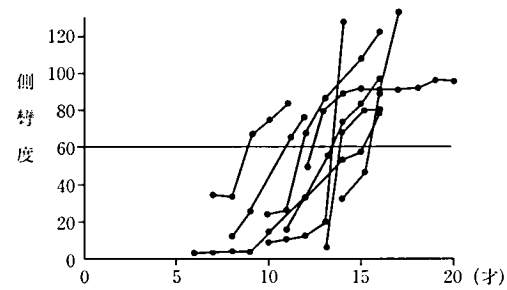
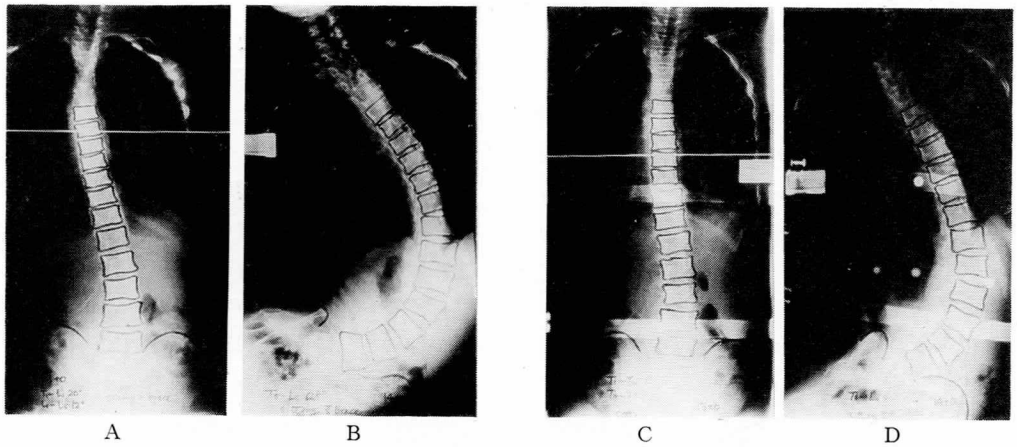


図1　高度側彎群（9例）の経年的変化

60度を越えた年齢は，9才—16才平均13.2才であった。これらの症例の年間の進行度は，全例60度を越えた年の進行が最も大きく 20—108度で一年で平均36.5度と急速に進行していた（図1）。

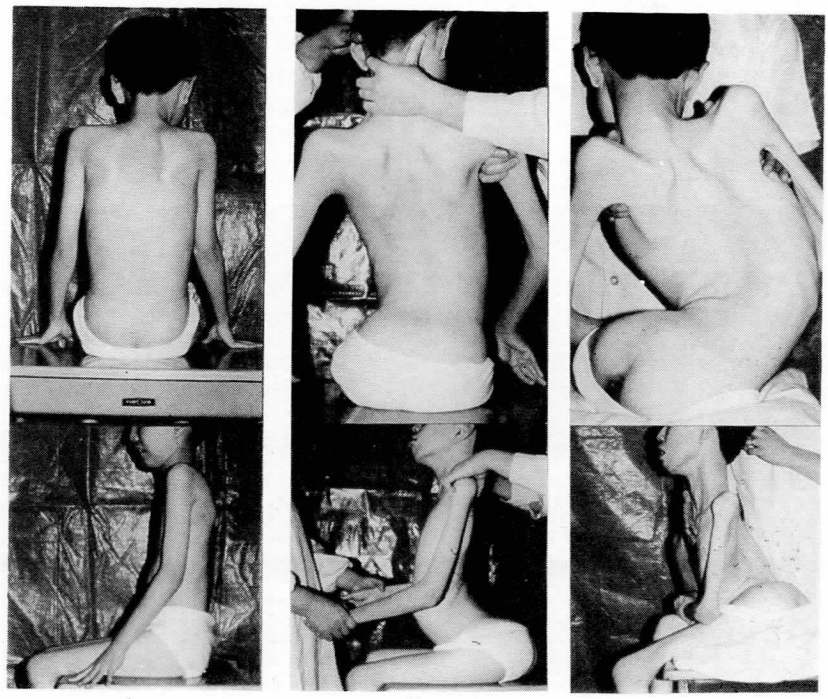
次に代表例を供覧する。

症例1　1974年生まれ，8才で歩行不能となり，10才から当院に入院，11才から坐位保持装具を使用していた。装具をつけない場合13才で側彎は20度であったが，14才では128度と進行した。装具をつけた時の側彎は13才で12度，14才で90度と，つけない128度に比較して，30%



A　B　C　D

図2　症例1　A：13才坐位装具なし（20度）　B：14才坐位装具なし（128度）
C：13才坐位装具あり（12度）　D：14才坐位装具あり（90度）



A　B　C

図3　症例1　Duchenne 型筋ジストロフィー症
A：9才　B：12才　C：14才

矯正されていた（図２）。

腰椎部の側彎の進行とともに，骨盤傾斜も進行し現在は，坐骨ではなく，大転子で体重を支える形となっている。矢状面では，前彎型であった（図３）。

この間 arm span で評価した身長は，13才から14才で 131 cm から 144 cm と急激に伸び，筋ジストロフィー症の進行の指標となる ADL の点数は，17点から13点に低下していた（図４）。

症例２　12才で歩行不能となり，17才で 133度と進行し，19才で呼吸不全にて死亡した例で，先の症例と同様に，腰椎部を中心とした右凸の側彎と前彎が認められた（図５）。

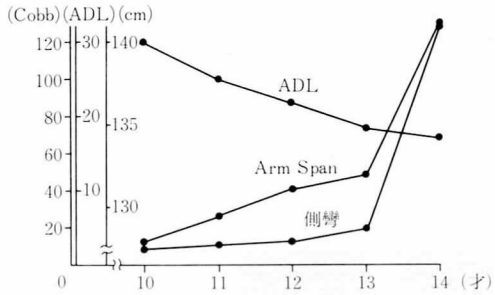


図４　症例１の経年的変化　身長ののびと側彎度の進行が平行している。

考　察

松家は，20度以上の側彎を52％に認め，60度以上に進行したのは18％と報告している。当院の症例も30度以上の側彎は46％に認められ60度以上の側彎は９例，18％に認められた。これは現在生存中の症例も含まれており，今後さらに増えると思われた。

側彎は，60度を越えると，心肺機能，日常生活動作，QOL にも影響する。DMD における側彎の問題点としては，胸郭の変形，筋力の低下による拘束性障害，気管支の変形による無気肺，上腸間膜動脈症候群，胸郭と腸骨が接することによる痛み，骨盤の傾斜が強くなり，大転子で体重を支えるようになると，同部の発赤，疼痛の問題，さらに体外式陰圧人工呼吸器使用時のコルセットの問題など生命予後にとっても重要となってくる（表２）。

表２　DMD における側彎の問題点

１．脚郭の変形・肺胞低換気（拘束性障害）
２．気管支の変形・無気肺
３．上腸間膜動脈症候群
４．疼痛（腸骨・大転子部）
５．体外式人工呼吸器使用時の問題
６．日常生活動作・坐位バランスの問題

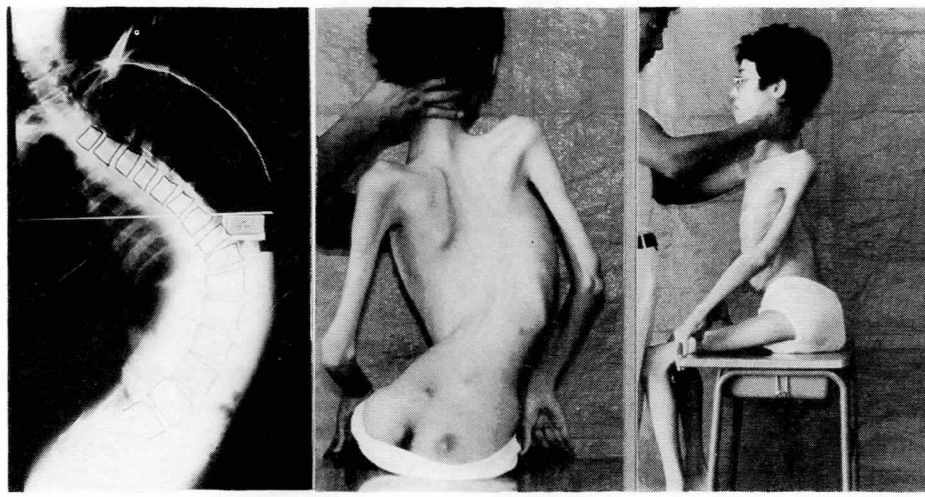
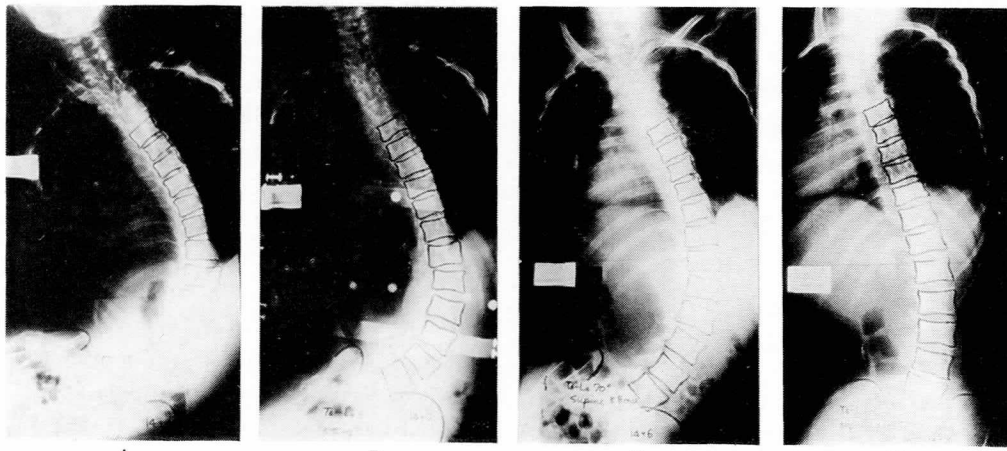


図５　症例２　17才 Duchenne 型筋ジストロフィー症
T_6—L_5 133度の側彎がみられる。



A　　B　　C　　D

図6　撮影方法のちがいによる側彎度のちがい（症例1）
A：坐位装具なし（128度）　　B：坐位装具あり（90度）
C：仰臥位　　（70度）　　D：側臥位右側屈（36度）

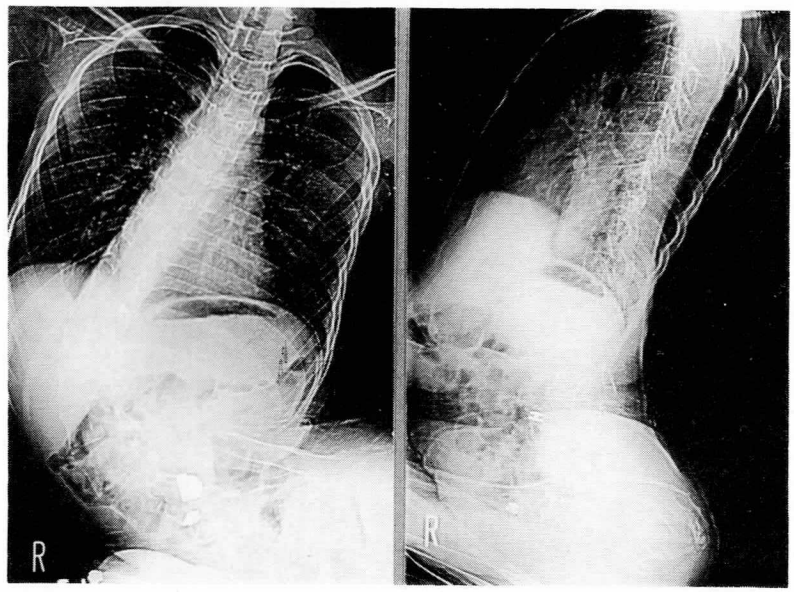


図7　FCR により鮮明な脊柱像が得られる

今回検討した高度側彎群9例の進行は，growth spurt の9—16才にみられ，一年で108度も進行した例もあり，これらの患者に対しては，今までより頻回にレ線撮影によるチェックが必要と思われた。

DMD の脊柱のX線撮影法としては，立位，坐位，装具装着時，仰臥位，仰臥位での側屈，牽引時などの方法がある。経時的に経過観察する場合，その撮影方法を一定にする必要があるが，障害が進行すると坐位保持が困難になるため，ステージ別にも撮影方法を検討する必要がある（図6）。

さらに，高度側彎群の場合，撮影条件がむずかしく，なかなか鮮明な像が得にくいが，FCR（Fuji Ccmputed Radiography）を使用すると，被爆線量の軽減と同時に，鮮明な画像が得られ，筋ジストロフィー症の脊柱変形の撮影には有用と思われた（図7）。

まとめ

1．DMD 50例の脊柱側彎について検討した。
2．30度以上の側彎は，46%に認められた。
3．60度以上に進行したのは，9例で，1年で平均36.5度進行していた。
4．側彎進行群については頻回の評価が必要と思われた。

参考文献

1）大竹　進，増岡昭生ほか：Duchenne 型筋ジストロフィー症における脊柱変形について。東北整災紀要　**26**：179，1983
2）松家　豊，河野那一ほか：筋ジストロフィー症に伴う側彎の経時的変化とその対策。脊柱変形　**1**：69，1986
3）坪井　純，森山明夫ほか：進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形について。整・災外　**28**：439，1985
4）本田　忠，林　　篤ほか：進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形の経過観察について。脊柱変形　**2**：111，1987
5）金田　清：Neuromuscular Scoliosis の手術療法。整形外科 MOOK **18**：256，1981
6）太田和夫，加藤幹夫ほか：側彎症の肺機能。臨整外　**12**：1034，1977
7）Gibson DA, et al : The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Orthop., **103** : 41, 1975
8）Wilkins KE, et al : The patterns of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. J. Bone Joint Surg. **58-A** : 24, 1976
9）Robin GC et al : Scoliosis in childhood muscular dystrophy. J. Bone Joint Surg. **53-A** : 466, 1971
10) Leatherman KD, Dickson RA : Neuromuscular deformities. in The Management of Spinal Deformities. ed. by Leatherman KD, Dickson RA, Butterworth Pub CO, London, 1988, p. 221

Ⅲ. 治療

B. 治療法の開発

プロジェクト研究Ⅲ　治　療
Ⅲ-B　治療法の開発

筋緊張性ジストロフィー症の臨床評価法の検討とタウリンの効果について

班　　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院神経内科
共同研究者　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症は症候的に治療し得る部分が少なくない。ここでは筋緊張症状の客観的評価法を検討しタウリンの効果を検討した結果を報告する。1）浅指屈筋および短拇指屈筋または総指伸筋の表面筋電図とその積分値および握力の経時変化をポリグラフに同時記録し，タウリン6gの経口投与後2，4，6，8週に評価した。2）右正中神経を手関節にて表面電極で超極大で反復刺激し，拇指球筋から導出された筋活動電位（M波）の振幅および面積の経時変化をタウリン投与前，2g 静注後および 6g，4週間経口投与後に観察した。反復刺激は 1, 2, 5, 10, 20 Hz の各頻度で行い，初発M波振幅および面積に対する20発目M波振幅および面積の変化率を算出した。1）の方法では6例全例に弛緩時間の短縮をみとめ6週で最も低下し偽薬で元にもどる傾向がみられた。2）の方法では振幅，面積の変化率の改善がみられる例があり，握力の増加する例があった。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）は症候的に治療し得る部分が少なくない。即ち薬物による筋緊張症状の軽減や筋力増強，運動療法および食餌療法，心臓にたいする薬物療法およびペースメーカ，腰痛にたいする薬物療法，腸管運動にたいする薬物療法などである。ここでは筋緊張症状の客観的評価法を検討しタウリンの効果を検討した結果を報告する。タウリンはGABA に類似した構造をもつ含硫アミノ酸で抗てんかん作用，抗不整脈作用などが知られている。ここでは2種類の方法によりMyDの病態を評価し，それに対するタウリンの効果を判定した。1）の方法は高橋により，2）の方法は姜によりなされた。

方　法

1）浅指屈筋および短拇指屈筋または総指伸筋の表面筋電図とその積分値およびディジタル握力計による握力の経時変化をポリグラフに同時記録し，タウリン6g/日（分3後）の経口投与後2，4，6，8週に，午前10〜11時に評価した。

2）右正中神経を手関節にて表面電極で超極大で反復刺激し，拇指球筋から導出された筋活動電位（M波）の振幅（peak to peak）および面積（M波と基線より作られる面積）の経時変化をタウリン投与前，2g 静注後および 6g，4週間経口投与後に観察した。反復刺激は 1, 2, 5, 10, 20 Hz の各頻度で行い，M波面積の経時変化の指標として初発M波振幅および面積に対する20発目M波振幅および面積の変化率を算出した。検査室の室内温度は一定にした（25度）。

結果および結論

1）の方法の結果を示す。

図1に症例1，32歳女性の MyD での測定結果を示す。上段より浅指屈筋，短拇指屈筋の表面筋電図，握力，浅指屈筋の筋電図の積分値の時間経過を示す。正常では握力を緩めると直ちに筋電図放電が消えるのに比し，握りを緩めた後の放電が続き，その積分値により弛緩時間を読み取ることが出来る。積分時間の遅延があるので，ディスプレイ画面上でカーソルを用いた

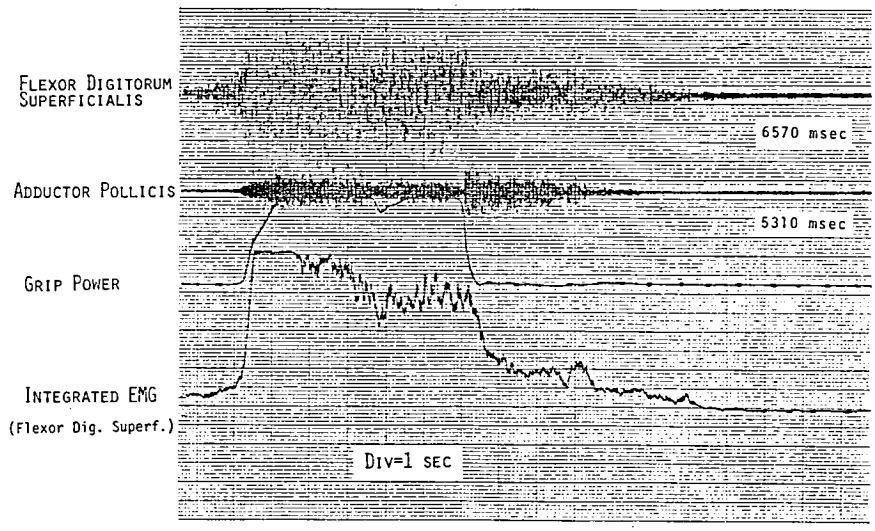


図1　症例1：32歳女性MyD における握力と表面筋電図およびその積分値による筋弛緩時間の測定

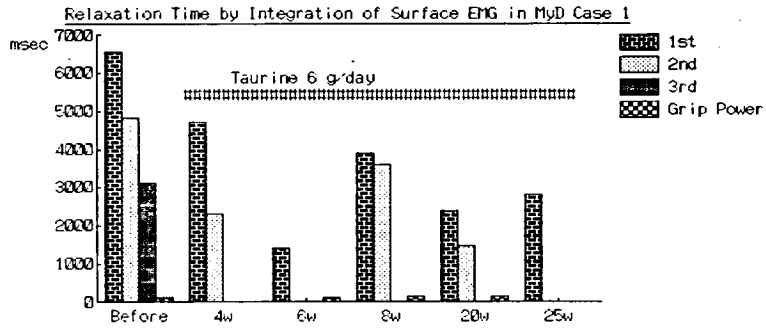


図2　症例1におけるタウリン内服の筋弛緩時間におよぼす影響

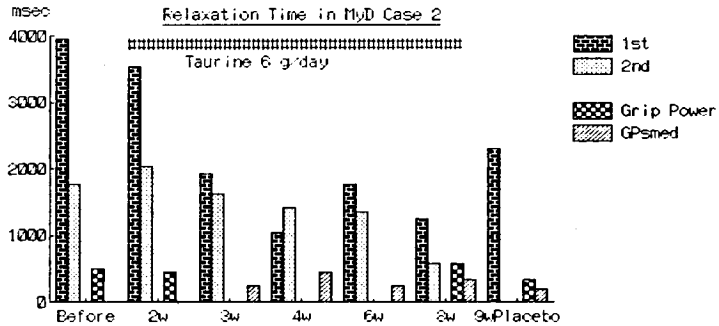


図3　症例2：51歳男性 MyD でのタウリンと Placebo の効果

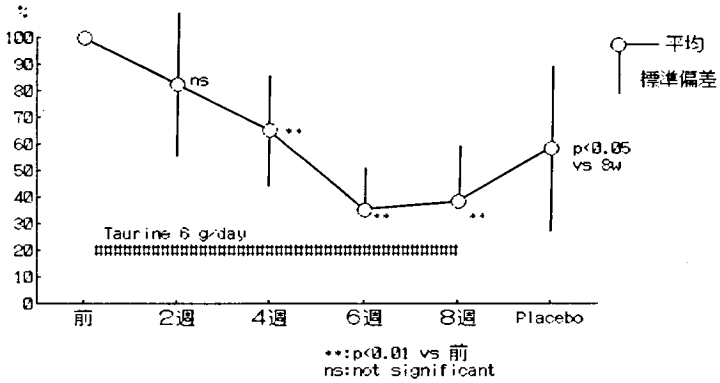


図4　MyD 6症例の筋弛緩時間の変動率（%）におよぼすタウリンおよびPlacebo の効果

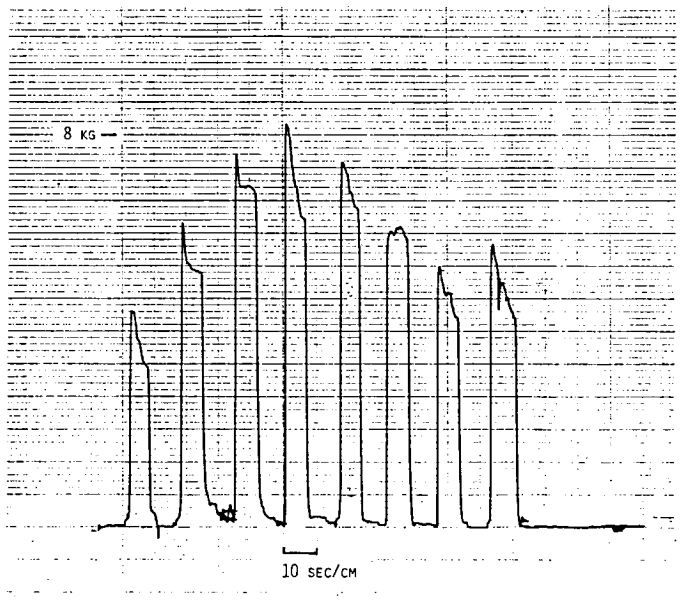


図5　等尺性握力計による反復握力測定46歳男性 MyD 症例

時間測定を併用して正確を期した。その値は図中に msec で表示した。

図2にこの症例のタウリンを内服した結果を示す。弛緩時間は握力の繰り返しで短くなるので繰り返しのすべての値を記録し，最長の値で判定致しました。握力は最大値をとり，図中に示す。タウリン内服による弛緩時間の短縮が明らかである。この症例はタウリンにより毎日の洗濯バサミの操作が容易になり，中止と減量で困難さが増し，再開始で容易になった。

図3に51歳男性の MyD 症例での結果を示す。2週目では効果が明らかでなく，4週目より明らかな弛緩時間の短縮がみられ，placebo でもとに戻る傾向がみられた。握力の変化は明らかでなかった。

症例3は52歳男性で2週より効果がみられ，8週まで漸次短縮し，placebo で4週の値に戻った。症例4は43歳女性で弛緩時間短縮の程度は少ないが同様の傾向がみられた。この例はタウリンにより眠気を訴えた。症例5は44歳男性で6週後から弛緩時間短縮がみられた。症例6は33歳男性で4週より効果がみられた（症例3

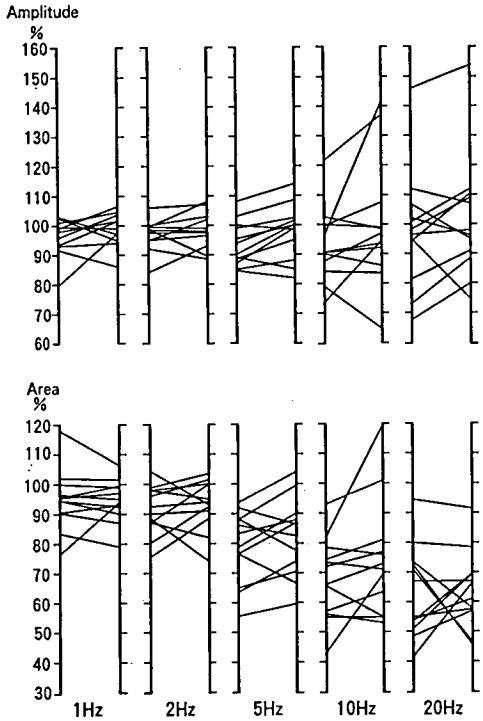


図6　Taurine 2g 静注前後におけるM波の変化（12例）

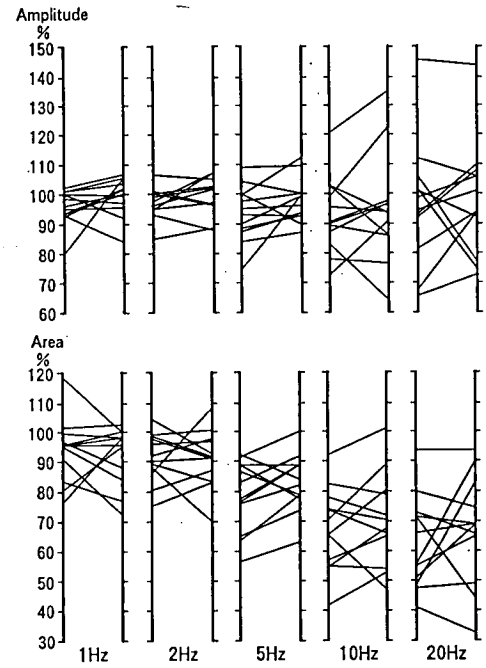


図7　Taurine 内服（6g/日，4週間）前後におけるM波の変化（12例）

表1　各頻度におけるM波の変化率(20発目/1発目)

刺激頻度	M波振幅			M波面積		
	治療前	タウリン2g静注後	タウリン6g 4週間内服後	治療前	タウリン2g静注後	タウリン6g 4週間内服後
	%	%	%	%	%	%
1Hz	95.8± 6.2	98.7± 5.5	98.9± 6.5	94.3± 9.9	94.3± 7.2	92.2± 9.6
2Hz	96.7± 5.3	98.1± 6.5	99.2± 6.1	91.2± 8.1	92.7± 8.3	91.3± 9.7
5Hz	92.8± 9.3	97.0±10.6	97.9± 7.2	79.3±12.2	82.2±12.9	83.1± 9.2
10Hz	93.1±12.8	99.5±21.5	95.5±18.5	68.9±12.5	75.2±19.5	71.6±14.9
20Hz	97.9±20.2	101.6±20.4	97.6±20.2	62.9±15.1	64.8±12.3	68.4±17.6

表2　Taurine 4週間服用の効果

握力	M波の変化（5Hz, 20発目/1発目） Amplitude		Area	
	改善	悪化	改善	悪化
増強	6	2	5	3
不変	1	1	1	1
減弱	2	0	2	0

～6の図は省略)。

これらの6例の筋弛緩時間の投与前に対する変動率の平均と標準偏差を図4に示す。6週で弛緩時間は最も短くなり，placebo で戻ることが明らかである。

握力に関しては一定傾向がみられなかった。その理由については握力の測定方法に問題があると思われた。図5に MyD 症例の早朝の等尺性握力計による連続握力の変化を示す。握りの繰り返しで筋力増加とそれに続く減少が観察され，翌朝でも同様の現象がみられた。握力の評価法の重要さと，難しさを示唆しており，MyD

の握力におよぼすタウリンの評価にも方法の検討が重要である。

2）の方法によりMyD男性12名について検討した。年齢は22～59歳（平均43歳）。罹病期間は1～31年（平均13年）で，8名は家族歴を有していた。

タウリン2g静注効果に関する成績を図6に示す。上段に振幅変化率を，下段に面積変化率を，左側にタウリン投与前，右側に投与後の変化を各患者について示した。振幅変化が改善した（減衰が軽減あるいは増高）のは1Hzから順に12名中8，7，9，7，8名であり，面積変化率が改善したのは1Hzから順に4，8，8，7，6名であった。

タウリン6g 4週間経口投与の成績を図7に示す。振幅では1Hzから順に8，8，9，6，7名，面積では5，7，8，6，6名で変化率が改善していた。

各刺激頻度におけるM波の振幅および面積の変化率の平均値と1標準偏差を表1に示す。振幅，面積ともに2Hz以上の反復刺激ではタウリン投与時に変化率の改善がみられたが，統計的に有意ではなかった。

表2にタウリン6g経口投与前後における握力の変化と5Hz反復刺激時のM波振幅および面積の変化の相関を示す。握力の増強を認めたのは8名であるが，このうち振幅の改善を示したのは6名，面積の改善を示したのは5名であった。握力の減弱を呈した2名は振幅変化率，面積変化率ともに改善しており，握力の増強と振幅および面積の変化率改善との間には正の相関はみられなかった。

握力の増強を示した8名を含め，タウリン投与により筋緊張症状など自覚症状の改善を表明した患者はなかった。

タウリン血中濃度は投与前が51～127 mM/ml で，2g 静注後には8～23倍に，6g 4週間内服後には1.3～6.5倍に上昇したが，M波振幅および面積の変化率との関連はみられなかった。

今回の検索では，タウリンの投与により握力が増強し，反復刺激時のM波変化が改善する傾向がみられたが，タウリンの効果は明瞭ではなかった。1）の方法による検討において示されたようにタウリンの効果は長期間の投与で生じるとの印象がもたれるので，更に服薬期間を延長して検討する予定である。

プロジェクト研究Ⅲ　治　療
Ⅲ-B　治療法の開発

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における digoxin 至適投与設計のための population pharmacokinetic parameters の設定（まとめ）

班　　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

共同研究者　立石正登[1]，江田伊勢松[2]，下村正彦[2]
小池勇一[3]，海老原昭夫[3]，森下亘通[4]
朝野芳郎[4]

[1] 国立療養所西別府病院薬剤科　[2] 国立療養所西別府病院小児科
[3] 大分医科大臨床薬理　[4] エーザイ㈱臨床薬理

要　旨

DMD 患者33名から集めた定常状態時の血中 digoxin 濃度データ107サンプルを NONMEM 77 を用いて解析し，DMD 患者の母集団薬物動態値およびそれに影響を及ぼす因子を設定した。その結果 digoxin クリアランスは 143 *l*/day，個体間変動は CV で25%，個体内変動は SD で 0.0828 ng/m*l* であった。また digoxin クリアランスに対する因子の影響率は，年齢20歳以上で 0.608 倍，利尿薬併用時で 0.562 倍それぞれ小となる結果を得た。体重と digoxin クリアランスの関係は指数項が 0.304 という指数回帰式により表されるという結果を得た。これらの値を組み入れたベイジアンプログラムを用いて個別投与設計を行なった。その結果，血中 digoxin 濃度の予測の偏りを表わす ME は小さく，予測精度を表わす MAE, RMSE はともに小であった。

これらの結果から，本方法は頻回採血が困難な DMD 患者において digoxin の適正な投与法の一助となると思われる。

目　的

Digoxin の投与設計を行なう場合，ひとつの方法として digoxin は主に腎より排泄されるので，腎機能の評価に用いられるクレアチニンクリアランスが用いられる。しかし，Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）患者では，クレアチニンクリアランスで腎機能を評価することが困難であるため，digoxin 投与設計にクレアチニンクリアランスを用いることができない。そこで，DMD 患者では経時的に血漿中 digoxin 濃度を測定し薬物動態学的に投与設計を行なわなければならない。しかしながら，経時的に行なう多数回採血は臨床の場においては困難なことが多い。

投与設計をより簡便に行なうには，population pharmacokinetics 概論[1)2)] を用いて母集団における薬物動態値を設定し，それを事前確率としてベイジアン法の適用が考えられる。

今回の研究目的は3年間の研究のまとめとして，digoxin について DMD 患者の母集団における薬物動態値を設定し，その結果を用いて DMD 患者におけるベイジアン法を用いた個別投与設計法の有用性を検討することである。

1. 1　対象および方法

母集団における薬物動態値の設定には，国立療養所12施設（Tab. 1）に入院中の DMD 患

Tab. 1 共同研究施設および研究者

国立療養所	沖縄病院	中川　正法
国立療養所	長良病院	矢嶋　茂裕
国立療養所	原病院	徐　海源
国立療養所	鈴鹿病院	酒井　素子
国立療養所	南九州病院	福永　秀敏
国立療養所	兵庫中央病院	西尾　久英
国立療養所	岩木病院	五十嵐勝朗
国立療養所	川棚病院	渋谷　統寿
国立療養所	西多賀病院	名取　徳彦
国立療養所	西奈良病院	小西　敏彦
国立療養所	宇多野病院	板垣　泰子
国立療養所	西別府病院	古閑　博
		山田みどり

Tab. 2 患者母集団の背景

DMD 患者*1	33症例
年齢（才）	20.8±5.0*2 (11.0～33.0)*3
体重（kg）	36.7±18.8*2 (17.0～90.0)*3
クレアチニンクリアランス（ml/min）	58.5±53.5*2 (16.5～115)*3
β_2-ミクログロブリン（μg/ml）	1.17±0.22*2 (0.7～1.9)*3
投与量（mg/day）	0.174±0.086*2 (0.031～0.35)*3
血中ジゴキシン濃度	107データ

*1：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者
*2：M±SD
*3：Range

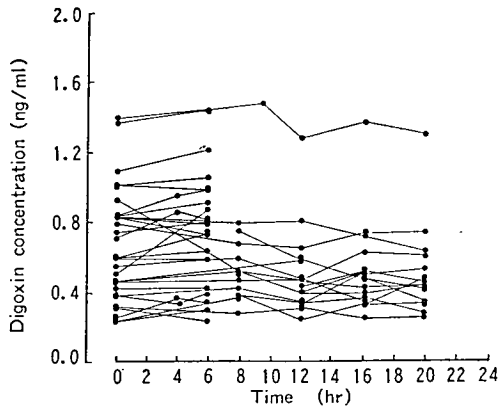


Fig. 1 Population parameter 算出に用いた血中 digoxin 濃度の全データ

Tab. 3 Patient characteristics in digoxin study for the effect of sampling time on predictive performance of the Bayesian method (BAYESMT 1)

Number of patients	4
Age (years)	16.8±3.2*1 (14～20)*2
Body weight (kg)	41.0±7.2*1 (31.8～49.5)*2
Dose (mg/day) (Sampletime)	0.305±0.099*1 (0.20～0.42)*2
Digoxin concentration (0 hr)	0.55±0.14*1 (0.35～0.66)*2
(ng/ml) (5 hr)	0.64±0.13*1 (0.31～0.69)*2

*1：M±SD, *2：Range

者33名〔年齢 20.8±5.0 歳（M±SD），体重 36.7±18.8 kg〕を対象とし（Tab. 2），digoxin の推持量を投与されており，すでに定常状態にあると思われる服薬後 4 時間以降の血漿中 digoxin 濃度データ（107サンプル）を用いた（Fig. 1）。また，DMD 患者におけるベイジアン法を用いた個別投与設計法の有用性の検討は，国立療養所西別府病院に入院中の DMD 患者で血漿中 digoxin 濃度が治療域以下（服薬直前 0.55±0.14 ng/ml，服薬5時間後 0.64±0.13 ng/ml）のため増量を必要とする4名〔年齢 16.8±3.2 歳（M±SD），体重 41.0±7.2 kg〕を対象とし（Tab. 3），投与量変更前の血中濃度1点を用いてベイジアン法により，希望する血漿中 digoxin 濃度に到達するのに必要な投与量を算出し，そのときの血漿中 digoxin 濃度の実測値と計算値を比較してベイジアン法の予測精度を検討する。なお，血漿中 digoxin 濃度の測定は，蛍光偏光イムノアッセイ法（TDX®，ダイナボット）により行なった。

1. 2 解析方法

a）母集団薬物動態値の設定

pharmacokinetic model は下記のモデル式を用いた。

$$Cpss=\frac{Dose/\tau}{CL}$$

ここで Cpss は定常状態時の平均血漿中 digoxin 濃度（ng/ml），Dose/τ は1日あたりの投与速度（mg/day），CL はクリアランス（l/day）

を表わす。

統計モデルは個体間変動が下記の比例誤差モデルを用いた。

$$CLj=\overline{CL}\ (1+\eta_{CL})$$

ここで $\overline{CL}$ は母集団平均クリアランス，η_{CL} はクリアランスの個体間変動に基づく誤差を表わす（平均0，分散 w^2）。

また，個体内変動は下記の等誤差モデルを用いた。

$$COij=Cij+\varepsilon$$

ここで COij は実測値，ε は個体内変動に基づく誤差を表わす（平均0，分散 σ^2）。

Digoxin クリアランスに対する影響因子の検討のため下記の回帰モデルを用いた。

$$CLj=(\overline{CL}\cdot BWj\theta^6)\cdot\theta_1\cdot\theta_2\cdot\theta_3\cdot\theta_4\cdot\theta_5$$

ここで BWj は患者 j の体重（kg），θr（r＝1. 2. 3. 4. 5. 6.）は固定効果を表わすパラメータで，それぞれ θ_1 年齢，θ_2 剤型，θ_3 利尿薬併用，θ_4 クレアチニンクリアランス，θ_5 β_2-ミクログロブリン，θ_6 体重の power である。このモデルの適合性を検討するために仮説に対する尤度比を算出し，χ^2 検定を行なった。

以上の解析にコンピュータ・プログラム，NONMEM 77 を用いた。

b）ベイジアン法による個別パラメータの推定

個別パラメータ CLj の推定は，目的関数に下記の式を用いてベイジアンプログラム，BAYESMT 1〔山岡らの MULTI 2 (BAYES[3])を修正〕により行なった。

$$\text{目的関数}=\frac{(\overline{CL}-CLj)^2}{\eta CL(w^2)}+\frac{(COij-Cij)^2}{\varepsilon(\sigma^2)}$$

ここで，$\eta CL(w^2)$ はクリアランスにおける個体間変動の分散を表わし，$\varepsilon(\sigma^2)$ は個体内変動の分散を表わす。$\overline{CL}$ は母集団平均クリアランス，COij は患者 j の i 番目の実測値，CLj は求める個別パラメータをそれぞれ表わす。計算にはパーソナルコンピュータ PC9801RX (NEC) を使用した。

1. 3 ベイジアン法の予測精度評価

評価に用いたデータは，定常状態時の digoxin 服薬直前と5時間後の2点である。予測精度を評価する指標として，予測の偏りを mean prediction error〔ME, 式(1)〕，予測の正確さを mean absolute prediction error〔MAE, 式(2)〕と root mean squared error〔RMSE, 式(3)〕を用いた[4]。

$$ME=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(\text{予測値}-\text{実測値}) \quad (1)$$

$$MAE=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}|\text{予測値}-\text{実測値}| \quad (2)$$

$$RMSE=\sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(\text{予測値}-\text{実測値})^2} \quad (3)$$

結　果

2. 1 母集団薬物動態値および影響因子の設定

Tab. 4 に本研究により得られた digoxin の母集団平均値，個体間変動，個体内変動および影響因子と影響率を示した。クリアランスの母集団平均値として 143 *l*/day，個体間変動は25%

Tab. 4 Digoxin の population parameter および CL に対する因子の影響率

$\overline{CL}$（平均値）	143 *l*/day
個体間変動（η）	0.0626 (CV＝25.0%)
個体内変動（ε）	0.00685 (SD＝0.0828 ng/m*l*)
θ_1：年齢（20歳才以上）	0.608*
θ_2：利尿薬併用（有）	0.562*
θ_3：体重の Power	0.304

*：年齢20才未満，利尿薬併用なしを基準の1.0としている

例）年齢20才以上で利尿薬の併用があり，体重 BW の DMD 患者の平均 $\overline{CL}$ は

$$\overline{CL}=143\times0.608\times0.562\times BW^{0.304}$$

Tab. 5 影響因子の検定

	目的関数	
Full Model	−347.408	
θ_1：年齢	−326.772	P＜0.01
θ_2：剤型	−350.039	No effect
θ_3：利尿薬	−320.198	P＜0.01
θ_4：クレアチニン・クリアランス	−350.923	No effect
θ_5：β_2-ミクログロブリン	−346.003	No effect
θ_6：体重の Power	−316.127	P＜0.01

Tab. 6 Effect of Sampling Time on Predictive Performance of the Bayesian Method (BAYESMT)

Sampling Time (hr)	ME (ng/ml)	MAE (ng/ml)	RMSE (ng/ml)
0.0	0.140	0.140	0.167
5.0	0.125	0.125	0.146

(CV)，個体内変動は 0.00685 ng/ml (σ^2) という結果を得た。個体間変動および個体内変動ともに小さい値を示した。また，クリアランスに対する影響因子として digoxin の剤型，クレアチニンクリアランスおよび β_2-ミクログロブリンは認められなかった (Tab. 5)。しかし，利尿薬併用時および患者の年齢が20才以上でそれぞれ0.562倍，0.608倍小となる結果を得た ($P < 0.01$)。また体重とクリアランスの関係は $CLj = \overline{CL} \cdot BW^{0.304}$ という指数回帰式により表わされるという結果を得た ($P < 0.01$)。

2．2　DMD 患者の個別投与設計への適用（ベイジアン法の予測精度）

採血時間として服薬直前と5時間後それぞれ1点を用いてベイジアン法により血漿中 digoxin 濃度を予測した。その予測精度結果を Tab. 6 に示す。ベイジアン推定に用いた2点の採血時間とも，偏りも小さく (ME 0.140 ng/ml, ME 0.125 ng/ml) また，MAE と RMSE もともに小であった。

考　察

DMD 患者における digoxin の母集団薬物動態値を算出した結果，体重とクリアランスの間に指数回帰モデルの有用性が示唆された。小児科領域では患児の体表面積を用いて投与量を算出することもあるが，DMD 患者では体表面積の算出が困難なため，本法による体重を指標にした投与量の設定は有用であると思われる。クリアランスに対する年齢の影響として20才以上で小となったが，その理由として病状の進行にともなう骨格筋の減少により分布容量が減少し[5]，クリアランスの低下を生じたものと思われる。また，利尿薬併用時において，クリアランスが小となる理由については，スピロノラクトンによる digoxin の尿細管分泌抑制が報告されている[6]が今後の検討が必要と思われる。今回の研究から，DMD 患者においてクレアチニンクリアランスは digoxin クリアランスの関数としては用いられないという結果を得た。これは DMD 患者ではクレアチニンクリアランスが腎機能 (digoxin の腎排泄) の指標にならないことをうらづけている[7]。そこでわれわれはクレアチニンクリアランスにかわる関数として β_2-ミクログロブリンを検討したが，今回の研究で用いた値が正常値だけで数値的に幅が狭く関数としては利用できなかった。DMD 患者における腎機能を評価できる指標の検討が必要であると思われる。

本研究により得られた DMD 患者における digoxin の母集団薬物動態値および影響因子の影響率を用いたベイジアン法による個別投与設計を DMD 患者に適用した結果，ME, MAE, RMSE の予測精度の結果から推定濃度は実測値とほぼよく一致した。しかし適用した症例数が4名と少なく今後さらに臨床の場での本方法に対する検討が必要と思われる。

今回の研究から，個々の DMD 患者の1点の採血データから患者個別の投与設計を可能にする本方法は，頻回採血が困難な DMD 患者において digoxin の適正な投与法の一助となると思われる。

まとめ

DMD 患者33名から集めた定常状態時の血中 digoxin 濃度データ 107 を解析し次の結果を得た。

(1) Digoxin の平均クリアランス (l/day) と個体間変動 (CV%) は，それぞれ143 l/day と 25.0%であった。また，個体内変動は0.0828 ng/ml であった。

(2) 利尿薬併用，年齢20才以上，体重がそれぞれ平均クリアランスに影響をおよぼした。また，上記の母集団薬物動態値を組み入れたベイジアン法による個別投与設計の結果，推定濃度と実測値はほぼ一致した。

文　献

1）Sheiner LB and Beal S : Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameter. Ⅲ. Monoexponential Model : Routine Clinical Pharmacokinetic Data. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, **11** : 303, 1983

2）Whiting B, Kelman AW and Grevel J : Population Theory and Clinical Application. Clinical Pharamacokinetics, **11** : 387, 1986

3）Yamaoka K, Nakagawa T et al. : A nonlinear multiple regression program, MULTI 2 (BAYES), based on Bayesian algorithm for microcomputers. J. Pharmacobiodyn, **8** : 246, 1985

4）Sheiner LB and Beal SL : Some suggestions for measuring predictiue performance. J. Pharmacokin. Biopharm **9** : 503, 1981

5）立石正登，友枝新一，三吉野産治ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における Digoxin の体内動態。臨床薬理 **18** : 673, 1987

6）Steiness E et al : Renal tubular secretion of digoxin. circulation, **50** : 103, 1974

7）三吉野産治，立石正登，江田伊勢松ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における digoxin 至適投与設計のための population pharmacokinetic parameters の設定。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究　昭和63年度研究報告書

治療開発のための評価法

——等尺性握力測定について——

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　堀　川　博　誠[1)]，吉　仲　弘　充[1)]，西　尾　久　英[2)]
[1)] 国立療養所兵庫中央病院神経内科　[2)] 国立療養所兵庫中央病院小児科

要　旨

筋疾患の治療の評価手段として筋力の測定は最も直接的であるが，精度，再現性，疲労などに関して，機器や測定条件など解決すべき問題が残されている。動機付けの容易さ，携帯可能であるなどの利点を有する握力計による筋力測定を等尺性に行う方法を開発した。歪ゲージと市販の増幅器を利用したホイートストンブリッジ回路による握力計を自作した。把握部分はスメドレー型とし，握り幅は可変型とした。移動距離は0.4 mm 以下であり等尺性の測定が可能である。歪ゲージは高張鋼に歪ゲージが貼られた構造で非直線性 0.05% R.O の規格をもつ定格荷重 50 kg を用いた。正常女性42名およびDMD 患者28名（11〜19歳）について測定を行った。通常 5 cm 幅で測定した。正常人で連続3回の握力測定を行い，7日後再度施行し再現性を確認した。DMD では障害度5以上で握力と障害度の間に r＝−0.67 の相関が得られた。この握力計は機能評価に有用であり，治療判定にも用い得ると考えられた。

目　的

筋疾患の治療の評価手段として筋力の測定は最も直接的であるが，精度，再現性，疲労などに関して，機器や測定条件など解決すべき問題が残されている。筋力の評価には，等尺性，等張性，等運動性収縮における張力測定がある。簡便で，動機付けの容易さ，携帯可能であるなどの利点を有する握力計による筋力測定を等尺性に行う方法を検討した。

方　法

歪ゲージと市販の増幅器を利用したホイートストンブリッジ回路による握力計を自作した。把握部分はスメドレー型とし，握り幅は可変型とした。移動距離は0.4 mm 以下であり等尺性の測定が可能である。この歪ゲージは高張鋼に歪ゲージが貼られた構造で非直線性0.05% rated output（R.O）ヒステリシス0.05% R.O., 繰り返し性 0.03% R.O., 定格出力 3 mV/v± 0.5% の規格をもつ小型引張精密級型で，ここでは定格荷重 50 kg（許容過負荷 75 kg まで）を用いた。記録計も接続可能で時間経過や疲労現象も記録が可能である。機器の重量，手指や腕の重量の影響を受けないように，水平位での測定を行った。正常女性 42名（20.6±0.6 歳）および Duchenne 型筋ジストロフィー症患者（DMD）28名（11〜19歳）について測定を行った。有意差検定は paired t-検定によった。

結　果

図1に握力計の荷重と読みの関係を示す。極めてよい直線性が得られ，繰り返し測定でも再現性が確認された。表1に握り幅と握力の関係を示す。このことより通常 5 cm とし，小児では症例により 4 cm で測定した。表2には連続

表1　等尺性握力計における握り幅と握力の関係

握り幅	正常成人 42歳女	正常小児 9歳男	DMD 児 12歳男
3cm	27.3	15.1	3.8
4cm	34.9	16.5	4.4
5cm	40.1	17.4	4.5
5.5cm	38.0	16.9	3.8

単位：kg

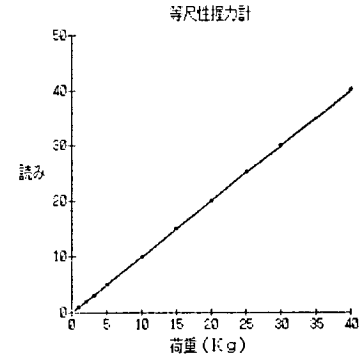


図1　開発した等尺性握力計の荷重と読み（calibration）

表2　正常女性（20.6±0.6歳）42名の等尺性握力測定

	初回		7日後	相関係数
第1回	30.84±4.03	ns	31.20±4.28	0.74　p<0.01
	p<0.01		p<0.01	
第2回	28.29±4.12	ns	29.01±4.21	0.71　p<0.01
	p<0.01		p<0.01	
第3回	27.22±4.06	ns	27.60±4.38	0.79　p<0.01
最　大	30.88±4.31	ns	31.31±4.09	0.81　p<0.01

平均±標準偏差（Kg）　　ns：not significant

表3　Duchenne 型28名（11～19歳）の3回連続握力測定

	平均	標準偏差（Kg）	
第1回	3.82	2.48	ns
第2回	3.70	2.38	ns, p<0.05
第3回	3.64	2.40	

第1回>第2回：16名（57.1%）
第2回>第1回：　8名（28.6%）
第1回=第2回：　4名（14.3%）

3回の握力測定を行い，7日後再度施行した結果を示す。正常群では最初の第1回と2回の平均の間，2回と3回の平均の間および1回と3回の平均の間に $p<0.01$ で有意差がみられ，繰り返しで握力が低下した。

最初の測定の第1回，と7日後の第1回の間には有意差はなく，最初の第2回，第3回の値と7日後の第2回，第3回の値との間も同様であった。最初の第1回と7日後の第1回の値，

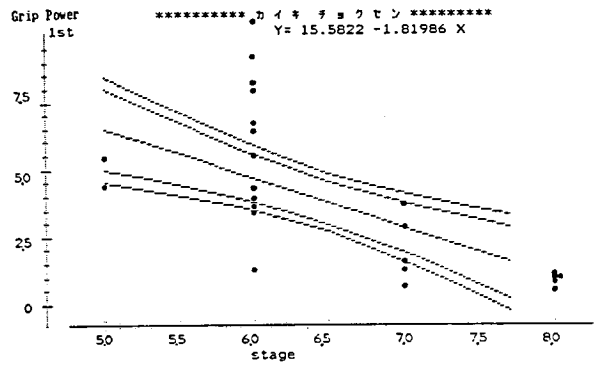


図2　DMD の障害度（5以上26名）と握力との関係

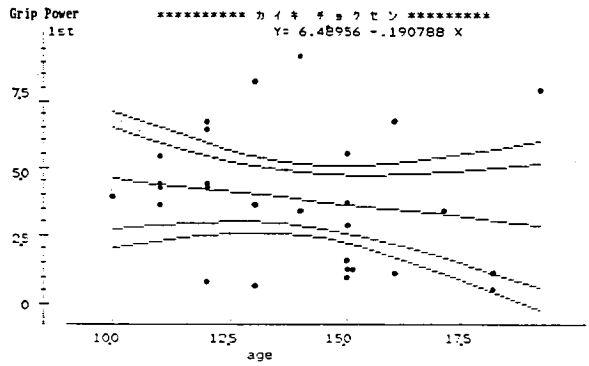


図3　DMD における握力と年齢の関係（28症例）

初回の最大値と7日後の最大値の相関係数それぞれ0.74，0.81（各 $P<0.01$）で再現性が認められた。

表3に DMD の測定結果を示す。

最初の第1回と第2回，第2回と第3回の各平均間には有意差はなく，第1回と第3回の間には5％の危険率で有意差があった。DMD 群では第1回目のほうが第2回目より高い例は16名（57.1％），第2回目のほうが高い例は8名（28.6％），第1回と第2回が同じ値が4名（14.3％）であった。

28症例の第1回の握力Yと障害度（8段階）Xの関係は $Y=9.63-0.93X$ 相関係数 $r=-0.48$ $p<0.01$ で有意な相関がみられた。

障害度5以上の26症例では $r=-0.67$ のより強い相関が得られた（図2）。

以上のことから握力測定は概ね2回の連続測定で最大値をとることが実際的と考えられた。また DMD 群では年齢と握力との相関は得られなかった（図3）。

結　論

ここに用いた歪ゲージは荷重変換器（ロードセル）として各分野で用いられ，荷重によるたわみが少なく，精度，再現性に優れたもので等尺性筋力測定の目的にかなうものである。等尺性の握力測定は再現性がよく，機能評価に有用であり，特に障害度5以上症例で機能障害度と相関し，治療判定にも用い得ると考えられた。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症における低栄養状態の治療

班　　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者　槇　永　剛　一，野　崎　園　子
国立療養所刀根山病院神経内科

要　旨

常食の摂取量不足から低栄養状態に陥いったDMD患者に濃厚流動食サンエットL 400 ml (400 kcal) を35週間以上にわたって経口摂取させた。摂取後，体重および血清蛋白量は有意に上昇した。また血中半減期が短かく栄養障害の早期把握や栄養療法の効果判定に有用な rapid turnover protein（レチノール結合蛋白，プレアルブミン，トランスフェリン）を測定し，レチノール結合蛋白およびトランスフェリンの上昇を認めた。サンエットL 400 ml の摂取により低栄養状態の改善がもたらされたと考える。DMDにおいては低栄養状態は重篤な合併症である呼吸不全の進展を促進する要因になるものであり，栄養療法を積極的に講じることは重要である。

目　的

筋崩壊が著しいデュシェンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）患者では，低栄養状態は体力を一層低下させ，重篤な合併症である呼吸不全の進展を促進する要因になる。DMD患者は偏食傾向や，身体疲労による食事時間の制限などのために喫食量が不足し，低栄養状態に陥いることがある。本研究では低栄養状態にあるDMD患者に，常食における熱量不足分を液状濃厚流動食で補い，栄養状態が改善するか否かを検討した。

対象および方法

対象は常食の摂取不足により体重が25 kg以下になったDMD入院患者12名である（表1）。現年令は13才7カ月から25才4ケ月，平

表1　症例一覧表

No.	患者イニシャル	年　令	合　併　症	発症年令	罹病期間	家族歴
1	K.T.	13才7ケ月		4才	11年7ケ月	?
2	K.K.	16才3ケ月	呼吸不全，心不全	1才	15年1ケ月	−
3	A.T.	16才11ケ月		6才	10年11ケ月	+
4	T.B.	17才2ケ月	心不全	6才	11年2ケ月	+
5	H.S.	17才8ケ月		10才	7年8ケ月	+
6	T.O.	18才		6才	12年	−
7	K.T.	18才1ケ月		3才	15年1ケ月	+
8	K.K.	20才1ケ月	呼吸不全，心不全	3才	16年7ケ月	−
9	Y.U.	20才1ケ月	呼吸不全，心不全	5才	15年1ケ月	−
10	T.I.	21才5ケ月	呼吸不全，心不全	4才	17年5ケ月	−
11	H.H.	21才11ケ月	呼吸不全，心不全	6才	15年11ケ月	−
12	T.T.	25才4ケ月	呼吸不全，心不全	5才	20年4ケ月	−

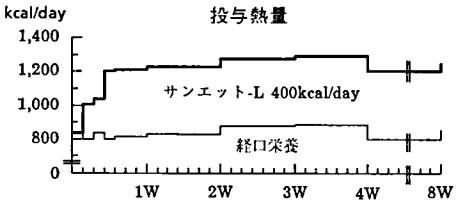


図1 サンエットL摂取量と総投与総量（12名の平均）

均18才10ヶ月で，罹病期間は7年8ヶ月から20年4ヶ月，平均14年1ヶ月であった。呼吸不全を合併する6名は閉鎖式人工呼吸器による呼吸管理を受けている。呼吸不全の6名を含め7名のDMD患者は何らかの心不全症状を有しており，利尿剤や強心剤の投与を受けている。

常食からの摂取カロリーは 800 kcal 程度で

表2 体重・血清蛋白・血液一般検査の経時変化

	正常域	開始時 (n=12)	2週後 (n=12)	4週後 (n=12)	8週後 (n=12)	35週後 (n=12)
体重	kg	22.8±1.6	22.9±1.01	22.9±1.56	23.2±1.75	24.0±1.65**
				(n=5)		
血清総蛋白	6.2～7.7 g/dl	6.38±0.36	6.29±0.47	6.46±0.44	6.39±0.39	6.54±0.41*
アルブミン	4.0～5.1 g/dl	4.24±0.15	4.33±0.18	4.33±0.20	4.23±0.19	4.33±0.21
A/G 比		2.00±0.21	2.28±0.44**	2.08±0.28	1.98±0.22	1.98±0.18
白血球数	4000～8000 /mm³	5980±1362	6775±3798	5833±1010	6053±1448	6003±1556
赤血球数	410～530×10⁴ /mm³	464.0±38.2	468.7±34.2	465.3±35.7	480.4±33.3	466.4±30.6
血色素量	14.0～18.0 g/dl	13.8±1.16	13.6±0.93	13.8±1.10	14.0±0.87	14.0±0.84
ヘマトクリット	39.0～51.0%	40.4±2.94	43.0±2.76***	42.4±3.01*	43.9±2.86***	43.6±2.89*
血小板数	12.0～40.0 ×10⁴/mm³	26.6±5.72	25.9±7.77	30.5±6.08**	27.2±7.33	30.1±6.71

*+ : p<0.1 * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001 mean±SD

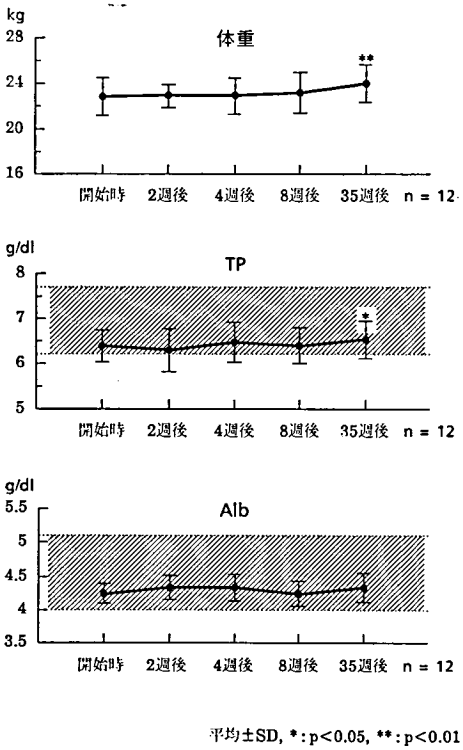


図2 体重・血清蛋白・アルブミンの経時的変化

あった。用いた液状濃厚流動食はサンエットLであり，1 ml につき 1 kcal に調製されたものを少量から摂取させてサンエットLに慣れさせた後，4日目からは1日量 400 ml (400 kcal) を3回に分けて35週間以上にわたって経口的に摂取させた（図1）。常食およびサンエットLから摂取した総カロリーは約 1200 kcal であった。

栄養状態の改善の指標としては，体重，血清総蛋白量，血清アルブミン量を採用し，サンエットL摂取開始時，4週後，8週後，35週後に測定した。また rapid turnover protein である血清プレアルブミン，レチノール結合蛋白，トランスフェリンも摂取開始時，2週後，4週後，8週後に測定した。

結　果

体重，血清蛋白および血液一般検査の成績を表2，図2に示す。サンエットL摂取開始時における12名の平均体重は22.8±1.61 kg であったが，2週後，4週後には22.9±1.01 kg；22.9

表3　RTP・血清金属の経時変化

	正常域	投与開始時（n＝12）	2週後（n＝12）	4週後（n＝12）	8週後（n＝12）
PA	10～40 mg/dl	29.17± 7.07	25.73± 4.31*	26.12± 4.06*	25.80± 4.03*
RBP	2.9～7.9 mg/dl	2.50± 0.77	2.86± 0.64*	2.78± 0.67	2.61± 0.66
Tf	273～357 mg/dl	245.59±35.07	267.78±33.16**	272.47±30.78**	296.93±35.67***
Zn	70～140 μg/dl	93.8±16.7	107.2 ±28.4	114.3 ±38.5+	103.4 ±28.3
Cu	77～136 μg/dl	94.8±25.7	95.1±21.8	100.1 ±23.9	102.7±22.3+

+：p<0.1　*：p<0.05　**：p<0.01　***：p<0.001　　mean±SD

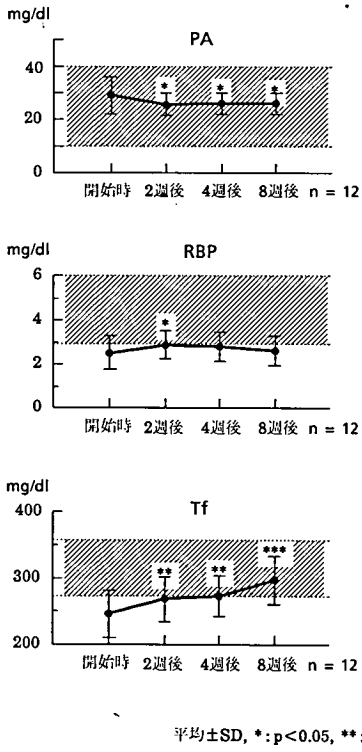


図3　Rapid turnover protein の経時的変化

±1.56 kg，8週後には23.2±1.75 kg と増量し，35週後には24.0±1.65 kg と有意に増量した（p<0.01）。血清総蛋白量については，摂取開始時における平均値 6.38±0.36 g/dl に対し，2週後は 6.29±0.47 g/dl でやゝ減少したが，その後は上昇し35週後には 6.54±0.41 g/dl と有意に上昇した（p<0.05）。血清アルブミン量はサンエットL摂取後やゝ上昇する傾向がみられたが，有意の変動ではなかった。

Rapid turnover protien，血清金属に関する成績を表3，図3に示す。サンエットL開始時における12名の平均血清プレアルブミン値は 29.17±7.07 mg/dl であり，全例が正常値を示したが，2週後からは正常範囲内の変動であるが，有意の低下を示した（p<0.05）。レチノール結合蛋白はサンエットL開始時正常値を示したのは2名のみで，12名の平均値も2.50±0.77 mg/dl であったが，2週後には5名が正常値を示し，平均値も 2.86±0.64 mg/dl で有意に上昇した（p<0.05）。血清トランスフェリン値については，開始時においては2名のみが正常値

表4　腎機能・血清脂質・血清電解質の経時変化

	正常域	開始時（n=12）	2週後（n=12）	4週後（n=12）	8週後（n=12）	35週後（n=12）
BUN	6.0～21.0 mg/dl	11.1 ± 3.89	11.6 ± 3.90	11.8 ± 4.63	7.9 ± 2.75**	11.9 ± 3.50
クレアチニン	0.5～1.0 mg/dl	1.42± 0.20	1.54± 0.12*	1.48± 0.15	1.45± 0.16	1.69± 0.25**
TC	131～267 mg/dl	146.9 ±33.1	146.4 ±35.6	149.1 ±34.4	144.8 ±33.1	153.3 ±31.0*
TG	42～198 mg/dl	60.2 ±15.8	69.2 ±13.6+	63.4 ±12.6	67.1 ±16.5	67.1 ±16.5
Na	127～144 mEq/l	139.3 ± 2.3	137.9 ± 1.7*	139.2 ± 2.2	139.2 ± 1.3	139.2 ± 0.9
K	3.2～4.8 mEq/l	3.71± 0.24	3.77± 0.30	3.79± 0.44	4.01± 0.36*	4.06± 0.46*
Cl	92～106 mEq/l	100.1 ± 2.7	100.1 ± 2.6	99.3 ± 3.8*	98.8 ± 2.7**	98.7 ± 3.0**
Fe	42～196 μg/dl	92.2 ±19.8	77.0 ±26.3*	87.3 ±20.7	69.1 ±24.2*	90.9 ±31.6
UIBC	141～341 μg/dl	208.2 ±40.1	236.6 ±47.0***	224.3 ±37.8*	247.6 ±42.3**	242.8 ±52.9**
TIBC	274～431 μg/dl	303.3 ±27.1	313.0 ±32.9*	311.6 ±35.2+	317.4 ±31.6*	333.7 ±35.3***

+：p<0.1　*：p<0.05　**：p<0.01　***：p<0.001　　mean±SD

を示し，12名の平均値も245.59±35.07 mg/dlで低かったが，2週後には 267.78±33.16 mg/dl，4週後には 272.47±30.78 mg/dl となり $p<0.01$で有意に上昇した。8週後には8名が正常値を示し，平均値も296.93±35.67 mg/dl で有意に高かった（$p<0.001$）。血清中の Zn および Cu の濃度については有意の変化はみられなかった。

血清電解質はいずれも正常範囲で変動したが，Kは8週後から有意に上昇し（$p<0.05$），Cl は4週後から有意に下降した（$p<0.05$ あるいは $p<0.01$）。血清 Fe は表4に示すように，サンエットL開始時には全例が正常値を示し，12名の平均値は 92.2±19.8 μg/dl であった。開始2週後および8週後における平均血清Fe値はそれぞれ77.0±26.3μg/dl，69.1±24.2 μg/dl で開始時に比し有意の低値であったが，個々の症例についてみると全例が正常範囲内で変動していた。

CK，GOT，LDH など血清酵素はサンエットL摂取前後において有意の変動を示さなかった。

考察・まとめ

種々の理由により常食の摂取量不足から低栄養状態になり，体重が 25 kg 以下になったDMD 入院患者に対しサンエットL 400 ml (400Kcal) を35週間以上にわたって経口摂取させた。サンエットL摂取後，体重および血清総蛋白量は有意に上昇した。血清アルブミンも有意ではないが，上昇する傾向を示した。サンエットL 400 ml の摂取は常食の不足量を補い，低栄養状態の改善をもたらしたと考えられる。

最近，血清半減期が17～23日と他の血漿蛋白に比して長いアルブミンは栄養障害を早期に把握し，栄養療法の効果を判定する上で適確な指標になりにくいと指摘されている。短期間における栄養状態の変化を観察する目的で，レチノール結合蛋白，プレアルブミン，トランスフェリンなど，いわゆる rapid turnover protein の測定が行われるようになった。今回のわれわれの成績では，サンエットL摂取後，異常低値であったトランスフェリンやレチノール結合蛋白が正常域に上昇する患者が多数がみられ，サンエットLの補充により栄養状態が改善されたことを強く印象づけた。プレアルブミンは他の二者と同様の態度を示さず，正常範囲内で下降したが，この差異については今後さらに検討を加えていく予定である。

筋ジス患者への循環動態改善薬使用選択の基準（試案）

班　員　秋　元　義　巳
国立療養所岩木病院

共同研究者　五十嵐　勝　朗，黒　沼　忠由樹，小　出　信　雄
蝦　名　理　加，大　竹　　進，高　橋　真一郎
窪　田　廣　治
国立療養所岩木病院

要　旨

筋ジス患者への循環動態改善薬使用選択の基準の作成を試みた。

循環機能低下の程度を臨床症状を中心に次の5段階に分類した。Ⅰ）無症状期：在宅から入院療養を考慮し始めた時期。Ⅱ）不定愁訴期：看護記録から倦怠感等が観察される時期。Ⅲ）拡張期血圧 70mmHg 以上期。Ⅳ）拡張期血圧上昇期：拡張期血圧がさらに上昇し，細動脈の伸展性の低下が推察される時期。Ⅴ）心不全期：臨床症状が揃った時期。

薬剤使用はⅠ）は運動訓練を続け末梢組織の血流障害を改善する。Ⅱ）は心筋のエネルギー代謝を直接的に改善する薬剤を服用させる。Ⅲ）は血管拡張剤，抗動脈硬化用剤，循環器官用剤を服用させる。Ⅳ）はアンギオテンシン変換酵素阻害薬を服用させる。Ⅴ）利尿剤，ジキタリス剤を服用させる。

非観血的なパラメータを用い効果判定を行い継続的に検討していく。

はじめに

筋ジストロフィー症（筋ジス）患者の大部分に呼吸機能低下があり，二次的に循環機能低下が生じる。そこで循環機能低下だけをとりあげ治療の対象とすることは片手落ちである。しかし呼吸機能の低下を止めることは非常に困難であり，また循環機能の低下を止めることも困難である。これをできるだけ低下させないようにと努力している。その際，循環機能低下の改善（停止）目標をどこに定めるかは未だ一定していない。そこで一応の目標を定め循環動態改善薬の使用選択基準作りを試みた。

改善の目標（図1）

循環動態改善の目標項目を羅列した。すなわち，心筋機能，血行動態，自覚症状，運動耐容能，Quality of life それに生命の予後が挙げられる。筋ジス患者をこれらの改善目標に近づけようとした。

図1　筋ジス患者の循環動態改善の目標
心筋機能，血行動態，自覚症状，運動耐容能，生活の質（Quality of life），生命の予後をどこにおくか？

図2　循環機能低下

A）臨床症状
　安静時無症状，易疲労感，労作時動悸，息切れ，頻脈，運動能力低下
B）理学所見
　頻脈，Ⅱ音の亢進
C）一般検査
　1）尿検査：尿量減少，高比重
　2）血液，生化学検査：赤血球増多傾向
　3）胸部 XP：心拡大，肺うっ血

循環機能低下の症状と所見

循環機能低下のターミナルは循環不全である。この時期は臨床症状がはっきりし，また理学所見や一般検査でも異常を示すので診断を誤ることはないが，初期の段階では正常との違いがはっきりしないため，その診断に苦慮する。循環機能低下の程度にもよるが，その目安となるべく所見として図2の項目が挙げられる。臨床症状では初期には安静時無症状が殆どであるが，次第に易疲労感，労作時動悸，息切れ，運動能力低下などがでてくる。これらの自覚症状と循環機能低下の程度が平行しないことが診断を難しくしている原因でもある。従ってどの時点で循環機能不全と診断し，治療を始めるかが問題である。さらに循環動態改善をどこに設定するかという問題もある。極端には予防から始めるか，症状がでてその上理学所見がはっきりした時点から始めるかで大きく異なる。

著者らは臨床症状を中心に便宜的に5段階に分類し，改善薬使用の基準を検討した。

分　類

Ⅰ）無症状期：
ADL がまだ高い時期で在宅から入院療養を考慮し始めた頃に相当する時期である。

Ⅱ）不定愁訴期：
殆どがベッド生活であるため息切れ，動悸などを正確に把握することが困難である。その中で看護記録の中から何等かの愁訴が観察される時期である。

Ⅲ）拡張期血圧 70mmHg 以上期：
拡張期血圧（Diastolic pressure, DP）が持続的に 70mmHg 以上ある時期である。

Ⅳ）拡張期血圧上昇期：
さらに総末梢抵抗（Total peripheral resistance, TPR）が増大し細動脈壁の肥厚が進行し，細動脈の伸展性の低下が推察される時期である。

Ⅴ）心不全期：
臨床症状が揃い心不全状態の時期である。

薬剤使用基準

Ⅰ）無症状期

予防から始めるか，治療から始めるか患者を前にした時悩むものである。著者らは予防から始めようと考えている。即ち筋肉運動の低下をできるだけ遅らそうと考えた。錆び付くよりもすり減った方が良いという考えに立ち，運動訓練を続けることを第一とした。運動することで末梢組織の血流障害を改善する。

Ⅱ）不定愁訴期（図3）

心筋のエネルギー代謝を直接的に改善する薬剤を服用させる。内容としてはビタミンB群，ATP，ユビデカレノン[1]，アミノエチルスルホン酸などがある。

Ⅲ）拡張期血圧 70mmHg 以上期[2]（図4）

拡張期血圧が 70mmHg 以上になったら血管拡張剤としてジピリダモール，抗動脈硬化用剤

図3

Ⅱ）心筋代謝改善薬（心筋のエネルギー代謝を直接的に改善する）
- ビタミンB群（例：アリナミンF 50 mg/day）
- ATP（例：ATP 錠 20-40 mg/day）
- ユビデカレノン（例：ノイキノン 30 mg/day）
- アミノエチルスルホン酸（例：タウリン 3.0 mg/day）

図4

Ⅲ）細動脈伸展性の低下に対して

血管拡張剤
- ジピリダモール（例：ペルサンチン 50 mg/day）

動脈硬化用剤
- エラスターゼ（例：エラスチーム 5400 U/day）

その他の循環器官用薬
- ニコチン酸トコフェロール（例：ユベラN 300 mg/day）

図5

Ⅳ）拡張期血圧の上昇に対して
- ACE 阻害剤（例：カプトリル 12.5-25 mg/day）

図6

Ⅴ）循環機能低下に対して

1）利尿剤
- フロセマイド（例：ラシックス 20 mg/day）

2）陽性変力作用
- ジギタリス剤

としてエラスターゼ，その他の循環器官用剤としてニコチン酸トコフェロールなどを使用する。

VI）拡張期血圧上昇期（図5）

これまで述べた薬剤で DP のコントロールが出来なくなったら，angiotensin-converting enzyme inhibitor（アンギオテンシン変換酵素阻害薬）の使用を考える。

V）心不全期（図6）

頻脈や心拡大などの明らかに循環機能低下と思われる症状が出現した場合は，利尿剤やジギタリス剤の単独あるいは併用を行うべきと考える。

考察と結論

筋ジス患者の循環機能低下を臨床症状やパラメータで把握しようという試みはこれまで多くの研究がなされてきたが[3]，いまだ確立されたものはなく暗中模索の段階である。この時期に循環動態改善薬を検討することは順序が逆のようであるが患者を前にしては治療が優先である。そこで大雑把な分類の元に改善方法(薬)の使用基準を検討した。

その前に循環機能を規定する因子について検討すると前負荷，後負荷，心筋収縮力，心拍数から成り立っている。このうちいずれかが破綻を来しても循環機能は低下する。筋ジス患者の場合は特に呼吸との関わりが大きい。そこで筋

図7
循環機能低下の成因

胸郭運動低下，筋肉運動低下
↓
換気量の低下
↓
低酸素血症
↓
細動脈血管壁の肥厚
↓
細動脈伸展性の低下
↓
拡張期血圧上昇
↓
末梢抵抗増大
↓
後負荷の増大
↓
循環機能低下

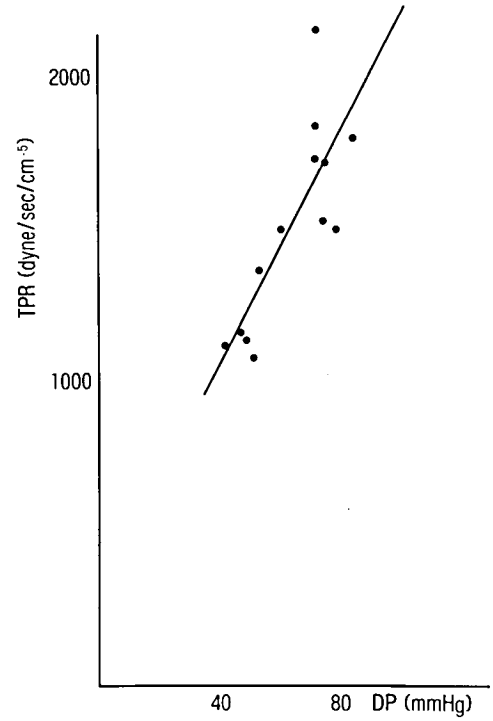


図8

ジス患者の呼吸機能低下による循環機能低下の成因について非常に大胆な仮説を立てた（図7）[4]。即ち筋ジスの病状の進行で筋肉運動低下や胸郭運動低下となる。そのため換気量が低下し，さらに低酸素血症になる。この状態が長く続くと細動脈血管壁の肥厚が生じ，そのため細動脈の伸展性の低下が生じることが推察される。その結果，末梢抵抗増大となり，それが後負荷の増大をもたらし循環機能の低下となる。DP が上昇すると TPR も上昇する。TPR の正常の上限が 1300 dyne/sec・cm^{-5} とされているので，図8から類推すると DP が約 70 mmHg 位である。これから DP が70mmHg 以上であれば循環機能低下とした[2]。

以上のような考えでそれぞれの時期を分類し薬剤の使用を考えると，一見非常に理にかなっているように思われる。しかし使用期間が長期に及ぶため次のような問題点が挙げられる。一つは作用効果や耐性の問題である。軽症の時から使用するため薬剤が効いているのか，自然経過なのか，これらの薬剤を使用する前は循環機能のパラメータでは変化がでない状態なので，

使用後パラメータに変化がでれば効果判定が可能であるがその区別が難しい点である。次にいずれも経口投与を原則とするため吸収度に変化がでることが考えられる。またジキタリス剤などは心筋の病変を悪化させないかどうかが疑問である。そして長期投与となる可能性があるので副作用が懸念される。

このように薬剤使用選択には色々な要素が加味されるので今後も継続して検討していく。

文　献

1）五十嵐勝朗他：筋ジストロフィー症患者へのCoQ10の効果。臨床と研究　65：3701，1988

2）五十嵐勝朗：筋ジストロフィー症患者の心不全の早期発見。第92回日本小児科学会総会　1989，5　新潟

3）中島洋明他：Duchenne muscular dystrophy における呼吸不全の管理について，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究。昭和56年度研究報告書　1982

4）五十嵐勝朗：呼吸不全の病態。平成元年度ジョイント・ワークショップ　1989．8　東京

筋ジストロフィー症に認めた心室性期外収縮に対するメキシレチン投与経験

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院
共同研究者　亀田桂司，今井富裕，石川幸辰
永岡正人，岡部　稔
国立療養所八雲病院

要　旨

筋ジストロフィー症に認めた VPC に対し mexiletine（MX）を投与する機会を得たので報告する。

対象は24時間ホルター心電図記録で Lown 分類3度以上の VPC を認めた DMD 9例と FCMD 1例で，MX を経口投与しホルター心電図記録，MX の血中濃度を測定した。

MX 投与を漸次増量することにより，9例で VPC は75%以上減少し有効と判断され，他の1例で VPC の減少は50%以下であり無効と判断された。MX の有効性は血中濃度においては0.5 μg/ml 程度より認め，2.0 μg/ml 前後まで上昇を認める症例もあった。MX の副作用は4例において制酸剤併用にてコントロール可能な胃腸障害を認めたが，循環動態においては著名な変動を認めなかった。

はじめに

昨年度著者らは筋ジストロフィー症におけるヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドと心機能との関係について報告し，その中で筋ジストロフィー症74例において60%に心室性期外収縮（VPC）を認め，さらに39%の患者に Lown の分類上3度以上である comlex VPC を認めると述べた[1]。今回著者らは細胞膜ナトリウムチャンネル blocker で分類上 Ib に属する抗不整脈剤である mexiletine（以下 MX）を投与する機会を得たので報告する。

対象及び方法

対象は国立療養所八雲病院入院中で，24時間ホルター心電図記録にて Lown 分類3度以上の VPC を認めた筋ジストロフィー症10例（DMD 9例，FCMD 1例）で，年齢は16歳より25歳までである。

1）心エコー図にて Pombo 法により左室駆出率（LVEF）の測定を行なった。

2）動脈血ガス分析より PaO_2 と $PaCO_2$ の測定を行った。

3）MX 投与前後でホルター心電図記録を NASA 及び CC5誘導により行なった。

4）MX 経口投与を 200 mg/日より開始し漸次増量した。

5）MX 服用2時間後採血し，血漿中 MX 濃度を SRL（Tokyo）に測定を依頼した。

6）MX の VPC に対する効果判定は以下のように行なった。著効：VPC が100%消失，有効：VPC が75%以上消失，軽度有効：VPC が50%以上消失無効：VPC が50%未満で減少もしくは増加，悪化：VPC が50%以上増加

結　果

表1に各症例の体重，障害度，LVEF，動脈血ガス分析値，VPC の Lown 分類，1日総

表1　各症例の年齢，体重，障害度，LVEF，動脈血ガス分析値，ホルター心電図所見および VPC の自覚症状の有無

症　例	病　名	年　齢 (Y)	体　重 (kg)	障害度	LVEF	PaO_2 $PaCO_2$	VPC の Lown 分類	VPC/日	VPC の自覚症状
1	DMD	16	58.8	Ⅶ	0.35	91.4 40.8	4A	374	＋
2	DMD	25	59.0	Ⅶ	0.27	81.3 39.3	4A	291	＋
3	DMD	22	25.8	Ⅷ	0.35	82.3 45.0	4A	321	－
4	DMD	22	24.6	Ⅷ	0.33	90.8 42.3	4A	569	＋
5	DMD	21	20.2	Ⅷ	0.35	82.7 45.1	4A	1605	＋
6	DMD	20	51.2	Ⅶ	0.32	93.0 47.1	4A	475	＋
7	DMD	25	22.8	Ⅷ	0.32	91.3 40.7	4B	1412	＋
8	DMD	22	29.8	Ⅶ	0.46	99.0 44.8	4A	2120	＋
9	DMD	24	37.4	Ⅷ	0.39	91.2 46.7	4A	797	－
10	FCMD	25	24.2		0.33	86.9 38.7	3	246	不明

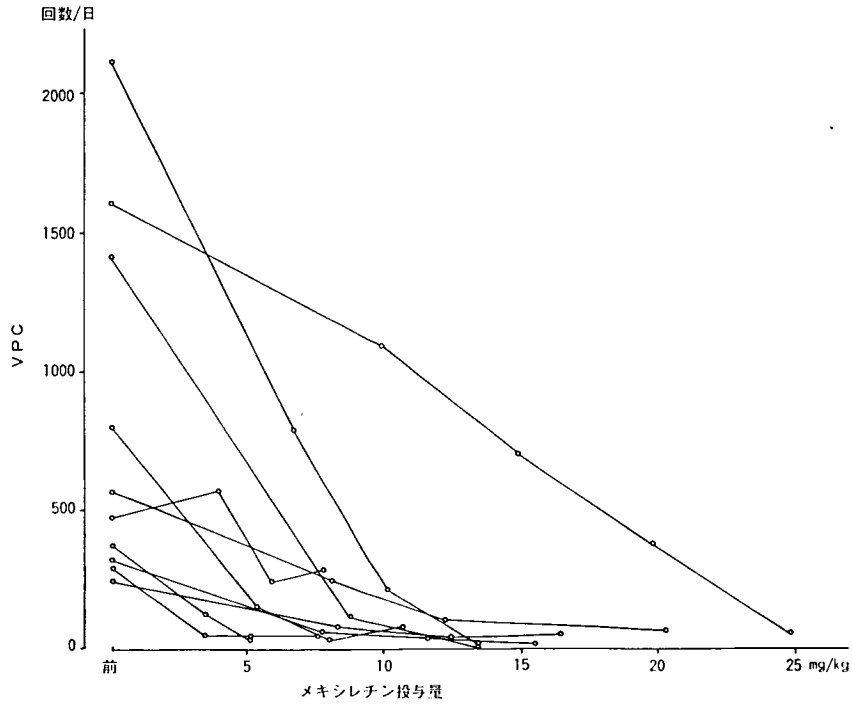


図1　MX 投与量と1日総 VPC 数の関係

VPC 数，および VPC の自覚症状の有無をあげた。体重は20.2-59.0 kg の間である。障害度は FCMD を除く DMD 9例全てが7度，8度の高度障害群であった。LVEF は 0.27-0.46と全例中等度以下の低下を示した。動脈血ガス分析にて呼吸不全状態を示す症例は無かっ

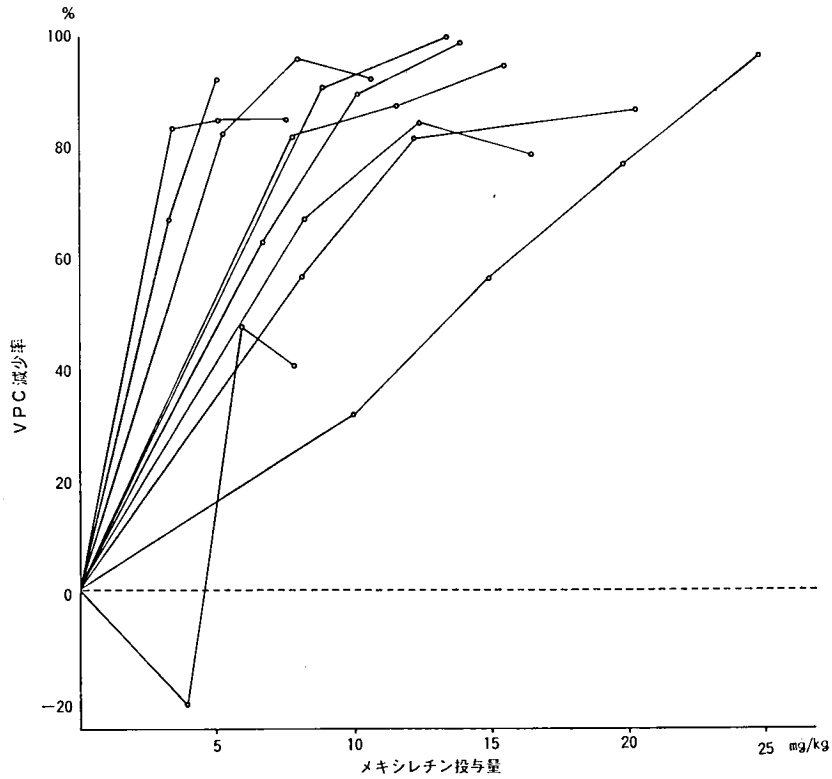


図2　MX 投与量と VPC 減少率の関係

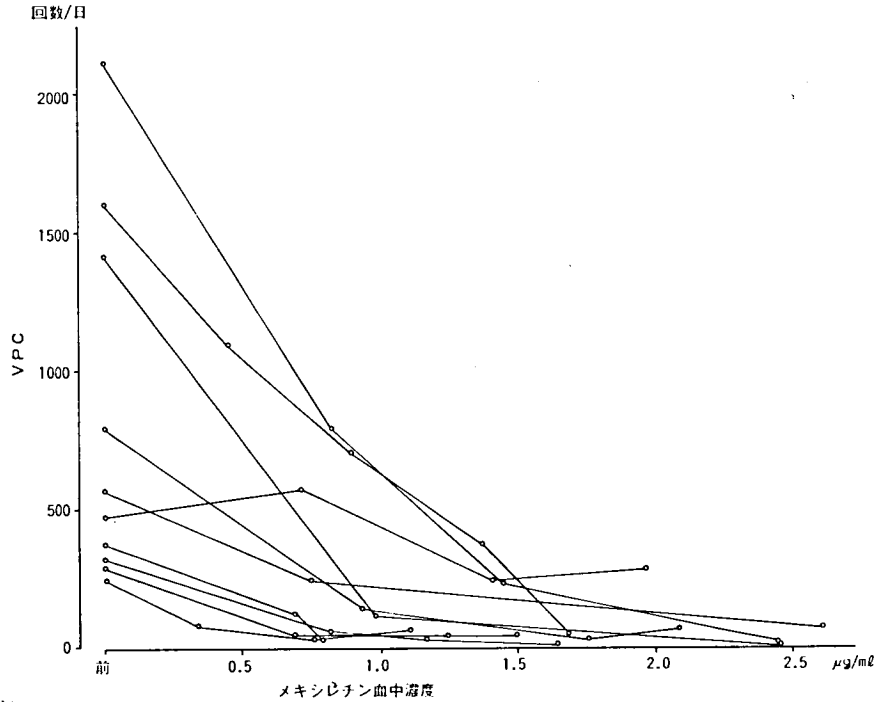


図3　MX 血中濃度と1日総 PC 数の関係

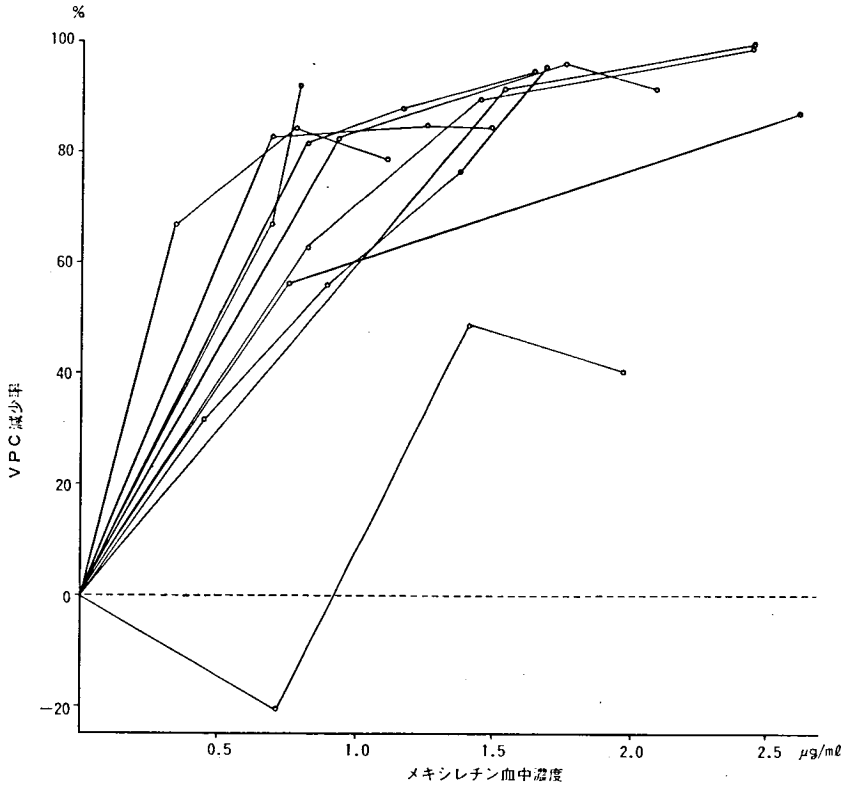


図4　MX 血中濃度と VPC 減少率の関係

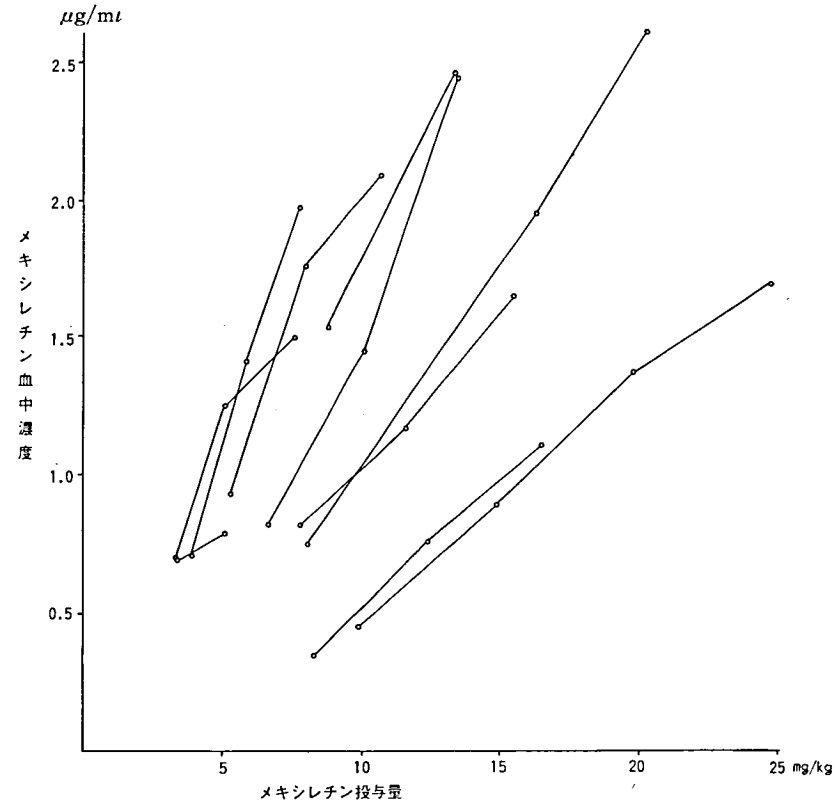


図5　MX の投与量と血中濃度の関係

表2　MX 投与前後における重症度の変動

症例	メキシレチン投与量・mg/日 (mg/kg)	Lown 分類	症例	メキシレチン投与量・mg/日 (mg/kg)	Lown 分類
1	投与開始前	4A	6	投与開始前	4A
	200 (3.4)	4A		200 (3.9)	3
	300 (5.1)	4A		300 (5.9)	3
				400 (7.8)	3
2	投与開始前	4A	7	投与開始前	4B
	200 (3.4)	1		200 (8.8)	3
	300 (5.1)	1		300 (13.4)	1
	450 (7.6)	1			
3	投与開始前	4A	8	投与開始前	4A
	200 (7.8)	3		200 (6.7)	3
	300 (11.6)	3		300 (10.1)	4A
	400 (15.5)	4A		400 (13.4)	4A
4	投与開始前	4A	9	投与開始前	4A
	200 (8.1)	4A		200 (5.3)	3
	300 (12.2)	3		300 (8.0)	3
	500 (20.3)	3		400 (10.7)	3
5	投与開始前	4A	10	投与開始前	3
	200 (9.9)	4A		200 (8.3)	3
	300 (14.9)	3		300 (12.4)	1
	400 (19.8)	3		400 (16.5)	3
	500 (24.8)	3			

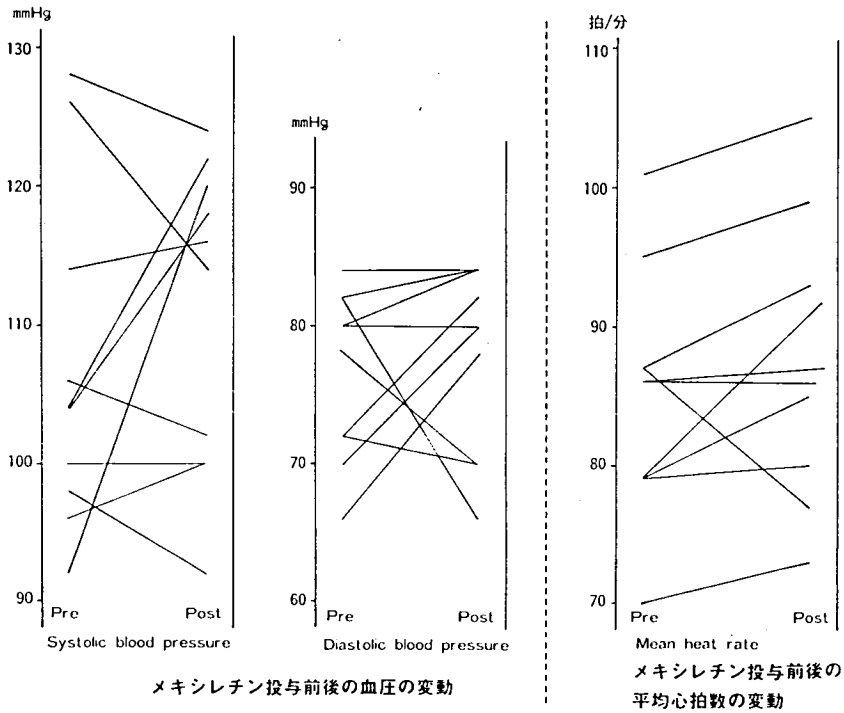


図6　MX 投与前後における血圧および平均心搏数の変動

た。VPC のLown 分類では3度が1例で，他の9例は4度であった。1日総 VPC 数は246-2120であった。VPC の自覚症状は10例中7例で認めた。

MX 投与量（mg/kg）と1日総 VPC 数の関係は，MX 投与量が増加するにつれて VPC が減少する傾向を認めた（図1）。MX 投与量と VPC 減少率の関係において，VPC が50%まで減少するためには MX 投与量は10例中8例で 9 mg/kg までで足り，また VPC が75%まで減少するためには10例中8例で 13mg/kg までの投与量で足りた（図2）。

MX 血中濃度（μg/ml）と1日総 VPC 数の関係は，MX 血中濃度が増加するにつれてVPC が減少する傾向を認めた（図3）。

MX 血中濃度と VPC 減少率の関係において，VPC が50%まで減少するためには MX 血中濃度は10例中9例で 9 μg/ml までで足り，また VPC が75%まで減少するためには10例中8例で 15μg/ml までの血中濃度で足りた（図4）。

MX 投与量と MX 血中濃度の関係は，投与量が増加するにつれて血中濃度も直線的に増加する傾向を認めたが，その傾きは症例間によっては4倍程度も差があると判断された（図5）。

表2に MX 投与前後における VPC の Lown 分類による重症度の変動を示した。10例中6例で重症度の軽減を認めたが，重症度が3度以下に軽減したのは2例のみであった。

MX 投与前後の収縮期及び拡張期の血圧の変動に関しては一定の傾向を認めず，収縮期及び拡張期の最大血圧変動はそれぞれ 28 mmHg と 16 mmHg であった。MX 投与前後の平均心拍の変動に関しては，8例で上昇し1例は変動なく1例で下降したが最大変動は12搏/分であった（図6）。

VPC の自覚症状は MX 投与後，自覚症状を認めた7例全例で改善を認めた。MX の副作用としては胃腸障害を4例で認めたが，制酸剤併用にて MX の継続投与は可能であった。MX 投与後の VPC 減少率は40.2-99.4%で，75%以上の減少率は10例中9例で認め，最終的 MX の効果判定は9例で有効，1例で無効と判断された（表3）。

表3 各症例の自覚症状改善の有無，副作用の有無，VPC 減少率および MX の効果判定

症例	自覚症状の改善	副作用の有無	VPC の減少率(%)	メキシレチンの効果判定
1	+	−	92.0	有　効
2	+	胃腸障害	84.9	有　効
3		−	94.7	有　効
4	+	−	86.8	有　効
5	+	−	96.3	有　効
6	+	胃腸障害	40.2	無　効
7	+	−	99.0	有　効
8	+	胃腸障害	99.4	有　効
9		胃腸障害	91.6	有　効
10		−	78.5	有　効

考　察

DMD では心障害による臨床症状が出現以前にすでに病理学的に心筋に変性を認め[2]，また DMD 患者の60%に VPC を認めると著者らは報告している[1)3)]。DMD の心障害においては，ホルター心電図や心エコーなどを用いた多面的な検索や治療が必要である。

MX はクラス Ib に属し，心筋収縮力や刺激伝導系に対する抑制作用は弱く[4)5)] 今回の対象のように LVEF が低下している症例に対して比較的安全に投与できると思われる。実際，今回血圧や心搏数などの循環状態が著名に変動した症例はなかった。

MX の有効性は DMD においても，他の報告[6)]同様に血中濃度 0.5 μg/ml 程度より認め，2.0 μg/ml 程度までは重大な副作用を認めず投与可能であった。DMD は病状の違いにより全身の筋肉量も違い，また今回各症例間において体重あたりの MX の投与量が同程度であっても血中濃度に違いを認め，MX の血中濃度を測定することは重要と思われた。

文　献

1）南　良二，亀田桂司ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症におけるヒト心房性ナトリウム利尿ペプトドの血漿濃度について。筋ジストロフィー症の遺伝，臨床，病態および治療に関する研究。昭和63年度研究報告書，190，1989

2）Wakai S, Minami R et al : Electron microscopic

study of the biopsied cardiac muscle in Duchenne muscular dysrophy. J Neurol Sci **84**: 167, 1988

3) 東館義仁, 沢田陽子ら: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症のホルター心電図所見。日児誌 **93**: 956, 1989

4) Block PJ, Winkle RA et al: Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs. Am J Cardiol **52**: 14C, 1983

5) 余川 茂, 秋山 大ら: ヒト心における mexiletine (Kö-1173) の電気生理学的作用。心臓 **14**: 30, 1982

6) 加藤林也, 稲垣春夫ら: Kö 1173 (mexiletine hydrochloride) の1回投与後の生体内動態と臨床効果。臨床薬理 **11**: 363, 1980

重症呼吸不全を伴った筋ジストロフィー患者における器械的人工呼吸療法開始後の臨床経過に関する研究

班　員　笠　木　重　人
国立療養所松江病院

共同研究者　井　後　雅　之[1)]，安　藤　雅　史[2)]，赤　星　進二郎[2)]
[1)] 国立療養所松江病院内科　[2)] 国立療養所松江病院小児科

要　旨

筋ジストロフィー末期の死に至る呼吸不全に対し器械的人工呼吸療法（MV）が導入されて来た。MV による延命期間の臨床経過を調べ考察することを目的とする。対象。当院入院中の DMD 5例，ウーリッチ型1例。呼吸筋萎縮の進行による呼吸不全で延命目的に MV を開始した。方法。次の臨床的指標につき調べた。血液ガス分析値，体重，体温，食事摂取状況，合併症，血液学・血液生化学的検査結果，呼吸機能，運動機能。結果。MV 開始後の臨床経過の中で呼吸機能を除くと安定した状態で推移した。DMD では呼吸機能が開始後改善しその後悪化する経過を示した。合併症は呼吸器疾患が少なく，急性胃拡張を主とした消化器疾患が目立った。まとめ。呼吸機能に代表されるように MV 開始後筋再生は一時活発になるものの筋萎縮は確実に進行する。しかし MV により全身状態は安定して経過することが可能であった。

目　的

筋ジストロフィー末期の死に至る呼吸不全に対し，器械的人工呼吸療法（Mechanical Ventiration; MV と略）が導入されてきた。しかし筋ジストロフィーでは一度 MV を適応すると完全に離脱出来ることは無く，延命のみが治療の目的となる。また全身の筋萎縮が更に進むことや心筋変性の進行による心機能の悪化が予想され，MV 開始時の身体的状態の維持は困難と予想される。従って，MV を治療として筋ジストロフィーに適応することの是非について議論する必要がある。そのため MV を開始している症例について，臨床経過を詳細に検討していくことが重要である。本研究は MV 開始後の臨床経過をまとめ，考察することを目的とする。

対象と方法

対象は，Duchenne type Muscular Dystrophy（DMD）5名，Ullrich type Congenital Muscular Dystrophy（UL）1名の計6名である。年齢は18才から25才，治療経過年数は1年2か月から3年9か月。全例，呼吸筋萎縮による呼吸機能低下，呼吸不全，そして CO_2 ナルコーシスを生じ，延命を目的として MV を開始した。方法。次の臨床的パラメーターについて診療録から調べた。①血液ガス分析値，②体重，③体温，④食事摂取状況，⑤合併症，⑥血液学・血液生化学的検査値，⑦呼吸機能，⑧運動機能。

結　果

①血液ガス分析値（図1 a, b）。MV 開始前は全例 $PaCO_2$ の漸増，PaO_2 の漸減があり，開始直前には $PaCO_2$ は 70 mmHg 以上を示した。開始後は両値とも正常範囲で推移した。経過に伴う悪化は認めなかった。②体重（図2）。

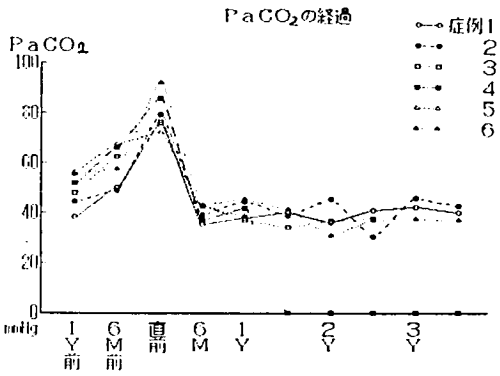


図 1a

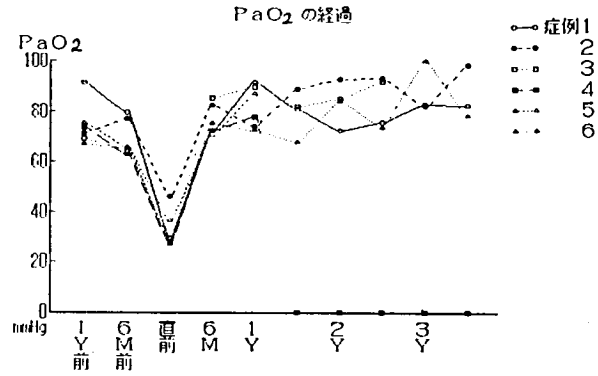


図 1b

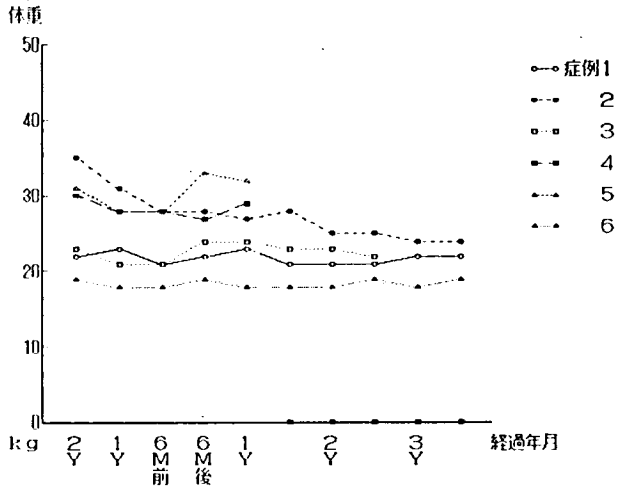


図 2

表1　人工呼吸治療前後での体温（37.5°C）の経過

（単位；日数／6カ月間）

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
1年　～1年半	2	0	0	0	0	0
6月　～1年	3	5	0	0	0	0
～6月　前	0	1	0	0	0	0
（開始月は除く）						
～6月　後	1	5	7	4	0	4
6月　～1年	0	4	2	0	0	2
1年　～1年半	0	2	1			1
1年半～2年	0	0	0			1
2年　～2年半	1	0				2
2年半～3年	5	2				1

診療録にて確認した。
対象となる6か月間に，37.5°C 以上上昇した日数を調べた。

表2　人工呼吸治療前後での食事摂取状況

（単位；日数／6か月間）

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
1年　～1年半	0	—	0	2	0	2
6月　～1年	0	20	0	2	0	0
～6月　前	0	29	2	7	14	0
（開始月は除く）						
～6月　後	7	87	43	11	169	12
6月　～1年	2	51	0	23	60	1
1年　～1年半	3	57	0			1
1年半～2年	0	44	0			1
2年～2年半	1	46				1
2年半～3年	19	72				1

診療録にて確認した。
対象となる6か月間に，80%以上摂取した日数を調べた。

表3　人工呼吸開始後の合併症

症例1	症例2	症例3
12d．気胸	2m．いらいら，不定愁訴	1y1m．鼓腸(輸液)
2m．急性胃拡張	11m．便秘→腹部膨満	
	1y1m．大腿骨々折	
2y．～慢性湿疹	1y5m．鼓腸（輸液）	
他，輸液1回	3y0m．急性胃拡張	
	3m．～慢性湿疹	
	他，輸液1回	

症例4	症例5	症例6
4d．無気肺（切開前）	6d．急性胃拡張	一過性の発熱
2m．無気肺	～3m．時に呼吸困難あり	（1回／半年）
	（気管チューブの位置	
痰の多い時あり	を変え，改善）	

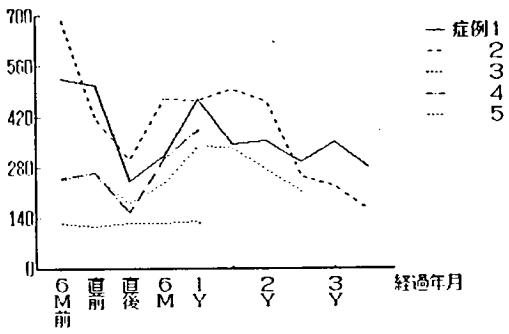


図3　CK値の経過

開始前2年前から開始時にかけて漸減してきているが，開始後は不変ないしは増加，あるいは減少程度の改善を認めた。③体温（表1）。6か月毎に 37.5℃ 以上の体温を示した日数を調べた。開始前に比べ，開始後は 37.5℃ 以上の高体温になる日数が増加した。特に開始後半年間に多いようだ。その後は比較的安定している。37.5℃ 以上の日が3日以上続くことはなかった。④食事摂取状況（表2）。半年毎に，一日当たり供与食事量の80%以上を経口的に摂取出来た日数について調べた。全例，開始直後にはよく食べるようになった。開始前と比較して，その後も摂取量は多いようだ。⑤合併症

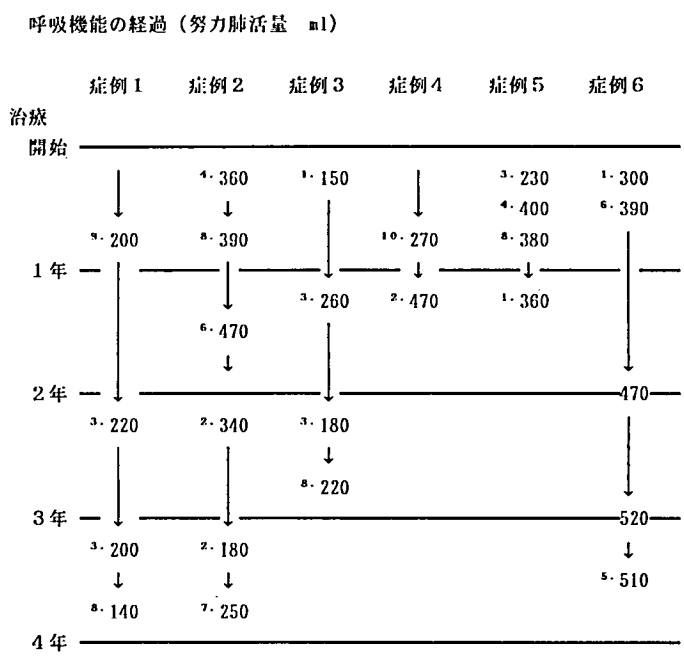


図 4

(表3)。DMD の5症例中4症例において消化器症状が開始後1年頃までに目立った。重症の呼吸器感染症(肺炎等)はなかった。⑥血液学・血液生化学検査値。全例，開始後の経過の中で異常値を示さなかった。CK について CMD の5症例のみ図3に示したが，開始後一時的に CK が増加しその後漸減するという傾向だった。⑦呼吸機能（図4)。努力肺活量について経過を調べた。UL 型の症例6を除き，開始後増加（改善）し，その後減少（悪化）するという傾向を示した。⑧運動機能。症例2，3，4，5は開始後もそれまで維持してきた電動車椅子の利用が可能だった。短時間の離脱時に自分で操作しての移動が行えた。症例6は普通型車椅子を下肢で駆動し移動する機能が保たれた。症例1は開始前に電動車椅子での座位保持が不可能となっており，開始後に再度座位を試みたが不可能だった。可搬型寝台で介助にて移動している。

考　察

MV 開始後，血液ガス分析値は正常であり，体重と体温は比較的安定し，経口的摂食機能と摂取量は保持された。血液学・血液生化学的検査結果では新たな異常の出現はなかった。電動車椅子や UL（症例6）の普通型車椅子の移動機能も維持された。以上から，かなり安定した臨床経過をたどっていると考える。合併症について当初，肺炎に代表される呼吸器疾患が多いと予想していたが，症例4の開始初期の無気肺以外，重篤なものはなく，軽度の上気道炎程度であった。DMD では消化器疾患が目立った。多くは上部消化管の器械的狭窄による急性胃拡張であった。治療によりその都度治癒した。体温において，37.5℃ 以上を示す日数が増えた傾向はあるが，合併症は少ない状態で経過したと考える。

心筋変性による心不全発症は，MV 開始後の生命予後上大きな問題であると考える。我々の心エコー図による検討[1]では，左心障害は症例により正常から心不全の発症を懸念する例まで多様な結果を示した。しかし，現在まで臨床的に心不全症状は認めず，また MV 症例の日常生活での運動量の少なさを考えると酸素消費量は少ないと予想され，直ちに心不全の発症はないと考える。

次に，DMD において呼吸機能と CK はいずれも MV 開始後一過性に増加し以後漸減し

ていくという経過を示した。DMD における CPK が骨格筋量の指標になるとすると，MV 開始後筋再生が活発になってくると思われる。また我々は人工呼吸器からの短時間離脱の状況を同一対象症例において報告したが[2]，呼吸機能の経過と同様に，改善その後悪化という経過であった。これらのことより DMD では MV 開始後1～2年以上は，筋再生に裏付けされて呼吸機能の改善があり，安全に短時間離脱が可能になると考える。一方 UL では呼吸機能と短期離脱時間は改善後悪化せず，DMD と大きく異なった経過を示し興味深い。

以上，MV 開始後の臨床経過を見ると，呼吸機能に代表されるように筋萎縮は一時的に改善するものの，確実に進行して行く。当面心不全は発症しないとしても，長期予後について楽観は出来ないと考える。しかし本研究の対象症例の現時点までの経過年数では，重篤な合併症も少なく，安定した身体状況で延命していると考える。また UL は DMD に比べより安定した臨床経過を取るようであり，MV について DMD より積極的な適応を有するかも知れない。いずれにしても筋ジストロフィー末期の呼吸不全に対する治療を考えて行くためには，今後とも詳細な臨床経過と予後の検討を行いたいと考える。

文　献

1）笠木重人，斎藤　誠ら：重症呼吸不全を伴う Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心筋障害の検討。厚生省，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。平成元年度研究成果報告書　1990

2）武田　弘，笠木重人ら：筋ジストロフィー症における人工呼吸器装着下での QOL の研究―離脱可能時間について―。厚生省，筋ジストロフィー症の療養と看護に関する臨床的，心理学的研究。平成元年度研究成果報告書　1990

Ⅳ. 病理

プロジェクト研究Ⅳ
病　理

筋ジストロフィー症剖検例の検討

——FSH 型筋ジストロフィー症と考えられる兄弟2剖検例——

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学医学部第一病理学教室

共同研究者　藤井義幸[1]，森内　幹[1]，香川典子[1]
足立克仁[2]，木村千代美[2]，松家　豊[2]
向山昌邦[3]，石原傳幸[4]

[1] 徳島大学第一病理　[2] 国立療養所徳島病院
[3] 国立療養所中部病院　[4] 国立療養所東埼玉病院

FSH 型筋ジストロフィーの剖検例は少なく，当研究班登録 301 例中 3 例のみである（表 1）。報告する兄妹 2 例は両親が従兄婚で，患者兄は20歳頃発病，45歳には顔面肩甲上腕腰帯部の筋萎縮，脱力が著しく，かろうじて坐位が保持できる状態となり，50歳にて死亡。上記部位の筋はほぼ完全に脂肪化，所々線維化，前斜筋腹直筋などは筋線維の大小不同をなし，筋線維のよく残っていた腓腹筋には壊死再生もみられた。本例では所々にリンパ球浸潤，頸髄前角，後索などの神経髄鞘の軽度の脱落を認めた。第 2 例（妹）は20歳頃手指のしびれ，35歳上肢挙上，歩行不能，40歳 bed patient，53歳死亡。筋萎縮は第 1 例と同じ分布であったが，腸腰筋，腓腹筋に type 2 よりなる小径角状線維の混在を認めた。両例とも心筋に異常を認めなかった。今回の 2 症例は神経原性萎縮の混在する necrotic myopathy（筋ジストロフィー）に属し，分類上からは LG 型との鑑別が必要と考えられる。

表 1　筋ジストロフィー症剖検登録（1989年迄）

Duchenne type	233
Female Duchenne	2
Becker type	3
Emery-Dreifuss type	1
Limb Girdle type	13
Malignant Limb-Girdle type	1
Facioscapulohumeral type	3
Fukuyama type CMD	21
Ullrich type CMD	2
Distal type	2
Myotonic MD	12
Unclassified	8
Total	301

FSH 型筋ジストロフィー症の剖検例は少なく，当研究班登録301例（1989年迄）（表 1）中 FSH 型と診断されている症例は 3 例のみである。今回剖検所見を検索し得た兄妹の 2 例について報告する。

症例 1　50歳　男性（兄）

両親が従兄婚（図 1）。20 歳頃より上肢近位筋の筋力低下，30歳頃より動揺性歩行・登攀性起立となり，転倒しやすくなった。48 歳入院時，顔面・肩甲・上腕部および腰帯部の筋萎縮・筋力低下が著しく，座位保持がやっとの状態であった（図 2）。また，肝硬変を認めている。CPK 24 U/ml。HBs 抗原（−）。Babinski 反射（+）。EMG 検査は行なわれていない。50 歳，消化管出血にて死亡した。

剖検所見：骨格筋の筋萎縮は全身におよんでいたが，筋肉の変性の程度は部位によりさまざまであった。胸部・肩甲・上腕・大腿部の筋肉はほぼ完全に脂肪織・結合織に置換されていた

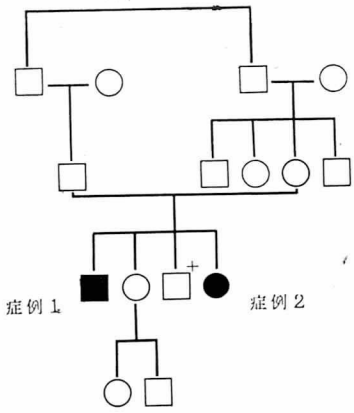


図　1

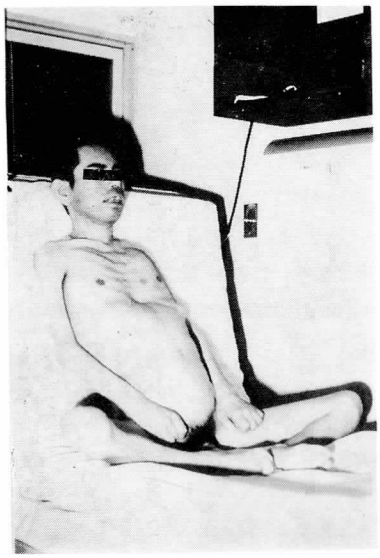


図　2

(図３)。筋線維の比較的残存する前斜筋・腹直筋・縫工筋などの筋肉では，筋線維の大小不同・間質の結合織の増加・中心核の増加・横断面の円形化など筋原性の変化が認められた（図4)。横隔膜・腓腹筋は筋線維がよく残っていたが，壊死・貪食・再生像を散見した（図５)。尺側手根屈筋では小円形萎縮筋を多数認めた(図６)。縫工筋のごく一部に血管周囲性にリンパ球を認めたが（図７)，このような筋肉は少数であった。脊髄では後索の薄束内側部に変性が認められた（図８)。側索には異常は認められなかった。頸髄前角の神経細胞の脱落を認めたが（図９)。腰髄には見られなかった。心筋

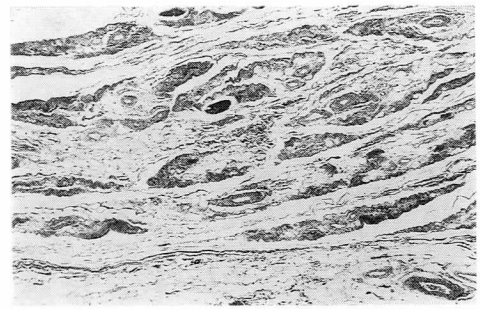


図３　右三角筋　40倍



図４　前斜筋　110倍

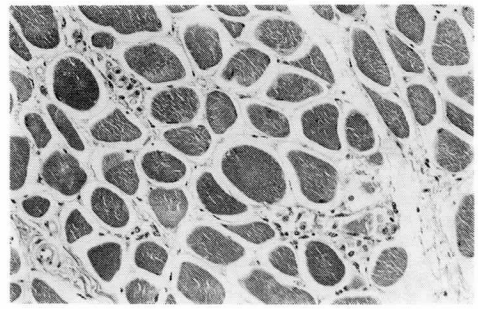


図５　横隔膜　200倍

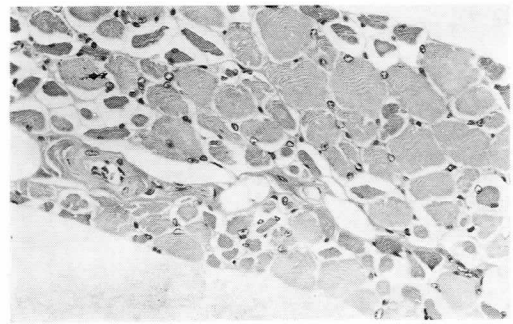


図６　尺側手根屈筋　340倍



図7　縫工筋　200倍

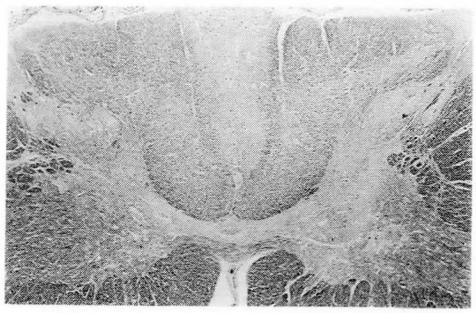


図8　頸髄　15倍　Klüver–Barrera 染色

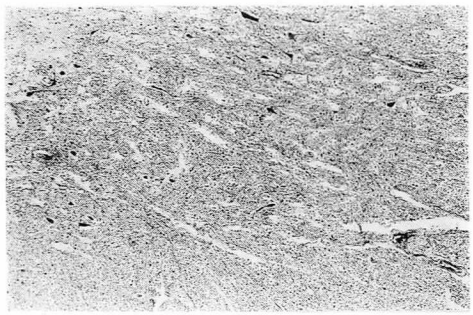


図9　頸髄前角　Bodian 染色　65倍

は虚血によると思われる内膜側の軽い線維化を認めるのみであった。肝臓は甲型肝硬変を認めた。

症例2　53歳　女性（妹）

幼小児期に著変ない。20歳頃より手指のしびれ，手足の動きがわるくなった。27歳頃バンザイが出来なくなり，階段の昇降がしにくくなった。38歳頃より上肢挙上不可・歩行不能となり，40歳入院時寝たきり状態であった。筋萎縮の分布は症例1と同様に顔面・肩甲・上腕および腰帯部に強かった（図10）。また，肝硬変を指摘されている。CPK 13.6 U/m*l*。HBs 抗原



図　10

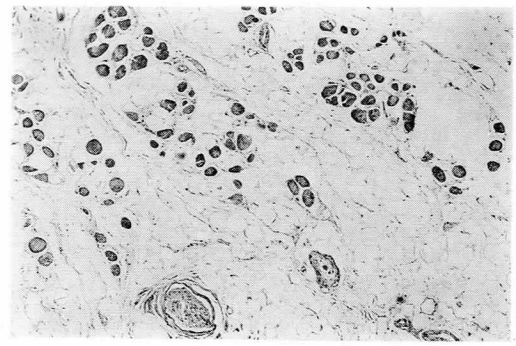


図11　上腕二頭筋　60倍

（＋），抗体（－）。EMG 検査では筋原性のパターンを示した。53歳胃からの出血にて死亡した。

剖検所見：筋肉は症例1とほぼ同様の変性の分布・程度を示していた。すなわち，肩甲・上腕筋群および大腿筋群は残存筋線維がほとんどなく，脂肪化が強かった（図11）。筋線維が比較的残っていた腕橈骨筋・拇指球筋・肋間筋・横隔膜筋などは，間質の結合織の増加・筋線維の大小不同，中心核の増加・壊死筋線維を認めた（図12）。腸腰筋・腓腹筋では小径角状線維を認めた。抗タイプ2ミオシン抗体による免疫組織化学反応では，これらの萎縮筋線維は2型筋線維であった（図13）。リンパ球浸潤は見られなかった。脊髄では後索の変性は認めなかっ

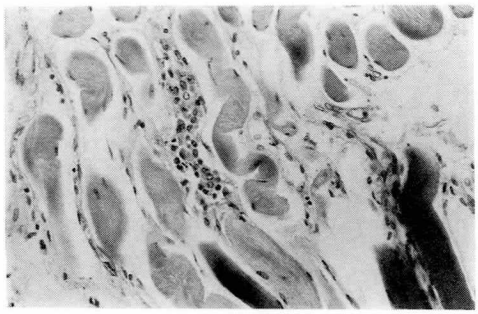


図12 横隔膜 200倍

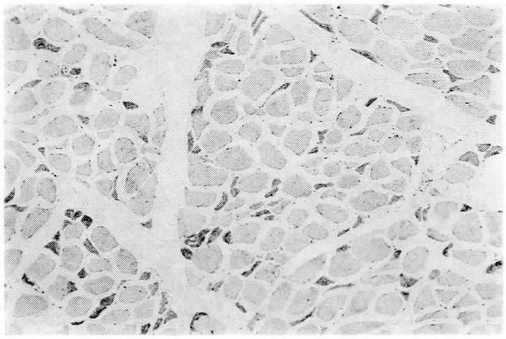


図13 抗2型筋線維ミオシン抗体による免疫染色 腸腰筋 140倍

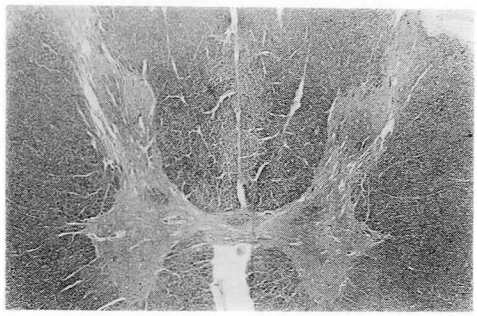


図14 頸髄 Klüver-Barrera 染色 15倍

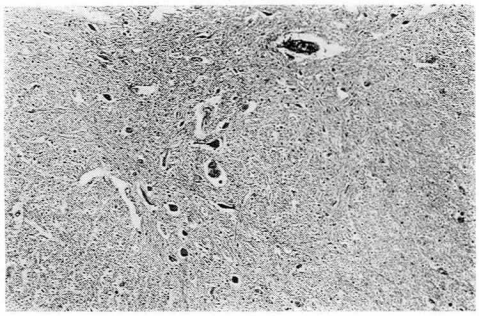


図15 頸髄前角 Bodian 染色 80倍

た（図14）。頸髄前角細胞には脱落はほとんどないと考えられた（図15）。心筋には著変を認めなかった。肝臓は乙型肝硬変を認めた。

考　察

FSH 型筋ジストロフィー症は1884年 Landouzy と Dejerine によって最初に疾患概念として報告されて以来，Duchenne 型・Limb girdle 型とともに筋ジストロフィー症の代表的な1型とされている。しかし，臨床的には異種性が高いと考えられている。Fenichel, Furukawa らは顔面・肩甲・上腕型の筋萎縮を示す脊髄性筋萎縮症（K-W 病）を報告し，さらに Duchenne 型・Becker 型以外の筋ジストロフィー症は脊髄性筋萎縮症の可能性のある事を示唆している。今回提示した2症例も脊髄性筋萎縮症との鑑別を要する所見を有している。しかし前角細胞の脱落は症例1で左右差があり，頸髄で強く腰髄で軽度であったこと，症例2では前角の変化がほとんどなく筋電図所見が筋原性であったこと，筋病理組織像も筋原性変化が主体であったことなどより FSH 型筋ジストロフィー症の範ちゅうに入るものと考えた。また上腕部とともに早期より大腿筋萎縮・筋力低下が強く，臨床的には顔面筋萎縮を除けば Limb girdle 型との鑑別が必要な症例と考えている。今後さらに症例を増やし検討が必要と考えられる。

文　献

1）Landouzy L. and Dejerine J.: De la myopathie atrophique progressive, C. R. Seances Acad. Sci **98**: 53, 1884

2）Abe J., Fujii Y. et al.: Fiber type differentiation and myosin expression in regenerating rat muscles. Acta Pathol. Jpn **37**(10): 1537-1547, 1987

3）Fenichel G. M., Emery E. S. et al.: Neurogenic atrophy simulating facioscapulohumeral dystrophy, Arch. Neurol **17**: 257-260, 1967

4）Furukawa T., Tsukagosi H. et al: Neurogenic muscular atrophy simulating facioscapulohumeral muscular dystrophy, J. Neurol. Sci **9**: 389-397, 1969

5）Furukawa T. and Toyokura Y.: Chronic spinal muscular atrophy of facioscapulohumeral type,

J. Med. Genetics **13** : 285-289, 1976

6) Kazakov V. M., Kovalenko T. M. et al. : Chronic spinal muscular atrophy simulating facioscapulohumeral type and limb girdle type of muscular dystrophy, Eur. Neurol **16** : 90-98, 1977

筋ジストロフィー症と正常外眼筋のジストロフィンの免疫組織化学的観察

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学医学部第一病理学教室

共同研究者　藤　井　義　幸，森　内　　幹，香　川　典　子
阿　部　潤　一，伊　井　邦　雄
徳島大学第一病理

外眼筋線維は構造，代謝が特有なため，各種の全身性筋疾患に際して一般骨格筋とは vulnerability が異っている。Duchenne 型，LG 型筋ジストロフィーおよび非筋疾患対照例の外眼筋について組織学的・組織化学的およびジストロフィンの免疫組織化学的検索を行った。その結果 Duchenne，LG 型筋ジストロフィーでは外眼筋にも少数の筋線維壊死，脱落を認め，かつ twitch 型筋線維の方が slow tonic 型筋線維より侵されやすいと考えられた。ジストロフィンは対照例ではすべての筋線維内細胞膜に一致して存在し，Duchenne 型では全筋線維に欠損していた。

筋ジストロフィー症では，眼筋を侵す特殊なタイプを除いて眼球運動は末期までほとんど障害されないが，Duchenne 型の剖検例で外眼筋に変化が認められることは，前回までに我々が報告してきた。今回我々は，抗 60 kd のジストロフィン抗体を用い，Duchenne 型，LG 型の筋ジストロフィー症と，対照例の外眼筋におけるジストロフィンの局在を中心に，免疫組織化学的検索ならびに組織化学的検索を行なったので報告する。

研究材料および方法

研究材料は，剖検時採取した外眼筋（上直筋，上斜筋，内側直筋）と斜視の外科手術時に採取した内側直筋を用いた。対照例は剖検 2 例（16歳 男，75歳 男），手術材料 4 例（3 歳 女，6 歳 女，16歳 女，17歳 女），Duchenne 型は 2 例（18歳 男，20歳 男），LG 型は 1 例（35歳 男）について検索した。免疫組織化学反応は，約 8 μm 厚の凍結切片を用い ABC 法によった。抗ジストロフィン抗体（Dr. Hoffman より，60 kd，polyclonal）は 500 倍希釈，4 ℃，overnight で反応させた。同時に，H-E 染色，Gomori-Trichrome 染色，NADH 反応，myosin ATPase 反応も行った。

結　果

1）外眼筋の一般組織像

対照剖検例の 16 歳，男性の内側直筋の H-E 染色を図 1 に示した。外眼筋の筋線維は，一般骨格筋に比べ丸みを帯び細く，筋束間に結合織が入っている。

Duchenne 型の20歳，男性の上直筋の H-E 染色を図 2 に示した。この症例では，末期まで眼球運動の障害は認められなかった。しかし，組織学的にはかなりの変化があり，個々の細胞間にまで線維化がおよんでいる。図 1 に示した対照例に比べ，筋線維の大小不同が強い。また，図 2 の中央部に示すように，数個の太く濃染する opaque fiber に相当する筋線維を認め，それに接して，focal な筋線維の強い萎縮と脱落を認める。図 3 は，同一症例の内側直筋であるが，phagocytosis を伴った筋線維の壊死と考え

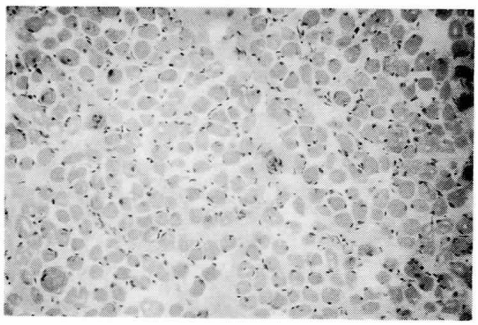


図1 対照（16歳，男）内側直筋
HE 染色 150倍

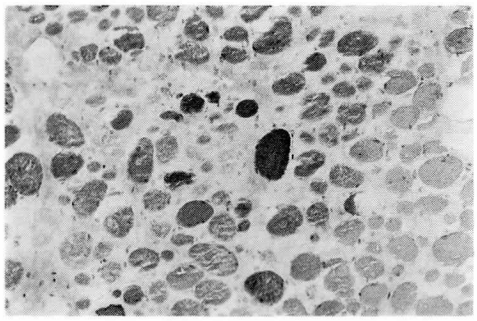


図2 Duchenne 型 上直筋（20歳，男）
HE 染色 150倍

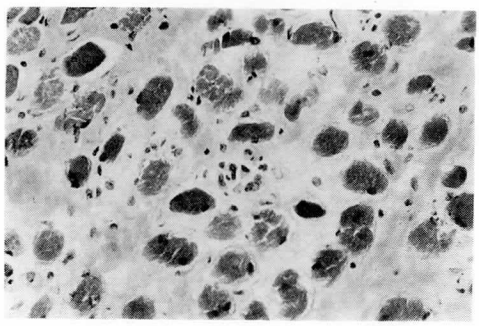


図3 Duchenne 型（20歳，男）内側直筋
HE 染色 300倍

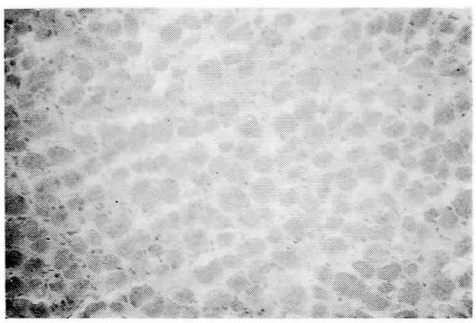


図4 Limb-girdle 型 上直筋
HE 染色 150倍

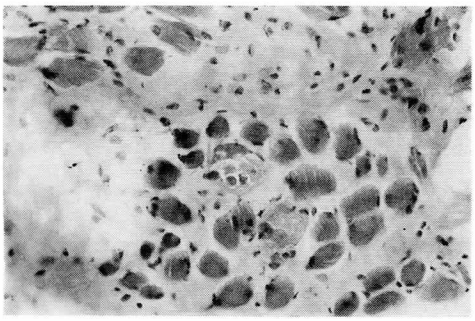


図5 Limb-girdle 型 上直筋
HE 染色 300倍

られる像が認められた。

Limb-girdle 型の上直筋の H-E 染色像を図4, 5 に示した。多くは，図4に示すように正常と変わらない所見であるが，まれに図5に示すような，線維化と壊死が認められた。図5の中央部には壊死筋の貪食と考えられる所見を示してある。

2）外眼筋の組織化学

図6は対照，図7は Duchenne 型，図8は Limb-girdle 型の外眼筋の pH 4.4 の myosin ATPase 反応所見である。Duchenne 型では，辺縁部，中央部とも陽性の筋線維の比率が正常例に比べて増加している。辺縁部における pH 4.4の myosin ATPase 陽性筋線維は，布村，

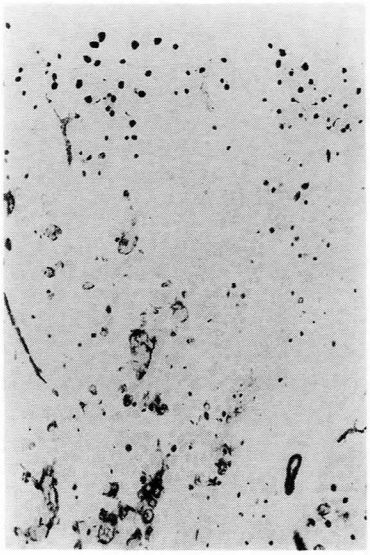


図6 対照（16歳，男）
myosin ATPase 反応（pH 4.4）60倍

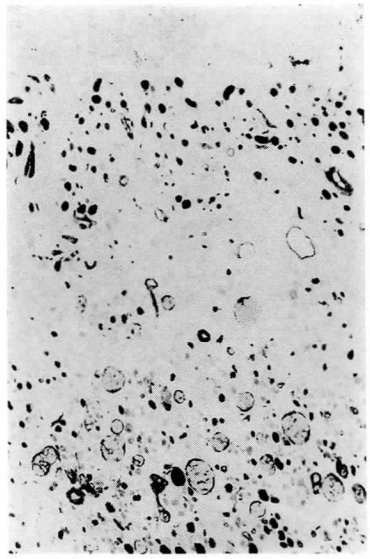


図7 Duchenne 型（20歳，男）
myosin ATPase 反応（pH 4.4） 60倍

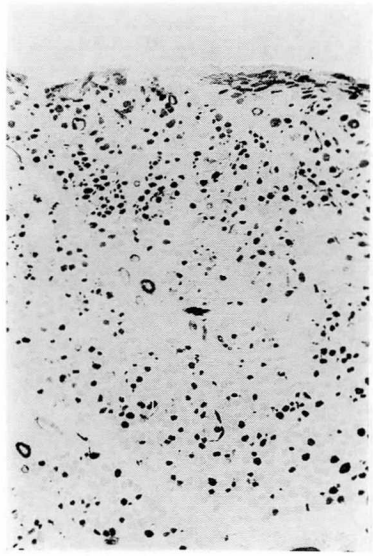


図8 Limb-girdle 型（35歳，男）
myosin ATPase 反応（pH 4.4） 60倍

藤井らによると，slow tonic fiber を含むと考えられており，Duchenne 型ではこの筋線維が侵されないで残っていることを示唆しており，興味ある所見である。

Limb-girdle 型では，pH 4.4 の myosin ATPase 陽性筋線維は，Duchenne 型と同様の態度を示した。

3）外眼筋のジストロフィン染色

図9に示すごとく，対照剖検例上直筋におけるジストロフィンは，筋線維のタイプに関係なく，すべての筋線維の全周にわたって陽性であった。

図10は17歳，女性の手術摘出した内側直筋のジストロフィン染色を示した。剖検例同様，すべての筋線維に全周に，陽性反応を認めた。

図11は，Duchenne 型筋ジストロフィー患者の内側直筋におけるジストロフィン染色であ

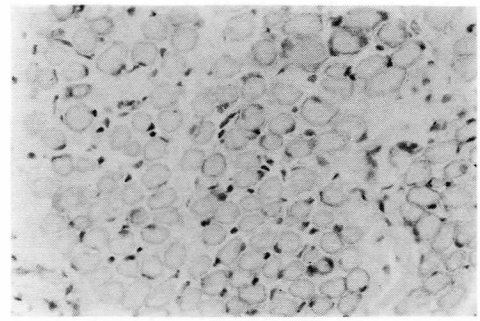


図9 対照（75歳，男） 上直筋
ジストロフィン染色 300倍

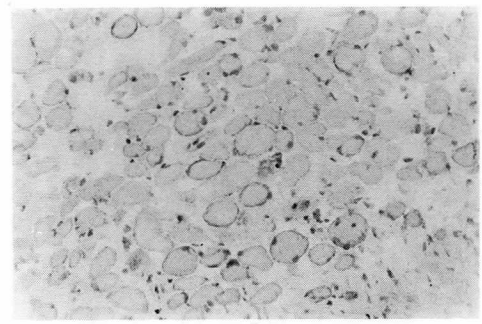


図10 対照（17歳，女） 内側直筋
ジストロフィン染色 240倍

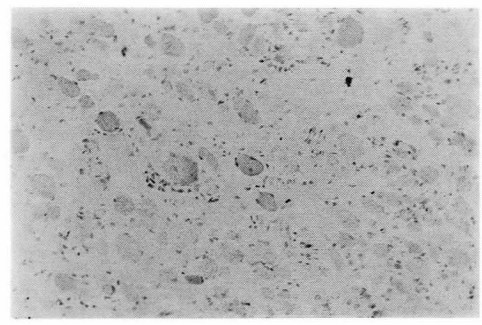


図11 Duchenne 型（18歳，男） 内側直筋
ジストロフィン染色 150倍

る。Duchenne 型でも一般骨格筋と同様，すべての筋線維でジストロフィンの反応は陰性であった。

Limb-girdle 型では少数の筋線維を除いて良好な染色結果を得られなかった。これは，死後変化が加わっているためと考えられ，なお検索中である。

結　論

1）Duchenne 型および Limb-girdle 型筋ジストロフィー症の外眼筋では，程度の差はあれ筋線維の散在性の壊死，小巣状の脱落および線維化を認めた。

2）Duchenne 型および Limb-girdle 型筋ジストロフィー症の外眼筋では，辺縁部，中央部ともに酸性 myosin ATPase 活性を持つ筋線維の密度が高かった。これは twitch 型筋線維に比し，slow tonic 型筋線維がよく残存しているためと考えられた。

3）正常の外眼筋では，骨格筋と同様すべての筋線維にジストロフィンが，細胞膜に一致して認められた。

4）Duchenne 型筋ジストロフィー症の外眼筋では，すべての筋線維においてジストロフィンは骨格筋と同様，証明されなかった。

文　献

1）T. U. Hoogenraad, F. G. I. Jennekens et al : Histochemical fibre types in human extraocular muscle, an investigation of inferior oblique muscle. Acta Neuropathologica **45** : p. 73-78 1979

2）S Nunomura, K Hizawa et al : A histochemical study on fiber types in human extraocular muscles. Biomedical Research **5** : p. 295-302 1984

3）藤井義幸，檜沢一夫ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における外眼筋病変。日本病理学会誌 **74** : p. 479, 1985

4）檜沢一夫，藤井義幸ら：抗ミオシン抗体による人外眼筋の免疫組織化学的分類，筋ジストロフィー症の遺伝疫学臨床および治療開発に関する研究，昭和61年度研究報告書 p. 356-359, 1986

5）Hoffman EP, Knudson CM et al : Subcellular fractionation of dystrophin to the friads of skeletal muscle, Nature **330** : p. 754-758, 1987

6）Bonilla E, Samiff CE ef al : Duchenne muscular dystrophy, Deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. Cell **54** : p. 447-452, 1988

筋緊張性ジストロフィーの中枢神経病変

班　　員　向　山　昌　邦
国立療養所中部病院

共同研究者　臼　井　康　臣[1)]，富　　英　明[2)]
春　原　経　彦[2)]，祖父江　逸　郎[3)]

[2)] 市立岡崎病院　[1)] 国立精神・神経センター武蔵病院　[3)] 国立療養所中部病院

要　旨

筋緊張性筋ジストロフィーの2男性例の中枢神経病変を病理組織学的に検索した。両例の脳幹神経核や脊髄前角では神経細胞の萎縮，脱落を認めたが，これらは末期に認めた嗄声，嚥下障害，呼吸障害に対応した病変と考えられた。その他両例で脳室の拡大を認め，視床神経細胞内にエオジン好性封入体を認めた。症例2では大脳皮質神経細胞の配列異常を局所的に認めた。本症で臨床的に認める知能障害，自発性欠如，性格異常などの精神症状の原因については，上記の中枢神経病変のほか，髄液の循環動態や栄養障害，呼吸循環障害，内分泌障害など多臓器障害との関連をも含めて今後検討してゆく課題と考える。

はじめに

筋緊張性ジストロフィーでは，骨格筋，心筋のほか，感覚器（眼，耳），循環器，呼吸器，消化器，内分泌器など，多系統臓器の障害が報告されている。中枢神経系では，臨床的に知能障害，自発性欠如，無関心，性格異常などが知られている。

本研究では自験2例の脳，脊髄を病理組織学的に検索した結果について報告する。

症　例

症例1。45才男。職業電気部品管理。家族歴なし。31才時より寒冷時の myotonia あり。36才時神経内科受診。frontal baldness, hatchet face，嚥下障害，四肢の筋萎縮，筋力低下，腱反射消失，percussion myotonia を認めた。45才時嗄声，嚥下困難，歩行不能にて入院。4カ月後に呼吸不全，気管支肺炎で死亡。

臨床検査成績：血清 T_3 0.98 ng/dl（正常 1.10～1.74），総コレステロール 124 mg/dl（140～250），尿中 17-KS 3.1 mg/日（3.5～11.8）。末梢血，尿，血清 GOT, GPT, LDH, CK，心電図などは正常。脳波は α 波の基礎波に散発的に 7 Hz の徐波を混入。頭部 CT スキャンでは側脳室の拡大と大脳，脳幹の中等度萎縮を認めた。

症例2。39才男。無職。母は myopathic face であったが40才時に急性心不全で突然死している。本人は出生時仮死状態。乳児期より精神運動発達遅延，myopathic face あり。5～17才肺結核の療養。20才時 IQ 32。四肢筋力は低下していたが歩行は可能。39才時原因不明の下痢をくり返し，四肢筋力低下進行。神経内科入院。myotonia, frontal baldness 白内障を認めた。呼吸障害のため3カ月後に死亡。

臨床検査成績：75 g OGTT で平坦型。心電図では左脚ブロック，心室性期外収縮。脳波は基礎波が 7～8 Hz の低電位徐波。頭部 CT スキャンでは脳室拡大と透明中隔欠損を認めた。

神経病理所見

両例とも骨格筋には典型的な筋緊張性ジストロフィーの病変を認めた。ここでは脳，脊髄の

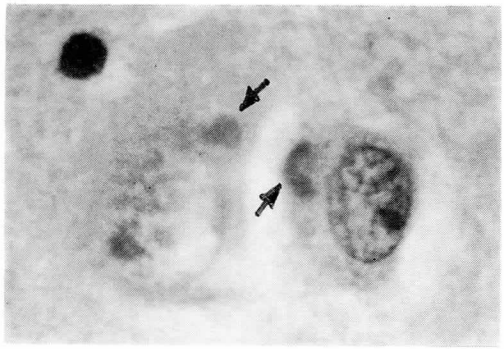


図1　症例1の視床神経細胞の胞体内に見られたエオジン好性封入体（矢印）。
HE 染色　3,000×

病理所見を中心に述べる。

脳重は症例1が 1,420 g，症例2が 1,210 g。両例の視床神経細胞の胞体内にエオジン好性封入体（図1）を認めた。また脳幹神経核や脊髄前角の神経細胞の萎縮，脱落（図2～4）を認めた。神経細胞の脱落の程度は，筋萎縮性側索硬化症の場合と比べるとそれほど強いとはいえないが，症例1の頸髄（図3上）では前角全体で神経細胞の数が減っていた。また症例1の腰髄（図4上）や症例2の脊髄前角（図3下，4下）では内側神経細胞群の神経細胞数の減少が目立った。

症例2では透明中隔欠損があり，大脳皮質神経細胞の配列異常を軽度に認めた（図5）。

なお両例とも老人斑や Alzheimer 神経原線維変化は認めなかった。

脊髄後根神経節では，両例とも神経細胞の中等度脱落と随伴細胞の増生を認めた（図6）。

考　察

両例に認めた中枢神経病変は，各症例の臨床像に対応した所見と思われる。迷走神経背側核，疑核，舌下神経核や脊髄前角に認めた神経細胞の萎縮，脱落は末期に認めた嗄声，嚥下障害，呼吸障害と関連した病理像と思われる。

筋緊張性ジストロフィーの剖検例において，両例で認めたような脳幹神経核や脊髄前角の神経細胞の変性を指摘した研究報告はこれまでにもいくつかあるが，その変性の程度は筋萎縮性側索硬化症のような典型的な変性疾患と比較すると，それほど高度とはいえず，本症でしばしば見られる栄養障害，循環障害，内分泌障害に伴って発現した二次性病変の可能性も否定できない。しかしこれらの中枢神経病変が，筋緊張性ジストロフィーの筋電図検査で認める神経原性変化や筋生検検査で認める小径筋線維群の出現の直接の原因となっていることは確かであり，本症に特徴的な多臓器病変の一つとして今後検討してゆく必要があろう。

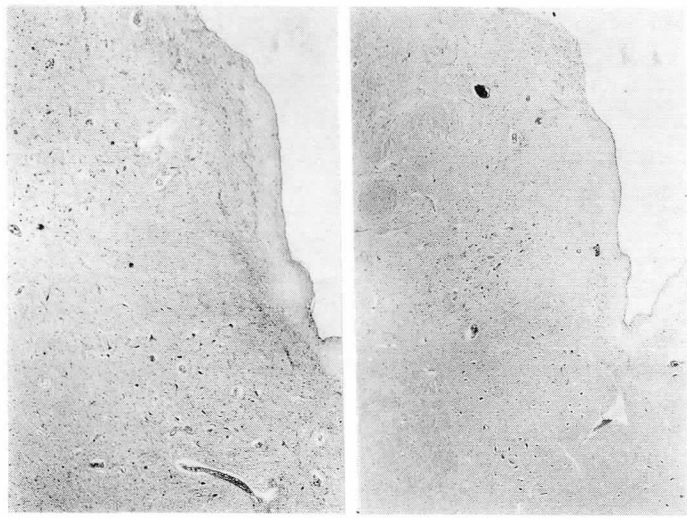


図2　症例1（左図，Bodian 染色）および症例2（右図，HE 染色）の迷走神経背側核と舌下神経核における神経細胞の萎縮と脱落。60×

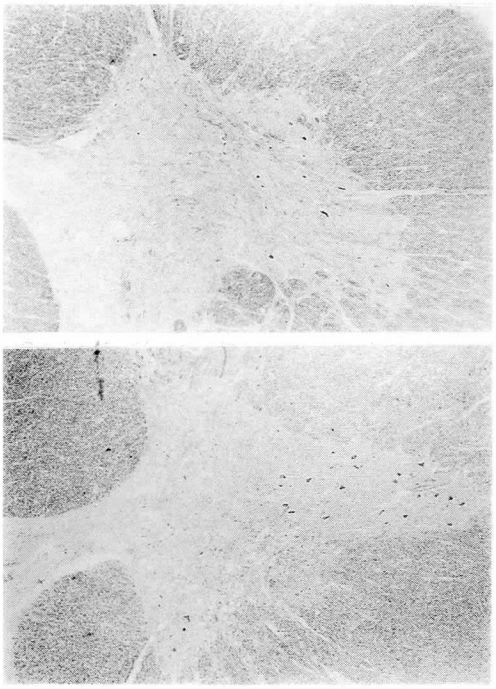


図3　症例1（上図）および症例2（下図）の頸髄前角の神経細胞の萎縮と脱落。KB 染色　60×

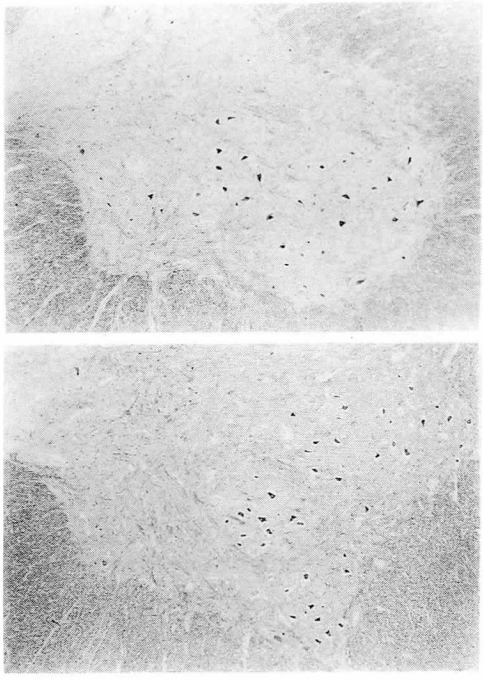


図4　症例1（上図）および症例2（下図）の腰髄前角の神経細胞の萎縮と脱落。KB 染色　60×

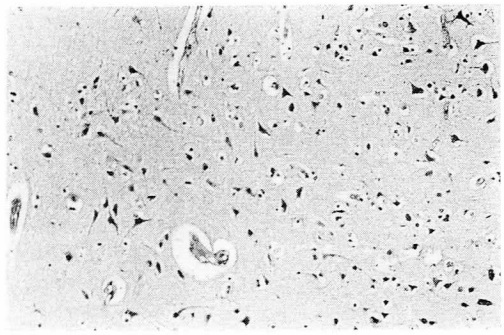


図5　症例2の前頭葉皮質に認めた神経細胞の局所的な配列異常。Bodian 染色　300×

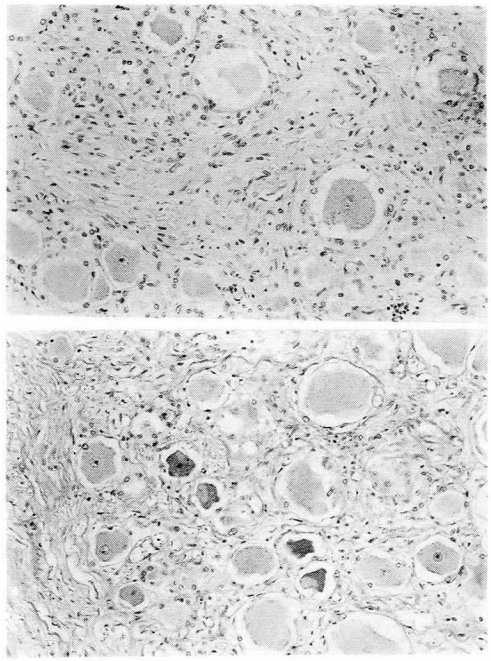


図6　症例1（上図）および症例2（下図）の腰髄後根神経節の神経細胞脱落と随伴細胞の増生。HE 染色　300×

両例の視床で認めた神経細胞内エオジン好性封入体は Culebras ら（1972）が本症で高頻度に出現することを報告して以来注目されている。その後の研究でこの封入体は本症以外の剖検脳の視床でも低頻度ながら出現することが判明している。しかもこの封入体は新生児には認められず，成人になってはじめて出現し，中高令者になるほど多発することが知られており，加令現象の一つとも考えられている。しかし，

本研究でも認めたことであるが，封入体をもった神経細胞数の全視床神経細胞数に対する割合は，せいぜい10％程度であるので，この病変がいかなる臨床症状と対比しているかはまだわかっていない。

症例2の大脳皮質では神経細胞の配列異常を局所的に認めたが，この例はいわゆる先天性筋緊張性ジストロフィーの症例であり，臨床的にみられた高度の知能障害と何らかの関連が示唆される。

最近三竹ら，大塚らは本症の辺縁系にAlzheimer神経原線維変化を認めた剖検例を報告しており，本症の脳における早発老化病変の可能性を論じている。本研究でもこの点に注目して検索したが，両例のいずれにも老人斑やAlzheimer神経原線維変化は認めなかった。本症でしばしば認める知能障害の原因については，脳室拡大に伴う髄液の循環動態との関連や，内分泌障害など多臓器障害との関連をも含めて，今後ひきつづき検討してゆく課題と考える。

文　献

1) Berthold H : Zur pathologischen Anatomie der Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert). Dtsch Z Nervenheilkd **178** : 394, 1958

2) Culebras A, Segarra JM, et al : Eosinophilic inclusion bodies within neurons in human thalamus, J Neurol Sci **16** : 177, 1972

3) Hitzenberger K : Ueber myotonische Dystrophie. Monatsschr Psychiart Neurol **47** : 249, 1920

4) 三竹重久，稲垣俊明ら：筋緊張性ジストロフィーの2剖検例におけるアルツハイマー神経原線維変化の出現。臨床神経 **29** : 488, 1989

5) 大塚成人，中野今治ら：海馬傍図に多数の神経原線維変化を認めた myotonic dystrophy（54才男性）の1例。第111回日本神経学会関東地方会。1989, 12. 2．東京

6) Peña CE : Intracytoplasmic neuronal inclusions in the human thalamus. Acta Neuropathol **52** : 157, 1980

7) Walton JN, Irving D, et al : Spinal cord limb motor neurons in dystrophia myotonica. J neurol Sci **34** : 199, 1977

Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者の生検筋における組織化学および免疫組織学的（抗ジストロフィン抗体を用いた）検討

班　員　舘　　延　忠
札幌医科大学小児科
共同研究者　佐々木　公　男，若　井　周　治
札幌医科大学小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）4保因者からの生検筋を組織化学および免疫組織学的（抗ジストロフィン抗体を用いた）に検討した。保因者は，家系図より definite 1, probable 2, possible 1 であった。全ての保因者は，神経学的に異常を認めなかった。

血清ＣＫ値は，正常から3倍まで上昇していた。抗ジストロフィン抗体を用いての免疫染色では，probable 1名にのみジストロフィン欠損線維が0.3％に認められた。他の3名には，ジストロフィン欠損線維は認められなかった。組織化学的所見は，3名に軽度の異常（中心核の増加，大小不同，intermyofibrillar network の乱れ，fiber type の異常）を認めた。ジストロフィン欠損線維の割合が非常に低かったのは，対象とした保因者が，神経学的に異常なく，CK値も正常から軽度上昇を示したためかも知れない。今後の症例の集積が必要である。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の保因者の検索は，治療法がない現在，重要な問題である。従来ＣＫ値が保因者のマーカーとして用いられてきた。近年，DNA 分析が可能になり保因者診断に用いられる様になってきたが，DMD の DNA 欠失が認められるのは60％程度でありまだ完全とは言えない。

著者らは，DMD 保因者と思われる4例に関して，従来からの組織化学的所見に加えて，抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織学的所見に関して報告する。

対　象（図1）

家系1：発端者は，3歳男児で歩行開始よりGower の症候を示していた。高 CK 血症および筋生検より定型的 DMD と診断された。家系図より母の弟2人は，DMD であって，16歳と30歳に死亡していた。以上より母（症例1）は definite，母の祖母（症例2）は probable carrier と思われた。CK 値は，症例1は 103 IU/L，症例2は 740 IU/L（N：30～210）と正常範囲および正常の3倍程度の上昇を示していた。2症例とも神経学的には異常を認めなかった。

家系2：発端者は，14歳の DMD 男児であり2人の兄は，DMD にてそれぞれ16歳と19歳に死亡している。母（症例3）は，probable carrier と思われる。CK 値は 298 IU/L であり，神経学的に異常を認めなかった。

家系3：発端者は，7歳女児，独立歩行の遅延を示し，歩行開始時より Gowers 徴候は陽性で下肢近位筋群の萎縮と腓腹筋の仮性肥大を認めた。CK 値は8590と高値を示した。高精度染色体分析を含めた染色体分析には異常を認めなく，DNA 分析でも本児および母の DMD DNA の欠失は認めなかった。筋生検所見は，定型的

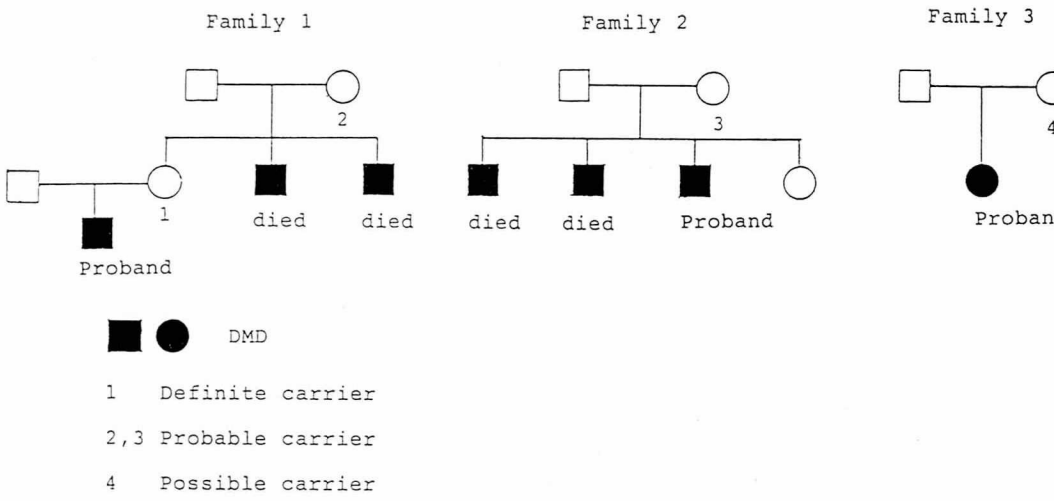


図 1



図2 ジストロフィン陽性線維とジストロフィン陰性線維はモザイク状になっている。×200

DMD の組織所見を呈し，抗ジストロフィン抗体染色では，ジストロフィン陰性線維が 71％，ジストロフィン陽性線維が，モザイクに存在（図2）することより，女性 DMD と診断した。母（症例4）は神経学的に異常なく，CK 値は 450 IU/L で possible carrier と思われた。

方　法

筋生検は上腕2頭筋より行ない，組織学および組織化学的染色は，H-E, modified Gomori-Trichrome, NADH-TR, ATPase pH 4.25, 4.6, 10.7 を行ない検討した。抗ジストロフィン抗体を用いた免疫染色は，Miranda らの方法に準じて行なった。H-E 染色で，中心核の頻度，NADH-TR では intermyofibrillar network の乱れ，ATPase では fiber type の異常を検討した。抗ジストロフィン抗体を用いた免疫染色で 300 本以上の筋線維中におけるジストロフィン陰性線維を算定した。

結　果

症例1：H-E, NADH-TR, ATP 染色において異常所見は認められなかった。

症例2：H-E 染色では，軽度の筋線維の大小不同および中心核の増加（図3-A），NADH-TR 染色では，intermyofibrillar network の乱れ（図3-B），を，ATPase pH 4.6 染色では type 1 fiber の predominance を示した。

症例3：H-E 染色では，筋線維の大小不同および中心核の増加，NADH-TR 染色における intermyofibrillar network の乱れ，ATPase pH 4.6 での type 1 fiber predominance（図3-C）を示した。

症例4：H-E 染色では，中等度の筋線維の大小不同および中心核の増加，NADH-TR 染色における intermyofibrillar network の乱れ，ATPase pH 4.6 における type 2A fiber の減少（図3-D）を示した。

抗ジストロフィン抗体を用いての免疫染色では，症例1，2，4では，ジストロフィン陰性線

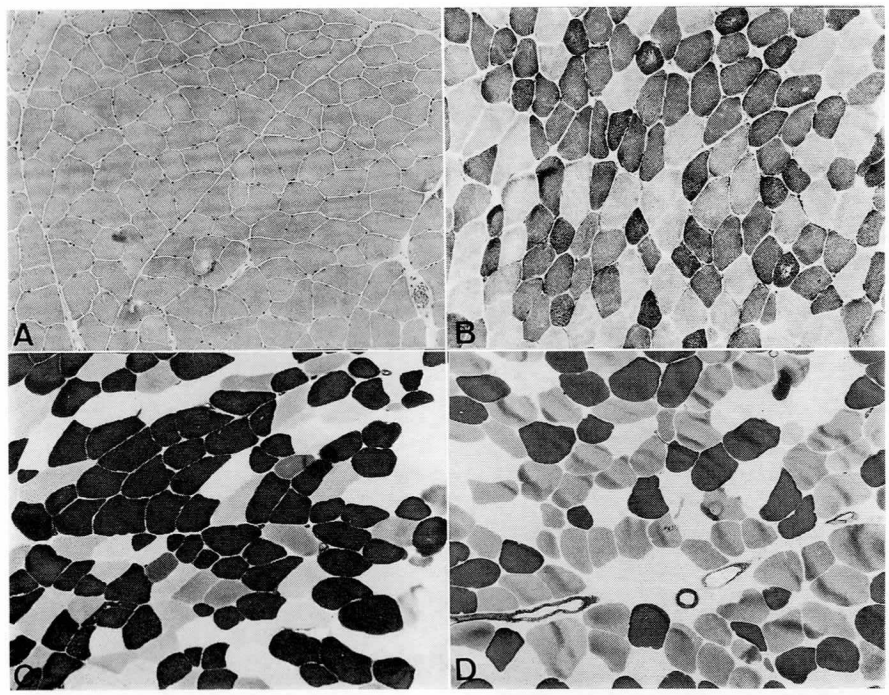


図3　A：症例2（H-E）.　　B：症例2（NADH-TR）.
C：症例3（ATPase pH 4.6）.　　D：症例4（ATPase pH 4.6）.　×100

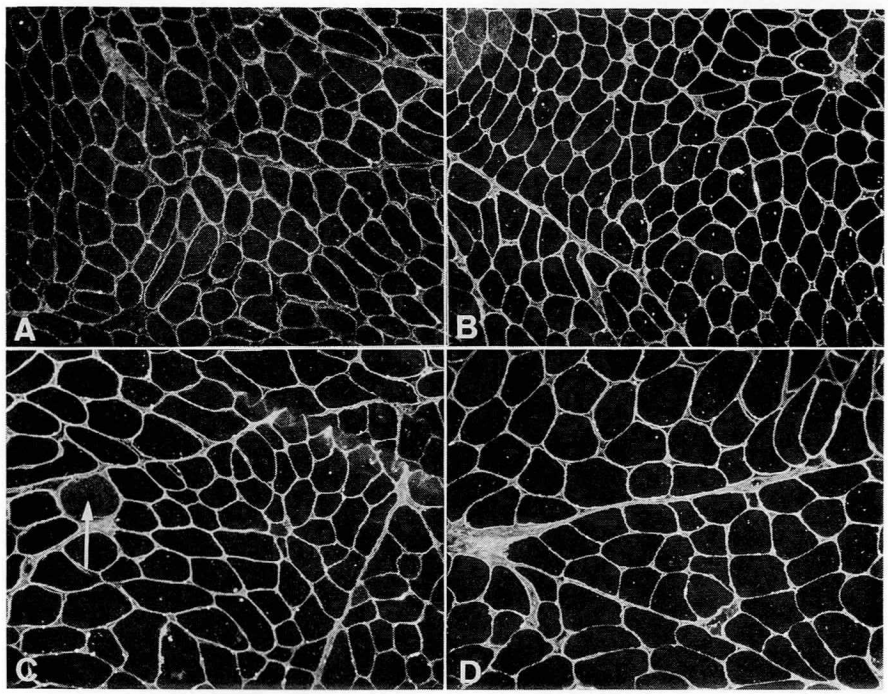


図4　抗ジストロフィン抗体による免疫染色
A：症例1　　B：症例2　　C：症例3（ジストロフィン陰性線維　↑を示す。）
D：症例3　　×100

維は認めなかったが，症例3のみに0.3％にジストロフィン陰性線維を認めた（図4）。

考　按

一般に DMD carrier は，臨床症状を示さないが，稀に筋力低下，腓腹筋の仮性肥大等を認めることがある[1]。definite carrier の 70％が血清ＣＫ値の上昇を認めると言われている[2]。Maunder-Sewery と Dubowitz[3] は，definite carrier の 71％に筋線維の大小不同，中心核の増加，intermyofibrillar network の乱れ等を認めたとしている。近年，DMD において欠損している蛋白が遺伝子より同定され，“ジストロフィン”と呼ばれた[4]。DMD 筋において，免疫組織学的[5][6]および Western blotting 法[7]によりジストロフィンの欠損が明らかになった。Arahata ら[8]は，症候性 DMD carrier の筋を抗ジストロフィン抗体染色により検索し，モザイク状になることを報告した。さらに Arahata ら[9]は，４人の無症候性で，血清 CK 値の４倍まで上昇を示す definite carrier を検討し，全例モザイク状の組織所見を呈し，DMD の carrier 検索には，抗ジストロフィン 抗体染色が一番有用であると報告した。Bonilla ら[10]は，ジストロフィン陰性線維は，無症候性 carrier では，0～4.3％，症候性 carrier では 18～32％と報告している。著者らの症例において，ジストロフィン陰性線維が非常に少なかったのは，1)：無症候性でしかもＣＫ値が正常から高くて正常の３倍までの DMD carrier を対象にしたためかも知れないこと。2)：著者らが使用した抗ジストロフィン抗体（Hoffman と Kunkel の開発した抗体）と Arahata らが使用した抗体の違いによるものかも知れない。今後，無症候性でCK値が正常範囲内の definite carrier の検討の集積が必要であろう。

文　献

1) Moser H : Duchenne muscular dystrophy : pathogenetic aspects and genetic prevention. Hum Genet **66** : 17, 1984

2) Emery AEH : Duchenne muscular dystrophy. Genetic aspects, carrier detection and antenatal diagnosis. Br Med Bull **36** : 117, 1980

3) Maunder- Sewry CA & Dubowitz V : Needle muscle biopsy for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Part 1. light microscopy-histology, histochemistry and quantilation. J Neurol Sci **49** : 305, 1981

4) Hoffman EP, Brown RH et al : Dystrophin : The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell **51** : 919, 1987

5) Miranda AF, Bonilla E et al : Immunocytochemical study of dystrophin in muscle cuitures from patients with Duchenne muscular dystrophy and unaffected control patients. Am J Pathol **132** : 410, 1988

6) Arahata K, Ishiura S et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody aganist Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 861, 1988

7) Hoffman EP, Fischbeck KH et al : Characteristics of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Eng J Med **318** : 315, 1988

8) Arahata K, Ishihara T et al : Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy. N Eng J Med **320** : 138, 1989

9) Arahata K, Hoffman EP et al : Dystrophin diagnosis : Comparison of dystrophin abnormalities by immunoflorescence and immunoblot analyses. Proc Natl Acad Sci USA **86** : 7154, 1989

10) Bonilla E, Schmidt B et al : Normal and dystrophin-deficient muscle fibers in carriers of the gene for Duchenne muscular dystrophy. Am J Pathol **133** : 440, 1988

抗 dystrophin 抗体で証明され心不全にて若年死した Becker 型筋ジストロフィー症の一例

班　　員　山　崎　元　義
国立療養所新潟病院神経内科

共同研究者　石　黒　英　明[1)]，小　池　亮　子[2)]
中　野　亮　一[2)]，松　原　奈　絵[1)]
[1)] 新潟大脳研神経内科　[2)] 国立療養所新潟病院神経内科

要　旨

今回我々は，15歳で死亡した Becker 型進行性筋ジストロフィ症を経験した。6歳頃より歩容異常で発症し，徐々に筋力低下が進行したため臨床経過より Duchenne 型進行性筋ジストロフィ症が疑われていた。12歳頃より心機能異常が目だつようになり，最終的に心不全で死亡した。同胞には，高CK血症のみを示す弟と，重症型進行性筋ジストロフィ症を発症している弟がいる。本症例の剖検より得た筋を，Dr. Hoffman より供与された抗 dystrophin 60K 抗体を用いた免疫染色を施したところ，いわゆる patchy な染色態度を示し，Becker 型進行性筋ジストロフィ症と診断した。検索した範囲では，筋変性像の程度と dystrophin の染色性には明かな相関等は認められなかった。重症の心機能障害を伴い，若年で死に至った Becker 型筋ジストロフィ症は稀で，同胞も含め，dystrophin 蛋白，遺伝子異常に関しても更に詳細な検討が必要と考えられた。

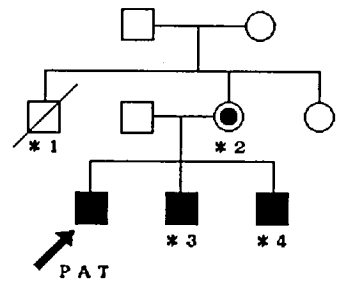
目　的

Kunkell, Hoffman の dystrophin 蛋白の発見以来，進行性筋ジストロフィ症の診断は従来の臨床診断に加えて，遺伝子，蛋白レベルでの診断が可能となっている。また，Duchenne 型 (DMD), Becker 型 (BMD) の分類に関してはその蛋白の存在様式の違いとなって明確にされるようになってきた[1)2)3)]。今回我々は，重症の心不全症状で15歳5カ月の若年で死亡し，剖検後の筋肉の組織化学染色を Dr. Hoffman より供与された抗 dystrphin 抗体を用いて行い Becker 型と診断しえた一例を経験したので報告する。

症　例

15歳6カ月　男性

家族歴　母方の叔父は，死因不明で14歳で死亡。母親は高CK血症を指摘されている。同胞に運動機能正常で高CK血症を指摘されている弟と，重症型の筋ジストロフィ症が発症している弟がいる。(図1)



＊1　14歳で死亡（死因不明）
＊2　高 CK 血症
＊3　高 CK 血症
＊4　進行性筋ジストロフィ症

図　1

既往歴　出生時，乳幼児期に異常は認められない。

現病歴　6歳で，歩行障害出現。某病院にて，DMD の診断を受ける。10歳　動揺性歩行が目だつようになる。11歳　Gower's sign 著明となる。12歳　国療新潟病院入院。Stage IIa，四肢近位筋優位の筋力低下および萎縮を認め，深部腱反射はすべて消失していた。心機能は FS 0.146, PEP/ET 0.444 と中等度の低下を認めた。13歳，下肢筋力低下は更に進行。心拡大も進行した（CTR 0.56）。このためこれ以降は安静を強いられ，以後歩行は不可能となっている。14歳，多源性心室性期外収縮，肺血管影増強，心拡大進行など心機能障害は更に進行。15歳　起坐呼吸，夜間呼吸困難など出現。15歳5月心不全にて死亡す。死亡前，Stage V。経過を通じて明かな呼吸不全症状は認められなかった。死亡後約5時間後に全身解剖を施行された。

方　法

表1に示す諸筋に関して検索を行った。対照として Duchenne 型，Becker 型，Limb-Girdle 型の筋ジストロフィ症，正常筋，筋炎，Nemalin myopathy の10症例の筋生検より得た標本を染色した。染色は，HE, Gomori-TR, NADHに加え，Dr. Hoffman より提供された dystrophin 60 kd に対するポリクローナル抗体を500倍に希釈しオーバーナイトで反応させた後，間接蛍光抗体法による染色を行なった。

結　果

抗 dystrophin 抗体を用いた染色では，DMD, BMD を除く対照では，全ての症例で筋線維膜に沿って全周性に dystrophin の反応をみた。一方 DMD では dystrophin はまったく認められず，BMD ではいわゆる patchy な反応を認めた。これらの結果を元に本症例の dystrophin の反応をみると BMD にみられたのと同様に一部の筋線維に dystrophin の反応を認めた。この染色性は他の BMD に比して特徴的な変化は認められなかった。（図2）

各筋ごとの染色性では，外眼筋，舌筋を除く筋では筋ごとの差は認められず筋変性の程度と dystrophin の反応性に相関はないと考えられた。外眼筋，舌筋に関しては，HE その他の染色でみる限り筋変性は比較的軽いと考えられたが，dystrophin 陽性線維は他の筋に比し少なかった。心筋においては筋変性像が強く dystrophin の局在を確認し得なかった。

表1　検索した筋

外眼筋（上直筋，下直筋），舌筋，咽頭筋，側頭筋，上腕二頭筋，腹直筋，腸腰筋，大腿二頭筋，ひらめ筋，肋間筋，横隔膜，心筋

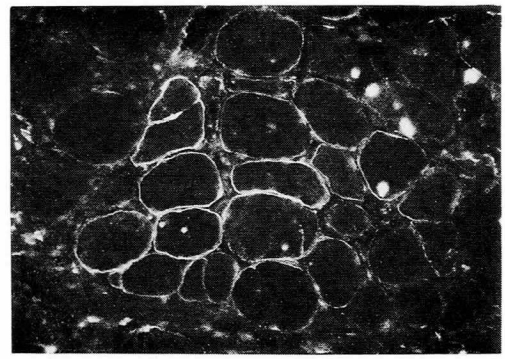


図2

考　察

本症例の臨床経過の特徴は，早期に筋力低下で発症しているにもかかわらずその進行は比較的穏やかで，死の直前でも呼吸不全症状は伴わず Stage V にとどまっている。一方，心機能低下は急速に進行し死因となっている。しかし，これよりは従来では DMD の範中に属すると考えられるであろう。また，家族歴で同胞に DMD と考えられる経過をとる弟がいる一方，BMD と考えられる経過をとる弟がいる。この3症例が同じ遺伝子で規定されると考えれば，BMD と DMD の混在する家系とするより，重症度の異なる BMD の家系と考えるのが合理的である。本症例は抗 dystrophin 抗体を用いた今回の所見より BMD と診断し得た。

BMD にも DMD と同様の心筋障害が発現することは注目されている[4]。本症例のように早期より心不全症状が先行し，若年で死の転帰を

取った症例は我々にとって初めてであり今後臨床病理的にも重要な症例と考えられた。同胞の今後の経過を更に慎重にみる必要性があると考える。

筋変性像と dystrophin の存在にも明かな相関は得られず，dystrophin の局在，働きおよび筋変性に対する作用に関しては更に研究が求められると思われる。現在本症例の dystrophin 蛋白の分子量及び遺伝子の欠損に関して解析中である。

まとめ

早期に重症の心不全を呈した Becker 型筋ジストロフィ症を経験したので報告した。筋変性像と dystrophln の存在に明らかな相関は認められなかった。

文　献

1）Hoffman EP, Brown RH et al : Dystrophin : the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell **51** : 919, 1987

2）Arahata K, Ishiura S et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne musclar dystrophy peptide. Nature **333** : 861, 1988

3）Hoffman EP, Fischbeck KH et al : Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Eng J Med **318** : 1363, 1988

4）Yazawa M, Ikeda S et al : A family of Becker's progressive muscular dystrophy with sever cardiomyopathy. Eur Neurol **27** : 13, 1987

Duchenne 型筋ジストロフィー症家系内女性20名の針生検による Carrier 診断

班　　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院
共同研究者　永　岡　正　人，石　川　幸　辰，亀　田　桂　司
岡　部　　稔，今　井　富　裕
国立療養所八雲病院

要　旨

DMD 家系の女性，13家系20人中のＣＫの測定，および針生検を行ない，HE, NADH, ATP の染色による組織像の検索と抗 dystrophin 抗体による蛍光染色を行なった。

CK に異常の見られないものでも組織像において，大小不同，中心核の増加，opaque fiber, type I fiber の増加，壊死再生が見られたり，dystrophin の欠損した筋線維が認められる例があった。

遺伝，CK，組織像，dystrophin 蛋白の欠損を総合して20例中19例が carrier であると思われた。

DMD carrier の診断には，dystrophin 染色を含めた針生検による組織学的検索が必要であると思われた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の家系内女性は carrier である可能性があり，遺伝相談の上でその診断が重要である。そこで今回著者らは，針生検による組織像および dystrophin 染色を中心に carrier 診断を行ない，その有用性について検討した。

対象および方法

DMD 家系内の女性13家系20名について，家系図，症状の有無，CK の値を調べ，さらに Bergström 針による上腕二頭筋の生検を施行し，凍結切片とした。染色は HE，NADH，ATP の各染色，および抗 dystrophin 抗体による蛍光染色を行なった。

結　果

遺伝的には，definite 3名，probable 2名，possible 15名であり，possible のうち母親が６名，姉妹が９名であった。

また，症状を有する manifesting carrier は，definite に１名，possible に２名いた。

CK の上昇が見られたのは，definite 3名のうち１名のみであり，probable では２名のうち１名，possible 15名のうち11名であった。

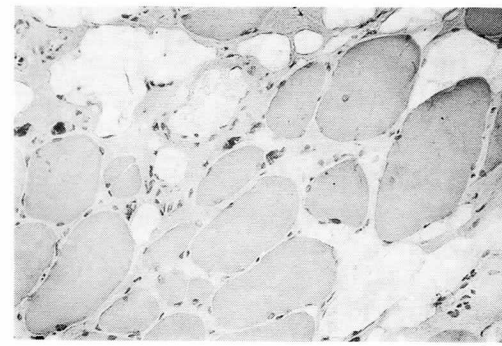


図１　症例11の HE 染色　×200
大小不同，間質の結合織，脂肪織の増加，壊死線維，中心核などが見られる。

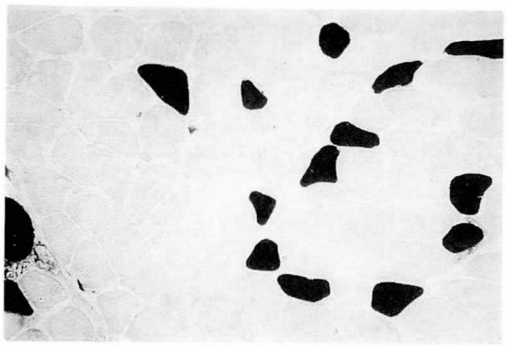


図2 症例5のルーチン ATPase 染色×200
type I fiber の増加が見られる。

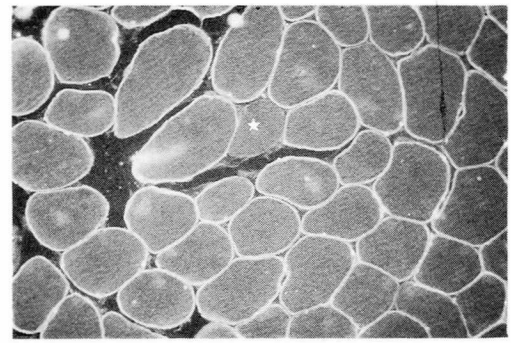


図3 症例6の抗 dystrophin 抗体による蛍光染色 ×200
dystrophin の欠損と思われる線維（☆）が見られる。

HE, NADH, ATP による組織所見では，definite 3名すべてに，probable も2名すべてに大小不同，中心核の増加，壊死再生，type I fiber の増加などの異常が見られ，possible 15名の中では13名に異常が見られた（図1，2）。

dystrophin 染色では，20名中18名に欠損線維が認められ（図3），欠損線維が認められなかったのは，possible の2名のみであった。

遺伝，症状，CK, dystrophin 染色を含めた組織像で carrier と思われたのは20名中19名であ

表1 DMD 家系内女性の遺伝，CK，組織所見

症例	家系	続柄	遺伝形式	年齢	発症	CK	大小不同	中心核	opaque	壊死	再生	fiber type I	fiber type IIA	fiber type IIB	dystrophin 欠損線維	carrier の疑い
1	A	母	DEFINITE	37		90	−	11%	+	+	+	64%	22%	14%	4/711	●
2	B	母	possible	30		767	++	13%	−	+	+	67%	19%	16%	14/292	●
3	C	母	PROBABLE	41		420	+	2%	+	+	+	80%	17%	3%	3/870	●
4	D	母	possible	34		230	±	2%	−	−	−	69%	20%	11%	3/449	●
5		姉	possible	5		184	+	3%	−	+	+	71%	22%	7%	7/499	●
6	E	母	possible	36		358	±	6%	+	+	−	58%	34%	8%	1/836	●
7	F	母	possible	35		879	±	7%	+	+	+	62%	25%	13%	2/266	●
8	G	妹	possible	16		4831	−	2%	−	+	−	64%	12%	24%	3/518	●
9		姉	possible	24	+	5339	++	10%	+	+	+	68%	14%	18%	222/443	●
10	H	母	DEFINITE	39		196	+	5%	+	+	−	76%	12%	12%	4/138	●
11	I	母	DEFINITE	49	+	444	++	33%	+	+	−	95%		5%	12/218	●
12		姉	possible	23		2590	+	17%	+	+	+	46%	17%	36%	7/210	●
13	J	母	PROBABLE	39		142	+	7%	+	+	+	73%	16%	11%	4/318	●
14		妹	possible	5		88	−	1%	−	−	−	49%	34%	17%	0/695	
15	K	母	possible	60		587	++	11%	−	−	−	84%	11%	5%	6/684	●
16		妹	possible	27		713	+	17%	+	+	−	61%	25%	14%	5/385	●
17		妹	possible	24		155	±	12%	−	+	−	39%	37%	24%	1/490	●
18	L	姉	possible	6		208	−	8%	+	+	+	44%	26%	30%	9/4300	●
19	M	母	possible	46		640	+	11%	−	+	+	75%	12%	13%	0/356	●
20		姉	possible	21	+	2263	+	12%	−	+	+	82%	11%	7%	3/713	●

った（表1）。

考　察

今回著者らは20名の DMD 家系内の女性の針生検を行ない，carrier の可能性を調べた。

CK 値では，carrier の 70〜75％が高値を示すといわれているが[1]，今回の結果では，definite, probable の5名中2名（40％）しか上昇を見なかった。しかし，最終的に carrier であると思われた19名では，13名（68％）にCKの上昇が見られた。

また組織所見では，大小不同が見られたのは63％であり，中心核は74％，opaque fiber は58％，壊死線維は89％，再生線維は58％，type I fiber の増加は84％，dystrophin の欠損は95％に見られた（表2）。

dystrophin 以外の組織所見では，carrier に特有なものがあるわけではなく[2]，artifact の可能性も考えにいれたうえで，総合的に異常を判断すべきであると考える。

また dystrophin 染色においても artifact の可能性は否定出来ない。

筋生検による carrier 診断の報告は電子顕微鏡的検索を含めて，数多くある[3)4)5)]。今回著者らは，dystrophin 染色を含めた carrier の組織学的検索を行ない，dystrophin 欠損線維の検索が carrier 診断に有意義であると感じた。しかし，欠損線維が carrier に存在すると言っても数％以下である例がほとんどで，明らかなモザイク像を示したのは，manifesting carrier の1例のみであった。つまり，carrier においてその極一部の生検組織の中に，必ずしも dystrophin 欠損線維が認められるとは限らない。そこで筋線維のタイプ分けを含めた組織像，CK，遺伝などを加えることにより，carrier の診断が可能になるのではないかと考える。

表2　最終的に carrier と思われた19例の異常所見の出現率

CK	13/19	(68％)
大小不同	12/19	(63％)
中心核	14/19	(74％)
opaque fiber	11/19	(58％)
壊死線維	17/19	(89％)
再生線維	11/19	(58％)
type I fiber の増加	16/19	(84％)
dystrophin 欠損	18/19	(95％)

謝　辞

抗 dystrophin 抗体を御提供下さいました熊本大学小児発達学教室三池輝久教授に深謝致します。

文　献

1）Hodgson SV, Bobrow M : Carrier detection and prenatal diagnosis in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Br Med J **45** : 722, 1989

2）荒畑喜一，石浦章一ら：DMD/BMD と mdx マウス。神経進歩 **33** : 644, 1989

3）Emery AEH : Muscle histology in carriers of Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet **2** : 1, 1965

4）Afifi AK, Bergman RA et al : A possible role for electron microscopy in detection of carriers of Duchenne type muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry **36** : 643, 1973

5）Arahata K, Ishihara T et al : Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy. N EngI J Med **320** : 138, 1989

筋ジストロフィー剖検例における肺硬塞について

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院

共同研究者　寺　山　靖　夫，横　田　名　慈
儀　武　三　郎，青　柳　昭　雄
国立療養所東埼玉病院

要　旨

1．呼吸不全で死亡した性染色体劣性遺伝型筋ジストロフィー15例（DMD 14例，1例はBecker型）の剖検肺を肉眼的な観察を行った。
2．全症例で出血性肺梗塞が認められた。
3．好発部位は両側の上葉であり，左右差は認められなかった。
4．生前の人工呼吸治療の有無にかかわらず肺梗塞は発生していた。
5．最末期の直接死因として重要であり，病因が解明できればさらに生命の延長が期待できよう。

体外式陰圧人工呼吸器（以下 CR と略す。）により治療中のDMD患者の中に急死する症例がしばしば見られることに気づいていたが当初は原因が不明であった。その後，出血性肺梗塞が急死する原因の大部分を占めているのではないかと考え当研究班班会議で発表してきた[1]。

今回は15例の筋ジストロフィー患者の剖検肺を肉眼的に観察し出血性肺梗塞の有無や好発部位について調査したので報告する。

対象と方法

表1に今回の研究の対照患者を示す。Becker型の患者一例と DMD 14例の計15例の患者を

表1　東埼玉病院筋ジストロフィー解剖例における肺梗塞の発生頻度

解剖番号	年齢	死因	右上葉	右中葉	右下葉	左上葉	左下葉
626	19	RF	−	−	−	−	+
632	26	RF	+	−	−	+	+
633	22	RF	++	−	−	+	−
634	20	RF	+	−	−	++	−
635	25	RF	++	+	+	+	+
637	19	RF	−	−	−	+	−
638	22	RF	+	+	−	−	−
640	19	RF	+	+	−	−	−
648	16	RF	++	+	+	+	+
649	19	RF	+	−	+	+	+
651	36	RF	+	+	+	+	+
655	18	RF	+	−	−	+	++
657	27	RF	+	+	+	+	−
674	26	RF	+	−	−	+	+
675	14	RF	−	−	+++	+++	+
507	16	CHF	−	−	+	−	−

対象として選んだ。Becker 型の一例は36歳，DMD 患者は14歳から27歳で平均年齢は20.9歳である。この15例の呼吸障害度はいずれも呼吸不全中期以上であった。Becker 型の1例とDMD 患者5例では生前 CR を使用せず，人工呼吸治療を施行せず死亡した。表1の最下段に示す DMD の1例は左心不全で死亡した症例であるが，生前に右心カテーテル留置中にカテーテルの先端が肺動脈中に入り込み医原性肺梗塞を引き起こした症例である。肺梗塞の肉眼的所見が確実に得られる症例と考えコントロールとして選んだ。

結　果

図1は左心不全で死亡した症例16の生前の胸部レントゲン写真である。右下肺野の異常陰影は右心カテーテルが末梢肺動脈に入り込み医原性梗塞が起きたことを示す。カテーテルの位置を変更したがレントゲン所見は改善せず，約3週間後に左心不全が増悪し死亡した。病理学的には，触れると硬化しており，肉眼的には出血性梗塞であった（図2）。図2のように胸膜面を底辺とした楔型となっているのが梗塞巣の特徴である。図3は Becker 型の1例の肉眼所見を示す。この症例では，以前より $PaCO_2$ が50 torr 台で呼吸不全中期症例と考えていた。人工呼吸器治療せずに経過を観察していたが，突然呼吸困難が出現し右の上肺野に異常陰影が認められたので肺炎として対処したが，続いて左肺に大きな出血性梗塞が出現し突然死した。右上葉の梗塞巣はやはり底辺を胸膜面に向けた楔型をしていた。

大きな梗塞巣だけではなく，直径 1 cm にも満たない小さな梗塞巣もしばしば遭遇した。小さな梗塞巣をも含めて調査したところ呼吸不全で死亡した症例では全例で出血性肺梗塞と思われる部分が認められた。表1は今回の15名の対象患者における肺梗塞巣所見のまとめである。大梗塞巣でも一つと数え＋から＋＋＋に分類した。15例をまとめると左右差なく両側上葉に多発することが判明した。

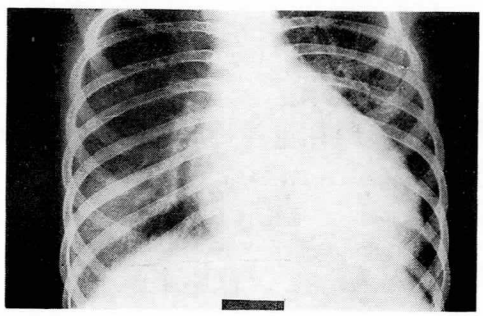


図1　右下肺野の異常陰影は医原性肺硬塞である。

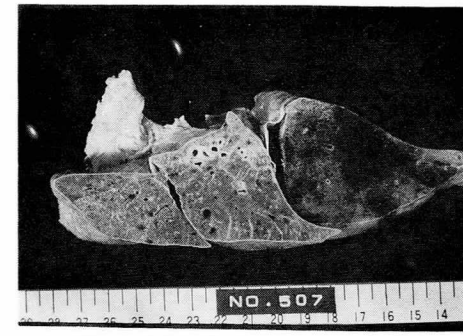


図2　右下葉の黒く変化した部分が硬塞巣である。

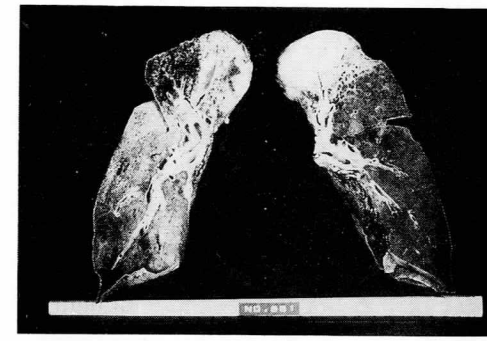


図3　右上下葉，左上下葉の黒い部分が硬塞部である。

考　案

表2は筋ジストロフィーに合併した肺梗塞についての報告のまとめである[2)3)]。表に示すように当班で発表されたもののみであった。いずれの報告も私達が出血性肺梗塞と考えた所見を肺出血と診断している。今回のシリーズではっきりした肺動脈の血栓は認められなかったが，檜沢らの報告では動脈の血栓を呈した症例の組織所見が記載されている。肺梗塞の好発部位は一般には下葉であるとされているが，今回のシリーズでは両側上葉に好発することが観察

表2　これまでに報告された肺病変のまとめ

1．進行性筋ジストロフィーにおける肺の組織学的検索　（林，杉浦，花之内昭和53年度報告書）
DMD の13例（14から20歳，平均16.4歳）で全例に肺うっ血を認めた。うっ血による肺出血は全例で認められ，出血が高度のものは2例，内1例は出血性梗塞を伴っていた。

2．進行性筋ジストロフィー症における肺病変，および消化管平滑筋の変化　（檜沢，伊井，森住昭和55年度報告書）
DMD 18例（13から29歳，平均19.8歳）で肺出血が55%，出血性梗塞が25%で認められた。

された。これが筋ジストロフィーに特有な現象であるのかどうかについてはまだ結論は下せない，というのは臓器のスライス幅が限られるため小さな梗塞巣をすべてみいだすことは不可能であったからである。

19世紀末 Virchow は犬の右肺動脈根幹を結紮しても肺梗塞が起こらないことを観察した。肺を通過する動脈系は2つあり，肺の栄養は気管支動脈によりなされている。2つの動脈系は，毛細管前部で吻合しており，肺動脈本幹での閉塞では気管支動脈系より血液が流入し梗塞はおこらないと言われている。これに対し肺動脈末梢部での閉塞では流入する血液量に肺血管床が耐えられずに肺胞壁より赤血球が漏出し，ついで肺胞が壊死に陥り肺梗塞が完成するとされる。従って，肺梗塞と言えば，すべて出血性梗塞の形態をとることになる[4]。筋ジストロフィーにおける出血性梗塞が肺塞栓から起こった梗塞なのか，それとも気管支動脈をも含んだ広範な全身動脈系に出現する血栓の一部なのかは結論するには時期尚早である，今後の研究結果を待ちたい。

次に肺梗塞の発生原因を考察すると，肺梗塞を引き起こし易い因子としては従来より静脈流の鬱滞，血管壁の損傷，血液凝固性の亢進の3条件があげられている。筋ジストロフィーでは，静脈流の鬱滞を起こす長期臥床や静脈炎などの原因は除外できると考えられる。というのは呼吸不全を合併した歩行可能なミオパチーで，肺梗塞により死亡した例を経験しているし，DMD で下肢静脈造影を施行しても異常が認められないからである。

肺血管壁の異常については肺高血圧症から肺動脈の攣縮が起きているであろうから，肺動脈壁の肥厚は存在することは想像出来，実際花田は当院解剖例の肺動脈壁が年齢が同じ男子の肺動脈壁よりも厚かったと報告している[5]。しかし，肺動脈内壁の異常については現在のところ報告は見られない。

血液凝固性亢進の問題については，一般に血液が血管内膜以外の物質に触れたり，組織液が血液に混ずると血液凝固系が活性化される。血液凝固を制御している機構としては，第一にプロテアーゼ・インヒビターがあげられ特にATⅢと略される antithrombin Ⅲ が最も重要であり，第2には，プロテインCがあげられる。これはV，Ⅷ凝固因子を失活させ凝固を抑制しているといわれる。このような血液凝固系についての研究は筋ジストロフィー領域では未だ研究されておらず今後の成果が期待される所である。

参考文献

1）石原傳幸，宮川雅仁ら：DMD 呼吸不全末期における肺梗塞の重要性。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究，昭和62年度研究報告書，p. 252，1988

2）林　活次，杉浦　浩ら：進行性筋ジストロフィーにおける肺の組織学的検索。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究，昭和53年度研究報告書，p. 298，1979

3）檜沢一夫，伊井邦雄ら：進行性筋ジストロフィー症における肺病変，および消化管平滑筋の変化。—20剖検例の病理組織学適検索—。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究，昭和55年度研究報告書，p. 313，1981

4）花田徹野：Duchenne 型筋ジストロフィー症の病理学的研究。—とくに心肺病変の意義について—。北里医学　14：248，1984

5）Dalen JE, Haffajee CI et al：Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Eeng J Med　296：1431，1977

心不全で死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー症の2剖検例

班　　員　飯　田　光　男
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者　酒　井　素　子[1)]，藤　岡　博　文[2)]，牧　野　克　俊[2)]
曽　我　俊　彦[3)]，橋　詰　良　夫[4)]

[1)] 国立療養所鈴鹿病院神経内科　[2)] 中勢総合病院内科
[3)] 中勢総合病院病理　[4)] 名古屋大学医学部第1病理

要　旨

心不全により死亡した DMD の2剖検例を報告した。2例の死亡年齢はそれぞれ16歳4ヶ月，14歳6ヶ月と，DMD 平均死亡年齢より若年であり，心不全死する DMD は若年であるという従来よりの報告に一致していた。いずれも心症状発現後急速に進行し，死亡に至った。病理学的には，2例とも心臓の外観は拡張型心筋症様であり，左室後側壁が薄く，組織学的には特に同部に強い線維化と脂肪変性を認めた。骨格筋は広範な変性萎縮像を認めるものの，なお比較的残存していた。1例ではうっ血性肝線維症が認められ，長期にわたる右心不全の存在を示していた。

DMD の中には心筋の変性が急速に進行し，心不全により死亡する例があり，特異な一群として捉えられる可能性があり，今後，多面的な検討が必要である。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下DMDと略）の多くは呼吸不全ないしは呼吸器感染症により死亡する[1)2)]。一方，DMD に心筋障害を合併することは周知の通りであり，病理学的にも，ほとんどの症例で心筋の変性が報告されているが，心不全により死亡するものは20％以下である[2)3)4)]。今回私共は，心機能障害が急速に進行し，心不全により若年で死亡した DMD 2例を経験し，臨床ならびに剖検所見を検討したので報告する。

症　例

症例1　K. T. 男性，死亡時年齢16歳4ヶ月。

発育歴には特に異常なく，2歳より動揺性歩行を認め，14歳4ヶ月で歩行不能となった。15歳5ヶ月の時，食欲不振・咳・嘔吐・全身倦怠感・下腿の浮腫が出現し，国立療養所鈴鹿病院に入院した。下腿の著明な浮腫と短期間での10 kg の体重増加がみられ，胸部レ線で心胸郭

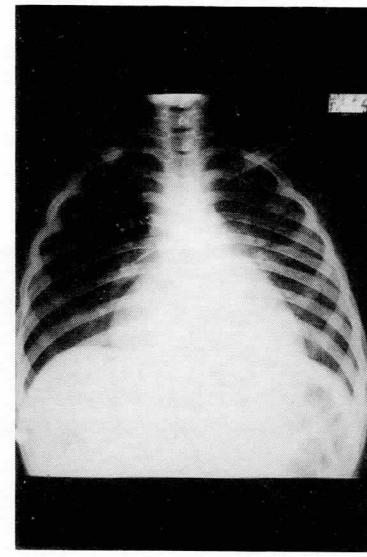


図1　症例1の胸部レ線像。
著明な心胸郭比の増大を認めるが，
胸郭の変形はごく軽度である。

比59％であった。心電図では低電位・V_1で陰性部の大きい2相性P，V_{4-6}でQRS notchがみられた。methyldigoxin，furosemideで臨床

表1　入院時所見（昭和63年9月）

臨床所見：筋ジス機能障害度6
　血圧 90/60，脈拍 100/分
　胸部聴診上，心尖部で汎収縮期雑音II/VI，II音増強，肺野に水泡性ラ音
　頸静脈怒張　（±）
　下腿の浮腫　（−）
検査所見：
　胸部レ線；CTR 60％，肺血管陰影増強
　心電図；洞性頻脈 100/分，
　　small Q wave in II，III，AVF，V_{5-6}
　　心室内伝導障害
　　VPC（monofocal）
　心エコー；LV dilatation
　　diffuse hypokinesis　EF 0.34
　　MRIII°
　　mild-moderate pericardial effusion
　BGA　；pH 7.524，$PaCO_2$ 22.5 Torr，
　　PaO_2 86.1 Torr
　　HCO_3 18.5 mEq/L，BE −1.0

表2　病理所見 K. T 剖検番号 12847

I．Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症
　1）骨格筋萎縮
　2）二次性心筋症（360 g）
　　心筋の変性と線維化
II．肺うっ血水腫，出血（右 360 g，左 815 g）
III．うっ血性肝線維症（1200 g）
IV．慢性膀胱炎
V．メッケル憩室
　直接死因：心不全

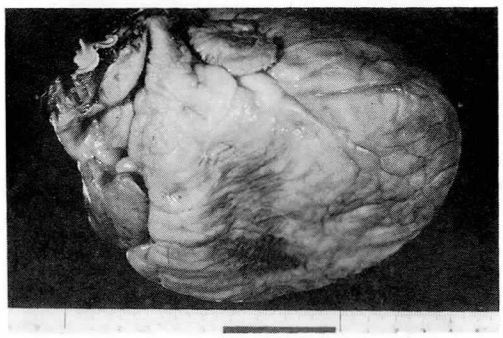


図2　症例1の心臓外観。
球状の拡大を認める。

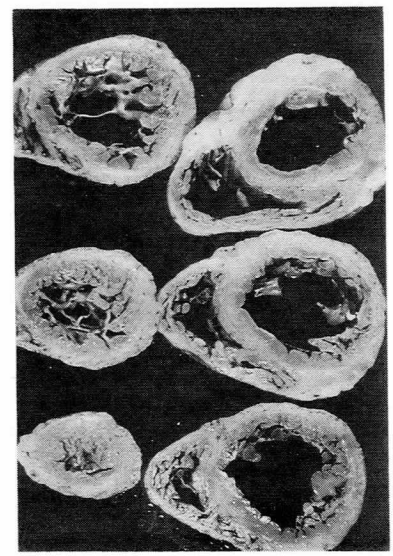


図3　症例1の心臓横断面。
特に左室後側壁に高度に菲薄化と変性を認める。

症状は軽快し，心胸郭比も49％となった。約10ヶ月後，腰痛・咳・食欲不振に続き，胸骨下痛・起坐呼吸・心臓があおる感じが出現し，中勢総合病院に入院した。下腿の浮腫はなかったが，胸部レ線で心胸郭比60％（図1），心電図では洞性頻脈・異常Q波・心室内伝導障害・VPCを認め，心エコーでは拡張型心筋症様の所見を示し，動脈血ガス分析は異常なかった（表1）。心不全は内科的治療によっても改善せず，次第に低心拍出量状態が悪化し，入院後16日目に死亡した。病理所見（表2）では，骨格筋は全身性に萎縮を示し，組織学的には筋線維の大小不同・中心核・脂肪化を認めた（図4a）。心臓は重量 360 g，外観は全体が球状で（図2）両室ともに拡大し，特に左室の後・側壁が薄く（図3），また特に同部に高度に，両室性に心筋の線維化および脂肪変性が認められた（図4b，4c）。また，うっ血性肝線維症が認められた。

症例2　Y. U.　男性，死亡時年齢14歳6ヶ月。

発育歴では歩行開始が1歳5ヶ月と若干の遅れを示した以外は異常なし。歩行開始時より登はん性起立，腓腹筋の腫大に気づかれていた。6歳より心電図で頻脈・異常Q波を認めた。11歳より胸部レ線で心肥大傾向，11歳5ヶ月で歩行不能となった。14歳3ヶ月の時，発熱・咳・

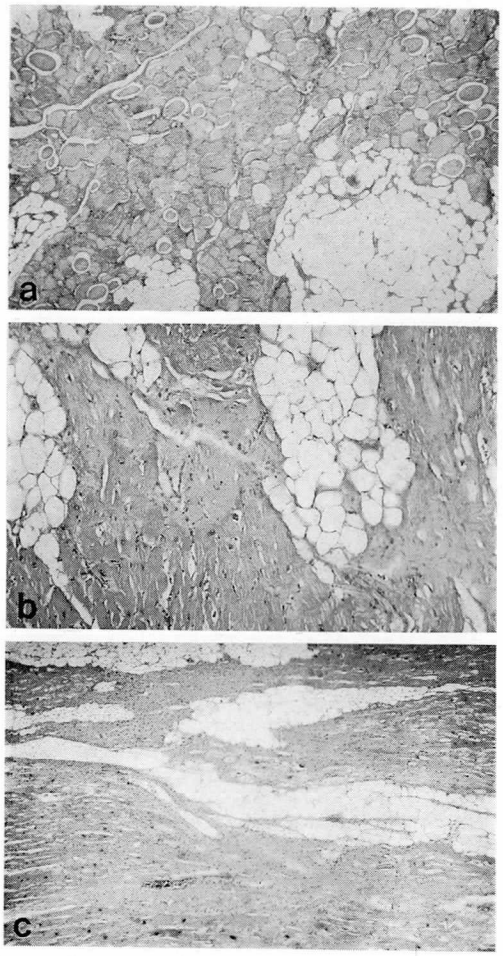


図4　症例1の組織像。
a：腸腰筋。筋線維の大小不同・中心核・脂肪変性を認めるが，筋線維は比較的残存している（H-E 染色，×125）。
b：右心室。脂肪変性および線維化を認める（H-E 染色，×125）。
c：左心室。ほとんどの心筋細胞が脂肪および線維性組織に置換されている（H-E 染色，×50）。

左側胸水を認めたが，約1ヶ月で軽快。その1ヶ月後より全身倦怠感・食欲不振・腹部不快・乏尿が出現，内科的治療で一時軽快したが，再び同様の症状が出現し，右側胸水，多発性 VPC を認めた。この時点では動脈血ガス分析は異常なかった。その後，時に short run, sinus arrest を示すことがあったが，2週間後，食事中に心停止を来し，蘇生後も VPC 多発のため気管内挿管下で中勢総合病院へ転院した。この時，胸部レ線で心肥大を認め（図5），心エコ

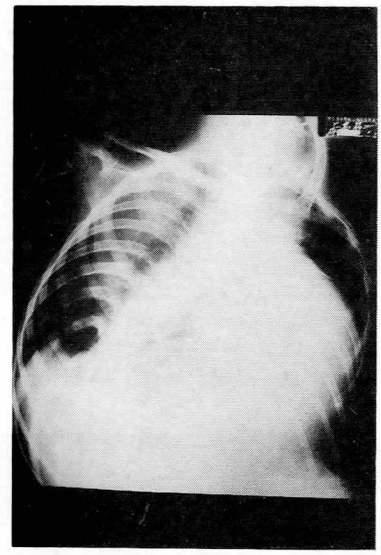


図5　症例2の胸部レ線像。
著明な心胸郭比の増大と高度の胸郭変形を認める。

表3　入院時所見（平成元年5月）

臨床所見：意識清明。胸部で奔馬性調律聴取。
脱水を認める。
検査所見：
血清生化学；CPK 483(20-135)，GOT 36，GPT 92
胸部レ線；心肥大，胸郭の高度の変形
脊椎レ線；右側凸の scoliosis（Cobb 角20° 胸腰部）
心電図；肺性Pの傾向，V_1 で2相性 P，V_{5-6} で ST下降
心エコー；びまん性の高度の hypokinesis，EF 0.09 左右心房・心室，特に左室の拡大 MR Ⅲ°，TRⅢ°，mild pericardial effusion

表4　病理所見（開腹のみ）Y. U. 剖検番号 13415

Ⅰ．Duchenne 型筋ジストロフィー症
1）全身性骨格筋萎縮
2）二次性心筋症（270 g）
心筋の変性と高度の線維化
Ⅱ．十二指腸潰瘍穿孔
血性腹水 1400 m*l*
Ⅲ．脂肪肝（880 g）
Ⅳ．無気肺（両側胸膜直下）（右 245 g，左 235 g）
直接死因：心不全



図6　症例2の心臓外観。
球状の拡大を認める(心房は取り除いてある)。

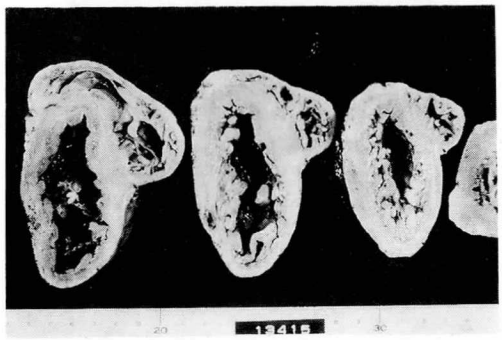


図7　症例2の心臓横断面。
左室の拡大と，特に後側壁に高度の菲薄化と変性を認める。

ーでは，症例1と同様に拡張型心筋症様の所見を認めた（表3）。多源性 VPC に対し内科的治療を行なっていたが，入院後7日目にうっ血性心不全によると思われる両側胸水出現，続いて右上腹部圧痛と下血が出現し，内視鏡で十二指腸潰瘍穿孔を確認，手術を予定していたが，突然頻脈となり，PaO_2 の低下を来して死亡した。病理所見では（表4）症例1と同様，全身性に骨格筋が著明に萎縮し，筋線維は変性していた（図8a）。心臓は重量 270 g，外観は症例1と同様に球状で（図6），左室の拡大を認め（図7），特に左室後壁優位に両側心室の心筋の線維化および脂肪変性を認めた（図8b，8c）。

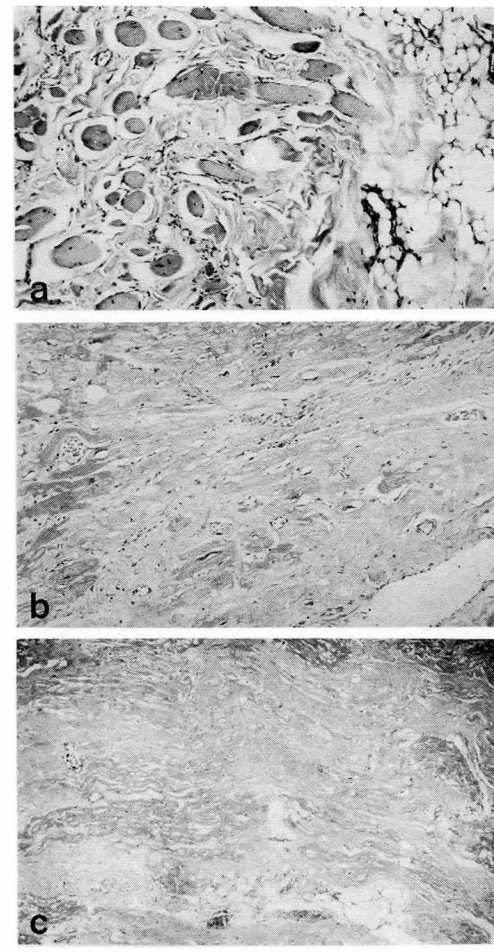


図8　症例2の組織像。
a：腸腰筋。筋線維の大小不同・中心核・脂肪変性を認める（H-E 染色，×125）。
b：左心室。心筋細胞のほとんどが線維性組織に置換されている（H-E 染色，×50）。
c：右心室。ほとんどが線維性組織に置換されている（H-E 染色，×50）。

結果および考察

ここに呈示した2例は，いずれも DMD による運動機能喪失歴は平均的ないしは平均よりもやや良好であり，また，呼吸機能は良く保たれていたが，心機能障害が急速に進行し，それぞれ16歳4ヶ月，14歳6ヶ月と，DMD 平均死亡年齢より若年で心不全により死亡した。

症例1は，最初に右心不全徴候がかなり強く出現したが，ジギタリスにより臨床症状，心胸郭比ともに改善を認め，その有用性[5]が確認された。しかし，改善の期間は10ヶ月程度であり，その後再び出現した心不全はどのような内科的治療によっても改善をはかることが不可能な程，心筋障害は高度であった。

症例2は，症例1とは異なり，全身倦怠感・乏尿と，短期間で急速に頻度が増加した VPC

が心症状の始まりであり，それは約２ヶ月の間に short run, sinus arrest を来す程まで急速に進行した。

病理学的には，２例ともに骨格筋の高度の変性が認められたが，20歳前後で呼吸不全により死亡する患者では骨格筋のほとんどが脂肪組織により置換されているのに比較すると，筋線維はかなり残存していると思われた。心臓は，左室の拡大・左室後側壁の菲薄化が認められ，線維化は心外膜側優位に，特に左室後側壁に強く認められた。症例１では，うっ血性肝線維症が認められ，右心不全が長期にわたり存在していたことが推測された。

DMD のうち心不全により死亡するものは，比較的若年であると言われているが[6)7)]，本２例においても同様であった。このような心不全死亡例では，呼吸不全による死亡例とは異なり，呼吸筋を含めての骨格筋の変性よりも心筋の変性が急速に進行すると思われるが，これらの症例は DMD の中でも，特異な一群として捉えうる可能性がある。急速な心筋の変性の機序に関しては，骨格筋変性と心筋病変との対比検討を含め，今後，多面的な検索が必要であると思われる。

文　献

1）Mattioli L and Melhorn M : Duchenne's muscular dystrophy. The diagnosis and management of cardiac involvement. J Kans med soc **83** : 115, 1982

2）Farah MG, Evans EB et al : Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. Am J Med **69** : 248, 1980

3）Perloff JK, Leon AC JR et al : The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. Circulation **33** : 625, 1966

4）松尾宗祐：死因。筋ジストロフィー症の臨床，祖父江逸郎，西谷　裕編，医歯薬出版株式会社，東京，1985, p. 246

5）石原傳幸，津谷恒夫ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症におけるジギタリス効果について。筋ジス第３班昭和59年度研究成果報告書，1985, p. 144

6）渋谷統寿，小川政史ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の肺機能の経年推移―多変量解析による DMD 予後の判定―。筋ジス第３班昭和60年度研究成果報告書，1985, p. 125

ジストロフィン：局在と推定される機能について

班　員　三　池　輝　久
熊本大学医学部発達小児科

共同研究者　宮　竹　聖　彦[1]，吉　岡　　毅[1]
Zhao Jien[1]，　内　野　　誠[2]
[1] 熊本大学医学部発達小児科　[2] 国立療養所再春荘病院神経内科

要　旨

ジストロフィンN-末端側の抗ジストロフィン（dy）抗体を用いてマウスとラットの全身の組織における免疫組織化学的な dy の局在を検討した。dy は大別するとつぎの二つのグループに存在した。一つは骨格筋，心筋，平滑筋および筋上皮細胞層などの収縮機能を持つ組織群の細胞表面膜，他の一つは神経筋接合部，網膜シナプス，知覚神経終末部などの神経組織である。dy の cDNA の構造ドメインおよびこの存在部位より dy の生理機能は膜とアクチンを結ぶ神経伝導の一部を担っていると考えられる。

はじめに

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）の筋組織においてジストロフィン（以下 dy）が欠損していることが報告されて[1] DMD の診断レベルは保因者診断や胎児診断を含めて著しく進歩した。しかし dy 本来の生理機能はまだ十分には解明されておらず DMD の発症機構もまた十分に明らかにされたとは言えない。昨年私達は dy が骨格筋や心筋の表面膜だけではなく血管中膜を含めた全身の平滑筋層にも存在する［図 1-c］ことを観察し血管機能障害が本症の成因に関わっている可能性を報告した[2]。また dy が筋線維表面膜よりもむしろ神経筋接合部や筋紡錘内筋線維の赤道部表面膜に強く認められること［図 2-a, b］から神経系の関与をも否定できないことを述べた[3]。dy の生理機能を推定するにはその存在部位を詳細に知ることが必要と思われる。そこで今回はさらに動物の全身の様々な組織を用いて dy の存在部位を免疫組織化学的に検討した。

対象と方法

コントロールマウス（B10-Scn），ラットおよび mdx マウス（B10-mdx）のほぼ全身の組織を得，凍結切片（6〜8 μm）を作成し，アセトン固定後，1％ウシアルブミンを含む phosphatebuffered saline (PBS) で preincubate 後，0.1％抗 dy 抗体（60 kd polyclonals)[1] で 37°C 2時間反応させ，PBS で3回洗浄後，50％グリセリン PBS 封入しオリンパス蛍光顕微鏡にて観察した。コントロール血清として正常羊血清を用いた。尚 cross react の有無を検討するために α-actinin および spectrin の免疫組織化学もそれぞれの組織における連続切片を用いて同時に行い比較検討した。

結　果

dy はこれまでに報告された部位以外にコントロール動物の次のような組織で免疫組織化学的反応を示した。①網膜の光受容器細胞と双極細胞とのシナプス部位［図 3-c］，②唾液腺や汗腺の筋上皮細胞層，③皮膚知覚神経終末，④皮膚乳頭層の神経終末部，⑤角膜［図 4-a］，⑤舌

Table 1

	Immunohistochemistry								Histochemistry	
	dystrophin		control	α-actinin		spectrin		NSE	
	rat	B10	mdx		B10	mdx	B10	mdx	B10	mdx
surface membrane										
skeletal muscle	+++	+++	−	−	−	−	−	+	+	−
cardiac muscle	++	++	−	−	−	−	−	−	−	−
smooth muscle	++	++	−	−	−	−	−	−	−	−
NMJ	+++	+++	−	−	−	−	+	+	+	+
spindle	+++	+++	−	−	−	−	+	+	+	+
retina(OPL)	++	++	−	−	−	−	−	−	−	−
myoepithelial cell	+	+	−	−	−	−	−	−	+	+
tactile nerve ending	+	/	/	−	/	/	/	/	(rat: +)	
papillary layer of skin	+	/	/	−	/	/	/	/	+	+
eustachian tube (new born)	++	/	/	−	/	/	/	/	+	+
brain (neuron)	+	+	+	−	−	−	+	+	−	−
hair follicle	+	+	+	−	−	−	+	+	+	+
taste bud	+	+	+	−	−	−	−	−	+	+
cornea	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+
epithelial cell	+	+	+	−	−	−	+	+	+	+
elastic fiber	++	++	++	++	−	−	−	−	−	−

B10 : control mouse (B10-Scn), mdx : B10-mdx, control : control stain with nonimmune serum for all animals, NSE : nonspecific esterase, OPL : outer plexiform layer, / : not observed. − : not detectable, + : faint, ++ : moderate, +++ : intensive.

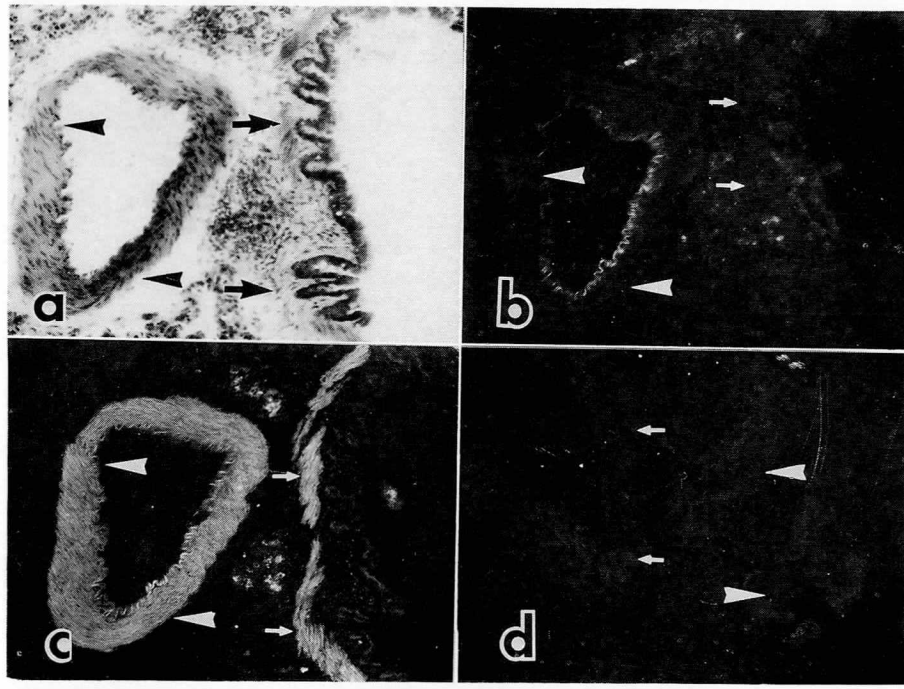


Fig. 1 ジストロフィンはコントロールマウス肺 (c) の気管支平滑筋 (矢印), および血管の中膜平滑筋層 (鏃) に明らかに認められる。コントロール染色 (b) および mdx マウス (d) の組織では全く反応が認められない。(a) は連続切片の H & E 染色。

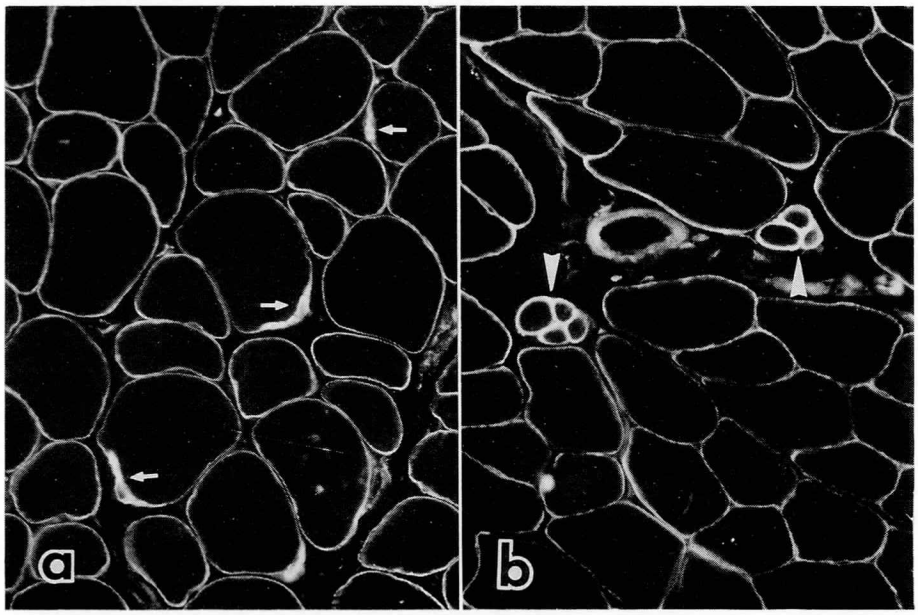


Fig. 2 コントロールマウスにおいて，(a)：骨格筋表面膜よりむしろ強い反応が神経筋接合部(矢印)で見られる。(b)：中央の筋紡錘内筋線維膜にも同様にむしろ強い反応が認められる。

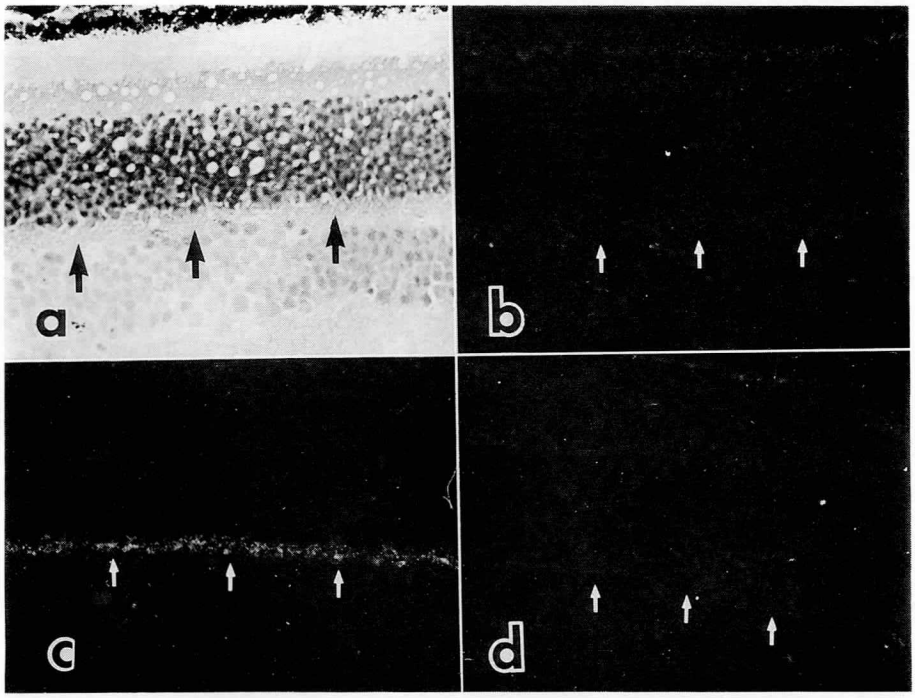


Fig. 3 コントロールマウス (c), ラット共に網膜の outer plexiform layer (OPL：矢印) に点状のジストロフィン反応が認められる。(a), (b)：はそれぞれ連続切片での H & E 染色，コントロール染色であり矢印は OPL を差す。(d) mdx マウスの網膜の OPL は反応を示さない。

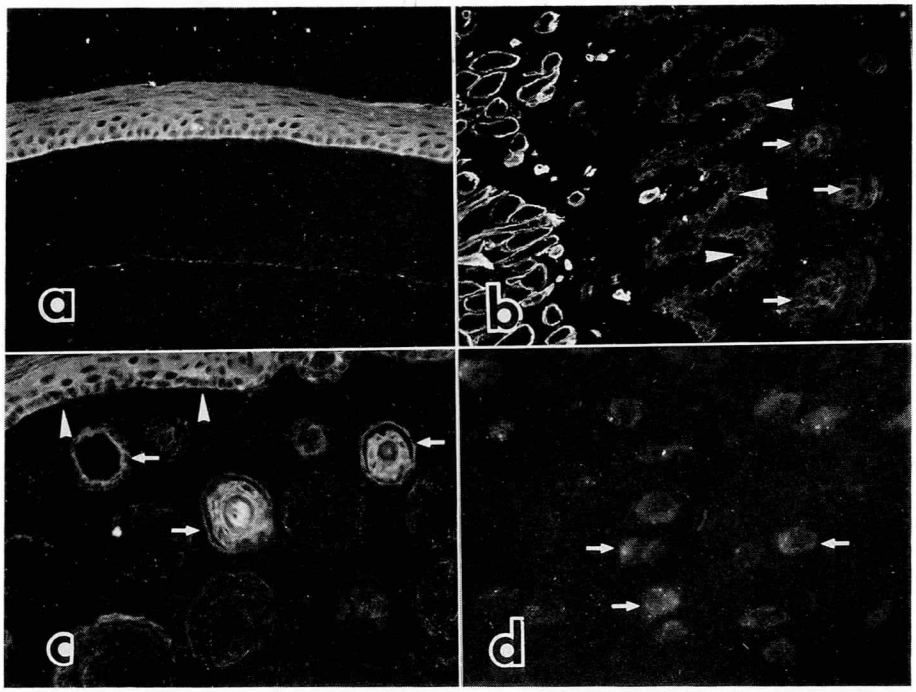


Fig. 4 コントロールマウスおよびラットでは，(a)：角膜，(b)：舌の味蕾（矢印）と上皮細胞層（鍬），(c)：皮膚毛嚢の root sheath（矢印）と上皮細胞層（鍬），(d) 大脳神経細胞（矢印）もそれぞれジストロフィンに反応を示す。

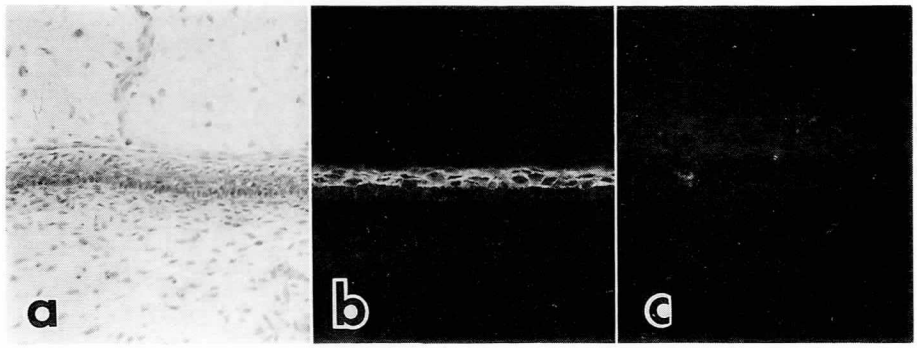


Fig. 5 明確なジストロフィン反応が新生児ラットの耳管の上皮細胞層の膜に沿って認められる (b)。(a) (c)：それぞれ連続切片での H＆E 染色，とコントロール染色。

味蕾［図 4-b］，⑥舌・皮膚の上皮層［図 4-b, c］，⑦皮膚毛膜の root sheath［図 4-c］，⑧大脳神経細胞（膜？）［図 4-d］，⑨ラット新生児耳管細胞表面膜［図 5-b］。mdx マウスにおいては上記した組織のうち①②においては dy は全く認められなかった。しかし角膜，舌の味蕾，毛嚢，神経細胞においてはコントロールと若干の差があるものの dy 反応が認められており，この部位に dy が存在するか否かは確定できない。コントロール動物および mdx マウスにおける免疫組織化学的な dy の反応部位と α-actinin および spectrin の結果を表 1 に示す。

考　察

dy の局在部位としてこれまで①骨格筋および心筋線維表面膜[4]，特に神経筋接合部や筋紡錘内筋線維[3]，② 全身の平滑筋層が報告されている[2]。今回の研究でさらに網膜のシナプスお

よび筋上皮細胞層を dy 局在部位として加えてよいと考えられる。なぜならコントロール動物では明らかに dy 反応が認められるにもかかわらず mdx マウスでは全く反応が見られないからである。図4に示した様な組織ではコントロール，mdx 両方で dy 反応が見られるため dy を染色しているのか他の物質を染色しているのか結論できない。一般に mdx 組織で反応が認められることは dy 以外のものが染色されていることを意味すると考えるべきであろう。しかし昨年の報告書で述べたように①mdx 筋組織(0.5〜1.2%) および平滑筋組織においても dy 陽性線維は例外的に存在する[5]。②大脳では dy の mRNA が存在する[6] ことが報告されていてしかも western blot 法で dy 存在が確認されているにもかかわらず，免疫組織化学では脳の血管を除いて神経細胞以外に反応が見られない。このことから「mdx 組織において dy 免疫染色に反応する物質は dy 以外のものである」とは断言できない。

ともあれコントロール組織には認められるが mdx 組織では欠損している dy 局在部位について総合すると大きく次の二つのグループに分けられる[7]。一つは骨格筋，心筋，平滑筋，筋上皮細胞層などの収縮機能を持つ細胞の表面膜，他の一つは神経筋接合部，網膜のシナプス，皮膚の知覚神経終末などの神経シナプス組織である。特に網膜のシナプスに dy が存在するという事実は dy の生理機能を考える上できわめて興味深い。cDNA シークエンスから推定される dy の構造は4つのドメインからなっていて細胞膜とアクチンとを繋いでいると考えられている[8]。

先に述べた dy 陽性組織ではいずれも一般的な組織特性としてアクチンフィラメントが存在することが知られている[9][10][11]。このことを考え合わせると dy の生理機能としてとりあえず次の二つが考えられる：①膜の裏打蛋白として膜の補強を行っている。②膜からアクチンフィラメントへ刺激伝導の橋渡しをしている[7]。①と考えた場合の疑問点は，i) dy 欠損による膜の脆弱性で筋崩壊が起こるとすると mdx や DMD 初期の筋組織におけるグループ壊死・再生現象が説明し難い。つまりあちこちで筋線維がバラバラと崩壊してもよいはずであるが実際はそうではない。また保因者において dy 欠損線維が壊れやすいという所見は得られていない。ii) 心筋はなぜ壊れ難いのか。iii) 知能障害などの合併症をどう説明するか。iv) dyがなぜシナプス部位に存在しなければならないのか説明困難である，などがあげられる。②と考えた場合自律神経症状や知能障害の説明はしやすいかもしれないが筋崩壊の説明が困難である。しかしたとえば dy 欠損による血管機能障害と結び付けると次の推論ができないであろうか。平滑筋において刺激伝導は心筋と同様に膜から膜へ伝わることが知られている[12]。

さらに血管平滑筋は骨格筋のように神経終末は筋線維に直接シナプスを形成しておらず数ミクロン離れて存在する[13]。つまり血管系はもっとも dy 欠損の影響を受けやすい場所と考えられる。もしこのような機構で血管機能不全が引き起こされるとすれば DMD の筋病理像[14] の説明も比較的容易となる。

いずれにしろ dy はその欠損により筋組織が崩壊したり，視機能が障害されたりするほど重大な働きをもってはいないと言ってよいであろう。しかしそれでも dy が欠損すれば筋崩壊が起こるのである。微妙な働きを持ちながらしかも筋崩壊の原因となるのである。このことを踏まえた上で今後の研究が成されなければならない。今回の研究で dy の N-末端の抗体を用いた免疫組織化学的な局在部位の検討は一応終了したと考えるが，C-末端抗体を用いた検討が終了すればなお一層その局在が明らかになるであろう。

結　論

① dy は大きく分けると，収縮機能を持った細胞群の表面膜および神経組織特にシナプス部位に存在する。

② dy は膜とアクチン間の刺激伝導の橋渡し的役割を担っていると考えられる。

文　献

1) Hoffman EP, Brown RH Jr et al : The protein product of the Duchenne muscular dystrophy

locus. Cell **51** : 919, 1987

2) Miyatake M, Miike T et al : Possible systemic smooth muscle layer dysfunction due to a deficiency of dystrophin in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci **93** : 11, 1989

3) Miike T, Miyatake M et al : Immunohistochemical dystrophin reaction in synaptic regions. Brain Dev **11** : 344, 1989

4) Arahata K, Ishiura S et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 861, 1988

5) 三池輝久，宮竹聖彦ら：ジストロフィンの局在。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究。(厚生省・昭和63年度研究報告書) pp. 327-333, 1989

6) Chelly J, Kaplan JC et al. Transcription of the dystrophin gene in human muscle and non-muscle tissues. Nature **333** : 858, 1988

7) Miyatake M, Miike T et al : Dystrophin : localization and presumed function. Muscle Nerve (in press)

8) Koenig M, Monaco AP et al : The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell **53** : 219, 1988

9) Dardick I, Parks WR et al : Characterization of cytoskeletal proteins in basal cells of human parotid salivary gland ducts. Virchows Arch (A) **412** : 525, 1988

10) Soong HK, Fairley JA : Actin in human corneal epithelium. Arch Ophthalmol **103** : 565, 1985

11) Vaughan DK, Fisher SK : The distribution of F-actin in cells isolated from vertebrate retinas. Exp Eye Res **44** : 393, 1987

12) Pick J, De Lemos C et al. Fine structure of nerve terminals in the human gut. Anat Res **159** : 131, 1967

13) Devine CE, Simpson FO : The fine structure of vascular sympathetic neuromuscular contacts in the rat. Am J Anat **121** : 153, 1967

14) Miike T : Maturational defect of regenerating muscle fibers in cases with Duchenne and congenital muscular dystrophyies. Muscle Nerve **6** : 545, 1983

Mdx mouse 及び control mouse における dystrophin の局在及び組織特異性について（第2報）

班　員　寺　本　仁　郎
国立療養所再春荘病院

共同研究者　内　野　　誠[1]，中　村　政　明[1]
安　武　敏　明[2]，三　池　輝　久[3]
[1] 国立療養所再春荘病院神経内科　[2] 国立療養所再春荘病院
[3] 熊本大学医学部発達小児科

要　旨

1）dystrophin の細胞内局在及び組織特異性を明らかにするため，抗 dystrophin 抗体を用いて，mdx 及び control mouse の各組織について，免疫組織化学染色並びに Western blot による検索を行った。

2）control mouse の骨格筋，心筋においては筋表面膜に全周性に dystrophin が局在し，胃，膀胱，肺（細気管支壁・血管壁）の平滑筋，及び神経細胞にも存在が示唆された。mdx mouse においては殆んどの組織で欠如していた。

3）今後はこれらの細胞機能維持に果す dystrophin の生理的役割を明らかにすることが重要と考えられた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）及びそのモデル動物 mdx mouse の原因蛋白として注目されている dystrophin の細胞内局在及び組織特異性を明らかにするため，前報にひき続き，抗 dystrophin 抗体を用いて，mdx 及び control mouse の各組織について，western blot 及び免疫組織化学染色による検索を行ったので，その結果について報告する。

対象並びに方法

mdx mouse（C57BL/10ScSn-mdx）及び control mouse（C57BL/6CrSlc）の2ヶ月～4ヶ月齢（各6匹）の骨格筋，心筋，大脳，小脳，胃，腎臓，膀胱，肺，肝臓について，Hoffman より供与された抗 dystrophin 抗体（60 kd, 30 kd）による western blot 及び免疫組織化学染色（ABC 法）による検索を行った。なお western blot による dystrophin の検索は各組織標本を秤量後，10倍量の蛋白溶解液（2% SDS, 5% β-mercaptoethanol, 4 Mm EDTA, 40 mM tris, 0.24 M glycine, 0.1 mM PMSF, 40% glycerine, 0.03% bromphenol blue, pH 8.5）を加え，homogenize 後，蛋白濃度を測定して，蛋白濃度が 10 mg/ml になるように調整し，各レーンに 100 μg の蛋白を添加して SDS ゲル電気泳動を行った。electro-blotting は Hoffman らの方法に従って，−20°C の冷凍室内で 100 V，3時間の通電を行った。immuno-staining は羊抗 dystrophin 抗血清（30 kd と 60 kd の二種類の抗原に対する抗血清）を一次抗体に用い，biotinylated rabbit antisheep IgG を二次抗体として，Avidin Biotin peroxidase complex（ABC）法で行った。

免疫組織化学染色は 10～15 μm の凍結切片を作成し，アセトン固定後抗 dystrophin 抗体

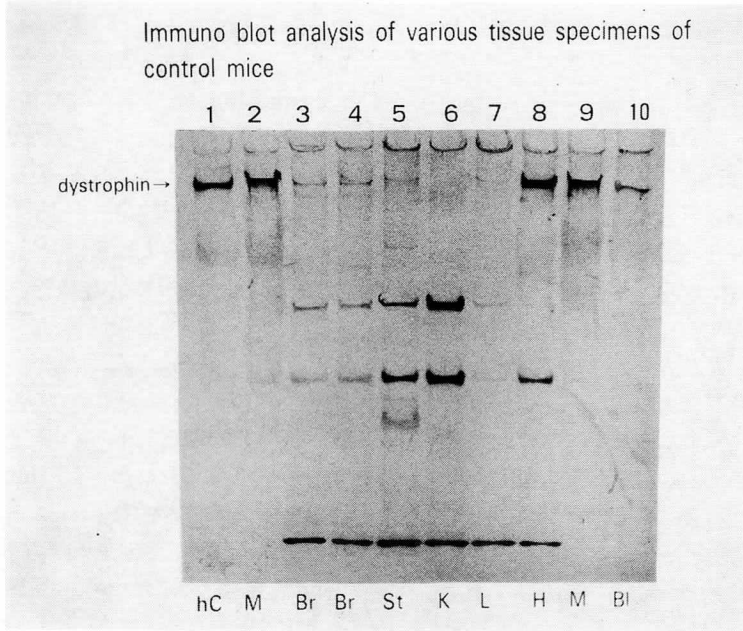


Fig. 1 Immuno-blot analysis of dystrophin in various specimens of control mice. Lane 1 : control human skeletal muscle, M : skeletal muscle, Br : brain, St : stomach, K : kidney, L : lung, H : heart, Bl : bladder

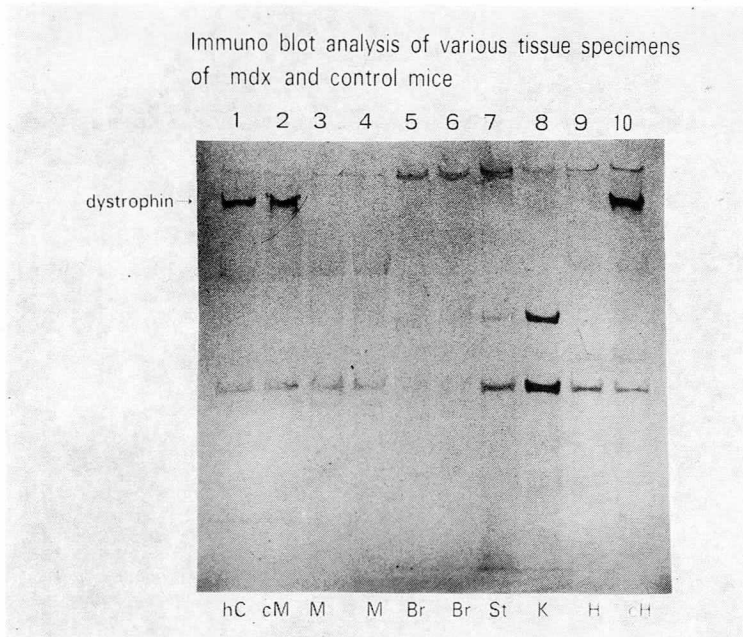


Fig. 2 Immuno-blot analysis of various tissue specimens of mdx and control mice. Lane 1 : control human skeletal muscle, CM : control skeletal muscle, M : skeletal muscle of mdx mouse, Br : brain, St : stomach, K : kidney, H : heart, CH : control heart

を一次抗体に用いて，ABC法による染色後，ヘマトキシリンで後染色を行って鏡検に供した。

結　果

control mouse の骨格筋及び心筋においては western blot で明瞭な dystrophin band の発現がみられ，大脳，胃，膀胱，肺においても痕跡的な band の存在が認められた（Fig. 1）。腎臓や肝臓では dystrophin は確認できなかった。

mdx mouse においては全組織で dystrophin の発現はみられなかった（Fig. 2）。

一方免疫組織化学染色では control mouse の骨格筋及び心筋では筋表面膜に一致し，全周性に抗体の局在がみられ，膀胱，胃，肺（細気管壁や血管壁）の平滑筋にも抗体の局在がみられた。また小脳 Purkinje 細胞の胞体，大脳神経細胞の胞体も淡く染色される傾向がみられた。

mdx mouse では骨格筋の極一部（2％以下）で表面膜に dystrophin の局在を示す筋線維がみられたが，大部分の筋線維は dystrophin を欠いており，心筋，胃，膀胱，肺，腎臓，肝臓及び脳の各組織でも明らかな抗体の局在は認めなかった。

考　察

DMD 及び mdx mouse の遺伝子産物すなわち dystrophin が健常人や正常対照動物の骨格筋・心筋の筋表面膜に局在することは既に多くの研究者により明らかにされており[1)2)]，異論をさしはさむ余地のないところであるが，形質膜との関係については，両者の具体的な微細構造上の位置関係が明らかではなく，推察の域をでていない。すなわち dystrophin のN末端は actin filament と結合し，C末端は筋形質膜の蛋白と結合して，形質膜直下でネットワークを形成し，膜の裏打ち蛋白としての役割を果しているとする意見や，N末端は actin filament と結合するが，C末端は形質膜を貫通して基底膜と結合しているとする意見などいくつかの異なった意見があり，意見の一致をみるまでにはいたっていない。

また骨格筋や心筋以外の組織（大脳，小脳，胃，肺，膀胱，腎臓，肝臓など）では dystrophin の分布をめぐって，光顕レベルでも意見の一致をみておらず，活発な論議が続けられている。

dystrophin の mRNA は骨格筋，心筋のみならず，平滑筋や脳組織にも含まれることが明らかにされている[3)]が，我々は骨格筋・心筋以外の組織でも dystrophin が蛋白として発現しているとの想定のもとに研究を進め，前報において，control mouse の脳組織にも dystrophin が局在する可能性を指摘した。今回の検索では western blot において骨格筋，心筋，脳，胃，膀胱，肺にも dystrophin が発現するという結果が得られ，Hoffman らの報告[4)]とほぼ近似した成績と考えられた。ただ Hoffman らの論文では腎臓でも痕跡的な dystrophin band の発現で認めているが，我々の分析では腎臓における band は確認できなかった。腎臓や肝臓における mRNA 量は極めて微量であることが知られているが，恐らく dystrophin の含有量が極めて微量で検出が容易ではないことに起因しているものと思われた。

免疫組織化学所見については，骨格筋や心筋の表面膜が全周性に均一に染色されるのに対して，胃・膀胱・肺（細気管支壁・血管壁）の平滑筋や神経細胞においては表面膜のみならず細胞胞体が全体的に染色され，光顕レベルでの詳細な局在についての分析は困難と思われた。

今後免疫電顕的検索に加え，ヒトの各組織についての検索も併せて実施することにより dystrophin がこれらの細胞機能維持に果す役割を明らかにすることが重要と思われる。

文　献

1）Arahata K, Ishiura S, et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 861-863, 1988

2）Bonilla E, Samitt CE, et al : Duchenne muscular dystrophy : deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. Cell **54** : 447-452, 1988

3）Chelly J, Kaplan JC, et al : Transcription of the dystrophin gene in human muscle and non-muscle tissues. Nature **333** : 858-860, 1988

4）Hoffman EP, Hudecki MS, et al : Cell and fiber-type distribution of dystrophin. Neuron **1** : 411-420, 1988

mdx マウスの筋所見

——特に血管所見との関連について——

班　　員　木　下　真　男
東邦大学医学部第4内科
共同研究者　栗　原　照　幸，吉　村　牧　子
日　高　隆　信，杉　本　英　樹
東邦大学医学部第4内科

要　旨

mdx マウスはその遺伝型式から Duchenne 型筋ジストロフィー症のよいモデルと考えられてはいるが，その筋病理所見からはむしろ循環障害の可能性を考えさせる所見であり，両者を同一疾患とは考えなかったが，最近両者にジストロフィンの欠損が確かめられ改めて mdx マウスの所見を重視する必要がでてきた。そこで今回は特徴的な集簇性の壊死，再生機序における筋内血管の異常の関与の有無について検討した。対象は mdx マウスと対照マウスの1ケ月齢及び1年齢各3匹で，筋病理学的検討と modified pyridine silver stain を用いて筋内血管の分枝，壁の性状，筋層の走行や厚さについて検討した。また India ink 注入による筋内毛細血管分布についても検討した。その結果，mdx マウスでは内腔の一部狭細，筋層の走行の乱れを認めた。毛細血管は中心核線維で多く，壊死線維では少ない傾向にあった。この様に mdx マウスの筋崩壊機序に血管の機能不全が関与している可能性も考えられた。

目　　的

mdx マウスは，その遺伝型式から Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）のよいモデルと考えられてはいる[1]が，一方筋病理からはむしろ循環障害の可能性を考えさせる所見であり，その点から我々は両者を同一の疾患とは考えなかった。しかし周知のごとく最近両者にジストロフィンの欠損が確かめられ[2]，改めて mdx マウスの所見を重視する理由が生じてきた。mdx マウスでは DMD 同様すべての筋線維でジストロフィンが欠落しているにもかかわらず，筋病理像では集簇性の壊死，再生線維がみられ，この特徴的な壊死，再生機序に筋線維膜のジストロフィンの他に何らかの筋外因子が関与している可能性が考えられ，今回はその中で筋内血管の異常の有無について検討を加えたので報告する。

対象および方法

C_{57}BL/10Sc–mdx（mdx）とその対照マウス，C_{57}BL/10SC（B_{10}）の1ケ月齢，1年齢の各3匹について検討した。

1．筋組織学的検討

各年齢の mdx，B_{10} 各3匹に pentobarbital を過量投与し死亡後速やかに両側腓腹筋を採取し，その一方の筋について，Hematoxylin–Eosin 染色，Gomori–Trichrome 染色，ATPase 染色を施行し光顕にて観察した。

2．筋内の小，細血管の観察

片側の筋について，modified pyridine silver 染色を施行し，実体顕微鏡下で筋線維をときほぐし筋内小，細血管を露出し，血管壁の性状，内腔の狭窄所見の有無，輪状筋層の厚さ，走行

について形態学的観察を行い，対照と比較検討した。

3．筋内毛細血管分布について

各年齢の mdx，B_{10} 各3匹を pentobarbital 麻酔下にて，体重あたり 0.3 ml/g の India ink-zelatine 液を左心室より注入し，その後腓腹筋を採取し，各線維毎の毛細血管数，一平方ミリメートルあたりの毛細血管数を検討した。

結　果

1．筋組織学的検討

H-E 染色で，mdx 1ヶ月齢では筋線維の大小不同著明で集簇性に壊死線維がみられ，他の部位ではやはり集簇性に再生線維が出現していた。さらに中心核線維の増加，肥大線維の存在も認めたが，間質結合織の変化は軽度であった。mdx 1年齢ではほぼすべての筋線維が中心核を有しており，小さな群性の壊死線維も散見された。それに対し年齢相当の B_{10} には特に異常なかった。（写真1，2）

他の Gomori，ATPase 染色でも有意な所見は認められなかった。

2．筋内小，細血管

マウスの腓腹筋の筋肉血管は，central artery から徐々に分枝していて，transverse arteriole，arteriole，arteriole branch を経て，ここで筋層が消失して capillary となり net を形成し筋線維を包みこんでいるのが観察された。このような一連の分枝の状況に，mdx と B_{10} に差は認められなかった。

筋層については，輪状筋層がやや斜めに規則正しくとり囲んでいるのが見られた。mdx ではその内腔が segmental constriction を呈している部位が散見され（写真3），また軽度の筋層の走行の乱れを認めた。さらに縮れた形の arteriole branch も散見された（写真4）。これらの所見は B_{10} では認められなかった。

内径毎の筋層の厚さの平均は，1ヶ月齢の mdx では対照に比し全体的に低値を示す傾向があった。1年齢の mdx では各血管毎のバラ

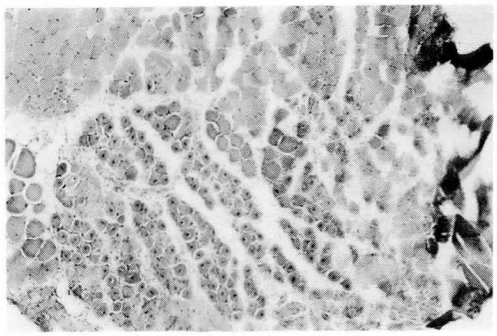


写真1　mdx（1 M）の筋組織像　HE　×40

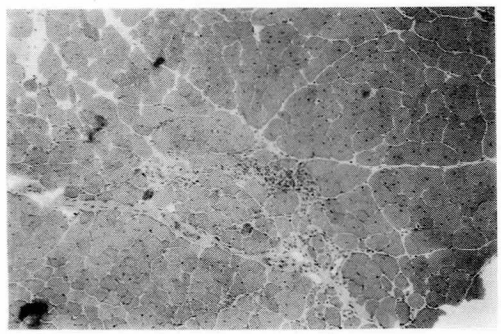


写真2　mdx（1 Y）の筋組織像　HE　×40



写真3　mdx（1 M）の筋肉細血管
segmental constriction（arrow）
modified pyridine silver stain

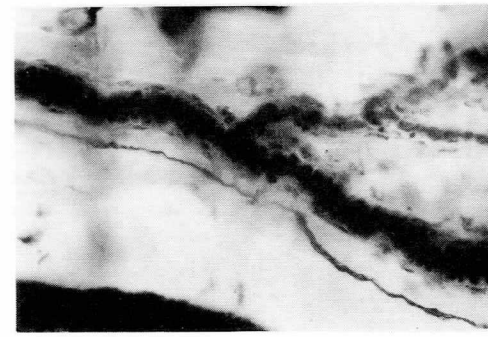


写真4　mdx の arteriole branch
modified pyridine silver method

ツキが大きく，一部では対照よりも高値を示していた。しかし各年齢とも統計学的有意差は認められなかった（表1，2）。

3．毛細血管分布

India ink 法による毛細血管分布の観察では，B_{10} では一様な分布を示すが，mdx 1ヶ月齢では中心核線維群で密で，壊死部ではやや粗の傾向があり，また一方でその周囲にはやや拡張した血管も見られた（写真5）。1年齢の mdx もほぼ同様の傾向であった。つまり，筋線維毎の毛細血管数は中心核線維では対照よりも多く，変性線維では少数であったが，ほぼ正常と思われる線維群との間に有意差は認められなかった。1平方ミリメートルあたりでは変性部位では減少しているが，中心核線維ではやや高値であり，これには筋線維径の影響が多いと思われた。（表3）

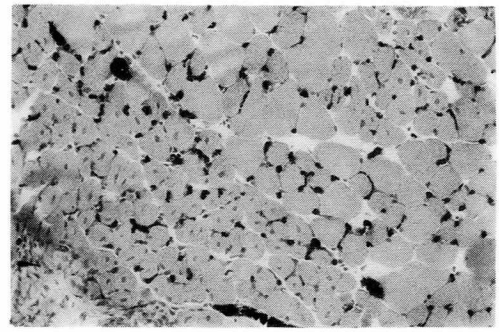


写真5　mdx（1M）の筋内毛細血管分布
India ink–zelatin method

表1　mdx（1M）の筋内血管の筋層の厚さ

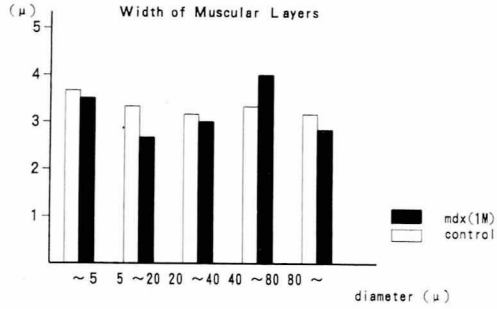
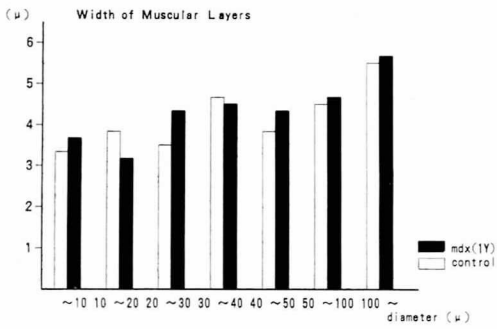


表2　mdx（1Y）の筋内血管の筋層の厚さ



考　察

1987年 Hoffmann らが DMD と mdx マウスの筋肉に DMD 遺伝子産物であるジストロフィンが存在しないことを明らかにし[2]，その後その局在についての検討がなされ，骨格筋，心筋の他に各種組織平滑筋線維表面膜，全身の血管中膜にもその存在が観察されている[3)4)]。また一方，mdx マウスでは血管壁にもジストロフィンは存在しないとの報告がある[4)]。ところでジストロフィンがすべての筋線維で欠落してい

表3　筋内毛細血管分布

		capillaries/muscle fiber	capillaries/mm²
mdx（1M）	muscle fiber with central nuclei	1.11±0.23*	1082.76±320.79
	degenerated muscle fiber	0.91±0.28*	648.64±329.66*
	normal muscle fiber	0.95±0.06*	715.00±311.65*
B_{10}（1M）		1.44±0.33	1073.33±325.82
mdx（1Y）	muscle fiber with central nuclei	1.19±0.34*	885.36±292.02**
	degenerated muscle fiber	0.95±0.23*	853.33±419.14**
B_{10}（1Y）		1.52±0.16	1050.00±325.62

* $P<0.01$
** $P<0.05$

るにもかかわらず，mdx マウスでは比較的急速な群性の壊死と速やかな再生で発症することが組織学的に観察されており[5] ジストロフィンの他に何らかの筋外因子が筋線維の壊死発現機序に関与している可能性がある。

今回の結果では，mdx では軽度ではあるが輪状筋層の走行の乱れや厚さのバラツキが認められ，1ヶ月齢では筋層がやや薄い傾向があった。前述のごとく血管壁でジストロフィンが欠落していることを考え合わせると血管の平滑筋でも何らかの変化が生じ，それを反映している可能性も考えられた。

毛細血管については，対照と比べ再生線維で密で変性線維で粗の傾向があったが，正常部位との有意差はなくこの傾向は二次的な変化と思われた。

まとめ

以上より，はっきりとした群性壊死をもたらすだけの明らかな血管系の異常は今回検索した範囲では認められなかった。しかし軽微な変化は観察され，特に平滑筋層が存在する小〜細血管において何らかの機能不全が生じている可能性は否定できない。

今後血管系の平滑筋の微細構造について検討をする必要がある。

文　献

1）Bulfield G, Siller WG et al : X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. Proc. Natl. Acad. Sci, USA, **81** : 1189, 1984.

2）Hoffmann EP, Kundson CM et al : Subcellular fraction of dystrophin to the triads of skeletal muscle. Nature, **330** : 754, 1987.

3）Sugita H, Arahata K et al : Negative immunostaining of Duchenne muscular dystrophy (DMD) and mdx muscle surface membrane with antibody against synthetic peptide fragment predicted from DMD cDNA. Proc. Japan Acad, **64** : 37, 1988.

4）三池輝久，宮竹聖彦ら：ジストロフィンの局在。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究　昭和63年度報告書　1987 p. 327

5）Tanabe Y, Esaki K et al : Skeletal muscle pathology in X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) mouse. Acta. Neuropathol. (Berl.), **69** : 91, 1986.

mdx マウスにおける筋組織所見

——変性像を中心として——

班　　員　斎　田　恭　子
国立療養所宇多野病院神経内科

共同研究者　板　垣　泰　子[1]，岩　村　京　子[2]
吉　田　康　子[2]，徐　　軍[2]

[1] 国立療養所宇多野病院小児科　[2] 国立療養所宇多野病院臨床研究部

要　旨

Mdx マウスの筋組織において筋繊維の変性像，特に opaque 繊維（hypercontruction fiber）を中心に観察し，デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）と比較検討した。Mdx マウスでは DMD に比し opaque 繊維数は少なく，形態的にも DMD のように円形で大型のものは少なかった。またこれらの繊維の Ca 染色性も弱かった。しかし peroxidase の細胞内への浸透性は DMD における opaque 繊維と同様であった。従って mdx マウスの opaque 繊維では DMD と同じく膜の透過性は亢進していると考えられたが，細胞内の Ca 濃度は低いと考えられ，その結果過収縮の程度も弱くなるのではないかと推察された。Mdx マウスでは DMD に比し流入してきた細胞外液を緩衝できうる機構が強力である可能性が示唆された。

はじめに

同じ dystrophin 蛋白の欠損を有するデュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）と mdx マウスとでは臨床像が相違する事は興味ある問題であるが，筋組織像においても幾つかの異なる点が指摘されている。今回我々は mdx マウスの筋組織における筋繊維の変性像，特に DMD において多く認められ壊死の前段階と考えられている opaque 繊維（dark fiber）と delta lesion を中心に比較検討した。

対　象

Mdx マウスは18日目，1ヶ月目，3ヶ月目，5ヶ月目のものを使用した。また同数のコントロールマウスにおいても検討した。3ヶ月目と5ヶ月目のマウスでは，トレッドミルにて毎日15分程度の運動負荷を行った群と行わない群とに分けた。DMD は4歳，7歳，8歳の男児3名である（表1）。

方　法

DMD 患者およびマウスの生検筋は上肢あるいは下肢より固定して採取し，凍結切片にて HE 染色，Gomori-trichrome 染色と，Ca 染色として alizalin red 染色と glyoxal-o-hydroxy-

表1　Biopsy Materials

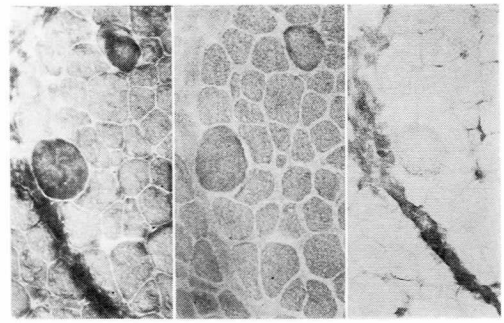
	age		cases
mdx mouse (C57BL/10Sc-mdx)	18D		3
	1M		3
cont mouse (C57BL/10Sc-Sn)	3M	exercise (+)	2
		exercise (−)	2
	5M	exercise (+)	2
		exercise (−)	2
Duchenne PMD	4Y, 7Y, 8Y		3

anil 染色（GBHA）を行った。Delta lesion の検索には，エポン包埋切片を toluidine blue 染色したものを用いた。また一部は採取後 peroxidase を浸透させた後，電顕包埋を行い観察した。

結　果

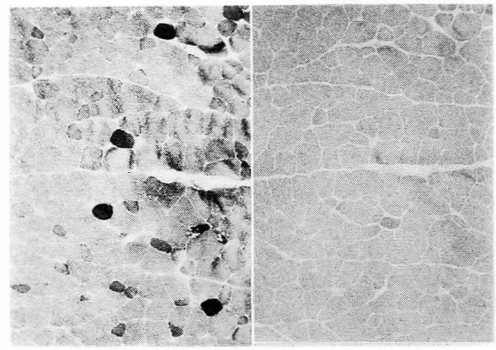
DMD 患者の Gomori-trichrome 染色では染色性が濃く，大型で円形のいわゆる opaque 繊維が散在性に認められた。これらの繊維は alizalin red 染色，GBHA 染色にて陽性に染色され，細胞内の Ca 濃度が高いことを示唆していた（図1）。Mdx マウスの組織像でも濃染繊維は認められたが，DMD のように大型で円形のものは少なかった。これらの繊維での Ca 染色性は弱く，また必ずしも alizalin red 染色での陽性繊維とは一致せず，GBHA 染色では染色されなかった（図2）。これら Gomori-trichrome 染色での陽性繊維を opaque 繊維としてカウントした。カウントは focal に壊死，再生をしている部分は除き，hypercontruction fiber としてほぼ細胞内構造が保たれているものをとり，壊死繊維と区別した（表2）。

Mdx マウスでは，分析した繊維数に比しその割合は0.6％で DMD の1.9％に比べると低値を示していた。Bodensteiner らが報告した DMD で4.3％という値に比べるとかなり低値であったが恐らく focal に壊死を起こしている箇所を省いたためではないかと思われた。



Gomori-trichrome ×50　　Alizaline red ×50　　GBHA ×50

図1　Opaque fibers in DMD patient



Gomori-trichrome ×25　　Alizaline red ×25

図2　Dark fibers in mdx mouse (5M)

エポン包埋切片によるトルイジンブルー染色では，DMD では明瞭に円形の濃染繊維が識別でき，これらの繊維では筋膜下に組織欠損部分を示す，いわゆる delta lesion が認められた。Mdx マウスでは，濃染していても円形の繊維

表2　Frequency of Opaque Fibers

		fibers analyzed	opaque fiber	%
mdx mouse	18D	4127	28	0.7%
	1M	2564	26	1.0%
	3ME (+)	2560	6	0.2%
	E (−)	2162	14	0.6%
	5ME (+)	1782	6	0.3%
	E (−)	2214	10	0.5%
total		15454	90	0.6%
Duchenne PMD	case 1	1986	46	2.3%
	case 2	1910	34	1.9%
	case 3	1344	19	1.4%
total		5240	99	1.9%

表3　Frequency of Fibers with delta lesion

		fibers analyzed	dark round fiber	delta lesion
mdx mouse	18D	4462	21 (0.5%)	9 (0.2%)
	1M	2483	9 (0.4%)	2 (0.1%)
	3ME (+)	1339	5 (0.4%)	2 (0.2%)
	E (−)	1025	6 (0.6%)	0
	5ME (+)	997	1 (0.1%)	1 (0.1%)
	E (−)	1537	5 (0.3%)	0
total		11843	47 (0.4%)	14 (0.1%)
Duchenne PMD	case 1	1205	58 (4.8%)	13 (1.1%)
	case 2	1292	34 (2.6%)	10 (0.8%)
	case 3	1354	31 (2.3%)	4 (0.3%)
total		3851	123 (3.2%)	27 (0.7%)

は少なく，染色性の程度にも差が認められた。これら濃染繊維のカウントでは（表3），DMDで3.2％と，かなりBodensteinerらの値に近い値を示したが，mdxマウスでは0.4％と低値であり，delta lesionはそのうち約1/4の繊維で認められた。またmdxマウスの月齢による比較では，特に大差は認められなかったが，どちらかと言えば月齢の小さいほど多い傾向が認められた。運動負荷の有無では特に差は認められなかった。ペルオキシダーゼを浸透させた組織では，DMDでopaque繊維と思われるものに細胞外液の流入が認められた。Mdxマウスでもopaque繊維と考えられる繊維には細胞外液の流入が認れられた（図3）。

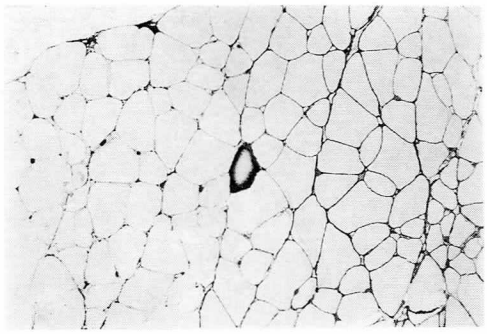


図3　A peroxidase penetrated fiber in mdx mouse　(1M)

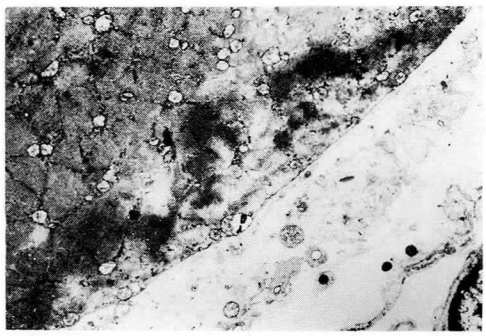


図4　Electron micrograph of a delta lesion in mdx mouse　×3000

電顕による観察では，delta lesionの部分で，DMDでは今まで多く報告されているように，その部分に膜の欠失を認めた。Mdxマウスでは観察し得た繊維数は少ないが膜成分は全く消失していると言うことはなく，小さな断裂が在り不規則に蛇行したりしてはいるものの大きな欠損部分は観察されなかった（図4）。

考　察

DMDにおける筋変性の過程は，dystrophin蛋白の欠損により細胞膜が脆弱となるため細胞外液が流入し，細胞外液中のCaが筋繊維の過収縮を引き起こし，これがopaque繊維として観察される。また流入したCaにより，Ca依存性中性プロテアーゼを中心とした蛋白分解酵素が活性化され，筋の自己消化から崩壊につながるものとして理解されている。Mdxマウスにおいてはペルオキシダーゼの結果より，細胞外液の細胞内への流入はあるものの細胞内の

Ca 濃度は DMD に比して低く，従って過収縮の程度も少ないため円形になるまでに至ら無いのではないかと考えられた。

Delta lesion における不完全ながらも膜部分の存在は過収縮の程度が弱いため二次的な膜欠損部の拡大にまで及ばないというメカニカルな要因の可能性もあるかと思われた。これらは mdx マウスではミトコンドリアや，筋小胞体等の Ca の緩衝機能が DMD に比し高い事を示唆しているのではないかと推察された。

まとめ

Mdx マウスでは，DMD と同様膜の透過性は亢進していると考えられたが，細胞内の Ca 濃度は低いと考えられ，これらは流入してきた細胞外液を緩衝できうる機構が DMD に比し強力である可能性が考えられた。

文　献

1) Bodensteiner JB, Engel AG : Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies : A study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. Neurology **28** : 439, 1978

2) Cullen MJ, Mastaglia FL : Morphological changes in dystrophic muscle. Bri Med Bul **36** : 145, 1980

3) Hoffman EP, Brown RH et al : Dystrophin : The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell **51** : 919, 1987

4) Arahata K, Ichiura S et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 861, 1988

5) Tanabe Y, Esaki K et al : Skeletal muscle pathology in X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) mouse. Acta Neuropathol **69** : 91, 1986

6) Baker MS, Austin L : The pathological damage in Duchenne muscular dystrophy may be due to increased intracellular OXY-radical generation caused by the abscence of dystrophin and subsequent alterations in Ca^{2+} metabolism. Med Hypothesis **29** : 187, 1989

ジョイント・ワークショップ

精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および
治療開発に関する研究（第３班）

筋ジストロフィー症の療養と看護に関する
臨床的，心理学的研究（第４班）

平成元年度

ジョイント・ワークショップ

と　き　：　平成元年８月31日（木）午前10時より

ところ　：　東京，日本海運倶楽部　２Ｆ ホール

第３班　　班長　西谷　裕

第４班　　班長　青柳昭雄

≪第1部　遺伝子診断の進歩を踏まえて≫

1．遺伝子診断の進歩

東京大学第1薬理学　野々村禎昭

2．国療における遺伝子診断の現況

班　員
国立療養所川棚病院神経内科　藤下　敏
共同研究者
国立療養所川棚病院神経内科　渋谷　統寿

DMD の遺伝子診断は，遺伝子量解析とプローブの制限酵素多型性（RFLP）による家系分析によって行う。遺伝子量診断は cDMD プローブ 1-14 を用いて DMD 患者の遺伝子の欠失検索を行い，女性の遺伝子欠失は遺伝子量測定により保因者診断を行う。保因者は DMD 患児と同様の遺伝子欠失を示すが，一方孤発例 DMD の母親の多くは遺伝子欠失がなく DMD の遺伝子変異は母親の卵細胞の突然変異によることが多いと考えられた．RFLP による DNA 多型の解析では 8 種類のプローブ（ERT 87-1, 87-8, 87-15, J66-HI, L1.28, 754-11, 99-6, 782）を用いて家系分析を行なっているが，その結果 5～10％の組み替えの危険性があるものの，DMD 家系の全体の 95％が診断可能であった（99％以上の信頼性では23％の家系の診断が可能である）。残りの 5％の家系は他のプローブを加えることで RFLP による検索が可能となる。現在まで現在以上の方法に基づき約70家系で遺伝子診断を行なっている。

3．特殊型の問題点

班　員
神戸市立中央市民病院小児科　吉岡三恵子
共同研究者
神戸市立中央市民病院小児科
黒木　茂一，仁紙　宏之
兵庫医科大学遺伝学教室
山本　義弘，古山　順一

特殊型として，女性における Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）について検討した．DMD は本来，男性にみられるのが普通であるが，この疾患の女性例の報告は，まず性染色体異常を持った例—Turner 症候群等にみられる。又，X—常染色体転座を示す女性例の報告は，世界で既に 20 例を越えている。一方，Emery は DMD の女性例とは，manifesting heterozygotes であると考えた．これには家系に DMD 男子患者があり，当然保因者であると考えられる女性例があげられる。この場合，正常の遺伝子をのせたX染色体が過度の不活化を受けた，即ち，unequal inactivation が病因の説明として考えられる。一方，家系内に DMD 男子患者のない，孤発の女性例では Xp 21 に欠失のある場合にのみ，DMD との診断が可能になる。我々はこれまで DMD と類似の臨床症状を示すが確定診断のできずにいた7例の女性孤発例の DNA 分析を行い，1例に DMD 領域の欠失をみつけ，女性 DMD との診断を行った。

4．筋ジストロフィー症の成因とジストロフィン

班　員
熊本大学医学部小児発達学教室　三池　輝久
共同研究者
熊本大学医学部小児発達学教室
宮竹　聖彦，Zhao Ji-en，吉岡　毅

Kunkel グループにより筋ジストロフィー症の欠損蛋白として dystrophin（dy）が発見され，免疫組織化学的検討により正常筋線維の表面膜には存在するが Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）や mdx マウスの筋線維の表面膜には存在しないことが報告され膜異常説を分子レベルで裏付けるものとされた。しかし

Dr. Hoffman より譲り受けたヒツジ抗マウス dy 抗体を用いた私達の検討ではむしろ神経筋接合部や筋紡錘内筋線維に強く存在することや全身の血管の中膜，消化管，気管支など様々な組織の平滑筋にも存在する事が明らかになった。さらに dy が正常マウス myoepithelial cell や網膜の光受容器細胞と双極細胞のシナプスにも存在しているが mdx では欠損している事が観察された．この事は dy が DMD において筋線維表面膜の他に血管や神経シナプスでも欠損している事を示しており，本症の成因を考えるにあたり血管や神経の機能障害を併せて考慮する必要があると思われる。

5．遺伝相談—Duchenne 型および先天型について

東京女子医大小児科　大沢真木子

遺伝医学の進歩にもかかわらず，一般にはまだ誤解や無知による不幸が生じている。遺伝相談では，正確な診断に基づく医学情報，遺伝情報を与え患者および家族の悩みを可及的にとり除き，与えられた情報をクライアントが正当に解釈し行動しうるよう補助する。先天型筋ジストロフィー症は，常染色体性劣性遺伝により，患児の両親が次子を持つ場合同児が罹患する確率は 1/4 となる。患児の健康な同胞が親になる場合は配偶者が非保因者 u なら問題ない。Duchenne 型筋ジストロフィー症はX染色体性劣性遺伝であり，突然変異もあり，確実な保因者判定法がないことが問題で，家系の状況により，Bayes の理論を応用した確率計算が用いられる。cDNA による患者の証明が 50～70％で可能となり，一部の家系で出生前診断が可能となった。倫理的，法的問題が残っている。DNA 分析で，時に junctional fragment が出る場合があり，母・姉妹が非保因者と断定する可能性も生じてきた。

≪第2部　呼吸不全≫

6．呼吸不全の病態　—分類を含む—

国立療養所岩木病院　五十嵐勝朗
共同研究者
国立療養所岩木病院　大竹　　進

筋ジストロフィー症（筋ジス）の呼吸不全の病態については，これまで大方論じられ，その程度については中島，石原，渋谷らによりまとめられた。しかし呼吸不全を論じる場合は循環機能不全をも一緒に論じるのが妥当と考え，仮説をたてそれに手持ちのデータを中心に解明を試みた。

まず筋ジスでは胸郭運動低下や筋肉運動低下が進行し，次第に換気量が低下していく。その低下により低酸素血症となる。その程度がわずかでも，長期間続くことにより細動脈血管壁が肥厚し，そのため細動脈の伸展性が低下する。従って拡張期血圧の上昇がおこり，末梢抵抗の増大となる。いわゆる後負荷の増大となり心機能が低下する。この心機能の低下が呼吸機能の低下を促進させることになる。

分類については PaCO2 値が参考となることには異論はないが，呼吸と循環動態面の両面から解明するためには，夜間の動脈血酸素飽和度も考慮していく必要がある。

7．人工呼吸器使用時における合併症

国立療養所徳島病院　松家　　豊

1980年来，PMD への人工呼吸が普及し，その合併症にも関心がもたれるようになる。体外式人工呼吸（CR）の合併症について自験例を中心に述べる。1．重篤な感染症は剖検例からみても急性増悪の要因であり陽圧人工呼吸を必要とした。2．気胸が26例中4例にみられ脱気療法を行った。3．無気肺は気管支狭窄，分泌液貯溜などによる脊柱変形（前，側彎）と関連するのでX線 CT，気管支鏡などでの予知と陽圧人工呼吸を必要とした。4．急性胃拡張，イレウス様症状などに注意する。5．右心不全の症状は CR で改善されることがある。6．その他，電解質バランスとして K，Cl 値の低下，

初期でのファイティング現象，心理的障害，尿路結石など多臓器障害について全身的管理が必要である。定期的検査として胸部X線，細菌検査，血液ガスおよび電解質検査などを行い，対症的治療を早目に行うことが合併症防止につながる。気胸，無気肺の症例を提示した。

8．呼吸管理　(1) 体外式人工呼吸器の使用実績　—院内・存宅等を含めて—

国立療養所東埼玉病院内科　石原　傳幸
共同研究者
国立療養所東埼玉病院内科
寺山　靖夫，横田　名慈，青柳　昭雄

体外式陰圧人工呼吸器の一種である Chest Respirator（以下 CR）は近年筋ジストロフィーの呼吸不全（RF）治療に応用されるようになったが，未だその長期延命効果の検討や在宅治療の成績は報告がない。我々は入院患者37名，在宅患者10名の計47名を CR により治療し得たので結果を報告する。入院患者中24名が，在宅患者中５名がすでに死亡した。入院患者の死亡年令は平均 20.9 歳，生存者は 25.2 歳，全体で 22.4歳であった。在宅患者の平均年令（開始時）18.6歳である。RF 未期経過日数は入院患者全体で 558 日，死亡群で 327 日，生存群で 944 日であった。CR 未治療患者の自然歴は 179 日であり，これらの値はいずれも有意な延長と判定できた。また在宅患者でも CR 治療期間は 374 日と，自然歴より延長しており CR の治療による延命効果は入院，在宅患者共に明らかであった。今後は在宅患者の CR 治療を拡大すべきであると考えている。

9．閉鎖式人工呼吸器の使用実績　—気管切開等を含めて—

国立療養所刀根山病院神経内科　姜　　進

昭和59年８月から現在までに国立療養所刀根山病院において，気管切開を施行し閉鎖式人工呼吸器による呼吸管理を行ったデュシェンヌ型筋ジス患者は 23 名を数える。そのうち６名は死亡したが，死亡年令は17歳７カ月～29歳２カ月，平均死亡年令22歳６カ月で，入院患者全死亡例の平均死亡年令20歳１カ月よりも２年５カ月延命していた。気管切開から死亡までの期間は 11 日～４年９カ月，平均２年３カ月であった。生存17名の現年令の平均は22歳７カ月で，気管切開死亡例の平均死亡年令を既に上回っており，気管切開から現在までの期間も11カ月～４年11カ月，平均２年９カ月で生存期間が一層延長する傾向を示している。

閉鎖式人工呼吸器による呼吸管理が著明な換気効果を示し，筋ジス患者に延命をもたらすことは明白である。しかし，長期にわたる呼吸管理中には気道の形態的異常（変形狭窄）が著明になるので，その対策も急務である。

10．体外式人工呼吸器使用上の問題点

国立療養所東埼玉病院　小谷美恵子

〔はじめに〕 DMD 患者の呼吸不全末期に体外人工呼吸器（以下 CR と略）の効果が認められ，生存率は有為に改善し５年を経過したが，CR 治療に伴う看護上の問題をまとめ検討した。

〔対象と方法〕 1984．1．23～1989．8．31までに入院37名，在宅９名の DMD 者を対象に CR 治療受容過程での看護上の問題，在宅看護の問題について検討した。

〔結果〕 導入時は病気の進行をいやでも認めざるを得ず，生活規制，器械の安全性等に不安が強い。夜間 CR 治療の必要性と現状とを正直に患者に伝え，装着訓練は日中15分から開始し反応を見ながら時間の延長と夜間への移行を促す。装着中の皮膚温低下には保温をしコルセットの圧迫痛や褥創は装着時間に比例して発生し易くマッサージ，レストン等で疼痛の軽減を図っている。用手呼吸下での入浴燕下し易い食事の工夫も必要である。器械のフィルターは24時間使用では週１回，１日10時間未満では２週に１回交換し，故障時に備え予備の器械は常に点検している。在宅治療者には訓練入院により患者と家族を教育しながら装着をし，夜間連続３時間装着が可能となるのはほぼ１週間を要す。器械操作，症状の観察ができるよう呼吸管理表を用い指導している。緊急時の対応は地域との連携が不充分で受診途上の車中や夜間の死亡等

家族のとまどいは大きい。

〔考察〕 受容過程は導入時の不安，装着中の寒さ疼痛褥創対策，器械の安全等が保障され仕方なく装着するという気持から装着すると呼吸が楽になると感じていくことが多い。そして一日でも長く生きたいと願うようになり時間を大事にする姿に触れる。呼吸管理表は情報交換，異常の発見，患者と家族の生きる励み等となっている。緊急時は当面事情のいかんを問わず当院での対応を整える必要がある。地域との連携は目的の共有化にとって急いで実施しなければならない課題と考える。

11. 体外式陰人工呼吸器装着患者の問題 "導入より4年の経過を通して"

国立療養所南九州病院　行田　典子
共同研究所
国立療養所南九州病院
福永　秀敏，稲元　昭子

体外式陰圧人工呼吸器（CR）は，確実にドゥシャンヌ型呼吸不全患者の延命に役立っている。このことは，CR の管理及び末期ケアの適切さが評価される。

CR 装着の問題点として，①本人並びに家族の CR 受入れ　②機器が停止するのではと言う不安　③騒音　④低体温　⑤家族の負担　⑥食事，清潔，排泄等の生活援助　⑦装着　⑧コルセットからポンチョへの移行⑨　機器の点検管理　⑩余暇の活用があげられる。

まとめ

1．CR 装着患者の導入期，症状悪化期，CR の限界期に対して，それぞれの対応が必要である。

2．CR を安全に使用するには，日頃の機器管理が重要である。

3．CR 使用中の患者の生きがいに対する配慮も重要である。特に CR 装着してのターミナル期の援助は，生活の質を高めるかかわりが大切である。

12. 閉鎖式人工呼吸器装着患者の看護上の問題

国立療養所刀根山病院　山内眞知子
共同研究者　　わかば病棟　スタッフ一同

閉鎖式人工呼吸器装着患者の看護上の問題点として以下の4点についてあげてみた。

Ⅰ．精神的不安に関する看護上の問題点
Ⅱ．症状の進行に関する　　〃
Ⅲ．ADL の低下に伴う　　〃
Ⅳ．消化器症状に関する　　〃

4点に対して行う看護行為はそれぞれあると思うが，共通して行なわなければならないのは，患者が自分の気持を表現できる様に人的環境づくりをし，知識・技術を身につけそれに対応できる様にしておく事，ケア計画を立てる時は患者の要求に見合う計画・方法を患者と共に立てる事，患者が何を要求しているのか，それをひき出せる様な，患者と職員との人間関係づくりをする事等だと思う。

気管切開をしても病棟内・外で活動でき，それが生きる事の楽しさの一つであると患者が感じる事ができる様な援助をしていきたいと考える。

13. 閉鎖式人工呼吸器を使用している患者の看護上の問題点

国立療養所宇多野病院　森　真奈美
共同研究者
国立療養所宇多野病院
川辺　明子，広瀬　千枝

当院では，DMD 患者の呼吸不全末期患者に対してS49年に初めて気管切開が施行されS63年には体外式人工呼吸器も導入された。今回，今までの経過と気管切開患者の看護上の問題点及び体外式人工呼吸器の管理をも合わせて検討した。看護面からは，1．生活空間が限られる。2．経過中の合併症，3．コミニケーションと適正換気，4．人工呼吸器のトラブル，5．長期化に伴う諸問題の5点が考えられた。

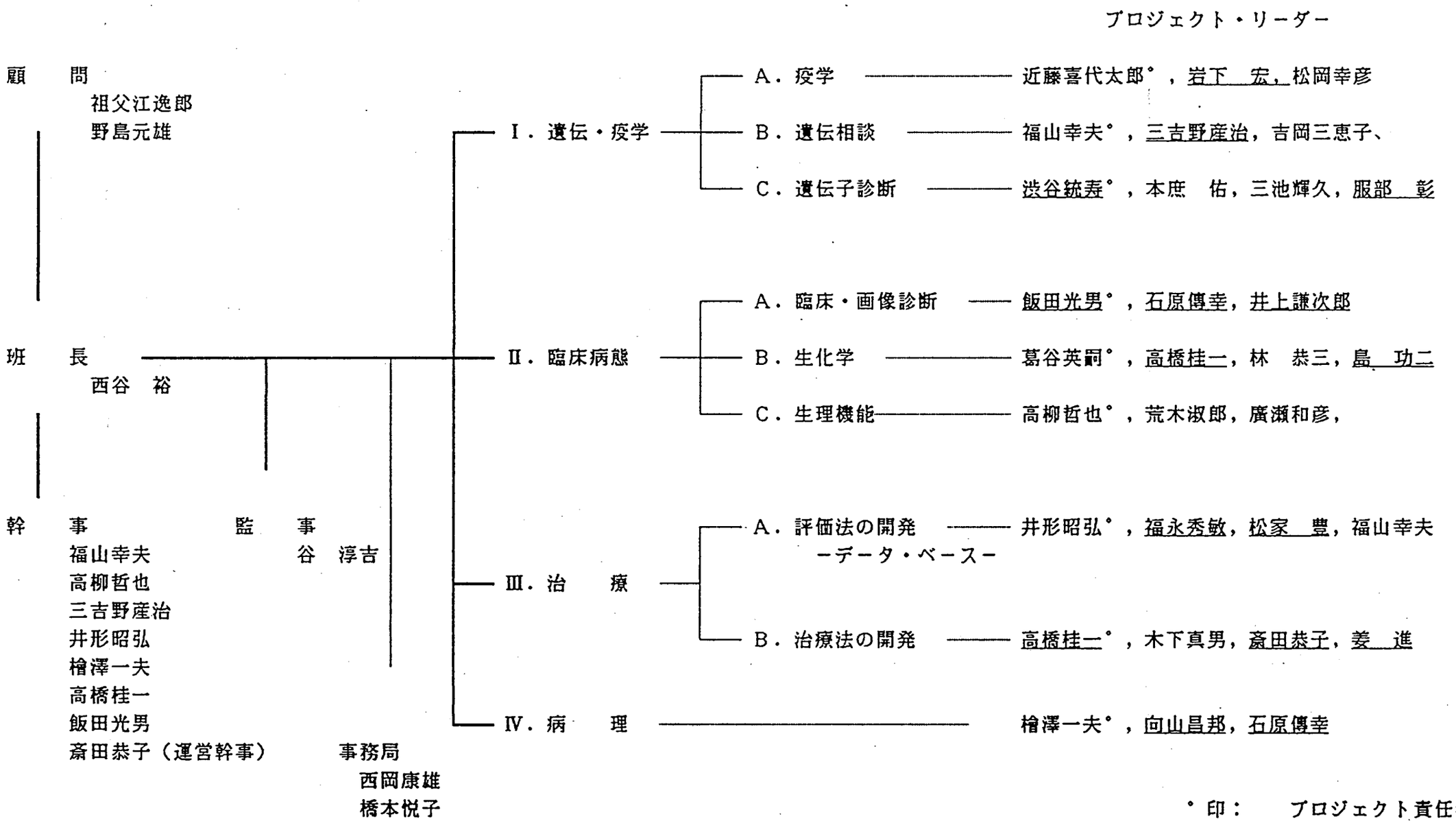
開設当時は予想しえなかった重症化や気管切開患者の延命等，それに伴う諸問題は，当院だけでなく各施設がかかえているものであり，患者，家族を初め医療者もその対応策を模索している状況である。「ねたきりの生活を送りたくない」という患者や家族にとって体外式呼吸器の導入は，新たな別の選択肢を持つことができるようになった意義は，大きいと思われる。

平成元年度
筋ジス第3班　運営の経過

◇申請書類提出	平成元年4月27日（木）
◇分担研究費配分	10月2日
◇ジョイントワークショップ開催	8月31日（木） 於：東京，日本海運倶楽部会館 （第1回班員会議，第1回幹事会　同時開催）
◇班会議演題及び抄録の提出	10月20日（金）
◇研究班会議開催	11月30日（木） 12月1日（金） 於：東京，日本都市センター （第2回班員会議，第2回幹事会　同時開催）
◇総合班会議開催	平成2年1月20日（土） 於：東京，日本都市センター
◇研究報告書提出	1月31日（水）
◇決算報告書提出	2月28日（水）

平成元年度厚生省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究班（筋ジス第３班）組織図（案）



° 印：　プロジェクト責任者

アンダーライン：　国立療養所所属

課題番号　62指－3　研究課題　筋ジストロフィー症の遺伝、疫学，臨床および治療開発に関する研究　　平成元年度班構成

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	住所	電話番号	所属における地位
62指-3-01	主任班長	西谷　裕	国立療養所宇多野病院	〒616 京都市右京区鳴滝音戸山町 8	075-461-5121 (200)	院長
-02	分担幹事	福山　幸夫	東京女子医科大学小児科	〒162 東京都新宿区市ケ谷河田町8-1	03-353-8111 (3508)	教授
-03	分担幹事	高柳　哲也	奈良県立医科大学神経内科	〒634 奈良県橿原市四条町　840	07442-2-3051 (3416)	教授
-04	分担幹事	槍澤　一夫	徳島大学医学部第１病理学教室	〒770 徳島市蔵本町　3-18-15	0886-31-3111 (2230)	教授
-05	分担幹事	三吉野　産治	国立療養所西別府病院	〒874 大分県別府市大字鶴見町4548-58	0977-24-1221 (220)	院長
-06	分担幹事	井形　昭弘	鹿児島大学	〒890 鹿児島市郡元1-21-24	0992-54-7141 (2000)	学長
-07	分担幹事	飯田　光男	国立療養所鈴鹿病院	〒513 三重県鈴鹿市加佐登町658	0593-78-1321 (211)	院長
-08	分担幹事	高橋　桂一	国立療養所兵庫中央病院	〒669-13　兵庫県三田市大原1314	07956-3-2121 (202)	副院長
-09	分担運営幹事	斎田　恭子	国立療養所宇多野病院神経内科	〒616 京都市右京区鳴滝音戸山町 8	075-461-5121 (284)	医長
-10	分担監事	谷　淳吉	国立療養所東高知病院	〒781-01　高知市池　65	0888-47-0217 (214)	院長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	住所	電話番号	所属における地位
62指-3-11	分担	坂井　英一	国立療養所道北病院	〒070 北海道旭川市花咲町　7	0166-51-3161 (360)	院長
-12	〃	島　功二	国立療養所札幌南病院神経内科	〒061-22北海道札幌市南区白川1814	011-596-2211 (331)	医長
-13	〃	近藤　喜代太郎	北海道大学医学部公衆衛生学教室	〒060 札幌市北区北十五条西七丁目	011-716-1161 (5907)	教授
-14	〃	南　良二	国立療養所八雲病院	〒049-31　北海道山越郡八雲町宮園町　128	01376-3-2126 (201)	院長
-15	〃	秋元　義巳	国立療養所岩木病院	〒038-13　青森県南津軽郡浪岡町大字女鹿沢字平野 155	0172-62-4055 (200)	院長
-16	〃	松永　宗雄	弘前大学医学部附属脳卒中研究施設	〒036 弘前市在府町　5	0172-33-5111 (2228)	教授
-17	〃	服部　彰	国立療養所西多賀病院	〒982 仙台市鈎取本町2-11-11	022-245-2111 (200)	院長
-18	〃	石原　傳幸	国立療養所東埼玉病院第３内科	〒349-01　埼玉県蓮田市大字黒浜4147	0487-68-1161 (251)	医長
-19	〃	松村　喜一郎	国立療養所下志津病院神経内科	〒284 千葉県四街道市鹿渡934-5	0434-22-2511 (294)	医長
-20	〃	山崎　元義	国立療養所新潟病院神経内科	〒945 新潟県柏崎市赤坂町　3-52	0257-22-2126 (254)	医長
-21	〃	村上　慶郎	国立療養所箱根病院	〒250 神奈川県小田原市風祭412	0465-22-3196	院長
-22	〃	木下　真男	東邦大学医学部第４内科	〒153 東京都目黒区大橋 2-17-6	03-468-1251 (3111)	教授
-23	〃	春原　経彦	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	〒187 東京都小平市小川東町　4-1-1	0423-41-2711	医長
-24	〃	廣瀬　和彦	東京都立神経病院	〒183 東京都府中市武蔵台2-6-1	0423-23-5111 (3391)	部長
-25	〃	西川　二郎	国立療養所医王病院	〒920 石川県金沢市岩手町2-73	0762-58-1180	院長
-26	〃	山田　重明	国立療養所長良病院	〒502 岐阜市長良 1291	0582-32-7574 (212)	副院長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	住所	電話番号	所属における地位
62指-3-27	分担	林　恭三	岐阜薬科大学生物学教室	〒502 岐阜市三田洞東　5-6-1	0582-37-3931 (259)	教授
-28	〃	間野　忠明	名古屋大学環境医学研究所第6部門	〒464 名古屋市千種区不老町	052-781-5111 (5920)	教授
-29	〃	松岡　幸彦	名古屋大学医学部神経内科	〒466 名古屋市昭和区鶴舞町　65	052-741-2111 (2287)	助教授
-30	〃	向山　昌邦	国立療養所中部病院臨床研究部	〒474 愛知県大府市森岡町源吾36-3	0562-46-2311	部長
-31	〃	本庶　佑	京都大学医学部医化学第1講座	〒606 京都市左京区吉田近衛町	075-751-2111 (4371)	教授
-32	〃	葛谷　英嗣	京都大学医学部第2内科	〒606 京都市左京区聖護院川原町54	075-751-3182	助教授
-33	〃	姜　進	国立療養所刀根山病院神経内科	〒560 大阪府豊中市刀根山　5-1-1	06-853-2001 (234)	医長
-34	〃	吉岡　三恵子	神戸市立中央病院小児科	〒650 神戸市中央区港島中町4-6	078-302-4321 (258)	医長
-35	〃	岩垣　克己	国立療養所西奈良病院	〒630 奈良市七条二丁目　789	0742-45-4591 (200)	院長
-36	〃	笠木　重人	国立療養所松江病院小児科	〒690 島根県松江市上乃木町483	0852-21-6131	医長
-37	〃	亀尾　等	国立療養所原病院	〒738 広島県佐伯郡廿日市町原　926	0829-38-0111 (200)	院長
-38	〃	松家　豊	国立療養所徳島病院	〒776 徳島県麻植郡鴨島町敷地1354	0883-24-2161 (201)	院長
-39	〃	首藤　貴	愛媛大学医学部整形外科	〒791-02　愛媛県温泉郡重信町志津川	0899-64-5111 (3600)	助教授
-40	〃	岩下　宏	国立療養所筑後病院	〒833 福岡県筑後市大字蔵数　515	0942-52-2195 (201)	院長
-41	〃	渋谷　統寿	国立療養所川棚病院	〒859-36　長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005-1	0956-82-3121 (201)	院長
-42	〃	寺本　仁郎	国立療養所再春荘病院	〒861-11　熊本県菊地郡西合志町大字須屋	096-242-1000 (201)	医長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	住所	電話番号	所属における地位
62指-3-43	〃	荒木 淑郎	熊本大学医学部第1内科	〒860 熊本市本荘 2-2-1	096-344-2111	教授
-44	〃	三池 輝久	熊本大学医学部小児発達学教室	〒860 熊本市本荘 1-1-1	096-344-2111 (5891)	教授
-45	〃	井上 謙次郎	国立療養所宮崎東病院	〒880 宮崎市大字田吉4374-1	0985-56-2311 (200)	院長
-46	〃	福永 秀敏	国立療養所南九州病院神経内科	〒899-52 鹿児島県姶良郡加治木町木田 1882	0995-62--2121	医長
-47	〃	大城 盛夫	国立療養所沖縄病院	〒901-22 沖縄県宜野湾市字我如古867	09889-8-2121 (251)	院長
-48 分担（公募班員）		畑野 栄治	広島大学医学部整形外科	〒734 広島市南区霞1-2-3	082-251-1111	助手
-49	〃	佐橋 功	愛知医科大学第4内科	〒480-11愛知県愛知郡長久手町岩佐字雁又21	05616-2-3311 (2176)	助教授
-50	〃	大井 長和	宮崎医科大学第3内科	〒889-16宮崎郡清武町大字木原 5200	0985-85-1510 (2200)	講師
-51	〃	舘 延忠	札幌医科大学小児科	〒060 札幌市中央区南一条西十七丁目	011-611-2111	講師
-52	〃	片山 進	東邦大学医学部産婦人科	〒143 東京都大田区大森西 5-21-16	03-762-4151 (2586)	助手
	（顧問）	祖父江 逸郎	国立療養所中部病院	〒474 愛知県大府市森岡町源吾 36-3	0562-46-2311	名誉院長
	（顧問）	野島 元雄	愛媛県立医療技術短期大学	〒791-11 愛媛県伊予郡砥部町高尾田543	0899-58-2111 (111)	学長
	協力班員	山田 満	国立療養所道川病院	〒018-13秋田県由利郡岩城町内道川字井戸ノ沢84-40	01847-3-2002	院長
事務担当者		西岡 康雄	国立療養所宇多野病院	〒616 京都市右京区鳴滝音戸山町 8	075-461-5121 (218)	会計課長

編 集 後 記

★「筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床及び治療開発に関する研究」班は，本年度をもって，第2期3年目を終りました。

この間，班員及び共同研究者の皆様の絶大な御努力と御協力により，初期の目的をほぼ達成し得たのではないかと考えております。

共同研究者の御協力と精神・神経センターおよび日本筋ジストロフィー協会の御指導と御援助に対して感謝の意を表します。6年間この班の事務局の裏方を切り回してもらった橋本悦子さんも，これを区切りに新しい福祉関係の仕事に移られることになりました。御苦労様でした。

★ 平成2年2月に開かれました精神・神経疾患研究委託費運営委員会評価部会におきましても，当班は他の関連研究班とともに「優れた成果をあげている」との評価を得ることができました。来年度からは，また新しい班長の下で，新しい構想をもって発足することが予定されています。

★ 平成元年10月27日，日本筋ジストロフィー協会の川端二男理事長が死去されました。また，当班の前身である「進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究」(昭和48年～52年) の班長をされていた山田憲吾先生が平成2年1月19日に他界されました。

筋ジストロフィー症研究の進展に多大のご功績のあったお二人のご冥福をお祈りします。

〔西谷　記〕

厚生省精神・神経疾患研究
筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究　平成元年度研究報告書

発行日　平成2年3月31日
発行所　厚生省精神・神経疾患研究
筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究班
京都市右京区鳴滝音戸山町8
国立療養所宇多野病院
班長　西　谷　　裕
印刷所　進行印刷出版株式会社