②

厚生省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究

平成２年度研究報告書

班長　　高　橋　桂　一

平成３年３月

目　　次

（★：プロジェクト研究）

総括研究報告書

班長　高橋桂一　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遺伝相談ネットワークの可能性について …… 5
北海道大学公衆衛生　近藤　喜代太郎

I-B　遺伝子診断・遺伝相談

★遺伝相談の現状把握と今後解決すべき課題の検討 …… 11
東京女子医大小児科　福山幸夫

Multiplex Polymerase Chain Reaction を利用した Duchenne 型筋ジストロフィーのスクリーニング …… 15
東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝学　鈴木義之

PCR 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィー症での遺伝子診断 …… 17
国立療養所川棚病院　金沢　一

進行性筋ジストロフィー患者における遺伝子欠失及び重複の検討 …… 20
慶応大学微生物　加藤真吾

筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝子欠失に関する研究 …… 25
大阪大学小児科　乾　幸治

Duchenne 型筋ジストロフィーの DNA 診断多型分析，cDNA 法，PCR 法による比較検討 …… 29
東邦大学第一産婦人科　片山　進

日本人の Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィー症患者における原因遺伝子の欠失及び重複の検出 …… 34
国立療養所原病院　亀尾　等

Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子の解析 …… 37
国立療養所下志津病院神経内科　松村喜一郎

筋緊張性ジストロフィー症の遺伝子単離に向けて
—Not I リンキングライブラリーと in situ ハイブリダイゼーション— …… 40
大阪大学老年病　三木哲郎

筋緊張性ジストロフィー症における Apolipoprotein CII の in situ hybridization における遺伝子マッピング …… 44
国立療養所西多賀病院　鴻巣　武

針生検における DMD carrier 診断 …… 47
国立療養所八雲病院　南　良二

プロジェクトII　臨床病態

II-A　画像診断

Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの心筋病変の評価
—断層心エコー図法による5年間の follow up study— …… 51
国立療養所東埼玉病院　石原傳幸

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における脊椎変形の検討
—血清筋原性酵素とX線 CT による各種骨格筋の評価— …… 57
国立療養所宮崎東病院　井上謙次郎

デュシャンヌ型筋ジストロフィー（DMD）における骨格筋 CT 所見の
経時的変化の検討　—第2報— …… 61
国立療養所下志津病院神経内科　松村喜一郎

筋ジストロフィーの臨床病態の画像診断法による研究 …… 67
愛媛大学小児科　松田博

筋ジストロフィー症患者の筋 MRI-T_1 値変化と関節可動範囲 …… 72
国立療養所筑後病院神経内科　長柄均

Duchenne 型筋ジストロフィー症における咬筋X線 CT 所見の
経時的変化の検討 …… 76
国立療養所西多賀病院神経内科　鴻巣武

心エコー検査による心不全の評価 …… 80
国立療養所長良病院小児科　矢嶋茂裕

II-B　臨床・病態生理

★Duchenne 型筋ジストロフィー症における坐位保持能力の検討 …… 83
奈良医科大学神経内科　高柳哲也

筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究 …… 88
国立療養所徳島病院整形外科　松家豊

Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形について
—高度進行群の検討— …… 93
国立療養所岩木病院　五十嵐勝朗

定量的筋電図法の研究　—myopathy index の筋肉差— …… 98
東京都立神経病院神経内科　廣瀬和彦

筋緊張性ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィーの電気生理学的検討
—瞬目反射による脳幹機能評価— …… 103
国立療養所八雲病院　南　良二

筋ジストロフィーの Axonal Stimulation Single Fiber EMG …… 108
国立療養所沖縄病院　大城盛夫

レーザー・ドップラー法によるヒト骨格筋血流量の測定 …… 112
名古屋大学環境医学研第6部門　間野忠明

筋ジストロフィー患者の自律神経障害 …… 117
国立療養所西別府病院院長　三吉野産治

筋緊張性ジストロフィーにおける血圧の日内変動 ……120
国立療養所道北病院内科　坂　井　英　一
筋緊張性ジストロフィーにおける中枢神経障害の臨床的検討 ……123
名古屋大学神経内科　松　岡　幸　彦
中枢性と考えられる sleep apnea を主徴とした筋緊張性ジストロフィーの一例 ……127
京都大学神経内科　秋　口　一　郎
筋緊張性ジストロフィーにおける肺胞低換気
—臥位と立位での差異— ……130
国立療養所兵庫中央病院神経内科　堀　川　博　誠
筋緊張性ジストロフィーにおける睡眠時無呼吸
—昼間での検討 —……135
国立療養所兵庫中央病院神経内科　高　橋　桂　一
筋ジストロフィー患者に合併する無症候性胆石症 ……139
国立療養所箱根病院内科　村　上　慶　郎
筋ジストロフィーにみられた Chilaiditi 候群について ……140
国立療養所沖縄病院　大　城　盛　夫
Rimmed vacuole を伴う常染色体優性遺伝のミオパチーの臨床像の検討 ……143
弘前大学脳研神経内科　松　永　宗　雄
筋ジストロフィーか否か ……146
奈良医科大学神経内科　高　柳　哲　也
Duchenne 型筋ジストロフィー症の心筋 Viability の検討 ……149
国立療養所川棚病院　金　沢　　一
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋障害
—Signal Averaged ECG での検討 —……152
国立療養所徳島病院整形外科　松　家　　豊
Duchenne 型筋ジストロフィー症における心室遅延電位の臨床的意義について
—心肺機能及び体格との関係について— ……157
国立療養所西奈良病院小児科　岩　垣　克　己
Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害
—領域選択心筋 ^{31}P-Magnetic Resonance Spectroscopy による検討 —……162
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患者の心機能
—血球との関連性の面から— ……165
国立療養所岩木病院　五十嵐　勝　朗
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心筋ミオシン軽鎖 I 測定の臨床的意義 ……169
国立療養所南九州病院神経内科　福　永　秀　敏
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全死の検討 ……173
国立療養所鈴鹿病院神経内科　酒　井　素　子
Becker 型筋ジストロフィー症の心病変 ……178
国立療養所徳島病院　松　家　　豊

II-C　生化学・内分泌

★筋ジストロフィー症における内分泌学的ならびに生化学的研究
—本班における内分泌学的検討の経緯— ……183
弘前大学脳研神経内科　松　永　宗　雄
筋ジストロフィー症患者血清中の NGF レベル
—ヒト NGF に対する酸素免疫測定法の確立 —……186
岐阜薬科大学薬剤　林　恭　三
種々の神経筋疾患における骨格筋内 CA-Ⅲ の量的変動について ……189
国立療養所札幌南病院　島　功　二
筋ジストロフィーにおける血清ミオシン軽鎖Ⅰの検討 ……192
名古屋大学神経内科　松　岡　幸　彦
筋緊張性ジストロフィーにおける糖代謝及び脂質代謝異常の検討
—内臓脂肪及び皮下脂肪との関連 —……195
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進
Myotonic dystrophy の Ca 代謝
—Ellsworth-Howard 試験による再検討— ……199
東京都立神経病院神経内科　廣　瀬　和　彦
進行性筋ジストロフィー症における骨代謝についての検討　—第3報—……205
国立療養所宮崎東病院　井　上　謙次郎
ラット骨格筋の脱神経筋における生化学的検討 ……208
東邦大学第四内科　木　下　真　男
糖原病Ⅱb型（Pompe 病小児・成人型）3症例の臨床的及び生化学的検討 ……212
神戸市立中央市民病院小児科　吉　岡　三恵子

II-D　先天性筋ジストロフィー　（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2報：皮膚紋理について ……217
東京女子医大小児科　福　山　幸　夫
先天性筋ジストロフィー症児における CK, GOT, GPT, LDH の自然歴 ……222
東京女子医大小児科　福　山　幸　夫
先天性筋ジストロフィー症，特に幼少例における
下腿筋 CT 値変化について……227
東京女子医大小児科　福　山　幸　夫
先天性筋ジストロフィー症の頭部 MRI
—福山型と非福山型の対比— ……231
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 画像による検討（第2報）—剖検所見との対比を含めて—……236
国立療養所下志津病院神経内科　松　村　喜一郎

プロジェクト III　病理

III-A　剖検例・病理

★筋ジストロフィー症剖検例の登録および神経筋疾患における
内喉頭筋の病理組織学的検討 ……243
徳島大学第一病理　檜澤一夫
gad-mdx ダブルミュータントマウスの臨床病理学的研究……247
国立療養所中部病院臨床研究部　向山昌邦
「呼吸筋セントラルコア」の組織化学的検討……249
国立療養所東埼玉病院　石原傳幸
左室内血栓と脳梗塞を合併した Duchenne 型筋ジストロフィー症の1剖検例
—臨床及び病理所見 —……254
国立療養所徳島病院　松家　豊
心不全にて発症した DMD manifesting carrier の一例
—骨格筋及び心筋の免疫組織学的検討— ……258
国立療養所新潟病院神経内科　山崎元義
拡張型心筋症様病態を呈し，心不全にて死亡した Becker 型
筋ジストロフィー症の1例 ……261
国立療養所岩木病院小児科　五十嵐勝朗
筋ジストロフィー症の平滑筋病変
第1報：筋緊張型ジストロフィー症について ……265
国立療養所筑後病院神経内科　長柄　均
ミトコンドリアミオパチーにおける cytoplasmic body
—臨床病理学的および遺伝学的検討— ……269
愛知医科大学第四内科　佐橋　功
炎症性ミオパチーの筋内神経 ……273
奈良医科大学神経内科　高柳哲也

III-B　ジストロフィン関連

★現在使用されている5種類のジストロフィン抗体について ……277
熊本大学小児発達学　三池輝久
ジストロフィン遺伝子第19エクソンの部分欠失により生じた
第19エクソンのスキッピング ……282
神戸大学小児科　松尾雅文
Becker 型筋ジストロフィー症の筋組織化学および免疫組織学的検討 ……285
札幌医科大学小児科　舘　延忠
Quadriceps Myopathy
—Becker 型筋ジストロフィーの不全型— ……289
国立精神神経センター武蔵病院神経内科　春原経彦
福山型先天性筋ジストロフィー症および多発筋炎におけるジストロフィン染色 ……292
国立療養所宇多野病院神経内科　斎田恭子
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3報） ……296
国立療養所再春荘病院　寺本仁郎

シナプス，中枢神経系におけるジストロフィン ……300
熊本大学小児発達学　三 池 輝 久

プロジェクト IV　治　　療

IV-A　データ・ベースの確立とネットワーク化

★Duchenne 型筋ジストロフィー患者のデータベースの活用 ……305
国立療養所南九州病院神経内科　福 永 秀 敏

IV-B　評価法と治療法の開発

★筋ジストロフィーの薬物治療 ……317
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　　進
進行性筋ジストロフィー症（Duchenne 型）の日常生活動作評価基準の検討 ……319
広島大学整形外科　畑 野 栄 治
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心機能障害と
ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの関係について ……322
国立療養所八雲病院　南　　良 二
mdx マウス治療の試み
—プロスタグランジン E_1 の効果— ……326
東邦大学第四内科　木 下 真 男
Duchenne 型筋ジストロフィー患者の末梢循環不全に対する経口
プロスタグランディン E_1 誘導体製剤（リマプロスト）の有効性について
……329
国立療養所医王病院小児科　本 家 一 也
遺伝性筋萎縮マウス（wobbler mouse）に対する MK-801 の治療効果……334
弘前大学脳研神経内科　松 永 宗 雄
筋ジストロフィーにおける人工換気療法開始後の筋再生と萎縮に関する検討 ……338
国立療養所松江病院小児科　笠 木 重 人
Duchenne muscular dystrophy に対する脊柱変形矯正手術の治療経験……342
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　　進

運営の経過 ……347
班員名簿 ……349

総 括 研 究 報 告 書

主任研究者　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

本研究班は，昭和59年度〜61年度の〔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〕および昭和62年度〜平成元年度の〔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　裕班長) の後を受けて，新たに分担研究者を公募し，再編成を行って発足した。本研究班の目標は国立療養所と関連大学，研究機関の密接な協力体制を確立し，全国的なフィールドで，筋ジストロフィーの病態，遺伝及び疫学に関する研究を行い，治療への発展をめざすことにある。27の国立療養所と，大学や研究機関より52名の公募班員と３名の顧問の班構成で，４つの分野において10系統のプロジェクト体制を発足した。今年度は83題の報告がなされた。組織図および班員構成は巻末に掲げた。以下各分野の研究成果をまとめ，今後の発展の方向性について考察する。

１）遺伝・疫学

Ｉ－Ａ　疫学

遺伝子診断の発達にともない正確な保因者診断，出生前診断が可能となってきた。近藤らは近年の産児数減少と出生間隔短縮をとらえて，後向的遺伝相談は意味が少なくなり，女子近親に対する前向的遺伝相談の必要性を強調し，国立療養所を中心とする診療機関に端末をおいた全国的遺伝相談ネットワークの可能性について検討した。家族の協力体制や，秘密保持などの問題点はあるが，ハイリスクを避けることは重要であり，データベースとリンクさせて効率的な遺伝相談が行われるように発展が望まれる。

Ｉ－Ｂ　遺伝子診断・遺伝相談

一方，DNA 診断が進歩しても，患者家族に対する遺伝相談の現場においては様々な問題が残ることを大澤らは指摘して，今年度は当班班員全員にアンケート調査を行った。その結果，相談件数は77％の施設で年間５件以下で，遺伝子診断は保因者で11〜20％，出生前診断は９〜14％の現状である。カウンセリングと医療行為の間をどのようにしてみたすのか，倫理をふくめた検討が今後なされるべきである。

遺伝子診断の進歩には目ざましいものがある。特に Polymerase Chain Reaction (PCR) の手技の普及は特に遺伝子欠失例の診断において大きな成果をもたらした。鈴木らは独自に合成した22種のオリゴヌクレチオドプライマーを用い22家系で55％の欠失を検出している。金沢らは従来の制限酵素による DNA 多発性の解析 (RFLP) と PCR 法を比較検討し，PCR のスクリーニングとしての有用性を確証した。乾らも同様の方法で種々の臨床例を検索し，臨床像との対比を行った。遺伝子重複の検索に関して加藤らはサザンプロットの手技の改良により検出が可能であることを報告した。出生前診断への応用について片山らは多形分析，cDNA 法，PCR 法を比較し，臨床例を紹介した。その他亀尾，松村らもサザン分析の結果を報告し，本年度の報告および従来の日本人での解析結果を合わせると，方法論はほぼ確立してきたと考えられる。最近 Roberts らにより報告された，リンパ球より mRNA を抽出し，cDNA に逆転写し，PCR で増幅して分析する方法は保因者検出の有力な標準法をして急速に普及すると考えられる。今後は日本の数カ所の地区で遺伝子診断をおこなうセンターの設立が期待さ

れるが，設備，人，ランニングコストの点で直ちに実現することは困難かもしれない。多くの患者や家族をかかえている療養所と大学や研究所がタイアップした遺伝子診断グループがとりあえず各地域で組織化され，その活動の情報が患者や家族に伝えられ，効率よく利用されることが実際的である。

筋緊張性ジストロフィーの遺伝子座位は第19染色体長腕に存在することが知られているが，三木らは遺伝子単離をめざしてレーザー光線によるマイクロダイセクションをおこない，鴻巣らは Apo CII 遺伝子と対比染色マッピングを試みた。いまや原因遺伝子の確立は追い込みの状況にあり，大家系の遺伝子解析など，当班員各位の協力が期待される。

2）臨床・病態

II－A　画像診断

石原らは画像診断の欧米の現状を紹介し，問題点をまとめた。心エコーによる心機能あるいは病変の評価は，ほぼ確立されたと考えられる（石原，矢嶋）。近年のX線 CT による筋の画像解析はルーティン化され，筋 CT 所見と機能あるいは経過との関連が検討された（井上，松村，鴻巣）。さらに MRI の所見と病変進展部位（松田），MRI の T1 値と関節拘縮の関連（長柄）など MRI による機能的画像診断が報告され，今後 MRI 装置の普及とともに，機能評価とより関連して有用な所見が蓄積されると考えられる。

II－B　臨床・病態生理

機能評価について，上肢機能と CT 所見（松家），座位保持機能の評価法の開発（高柳），電気生理（広瀬，南，大城），レーザードップラーによる筋血流量の測定（間野），自律神経機能（三吉野）など種々の方向からの検討がなされた。客観的機能評価法の確立は治療法の開発における評価法としても極めて重要である。日本における Duchenne 型（DMD）の自然歴について，新潟のグループよりの報告があるが，一般に治療効果の判定に用いられるに至っていない。ジストロフィンテストによる病型確定と臨床経過の客観的記載とそのデータベース化は当班で進めるべき重要な課題と考えられる。

筋緊張性ジストロフィーに関しては，中枢障害（松岡，秋口，高橋），肺機能（堀川），自律神経機能（坂井）の検討が報告された。これらの成果は治療にただちに還元されるものであり，薬物療法の工夫とともに病態の解明は重要である。また本症の胆石症の合併に関して検討がなされたが（村上），従来胆汁組成の異常も報告されており，さらに全国的な規模での調査がなされ，結論が期待される。

DMD の心病変に関して SPECT（金沢），心電図の遅延電位（松家，岩垣），^{31}P-MR スペクトル（松村）などにより解析が行われた。ベッカー型との相違など今後検討されるべき課題がのこされている。心不全死の検討は呼吸不全との関連もあり，治療法の検討とあわせて第4班とともに調査が必要である。心不全をきたした症例の同胞例で運動負荷や薬物療法の影響を検討する必要がある。

III－C　生化学・内分泌

松永はこれ迄報告された筋ジストロフィーにおける内分泌異常および生化学的研究を考察した。血中の NGF（林），CA-III（島），ミオシン軽鎖 I（松岡）の意義について検討がなされた。筋緊張性ジストロフィーの糖・脂質代謝異常（姜）は画像診断を用いた興味ある所見である。偽副甲状腺機能低下症II型類似病態の確認（広瀬）は新しい知見である。さらに他施設からの追加検討が待たれる。

III－D　福山型特別プロジェクト

先天性筋ジストロフィー特に福山型に関する調査の要請はすでに西谷班で取り上げられていたが，さらに調査と診療の充実が社会的にも期待されているので，福山によりプロジェクトが発足し，遺伝子解析に関しても第2班と協力して家族発症の症例の登録の調査がスタートした。筋の CT（福山），頭部 MRI（吉岡，松村）などの画像診断の進歩がみられ，特に松村らの三次元脳表 MRI による異常脳回の描出は極めて印象的な成果であった。

3）病理

IV－A　剖検例・病理

全国の剖検例の登録は西谷班より持続して行われ，本年度は16例が追加された。また内喉頭

筋（檜澤），呼吸筋（石原）の病理や，心不全を呈した DMD の保因者発症例，拡張型の心病変を示したベッカー型など興味ある症例が報告された。最近は剖検率が低下しているが，個々の症例の詳細な検討が治療にまで反映されることは疑いがない。班会議でも熱心な討論がなされ有意義であった。

Ⅳ—B　ジストロフィン関連

ジストロフィンに関する研究は病因，診断，遺伝子解析あるいは治療につながる重要な課題である。三池により現在日本で使用されている5種類のジストロフィン抗体について免疫組織化学，ウエスタンブロットなどによる検討がまとめられた。ジストロフィンテストの普及は当班の促進すべき重要課題で，病型分類，遺伝子解析あるいは実験治療の判定の基本となる。杉田，荒畑らにより開発された抗体が一日も早く発売されることが期待される。来年度はジストロフィンテストの普及のためのワークショップが予定されている。

ジストロフィン遺伝子に関して，松尾らによる DMD の第19エクソンのスキッピング例は，コンセンサス配列の異常を伴わない特異なスプライシングの異常によると考えられる症例で，今後の各症例の検索のあり方に大きな示唆を与えた。ベッカー型（館ら）や福山型（斉田ら）のジストロフィン染色の結果，染色の多様性と再生や壊死過程との関連など興味ある今後の課題が示された。寺本らは mdx マウスにおけるジストロフィンを検索し，筋以外の組織における発現とその意義を考察した。中枢における isoform の存在の可能性を三池らは考察しており，ジストロフィンの生体膜における機能の解明も含めて今後の発展が期待される。春原らはジストロフィンテストの結果と臨床症状をあわせて検討し，quadriceps myopathy がベッカー型の不全型であることを報告した。以前は肢帯型の不全型とされていたものである。

Ⅳ—A　データ・ベースの確立とネットワーク化

データ・ベースの基本体制は既に西谷班により発足し，全国患者のほぼ半数がこれに参加しているが，一部の参加が得られず疫学的見地からは不完全な状況であり，是非とも当班員の協力によって全国を包括したものに確立されることが期待される。またこのデータ・ベースが新しい治療法の判定などに利用されることが望まれる。福永らは今年度の全体統計を示し，今後の問題点と方向性について検討した。

Ⅳ—B　評価法と治療法の開発

プロジェクト研究として，姜らは，これまでの筋ジストロフィーの薬物療法を考察し，プレドニソロン治療が最も有力として，当班で多施設による治療研究を行う計画を立てている。具体的な投与量，評価法などが検討されている。プロスタグランディングの効果（木下，本家）は循環改善に役立つと思われる。人工換気療法によるクレアチン代謝の改善（笠木）は興味ある報告である。脊柱変形が予後に大きく関与することはよく知られているが，その予防と治療には困難を伴う。姜らは脊柱変形矯正手術の4症例を報告した。欧米では以前より行われている治療法ではあるが，今回手術適応の意義についても熱心な討論がなされた。

以上，各分野の総括を行ったが，今後一層班研究の特徴を生かした研究がなされることが期待される。

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遺伝相談ネットワークの可能性について

班　員　近　藤　喜代太郎
北海道大学医学部公衆衛生学講座

共同研究者　南　良二[1)]，松岡幸彦[2)]，福山幸夫[3)]
三吉野産治[4)]，鈴木義之[5)]，金沢　一[6)]
三木哲郎[7)]

[1)] 国立療養所八雲病院　[2)] 名大神経内科　[3)] 東京女子医大小児科　[4)] 国立療養所西別府病院
[5)] 東京都臨床研　[6)] 国立療養所川棚病院　[7)] 阪大老年科

要　旨

Duchenne 型の遺伝相談，発生予防は DNA 技術の進歩により有効になった反面，産児数減少，出産間隔短縮のため，組織的な前向的体制を必要とするようになった。

本研究では，この立場で全国的システムを作るかどうかを考える前提として，Duchenne 型について，

1）家系登録
2）データバンクと入出力
3）DNA 技術の導入
4）任意の時点・施設から家系登録にアクセスして遺伝相談を行なう仕組み

などについて，若干の国療筋ジス施設との共同研究を計画している。

Ⅰ　研究の意義と必要性

プロジェクトⅠAは疫学を課題としているが，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）はじめ，当班の対象疾患の疫学的知見はすでにかなり整っているので，IA ではメンバーの自由課題の他に，疫学的手法で診療を側面支援する課題を共通に研究することにしている。

本年度からは表記の課題をとり上げ，当面，技術的問題の検討をすすめる予定である。

現状では筋ジストロフィーは不治で，とくに DMD，先天型など致死的疾患が多いので発生の予防が大切である。しかし筋ジストロフィーは単因子遺伝性疾患なので，その予防は「遺伝相談」を通じて患児が誕生する確率を減少する以外にはない。

この分野は世界的にも関心がもたれ，多くの国で，治療・リハと遺伝相談とが対策の2本柱になっているが，日本では前者がきわめてよく体系化された反面，後者の発展が充分でなかった。しかし DMD に限っても，つぎのような動向のため，この分野は新しい取組みを要する段階に入っている。

1）患者・家族が養育施設における遺伝対策の充実を望んでいる（表1）[1)]
2）産児数減少・出産間隔短縮のため，後向的遺伝相談がほとんど無意味になった（表2）[2)]。
3）DNA 技術の進歩のため，確率によらず，yes/no 型の保因者診断ができる場合が増した。
4）胎児診断の進歩で，罹患する胎児を特定できる場合が増した。
5）患児の大半が第1子となるため，年長児の発病を動機とする後向的遺伝相談の機会が激減し，保因者を事前に検出し，前向的遺伝相談を行なう仕組みが必要となった。

このような変化のため DMD の遺伝相談は，個々の事例の主治医が個別的・後向的に対応するだけでは不充分となり，全国の関連施設・専

表1　北海道の Duchenne 型筋ジストロフィー患者の家族の意見

	国立八雲病院入院中 (49人)	在宅または他施設入所中 (16人)
1. 長く家庭生活できるように「在宅ケア」を充実して欲しい	14 (8.4)	9 (17.0)
2. 筋ジスと種々の障害を一緒にした施設がよい	3 (1.8)	1 (1.9)
3. 筋ジス患者を施設に閉じこめるのは好ましくない	15 (9.0)	11 (20.8)
4. 筋ジスでは専門スタッフのもとで「施設ケア」を充実するのが正しい	33 (19.9)	4 (7.5)
5. 「在宅ケア」が望ましいが，筋ジスでは最終的には専門施設がよい。	42 (25.3)	11 (20.8)
6. 現行の筋ジス専門施設は，筋ジスの特性を最大限に考えて医療・生活・勉学が一元的に行なわれていて，筋ジス独自の施設としては理想的である。	30 (18.1)	8 (15.1)
7. 予防，とくに遺伝対策を筋ジス専門施設で充実して欲しい	29 (17.5)	9 (17.0)
	166 (100.0)	53 (100.0)

複数回答可，回答延べ数（カッコ内は延べ数の合計に対する%）
近藤：神経進歩34：211，1990

門家が協力して継続的に進めなければならない状況となった。

本研究では，患者・家族の希望，療育に当る施設の実情などに配慮しながら，今後，DMD の前向的遺伝相談を組織的に進めるに当って，なにが問題であるかを検討する。

表2　Duchenne 型筋ジストロフィーをもつ兄の診断時期（X_1）と次位同胞の誕生時期（X_2）の関係

X_2-X_1	観察数	累積数	(%)
−10	6	284	
− 9	8	278	
− 8	11	270	
− 7	20	259	
− 6	23	239	
− 5	25	216	
− 4	30	191	
− 3	35	161	
− 2	31	126	
− 1	26	95	
0	33	69	24.3
1	20	36	12.7
2	8	16	5.6
3	5	8	2.8
4	0	0	1.1
5	3	3	1.1
計	284		

近藤ら：昭和60年度当班報告書，1985

勿論，遺伝相談は各施設の診療行為そのものであるから，この研究で検討する仕組みが実施に移される前には，患者団体の賛意，施設の同意による参加，ネットワーク体制の確立，その運用にかかわる問題（経費，マンパワー，機密保持など）をはじめ，多くの問題がある。

しかし IA のプロジェクト研究の段階では，主につぎの各点を検討し，実施するかしないかの判断資料としたい。

II　遺伝相談ネットワークの確立の前に検討すること

ここで DMD の「遺伝相談ネットワーク」では複数の施設が参加し，継続的に運用される「家系登録」に基いて，DMD の前向的遺伝相談を行う仕組みを指している。

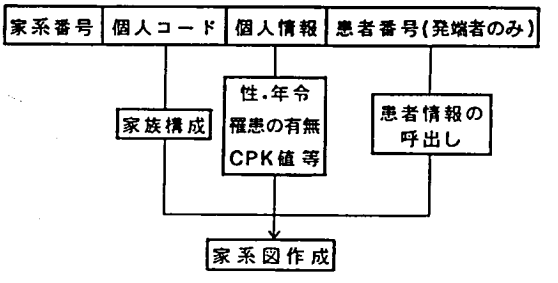
1．家系登録

遺伝性疾患の「家系登録」では，疾患を限り（血友病，腸管ポリポーシスなど）または地域を限って，患者・近親者に関する多くの情報をデータバンク化し，遺伝相談をふくむ医療保健福祉サービスに活用する活動で，英国でとくに発達している。

表3　遺伝病の家系登録に関する報告要旨

1) 遺伝病を伝える確率が高い（1/10以上）家系を登録し，遺伝相談に活用する。
2) 地域の遺伝病センターにおかれるべきで，特定の疾患（血友病など）の全国的登録制度とは協力する。
3) 本人の承諾を得て登録する。
4) 地域の家庭医と協力して運用する。
5) 他地域の登録制度と協力できるように，仕組み，コード化などを共通にする。
6) 電算機の利用が前提である。端末操作上の資格，秘密保持，機種プログラムの統一など，技術的問題を解決する。
7) 専門スタッフと給与

Clinical Genetics Society Working Party, UK : J med Genet 15 : 435, 1978



家系図レコードの構成

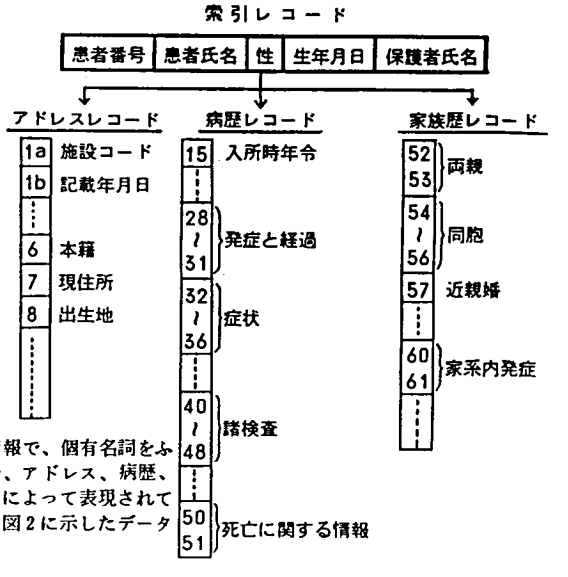


図1　患者レコードの構成

索引レコードは個人同定に用いる情報で、個有名詞をふくみ、必要に応じて秘密化する部分、アドレス、病歴、家族性レコードはすべて数値コードによって表現されている。1a, 1b, …6、7、8、…は図2に示したデータカードの構成を示している。

近藤ら；昭和58年度当班研究報告書，192，1984

英国では保健と医療を包括化し，National Health Service という国営の組織が担当しており，地域別に構成された1次，2次，3次機関が実務を行っている。表3はこの仕組みを前提としてはいるが[3]，DMD の場合にも参考になる点をふくんでいる。国療筋ジス施設をネットワーク化して DMD の遺伝相談を試行する場合，当初，つぎのような手順が考えられる。

```
0006ffx *    1     1
0006fmx *    2     1
0006 f1      1     1
0006 f2 * 401      2
0006 f3      2     1
0006 f4      2     1
0006 f5      1     1
0006 f6      2     1
0006mfx *    1     1
0006mmx *    2     2
0006 m1 * 372   5  2
0006 m2      2     1
0006  1 * 101      4
0006  2     82     2
0006  3     72     2
```

左上は家系図レコードがそのまま出力された状態であるが、これに基づいて自動的に右下のような家系図が描記できる。

0006

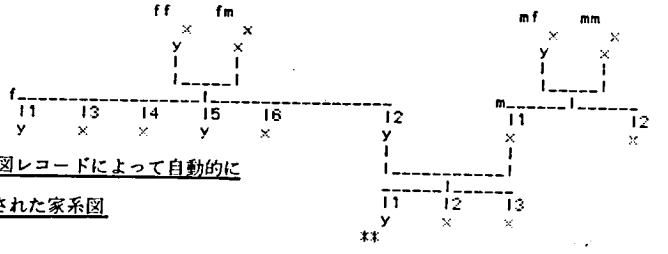
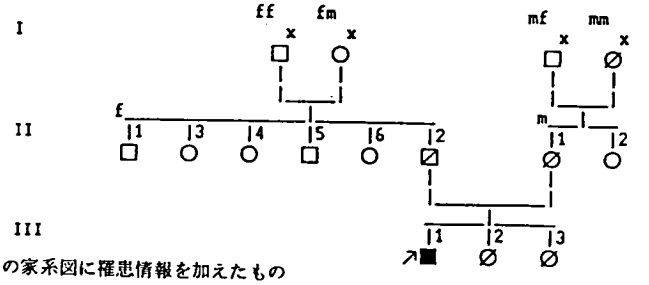


図2　家系図レコードによって自動的に描記された家系図

.0006



その家系図に罹患情報を加えたもの

近藤ら；昭和58年度当班研究報告書

1）ある施設，例えば北大公衆衛生に親コンピュータを置き，登録に参加する施設と「パソコン通信」ができるようにする。

2）DMD を診断したとき，その女子近親，とくに姉妹の保因者検査などを行なう。

3）患者の保護者などに遺伝相談の意義，DNA による保因者診断，絨毛穿刺による出生前診断などについての知識を提供し，希望があれば家系登録ができることを説明する。

4）希望があった場合，パソコン通信によって親コンピュータに家系登録を行なう。

2．データバンク

臨床の場で慣用される方法で描いた家系図と近親の情報を電算化し，それを数値出力し，さらに元の家系図として自動的に描記する方法はすでに確立されている（図1，2）[4]。

3．DNA 技術など

保因者診断，DMD の出生前診断には従来の方法もあるが，DNA 技術の導入でその精度が著しく高まる場合があり，確率によらないで，yes/no 型で診断できることも少くない。そこでこのネットワークは DNA 技術の利用を前提として拡大することがより望ましい。

4．任意の時点・施設から家系登録にアクセスする仕組み

初期登録の内容を，事後の時点で，他の施設から改変し，または出力する行為をパソコン通

信で試行する。

III 今後の方針

IIの2はすでに完成し，プログラム化されている。それで3をもつ施設と共同してネットワークの原形となるチームをつくって，若干の家系の実例，またはプライバシー問題を避けるため，架空の事例を用いて，1，2，4を試行し，技術的な問題点を明らかにしたい。

この段階で本班の他のプロジェクト，とくにIB 遺伝相談との協力が必要である。さらに広い範囲，とくに患者団体の意見を得て運用にともなう問題を検討することとしたい。

文　献

1）近藤喜代太郎ら：平成元年度当班研究報告書，5，1990

2）近藤喜代太郎ら：昭和60年度当班研究報告書，66，1986

3）Emery AEH, Brough C et al : A report on genetic registries based on the report of the Clinical Genetics Society Working Party. J med Genet **15** : 435, 1978

4）近藤喜代太郎ら：昭和58年度当班研究報告書，192，1984

Ⅰ. 遺伝・疫学

B. 遺伝子診断・遺伝相談

プロジェクト研究Ⅰ　遺伝・疫学
Ⅰ-B　遺伝子診断・遺伝相談

遺伝相談の現状把握と今後解決すべき課題の検討

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　三吉野　産　治[1)]，鈴　木　義　之[2)]，金　澤　　一[3)]
三　木　哲　郎[4)]，大　澤　真木子[5)]
[1)] 国立療養所西別府病院小児科　[2)] 東京都臨床医学総合研究所　[3)] 国療川棚病院神経内科国立療養所
[4)] 阪大老年病医学　[5)] 東京女子医大小児科

要　旨

遺伝相談ネットワークの確立は本班の目的の1つである。そこで本班における遺伝相談の現状を把握し，今後解決すべき問題を探るために班員および顧問55名を対象にアンケート調査を実施し，44施設80%から回答を得た。遺伝相談は30施設で実施されていたが，1年間の相談件数は5件以下が22施設77%と最も多かった。回答施設の遺伝子診断の実施状況は，患者で21-27%，保因者で11-20%，出生前診断で9-14%であった。14施設から出生前診断の適応につき意見が述べられ，保因者又はその可能性のある女性の妊娠後の相談で実施が9施設で，妊娠前から計画的に出生前診断を勧めるが12，勧めないが2であった。患者の遺伝子診断，保因者診断，出生前診断に対し倫理的な配慮については，必要が順に55，57，57%，不要が18，14，16%であった。遺伝子診断が遺伝相談サービスに実際的に応用可能となるよう技術の向上・経済的基盤の確立・倫理的コンセンサスを得ることが重要である。

目　的

本プロジェクトは，平成元年度には，患児家族への遺伝相談サービスのため教育材料として小冊子『筋ジストロフィー症のやさしい遺伝相談〜患者・家族のために〜』を作成した。同冊子の読後アンケートが約10人より送付されたが，主として患者家族とパラメディカルスタッフからのものである。筋ジス協会より事業の1つとして同冊子印刷の要望も出されており，患者家族からの遺伝相談への要求が大きいと考えられる。本研究班の目的の1つとして遺伝相談ネットワークの確立がかかげられている。そこで本研究班における遺伝相談の現状を把握し，今後解決すべき問題を探るためにアンケート調査を実施した。

方　法

本研究班班員および顧問55名を対象に，表1に示すアンケート調査を実施した。

結　果

1．アンケート回収率：回答は44施設80%から得られた。

2．アンケート結果：1）遺伝相談を実施：30施設68%，非実施：14施設32%，前者における過去1年の相談件数は5件未満22施設，5〜9件2施設，10〜14件3施設，15件以上1施設，不明2施設で，後者の理由は，1．臨床例を扱っていない7施設，2．患者からの要求がない5施設，3．遺伝相談をしている時間がない2施設，4．相談をする自信がない2施設であり，項目3と2ないし4の重複回答が各々1件あった。

2）遺伝子診断の実施状況，適応は，表2，3の如くであった。各方法ごとの遺伝子診断の

表1　アンケート調査の実際の設問内容

1）遺伝相談を　a　している　b　していない
1)-1　aとお答えの先生は，過去1年に何件くらい遺伝相談をされましたか ＿＿＿＿＿＿＿＿
1)-2　bとのお答えの先生は，理由をお答え下さい
1．臨床例を扱っていない，
2．患者さんからの要求がない
3．遺伝相談をしている時間がない
4．遺伝相談をする自信がない

2）患者の遺伝子診断を
1．RFLP を用いて　aしている　bしていない
2．cDNA を用いて　aしている　bしていない
3．PCR 法を用いて　aしている　bしていない
2)-1，2，3，aとお答えの先生
遺伝子診断の適応はどのようにしておられますか
1．患者または家族には特に理由を説明しないが，必要な検査として採血する
2．患者または家族に説明し，極力協力してもらう
3．患者または家族に説明し，希望があった場合
4．遺伝相談の希望があった場合に，遺伝子診断の可能性について説明する。
5．遺伝相談をしている他施設の医師から依頼があった場合に分析をうけおう。
6．その他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）
2)-1．2，3，aとお答えの先生，各々の検出率はどの程度ですか
1．RFLP
2．cDNA
3．PCR

3）保因者の遺伝子診断
1．RFLP　aしている　bしていない
2．cDNA　aしている　bしていない
3．PCR 法を利用　aしている　bしていない
3)-1，2，3，aとお答えの先生
遺伝子診断の適応はどのようにしておられますか
1．患者または家族には特に理由を説明しないが，必要な検査として採血する
2．患者または家族に説明し，極力協力してもらう
3．患者または家族に説明し，希望があった場合
4．遺伝相談の希望があった場合に，遺伝子診断の可能性について説明する。
5．遺伝相談をしている他施設の医師から依頼があった場合に分析をうけおう。
6．その他＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

4）出生前診断を
A　1．RFLP を用いて
aしている　bしていない
2．cDNA を用いて
aしている　bしていない
3．PCR 法を用いて
aしている　bしていない
4．性別の判定のみ
aしている　bしていない
B　1．絨毛膜を用いて
aしている　bしていない
2．羊水を用いて
aしている　bしていない
4)-1，2，3，4　aとお答えの先生
出生前診断の適応はどのようにしておられますか
A　保因女性または保因者である可能性のある女性が妊娠した後に相談をうけた場合
1．保因女性がすでに妊娠しており，
a．患者の cDNA における欠失が判明している場合のみ
b．患者の cDNA における欠失が判明していなくても
2．保因者が否かは不明だが可能性のある女性がすでに妊娠している場合
a．患者の cDNA における欠失が判明している場合
b．患者の cDNA における欠失が判明していなくても
3．保因女性がすでに妊娠しているが，患者の cDNA の検査はまだ実施されていない場合も行なう
4．保因者か否かは不明だが可能性のある女性が既に妊娠しており，患者の cDNA の検査はまだ実施されていない場合も行なう
5．その他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）
B　保因女性または保因者である可能性のある女性が今後妊娠したいと思っている時点から，出生前診断の可能性について話し，計画的に妊娠を
1．勧める　2．勧めない
C．その他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

5）患者の遺伝子診断，保因者診断，出生前診断について何か倫理的な配慮をしておられますか
1．患者の遺伝子診断について倫理的配慮は
必要　不要
2．保因者の遺伝子診断について倫理的配慮は
必要　不要
3．出生前診断について倫理的配慮は　必要　不要

6）具体的にどのような配慮をしておられますか
1．貴施設の倫理委員会に
a　申請し許可を得た　b　申請中
c　申請予定　d　倫理委員会がない
aとお答えの先生具体的条件をお知らせください
＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
2．その他＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

7）何か御意見がございましたら御記入下さい
＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

検出率は算出していないという回答が多かったが，1．RFLP では10%～90%，cDNA では10%～70%，PCR では 31～50%という回答があった。

表2　遺伝子診断の実施状況（対象44施設）

方法	対象	実施 施設数	実施 %	他施設に依頼 施設数	他施設に依頼 %	非実施 施設数	非実施 %	無回答 施設数	無回答 %
1．RFLP	患者	9	21	3	7	29	66	3	7
	保因者	9	20	1	2	27	61	7	16
	出生前診断	6	14	0	0	35	80	3	7
2．cDNA	患者	12	27	1	2	27	61	4	9
	保因者	5	11	1	2	30	68	8	18
	出生前診断	6	14	0	0	35	80	3	7
3．PCR	患者	11	25	1	2	30	67	3	7
	保因者	7	16	1	2	28	64	8	18
	出生前診断	4	9	0	0	36	82	3	7
4．伴性遺伝の性別判定		2	5	0	0	37	84	5	11
出生前診断の方法									
絨毛膜採取		4	9	1	2	36	82	3	7
羊水採取		4	9	1	2	35	79	4	12

表3　遺伝子診断の適応

患者または家族に	患者 数（%）	保因者 数（%）
1．理由を説明せず，必要な検査として採血する	1（ 5）	0（ 0）
2．説明し，極力協力してもらう	9（47）	3（27）
3．説明し，希望があった場合	6（32）	4（36）
4．遺伝相談の希望があった場合に，遺伝子診断の可能性を説明	7（37）	6（55）
5．遺伝相談をしている他施設からの依頼により分析をうけおう	8（42）	4（36）
回答施設数	19（100）	11（100）

注：2，4，5は重複回答があった。

3）出生前診断の適応については14施設から回答が得られ，残りの30施設は無回答であった。保因者／可能性のある女性が妊娠後に相談をうけた場合実施するのが9施設で，そのうちわけとして，まず明確な保因者が既に妊娠しており，患者のcDNAにおける欠失が判明している場合のみ実施が1，判明していなくても実施が2で，次に，保因者の可能性のある女性が既に妊娠している場合に，患者のcDNAの欠失が判明している場合に限るのは0で，判明していなくても実施が2であった。さらに，患者のcDNAの検査はまだ実施されていない場合も明確な保因者が既に妊娠していれば実施が2，保因者の可能性のある女性が既に妊娠していれば実施が3であった。

次に保因者／保因者の可能性のある女性が，将来妊娠したいと思っている時点から，出生前診断の可能性につき話し，計画的に妊娠・出生前診断を1．勧めるが12施設，2．勧めないが2施設で，3．その他：本人家族の希望に添うという回答もあった。

4）遺伝子分析による患者・保因者・出生前診断に対する倫理的配慮の要否は，表4の如くであった。

5）具体的対策として，施設の倫理委員会にa申請し許可を得た2，b申請中0，c申請予定2に対し，d倫理委員会がないが16，倫理委員会に申請は不要が5件あった。

2．その他，遺伝子診断をとり入れた遺伝相談サービスを行ないたいが，実際には依頼先の問題，時間的制約の問題などで遺伝子診断結果を応用できず，遺伝相談サービスのための遺伝子診断を実施するセンターを班として確立，あるいは分担決定の要望があった。

考　案

遺伝相談とは，正確な診断に基づく医学的知識，正確な遺伝情報，家系情報に基づく確率，既知の経験的確率などの遺伝情報を提供し，患者および家族の苦悩を可及的にとり除き，与えられた情報を相談者が正当に解釈し行動しうるよう援助することである。分子遺伝学の進歩により，筋ジストロフィーでは，Duchenne 型/Becker 型，myotonic dystrophy，顔面肩甲上腕型，脊髄性筋萎縮症の急性・慢性型 Werdnig-Hoffmann 病，での遺伝分析・診断が可能となり，特に前2者に関する報告は多い。しかしながら，これらの分析結果は必ずしも実際の患者の遺伝相談サービスには応用されていない。現行の保険制度[1]では，遺伝相談・出生前診断に対する経済的基盤が確立されていない。現在の所，医学の先端的遺伝子分析および解釈はあくまでも研究として研究費でまかなわれている。遺伝相談サービスとして情報提供が行われた場合に，人件費・材料費・設備費などの経済的保証が何らかの形で確立される必要がある。また遺伝子分析等の検査が行われた場合は必ず文書なり記録の形で患者および家族に資料を渡すか，要望時にはすぐに情報を提供できる体制を確立することが重要である。

一方倫理的コンセンサス，法的支持を得ないまま，出生前診断技術は急速に進歩した。DMD の出生前診断として，cDNA 分析による方法が可能となり，伴性遺伝における従来の胎児の性別判定方法に比べ，健康男児の流産を防止しうる可能性が生じてきた。現状では，cDNA 分析による罹患者発見率は 50～70％である。また出生前診断を望む場合，『妊娠前に遺伝子診断を行い，患者における DNA 欠失または重複の証明された家系』でのみ出生前診断が可能である。今回のアンケートで，遺伝子診断に倫理的配慮は不要という回答が14～18％（表4）に見られた。遺伝子診断は，患者の正確な診断のための検査と解釈できるし，保因者についても家族・本人の希望があれば問題ない。しかし，筋ジストロフィー症に対する胎児治療の方法は確立されておらず，妊婦死亡や流産の誘発などの危険も伴う出生前診断は，『結果によっては妊娠の中断をする』という前提と時間的問題が解決されていなければ，実施すべきではない。最近法律的な子宮外での胎児の生育限界は妊娠24週から22週に変更になった[2]。また上記前提が要望される場合で，『胎児が病気なので妊娠の継続を断念する』という行為は，現在の法律では認められていない[2]。したがって単に家族の希望や個人の医師の判断で進められるべき事ではなく，倫理的判断基準の確立が必要である。今回の調査では倫理委員会が該当施設にないか，あっても申請の必要なしという回答が半数近い21施設から寄せられていた。東京女子医大では，あらかじめ患者の遺伝子の異常が判明している家系の保因者が妊娠した場合にのみ出生前診断法を実施する許可を倫理委員会から得ている。この場合，Duchenne 型患者を持つ家系での無差別な人工妊娠中絶を回避することが可能となり，また性別判定法に比し正常男児を救済可能という点で勝る。今後より良い遺伝相談確立のためには，一定の倫理的コンセンサスを得る必要がある。最後にアンケートに御協力頂いた諸先生に深謝致します。

表4　遺伝子診断における倫理的配慮の要否

	必要 施設数（％）	不要 施設数（％）	無回答 施設数（％）
患者	24（55）	8（18）	12（27）
保因者診断	25（57）	6（14）	13（29）
出生前診断	25（57）	7（16）	12（27）

文　献

1）厚生省保険局医療課・厚生省老人保健福祉部老人保健課（編）．点数表の解釈甲表編．東京：社会保険研究所，1990，1095p.

2）品川信良：出生への人為的介入とそれについての倫理的考察，日本医事新報　3474：43-46, 1990

Multiplex Polymerase Chain Reaction を利用した Duchenne 型筋ジストロフィーのスクリーニング

班　員　鈴　木　義　之
東京都臨床医学総合研究所

共同研究者　桜　庭　　均，石　井　恵　子，新　本　美智枝
東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝学

要　旨

酵素的遺伝子増幅法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーのスクリーニングを行うための反応条件の検討を行った。本症におけるジストロフィン遺伝子欠失の hot spot を含む11の exon に相当する DNA 断片を2つの反応系に分けて増幅した。この方法により異なる29家系の本症患者の分析を行い，約 40％に欠失を見出した。そのうち約 1/2 はジストロフィン遺伝子中央部に，また約 1/3 は 5′ 側に存在し，従来のジストロフィン cDNA をプローブとする Southern 法による結果と一致した。発見率や操作の容易さ，迅速性から遺伝子診断スクリーニングや病態研究に有用と考えられた。

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）では，その50～70％にジストロフィン遺伝子の欠失が存在し，当該遺伝子の 5′ 側および中央にその hot spot があることが知られている[1)2)]。これらの欠失を利用して本症の遺伝子診断の試みがなされており，最近は，polymerase chain reaction（PCR）によるスクリーニング法が開発された[3)]。この方法は迅速かつ手技が容易で放射性物質を使用しないなどの数々の利点を持つが，プライマーの選択や反応液の組成，酵素の種類により必ずしも良い結果が得られるとは限らない。我々は欠失の hot spot を含む11の exon 断片を増幅し，DMD 遺伝子診断への応用を試みた。

方　法

29家系の異なる DMD 家系の患者由来の末梢白血球または培養リンパ芽球から DNA を分離して試料とした。Chamberlain ら[3)] や Beggs ら[4)] により提案された，または独自に選択した塩基配列を持つ11組22種のオリゴヌクレオチドを合成し，プライマーとした。すなわち，exon 1, 3, 6, 8, 13, 17, 43, 47, 50, 52 および60の全体または一部を含む部分（各々長さ 240, 410, 202, 360, 238, 416, 357, 181, 271, 113, 139 塩基対）を包括できる様に構成した。種々のプライマーの組合わせによる予備実験を行い，増幅産物の大きさと増幅効率などの点から，最終的に各々の試料に対して2つの反応を行った。反応Ⅰでは exon 1, 3, 6, 8, 47 を増幅するための，また反応Ⅱでは exon 13, 17, 43, 50, 52, 60を増幅するためのプライマーの組み合わせを用いた。PCR は反応Ⅰ，Ⅱともに DNA 2 μg, 100 mM KCl, 20 mM Tris-HCl (pH 8.3), 3 mM $MgCl_2$, 0.2mg/ml gelatin, 200μM dNTP, 各々0.25 μg のセンスまたはアンチセンスプライマー（反応Ⅰでは5組，反応Ⅱでは6組），5u *Taq* DNA polymerase (Perkin Elmer Cetus 社製）の条件で全量 50 μl とし，oil 50 μl を重層して，denaturing 94 ℃, 1分，annealing 55 ℃ 2分，extension 72 ℃, 3分のサイクルで30回行った。PCR 終了後，反応液から 20 μl を取り，1.5％ アガロースゲル電気泳動後にエチ

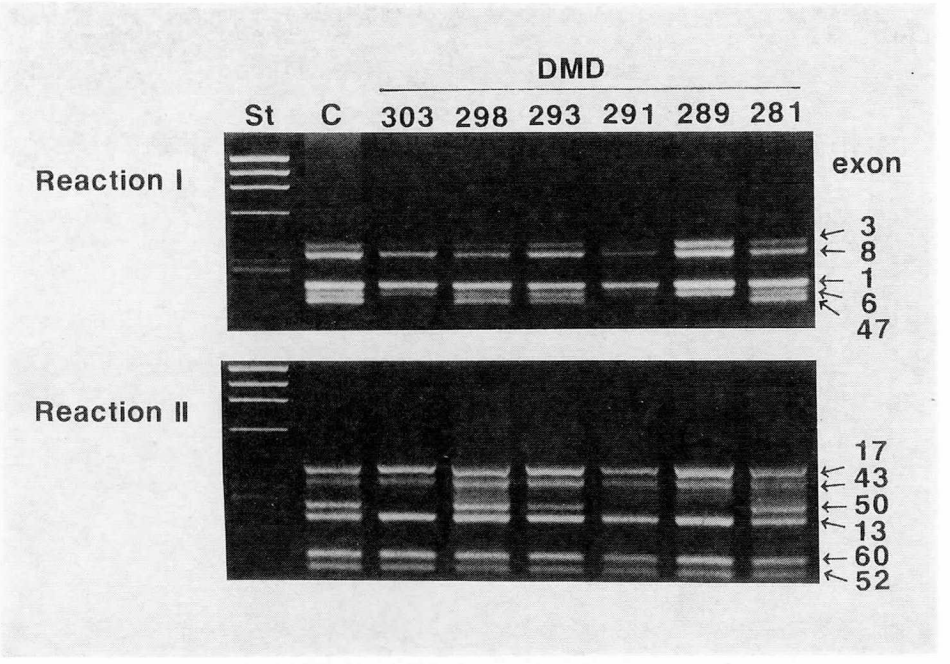


図　Multiplex PCR によるジストロフィン遺伝子の増幅
DMD 患者 #303, 291, 289 において，exon 47 と 50 に相当する DNA 断片が欠失している。

表　DMD 患者におけるジストロフィン遺伝子欠失

欠失エクソン	家系数
1	1
3, 6	2
8, 13, 17, 43, 47, 50	1
17	1
47, 50	5
50	1
小計	11
なし	18
計	29

ジウムブロマイド染色により増幅産物を検出した。

結果と考察

multiplex PCR では，これまで報告された如く，反応条件によって非特異的バンドの出現の有無や特異的バンドの検出度などに違いが認められた。目指す反応産物が泳動ゲル上で明確に区別でき，非特異産物ができるだけ少なくなる様な条件を求め，上記の至適条件を設定した(図)。この条件下に multiplex PCR を行い，異なる29家系の患者中11例（約 40％）に欠失を認めた。そのうちの半数がジストロフィン遺伝子の中央部分，また 1/3 が 5′ 側の hot spot に存在した（表)。本法で発見された欠失の一部については，ジストロフィン cDNA をプローブとする Southern 法でその確認を行い，同一の結果を得た。本法は欠失の発見率や操作性から考えて，DMD の診断上また病態の研究上からも一次スクリーニングの手段として有用であると考えられた。

文　献

1) Den Dunnan JT, et al : Direct detection of more than 50% of the Duchenne muscular dystrophy mutations by field inversion gels. *Nature* **329** : 640-642, 1987
2) Koenig M, et al : The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy : correlation of severity with type of deletion, *Am J Hum Genet* **45** : 498-506, 1989
3) Chamberlain JS, et al : Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification *Nucl Acids Res* **16** : 1141-11156, 1988
4) Beggs AH, et al : personal communication.

PCR 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィー症での遺伝子診断

班　員　金　沢　　一
国立療養所川棚病院

共同研究者　藤　下　　敏[1)]，渋　谷　統　寿[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 の遺伝子診断の迅速化のため，PCR を用いて，遺伝子欠失の検索や，多型による保因者診断を行い従来の cDNA による方法と比較した。DMD または BMD の55家系を対象として，末梢血や胎児胎盤より DNA を抽出した。遺伝子欠失の判定のための Primer は，dystrophin の exon 8 19 45 47 51 52 を使用し，多型解析のために遺伝子多型を示す pERT 87-15 XmnI, 87-8 Taq I, 3′ CA を使用した。26名で PCR で欠失を認め，その分布は 8（2名），19（4名），45（5名），47（8名），51（12名），52（12名）であった。多型を示す Primer の Major Allele のサイズと頻度，ヘテロ接合率は pERT 87-15/XmnI (730 bp, 0.58, 0.43), pERT 87-8/TaqI (145 bp, 0.74, 0.35), 3′ CA (133 bp, 0.83, 0.34) であった。PCR 法による遺伝子診断は，欠失を患者の52％で検出し cDNA プローブで証明した欠失とほぼ一致した。多型は74％の母親でヘテロを示し，PCR 法はスクリーニングとして有効と考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）や Becker 型筋ジストロフィー症（BMD）の遺伝子診断では，従来X染色体プローブをラジオアイソトープなどでラベルした Southern hybridization 法で行なっていたが，この方法は時間的な問題や，ラジオアイソトープの使用制約があった。

今回 Polymerase Chane Reaction（PCR）法を用い，DNA 多型による保因者ならびに出生前診断を行った。また cDNA プローブによる欠失の範囲と比較し，欠失のスクリーニング法として有効な，報告された exon primer を選び，スクリーニング検査としての PCR 法の有用性を検討した。

対象ならびに方法

お互いに血縁関係のない，DMD または BMD の55家系を対象とし，DNA は従来報告されている方法で，患者血液または妊娠8週目の胎児絨毛より抽出した。dystrophin 内部で遺伝

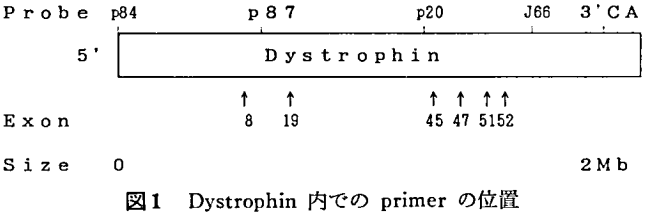


図1　Dystrophin 内での primer の位置

87－15／XmnI

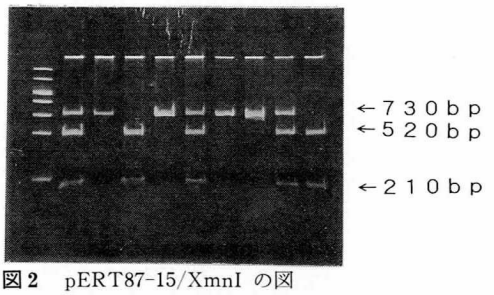


図2　pERT87-15/XmnI の図
女性 DNA を87-15で増幅後，その産物の一部を制限酵素 XmnI で切断。左端は分子量マーカー，増幅されたバンドのサイズは 730 bp と 520 bp, 210 bp で，Allele は 730 bp と 520 bp ＋210 bp。

子多型性を示す primer 3種，Dystrophin の 5′ よりの pERT 87-15 Xmn I, pERT 87-8 Taq I[1] と，3′ 側の Primer 3′ CA[2] と，dystrophin の exon 部を示す primer[3)4)] のうち6種類を DNA synthesizer により合成した（図1）。Template DNA や Taq polymerase, primer, dNTP の混合液を，Program temp control system で30回の cycle で増幅した。このうち pERT 87-15 XmnI は増幅産物の 10 μ を制限酵素 XmnI 10 U で切断，pERT 87-8 Taq I は制限酵素 Taq I 10 U で切断してから，8～16％の polyacrylamide gel で電気泳動を行ない，ethidium bromide で染色後撮影した（図2）。

欠失検索は制限酵素 Hind Ⅲ，Bgl Ⅱ を用いて切断し，cDNA 1-9 のプローブを用いて Southern hybridization にて欠失の範囲を調べた[5)6)]。

結　果

53～55名のお互いに血縁関係のない母親での primer の多型を調べたところ，87-15を制限酵素 XmnI で切断したものは Allele のサイズが 730 bp を示すものが59％と多く，ヘテロ接合率（PIC）は43％であった。87-8を制限酵素 Taq I で切断したものは Major allele が 145 bp でその率は74％で，ヘテロ接合率は35％，3′CA は 133 bp が多くで83％でヘテロ率が34％であった（表1）。

87-15, 87-8 は以前報告した正常日本人女性のX染色体プローブによる多型の頻度と同じであった[5)]。

30名の遺伝子欠失の exon のサイズは cDNA による検索では1つから最大32あり，exon 8, 19, 45, 47, 51, 52の組み合せで欠失の96％をカバーした（図3）。

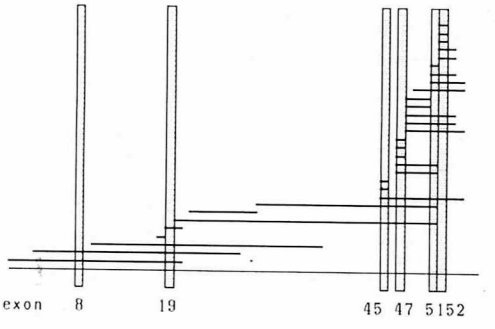


図3　欠失と Primer の位置

結　論

3種の PCR primer を使用することでヘテロ率からは76％で診断可能と計算され，実際74

表1　Primer Allele

Primer	Enzyme	Allele Size (bp)	Freq	PIC	Num of Chr
pERT87-15	XmnI	730	0.58	0.43	110
		520＋210	0.42		
pERT87-8	TaqI	145	0.47	0.35	106
		74＋ 71	0.26		
3′CA		137	0.17	0.34	110
		133	0.83		

%の母親がすくなくとも一つの Primer でヘテロ接合体を示した。しかし，Abbs 等は pERT 87と 3′ CA の間の組み替え率は9.2%と報告している[7]。我々も4家系に遺伝子組み替えを認め，そのうち2家系はその間に遺伝子欠失が存在した。RFLP による遺伝子解析ではこの組替えの問題が存在するため，多くの primer で調べて結果を出す方がよい。しかし現在のところ PCR primer が少ないため，Southern hybridization 法による他のプローブでの多型の検索も必要と思われる。

一方現在まで18種類の exon primer が報告されているが[3]，それでも全ての欠失は検出できず，また duplication も7%報告されており[8]，この検出が困難と思われ，また PCR では遺伝子量解析による保因者診断は困難と思われ，欠失検出後 cDNA プローブを使用して，遺伝子量解析を行なわなければならない。

そこで，我々は6種類の primer で，遺伝子欠失の53%で欠失を証明したことより，まず遺伝子診断では PCR 法で遺伝子欠失を検索し，欠失を認めた患者ではその部分の cDNA プローブを用いて遺伝子量解析による遺伝子診断を行うことにしている。欠失のない患者家系では，全ての cDNA プローブを用いて欠失や重複の検索を行い，遺伝子診断を行うことが必要である。

まとめ

3種類の多型の primer で74%の家系で有用であり，53%の患者で欠失を証明した。PCR 法は検出率に問題があるが，時間，場所の利点より遺伝子診断のスクリーニング検査として有用であると考えられた。

文　献

1) R. G. Roberts C. G. Cole et al : Rapid carrier and prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Nucl Acid Res **17**(2) : 811, 1989

2) Alan H. Beggs Louis M. Kunkel : A polymorphic CACA repeat in the 3′ untranslated region of dystrophin. Nucl Acid Res **18**(7) : 1931, 1990

3) Jeffrey S. Chamberlain Richard A. Gibbs et al : Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. Nucl Acid Res **16**(23) : 11141-11156, 1988

4) Thomas W Prior, W. Edward Highsmith Jr et al : A model for molecular screening of newborns. Simultaneous detection of Duchenne/Becker muscular dystrophies and Cystic fibrosis. Clin Chem **36**(10) : 1756-1759, 1990

5) S. Sugino S. Fujishita et al : Moleculargenetic study of Duchenne and Becker muscular dystrophies : Deletion analyses of 45 Japanese patients and segragation analyses in their families with RFLs based on the data from normal japanes females. Am J Med Genet **34** : 555-561, 1989

6) 渋谷統寿，藤下　敏他：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，41-44

7) Stephan Abbs, Roland G. Roberts et al : Accurate Assessment of Intragenic Recombination Frequency within the Duchenne Muscular Dystrophy Gene. Genomics **7** : 602-606, 1990

8) J. T. Den Dunnen, P. M. Grootscholten et al : Topography of the Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Gene : FIGE and cDNA Analysis of 194 Cases Reveals 115 Deletions and 13 Duplications. Am J Hum Genet **45** : 835-847, 1989

進行性筋ジストロフィー患者における遺伝子欠失及び重複の検討

班　員　加　藤　真　吾
慶応義塾大学医学部微生物学教室

共同研究者　平　石　佳　之[1)]，高　野　利　也[1)]，石　原　傳　幸[2)]
[1)] 慶応義塾大学医学部微生物学教室　[2)] 国立療養所東埼玉病院

要　旨

進行性筋ジストロフィーはX染色体上のジストロフィン遺伝子の異常によるものであることが明らかにされ，遺伝子診断が可能となった。この遺伝子診断にサザンブロット法が有効であるかを調べるために，サザンブロット法にいくつかの改良を施して明瞭で定量性のあるバンドが得られるようにし，それを用いて86例の進行性筋ジストロフィー患者における遺伝子異常を検索した。その結果，遺伝子異常，特に重複が客観的に判別可能であることが分かった。また，重複の頻度は13%と以前の研究結果の6～7%よりもかなり高く，欠失の頻度56%の4分の1にも達した。これは，遺伝子診断において重複が無視できないことを示している。将来，筋ジストロフィーの遺伝子診断においてサザンブロット法をルーチンに行うためには，自動化とコンピュータ化を進めることによって定量性，再現性，客観性に優れたシステムを作る必要がある。

目　的

Duchenne 型（DMD）および Becker 型（BMD）進行性筋ジストロフィーは，X染色体上に存在するジストロフィン遺伝子の異常によることが明らかにされ，その cDNA の全塩基配列が決定された[1)2)]。これによって進行性筋ジストロフィーの遺伝子診断が可能となった。ジストロフィン遺伝子の異常を調べる方法の一つとして，cDNA をプローブとするサザンブロット法によって遺伝子の欠失及び重複を検出することが広く行われている。しかし，ジストロフィン遺伝子は65以上のエクソンからなり，cDNA が 14 kb と長いために，明瞭なバンドを得ることは容易ではなく，特にバンドの濃さから重複を判定することは困難である。進行性筋ジストロフィーの遺伝子診断を的確に行うためにはこのような技術的困難を克服することが重要である。そこで我々は，従来のサザンブロット法にいくつかの改良を施してより明瞭で定量性のあるバンドを得るようにし，それを用いて比較的多数の DMD 及び BMD 患者におけるジストロフィン遺伝子の異常検索を行い，その結果を基に遺伝子診断におけるサザンブロット法の実用性を検討した。

方　法

対象は国立療養所東埼玉病院で DMD, BMD 及び outlier と診断された血縁関係のない患者それぞれ81名，4名及び1名である。対象者から末梢血 20 ml をヘパリン採取し，通常の方法で DNA を抽出した後，制限酵素 Hind III で切断し，ジストロフィン cDNA を用いてサザンブロット法を行った。重複が認められたものについては制限酵素 BglII を用いて再確認した。従来よく用いられている cDNA プローブ9-14をさらに5個に分割し，反復配列の存在

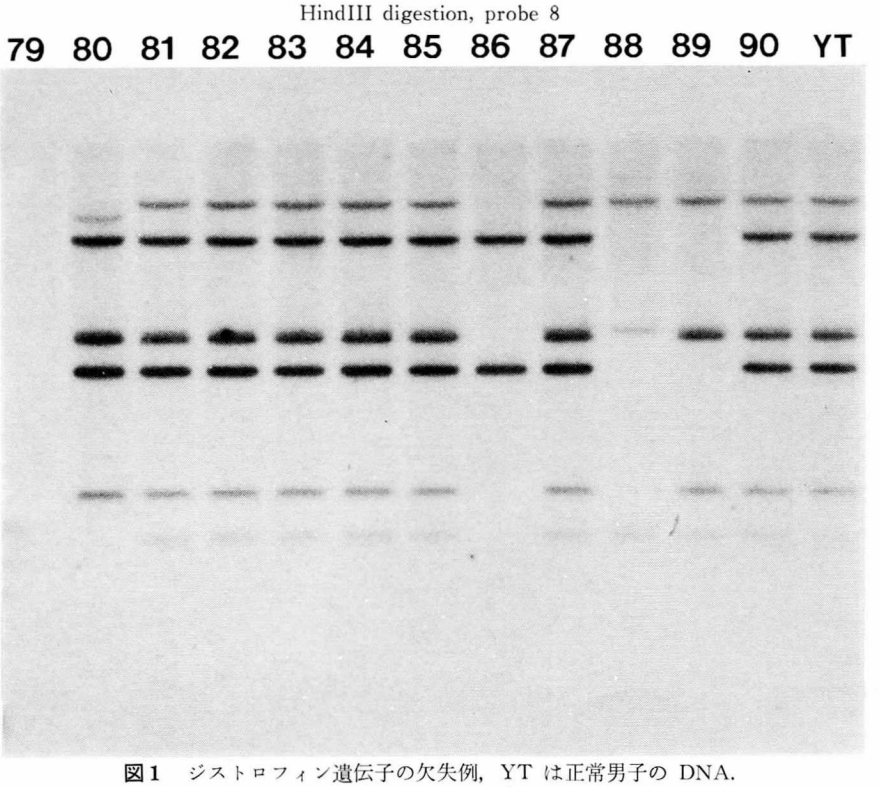


図1　ジストロフィン遺伝子の欠失例，YT は正常男子の DNA.

する 12 kb から 14 kb 以外の全ての領域について解析した。一部の症例についてはオートラジオグラフィーをデンシトメーター（島津2波長フライングスポットスキャナー CS-9000）にかけて，バンドのシグナル強度を比較した。サザンブロット法において工夫した主な点は以下の通りである。(1) 電気泳動する DNA 量を可能な限り均一にした。(2) DNA 結合能の強い正電荷ナイロン膜を使用し，プローブを変えて数回再利用した。(3) ランダムプライマーを用いて 10^9 cpm/μg 以上の比活性をもつプローブを調製した。(4) ハイブリダイゼーション液および洗浄液中の SDS 濃度を1％にしてバックグラウンドを抑えた。

結果と考察

図1に典型的なジストロフィン遺伝子の欠失例を示す。患者79，80，86，88，89において明かにバンドの消失が認められる。図2には患者69において認められた遺伝子の重複例を示す。HindIII 切断においても BglII 切断において

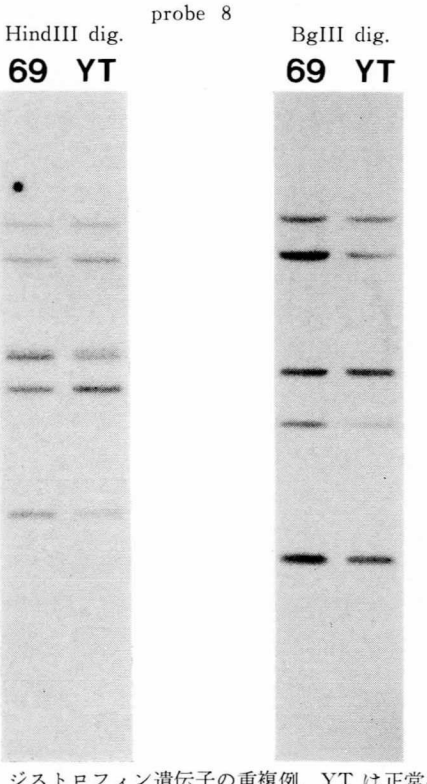


図2　ジストロフィン遺伝子の重複例，YT は正常男子の DNA.

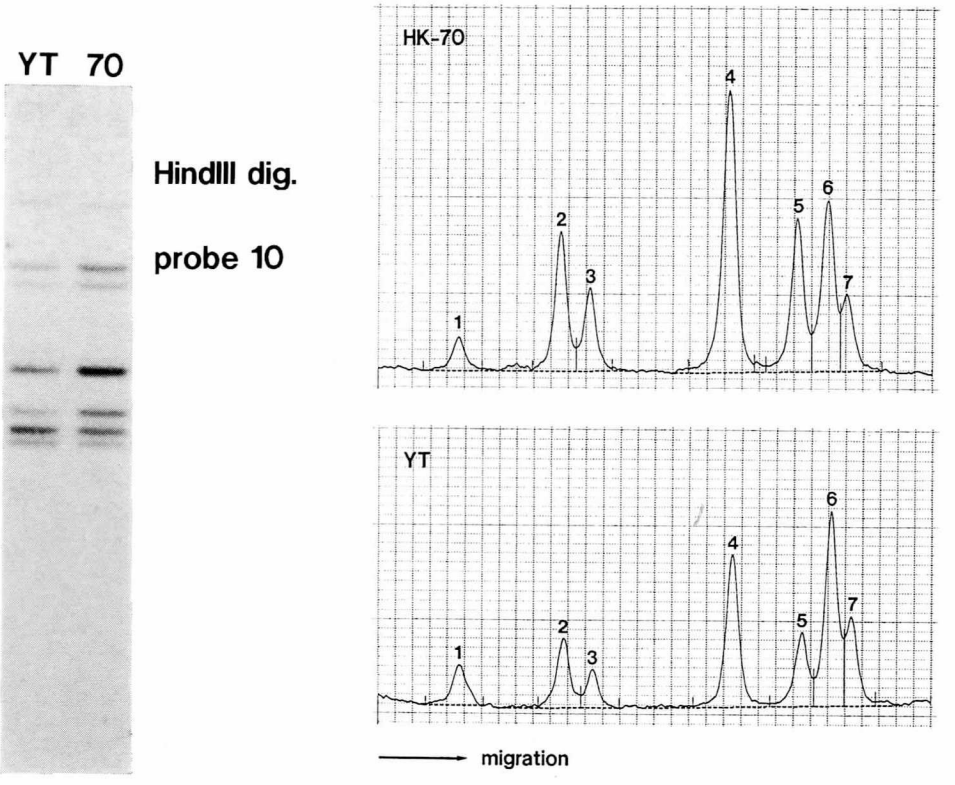


図3　ジストロフィン遺伝子のデンシトメトリーの結果，YT は正常男子の DNA.

も，隣の正常なバンドパターンと比較して2本のバンドが濃くなっている。これらそれぞれ2本のバンドは同じエクソンに対応していることが分かっている[3]。このように重複の判定はバンドの濃さを基にするために，欠失の判定ほど歴然としていないので，重複が疑われる症例については全て HindIII と BglII の両方の切断で確認した。

重複の判定をより客観的に行えるかどうかを調べるために，患者70において認められた部分重複を含むバンドパターンと正常なバンドパターンをデンシトメーターにかけて比較した（図3）。各ピークの面積及び対応するピーク間の面積比を表2に示す。オートラジオグラフィーにおいては同じ濃さと判断されるバンド1，6，7の面積比は1に近く，重複を示すと判断されるバンド2－5の面積比は2に近い。この結果は，適当なシグナル読み取り装置を用いることによって遺伝子診断の自動判定が可能であることを示している。

表1　ジストロフィン遺伝子の異常検索の結果

症例数	86 (5)		
欠失	48 (3) (56%)	in-frame	4 (0)
		frameshift	40 (3)
		unknown (JF)	4 (0)
重複	11 (0) (13%)	in-frame	0
		frameshift	9
		unknown (JF)	2
RFLP(?)	4 (0) (5%)		
検知されず	26 (2) (30%)		

( ) 内は BMD と Outlier の合計を示す。
unknown (JF) は junction fragment があるために in-frame か frameshift かの判断ができないことを示す。RFLP 4例のうち2例は欠失，1例は重複を伴う。

ジストロフィン遺伝子異常の検出結果を表1にまとめる。全患者のうち欠失が56%，重複が13%で認められた。DMD 患者の欠失のほと

表2 デンシトメトリーにおける各ピークの面積と比

ピーク	面積 YT	面積 HK-70	比 HK-70/YT
1	9570	7262	0.76
2	15010	27332	1.82
3	7159	16284	2.27
4	32493	62700	1.93
5	15918	32347	2.03
6	40244	36453	0.91
7	16802	15070	0.90

んどは frameshift を起こしており，reading frame theory[4] に合っている。今回の重複の出現頻度は他の研究結果（6～7％）[5)6)] と比べて非常に高い。その原因として，サザンブロット法の定量性の向上，人種間の差，対象数の不足が考えられる。いずれにせよ，今回の結果は，遺伝子診断において欠失だけに注目するのは片手落ちであり，定量性の高いサザンブロット法によって重複を正確に判定しなければならないことを示している。その意味で，重複を検出できない PCR にだけ頼るのは危険と言える。

欠失及び重複の領域を図4に示す。欠失，重複ともに major hot spot(cDNA 上の 7-8 kb 付近）及び minor hot spot（cDNA 上の 1-2 kb 付近）を中心に検出された。ここで興味深いのは，拡大図の中に示したように，欠失領域が同じにも関わらず臨床所見が DMD と BMD に分かれる場合が2例見つかったことである。このことは，欠失パターンによって臨床状態を予測することが困難であることを意味すると同時に，環境因子によって病状の進行を遅らせる可能性を示唆している。

まとめ

進行性筋ジストロフィー患者におけるジストロフィン遺伝子の異常を，いくつかの改良を加えて明瞭で定量性のあるバンドを与えるようにしたサザンブロット法を用いて詳細に検討した。その結果，遺伝子異常，特に重複が容易に判別できた。また，重複の頻度は以前の研究結果よりもかなり高く，欠失の頻度の4分の1に

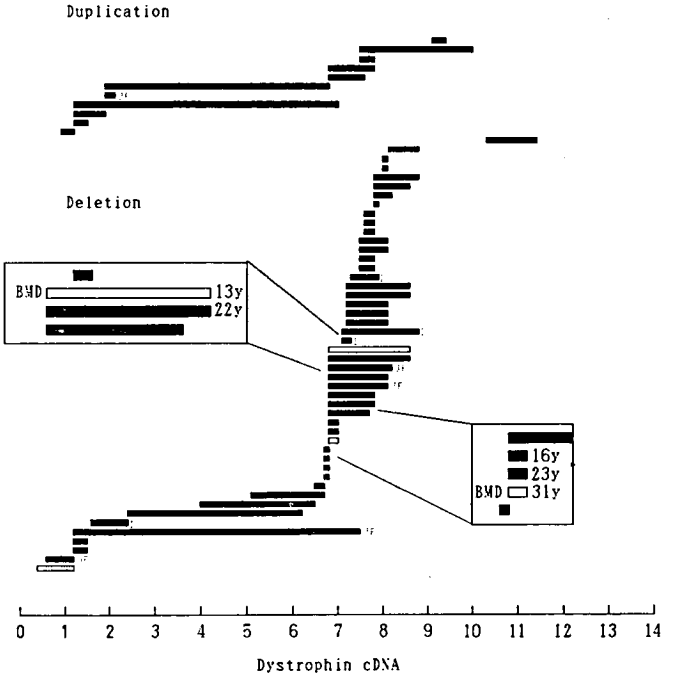


図4 ジストロフィン cDNA 上における欠失と重複の領域．JF は junction fragment, I は in-frame を表し，それ以外は frameshift を表す．黒い棒は DMD, 白い棒は BMD, 縦線の入った棒は outlier を表す．

も達した。これは，遺伝子診断においてサザンブロット法が不可欠であることを示している。将来，筋ジストロフィーの遺伝子診断をルーチンに行うためには，自動ブロティング装置やハイブリタイゼーションオーブン等の機器を利用することによってさらに定量性と再現性を高め，またシグナルの読み取りとその数値処理を自動化することにより客観的な判定が行えるようにするべきであると考える。

参考文献

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) Koenig M, Monaco AP et al. : The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell 53 : 219, 1988

3) Darras BT, Blattner P et al. : Intragenic deletions in 21 Duchenne muscular dystrophy (DMD)/Becker muscular dystrophy (BMD) families studied with the dystrophin cDNA : Location of breakpoints on HindIII and BglII exon-containing fragment map, meiotic and mitotic origin of mutations. Am. J. Hum. Genet. **53** : 620, 1988

4) Koenig M, Beggs AH et al. : The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy : Correlation of severity with type of deletion. Am. J. Hum. Genet, **43** : 498, 1989

5) Dunnen JTD, Grootscholten PM et al. : Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene : FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. Am. J. Hum. Genet. **45** : 835, 1989

6) Hu X, Ray, PN et al. : Duplicational mutation at the duchenne muscular dystrophy locus : Its frequency, distribution, origin, and phenotypegenotype correlation. Am. J. Hum. Genet, **46** : 682, 1990

筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝子欠失に関する研究

班　員　乾　　幸　治
大阪大学医学部小児科
共同研究者　塚　本　浩　子[1)]，福　島　久　雄[2)]
岡　田　伸太郎[1)]
[1)] 大阪大学医学部小児科　[2)] 大阪大学医学部放射線基礎

要　旨

DMD または BMD と診断または疑われた28例を対象として PCR 法によりジストロフィン遺伝子の部分欠失を診断した。28例中12例(43%)に欠失を認め，検出率は報告されているサザンブロット法の結果と比べて同程度であり，簡便であり短時間で検出可能であることから有効な診断と考えられた。欠失を認めた12例については，さらにサザンブロット法によって欠失範囲の確認を行い，欠失が 5′ 上流に及んだものと junction fragment を認めたもの以外の8例中，DMD 5例すべてが out of frame, BMD 3例はすべて in frame を示し，frame shift theory に一致した結果を得た。非定型的な症例では組織学的な診断が困難な場合もあり，原因不明の myopathy の診断手段の1つとして PCR 法を活用すべきと思われた。

目　的

進行性筋ジストロフィーは，近年ジストロフィン蛋白異常症としてとらえられており，ジストロフィン遺伝子の異常について DNA 診断が幅広く行われている。今回我々は重症型の Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD)，その軽症型である Becker 型筋ジストロフィー (BMD)，さらに CK 高値，筋痛，ミオグロビン尿を示すものまで，様々な臨床症状を示す筋ジストロフィーにおいて，Polymerase Chain Reaction (PCR) 法及びサザンブロット法を用いてジストロフィン異常症の DNA レベルからの診断を行い，臨床症状との相関を調べ病態の解明を行うことを目的とした。

方　法

DMD または BMD と診断または疑われた28例を対象とし (表1)，患者の末梢ヘパリン血よりフェノール抽出法を用いて DNA を得た。

〔PCR 法〕 Chamberlain らの方法[1)] を用いて，9対のプライマーにより，a (exon 8) b (exon 17) c (exon 19) d (exon 44) e (exon 45) f (exon 48) g (exon 12) h (exon 51) i (exon 4) の計9ケ所の増幅を，a～c，e～f，g～i の3組ずつに分けて行った。得られた各断片は1.5%アガロースゲル電気泳動を行い，各断片長に対応したバンドの出現の有無から遺伝子欠失を判定した。(a；360 bp, b；416 bp, c；459 bp, d；268 bp, e；567 bp, f；507 bp, g；331 bp, h；388 bp, i；196 bp)

〔サザンブロット法〕 PCR 法にて欠失を認めた症例においては，サザンブロット法にて欠失部位の確認を行った。DNA を制限酵素 Hind III で消化後，0.8%アガロース電気泳動を行い，バキュージーンを用いてナイロン膜 (Hybond N^+) に転写した。^{32}P でラベルした cDNA (1-2a, 2b-3, 4-5a, 5b-7, 8, 9, 11-14) をプローブとして24～48時間 hybridization し膜を洗浄後，3～7日間フィルムに曝露し，得られたバンドの有無により欠失範囲を同定した。

表1　臨床像と PCR 法による欠失の有無

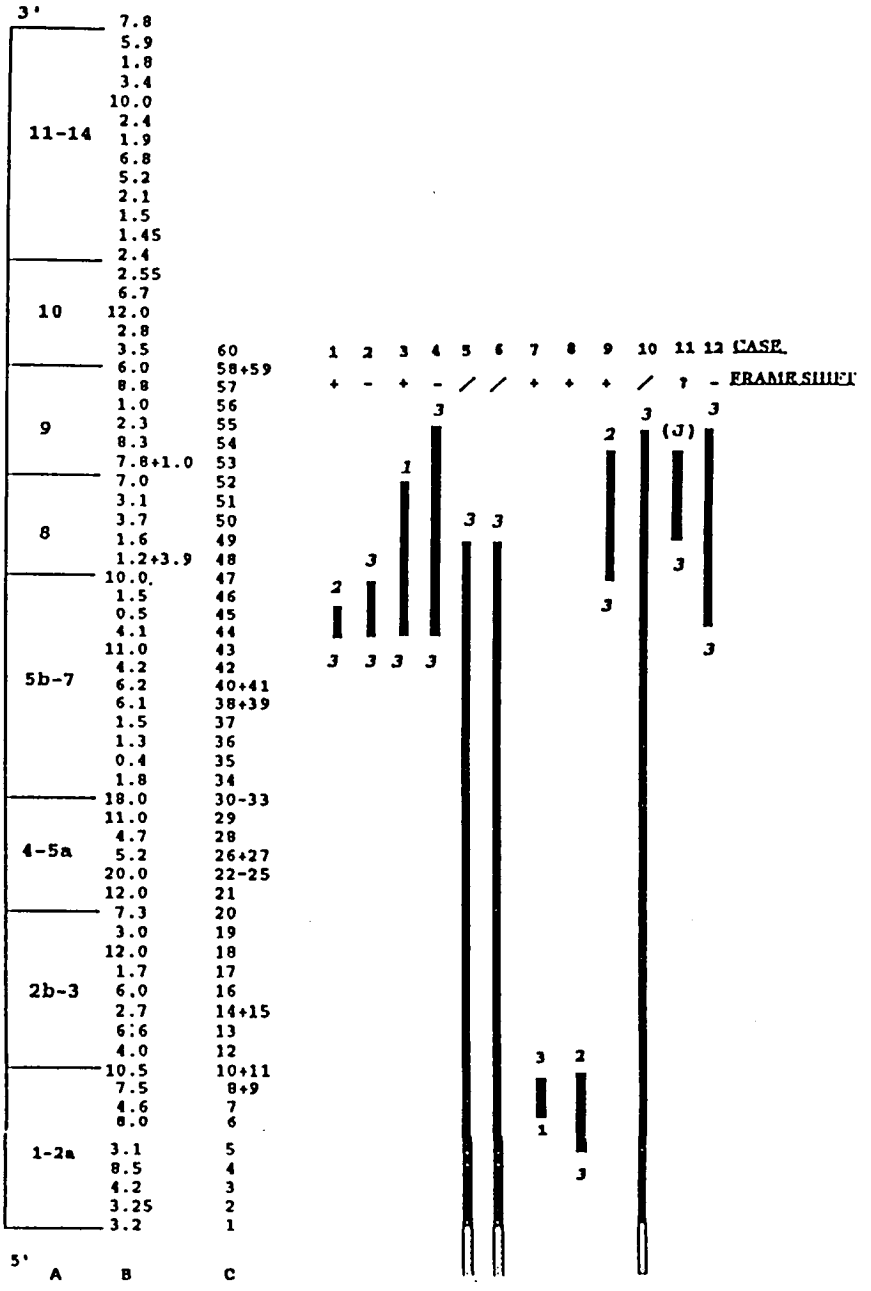
Case	年齢（Y）	初診時主訴	MR の有無	家族歴	現在の状況	PCR 法による欠失
1	5	言葉の遅れ CPK 高値	(+)	(+)	歩行可	e (−)
2	24	走るのが遅くなった	(−)	(−)	杖使用 歩行可（尖足）	e (−)
3	7	転倒しやすい　歩行時易疲労感	(+)	(−)	歩行可	e, f, h (−)
4	15	低身長，CPK高値（8Y）	(−)	(−)	筋症状なし	e, f, h (−)
{5	5	歩行開始遅延（2Y6M）	(+)	(+)	歩行可	i〜f (−)
6	13	歩きにくい，飛べない（1Y9M）	(+)	(+)	車イス使用	i〜f (−)
7	7M	肝機能異常（2M）	(−)	(−)	歩行可	a (−)
8	7	運動機能不良（6Y）	(−)	(−)	歩行可	a (−)
9	9	GOT, GPT 高値	(−)	(−)	歩行可	f, h (−)
10	4	精神運動発達遅延（2Y）	(+)	(−)	歩行可	i〜h (−)
11	5	肝機能異常 CPK 高値	(−)	(−)	歩行可	h (−)
12	20	筋痛，ミオグロビン尿（14Y）	(−)	(−)	筋痛 ミオグロビン尿	e, f, h (−)
13	5	筋力低下（1Y）運動機能不良	(+)	(−)	歩行可	n. d.
14	8	走るのが遅い（4Y）	(+)	(−)	歩行可	n. d.
15	8	運動機能不良（4Y）	(−)	(−)	歩行可	n. d.
16	12	飛べない（1Y11M）	(−)	(−)	車イス使用 （11Y〜）	n. d.
17	3	精神運動発達遅延	(+)	(−)	歩行可	n. d.
18	20	転倒しやすい 走れない（5Y）	(−)	(−)	人工呼吸器使用	n. d.
{19	12	歩行開始，言葉の遅れ	(+)	(+)	車イス使用 （9Y〜）	n. d.
20	6	運動発達遅延	(+)	(+)	歩行可	n. d.
{21	5	筋肉がかたい（4Y）	(−)	(+)	歩行可	n. d.
22	2	CPK 高値 運動発達遅延	(−)	(+)	歩行可	n. d.
23	1	CPK 高値	(−)	(+)	歩行可	n. d.
24	10	歩行異常（10Y）転倒しやすい	(−)	(−)	歩行可	n. d.
25	2	CPK 高値	(−)	(+)	歩行可	n. d.
26	15	走るのが遅い	(−)	(−)	車イス使用 （9Y〜）	n. d.
27	8	歩行障害，易疲労性（6Y）	(−)	(−)	歩行可	n. d.
28	2	筋力低下，肝機能異常	(−)	(−)	歩行可	n. d.

*{；兄弟例　　n. d.；not deleted

結果および考察

PCR 法により DMD または BMD と診断または疑われた症例28例中12例（43%）に，少なくとも1断片の欠失を認めた。患者の年齢は7カ月〜24歳におよび，初診時の主訴としては，筋症状，歩行障害，精神運動発達遅延を主訴とするものの他に，肝機能異常や CK 高値を主訴とするものを28例中9例（33%）認めた。これは日常外来で血液検査が幅広く行われるようになったため，肝機能異常や CK 高値といった検査値が診断の手がかりとなるケースが増加しているものと考えられた。精神遅滞（MR）や家族歴の有無については，欠失の有無と相関関係を認めなかった。各増幅部位での欠失の頻度は5′末端側より，i；11%，a；18%，g；11%，b；11%，c；11%，d；11%，e；29%，f；25%，h；21%であった。欠失の頻度は過去のサザンブロット法による結果（40〜60%）[2)3)4)] に比べて低くなく，MR や家族歴の有無と欠失の有無に相関関係が認められなかった点も同様である。欠失の部位は，ジストロフィン遺伝子全体の中央部に位置する e（exon 45）f（exon 48）h（exon 51）に頻度が高く，これは今まで

図1 Deletion in DMD and BMD patients relative to the exon-containing HindIII fragments detected with cDNA probes.



A, Dystrophin cDNA probes used for the detection and delineation of the deletions
B, exon-containing HindIII genomic fragments (sizes in kbp)
C, exon numbers
Black bars indicate the extent of the deletions found in 12 cases.
Dot bars indicate the border of the undetermined deleted region.
Italic numbers above or below the bars indicate exon border type.
Frame shift ; A delation that juxtaposes two exons with borders of the same type maintains the readingframe. (Koenig et al. 1989).

に報告されているサザンブロット法による hot spot のうち一方の領域と一致していた。このうち，軽症の BMD 患者3例のうち2例の欠失部位は共に e, f, h で一致し，残りの1例は e 欠失であった。精神運動発達遅延を伴った DMD 3例（このうち2例は兄弟例）では広範囲な遺伝子の欠失（兄弟例 i ～ f，残り1例 i ～ h）を認めた。

次に PCR 法にて欠失を認めた12例においては，サザンブロット法により欠失範囲の確認を行った。（図1）12例全例で欠失範囲は PCR 法による結果と一致していた。欠失の範囲が，5′上流に及んだ3例（症例5，6，10）と junction fragment を認めた症例（症例11）以外の8例中 BMD はすべて in frame, DMD はすべて out of frame を示し，frame shift theory に一致した結果を得た。

以上より，今回の PCR 法による検索では全症例の 43％に部分欠失を証明でき，従来のサザンブロット法による報告と比べて検出率も低くなく，微量の DNA 材料から簡便かつ短時間に検出可能である点からスクリーニング法として充分有効な手段と考えられる。また従来の CMD と考えられていた非定型例や軽症の Becker 型などでは組織学的診断も容易でなく原因不明の myopathy の診断手段の1つとして活用されるべき方法と思われた。さらに症例を重ねていき，frame shift theory が日本人の場合にも適合するか否か検索をすすめていくとともに，臨床像との相関を知り病態の解明を進めたい。

まとめ

PCR 法によるジストロフィン異常症の診断を行った。部分欠失の検出率はサザンブロット法に比して低くなく，有効な診断法と考えられた。

参考文献

1）Chamberlain JS, Gibbs RA et al : Multiplex PCR for the Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. in PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, ed. by Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ.

2）Koenig M, Beggs AH et al. : The Molecular Basis for Duchenne versus Becker Muscular Dystrophy : Correlation of Severity with Type of Deletion. Am J Hum Genet **45** : 498. 1989

3）Sugino S, Fujishita S et al : Molecular-Genetic Study of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies : Deletion Analyses of 45 Japanese Patients and Segregation Analyses in Their Families With RFLPs Based on the Data From Normal Japanese Females. Am J Med Genet **34** : 555, 1989

4）Asano J, Tomatsu S et al : GENE DELETIONS IN JAPANESE PATIENTS WITH DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHY. Jpn J Hum Genet **35** : 159, 1990

Duchenne 型筋ジストロフィーの DNA 診断
多型分析，cDNA 法，PCR 法による比較検討

班　員　片　山　　進
東邦大学医学部第1産婦人科

共同研究者　竹　下　直　樹[1)]，矢　野　ともね[1)]，久　保　春　海[1)]
百　瀬　和　夫[1)]，丘　小　瑾[1)]，祖母井　庸　之[2)]
[1)] 東邦大学医学部第1産婦人科　[2)] 東邦大学医学部微生物学教室

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の出生前 DNA 診断では保因者診断が重要である。そこで RFLP 分析による保因者診断を行い，DMD 患児については cDNA probe で欠失の有無をしらべた。さらに PCR-RFLP 法を用い妊娠初期絨毛採取法との組み合わせにより出生前診断を行い，DMD の出生前診断にはどの方法が最も有用かを比較検討した。RFLP 分析では18家系のうち16家系（89%）で保因者診断が可能であり，8例が保因者，8例が非保因者と診断された。cDNA probe による検索では17名中11名（64.7%）に欠失がみられた。PCR-RFLP 法では3家系で保因者診断が可能であり，1例が保因者，2例が非保因者と診断された。出生前診断例（3家系）では1例が男児で正常，2例が女児で非保因者と診断された。DMD の出生前 DNA 診断法として PCR-RFLP 法は現時点で最も有用であると考えられる。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の診断は今まで患児の出生後に行われてきた。しかし根本的な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遺伝相談の上からみて大きい。DMD の出生前 DNA 診断では母親の保因者診断が極めて重要である。なぜならば保因者でないとわかれば第2，第3の DMD 患児を生む不安から一挙に解放されるからである。その方法として genomic probe で RFLP 分析を行う方法[1)]，cDNA probe で欠失を見る方法[2)]，PCR 法で欠失を見る方法[3)] などがある。そこで RFLP 分析による保因者診断を行い，DMD 患児については cDNA probe で欠失の有無をしらべた。さらに一部の症例については PCR 法による RFLP 分析（PCR-RFLP 法）を試み妊娠初期絨毛採取法との組合わせにより出生前診断を行い，DMD の出生前診断にはどの方法が最も有用かを比較検討した。

方　法

理論的に RFLP 分析による保因者診断が可能な家系で家系内に1名のみの DMD を有する孤発性家系10家系，2名以上の DMD を有する遺伝性家系8家系合計18家系を対象とした。DNA は末梢白血球より常法により抽出した（119名）。7 μg DNA を6種の制限酵素のいずれかまたはすべてで切断後，1%アガロースゲルでサイズ別に分離した。DNA は Vacugene を使いナイロンメンブレンにアルカリトランスファーした。genomic probe は pERT 87-1, 8, 15を使用した。cDNA probe による欠失の検索は DMD 患児16名を対象として Hind III

Table 1 DNA probes and RFLPs used in this study

Probes	Fragment size (kb)	Enzymes	Allele size (kb) p	q
pERT 87-1	1.25	Bst NI	3.1	2.45/0.65
		Xmn I	8.7	7.5
		Msp I	4.05	1.8
pERT 87-8	1.4	Bst XI	4.4	2.2
		Taq I	2.7/1.1	3.8
pERT 87-15	1.5	Taq I	3.1	3.3
		Xmn I	1.6/1.2	2.8
		Bam HI	9.4	7.1 /2.3

Table 2 RFLPs anlysis by PCR amplified DNA (R.G. Roberts 1989)

region amplified/enzyme	PCR product	products of digestion	
(1) pERT 87-15/XmnI RFLP	740 bp	730+10 bp	(−allele)
		520+210+10 bp	(+allele)
(2) pERT 87-15/Bam HI RFLP	226 bp	216+10 bp	(−allele)
		166+50+10 bp	(+allele)
(3) pERT 87-8/TaqI RFLP	155 bp	145+10 bp	(−allele)
		74+71+10 bp	(+allele)

で切断，probe は 8, 1-2a の2種類のみを使用した。使用した probe と RFLP の組み合わせは Table 1 にしめした。PCR-RFLP 法は Roberts らの方法[4] により孤発性家系5家系，遺伝性家系1家系，合計6家系を対象として4種類の primer で増幅後，制限酵素で切断し RFLP 分析をおこなった (Table 2)。出生前診断例（3家系）では出生前診断の前に PCR 法により胎児性別診断をおこなった。

結　果

RFLP 分析では18家系のうち16家系 (89%) で保因者診断が可能であり，8例が保因者，8例が非保因者と診断された。残り2家系(11%) では8種すべての RFLP にたいしてクライアントの母親の RFLP が確立できず保因者診断が不可能であった (Table 3)。分析した DMD 患児16名に欠失および recombination は検出されなかった。

cDNA probe による検索では17名中11名 (64.7%) に欠失がみられた。RFLP が確立できず保因者診断が不可能であった2家系の患児にも欠失がみられた (Table 4)。

PCR-RFLP 法では3家系で保因者診断が可能であり，1例が保因者，2例が非保因者と診断された。出生前診断例（3家系）では1例が男児で正常，2例が女児で非保因者と診断された (Table 5)。

症例1は第1子Ⅱ-1 が DMD の孤発例である。胎児 Ⅱ-4 は性別診断で男児と診断され

Table 3 Results of RFLP analysis in 18 unrelated families

Total no. of families	No. of informative families	No. of non-informative families
18	16 (89%)	2 (11%)
	8 carrier	
	8 non-carrier	

Table 4 Results of detection of deletions by cDNA probes

No. of DMD tested	No. of DMD with deletion	
17	11 (64.7%)	
	1-2a	2
	8	9
	1-2a and 8	0
		11

Table 5 Results of PCR-RFLPs analysis

	case	results
Carrier diagnosis	1 hereditary	carrier
	2 sporadic	non carrier
	3 sporadic	non carrier
Prenatal diagnosis	1 sporadic	male, not affected
	2 sporadic	famale, non carrier
	3 poradic	female, non carrier

た。この胎児は DMD 男児 II-1 がもつハプロタイプとは別のハプロタイプ（健康児 II-2 がもつハプロタイプ）をもつことが判明し正常男児と診断された。娘の II-3 も同様に非保因者と診断された (Fig. 1)。

症例2もやはり第1子 III-1 が DMD の孤発例である。しかしこの例ではクライアント II-2 の母親 I-2 の CPK 値が高値 (431 u/ml) であるのでクライアントは明らかに保因者と考えられる。胎児 III-3 は性別診断で女児と診断された。この女児は DMD 男児 III-1 がもつハプロタイプとは別のハプロタイプを母親から受け継いだことが判明し正常女児と診断された (Fig. 2)。

考　察

現時点での DMD の出生前診断法を Fig. 3 にまとめた。サザン法による RFLP 分析の保因者診断率は約90%であった。この結果は Caucasian を対象とした場合の保因者診断率[5] と同様であった。cDNA probe による欠失の検索では2種類の cDNA probe のみを使用したが64.7%の欠失検出率であった。これは6種類すべての probe を使った時と同様の検出率[2]であった。したがって cDNA probe による欠失の検索にはこの2種類の cDNA probe のみで十分に欠失の hot spot をカバーすることができると考えられる。これらサザン法による分析は人体に有害なアイソトープを必要とし手技が複雑で結果が出るまでに時間がかかる等の問題

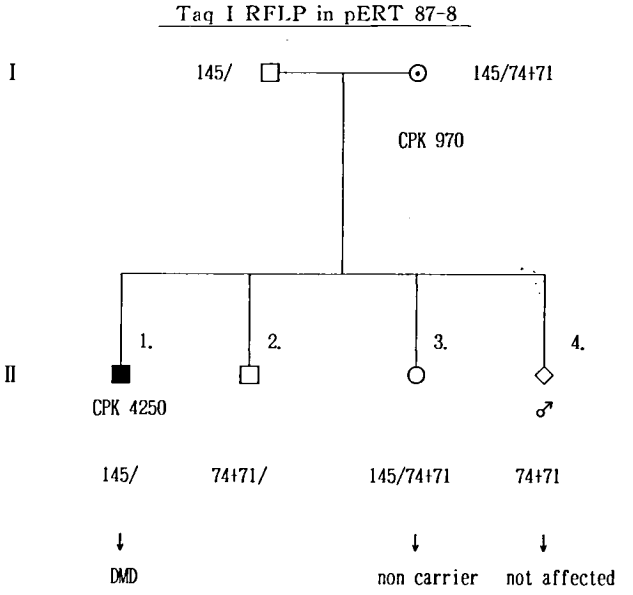


Fig. 1 Prenatal diagnosis of a family with a sporadic DMD by PCR-RFLPs

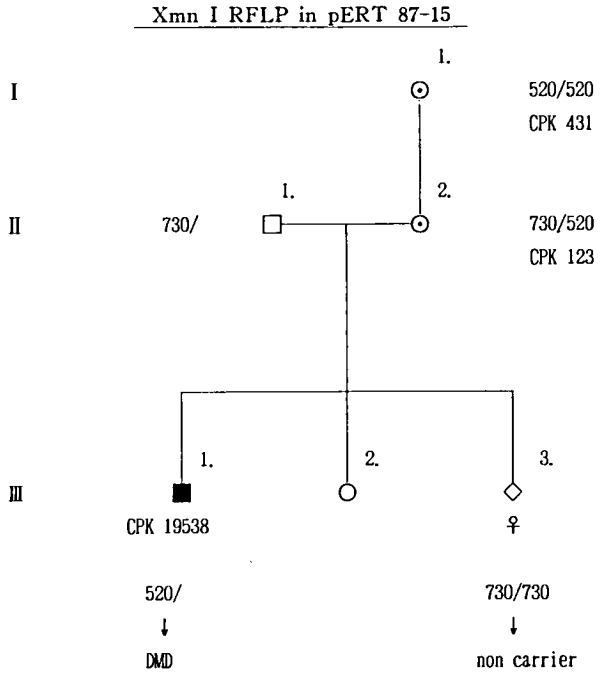


Fig. 2 Prenatal diagnosis of a family with a sporadic DMD by PCR-RFLPs

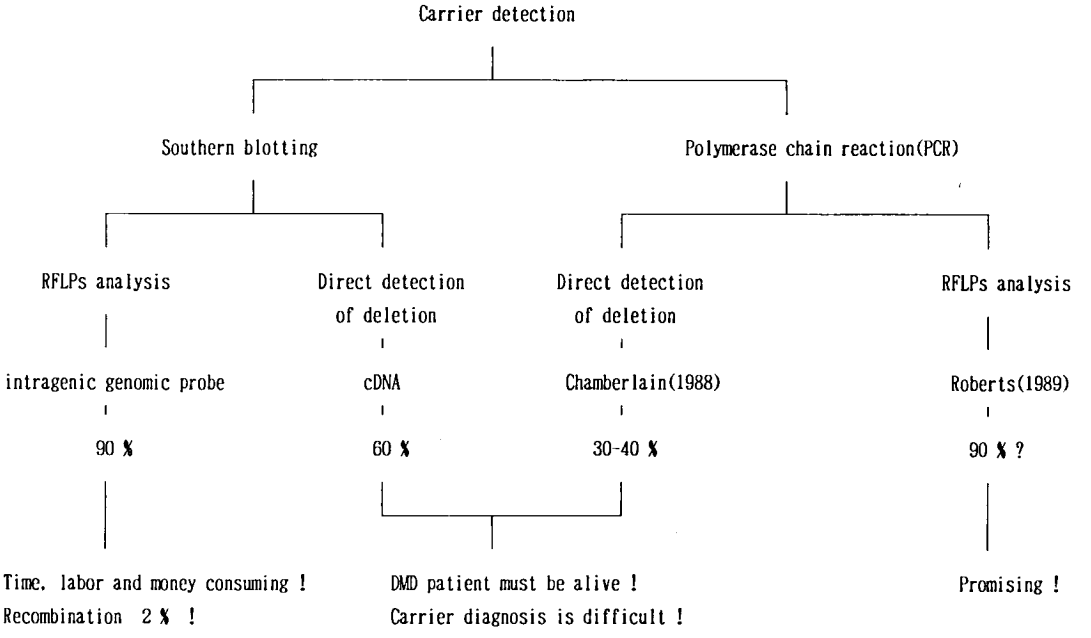


Fig. 3 Summary of prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy

点が多い。PCR 法はこれらの問題点を一挙に解決することができる。

PCR 法で欠失を見る方法では増幅領域を18領域まで増やすと cDNA probe により検出できる欠失（約60%）の98%を検出できるという[6]。しかしこの方法では duplication（6%）や junction fragment により発症する DMD を診断することはできない。また生存する DMD

患児が必要であり，さらに家系内の女性の保因者診断も不可能である。DMD の約3分の1が非保因者である母親から発症する new mutation である事実を考慮するとこのデメリットは小さくない。

PCR-RFLP 法は6例行い，3例で保因者診断を3例で出生前診断を行うことが出来た。この方法は理論的には intragenic genomic probe でRFLP 分析を行う方法と同じ診断率(約90%)をえることができるはずである。PCR-RFLP 法のデメリットは約2%の recombination がおこりうることである。しかし DMD gene の 5′ 側と 3′ 側の flanking marker の増幅もすでに可能となっているのでこの点も解消できる。したがって DMD の出生前診断には PCR-RFLP 法がもっとも有用であると考えられる。

文　献

1) 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.

2) 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

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

4) Roberts RG, Cole CG et al : Rapid carrier and prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Nucleic Acids Res **17** : 811, 1989

5) Katayama S, Montano M et al : Prenatal and carrier detection of Duchenne muscular dystrophy by restriction fragment length polymorphism analysis with pERT87 deoxyribonucleic acid probes. Am J Obstet Gynecol **158** : 548, 1988

6) Personal communications

日本人の Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィー症患者における原因遺伝子の欠失及び重複の検出

班　員　亀　尾　　等
国立療養所原病院

共同研究者　唐　川　武　典[1)]，檜　山　桂　子[2)]
小　平　美　江[2)]，佐　藤　千代子[2)]
[1)] 国立療養所原病院　[2)] 放射線影響研究所広島遺伝

はじめに

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）とベッカー型筋ジストロフィー症（BMD）は，X染色体に連鎖した伴性劣性の遺伝病である。昨年我々は，ジストロフィン cDNA の全領域をプローブとして，従来法のアガロース電気泳動（CGE）法で分離し，サザンブロット解析を行ない，その方法で患者の半数以上に部分欠失が検出できたのを報告した。その時，数例に部分重複を示唆する濃いバンドが検出された。今回我々は，部分重複を確認するとともに，広範囲にわたる遺伝子構造の変化を明らかにするため，CHEF（Contour-clamped homogeneous electric field gel electrophoresis）による解析も合わせて行なったので報告する。

対　象

国立療養所原病院に入院又は，外来通院中の患者57人（兄弟例10組を含む）を対象に検索した。

方　法

CGE 法では，各患者の末梢単核球又は，EB ウイルスで株化したリンパ球から DNA を調整し，Hind Ⅲ で消化後，0.8％又は1％アガロース電気泳動を行なった。CHEF 法では，EB ウイルスで株化したリンパ球をアガロース内で DNA 調整，Sfi Ⅰ で消化し，1％アガロースゲルで泳動した。

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, 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は，Hind Ⅲで消化した DNA を，左図は1％，右図は0.8％の従来法のアガロース電気泳動で分離し，cDMD 1-2a，及び cDMD 8 プローブで検討した結果の一部である。cDMD 1-2a のプローブでは，症例2，5，6，cDMD 8 のプローブでは，症例13，20，21，23，24，25のように部分欠失の検出は容易である。症例6のように欠失の端がエクソンに近い時は，新しいバンドが生じることがある。

しかし，cDMD 8 で欠失を持つ症例20，21の母親である19が患者と同じ欠失を持つかどうかは確診できない。又，症例26は重複例ですが，結論することは困難である。

図2は，部分重複のみられた症例57を，左図は，従来のアガロース電気泳動と，右図の CHEF 法で解析した例である。レーンCは正常の人のパターンを示している。また前者は，Hind Ⅲで消化し，後者は Sfi Ⅰで消化している。左の図からは，7.5 kb のバンドがやや濃くなっている。下に Sfi Ⅰのphysical map と cDMD

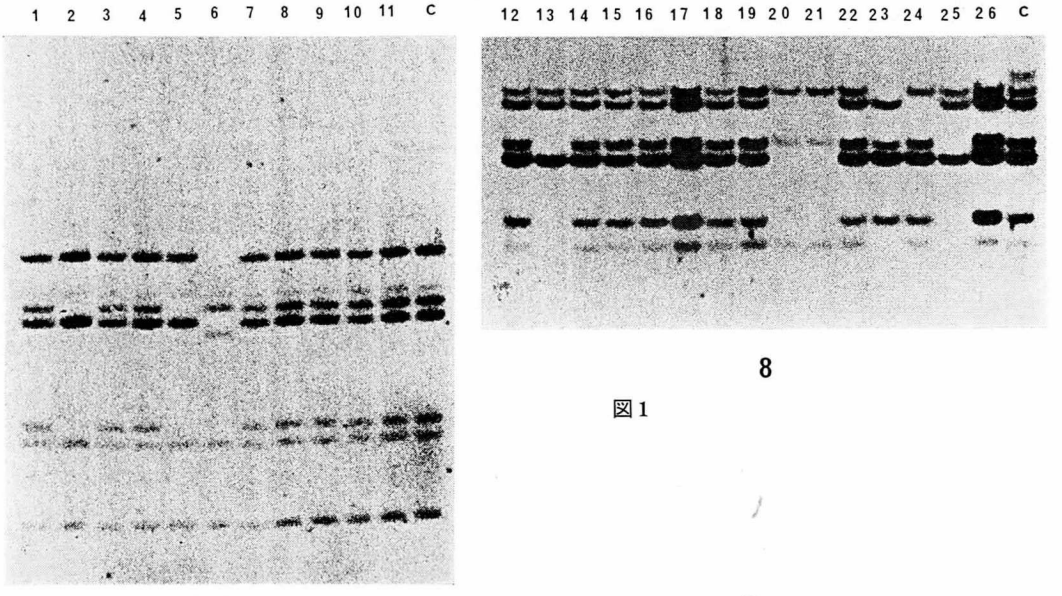


図1

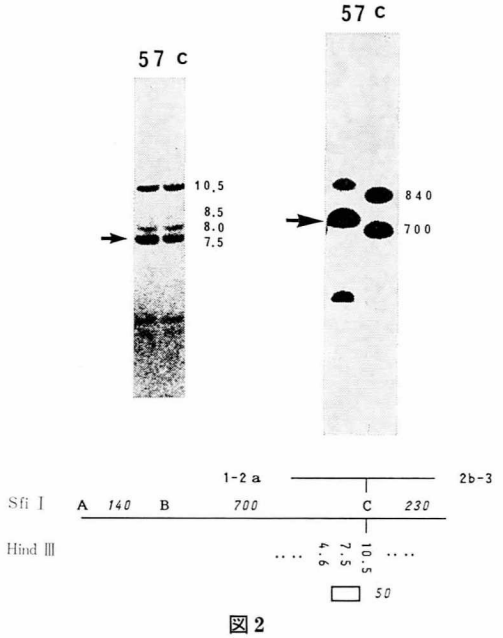
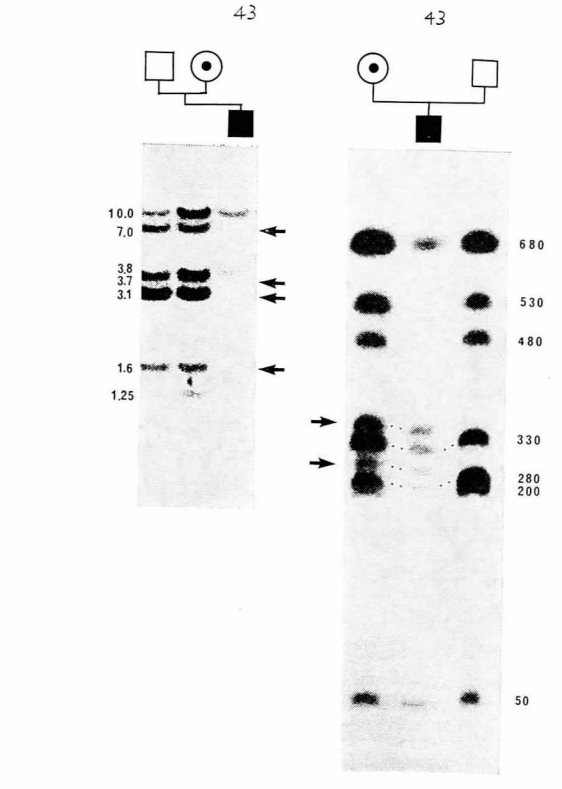


図2



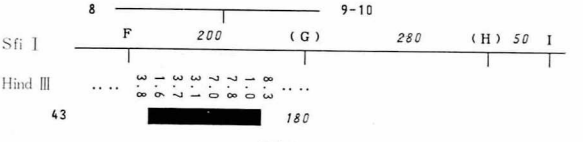


図3

1-2a のプローブで検出できる Hind Ⅲフラグメントの位置を示している。右の CHEF 解析では，正常者にみられる 700 kb，及び 840 kb の2つのバンドが症例57では，共に 50 kb 大きくなっていることがわかる。このバンドは，共に

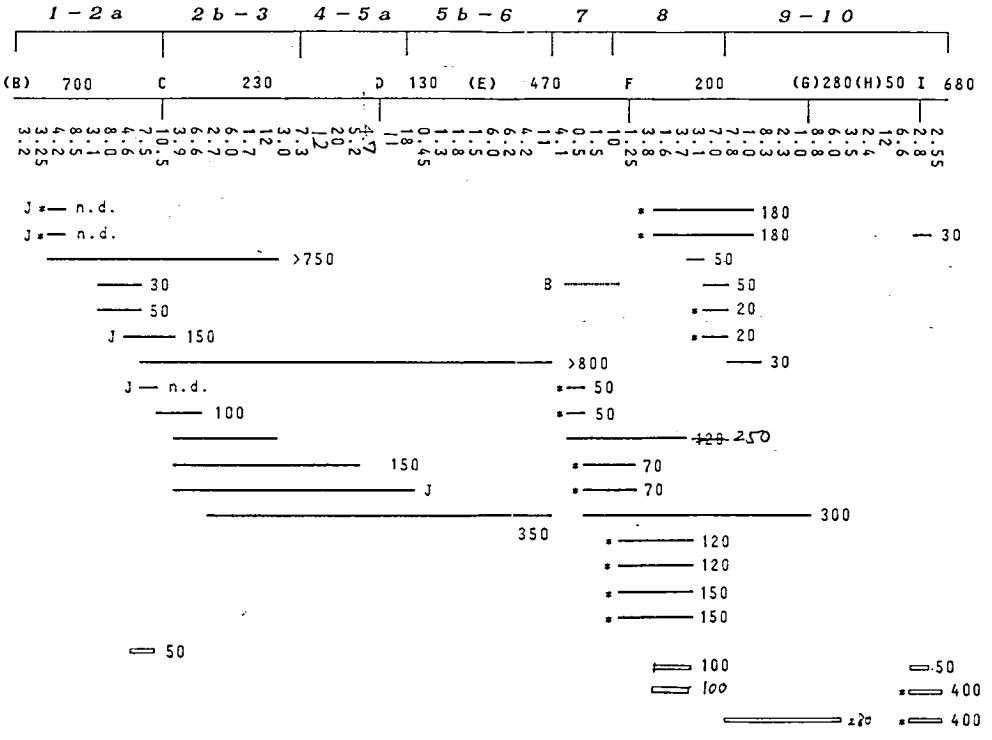


図4

同じ領域から生じたもので，840 kb のバンドは，Bが完全に切れないため生じている。従ってこの例は，7.5 kb Hind Ⅲフラグメントを含む約 50 kb の部分重複であることがわかる。

図3は，欠失を持つ患者43の母親が確かにキャリアーであることを明らかに出来た例である。通常のサザンブロット法で，症例43の欠失が cDMD 8 プローブにおける 1.6 kb から 1.0 kb HindⅢフラグメントまで広がっていることがわかるが，母親がこの欠失した遺伝子を持つキャリアーかどうかの確診は出来ない。一方，CHEF 法で解析を行なうと患者にある2本の異常バンドが母親にも存在しており，キャリアーであることが明らかになった。以上のように，通常サザンブロット解析では，結論出来なかった部分重複や，キャリアー診断は，CHEF 法との組み合わせで，結論することが容易になり，その変異の大きさまで推定出来た。

図4は，今回解析を行なった57人の DMD, BMD 患者のうち変異が検出された40例をまとめたものである。

欠失33例のうち，欠失のメジャー，ホット，スポットと言われている[1] プローブ8の領域で16例が検出され，マイナー，ホット，スポットと言われている 1-2a の領域で11例が検出された。

しかし，部分重複の7例のうち4例は，cDMD 9-10 領域，2例が cDMD 8 領域，1例が cDMD 1-2a 領域に存在し，例数は少ないが欠失の分布と異なるようにみえ，興味深い結果である。

文　献

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

Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーにおける ジストロフィン遺伝子の解析

班　員　松　村　喜一郎
国立療養所下志津病院

共同研究者　伊　本　夏　樹[1)]，有　波　忠　雄[1)]，浜　野　建　三[1)]
浜　口　秀　夫[2)]，滝　田　　齊[1)]
[1)] 筑波大学小児科　[2)] 筑波大学人類遺伝

要　旨

血縁関係のない日本人 Duchenne 型 (DMD) 及び Becker 型 (BMD) 筋ジストロフィー患者82例のジストロフィン遺伝子を Southern 分析し，表現型との関係を検討した。

34例 (41.5％) に部分欠失が認められ，3例に重複が示唆された。DMD と BMD の表現型の違いの機序として reading frame 仮説が提唱され，欧米の9割以上の症例において仮説との合致がみられている[1)2)]。

我々は Koenig らと同じ診断基準を用いて仮説の追試を試みた。欠失エクソンの特定できた26例中21例において仮説との合致がみられた。reading frame 仮説により日本人患者の表現型の多くを説明しうることが示唆された。また仮説と合致しなかった5例の DMD のうち2例は歩行不能年齢による表現型診断に問題があると思われた。歩行不能年齢に基づく表現型の診断には限界があり，より優れた診断基準の必要性が示唆された。

目　的

日本人 DMD/BMD 患者におけるジストロフィン遺伝子の部分欠失及び重複の頻度を Southern 分析で検索し，さらに DMD と BMD の表現型の違いを説明する Monaco らの reading frame 仮説を日本人症例にも適用し得るか検討し，2，3の知見を得たので報告する。

対象及び方法

国立療養所下志津病院及び筑波大学小児科に入院もしくは通院中の DMD/BMD 患者のうち，発端者82例 (DMD 79例，BMD 3例) を対象とした。

患者の末梢血 10 ml から通常の方法により DNA を抽出した。主に Hind III を制限酵素に用いて DNA を切断し，得られた断片を 0.65～1.0％のアガロースゲルに電気泳動したのち Amersham 社の Hibond N^+ にアルカリブロッティングした。プローブには ATCC より入手した cDMD 1-2a, 2b-3, 4-5a, 5b-7, 8, 9-14を用い，同一メンブレンで複数回ハイブリダイゼーション，オートラジオグラフィーを行った。

結果及び考察

図1に部分欠失の認められた症例の欠失領域を示した。Southern 分析の結果，発端者82例中34例 (41.5％) にジストロフィン遺伝子の部分欠失が認められた。グリセロキナーゼ欠損症と副腎形成不全症を合併した1例ではジストロフィン遺伝子の全領域の欠失が確認された。また3例 (3.7％) には junctional fragment が認められ，部分重複が示唆された。

図1にみられるようにエクソンで表現される

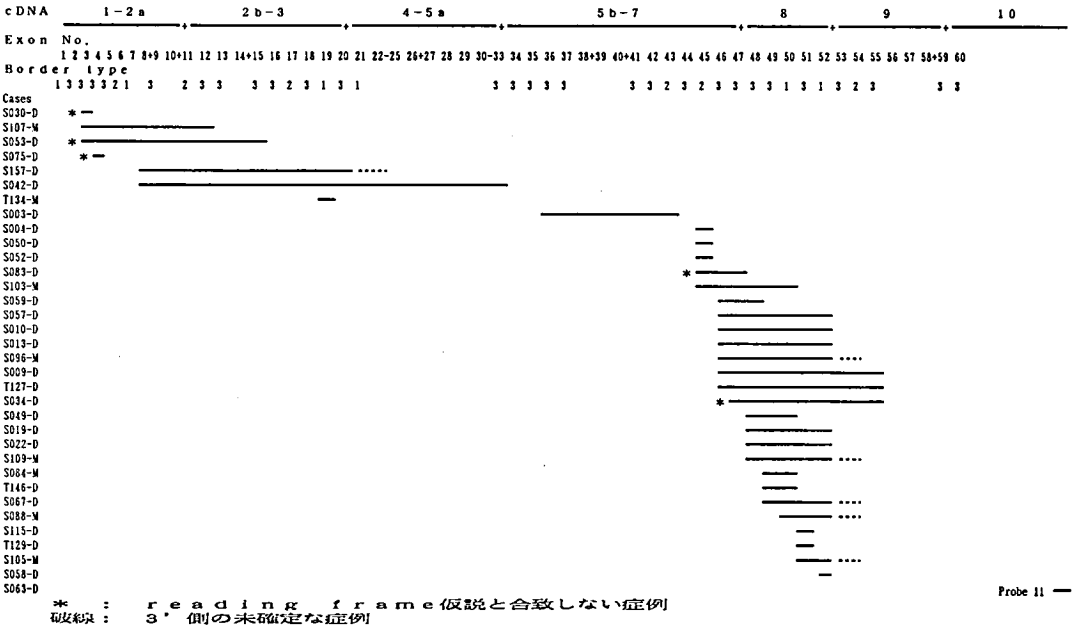


図1 部分欠失34例の欠失領域

表1 歩行不能年齢による表現型診断と部分欠失症例の頻度

表現型	対象数	部分欠失	欠失頻度
DMD	67例	30例	44.8%
BMD	3例	0例	0 %
境界型	3例	0例	0 %
その他	9例	4例	44.4%
計	82例	34例	41.5%

DMD：13歳以前に歩行不能
BMD：16歳で歩行不能
境界型：13-15歳の間に歩行不能
その他：8歳以下の症例

表2 reading frame 仮説と合致しない症例

症例	欠失領域 (exon No.)	歩行不能年齢	臨床診断	現在年齢
S030-D*	3	12歳	DMD	36歳
S031-D*	3	11歳	DMD	33歳
S053-D	3-15	8歳	DMD	20歳
S075-D	4	9歳	DMD	31歳
S083-D	45-47	8歳	DMD	15歳
S034-D	47-55	10歳	DMD	13歳

*：兄弟例

部分欠失のホットスポットは，プローブ 1-3, 7-8 の領域であり，従来の報告と同様の傾向が示された。

ジストロフィン遺伝子の部分欠失や重複が DMD 及び BMD の異なる表現型をもたらす機序は，その欠失や重複の大きさや部位の違いでは説明されなかった[3]。

1988年 Monaco らは，欠失したエクソンがフレームシフトを起こすか否かが表現型の違いをもたらすとするいわゆる reading frame 仮説を提唱した[1]。Koenig らは部分欠失の認められた258例の DMD/BMD 患者について追試し，92%の症例において仮説との合致をみた[2]。

我々は Koenig らの報告と比較をするため，歩行不能年齢を表現型分類の主な基準に用いる Koenig らの診断基準を用いて対象患者の表現型を診断し，表1のように整理した。

部分欠失の認められた DMD 30例中，欠失したエクソンのボーダータイプを特定し得たのは26例であった。そのうち21例 (80.8%) が reading frame 仮説と合致し，5例が合致しなかった (図1)，(表2)。

これら5例のうち2例は機能障害度Ⅷではあるものの30歳を越えて生存中であり，比較的生

命予後のよい傾向が示唆された。

我々の検討により，多くの日本人症例においてもその表現型を reading frame 仮説で説明しうることが示唆された。Koenig らの報告に比して仮説との合致率は低かったが，若年の孤発例患者の表現型診断，予後判定に応用可能と思われた。

低い合致率については対象症例が少ないことも理由の一つとして考えられたほか，逆に表現型の診断基準に問題のある可能性も考えられた。現在まで多くの報告において歩行不能年齢が主な診断基準として用いられているが，これは統計学的に導かれた基準であるため，1）若年者に適用できない，2）歩行不能以降の経過が考慮されない，3）ジストロフィンとの関係が考慮されていない等の問題点が指摘されている。

DMD/BMD 患者におけるジストロフィンの検索から DMD ではジストロフィンの完全な欠失が，一方 BMD では量的質的に異常なジストロフィンの存在が明らかにされている。このように蛋白レベルでは表現型の判別が明確であるのに対し，臨床像は軽症 BMD から重症 DMD まで連続した変化を示すため，表現型を明確に区分するのは困難である。

30歳を越えて生存中の仮説と合致しなかった DMD 2例はそれぞれエクソン3，エクソン4に部分欠失を有し，Koenig らの仮説[2] では重症 BMD に相当した。しかし臨床像は思春期までに限ると DMD であり，歩行不能年齢からみても reading frame 仮説と合致しなかった。一方，思春期以降の経過は緩徐であり，DMD では通常みられない30歳を越える良好な生命予後を呈し，DMD としては非典型的で重症 BMD に近かった。臨床像からはその表現型を特定しがたく，ジストロフィンの検索が必要と考えられた。しかしいずれの症例も未検索であり，表現型の結論を出すのは困難であった。

仮説の検討のためには正確な表現型の診断が前提である。今後臨床診断に加えてジストロフィンの検索を行い，感度と特異性に優れた診断基準を検討する必要性があると考えられた。

まとめ

1．82例の DMD/BMD 発端者を対象にして DNA を解析し，34例（41.5%）にジストロフィン遺伝子の部分欠失を認めた。

2．欠失エクソンの特定できた26例中21例が reading frame 仮説と合致した。日本人症例においてもその表現型の多くをこの仮説により説明しうることが示唆された。若年孤発症例の表現型診断，予後判定に仮説の応用が可能と思われた。

3．仮説と合致しなかった DMD 5例のうち2例では，歩行不能年齢による表現型診断に問題があると思われた。より感度と特異性に優れた診断基準の必要性が示唆された。

文　献

1）AP Monaco, CJ Bertelson et al : An Explanation for the Phenotypic Differences between Patients Bearing Partial Deletions of the DMD Locus, Genomics **2** : 90-95, 1988

2）M Koenig, AH Beggs et al : The Molecular Basis for Duchenne versus Becker Muscular Dystrophy : Correlation of Severity with Type of Deletion. Am J Hum Genet **45** : 498-506, 1989

3）LL Baumbach, JS Chamberlain et al : Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurology **39** : 465-474, 1989

筋緊張性ジストロフィー症の遺伝子単離に向けて

——Not I リンキングライブラリーと in situ ハイブリダイゼーション——

班　員　三　木　哲　郎
大阪大学医学部老年病医学講座

共同研究者　西　川　公　已[1)]，遠　藤　雄　一[2)]，武　本　優　次[1)]
名　倉　　潤[1)]，山　縣　英　久[1)]，荻　原　俊　男[1)]
[1)] 大阪大学医学部老年病医学講座　[2)] 大阪大学医学部臨床検査診断学講座

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（DM）の原因遺伝子は，第19染色体の長腕（19q13.2）に存在する。以前より，DM 遺伝子を単離することを目的とした研究を行っているが，今回は以下の二つの研究を行った。① DM 遺伝子が CG island にあると考え，ヒト第19染色体の Not I リンキングライブラリーを作成した。そして，5個のクローンについて，雑種細胞を用いて染色体上の座位を決定（2クローンは短腕，3クローンは長腕）すると共に，連鎖地図作成のために RFLPs の検討をした。3個のクローンについては RFLPs を見い出した。② DM に最も隣接する ERCC2 について，非 RI のビオチン標識を行い，in situ ハイブリダイゼーションを行った。FITC-アビジンのシグナルを共焦点レーザー走査蛍光顕微鏡で31個の染色体を観察した結果，ERCC2 は第19染色体の短腕末端から長腕末端までの距離の76%の長腕側の位置に存在していた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（DM）の原因遺伝子は，第19染色体の長腕（19q13.2）に存在する[1)]。DM 座位を狭んだ両端の DNA マーカーと DM 座位とは数千 kb 以内の距離まで近づいている。本研究では，DM 遺伝子が CG island にあると考え，第19染色体の Not I リンキングクローンを単離精製した[2)]。さらに DM に隣接する ERCC2 について，in situ ハイブリダイゼーションを用いてその物理的遺伝子座位を決定した。

方　法

(1) Not I リンキングライブラリー：第19染色体の Not I リンキングライブラリーを作成するために，ヒト第19染色体由来のファージライブラリー（大阪大学細胞工学センター，金田安史博士より供与）を使用した。Not I リンキングライブラリーの作成法は図1に示すような二つの方法を用いた。一番目の方法は，第19染色体のファージライブラリーを大量培養してそのインサートを切り出し，図1左に示すようにインサートを Not I と BamH I（あるいは EcoR I）で消化後，プラスミド pSPN72 の Not I と BamH I（あるいは EcoR I）切断部位にクローニングした。組換え DNA を大腸菌 HB101 に形質転換し，インサートの精製した。次に，染色体異常をもつ細胞 DNA とサザンハイブリダイゼーションし，ヒト第19染色体上の遺伝子座位を決定した。二番目の方法は，図1右に示すように，ファージライブラリー由来のインサートを EcoR I 消化後，self-ligation を行い，次に

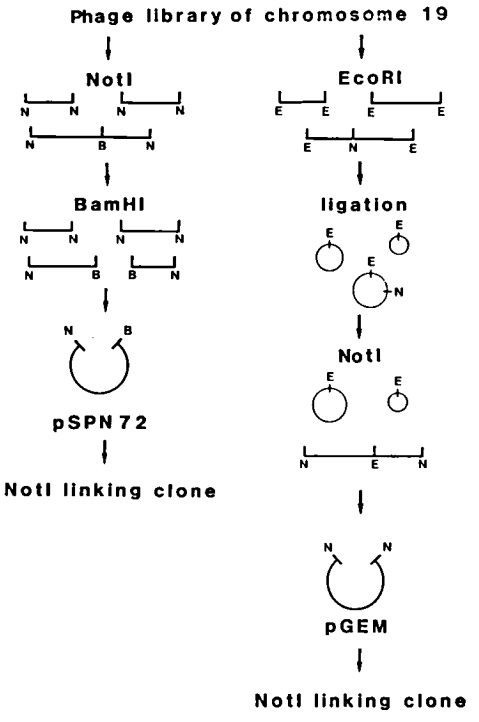


図1 ヒト第19染色体由来 Not I リンキングライブラリーの作成の仕方

Not I 消化して，Not I 切断部位の存在する DNA 断片のみが pGEM の Not I 切断部位にクローニングされるような操作を行った。組換え DNA は，前述の方法と同様の方法でインサートの確認を行った。さらに，第19染色体由来の DNA クローンについては，DNA 多型（RFLPs）の有無を調べるために，血縁関係のない正常人6名を10種の異なった制限酵素で消化しハイブリダイゼーションを行った。

(2) in situ ハイブリダイゼーション：DM 座位に近接する遺伝子である ERCC2（excision repair cross coplementating rodent repair deficiency, complementation group 2=DNA 修復遺伝子群の一つ）のコスミドクローンである pT4-1-27（ATCC）をビオチンで標識し，コスミド中の操り返し配列がハイブリダイゼーションに干渉するのを除去するために，ヒト全 DNA を競合物質として使用した（CISS：chromosome in situ suppression hybridization)。分裂中期のヒト白血球細胞をスライドグラス上に展開し，pT4-1-27 をプローブとしてヒト全 DNA を競合物質としてハイブリダイゼーション後，アビジン-FITC を反応させハイブリダイゼーションした座位を共焦点レーザー走査蛍光顕微鏡で観察した。

結　果

(1) Not I-BamH I のライブラリーから100個のプラスミドクローンを，Not I-EcoR I のライブラリーからは200個のプラスミドクローンを 5m*l* 培養しインサートの有無を確認した。300個のクローンのうち25個のクローンがインサートを含んでいたが，15個は BamH I かあるいは EcoR I 部位のみをもつクローンであった。この15個のクローンは，ヒトゲノム中の Not I 切断部位の数は BamH I（EcoR I）切断部位と比べて極めて少数であるため，BamH I（EcoR I）切断部位と Not I 切断部位の間の不適当なライゲーションによって生じたと考えられた。最終的には，Not I-BamH I の切断でインサートが存在するクローンは2個，Not I-EcoR I のクローンは8個であった。図1右の方法では，3個のクローンのインサートが両端に Not I 切断部位を保持していた。

以上の方法でクローニングした合計13個のクローンについて，ヒト全 DNA をプローブとして繰り返し配列の有無を調べたが，いずれのクローンも高度の繰り返し配列は存在しなかった。これら13クローンの第19染色体上の座位を決定するために，第19染色体雑種細胞由来 DNA とマウス DNA を用いてハイブリダイゼーションを行った。図2にはクローン pKNN3 の結果を示す。pKNN3 は，レーン1と3でバンドが出現するため，この遺伝子は第19染色体長腕に存在することが明かとなった。同様にして，pKNB46 も第19染色体長腕に存在した。解析した13クローンのうち5クローンはヒト第19染色体由来（2クローンは短腕，3クローンは長腕）であり，2クローンはマウス由来，2クローンは由来不明，4クローンはヒトとマウスで鮮明なバンドはなくスメアが出現した。RFLPs の解析では，pKNB46は BgIIIとNco I，pKNN3 は Nco I，pKNE95 は Bg III の多型を示した。図3にその一部の結果を示した。表1に解析し

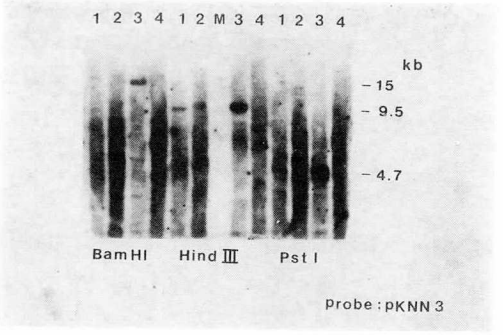


図2 Not I リンキングクローンである pKNN3を プローブにして染色体座位を遺伝子量効果で決定。レーン1＝ヒト第19染色体のみを含んだマウス雑種細胞 DNA。レーン2＝ヒト第19染色体短腕のみを含んだマウス雑種細胞 DNA。レーン3＝ヒト全 DNA. レーン4＝マウス全 DNA。

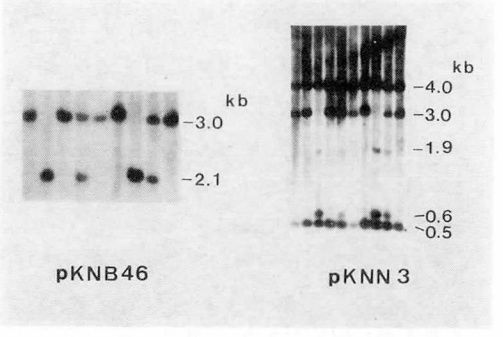


図3 NotI I リンキングクローンである pKNB46 と pKNN3 の RLFPs。Nco I 消化による。

た5クローンのインサートの長さ，対立遺伝子の長さとその頻度などを示した。対立遺伝子の頻度は血縁関係のない19人を調べて求めた。

(2) ERCC1 をビオチン標識し，FITC- アビジンのシグナルを共焦点レーザー走査蛍光顕微鏡で31個の染色体を観察した。ERCC1 は第19染色体の長腕末端から短腕末端までの距離の76％の位置に存在していた。

考　察

rare cutter 制限酵素である Not I は，GCGGCCGC の認識部位をもちゲノム上で平均 1000 kb に一個所の割合で存在し，CpG island あるいは HTF island (HpaII tiny fragment) と呼ばれる低メチル化領域に90％以上存在する。これらの領域は house keeping gene が多く，DM 遺伝子も Not I 切断部位を含んでいると考えられる。第19染色体は，染色体全体が 50Mb ＝50×10^6bp の大きさであるため，NotI I 認識部位は50個前後と考えられる。今回，第19染色体の Not I リンキングライブラリーを作成し，5個のクローンを得た。これらのクローンの中には，DM 遺伝子に近接するクローンが存在する可能性があり，今後さらに連鎖地図・物理的地図を作成して解析を進める予定である。

遺伝子座位を直接的に決定する方法として，in situ ハイブリダイゼーションがあり，今回用いたような非 RI のビオチン標識などによる簡

表1 ヒト第19染色体の Not I リンキングクローン.

クローン名	切断制限酵素名	インサートの長さ (kb)	RFLPs	対立遺伝子の長さとその頻度
pKNB46	Not I -BamHI	1.7	BglII	6.4 kb : 0.12 3.9 kb : 0.88
			NcoI	3.0 kb : 0.61 2.1 kb : 0.39
pKNE82	NotI-EcoRI	0.4	—	—
pKNE85	NotI-EcoRI	0.6	—	—
pKNE95	NotI-EcoRI	3.8	BglII	—
pKNN3	NotI-NotI	3.4	NcoI	3.0 kb : 0.45 1.9 kb : 0.56 0.6 kb

便な方法が注目されている。最も DM 座位に隣接した ERCC2 のコスミドクローンをプローブにして，in situ ハイブリダイゼーションを行い，19q13.2 領域が標識されているのが分かった。同時に二つ以上の遺伝子マーカーの in situ ハイブリダイゼーションも可能であり，物理的地図の作成に貢献すると考えられる。

現在の進捗状況から判断すると，数年以内に DM 遺伝子が単離すると考えられる。単離されてから DM 遺伝子の機能解析には，さらに多くの時間と労力が必要であろう。

文　献

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

2) Nishikawa, K., Miki, T. et al.: A BglII polymorphism for pKNB46 〔D19S73〕. Nucleic. Acids Res., **18**, 692, 1990

筋緊張性ジストロフィー症における Apolipoprotein CII の in situ hybridization における遺伝子マッピング

班　員　鴻　巣　　武
国立療養所西多賀病院神経内科

共同研究者　中川原　寛　一，酒　井　京　子
国立療養所西多賀病院遺伝染色体検査室

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子を探るため，健常人と筋緊張性ジストロフィー症患者の染色体に Apolipoprotein CII 遺伝子のマッピングを DIG-ELISA 法によって行った。

Apo CII 遺伝子は遺伝子マッピングの結果，19番染色体長腕13にマップされた。また，DM 男性患者の中には19番染色体短腕末端部位に ApoCII 遺伝子のセカンドスポットが観察されたり，ApoCII 遺伝子のハイブリダイズしない例が認められた。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症(以下DMと略す)を中心とした遺伝子の順序は第19番染色体動原体-D19S19-Apo CII-CKMM-DM-ERCC1-長腕末端と考えられている[1]。

ApoCII 遺伝子の染色体マッピングは染色体19番長腕13.1の領域にあり[2]，一方 DM 遺伝子は19番長腕13.2にあるとされている。ところで，ApoCII 遺伝子等の染色体位置確認には，これまでアイソトープを用いた in situ ハイブリダイゼーション[3] によるマッピングが行われてきたが，最近，ビオチン系や DIG-ELISA 法は直接，染色体上にスポットとして検出できることから，より信頼性の高い方法と考えられる。

以上の事から，健常者および DM 患者染色体に APO-CII 遺伝子のマッピングを行い，2，3の知見を得たので報告する。

対象：健康な男性5名の染色体及び DM 患者男性5名の染色体，女性1名の染色体を用いた。

方　法

1．先ず染色体標本の RNase 処理を行った。これは，染色体にある RNA を分解するために行うもので，表1にあるような処理を施した。

表1　TERATMENT of RNase

RNase (10 mg/ml)→100 °C	10 min
100 μg/ml RNase/2×SSC	
Incubate for 1 hour at 37 °C	
Wash in three changes of 2×SSC	
70% EtOH	30 sec
80% EtOH	30 sec
90% EtOH	30 sec
Air dry (room temperature)	

表2　HYBRIDIZATION SOLUTION

For 100 μl	
formamide AR	45 μl
20×SSC	10 μl
100×Denhardt's sol	1 μl
10 mg/ml Sarmon sperm DNA	2.5 μl
S. D. W.	11.5 μl
DNA	10 μl
50% (w/v) dextran sulfate	20 μl

2．染色体DNAの変性は通常，ホルムアミドが使用されるが，我々は染色体 DNA を容易に変性させる方法を考案し，70%エタノールに0.07 N 濃度の水酸化ナトリウム溶液中で変性を行うことにした。

3．ハイブリダイゼーション液の組成を表2に示した。このままではバックグランドが高いので，これを抑えるため，本実験ではデキストランサルフェイトを除く組成で行った。

4．ハイブリダイゼーションは我々が考案した独自の方法で行った。これは先ずハイブリ液をスライド上に 50 μl アプライしてカバーグラスで覆い，80 ℃ のオーブン中に正確に 3 分入れ，直ちに −20 ℃ で冷却板にのせて急冷させる。その後，42 ℃ の湿潤箱の中で24時間〜48時間反応させる。

ハイブリダイズ後の洗浄は種々の方法があるが，ここではキットの能書（BMY 社：DNA 標識 & 検出システム）に従って洗浄した。

ディテクションはブロッキングから DIG-ALP 抗体と反応させた後発色させた。

プローブは大阪大第4内科三木先生より供与されたヒト Apo CII 遺伝子を使用した。puc8 ベクターに組み込み，クローニングサイトは pstI で，DNA サイズは 440 bp である。

結果及び考察

染色体は塩基性フクシンアルコール溶液で染色した。これは Giemsa 染色液だと同調色になるため，遺伝子スポットを検出できなくなるので染色体を赤く染めることを考えた。これによってハイブリした遺伝子のスポットが明確に識別できるようになった。また，キナクリーンによる蛍光染色は再現性に乏しいこともわかった。これはハイブリダイゼーション反応によって染色体分染構造が著しく損なわれたためによるものと考える。

写真1は健常者染色体にヒト ApoCII cDNA がマップした染色体像である。遺伝子が青いスポットとして現れ，19q13 の部位にみられる。

次に健常男性5名と DM 患者6名に ApoC IIcDNA をマッピングした結果を図1に示した。

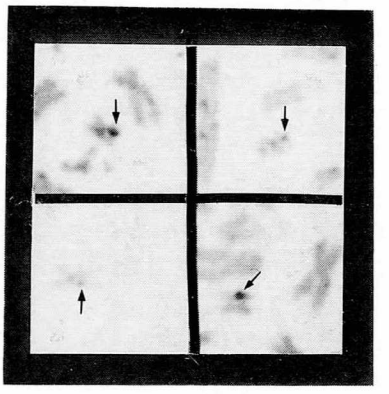


写真1　ヒト ApoCII cDNA がマップした染色体像（健常男性）

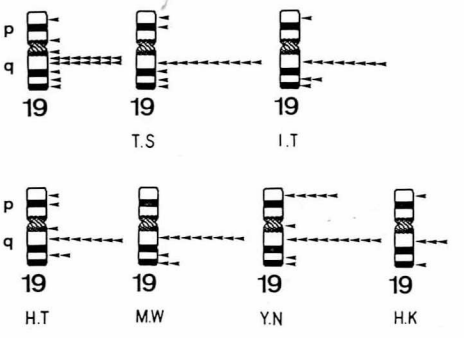


図1　健常男性と DM 患者における ApoCII cDNA マッピングの模式図

上段左端に示したマッピングの模式図は健常者5人の染色体を各々50細胞算定し，その時ハイブリしたスポットを平均したものとして表したもので，染色体19番長腕13の部位には70%，19q13 以外の部分では30%のスポットがみられた。

T. S は女性 DM 患者で 19q13 に66.7%スポットが集中し，それ以外の部位へのスポットは非常に少ない。

I. T は DM 男性患者で 19q13 に66.6%ものスポットが集中している。

H. T は DM 男性患者で 19q13 に58.3%のスポットが集中している。

M. W は DM 男性患者で 19q13 に72.7%のスポットが集中してみられる。

一方これまでのパターンと違った結果がみられるものに DM 患者 Y. N がある。これは

Apo CII 遺伝子が 19q13 に52.9%，19番染色体短腕末端部位に29.4%みられ，Apo CII 遺伝子のスポットピークが2カ所にみられたことである。19番染色体短腕末端部位にみられるセカンドスポットが出現した原因として，考えられることは1つにはポストハイブリダイゼーションの洗浄条件が優しかったためではないかという点，2つめには19番長腕13の部分のトランスロケーションによって生じたためではないかと考えたが，後者はApoCIIをプローブとしたサザンブロッティングの実験結果ではプローブのバンドに量的変化等を認めず，また染色体分析によっても染色体転座が認められなかったことにより，これは否定された。しかし，strengency を高くしても同じ結果が得られたことにより，セカンドスポット出現は他の要因によるものと考えられる。この点については次の研究課題にしたい。次に DM 患者 H. K の染色体にはスポットが少なく，ApoCII 遺伝子のハイブリダイズは認められない。予想されることにはハイブリダイズや染色体DNAの変性など多くのプロセスが考えられるが，DM 患者6名の染色体作製から遺伝子マッピングの最終処理まで，実験は全て同時進行で行った事や2度の実験結果においても同じ結果であったことからApo CII 遺伝子領域の欠失が予想される。今後，欠失の予想される DM 患者 H. K についてApo CIIをプローブとしたサザンブロッティングの分析を行い確認するとともに，DM の家系について充分な遺伝子診断を行えるよう ApoC II 以外のプローブも集め，患者 DNA を検索していきたい。

まとめ

1．ヒト Apo CII 遺伝子はマッピングの結果，19番染色体13にマップされた。

2．DM 男性患者1名に19番染色体短腕末端部位に Apo CII 遺伝子のセカンドスポットが観察された。また，別の DM 男性患者1名にはApoC II 遺伝子のスポットがみられず，Apo CII 遺伝子領域の欠失の可能性も否定できない。

最後に本研究に際し快くプローブの提供をしていただいた大阪大学医学部第4内科，三木哲朗先生に深謝いたします。

文　献

1）本庶佑，三木哲朗他：筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子に関する研究，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：32，1989

2）HGM9：Cytogenet. Cell Genet. 46：1，1987

3）吉田廸弘：染色体の遺伝子マップ，蛋白質核酸酵素31，13：30，1986

針生検における DMD 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[1)]，石　川　幸　辰[1)]，岡　部　　稔[1)]
石　川　悠　加[1)]，野　呂　浩　史[1)]，亀　田　桂　司[2)]
舘　　延　忠[3)]
[1)] 国立療養所八雲病院　[2)] 函館五稜郭病院　[3)] 札幌医科大学・小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) carrier の診断は遺伝相談の上で重要である。我々は針生検による抗 dystrophin 抗体の蛍光染色を含む組織染色を中心に，carrier の診断を行い，その診断基準をどのように定めたらよいかを検討した。

対象は DMD 家系内の女性22家系38名で，診断の要素として，家系図，CK, dystrophin の欠損，組織所見の4項目を取り上げた。CK においては正常値の2倍以上，dystrophin の欠損は2個以上を確定とし，組織所見は明らかな大小不同，中心核6％以上，type 1 fiber 70％以上の3つだけを取り上げた。その結果，母親においてそのほとんどが carrier であり，その姉妹においては約半数が carrier であると思われた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) carrier の診断は遺伝相談の上で重要である。我々は針生検による抗 dystrophin 抗体の蛍光染色を含む組織染色を中心に，carrier の診断を行い，その診断基準をどのように定めたらよいかを検討した。

対象および方法

対象は DMD 家系内の女性22家系38名で，Bergström 針により上腕二頭筋の生検を施行し HE, ATP ase, 抗 dystrophin 抗体の蛍光染色を行なった。

診断の要素として，家系図，CK, dystrophin の欠損，組織所見の4項目を取り上げ，家系図の definite を carrier 確定，probable を疑がわしいとした。同様に CK においては正常値の2倍以上を確定，正常値より高いが2倍以内のものを疑がわしいとした。dystrophin の欠損は2個以上の筋線維に欠損の見られるものを確定，1個のみ見られるものを疑がわしいとした。組織所見は大小不同，中心核の増加，type 1 fiber の増加の3つだけを取り上げた。大小不同は明らかに大小不同といえるもの，中心核の増加は6％以上，type 1 fiber の増加は70％以上をもって増加とした。これら3つの組織所見のうち2つ以上の異常が見られるものを確定，1つのみのものを疑がわしいとした。

これら家系図，CK, dystrophin の欠損，組織所見の4項目のうち，2項目以上の異常があれば，carrier に間違いないとした。

結　果

38名中，carrier であることが確定的であったのは，25名であり，疑がわしいものは6名，carrier の可能性がほとんど無いものは，7名であった。また DMD の母親であるか，姉妹であるかで見ると，母親22名中 carrier の可能性が否定的なのは1名のみであり（表1），姉妹

表1　DMD の母

No.	年齢	家系図	CK	dystrophin 欠損線維	組織所見			fiber type I	fiber type IIA	fiber type IIB	総合判定
						大小不同	中心核				
11母	49	◎ DEFINITE	◎ 444	◎ 12/218	◎	* ++	* 33%	* 95		5	◎
33母	35	possible	◎ 823	◎ 7/619	◎	* +	* 8%	* 73	26	1	◎
19母	46	possible	◎ 640	◎ 2/356	◎	* +	* 19%	* 99		1	◎
10母	39	◎ DEFINITE	196	◎ 4/138	◎	* +	5%	* 76	12	12	◎
2母	30	possible	◎ 767	◎ 14/292	◎	* ++	* 13%	67	19	16	◎
15母	60	possible	◎ 587	◎ 6/684	◎	* +	* 11%	34	11	5	◎
32母	42	possible	◎ 450	◎ 4/532	◎	* +	* 7%	29	15	56	◎
24母	43	◎ DEFINITE	◎ 608	◎ 4/451		±	2%	53	13	34	◎
13母	39	△ PROBABLE	142	◎ 4/318	◎	* +	* 7%	* 73	16	11	◎
30母	58	△ PROBABLE	◎ 740	△ 1/427	◎	* +	* 6%	66	24	10	◎
3母	41	△ PROBABLE	△ 420	◎ 3/870	◎	* +	2%	* 80	17	3	◎
31母	45	△ PROBABLE	△ 298	◎ 7/915	◎	* +	* 9%	61	18	21	◎
1母	37	◎ DEFINITE	90	◎ 4/711	△	−	* 11%	64	22	14	◎
7母	35	possible	◎ 879	◎ 2/266	△	±	* 7%	62	25	13	◎
22母	36	△ PROBABLE	◎ 760	◎ 11/510		±	4%	67	1	32	◎
4母	34	possible	△ 230	◎ 3/449		±	2%	69	20	11	○
27母	42	◎ DEFINITE	105	0/1144		−	1%	47	32	21	○
29母	32	◎ DEFINITE	103	0/880		−	3%	36	26	38	○
26母	73	△ PROBABLE	△ 310	0/210	△	±	* 11%	55	4	41	△
35母	52	△ PROBABLE	△ 234 252	0/350		±	5%	65	21	14	△
6母	36	possible	358 194	△ 1/836	△	±	* 6%	58	34	8	△
21母	49	possible	48	0/1815		−	1%	59	15	26	

総合判定　◎：carrier 確定と思われる．○：carrier の可能性が高い．△：疑わしい

16名の中では6名であった（表2）。

考　察

DMD carrier の診断において100% carrier を否定することは，現時点においては不可能である。CK，筋生検所見から carrier を診断する試みは，電顕を含めて以前より行なわれている[1~3]。最近においては，dystrophin の存在が証明され，抗 dystrophin 抗体による組織染色や，DNA 診断による手法が用いられている[4]。これらの手法を多く重ね併せることによってより正確な診断ができるものと思われる。

これまで，我々は上腕二頭筋の針生検から dystrophin 染色を中心に carrier 診断を行なってきた中で，色々な問題点が生じてきた。

1つには，carrier に特有な組織所見が無いこと。特に針生検においては筋線維の走行がはっきりせず，採取時の artifact が多く，opaque，壊死，結合織の増生，筋線維の円形化などは，必ずしも客観的ではない。また type 1 fiber の増加の指標として，以前より 55% 以上ということがいわれている[5]。しかし，採取

表2　DMD の姉妹

No.	年齢	家系図	CK	dystrophin 欠損線維	組織所見						総合判定
						大小不同	中心核	fiber type I	IIA	IIB	
20姉	21	possible	◎ 2263	◎ 10/713	◎	* +	* 12%	* 88	1	11	◎
9姉	24	possible	◎ 5339	◎222/443	◎	* ++	* 10%	68	14	18	◎
12姉	23	possible	◎ 2590	◎ 7/210	◎	* +	* 17%	46	17	36	◎
16妹	27	possible	◎ 713	◎ 5/385	◎	* +	* 17%	61	25	14	◎
5姉	5	possible	184	◎ 7/499	◎	* +	3%	* 71	22	7	◎
8妹	16	possible	◎ 4831	◎ 3/518		−	2%	64	12	24	◎
18妹	6	possible	208	◎ 9/4300	△	±	* 8%	44	26	30	○
17妹	24	possible	155	△ 1/490	△	±	* 12%	39	37	24	△
34姉	12	possible	△ 268	0/580		−	1%	65	20	15	△
36妹	48	possible	90	0/590	△	±	* 9%	60	22	18	△
28姉	17	possible	147	0/915		−	2%	47	26	27	
23妹	9	possible	139	0/818		±	1%	61	18	21	
25姉	17	possible	106	0/365		±	1%	49	23	27	
38女	17	possible	99	0/871		±	3%	56	33	11	
14妹	5	possible	88	0/695		−	1%	49	34	17	
37女	22	possible	69	0/654		−	4%	52	25	23	

総合判定　◎：carrier 確定と思われる．○：carrier の可能性が高い．△：疑わしい

表3　DMD carrier 診断の指標

		異常の疑い　△	異常　◎
筋生検	組織所見 ① 大小不同（明らかなもの） ② 中心核（6%以上） ③ type I fiber の増加（70%以上）	①②③のうちいずれか1つの異常	①②③のうち2つ以上の異常
	dystrophin 所見	1つのみの欠損	2つ以上の欠損
CK		正常値から2倍未満	正常値の2倍以上
家系図		probable	definite

＊2項目以上の異常を保因者とする．

する筋肉により，fiber type variation が異なり，我々が採取した上腕二頭筋においては，正常の平均でも5割が type 1 fiber で占められている[6]。そこで，基準を上げて，70%以上 type 1 fiber が存在すれば異常とみなした。そこで carrier の診断において，artifact の影響を受けづらいと思われる《明らかな大小不同》《中心核6%以上》《type 1 fiber は70%以上》という3項目だけを取り上げて評価した。また，この3項目のうち，2項目以上において異常の見られるものを，組織の異常とした。

dystrophin 染色においては，1つのみの dystrophin 欠損線維を異常と判断してよいか針生検であることも考えあわせ，2個以上の欠

損を異常とした。しかし，各種 dystrophin 抗体の差も考えに入れる必要があると思われる[7]。

また，CK に関しては，運動負荷による上昇も考え，Shumate ら[8] は，女性においては運動負荷により，平均2倍，男で平均6倍の上昇をみるとしており，今回は，正常上限の2倍以上を異常とし，それ未満は疑がわしいとした。

また家系図も参考になるので，definite を異常，probable を疑がわしいとした。

この家系図，CK, dystrophin, 一般組織所見の4つのうち2つに異常があれば間違い無く carrier であると思われる（表3）。

そこで結果を見ると，母親においては，22名中15名が carrier 間違いないと思われ，3名が carrier である可能性が高く，3名が疑がわしい，そして1名のみが否定的であった。このように母親において carrier の比率が高かったということは，突然変異の多くが男性生殖細胞で起こる[9] ことを考えると当然の結果であると思われる。

一方，母親が carrier であれば，その姉妹は半数が carrier で，もう半数は，carrier でないはずである。結果は，16名中6名がc arrier 確定，1名が可能性が高く，3名が疑がわしい，6名が否定的であった。確定はできないが，おそらく約半数が carrier で一応矛盾のない結果と思われる。

より確率の高い診断を得るためには，さらに DNA 診断も必要となり，我々の今後の課題と考えている。

文　献

1）Emery AEH : Muscle histology in carriers of Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet **2** : 1, 1965

2）Afifi AF, 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

3）Maunder-Sewry CA, Dubowitz V : Needle muscle biopsy for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Part4. Light microscopy-histology, histochemistry and quantitation. J Neuro Sci **49** : 305, 1981

4）Speer A, Spiegler AWJ : Possibilities and limitation of prenatal diagnosis and carrier determination for Duchenne and Becker muscular dystrophy using cDNA probes. J Med Genet **26** : 1, 1989

5）埜中征哉：臨床のための筋病理入門，日本医事新報社，東京，1987, p. 35

6）Johnson MA, Polgar J et al : Data on the distribution of fiber types in thirtysix human muscles. an autopsy study. J neurol Sci **18** : 111, 1973

7）England SB, Nicholson LVB et al : Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46％ of dystrophin. Nature **343** : 180, 1990

8）Shumate JB, Brooke MH et al : Increasd serum creatin kinase after exercise : a sex-linked phenomenon. Neurology **29** : 902, 1979

9）新川詔夫，阿部京子：遺伝医学への招待．南江堂東京，1990, p. 53

Ⅱ．臨床病態

A. 画像診断

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-A　画像診断

Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの心筋病変の評価

——断層心エコー図法による5年間の follow up study——

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院

共同研究者　佐々木　明[1)]，高　嶋　修太郎[1)]，平　田　俊　吉[2)]
横　田　名　慈[2)]，石　川　恭　三[2)]
[1)] 国立療養所東埼玉病院　[2)] 杏林大学第2内科

要　旨

断層心エコー図を用いて Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの心筋病変を5年間にわたり経過観察した。対象は DMD 患者56例と経過中死亡した35例で，機能障害度と断層心エコー図から求めた左室の wall motion index (WMI) を比較し，心筋病変の推移を検討した。その結果，各 WMI は中等以上から悪化していたが障害度の進行と心筋変性の進行程度は必ずしも一致していなかった。心筋変性は，時間経過とともに後壁から側壁，心尖部に進行しており末期には心筋全体にまで波及するものと考えられた。死亡原因の85%が呼吸不全であった，それらの例でも WMI は高値を示しており呼吸不全に対し何らかの関与が示唆された。DMD の心筋変性を把握するには断層心エコー図による WMI を用いることが有用である。

Duchenne 型筋ジストロフィーは，骨格筋のみならず心筋にも高度の心筋変性をきたすことはよく知られている[1)2)]。また剖検では変性は，左室後下壁に強く認め左室全体に波及している例も報告されている[3)7)]。死亡原因において約10%が心不全であることより臨床的立場において心筋病変の局在や程度，範囲を知ることは治療や予後判定において重要な要素である。そのため現在各種の心機能検査法が試みられているが中でも最近断層心エコー図法による局在の左室壁運動の評価が試みられている[4)]。しかし，長期間にわたり経過観察された報告はなされていない。今，我々は断層心エコー図法を用いて Duchenne 型筋ジストロフィー患者の心筋病変について5年間にわたり観察し，その心筋病変の出現時期，範囲，障害度との関連について検討したので報告した。

対象および方法

対象は国立療養所東埼玉病院に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー患者で，過去5年間にわたり初年度，3年度，5年度に断層心エコー図が明瞭に記録できた56例，初年度年令8歳から21歳（平均年令13.9±3.4歳）と経過中死亡した35例，初年度年令11歳から22歳（平均年令16.7±2.7歳）で合計91例である。

断層心エコー図は，傍胸骨左縁第四肋間からのアプローチにより左室長軸像と短軸像を心尖部より四腔断層像を抽出しポラロイドフイルムおよびビデオテープに記録した。壁運動の評価には，Fig. 1 に示したように Hegar[5)] らの方法を用いて左室壁の9つの segment に分け各 segment の壁運動を Hyperkinesis －1点，Normal 0点，－Hypokinesis ＋1点，Akinesis ＋2点，Dyskinesis ＋3点の4段階に評価しその全 segment の総和を Total wall mo-

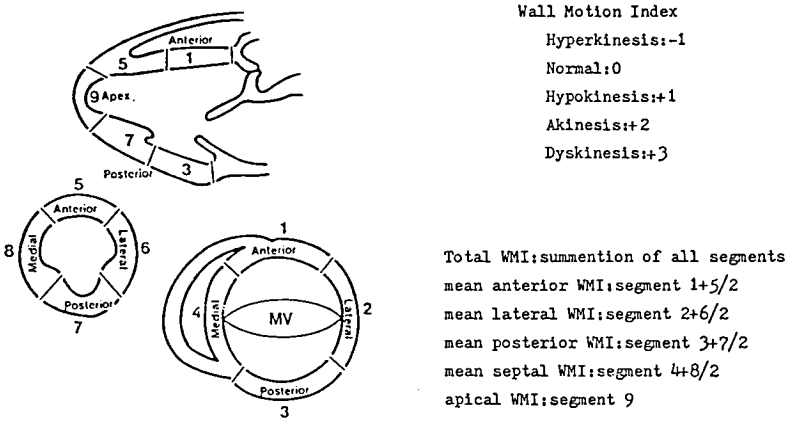


Fig. 1 Schematic diagrams demostrating how the left ventricle can be divided into segments using two-dimensional echocardiography.

tion index (T-WMI) とした。また左室局所の壁運動評価をするために左室壁を図にしめすように分類した。なお客観性を保つために記録した断層像を症例ごとに同一検者が評価するように心掛け，骨格筋の障害度については Swinyard Deaver 分類[6]の基準に従った。

結　果

①各症例の5年間における T-WMI の変化と障害度との関係 (Fig. 2)：初年度が4度までの軽症例の T-WMI は低値を示している。初年度に5度以上を示していた例の T-WMI は4度までの軽症例に比べあきらかに高値を示す傾向が見られるが個々の症例の推移を見ると障害度の進行が認められない症例でも WMI は高値をしめしており必ずしも障害度の進行とは相関が認められない。②各年度における局所心筋 WMI の平均値の推移 (Fig. 3)：初年度からすでに下壁では有意に高値を示しているが，その他の部位では明らかな差は認められない。しかし，3年度には下壁と心尖部および側壁にも有意な増悪が認められており5年度には下壁と心尖部がさらに悪化している。前壁及び中隔においては経過中有意な悪化は認められなかった。

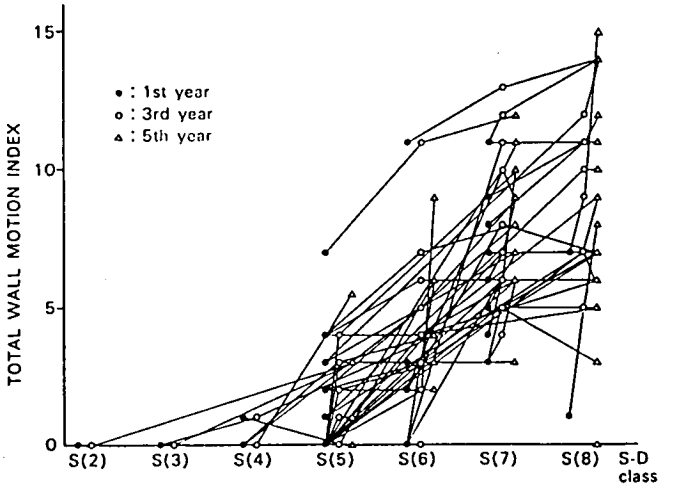


Fig. 2 Comparison of Swinyard-Deaver' classification and total wall motion index values in surviving cases.

③障害度の進行度と心筋病変の進行度との関係 (Table 1, 2)：経過中障害度が進行した症例は49例あり，これらを advanced group とし，

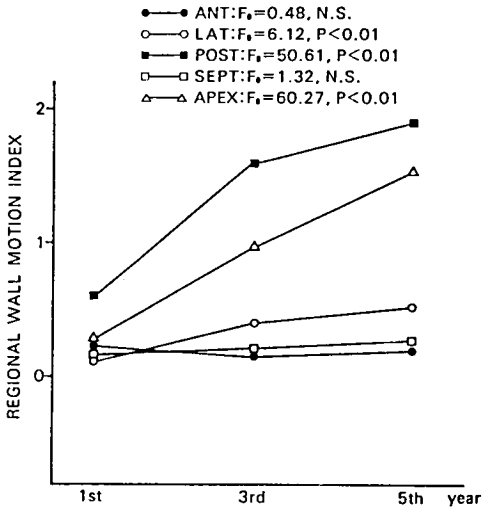


Fig. 3 Changes in the regional wall motion index over a 5 year period.
ANT : anterior wall, LAT : lateral wall, POST : posterior wall. SEPT : septal wall, APEX : apical wall

進行しなかった症例は7例あり Non-advanced group とした (Table 1)。T-WMI の変化を見てみると進行群では後壁，心尖部および側壁で有意に悪化を認めており，非進行群においても後壁と心尖部で有意な悪化を認めている。Table 2 に両群の5年間での TMI の増悪度を示す。増悪度は5年度 WMI から初年度 WMI を引いてもとめた △WMI で示した。各局所左室壁および △T-WMI でも，両群間に増悪度で有意差は認められなかった。③経過中死亡例の検討 (Table 3, 4, Fig. 4)：経過中死亡したた35例の初年度と死亡前における障害度と各 WMI について Table 3 に，初年度における生存例と死亡例の各 WMI の比較を Table 4 に示す。生存例の平均年令は 13.88 歳，障害度は5.41で死亡例では，16.66 歳，障害度は7.23であった。初年度と死亡前では，障害度と左室側壁，下壁および心尖の WMI で初年度に比べ有意に増悪を認めた。生存例との初年度の比較では障害度及び T-WMI において死亡例で有意に高値を示していた。

Table 3 に初年度における死亡例と生存例で

Table 1 Changes in the Swinyard-Deaver' classification and wall motion indexes in advanced and non-advanced groups.

	year	S-D class	ANT-WMI	LAT-WMI	POST-WMI	SEPT-WMI	APEX-WMI	T-WMI
Advanced group (49 cases)	1 st	5.22±1.13	0.20±0.39	0.12±0.31	0.56±0.72	0.14±0.34	0.20±0.45	2.27±3.22
	5 th	7.10±3.36	0.20±0.42	0.51±0.62	1.88±0.59	0.26±0.42	1.51±0.67	7.20±3.36
		p<0.01	N.S.	p<0.01	p<0.01	N.S.	p<0.01	p<0.01
Non-advanced group (7 cases)	1 st	6.71±1.03	0.29±0.36	0±0	0.86±0.69	0.07±0.17	0.29±0.45	2.71±2.43
	5 th		0.14±0.35	0.05±0.71	1.86±0.64	0.14±0.35	1.71±0.70	7.00±3.85
			N.S.	N.S.	p<0.05	N.S.	p<0.01	p<0.01

Table 2 Changes in the △regional and total wall motion indexes in advanced and non-advanced groups.

	△ANT-WMI	△LAT-WMI	△POST-WMI	△SEPT-WMI	△APEX-WMI	△T-WMI
Advanced group (49 cases)	0±0.44	0.39±0.50	1.32±0.80	0.11±0.45	1.31±0.68	4.49±3.07
Non-advanced group (7 cases)	−0.14±0.44	0.50±0.71	1.00±0.65	0.07±0.17	1.43±0.73	4.29±2.49
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Table 3 Changes in the Swinyard-Deaver' classification and wall motion indexes in deceased cases.

		S-D class	ANT-WMI	LAT-WMI	POST-WMI	SEPT-WMI	APEX-WMI	T-WMI
Death group (35 cases)	1st year	7.24±0.59	0.69±0.51	0.37±0.47	1.44±0.63	0.49±0.55	0.86±0.68	6.83±3.81
	final year	7.66±0.53	0.69±0.60	0.81±0.55	2.01±0.59	0.71±0.58	1.40±0.68	9.86±3.41
		p<0.01	N.S.	p<0.01	p<0.01	N.S	p<0.01	p<0.01

Table 4 Changes in the Swinyard-Deaver' classification and wall motion indexes in surviving and in deceased cases.

	S-D class	ANT-WMI	LAT-WMI	POST-WMI	SEPT-WMI	APEX-WMI	T-WMI
Surviving cases (56 cases)	5.41±1.22	0.21±0.45	0.11±0.29	0.60±0.72	0.13±0.32	0.21±0.45	2.32±3.14
Dead cases (35 cases)	7.23±0.59	0.69±0.51	0.37±0.47	1.44±0.63	0.49±0.55	0.86±0.68	6.83±3.81
	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

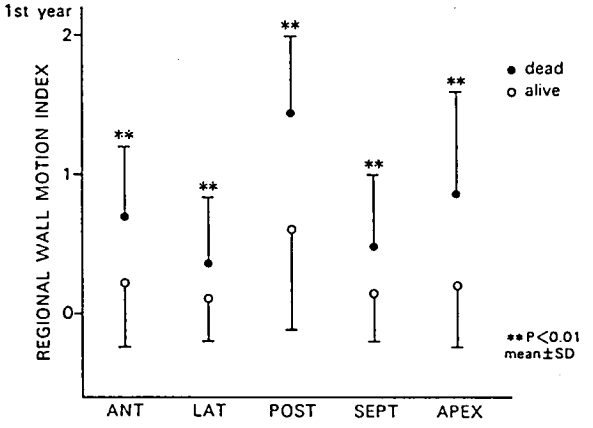


Fig. 4 Comparison of regional wall motion indexes between surviving cases and deceased cases in the 1st year.

の左室局所の WMI を示す。局所の WMI においても死亡例で各 segment および T-WMI において有意に高値を示していた。尚，35例の死亡原因は 85％にあたる30例が呼吸不全であり，うっけつ性心不全は2例6％であった。

症　例

症例は初年度年令17歳，障害度は8度である。初年度の乳頭筋レベルでの短軸断層像を示す (Fig. 5)。前側壁は正常，後壁は＋1点，中隔は＋2点と高値を示している。同一症例の5年度の断層像を示す (Fig. 6)。前側壁は＋1点に，後壁は＋3点，中隔＋2点と増悪を認めている。

考　察

1）心筋病変の出現時期と障害度との関係については今回の結果から WMI から見た心筋変性は，中等症である5度より出現し始めていると考えられた。また WMI の進行は必ずしも障害度と平行しておらず，むしろ時間経過と共に増悪していると考えられた。2）心筋病変の局在，程度や範囲については左室後下壁が最も早期に，かつ著しく変性を来し時間経過と共に側

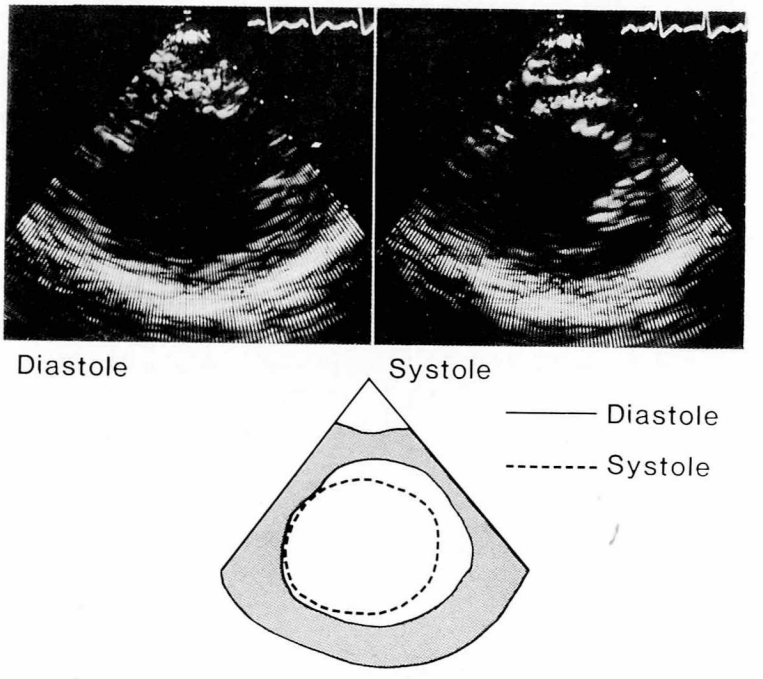


Fig. 5

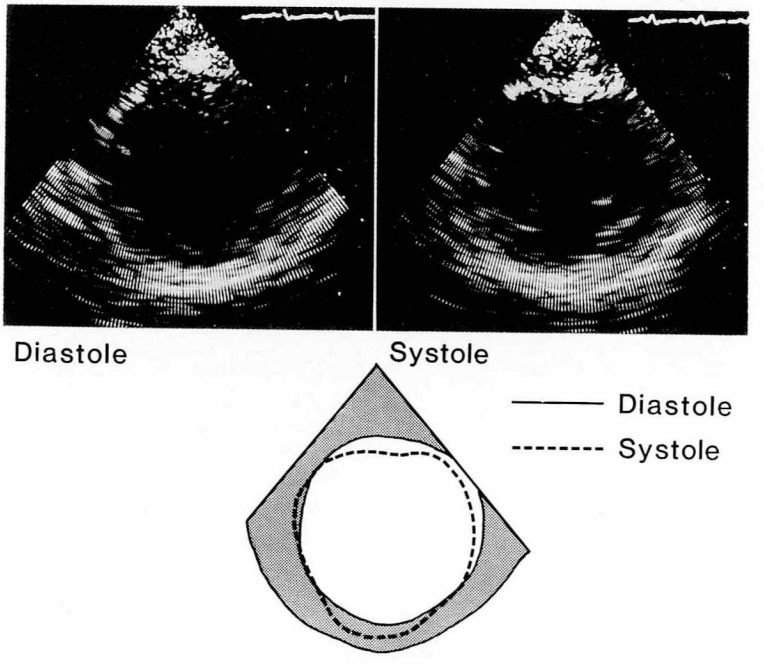


Fig. 6

壁から心尖部にかけて進展していくものと考えられ，更に末期には左室全体にまで波及すると思われた。

3）死亡原因との関連については，死亡した35例中30例が呼吸不全であったが，その中にもWMI が高値を示していた症例があることより

著明な心筋変性が何らかの悪影響を及ぼしている可能性が示唆された。

以上の結果より断層心エコー図法による左室壁運動評価を Duchenne 型筋ジストロフィー患者に応用することは，無侵襲でかつ real time に検査が施行できるばかりでなく，患者の心筋病変の出現と進展を早期に，しかも的確に把握することが可能であり今後の Duchenne 型筋ジストロフィー患者の臨床での治療や予後判定に非常に有効な検査法であると思われた。

文　献

1) Zatuchni J, Aegerter EE, Moltman L & Shuman CR : The heart in progressive muscular dystrophy. Circulation **3** : 846-853, 1951

2) Perloff JK, De Leon AC & O'Doherty D : The cardiomyopathy of progressive musclar dystrophy. Circulation **33** : 625-648, 1966

3) 花田徹野：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の病理学的研究，北里医学 **14** : 248-262, 1984

4) Manning GW & Cropp GJ : The electrocardiogram in progressive musclar dystrophy. Br Heart J **20** : 416-420, 1958

5) Hegar JJ, Weyman AE, etc : Cross-sectional echocardiography in acute myocardial infarction. Circulation **60** : 531-538, 1979

6) Swinyard CA & Deaver GG : Rehabilitation of patients with progressive musclar dystrophy. Rehabil Lit **21** : 270, 1960

7) 発知紀之：進行性筋ジストロフィー症の心の病理学的研究，四国雑誌，**31** : 295-310, 1975

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における脊椎変形の検討

——血清筋原性酵素とX線 CT による各種骨格筋の評価——

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院

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

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(DMD) 患者12名における脊柱変形について，血清中の筋原性酵素，各種骨格筋の CT 値の面から検討を行った。脊柱変形を Stable 群と Unstable 群に分類し，血清中の CK 値，アルドラーゼ (ALD) 値，および傍脊柱筋，大腰筋，腰方形筋の CT 値を測定し両群間で比較したが，いずれも有意差は認められなかった。一方，全 DMD 患者において，年令と血清 CK 値，ALD 値との間には有意の負の相関を認めた。又，年令と傍脊柱筋の CT 値の間にも有意の負の相関を認めた。さらに血清 CK 値，ALD 値と傍脊柱筋，腰方形筋の CT 値との間には有意の正の相関を認めた。以上より，Stable pathway と Unstable pathway のいずれの進行過程をとるかの関連性については明確ではなかったが，加令に伴う傍脊柱筋などの変性が側彎の進行要因のひとつとして推測された。

はじめに

Duchenne型進行性筋ジストロフィー(DMD) 患者の予後に重大な影響を及ぼす脊柱変形は，1975年，Gibson 等が提唱したようにその進行パターンにより2つの subgroup に分類される[1]。すなわち，脊柱が伸展あるいは前彎となり軽度の側彎にとどまる Stable pathway と，脊柱の後彎から始まり重度の側彎へと進行する Unstable pathway である。一方，これまで四肢の骨格筋を中心にX線 CT スキャンを利用した筋障害の客観的評価の研究が行われ，その有用性が明らかにされてきている[2)3)]。そこで，今回我々は，DMD 患者の脊柱変形について血清中の筋原性酵素と骨格筋の CT 値の面から，Stable 群（S群）と Unstable 群（U群）に分け，比較検討した。

対象および方法

対象は，国立療養所宮崎東病院に入院中の DMD 患者12名である。S群は男性4名，女性1名の合計5名。年令は 13-19 才で平均16.4才。厚生省研究班による機能障害度分類は，Stage Ⅳが2名，Stage Ⅶが3名である。一方，U群は男性のみ7名。年令は9～22才で平均15.6才。Stage Ⅳ-a が1名，StageⅥ が1名，Stage Ⅶが3名，Stage Ⅷが2名である。方法として，CT スキャナーは，HITACHI CT-W400-20A を用い，脊柱変形に深く関与すると考えられる骨格筋のうち，傍脊柱筋，大腰筋，腰方形筋について第3腰椎のレベル（ただし，著しい萎縮のために同定が困難であった症

表1　S群とU群における血清 CK 値，血清 ALD 値，及び傍脊柱筋，大腰筋，腰方形筋の CT 値の比較

	年　令 (才)	CK (IU/L)	ALD (IU/L)	傍脊柱筋 CT 値 (HU)	大腰筋 CT 値 (HU)	腰方形筋 CT 値 (HU)
S群 (n=5)	16.4±1.0	1317.5±207.1	11.2±1.2	−26.8±6.9	−25.2±24.1	−26.7±13.8
	*	*	*	*	*	*
U群 (n=7)	15.6±1.8	2134.8±555.7	19.5±6.2	−5.6±12.0	−18.5±19.7	−19.9±25.8

Mean±S. E.　ALD ; aldolase　* N. S.

例については，最も観察されやすいレベル）を記録し，筋の外周をトレースして CT 吸収値を計算し，左右の平均値を求めた。筋原性酵素としては，血清中の CK 値および ALD 値を，それぞれ酵素法，UV 法にて測定し，また脊柱変形については前述のごとく Gibson の分類[1]を用いてS群とU群とに分類した。また統計処理は Standard-t テストを用いて検定した。

結　果

表1に両群における年令，血清 CK 値，ALD 値，および傍脊柱筋，大腰筋，腰方形筋の CT 値を示す。S 群と U 群における CK の平均値（Mean±S. E.）は，各々，1317.5±207.1 IU/L と 2134.8±555.7 IU/L で，ALD の平均値は，各々，11.2±1.2 IU/L と 19.5±6.2 IU/L であり，両群間に有意な差を認めなかった。傍脊柱筋の CT 値は，S群が −26.8±6.9 HU，U群が −5.6±12.0 HU で有意な差は認めず，大腰筋，腰方形筋においても両群間に有意な差を認めなかった。

一方，年令と血清中の筋原性酵素や CT 値との関係について調べた。全症例につき年令と血清 CK 値との間には，有意の負の相関（$r=-0.74$, $P<0.01$）が認められ（図1），年令と血清 ALD 値との間にも有意の負の相関（$r=-0.68$, $P<0.05$）を認めた（図2）。また，全 DMD 患者の年令と傍脊柱筋の CT 値との間には有意の負の相関（$r=-0.72$, $P<0.01$）が認められた（図3）。しかし，大腰筋，腰方形筋については年令との間に有意な相関は認めなかった。

次に筋原性酵素と CT 値との関係をみた。血清 CK 値と傍脊柱筋の CT 値との間には有意の正の相関（$r=0.90$, $P<0.001$）が認められ

図1　年令と血清 CK 値との関係

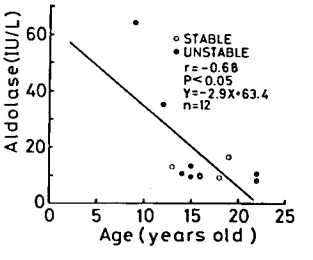


図2　年令と血清 ALD 値との関係

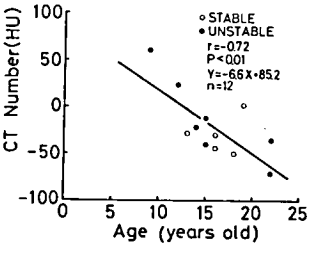


図3　年令と傍脊柱筋の CT 値との関係

（図4），血清 ADL 値と傍脊柱筋の CT 値との間にも有意の正の相関（$r=0.89$, $P<0.001$）が認められた（図5）。大腰筋の CT 値については，血清 CK 値，血清 ALD 値ともに有意な相関を認めなかったが，腰方形筋の CT値については，血清 CK 値，血清 ALD 値ともに

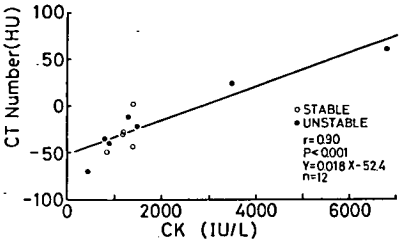


図4　血清 CK 値と傍脊柱筋の CT 値との関係

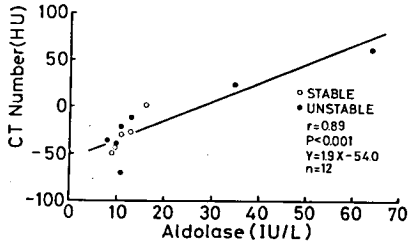


図5　血清 ALD 値と傍脊柱筋の CT 値との関係

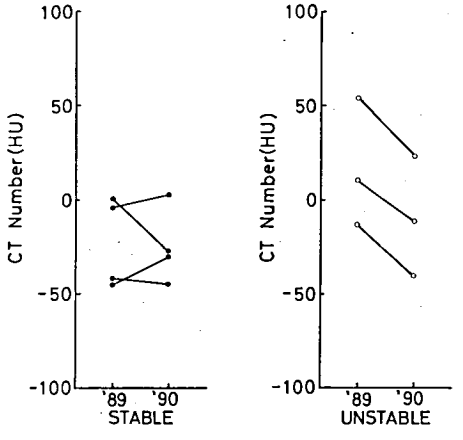


図6　傍脊柱筋の CT 値の経時的変化

有意の正の相関が認められた。

さらに，1989年と1990年の2年間，経過観察し得たS群4名，U群3名において傍脊柱筋の CT 値の変化を示した（図6）。S群は4例中2例に上昇傾向を示したのに対し，U群については3例とも低下傾向を示した。

考　察

今回検討した症例において，血清 CK 値，血清 ALD 値，および傍脊柱筋，大腰筋，腰方形筋の CT 値には両群間にいずれも有意な差を認めず，Stable pathway と Unstable pathway のいずれの進行過程をとるかについての関連性は明確ではなかった。

全症例における患者年令と血清 CK 値，血清 ALD 値との間に負の相関が認められ，傍脊柱筋の CT 値との間にも負の相関が認められたことから，加令とともに筋の崩壊が進行し，筋原性酵素の放出の低下や，X線 CT 値の低下をきたしているものと推測される。CT 値の低下は骨格筋の脂肪化を伴う変性が大きな要因として考えられる。また，血清中の筋原性酵素と傍脊柱筋や腰方形筋の CT 値との間に正の相関が認められたことは，骨格筋からのこれらの酵素の逸脱と骨格筋の組織学的変性が平行して進行することをうかがわせる。

今回検討した骨格筋は，いずれも脊柱を伸展させ，側方へ屈曲する機能をもっていることから，とくに加令に伴う傍脊柱筋などの変性が，側彎の重要な進行要因のひとつとして推測された。

一方，傍脊柱筋において両群の経時的変化に若干の相違を認めたことは興味ある結果であり，今後症例数を増やしさらに経過を観察していく必要があると考えられる。

ま と め

1．DMD 患者の血清 CK 値，血清 ALD 値および傍脊柱筋，大腰筋，腰方形筋の CT 値を測定し，S群とU群の両群間で比較した。

2．血清 CK 値，血清 ALD 値および傍脊柱筋，大腰筋，腰方形筋の CT 値において，S群とU群との間にはいずれも有意差は認められなかった。

3．全 DMD 患者において年令と血清 CK 値，血清 ALD 値および傍脊柱筋の CT 値との間には有意の負の相関が認められた。

4．血清 CK 値および血清 ALD 値と傍脊柱筋，腰方形筋の CT 値とは有意の正の相関が認められた。

5．同一患者における傍脊柱筋の CT 値の2年間の経時的変化については，S群では4例中2例に上昇傾向を示したが，U群では3例と

も低下傾向を認めた。

文　献

1）Gibson DA, Wilkins KE : The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy : a new concept of spinal bracing. Clin Orthop **41** : 108, 1975

2）井上謙次郎，武田和子ら：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，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，平成元年度研究報告書，1990，p. 123

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

デュシャンヌ型筋ジストロフィー（DMD）における骨格筋 CT 所見の経時的変化の検討 —第2報—

班　員　松　村　喜一郎
国立療養所下志津病院神経内科

協同研究者　清　水　　潤[1]，国　本　雅　也[2]
川　井　　充[3]，中　野　今　治[4]
[1] 国立療養所下志津病院神経内科　[2] 東大神経内科
[3] 東大神経内科　[4] 東大脳研病理

要　旨

前回，我々は，DMD 骨格筋 CT 像を肉眼的に評価し，全身23筋について各筋の変化を経時的に追跡し，各筋の画像病変が個人差に相当する幅をもちつつ各筋固有の進行パターンに従い進行していることを明らかにした。又，全身23の病変進行パターンを比較し障害度の順位づけをおこなった。今回は，病変進行パターンの異なる5筋を代表筋として選び，それらの筋の平均進行度を障害進行度指数として定義し，この経時的変化を検討した。又，障害進行度指数と機能障害度との対応もおこないこの値がDMD の病勢を反影する客観的指標となりうるかどうか検討した。結果：障害進行度指数は，個人差に相当する数年の幅を保ちつつ，年令にともない増加した。末期患者で機能障害度上変化がなくても，障害進行度指数はまれならず増加する。そのため，障害進行度指数は病気の進行を示すより鋭敏な指標となるものと考えられた。

はじめに

前回我々は，DMD の全身23筋の CT 画像上の筋障害の経時的変化の検討より，筋障害の進行には各筋固有のパターンがあり筋により障害が急速に進行する時期に差があること，また症例によって筋病変の進行の速さに差があるものの，全身の筋はほぼ一定の順序で障害されることを明らかにした[1]。これらの結果は CT 所見にもとづく全身の筋病変進行を示す指標が定義できる可能性を示唆している。仮にある一つの筋がおよそ20年にわたる DMD 経過中一定の速さで病変の進行を示せば，この筋の変化をもって筋病変の進行度を代表させることができるであろう。しかし，そのような筋は存在しない。すべての筋は数年のうちに急激な病変の進行を示すのであって，その時期は筋によって早いものもあるし遅いものもある。従って，全身の筋障害を示す指標を定義する際，急激に病変の進行する時期の異なるいくつかの筋の障害度を組み合わせることにより，病期全体にわたり障害進行を示すことが可能になる。今回の我々の研究は前回同様筋障害の評価法として各筋の障害の程度を CT 画像上の筋内の低吸収域の割合より，半定量的，客観的に分類する方法を用い，全身の筋障害度の代表となる数値として平均進行度を提唱し，病勢の進行を示す客観的指標として応用可能かどうか検討することを目的とした。

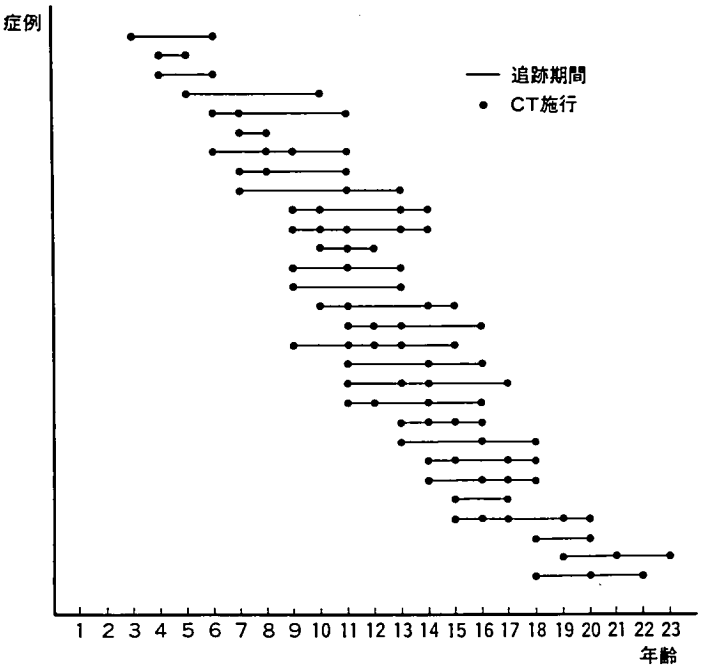


図1　29症例の追跡期間と CT 施行の年齢

対　象

1983年より1989年までの6年間に，最低2年以上臨床経過を追跡し，この間2回以上筋 CT を検査した DMD 29例を対象とした。図1に症例の追跡期間と CT 施行の年齢を示す。

方　法

前回同様，図2に示すように各筋の病変進行度を WL=0 WW=300 の条件の CT 画像上から筋の低吸収域出現の割合に注目し，5段階に分類し各筋の障害度数とし 0-4 の数値で示した。図3は前回の結果の一部で23筋の筋障害の程度を比較したものである。横軸は今回対象とした全症例の経過中の CT 画像を用い主要23筋についてその筋障害度の平均値を求め，その値が大きい順に23筋を並べた。縦軸は，各年令ごとに筋の障害度の平均値を23筋で比較している。この障害度の順位づけに基づき進行度の異なる代表筋とし大臀筋，大腿四頭筋，腓腹筋内側頭，薄筋，頸部板状筋の各筋の障害度数を求め，その単純和を障害進行指数とした。上記29例について障害進行度指数の経過を追った。また障害進行度指数と上田の機能障害[2] 度との対応もおこなった。

	画像条件　WL=O　WW=300
障害度 0	正常
障害度 1	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 2	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 3	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 4	完全に脂肪化したもの

図2　CT 画像上の筋の肉眼的障害度分類

結　果

図4に障害進行度指数の経時的変化を示す。定義から予想できるように障害進行指数は，広い年齢あるいは障害度にわたって筋病変の進行度をよく反映していた。すなわち障害進行度指数は3歳から9歳の間から増加しはじめ，20歳前後まで年令が高くなるにつれて増加していた。そして，同じ障害進行度指数に達する年令には数年の個人差があり，太線で示す12歳まで

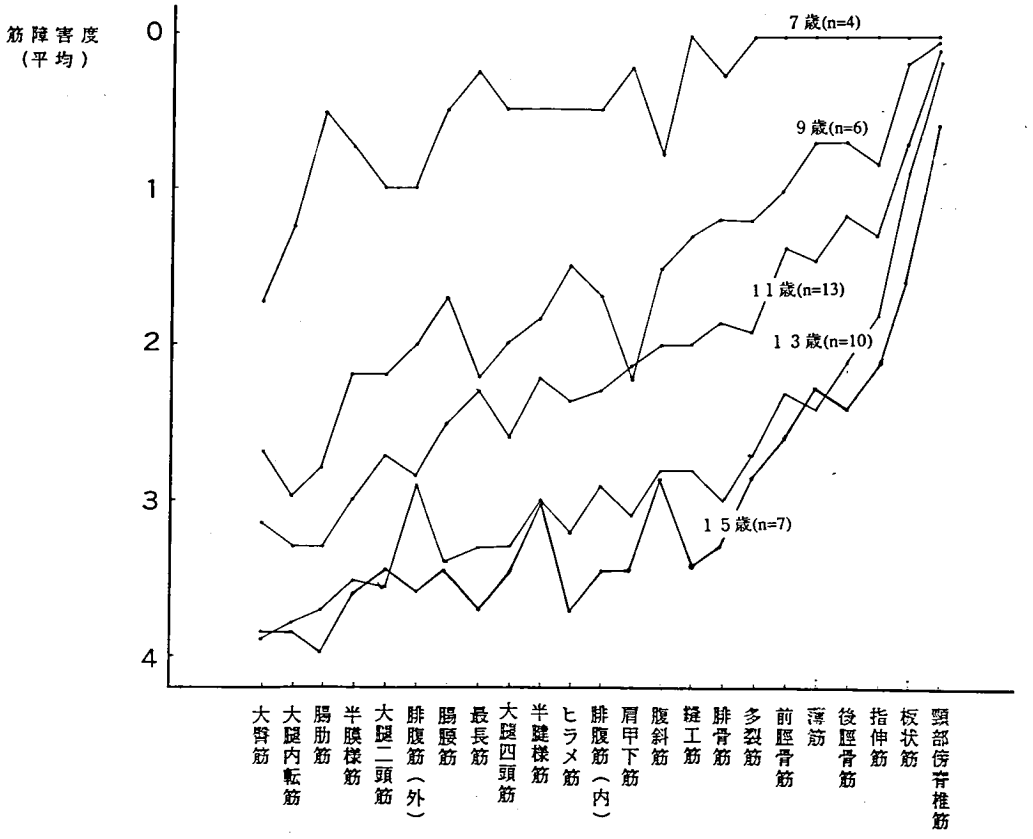


図3　主要な23筋の筋障害度の比較

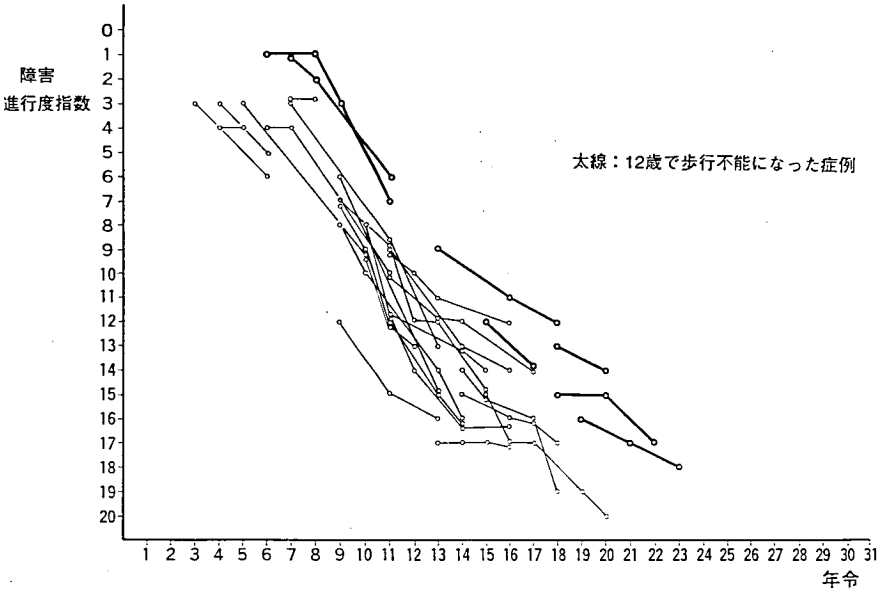


図4　障害進行度指数の年齢に伴う変化

歩行可能であった機能のよい症例の方が遅い方にシフトし，障害進行度指数の増加の開始が遅れ，増加のスピードも遅いことがわかった。図5に障害進行度指数と上田の機能障害度[1]との対応を示す。グラフよりわかるように，機能障害度の進行にともない，障害進行度指数は増加した。また，上田の機能障害度が4度以上の末期に近い例では，機能障害度上変化なくても，障害進行度指数では増加を示す例が少なからずあることがわかった。

障害進行度指数が個人差に相当する一定の幅をもちつつ増加することが示されたが，その経時的な変化パターンをさらに明らかにするため，経時的に経過を追えず骨格筋 CT を一回だけ施行した症例も加えて検討した。図6は対象群の年齢ごとの症例数を示す。検討には合計

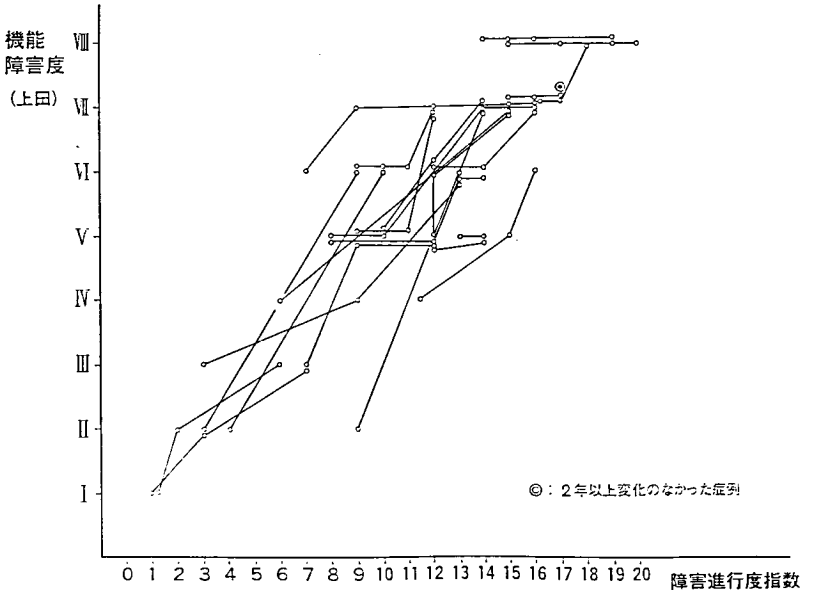


図5 障害進行度指数と機能障害度との対応

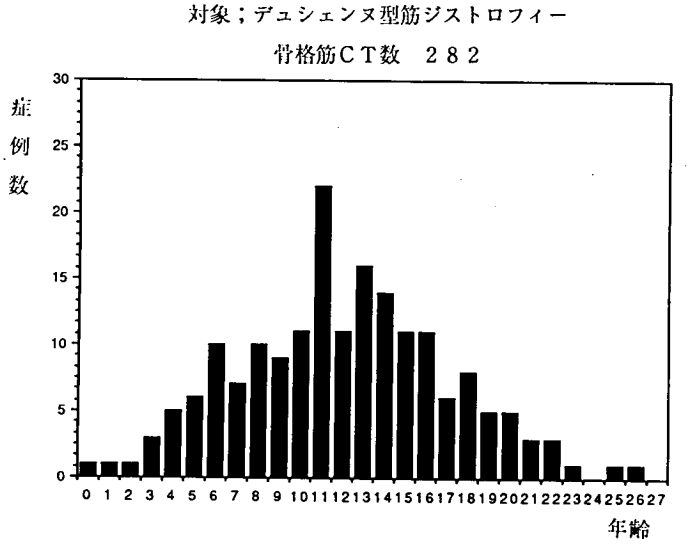


図 6

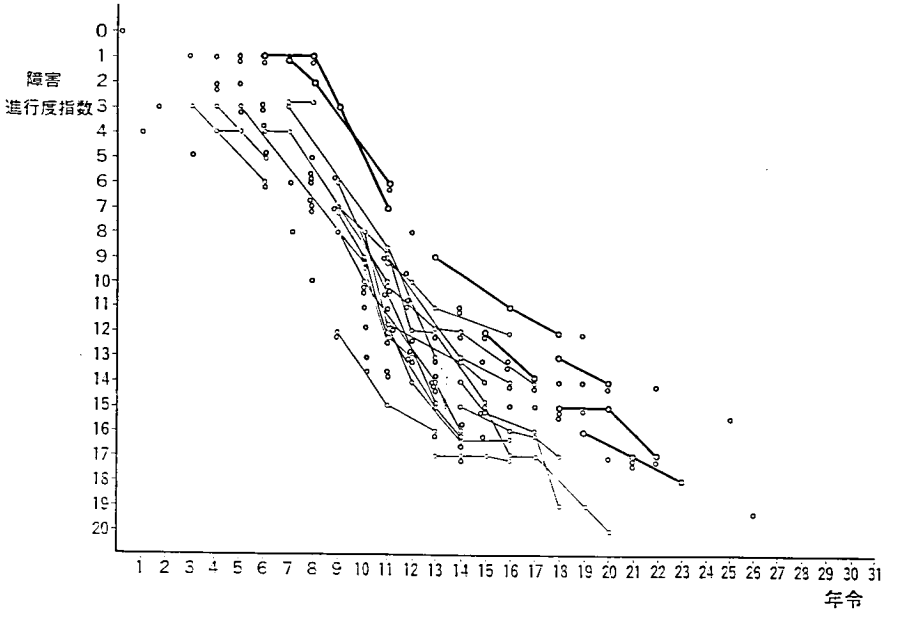


図7　年齢ごとの障害進行度指数

年　齢	症例数 (n)	障害進行度指数の平均値と標準偏差
5	6	2.3±1.1
6	10	3.8±1.7
7	7	4.6±2.3
8	10	4.8±2.8
9	9	7.6±2.7
10	11	10.5±1.8
11	22	10.4±2.4
12	11	11.5±1.7
13	16	13.6±2.0
14	14	14.9±2.1
15	11	14.4±1.5
16	11	14.4±1.9
17	6	15.3±1.1
18	8	15.0±2.1

図　8

282枚の骨格筋 CT をもちいた。

図7は図4に今回あらたに加えた症例を重ねて示したものである。経時的に経過を追えた症例のみのときでも示されたように，障害進行度指数は個人差に相当する一定の幅をもちながら年齢とともに増加している。

6例以上症例の検討が可能であった5歳から18歳の各年齢ごとの障害進行度指数の平均値と標準偏差を図8に示す。

考　察

今回我々は，DMD の筋肉の画像所見から筋病変の進行度を示す指標として，障害進行度指数を提唱し，この値の経時的変化を追った。障害進行度指数は年令とともに比較的なめらかに増加し，上田の機能障害度上では進行が停止と判断される例において，障害進行度指数が増加を示し，病変の進行を明確に示す例が多かった。すなわち，病期の進行を示すにあたり，CT 画像上で形態面から進行を示すこの指標は，機能障害度分類の弱点を補いうるものであると考えられる。一方，図4よりわかるように障害進行度指数が上昇する時期には，個人によって数年の差があり，この差をもちつつ障害進行度指数は増加した。従って，個人の経過中の一枚の CT 画像を用い，障害進行度指数をだせば，この図と対応させることで，進行度の位置づけができ，個人の将来の進行度についてもある程度予測が立てられると考えられる。さらに，障害進行度指数と各種臨床機能との対応をはかれば，DMD の筋病変の進行を客観的に評

価する指標として今後の臨床像の解析および治療の評価の上で有用であろう。

引用文献

1）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（DMD）における骨格筋 CT 所見の経時的変化の検討．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：平成元年度研究報告書，p. 114，1989

2）上田　敏：進行性筋ジストロフィー症のリハビリテーション．理学療法と作業療法，2：14，1968

筋ジストロフィーの臨床病態の画像診断法による研究

班　員　松　田　　博
愛媛大学医学部小児科

共同研究者　長　尾　秀　夫[1)]，赤　松　　満[2)]，野　島　元　雄[3)]
仁　井　田　明[4)]，三　木　　均[4)]，貞　本　和　彦[5)]

[1)] 愛媛大学教育学部障害児病理　[2)] 愛媛大学医学部理学療法部　[3)] 愛媛県立医療技術短期大学
[4)] 鷹の子病院放射線科　[5)] 鷹の子病院脳神経外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィーの病態を評価するために，運動機能障害の変化にともなう骨格筋 MRI 所見の特徴について検討した。対象症例は3歳5か月から18歳までの患者21例に27回の MRI 検査を行い，右下腿の軸断面と矢状断面を記録し，さらに T_1 値も測定した。その結果，腓腹筋とヒラメ筋は病変が早期から出現し，筋内高信号域は遠位部の筋周囲から始まり，近位部，中心部へ広がる傾向がみられた。一方，前脛骨筋，長指伸筋，後脛骨筋は病変の出現が遅く，筋内高信号域は近位部の筋周囲から始まり，遠位部，中心部へ広がる傾向がみられた。従って，筋周囲部の筋腱移行部に病変が出現しやすいことは，ジストロフィン欠損を含む何らかの原因があることが示唆された。また筋によって遠位部から，あるいは近位部から病変が出現した原因については今後さらに検討が必要である。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の病態を評価するために骨格筋 CT が有用であることは著者らも数回にわたって報告し[1)2)]，現在ではほぼ確立したものとなっている。昨年の本班会議においては CT に加えて骨格筋の MRI 所見についても予備的な研究結果を報告した[3)]。本年度は症例数を追加して，運動機能障害の変化にともなって MRI 所見がどのように出現し，変化するかを検討したので報告する。

方　法

症例は年齢が3歳5か月から18歳までの DMD 患者21例で，重複例があるので合計27回の検査結果について検討した。正常対照は7歳から14歳までの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，MRI 検討時の各症例の stage は stage 1 が5例，stage 2 が4例，stage 3 が2例，stage 4 が2例，stage 5 が4例，stage 6 が2例，stage 7 が7例，stage 8 が1例である。

MRI 装置は日立 G-50，磁場 0.5 tesla で SE 法と IR 法を行って T_1 値を求めた。検査部位は右下腿の最大径部を中心として，軸断面と矢状断面をそれぞれ6から8連続断面について記録した。なお，本研究では下腿の腓腹筋，ヒラメ筋，後脛骨筋，前脛骨筋に加えて，長指屈筋，長指伸筋，腓骨筋，長母指屈筋についても検討した。

結　果

腓腹筋の矢状断面（図1）により，高信号域は遠位部のヒラメ筋に隣接する部分から出現し，障害の進行とともに近位部へ進展する傾向がみられた。ヒラメ筋も矢状断面により，高信号域が腓腹筋に隣接する部分，その遠位部においては後部から出現し，障害の進行につれて近

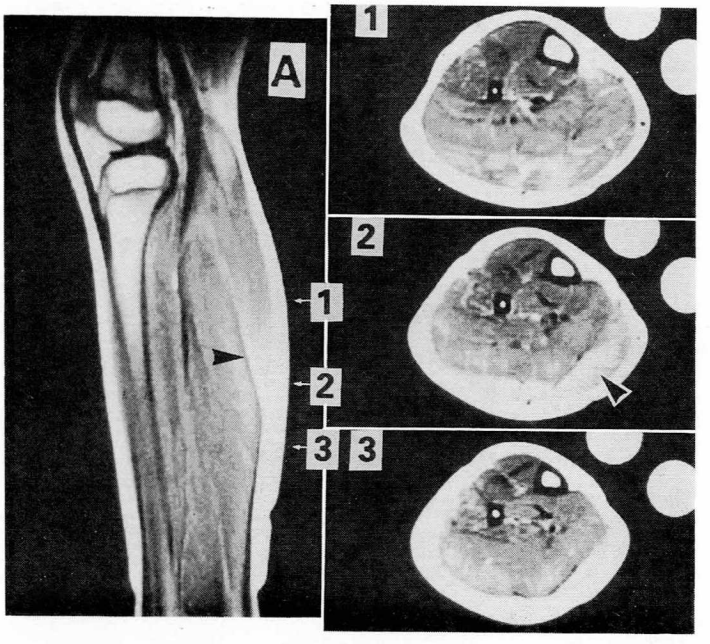


図　1

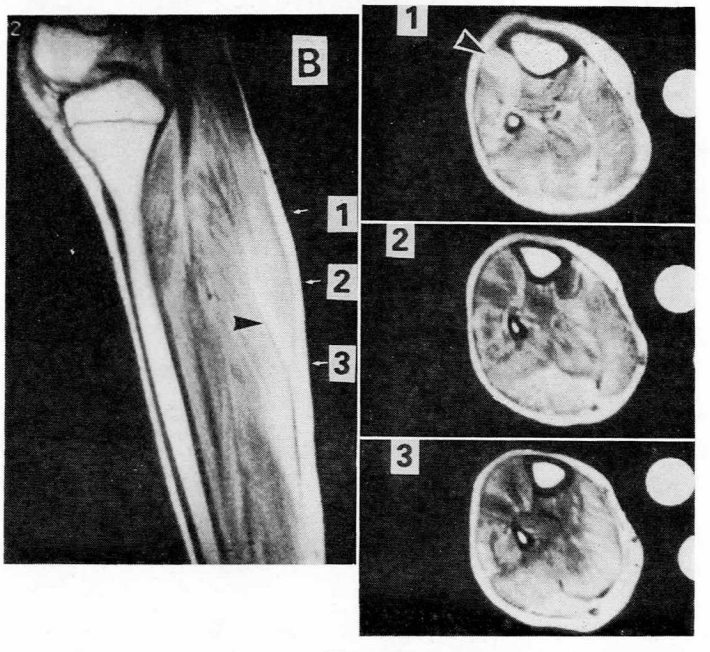


図　2

位部や前部へ進展する傾向がみられた。

前脛骨筋の連続軸断面（図２）により，高信号域は近位部の筋周辺部から出現し，しだいに遠位部へ進展する傾向があった。

後脛骨筋も連続軸断面（図３）により，高信号域はやはり近位部から出現する傾向がみられた。長指伸筋も前・後脛骨筋と同様な傾向がみられたが，腓骨筋，長指屈筋，長母指屈筋につ

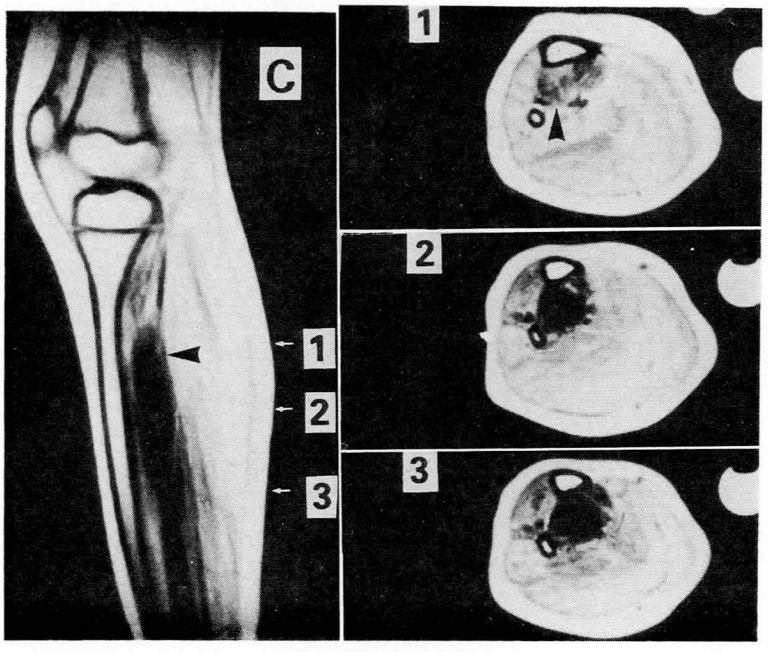


図 3

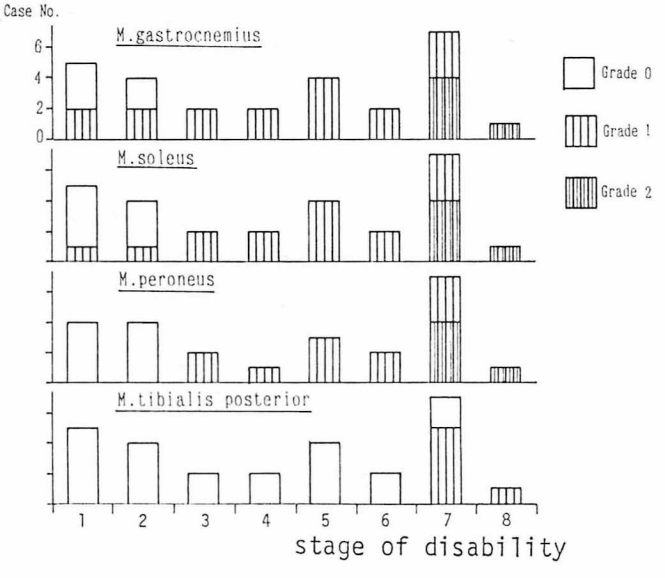


図 4

いては一定の傾向がみられなかった。

骨格筋 MRI における高信号域の出現時期と運動機能障害度との関係を図4，5に示した。図4，5では MRI 所見を3段階に分類し，grade 0 は正常，grade 1 は軽度の高信号域，grade 2は高度の高信号域を示すものに分けた。stage 1 と2では腓腹筋とヒラメ筋ですでに高信号域を認めるものがあり，stage 3 以上では全例に高信号域が出現した。腓骨筋は stage 1 と2では変化なかったが，stage 3 以上では全例に高信号域が認められ，比較的早期から変化がみられた。前脛骨筋と長指伸筋においては stage

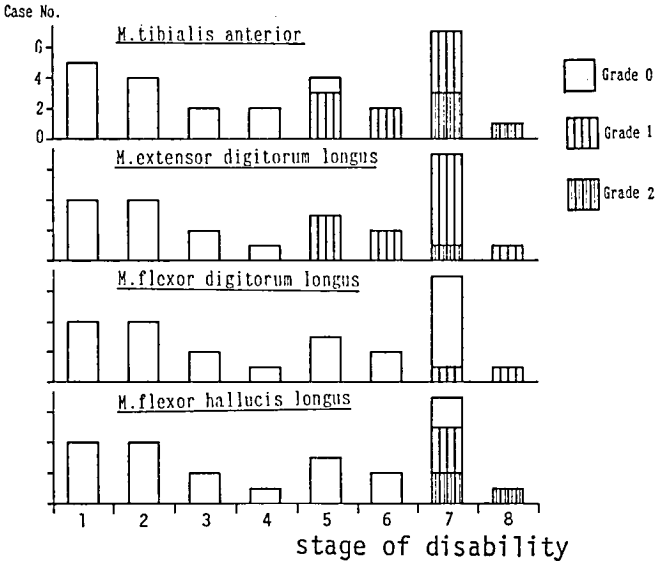


図 5

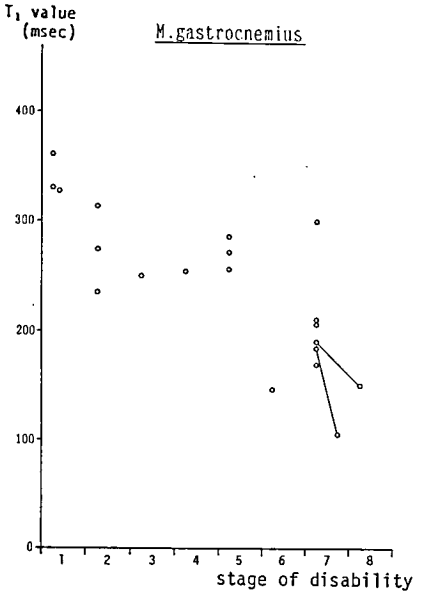


図 6

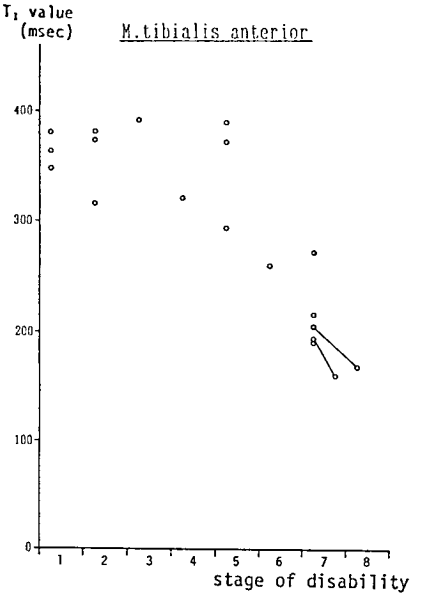


図 7

5 になると高信号域が出現し，後脛骨筋と長指屈筋でも stage 7 になると高信号域が認められた。

図 6 は腓腹筋の T_1 値であるが，stage 2 ですでに低下を示した。ヒラメ筋の T_1 値は stage 2 の一部で低下を示したが，stage 6 になると全例で明らかに低下した。腓骨筋の T_1 値も stage 2 の一部で低下し，早期から変化が出現した。

前脛骨筋の T_1 値は図 7 に示したように stage 5 まで一部は逆に上昇し，stage 6 から低下した。長指伸筋の T_1 値も stage 5 までは一部上

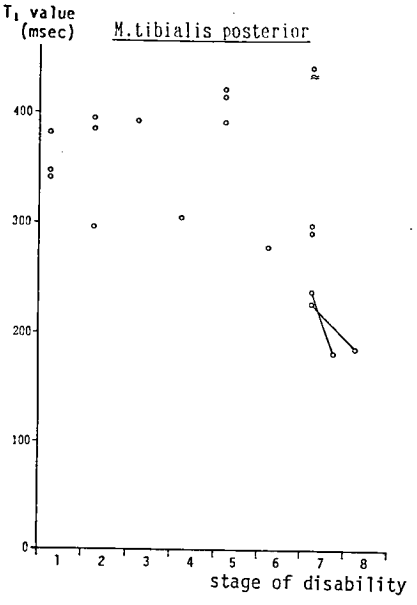


図 8

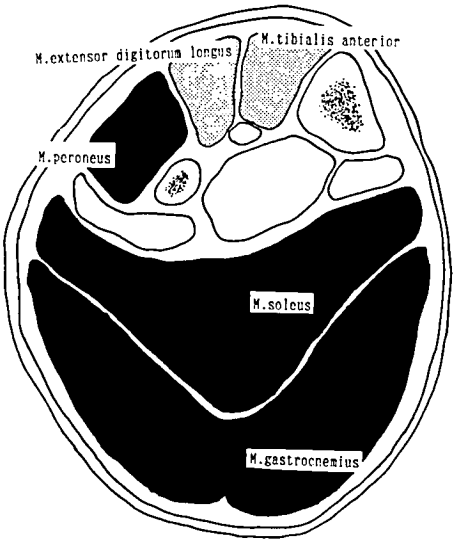


図 9

昇するものがあった。長指屈筋も同様の傾向を示した。

後脛骨筋の T_1 値は図8に示したようにstage 7 まで上昇したものがあり，T_1 値の低下が最も遅い傾向があった。

以上の骨格筋 MRI 所見をまとめて図9に示した。黒い部分は早期から病変が出現した筋，点の部分は少し遅れて病変が出現した筋，白い部分は最も遅く病変が出現した筋を示している。このなかで，腓腹筋とヒラメ筋は病変が早期から出現し，筋内高信号域は遠位部から始まった。一方，前脛骨筋，長指伸筋，後脛骨筋は病変の出現が比較的遅く，筋内高信号域は近位部から始まった。

考　察

骨格筋 MRI 検査を行うことにより，CT 検査では困難であった小さい筋も判読可能となり，さらに各筋内病変の進展方向も明らかにすることができた。その結果，筋内病変が筋周囲から始まり，中心部に向かって筋全体に広がる傾向があった。これは筋腱移行部に病変が出現しやすい原因（ジストロフィン欠損を含む）があることを示唆している。また筋によって遠位部から，あるいは近位部から病変が出現した原因については今後さらに検討が必要である。

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）長尾秀夫，森本武彦ら：神経筋疾患の骨格筋 computed tomography (CT) ―とくに骨格筋CT 所見と組織学的所見との対比―. 脳と発達，**19**：216, 1987
3）首藤　貴，長尾秀夫ら：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―. 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，127, 1990

筋ジストロフィー症患者の筋 MRI-T_1 値変化と関節可動範囲

班　員　長　柄　　均
国立療養所筑後病院

共同研究者　森　松　康　文
古賀病院

要　旨

筋ジストロフィー症の骨格筋病変は筋 MRI-T_1 値変化に反映される。そこで筋ジストロフィー症患者の下肢，軀幹筋 MRI-T_1 値変化と同部の関節可動範囲変化との関連を調べた。デュシェンヌ型6例，ベッカー型1例，肢帯型1例，正常対照5例において，0.15T 常電導型 MRI 装置を用いて下肢，軀幹筋T_1 値を測定した。歩行可能なデュシェンヌ型1例では検索筋の T_1 値は正常あるいは延長傾向を示し，関節可動範囲も保たれていたが，歩行不能例では T_1 値は短縮，関節可動範囲も低下し関節拘縮を示していた。一方歩行可能なベッカー型，肢帯型は下肢近位筋，軀幹筋 T_1 値はデュシェンヌ型と同様に短縮していたにもかかわらず，関節可動範囲は比較的保たれていた。この結果はデュシェンヌ型筋ジストロフィー症においては，急速な骨格筋 T_1 値短縮が関節拘縮の進展の指標となりうるが，ベッカー型，肢帯型では両者の関連に乏しく，成人発症，緩徐進行がその原因と思われた。

目　的

筋ジストロフィー症（以下筋ジスと略）の骨格筋病変を非観血的に把握するために，CT，MRI などの画像診断が最近用いられている[1~4]ただ MRI 画像上で，筋ジス骨格筋病変部分が高信号領域か低信号領域かという信号強度のわずかな視覚的差異を議論するより，MRI 画像を作り出す測定値の1つ，緩和時間 T_1 値の変化の方が，筋肉の変性，再生，線維化，脂肪織化などの総合的組織学的変化をより客観的に反映するものと考えられる。今までにデュシェンヌ型筋ジス患者骨格筋 T_1 値を経時的に測定することによって，筋病変の進行を追跡できることが報告されている[5)~7)]。

また MRI 緩和時間には T_1 値以外に T_2 値があるが，筋ジス病変は T_2 値より T_1 値の変化により反映されることを確認している[8)]。一方筋ジス患者の日常生活動作を著しく阻害する要因として，筋病変の進行に伴う四肢関節拘縮，軀幹変形が挙げられる。以上のことより，今回は筋ジス患者の下肢，軀幹筋 MRI-T_1 値変化と同部の関節可動範囲変化との関連を調べることを目的とした。

方　法

デュシェンヌ型3兄弟6例，ベッカー型1例，肢帯型1例，正常対照5例を調べた。症例の臨床症状は表1に示した。デュシェンヌ型筋ジスでは症状の程度や経過が兄弟毎にかなり異なるため，経時的変化はそれぞれの兄弟間で比較することで推測した。歩行可能な症例はK兄弟の弟，ベッカー型，肢帯型症例のみであった。T_1 値（msec）は0.15T常電導型 MRI 装置を用いて各筋の8カ所以上で測定し，その平均値として求めた。検索筋として下肢遠位筋では前脛骨筋，ヒラメ筋，腓腹筋，下肢近位筋，骨盤周囲筋では大腿四頭筋，大腿屈筋，大殿

表1　臨床症状

症　例		年齢	歩行	Stage	CK 値 (<200)
K	弟	11	可	II	7800
	兄	14	不可	V	2250
O	弟	10	不可	V	2784
	兄	12	不可	VI	1737
A	弟	14	不可	VII	2775
	兄	16	不可	VII	2398
ベッカー		33	可	II	1443
肢帯型		39	可	III	258

筋，軀幹筋では腸腰筋，傍脊柱起立筋を用いた。また関節可動範囲は足関節，膝関節，股関節，坐位での軀幹前屈一後屈関節可動範囲の正常関節可動範囲に対する百分率（%）として表した。

結　果

1）筋ジス症例の筋 MRI では，罹患筋は正常筋に比しT_2 強調画像上，高信号領域として描出されることが多かった。（図1）

2）正常対照者の骨格筋 T_1 値は部位によってわずかながら差異があり，下肢近位筋では250～330 msec，下肢近位筋，骨盤周囲筋では 230～300 msec，軀幹筋では少しばらつきが大きく240～370 msec の範囲であった。（図2）

3）デュシェンヌ型では歩行可能なK兄弟の弟のみ T_1 値は正常あるいはやや延長傾向を示したが，兄はほぼ全筋にて T_1 値は短縮していた。（図3 a）O兄弟では障害度（stage）がK兄弟よりも進んでおり，弟は下肢遠位筋を除いて T_1 値が短縮し，兄は全筋のT_1 値がより短縮していた。（図3 b）A兄弟はK，O兄弟以上に症状が進んでおり，兄弟ほぼ同様に全筋T_1 値が短縮していた。（図3 c）ベッカー型，肢帯型では歩行可能ではあるがO兄弟とよく似たパ

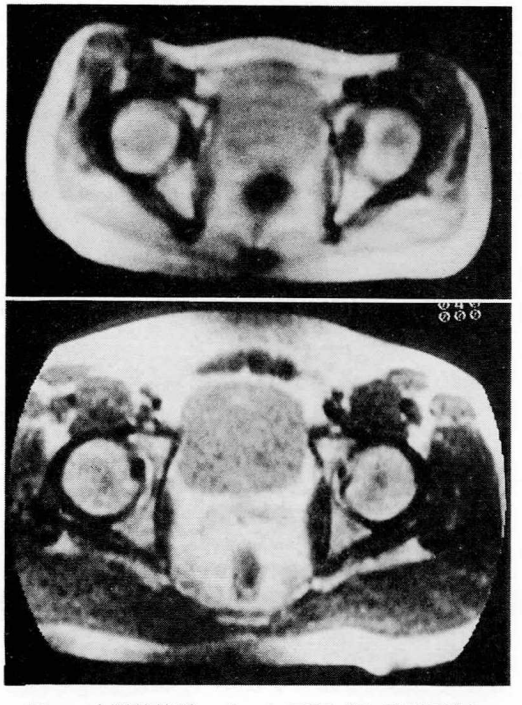


図1　大腿骨骨頭レベルの MRI（T_2 強調画像）
上：デュシュンヌ型　下：正常対照
デュシェンヌ型大殿筋が高信号を呈している。

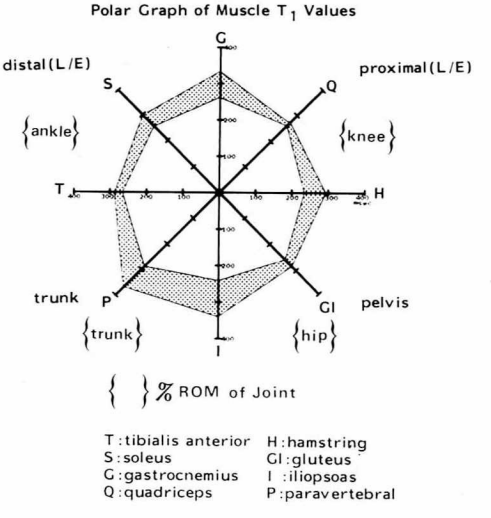


図2　正常対照者の骨格筋 T_1 値分布
検索筋8筋（図下部に表示）の T_1 値を中心点（0 msec）から放射状に各方向へ直線上にプロット（400 msec まで）したもので，左上方は下肢遠位筋，右上方は下肢近位筋，右下方は骨盤周囲筋，左下方は軀幹筋の T_1 値が表示されている。陰影部分の範囲は正常対照者の骨格筋 T_1 値の上限と下限とをそれぞれ結んだものである。
{　} 内には左上が足関節，右上が膝関節，右下が股関節，左下が坐位での軀幹前屈一後屈それぞれの可動範囲の正常対照者のそれぞれに対する百分率（%）を図3では示している。

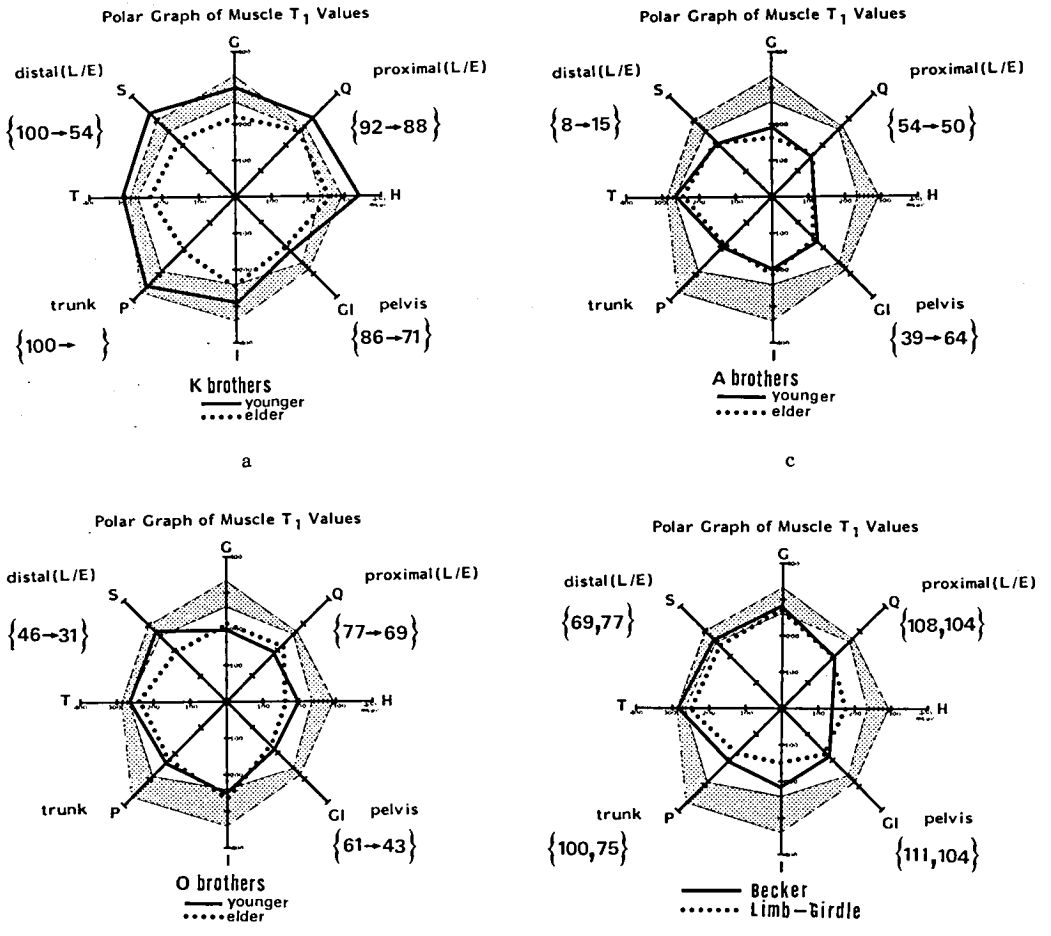


図3 筋ジス各症例での骨格筋 T_1 値分布
a）K兄弟
b）O兄弟
c）A兄弟
{ } の左の数字は弟，右は兄の%関節可動範囲を示している。
(空白は測定不能)
d）ベッカー型及び肢帯型
{ } の左の数字はベッカー型，右は肢帯型の%関節可動範囲を示している。

ターンを示し，下肢近位筋，軀幹筋の T_1 値は短縮していた。(図3 d)

4）関節可動範囲（% ROM）はデュシェンヌ型で T_1 値の短縮とともに減少し，関節拘縮が進んでいた。ベッカー型，肢帯型では下肢近位筋，軀幹筋ともに T_1 値は短縮しているにもかかわらず，同部の関節可動範囲は比較的保たれていた。(図3)

考　察

今回の結果はデュシェンヌ型において症状が進むにつれて，関節可動範囲の減少（関節拘縮，軀幹変形の出現）と骨格筋 T_1 値が初期にやや延長傾向を示すものの，その後急速に短縮することとよく相関しており，以前の報告と一致する[5) 6)]。歩行可能期から不能期への移行期に，生検不能な全身の骨格筋も含めて T_1 値の

短縮動向を知りうることは，筋変性の部位による差異も把握可能になったといえる[7]。関節拘縮，軀幹変形が，その後の患児の日常生活を大きく障害することを考えれば，骨格筋 T_1 値測定はリハビリテーション，装具等による早目の予防対策が可能になると思われる。一方，ベッカー型，肢帯型では下肢近位筋，骨盤周囲筋，軀幹筋の T_1 値はデュシェンヌ型と同様に短縮しているにもかかわらず，関節可動範囲が保たれていたことは成人発症，緩徐進行，リハビリテーションの効用などが推定される。従がって筋ジスでは，骨格筋の T_1 値が短縮していることは事実として，その急速な短縮が関節拘縮に結びつくものと考えられた。

文　献

1）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

2）Harms SE, Greenway G: Musculoskeletal system. in Fundamentals of Magnetic Imaging, ed. by Stark DL, Bradley WG, CV Mosby Co, St Louis, 1988, p. 1370

3）松村喜一郎，清水　潤ら：デュシェンヌ型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 p. 114, 1989

4）松村喜一郎，長谷川毅ら：MRI（縦断面像）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．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 p. 119, 1989

5）納　光弘，岡田明彦ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の骨格筋の超音波，X線—CT，NMR（MRI）画像に関する研究，ならびにその carrier detection への応用．厚生省精神，神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床病態と成因に関する研究，昭和59年度研究報告書 p. 74, 1984

6）中野今治，松村喜一郎ら：進行性筋ジストロフィー症における NMR-CT —筋肉 T_1 時間について—．厚生省精神，神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床病態と成因に関する研究，昭和60年度研究報告書 p. 43, 1985

7）首藤　貴，長尾秀夫ら：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—．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 p. 127, 1989

8）長柄　均，岩下　宏ら：進行性筋ジストロフィー症と骨格筋 MRI の T_1, T_2 値．臨床神経 **29**：1630，1989

Duchenne 型筋ジストロフィー症における咬筋 X 線 CT 所見の経時的変化の検討

班　員　鴻　巣　　武
国立療養所西多賀病院

共同研究者　佐々木　俊　明[1]，服　部　　彰[2]
[1] 国立療養所西多賀病院歯科，[2] 国立療養所西多賀病院院長

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）患者14名を対象とし，咬筋のX線 CT 所見の3年間の経時的変化の検討を行った。その結果咬筋の断面積の増加量は10歳前後がピークであり，その後増加量は減少し，さらに17歳以降では，断面積の減少がみられ，その量は次第に大きくなる傾向にあった。また CT 値は10歳前後より減少し，次第に減少量の幅を大きくし，16歳で最大の減少量を示した。またその後減少量は小さくなる傾向にあった。以上より咬筋では15歳前後において急速進行期が現われ，また10歳前後においては，結合組織の増加が著しく，そのため仮性肥大し，その後脂肪組織の浸潤が優勢となり，さらに20歳前後では筋の形態的な萎縮が起こるという咬筋固有の筋障害のパターンが示唆された。今後被験者数を増やすとともに，咬合力等との関係についても検討を行う予定である。

はじめに

DMD 患者の口腔領域の障害には顎，咬合，歯列の形態異常と咀嚼障害などの機能異常がある。これらは表情筋，咀嚼筋など口腔周囲筋の障害と舌肥大などに起因すると考えられているが，いまだにその発症機序に関し定説はない。以前咀嚼筋は障害を受けにくいとされていた。三吉野[1] らは咀嚼筋の病理組織学的検討を行い，四肢筋と同様に筋の脂肪化，結合線維の増加などが起こり，閉口筋である咬筋では障害が強く，開口筋である顎二腹筋ではほとんど正常であったと報告している。本研究は非観血的，非浸襲的に評価する方法としてX線 CT を用い，画像化により咀嚼筋の障害の程度を知ることを目的として行った。我々は昭和62年度の研究報告書[2] において，X線 CT を用い咀嚼筋のうち閉口筋である咬筋について定量的評価を行い，報告した。今回は前回と同様の方法を用いて，咬筋の障害の経時的変化の検討を行ったので報告する。

対象および方法

被験者は当院に入院している DMD 患者 14 名であり，年齢分布は 11～22 歳，平均年齢は 16.8±3.2 歳であった。これらは昭和62年度の被験者21名中死亡等により検査不可能となった 7 名を除いたものである。昭和62年度および平成 2 年度の年齢別被験者数と平均年齢は表 1 に示した。

X線 CT 装置は日立全身用コンピュータ処理X線断層装置 CT-W3/20 を用いた。撮影条件はX線電圧 120 KVp，電流 200 mA，スライス幅 10 mm，スキャン時間4.5秒とした。また画像表示の条件は window level を 0，width を 300とした。これら装置および条件は前回と同様である。

咬筋のスライス部位は前回と同じ部位，すな

表1　被　験　者

年　　齢	昭和62年度	平成2年度
8 ～ 10	2	0
11 ～ 13	3	2
14 ～ 16	8	4
17 ～ 19	7	5
20 ～	1	3
合　　計	21(人)	14(人)
平均年齢	15.2±3.3	16.8±3.2

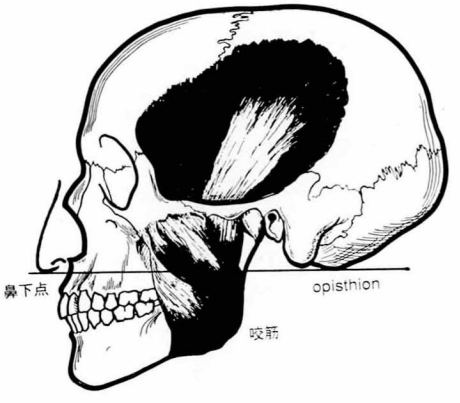


図1　咬筋のスライス部位

わち咬筋中央部にあたる鼻下点と後頭骨の opisthion とを結ぶ位置とした（図1）。

測定項目は咬筋の断面積と断面積内のCT値であり，トラックボールを用いて咬筋の周囲を囲い，CT装置内臓のコンピュータで計測した。測定は左右3回ずつ行い，平均値をもって各被験者の値とした。

結　　果

今回検討に用いた症例のうち1例を写真1，2に示した。写真1は11歳男子のX線 CT 写真である。咬筋の断面積は 410.5 mm^2, CT 値は43.2であった。写真2は同被験者の3年後のものである。断面積は574.4 mm^2 と約160 mm^2 大きくなっている。CT 値は37.7と5.5減少し，咬筋中央部まで脂肪組織の浸潤と思われるX線低吸収域が認められた。

各年齢における咬筋の断面積の3年間の変化量を図2に示した。断面積は8～11歳で減少するが，10～13歳で最大の増加量を示し，その後増加量は減少する傾向を示した。しかし16～19歳で再び大きな値を示し，その後の断面積は減少の傾向を示した。

被験者個々の断面積の経時的なパターンを図3に示した。白まるは昭和62年の値，黒まるは

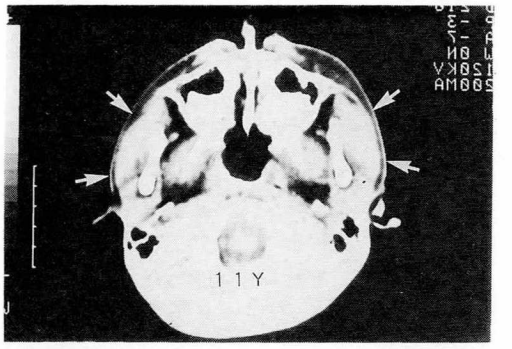


写真1　咬筋のX線 CT 写真（11歳男子）

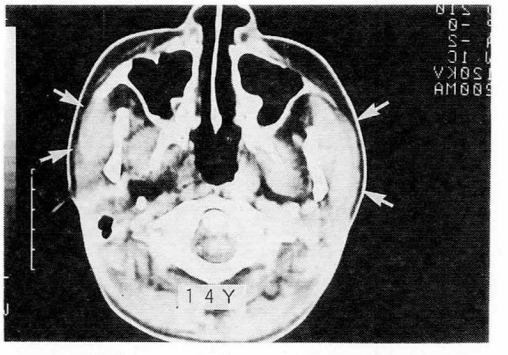


写真2　3年後のX線 CT 写真

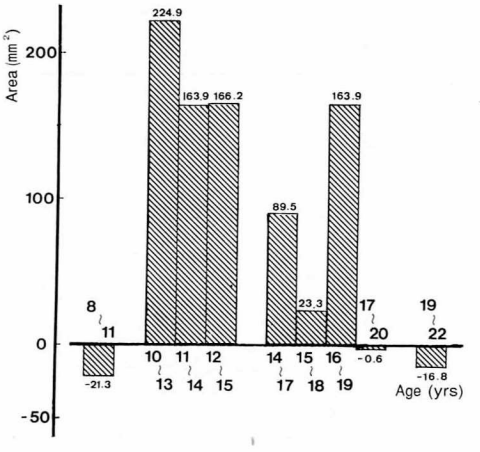


図2　咬筋断面積の3年間の変化

平成２年の値である。10歳から18歳まで全体的に増加する傾向が認められるが，15歳以降では減少するものがみられる。

各年齢における咬筋の CT 値の３年間での変化量を図４に示した。８～11歳で CT 値が増加するが，その後は年齢が増すに従い減少量が大きくなる傾向を示し，16～19歳で最大の減少量を示した。それ以後減少量は小さくなり，19～22歳では増加した。

被験者個々の CT 値の経時的パターンを図５に示した。各年齢を通し CT 値は減少する傾向にあり，放物線様のパターンを示した。

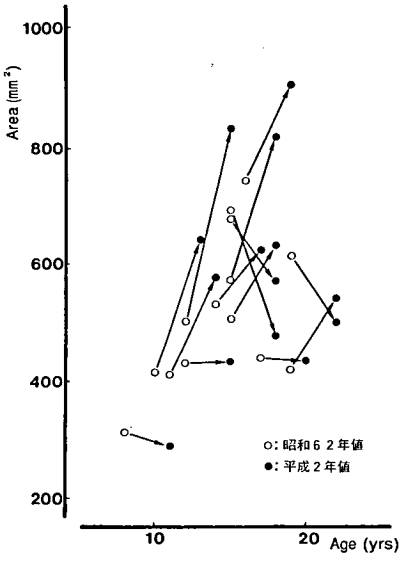


図３　咬筋断面積の経時的変化

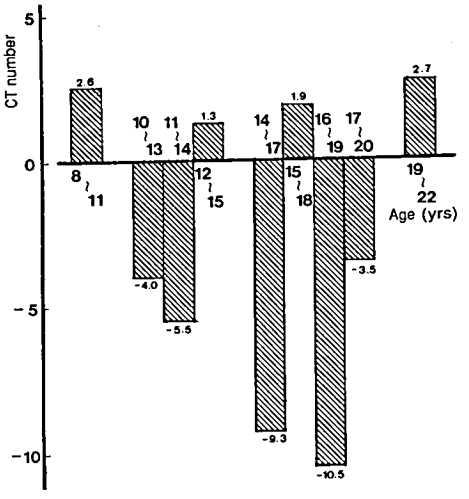


図４　咬筋 CT 値の３年間の変化

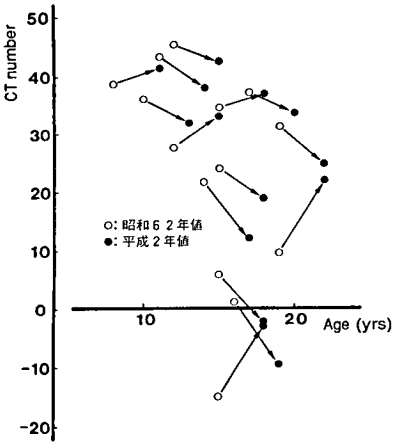


図５　咬筋 CT 値の経時的変化

考　察

松村ら[3] は DMD の骨格筋のＸ線 CT 像の経時的変化の検討を行い，個々の筋が固有の筋障害パターンを示すことを報告しているが，咀嚼筋に関して検討は行っていない。そこで今回我々は DMD 患者の咬筋断面積と CT 値の３年間の経時的変化を検討したところ，年齢によって断面積および CT 値の変化量に差のあることを認めた。すなわち断面積の増加量は10歳前後がピークであり，その後増加量は減少し，さらに17歳以降では，断面積の減少がみられ，その量は次第に大きくなる傾向にあった。また CT 値は10歳前後より減少し，次第に減少量の幅を大きくし，16～19歳で最大の減少量を示した。またその後減少量は小さくなる傾向にあった。これらの結果から咬筋では15歳前後に急速進行期が現われることを示唆するものであり，松村ら[3] の報告する他の骨格筋の急速進行期が５～10歳であるのにくらべ咬筋では遅れるものと考えられる。

10歳前後では断面積は大きく増加するのに対し，CT 値の減少量は小さい。このことから，この時期の咬筋内での変化は脂肪組織の浸潤よりも結合線維の増加が著しいことが示唆された。またその後の断面積の増加量の減少と CT 値の減少量の増加から，結合線維の増加よりも

脂肪組織の浸潤が優勢となり，さらにその後の断面積の減少と CT 値の増加から，筋の形態的な萎縮が起きることが考えられる。すなわち咬筋では10歳前後において，結合組織の増加が著しく，そのため仮性肥大し，その後では脂肪組織の浸潤が優勢となり，さらに20歳前後では筋の形態的な萎縮が起こることが示唆された。今回は各年齢における被験者数が少なかったため，咬筋障害の経時的変化のパターンの傾向を示すにとどまった。今後症例数を増やすとともに，咬合力等との関係についても検討を行う予定である。

結　論

DMD 患者の咬筋のX線 CT 像の3年間の経時的変化の検討を行った。

1．咬筋の断面積の3年間の変化量は10〜13歳で最大の増加量を示し，その後増加量は減少する傾向を示した。また断面積の経時的なパターンでは10歳から18歳まで全体的に増加する傾向にあるが，15歳以降では減少するものもみられた。

2．咬筋の CT 値の3年間での変化量は16〜19歳で最大の減少量を示し，それ以降減少量は小さくなる傾向を示した。また CT 値の経時的なパターンは各年齢を通し減少する傾向がみられた。

文　献

1）三吉野産治，管　博明ら：Duchenne Muscular Dystrophy における咬合障害（開口）とその病理学的病態像，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，204-207，1980

2）佐藤　元，佐々木俊明ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における咀嚼筋の CT スキャンによる検討．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62年度研究報告書，143-147，1987

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（DMD）における骨格筋 CT 所見の経時的変化の検討．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．平成元年度報告書，114-118．1990

心エコー検査による心不全の評価

班　員　矢　嶋　茂　裕
国立療養所長良病院小児科

共同研究者　山　田　重　昭
国立療養所長良病院副院長

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症18例を対象に断層心エコー図による左室収縮能の推移を昨年と比較検討，またパルスドプラ法による心室流入波を計測し正常群と比較検討した。

左室収縮能としての左室短縮率（SF）は昨年0.217±0.068に比し0.198±0.070と有意に低下していた。特に SF 0.2以下ではほとんど低下しており，1例は昨年 SF 0.03であり心不全が増悪して死亡した。

心室流入波（A/R）は，左室で正常群に比して有意に心房収縮期流入波が面積，速度とも大きいものの，SF とは相関が乏しかった。右室流入波形はややばらつきが大きかったが流入速度比が正常群に比して有意に大きかった。

DMD の一部に心不全が早期から進行する症例があり，心エコー検査を含めて定期的に経過を追う必要があると思われた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の中で心機能が呼吸不全より早期に出現進行する症例がある。そこで心機能を断層心エコー図，パルスドプラ法を用いて評価し，経年的変化と，正常群との比較検討を行った。

対象と方法

当院入院中の DMD 18例を対象とした。年齢は9歳から32歳，平均19歳である。Stage 分類では3～8，3例が昨年より悪化している（表1）。

安静臥位にて左室短軸像をビデオテープに録画し，またMモード心エコー図と心尖部四腔断面で左室，右室流入波形をストリップチャートに記録した。サンプリングポイントを房室弁位におき low filter でチャートスピード 50 mm/

表1　対　象

	年齢	Stage	SF	呼吸器
矢○　幸○	23	8	.03	CR
伊○　美○	17	6	.09	
若○　文○	22	8	.13	CR
尾○　泰○	23	7	.16	
土○　忠○	19	7	.16	
今○　友○	14	5↓	.17	
永○　和○	22	7	.17	
林○　和○	23	8	.19	R
水○　忠○	16	6↓	.20	
大○　義○	31	8	.22	R
後○　篤○	22	5	.22	
多○　明○	13	6	.23	
岩○　吉○	14	6↓	.23	
大○　光○	15	6	.23	
松○　敏○	29	8	.25	R
吉○　貴○	17	7	.26	
中○　亨○	9	3	.28	
大○紳○郎	16	8	.33	CR

R：人工呼吸器　CR：体外式呼吸器

秒で記録した。用いた機械はアロカ社製 SSD-730である。

左室短縮率(SF)＝(左室拡張末期径－左室収縮末期径)/左室拡張末期径

として左室収縮能を計測した。また心室流入波は拡張早期波をE波，心房収縮期波をA波として流入最高速度と流入面積についてE波に対するA波の比で表わしした。

結　果

1．左室短縮率 (SF)

SF 0.1未満の高度心機能低下2名，0.1～0.2未満の中等度障害6名，0.2以上のほぼ正常の群は10名であった（表1）。昨年と比較し低下し

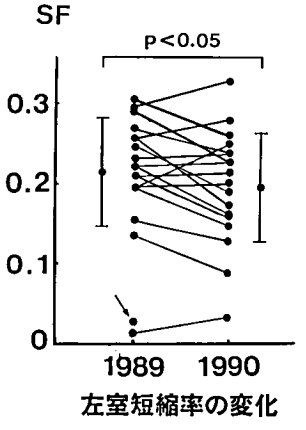


図 1　矢印死亡

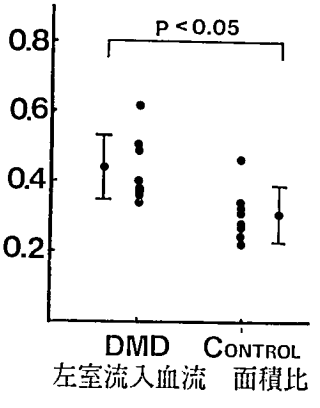


図 2

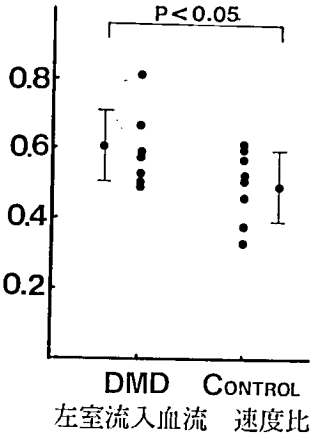


図 3

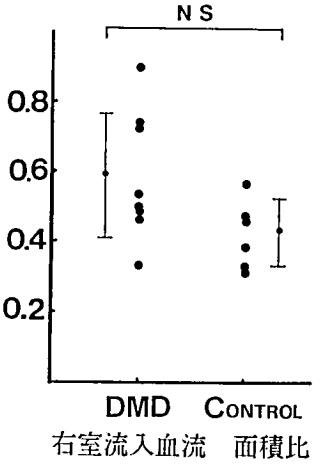


図 4

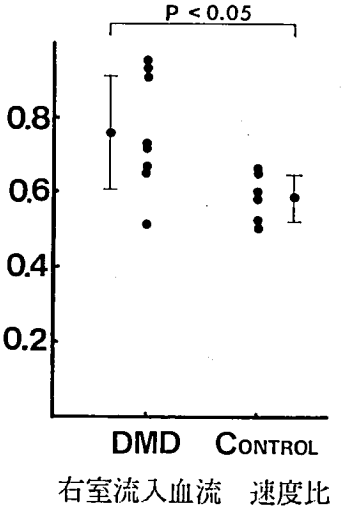


図 5

た症例は10名（56％）であった。また昨年の0.217±0.068から0.198±0.070へ有意に低下している（P<0.05）（図1）。特に SF 0.2以下では低下の傾向が強くうかがわれる。昨年 SF＝0.03の男児は心不全が進行し，12歳で死亡した。

2．心室流入波形

対象として健常者8例を用いた。

DMD で右室，左室流入波形が記録困難な症例が多く，明瞭な記録を得られた群として各8例を評価した。

1）左室流入波

面積比は 0.430±0.094 で対象 0.310±0.081 に比較して有意に大きかった（図2）。速度比も 0.599±0.10 で対象 0.490±0.103より有意に大きかった（図3）。

2）右室流入波

面積比は0.584±0.179で対象群0.425±0.095よりも有意に大きかった（図4）。速度比は 0.760±0.155と対象0.590±0.058とには有意差を認めなかった（図5）。右室流入波は左室に比して記録のばらつきが大きかった。

考　按

DMD において時に心不全が呼吸不全よりも早く進行し致命的になることが知られている。当院においても12歳の男児は心不全死と思われる経過をとった。また昨年の検査時点で心機能がきわめて悪いと判明していた23歳の男性はこの1年で臨床的に心不全，呼吸不全が急速に進行し多量の利尿剤や強心剤を必要とし1日中体外式呼吸器を装着している。

SF が0.2以下になると多少心機能が低下していると思われるが，活動がそれほど激しくないため問題にはならないであろう。しかし，0.1以下では明かに左室の収縮は悪く，その後症状として出現することが危惧される。今回の検査では17歳の男性が SF 0.09であり，現在のところ無症状であるが注意が必要である。

心室流入波が拡張能を反映するといわれ心筋梗塞や心筋症を対象に多くの研究がある。最近 DMD についても同様の検討が報告されているが，正常群との有意差をみているものの，個々の症例についての評価はまだ十分には確立されていない。今回の検討でも SF と流入波についての相関は認められず，DMD 全体と正常群との有意差があったということにとどまらざるを得ない。左室において有意差が顕著であったが，右室により有意差が出るとの検討もあり，長期間に渡って経過をみた上で評価をしたい。

ま と め

DMD での左室収縮機能は昨年に比し軽度低下していた。拡張能を反映する心室流入波は，特に左室において正常群に比して心房収縮波が大であったが，個々の症例について評価は困難であった。継続的な観察が大切と思われた。

文　献

1）岡隆治，土田晃ら：超音波パルスドプラ法による進行性筋ジストロフィー症の左心および右心機能の検討．日児誌，**94**：541，1990

2）富永俊彦，大木　崇ら：種々病態における拡張終期左室流入様式の差異：左室流入血流パターンと心尖拍動図による検討．超音波医学，**13**：315，1986

3）田淵弘孝，森下恵美子ら：左室流入血流波形からみた心機能障害の重症度及び予後の評価．日本超音波医学会講演論文集，**56**：161，1990

Ⅱ．臨床病態

B. 臨床・病態生理

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-B　臨床・病態生理

Duchenne 型筋ジストロフィー症における坐位保持能力の検討

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

共同研究者　安　東　範　明[1)]，真　野　行　生[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

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）の運動機能については数多くの検討がなされてきた[1)2)]。しかし今まで DMD の坐位保持能力についての詳細な報告は少ない。

今回我々は，新しい圧計測システムを用い，DMD の坐位保持能力を測定し健常者と比較検討した。

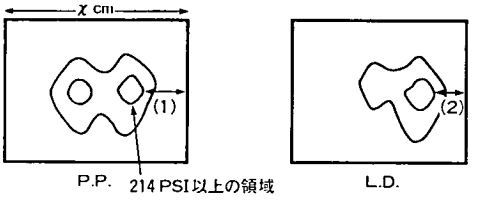
対　象

対象は自力にて坐位保持可能の DMD 男子7例で年齢は10〜21歳，厚生省筋ジス班の運動機能障害度（8段階分類）は Stage Ⅳ 1例，Stage Ⅴ 1例，Stage Ⅵ 4例，Stage Ⅶ 1例である。正常対照群は9〜47歳の健常男子10例である。

方　法

Tekscan 社製圧力分布測定センサシステムの Bigmat と呼ばれる厚さ0.1 mm，縦 45 cm×横50 cm のシートを高さ40 cm の水平な台の上に敷き，その上に座らせて殿部にかかる圧分布を計測した。Tekscan センサは加える力の大きさに応じて電気抵抗値が変化する物質を薄膜形成し，その上下に行電極と列電極を一定の間隔でマトリックス状に配置したもので，それぞれの交点が力検出点となるように構成されている。それぞれの行電極と列電極を周期的にスキャンし，その時点のそれぞれの交点における電気抵抗値をコンピューターに連続的に取り込み力情報に変換，表示するものである。

背すじを伸ばし正面固視させた状態での坐位（Primary Position 以下 P. P.）と，上体を可能な限り左方，右方，後方に傾けた4坐位姿勢をとらせ殿部にかかる圧分布を測定した。体重移動が終わり安定したと考えられる約2秒後の時点での圧分布をモニター上に2次元ディスプレイし，その画面を焦点距離80 cm でポラロイド撮影した。写真上で左方への偏位（1 t-deviation 以下 L.D.），右方への偏位（rt-deviation 以下 R.D.），後方への偏位（back-deviation 以下 B. D.）を 214 pounds/inch^2（PSI）以上の領域で計測した。これを写真における距離の縮小率で除することにより実際の移動距離を求めた（図1）。さらに上体をできるだけ左に傾けた時に右殿部に残る 5 PSI 以上の圧の面積



L.D.計測は，上図のように，PPにおける画面右端よりの距離(1)からL.D.における画面右端よりの距離(2)を引き，これを写真における縮少率χ/50で割ることによって求めた。すなわち，

$$L.D.(cm) = \left\{ (1) - (2) \right\} \times 50/\chi$$

同様にR.D.は画面左端よりの，B.D.は画面後端よりの距離を測定することで求めた。

図1　L.D. R.D. B.D. の計測方法

(right hip area 以下 R.H.A) 及び同様に上体を右に傾けたときの左殿部にかかる 5 PSI 以上の圧の面積 (left hip area 以下 L.H.A.) を写真上でプラニメーターを用いて計測し，これを写真における距離の縮小率の2乗で除することにより実際の面積に換算した。

結　果

正常群及び DMD 群の計測例をそれぞれ1例ずつ示す。正常例は30歳男性のもので図2は P.P., L.D., R.D., B.D. の2次元表示である。尚参考までに P.P. 及び L.D. にての3次元表示を図3に示す。DMD 例は21歳男性 Stage Ⅵのもので図4は2次元表示。図5は3次元表示である。正常対照群と DMD 群の L.D., R.D., B.D. の結果を表1に示す。

正常群においては P.P. では左右の殿部に比較的均等に圧分布がみられた。個々の症例において L.D., R.D., B.D. の大きさはほぼ等しい傾向があり，側方と後方の移動性に相関がみられた。また年齢との関係は特に認められなかった。

DMD 群では P.P. において左右の殿部の圧分布は多くの症例で癒合し，かつ左右の圧分布に差がみられた。図6に17歳男子 Stage V の P.P. の例を示す。DMD 群での L.D., R.D., B.D. と正常群のそれぞれとの平均値の差の検

表1　L.D. R.D. B.D. の結果

正常対照群

	年齢	LD (cm)	RD (cm)	BD (cm)
1	47	9.6	8.4	9.6
2	32	9.6	7.2	7.2
3	30	4.8	7.2	7.2
4	29	8.4	7.2	6.0
5	22	10.8	10.8	13.2
6	13	8.4	6.0	2.4
7	10	7.2	8.4	9.6
8	10	9.6	7.2	6.0
9	9	4.8	3.6	6.0
10	9	2.4	6.0	6.0

DMD 群

	年齢	LD (cm)	RD (cm)	BD (cm)	Stage
1	21	1.2	0	0	Ⅶ
2	21	1.2	0	0	Ⅵ
3	17	4.8	7.2	0	Ⅵ
4	14	2.4	2.4	0	Ⅵ
5	14	2.4	7.2	2.4	Ⅵ
6	11	8.4	2.4	0	Ⅳ
7	10	1.2	1.2	1.2	Ⅴ

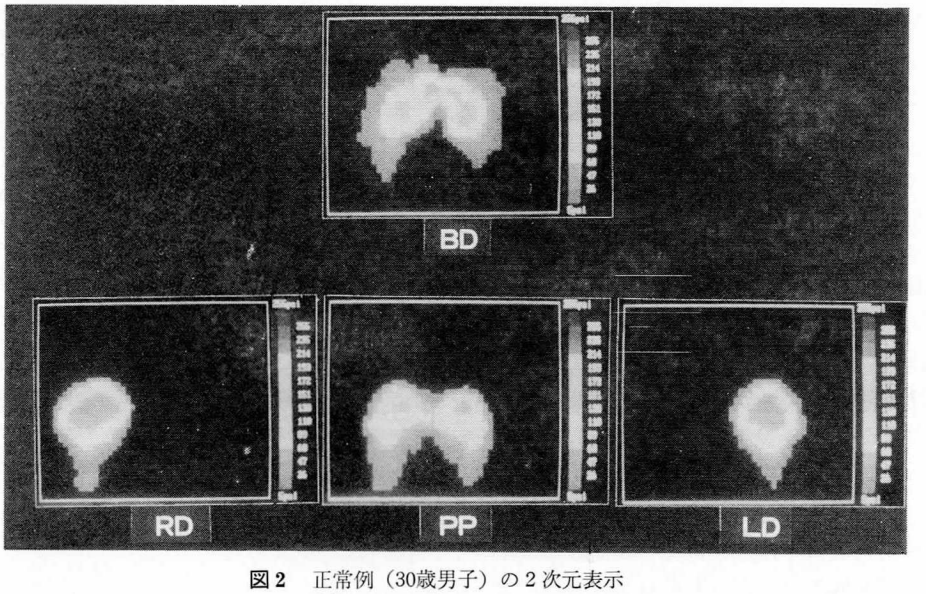


図2　正常例（30歳男子）の2次元表示
（実際には圧分布はカラー表示される）

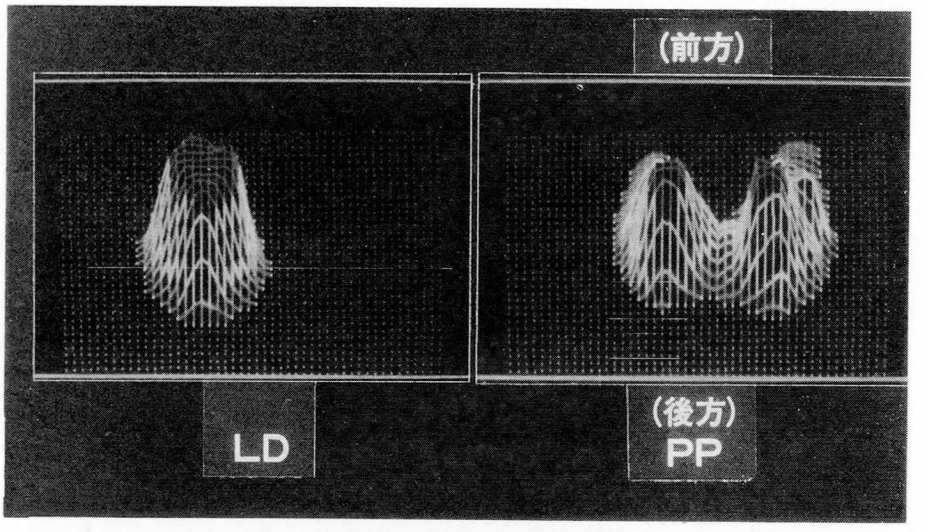


図3　正常例（30歳男子）の3次元表示
（実際には圧分布はカラー表示される）

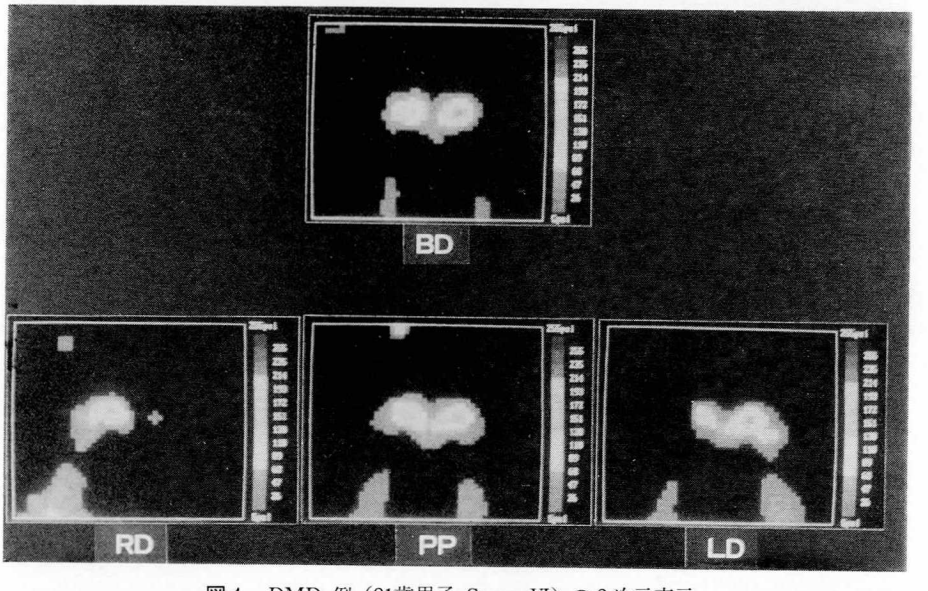


図4　DMD 例（21歳男子 Stage Ⅵ）の2次元表示
（実際には圧分布はカラー表示される）

定を行うと，いずれも DMD 群において P<0.01と有意に低下していた。

DMD 群で17歳までは L. D., R. D. ともある程度可能であったが21歳の2例はほとんど不可能であった。L. D. と R. D. に差を生じ一方がより強く低下する症例が多かった。また B. D. は L. D. 及び R. D. に比較して早期から低下していた。

次に R. H. A. 及び L. H. A. であるが，正常群ではいずれも0であった。DMD 群における R. H. A. 及び L.H.A. の結果を表2に示す。Stage Ⅳ では R. H. A., L. H. A. ともに0であったが Stage Ⅴ の症例は R. H. A., L. H. A. ともほぼ対称的に存在した。Stage Ⅵ の4症例はいずれも R.H.A. と L.H.A. に差を認めどちらかが大であった。Stage Ⅶ の症例は R.H.A:,

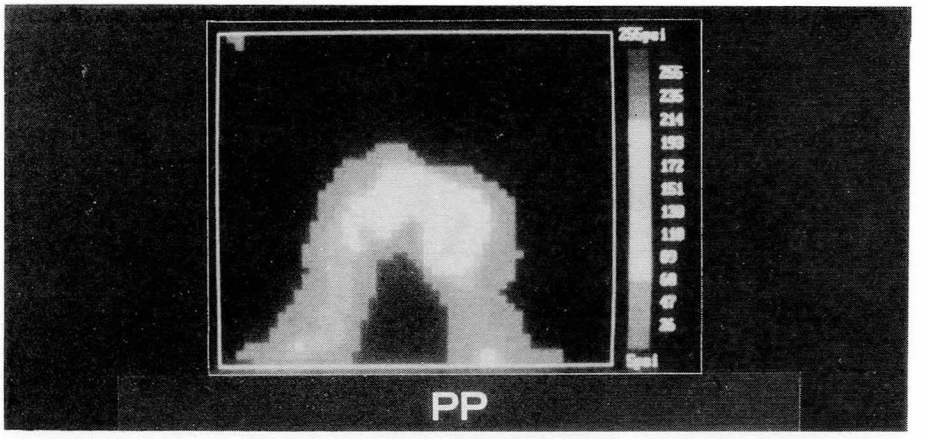


図5　DMD 例（21歳男子 Stage Ⅵ）の3次元表示
（実際には圧分布はカラー表示される）

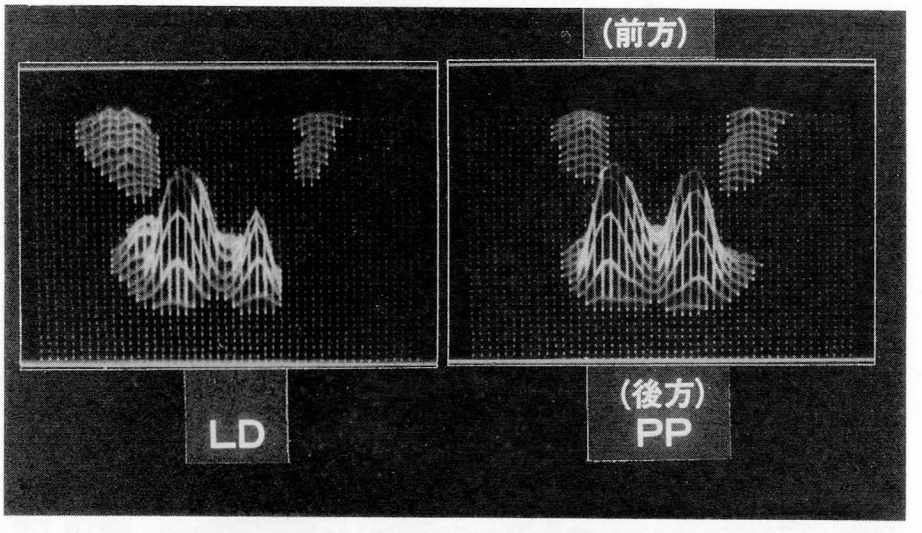


図6　DMD 17歳男子 Stage Ⅴ の P.P. の1例
左右殿部の圧分布は癒合し，かつ左右の圧分布に差がみられる。
（実際には圧分布はカラー表示される）

L.H.A. 共に高値を示し，側方への体重移動の障害が両側とも高度になっていることを示していた。

考　察

DMD 群においては P. P. にても左右の圧分布に差を認めた。これは軽度とはいえ，脊柱変形により重心が体軸上になかったり，あるいは骨盤が脊柱に対して斜めなっていることによるものと考えられた。左右の殿部の圧分布の癒合が全例にみられたが，これは大殿筋の萎縮により殿部の緊張が低下しているものと考えられた。大殿筋は他の腰帯部の筋に比べ障害が初期より著明な筋として知られ[7]，これは今回の結果と対応する。

DMD 群において，L.D., R.D., B.D. の各方向で著明な坐位保持能力の低下が認められた。安静坐位が崩れ各方向に上体が傾いた時，これを戻して再び安定な状態にするためには，主として脊柱の運動に関与する筋が働く。DMD 群においては，L.D., R.D. に比べて B.D. は早期から低下することが示唆されたが，これは

表2　RHA と LHA の結果

Stage	年 齢	RHA (cm^2)	LHA (cm^2)
Ⅶ	21	143.6	140.0
Ⅵ	21	43.1	3.6
Ⅵ	17	50.3	131.7
Ⅵ	14	0	58.7
Ⅵ	14	0	35.9
Ⅴ	10	35.9	41.9
Ⅳ	11	0	0

DMD 群における，左方に上体を傾け時の右殿部に残る 5PSI 以上の圧の面積（right hiparea, RHA）と，右方に上体を傾けた時の左殿部に残る 5PSI 以上の圧の面積（left hip area, LHA）

脊柱を前屈する筋の筋力低下を反映したものと考えられる。すなわち前屈には主として頸部屈筋，腹直筋，腸腰筋が関与しているが，DMD においては，前2者が早期より著明に傷害されることがわかっており[3]，今回の結果もそれらの筋力が早期より低下したためであろう。

次に L.D. と R.D. 及び R.H.A. と L.H.A. の結果より Stage Ⅴ, Ⅵで左右両方向に対する坐位保持能力の差が認められた。側方へ傾いた脊柱を元の状態に戻すためには，主として固有脊筋に属する脊柱起立筋等の片側が働くことが必要である。今回の症例は側弯の程度はいずれも Cobb 法にて20度以下と軽度であったが，それでも著明な坐位保持能力の左右差が認められたことは，側弯がそれほど存在しない症例においても固有背筋の筋力には左右差があり，それにより，将来，側弯等の脊柱変形が起こる可能性が示唆されたと考えられる。桑原らは，DMD 患児の歩行時の足跡を詳細に観察し歩行における左右差を見いだし，これが体重心の移動に大きな影響を与え側弯の発生に関与する可能性があることを指摘している[4]。

Gibson らは，DMD の脊柱変形を予防するために，予め歩行可能な時期より対策を講じるべきであるとし，脊柱を伸長した坐位姿勢をとるように，胸腰推移行部にパッドを付し軀幹前面をプラスチック製シャーレで被覆しパットと結んだ装具を工夫している[5]。

野島は，DMD では機能の要請が強い筋ほど変性が進展しやすく，傍脊柱筋に負担が重くかかると筋の変性は加速され，そこに特に左右側に関しての筋力減弱の imbalance が加わり脊柱変形が進展するものと考え，やはり早期からの対策の必要性を強調している[6]。

従来測定し難かった固有筋力の左右差を今回の方法などで早期に測定し，なんらかの補強対策をとる工夫が必要であろう。

脊柱の側弯は胸郭の変形とも関係し心肺機能にきわめて重大な影響を与える。また坐位保持能力は食事や排便等の日常生活能力と密接に関係している。今後も症例を増やし，より詳細に観察を続けていきたい。

文　献

1）高柳哲也：筋ジストロフィーの運動機能．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59年度研究報告書，149, 1985

2）野島元雄，首藤　貴ら，運動機能の解析．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，161, 1987

3）祖父江逸郎，西谷　裕ら，筋ジストロフィー症の臨床．92, 1985

4）吉田富久，桑原英明ら，筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図学的所見について，その3－起立および歩行時の足跡の検討－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56年度研究報告書，167, 1982

5）Gibson D. A.: The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Orthop. 108 : 41, 1978

6）野島元雄，筋ジストロフィーに対するリハビリテーション．第一版，愛媛大学医学部整形外科学教室，愛媛，1987, p 133

筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　齋　藤　博　史[1)]，水　谷　　滋[2)]，藤　内　武　春[2)]
[1)] 徳島大学放射線科　[2)] 国立療養所徳島病院整形外科

要　旨

PMD 上肢の筋 CT 像から筋障害の特徴とその程度を検索し，あわせて上肢機能障害の9段階分類との関連性について報告する。

肩，上肢，前腕の各レベルで筋の平均CT値と断面積を求め，指標として脂肪の dencity をベースに各筋の相対的 CT 値を算出し，これと断面積の積を CT index とした。

肩レベルでは三角筋，棘下筋，肩甲下筋の順に CT index は低く，上腕レベルでは上腕三頭筋よりも上腕二頭筋の CT index が低かった。前腕レベルでは伸筋群より屈筋群の CT index が低く，とくに深部屈筋は他の筋より低かった。

肩，上腕の CT index は上肢機能障害分類の進展過程とよく対応していた。しかし，前腕では筋障害が軽度で CT index での障害段階区分は明らかでなかった。

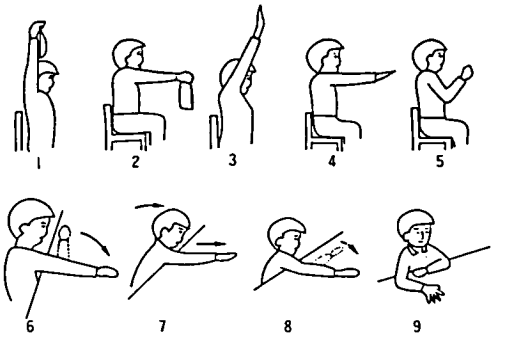
上肢筋 CT index と MMT には相関性がみられた。評価手段は異なるが筋の強さの指標として，臨床経過の筋障害の判定に筋 CT index は有用である。

目　的

PMD の上肢機能は病勢が進展し歩行不能になったのちも ADL の主役となる。この上肢機能の評価は効果的な運動訓練および ADL の維持をはかるために重要である。1981年以来，上肢機能障害の9段階分類を提唱し実用に供してきた[1)]。近年，PMD の骨格筋の障害を CT 画像から評価できるようになった。しかし，上肢についての筋 CT，また，筋力との関係についての研究はほとんど見当たらない。今回，上肢の筋 CT 画像から筋障害の程度および上肢機能障害9段階法との関連について検討した。

方　法

上肢機能9段階は動作学的な分類法であり，図1に示したように段階5までは抗重力テストで肩および上腕の屈筋が主力となる。段階6以上は机上での上肢伸展のパターンで，段階8，



1. 500g以上の重量をきき手にもって前方へ直上挙上する．
2. 500g以上の重量をきき手にもって前方90°まで挙上する．
3. 重量なしできき手を前方へ直上挙上．
4. 重量なしできき手を前方90°まで挙上する．
5. 重量なしできき手を肘関節90°以上屈曲する．
6. 机上で肘伸展による手の水平前方への移動．
7. 机上で体幹の反動を利用し肘伸展による手の水平前方への移動．
8. 机上で体幹の反動を利用し肘伸展を行ったのち手の運動で水平前方への移動．
9. 机上で手の運動のみで水平前方への移動．

図1　上肢運動機能障害度分類

9では前腕以下の手指運動が加わる。すでに自験例および全国共同研究調査例などから年齢，筋力テスト，ADL，下肢ステージなどとは相関があり，動作筋電図，動作分析などからみてもDMDの自然経過に対し妥当な分類であることは報告してきた[1~2]。

対象は上肢ステージ1～8までの関節拘縮，変形の少ないCTスキャンの可能なDMD症例を選んだ。CTは日立W400型（20A），ウインドレベル＋20HU，ウインド幅400，スライス幅5mmで画像化した。肩，上腕，前腕の各レベルでは体軸に垂直とし撮影した（図2）。上肢ステージは筋の強さを動作で表現したものである。この筋の強さをみるために，各筋の平均CT値から脂肪の値（−120）を差し引いた脂肪をベースにした相対的CT値を算出し，これに筋断面積（mm^2）の値をかけた数値を求めCT indexとした。DMD各筋の平均CT値は単位面積当りの筋線維の減少を意味するが，CT indexは変性のみでなく筋萎縮を反映した各筋の断面積が加わったもので，その筋の強さの指標となる。岩垣ら[3]は同様に筋の定量的方法を用いたCT indexと下肢の筋力について検討している。

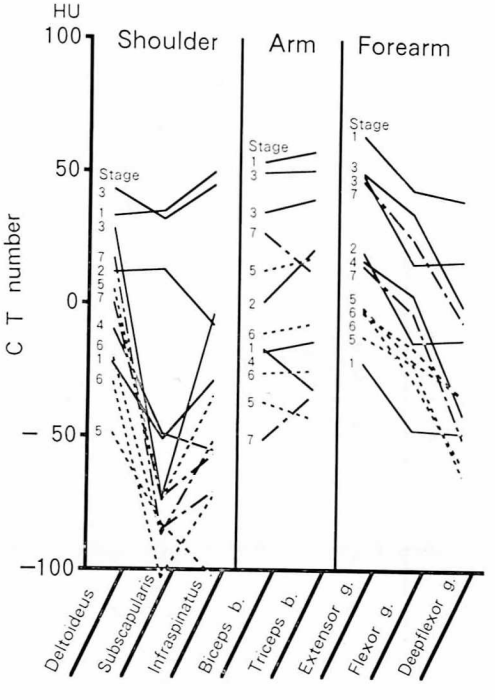


図2 上肢の筋のstageごとの平均CT値（DMD）

結果および考察

1．上肢の主な筋の平均CT値（図3）は各筋の変性の程度を知ることができる。CT値は末梢側が優位で高い。また，肩では肩甲下筋が，上腕では上腕二頭筋が，前腕では深部の屈筋が他の筋よりはやく障害されている。この筋障害の程度からみた各筋のCT値と上肢機能9段階区分の数値とは必ずしも一致していない。このことは前述したように上肢ステージは筋の強さを動作で表現したものであることによる。元来，上肢運動は自由度が高く極めて複雑な動作である。ことにDMDでは広範囲に筋群が障害され，その筋弱化は筋の不均衡，関節の不安定性，代償運動などとともない，運動学的には複雑な三次元的な空間動作を示す。この上肢動作をテストのために単純化，しかも実用的な基本的動作ユニットにしたのが上肢ステージである[1]。したがって主動作筋の平均CT値からみた場合上肢ステージとは合致しない。

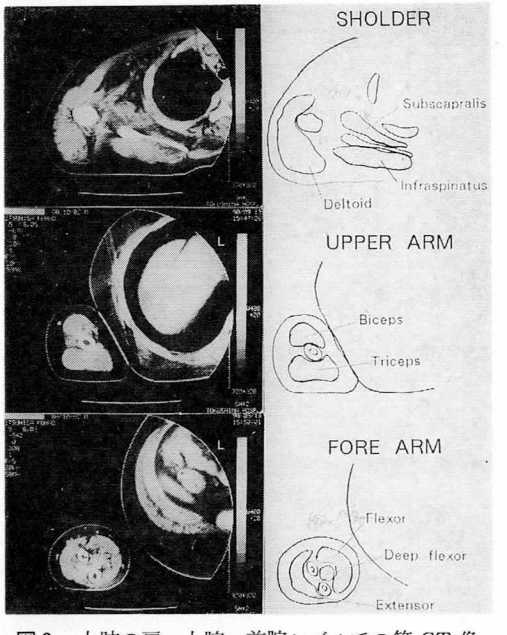


図3 上肢の肩，上腕，前腕レベルでの筋CT像（DMD，11歳，Stage V，上肢stage II）

2．上肢の主な筋を CT index（図4）でみると肩，上腕など上肢の近位筋では上肢ステージとよく対比している。しかし，前腕レベルでは上肢ステージとの関係は一様でない。以下，上肢各レベルでの CT index と上肢ステージの関係について示す。

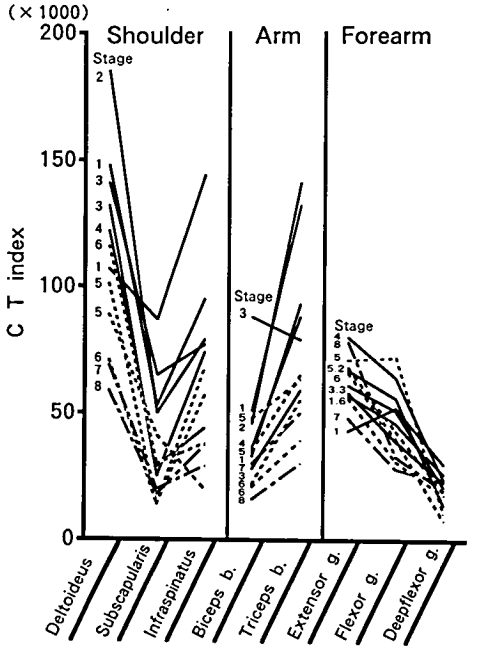


図4　上肢の筋の Stage ごとの CT index

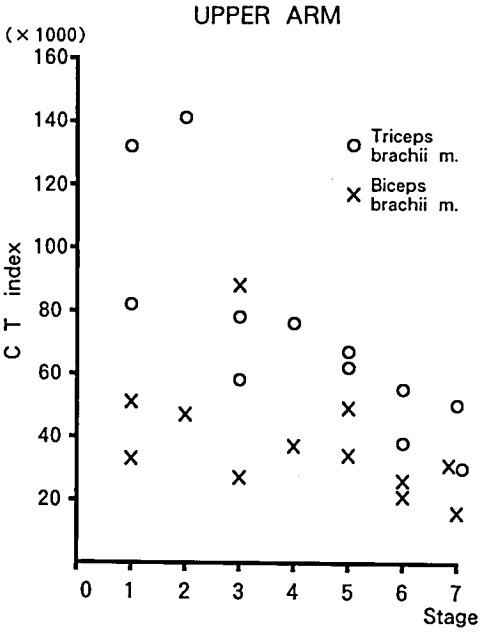


図6　上腕レベルでの上肢ステージと筋 CT index

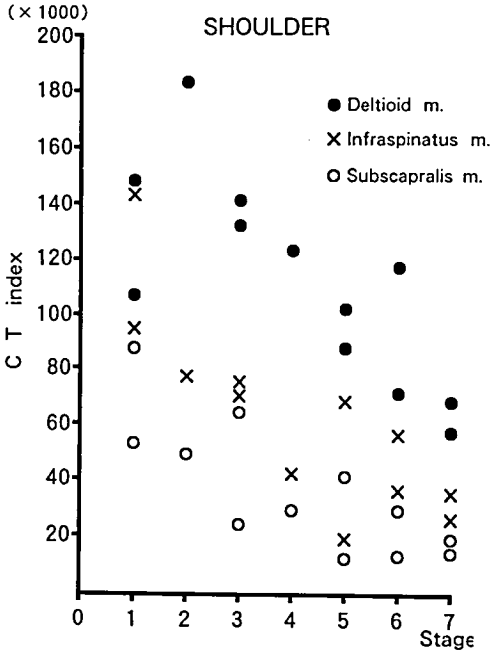


図5　肩レベルでの上肢ステージと筋 CT index

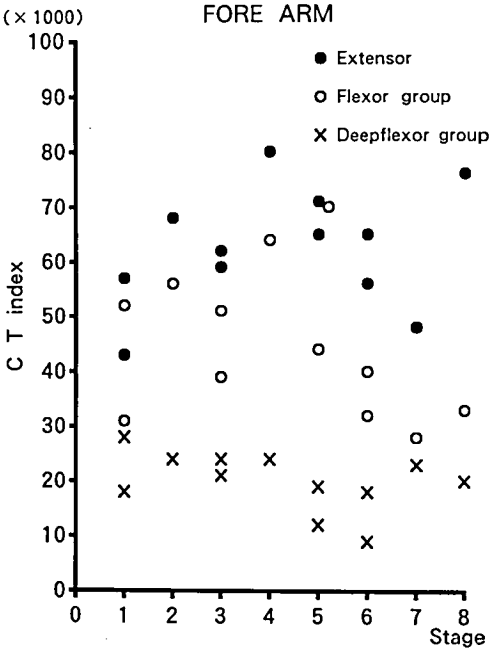


図7　前腕レベルでの上肢ステージと筋 CT index

3．肩レベルの CT index は上肢ステージとともに低下している（図5）。動作的にみて肩屈曲の主動作筋は三角筋であり，肩甲下筋，棘下筋は肩関節固定として働きその CT index は低値である。三角筋（前部線維）は上肢ステージ1～4の主動作筋である。元来，肩甲下筋は内旋筋，棘下筋は外旋筋である。肩屈曲には烏口腕筋も主動作筋として，また，上腕二頭筋，大胸筋（鎖骨部）は補助筋として働く。

4．上腕レベルでの CT index は上肢ステージとともに低下している（図6）。伸筋の上腕三頭筋が屈筋の上腕二頭筋より CT index は高い。この関係は CT 値でも同様である。しかし，徒手筋力テストでは屈曲が伸展より高い値で，CT でみる筋変性とは相反することになる。このことは肘屈曲動作では上腕二頭筋と同時に腕撓骨筋，上腕筋などが主動作筋として働くが，CT index ではスキャンレベルでとらえられなかったこの二つの筋を除いてみているためである。上肢9段階分類でのステージ5は筋力テストと同様に肘屈曲であって，上腕二頭筋単独の筋の強さを示すものでない。なお，肘屈曲では負荷による筋活動の広がりのほか補助筋として前腕屈筋，代償動作として手関節屈筋が参加する（Steindler 現象）。

5．前腕レベルでの CT index は上肢ステージの進行との関連性がみられない（図7）。前腕部の平均 CT 値は上肢中枢側より高く，筋変性の程度は軽い，筋は比較的温存されているわけである。また，前腕部筋 CT 画像では各筋の断面輪郭を明瞭に同定できなかったので大きな筋の集団として判定した。CT 値，CT index からみて屈筋群が早く障害されることは明らかである。筋力テストからみた場合には屈筋と伸筋ではほぼ同じ程度である。なお，上肢ステージ6以上のテストでは上肢の伸展パターンでみるが，このリーチ動作には上腕，体幹の代償動作も加わる総合的な上肢運動となっている。

6．CT スキャンと同一被験者についての徒手筋力テストの値を示した（図8）。MMT からみて末梢例の筋の残存，中枢側の筋力の低下の程度，さらに屈筋，伸筋の比較などがわかる。

MMT は筋の強さについて統一された手技で実施するもので，主動作筋のほかに補助筋である共同筋あるいは関節固定筋などの筋運動が加わったものである。したがって単一の筋の CT 値，CT index の数値とは同一視することはできない。

7．早期に障害される肩，上腕の筋力テストの値と上肢ステージの関係および筋力テスト値と上肢各レベルでの CT index との関係を示した（図9）。いづれも相関的である。ただ CT index で上腕二頭筋が上腕三頭筋より低い値は前述した肘屈曲で働く腕撓骨筋，上腕筋を CT スキャンでは加えていないためである。

上肢の CT index は筋力テストとは評価手段は異なるが臨床的経過をみる場合，筋の強さを表す一つの指標として有用である。なお，下肢

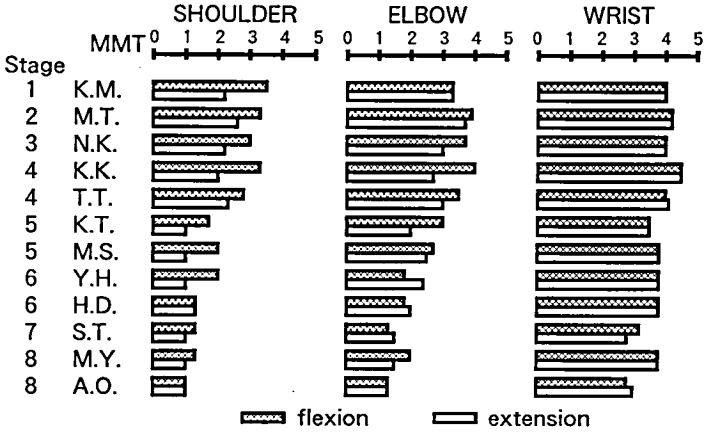
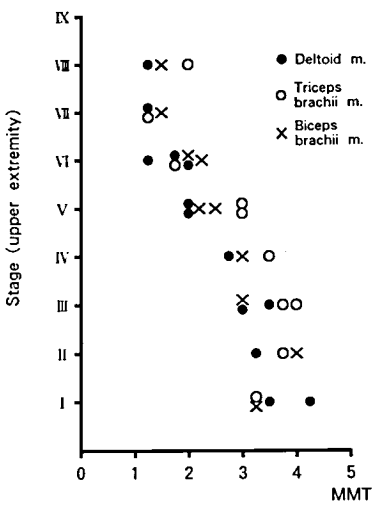


図8　DMD 上肢ステージの徒手筋力テスト（MMT）



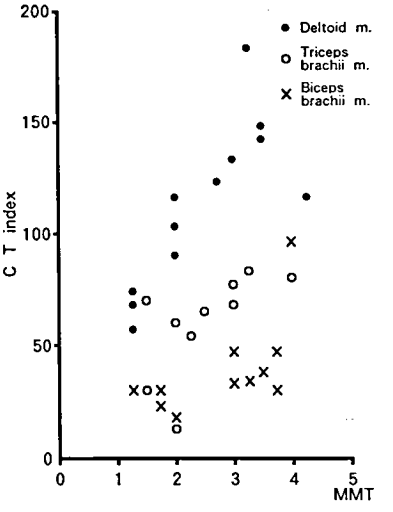


図9　上肢筋力（肩，上腕）と上肢ステージ

上肢筋力（肩，上腕）と CT index

の筋については岩垣ら[3]の報告では CT index と筋力の相関性がみられている。

まとめ

上肢機能障害の9段階分類は上肢の動作パターンを単純化し臨床的実用性をねらったもので筋弱化の程度を評価する一手段である。筋 CT 画像から筋の強さを推定する CT index でもって筋弱化の程度を裏付けすることができた。障害の高い例では関節拘縮，変形などのため CT スキャンが不可能で筋 CT 画像には限界があるが，筋の CT index は筋障害を評価する有用な手法である。また，上肢9段階分類は手技的にも簡易であり日常生活動作にも則した妥当な上肢機能評価といえる。

文　献

1）松家　豊：上肢機能の経過とその評価，総合リハビリテーション，**11**，245-252，1983

2）松家　豊ほか：筋ジストロフィー症の上肢機能障害，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，昭和59年度報告書，300～304，1985

3）岩垣克己ほか：Duchenne 型筋ジストロフィー下肢筋 CT 像の定量的解析，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，昭59年度報告書，181-185．1985

Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形について

――高度進行群の検討――

班　　員　五十嵐　勝　朗
国立療養所岩木病院

共同研究者　大竹　進[1)]，高橋　真一郎[1)]，秋元　義巳[2)]
窪田　廣治[2)]，黒沼　忠由樹[3)]，小出　信雄[3)]
蝦名　理加[3)]

[1)] 整形外科　[2)] 内科　[3)] 小児科

1．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[1~5)]。これらに対し，欧米では，手術的治療が早期から行われているが[6~7)]，高度側弯例の自然経過を明らかにする必要がある[8)]。今回，40度以上の高度側弯例について脊柱変形を経年的に検討したので報告する。

2．対　象

1980―1990年までの当院の DMD のうち，40度以上の側弯を合併した18例を対象にした。機能障害度は６―８で，歩行可能例はいなかっ

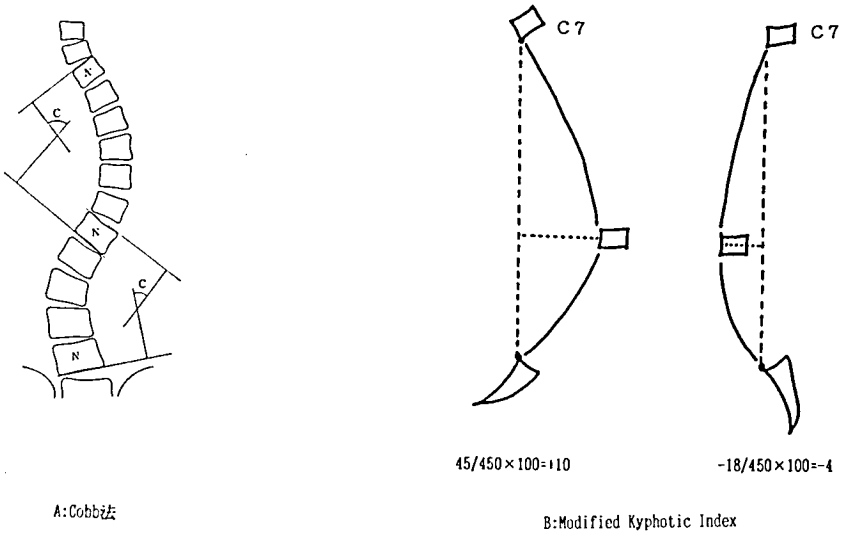


図１　Cobb 法と Modified Kyphotic Index
A：Cobb 法　B：Modified Kyphotic Index

た。

年齢は，12才から23才，17.3±2.9才（平均±標準偏差）で経過観察期間は，1年から10年，平均6.8年であった。

3．方　法

坐位にて全脊柱のX線撮影を2方向で行い側弯は，Cobb 法にて計測した。前後弯は，modified kyphotic index[1)9)] を求め，身長は，arm span で評価した（図1）。

坐位保持の困難な機能障害度8の症例は，ベルトを胸にあてる補助具を用いて坐位を保持した（図2）。これについて，カーブパターン，側弯と前後弯との関連，および，経年的に観察できた例については，側弯の進行と growth spurt，%VC との関連についても検討した。

4．結　果

Double curve は2例で，2例とも胸椎部右凸，腰椎部左凸で，T1-T9：45度，T9-L5：85度，T3-T12：53度，T12-L5：51度の側弯であった。Single curve は18例中16例，89％で，40度から128度，平均71度であった。Harrington factor は，4.6-11.1平均7.7と long curve が多かった。

高位別には，thoracic 6例，throaco-lumbar 3例，lumbar 7例であった。左右別では，右凸5例，左凸11例で約70％は，左凸側弯であった。Double curve の腰椎部側弯も入れると18例中13例，72％に腰椎部左凸側弯がみられた。

側弯と前後弯についての検討では，特に前弯で側弯の強い症例と，後弯で側弯の強い症例があり（図3，4），modified kyphotic index は，－17から26で，平均は1.3とほぼ垂直な脊柱を示した。今回の高度側弯群での調査では，いままで報告されたような側弯と後弯との関係[10)]は認められなかった。

経時的に脊柱変形を観察した11例について，それぞれの側弯度に対応した年齢を求め，側弯の進行について検討した。横軸に側弯度，縦軸

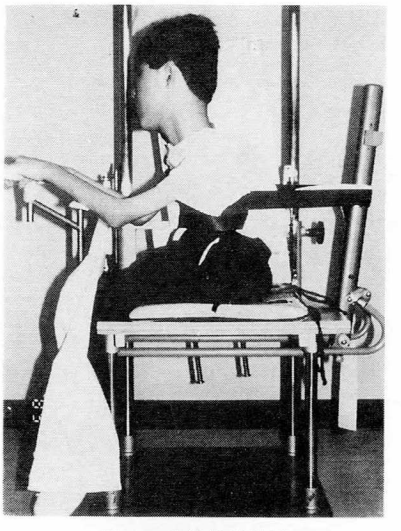


図2　坐位保持装置

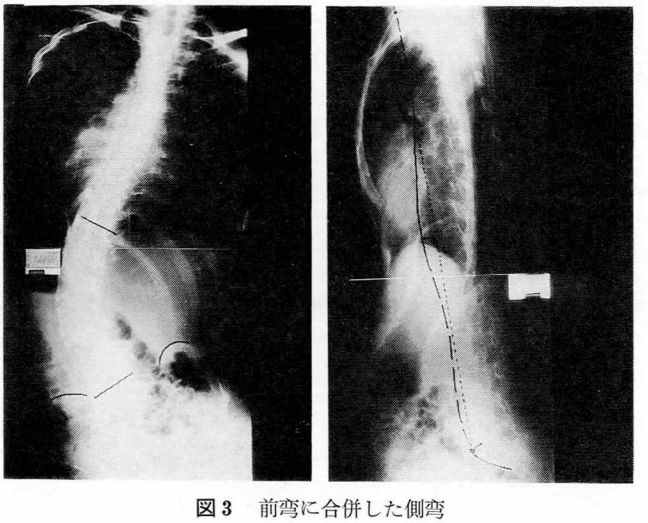


図3　前弯に合併した側弯

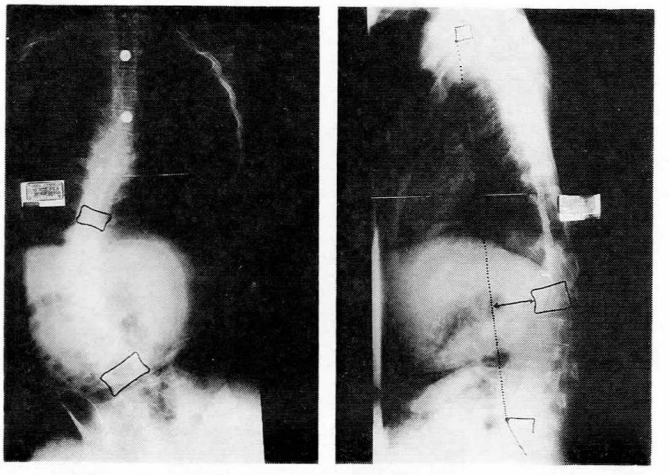


図4　後弯に合併した側弯

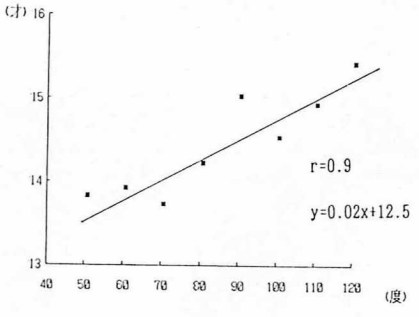


図5　Cobb 角と年令

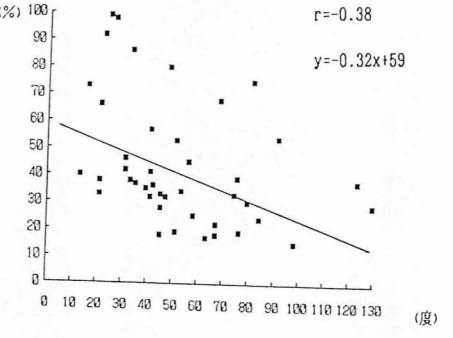


図7　Cobb 角と% VC

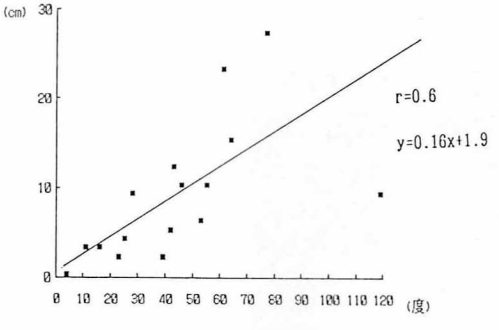


図6　Cobb 角と身長の伸び

に年齢をとると，年齢と共に側弯は進行し，60度を越えた年齢は平均13.9才，100度を越えたのは，平均14.5才であった（図5）。

次に側弯の進行と Growth spurt について検討した。横軸に進行した Cobb 角，縦軸に同じ期間の Arm span の伸びを対応させると，r＝0.6 の有意な相関がみられ，身長の伸びが大きい時期に一致し側弯も進行していた（図6）。

DMD 脊柱変形の手術的治療・全身麻酔を考える際には，側弯の進行にともない %VC も低下するため[1]，その時期が問題になる。ここでは，高度側弯群における側弯度と %VC の関係について検討した。横軸に Cobb 角，縦軸にそれに対応した %VC をとると，5%の危険率で有意な相関がみられた。Cobb 角40度の %VC は46%，60度は40% であったが，%VC が側弯が余り無い時期から低下する症例と進行してから低下する症例と，症例により違いがみられた（図7）。

5．考　察

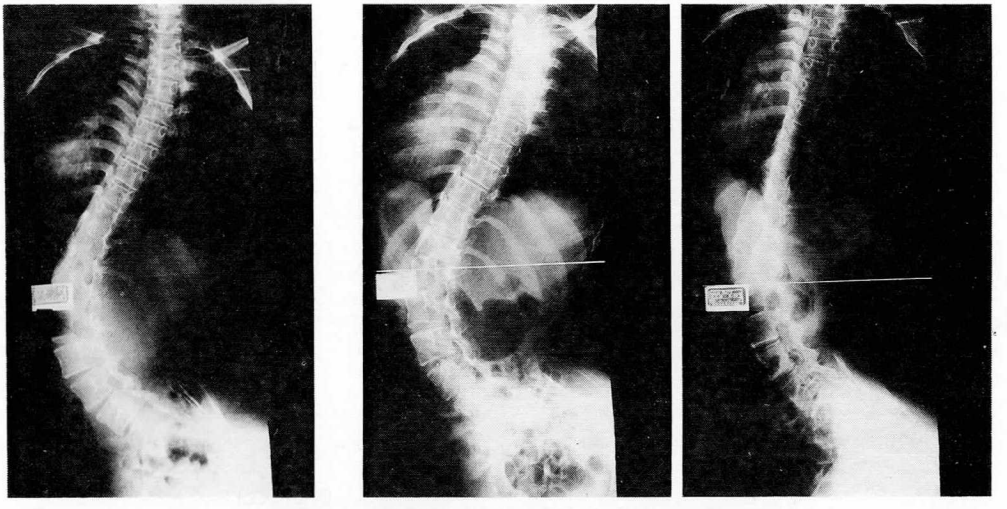
松家[2]は，DMD の側弯について，20度以下を非進行群，20度以上を進行群と分類し，その

うち40度以上の側弯は約25%で，40度を越えて急激に進行する例が多いことを報告している。このことから，今回は，40度以上に進行した例を高度側弯群として検討した。

前後弯と側弯の進行について Wilkins の報告以来後弯変形に側弯が合併することが多いといわれてきた。しかし，今回の結果は，一定の傾向がみられず，平均の modified kyphotic index は平均1.3で垂直な脊柱を示し，前弯変形に高度の側弯が合併した例も見られた。

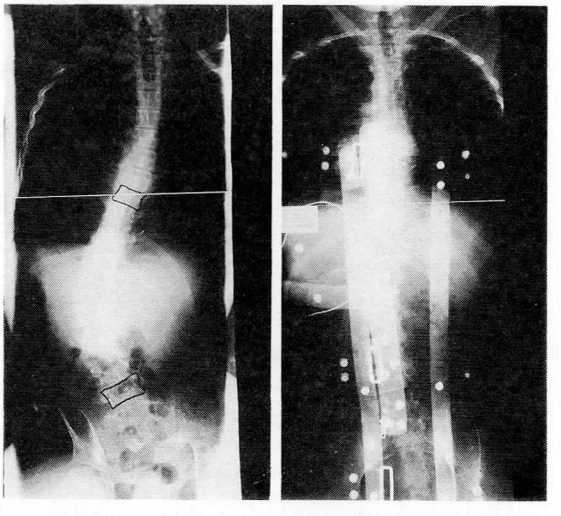
Dickson[12] は，特発性側弯症の検討で，椎体の前方が後方に比べて高く，頂椎の側面像では，前弯になっていると報告している。DMD においても特発性側弯と同様に Growth spurt に一致して側弯の進行がみられたことから，椎体の前方と後方の高さの検討が重要と思われる。

側弯の左右別については，軽度の側弯例もいれた検討では，明かな傾向がみられない。しかし，今回，40度以上に進行した例については，



A：坐位　　B：仰臥位回旋位（反時計回り）　　C：仰臥位回旋位(時計回り)

図8　側弯と椎体の回旋



A：坐位装具無し　　B：仰臥位 SOS 装着

図9　夜間用装具

腰椎部左凸側弯が高頻度に認められ注目される。特発性側弯症については，右凸，胸椎部側弯が多く，その病因として，Dickson は，心臓，大動脈との関連について考察している。

DMD については，筋力低下による Collapse spine と考えられるが，日常生活習慣，関節拘縮のほか，胸部，腹部内臓の関与も考えられる。特に，歩行不能になり，股関節の屈曲拘縮が出現すると，夜間臥床時，腰椎の回旋変形を生じ，これとの関連も考えられる（図８）。

側弯の治療については，欧米では，装具治療は無効とされ，早期の脊椎固定術が行われている。日本でもいろいろな装具が開発されたが，有用性については，疑問視されてきた。特に，呼吸不全の進行した症例で，腰椎部の側弯に対しては，問題が多いと思われる。しかし，呼吸障害が比較的軽度な症例で，胸腰移行部の側弯に対しては，装具の効果が期待でき，現在夜間装具として試みている（図９）。

6．まとめ

1．40度以上に進行した DMD 脊柱側弯18例について検討した。
2．18例中13例（72%）に腰椎左凸側弯を認めた。
3．前後弯と側弯の関係は認められなかった。
4．側弯の進行と growth spurt には有意な相関がみられた。

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弯の経時的変化とその対策．脊柱変形 **1**：69，1986
3）坪井　順，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）Robin GC et al. Scoliosis in childhood muscular dystrophy. J. Bone Joint Surg. **53-A**: 466, 1971
6）金田　清：Neuromuscular Scoliosis の手術療法．整形外科 MOOK **18**：256，1981
7）Weimann RL, Gibson DA et al: Surgical stabilization of the spine in Duchenne muscular dystrophy. Spine **8**, 776-780, 1983
8）Hsu JD: The natural history of spine curvature progression in the nonambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. Sipne **8**, 771-775, 1983
9）Wilkins KE, et al: The patterns of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. J. Bone Joint Surg. **58-A**: 24, 1976
10）Gibson DA, et al: The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Orthop. **108**: 41, 1975
11）太田和夫，加藤幹夫ほか：側弯症の肺機能．臨整外 **12**：1034，1977
12）Dickson RA, Lawton JO et al: The pathogenesis of idiopatic scoliosis. ed. by Leatherman KD, Dickson RA, Butterworth Pub CO, London 1988, p 1.

定量的筋電図法の研究

——myopathy index の筋肉差——

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，小　森　哲　夫，田　邊　　等
東京都立神経病院神経内科

要　旨

定量的筋電図法的に，筋原性変化の特徴を表わす myopathy index (MI) (12項目，10点満点) を，今年度は各種ミオパチーの第1背側骨間筋 (I筋) に応用し，昨年度報告の上腕二頭筋 (B筋) の成績と対比し，筋肉差について検討した。対象は，Duchenne 型 PMD (DMD) 10例，FSH 型 (FSH) 11例，LG 型 (LG) 13例，多発性筋炎 (PM) 10例，正常6例のI筋から記録した，それぞれ，32，38，47，28，36の最大随意収縮筋電図である。I筋の MI (平均値) は，DMD 3.8，FSH 1.0，LG 0.8，PM 0.4，正常0で，B筋の MI，それぞれ，6.8，3.7，2.7，3.9，0.04 に比し低値で，近位筋優位障害に合致した。項目別異常出現率も，MI 値に符合し FSH，LG，PM では各項目で低値であった。DMD では比較的高く，I筋への障害の波及を示唆した。またI筋の特徴として，B筋にくらべ，1秒間棘数，棘数増加分が低い傾向がみられた。これら筋肉差の一因として，運動単位の構造の差を推定した。

定量的筋電図法的に，筋原性変化の特徴を表わす myopathy index (MI) を，今年度は，各種ミオパチーの第1背側骨間筋 (I筋) に応用し，昨年度報告[1] の上腕二頭筋 (B筋) の成績と対比し，筋肉差について検討した。

対象と方法

対象は表1に示すように，Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 10例，顔面肩甲上腕型

表1　対　象

	例数	男　女	年齢 (歳) 平均 (範囲)	罹病期間 (年月) 平均 (範囲)	MMT (平均)	分　析 筋電図数
Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD)	10/11	10　0 /11　0	12 (9-15) /12 (8-15)	8.3 (2.2-13.6) / 7.9 (2.2-13.6)	3.4 (2-5) /3.0 (2-4)	32/35
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症 (FSH)	11/12	4　7 / 5　7	44 (22-70) /43 (22-70)	24.8 (3.2-39.1) /24.2 (3.2-39.1)	3.8 (2-5) /3.1 (2-4)	38/41
肢帯型筋ジストロフィー症 (LG)	13/14	7　6 / 7　7	34 (18-48) /34 (18-48)	14.9 (3.3-28.1) /14.1 (3.3-28.1)	4.3 (3-5) /3.5 (2-5)	47/51
多発性筋炎 (PM)	10/13	1　9 / 2　11	42 (9-70)	2.2 (3.0- 6.0) / 2.1 (1.0- 6.0)	4.6 (4-5) /4.2 (3-5)	28/53
正　常	6	6　0	21 (20-23)		5	36/36

(I筋/B筋)

表2　Myopathy Index (MI)

	Normal B	Limit I	MI score
(1) No. of Spikes (NS)	>306	*>402	1
(2) Mean Amplitude, μV (MA)	<120	**<260	0.5
(3) Maximum frequency (MxF)	> 92	> 86	0.5
(4) % to NS (%)	> 37.7	> 29.8	1
(5) Increase NS (INS)	> 71	> 80	0.5
(6) % to NS (%)	> 29.8	> 28.2	1
(7) Class A1 NS (A1)	> 30	> 32	1
(8) % to NS (%)	> 12.9	> 11.2	1
(9) Class A1, 2 NS (A1.2)	>119	>118	0.5
(10) % to NS (%)	> 50.6	> 40.9	1
(11) Class A1, D2 NS (A1.D2)	> 13	> 11	1
(12) % to NS (%)	> 4.9	> 3.7	1
	(mean±3SDs)		10

Normal: 6 cases, 36 EMGs, B: Biceps brachii, I: Interosseus dorsalis 1, *: more than Mean+3SDs, **: less than Mean−3SDs, Class: Class interval of frequency distribution, A: Amplitude, D. Duration

(FSH) 11例，肢帯型 (LG) 13例，多発性筋炎 (PM) 10例および正常対照6例のI筋から記録した，DMD 32, FSH 38, LG 47, PM 28, 正常36筋電図である。性，年齢，罹病期間，徒手筋力テスト (MMT) の成績（0～5評価）は表1のようである。対比する昨年度報告のB筋のデータも併記した。なおI筋の対象は，いずれもB筋のものに含まれる。また MMT にみるように，対象としたミオパチーは，いずれも近位筋優位障害を示す症例である。

筋電図は，一芯同心針電極で，母指内転，示指外転での最大随意収縮時のI筋筋腹から導出した。各例の筋電図は，正常では各筋の，少なくとも5 mm 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，昨年度の報告[1]と同じである。1秒間の最大随意収縮時筋電図波形を 250 μV 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 (A) と持続 (D) のヒストグラムおよびA・D相関表（A：区間，100 μV，級1～40；D：区間 1 ms，級1～40）を作成し，さらに noise level を 100 μV から 50 μV に下げた際の NS の増加分 (increase NS, INS) を算出し，表2に示すように，MI を求めた。

結　果

1．I筋の MI と項目別異常出現率

I筋の MI と項目別異常出現率は，表3のよ

表3　MI score と項目別異常出現率（I筋）

MI 項目	DMD	FSH	LG	PM
(1) NS	0%	3%	2%	14%
(2) MA	0%	0%	0%	0%
(3) MxF	25%	11%	11%	4%
(4) %	59%	11%	13%	0%
(5) INS	19%	11%	6%	0%
(6) %	50%	11%	9%	0%
(7) A1	44%	11%	6%	0%
(8) %	63%	11%	6%	4%
(9) A1.2	34%	13%	11%	4%
(10) %	59%	11%	11%	0%
(11) A1.D2	19%	18%	9%	14%
(12) %	44%	13%	15%	0%
MI (平均±SD)	3.8±3.3	1.0±2.4	0.8±2.1	0.4±0.7
(範囲)	0-8	0-8.5	0-8.5	0-2

うである。MI は平均値で，DMD 3.8, FSH 1.0, LG 0.8, PM 0.4であり，項目別異常出現率は，MI の値から推測されるごとく，FSH, LG, PM とも，各項目で低値であった。DMD では比較的高値で，I 筋にも障害の及んでいることを示唆した。

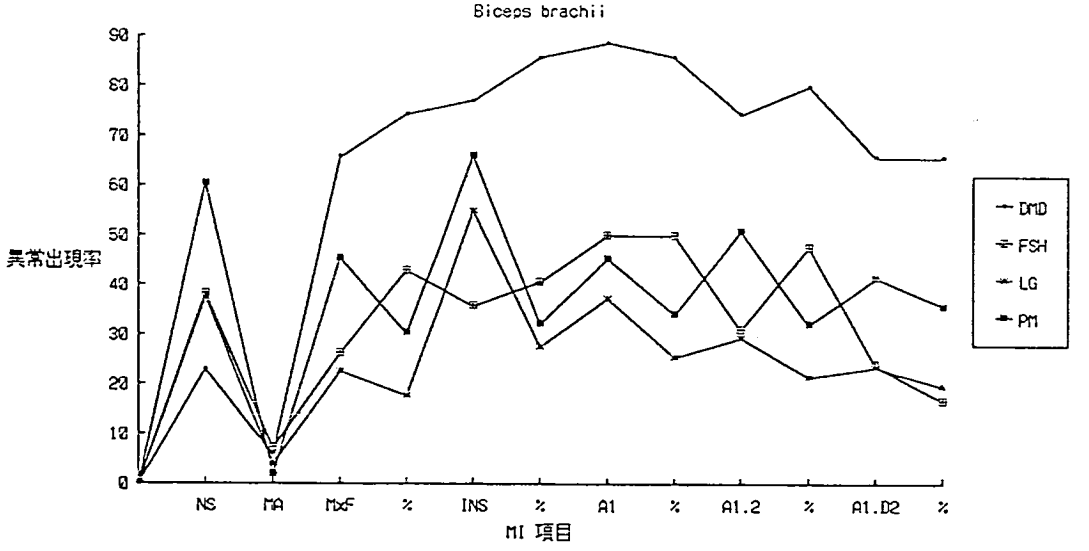
2．B筋とI筋の比較（表2，4，図1）

a．正常対照におけるB筋とI筋の比較

MI 各項目の平均値±3SD で設定した正常限界は，表2のごとくB筋とI筋で差があり，主要項目の実数は，表4のごとく，B筋の方がI筋より棘数が少なく，低振幅の傾向であった。

b．各種ミオパチーにおけるB筋とI筋の比較

B筋の MI は，I筋の MI より明かに高値で，対象の近位筋優位障害と一致するものであった。B筋とI筋の項目別異常出現率を比較してみると，図1のごとく，B筋にくらべI筋



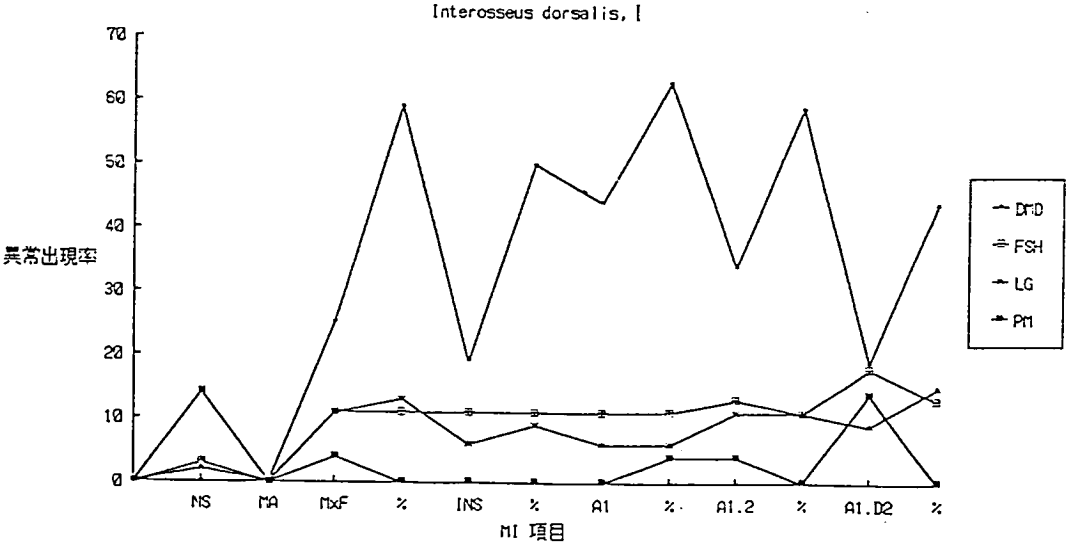


図1　MI の項目別異常出現率のB筋とI筋の比較

表4　MI, 主要項目と MMT（B筋とI筋の比較）

MI 項目		Normal	DMD	FSH	LG	PM
NS	I	242±53	219±40*	270±60*	280±55**	288±99*
	B	223±28	250±68*	254±130	296±89**	328±93**
MA (μV)	I	720±330	290±133**	670±350	540±250**	650±210
	B	440±100	210±60**	300±170**	360±140**	310±130**
INS	I	37±16	62±19**	46±20**	51±16**	40±16
	B	41±10	90±29**	63±24**	75±22**	89±32**
%	I	14.1±4.7	28.9±8.1**	17.1±8.2	18.5±6.0**	14.7±4.9
	B	18.4±3.6	36.1±6.9**	32.0±15.7**	27.1±10.0**	27.9±11.2**
MI (平均)	I	0	3.8	1.0	0.8	0.4
	B	0.04	6.8	3.7	2.7	3.9
MMT(平均)	I	5	3.4	3.8	4.3	4.6
	B	5	3.0	3.1	3.5	4.2

*：P<0.05,　**：P<0.01
B：biceps brachii,　I：interosseus dorsalis 1

で, NS と INS が低い傾向がみられ，両筋間の差として注目された。

表4に，I筋の MI 主要項目の平均値と標準偏差を，正常対照との間の有意差を付して示してある。参考にB筋のデータも付記した。I筋についてみると，NS に関しては，FSH, LG, PM では有意に高値で, DMD では低値を示し, INS に関しては，DMD, FSH, LG で有意に高いことがみられた。

このI筋の傾向は，昨年度B筋で示した，筋原性変化は，まず NS と低振幅・短持続成分の増加として現われるという知見[1] が，I筋にもあてはまることを示唆している。ただI筋では，その変化が正常範囲内で推移するために異常としては表われにくいと推察される。

考　察

定量的筋電図法的に定められた MI は，近位筋優位障害の各種ミオパチーで，臨床像に符合してB筋高値，I筋低値を示した。また DMD ではI筋にも障害がかなり及んでいることが示された。そしてI筋ではB筋にくらべ，筋原性変化が表われにくい傾向のあることが認められた。

健常人におけるB筋とI筋の筋電図的および形態的データを，比較して示したのが表5である[2)3)]。運動単位電位（motor unit potential, MUP）はI筋の方が短持続, 高振幅，単純波形の傾向があり，この差が干渉波（interference pattern, IP）にも反映されている。またB筋とI筋の筋肉のサイズを考慮して，運動単位（motor unit, MU）の構造をみた場合，この筋電図的差は，I筋はB筋より運動単位領域（motor unit territory, MUT）が狭く，個々の MU の筋線維密度（fiber density, FD）が高いことに由来していると推測される[2)]。

表5　健常人のB筋とI筋の比較

		B	I
MUP	持続（平均）	10.4 ms	8.7 ms
	振幅（平均）	210 μV	260 μV
	波形		
	2-3相	82.9%	90.7%
	ノッチ(−)	73.1%	80.4%
IP	1秒間棘数	223	242
	平均振幅	430 μV	720 μV
形態	運動単位数	774	119
	神経支配比	750	340

MUP：motor unit potential
IP：interference pattern

従来 conventional EMG は，ミオパチーの特徴は短持続，多相性 MUP と低振幅 IP にあるとし，また multilead EMG は MUT の減少を指摘し，いずれも MU でのランダムな fiber loss によると解釈している[4) 5)]。近年の SFEMG による知見補遺は，ミオパチーでは FD は増加していることを指摘し，その発現機序として fiber splitting, branched fiber, ephaptic transmission など myogenic mechanism を推測している[6)]。

このような myogenic mechanism は，B筋とI筋の MU の差により，表現型としての現われ方に差を生じる可能性が推察される。また MU の筋肉差が，myogenic mechanism の出現の難易を左右する可能性も考えられる。

参考文献

1）廣瀬和彦，大竹敏之，横田隆徳，平島富美子，小森哲夫，田邊　等：定量的筋電図法の研究——myopathy index の応用——．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，平成2年3月，p. 200-204

2）廣瀬和彦，祖父江逸郎：随意収縮時筋電図波形の分析——健常者における M biceps brachii とM interosseus dorsalis Iの比較——．臨床神経，**10**：626-633，1970

3）Buchthal, F, Schmalbruch, H：Motor unit of mammalian muscle. Physiological Reviews, **60**：90-142，1980

4）Buchthal, F：Diagnostic significance of the myopathic EMG, in Pathogenesis of Human Muscular Dystrophies (ed. L P Rowland), p 205-218. Excerpta Medica, Amsterdam, 1977

5）Buchthal. F, Kamieniecka. Z：The diagnostic yield of quantified electromyography and quantified muscle biopsy in neuromuscular disorders. Muscle & Nerve **5**：265-280, 1982

6）Hilton-Brown, P. Stålberg, E：Causes of the increased fiber density in muscular dystrophies studied with single fiber EMG during electrical stimulation. Muscle & Nerve, **8**：383-388, 1980

筋緊張性ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィーの電気生理学的検討

——瞬目反射による脳幹機能評価——

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　野　呂　浩　史[1)]，石　川　幸　辰[2)]，岡　部　　稔[2)]
永　岡　正　人[2)]，石　川　悠　加[3)]
[1)] 国立療養所八雲病院神経内科　[2)] 国立療養所八雲病院小児科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MyD）および先天性筋ジストロフィー症（以下 CMD）は，共に顔面筋麻痺を呈する。また，両疾患ともに病理学的に中枢神経系の異常が報告されている。今回，両疾患患者において瞬目反射（blink reflex；BR）を施行し，BR 上の脳幹内伝導路障害の有無および BR 所見と顔面筋麻痺の関わりについて検討した。

MyD，CMD（福山型）ともに大部分の症例は，BR 上，橋を中心とし三叉神経主知覚核を含む広範囲の脳幹内伝導路障害の存在を認めた。
しかし，顔面神経運動核レベルに限局した異常所見を呈した症例は少なかった。また，CMD のうち非福山型には異常所見を認めなかった。

目　的

MyD および CMD は，共に顔面筋麻痺を呈する。また，両疾患ともに病理学的に中枢神経系の異常が報告されている。今回われわれは，両疾患患者において BR を施行し，BR 上の脳幹内伝導路障害の有無および BR 所見と顔面筋麻痺の関わりについて検討した。

対　象

(1) MyD：13例（男性7例，女性6例，平均年齢は20.6歳，内訳は先天型10例，成人型3例）。
(2) CMD：7例（男性4例，女性3例，平均年齢は16.9歳，内訳は福山型5例，非福山型2例）。
(3) 正常対照群は中枢神経系および顔面筋機能が正常な15例（男性13例，女性2例，平均年齢は21.0歳）。

方　法

(1) BR は三叉神経第1枝である眼窩上神経を一側ずつ経皮的に電気刺激し両側眼輪筋より誘発筋電図を記録した。その際，探査電極は下眼瞼に，基準電極は眼裂外側部に設置した。分析時間は 100 msec，周波数帯域は 20 Hz～3 KHz とした。記録は4回の反応を重複記録し再現性を確認した。
(2) R1 および（直接性 R2）IR2 と（共感性 R2）CR2 の各波形の有無，絶対潜時および潜時差を評価の対象とした。反応が全く無いものの，正常対照群15例の潜時および潜時差の平均値 ±3 SD を逸脱したものを異常と判定した。また，各波潜時および波形の異常パターンより BR 上の脳幹内伝導障害部位を

推定した。

結　果

図1に正常例を示す。各波とも再現性を持って導出され潜時も正常である。図2に先天型MyD症例のBRを示す。R1の絶対潜時が左右ともに延長していた。両側性の三叉神経主知覚核の障害が推測された。図3に成人型MyD症例のBRを示す。刺激側と同側のR1とIR2は正常だが，CR2は両側ともに無反応であった。刺激と対側の顔面神経神経核への交叉性延髄上行性介在neuronの両側性障害が示唆された。図4に福山型CMD症例のBRを示す。右R1潜時が左R1に比べ，有意に遅延していた。また，右刺激時の左CR2が右CR2に比べ有意に遅延していた。右三叉神経主知覚核の障害と左顔面神経神経核へ向う交叉性上行性介在neuronの障害が示唆された。

MyD各症例の所見を絶対潜時および潜時差に分けてまとめた（表1）。症例1～10は先天型，症例11～13までは成人型である。各波の異常タイプ別に分けた場合，R1のみ異常を認めるものは7.7％，R2のみ異常を認めるものは15.4％，R1とR2ともに異常を認めるものは38.5％であった。全体では61.5％に異常を認めた（表2）。

同様にCMD各症例の所見をまとめた（表3）。症例1～5は福山型，症例6，7は非福山型である。福山型と非福山型に分けてBR異常をみると，前者は全例に異常を認めたが，後者は2名ともに正常であった。さらに，福山型の異常を分類すると，R1のみ異常を認めるものは60.0％，R2のみ異常を認めるものは20.0％，R1とR2ともに異常を認めるものも20.0

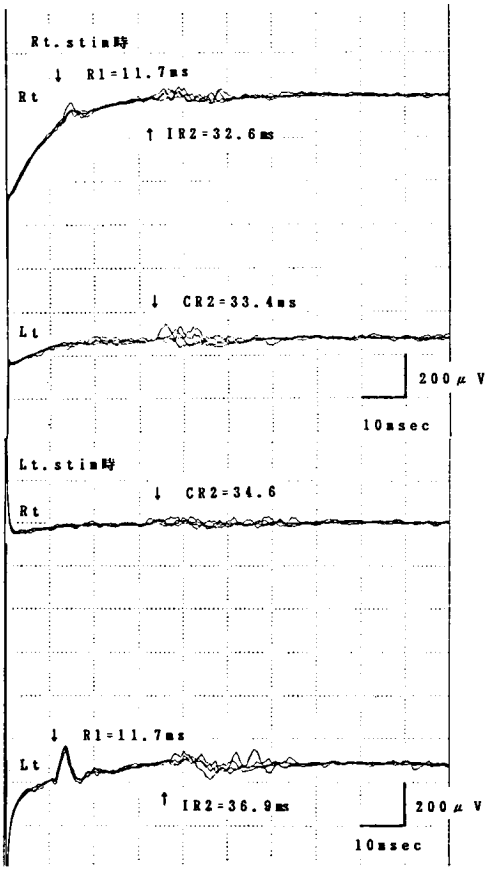


図1　正常例. M. K (34y, F)

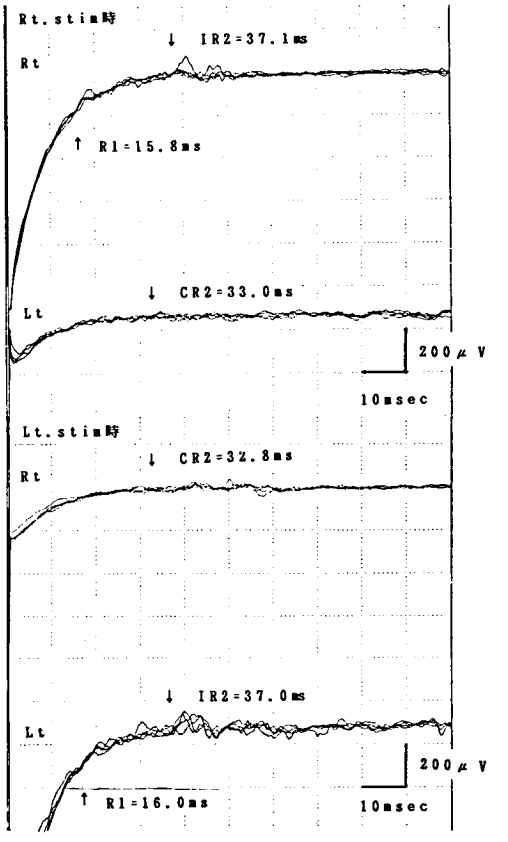


図2　症例. M. K (32y, F), MyD
R1は両側ともに遅延。

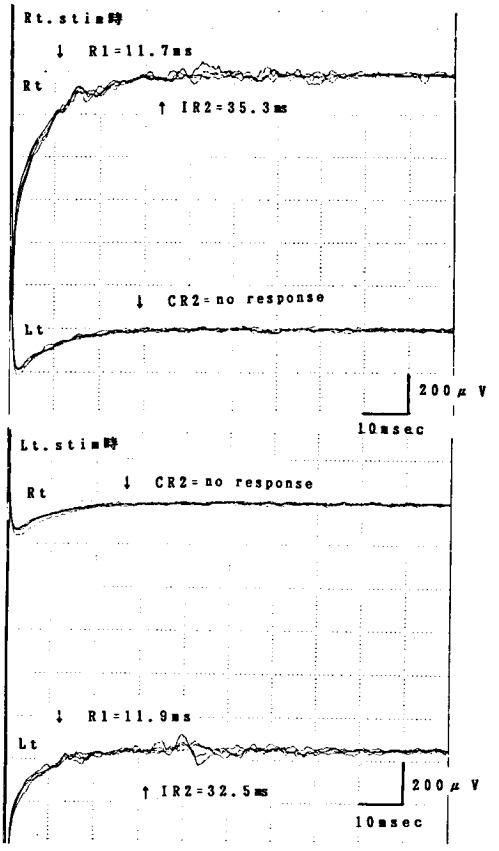


図3 症例. F. Y (45y, M), 刺激と同側の反応は左右ともに正常だが, MyD CR2 は両側ともに no response である。

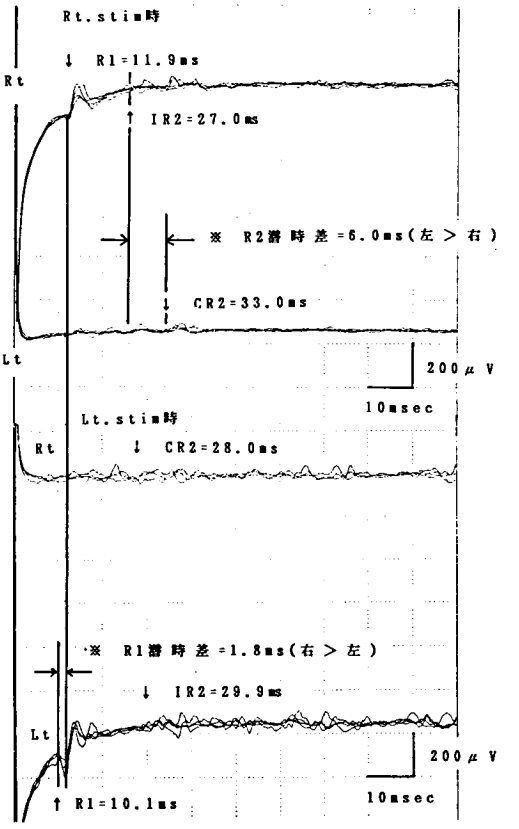


図4 H. T (20y, M), FCMD 右 R1 潜時が左側に比し有意に遅延。また, 右刺激時の左 CR2 が右 CR2 に比し有意に遅延している。

表1 MyD 各症例の瞬目反射異常所見
A；無反応, D；潜時遅延および潜時差延長, —；正常
(No. 1～10; Congenital type, No. 11～13; Adult type)

No.	Age	Sex	Absolute latency						Latency difference between two sides		
			Rt			Lt					
			R1	IR2	CR2	R1	IR2	CR2	R1	IR2	CR2
I	21	M	—	—	—	—	—	—	D	—	D
2	17	M	—	—	—	A	—	—	A/D	—	—
3	7	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	10	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	22	M	—	—	—	—	—	—	—	—	D
6	32	F	D	—	—	D	—	—	—	—	—
7	16	M	D	—	—	D	—	D	—	—	D
8	16	F	A	—	—	A	—	—	A/D	—	—
9	12	M	—	A	—	—	—	A	—	A/D	A/D
10	11	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	41	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	45	M	—	—	A	—	—	A	—	—	A/D
13	34	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—

%であった（表4）。

考　察

BR は近年，非侵襲的脳幹機能評価法としてその有用性が報告されている[1)~4)]。特に，BR の反射経路を形成する三叉神経—脳幹（橋，延髄）—顔面神経間の各種病変の局在診断，重症度判定に優れている。

MyD および CMD は，中枢神経系内に多数の病変部位が指摘されており[5)+6)]，臨床的に顔面筋障害を伴うことも共通している。この顔面筋障害は primary には筋自体の異常に起因していると考えられるが，前述の中枢神経系内病変の影響がどの程度存在するのか興味が持たれた。

今回の結果からは，先天性両側性顔面神経麻痺（Moebius 症候群）のように顔面神経運動核に限局した BR 所見を呈した症例は両疾患ともに少なかった。むしろ，三叉神経の諸核および polysynaptic な脳幹内介在 neuron を巻きこむ範囲の伝導障害を呈する症例が多かった。BR 自体，三叉神経のほか，脳幹網様体・視床および上位中枢からの影響を受けるため[7)]，これらの異常が反射の最終経路である顔面神経に対する入力障害となり，secondary に顔面筋異常に関与していると推測された。

今回，CMD では福山型と非福山型間で BR 所見に差が認められた。BR 異常として表現される脳幹内伝導障害の有無や程度だけで両疾患の鑑別の可能性を論ずることは出来ないが，他の誘発電位を含む電気生理学的検査に加えた脳幹内病変の検討は不可欠と思われた。

表2　MyD 症例における瞬目反射異常タイプとその割合

Types	a ratio of abnormality (%)	
R1 only	7.7% (1/13)	61.5% (8/13)
R2 only	15.4% (2/13)	
R1 and R2	38.5% (5/13)	

表3　CMD 各症例の瞬目反射異常所見
A；無反応，D；潜時遅延および潜時差延長，—；正常
(No. 1～5; Fukuyama type, No. 6, 7; non-Fukuyama type)

No.	Age	Sex	Absolute latency						Latency difference between two sides		
			RT			Lt			R1	IR2	CR2
			R1	IR2	CR2	R1	IR2	CR2			
1	15	M	—	—	—	D	—	—	D	—	—
2	16	F	—	—	—	—	—	—	D	—	—
3	20	M	—	—	—	—	—	—	—	D	—
4	17	F	A	—	—	A	—	—	A/D	—	—
5	20	M	—	—	—	—	—	—	D	—	—
6	15	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	13	M	D	—	A	—	D	D	D	D	A/D

表4　CMD 症例における瞬目反射異常タイプとその割合

	Types	a ratio of abnormality (%)	
Fukuyama type	R1 only	60% (3/5)	100% (5/5)
	R2 only	20% (1/5)	
	R1 and R2	20% (1/5)	
non-Fukuyama type			0% (0/2)

今後，さらに施行症例を増やすとともに，同一症例における経時的検討が必要と思われた。

結　語

MyD, CMD ともに BR 上，橋を中心とし三叉神経主知覚核を含む広範囲の脳幹内伝導路障害の存在が示唆された。

文　献

1）Kimura J: Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis —Review of 260 patients over a seven-year period. Brain **98**：413, 1975

2）田中順子，安部治郎ら：脳性麻痺および重症心身障害児の眼輪筋反射．脳と発達 **19**：475, 1987

3）野呂浩史，松本博之ら：脳幹症状を呈した多発性硬化症患者における blink reflex と MRI 所見の対比検討．臨床脳波 **31**：731, 1989

4）野呂浩史，松本博之：末梢性顔面神経麻痺における Electroneurography と瞬目反射所見との対比検討．Facial N Res Jpn **10**：53, 1990

5）穴倉啓子，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

6）尾野精一：筋緊張性ジストロフィーの中枢神経の病理．神経内科 **29**：469, 1988

7）河村弘庸，天野恵市ら：大脳半球障害の反対側 Blink reflex に及ぼす影響について．脳外科，**14**：277, 1986

筋ジストロフィーの Axonal Stimulation Single Fiber EMG

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　竹　永　　智[1)]，迫　田　俊　一[1)]
高　岡　俊　夫[1)]，有　村　公　良[2)]

[1)] 国立療養所沖縄病院神経内科　[2)] 鹿児島大学医学部第3内科

要　旨

単一筋線維筋電図の新しい手法（筋肉内神経刺激）を用いて筋ジストロフィーの神経筋運動単位の解析を行なった。

今回検討した症例では筋線維密度の上昇と，随意的弱収縮下の jitter 現象の異常が高率にみられたが，筋肉内神経刺激時にも，高率に jitter 現象の異常がみられた。

これらの異常は神経筋運動単位の再構築を機能的に反映していると考えられた。

はじめに

単一筋線維筋電図は神経筋疾患における運動単位の microphysiolosy を研究する上できわめて有用である。今回我々は筋肉内神経刺激下で筋ジストロフィーの神経筋運動単位の解析を行なったので報告する。

対　象

当院入院中の Becker 型4例，肢帯型3例，筋緊張性ジストロフィー2例，rigid-spine 症候群1例である（表1）。

方　法

一側総指伸筋で，筋線維密度の測定と，随意的弱収縮下（随意収縮時）および筋肉内神経刺激時（刺激時）の jitter 現象の mean consecutive difference,（MCD）の測定を行なった。

表1　対象患者一覧

症例	診　断	年齢	性別
1	BMD	48	男
2	BMD	41	男
3	BMD	26	男
4	BMD	26	男
5	L-G	32	男
6	L-G	28	女
7	L-G	26	男
8	MyD	64	女
9	MyD	53	女
10	Rigid-Spine	28	男

筋線維密度は，振幅 200 μV 以上で rise time 0.3 msec 以下の同一神経支配下の棘波成分数を筋肉内の at random の20カ所で測定，平均して求めた。随意収縮時の MCD は，振幅 200 μV 以上で rise time 0.3 msec 以下の同一神経支配下の棘波成分のペアの MCD を筋肉内の at random の20カ所で測定した。刺激時 MCD の測定は，Tronterji らの方法[2)] にしたがい，先端を 2 mm 露出させたテフロン被覆 monopolar needle を motor point に陰極として挿入し，銀皿電極を陽極として近位部に装着し（図1），0.05 msec の矩型波刺激，刺激頻度 5 Hz で，域値上 15-20%の刺激強度で筋肉

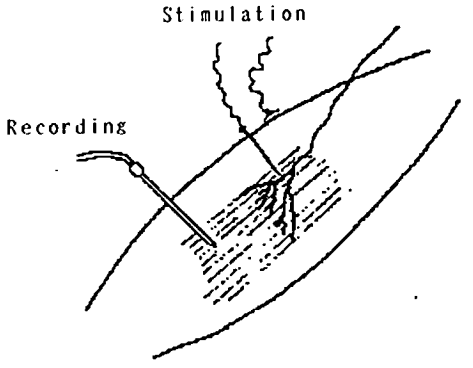


図1　Axonal stimulation SFEMG in muscular dystrophy

内神経刺激をおこない，刺激部位の約 2 cm 遠位部で，振幅 200 μV 以上で rise time 0.3 msec 以下の棘波成分の MCD を，筋肉内の at random の20カ所で記録測定した。以上の検討は DANTEC 社製カウンターポイントの，筋電計内臓の jitter メーターを使用し，周波数帯域はすべて 500 Hz から 10 KHz で，記録電極は導出面直径 25 μ の単一筋線維筋電図針を使用した。なお，刺激時 MCD 測定に際しては，direct muscle stimulation, summation, axon refrex などに充分注意し，それらのみられた活動電位は検討から除外した。

結　果

各症例の結果を表2に示す。異常値には下線を付した。筋線維密度は10例中6例で増加。随意収縮時には，10％以上の異常高 jitter 出現を8例中7例で認め，それらは平均 MCD 値も上昇していた。刺激時には，10％以上の異常高 jitter 出現を10例中9例に認め，そのうち7例で平均 MCD 値の上昇を認めた。筋線維密度，随意収縮時および刺激時のいずれにも異常を認めない例はなかった。また，刺激時平均 MCD 値と随意収縮時平均 MCD 値の $1/\sqrt{2}$ との比を，異常高 jitter を認めた7例で算出したところ，4例で1より小さく，3例で1より大きい値を呈した。正常値は，筋線維密度，随意収縮時 MCD 値は Gilchlist らの年齢別の正常値[3]を，刺激時 MCD 値は Trontelji らの報告[2]を参考とした。

考　察

筋線維密度は，筋ジストロフィーや，ミオパチーにおいても増加する事がしられており，その機序としては筋線維の fiber splitting，筋線維間の ephatic transmission，断裂筋線維もしくは再生筋線維への神経再支配等によると想定

表2　Axonal stimulation SFEMG in Muscular Dystrophy：結果

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	BMD	BMD	BMD	BMD	L-G	L-G	L-G	MyD	MyD	R-S
筋線維密度 (Fiber Density)	2.08	1.16	2.3	2.85	1.50	2.05	1.5	3.65	2.20	1.20
随意収縮時										
異常高 Jitter	4/20	—	8/20	1/20	9/20	9/20	16/20	4/20	4/20	—
出現率	(20%)		(40%)	(5%)	(45%)	(45%)	(80%)	(20%)	(20%)	
mean-MCD (US)	44.00	—	45.95	24.55	64.05	52.90	99.15	37.65	37.30	—
筋肉内神経刺激時										
異常高 Jitter	9/20	6/20	2/20	0/20	2/20	4/20	4/20	5/20	2/20	2/20
出現率	(45%)	(30%)	(10%)	(0%)	(10%)	(20%)	(20%)	(25%)	(10%)	(10%)
mean-MCD (US)	42.35	39.45	26.00	14.25	21.30	33.75	30.95	30.30	34.20	24.05
MCD 比*	1.36	—	0.80	—	0.47	0.90	0.44	1.14	1.13	—

$$\text{MCD 比}^* = \frac{\text{刺激時 mean-MCD}}{\text{随意収縮時 mean-MCD}/\sqrt{2}}$$

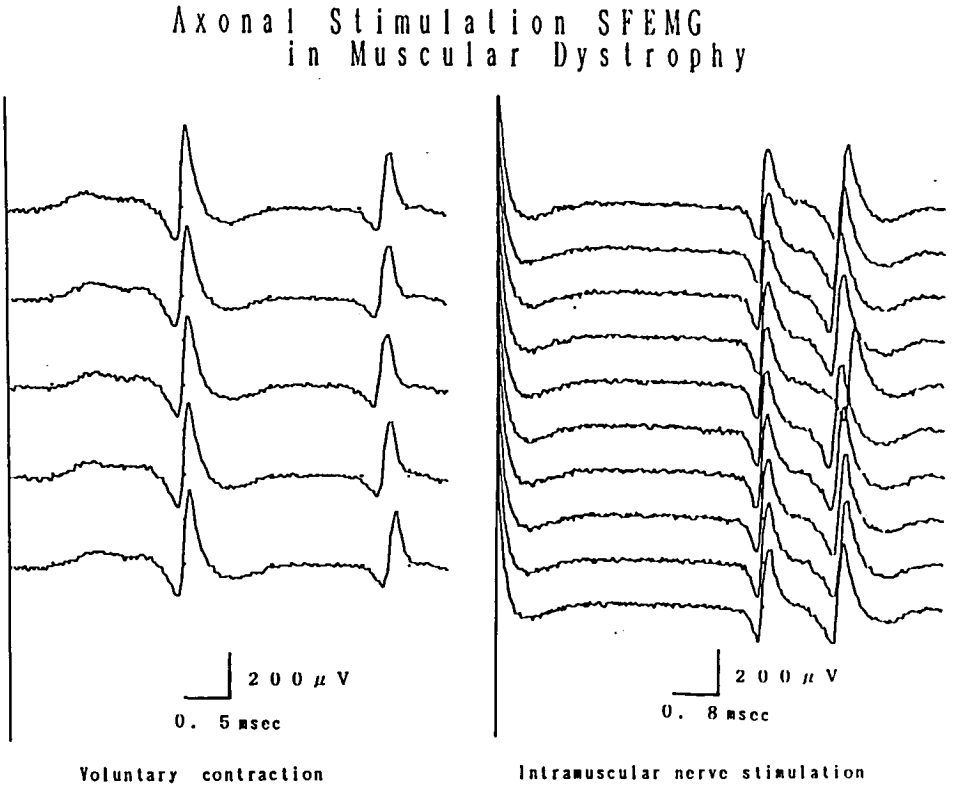


図2 実際に記録された波型．左が随意収縮時で右が筋内肉神経刺激時

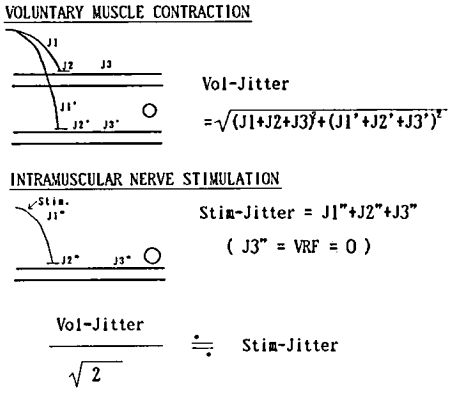


図 3

されている。

また，jitter 現象は，① 神経の枝の伝導速度のゆれ，② 神経筋接合部の伝導時間のゆれ，③電極までの筋線維の伝導速度のゆれ，が関与するが，筋ジストロフィーや，ミオパチーでも異常高 jitter が出現することがしられている。

今回は随意収縮時と刺激時の2つ場合の jitter 現象の観察検討を行なったが，2つの方法を比較すると，随意収縮時には2個の end plate，刺激時には1個の end plate が関与する（図3）。そのため，理論的に刺激時の MCD は随意収縮時のそれの $1/\sqrt{2}$ となり，健常人の場合はほぼそれに一致する[2]が，刺激時には刺激間隔が一定のため，verocity recovery function (VRF) による interdischarge interval (IDI) dependent jitter が無視できる程小さくなるという特徴があり，VRF による IDI dependent jitter も大きく関与していることが推定されている筋ジストロフィーの場合，刺激時 MCD 値と随意収縮時 MCD 値の $1/\sqrt{2}$ の値との比は小さくなる事が予想され，今回の検討では実際にそのような場合を7例中4例で認めた。

更に刺激時の jitter 現象の異常については，Hilton-Brown ら[4]が，デュシェンヌ型，肢帯型，顔面肩甲上腕型の筋ジストロフィーにおい

て検討をおこない，異常高 jitter を 25％に認めたと報告しているが，我々の検討でも10例中9例と高率に，しかもベッカー型や筋緊張性ジストロフィーに於いても異常を認めている。これらの刺激時の jitter 現象の異常は断裂筋線維もしくは再生筋線維への神経再支配等の神経筋運動単位の再構築がおこなわれ，それらの新生神経枝や神経筋接合部の不安定な神経伝達を反映しているのではないかと考えられている。

最後に，今回対象とした例のうち最軽症例は，自力歩行可能だが椅子からの立ち上がり不能であり，いずれも進行例のみの検討に限られた。また各疾患群いずれも例数が少なく，疾患毎の特徴はあきらかでなかった。今後は病状の障害度や進行度との関連や，疾患毎の特徴等についても検討していきたい。

参考文献

1）Stålberg E, Trontelji JV: Single Fibre Electromyography. Mirvalle Press, Old Working, Surrey (UK), 1979

2）Trontelji JV, Mihelin M, et al: Axonal stimulation for end-plate jitter studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry **49**: 677, 1986

3）Gilchrist, et al: Upper normal limits of each generation. personal communication

4）Hilton-Brown P, Stålberg E, et al: Causes of the increased fiber density in muscular dystrophies studied with single fiber EMG during electrical stimulation. Muscle Nerve **8**: 383, 1985

レーザー・ドップラー法によるヒト骨格筋血流量の測定

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　齊　藤　　満，山　本　清　人
杉　山　由　樹，岩　瀬　　敏
名古屋大学環境医学研究所第6部門

要　旨

針型プローブを用いるレーザー・ドップラー血流計（LDF）を応用したヒト骨格筋血流量の測定について検討した。安静時，反応性充血時および静的掌握運動時において LDF による筋組織血流を測定，同時に下腿血流量を，従来から行なわれているラバー・ストレンゲージ・プレチスモグラフ（PLT）による静脈閉塞法を用いて測定し，両者による測定結果を比較検討した。LDF による筋組織血流は心拍に対応する脈波様波形として連続的に記録され，反応性充血時に測定した LDF による筋組織血流量と PLT による下腿血流量との間には有意な相関関係が得られた。しかし，筋血流変化が比較的小さい安静時および掌握運動時には両者間に有意な相関はみられなかった。本研究から，針型プローブを用いる LDF は筋組織血流の連続的測定を可能とし，今後，筋ジストロフィー症例などにおける筋血流測定に有用と考えられた。

目　的

筋労作能の減退は筋ジストロフィー症の特徴のひとつであるが，この原因の一部には筋血流量の変化が関係すると考えられる。我々は先に，この血流調節に関わる交感神経活動を筋ジストロフィー症において直接的に記録して報告したが[1]，筋血流の変化を明らかにするためには，筋組織血流を連続的に測定する必要がある。本研究では，筋ジストロフィー症における筋血流の変化を知ることを目的として，レーザードップラー血流計を用いたヒトの筋血流の連続測定法について検討した。

方　法

筋組織血流量測定には，直径0.5 mm，長さ約10 cm の針型プローブを備えたレーザー・ドップラー血流計（LDF；ALF-210，アドバンス社）を用いた。健康な成人男子8名を対象とし，測定部位の皮膚をキシロカインにより局所麻酔した後，測定用の針型プローブを下腿三頭筋の

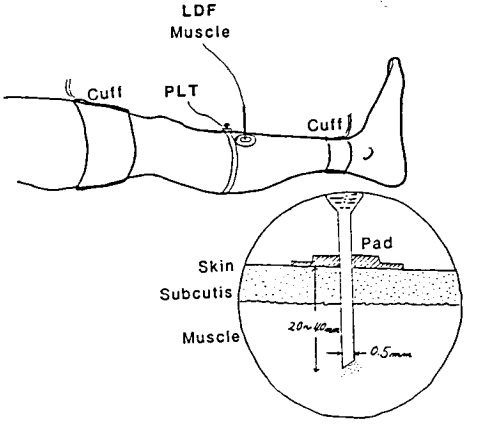


図1　筋組織血流量および下腿血流量測定方法
下段の円内は筋組織血流量測定時の概念図．LDF；レーザー・ドップラー血流計，PLT；水銀封入ラバー・ストレゲージ・プレチスモグラフ

2-4 cm の深さに刺入した（図1）。

血流量はペンレコーダに記録した LDF の出力電圧の波形より計測した。血流波形は心拍に対応した脈波様波形を示したので，振幅の中点の高さを計測して，5または10個の平均値を流量値とし，任意単位量で表した。これと比較するために，従来から用いられている血流測定方法としての水銀封入ラバーストレンゲージ・プレチスモグラフによる静脈閉塞法(PLT)[2]を応用し，下腿血流量を測定した。測定は，安静時，反応性充血時，および静的掌握運動時において行なった。

反応性充血のためには，足関節部位に巻いたカフを 260 mmHg に加圧して足部循環を停止した後，膝関節の直上部に巻いたカフを 300 mmHg に加圧し，動脈阻血を行なった。阻血時間は30，60および90秒とした。血流量の測定は，LDF では連続的に，PLT では阻血解除後，10秒間隔で行なった。静的掌握運動としては安静2分の後，最大握力の 30％張力を2分間持続させた[3]。測定時には，心拍数および血圧（フィナプレス 2300，オメダ社）を連続的に記録した。

結　果

1）安静時における筋血流

LDF による筋組織血流は心拍に一致した脈派様波形として連続的に記録されたが，時々血流の波形とは明らかに異なる鋭い波形のアーチファクトが混入した。本法による筋組織血流の波形振幅には安静時においても変動が観察された（図2）。安静時において同時に測定した LDF による下腿三頭筋の組織血流量（LDF）と，PLT による下腿血流量との間には有意の相関関係はみられなかった（$r=0.43$, $p>0.05$）（図3）。

2）反応性充血時における筋血流

図2に60秒および90秒の阻血解除後に LDF による下腿三頭筋の組織血流量の変化と，水銀封入ラバーストレンゲージによる下腿周径の変化を同時記録した例を示す。動脈阻血により心拍に一致した筋血流変化は消失し，阻血カフ圧解除と同時に筋組織血流量および下腿周径が増加した。下腿血流量測定時には静脈閉塞用カフ加圧のアーチファクトが筋組織血流波形に混入した。反応性充血のピーク流量は阻血時間の延長にともない高まったが，90秒の阻血時間では反応性充血は1分以内に安静値に回復した。

反応性充血時において同時に測定した LDF による下腿三頭筋の組織血流量と PLT による下腿血流量の間には有意の相関関係がみられた（$r=0.87$, $p>0.02$）（図3）。

3）静的掌握運動時における筋血流

LDF による下腿三頭筋の筋組織血流は掌握運動開始後，減少傾向を示すと共に，運動中には変動を示したが，運動の後半ではさらに低下した。運動の停止直後には筋組織血流量は一過性に増加し，その後運動前の安静値に回復した（図4）。

掌握運動時に同時に測定した LDF による下腿三頭筋の組織血流量と PLT による下腿筋血流量との間には有意な相関関係はみられなかった（$r=0.59$, $0.1>p>0.05$）（図3）。

考　察

LDF による筋組織血流波形には時々鋭い波形のアーチファクトがみられた。これは PLT による静脈閉塞法を用いた下腿血流測定用のカフ加圧時や掌握運動時にしばしば観察されたことから，このアーチファクトは体動や不随意的な筋収縮などに伴うプローブの動揺によるものと考えられる。

掌握運動時には下腿筋支配の交感神経活動は経時的に亢進する（図5）ことから，掌握運動の際の筋組織血流量の低下は交感神経活動亢進にともなう筋血管収縮を反映するものと考えられる。しかしながら，安静時および掌握運動時において測定した LDF による下腿三頭筋の組織血流量と PLT による下腿血流量との間には有意な相関はみられなかった。この原因としては，PLT による下腿血流量には筋だけでなく皮膚の血流も含まれるためと考えられる。すなわち，安静時の皮膚血流量は筋血流量に比べて変動が大きく[4]，室温や血圧変動によっても大きく変化すること，また，室温下における静的筋収縮の際には皮膚の血流コンダクタンスが変

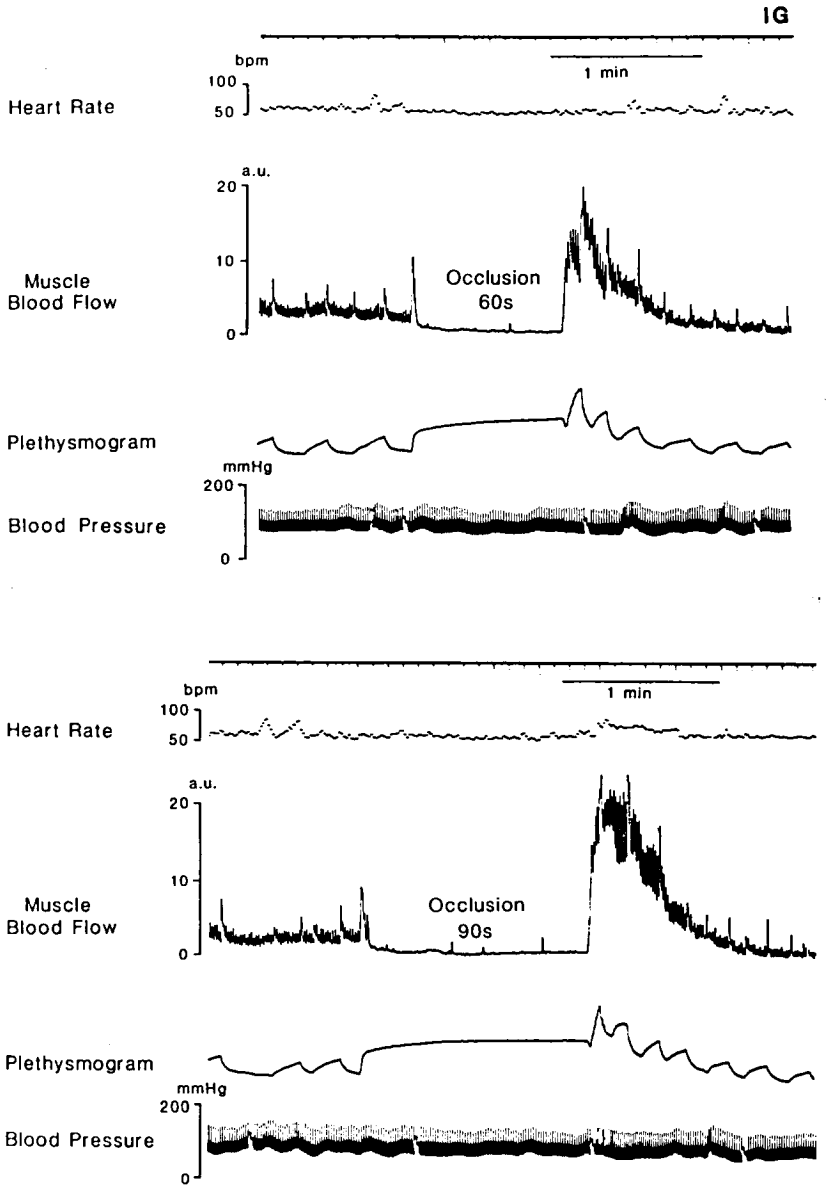


図2　60秒及び90秒の阻血後反応性充血時における心拍数，筋組織血流（LDF），下腿周囲径（プレチスモグラム），および血圧の変化

らないこと[5]が報告されている。したがって，本結果は，従来から用いられているプレチスモグラフによる静脈閉塞法（PLT）よりも LDF 法が筋組織血流変化を観察する方法としては優れていることを示すものと思われる。

一方，反応性充血は主として筋血管床の拡張によることから，この状態では下腿血流に占める皮膚血流量の割合は相対的に低く，このため反応性充血時において測定した LDF による筋組織血流と，PLT による下腿血流の間には有意の相関関係がみられたものと思われる。

結　論

ヒトの骨格筋血流量の測定を針型プローブを応用したレーザー・ドップラー血流計を用いて試みた。その結果，本法によりヒトの骨格筋組

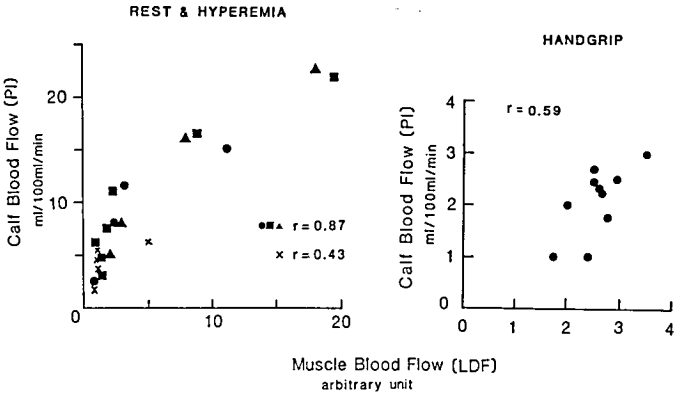


図3　安静時と反応性充血時（左図）および静的掌握運動時（右図）における LDF による筋組織血流量（横軸）とプレチスモグラフ（P1）による下腿血流量（縦軸）の関係
左図の×は安静時の結果，●，■，▲は反応性充血時の結果. LDF による筋組織血流量の単位は任意量

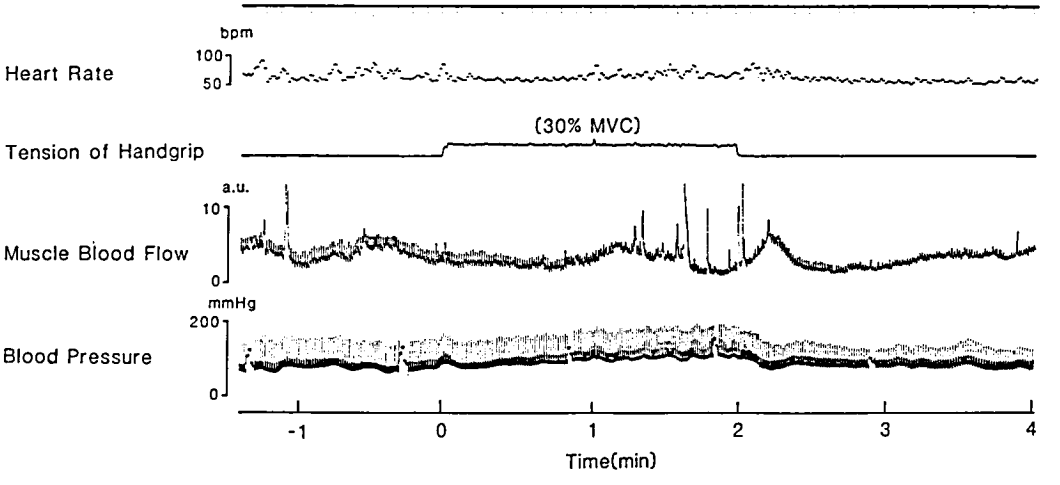


図4　静的掌握運動時において測定した LDF による下腿三頭筋組織血流の変化
上から心拍数，掌握張力，筋組織血流，血圧の変化を示す。

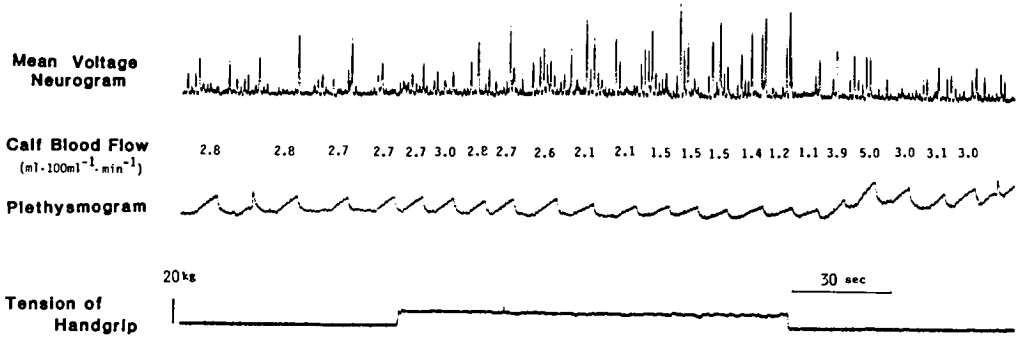


図5　静的掌握運動における下腿三頭筋支配の交感神経活動の変化
上から筋交感神経活動，プレチスモグラフによる下腿血流量と下腿周径および掌握張力の変化を示す。（文献3より再掲）

織血流量を連続的に，しかもわずかの変化量としても測定し得ることが確められた。本法は，筋ジストロフィー症例などにおける筋組織血流量を in vivo の状態において測定する方法としてきわめて有用と思われる。

文　献

1）間野忠明　他，筋収縮時の疲労感覚と筋交感神経活動．厚生省精神　神経疾患研究，昭和62年度研究報告書（班長 西谷　裕），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，1987，p. 262.

2）Whitney, R. J. The measurement of volume changes in human limbs. J. Physiol., **121**, 1, 1953

3）Saito, M., Mano, T., et al., Changes in muscle sympathetic nerve activity and calf blood flow during static handgrip exercise. Eur. J. Appl. Physiol., **60**, 277, 1990

4）Salerud, E. G., and Oberg, P. A., Single-fibre laser Doppler flowmetry. Med. Biol. Eng. Comput. **25**, 329, 1987

5）Taylor, W. F., Johnson, J. M., et al. Cutaneous vascular responses to isometric handgrip exercise. J. Appl. Physiol., **66**, 1586, 1989

筋ジストロフィー患者の自律神経障害

班　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

共同研究者　三宮邦裕[1)]，緒方敬之[2)]
坂田綾子[2)]，河野智康[2)]
[1)] 西別府病院神経内科　[2)] 西別府病院小児科

要　旨

本院入院中の筋ジストロフィー患者— Duchenne 型（DMD）および先天性（CMD）—における自律神経機能を検索するため，初年度である今年度は自律神経症候につき調査した。DMD では下肢冷感，排便障害，湿疹などの皮膚症状および下肢のチアノーゼ様皮膚変化の頻度が高く，CMD では排便障害が高率で下肢冷感，皮膚症状がこれに次いだ。DMD と CMD との比較では，排便障害などの頻度差が障害度の相違に基づくものと考えられたが，病型自体の違いに起因するのではないかと想像される症状も存在した。過去の報告との比較においては，排便障害など頻度の相違が見られた症状もあったが，起立性低血圧は認められないなどの一致した所見が存在し，自律神経障害を主体とする他疾患と本疾患との自律神経障害機序の違いが推測された。

はじめに

筋ジストロフィーの患者において自律神経機能障害が存在することは，過去の報告にも述べられている如く衆知の事実であり，各病型により，その障害に差があることも報告されている。しかし，それは主として Duchenne 型（以下 DMD）および筋緊張性ジストロフィーにおいてであり，他の病型に関しての報告はあまり認められない。

そこで今回我々は，再度 DMD 患者の自律神経機能に関し見直すとともに，当院で症例数の比較的多い，先天性筋ジストロフィー（以下 CMD）患者の自律神経障害についても検討することを目的とした。

対象と方法

本院入院中の DMD 患者29名，年齢8歳—27歳，平均16.8歳，CMD 患者11名，男4名，女7名，11歳—34歳，平均年齢21.1歳を対象とし，初年度である今年度は主として自律神経症候につき調査した。筋ジストロフィー機能障害度分類では，DMD 群：Ⅳ—Ⅷ〔平均Ⅵ（6.3）〕，CMD 群：Ⅵ—Ⅷ〔平均Ⅷ（7.7）〕であり，両群間には，年齢における有意差はなかったが，障害度には危険率 0.01％以下の確率で有意差が認められた。

結　果

表1が，対象とした DMD および CMD 患者における調査し得た自律神経症候を，DMD 患者の頻度順にまとめたものである。

DMD 群においては，自覚的な下肢の冷感16例（55.2％），排便障害10例（34.5％），湿疹やアトピー性皮膚炎などの皮膚症状7例（24.1％）などが高頻度に認められた。インポテンスを示すと思われた3例は，1例が心停止・呼吸停止後に蘇生し，その後人工呼吸器装着し5年半を経過した症例であり，他の2例は小睾丸な

表1　自験例における自律神経症候

	DMD	FCMD
心電図異常	26 (89.7%)	9 (81.8%)
下肢冷感	16 (55.2%)	3 (27.3%)
排便障害	10 (34.5%)	10 (90.9%)
皮膚症状（湿疹など）	8 (27.6%)	2 (18.2%)
下肢のチアノーゼ様皮膚変化	7 (24.1%)	0
腹痛	3 (10.3%)	1 (9.1%)
インポテンス	3 (10.3%)	0
胃拡張	2 (6.9%)	1 (9.1%)
排尿障害	1 (3.4%)	1 (9.1%)
発汗障害	1 (3.4%)	0
瞳孔異常	1 (3.4%)	1 (9.1%)
血圧異常	0	1 (9.1%)
片頭痛	0	1 (9.1%)
起立時めまい	0	0
体温異常	0	0

DMD：Duchenne 型，CMD：先天型

どの性腺の発育不全がみられ，内分泌学的な影響が強いように思われた。

一方，CMD の患者においては，排便障害が10例（90.9％）と高頻度で，下肢の冷感3例（27.3％）や皮膚症状2例（18.2％）がこれに次いでいた。その他，血圧の動揺を示すものが1例，片頭痛を示すものが1例認められた。

考　察

DMD における自律神経症状に関しては，表2の如く，1982年中島・樋口ら[1]の DMD 38例における報告がある。この報告では，手掌・足底の発汗過多が最も頻度が高く，頻脈，下肢の凍傷，腹痛などがこれに次いでいる。中島らの報告では DMD 患者38例についての年齢および機能障害の記載が見られず，我々の結果と単純に比較することには問題があると思われるが，中島らの報告に比し，我々の結果は DMD 患者において排便障害，皮膚症状およびインポテンスが頻度が高く，逆に，腹痛，排尿障害および手掌・足底の発汗過多は低頻度であった。一方，共通していたことは，起立性低血圧の存在を示唆するような起立時のめまい感や異常な発熱などの体温異常等の所見がなかったことであった。

表2　DMD における自律神経症状（38例中）
（1982中島，樋口ら）

手掌・足底発汗過多	52.6%
頻脈	39.5%
下肢の凍傷	28.9%
腹痛	28.9%
不整脈	23.6%
悪心・嘔吐	18.4%
腹満	15.8%
排便障害	15.8%
排尿障害	15.8%
急性胃拡張	5.2%
湿疹	2.6%
片頭痛	2.6%

DMD 群と CMD 群との比較においては，排便障害や排尿障害の頻度の相違は機能障害度の差が自律神経障害の出現率に関与していると考えられたが，下肢冷感，皮膚症状および血圧異常などについては病型の相違自体が関与している可能性も考えられた。

筋ジストロフィーの自律神経機能に関しては，R-R 間隔変動係数（CV_{R-R}）に関する検討[2)3)]，筋交感神経活動の検討[4)]，自律神経作働薬を用いた検討[5)6)]，交感神経皮膚反応（SSR）[7)]や軸索反射による発汗機能の検討[8)]などがこれまで報告されている。

CV_{R-R}の低値に関しては副交感神経系の関与よりもむしろ，呼吸器機能の低下や心機能の低下が原因となっているとして報告されており[3)]，本疾患の自律神経障害については，その他の報告から，主として交感神経系の障害が推定されている。しかしながら先述した如く，DMD および CMD 患者においては起立性低血圧などの存在は否定的であり，いわゆる自律神経障害が主体となっている Shy-Drager 症候群や Autonomic neuropathy などとは異なる障害機序をとるのではないかと想像された。本年度は単に自律神経症候の調査にとどまったが，今回の自律神経症候すべてが自律神経系の異常と関連するものとは考えがたいが，今後，以上のような点を考慮にいれ，血管および消化管などの平

滑筋の問題をも含め，DMD および CMD 患者の自律神経機能につき検討して行きたいと考えている。

文　献

1）中島洋明，樋口逸郎ら：Duchenne muscular dystrophy の自律神経機能について―第3報―．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56年度研究報告書：205，1982

2）高橋桂一，苅田典夫ら：筋ジストロフィー症の心電図 R-R 間隔について．厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和57年度研究報告書：276，1983

3）宮尾益英，植田秀信ら：筋ジストロフィー症の心電図 R-R 時間の時系列分析．厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和58年度研究報告書：361，1984

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筋交感神経活動．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：216，1990

5）乗松克政，中島洋明ら：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による．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年度研究成果報告書：160，1980

6）高橋桂一，松本玲子：筋ジストロフィー症におけるピロカルピン試験．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56年度研究報告書：202，1982

7）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．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：246，1989

8）大城盛夫，竹永　智ら：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）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：212，1990

筋緊張性ジストロフィーにおける血圧の日内変動

班　員　坂　井　英　一
国立療養所道北病院内科

共同研究者　黒　田　健　司[1)]，橋　本　和　季[1)]，小　川　裕　二[2)]
羽根田　　俊[2)]，小野寺　壮　吉[2)]
[1)] 国立療養所道北病院神経内科　[2)] 旭川医大第一内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MYD）で，発汗異常，起立性低血圧などの自律神経症状を呈することがあることが知られている。

今回我々は，血圧の日内変動を測定することにより，本疾患の自律神経障害について検討した。当院入院中の MYD 患者5例，肢帯型筋ジストロフィー（LGD）患者4例，正常群6例，計15例について24時間血圧計を使用し，その日内変動を測定した。

MYD の収縮期血圧は正常群に比較して有意に低下しており，また日内変動についても正常群より小さい傾向が認められた。その原因としては，本疾患における交感神経系の機能低下，あるいは副交感神経の機能亢進が関与している可能性があり，今後も他の自律神経機能検査を含めた検討が必要と思われた。

目　的

筋緊張性ジストロフィーは筋緊張症や筋萎縮のほか内分泌障害や自律神経障害などを症状とする多系統疾患であるが，これまで自律神経障害についての検討は少ない。

また近年，携帯型24時間血圧計の普及に伴い，本態性高血圧患者や神経疾患患者に対して施行された結果，血圧の日内変動の異常が自律神経機能障害の一つの指標として重要であると考えられるようになった[1)~3)]。

我々は，筋緊張性ジストロフィー患者の24時間血圧と心拍数を測定し，その日内変動から本疾患における自律神経機能異常について検討した。

対象と方法

対象は，MYD 群5例（男性4例，女性1例，平均年齢46歳），LGD 群4例（男性のみ，平均年齢58歳），正常群6例（男性のみ，平均年齢41歳）である。MYD 群および LGD 群患者は全員当院入院中であり，LGD 群の1人を除いて独歩は不能で，手動あるいは電動車椅子を使用している。

方法は，A＆D 社製非観血式携帯型自動血圧計（TM-2420）を使用し，24時間にわたり収縮期血圧（SBP）・拡張期血圧（DBP）・心拍数（HR）を測定した。測定間隔は，DAY TIME（6時～20時59分）を15分毎に，NIGHT TIME（21時～5時59分）を30分毎に設定した。検討項目は，SBP・DBP・HR それぞれの平均値（M）と標準偏差（SD），およびコサイナー法により求めた mesor・amplitude・acrophase とした。

結　果

表1は，各群の DAY TIME における SBP・DBP・HR それぞれの M と SD である。MYD 群の SBP は，LGD 群および正常群に比較して有意に低く，また MYD 群の DBP

表1　DAY TIME

		MYD 群	LGD 群	正常群
SBP	M	99.80	118.75	116.83
	SD	7.574	9.121	7.581
DBP	M	71.80	84.25	76.17
	SD	5.192	3.562	4.598
HR	M	74.60	80.50	75.50
	SD	5.817	4.822	9.606

表2　NIGHT TIME

		MYD 群	LGD 群	正常群
SBP	M	88.20	104.00	101.67
	SD	6.242	10.050	7.110
DBP	M	62.00	72.25	65.00
	SD	6.782	3.961	5.132
HR	M	57.20	81.00	58.83
	SD	6.940	0.707	9.281

は，LGD 群に比較して有意に低いが，正常群との有意差は認められなかった。HR については，各群共に有意差を認めなかった。

表2は，NIGHT TIME におけるMと SD であるが，同様に MYD 群の SBP は他の2群に比較して有意に低い結果を得た。DBP については各群共に有意差を認めなかった。HR では MYD 群と正常群に有意差を認めなかったが，LGD 群が他の2群に比べ，有意に高い結果であった。日内変動の指標として24時間血圧の標準偏差を比較したところ，各群に明らかな有意差を認めなかったが，MYD 群の SBP・DBP ・HR は他の2群に比較して小さい傾向を認めた。図1，2，3は正常群・MYD 群・LGD 群の各1例ずつのコサイナー曲線である。正常群のもの（図1）では，SBP・DBP・HR とも15時前後を acrophase として，それぞれ SBP では 17 mmHg, DBP では 14 mmHg, HR では 24 bpm の幅で変動している。MYD 患者のもの（図2）では，acrophase には差がないものの，SBP ・DBP ・HR それぞれの amplitude が比較的小さく，曲線の平坦化の傾向が認められた。LGD 患者のもの（図3）では，やはり acrophase はほぼ同時刻であったが，MYD よりも平坦化は軽度であった。

SBP・DBP・HR のそれぞれについて mesor・amplitude・acrophase を各群間で比較検討したが，SBP の mesor では MYD 群が他の2群に比べ有意に低く，DBP と HR の mesor では MYD 群は LGD 群に比べ有意に低下し

正　常

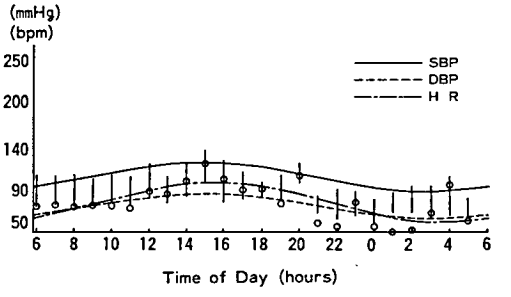


図　1

M Y D

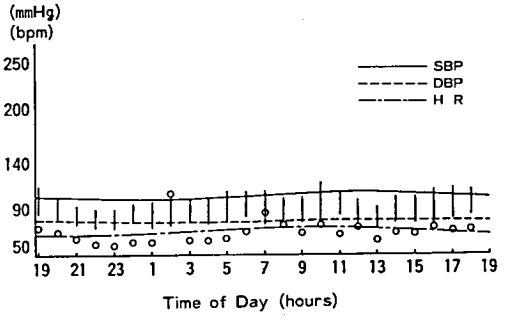


図　2

L G D

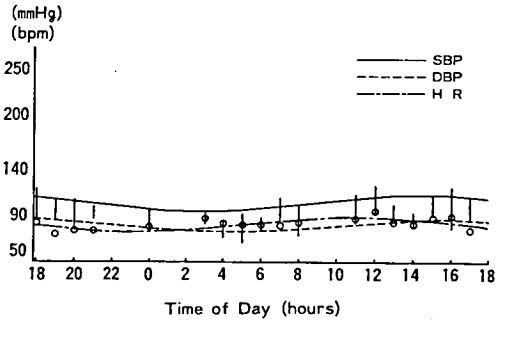


図　3

ていた。amplitude と acrophase については各群間に有意差を認めなかった。

考　察

MYD における自律神経症状については，後藤ら[4] の報告によると，尿失禁 50％，陰萎 40％，発汗過多 56％であり，Aminoff ら[5] の報告にても，尿失禁 25％，陰萎 67％，起立性低血圧 37％と決して希なものではない。

また後藤ら[4] は，上腕動脈にカテーテルを挿入して血圧連続記録下に施行した hemodynamic function test の結果と，血中ノルエピネフリンやコカイン点眼試験の成績から，本疾患において副交感神経機能が亢進していること，およびその機序としては efferent vagal pathway の障害によると報告している。

今回の我々の結果では，MYD では正常人に比較して収縮期血圧が有意に低下していた。このことは，本疾患において交感神経系の機能低下または副交感神経系の機能亢進が存在し，それと関連している可能性がある。

今後コカイン点眼による瞳孔反応や血中および尿中のカテコラミンの測定を含めた検討も必要と考えられた。また，本疾患における自律神経障害の程度と，運動機能障害の進行度との関連を考える上で，症例数を増やし，独歩可能な患者・車椅子を使用している患者・寝たきりの患者の間の差についても検討が必要と思われた。

結　語

携帯型24時間血圧計を使用して，筋緊張性ジストロフィーにおける血圧の日内変動を検討した。筋緊張性ジストロフィーの収縮期血圧は，正常群に比較して日中・夜間を通して有意に低下していた。また，本疾患における血圧の日内変動は，正常群に比較して小さい傾向が認められた。

文　献

1）Mann S, Altman D. G et al: Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. Circulation **68**：477, 1983

2）川瀬　譲，山田孝子ら：脊髄小脳変性症における自律神経障害に関する臨床的研究―血圧の日内変動について―。神経内科 **31**：38, 1989

3）宮崎直道：本態性高血圧患者における血圧・心拍数日内変動とその相関関係。横浜医学 **36**（4）：249, 1985

4）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

5）Aminoff M. J, Beckley D. J et al: Autonomic function in myotonic dystrophy. Arch. Neurol **42**：16, 1985

筋緊張性ジストロフィーにおける中枢神経障害の臨床的検討

班　員　松　岡　幸　彦
名古屋大学神経内科

共同研究者　米　山　　榮[1)]，本　田　　仁[1)]，杢　野　謙　次[1)]
清　澤　和　弘[1)]，飯　田　光　男[2)]，加　藤　兼　房[3)]

[1)] 名古屋大学神経内科　[2)] 国立療養所鈴鹿病院
[3)] 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MyD）では，知能低下，自発性の低下などの精神神経症状をみることが多いが，本症での中枢神経障害の病態については不明な点が多い。今回我々は，MyD 16例（男：12例　女：4例）を対象に，知能検査，脳波，頭部 CT 検査を検討し，併せて，髄液中の神経特異蛋白と考えられている neuron specific enolase (NSE), S-100b, CK-BB を定量した。今回の検討では，知能低下を示す例が16例中13例と高い頻度を示し，脳波検査はほとんどの例で基礎波の徐波化を認めた。頭部 CT の検討では，脳室拡大と脳溝の開大傾向を示した。また，NSE は，コントロール群より高値を示す例が多く，S-100b, CK-BB も高値を示す例が認められた。NSE, S-100b, CK-BB は神経組織損傷の marker と考えられている。今回の結果は，中枢神経の器質的神経損傷が MyD の精神神経障害の病態に関与している可能性を示唆している。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー（以下 MyD と略す）では知能低下をはじめとする精神神経障害を伴うことが以前より知られている。Thomsen ら (1876)[1)]は，MyD の精神障害が痴呆に似ると指摘している。以後，同様の報告が多く認められる[2)]。我々は先に，わが国における本症の全国調査で，41%に知能低下が存在することを報告した。また，本疾患の中枢神経における病理学的検討では，神経細胞内に eosinophilic, body Marinesco body の出現，神経原線維変化などの形態的変化も指摘されている[4),5)]。しかしながら，その病態については不明な点が多く，症状が進行性か，否かについても明確な見解はない。今回，我々は，このような問題を明らかにするために知能，脳波，頭部 CT を検討し，併せて髄液中 neuron specific enloase (NSE), S-100b, CK-BB を測定したところ興味ある結果を得たので報告する。

対象と方法

国立療養所鈴鹿病院入院中の MyD 患者16例（男：12例，女：4例，年齢：21-58歳）を対象にした。WAIS 法にて言語性，動作性検査より Total I. Q. (Intelligence Quotient) を評価し，脳波については，basic rhythm と paroxysmal discharge を検討した。また，頭部 CT では図1に示すごとく頭蓋骨内径の最大径（E）と側脳室の各径（A,B,C,D）との比率，Cerebral ventricular index (CVI %) を求め，脳室拡大の程度を評価した。一方，腰椎穿刺にて，髄液を採取し，高感度 enzyme immunoassay (EIA)

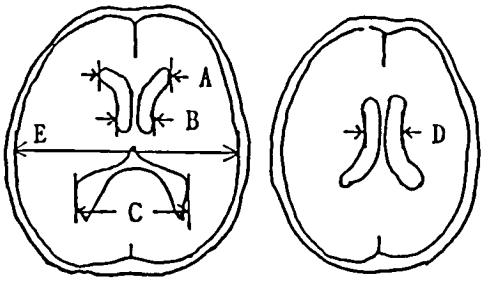


図1 頭部 CT 検査における CVI % (cerebral ventricular index). A/E, B/E, C/E, D/E.

法により神経組織特異蛋白と考えられる neuron specific enolase (NSE), S-100b, CK-BB を測定し[6]，検討した。

結　果

1）知能検査

表1に各症例の知能検査の結果を示す。16例中8例が，WAIS 法にて判定不能の60以下で，75以下が3例あり，2例が75-85の境界領域を示し，正常（85以上）は3例のみであった。

表1 Intelligence quotient in myotonic dystrophy. (n=16)

Case	Age	Verbal	Performed	Total IQ
1.	21	N. D.*	N. D.	—
2.	41	74	64	67
3.	42	91	81	86
4.	42	N. D.	N. D.	—
5.	43	N. D.	N. D.	—
6.	46	N. D.	N. D.	—
7.	47	66	66	63
8.	48	61	70	62
9.	49	73	84	76
10.	49	94	86	90
11.	51	N. D.	N. D.	—
12.	51	72	N. D.	—
13.	53	N. D.	N. D.	—
14.	55	93	82	89
15.	57	N. D.	N. D.	—
16.	58	85	85	84

N. D. : Not determined (because IQ score was below 60).

2）脳波検査

表2に全例の脳波検査の結果を示す。16例中13例に basic rhythm の徐波化（6-8Hz）が認

表2 EEG findings in 16 cases of myotonic dystrophy.

Case	Age	Basic rythm	Paroxysmal discharge
1.	21	9-10 Hz	(−)
2.	41	7 Hz	(−)
3.	42	9-10 Hz	(−)
4.	42	9 Hz	(−)
5.	43	9-10 Hz	(−)
6.	46	7-8 Hz	(−)
7.	47	8 Hz	(−)
8.	48	6-7 Hz	spike
9.	49	8-9 Hz	(−)
10.	49	8 Hz	(−)
11.	51	8-9 Hz	(−)
12.	51	9 Hz	(−)
13.	53	6 Hz	(−)
14.	55	9-10 Hz	(−)
15.	57	6-7 Hz	(−)
16.	58	8 Hz	(−)

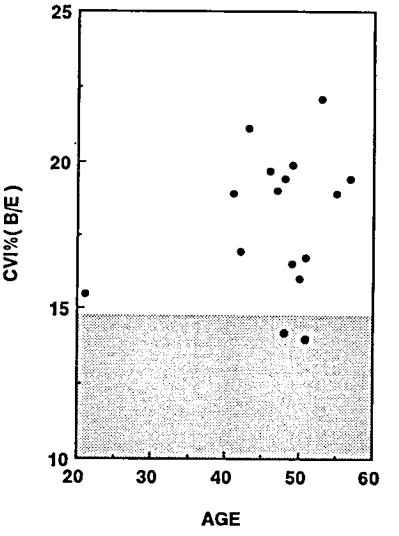


図2 Brain CT CVI % (B/E) in myotonic dystrophy.
Shaded area indicates mean+SD in control levels.

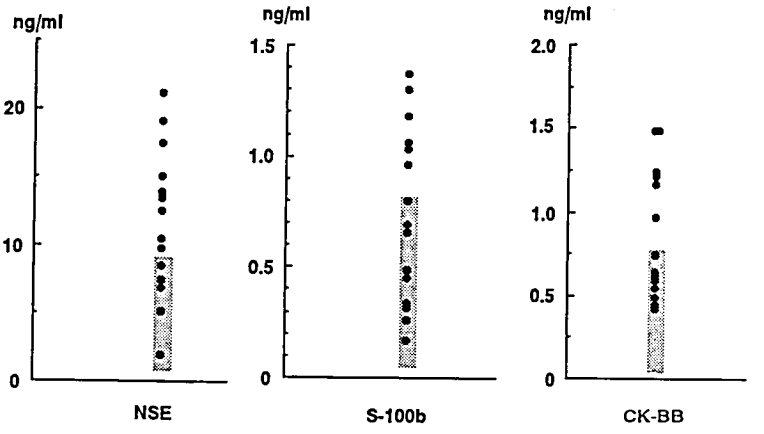


図3 Cerebrospinal fluid NSE, S-100b and CK-BB levels in myotonic dystrophy (n=16)
Shaded area indicates mean±2SD in control levels.

められた。Paroxysmal discharge については，small spike が1例に存在した。しかしながら，この例では臨床的に発作は認められなかった。

3）頭部 CT 検査所見

頭部 CT より検討した CVI %の中で代表的な B/E の測定結果を図2に示す。正常対照群（高橋ら[7]）に比較して明らかな脳室拡大を示したのは，16例中14例であった。残りの2例も正常域上限の値を示していた。また，A/E, C/E, D/E, ついても同様の傾向を認め，全例に脳溝の開大を認めた。

4）髄液中 NSE, S-100b, CK-BB

正常対照群の NSE, S-100b, CK-BB の値については，当教室[6]での測定値 mean±SD (NSE 4.7±2.0 S-100b 0.43±0.19 CK-BB 0.37±0.16 ng/ml) 用いた。MyD 例の髄液中の各測定値では正常群の mean+2SD より高値を示す例が，それぞれ，NSE で16例中11例，S-100b で16例中6例，CK-BB は，16例中7例に認められた（図3）。次に，神経組織特異蛋白と考えられる，これらの各パラメーター間の相関性を検討したところ，NSE と CK-BB との間に正の相関が認められた（R2=0.438）。

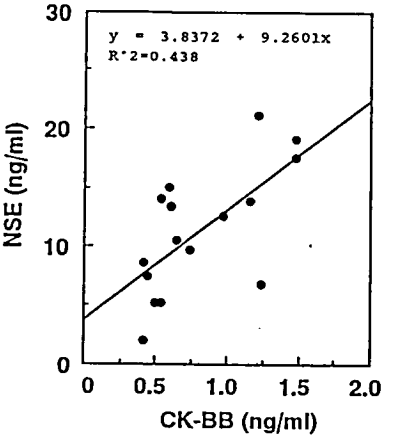


図4 Correlation between cerebrospinal CK-BB and NSE levels in myotonic. dystrophy. (n=16)

考　察

知能低下を含む MyD の精神障害の存在は，臨床的に良く知られている。しかしながら，その病態は不明であり，その症状が進行性か，否かの結論も未だ出ていない。MyD の知能に関する検討は古くからなされており，MyD の知能低下の程度は，41 %-83 % と報告者によって異なっている[3),8)]。これは，対象とした MyD の年齢分布や重症度がそれぞれの報告で一定でないことに起因する可能性が考えられる。今回の検討では知能低下が16例中13例（81 %）と高い頻度を示した。このことは，我々の症例が1例を除いて40代—50代に集中していたこと，また，いずれも入院を必要とする進行例あるいは重症例であったことが関与している可能性が考

えられた。脳波所見は非特異的ではあるが，過去の文献報告と一致して，ほとんど例で基礎波の徐波化が認められ，中枢神経の機能障害を表すものと考えられた。頭部 CT の検討では，全例に脳溝の開大を認め，脳室拡大の指標と考えられる CVI %(B/E)についても，症例の 79 % が高値を示し，年齢に比較して早期に脳萎縮が生じている可能性が示唆された。この結果は，既報告[9]に一致するものであり，MyD の中枢神経の形態学的変化を裏づけるものと考えられた。一方，髄液中の NSE, S-100b, CK-BB は神経組織特異蛋白と考えられており，急性の脱髄性疾患，脳血管疾患で高値を示すことが知られており，神経組織損傷の marker と考えられている[10]。しかしながら，MyD ではこれらの髄液蛋白に関しては，我々の知りうる限りほとんど検討されていない。今回の検討では，特に NSE が高値を示す例が 16 例中 11 例と多く，S-100b, CK-BB も高値を示す例が多数認められた。また，NSE と CK-BB との間に正の相関を認めたことも注目された。NSE は神経細胞に[1]，S-100b は glia 細胞に[12]，CK-BB は neuron あるいは astrocyte に[13]局在すると報告されている。症例数は少ないが，我々の検討例では，村山らの報告[10]と比較すると NSE の高値が目立った。このことから，今回の結果は，MyD の精神神経症状の病態として神経細胞障害を中心とする器質的神経組織損傷が関与している可能性が示唆された。

文　献

1) Thomsen J: Toniche Krämpfe in willkülich beweglichen Muskeln Folge von ererber psychischer Diposition (Ataxia muscularis?). Arch Psychiatr. Nervenkr. **6**: 702, 1876

2) Haper P R: Congenital myotonic dystrophy in brain. I. clinical aspect. Arch Dis Child. **50**, 505, 1975

3) 松岡幸彦，古閑　寛，高橋　昭ら：わが国の筋緊張性ジストロフィー症の臨床症状と障害度—全国アンケート調査の解析—．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，1987, p. 75

4) 尾野精一：筋緊張性ジストロフィーの中枢神経の病理．神経内科　**29**：469-481, 1988

5) 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．一神経原線維変化の出現．臨床神経　**29**：488-491, 1989

6) 高橋　昭，杢野謙次ら：ミエロパチー患者における髄液中神経組織特異蛋白値の検討：ミエロパチーの発現機構と病因に関する研究．平成元年度研究報告，1990, p. 75

7) 高橋信次：図解コンピュータ断層法．第10版，秀潤社，東京，1985, p. 93

8) Calderon R. Mystonic dystrophy a neglected cause of mental retardation. Pediatr **68**: 423, 1966

9) 川沢修平，楠瀬幸雄ら：筋強直性ジストロフィー症の CT 所見について．脳神経　**36**：737-741, 1984

10) 村山知行，松岡幸彦ら：各種神経疾患患者における髄液中 aldolase C: neuron specific enolase, S-100b protein, creatine kinase-BB isoenzyme との比較検討．臨床神経 **29**：568-573, 1989

11) Schmechel D, Marangos PJ et al: Brain enolase as specific markers of neuronal and glia cells. Science **199**: 313, 1978

12) Zomely-Neurath CE, Walker WA Nervous system, 2nd ed by Bradshaw RA, Schneider, DM et al, Raven press, New York 1980, p1

13) Yoshimine T, Morimoto K et al: Immunohistochemical localization of creatine BB-isoenzyme in human brain: Comparison with tublin a and astroprotein: Brain Research **265**: 101-108 1983

中枢性と考えられる sleep apnea を主徴とした筋緊張性ジストロフィーの一例

班　員　秋　口　一　郎
京都大学神経内科
共同研究者　田　中　まや子，長　浜　康　弘，木　村　　淳
京都大学神経内科

要　旨

我々は，筋緊張性ジストロフィー症（以下MyD）の初期から中枢性と考えられる sleep apnea を呈し，アセタゾルアマイドが長期にわたって有効であった症例を経験したので報告した。

症例は31才男性・22才の時に睡眠時無呼吸と肺活量の低下を指摘され，アセタゾルアマイドが睡眠時無呼吸と呼吸機能異常に非常に有効であった為以後投薬を継続された。
神経学的には顔面・四肢の軽度の筋力低下がみられるのみで，針筋電図並びに筋生検像でも神経原性変化を主に認めた。他に女性化乳房がみられた。呼吸機能上も臥位での肺活量，FEV10 FEV 1.0％ が座位・立位のものより低下していた。また，低酸素下換気応答は正常だが，炭酸ガス負荷での換気応答が低下し，中枢性の要素を含む肺胞低換気がみられた。MRI では白質病変がみとめられた。

我々は MyD で病初期より中枢性の睡眠時無呼吸を合併し，これに対し，アセタゾルアマイドが長期間有効で，MRI で中枢病変を有した症例を経験したので報告する。

症　例

31才男性。事務職。既往歴に特記事項はない。家族歴では父が白内障である他類似疾患なし。
入院時主訴：構音障害
現病歴：1985年頃からえん下困難，構音障害を自覚した。受診した当院耳鼻科で肺活量の低下を指摘された。このため更に胸部疾患研究所内科で入院精査を受け，睡眠時無呼吸の診断のもとにアセタゾルアマイドの投与を受けた。CPK 値高値の為精査目的で1987年2月当科に入院した。CPK 高値，女性化乳房，筋電図での神経原性変化（神経伝導速度は正常），Gonadotrophin 低値等の為一旦は球脊髄性筋萎縮症と診断された。以後経過観察するうちにミオトニアがみられ，最終的には筋電図で MyD と診断された。
現症：165.5 cm 67 kg。女性化乳房を認める。神経学的には，構音障害，顔面・四肢遠位部のごく軽度の筋力低下 grip myotomia-percussion myotonia. 四肢遠位部での深部反射の減弱を認める。知能障害はみられない。
検査所見：GOT 35, GPT 47, LDH 467, γGTP 93 IU/L と軽度上昇，CK 574 IU/L と上昇，IgG 669 mg/dl と軽度低下を認める。内分泌学検査では，17KS 1.9 mg/L, 17OHCS 2.5 mg/dl と低下，TSH 4.4 μU/ml と軽度の上昇を認めた。眼科的にはレンズ後のうにわずかな混濁を認めた。又軽度脂肪肝を認めた。神経伝導速度は正常で針筋電図で左母指球・舌に mystonic discharge を認めた。食道内圧検査では入口部より40〜45 cm で spastic な変化や協調性を欠

いた収縮を認め，平滑筋障害を示唆する所見であった。

入院時のポリグラフでは中枢性無呼吸を認め，アセタゾルアマイドの投与下で7.7時間の全睡眠時間に10秒以上の無呼吸が21回出現しapnea indexは約2.7であった。閉塞型・混合性の無呼吸はみられなかった。

動脈血ガス分析では PH 7.338, PCO_2 42.6, PO_2 72.4 と軽度の肺胞低換気を示唆する所見であった。

呼吸機能検査では，肺活量の低下，%FVCの低下等軽度の拘束性変化を認めた。体位による呼吸機能の変化では，表1の如く肺活量が臥位で低下し，FEV10・FEV10% も立位より臥位で低下を認めた。安静時呼吸パターンでは傾眠期に呼吸パターンが不規則となり SaO_2 の周期的な低下をみた。最大吸・呼気筋力は MIP (FRC)：立位 19 cmH_2O，臥位 18 cmH_2O，MEP (TLC)：立位 30 cmH_2O，臥位 25 cmH_2O と臥位での低下がみられた。低酸素換気応答は正常であったが，炭酸ガス負荷での換気応答が低下していた。以上から末梢性の要因の他に中枢性の要素を混じる肺胞低換気の所見と考えられた。

表 1

	臥位	座位	立位
VC (L)	2.63	2.79	2.75
IRV (L)	1.66	1.73	1.41
TV (L)	0.75	0.56	0.65
ERV (L)	0.22	0.5	0.69
$FEV_{1.0}$ (L)	2.17	2.46	2.28
$FEV_{1.0}$ %	87.85	90.77	88.72

表2　Acetazolamide 投与前後の変化

		前	後
血液ガス	PH	7.34	7.31
	$PaCO_2$	46.2	39.6
	PaO_2	67.1	87.1
	SaO_2	91.6	95.4
Apnea index		8.5	1.5
無呼吸回数	閉塞型	3	0
	中枢型	43	10
	混合型	4	0

表2はアセタゾルアマイドの投与前後の血液ガス所見，睡眠時無呼吸の比較である。PH・PCO_2・PO_2・SaO_2 等の血液ガス所見と，apnea indexが著明に改善し，中枢性又は閉塞型・混合型の無呼吸回数も著明に改善した。更に中枢性無呼吸のノンレム睡眠における apnea index が投与前後で7.8から1.5へと改善した。

左上腕二頭筋での筋生検像では，軽度の中心核の増多の他少数の小角化線維を散在性に認めた。Type 1 fiber atrophy は認められなかった。軽度の神経原性変化に中心核増多を伴った像と考えられた。

MRI 上傍側脳質白質のT_2病変が後角優位に両側に認められた。T_1 画像，CTスキャンでは異常所見は認められなかった。

考　察

MyD での呼吸機能障害については1955年 Bashour らの MyD にチアノーゼを伴なった症例報告を始めとして，Kaye ら，Cannon ら，Norman らが MyD に伴う肺胞低換気を報告している。いずれも肺胞低換気が，末梢性の要因だけでなく，中枢性の要因を有することを推定している。更に Guillan, Carroll らは MyD の呼吸機能検査と低酸素下並びに炭酸ガス負荷での換気応答を調べ，呼吸機能検査では正常域であっても，低酸素下・炭酸ガス負荷での換気応答の低下を認め，これらが中枢性の要因である可能性を強く示唆した。

MyD での睡眠異常については Phemister らの症例報告があり呼吸筋の筋力低下による肺胞低換気がその原因であると述べている。Cocagna らは MyD の sleep study の結果睡眠異常が中枢性である可能性を示した。更に Guilleminault らが軽度の筋力低下を有し睡眠過多を伴う6例の MyD のポリグラフを検討しそのうち2例が睡眠時無呼吸症候群を呈したと報告した。

本症例は，末梢性並びに中枢性要素を含むと考えられる肺胞低換気に，主に中枢性の睡眠時

無呼吸を伴っていた。これらの Hyper-capnea や sleep apnea の改善薬としてアセタゾルアマイドが試みられた結果，投与前後で，血液ガス所見，睡眠時無呼吸の著明な改善を認めた。投与後6年間の経過観察でもこの効果は持続しており，MyD の呼吸機能異常や，突然死などの危険をはらむ睡眠時無呼吸に対して，ひとつの長期治療の可能性が示されたものと考えられる。また，本症例では MRI 上傍側脳室白質に T_2 画像での異常を認めた。その病態は不明であるが MyD での中枢病変を考える上で興味深いと思われた。

参考文献

Hansotia P, Frens D: Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy Neurology (Ny) **31**: 1336-1337, 1981

Kilburn KH, Eagen JM et al: Cardiopulmonary in sufficiency associated with myotonic dystrophy Am J Med **26**: 929-935, 1959

Gillan PMS, Heaf PJD et al: Respiration in myotonic dystrophy Thorax **19**: 112-20, 1964

Caroll JE, Zwillich CW et al: Ventilatory response in myotonic dystrophy Neurology (Minneap) **27**: 1125-8, 1977

Phemister JC Small JM: Hypersomnia in dystrophia myotonia J Neurol Neurosurg Psychiatry **24**: 173, 1961

Cocogna G, Mantovane M, et al: Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy J Neurol Neurosurg Psychiatry **38**: 977-984, 1975

Guilleminault C, Cummskey et al: Respiratory and hemodynamic study during wakefulness and sleep in myotonic dystrophy Sleep **1**: 19-31, 1978

Carroll JE, Zwillich C et al: Depressed ventilatory response in ocuilocraniosomatic neuromuscular disease Neurology **26**: 140-146, 1976

筋緊張性ジストロフィーにおける肺胞低換気

——臥位と立位での差異——

班　員　堀　川　博　誠
国立療養所兵庫中央病院神経内科

共同研究者　高　橋　桂　一[1)]，吉　仲　弘　充[1)]
真　野　行　生[2)]，高　柳　哲　也[2)]

[1)] 国立療養所兵庫中央病院神経内科　[2)] 奈良県立医科大学神経内科

要　旨

MyD の呼吸器障害を検討するため，臥位と立位あるいは坐位で動脈血ガスと肺気量分画を測定した。成人発症で5年以上経過した MyD を対象にし，ADL としては少なくとも車椅子の自操可能であった。比較するため同程度の ADL を有する LG も検討した。動脈血ガス分析から，(1) MyD では軽度の肺胞低換気，(2) MyD の臥位での $AaDO_2$ の開大を伴う低酸素血症がみられた。肺胞低換気は主に呼吸筋障害によると考えられたが，中枢神経障害の関与も否定できなかった。臥位での $AaDO_2$ の開大を伴う低酸素血症に関しては，呼吸筋の障害のために FRC が減少し，クロージング現象による換気血流比分布障害が生じたためと考えた。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー（以下 MyD）は筋障害のみならず内分泌障害，中枢神経症状，眼症状，消化器症状，心病変，呼吸器病変，骨病変，免疫異常など多彩な症状を呈する。呼吸器の変化としては横隔膜の挙上や肺胞低換気，あるいは球麻痺に伴う燕下性肺炎などが知られている。今回我々は MyD の呼吸器障害に関して，臥位と立位あるいは坐位で動脈血ガスと肺気量分画を測定し，検討を加えた。

対象と方法

対象は MyD が11例である。さらに肢帯型筋ジストロフィー（以下 LG）6例も検討した。Table 1 に症例の年齢，性，体重，身長，発症年齢，ADL と喫煙歴を示した。MyD は全例とも国立療養所兵庫中央病院あるいは西奈良病院に長期入院中で，成人発症で5年以上経過している。日常生活動作（以下 ADL）としては少なくとも車椅子の自操は可能である。LG も当院に入院中で同程度の ADL を有する。LG では20歳以前に発症した例も含まれているので，平均年齢は MyD が 51.1±5.3歳，LG が 38.5±12.2歳と MyD が LG に比べ約12歳高い。MyD も LG も著しい肥満や日常生活に呼吸苦を訴える例はない。

先ず tilting table で臥位にて十分に安静を取らせた。パルスオキシメータで経皮的に酸素飽和度（以下 SaO_2）をモニターし，1分間過呼吸させて変化を観察した（MyD のみ）。次に再び安静にし SaO_2 が安定した所で観血的に動脈血ガス分析を行った。更に85度まで tilting up し SaO_2 が安定した所で再び動脈血ガス分析を行ったのち，tilting down した。肺気量検査では機能的残気量（以下 FRC）の測定は窒素洗い出し法で行った。Closing capacity（以下CC）は1回酸素吸入法で行った。これらの実測値より $AaDO_2 = 150 - PaO_2 - 1.2PaCO_2$ を算出した。

Table 1 症　　例

subjects	age (year)	sex	BW (kg)	height (cm)	onset (year)	ADL	smoking
MyD-1	57	F	53	155	31	wheelchair	−
MyD-2	61	F	35	150	40	wheelchair	−
MyD-3	56	F	56	140	31	wheelchair	−
MyD-4	45	M	72	167	35	walking	−
MyD-5	49	F	54	145	33	walking	−
MyD-6	55	M	55	158	40	walking	+
MyD-7	46	M	68	163	34	walking	−
MyD-8	53	M	58	161	25	walking	+
MyD-9	49	F	50	153	33	walking	−
MyD-10	45	F	45	158	22	walking	−
MyD-11	46	M	65	158	40	wheelchair	−
LG-1	55	F	33	148	49	walking	−
LG-2	24	M	62	162	15	wheelchair	−
LG-3	27	M	45	154	6	wheelchair	−
LG-4	43	M	63	173	21	wheelchair	−
LG-5	30	M	51	163	18	wheelchair	−
LG-6	52	M	50	160	27	walking	+

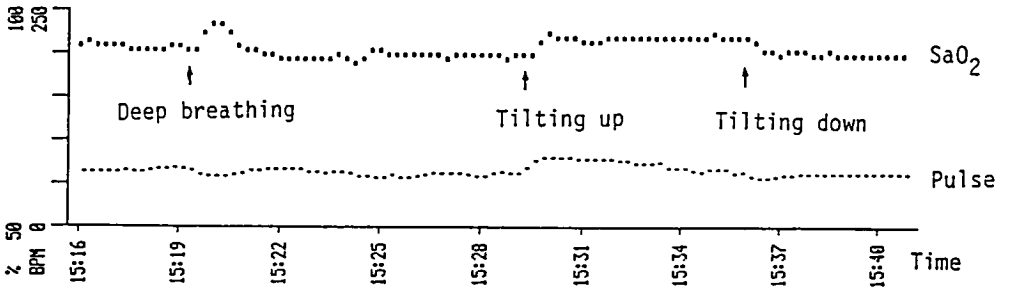


Figure 1　MyD-1 の SaO_2 と脈の変化

結　　果

MyD-1 のパルスオキシメータでモニターした SaO_2 と脈の変化を経時的に figure 1 に示す。深呼吸により容易に SaO_2 は上昇した。Tilting up で SaO_2 は上昇し，tilting down で SaO_2 は下降した。他の MyD 例でも同様の結果が得られた。

Table 2 に動脈血ガス分析の結果をまとめた。正常の指標として，pH は7.35〜7.45，$PaCO_2$ は35〜45 mmHg，PaO_2 は80 mmHg 以上，$AaDO_2$ は25 mmHg 以下とした。

(1) MyD と LG の立位での比較。LG のガス分析は正常範囲内であった。MyD は LG に比べ，pH は正常範囲内であるが低く ($p<0.05$)，$PaCO_2$ は 46.1±2.2 mmHg と上昇し ($p<0.01$)，PaO_2 は 76.0±8.3 と低下し ($p<0.05$)，SaO_2 も低く ($p<0.002$)，肺胞低換気の状態であった。$AaDO_2$ は有意差なかった。

(2) MyD の臥位と立位での比較。PaO_2 及び SaO_2 は臥位で更に低下した（共に $p<0.001$）。$AaDO_2$ は臥位で異常な開大を呈した ($p<0.001$)。pH 及び $PaCO_2$ は有意差なかった。

(3) MyD と LG の臥位での比較。MyD は

Table 2 動脈血ガス分析

subjects	pH		$PaCO_2$ (mmHg)		PaO_2 (mmHg)		SaO_2 (%)		$AaDO_2$ (mmHg)	
	supine	standing	supine	standing	supine	standing	supine	standing	supine	standing
MyD-1	7.375	7.365	47.1	48.9	60.0	71.9	89.8	93.4	33	19
MyD-2	7.384	7.398	45.6	42.6	60.5	82.2	90.3	95.9	35	17
MyD-3	7.419	7.425	45.4	44.3	56.5	64.9	89.5	92.8	39	32
MyD-4	7.377	7.389	49.6	47.6	51.7	68.2	85.3	93.0	39	25
MyD-5	7.369	7.382	43.8	42.1	58.3	74.2	88.3	94.3	39	25
MyD-6	7.382	7.371	46.9	48.5	62.4	74.2	91.0	94.1	31	18
MyD-7	7.372	7.357	45.9	47.0	63.4	76.8	91.1	94.4	32	17
MyD-8	7.364	7.372	47.0	45.8	59.9	71.6	89.5	93.6	34	23
MyD-9	7.369	7.360	47.2	46.7	67.7	77.4	92.5	94.6	27	17
MyD-10	7.377	7.355	47.0	46.9	82.2	96.4	94.5	96.2	11	−3
MyD-11	7.373	7.375	45.2	46.3	69.0	78.4	91.9	94.1	27	16
Mean	7.378	7.377	46.4	46.1	62.9	76.0	90.4	94.2	32	19
±SD	0.015	0.021	1.5	2.2	8.0	8.3	2.3	1.1	8	9
LG-1	7.420	7.419	41.5	42.4	100	91.3	97.7	97.0	0	8
LG-2	7.390	7.389	41.8	43.3	96.5	91.7	97.2	96.8	3	6
LG-3	7.395	7.388	43.7	44.5	82.7	86.2	95.9	96.2	15	10
LG-4	7.390	7.393	42.3	42.5	85.2	75.7	96.1	94.7	14	23
LG-5	7.419	7.398	40.6	43.6	93.2	86.6	97.2	96.4	8	11
LG-6	7.418	7.405	41.3	42.8	84.7	81.4	96.4	95.8	16	17
Mean	7.405	7.399	41.9	43.2	90.4	85.5	96.7	96.0	9	13
±SD	0.015	0.012	1.1	0.8	7.2	6.1	0.7	0.8	7	6

a=p<0.001; b=p<0.002; c=p<0.005; d=p<0.01; e=p<0.02; f=p<0.05
p values were calculated using Student's t-test or paired t-test.
A_aDO_2 were calculated as follows: $150-P_aO_2-1.2P_aCO_2$

LG に比べ，立位と同様に pH は低く ($p<0.002$)，$PaCO_2$ は増加していた ($p<0.001$)。更に MyD では $AaDO_2$ の開大を伴う低酸素血症がみられた。

(4) LG の臥位と立位での比較。立位で $PaCO_2$ は軽度増加し ($p<0.02$)，SaO_2 は軽度減少した ($p<0.02$)。pH，PaO_2 及び $AaDO_2$ は有意差なかった。

Table 3 に肺気量検査の結果をまとめた。

(5) MyD と LG の坐位での比較。MyD は LG に比べ，TLC ($p<0.02$)，%VC ($p<0.02$)，FRC ($p<0.01$) 及び CC ($p<0.01$) が減少していた。VC と TV は有意差なかった。

(6) MyD と LG の臥位での比較。MyD は LG に比べ，TLC ($p<0.001$)，VC ($p<0.01$)，%VC ($p<0.01$)，FRC ($p<0.001$) 及び CC ($p<0.005$) が減少していた。TV は有意差なかった。

(7) MyD の臥位と坐位での比較。臥位で TLC ($p<0.02$)，VC ($p<0.01$)，%VC ($p<0.02$)，FRC ($p<0.01$) 及び CC ($p<0.01$) が減少した。TV は有意差なかった。

(8) LG の臥位と立位での比較。臥位で TLC ($p<0.05$) 及び FRC ($p<0.005$) が減少した。VC，%VC 及び TV は有意差なかった。

Figure 2 に FRC-CC を示した。MyD も LG も坐位より臥位で減少した。また臥位でも立位でも MyD は LG に比べ低下しており，MyD の臥位での平均値は -0.26 ± 0.36 と負の値を示した。

Table 3 肺気量検査

subjects	TLC (1)		VC (1)		%VC		FRC (1)		TV (1)		CC (1)	
	supine	sitting	supine	sitting	supine	sitting	supine	sitting	supine	sitting	supine	sitting
MyD-1	2.33	2.70	1.38	1.75	55.6	70.5	1.00	1.15	0.39	0.48	1.08	1.21
MyD-2	2.05	2.46	1.14	1.29	48.7	55.1	1.05	1.71	0.24	0.29	0.81	1.26
MyD-3	1.37	2.24	0.84	1.00	37.3	44.4	0.63	1.46	0.40	0.30	0.96	1.36
MyD-4	4.52	7.54	3.05	3.85	80.9	102.1	1.69	5.00	0.32	0.42	2.62	2.63
MyD-5	2.50	2.69	1.74	1.64	71.6	67.4	0.83	1.41	0.33	0.38	1.38	1.28
MyD-6	1.87	2.83	1.13	1.68	33.3	49.5	0.87	1.70	0.21	0.40	1.30	1.32
MyD-7	3.00	3.59	2.07	2.18	56.5	59.5	1.09	1.80	0.41	0.48	0.96	1.22
MyD-8	1.87	2.86	1.31	1.62	37.5	46.4	0.80	1.54	0.31	0.36	1.15	1.49
MyD-9	2.00	2.64	1.21	1.61	47.0	62.6	0.89	1.56	0.33	0.33	0.96	1.22
MyD-10	n. d.	n. d.	n. d.	1.57	n. d.	57.7	n. d.	n. d.	n. d.	0.32	n. d.	n. d.
MyD-11	n. d.	n. d.	n. d.	1.73	n. d.	45.7	n. d.	n. d.	n. d.	0.28	n. d.	n. d.
Mean	2.39	3.28	1.50	2.19	52.0	58.6	0.98	1.93	0.33	0.37	1.25	1.44
±SD	0.92	1.64	0.74	1.02	16.1	18.6	0.30	1.17	0.07	0.07	0.55	0.45
LG-1	3.52	4.19	1.28	1.66	53.5	69.4	2.48	3.21	0.24	0.38	2.45	2.56
LG-2	4.75	4.44	3.44	3.43	85.1	85.9	1.98	2.46	0.82	0.37	1.81	1.63
LG-3	4.49	5.46	2.50	1.94	66.3	51.4	2.07	3.95	0.37	0.35	2.05	3.65
LG-4	6.80	7.72	4.24	3.80	107.6	96.4	3.38	5.37	0.31	0.37	2.24	2.32
LG-5	5.20	5.61	3.45	3.22	87.3	81.5	2.34	3.37	0.35	0.40	1.99	2.16
LG-6	4.38	5.75	2.76	3.12	79.3	89.6	2.29	3.88	0.57	0.81	2.02	2.34
Mean	4.94	5.53	2.99	3.00	80.9	82.5	2.47	3.67	0.42	0.43	2.23	2.57
±SD	1.09	1.25	1.00	0.74	17.8	10.3	0.48	0.97	0.23	0.19	0.44	0.95

n. d.=not done; a=p<0.001; b=p<0.002; c=p<0.005; d=p<0.01; e=p<0.02, f=p<0.05
p values calculated using Student's t-test or paired t-test.

考　察

今回は成人発症で5年以上経過したMyDを対象にした。ADLとしては少なくとも車椅子の自操可能である。比較するため同程度のADLを有するLGも検討した。動脈血ガス分析から，(1) MyDでは軽度の肺胞低換気，(2) MyDの臥位での$AaDO_2$の開大を伴う低酸素血症がみられた。

MyDの肺胞低換気に関しては，既に報告されている。呼吸筋のジストロフィー病変やミオトニアの筋障害に加え，低酸素に対する反応の低下や高二酸化炭素に対する反応の異常など中枢神経系の障害も示唆されている[1]。

今回検討したMyD例ではLGに比べTLC，%VCやFRCが減少しており，呼吸筋障害が肺胞低換気の一因と考えられる。一方，随意的な深呼吸により容易に低酸素が改善することは，まだ呼吸筋に余裕があると考えられ，中枢神経障害の関与も推定される。

さて$AaDO_2$の開大を伴う低酸素血症の原因としては，(1) 換気血流比分布障害，(2) 拡散障害，(3) 動脈静脈短絡が考えられる。MyDでは拡散障害を生じる肺病変や動脈静脈短絡は一般的ではない。肺気量検査ではFRCの減少に伴い臥位でFRC-CCが負の値を呈した。即ちMyDでは臥位でクロージング現象のため換気血流比分布障害が生じ，$AaDO_2$の開大を伴う低酸素血症となったと言える。

一般に立位より臥位でFRCは減少し，加齢や細気管支の病変でCCが増加してAaDOの開大を伴う低酸素血症を生じることは良く知られている。MyDの場合，FRCの減少が特徴的であり，呼吸筋の障害のためと考えられる。

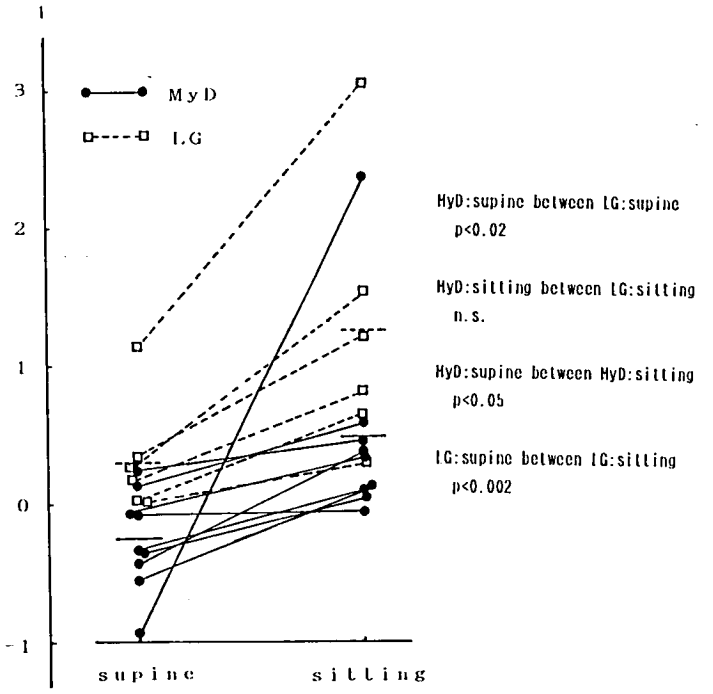


Figure 2 FRC-CC

文　献

1) Carroll JE, Zwillich CW et al: Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology **27**: 1125, 1977

筋緊張性ジストロフィーにおける睡眠時無呼吸

——昼間での検討——

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　堀　川　博　誠[1)]，吉　仲　弘　充[1)]
真　野　行　生[2)]，高　柳　哲　也[2)]
[1)] 国立療養所兵庫中央病院神経内科　[2)] 奈良県立医科大学神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MyD）8例，肢帯型筋ジストロフィー（LG）6例および Kugelberg-Welander 病（KW）1例の昼間の睡眠時無呼吸を検討した。MyD では8例中5例に25～176回の無呼吸・減少呼吸がみられた。そのうち，1例に少数の混合型無呼吸や別の1例に少数の閉塞型無呼吸がみられたが，それぞれ主体は中枢型であった。他の3例は中枢型のみであった。LG では1例のみ13回の中枢型無呼吸がみられたが，他の5例や KW では5回以下であった。MyD の中枢型無呼吸はほとんどが連続し，Cheyne-Stokes 様の呼吸パターンを呈する場合が多かった。脈も変動がみられ，無呼吸が長くなると酸素飽和度が低下した。中枢神経障害の時にみられる Cheyne-Stokes 呼吸に類似する呼吸がみられることや日常生活に呼吸苦を訴える症例は除外してあることから，主体に中枢神経障害による無呼吸と推定した。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー（以下 MyD）は筋障害のみならず内分泌障害，中枢神経症状，眼症状，消化器症状，心病変，呼吸器病変，骨病変，免疫異常など多彩な症状を呈する。呼吸器障害として肺胞低換気，我々が報告した臥位での低酸素血症の増悪[3)]，睡眠時無呼吸症候群などがある。また MyD の特徴として，昼間の hypersomnia が知られている。今回我々は昼間時のレスピソムノグラフをモニターし，昼間の睡眠時無呼吸について検討した。

方　法

対象は MyD 8例（52.3±5.4歳）で，歩行例3例，歩行器使用例2例，車椅子使用例2例で，日常生活に呼吸苦を訴えることはない。さらに肢帯型筋ジストロフィー（LG）6例（38.5±12.2歳），および Kugelberg-Welander 病（KW）の46歳の1例も検討した。ADL は MyD とほぼ同じで歩行例2例と車椅子例5例である。全例，閉塞性呼吸器疾患の合併はない。検査時間は13時から16時の連続した120分または130分である。室温が約25℃の暗室にて閉眼臥位で検査した。ニムス社製のレスピソムノグラフで胸部と腹部の呼吸パターンをモニターし，パルス・オキシメータで酸素飽和度（SaO_2）と脈拍をモニターした。同時に脳波計で脳波，眼球運動および筋電図をモニターし，睡眠深度を判定した。

結　果

Table に結果を示す。MyD では8例中5例（MyD-1, MyD-2, MyD-3, MyD-4, MyD-5）に25～176回の無呼吸・減少呼吸がみられた。そのうち，MyD-1 に少数の混合型無呼吸や

MyD-4 に少数の閉塞型無呼吸がみられたが，それぞれ主体は中枢型であった。MyD-1, MyD-3, MyD-7 は中枢型のみであった。無呼吸はほとんどが連続して生じた。他の 3 例は 5 回以

Table レスピソムノグラフの結果

case	sex	age	diagnosis	sleep stage						apnea-hypopnea
				W	1	2	3	4	REM	
1	F	49	MyD	30	28	43	19	0	0	98 central
2	M	45	MyD	4	79	37	0	0	0	176 central/mixed
3	F	57	MyD	22	10	71	27	0	0	47 central
4	F	49	MyD	37	43	50	0	0	0	36 central/obstructive
5	F	61	MyD	63	11	31	15	0	0	2 central
6	F	56	MyD	41	7	49	23	0	0	1 central
7	M	46	MyD	75	35	21	0	0	0	25 central
8	M	55	MyD	9	15	62	34	0	0	5 central
9	F	55	LG	75	23	22	0	0	0	0
10	M	24	LG	28	38	37	17	0	0	13 central
11	M	43	LG	69	22	29	0	0	0	0
12	M	30	LG	26	9	31	54	0	0	2 obstructive
13	M	52	LG	59	13	44	4	0	0	3 central
14	M	27	LG	39	22	16	43	0	0	5 central
15	M	46	KW	9	17	79	15	0	0	1 central

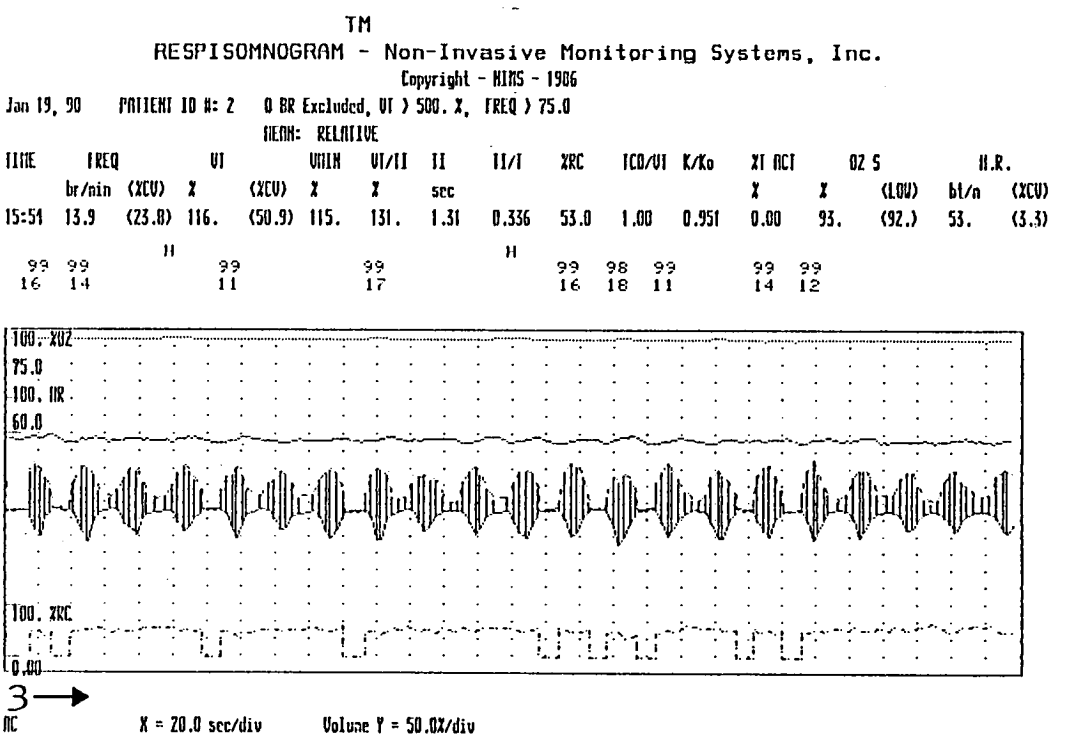


Figure-1 MyD-3 のレスピソムノグラフ

TM

RESPISOMNOGRAM - Non-Invasive Monitoring Systems, Inc.

Copyright - NIMS - 1986

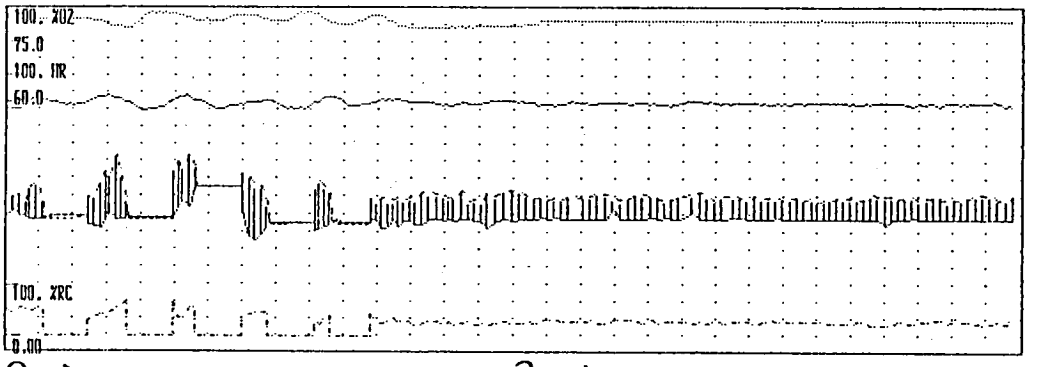
Jan 25, 90 PATIENT ID #: 5 0 BR Excluded, VT > 500. %, FREQ > 75.0

MEAN: RELATIVE

TIME	FREQ		VT		VMIN	VT/TI	TI	TI/T	%RC	TCD/VT	K/Ko	%T ACT	OZ S		H.R.	
	br/min	(%CV)	%	(%CV)	%	%	sec					%	%	(LOW)	bt/m	(%CV)
14:19	12.0	(23.7)	71.4	(37.1)	75.2	50.0	1.90	0.427	33.2	1.00	0.743	0.00	90.	(85.)	67.	(4.3)

H

99 99 99 99 99
26 27 28 28 24



2 → 3 →

AC X = 20.0 sec/div Volume Y = 50.0%/div

Figure-2 MyD-1 のレスピソムノグラフ

TM

RESPISOMNOGRAM - Non-Invasive Monitoring Systems, Inc.

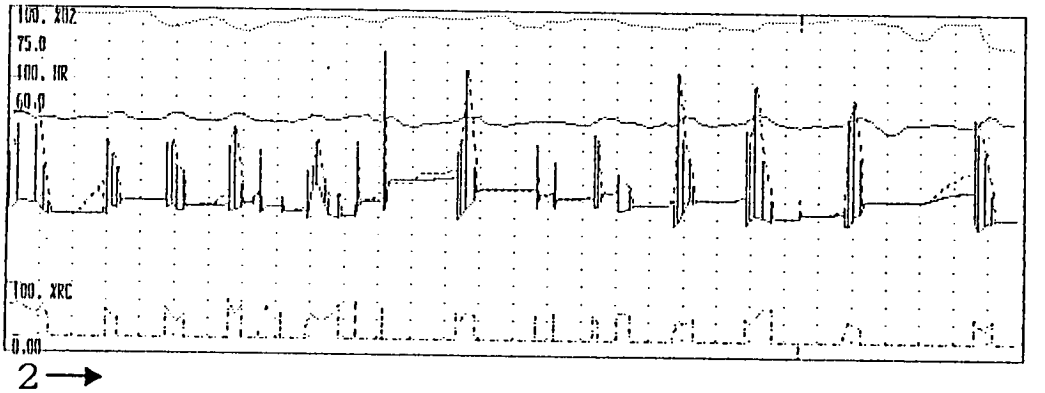
Copyright - NIMS - 1986

Jan 17, 90 PATIENT ID #: 1 0 BR Excluded, VT > 500. %, FREQ > 75.0

MEAN: RELATIVE

TIME	FREQ		VT		VMIN	VT/TI	TI	TI/T	%RC	TCD/VT	K/Ko	%T ACT	OZ S		H.R.	
	br/min	(%CV)	%	(%CV)	%	%	sec					%	%	(LOW)	bt/m	(%CV)
14:28	5.40	(50.2)	172.	(60.7)	68.5	175.	1.71	0.318	42.6	1.01	0.900	0.00	92.	(76.)	51.	(7.3)

99 84 99 89 929896 8892 95 9999 9794 99 99 99 98 95
30 37 27 26 10 29 1016 43 3610 2311 28 30 45 67



2 →

AC X = 20.0 sec/div Volume Y = 50.0%/div

Figure-3 MyD-2 のレスピソムノグラフ

下であった。LG では1例のみ13回の中枢型無呼吸がみられたが，他の5例や KW では5回以下であった。

Figure-1 に MyD-3 のレスピソムグラフを示した。グラフの上の上段の数値は胸部と腹部の呼吸運動の一致度を表し，本例は 99％と位相のずれはなく，中枢型無呼吸を呈していた。その下段の数値は無呼吸時間を示しており，ここでは11～17秒であった。グラフ内の最上段の破線は SaO_2 を示し，本例では大きな変化はなかった。2段めの実線は脈を示している。3段めは呼吸パターンを示し，本例では漸増漸減の Cheyne-Stokes 様呼吸を呈し周期は約30秒弱であった。脈も位相にずれがあるが同様の周期で変動していると推測した。

Figure-2 に MyD-1 のレスピソムノグラフを示した。前半に24～28秒の中枢型無呼吸が周期性にみられた。MyD-3 に比べ一回換気量や周期に乱れが認められた。MyD-3 に比べ，無呼吸時間が長いので SaO_2 や脈も周期性に変動していた。後半には無呼吸はみられず，一回換気量が全体に減少し，SaO_2 や脈もほとんど変動しなかった。

Figure-3 に MyD-2 のレスピソムノグラフを示した。ここでは殆どが無呼吸で平均すると呼吸回数は1分間に5.4回である。最長67秒の中枢性無呼吸がみられ，SaO_2 は76％まで低下した。無呼吸に伴い SaO_2 や脈の変動がみられた。

考　察

一般に睡眠時無呼吸症候群の診断基準として，7時間の睡眠中に10秒以上の無呼吸が30回以上または睡眠1時間あたり5回以上とされている[1]。今回の検討では全例，長短はあるものの睡眠が得られ，MyD では5例に25～176回の無呼吸がみられ，睡眠時無呼吸症候群を合併していた。その型は，一部に混合型や閉塞型がみられたが，主体は中枢型であった。LG では1例のみ13回の中枢型無呼吸がみられたが，他の5例や KW では5回以下であった。すなわち MyD では昼間でも睡眠時無呼吸・減少呼吸が高率に認められることが示された。また MyD の中枢型無呼吸はほとんどが連続し，Cheyne-Stokes 様の呼吸パターンを呈する場合が多かった。脈も変動がみられ，無呼吸が長くなると酸素飽和度が低下した。

MyD に睡眠時無呼吸症候群が合併することは既に報告されており，中枢型も閉塞型も生じ得る。中枢型の場合，(1)中枢神経障害による，(2)筋障害による，が考えられている[2]。今回検討だけでは原因について詳細に言及できないが，中枢神経障害の時にみられる Cheyne-Stokes 呼吸に類似する呼吸がみられることや日常生活に呼吸苦を訴える症例は除外してあることから，主体は中枢神経障害による無呼吸ではと推定している。

文　献

1）Guilleminault C, van den Hoed J et al.: Clinical overview of the sleep apnea syndrome. in sleep apnea syndrome, ed. by Guillminaut C, Dement WC, Alan R, Liss Inc, New York. 1978, p. 1

2）鹿嶋嗣一，片山宗一ら：筋緊張性ジストロフィー症の睡眠異常――特に睡眠時無呼吸について――獨協医誌 4：131，1989

3）堀川博誠，高橋桂一ら：筋緊張性ジストロフィーにおける肺胞低換気――臥位と立位での差異――平成2年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究」研究成果報告書．1991. in press.

筋ジストロフィー患者に合併する無症候性胆石症
(Silent Gallstones Associated with Muscle Dystrophy)

班　員　村　上　慶　郎
国立療養所箱根病院

共同研究者　西　岡　昌　紀，林　　英　人，岡　崎　　隆
国立療養所箱根病院内科

筋緊張性ジストロフィーに繁々胆石症を合併する事は良く知られている。しかしながら同疾患以外の型の筋ジストロフィーにおける胆石の合併については十分検討がなされておらず，胆石の合併が進行性筋ジストロフィー諸型の内，特に筋緊張性ジストロフィーに疾患特異的に見られる現象か否かは検討を要する問題である。過去に報告された筋緊張性ジストロフィーでの胆石症は胆嚢炎の合併を機に見出されたものが多く，無症候性胆石の頻度において筋緊張性ジストロフィーが他型の筋ジストロフィーよりも有意に胆石を有し易いかは，是まで十分検証されて居ない。

今回我々は入院中の筋ジストロフィー患者36名に早期空腹時腹部エコーを施行し，筋緊張性ジストロフィーと他型の筋ジストロフィーでの胆石保有率を比較検討した。これらの患者は全て日本人であり，筋緊張性ジストロフィー21名(平均年齢51.0才，男8名女13名)，L-G 型筋ジストロフィー10名（平均年齢54.1才，男6名，女4名)，FSH 型筋ジストロフィー5名（平均年齢53.6才，男3名，女2名）であった。これらの内，筋緊張性ジストロフィーの男性1名，L-G 型の男性1名は既に胆石症の手術を受けて居たが，是等2名を含めると筋緊張性ジストロフィー7名（男2名，女5名)，L-G 型筋ジストロフィー4名（男1名，女3名)，FSH 型筋ジストロフィー1名（男1名）に胆石の合併が認められた。比率は，筋緊張性ジストロフィー群が 33.3％（n=21)，L-G 型筋ジストロフィー群が 40.0％（n=10)，FSH 型筋ジストロフィー群が 20.0％（n=1）で，これら3型のいずれの比較においても有意差は認められなかった。

我々の検討した例数は少数に留まって居るが，筋緊張性ジストロフィーと他の2型（L-G 型，FSH 型）の筋ジストロフィーを持つ同一人種患者群の間に胆石症合併率に関し有意差が無かった事を示して居る。この事は，今後筋緊張性ジストロフィー以外の筋ジストロフィー患者においても胆石の合併に注意が払われるべきであり，成因，疫学，予後等につき検討がなされるべきである事を示すものと考えて居る。

筋ジストロフィーにみられた Chilaiditi 症候群について

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　迫　田　俊　一[1)]，竹　永　　智[1)]，高　岡　俊　夫[1)]
中　川　正　法[2)]，中　村　昭　範[2)]，久保田　龍　二[2)]
[1)] 国立療養所沖縄病院・神経内科　[2)] 鹿児島大学第3内科

要　旨

胸腹部X線写真で，肝臓と右横隔膜との間に結腸が入り込んでいる所見が稀にみられる。この状態は1910年に Chilaiditi[1)] によって初めて報告され，肝・横隔膜間結腸嵌入症あるいは Chilaiditi 症候群と呼ばれている。本疾患に特有な症状はなく，無症状で偶然発見される場合が多いが，小児例では，腹痛，嘔吐，食欲不振，便秘などを起こすことがある。我々は筋緊張性ジストロフィーと先天性ミオパチーの2症例に Chilaiditi 症候群の所見を認めたが，Chilaiditi 症候群そのものの臨床症状は同定できなかった。また，2症例とも嵌入像は永続的に認められた。筋ジストロフィーの患者に Chilaiditi 症候群を合併したという報告は予想に反してほとんどみられず，見逃されている可能性がある。

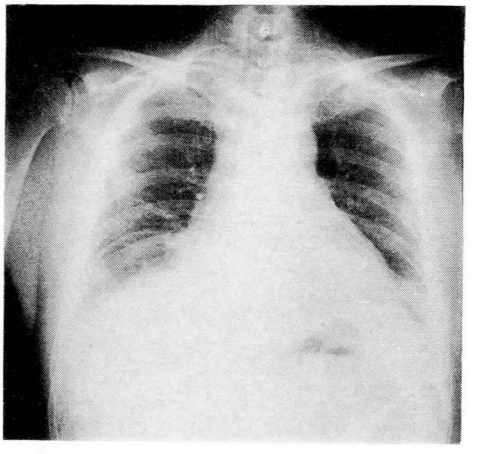
はじめに

筋ジストロフィーの患者は，心肺合併症や種々の消化器症状を伴うことが多く，胸腹部X線写真を読影する機会も多いのであるが，Chilaiditi 症候群の所見を認めることは極めて稀である。今回，我々の施設において，筋緊張性ジストロフィーと先天性ミオパチーの2症例に Chilaiditi 候群を経験したので，画像所見を呈示し，若干の文献的考察を加えて報告する。

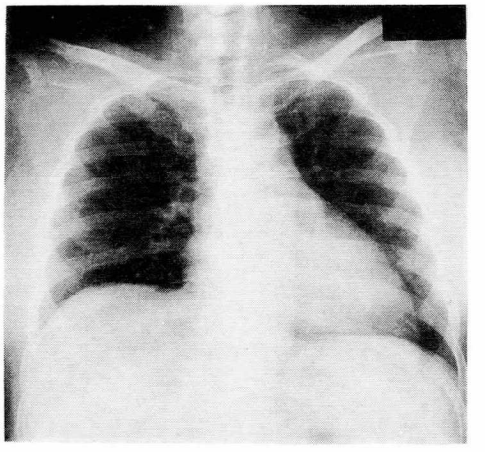
症　例

＜症例1＞52歳の男性で，診断は筋緊張性ジストロフィー。身長 165.5 cm，体重 53 kg。38歳のころより歩行障害が出現し，現在は立位保持も不能で日常的に車椅子を使用しており，筋緊張性ジストロフィーに特有な顔貌，ミオトニー，四肢末梢優位の筋力低下が認められる。比肺活量は 30.1％と低下し，一秒率は 100％と正常で拘束性障害のパターンを示した。通常は便秘傾向であるが，一過性の腹痛が急激に出現することがある。胆石等は認めない。胸写正面像（写真1）と側面像（写真2）であるが，右横隔膜の挙上がみられ，横隔膜と肝臓の間に結腸と思われる腸内ガス像が認められる。CT 画像（写真3）でも同様の所見を認める。この所見は昭和56年の入院当初から認められ，座位でも立位でも常に嵌入像の見られる permanent type である。腹痛が Chilaiditi 症候群に関係しているのか否かは不明である。

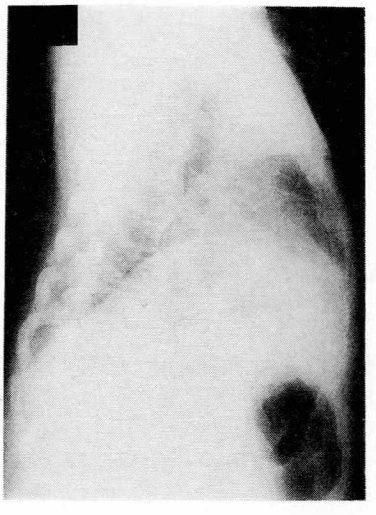
＜症例2＞42歳の女性で診断は先天性ミオパチー。身長142 cm，体重51 kg。処女歩行は3歳で，幼少時より不安定な歩行が続き，20歳で歩行不能となり，30歳の頃から，頸部の筋力低下がみられた。37歳の時に高度の肥満となり，心不全，呼吸不全で当院に入院した。その後，胆石症による胆嚢摘出術と虫垂炎による虫垂切除術を受けている。鼓腸を起こしやすく，ときどき腹痛がみられる。胸写正面像（写真4）と側



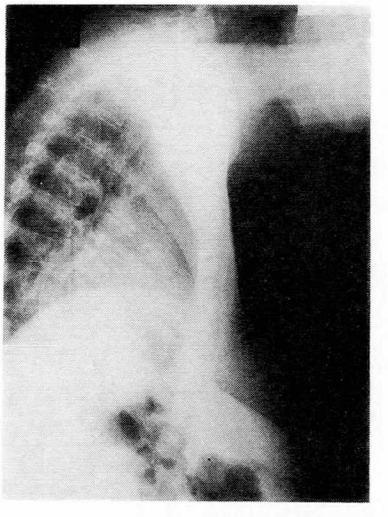
写 真 1



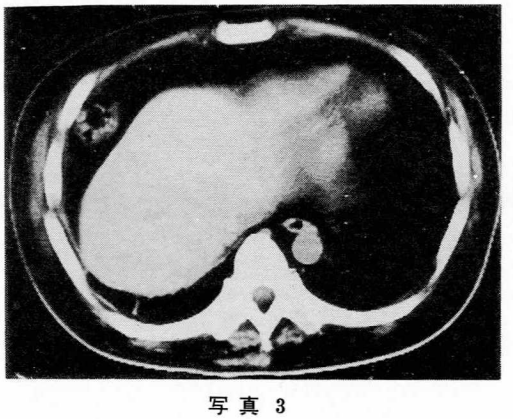
写 真 4



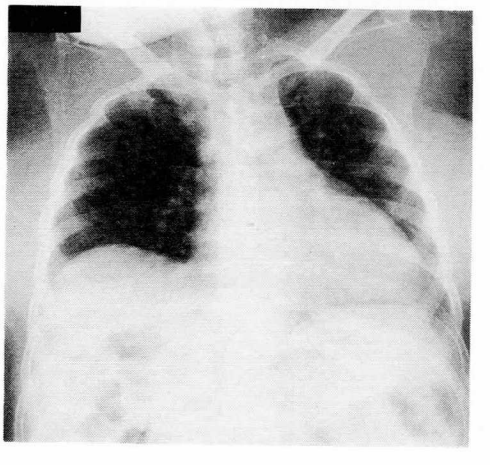
写 真 2



写 真 5



写 真 3



写 真 6

面像（写真5）であるが，症例1と同様に右横隔膜下に腸内ガス像を認め，Haustra が明瞭である。入院当初の胸写（写真6）では嵌入の程度が比較的軽度であったのが，その後，徐々に進行して永続的な嵌入状態となった。経過を見る限り，胆嚢摘出術が陥入の程度を悪化させた形跡はないが，この症例の場合には鼓腸の起こしやすさが，Chilaiditi 症候群を起こす一つの誘因となった印象を受けた。この症例でも Chilaiditi 症候群と腹痛との関係は不明である。

考　察

Chilaiditi 症候群の成因としては，第一に肝因子として肝下垂，肝萎縮，肝十二指腸靭帯の弛緩，第二に横隔膜因子として横隔膜筋の変性，横隔膜麻痺，胸腔内圧の変化，第三に腸管因子として巨大結腸，腸管内ガス貯留，結腸の移動性などがあげられている[2]。嵌入臓器は結腸がほとんどであるが，他に胃，十二指腸，小腸の報告例もある[3]。嵌入の程度は一時的な場合と永続的に嵌入している場合があり，嵌入状態の持続に長短と，嵌入を起こす頻度に大小がみられる。

瀬良ら[4]によると，本疾患の頻度は若年者よりも高齢者に多く，男性60または65歳未満で0.002～0.02%，男性60または65歳以上で0.05～0.2%，女性60または65歳未満で0.05%程度，女性60または65歳以上で0.05%をこえない程度と推定されている。症状として特有なものはなく，無症状であることが多いが，小児では，腹痛，嘔吐，食思不振，便秘などを起こす場合がある。また，他疾患での胸腹部レントゲン写真などで偶然に発見されることが多い。今回，当院で観察された二症例もそうであったが，腹部症状が Chilaiditi 症候群に因るか否かの判断が非常に難しいことがある。診断はX線写真上で右横隔膜下と肝臓との間に腸管ガス像を認めることで容易である。

鑑別診断としては，ガスを有する横隔膜下膿瘍，気腹，横隔膜ヘルニア，肝膿瘍，肝包虫症，腸管嚢腫様気腫，部分的内臓逆位症などが挙げられている。治療は一過性で治ることもあり，無症状の場合は特に治療を要しないが，イレウスなどの合併症がある場合には外科的処置が必要になる。

このように病態として重大な意義を有することは稀である Chilaiditi 症候群ではあるが，胸腹部X線像の読影に必要な一知識とされている。また，本症候群を筋ジストロフィーの患者に合併したとする報告は予想に反してほとんどみられなかったことから，見逃されている可能性もあり，若干の文献的考察を加えて報告した。

参考文献

1）Chilaiditi D: Zur Frage der Hepatoptose und Ptose im allgemeinen im Anschluss an drei Fälle von temporärer, partiller Leberverlagerung. Fortschr Rontgenstr **16**: 173, 1910

2）Bockus HL: Gastroenterology, Saunders, Philadelphia-London, 2nd Ed. p 673, 1964

3）河村研一，瀬尾　究ら：本邦における Chilaiditi 症候群．内科　**63**: 119, 1989

4）瀬良好澄，岡部信彦：Chilaiditi 症候群―集団検診における頻度―．臨床と研究　**62**: 2205, 1985

Rimmed vacuole を伴う常染色体優性遺伝のミオパチーの臨床像の検討

班　員　松　永　宗　雄
弘前大学医学部脳研神経内科

共同研究者　佐　藤　達　朗[1)]，馬　場　正　之[1)]，石　丸　浩　平[2)]
上　條　美樹子[2)]，武　部　和　夫[2)]
[1)] 弘前大学医学部脳研神経内科　[2)] 弘前大学医学部第3内科

要　旨

常染色体優性遺伝の rimmed vacuole (RV) を伴うミオパチー2家系4症例を報告した。これらの特徴として，1）20代後半から40歳にかけて発症していること，2）罹患筋に個々に差はあるが，骨盤筋および大腿部の障害で発症し，その後上肢帯，上腕に進展し，比較的早期より下腿伸筋群の障害を伴う例や頸部屈筋の障害を伴う例もあること，3）筋電図では筋原性変化に加え，刺入電位の亢進，反復複合放電やミオトニー放電，陽性鋭波や線維自発電位を認めること，4）筋生検では非特異的なミオパチー変化に加え，一部神経原性変化を伴い，また RV を伴う萎縮線維を認めることが挙げられる。RV を伴う常染色体優性遺伝のミオパチーは既に何家系か報告されているが類似例はない。本例が独立した疾患単位をなすかは現時点では不明であり，「常染色体優性遺伝の RV を伴う非定型肢帯型ミオパチー」と理解しておくのが適当と思われる。

はじめに

Rimmed vacuole (RV) は種々の神経筋疾患でみられる筋病理変化で疾患特異性はないが[1)]，RV が特徴的所見であるミオパチーの存在も知られている[2)3)4)]。我々は RV を伴う常染色体優性遺伝の四肢筋を主に侵すミオパチーの2家系を経験したので報告する。

症　例

症例1：29歳男性。

主訴：歩行障害。

家族歴：祖父，父，叔母に筋萎縮，筋力低下あり。

現病歴：昭和62年頃より両下肢の脱力を自覚する。その後，徐々に進行し歩行にも困難を感ずるようになり，平成元年11月，精査のため入院した。

現症：一般内科的には異常なかった。神経学的に意識清明で知能正常。脳神経系は異常なし。運動系では大殿筋に高度，腸腰筋と大腿四頭筋，大腿屈筋，前脛骨筋に中等度の筋萎縮，筋力低下を認めた。深部反射は上肢は正常であったが，下肢で膝蓋腱反射が消失していた。線維束攣縮やミオトニアはなかった。感覚障害，運動失調，自律神経障害もみられなかった。

検査成績：血清 CK は910 (U/L) と上昇，尿酸も 8.4 (mg/dl) と上昇していた。前腕虚血下運動負荷試験は正常の反応を認めた。前脛骨筋の針筋電図では刺入電位の亢進，複合反復放電やミオトニー放電がみられた。また陽性鋭波や線維自発電位などの自発放電を認めた。個々の運動単位電位は持続時間が短縮し，低振幅で多相性であった。また recruitment pattern は増加し，干渉は極めて良好であった。その他

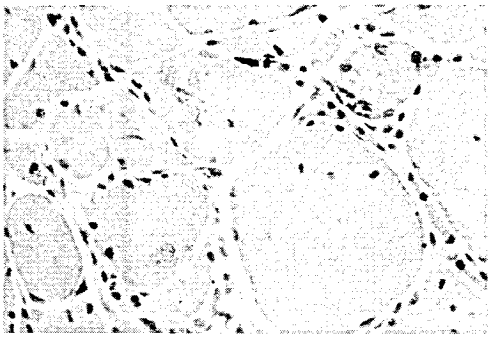


図1　筋生検所見（HE 染色，×400）

の筋肉でも針筋電図検査を行なったが，同様の所見を認め，干渉の低下や高振幅電位などの神経原性変化はみられなかった。運動神経伝導速度検査（正中，尺骨，脛骨神経）では伝導速度，M波振幅，F波潜時，終末潜時のいずれも異常がなかった。

筋生検所見：大腿四頭筋生検で筋線維の大小不同，中心核増加，間質線維化などの非特異的ミオパチー変化，RV を伴う萎縮線維，肥大線維，筋線維分裂を認めた。また，まれに壊死線維とその貧食像や再生線維，小角化線維もみられた（図1）。

症例2：57歳男性（症例1の父）。

40歳頃，両下肢近位部の脱力で発症，約17年経過した現在，四肢近位部及び下肢遠位部の筋力低下，筋萎縮を認め，頸屈も障害されていた。CK 正常，針筋電図は症例1と同様の所見であった。

症例3：47歳女性（症例1の叔母）。

20代後半に下肢近位部の筋力低下で初発，20年以上経過した現在，四肢近位部の筋力低下，筋萎縮を認めている。

症例4：36歳男性。

主訴：歩行障害。

家族歴：母，叔母に筋萎縮，筋力低下あり。母は40歳の時に心疾患で死亡。

現病歴：昭和55年頃より階段を昇るのが大変となる。同60年頃より歩行にも困難を感じるようになる。その後も徐々に進行し，平成2年2月，精査のため入院した。

現症：一般内科的には異常なかった。神経学的に知能正常，脳神経系では胸鎖乳突筋の萎縮，筋力低下がみられた。運動系では大殿筋，腸腰筋，大腿四頭筋，大腿屈筋，腓腹筋に中等度，前脛骨筋に高度の筋萎縮，筋力低下を認めた。深部反射は上下肢とも減弱していた。線維束攣縮やミオトニアはなく，感覚障害，運動失調，自律神経障害もなかった。

検査成績：血清 CK は 300（U/L）と上昇していた。前脛骨筋の針筋電図，大腿四頭筋生検は症例1と同様の所見を認めた。

考　察

2家系4症例の臨床像の特徴は1）常染色体優性遺伝であること，2）罹患筋に個々に差はあるが，骨盤筋および大腿部の障害で発症し，その後，上肢帯，上腕に進展し，比較的早期より下腿伸筋群の障害を伴う例や頸部屈筋の障害を伴う例もあること，3）筋電図で筋原性変化に加え，刺入電位の亢進，反復複合放電やミオトニー放電，陽性鋭波や線維自発電位を認めること，4）筋生検で非特異的ミオパチー変化に加え，一部神経原性変化を伴い，また RV を伴う萎縮線維を認めることが挙げられる。本報告例は筋組織では一部神経原性変化も混在しているが，筋電図上は筋原性所見を認め，明らかな神経原性所見を欠きミオパチーと考えるのが妥当と思われる。

本邦では RV を伴う四肢筋を侵すミオパチーとしてはいわゆる「RV を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）[4]」が数多く報告されている。本例は筋組織所見や筋電図所見は DMRV と似通っているが，遺伝形式や臨床像は異なる。初発部位についてみると本例は下肢近位筋，DMRV は下肢遠位筋であり，また，上肢罹患筋についてみると本例は近位筋，DMRV は遠位筋である点が異なる。

本例と同様に RV を伴う常染色体優性遺伝の四肢筋を主に障害するミオパチーとしては，下肢遠位筋障害で初発しいわゆる遠位型ミオパチーの臨床像を呈する Markesbery[5]，宮内[6]らの家系，下肢近位部の障害で初発し障害が四肢近位部に限局する Chutkow[7] の家系が知られている（表1）。本例は Chutkow 家系に類似しているが，下肢遠位筋の障害を伴う例もある

表1　Rimmed Vacuole を伴う常染色体優性遺伝の四肢筋を主に障害するミオパチーの報告例

	Markesbery (1974)	Chutkow (1986)	宮　内 (1988)	本　例
発症年令	40—60	20後—60	30—40	20後—40
初発症状	distal leg	pelvifemoral	distal leg	pelvifemoral
経　過	緩徐進行	緩徐進行	緩徐進行	緩徐進行
筋萎縮	distal	proximal	distal	proximal
	proximal		proximal	distal leg
C　K	上昇	正—上昇	上昇	正—上昇

点が異なっていた。本例がこれらの既報告例のいずれかと同一のスペクトラム上にある疾患なのか，1つの独立した疾患単位をなすかは不明である。現時点では「常染色体優性遺伝の RV を伴う非定型肢帯型ミオパチー」と理解するのが適当と思われる。

まとめ

常染色体優性遺伝の RV を伴うミオパチーの2家系4症例を報告した。本例は下肢遠位筋障害を伴う肢帯型ミオパチーの像を呈した。

文　献

1）Fukuhara N, Kumamoto T et al: Rimmed vacuoles. Acta Neuropathol (Berl), **51**: 229, 1980

2）Victor M, Hayes R et al: Oculopharyngeal muscular dystrophy. New Eng J Med **267**: 1267, 1961

3）里吉栄二郎，木下真男ら：Oculo-pharyngo-distal myopathy の1剖検例．臨床神経 **11**: 380, 1971

4）水澤英洋，豊倉康夫：遠位型ミオパチー．神経内科 **20**: 555, 1984

5）Markesbery WR, Griggs RC et al: Late onset hereditary distal myopathy. Neurology **24**: 127, 1974

6）宮内章光，郭　伸ら：肥大型心筋症を合併した distal myopathy の1家系．神経内科 **28**: 563, 1988

7）Chutkow JG, Heffner RR et al: Adult-onset autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. Ann Neurol **20**: 240, 1986

筋ジストロフィーか否か

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

共同研究者　松　村　隆　介，森　下　直　樹，大　前　利　市
村　田　顕　也，山　下　真理子，眞　野　行　正
奈良県立医科大学神経内科

要　旨

幼少時より高 CK 血症，下腿三頭筋の肥大を認めたが，12歳に至っても明らかな筋力低下，筋萎縮を認めず，心筋障害が潜行していたミオパチーの1例を報告した。筋生検した腓腹筋の病理組織像では，筋核の増多とともに内鞘を中心として筋線維の内部に向かう貪食細胞を主とした細胞の増多が目立った。免疫組織学的手法により，筋におけるジストロフィンの減少とその不均一性を認めた。また，ウエスタンブロット法により，ジストロフィンの分子量は正常だがその絶対量の減少が推定された。本症例は Becker 型筋ジストロフィーが疑われたが，その臨床症候は従来の概念から考えると非典型的であり，ジストロフィンの質的・量的異常，その分布などの観点から疾患をとらえなおす必要があると考えられた。

緒　言

今回我々は，幼少時より高 CK 血症，下腿三頭筋の肥大を認めたが12歳に至っても明らかな筋力低下を認めず，心筋障害が潜行していたミオパチーの一例を経験した。本症例のミオパチーの位置付けにつき考察を加え検討したので報告する。

症　例

患者：12歳，男性。

主訴：前胸部痛，つまさき歩き。

家族歴：家系内に同症なし，血族結婚なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：歩行開始は1歳だったが，尖足歩行であった。また，この頃より，両側の下腿三頭筋に肥大を認めた。4歳時，CK 値 1万 IU/l と高値を示し，当科受診。筋力低下，筋萎縮は認められなかった。また，言葉数は少なく，自閉傾向であった。小学校時代，CK 値は1千～1万 IU/1 を持続したが，筋力の低下はみられず，普通に運動できた。時に筋痛を訴えることがあった。学校の成績は普通であった。12歳7カ月，運動後に前胸部痛を訴え，当院小児科に入院となった。

入院時現症：身長 152 cm，体重 68 kg。血圧 110/60 mmHg，脈拍 86/分，整。心音清明。肝脾は触知しなかった。また，両側下腿三頭筋の肥大，両側足関節の軽度拘縮を認めた（図1）。神経学的所見では，筋緊張は四肢全体に軽度低

図1　両側下腿三頭筋の肥大を認める。

下，筋力低下，筋萎縮はともに認めず，Gowers 徴候は陰性であった。深部反射はアキレス反射のみ軽度亢進，他は低下。病的反射は認めず，脳神経系，協調運動，知覚系，自律神経系には異常を認めなかった。

検査所見：入院時，白血球 10200/mm^3 (stab 5％，seg 69％)，血沈 11 mm/hr，CRP 3.8 mg/dl であったが，10日後には正常となった。CK 3410 IU/l (MM 93.7％，MB 5.4％，BB 0.4％)，ALD 58.2 IU/l，GOT 575 IU/l，GPT 93 IU/l，LDH 1329 IU/l といずれも上昇していた。甲状腺機能異常なし。γ-globulin，IgG，IgM，IgA，C3，C4 は正常。抗核抗体は80倍 (speckled type) 陽性，RF，RAHA，DNA 抗体，LE テストはいずれも異常なし。血清乳酸，ピルビン酸は安静時，運動負荷時ともに正常・阻血下前腕運動試験も異常なし。入院時の心電図ではⅡ，Ⅲ，aV_F 誘導の ST 上昇を認めたが，翌日にはⅠ，Ⅱ，V_5，V_6 誘導の ST 上昇に変化した。4日後には正常心電図となったが，心エコーでは左室後壁の運動機能低下が認められ，駆出率は 50％ と軽度低下していた。頭部 CT，脳波はともに異常なし。筋電図では四肢全体に筋原性変化を認めた。

筋病理所見：左腓腹筋にて筋生検を施行した。HE 染色光顕像では，筋線維の大小不同を認め，筋原線維構造が消失し細胞質の同質化した変性筋線維が散見された。また，筋核の増多とともに，内鞘を中心として筋線維の内部に向かう細胞の増多が目立った（図2A，B）。Acid phosphatase 染色にて赤く染まる貪食細胞が確認された（図2C）。ATPase 染色ではタイプⅠ，$Ⅱ_A$，$Ⅱ_B$ のいずれの線維にも同様に大小不同を認めた。その他，cytochrome oxidase，PAS, oil red 0 染色ではいずれも異常を認めなかった。

ジストロフィン染色（図3）：一次抗体として抗ジストロフィン抗体（4-4c5）を用い，ABC 法にて発色させた。その結果，正常の筋の染色とは異なり，部分的な消失や筋線維間での濃淡が認められた。

Western-blot（図4）：一次抗体として抗ジストロフィン抗体（anti-DMD2）を用いた。

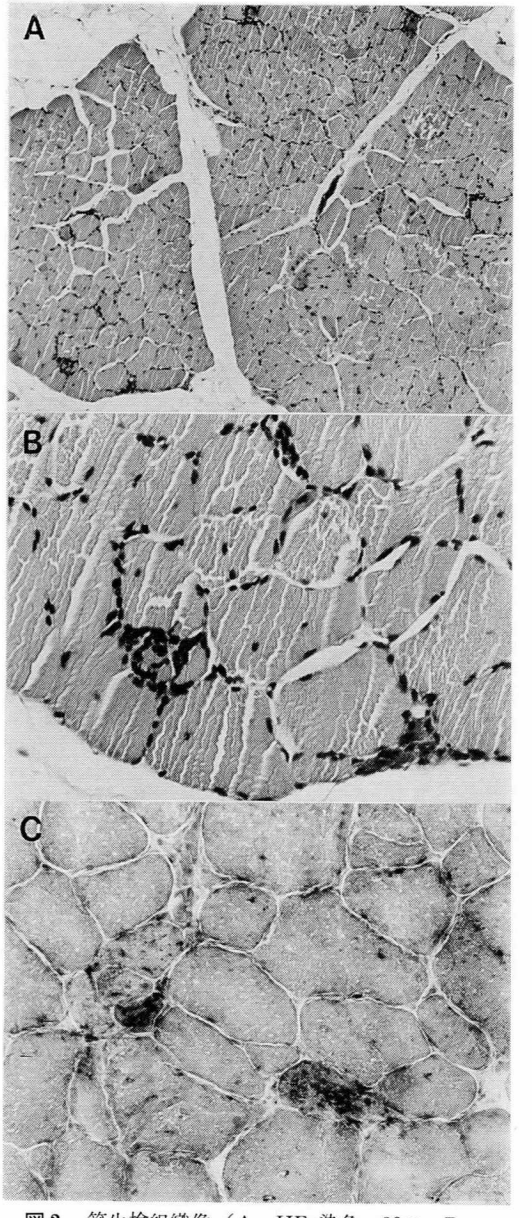


図2 筋生検組織像（A．HE 染色，80×，B．HE 染色 400×，C．Acid phosphatase 染色 400×）；A，B．筋線維の大小不同，変性筋線維，内鞘を中心として筋線維の内部に向かう細胞の増多が認められる。C．赤く染まる貪食細胞が認められる。

左は control の筋萎縮性側索硬化症の患者，右が本症例である。ともに分子量 400 kD の位置にバンドを認めた。本症例ではジストロフィンの分子量は正常だが，その絶対量の減少が推定された。

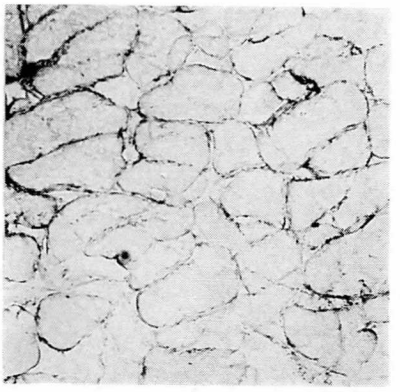


図3　ジストロフィン染色，60×；部分的な消失や筋線維間での濃淡が認められる。

図4　Western blot；本症例（P）もコントロール（C）と同様に分子量400kD の位置（矢印）にバンドを認める。

考　察

ジストロフィン染色の結果から，本症例は Becker 型筋ジストロフィー（以下 BMD と略す）が疑われた。しかし本症例は，1）幼少時より高 CK 血症，下腿三頭筋の肥大を認めながらも明らかな筋力低下・筋萎縮が12歳に至っても認められない，2）病理組織像で内鞘を中心として筋線維の内部に向かう貪食細胞を主とした細胞の増多が全体に目立った。3）心筋障害が潜行しており，筋ジストロフィーとしては非特異的な ST-T の上昇という心電図異常を認めた。以上の点より，従来の臨床分類の概念からみると BMD としては非典型的なものであり，確定診断はジストロフィン（以下“d”と略す）を抜きにしてはつけがたい症例と考えられた。従来良性の経過をとるものを BMD として一括しているが，Hoffman らは，“d”の分子量が異常で絶対量はほぼ正常であるものは緩徐な経過をとる BMD に多く，“d”の分子量は正常だがその絶対量が減少しているものは BMD でも Duchenne 型に近い経過をとることが多いと報告している[1)2)]。さらに，分子量の異常には 400 kD より小さいものだけでなく，本症例に似た病理組織像を示し“d”の分子量が約 600 kD に及ぶ症例も報告されており[3)]一様ではない。また，最近阪田らにより，BMD でも心筋障害が従来考えられていた以上に存在することが指摘されている[4)]。本症例は“d”の異常としては絶対量の異常が推定されたがその臨床症状は比較的軽く Hoffman の報告にあわないが，心筋障害が潜行していたことも考えあわせると，心筋での“d”の発現の問題も含め“d”の量的・質的異常・その分布といった観点から疾患をとらえなおす必要があると考えられる。

最後に抗ジストロフィン抗体を供与していただいた富士レビオ株式会社に深謝致します。

文　献

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

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

3）Angelini C, Beggs AH et al : Enormous dystorophin in a patient with Becker muscular dystrophy. Neurology **40** : 808, 1990

3）阪田千種，山田人志ら：Becker 型筋ジストロフィー症における心筋障害，臨床神経 **30** : 952, 1990

Duchenne 型筋ジストロフィー症の心筋 Viability の検討

班　員　金　沢　　一
国立療養所川棚病院
共同研究者　田　村　拓　久，冨　田　逸　郎，渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院

要　旨

心筋 SPECT を用い15才以下の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の心筋 viability を検討した。

心筋 SPECT は仰臥位安静で T1 静注10分後(INT) および4時間後（DEL）の2回施行し，INT の灌流欠損率（% PD）が DEL の % PD より大の症例をⅠ群，小の症例をⅡ群とすると，両群間に年齢，骨格筋機能障害度，肺機能，動脈血ガス分析および左室駆出率に差は認められなかったが，DEL の（カウント数：C)/(灌流欠損部の pixel 数：P）はⅡ群がⅠ群と比べ有意に高値を示し，さらに DEL の C/P は DEL の % PD と正相関を示すことよりⅠ群の灌流欠損部位の心筋 viability はⅡ群より低いと判断でき，Ⅰ群の心筋障害はⅡ群より高度である。さらに，INT と DEL の % PD の差と INT の % PD との間に正相関があることより INT の % PD より DEL の灌流欠損率およびカウント数を予測が可能である。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の多くは剖検上心筋病変が認められるが，心筋病変は心筋シンチで灌流欠損として表現することができる[1]。

一部の DMD は15才以下の若年で心不全を来し死亡することが報告されているので[2]，若年 DMD の心筋障害の程度を把握し，心不全を早期に発見する目的で15才以下の DMD での心筋 viability を検討した。

対象・方法

対象は13例の男性 DMD。年齢は11才から15才（13.2±1.4才)。骨格筋機能障害度別症例数（年齢）はⅤ度1例（12.0才)，Ⅵ度5例（12.4±1.4才)，Ⅶ度7例（14.0±0.9才）である。

方法は GE 社製 Starcam 400 AC/T を用い心筋 SPECT と心プールシンチを行った。心筋 SPECT は仰臥位安静にて ^{201}Tl を 74 MBq 静注し，10分後（INT）および4時間後（DEL）に心筋 SPECT を施行，Bull's eye 法により灌流欠損率（% PD）および灌流欠損部位のカウント数を測定した。また，ここでは灌流欠損部位の pixel 数を Bull's eye 表示の全 pixel 数で除した値を % PD とした。さらに，INT の % PD が DEL より大の症例をⅠ群，小の症例をⅡ群とした。

心プールシンチは Multigate 法により左室駆出率を測定した。さらに，動脈血ガス分析の各所見を両群間で比較検討した。

結　果

〔Ⅰ〕Ⅰ－Ⅱ群間の比較

①年齢と骨格筋機能障害度

年齢および骨格筋機能障害度はⅠ－Ⅱ群間に差は無かった。

②骨格筋機能障害度別の症例数

V度の1例はII群であったが，VI度ではI群4例，II群1例さらにVII度はI群5例，II群2例と骨格筋機能障害度が進行するのに伴いI群に多い傾向が認められた。

③灌流欠損率

図1に両群の10分後および4時間後の％PDを示した。

I－II群間の INT の％PD に明かな差はなく，I群の DEL とII群の INT との間にも差は認められなかったが，II群の DEL はI群と比較し有意に拡大していた（$p<0.05$）。

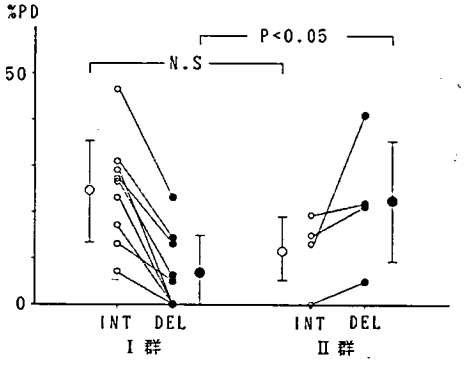


図1　灌流欠損率の変化

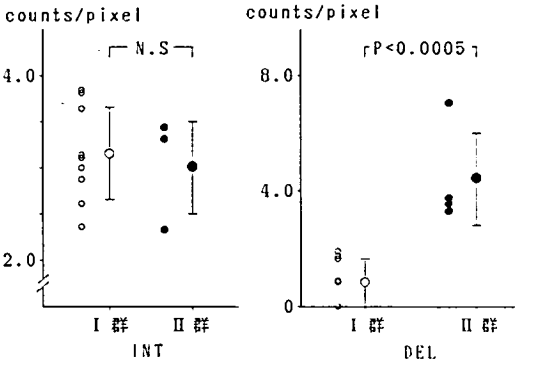


図2　灌流欠損部のカウント数

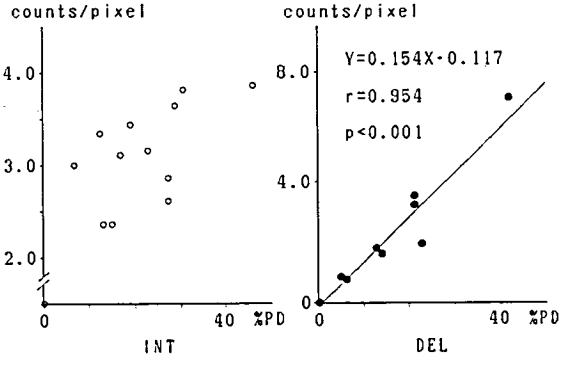


図3　灌流欠損率と単位あたりのカウント数

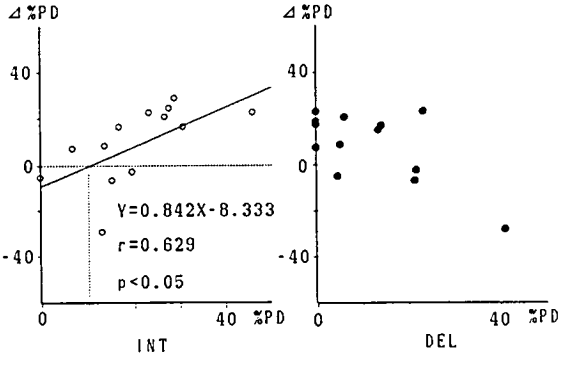


図4　灌流欠損率とその差

④左室駆出率，PaO_2 および $PaCO_2$

左室駆出率，PaO_2，$PaCO_2$ ともにⅠ－Ⅱ群間に差は無かった。

⑤灌流欠損部位の単位あたりの count 数

灌流欠損部位の count 数（C）を pixel 数（P）で除した値（C/P）は INT では差は無かったが，DEL ではⅡ群が有意に高値を示した（$p<0.0005$）（図２）。

〔Ⅱ〕％PD と単位あたりの count 数の関係

INT での関係は明かではなかったが，DEL では％PD が大きい症例ほど C/P は大であり，極めて有意な正の相関を示した（$r=0.954$, $p<0.001$）（図３）。

〔Ⅲ〕INT と DEL の％PD の差と％PD の関係

INT と DEL の％PD の差を⊿％PD とし，10分後および４時間後の％PD との関係を調べると，INT の％PD と⊿％PD との間には明らかな正の相関（$r=0.629$, $p<0.05$）が認められ，⊿％PD がゼロとなる％PD は9.9％であった（図４）。

DEL の％PD と⊿％PD の間には有意な関係は認められなかった。

総　括

DMD の心筋障害は安静時心筋 SPECT の「再灌流」様式により２群に分類できるが，灌流欠損率が再灌流時に小さくなるⅠ群はタリウムの washout rate が遅延していると考えられた。また，Ⅱ群の DEL の％PD は大であるにもかかわらず，その単位あたりの count 数も大である。これは INT で灌流欠損のなかった部位の Tl washout が良好なため DEL で灌流欠損部位が拡大し，その部位の単位あたりの count 数が高値であることを反映しており，Ⅱ群の灌流欠損部位の心筋 viability は保たれていると考えられる。

以上よりⅠ群の心筋 viability はⅡ群より低く，その心筋障害は高度であると推察された。このことは DMD においても心筋シンチでの灌流欠損部位は必ずしも心筋線維化を表現したものではなく，心筋代謝障害の程度と関係があると示唆される。

DEL の％PD を予測する目的で INT と DEL の％PD の差（⊿％PD）と INT の％PD の関係を調べると，両者の間には正相関が認められた。さらに，DEL の％PD と DEL の灌流欠損部位の count 数の間には正相関があるので INT の％PD より DEL の灌流欠損率と count 数の予測が可能である。

すなわち，⊿％PD の差がゼロとなる INT の％PD は約 10％であり，10％以上の症例では４時間後の灌流欠損は縮小し，逆に，10％未満の症例の灌流欠損は拡大すると予測される。

ま と め

①若年 DMD の心筋障害は安静時心筋 SPECT の「再灌流」様式により２群に分類できる。

②INT の％PD が 10％以上の症例の心筋 viability は低く，心筋障害がより高度である。

③INT の％PD より DEL の％PD および count 数を予測可能である。

④DMD 心筋灌流欠損部位の viability の評価には，安静時心筋 SPECT の「再灌流」様式を知る必要がある。

文　献

1）田村拓久，本村政勝ら：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**(6)：647, 1989

2）田村拓久，高島秀敏ら：若年で心不全を来して死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の評価．医療 **44**(5)：455, 1990

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋障害

——Signal Averaged ECG での検討——

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院整形外科

共同研究者　久　保　雅　宏[1]，松　岡　　優[2]．田　口　義　行[2]
秋　田　裕　司[2]，黒　田　泰　弘[2]
[1] 国立療養所徳島病院小児科　[2] 徳島大学小児科

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(DMD) および健康対照者について Signal Averaged ECG (SA-ECG) の各計測値と filtered-QRS (f-QRS) pattern について検討した。DMD 群において，o-QRS duration は対照群と有意差がないのに対し，f-QRS duration が延長していた。すなわち，late duration が 35 msec 以上の例を26例中14例 (54％) と高頻度に認め，本症における slow conduction の存在が示唆された。RMS 40≦15 μV, Late Duration≧35 msec をともに満たす例を遅延電位陽性群とすると，遅延電位陽性群はスカラー心電図におけるT波平低化や ST-T 変化などの虚血性変化と関連があった。f-QRS の高周波成分 (spike) は DMD 群の年長者において増加し，f-QRS pattern の年齢による差異を認めた。これは加齢と共に進行する刺激伝導障害と心筋線維化による脱分極の不均一性を示唆していると思われた。

目　的

DMD における心筋障害を Signal Averaged ECG を用いて検討する。

対象および方法

対象は，DMD (D群) 男子26例 (年齢：10～33才，平均18.2才) と健康対照者 (N群) 男子17例 (年齢 8～41才，平均17.6才) である。

1) 標準12誘導心電図

心筋の虚血性変化としてT波平低化・陰性化，ST-T 変化を検討した。さらに左室起電力の低下として V_5, V_6 誘導におけるR波高値 (RV_5, RV_6) を測定し，RV_5+RV_6 を求めた。T波は 0.2 mV 未満を平低化，ST-T は 0.05 mV 以上の低下を異常とした。

2) SA-ECG (図1)

フクダ電子社製　VCM-3000 を用い，四肢

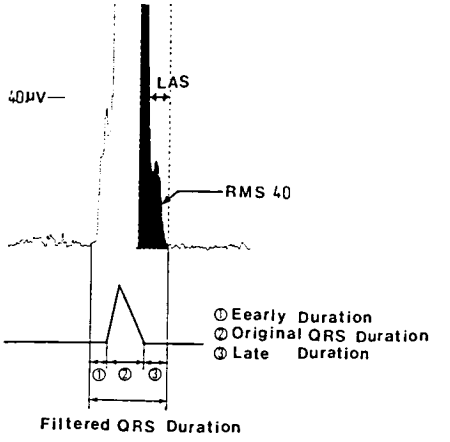


図1　SA-ECG の計測項目
上段は SA-ECG の vector magnitude signal として表示した f-QRS, 下段は帯域フィルター処理前の o-QRS である。
RMS 40；QRS 終了点から 40 msec 前までの電位の実効値，LAS；QRS の電位が 40 μV となった時点から終了点までの時間。

の付け根および第4肋間胸骨左縁の5カ所に電極を置いて SA-ECG を記録した。これを高感度増幅し，下限 40 Hz と上限 300 Hz の帯域フィルターを通した後，256 回の加算平均を行い vector magnitude signal として表示した。この QRS 信号について以下の各項目を計測した。①帯域フィルター処理前の QRS 持続時間 (o-QRS duration) ②帯域フィルター処理後の QRS 持続時間 (f-QRS duration) ③ 40 μV 以下となった時点から end point までの時間 (LAS) ④f-QRS と o-QRS の立ち上がりの時間的ずれ (early duration)，および終了点の時間的ずれ (late duration) ⑤ f-QRS における終了点から 40 msec 前までの root mean square (RMS 40)

LP の判定は ① Late Duration が 35 msec 以上 ② RMS 40 が 15 μV 以下の基準を満たす場合を陽性とした。

さらに，f-QRS の高周波成分 (spike) の数を計測した。3つ以上の spike を polyspike とし，この出現部位によって f-QRS を early type, late type, whole type, normal type の

表1　DMD, 対照群における SA-ECG の各計測値を示す。

		DMD 群 (n=26)	対照群 (n=17)	P
Age (y)		18.2±6.6	17.6±9.2	N.S.
o-QRSd (msec)		82±11	77±7	N.S.
f-QRSd (msec)		125±13	108±7	P<0.01
ED (msec)		6±4	6±4	N.S.
LD (msec)		38±6	25±6	P<0.01
LAS (msec)		38±12	25±6	P<0.01
RMS (μV)	40 msec	23.8±10.2	38.9±14.6	P<0.01
	30 msec	16.5±7.5	24.5±11.0	P<0.05
	20 msec	8.8±4.5	15.5±6.5	P<0.01
spike		5.7±2.3	2.9±1.1	P<0.01

mean±SD

o-QRSd : original QRS duration, f-QRSd : filtered QRS duration, ED : early duration, LD : late duration, LAS : duration of low amplitude signal (<40 μV), RMS 40 : root mean square of last 40 msec

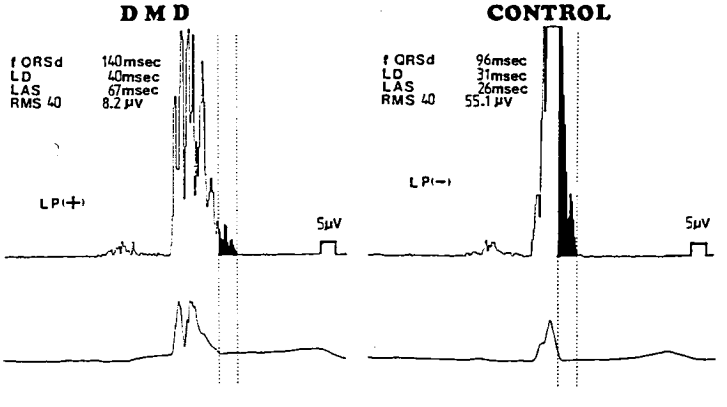


図2　DMD 児における LP
左は LP 陽性の DMD 患児，右は LP 陰性の健康対照者を示す．遅延電位の陽性者では，Late Duration の延長，RMS 40 の低下，f-QRSd の延長を示し，spike は f-QRS の全期間を通じて増加していた。

4 型に分類した。

結　果

1）SAE

① f-QRS の各計測値（表1）

f-QRS duration, late duration および LAS は各々D群で対照群と比べて有意に延長していた（$p<0.01$）。一方 early duration および o-QRS duration は両群間に有意差がなかった。また，RMS 40, RMS 30, RMS 20 は各々D群が対照群に比べて低値を示した（$p<0.01$, RMS 30 は $p<0.05$）。D群における spike 数は対照群に比べて有意に多く（$p<0.01$），それぞれ 5.7±2.3, 2.9±1.1 であった。D群のう

表2　LD, RMS 40 の異常値の有無とスカラー心電図における異常所見との関係数値は各計測値の mean±SD および異常者数を示す。

	I	II	III	IV
	LD<35 msec		LD≧35 msec	
	RMS 40>15 μV	RMS 40≦15 μV	RMS 40>15 μV	RMS 40≦15 μV
LD (msec)	33±3	38	41±1**	46±7
RMS 40 (μV)	28.2±11.3	9.4	25.0±6.7	13.2±3.5**
n	11	1	11	3
Age (y)	15.9±6.1	27	18.4±6.5	22.7±4.0
f-QRSd (msec)	119±10	170	126±6	138±10
spike	5.2±2.5	8	58.4±1.9	8.0±0.8**
RV5+RV6 (μV)	3.2±0.9	3.2	2.4±1.6	1.2±0.7
HR (/min)	82±8	118	0±15	100±17
Abnormal T	2/11	0/1	9/11**	3/3**
ST-T change	2/11	1/1	6/11	1/3
iRBBB	4/14	1/1	4/11	2/3

**：$p<0.01$　*：$p<0.05$

f-QRSd：filtered QRS duration, LD：late duration, RMS 40：root mean square of last 40 msec,　*, **：I群（両指標が共に正常範囲の群）と他の3群間の統計学的有意差を示す。

表3　f-QRS パターンの違いとスカラー心電図における異常所見との関係各計測値は mean±SD ないし，異常者数および出現頻度を示す。

f-QRS pattern	normal type	early type	late type	whole type
n	7	9	5	5
Age (y)	15.1±2.5	15.7±6.0	20.0±5.7	24.8±7.2*
f-QRSd (msec)	117±7	124±5	134±21	135±10*
LD (msec)	37±4	40±2	33±5	41±8
RMS 40 (μV)	32.8±13.6	23.0±4.8	19.5±5.8	19.8±7.5
spike	3.1±1.0	6.1±1.5**	5.8±1.8*	8.4±1.0**
RV5+RV6 (μV)	3.6±0.9	2.3±1.4*	2.6±0.4*	1.8±1.5**
HR (/min)	87±13	88±17	91±14	90±15
Abnormal T	1/7	8/9**	1/5	4/5*
ST-T change	1/7	6/9	2/5	1/5
iRBBB	2/7	1/9	3/5	5/5

**：$p<0.01$　*：$p<0.05$

f-QRSd：filtered QRS duration, LD：late duration, RMS 40：root mean square of last 40 msec,　*, **：normal type と他のタイプとの統計学的有意差を示す.

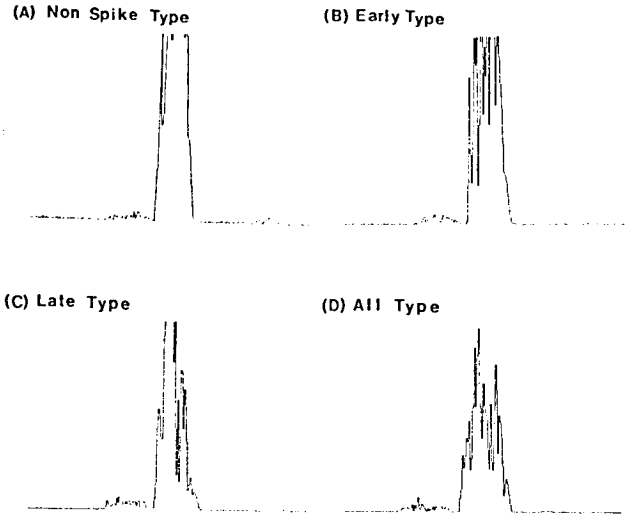


図3 f-QRS pattern
(A)；polyspike を認めないもの—Non SpikeType, (B)；o-QRS の前1/2に主として spike を認めるもの—Early Type, (C)；o-QRS の後1/2に主として spike を認めるもの—Late Type, (D)；o-QRS の全期間を通じて spike を認めるもの—All Type。

ち，LD≧35 msec は14例（54％），RMS 40≦15 μV は4例（15％）あり，共に異常値を示すものは3例であった。すなわち LP 陽性例を3例に認めた（図2）。

② LP の有無と心電図上の特徴（表2）

LP 陽性群（Ⅳ群）は，RMS 40 と Late Duration が共に正常範囲内にある LP 陰性者（Ⅰ群）に比べて心電図異常所見（異常T波—100％：18％，ST-T 変化—33％：18％）が高率であった。

③ f-QRS の形態（表3）

図3にそれぞれの代表的な f-QRS パターンを示す。N群は全例 normal type を示した。一方，D群は normal type 7例，early type 9例，late type 5例および whole type 5例であった。D群の各タイプにおける平均年齢はそれぞれ 15.1±2.5才，15.7±6.0才，20.0±5.7才，24.8±7.2才であり，加齢による変化を認めた。

考　察

近年，ヒトの心内微小電位が体表面加算平均心電図を用いて検出されるようになってきた[1)2)3)]。特に，QRS は終末部に記録される微小な電位の振れは LP とよばれ，心室頻拍などの心室性不整脈，さらに突然死を予知する指標として注目されている[4)]。LP の存在は，正常な心筋と異常心筋の混在部における slow conduction を意味すると考えられる[3)]。DMD の心筋障害は homogenous なものでなく，heterogenous に進行することにより[5)]，slow conduction をきたしやすい素地が病理組織学的にあると考えられる。

LP 陽性を Late Duration≧35 msec, RMS 40≦15 μV とすると，3例において LP が陽性であった。DMD 群は o-QRS duration が対照群と有意差がなかったのに対して，f-QRS duration および late duration が延長し，微小電位が ST-T segmant に長く存在することを意味している。

心筋梗塞や拡張型心筋症において，障害が広範囲で，心機能低下が顕著なものほど LP の出現率は高い。今回の検討でも RMS 40 や Late Durationが異常値 を示したものは，心筋障害を示す心電図異常が高率であった。

spike 数や f-QRS パターンについての検討は，現在まではほとんどなされていないが，spike は遅延電位と同様に，心室脱分極異常のひとつの型と考えられる。DMD 群は spike 数

が対照群にくらべて多く，年長者ほど増加する傾向にあった。すなわち，加齢とともに心室内伝導障害や心筋細胞の線維化が進行するために，fragmented な高周波電位がより多く出現するものと思われる。DMD における虚血性変化や心室内伝導障害は f-QRS パターンにも影響を及ぼし，early type は虚血性変化，late type は脚ブロックが高率であった、一方，spike が広範囲に存在する whole type は虚血性変化も脚ブロックもともに高率であり，年長者に多かった。

以上のように f-QRS の duration, late duration, RMS 40値，f-QRS pattern, spike 数を測定することによって，心筋障害，心室内伝導障害，不整脈と結びつく slow conduction および LP の評価が可能であり，SA-ECG は，本症の心筋障害の進行度や生命予後の判定に有用な指標となりうると思われた。

文　献

1）Berbari EJ, Scherlag BJ et al : Recording from the body surface of arythmogenic ventricular activity during the ST-T segment. Am J Cardiol **41** : 697-702, 1978

2）Simson MB : Use of signals in the terminal QRS complex to identify paticents with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation **64** : 235-242, 1981

3）小川聡，楊志成ほか：心室遅延電位の電気生理学的意義とその病理組織学的背景，心臓 **22** : 572-577, 1990

4）小沢友紀雄，矢久保修嗣ほか：心室遅延電位による突然死の予知，Therapeutic Reserch **7** : 1009-1012, 1987

5）発知紀之：進行性筋ジストロフィー症（DMP）の心の病理学的研究．四国医学雑誌 **31** : 295-310, 1975

Duchenne 型筋ジストロフィー症における心室遅延電位の臨床的意義について

班　員　岩　垣　克　己
国立療養所西奈良病院小児科

共同研究者　安　東　範　明[1)]，藤　本　泰　代[1)]
真　野　行　生[2)]，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

はじめに

心室遅延電位（Late Potential 以下 LP）は陳旧性心筋梗塞などの悪性心室性不整脈の予知に有用であり，最近 Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）についても検討されるようになった。しかし，今までは，心筋梗塞後などの心筋障害の固定した患者に対して定められた判定基準が用いられていたためか，LP 陽性とされた症例は少なく，その臨床的意義については充分解明されていなかった[1)2)]。

今回我々は，LP の各成分に注目し，その経過，心肺機能との関連，体格との関連について検討したのでその結果を報告する。

対　象

国立療養所西奈良病院に入院中の10歳から21歳の DMD 患者12例を対象とした。

方　法

LP はフクダ電子製 VCM-3000 を用い，High pass filter は 40 Hz，加算回数は 250 心拍，ベクトルマグネチュード法により filtered-QRS duration（以下 f-QRS dur.）と QRS 終末 40 msec における Root Mean Square（以下 RMS）を計測した。1年4カ月の間に2回の計測を行い前後の値を比較検討した。

心機能の指標としては，心エコー短軸像より求めた ejection fraction[3)]，心電図での V5 の T波の高さ[4)] 及び胸部単純X線での心胸比を，呼吸機能の指標としては %VC の値を，体格の指標としては体重/身長を，また特に胸郭の指標として胸囲/身長及び胸部単純X線での横隔膜の高さを用いた。横隔膜の高さは左右の横隔膜頂点に対する胸椎の高さを測定し，それを平均することで求めた。以上の諸指標と RMS との関係をみることにより，心肺機能や体格と LP との関連について検討した。

結　果

経時的に測定した LP の値を表1に示す。また f-QRS dur. と RMS の経時的変化を図

表1　Late Potential の経時的測定

症　例	年齢	f-QRS (ms)		RMS (μV)	
		A	B	A	B
H. T.	21	105	123	14.2	6.9
M. U.	21	105	127	1.79	5.7
N. N.	19	98	125	15.4	8.6
N. S.	17	93	96	32.6	19.7
K. K.	17	106	101	35.7	16.8
H. H.	16	85	107	32.1	5.6
M. N.	16	115	110	16.1	21.2
H. Y.	16	107	118	31.8	23.4
N. F.	14	114	120	20.6	13.8
K. K.	14	102	110	21.2	7.0
Y. N.	13	108	107	23.4	13.4
M. T.	10	101	100	31.8	19.8

BはAの約1年4カ月後に測定

1に示す。f-QRS dur. は多くの症例で延長し，平均値の差の検定では5％水準で有意差がみられた。また RMS は1例を除いて著明に低下し，平均値の差の検定では1％水準で有意差が認められた。

LP と心機能，呼吸機能の各指標の測定結果を表2に示す。RMS と各指標との関係を統計学的に検討してみたが，図2のごとく有意な相関は認められなかった。

LP と体格の各指標の計測結果を表3に示し，RMS と各指標の関係を図3に示す。RMS と体重/身長の間（図3－a）には5％水準で有意な相関があり，体重/身長が小さいものほど RMS も小さかった。RMS と胸囲/身長の間（図3－b）には有意な相関はないものの，胸囲/身長が小さい者に RMS が小さいという傾向がみられた。また RMS と横隔膜の高さの間（図3－c）にも，統計学上の有意差はないものの，横隔膜の高さが低い者，すなわち縦長の胸郭を有するものに RMS の小さい傾向がみられた。以上，痩せ型の者ほど RMS の値も小さい傾向が認められた。

考　察

近年 DMD においても LP の検討が始められ，いくつかの報告がなされている。しかし，

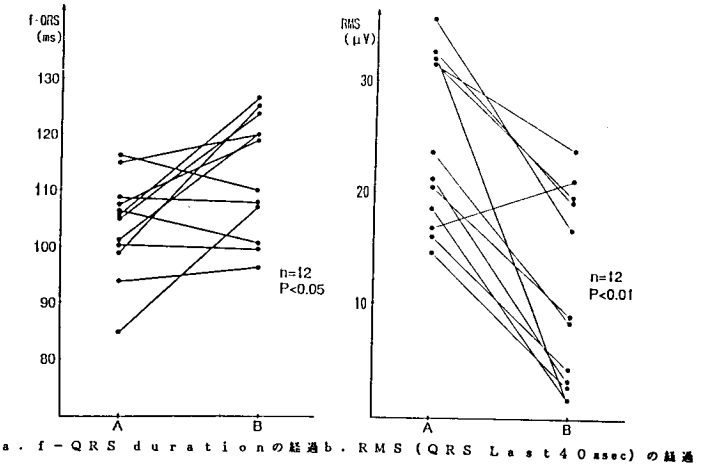
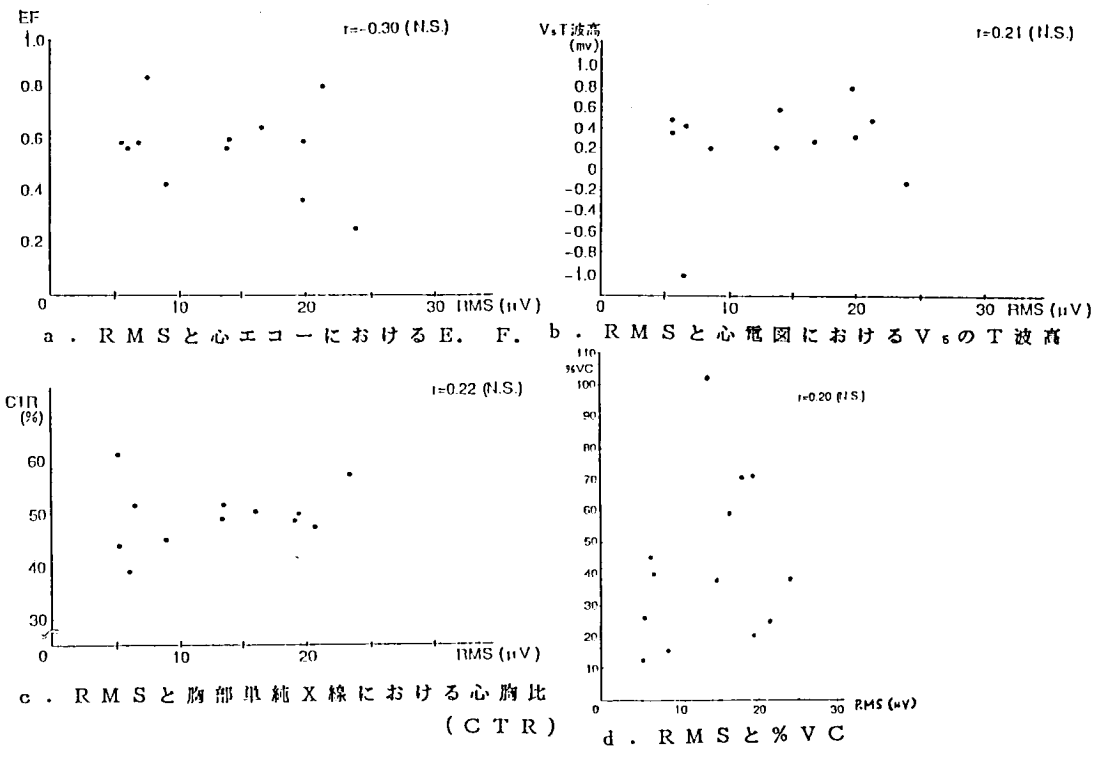


図1　Late Potential の経時的測定（BはAの約1年4カ月後に測定）

表2　Late Potential と心機能・呼吸機能

症　例	年齢	Late Potential		心エコー	心電図	胸部X線	呼吸機能
		f-QRS (ms)	RMS (μV)	E. F.	V_5 T 波高 (mV)	CTR (%)	% VC
H. T.	21	123	6.9	0.58	−1.0	39.4	45.6
M. U.	21	127	5.7	0.57	0.44	44.0	26.3
N. N.	19	125	8.6	0.44	0.20	45.1	14.2
N. S.	17	96	19.7	0.36	0.28	48.1	19.9
K. K.	17	101	16.8	0.64	0.25	50.0	57.5
H. H.	16	107	5.6	0.59	0.34	60.6	13.0
M. N.	16	110	21.2	0.82	0.50	46.9	24.1
H. Y.	16	118	23.4	0.25	−0.16	56.0	38.1
N. F.	14	120	13.8	0.59	0.56	52.0	37.2
K. K.	14	120	7.0	0.83	0.40	51.0	40.0
Y. N.	13	107	13.4	0.54	0.20	48.0	103.1
M. T.	10	100	19.8	0.58	0.78	49.6	70.0



a．RMSと心エコーにおけるE．F．　b．RMSと心電図におけるV₅のT波高

c．RMSと胸部単純X線における心胸比（CTR）　d．RMSと%VC

図2　RMS と心機能・呼吸機能との関係

表3　Late Potential と体格・胸郭

症　例	年齢	Late Potential f-QRS (ms)	Late Potential RMS (μV)	身長 (cm)	体重 (kg)	胸囲 (cm)	体重/身長	胸囲/身長	横隔膜高 平均 (Th)
H. T.	21	123	6.9	170	44	84	0.26	0.49	11.25
M. U.	21	127	5.7	149	28	65	0.19	0.44	12.50
N. N.	19	125	8.6	162	32	73	0.20	0.45	10.50
N. S.	17	96	19.7	157	56	96	0.36	0.61	9.50
K. K.	17	101	16.8	166	41	72	0.25	0.43	9.75
H. H.	16	107	5.6	145	24	66	0.17	0.46	9.25
M. N.	16	110	21.2	155	31	72	0.20	0.46	10.25
H. Y.	16	118	23.4	154	51	86	0.33	0.56	9.00
N. F.	14	120	13.8	144	41	77	0.28	0.53	9.50
K. K.	14	120	7.0	160	36	73	0.23	0.46	10.50
Y. N.	13	107	13.4	154	40	79	0.26	0.51	11.25
M. T.	10	100	19.8	136	34	67	0.25	0.49	10.00

心機能や不整脈との関連は薄く，その意義については不明確であった[1)2)]。従来の報告は既製の判定基準に従って陽性か陰性かの判定を行い検討を加えるものであり，その基準は主として心筋梗塞後などの心筋障害の固定した者を対象にして決められたものであった[5)]。

しかし，DMD の心筋障害は緩徐進行型であり，これまでの判定基準に当てはめるのは無理があると考え，基準を外して各成分の値を再検討してみた。

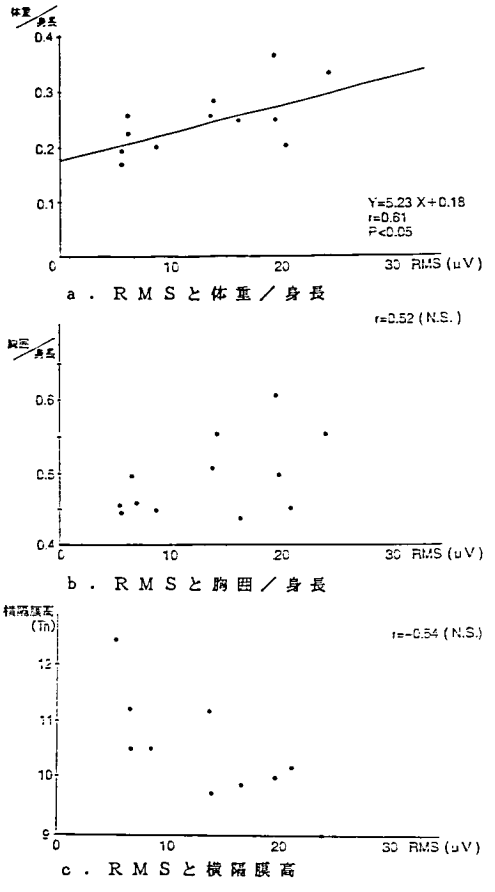


図3 RMS と体格・胸郭との関係

その結果，心肺機能をよく表すとされた各指標と RMS の間には相関はみられず，LP は心肺機能を直接表すものではないと考えられた。

本多らは，心機図や心エコー等を用いて DMD 35例の心機能の経年的観察を行い生存例と死亡例を比較検討している[6]。その結果，心不全で死亡した症例でも死亡の2～3年前までは生存例と区別が困難であり，心不全症状は死亡直前まで明かではないことを見いだした。しかし，心エコーや心機図を併用して心機能を経時的に測定し，心機能の下降開始点をとらえることにより心不全を早期に発見することが大切だと述べている。このように，今までは潜在する心筋障害の進行を測定する方法はなく，心エコー等の検査で発見される頃には，すでに高度な心筋障害に陥っていることが多かった。

今回我々が経時的に LP を測定した結果では，第2回目は第1回目と比べて f-QRS dur. は延長し，RMS は低下することが示された。LP は図4の③の経路を進むものと考えられ，異常心筋の中の正常残存心筋をゆっくり進む微少な電位を表現したものであろう。DMD において心筋障害が進行し異常心筋の領域も増えると LP 発生の領域も増えることになり，その結果 f-QRS dur. が延長したものと考えられる。また，異常心筋中に占める正常残存心筋がより少なくなるにつれて発生する電位はますます小さくなり，RMS も小さくなったものと考えられる。すなわち f-QRS dur. は心筋障害の広さを，RMS は心筋障害の程度を示し，f-QRS dur. の延長と RMS の低下は心筋障害の進行を表したと考えられる。従って，LP を経時的に測定することにより，従来測定が困難であった潜在する心筋障害の進行を非侵襲的に捕らえることが可能だと考えられる。

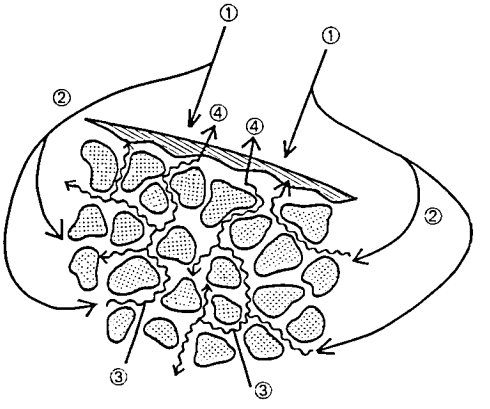


図4 Late Potential とリエントリー回路
番号の順に刺激が伝導されることを示している.

また，今回の検討で，痩せ型の者ほど RMS も小さいことがわかった。我々の検索した限りにおいては，体格と心臓死の関係についての検討は過去の文献にはみられなかった。痩せ型の者ほど心筋障害は強い傾向があるのか，悪性不整脈をもたらす刺激伝導異常と体格には関係があるのか等問題が残されたが，今後症例を増やし，より詳細な検討を加え，その臨床的意義を明らかにしていきたい。

まとめ

1．LP と心肺機能には相関はみられなかった。

2．LP の経過では f-QRS dur. は延長し RMS は低下した。これは心筋障害の進行を反映したもので，LP は潜在する心筋障害の指標となり得ると考えられた。

3．痩せ型のものほど RMS は小さい傾向がみられた。

文　献

1）笠木重人，斉藤　誠ら：筋ジストロフィー症患者における心室遅延電位．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，平成元年度研究報告書，95，1990

2）岩垣克己，舟川　格ら：神経筋疾患における Late Potential 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，平成元年度研究報告書，99，1990

3）渋谷信治，田村時緒ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の心エコー図，心臓　**14**：625，1982

4）渋谷信治，田村時緒ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の心電図―心機能からみたT波平低化の意義について―，日本小児科学会雑誌　**86**：811，1982

5）Michael B. Simson, M. D.：Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulatition **64**：235，1981

6）本多瑞枝：Duchenne 型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

Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害

——領域選択心筋 ^{31}P-Magnetic Resonance Spectroscopy 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　亀井真樹[1)]，内山明江[2)]，岸　直弘[2)]
石津谷義昭[2)]，関谷政夫[2)]，限井俊彦[2)]
今関安雄[2)]，今井　均[2)]，渡辺　滋[2)]
増田義昭[2)]，稲垣義明[2)]，橋本隆裕[3)]
池平博夫[3)]，福田　寛[3)]，舘野之男[3)]

[1)] 国立療養所下志津病院神経内科　[2)] 千葉大第三内科
[3)] 放射線医学総合研究所

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）患児7例と正常対照男性4例を対象に領域選択心筋 ^{31}P-Magnetic Resonance Spectroscopy（以下 ^{31}P-MRS）を施行した。ピーク値を用いて算出した PCr/γ-ATP の値は，正常群，臨床的に心不全を呈さない DMD 群，臨床的に心不全を呈する DMD 群の順に次第に低値となり，各群間では Mann-Whitney 検定でU値0の有意差を認めた。領域選択心筋 ^{31}P-MRS は DMD における心筋障害を心筋の高エネルギーリン酸代謝の異常として検出し得たものと考えられ，臨床上有用であることが示唆された。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー患児が思春期など比較的若年で死亡する場合，心筋障害に基づく心不全が死因として重要であると考えられている。われわれは Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）患児の心筋障害の検出を目的として，領域選択心筋 ^{31}P-Magnetic Resonance Spectroscopy（以下 ^{31}P-MRS）による心筋の高エネルギーリン酸代謝の検索を施行

表1　Duchenne 型筋ジストロフィー症患児7名

症　例	1	2	3	4	5	6	7
年　齢・性	13 y.o. M.	14 y.o. M.	10 y.o. M.	13 y.o. M.	15 y.o. M.	9 y.o. M.	14 y.o. M.
心不全症状	(卌)	(卌)→(±)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
不　整　脈	PCV (+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
その他の心電図異常	①V_{4-6}ST 上昇 ②左室伝導障害	①R/SV_1>1 ②右室伝導障害	①RV_1 増高	①RV_1 増高 ②右室伝導障害	①R/SV_1>1 ②右室伝導障害	①R/SV_1>1	①R/SV_1>1
心エコー	①心拡大(卌) ②短縮率↓↓ ③M.R.	(−)	W. N. L.	W. N. L.	①左室後下壁の軽度運動低下	(−)	(−)
強心剤・利尿剤	(+)	(−)→(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)

した。

〔方法〕 対象は正常対照男性4例（平均年齢30歳），DMD 患児男性7例（平均年齢13歳）であった。DMD 患児の内訳は，臨床的に心不全を呈するもの（以下 DMD-CHF (+)）2例（平均年齢13.5歳），臨床的に心不全を呈するに至らないもの（以下 DMD-CHF (−)）5例（平均年齢12.2歳）であった。（表1）

装置はフィリップス社製 Gyroscan S 15（1.5テスラ）を使用した。心臓水平断 T1強調画像を撮像し，この画像上で左室前壁および中隔を中心とする 5.0×5.0×5.0 cm の領域を選択した（ISIS：image selected in-vivo spectroscopy）。心電図同期を行い，左前胸部に接した surface coil より収縮末期の心筋 ^{31}P-MRS を測定した。測定に際しては512回の averaging を行なった。得られたデータから，PCr/γ-ATP，PCr/Pi，γ-ATP/Pi の値をそれぞれのピーク値を用いて算出し，比較検討した。

結　果

PCr/γ-ATP の値は，正常対照では 2.54±0.30，DMD-CHF(−) では 1.20±0.11，DMD-CHF(+) では 0.675±0.160 であった。Mann-Whitney 検定による比較では正常対照と DMD (−)，DMD (−) と DMD (+) のいずれにおいてもU値0で有意差を認めた（図1）。

PCr/Pi の値は，正常対照では 1.90±0.19，DMD-CHF(−) では 1.07±0.36，DMD-CHF (+)では 0.277±0.043 であった。Mann-Whitney 検定による比較では，正常対照と DMD-CHF(−)，DMD-CHF(−) と DMD-CHF(+) のいずれにおいてもU値0で有意な差を認めた（図2）。

γ-ATP/Pi の値は，正常対照では 0.754±0.110，DMD-CHF(−) では 0.910±0.370，DMD-CHF(+) では 0.418±0.046 であった。DMD-CHF(−) と DMD-CHF(+) の比較では Mann-Whitney 検定にてU値0で有意な差を認めたが，正常対照と DMD-CHF(−) との間には有意な差は認められなかった（U値＝7）（図3）。

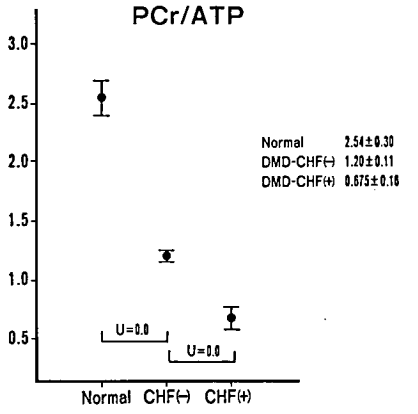


図 1

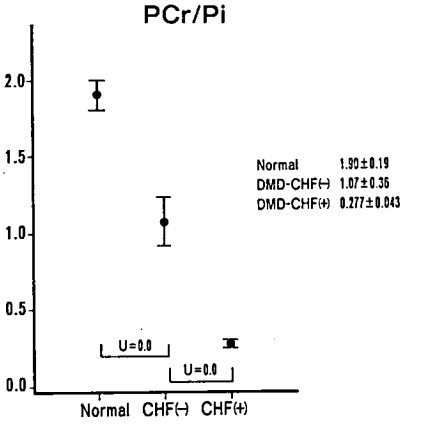


図 2

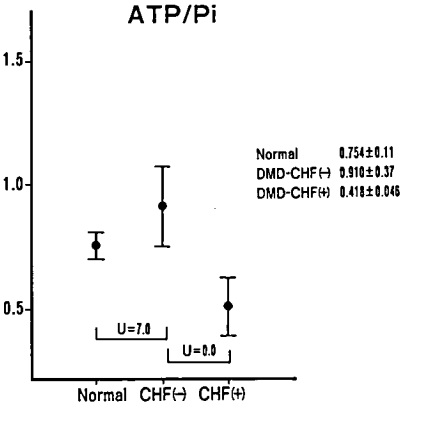


図 3

考　察

Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害に関する病理学的報告では，肉眼的には心筋の線維化が指摘され，組織学的には心筋線維の萎縮・肥大・空胞変性・横紋配列の乱れあるいは横紋の消失，硝子様・顆粒状の変性，壊死などが見られるとされる。これらの変化は心筋の心外膜側および中間層に強く，部位別では左心室後壁，側壁に最も変化が強く，ついで左室前壁，心室中隔，右室後壁・側壁などの順であるとされる[1~3]。

われわれの施行した領域選択心筋 ^{31}P-MRS では関心領域として左室前壁および中隔を中心としており，DMD において最も変化が強いとされる左室後壁は含まなかったが，今回検査を施行した DMD 全例で PCr/γ-ATP, PCr/Pi の各値が正常対照に比し有意に低い値となることを見出し得た。これは本検査法が，DMD 心筋の高エネルギーリン酸代謝異常を鋭敏に検出し得ることを示唆するものと考えられた。

なお Pi に関しては，関心領域に含まれる心腔内の血液中の 2.3-DPG がモノエステル化合物として Pi のピーク値を高める方向に強い影響を与えることが以前より指摘されている[4]。収縮末期の MRS を測定するのはこの contamination の影響を少なくするためであったが，DMD の場合，末期には拡張型心筋症類似の心拡大を見ることが多く[1]，したがって心不全の進行は関心領域内の相対的な血液量を増加させ PCr/Pi, γ-ATP/Pi の各値が正常に比しより低い値をとる傾向を助長することが考えられ，この点では 2.3-DPG の影響は本検査法の有用性を必ずしも損うものではないと考えられた。ただし心筋の高エネルギーリン酸代謝の評価にあたっては Pi を含まない PCr/γ-ATP の値を用いる方が妥当であると考えられた。この PCr/γ-ATP の値を用いても，今回は正常対照と DMD-CHF(−), DMD-CHF(+) の各群間でそれぞれ有意な差を認め得た。臨床的に心不全を呈した2例は，他に比べ著しい PCr/γ-ATP の低値を見たが，いずれも検査施行後4ヶ月以内に心不全の増悪のため死亡している。今後さらに症例を積み重ね，検討することにより，領域選択心筋 ^{31}P-MRS は，心筋障害に基づくと考えられる心筋の高エネルギーリン酸代謝の異常を検出し，心筋障害の程度の判定，心不全の予後判定を行う上で極めて有用な検査法となる可能性があるものと考えられた。

まとめ

1．Duchenne 型筋ジストロフィー患児7例と正常対照男性4例を対象に，領域選択心筋 ^{31}P-Magenetic Resonance Spectroscopy を施行した。

2．PCr/γ-ATP の値は，正常群，臨床的に心不全を呈さない DMD 群および心不全を呈する DMD 群の間でそれぞれ有意な差が認められ，心筋障害が進むにつれ低値をとるものと考えられた。

3．領域選択心筋 ^{31}P-MRS は DMD における心筋障害を，高エネルギーリン酸代謝異常として検出し得たものと考えられ，臨床上有用であることが示唆された。

参考文献

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**：187-197, 1985

2）升田慶之：進行性筋ジストロフィー症 Duchenne 型55例の臨床的観察及び剖検13例の心臓の病理所見．広大医学雑誌 **34**(6)：621-645, 1986

3）Nigro C, Comi L, I. et al：The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy Int J Cardiol **16**：271-277, 1990

4）Schaefer S. MD：Cardiovascular applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Am J Cardiol **64** (Sep.)：38E-45E, 1989

筋ジストロフィー症患者の心機能

——血球との関連性の面から——

班　員　五十嵐　勝　朗
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，秋　元　義　巳
国立療養所岩木病院

要　旨

国立療養所岩木病院に入院中の筋ジス患者18名について1985年から6年間の心機能と血球との関連性について経年的に検討した。

心機能のうち，収縮期血圧，心拍数，心係数は経年的にほとんど変化はなかった。一方，拡張期血圧，総末梢抵抗は上昇傾向にあった。

血球のパラメータや赤血球恒数の変化はいずれも正常範囲内であったが，その中でヘマトクリット，平均赤血球容積は増加傾向にあった。

このことから赤血球の容積の増加が強く示唆された。

筋ジス患者の心機能に影響を及ぼすのは，酸素摂取不足による細動脈の伸展性の低下のほかに血液粘性の上昇の関与が推察された。

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）患者は幼児期からADLが低下していき，心機能も低下していく。心機能低下を呼吸機能の面から検討し，平成元年度のジョイント・ワークショップでDMD患者の心機能低下には長期間にわたる呼吸機能低下による低酸素状態が細動脈の伸展性の低下を招来し，そのことが大きく関与することを報告した[1]。すなわちDMD患者は筋肉運動や胸郭運動の低下により次第に換気量が低下していき，低酸素血症になるからであると推察した。今回は更に血球との関連性の有無を経年的に検討した。

対　象

国立療養所岩木病院に入院中の16—24歳の男子18名である。観察期間は1985年から6年間である。

方　法

臨床症状のほかに心機能のパラメータとして血圧，心拍数，心係数，総末梢抵抗，それにADL，血球のパラメータとして赤血球数（RBC），ヘモグロビン（Hb），ヘマトクリット（Ht），赤血球恒数として平均赤血球容積（MCV），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）をチェックし，それぞれ平均で検討した。

成　績

1）収縮期血圧（systolic pressure, SP）（図1）85年が113，88年が106，90年が102 mmHgと経年的にやや低下あるいはほとんど変化はなかった。

2）拡張期血圧（diastolic pressure, DP）（図

2）

85年は64，88年は75，90年は 76 mmHg と経年的にわずかながら上昇傾向にあった。

3）心拍数（heart rate, HR）（図３）

85年は82，88年は87，90年は 84/分とほとんど変化はなかった。

4）ADL（図４）

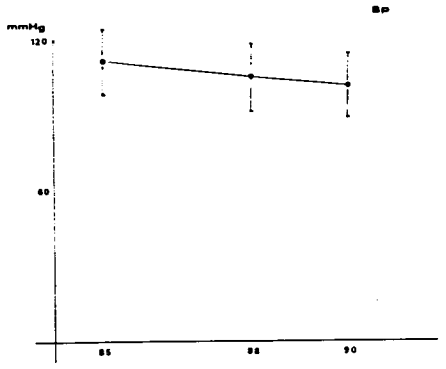


図１　収縮期血圧

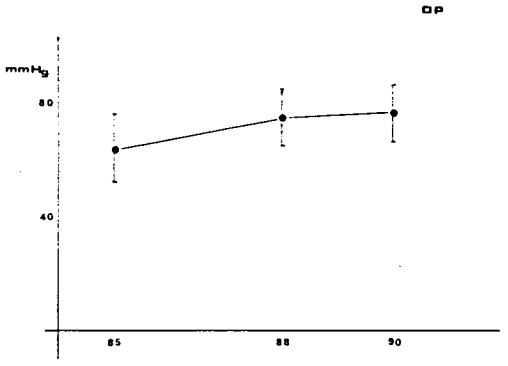


図２　拡張期血圧

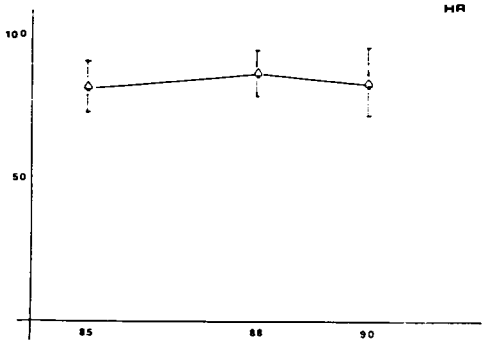


図３　心拍数

85年は16，88年は15，90年は13と確実に低下していた。

5）心係数（cardiac index, CI）（図５）

85年は 3.4，88年は 3.5，90年は 3.1 であり，

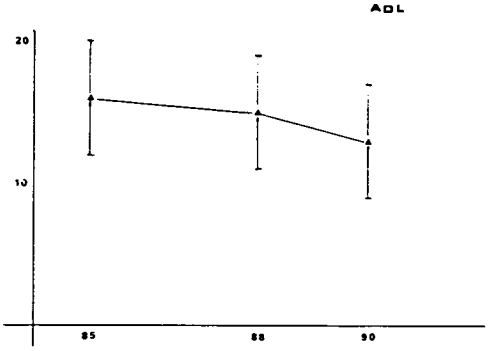


図４　ADL

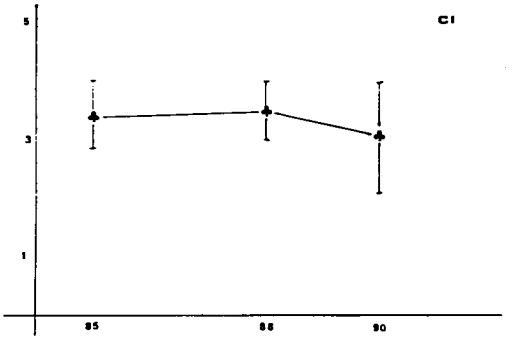


図５　心係数

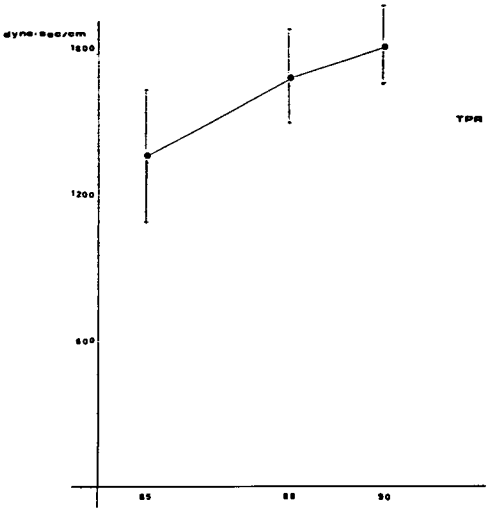


図６　総末梢抵抗

はっきりした変化はみられなかった。

6）総末梢抵抗（total peripheral resistance, TPR）（図6）

85年は1363, 88年は1699, 90年は 1815 dyne・sec/cm^{-5} と経年的に上昇傾向にあった。

7）赤血球数（RBC）（図7）

85年は 491 万，88年は 471 万，90年は 472 万であり，はっきりした変化はみられなかった。

8）ヘモグロビン（Hb）（図8）

85年は14.1, 88年は 14.2, 90年は 14.6 g/dl であり，有意な変化はなかった。

9）ヘマトクリット（Ht）（図9）

85年が 40.9, 88年が 42.9, 90年は 43.4% と経年的に上昇傾向にあった。

10）平均赤血球容積（MCV）（図10）

85年は83.9, 88年は90.8, 90年は 92.1 μ^3 であり経年的に上昇傾向にあった。

11）平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）（図11）

85年は 28.8, 88年は 29.9, 90年は 30.9 μg であり，ほとんど変化はなかった。

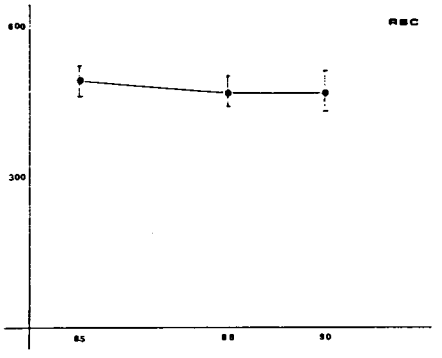


図7　赤血球数

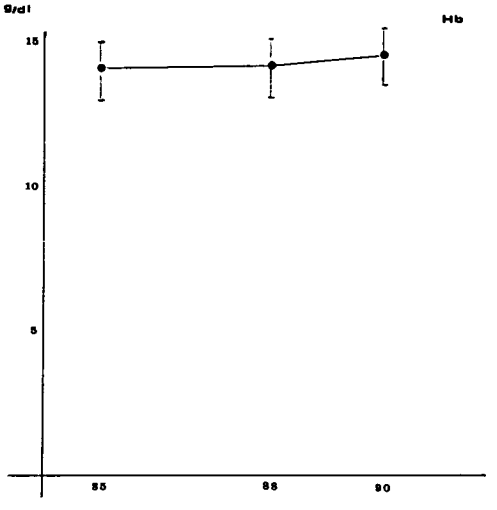


図8　ヘモグロビン

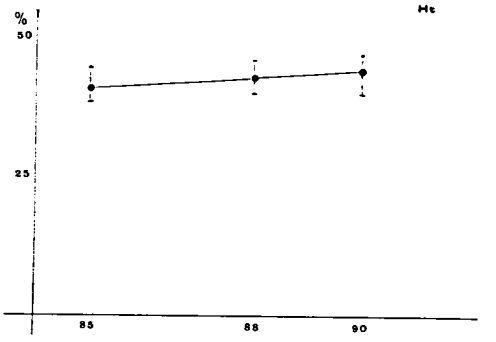


図9　ヘマトクリット

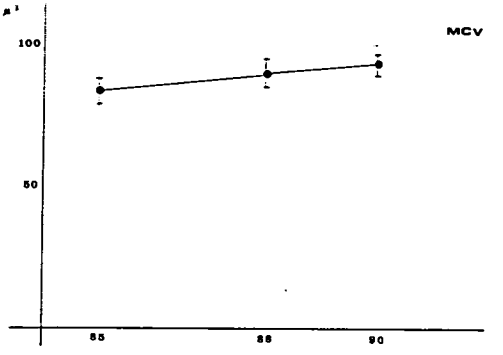


図10　平均赤血球容積

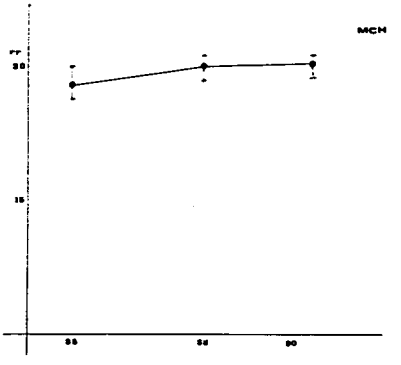


図11　平均赤血球ヘモグロビン量

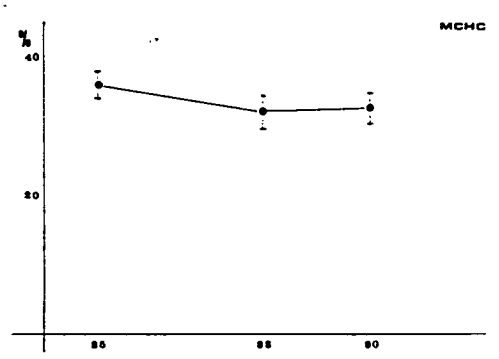


図12 平均赤血球ヘモグロビン濃度

12) 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) (図12)

85年が 34.5, 88年は 32.8, 90年は 33.6% と有意な変化はなかった。

以上まとめると，収縮期血圧，心拍数，心係数は経年的にほとんど変化はなかった。しかし拡張期血圧と総末梢抵抗は上昇傾向にあることはこれまで報告してきた通りの変化であった。それに血球のパラメータや赤血球恒数の変化ではいずれも正常範囲内であったが，そのうちでヘマトクリット(Ht)と平均赤血球容積(MCV)は経年的に増加の傾向にあった。

考　察

ヘマトクリット (Ht) とは血液の中の赤血球の占める容積の割合であり，平均赤血球容積 (MCV) とは赤血球の個々の平均容積を絶対値で表わしたものである[2]。従ってヘマトクリット (Ht) と平均赤血球容積 (MCV) が増加するということは赤血球の容積が増したことを意味すると思われる。この原因として，まず酸素摂取不足が関与することが推察される。またヘマトクリット (Ht) が高くなると粘性が高くなり，血流抵抗の増大をもたらす。以上のことからDMD患者の心機能に大きく影響する総末梢抵抗の上昇は細動脈の伸展性の抵下のほかに，赤血球容積の増大にともない血液の粘性の上昇も関与することが十分示唆される。今後は直接血液粘性を測定し，この推論を裏付けしていきたい。

ま と め

国立療養所岩木病院に入院中の筋ジス患者18名について1985年から6年間の心機能と血球との関連性について検討した。

1）収縮期血圧，心拍数，心係数は経年的にほとんど変化はなかった。
2）拡張期血圧，総末梢抵抗は上昇傾向にあった。
3）血球のパラメータや赤血球恒数の変化は正常範囲内であったが，その中でヘマトクリット，平均赤血球容積は増加傾向にあった。
4）このことから赤血球の容積の増加が示唆された。
5）筋ジス患者の心機能に影響を及ぼすのは，酸素摂取不足による細動脈の伸展性の低下のほかに血液粘性の関与が推察された。

文　献

1）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　平成元年8月，東京
2）金井　泉：臨床検査提要　金原出版，東京，1978

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心筋ミオシン軽鎖 I 測定の臨床的意義

班　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院
共同研究者　園　田　至　人[1)]，山　中　弘　子[1)]，樋　口　逸　郎[2)]
[1)] 国立療養所南九州病院神経内科　[2)] 鹿児島大学医学部第三内科

要　旨

今回我々は筋の構造蛋白の一つであるミオシン軽鎖 I (LCI) を測定し，DMD におけるこの蛋白測定の臨床的意義について検討した。

対象は DMD の患者 44 例と KW 8 例である。LCI の測定は心筋 LCI 抗体を用いたイムノラジオメトリックアッセイにて測定した。また心筋 LCI 抗体で骨格筋の免疫組織検査も行った。その結果，LCI 抗体で骨格筋は陽性に染色された。また LCI は KW では全例正常域にあるが，DMD では幼少児期は高値で加齢と共にまた障害度の進行と共に減少した。また %VC とは正の相関がみられた。興味あることは LCI は体外式陰圧人工呼吸器装着者では11例全例正常域にあり，また %VC が低く呼吸障害の強いいわゆる装着予備群でも正常域に近い低値であったことである。このため DMD における LCI の測定は，呼吸機能をよく反映することから，CR 装着時期の判定のため重要な指標の一つになりうるものと考えられた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィーでは CK を始めとする血清諸酵素が血中に漏出するため，これらの酵素活性の測定が診断や経過観察のうえで重要な意味を持っている。

我々は DMD と KW 患者で，筋の構造蛋白の一つである心筋ミオシン軽鎖 I（以下 LCI と略）を測定し，この蛋白測定の臨床的意義について検討した。

なお心筋の LCI は骨格筋軽鎖との交叉反応性は 17.6 % とされているが，その点を実証するため免疫組織学的検査も行った。

対象と方法

対象は当院入院中の DMD 44例と KW 8 例である。DMD は年齢は 2 歳から30歳であり，上田式の障害度分類ではステージⅧが15例であるがこのうち11例が CR を装着している。

一方 KW は 8 例で男性 4 例，女性 4 例，年齢は16歳から51歳である。LCI の測定は LCI 抗体を用いたイムノラジオメトリックアッセイにて測定した。免疫組織学的検査は LCI 抗体を用いて ABC 法にて行った。

結　果

1）免疫組織学的検査

正常筋に対する LCI 抗体の反応では，原液

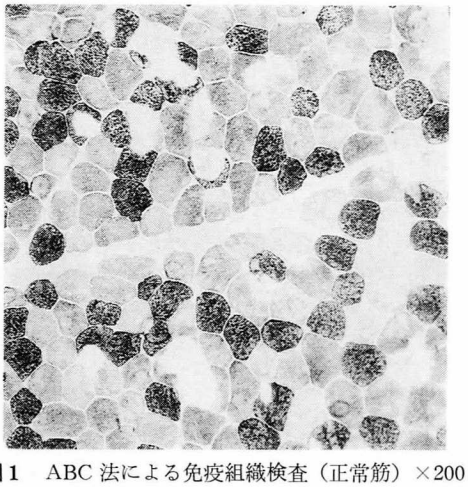


図1　ABC 法による免疫組織検査（正常筋）×200

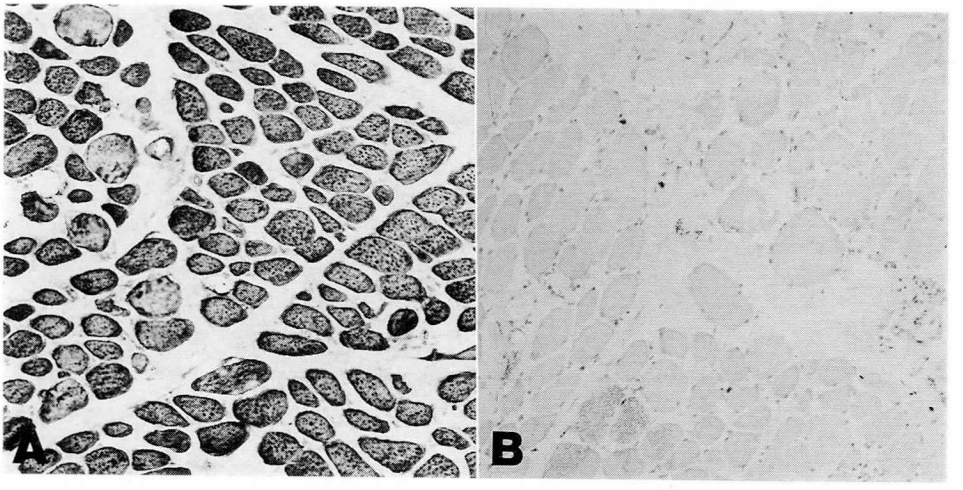


図2　ABC 法による免疫組織検査（A：DMD 筋に対する LCI 抗体，B：DMD 筋に対する PBS）×200

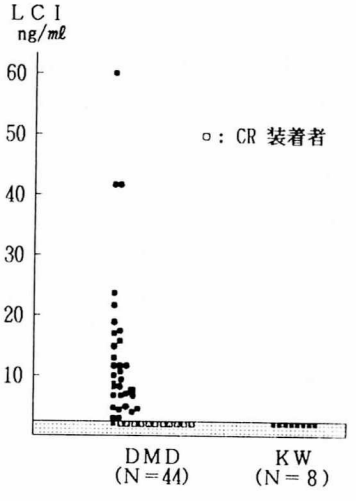


図3　DMD と KW における血中ミオシン軽鎖 I

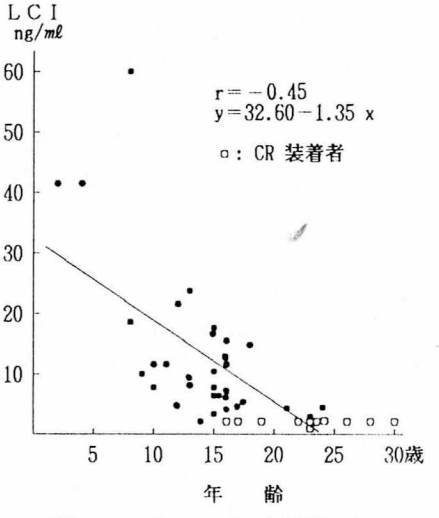


図4　DMD における年齢別血中ミオシン軽鎖 I

の1000倍希釈で Type 1, Type 2 と考えられる線維が分別された（図1）。また DMD 筋に対する反応では正常筋に対してよりも強く反応した（図2A）。DMD 筋に対して PBS で処理したものでは全く反応を認めなかった（図2B）。以上より心筋 LCI 抗体により骨格筋線維もきれいに染色されることが判明した。

2）DMD と KW の LCI の比較（図3）

LCI は KW では全例 2.5 ng/ml 以下と正常範囲であった。一方 DMD では CR 装着例の 11 例と他の 1 例では 2.5 ng/dl 以下であったが，残りの全ての症例では高値を示した。なお LCI の DMD における平均は 10.82 ng/ml であった。

3）年齢および障害度別 LCI

DMD では LCI は加齢と共に次第に減少し，20歳以上では全例 5.0 ng/dl 以下であった（図4）。また障害度別では障害度が強くなるに従い，同様に減少を示した（図5）。特に障害度Vすなわち歩行不能期になると著明な減少が認

められた。この様に LCI と年齢，および障害度の間には負の相関がみられた。

4）DMD における年齢別の CK 値とミオグロビン値（図6）

CK 値もミオグロビン値も加齢と共に減少していた。しかし両者とも絶対値が大きいため年齢および症例間における変動の幅が LCI より大きい。

5）CTR および %VC と LCI の関係

CTR は心肥大のため加齢と共に増大する症例が多いため，LCI とは負の相関がみられた（図7）。CR 装着者群では11例中10例では CTR は 50 % 以上であった。また %VC は DMD

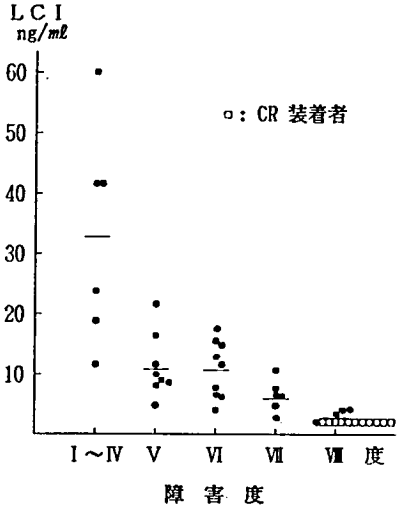


図5　DMD における障害度別血中ミオシン軽鎖 I

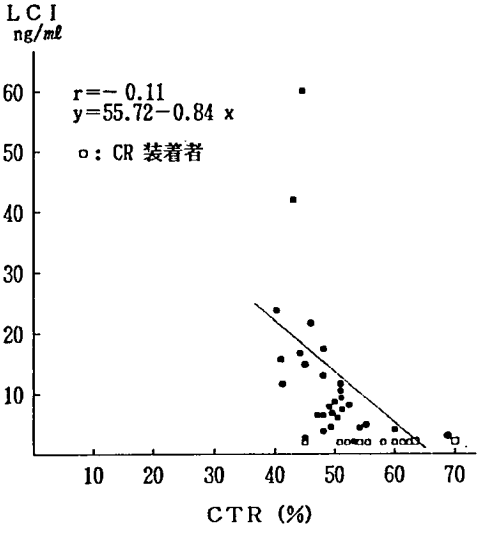


図7　DMD における CTR と血中ミオシン軽鎖 I

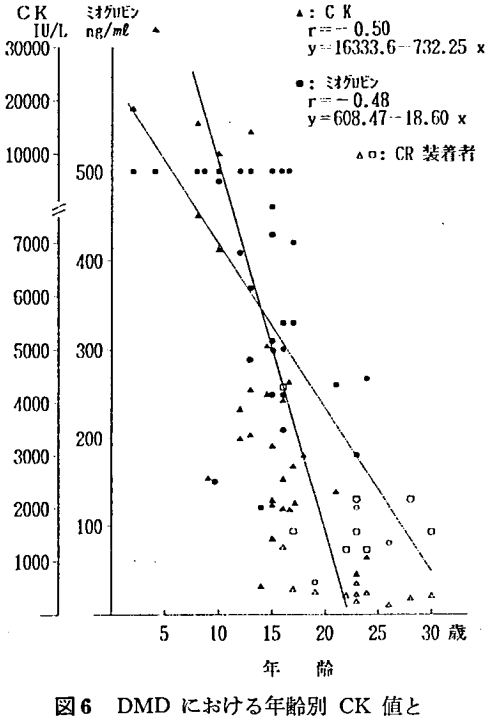


図6　DMD における年齢別 CK 値とミオグロビン値

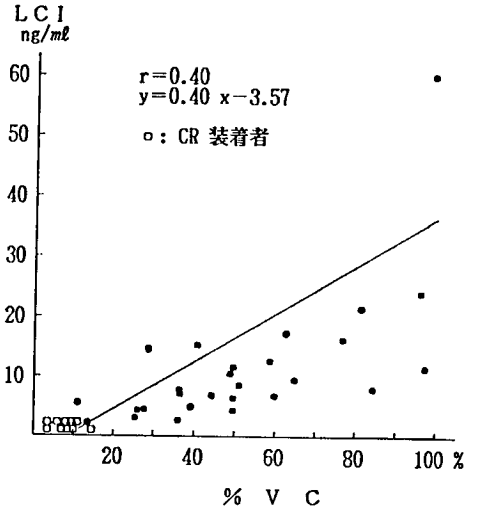


図8　DMD における %VC と血中ミオシン軽鎖 I

では加齢と共に減少するため LCI とは正の相関がみられた（図8）。特に LCI 低値例では%VC も低下し，臨床的にも呼吸不全症状を呈する症例が多かった。

CR 装着例と LCI の関係では CR 装着者は11例全例障害度Ⅷであり，また LCI も全例2.5 ng/ml 以下であった。なお CK は 210 から 1301 IU/L，ミオグロビンは 38 から 260 ng/ml の間に分布していた。

考　察

さて LCI は筋の構造蛋白そのものであり，心筋や骨格筋のフイラメントの崩壊に伴い血中へ流出してくる機序から考えても，CK やミオグロビンとは異なる病態を反映する可能性がある。また筋の構造蛋白であることより，日内変動や運動負荷による影響を受けにくいと考えられている。

そこで我々はこれらの点に注目して種々のステージの DMD 患者の LCI を測定し，次のような結果を得た。すなわち LCI は KW では全例 2.5 ng/ml と正常値であるのに比し，DMD では CR 装着者など一部の症例を除いて高値を示した。そして加齢と共に，また障害度が増すにつれて低下した（負の相関）。また呼吸機能の指標である %VC の減少と共に LCI も低下しており（正の相関），機能障害度とりわけ呼吸機能の把握に重要な意味を持つことが判った。また従来 DMD で測定されてきた CK 値及びミオグロビン値ともよく相関していた。

そして最も興味深い事実は，CR 装着者は11例全例 CLI が 2.5 ng/ml 以下と数値上は正常域を示したことである。また非装着例でも LCI が正常域に近い低値を示した症例は，%VC が低下しておりいわゆる CR 予備群ともいえる。それではこの一見パラドキシカルにみえる検査結果，すなわち LCI 値が低値で正常域に近い症例ほど呼吸障害が強く呼吸不全の状態となっているのであろうか。そこで我々は次のように推論した。DMD の呼吸不全は呼吸筋の進行性の筋萎縮による胸郭運動の障害により，換気量の低下による肺胞低換気がその主体と考えられている。そのため呼吸筋である肋間筋などの構造蛋白が強度の変性壊死をきたすと，一方では LCI の血中への流出が減少すると共に，胸郭運動も障害され呼吸不全を来すものと考えられる。また DMD の罹患筋では障害度進むとミオシンの減少が認められることは SDS 電気泳動パターンでも証明されている。このように LCI の測定は，CK やミオグロビンと同様に神経筋疾患での診断的意義と共に，DMD における呼吸不全のそしてまた CR 装着時期の判定に重要な示唆を与えてくれる検査と考えられた。

文　献

1）Okinaka S, Kumagai H et al : Serum creatine phosphokinase; Activity in progressive muscular dystrophy and neuromuscular diseases. Arch Neurol **4** : 520, 1961

2）永井良三，矢崎義雄ら：ラジオイムノアッセイによる血中ヒト心筋ミオシン軽鎖Ⅰの測定および急性心筋梗塞におけるその臨床的意義，日内会誌 **70** : 1098, 1981

3）杉田秀夫：ミオパチーと収縮蛋白，第18回日本医学会総会会誌，1971，p. 1411

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全死の検討

班　員　酒　井　素　子
国立療養所鈴鹿病院神経内科

共同研究者　本　田　　仁[1]，飯　田　光　男[2]
[1] 名古屋大学医学部神経内科　[2] 国立療養所鈴鹿病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）における心不全への対応を図る上で，まずその実態を把握する事が重要であると考え，本邦における DMD および Becker 型筋ジストロフィー（以下 BMD）死亡例の死因を，アンケート方式で調査し，検討した。その結果，心不全死する DMD 症例は，従来の報告と同様に全死亡例の約 20％を占め，特に最近5年間での増加が認められた。またその死亡年齢分布は12歳から34歳と広範にわたり，若年例も目立つ反面，高年齢での呼吸器装着例の増加が確認された。以上より，今後も DMD における心不全死は増加すると予測され，若年例に対してのみでなく，呼吸管理された高年齢の症例においても，より一層心不全の病態と治療を検討していく必要があると思われた。

また，BMD では，DMD とは異なり心不全死が 50％を占め，BMD においては，特に心機能評価が非常に重要であると思われた。

はじめに

DMD においては，従来多くが呼吸不全により死亡し，心不全によるものは 20％以下であると報告されてきた[1~3]が，近年，呼吸器感染症による死亡が減少し，心不全死例の増加が指摘されている[4]。特に，DMD では呼吸不全が出現する以前に若年で心不全死する症例の存在[5)6)]や心不全の不顕性化が問題となっている。このような実状に対し，最近 DMD における心不全の早期診断やステージ分類の確立にむけて，改めてその対応が図られてきている[7~9]。また，閉鎖式・体外式を含めた人工呼吸器による延命により，比較的高年齢で心不全死する症例の存在も予想される。しかし，現実にそれらの心不全死がどの程度存在するかは，最近のまとまった報告は無く，その実態については必ずしも明らかではない。

そこで私共は，DMD における心不全の病態とそれへの対応を考える上で，まず，心不全死の実態を明らかにする事が重要であると考え，本邦における DMD 症例の死因に関し BMD と共に調査を試みたので報告する。

対象と方法

国立療養所鈴鹿病院の症例に加え，全国の筋ジストロフィー施設である国立療養所26ヶ所において，アンケート方式で DMD および BMD の現在の入院例数，死亡例数とその死因について，1971年以降調査しえた範囲で結果を求めた。今回は調査結果のうち特に心不全死を中心に検討した。

結　果

15施設（表1）より回答をいただき国立療養所鈴鹿病院を加えた16施設での検討を行なった。

生存例・死亡例を合せた DMD 患者総数は1033例で，死亡例は421例であった。また，BMD ではそれぞれ62例，14例であった。

まず，DMD・BMD 死亡例をそれぞれ死因

表1　調査に御協力頂いた施設

1．国立療養所道北病院
2．国立療養所八雲病院
3．国立療養所岩木病院
4．国立療養所西多賀病院
5．国立療養所東埼玉病院
6．国立療養所新潟病院
7．国立療養所箱根病院
8．国立療養所長良病院
9．国立療養所宇多野病院
10．国立療養所徳島病院
11．国立療養所筑後病院
12．国立療養所再春荘病院
13．国立療養所西別府病院
14．国立扮養所南九州病院
15．国立療養所沖縄病院

別に分類し，例数・%・平均死亡年齢を算出した（表2）。DMD では，心不全による死亡は全死亡例の 17.1 % で，平均死亡年齢は 20.0±4.8 歳であった。また，呼吸不全死は 56.3%，平均死亡年齢は 20.2±3.8 歳であった。呼吸器感染症による死亡例の中で，心不全および呼吸不全に伴うものを，それぞれ心不全死・呼吸不全死例に加えると，心不全を基礎として死亡した症例は79例，18.8%，呼吸不全を基礎として死亡した症例は277例，65.8%であった。BMD では，症例数は14例と少なかったが，心不全死が 7 例，50%を占め，呼吸不全死は 4 例，28.6 %であった。

次に，DMD 心不全死例の死亡年齢を，呼吸不全死と対比した。DMD 死亡例の約 60 % を占める呼吸不全死例の死亡年齢別ヒストグラム（図 1 ）では，最頻値は 20 歳にあり，9 歳から37歳と広い幅をもって分布していた。今回の調査では17歳にも高いピークが認められ，比較的若年層にも呼吸不全死する症例が少なくない事が注目された。心不全死例における死亡年齢別ヒストグラム（図 2 ）では，最頻値が16歳と呼吸不全死よりも若年に偏り一峰性に分布していた。また，20歳以上での死亡例が31歳と，心不全死例の半数近くにのぼった。

次に，1980年以前，1981～85年，1986～90年に分けて，死亡例数を死因別に調べた（表 3 ）。心不全死は，1986～90年で最も高頻度であり，呼吸器感染症全般における死亡頻度は1980年以前で最も高かった。

尚，25歳以上の比較的高年齢で心不全死した DMD 12 例中 5 例が人工呼吸器を装着していた。そこで，閉鎖式・体外式を含めた呼吸器装着例の分布を年代別・死亡年齢別に調べたところ（図 3 ），特に最近において高齢者における呼吸器装着例が増加していた。また呼吸器を使用した 115 症例のうち心不全死は11例あり，その平均死亡年齢は 23.5±5.1 歳で，呼吸器非装着例における心不全死 58 例の平均死亡年齢 19.6 ±4.4 歳に比し，約 4 年延長していた。

表2　Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）および Becker 型筋ジストロフィー（BMD）死亡例の死因による分類

	心不全	呼吸不全	呼吸器感染症				心肺不全	その他
			感染症のみ	呼吸不全に伴う	心不全に伴う	心肺不全に伴う		
DMD　n=421								
症例数	72	237	10	40	9	1	12	40
(%)	(17.1)	(56.3)	(2.6)	(9.5)	(2.1)	(0.3)	(2.9)	(9.5)
平均死亡年齢	20.0±4.8	20.2±3.8	17.1±4.4	19.4±3.2	17.4±3.1	17.9	20.2±3.1	19.0±4.1
BMD　n=14								
症例数	7	4	0	0	0	0	1	2
(%)	(50.0)	(28.6)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7.1)	(14.3)
平均死亡年齢	29.9±12.6	23.2±3.9	—	—	—	—	52.0	35.3

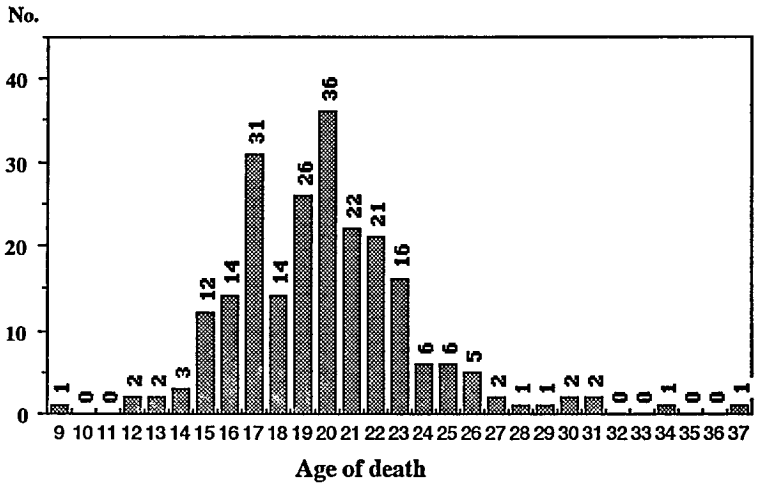


図1　呼吸不全により死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー 237 例における死亡年齢別分布

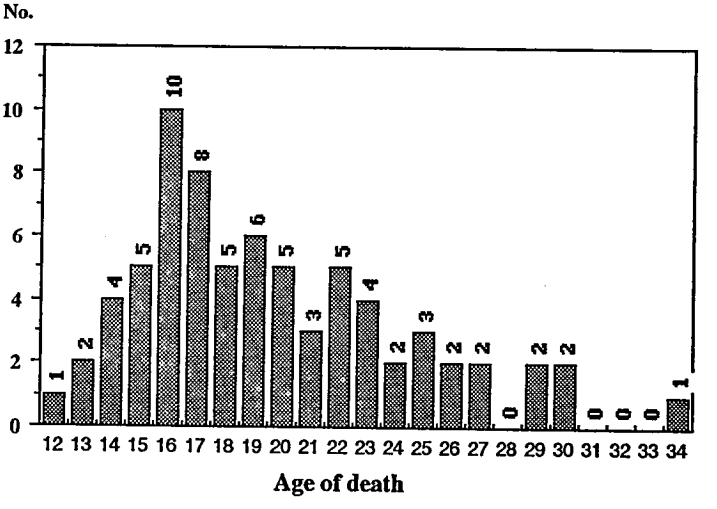


図2　心不全により死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー 72 例における死亡年齢別分布

表3　年代別における Duchenne 型筋ジストロフィー死亡例の死因による分類

		心不全	呼吸不全	呼吸器感染症 感染症のみ	呼吸器感染症 呼吸不全に伴う	呼吸器感染症 心不全に伴う	呼吸器感染症 心肺不全に伴う	心肺不全	その他
1980年以前	症例数	11	36	5	8	2	1	0	5
n=68	(%)	(16.2)	(52.9)	(23.5)				(0)	(7.4)
1981～85年	症例数	24	110	2	15	4	0	4	18
n=177	(%)	(13.6)	(62.1)	(11.9)				(2.3)	(10.2)
1986～90年	症例数	37	91	3	17	3	0	8	17
n=176	(%)	(21.0)	(51.7)	(13.1)				(4.5)	(9.7)

図3 年代別における Duchenne 型筋ジストロフィー心不全死例の年齢別分布と，人工呼吸器装着例の分布
a：1971～80年　b：1981～85年　c：1986～90年
(Total：年齢別総例数，closed：閉鎖式人工呼吸器装着例数，CR：体外式人工呼吸器装着例数)

考　察

今回の調査で，DMD における心不全死は全死亡例の約 20％を占めていたが，その頻度の近年の増加と，呼吸器感染症による死亡の減少が確認された。平均死亡年齢では心不全死と呼吸不全死の間に差が認められなかったが，心不全死の死亡年齢の最頻値は呼吸不全死より 4 歳若年であった。心不全死例の，年代別の死亡年齢別分布では，最近の 5 年間で死亡年齢分布の

幅が広くなり，特に高年齢での呼吸器装着例の増加が確認された。

以上より，今後もDMDにおける心不全死例の増加が予測され，また，若年例のみならず，特に高年齢での人工呼吸器装着例においても，より一層心不全の発生の病態と治療を検討していく必要があると思われた。

また，BMD に関しては，死亡例の半数が心不全死していた事が特徴であった。この事より，今回の調査結果は，BMD における心筋障害の重要性を示していると思われた。

今回の調査結果の中には，死亡年齢が37歳のDMD 症例が認められたが，今後はジストロフィン染色などによる，より確実な病型診断が必要となろう。また，本調査には本邦におけるDMD 症例すべてが網羅されている訳ではない為，特に，気管切開や人工呼吸器の施行の有無が施設により大きく異なっている事が，調査結果の判断に問題となる可能性があると思われた。最後に，本調査に御協力頂いた各施設の諸先生方に厚く御礼申し上げます。班会議後に，国立療養所原病院より回答を頂きました事を追記致します。

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）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

4）向山昌邦，椙沢一夫ら：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．神経内科 **20** : 377, 1984

5）升田慶三，三好和雄：心不全の早期発見の方法と発症時の循環動態について．筋ジス 4 班，昭和62年度研究報告書，1988, p. 553

6）宮谷信行，矢沢良光ら：比較的若年で心不全に陥った Duchenne 型筋ジストロフィーの 1 例．神経内科，**15** : 590, 1981

7）秋元義巳，五十嵐勝郎ら：筋ジストロフィー症患者の心不全の早期発見の指標の検討．筋ジス 3 班 昭和63年度研究報告書，1989, p. 242

8）渋谷統寿，田村拓久ら：DMD 患者の若年心不全の評価．筋ジス 4 班　昭和63年度研究報告書，1989, p. 523

9）飯田光男，竹中　晃：DMD における心不全分類の試み．筋ジス 3 班，平成元年度研究報告書，1990, p. 71

Becker 型筋ジストロフィー症の心病変

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　齋藤美穂[1)]，足立克仁[1)]，木村千代美[1)]
米田賢治[1)]，上田由利子[1)]，乾　俊夫[2)]
森内　幹[3)]，檜澤一夫[3)]，瀬部俊彦[4)]
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)] 徳島大学第一病理　[4)] 徳島大学第一内科

要　旨

Becker 型筋ジストロフィー症（BMD）8例（確診例6例，疑診例2例）の心病変を，心電図，心機図，心エコー法，心筋病理組織などにより検討した。対照として Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）43例，肢帯型筋ジストロフィー症（LG）7例についても同様の検討を行った。心筋の障害部位については，BMD は DMD と同様に後外側壁の障害が多かったが，下肢機能障害が障害度Ⅱ度，Ⅲ度などのまだ軽い時期にも，ET/PEP 2.78±0.36 と左心機能は低下していた。また，BMD では年齢とともに僧帽弁輪径が拡大する傾向があり，60％で僧帽弁逆流が認められた。これは DMD に比較して高頻度であった。BMD とほぼ同年齢の LG 7例では心機能はほぼ正常範囲内にあった。以上より BMD では長期間の心筋障害に加えて，僧帽弁輪拡大に起因する僧帽弁逆流があり，これが本症末期の心不全の主な原因と考えられた。

はじめに

Becker 型筋ジストロフィー症（BMD）は Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）と同じくジストロフィン遺伝子の欠損によって発症するが，DMD に比べ発症は遅く，進行も緩徐である。また，その死因は心機能障害によることが多いとされている。本研究では自験の BMD 症例の心病変について，心電図，心機図，心エコー図などにより検討した成績を述べる。

対象と方法

対象は BMD 患者8例（確診例6例，疑診例2例）（表1）である。これらの症例のうち，特異な臨床症状があり筋病理組織がジストロフィー所見を示すことなどに加えて，血清 CK 活性値の高い女性保因者，いわゆる生化学的保因者，あるいは遺伝的に definite 保因者の息子である，骨格筋のジストロフィン染色で細胞膜部分が patchy に染色される，あるいはジストロフィン遺伝子の欠損がある，などの項目のいずれかがみられる場合，確診例とした。男性例で，両親に近親婚がなく，緩徐進行性で，血清 CK 値が上昇し，骨格筋にジストロフィー変化があり，腓腹筋の仮性肥大を認めた症例は疑診例とした。年齢は13歳から52歳（平均37.8歳）で，下肢機能障害度は厚生省研究班分類でⅡからⅥである。

対照症例は DMD と LG である。DMD は43例で全例男性，年齢は9歳から33歳（平均18歳），下肢機能障害度はⅤからⅧであり，LG は7例で，男性3例，女性4例，年齢は49歳から

表1　Becker 型筋ジストロフィー症例のプロフィル

	症例	年齢	性	発症年齢	家族歴	母のCK上昇	下肢機能障害度	心病変	四肢近位筋の萎縮	仮性肥大	組織化学	ジストロフィン染色	ジストロフィン遺伝子欠失
確診例	1	51	男	23	(−)	(−)	II	(+)	(+)	(+)	(+)	patchy	(+)
	2^+	52	男	12	甥が BMD	ND	VI	(+)	(+)	(+)	(+)	ND	ND
	3^+	25	男	10	弟が BMD	(+)	II	(+)	(+)	(+)	(+)	ND	ND
	4	35	男	17	兄が BMD	(+)	III	(+)	(+)	(+)	(+)	ND	Hind III で(−)
	5	13	男	10	(−)	(−)	III	(+)	(+)	(+)	(+)	patchy	Hind III で(−)
	6	51	男	15	(−)	長女CK上昇	III	(+)	(+)	(+)	(+)	ND	(+)
疑診例	7	36	男	15	(−)	(−)	II	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)	Hind III で(−)
	8^+	39	男	16	(−)	(−)	IV	(+)	(+)	(+)	(+)	ND	ND

2^+, 3^+, 8^+：死亡（2^+ 剖検例）　　家族歴 (+)：X染色体劣性遺伝あり
心病変 (+)：後下壁領域の異常　　組織化学 (+)：ジストロフィー性変化あり

58歳（平均52歳），下肢機能障害度はVIからVIIIである。

心病変の検索方法としては，心電図，心機図，心エコー法，心筋病理組織を用いた。

心電図では，左室側の高電位や異常Q波の出現部位によって心筋の主たる障害部位を後壁あるいは下壁障害の群（P, I），それに側壁障害の加わった群（P, I+L），側壁障害のみの群（L）に分類し，それぞれの症例について障害部位を決定し，3群間での頻度を各病型間で比較した。

心エコーは日立製 EUB-165 を用い，左心機能の指標として ET/PEP を測定し[1]，下肢機能障害度との関係を検討した。なお，ET/PEP の正常値としては 4.67±1.03（Matsuda, 1977）を用いた[2]。また，各症例の拡張期僧帽弁輪径を測定し，年齢との関係を見た。僧帽弁口における逆流の有無についても検討した。得られた成績の検定は t 検定および χ^2 検定により検討した。

成　績

1．心筋の障害部位：BMD では P, I+L，すなわち後下壁の障害に側壁障害が加わった群が 5/7（70%）と頻度が高かった。対照の DMD でも 63% 認められ，BMD との間には有意差は認められなかった。LG では P, I+L は1例（13%）に認められたのみである。（図1）

2．下肢機能と ET/PEP との関係：BMD では，下肢機能がII〜IIIと保たれているにもかかわらず ET/PEP は平均値2.78±0.36と，DMD の障害度VI の平均値 3.64±0.37 や LG の障害度VIの平均値 3.66±0.34 に比べ低値を示した。DMD では下肢機能障害が進行するに従い ET/PEP は低下する傾向があり，LG では，下肢機能障害と関係なく心機能は正常であった（図2）。

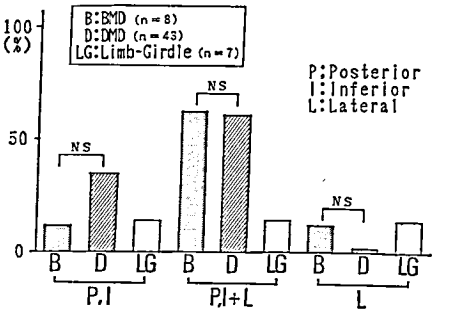


図1　心筋障害部位の頻度

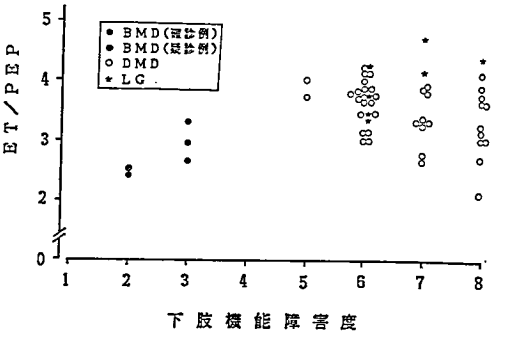


図2　下肢機能障害度と ET/PEP

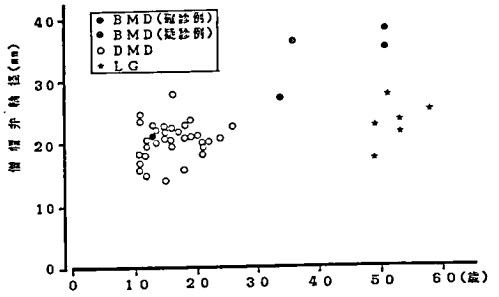


図3　僧帽弁輪径と年齢

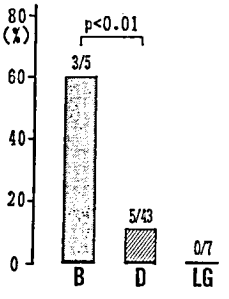


図4　僧帽弁逆流の頻度

3．僧帽弁輪径と年齢：僧帽弁輪径はBMDでは加齢とともに拡大傾向にあり（図3），若年例の 21 mm を除いた4例の平均値は 33.45±5.90 mm と拡大が認められた。DMD は平均値 20.39±3.16 mm, LG は平均値 22.85±3.45 mm と概ね正常であった。僧帽弁逆流の合併の頻度についても BMD では5例中3例（60%）で認められ，DMD の43例中5例（12%）に比較して多くみられた。LG では僧帽弁逆流の所見は認められなかった。（図4）

考　察

BMD と DMD は共にジストロフィン遺伝子の異常によって起こるが，前者は後者に比べ発症年齢が高く，臨床症状が軽く，また，骨格筋の病変も年齢の割には軽い。心筋病理組織でも病変の程度は BMD が軽い。しかし，DMD が多くは呼吸不全により死亡するのに対し，BMD では心不全により死亡することが多いとされている[3)~8)]。このような点で両者の間には違いがあるが，この違いに関する報告は殆どない。

成績の項で示したごとく，心電図と心エコーによる病変部位の検索では BMD, DMD ともに後下壁の障害に側壁障害が加わったタイプが多く，両者の間には明かな違いがない。しかし ET/PEP による心機能の検索では，BMD では下肢機能障害が II～III と軽いにもかかわらず，ET/PEP は平均値2.78±0.36と DMD に比べ低下しており，骨格筋の機能障害と心筋のそれに明かな解離がみられた。すなわち BMD は DMD に比べ心筋の機能障害が強いことが示唆された。また，僧帽弁輪径は，DMD よりも BMD の方が大きく，同年齢の LG には弁輪拡大の所見がみられなかった。このように BMD では僧帽弁輪の拡大が特徴的な所見であり，僧帽弁逆流が高頻度に認められることはこれに起因すると思われる。その発生機序としては，心筋障害は DMD に比べて軽いが，下肢機能が長期にわたり保持されているため長期間持続的に心負荷がかかり，このため心拡大，ついで僧帽弁輪径の拡大と逆流をきたすと考えられる。

DMD に関しても，僧帽弁逆流の合併の報告があり[9)]，我々も43例中5例で経験している。DMD の場合，乳頭筋不全による僧帽弁接合不全のために逆流が生じるものと考えられている。

BMD の僧帽弁逆流の合併に関する詳細な報告はないが，拡張型心筋症様の心病変を認めたという発表の中に，収縮期逆流性雑音が聴取された例も散見され，それらのうち1例では剖検時に僧帽弁輪の拡大が認められている[4)]。

BMD では骨格筋障害が DMD に比べ軽いので長期にわたり運動機能が保たれているが，僧帽弁逆流や弁口の拡大の所見を早期にとらえ，つづいて起こる心不全を予防する措置をとることが必要である。

文　献

1）Hewis RP, Rittger SE et al : A critical review of the systolic time intervals. Circulation **56** : 146, 1977

2）Matsuda M, Akatsuka N et al : Systolic time intervals in patients with progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Jap. Heart J **18** : 638, 1977

3）森内幹，藤井義幸ら：Becker 型筋ジストロフィー症の２剖検例．昭和63年度研究報告書，p. 313, 1989
4）Ueda K, Okada R et al : Myocardial involvement in benign Duchenne type of progressive muscular dystrophy. Jap. Heart J **11** : 26, 1970
5）Yazawa M, Ikeda S et al : A family of Becker's progressive muscular dystrophy with severe cardiomyopathy. Eur. Neurol **27** : 13, 1987
6）吉田邦広，武田伸一ら：運動時筋痛，心筋障害を呈し，Becker 型筋ジストロフィーが疑われた兄弟例，神経内科 **29** : 599, 1988
7）Lazzeroni E, Favaro L et al : Dilated cardiomyopathy with regional myocardial hypoperfusion in Becker's muscular dystrophy. Int. J Cardiology **22** : 126 1989
8）阪田千種，山田人志ら：Becker 型筋ジストロフィー症における心筋障害，臨床神経 **30** : 952, 1990
9）Sanyal SK, Leung RKF et al : Mitral valve proplase syndrome in children with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Pediatrics **63** : 116, 1979

Ⅱ．臨床病態

C. 生化学・内分泌

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-C　生化学・内分泌

筋ジストロフィー症における内分泌学的ならびに生化学的研究

——本班における内分泌学的検討の経緯——

班　員　松　永　宗　雄
弘前大学医学部脳神経内科

班　員　林　恭　三[1)]，島　功　二[2)]
[1)] 岐阜薬大生物学　[2)] 国立療養所札幌南病院神経内科

要　約

進行性筋ジストロフィー症（DMP）における内分泌異常について筋ジス第3班のこれまでの成績を review し，その概要を総括した。

Duchenne 型を始めとする多くの DMP においては，骨・Ca 代謝の問題などを除けば，臨床的には内分泌障害は見られないかあっても軽微であり，かつ多くは疾患に特異的とはいい難いと考えられた。また糖代謝などの異常が見られる場合も筋萎縮や運動低下による二次的なものが大半を占めると思われる。

他方，筋強直性ジストロフィー症（MyD）では多彩な内分泌・代謝異常を呈し，これらの多くは MyD の多系統にまたがる障害の一環をなす特異的な所見と見られてきた。かかる異常の病態の把握に加え，今後の課題として異常部位の追究や，異常発生の背景をなす遺伝子レベルでの検索が要求されている。

緒　言

進行性筋ジストロフィー症（DMP）における内分泌・代謝異常に関しては，従来筋強直性ジストロフィー症（MyD）以外は，本研究班の前身である祖父江班で取り上げられるまで余り検討はなされていなかった。すなわち，MyD では以前から高インスリン血症，耐糖能異常，性腺機能低下などが知られていたが，それ以外の病型に関することは散発的に報告がなされる程度であった。

今回，高橋班において新たに DMP の内分泌および生化学的研究がプロジェクトの一つに取り上げられることとなったのを機会に，まず祖父江班・西谷班を通して得られた知見を review し，その問題点を pick-up した。

DMP の内分泌・代謝に関する知見の総括

1．Duchenne 型（DMD）

骨・Ca 代謝に関し，腸管からの Ca 吸収不良やビタミンD活性の低下を疑う報告[1)]や骨形成不全に不動性が加味し，二次性副甲状腺機能

表1　筋ジストロフィーの内分泌機能
（筋ジス第3班）

1．Duchenne 型
　1）下垂体：一部の例で LH, PRL, CH 高値
　2）甲状腺：T_4 PGB 平均値に高値（MITSUMA）
　3）耐糖能：異常は希れ（IMURA）
2．Limb-Girdle 型
　1）GH, IRI の基礎値など概ね正常（MATSUNAGA）
　2）約30%余に耐糖能異常（IMURA）
3．顔面肩甲上腕型
　殆ど検討されていない．
4．筋強直性ジストロフィー症
　多彩な内分泌学的所見

亢進状態，ビタミンD欠乏状態を招来しているとの報告[2]などがある。一般に DMD 患者に何らかの内分泌異常を伴った場合に，直ちにそれが疾患に付随した一次的な病変として起こったものとは考え難いが，身体的な障害の結果として発生することは十分に考えられる。その他下垂体系では，黄体形成ホルモン（LH）・プロラクチン（PRL）・成長ホルモン（GH）などが一部の症例で高値であること，甲状腺では血清サイロキシン（T_4），サイロキシン結合蛋白（TBG）などが平均的に高いこと[3]，また耐糖能異常は少ないことなどが報告されている。

2．Limb-Girdle 型（LG）

GH，インスリン（IRI）などの基礎値は概ね正常なこと[3]，一部の症例で耐糖能異常の見られることなどの報告はあるものの，従来余り関心を示されたことがないといえよう。われわれは，体重・ADL と GH・IRI との相関の検討から一般に標準体重に近い例は代謝面から見るとむしろ肥満型を呈していることを示唆した[4]。

3．顔面・肩甲・上腕型（FSH）

ほとんど検討されていない。

4．筋強直性ジストロフィー（MyD）

冒頭にも触れた如く，MyD における多彩な内分泌・代謝異常はいわゆる多系統変性の一部と見なすことが出来，かなりの点が一次的な障害であるといえよう。すなわち，内分泌障害のうち性腺機能低下は従来から数多く指摘されて来たが，その他，視床下部下垂体系予備能の低下，甲状腺では T_4 の高値や T_3 の低値[3)5)6)]，副甲状腺機能ないしはカルシウム代謝障害などが報告されて来た[7~9]。

また代謝異常としては，以前からインスリン過分泌，糖尿病の合併が指摘されて来た。本研究班でも，耐糖能の経年的な追跡や糖尿病発症例の病態から膵内分泌機能の疲弊を経て糖尿病に至る例が大半を占めること，受容体のインスリン感受性の異常が重視されること[11)12)]などが報告された。また全国アンケート調査に基づいた糖代謝異常やインスリン分泌異常の多数例によった実態が明らかにされた[13]。

表2　Myotonic Dystrophy における内分泌異常
（筋ジス第3班成績）

1）下垂体
　アルギニン負荷時の GH 分泌障害，GH・PRL の睡眠依存性分泌不全（MATSUNAGA）
　GH の GHRH 負荷時の無反応（TAKAHASHI）
2）甲状腺
　機能亢進症，機能低下症を時に合併 T_4, Free T_4 高値，T_3 の低値（MITSUMA）
3）副甲状腺
　種々の骨変化，白内障，高 PTH（KUZUYA）
　Ca 代謝異常（PHP）（HIROSE）
4）副腎
　？
5）性腺
　hypergonadotropic hypogonadism
6）耐糖能
　GTT 曲線異常，hyperinsulinism，糖尿病合併，など（SAIDA, MATSUNAGA, IMURA）

考　察

DMP に伴う内分泌・代謝異常はその存否やそれが一次的か二次的かということも重要であるが，まず臨床的な対応を要するものか否かが第一の問題であろう。例えば MyD についていえば，合併する糖尿病，性腺機能低下，甲状腺機能異常などはしばしば治療の対象となるし，DMD における骨代謝の管理もその変形を防ぎ，ADL の低下を極力抑えるために重要である。

他方，例え subclinical な異常であっても，疾患の成因や病態の解明につながる問題点を内蔵している場合も少なくなく，特に MyD における諸問題もかかる観点からは重要である。MyD において受容体異常の可能性はインスリン，甲状腺ホルモン，副甲状腺ホルモンなどで示唆されているが，真の障害部位がどこにあるのかはなお未解明な点が多い。すなわち，受容体そのものの異常であるのか，またはそれに連なる細胞内情報伝達系に病変の首座があるのか，あるいは本症で指摘されて来た全身的な細胞膜異常の一環として受容体隣接部にも膜異常が存在するのか，などについてはさらに検索を

要する課題といえよう。また，ホルモン分泌側に異常があるのか，分泌された標的器官側に主病変が存するのかについても必ずしも結論が出ていないものも多い。これらについての追究は，同時に筋病変進展の機序の解明にも連なる問題をはらんでいるともいえよう。

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，筋ジス第3班昭和62年度報告書，p. 209，1988

2）福永秀敏，北島　熱ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究（第二報）．筋ジス第3班平成元年度報告書，p. 162，1990

3）満間照典，松永宗雄：内分泌機能障害，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．東京，1985，p. 218

4）松永宗雄，小森こずえら：筋ジストロフィー症における成長ホルモンおよびインスリン反応性．筋ジス第3班昭和65年度報告書．p. 219，1982

5）松永宗雄，成田詳耕ら：筋強直性ジストロフィーにおける神経内分泌学的研究．各種負荷試験成績筋ジス第3班昭和53年度報告書，p. 165，1979

6）高橋桂一，置村康彦ら：筋緊張性ジストロフィー症の成長ホルモン異常．筋ジス第3班昭和61年度報告書，p. 219，1987

7）広瀬和彦，高橋良輔ら：筋緊張性ジストロフィー症における Ca 代謝の検討．筋ジス第3班昭和61年度報告書，p. 223，1987

8）広瀬和彦，高橋良輔ら：Myotonic dystrophy における Ca 代謝，Ellsworth-Howard 試験による検討．筋ジス第3班昭和63年度報告書，p. 169，1989

9）葛谷英嗣，西谷　裕ら：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，筋ジス第3班平成元年度報告書，p. 143，1990

10）松永宗雄，奥島敏美ら：筋強直性ジストロフィー症の臨床経過，耐糖能・心電図異常と罹患期間について，筋ジス第3班昭和62年度報告書，p. 66，1988

11）井村裕夫，葛谷英嗣ら：Myotonic dystrophy にみられる糖代謝異常の発生機序に関する研究．筋ジス第3班昭和61年度報告書，p. 217，1987

12）葛谷英嗣：Myotonic dystrophy における内分泌異常．インスリン抵抗性．筋ジス第3班昭和62年度報告書，p. 167，1988

13）斎田恭子，東　理ら：筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学，第II報．筋ジス第3班昭和61年度報告書，p. 71，1987

筋ジストロフィー症患者血清中の NGF レベル

——ヒト NGF に対する酵素免疫測定法の確立——

班　員　林　　恭　三
岐阜薬科大学・分子生物・薬剤

共同研究者　村　瀬　勝　人[1]，太　田　光　熙[2]，西　谷　　裕[3]
[1] 岐阜薬科大学分子生物・薬剤　[2] 国立療養所宇多野病院臨床研究部　[3] 国立療養所宇多野病院

要　旨

遺伝子工学の手法により調製された生物活性を有するヒト NGF を用い，その抗体を作製し，ビオチン・ストレプトアビジン法に基づく簡便で特異性の高い高感度酵素免疫測定法（EIA）を確立した。本法の測定可能範囲は 1 pg/m*l* から 10mg/m*l* で，その検出限界は 1 pg/m*l* (0.02 pg/assay plate) であった。健常人血清中の NGF レベルは約 100 pg/m*l* であったが，Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の場合，NGF レベルは見かけ上低下している傾向を示した。

目　的

神経成長因子 (nerve growth factor : NGF) は，末梢神経系では交感神経細胞，感覚神経細胞に対して，また中枢神経系ではコリン作動性神経細胞に対してその分化誘導や生存維持に必須な神経栄養因子として機能していることや，いくつかの神経疾患と関連している因子であることが知られている[1]。我々はすでに mdx マウス顎下腺中の NGF レベルを測定し，4週令までは正常マウスに比べそのレベルは低いが，8週令以上ではそのレベルが数倍高いこと[2]，一方 C57/6J マウス（実験動物中央研究所）では，その顎下腺中の NGF レベルが著しく低下していること[3] を報告している。しかし，筋ジストロフィー症患者血清中の NGF レベルの変動については，明らかでない。そこで本研究はまず遺伝子工学の手法により調製された生物活性を有するヒト NGF[4] を用い，その抗体を作製し，簡便で特異性の高い高感度酵素免疫測定法（以下，EIA）を確立し，本法を用いて筋ジストロフィー症患者血清中の NGF レベルの変動について検討し，同症と NGF との関連を明らかにすることを目的としている。

方　法

組み換え型ヒト神経成長因子（rh NGF）は Chinese Hamster Ovary)(CHO) 細胞を用いて発現させ，単一物質として精製したもの[4] を用いた。この NGF 100 μg を RiBi アジュバンドで乳化後，ウサギの背部に皮下投与した。10日間隔で9回追加免疫した後，全採血し抗血清を調製した。ビオチン化抗ヒト NGF 抗体はすでに確立しているマウス NGF に対する方法に準じた[5]。

ヒト NGF EIA：イムノプレート上にウサギ抗ヒト NGFポリクローナル抗体を結合させ，抗原（標準ヒト NGF あるいは試料中に含まれる NGF）をビオチン化した同抗体を用いてサンドイッチした後，反応生成物にストレプトアビジン-β-D-ガラクトシダーゼ複合体を結合させる，いわゆるビオチン・ストレプトアビジン法[5] によった。

検体試料の調製：血清を 0.4 M NaCl, 0.1% BSA, 0.1% NaN_3, 1 mM $MgCl_2$ を含むトリス塩酸緩衝液（pH 7.6）にて 8 倍希釈し試料とした。

結果および考察

今回用いた組み換えヒト NGF は，PC-12 細胞並びにニワトリ胚脊髄後根神経節（Dosal Root Ganglion : DRG）を用いる測定法で強力な生物活性を示した。この rh NGF をウサギに免疫して得られた抗血清を用いて，すでに著者らの確立したマウス NGF の高感度酵素免疫測定法に準じヒト NGF に対する EIA 系を検討した。その結果本 EIA 系の測定可能範囲は 0.02-0.12 pg/assay plate (1-6 pg/m*l*) から 0.2 ng/assay plate (10 ng/m*l*) であった。さらに標準ヒト NGF の各種希釈液を本 EIA 系で繰り返し測定を行い，その測定精度について検討したところ，群内および群間再現性はいずれも変動係数（C. V.）10% 以下の高い再現性を示した（表 1）。

つぎに抗ヒト NGF 抗体を用いてヒト，ウシ，マウス，モルモット，およびヘビ毒由来の NGF の免疫学的交差反応性をオクタロニー法

Table 1 Within- and between-assay variations.

Assay	Subject No.	No. of determination	NGF level means±S. D. (pg/m*l*)	Coefficient of variation (%)
Within-assay	1	18	16.2± 1.7	7.2
	2	18	149.1± 7.0	4.7
	3	18	1546.5± 72.2	4.7
	4	18	14555.6±806.0	5.5
Between-assay	5	5	16.9± 1.4	8.2
	6	5	152.9± 5.9	3.9
	7	5	1368.0± 28.6	2.1
	8	5	12210.0±582.5	4.8

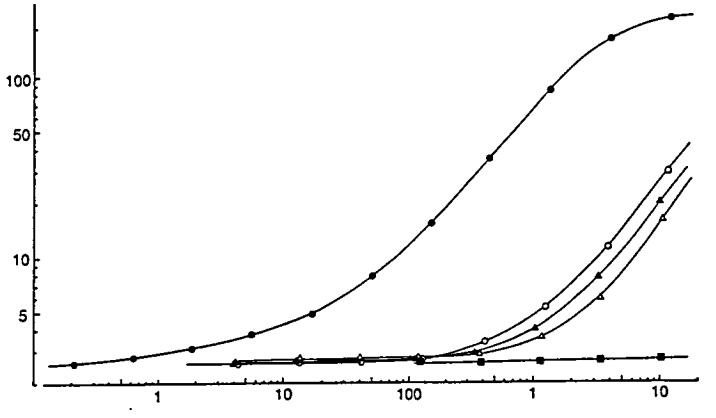


Fig. 1 Comparison of antigenicity of NGF's from various species based on dose-response curves obtained with anti-hNGF antibody in our two-site EIA system for hNGF.
●, human NGF ; ○, bovine NGF ; ▲, mouse NGF ; △, guinea pig NGF ; ■, *Naja naja atra* NGF. Each point repesents the mean of four determinations.

と本EIA系により検討した。その結果，抗ヒトNGF抗体はヘビ毒由来NGFを除くすべてのNGFと免疫交差反応性を示し，特にヒトNGFとアミノ酸配列の相同性の高い（95%）ウシNGFはEIA系で強い交差性を示すことが観察された。しかしヘビNGFはアミノ酸配列がヒトNGFのそれと67%の相同性を示すにもかかわらずヒトNGFに対するEIA系で全く交差性を示さなかった（図1）。

健常人（22〜25才）血清にヒトNGF 495 pg/mlを添加，室温5時間放置後の添加回収率は血清2倍希釈の場合70〜75%であり，ヒト血中にはラット血中と同様にEIA系に対する防害物質の存在が示唆された。しかし，血清を8倍程度希釈することにより約90%が回収されることがわかった。本法を用いて健常人血中のNGFレベルを測定した結果，ほぼ100 pg/mlと算定された。一方Duchenne型筋ジストロフィー症患者の場合，同様な実験で回収率は27〜81%で健常人血清の場合に比べて著しく低く，今回の実験では同患者血清中にNGFを検出できなかった。このNGF添加回収率の低下が何に起因するのかは明らかではないが，そのNGFレベルは見かけ上著しく低下していることが観察された。ヒトNGFを健常人血清に添加した試料をゲルろ過し，その画分を本法で測定した結果，素通り付近の画分(高分子量画分)にNGF様免疫交差活性（NGF-like immuno reactivity：NGF-L1）のピークが現われた。これらの結果はNGFが血清成分と複合体を形成していることを示唆している。

以上，組み換え型ヒトNGFをウサギに免疫して作製した抗体を用いて確立したヒトNGFに対する酵素免疫測定法は，測定感度，再現性の高い測定系であることが明らかになった。しかし，ヒト血中NGFレベルを測定するためにはさらに測定感度や測定系を防害する因子など測定条件について充分検討する必要がある。

文　献

1）Marx JL：Nerve Growth Factor Acts in Brain. Science **232**：1341, 1986

2）林　恭三，篠田一三ら：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．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，184，1989

3）Furukawa S, Nashitani et al：Level of the nerve growth factor activity in the submaxillary glands of genetically dystrophic mouse (C57BL/6J). Biochem. Biophys. Res. Commun. **76**, 1202, 1977

4）Iwane M, Kitamura Y et al：Production, purification and characterization of biologically active recombinant human nerve growth factor. Biochem. Biophys. Res. Commun. **266**, 187, 1990

5）Murase K, Takeuchi R et al：Highly sensitive enzyme immunoassay for β-nerve growth factor (NGF)：A tool for measurement of NGF level in rat serum. Biochem. Inter. **22**, 807, 1990

種々の神経筋疾患における骨格筋内 CA-Ⅲの量的変動について

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)]
[1)] SRL 研究部　[2)] 北大医学部神経内科

要　旨

前回，筋強直性ジストロフィー（MyD）に引き続いて筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者骨格筋からの CA-Ⅲ 精製に成功し正常筋と生化学的パラメーター及び量的変動につき比較検討した。その結果，生化学的パラメーターにおける差異は認めなかったが，量的に CA-Ⅲ 精製時の収量が ALS 筋で総蛋白量の 0.4%（正常筋 5.1%）とかなり低下しており ALS 筋に特異的なものかどうか検討する必要があると思われた。今回はこの点を明らかにするため ALS 15例，MyD 15例の生検筋凍結切片をもちい既に報告した ELISA 系にて CA-Ⅲ を測定し総蛋白量に対する百分率で比較検討した。ALS 筋 CA-Ⅲ 量は，今回の ELISA による生検筋における検討でも 0.51% とかなり低下を示した。しかし，同時測定した CA-Ⅲ と同じ筋漿内蛋白であるミオグロビンも CA-Ⅲ と同様のレベルで ALS, MyD で低下しており CA-Ⅲのみが疾患特異的に変動することは，否定的となった。

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）[1)] は，新しい筋疾患マーカーとして注目されているが，この酵素が何故，骨格筋，特に Type I fiber 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[2)]。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。前回，我々は筋強直性ジストロフィー（MyD）筋に引き続いて筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者骨格筋からの CA-Ⅲ 精製に成功し正常筋と生化学的パラメーター及び量的変動につき比較検討した。その結果，生化学的パラメーターにおける差異は認めなかったが，量的にみると CA-Ⅲ 精製時の収量が ALS 筋で総蛋白量の 0.4%（正常筋5.1%）とかなり低下していた[3)]。今回はこの点を確認するため多数例の ALS および MyD 生検筋で量的に検討してみることにした。

方　法

ALS 15例，MyD 15例（内訳は図1参照）よりの生検筋をもちい，その 10 μ 凍結切片 5～10枚を 100 μl の PBS に溶かし充分に混和後，3000 RPM，15分間遠沈した。その上清を1% BSAPBS で適宜希釈（×20～×160）し，既に報告した CA-Ⅲ の ELISA 系[4)]（図2）にて測定し総蛋白量と比較した。Control として筋形態学上異常を認めなかった筋生検施行例10例

筋萎縮性側索硬化症	15例
	球麻痺型2，上肢型7，下肢型6
	（男10，女5，年齢 42～65才）
筋強直性ジストロフィー	15例
	（男12，女3，年齢 14～60才）

図1　検索対象

—筋生検凍結切片(10 μ) 5〜7枚/100 μl PBS
—充分に混和後，遠沈 3000 RPM, 15 MIN.
—遠沈上清を1% BSA-PBS で希釈(×20〜×160)
—CA-Ⅲ, Myoglobin は ELISA にて測定，総蛋白量は，Lowry 法と UV 法にて検索
—総蛋白量に対する CA-Ⅲ, Myoglobin 量の百分率を算出

図2 方法

を選び比較検討に供した。総蛋白量は，Lowry 法と UV 法にて定量した。また同時にミオグロビンを SRL (Standard Research Laboratory) 研究部より提供された ELISA 系キットにて測定し CA-Ⅲ 蛋白量との比較に供した。

結　果

図3に示したごとく総蛋白量に対する百分率でみると CA-Ⅲ 蛋白量は，ALS で平均0.51% (0.17〜1.05)，MyD で平均 0.79% (0.21〜1.26)，control 1.14% (0.51〜2.48, n=10) と ALS 群の CA-Ⅲ 蛋白量は，control 群や MyD 群よりも低下していた。しかし，同時測定を試みたミオグロビンに関してみても CA-Ⅲと同様の傾向を示した (図3)。

	CONTROL (N=10)	ALS (N=15)	MYOTONIA (N=15)
CA-Ⅲ/T. P (%)	1.14 (0.51〜2.48)	0.51 (0.17〜1.05)	0.79 (0.21〜1.26)
Myoglobin/T. P (%)	4.71 (2.23〜7.37)	0.68 (0.29〜1.25)	1.91 (0.40〜6.56)

図3 CA-Ⅲ 及び Myoglobin の生検筋内含有量—ALS, Myotonic dystrophy での比較—

考　察

最近，除神経により筋内 CA-Ⅲ が増量するという報告[5)6)]がなされているが，ALS 筋 CA-Ⅲ 量は，前回の ALS 患者剖検筋からの精製結果と同様，今回の ELISA による生検筋における検討でも逆にかなり低下を示した。ただ，前回 ALS 患者剖検筋よりの精製時 CA-Ⅲ 収量 (0.4%)が MyD および正常筋 (Control) からの CA-Ⅲ 収量 (各々3.9%，5.1%) に比べ著しく低かったのに比較すると今回の ELISA による生検筋における測定結果では，その差はそれほど顕著ではなかった。また Control 筋での総蛋白量に対する CA-Ⅲ 蛋白量の百分率をみると，剖検筋よりの精製時CA-Ⅲ 収量が5.1%であったのに比べ今回の ELISA による生検筋における測定結果では，1.1%と従来の報告より低値であった。今回とられた生検筋凍結切片より CA-Ⅲ の ELISA 系にもっていくステップが極く少量の組織を扱うためこの誤差を生じたのか不明であるが今後の検討課題と思われた。

CA-Ⅲ の筋内含有量の変動がありそれが疾患特異性を有するか否かを検索するためには，CA-Ⅲ と同じ筋漿内蛋白の変動を同時に測定し比較検討する必要があると思われた。そのため，CA-Ⅲ 測定時使用したサンプルの一部を利用したミオグロビンの同時測定を施行した。結果は，図3に示したようにミオグロビンも CA-Ⅲ と同様のレベルで ALS, MyD で低下しており CA-Ⅲ のみが疾患特異的に変動することは，否定的であった。神経原性変化を示す代表的疾患である ALS と筋原性変化を示す代表的疾患である MyD において ALS 筋の筋漿内蛋白 (CA-Ⅲ, ミオグロビン) 減少のほうが MyD のそれより大きく興味が持たれた。しかし両者の差は著しくなく，総蛋白量測定の際，結合織増生による collagenous protein 量が両者において差があることと関連する可能性もあるので，その意義を今回の検索方法から想定するのは困難である。いずれにせよ CA-Ⅲ が ALS 筋で低下しているものの ALS の病因と特異的な関係をもって低下している可能性は，否定的となった。

文　献

1）島　功二，日比　望ら：Carbonic anhydrase Ⅲ (CA-Ⅲ) 神経内科　**28**：464, 1988

2）Shima K, Tashiro K et al：Carbonic an hydrease-Ⅲ Immunohistochemical localization in Human skeletal muscle. Acta Neuropathol (Berl) **59**：237, 1983

3）島　功二，日比　望ら：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—．厚生省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，1986, p. 169

4）Hibi N, Shima K et al：Development of a highly sensitive enzyme immunoassay for serum carbonic anhydrase-Ⅲ. J Neuro Sci **65**：333, 1984

5）Wistrand PJ, Carter ND et al：Induction of rat muscle carbonic anhydrase by denervation. Comp Biochem Physiol **86A**：177, 1987

6）Carter ND, Wistrand PJ et al：Induction of carbonic anhydrase Ⅲ mRNA and protein by denervation of rat muscle. Biochem J **256**：147, 1988

筋ジストロフィーにおける血清ミオシン軽鎖Iの検討

班　員　松　岡　幸　彦
名古屋大学神経内科

共同研究者　小長谷　陽　子[1)]，小長谷　正　明[2)]，本　田　　仁[1)]
米　山　　栄[1)]，高　橋　　昭[1)]，酒　井　素　子[2)]
飯　田　光　男[2)]

[1)] 名古屋大学神経内科　[2)] 国立療養所鈴鹿病院

要　旨

筋ジストロフィーを中心とする神経筋疾患102例で，血清心室筋ミオシン軽鎖-I（MLC-I）を測定して，心筋および骨格筋の障害との関連を検討した。血清 MLC-I は Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）と Becker 型（BMD）の多数例で上昇しており，年齢および障害度とは有意な負の相関を示した。先天型，顔面肩甲上腕型や筋萎縮性側索硬化症では血清 MLC-I の上昇は見られなかった。肢帯型，筋緊張性ジストロフィーでは少数で軽度の上昇が見られた。また，DMD 末期例では検出不能のものが多く，DMD と BMD では，血清 MLC-I は血清 CK や CK-MB 値と有意な正の相関を示した。この結果は DMD と BMD における心筋障害を反映していると考えられる。一方，本測定系においては骨格筋ミオシン軽鎖との交叉性が 17.6％であることを考慮すると骨格筋の障害をより多く反映している可能性もあり，今後の検討を要する。

目　的

筋萎縮をきたす各種神経筋疾患では，筋内蛋白質のカタボリズムが亢進していることが知られている[1)]。流血中に見られる筋蛋白やその断片の増加は，筋蛋白の崩壊を反映していると考えられる。筋蛋白のうち，ミオグロビンが各種神経筋疾患の血液中で上昇することはよく知られている[2)]。一方，ミオシンは筋原線維の全蛋白量の約60％を占め，その軽鎖は分子量が小さく，筋崩壊に際して骨格筋ミオシン軽鎖-III が流血中に逸脱することを我々は既に報告している[3)]。近年，心室筋ミオシン軽鎖-I（MLC-I）のキットが開発されたのを機会に，筋ジストロフィーを中心とする各種神経筋疾患で，血清ミ

表1　対象疾患およびその略号，症例数，平均年齢

SUBJECTS	N	Age (years)
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	55	15.3± 5.2
Becker Muscular Dystrophy (BMD)	9	23.4± 8.2
Congenital Muscular Dystrophy (CMD)	6	16.5± 5.4
Facioscapulofumeral type (FSH)	3	40.3± 2.1
Limb-girdle type (LG)	9	45.1±11.2
Myotonic Dystrophy (MyD)	14	46.1± 8.6
Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	5	56.4±13.0

オシン軽鎖-I の態度を検討したので，若干の考察を加え，報告する。

対象と方法

対象は Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 55例(平均年齢：15.3±5.2歳)，Becker 型 (BMD) 9例 (23.4±8.2)，先天型 (CMD) 6例 (16.5±5.4)，顔面肩甲上腕型 (FSH) 3例 (40.3±2.1)，肢帯型 (LG) 9例 (45.1±11.2)，筋緊張性ジストロフィー (MyD) 14例 (46.1±8.6) および神経原性筋萎縮として筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 5例 (56.4±13.0) の計102例である (表1)。血清 MLC-I は immuno-radiometric assay により測定した。本測定系では，骨格筋ミオシン軽鎖とは17.6%の交叉反応が認められる。

結　果

健常人の血清 MLC-I は，2.5 ng/ml 以下である。DMD 55例中38例で，また，BMD では9例中7例で血清 MLC-I の上昇がみられた。CMD, FSH, ALS では全例正常範囲内であっ

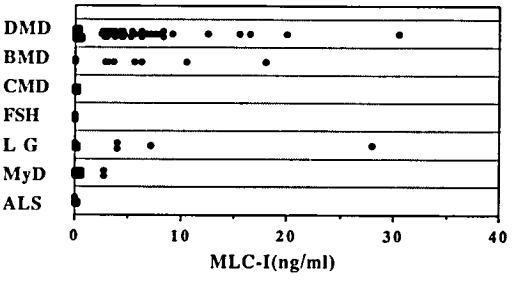


図1　各疾患における血清ミオシン軽鎖—I (MLC-I) 値.

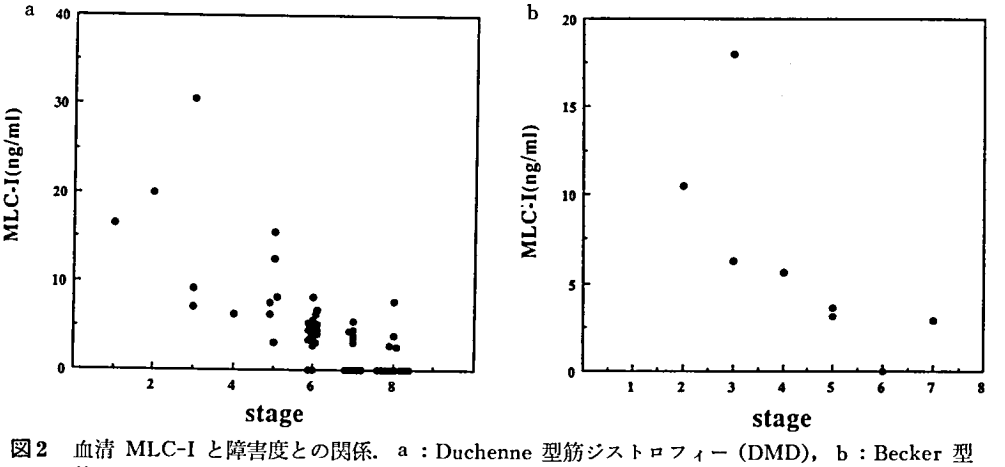


図2　血清 MLC-I と障害度との関係. a：Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD), b：Becker 型筋ジストロフィー (BMD)

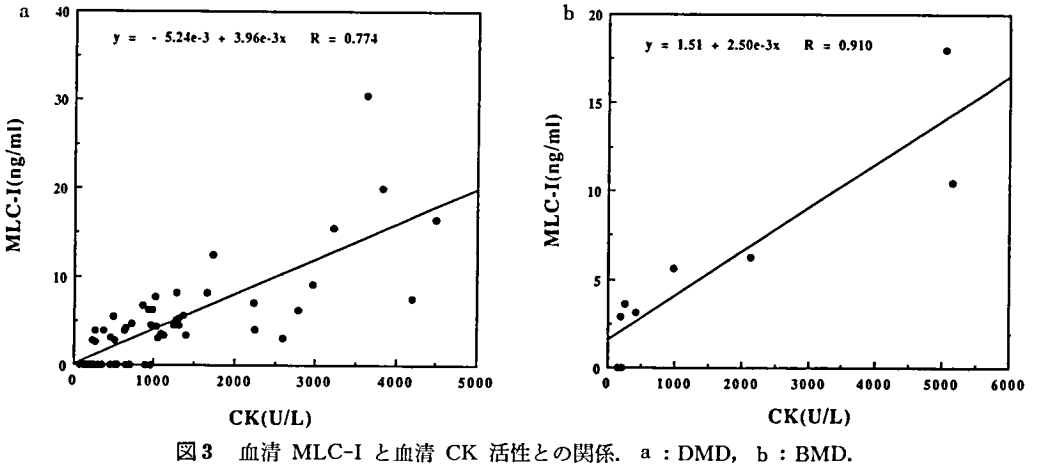


図3　血清 MLC-I と血清 CK 活性との関係. a：DMD, b：BMD.

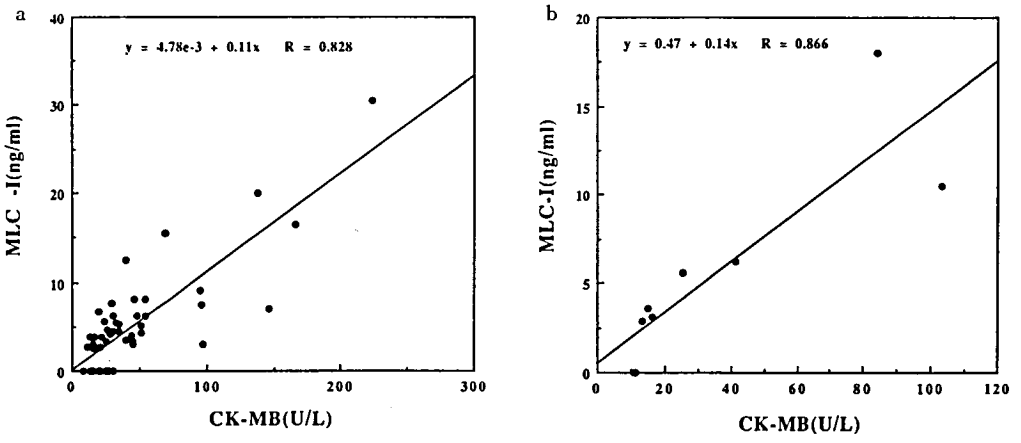


図4　血清 MLC-I と血清 CK-MB 活性との関係. a：DMD, b：BMD.

た。LG では9例中4例で上昇しており，MyD では14例中2例で軽度の上昇がみられた（図1）。DMD と BMD では，血清 MLC-I 値は年齢とは有意な負の相関を示した。また，障害度との間にも同様に有意な負の相関が見られた（図2）。DMD 末期例では検出不能なものが大部分であった。さらに DMD と BMD では血清 MLC-I 値は血清 CK 値とは有意な正の相関を示し（図3），CK-MB とも有意な正の相関を示した（図4）。

考　察

神経筋疾患102例の血清 MLC-I 値を測定し，DMDとBMD の多数で上昇が見られ，障害度とは負の相関，血清 CK 値との間で正の相関が認められた。本測定系では MLC-I に対するモノクローナル抗体を用いており，急性心筋梗塞や心筋炎では，血清 MLC-I 値が著明に上昇して，心筋障害の指標となっている[4]。筋ジストロフィーのなかでも，とくに DMD や BMD では，心筋の変性が高度に見られることが知られており，この両型で血清 MLC-I 値が上昇していたことは，これが心筋障害をある程度反映しているとも考えられる。

一方，ミオシン軽鎖には3型があり，心筋と赤筋には LC1s 型と LC2s 型，白筋には LC1f, LC2f, LC3f 型がそれぞれ含まれている[5]。本測定系では骨格筋ミオシン軽鎖全体との交叉率が17.6%であることから，血清 MLC-I の上昇は心室筋由来のものだけではなく，赤筋あるいは白筋から逸脱した骨格筋ミオシン軽鎖を測定している可能性がある。DMD と BMD で血清 MLC-I 値の有意な上昇が見られたことは，これらの疾患では骨格筋構造蛋白の崩壊や血中への漏出が盛んであることを示しているとも考えられる。DMD で進行とともに低下がみられ，末期には検出不能となったことは，残存筋量をある程度反映しているものかもしれない。いずれにせよ，血清 MLC-I 値の上昇が骨格筋と心筋のどちらの障害をより多く反映しているかは，今後さらに検討すべき課題である。心筋障害を表す種々の指標との関連などについて検討を進める予定である。

文　献

1）小長谷陽子，小長谷正明ら：生検筋における筋アミノ酸動員に関与する酵素の検討．臨床神経，**30**：1061, 1990
2）小長谷正明，小長谷陽子ら：神経筋疾患における血清ミオグロビンおよび creatine kinase の日内変動の比較．臨床神経　**24**：292, 1984
3）Konagaya M, Konagaya Y et al：Increased serum myosin light chain 3 level in neuromuscular diseases. Muscle & Nerve **10**：415, 1987
4）高久史麿，矢崎義雄ら：モノクローナル抗体を用いた心筋ミオシン軽鎖Iの測定キット（ミオシン LI キット「ヤマサ」）の開発と急性心筋梗塞症におけるその臨床的意義．最新医学 **44**：1708, 1989
5）Lowey S：The structure of vertebrate muscle myosin. In Myology, ed by Engel AG, Banker BQ, McGraw-Hill, New York, 1986, p. 563

筋緊張性ジストロフィーにおける糖代謝及び脂質代謝異常の検討

——内臓脂肪及び皮下脂肪との関連——

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科
共同研究者　野　﨑　園　子，宮　井　一　郎
国立療養所刀根山病院神経内科

要　旨

Myotonic dystrophy (MyD) 患者において内臓脂肪と糖代謝異常や脂質代謝異常との関連を検討した。肥満のない MyD 患者19名と，コントロール群として MyD 群と年齢及び BMI を match させた肥満および筋疾患のない者18名において検討した。空腹時の血糖，insulin，血清脂質を測定し，MyD 患者については，75 g OGTT を施行した。また，臍位にて CT を施行して，内臓脂肪面積，皮下脂肪面積を測定した。MyD の約半数に，糖代謝異常や脂質代謝異常が認められた。MyD 群ではコントロール群に比し，内臓脂肪が有意に多く蓄積しており，内臓脂肪面積が空腹時血糖，血糖面積，空腹時 insulin, total cholesterol, triglyceride と正の相関を示した。MyD においては，内臓脂肪が蓄積しやすく，糖代謝，脂肪代謝に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

はじめに

Myotonic Dystrophy (以下 MyD) において糖代謝異常，脂質代謝異常，insulin 抵抗性が存在することは古くから知られている。一方，肥満における糖代謝異常，脂質代謝異常が，内臓脂肪との関係においてクローズアップされている[1]。今回私たちは，MyD 患者において内臓脂肪を測定し，糖代謝異常や脂質代謝異常との関連を検討したので報告する。

対　象

刀根山病院通院中の肥満のない MyD 患者19名，年齢44.2±11.4歳，BMI 20.5±2.8 kg/m^2，発症年齢32.5±13.2歳，有病期間12.4±8.6年，コントロールとして，MyD 群と年齢及び BMI を match させた肥満および筋疾患のない者18名，年齢45.2±10.9歳，BMI 20.0±2.8 kg/m^2 である（表1）。BMI (Bcdy Mass Index) は，(体重 kg)/(身長 m)^2 で求めた。

表1

	Subjects	
	MyD	Control
Number	19	18
Age (y)	44.2±11.4	45.2±10.9
BMI (kg/m^2)	20.5± 2.8	20.0± 2.8
Age of onset (y)	32.5±13.2	
Duration (y)	12.4± 8.6	

BMI (Body Mass Index)＝BW/BL^2

方　法

MyD 患者については，75 g OGTT を施行して血中 glucose, insulin を120分まで測定し，glucose area，insulin area は，0分値，120分値の 1/2 と 30分値，60分値，90分値の和を用いた。また，空腹時に total cholesterol (T.

Chol), triglyceride (TG), HDL-Cholesterol (HDL-Chol), Apo A1, Apo A2, Apo B, Apo C2, Apo E を測定した。コントロール群については，fasting plasma glucose (FPG)，空腹時の T. Chol, TG を測定した。また，MyD，コントロール両群において，臍位にて CT 撮影を施行し，Tokunaga らの方法[2]に準じ，内臓脂肪面積（V），皮下脂肪面積（S）を測定した（図1）。

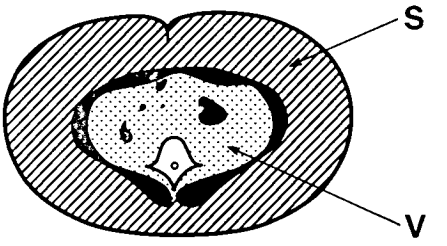


図1　V：内臓脂肪　S：皮下脂肪

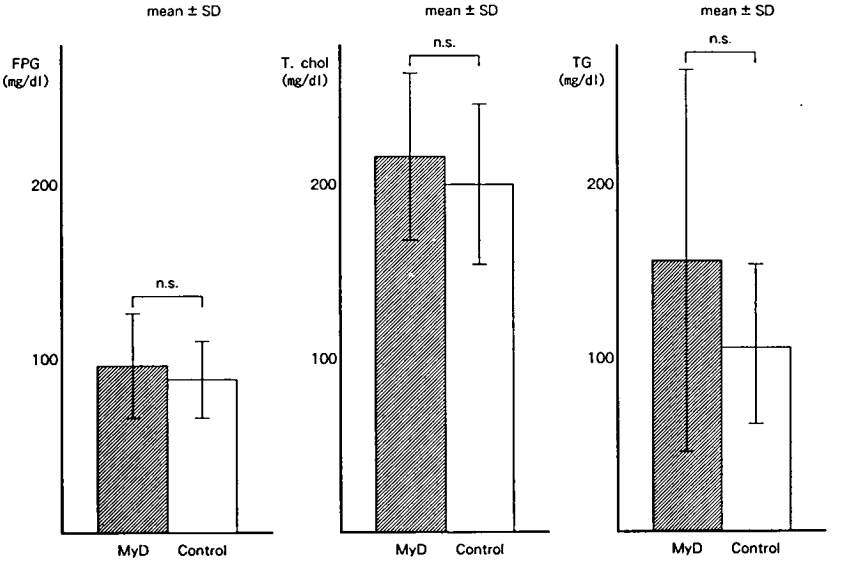


図2

結　果

FPG は，MyD 96.2±21.3 mg/dl コントロール 89.4±14.7 mg/dl，T. Chol は，MyD 217.1±48.5 mg/dl コントロール 199.2±45.9 mg/dl，TG は，MyD 156.2±111.0 mg/dl コントロール 107.6±44.5 mg/dl と，MyD 群とコントロール群の間に有意差を認めなかった（図2）。内臓脂肪面積（V）と皮下脂肪面積（S）について検討すると V では MyD 104.0±59.0 cm^2 コントロール 69.2±50.0 cm^2，S では MyD 147.1±64.0 cm^2 コントロール 117.4±62.1 cm^2，V/S では MyD 71.9±43.6% コントロール 66.4±50.2% であり，V は MyD 群の方が有意に ($p<0.05$) 高値を示した（図3）。即ち，MyD において内臓脂肪が蓄積する傾向を認めた。75 g OGTT 負荷においては，plasma glucose の反応は，正常19例中10例（52%）境界型19例中7例（37%）糖尿病型19例中2例（11%）（糖尿病学会基準準拠）であった。Insulin 反応については，基礎値は 6.72±4.12 μU/dl と正常であったが，負荷中に 80 μU/dl 以上の過剰反応を示した例は19例中8例（42%），ピーク値が90分以降の遅延反応を示した例が19例中6例（32%）であった（図4）。脂質については，T. Chol と TG において，高値を示す例が約半数であった。またアポ蛋白については，Apo A1 156.1±43.7 mg/dl, Apo B 107.5±32.5 mg/dl, Apo C2 5.1±3.4 mg/dl Apo E 6.21±2.84 mg/dl がそれぞれ若干高値を示すが，大きな異常は認められなかった（表

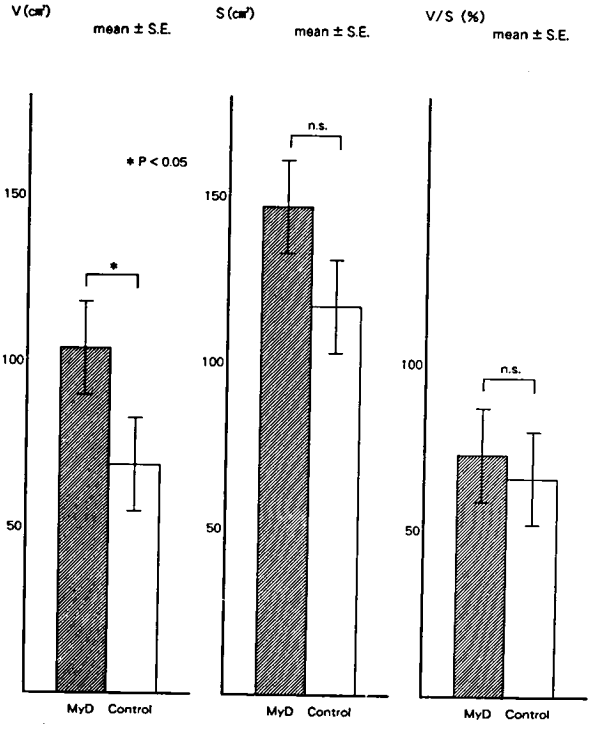


図3

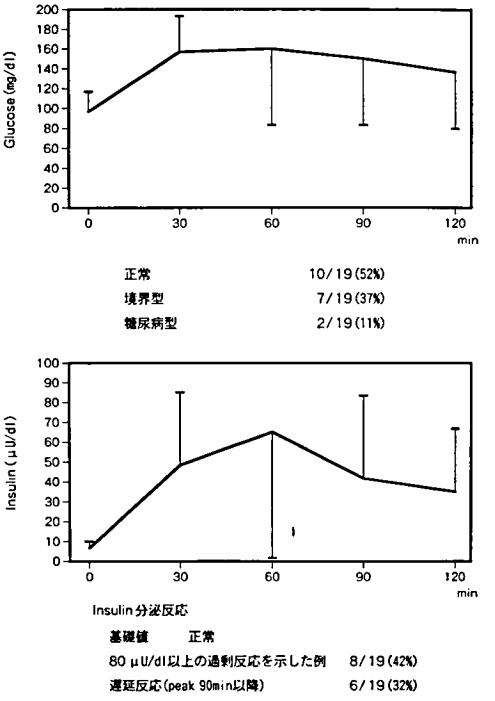


図4

表2

脂　　質	mean±SD	正常	異常
T. Chol (mg/d*l*)	217.1± 48.5	9/19	10/19
TG (mg/d*l*)	156.2±111.0	11/19	8/19
HDL/Chol (mg/d*l*)	62.3± 19.3	12/19	7/19
Apo A1 (110-158) (mg/d*l*)	156.1± 43.7	15/19	4/19
Apo A2 (25.2-35.8) (mg/d*l*)	26.8± 8.3	18/19	1/19
Apo B (69-99) (mg/d*l*)	107.5± 32.5	6/19	13/19
Apo C2 (1.9-4.1) (mg/d*l*)	5.1± 3.4	9/19	10/19
Apo E (3.2-5.0) (mg/d*l*)	6.21± 2.84	8/19	11/19

2)。次に，内臓脂肪面積と糖代謝，脂質代謝との関係について検討した。FPG, glucose area, FPI はVとの間に，それぞれ $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$ と正の相関が認められた(図5)。T. Chol, TG とVとの間にも $p<0.001$, $p<0.01$ と正の相関が認められた(図6)。年齢，発症年齢，有病期間とVの間には一定の関係は認められなかった。

考　案

Myotonic Dystrophy 患者における糖代謝異常，脂質代謝異常のいずれの機序も現在のところ不明である。私達の検討では，肥満のないMyD 群で，年齢及び BMI を match させたコントロール群と比較して，内臓脂肪が有意に多く蓄積していた。また，内臓脂肪面積が FPG, glucose area, FPI, T. Chol, TG と正の

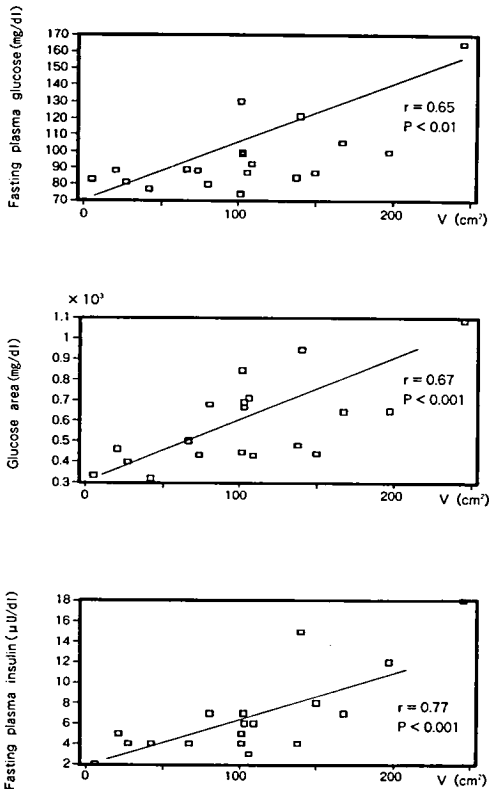


図5

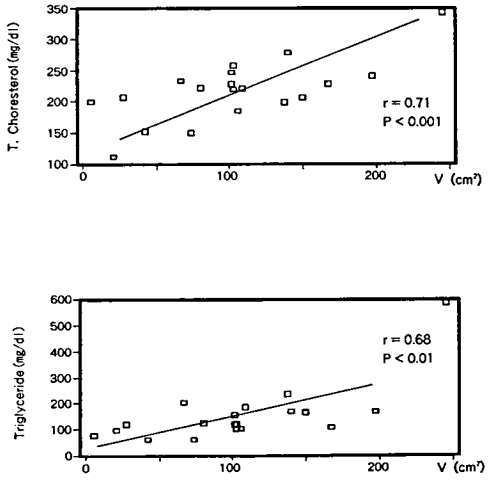


図6

相関を示すことが認められた。このことは，MyD において肥満と同じく，内臓脂肪が糖代謝，脂質代謝異常と深く関わっていることを示唆する。内臓脂肪と糖，脂質代謝異常との関連については明らかではないが，内臓脂肪の代謝活性が高く，遊離脂肪酸を放出しやすいという報告があり[3]，それが門脈系から大量に肝臓に流入することにより，insulin クリアランスの低下，耐糖能障害，脂質代謝異常を引き起こしている可能性があると考えられている。MyD における insulin 抵抗性は，細胞膜の異常に基づく親和性の低下と言われている[4)5)] が，前述のように内臓脂肪の関与も否定できない。内臓脂肪の蓄積には，遺伝，性ホルモン[6]，食事，運動などの関与が知られており，MyD の病態を考える上で興味深い。最近，内臓脂肪を減らすことにより糖代謝，脂質代謝異常の改善がみられるとの報告もあり[7]，MyD における合併症の予防に一つの方向づけとなるのではないかと考えられる。

文　献

1) Fujioka S, Matsuzawa Y et al : Contribution of intra-abdominal fat accumuration to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism, **36**(1) : 54. 1987

2) Tokunaga K, Matsuzawa Y et al : A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. Int J Obesity, **7** : 437, 1983

3) Randle PJ. Garland PB et al : The glucose fatty-acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diadetes mellitus. Lancet **1** : 785, 1963

4) Hudson AJ, Huff MW et al : The role of insulin resistance in the pathogenesis of myotonic muscular dystrophy. Brain, **110** : 469, 1987

5) Kakehi T, Kuzuya H et al : Binding activity and autophosphorylation of the insulin receptor from patients with myotonic dystrophy. J Lab. Clin. Med, **115**(6) : 688, 1990

6) Seidell JC, Bjorntorn P et al : Visceral fat accumuration in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. Metabolism, **39**(9) : 897, 1990

7) 藤岡滋典，松沢佑次他：肥満における脂肪分布と減量効果—減量治療による内臓脂肪増加型肥満の代謝変動—．第6回日本肥満学会

Myotonic dystrophy の Ca 代謝

——Ellsworth-Howard 試験による再検討——

班　員　廣　瀬　和　彦
東京都立神経病院神経内科

共同研究者　木　下　正　信[1)]，相　楽　達　男[1)]，高　橋　良　輔[2)]
大　竹　敏　之[2)]，長　嶋　淑　子[2)]，田　邊　　等[3)]
[1)] 埼玉医科大学総合医療センター第4内科　[2)] 東京都立神経病院神経内科　[3)] 東京都立神経病院

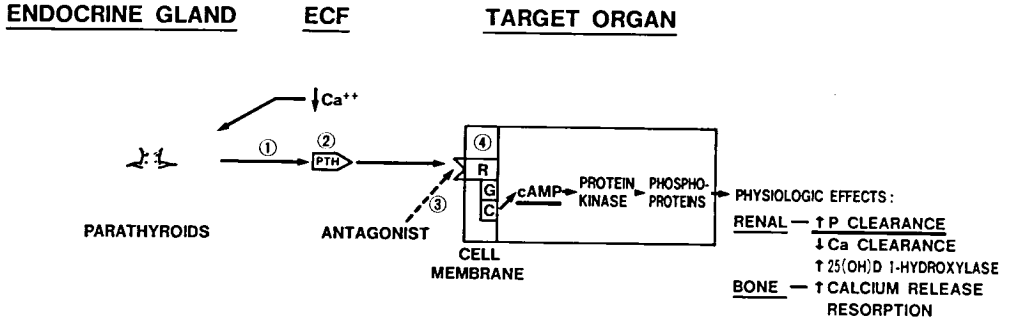
要　旨

Myotonic dystrophy (MyD) の臨床症状は筋神経系にとどまらず骨代謝異常など全身に及び，その病因の一つとして個々の臓器における細胞情報伝達機構の異常が示唆されている。我々は MyD の骨異常に着目し，この異常の背景となる Ca•P 代謝が腎尿細管 PTH 受容体やその情報伝達機構の障害に起因しているかを明確にする目的で Ellsworth-Howard (EH) 試験を施行した。EH 試験の成績からリン酸反応，cAMP 反応がともに正常を示すI群，リン酸反応低下，cAMP 反応正常を示す Pseudohypoparathyroidism (PHP) type II と同様の反応様式を呈するII群に大別できた。II群は血清 Ca は正常だが高感度 PTH は高値を示し，高頻度に異所性石灰化・骨化，知能低下を有する事から PHP type II に極めて類似した病変と考えられた。MyD では EH 試験等より PHP typeII と同定される一群が存在し，腎尿細管 PTH 受容体の情報伝達機構に障害を来す事が明確になった。

目　的

Myotonic dystrophy (MyD) の臨床症状は筋神経系にとどまらず骨代謝異常など全身に及び，その病因の一つとして個々の臓器における細胞情報伝達機構の異常が示唆されている。我々は MyD の骨異常に着目し，この異常の背景となる Ca•P 代謝が腎尿細管 PTH 受容体

表1　Effect of PTH



(Textbook of Endocrinology 7th Edition)

やその情報伝達機構の障害に起因しているかを腎原性 cAMP（NcAMP）や PTH を測定する事により検討してきた。その結果，本疾患の一群は中間部 PTH（PTH-MM）は正常にもかかわらず，NcAMP が低値を示す事を発見した[1]。PTH は腎尿細管に存在する受容体に結合後 cAMP を介して作用を発現し尿中 P 排泄が促進される事より（表1），NcAMP の低下は腎尿細管 PTH 受容体を含めた細胞内情報伝達機構の異常を示唆している。以上の研究結果は昭和61年度本班会議で報告した[1]。

今回，我々はこれらの異常をより明確にする目的で MyD 例に Ellsworth-Howard（EH）試験を施行した。EH 試験はヒト PTH 投与前後の尿中 P, cAMP 排泄量を測定して尿細管 PTH 受容体の機能を解析するものである。

対　象

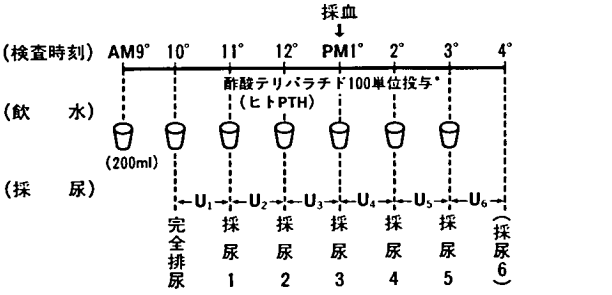
対象は MyD 16例（男性8例，女性8例，年齢21—59歳，平均43.8歳）。

表2　Ellsworth-Howard 試験の方法（I）
厚生省特定疾患ホルモン受容機構異常調査研究班の方法
〔尾形ら：日内分泌会誌60(8)：971-984, 1984〕

1）実施方法

（標準法—午後1時 PTH 投与）

（前処置）　●アルミゲルその他のリン吸収阻害剤やカルシウム剤の投与は行わない。それらの薬剤を投与中の症例は、投与中止(約1週間)後検査を施行する。
●検査前日は、乳製品摂取制限が望ましい。
●検査当日は、朝食として乳製品を含まない軽食可。



*3分以上かけてゆっくり注射する。

表3　Ellsworth-Howard 試験の方法（II）

2）測定項目

尿　：尿量，リン，クレアチニン，cyclic AMP

血清：カルシウム，リン，クレアチニン，総タンパクまたはアルブミン

3）判定

a）反応性の判定

リン酸排泄増加反応：$(U_4+U_5)-(U_2+U_3)$

cyclic AMP 排泄増加反応：U_4-U_3 と U_4/U_3

b）判定基準

病型＼反応性		尿中リン酸排泄量 $(U_4+U_5)-(U_3+U_4)$	尿中 cyclic AMP 排泄量 U_3-U_3，U_4/U_3
特発性副甲状腺機能低下症		35 mg/2時間　以上	1 μmol/時間以上，10倍以上
偽性副甲状腺機能低下	I型	35 mg/2時間　未満	1 μmol/時間未満，10倍未満
	II型	35 mg/2時間　未満	1 μmol/時間以上，10倍以上

方　法

EH 試験は厚生省特定疾患ホルモン受容機構異常調査研究班の方法にて行った。午前9時から午後3時まで毎時間 200 m*l* の飲水をし午前10時から午後4時まで毎時間採尿した。午後1時に 100 単位のヒト PTH を静脈内に投与した[2]（表2）。各1時間毎に尿量，尿中 P，cAMP を測定し，午後1時に血清 Ca，P，高感度 PTH (PTH-HS) を測定した[2]（表3）。外因性 PTH に対する腎尿細管反応性をリン酸排泄増加反応（リン酸反応）と cAMP 排泄増加反応（cAMP 反応）で評価した[2]。ともに正常反応を示す Idiopathic hypoparathyroidism (IHP)，ともに低反応を示す Pseudohypoparathyroidism (PHP) type Ⅰ，リン酸反応は低下し cAMP 反応は正常反応を示す PHP type Ⅱに分類される[2]（表3）。

結　果

1．EH 試験

全症例は，リン酸反応正常（39.7±2.7 mg/2hrs)，cAMP 反応正常（△cAMP 2.45±0.92 μmol/hr, after/before cAMP ratio 23.8±9.6）のⅠ群（4例)，リン酸反応低下（5.2±17.5 mg/2hrs)，cAMP 反応正常（△cAMP 4.32±2.71 μmol/hr, after/before cAMP ratio 55.4±43.3）のⅡ群（12例）のいずれかに分類できそれぞれ有意差を認めなかった（Fig. 1)。

2．Group 間の臨床検査的差異

血清 Ca はⅠ，Ⅱ群で各84.5±0.30 mg/d*l*, 8.85±0.48 mg/d*l*, 血清Pも各 3.80±0.47 mg/d*l*, 3.36±0.66 mg/d*l* と正常でともに有意差はなかった。PTH-HS はⅠ群で 577.5±291.9 pg/m*l* と極く軽度高値，Ⅱ群で 849.3±763.7 pg/m*l* とさらに高値を示したが有意差はなかった (Fig. 2)。血清 Cr はⅠ，Ⅱ群で各 0.68±

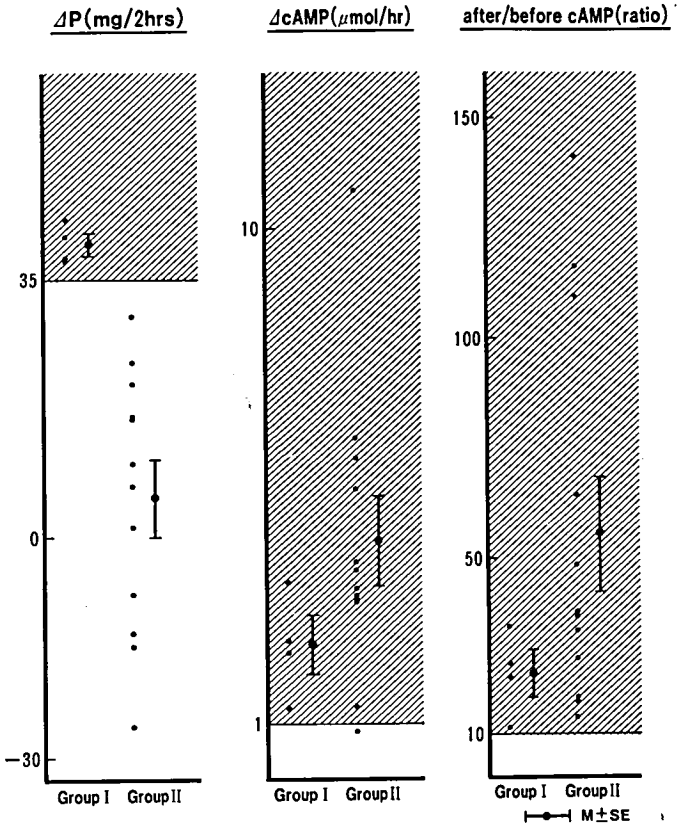


Fig. 1 Ellsworth-Howard test

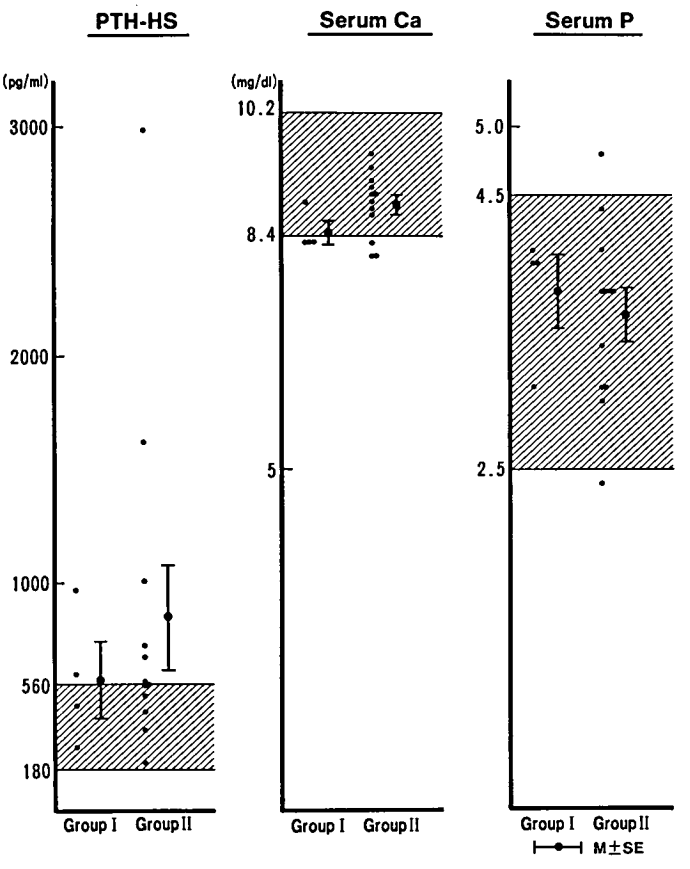


Fig. 2 Laboratory Data (I)

0.17 mg/dl, 0.73±0.21 mg/dl と正常で有意差はなかった。PTH 投与前尿中P排泄量はI，II群で各 30.1±19.4 mg/2hr, 33.3±13.7 mg/2hr と正常で有意差なく2例に軽度低下例を認めた。PTH 投与前2回尿中P排泄量の差はI，II群各 5.2±4.3 mg/hr, 6.5±4.6 mg/hr と正常で有意差なく1例に軽度高値例を認めた。PTH 投与前後2時間尿中 Cr 排泄量の比はI，II群各 0.85±0.03, 0.86±0.13 と正常で有意差なく1例に低値例を認めた (Fig. 3)。

3．Group 間の臨床的差異

II群はI群に比べ高頻度に異所性石灰化・骨化が出現し，IQ はI，II群で各 82.5±15.0, 73.8±26.7 でII群で軽度の低下傾向を示した。平均年齢はI，II群で各 36.8±3.9 歳, 46.2±11.9 歳で約10歳の年齢差を認めた (表4)。

考　案

MyD における腎尿細管 PTH 受容体の情報伝達機構の異常を明確にする目的で EH 試験を施行した。その結果 MyD 例はかなりの頻度でリン酸反応低下，cAMP 反応正常を呈し (II群), PHT type II と同様の反応様式を示した。PHP type II は高 PTH 血症，異所性石灰化，知能低下を呈するが，II群も①血清 Ca, P は正常を示すが PTH-HS が高値を示す事，②高頻度に異所性石灰化・骨化，知能低下を有する事より PHP type II に極めて類似した病態と考えられた (表5)。PHP type II では腎尿細管 PTH 受容体の細胞情報伝達機構に異常を示すことより[3], MyD の一群もこの機構の異常の存在が強く示唆された。

昭和63年度本班会議で PTH-MM を用いた

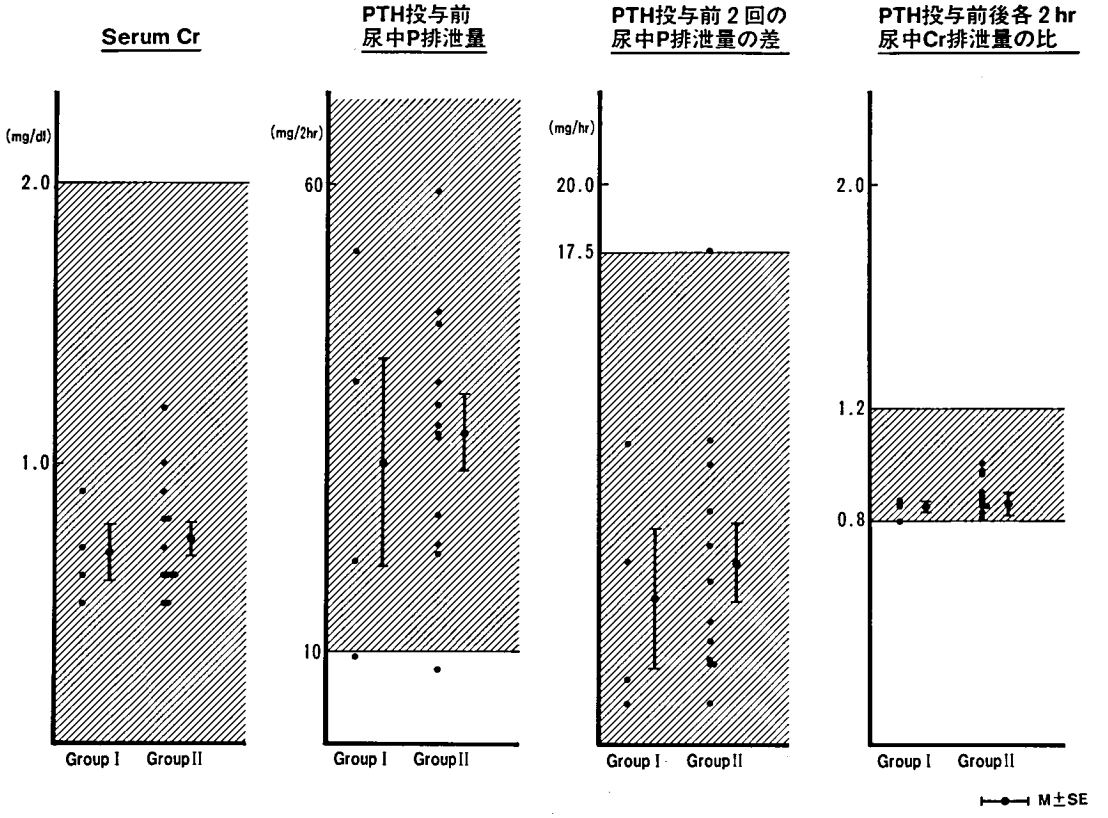


Fig. 3 Laboratory Data (II)

EH 試験では，今回のように MyD が PHP を示唆する成績は得られなかった[4]。今回我々が測定した PTH-HS は最近開発され PTH-MM に比べ感度に優れ，健常群と PHP 群をより鋭敏に鑑別し得るとされている。前回の検討では PTH-MM の感度上の問題で PHP と確定出来なかったと思われる[5]。

II群は血清 Ca が正常を示す例が多く PHP の他に正 Ca 性 PHP，偽性 PHP の可能性も考えられた。しかし正 Ca 性 PHP は EH 試験の cAMP 反応が欠如する事，偽性 PHP は PTH が正常を示し EH 試験のリン酸反応，cAMP 反応がともに正常反応を示す事より否定的である。EH 試験の成績，臨床検査成績及び臨床症状からII群はやはり PHP type II と考えるのが最も妥当と考えられた（表5）。

I群は EH 試験で正常反応を示したが PTH-HS は高値であり異所性石灰化・骨化も認められる。I群でもII群と同一病因が考えられ若年のため完全な病態を示さず，加齢に伴いいずれ PHP type IIへの移行していく可能性が考えられた。

MyD の EH 試験による検討は Konagaya により施行され，8例のうち3例に PHP 様反応を認めたがその3例も血清 Ca, PTH が正常であり PHP と確定出来なかった[6]。しかし，今回 PTH-HS を測定した EH 試験の結果や臨床成績から MyD の一群に PHP typeIIに極めて類似した病態を認めたことは，今後 MyD の骨代謝異常の成因を解析する上で重要であるとともに本症の多臓器障害を考える上でも細胞膜もしくは細胞内情報伝達機構の検討が必要であると考えられた。

まとめ

MyD では EH 試験等により PHP type IIと同定される例が多く，高頻度に腎尿細管 PTH 受容体の情報伝達機構に障害を来す事が明確に

表4　Clinical Manifestations

	Age (mean±SD)	Cataract	Hyperostosis of cranium	Ectopic Calcification	Ectopic Ossification	Intelligence (I.Q.) (mean±SD)
Group I (n=4)	33	+	+	basal ganglia	—	86
	34	—	+	—	—	102
	39	+	+	—	OPLL	68
	41	+	+	basal ganglia subcutaneous tissue	—	74
	(36.8±3.9)					(82.5±15.0)
Group II (n=12)	21	+	+	—	—	39
	36	+	+	—	OALL	60
	39	±	+	—	—	63
	42	+	+	basal ganglia	OPLL	64
	44	+	+	—	—	102
	45	±	+	—	OALL	120
	45	+	+	basal ganglia	OPLL, OYL	52
	47	+	+	—	—	96
	50	+	+	subcutaneous tissue	—	46
	59	+	+	—	OALL	68
	61	+	+	subcutaneous tissue	OALL	102
	65	+	+	basal ganglia	—	N. D.
	(46.2±11.9)					(73.8±26.7)

OPLL : ossification of the posterior longitudinal ligaments
OALL : ossification of the anterior longitudinal ligaments
OYL : ossification of the yellow ligaments

表5　Summary

	Clinical Manifestations			Laboratory Findings			Ellsworth-Howard test		
	Age (ys)	Ectopic Calcifications Ectopic Ossifications	I. Q.	s-Ca	s-P	PTH-HS	P response	cAMP response	
Group I	36.8± 5.9	+	82.5±15.0	L L	N	↑	+	+	almost normal
Group II	46.2±11.9	++	73.8±26.7	N	N	↑↑	—	+	PHP type II

LL : Lower Limit,　N : Normal,　PHP : Pseudohypoparathyroidism

なった。

文　献

1）廣瀬和彦，高橋良輔ら：筋緊張性ジストロフィー症における Ca 代謝の検討．昭和61年度厚生省研究報告書，1986，p. 223

2）尾形悦朗，山本通子ら：ヒト PHP (1-34) による Ellsworth-Howard 試験の実施法と判断基準．日内分泌会誌，60：971，1984

3）Chase LR, Melson GL et al : Pseudohypoparathyroidism. J Clin Invest **48** : 1832, 1969

4）廣瀬和彦，高橋良輔ら：Myotonic dystrophy における Ca 代謝，Ellsworth-Howard 試験による検討．昭和63年度厚生省研究報告書，1988，p. 169

5）金尾啓右，本田　稔ら：PTH 中間分子フラグメントのラジオイムのアッセイ・ホと臨床，**7**：87，1985

6）Konagaya Y, Konagaya M et al : Evaluation of renal parathyroid hormone receptor function in myotonic dystrophy J Neurol Sci **70** : 339, 1985

進行性筋ジストロフィー症における骨代謝についての検討
—第3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，吉　原　明　子
後　田　義　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（DMD）における脊柱変形の有無は，この疾患の予後に重大な影響をおよぼす。そこで DMD 患者15名の脊柱変形と腰椎骨塩量および骨代謝の関係について，1年間ないし2年間の追跡調査を行い経年的変化について検討した。

DMD 患者全体でみれば加齢とともに第3腰椎骨塩量は減少した。しかし DMD 患者を Gibson の分類による stable pathway と unstable pathway の2群に分けると，unstable pathway の4例では，歩行可能な時期からすでに全例で腰椎骨塩量の低下がみられた。Stable pathway では5例中3例に逆に骨塩量の上昇がみられた。

脊柱変形の進行を予測する上で，ひいては予後を推測する意味からも，第3腰椎骨塩量の測定は意義あるものと思われた。

はじめに

DMD に対する原因，治療，看護の研究が進み，死亡年齢も平均で19.5歳と延長してきた[1]そのうち比較的長命の DMD 患者は経験的に脊柱変形が少ない。また脊柱変形が強度の患者では若年で死亡することが多い。

今回，予後に重大な影響をおよぼす脊柱変形の進行について，第3腰椎骨塩量，骨代謝の経年的変化から検討を加えた。

対象および方法

対象は，当院筋ジス病棟に入院中の DMD 患者15名。全例男性。年齢は8—22歳（平均15.7歳）。運動機能障害度は厚生省筋ジス班の8段階分類で2-a から8である。カルシウムおよび骨代謝に影響する薬物は投与されていない。

全脊柱2方向のX線撮影をおこない，Gibson の分類[2]をもちいて対象を unstable pathway と，stable pathway の2群にわけた。

骨塩量の推定は，第3腰椎中央部の CT 値と，骨量ファントム B-MAS 中の既知 $CaCO_3$ 濃度の CT 値とを比較する Quantitative CT（QCT）法[3]でおこなった。

活性型（$1,25(OH)_2$）ビタミン D_3 は cytosol radioreceptor assay 法で測定した。

同時に血清カルシウム・リン・高感度副甲状腺ホルモン濃度，尿中カルシウム・リンの1日排泄量を測定した。

すべての検査を1988年から1990年の9月から10月にかけておこない比較検討した。

結　果

DMD 患者全体の，年齢と第3腰椎骨塩量（炭酸カルシウム相当量）の関係をみると有意の負の相関（$r=-0.45, p<0.05$）があった（図

1)。

2年間の第3腰椎骨塩量の変化を，Gibson の分類の stable pathway と unstable pathway の2群に分けてパターンをみると，unstable pathway では4例全例で，歩行可能な時期から加齢とともに骨塩量は減少した。それに対し stable pathway では5例中3例に骨塩量が増加した（図2）。

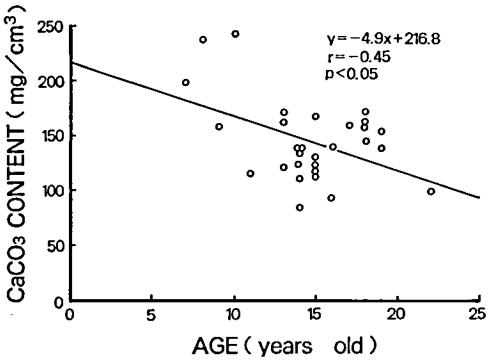


図1

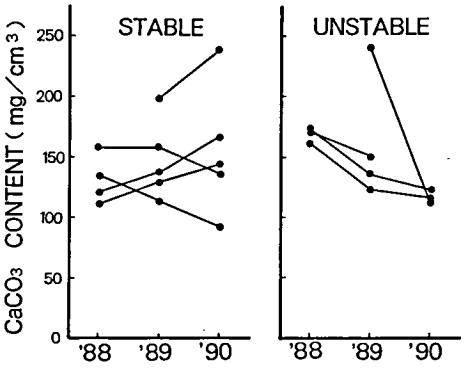


図2

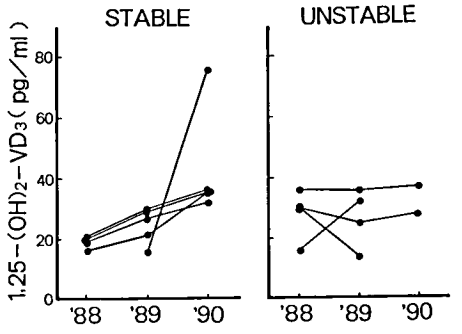


図3

活性型ビタミン D_3 は stable pathway では2年間に有意（$p<0.01$）な増加をしめした。Unstable pathway では特定の傾向はみられなかった。

血清カルシウム・リン・高感度副甲状腺ホルモン濃度，尿中カルシウム・リンの1日排泄量には有意の変化はみられなかった。

考　察

QCT 法で測定した第3腰椎骨塩量は，年齢と負の相関をしめし，加齢とともに減少することがわかった。この結果は福永ら[4] の報告とも一致する。

Gibson and Wilkins[3] は DMD の脊柱変形をその進行過程から，変形が急速かつ強度におこる unstable pathway と，変形の進行が安定し，いわゆる straight back にむかう stable pathway の2つに分類した。Stable pathway は，歩行不能になる時期が遅く，生存期間も長く，DMD のなかでは予後がよいと述べている。

この Gibson の分類を用いて，DMD 患者をみると，unstable pathway では4例すべてで第3腰椎骨塩量は減少をしめすが，stable pathway では5例中3例に経年的に骨塩量の増加をしめした。加齢とともに骨塩量が減少するという図1の結果はすべての DMD 患者にあてはまるものではないことがわかる。

また unstable pathway の患者では，歩行可能で脊柱変形の少ない時期から第3腰椎骨塩量の経年的減少がみられた。

若年期から第3腰椎骨塩量を計測していくことは，脊柱変形の進行を予測するうえで，ひいては予後を推測する有力な指標になりうるとおもわれた。

活性型ビタミン D_3 は stable pathway で有意の経年的増加をしめしたが，unstable pathway では特定の傾向はなかった。福永ら[4]は活性型ビタミンDを DMD 患者に投与し，15歳以上の症例では骨塩量の増加傾向が認められた

と報告しているが，運動能力のおとるDMD患者に，安易にビタミンD製剤を投与すると尿路結石がみられることもある[5]という研究者もいるので，DMD患者に対し，ビタミンD製剤を投与し骨代謝の改善を期待することは今後の研究を待ちたい。

文　献

1）筋ジストロフィーはここまでわかった．厚生省研究班20年の歩み，筋ジストロフィー症研究連絡協議会，医学書院

2）Gibson DA, Wilkins KE : The Management of Spinal Deformities in Duchenne Muscular Dystrophy, Clin orthop Rel Res **108** : 41, 1975

3）Firooznia H, Golimbu C et al : Quantitative computed tomography assessment of spinal trabecular bone. 1. Age related regression in normal men and women. J Compu Tomog **8** : 91, 1984

4）福永秀敏，北島　熟ら：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疫学，臨床及び治療に関する研究，西谷班，昭和63年度研究報告書，180, 1989

5）personal communication

ラット骨格筋の脱神経筋における生化学的検討

班　員　木　下　真　男
東邦大学第四内科

共同研究者　新　妻　正　道，若　田　宣　雄
荒　木　　洋，藤　岡　和　美
東邦大学第四内科

要　旨

出生直後のラットの脱神経による骨格筋（ヒラメ筋，腓腹筋，長趾伸筋）の長期的変化を生化学的に検討した。出生直後のウイスター系ラットの坐骨神経を切断し50日後断血屠殺し筋肉を採取し総蛋白は Lowry 法，脂質は Folch の方法で総脂質，Bartlett 法で総燐脂質を，残りはガスクロマトグラムにてトリグリセライドの定量とその脂酸構成を測定した。グリコーゲンは Anthrone 法で定量した。また各筋肉の組織学的検討を行った。総脂質，トリグリセライドは脱神経筋に有意に多く，総燐脂質はヒラメ筋，長趾伸筋では脱神経筋に有意に低下し脂酸構成では長趾伸筋以外有意差はなかった。グリコーゲンは対照筋に多い傾向であった。組織学的検討の結果は筋細胞の萎縮，変性，脂肪細胞の浸潤，結合組織の増生が認められた。この結果筋線維の変性により脱神経筋の総脂質，トリグリセライドの増加をもたらすものと思われた。

はじめに

我々はジストロフィー・モデル動物の骨格筋の生化学的特徴について検討してきたが，ジストロフィー鶏にて検討し，トリグリセライドは対照と比べ，ジストロフィー鶏で約8倍，周辺の脂肪組織で約60倍含有されていることを指摘した。一方，短期間の脱神経筋についてもトリグリセライドが増加することが指摘されている。今回は長期の脱神経筋について検討を加え，若干の知見を得たので報告する。

材料および方法

出生直後のウイスター系ラットを冷凍麻酔下に大転子付近を切開し，左後肢にいたる坐骨神経を切断し表皮を縫合し，50日目に麻痺を確認した後，断血屠殺し，赤筋としてヒラメ筋，混合筋として腓腹筋，白筋として長趾伸筋を，できるだけ周囲の結合織など除去した状態で採取した。反対側の健常筋を対照とした。

2．生化学的検討

(1)　総蛋白定量

各筋肉を氷水中にてホモジュネートしたのち Lowry 法により定量した。

(2)　脂質の測定

各筋肉をホモジュネートしたのち，Folch の方法で総脂質を抽出し，一部を乾燥重量として微量直示天秤にて秤量し，一部は Bartlett 法により総燐脂質を測定し，残りは薄層クロマトグラフィー（展開液の内容は n-hexane ; ethyl-ether : acetic acid＝170 : 28.2）でトリグリセライドを分離後，メチレーションをおこなった。5 ml の methanol, 2 ml の aceton dimethyl acetal, 2.5 ml の H_2SO_4 をくわえ，40度の浴槽内にて約18時間インキュベートした。その後 5 ml の n-hexane にて2回抽出し，窒素ガスにて凝縮乾固させた後，微量の n-hexaneで溶解し，ガスクロマトグラム（島津 GC-4B)に注

入した。C17を内部標準物質として，トリグリセライドの定量およびその脂酸構成を測定した。

(3) グリコーゲン定量

各筋肉約 50—60 mg を30%の KOH で溶解後，Anthrone 法により比色定量した。

3．組織学的検討

各筋肉を Gomori-trichrome, H. E. myosin-

図1 各筋のトリグリセライド脂酸構成

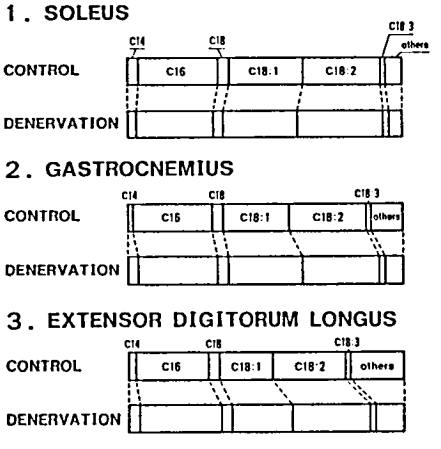


表1 各筋の脂質とグリコーゲン含有量

	CONTROL	DENERATION
SOLEUS		
TP	19.82±3.61	23.69±2.70
TL/TP	1.11±0.17	2.14±0.50**
TPL/TP	0.028±0.0053	0.011±0.0031**
TG/TP	0.18±0.0025	0.53 ±0.088**
GLY/TP	0.18	0.082
GASTROCNEMUS		
TP	22.51±3.45	24.11±3.21
TL/TP	0.64±0.22	1.94±0.65**
TPL/TP	0.019±0.0035	0.0020±0.0041
TG/TP	0.088±0.035	0.35±0.060**
GLY/TP	0.13	0.074
EXTENSOR DIGITORUM LONGUS		
TP	20.26±3.38	26.27±2.66*
TL/TP	1.02±0.39	1.78±0.37*
TPL/TP	0.031±0.012	0.017±0.0021*
TG/TP	0.053±0.0011	0.283±0.062**
GLY/TP	0.12	0.075

**p<0.001 *p<0.05

表2 ヒラメ筋のトリグリセライドの脂酸構成(%)

	SOLEUS CONTROL	SOLEUS DENERVATION
C14	3.64±0.96	3.06±0.77
:1	0.99±0.11	0.53±0.44
C16	29.12±2.87	28.48±2.48
C18	3.74±0.45	3.58±0.62
:1	27.33±2.53	27.31±0.36
:2	28.30±4.88	30.81±2.53
:3	1.87±0.28	2.23±0.17
C20		
:2	0.43±0.16	0.25±0.12
:4	0.52±0.34	0.69±0.07
:6	1.06±0.77	0.55±0.51
C22	0.14±0.02	0.15±0.09
:2	0.54±0.25	0.23±0.14
:4	0.72±0.67	0.23±0.06
C24	0.44±0.26	0.21±0.19
:2	0.66±0.23	0.72±0.66
:4	0.46±0.31	0.96±0.93
:6		
C26	0.39±0.20	0.30±0.20
:2	0.32±0.24	0.24±0.11
:4		0.30±0.27

表3 腓腹筋のトリグリセライドの脂酸構成(%)

	GASTROCNEMUS CONTROL	GASTROCNEMUS DENERVATION
C14	2.02±1.17	3.96±0.98
:1	0.75±0.33	0.40±0.06
C16	29.28±0.78	29.63±2.18
C18	4.04±1.20	4.16±0.39
:1	24.62±1.72	27.00±1.68
:2	28.30±4.88	30.81±2.53
:3	1.75±0.35	2.06±0.27
C20		
:2	0.44±0.19	0.25±0.08
:4	0.49±0.17	0.48±0.24
:6		1.72±1.42
C22	0.07±0.04	0.30±0.30
:2	0.58±0.24	0.66±0.36
:4	1.88±1.56	0.38±0.19
C24	0.91±0.65	0.60±0.45
:2	1.34±0.64	0.69±0.55
:4	0.53±0.46	0.16±0.08
:6	0.51±0.15	
C26	1.32±0.49	
:2	1.07±0.63	0.20±0.23
:4	0.30±0.27	

表4　長趾伸筋のトリグリセライドの脂酸構成(%)

	EXTENSOR DICITORUM DONGUS	
	CONTROL	DENERVATION
C14	2.74±0.70	3.66±0.91
:1	1.50±0.48	0.56±0.06
C16	26.74±2.35	30.14±1.44
C18	4.14±1.76	3.84±0.35
:1	19.77±3.80	27.38±0.86
:2	26.52±3.65	28.55±1.41
:3	1.43±0.43	2.03±0.15
C20		
:2	0.52±0.20	0.29±0.07
:4	0.50±0.26	0.74±0.09
:6	5.63±3.14	0.39±0.39
C22	0.73±1.18	0.11±0.01
:2	1.93±1.26	0.22±0.12
:4	2.52±1.64	0.33±0.31
C24	4.53±2.95	0.33±0.31
:2	2.06±1.15	0.41±0.12
:4	1.44±1.33	0.14±0.07
:6		1.11±0.29
C26	0.91±0.45	0.30±0.13
:2	3.78±2.38	0.48±0.37

ATP ase 染色し組織学的検討をおこなった。

4．統計処理

Student's-t テストにより処理した。

結　果

生化学的検索

(1) 総蛋白：ヒラメ筋および腓腹筋では脱神経筋と対照筋に有意差は認められなかったが，長趾伸筋では，対照筋に比べ，脱神経の筋肉に有意に多かった。

以下の値は測定値をそれぞれの筋の総蛋白量で除した値を使用した。

(2) 総脂質：ヒラメ筋，腓腹筋，長趾伸筋すべてにおいて脱神経筋のほうが対照筋よりも有意に多かった。

(3) 総燐脂質：ヒラメ筋，長趾伸筋では，脱神経筋のほうが対照群よりも有意に低下していたが，腓腹筋では対照群と有意差は認められなかった。

(4) トリグリセライド：ヒラメ筋，腓腹筋，長趾伸筋すべてにおいて脱神経筋のほうが対照筋よりも有意に多かった。

(5) トリグリセライドの脂酸構成：主要構成成分は各筋肉とも C16, C18：1, C18：2 であった。対照筋と脱神経筋を比較するとヒラメ筋と腓腹筋の間には有意差は認められず，長趾伸筋で，C16, C18：1 は脱神経筋において有意に多かった。

(6) グリコーゲン：グリコーゲンは筋肉採取後速かに減少するので，採取直後に測定したため，各筋に対応した総蛋白がなく，平均値で除した値を使用した。

その結果，全ての筋肉において脱神経の筋肉のほうが対照筋肉よりも低下していた。

3．組織学的検討

筋線維分布については現在検討中であるが，脱神経筋では対象と比べ，筋線維直径はおよそ1/4—1/6程度で，筋線維及び筋線維束周辺に結合織の造成が著明な部分が散見された。

考　案

脱神経した骨格筋を生化学的に検討したデータは，高木らの家兎で2週間目に検討したもの[1]，若田らのラットで10日目のもの[2] しか見当たらない。高木らは成熟家兎脱神経筋では，単位重量当たり中性脂肪，燐脂質とも対照筋より増加しており，トリグリセライドの脂酸構成については，対照筋と脱神経筋の間に有意差はなかったと報告している。また，若田らは，生下時脱神経したラットで10日目の筋肉と対照筋を比べ，ヒラメ筋，腓腹筋，長趾伸筋の各筋で，トリグリセライドは脱神経筋のほうが対照筋よりも有意に多く，脂酸構成では有意差は認められなかった。今回の結果から生化学的には総脂質，トリグリセライドは各筋肉において脱神経筋のほうが対照筋よりも多かった。燐脂質についてはヒラメ筋，長趾伸筋では対照筋よりも脱神経筋のほうが有意に低下していた。トリグリセライドの脂酸構成では長趾伸筋以外は有意差はなかった。グリコーゲンは各筋肉での量はほぼ同じであったが，対照筋のほうが脱神経筋よりも多かった。また総蛋白については各筋で対照筋と脱神経筋の間に有意差は認められなかった。一方，組織学的には脱神経後の筋肉には筋細胞の萎縮，壊死，空胞化，脂肪細胞の浸

潤，結合組織の増生が認められた。

以上の結果から，脱神経筋に増加したトリグリセライドは，組織化学的検索から考えると筋線維の著しい変性が認められたが，蛋白量当たりで算出しているので，この点は無視できると考えられ，トリグリセライドの増加は筋変性の結果と考えたほうが良いと思われた。

文　献

1）若田宣雄，荒木　洋，河村裕子：ジストロフィー鶏骨格筋の中性脂肪に関する研究．臨床神経，**21**：429-434，1981

2）高木昭夫：進行性筋ジストロフィー症の脂質化学的研究．Ⅰ実験的筋萎縮における構成脂質の変動 臨床神経，**7**：665-676，1967

糖原病 IIb型（Pompe 病小児・成人型）3症例の臨床的及び生化学的検討

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)]
水　谷　江太郎[2)]，杉　江　秀　夫[3)]
[1)] 神戸市立中央市民病院小児科　[2)] 神戸市立中央病院神経内科　[3)] 浜松医科大学小児科

要　旨

糖原病 IIb 型（小児・成人型）の3症例の臨床症状を生化学的所見と対比して検討した。女性2名，男性1名で，発症は14—52才に及び，初発症状は易疲労性や起立又は階段昇降困難等の筋力低下に起因するものであった。全例歩行可能だが，内2例は夜間の呼吸困難のため，補助呼吸を必要とした。血清 CK は軽度～中等度の上昇を示し，筋電図では筋原性変化が主体で，心電図，心エコー図には異常なかったが，肺活量は夜間の呼吸不全のある2例では22～28%に著減していた。筋の組織化学検査では3例共に筋線維内に PAS 又は酸フォスファターゼで濃染する空胞を認めた。生化学的分析では筋のグリコーゲン含量は著増し，α-グルコシダーゼ活性は酸性で正常の5.5～9.2%に低下していたが中性では正常で，これらによる臨床症状の差は説明できなかった。又，家族の末梢血リンパ球又は白血球の酵素活性測定から罹患者や保因者が診断された。

目　的

糖原病II型（Pompe 病）はライソゾーム酵素である酸性 α-1, 4-グルコシダーゼ（酸性マルターゼ）の欠損に伴い，全身の組織に多量のグリコーゲンが蓄積する疾患である[1)]。この酵素はグリコーゲン等の加水分解に関与し，その至適 pH により酸性および中性 α-グルコシダーゼに分けられている。II型における両酵素の欠損の程度は臓器ごとに異なっており，その差が臨床的には病型の差として観察されるとの説が有力である。II型の中でも最重症型であるIIa 型では，酸性・中性ともに筋肉・肝臓・心臓などにおいて著明に低下している[2)]が，IIb 型は発症も遅く，骨格筋が主に障害され，しばしば進行の緩徐な肢帯型筋ジストロフィー症に類似の臨床症状を示すものである[3)4)]。最近，我々は IIb 型の3症例を経験し，その臨床症状を生化学的所見と対比して検討したので報告する。

症　例

3症例の臨床的特徴は表1に示すが，以下に各症例の概要を述べる。症例1：15才，女子。2才3カ月の時に，血清 GOT, GPT, LDH 高値を指摘され，筋生検の結果，筋ジストロフィーと診断された。7才で本院を初診。このときには筋力低下，筋萎縮は認められなかったが，その後両者は徐々に進行していった。14才10カ月頃には易疲労性，全身倦怠感がつよく，夜間の呼吸不全のため入院。筋生検等の精査を受けた。以後，夜間のみ体外式陰圧呼吸器を使用し，昼間は中学校に歩いて通学している。症例2：29才，女性。生来元気で運動障害はなかったが，28才時に初めての妊娠を流産した頃か

表1　CLINICAL FINDINGS

	Case 1	Case 2	Case 3
Age at present (years)	15	dead (32)	58
Sex	F	F	M
Age at onset (years)	14	28	52
Initial symptom	Easy fatigability	Difficulty in climbing stairs	Difficulty on standing
Consanguinity	−	−	−
Able to walk	+	+	+
Dyspnea at night	+	+	−
Gowers sign	−	−	+
Nasal voice	+	−	−
Muscle atrophy	proximal	proximal	proximal
Deep tendon reflexes	↓ or −	↓ or −	↓ or −

表2　LABORATORY FINDINGS

	Case 1	Case 2	Case 3
Serum CK (15-130 IU/*l*)	581	449	491
EMG	Myogenic	Pseudo-myotonic discharge, Myogenic	Neurogenic and Myogenic
ECG	Normal	Normal	Normal
Echocardiography	Normal	Normal	Normal
Spirometry			
Vital capacity (*l*)	0.58	0.86	3.27
% VC	22.6%	28%	90.1%
Arterial blood gases			
pH (7.42±0.04)	7.30	7.30	
PCO_2 (mmHg, 39±7)	78	74	Not studied
PO_2 (mmHg, 91±17)	58	36	
BE (mM/*l*, 0±2)	+9	+7	

ら，夜間の呼吸困難，動作時の息切れ・動悸が出現し，入院の上精査を受けた。四肢の筋力低下，筋萎縮に加え，著明な呼吸不全を呈し，退院後も自宅で携帯型呼吸器を夜間に使用していた。以後数回，呼吸不全の悪化のため入退院をくり返していたが，32才の時呼吸不全のため入院中に死亡した。症例3：56才，男性。3－4年前より立ち上る時に下肢に力が入りにくく，半年前より起立困難となり，上肢の力も次第に低下したため精査入院。四肢近位部の筋力低下，筋萎縮が著明であるが，呼吸障害はない。次に，三症例の主な検査成績を表2に示す。全例血清 CK 値は軽度～中等度の上昇を示し，筋電図では筋原性変化を認めたが，1例では pseudo-myotonic discharge が，又他の1例では神経原性変化が混在していた。心電図及び心

エコー図には異常なく，心筋障害の所見は認められなかった。呼吸機能検査では夜間の呼吸不全を認めた2例において，肺活量は22.6〜28%と著明に低下していた。又，この2例では入院時の動脈血ガス分析では，呼吸性アシドーシスが明らかであった。症例2では末梢血塗抹標本で，リンパ球の胞体に PAS 陽性の空胞を認めた。

方法及び結果

三症例とも入院中に三角筋又は大腿四頭筋より筋生検を行い，筋の組織化学的及び生化学的分析を行った。組織化学的検査では3例共に，筋線維内に PAS 又は酸フォスファターゼで濃染する空胞を認めた（図1〜2）。生化学的分析では，表3に示すように，筋肉のグリコーゲン含量は 3.6〜10.6%（正常1%以下）と著増しており，α-グルコシダーゼ活性[5] は酸性で正常の 5.5〜9.2% に低下していたが，中性では正常であった。又，末梢血中の白血球又はリンパ球を用いて，家族の酵素活性を測定した。症例1では妹が患者と同程度の酸性酵素の活性低下を示したが，他の家族は保因者と考えられる値を示した（表4）。症例2の家族には患者と同程度の活性低下を示すものはみられなかった（表5）。

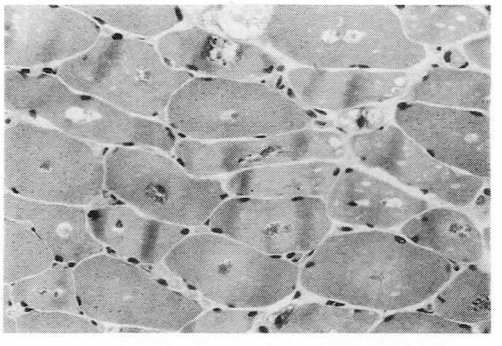


図1 症例1の大腿四頭筋生検像．空胞を持った筋線維が散在し，空胞辺縁は好塩基性に青く染まっている．H & E, ×200.

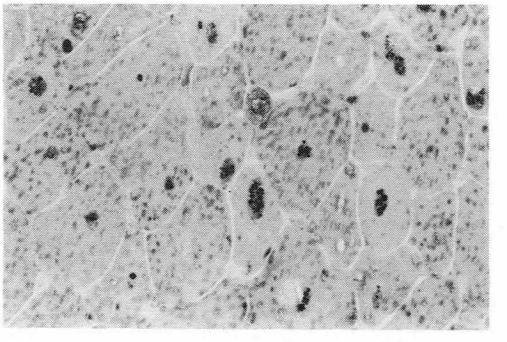


図2 症例1の大腿四頭筋生検像．筋線維内の空胞は高い酸フォスファターゼ活性を有している．酸フォスファターゼ，×200.

表3 MUSCLE BIOCHEMISTRY

	Controls	Case 1	Case 2	Case 3
Glycogen content (% wet wt)	<1	10.6	3.0	7.1
Enzyme assays				
Acid maltase activity	7.3 ±2.2ⓐ 7.29±1.57ⓑ	0.5ⓐ	0.67ⓑ	0.4ⓐ
% activity		6.8%	9.2%	5.5%
Neutral maltase activity	18.1 ±5.1ⓐ 9.15±1.41ⓑ	16.7ⓐ	11.7ⓑ	12.6ⓐ
% activity		92.3%	127.9%	69.6%
Neutral/acid	2.4ⓐ 1.3ⓑ	33.4ⓐ	17.5ⓑ	31.5ⓐ

ⓐ nmoles MU/mg/30 min
ⓑ mU/g muscle

表4　FAMILY STUDY (Case 1)

Acid and neutral maltase activity in leukocytes
(pmoles MU released/min/mg protein)

	Serum CK	Acid (pH 4.0)	Neutral (pH 6.5)	Neutral/acid
Patient	581	12.8	45.9	3.59
Father	306	27.1	52.0	1.92
Mother	143	35.1	69.3	1.97
Brother	161	22.2	59.3	2.67
Sister	553	16.1	46.8	2.91
Control	15-130	50.9±12.3	70.2±12.9	1.38

表5　FAMILY STUDY (Case 2)

Acid and neutral maltase activity in lymphocytes (n moles/10^7 cells/hr)

	Serum CK	Acid (pH 4.0)	Neutral (pH 6.5)	Neutral/acid
Patient	449	0.4	15.5	38.75
Father	126	4.9	8.4	1.71
Mother	77	7.2	20.6	2.86
Sister	77	4.7	11.1	2.36
Control	15-130	13.3±2.5	43.1±9.8	3.24

Substrate MU α G 1 hr incubate

考　察

今回報告した糖原病 IIb 型の3症例は，いずれも易疲労性や起立又は階段昇降困難といった骨格筋の障害に由来する症状を呈し，臨床的には進行の緩徐な肢帯型筋ジストロフィー症や多発性筋炎を思わせる所見であった。しかし，症例1では早期より鼻声が認められ，又，症例2では筋電図上，pseudomyotonic discharge があり，末梢血リンパ球の胞体に PAS 陽性の空胞を認める等，糖原病を疑わせる所見も存在した。いずれも筋生検によって最終診断に至っているが，筋の組織化学的検査では，HE 染色で空胞の少なかった症例1では，酸フォスファターゼ染色が診断に有用であった。

3症例中2例（症例1と2）では夜間の呼吸不全が精査を受けるきっかけとなっているが，この2例の下肢の運動能力は，Gowers sign もなく，長距離の歩行に際しても車椅子を使用せず，呼吸不全のない症例3よりもよく保たれていた。一方，筋の生化学的検査ではグリコーゲン含量及び酸性グルコシダーゼ活性共に，呼吸不全のある例とない例との間に大差はなく，これらによる臨床症状の差の説明は困難であった。

3症例中2例において，家族構成員の酵素活性を末梢血白血球又はリンパ球を用いて検査しているが，症例1の家族では，患者の妹が本症に罹患していることが判明した。この症例は幼少時より血清 CK 値が高く，筋疾患を疑われていたが，今回姉の精査により診断がついた訳である。8才の現在，筋力低下等の臨床症状はないが，今後の注意深い経過観察が必要と考えられる。末梢血，特にリンパ球はその酵素活性の測定により信頼できるデータが得られるとかこら[5]，家族の中の患者や保因者の診断にはきわめて有用と考えられる。

まとめ

糖原病 IIb 型の3症例を報告した。3例共歩行可能であるが，2例では夜間の呼吸不全が認められ，夜間の補助呼吸を必要とした。筋肉内

グリコーゲン含量の増加や酸性 α-グルコシダーゼの活性低下は全例にみられたが，これらの程度と臨床症状の間には，特に関連は認められなかった。

文　献

1）埜中征哉：代謝性筋疾患，臨床のための筋病理入門．埜中征哉編，日本医事新報社，東京，1987年 p. 78

2）Angelini C, Engel AG : Comparative study of acid maltase deficiency. Arch Neurol **26** : 344, 1972

3）Trend PStJ, Wiles CM et al : Acid maltase deficiency in adults : diagnosis and management in five cases. Brain **108** : 845, 1985

4）Matsuishi T, Yoshino M et al : Childhood acid maltase deficiency. Arch Neurol **41** : 47, 1984

5）Shanske S, DiMauro S : Late-onset acid maltase deficiency : biochemical studies of leukocytes. J Neurol Sci **50** : 57, 1981

Ⅱ．臨床病態

D. 先天性筋ジストロフィー
(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（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2報：皮膚紋理について

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医大小児科

共同研究者　炭田沢子，大沢真木子，池中晴美
須加原信子，杉村寛子，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
東京女子医大小児科

要　旨

先天性筋ジストロフィー症18例の皮膚紋理について検討した。正常集団における出現率1％以下である顕著な皮膚紋理異常陽性例は4/18例，22.2％，正常集団の出現率5％前後である一般的な異常も含め，1つ以上の異常陽性例は10/18例，55.5％と，半数以上に皮膚紋理異常を認めた。皮膚紋理異常所見のうち，母指球紋，左第3指間紋，足の母指球紋（テント状弓状紋 TA，脛側弓状紋 At，近位弓状紋 Ap），主線Aが母指球で終わる所見が，やや多い傾向があった。しかしながら，これらの皮膚紋理異常所見は非特異的で，既知の染色体異常，奇形症候群に対応するほど特徴的なものはなかった。皮膚紋理は，胎生8～20週に形成されるという。高率に皮膚紋理の異常を認めたことは，胎生20週以前の異常発生要因の存在を推測させた。

目　的

先天性筋ジストロフィー症（CMD）は常染色体劣性遺伝と考えられ，脳の奇形性病変と共に小奇形を多数認めるが，その詳細な機序は未だ不明と言える。前回我々はCMDの先天異常要因を探る一助として，身体小奇形の頻度，特徴を検討し，短頭，円形扁平顔貌，前向き鼻孔，高口蓋，多毛などを高頻度に認めたことを報告した。今回は，皮膚紋理につき検討したので報告する。

対象と方法

対象は東京女子医大小児科外来通院中のCMD Ⅰ型16例（男9例，女7例），Ⅲ・Ⅳ型2例（女）である。いずれも両親に近親婚は認めなかった。鉛筆，セロハンテープ法により，

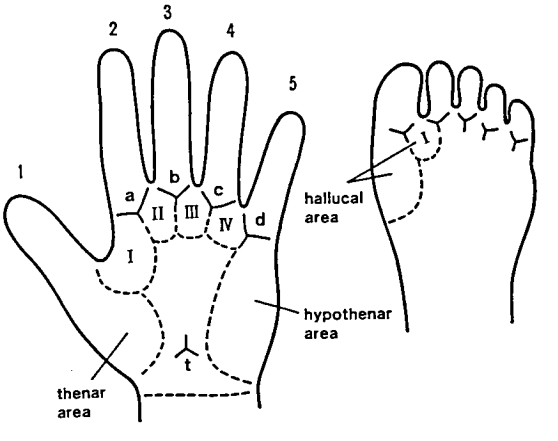


Fig. 1　Diagram of Palm and Sole
a～d：digital triradii,
Ⅰ～Ⅳ：interdigital patterns
t：axial triradius

表1　皮膚紋理の異常所見

Case			I型																III・IV型	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
皮膚紋理の異常判定	顕著な異常 正常集団の出現率1%以下	1）6指以上の弓状紋	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		2）第1・4・5指の桃側蹄状紋	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		3）第2・3・5指基部の三叉欠如	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		4）第2指間紋	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		5）足母趾球紋 Af, Lf, TA	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−
		6）第5指単一屈曲線	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		7）母指球紋	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−
	一般的な異常 正常集団の出現率5%前後	1）腕三叉遠位（t”）	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		2）左第3指間紋	−	−	−	+	−	−	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−
		3）足母趾球紋 At, Ap	−	−	−	+	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	+	−	−
		4）猿線	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−
		5）隆線形成不全	−	−	／	／	−	−	／	−	−	／	−	−	−	−	−	／	−	−
		6）主線Aが母指球部で終わる	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−
眼科所見		丸い病巣	−	+	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
脳奇形		厚脳回 その他	滑脳症 水頭症	滑脳症	滑脳症	III 脳梁欠損 脂肪腫	II	II	II	II	II	I	I くも膜 下嚢胞	I	I	I	I	−	II	II
他の大奇形			−	−	−	両手合指症 足多指症	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
小奇形の数			10	13	21	9	9	8	11	6	9	／	5	／	17	8	9	／	5	4
DQ（検査時年齢　齢／月）			／	4 (6:6)	6 (10:0)	28 (3:2)	21 (3:2)	30 (4:9)	20 (5:2)	57 (2:1)	39 (4:5)	／	23 (5:11)	／	22 (8:4)	／	53 (3:10)	47 (2:0)	50☆ (6:0)	22☆ (20:1)

厚脳回 I：1側大脳半球で1/3まで　II：1側大脳半球で1/3〜2/3　III 1側大脳半球で2/3以上　☆IQ

指紋，掌紋，足底紋を採取し，Penrose の命名規約[1] に従い，成書[2)3)] をもとに図1の部位につき分析した。皮膚紋理出現頻度には，人種差，性差，左右差があるので，正常集団との比較検討には，塩野[2]，松井[4]，稲田[5]らの報告を用い，男女別に左右で検討した。

結　果

1．指紋の分析：左右第1～5指の指紋の出現率では，出現頻度のまれな arch は特別多くなく，第1，4，5指の radial loop は認めなかった。左右合計の指紋の出現率は，whorl が男70%，女55.6%と対照（男47.7%女40%）[2]に比し多い傾向があった。

2．掌紋の分析：指三又 a の手掌中心に向かう放線である主線Aが母指球部で終わるというまれな所見が，男児では3/9例にみられた。指間紋では，第II指間紋はきわめてまれで顕著な異常であるが，男児1例で両手にみられた。第III指間紋は左手ではまれであるが，女児3/9例にみられた。母指球紋が出現することは少なく，ことに whorl はきわめてまれであるが，男女それぞれ1例に認めた。小指球紋は正常対照集団と同様 arch ulnar, loop radial のみを認めた。腕三又線 t（近位），t′（中位），t″（遠位）の位置は，角 atd によって定義した Penrose 法と腕屈曲線，腕三又，第3指基部の比率によって定義した Walker 法で検討した。顕著な異常である t″ は1例もなく，t′ が最も多かった。

3．足紋の分析：正常集団では，loop distal, loop tibial, whorl で90%を占めるが，CMD 児では arch が4/18例で，やや多い傾向があった。

4．手掌の屈曲線：猿線は1例で両手に亜型を認めた。第5指単一屈曲線は1例も認めなかった。

5．皮膚紋理の異常判定：松井[6]，塩野[2]らの異常判定基準を，一部変更して表1に示した。顕著な異常（正常集団の出現率1%以下で1項目でもあれば異常と判定される），1）6指以上の arch, 2）第1，4，5指の radial loop 0/18例，3）第2，3，5指基部の三又の欠如，4）第2指間紋，5）足母球紋（腓側弓状紋 Af, 腓側蹄状紋 Lf, TA）はそれぞれ1/18例，6）第5指単一屈曲線 0/18 例，7）母指球紋 2/18 例に認めた。また一般的な異常（正常集団の出現率5%前後で項目数が多いほど異常といえる所見）

表2　皮膚紋理所見と染色体異常の対応[6]

異常所見		染色体異常
指紋	弓状紋の増加	4p−，+8，+8p，+9p，+14q−，+18*，+18q dist，r(21)，XXY*，XXYY*，XXXXY*，XXXXX*
	渦状紋の増加	5p−，+8，9p−，+11q，18q−，XO
	第4・5指橈側蹄状紋	+18*，+21*
	第1指橈側蹄状紋	+18*
	総指隆線数減少	+4q，+8，+9p，+15q−，+17p，XXY，XXXXY，XXXXX
掌紋	軸三叉高位	4p−，5p−，7q−，8p−，+9p，9p−，12p−，+13*，+15q−，+17p，+18*，+21*，r(21)
	第1指間／母指球紋	5p−，+8，+9p
	第3指間蹄状紋	+21*
	小指球紋	+8，8p−，+15p−，22q−，XXY，XXYY
	指三叉（b，c）欠如	+8p，+9p，13q−
蹠球趾紋	頸側弓状紋	+5p，+21*
	腓側弓状紋	+13*（頸側蹄状紋のことも多い）
屈曲線	猿　線	+4p，−4p−，+4q，5p−，7q−，+8，+8p，+9p，+13*，+14q−，+17p，+18*，+21*，+22，XO
	第5指単一屈曲線	+18*，+13*
	指の過剰屈曲線	4p−，9p−，+22

* 診断に有用

は，1）腕三又遠位 t″ 0/18 例，2）左第3指間紋，3）足母指球紋 At，Ap はそれぞれ 3/18 例，4）猿線 1/18 例，5）隆線形成不全 0/18 例，6）主線Aが母指球部で終わる 3/18 例で，母指球紋，左第3指間紋，足母指球紋 arch，主線Aが母指球で終わる異常所見がやや多い傾向があった。表1の症例は CT と MRI で判断し得た脳奇形の程度の重い順[7] にならべてある。皮膚紋理異常の程度と脳奇形の重症度や小奇形の数との関連は認めなかった。なお前述した皮膚紋理異常を3項目示した例は両手合指症，足多指症，脳梁欠損症，同部脂肪腫を伴っていた。顕著な異常陽性例 4/18 例，22.2％，一般的な異常も含めて1項目以上陽性例 10/18 例，55.5％と異常を呈する症例が多かった。

考　察

表2は皮膚紋理所見と染色体異常の対応[6] を示したものであるが，症例でやや多い傾向があった母指球紋，第3指間紋，足の arch は 5p－，＋8，＋9p，＋21，＋5p が対応している。※印は診断に有用な紋理異常を呈する染色体異常で，たとえば 21 trisomy では足の母指球紋 tibial arch が70％以上を占め，猿線，第5指単一屈曲線，腕三又線遠位などが揃えば，新生児期の診断の鍵となる。また18 trisomy では，arch が7個以上呈する例が80％以上であり，他の小奇形とあわせ診断的価値がある。今回検討した CMD 症例で多い傾向にあった母指球紋，第3指間紋，足の arch の出現率は男女合計でそれぞれ11.1％，16.7％，22.2％で，特異的ではなかった。

CMD の成因の詳細な機序は未だ不明であるが，脳の奇形性病変のみならず今回及び昨年の班会議で報告したように皮膚紋理異常を含めた多数の小奇形が認められる。CMD の中枢神経病変は，神経細胞の migration 障害と考えられ，発生する臨界期は胎生5～20週という。また皮膚紋理の形成は，四肢の原基が胎生4～6週に発生してのち，13～19週までの間に pad の厚さと皮膚の伸展方向との関係により規定され完成される。また手掌の屈曲線は MP 関節や指の動きで規定される。

脊髄前角細胞に異常を有し神経原性 arthrogryposis multiplex congenita（AMC）の1つである，Pena-Shokeir syndrome の皮膚紋理上の特徴として，手掌の屈曲線や指の隆線形成不全ないし無形成があげられる[8)9)]。Pena-Shokeir syndrome は肺低形成および特異な顔貌など 18 trisomy 類似の多発奇形を伴うが，同胞発症が多く，常染色体劣性の遺伝的要因による子宮内無動の結果生じる1連の状態と考えられている。Hageman ら[10)]は，central core 病で AMC を呈した児で，手掌および指節関節部の屈曲線の低形成を認めたことから，児の異常は胎性20週以前に発症したと推測している。ネマリンミオパチー[11)] や他の AMC[12)] においても皮膚紋理異常の報告があり，胎生期の手や指の運動の状態を推測するのにも有用される。

大奇形につき注目すると当院の他の症例で食道裂孔ヘルニア合併例があり，また鎖肛[13)]や肥厚性幽門狭窄症合併例[14)]の報告が散見され，胎芽期以前の異常発生が推測された。

遺伝が主役の先天異常には，単一の遺伝子座位の異常による遺伝子病，染色体異常，多因子性遺伝病が含まれるが，皮膚紋理はこれらの診断に補助的役割を示し，客観的評価可能であり，非侵襲的なものとして有用と思われる。今後さらに症例をふやし，本症に特徴的な皮膚紋理所見を追求していきたい。

文　献

1）Penrose LS：Memorandum on dermatoglyphic nomenclature. Birth Defects 4：1, 1968

2）塩野　寛：皮膚紋理と臨床応用，東京，南山堂，1983

3）黒木良和：図説　染色体異常，東京，朝倉書店，1981，p. 41

4）松井一郎：皮膚紋理と先天異常。小児医学　11：814，1978

5）稲田信子：名種中枢神経系疾患患児における皮膚紋理の分析研究　第1編　手掌紋について。東女医大誌　47：74，1977

6）松井一郎：皮膚紋理と染色体，医学のあゆみ 121：651，1982

7）福山幸夫，村杉寛子ら：福山型筋ジストロフィー症の頭部 MRI 所見について（予報）。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)，平成元年度研究報告書，1989，p. 235

8) Punnett HH, Kistenmacher ML, et al : Syndrome of ankylosis, facial anomalies, and pulmonaly hypoplasia. J Pediatr **85** : 375, 1974.

9) Chen H, Blumberg B, et al : The Pena-Shokeir syndrome : report of five cases and further delineation of the syndrome. Am J Med Genet **16** : 213, 1983.

10) Hageman G, Jannekens F Gl, et al : The heterogeneity of distal arthrogryposis. Brain Dev **6** : 273, 1984.

11) McComb RD, Markesberry WR et al : Fetal neonatal nemaline myopathy with multiple congenital anomalies. J Pediatr **94** : 47, 1979

12) Casey PA, Ger E : Abnormal dermatoglyphics in arthrogryposis multiplex congenita. Hand **11** : 34, 1979

13) 萩原ゆかり，八木芳雄，ら：鎖肛を合併した福山型先天性筋ジストロフィー症の1例。脳と発達，**21** : 392, 1989

14) 名出めぐみ，西村欣也，ら：先天性筋ジストロフィー症の麻酔経験。臨床麻酔，**13** : 1421, 1989

先天性筋ジストロフィー症児における CK, GOT, GPT, LDH の自然歴

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　池　中　晴　美，大　澤　真木子，炭　田　沢　子
平　沢　恭　子，新　井　ゆ　み，岡　田　典　子
宍　倉　啓　子，鈴　木　暘　子，平　山　義　人
東京女子医科大学小児科

要　旨

1：Ⅰ型およびⅢ/Ⅳ型 CMD 児の筋漿酵素と年齢との間に負の相関直線を得た。

2：筋漿酵素活性値はⅠ型，Ⅲ/Ⅳ型 CMD, DMD の順に高値を示した。

3：GPT>GOT を示した DMD 児は5.5歳以上で50%以上，DMD Ⅰ型では少数のみ，Ⅲ/Ⅳ型では両者の中間的態度を示した。

はじめに

先天性筋ジストロフィー症（CMD）児における CK 活性値についてはいくつかの報告があるが，多数例の統計的検討の報告は少ない。そこで，GOT, GPT, LDH を含め，各酵素の加齢による推移および，GOT 値と GPT 値の相関関係につき検討し若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1971年１月から1990年８月までの19年間に当科を受診したⅠ型[1] CMD 児68名，Ⅱ型[1] ２名，Ⅲ/Ⅳ型[1] 11名の計81名を対象とした。検査時年齢は順に４カ月から17歳，2.5歳から7.5

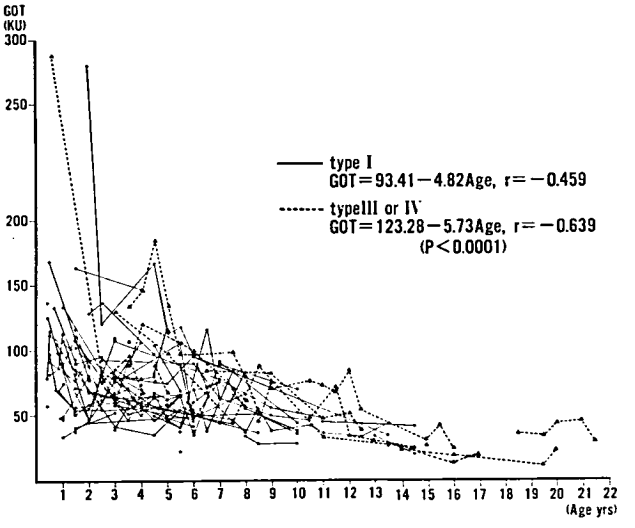


図１　Correlation between serum GOT activity and the age of C. M. D.

歳，6カ月から21.5歳に分布しており，追跡期間は半年から13年で，1歳以後は6ヶ月（±2ヶ月）ごとに追跡した。これら4酵素活性値測定はすべてUV-反応初速度法によった。また，歩行可能例は来院後1時間休息し採血した。

各年齢における GOT, GPT, LDH, CK の活性値と年齢との相関につき検討した。次に，0歳以上5歳以下，5.5歳以上10歳以下，10.5歳以上の3群に分け，各群における GOT 値と GPT 値の相関につき検討した。

結　果

(1)各酵素活性値と年齢との相関

a．GOT の推移（図1）：I型，III／IV型とも乳児期より高値を示し，その後加齢に伴い緩やかに減少し，ともに13歳以降，14歳以降には正常値を示す例もみられた。またIII／IV型における平均値は13歳まではI型に比し約1.2から2倍で推移した。また，酵素活性値と年齢の相関直線を表す式は，I型では GOT＝93.41-4.82×Age(y), r＝−0.459，III／IV型では GOT＝123.28−5.73×Age(y)，r＝−0.639（p＜0.0001）であった。

b．GPT の推移（図2）：I型では乳児期より高値を示す例が多く，2歳頃まで減少傾向を示した後，7歳頃までは変動しながらも一定の値をとりながら変化し，その後加齢に伴い緩除に減少した。しかし，1歳代より正常上限値を示す例も見られた。III／IV型では乳児期より高値を示し，その後加齢に伴い減少，13歳以降では正常値を示す例も見られた。III／IV型における平均値はI型の1.5から3倍で推移した。また，活性値と年齢間にI型では GPT＝64.86−2.80×Age(y)，r＝−0.309，III／IV型では GPT＝107.40−4.74×Age(y), r＝−0.598（p＜0.0001）の相関直線を得た。

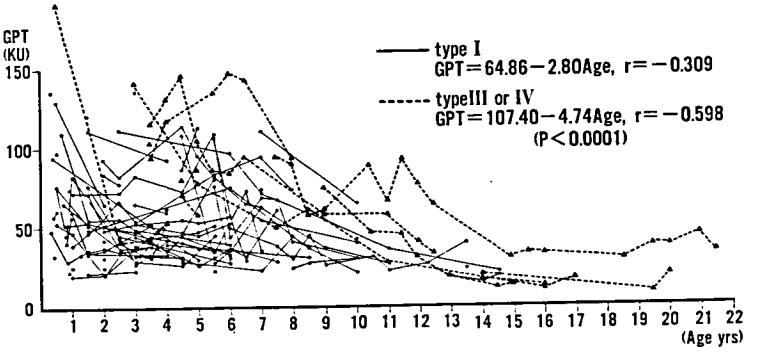


図2　Correlation between serum GPT activity and the age of C. M. D.

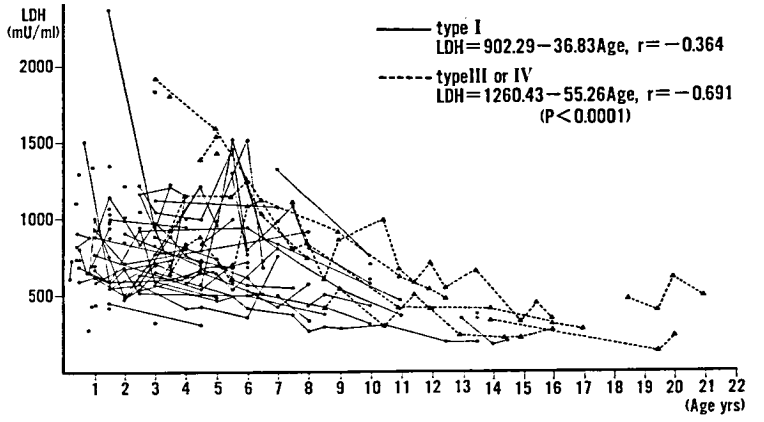


図3　Correlation between serum LDH activity and the age of C. M. D.

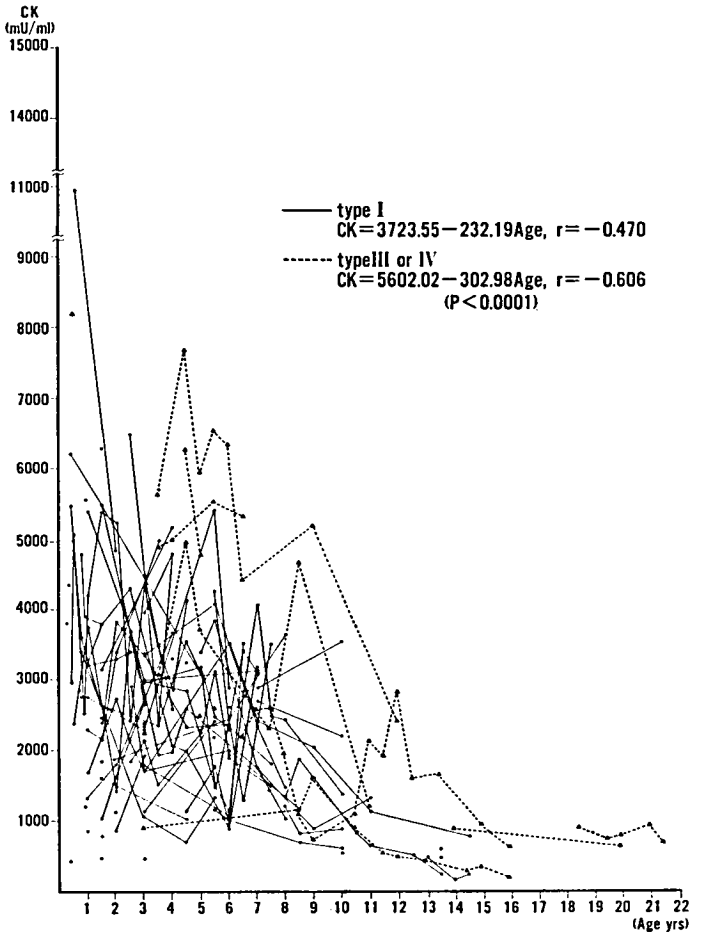


図4 Correlation between serum CK activity and the age of C. M. D.

c．LDH の推移（図3）：Ⅰ型，Ⅲ／Ⅳ型とも乳児期より高値を示し，その後加齢に伴い緩やかに減少，ともに12歳以降，13歳以降には正常値を示す例も見られた。しかし，Ⅰ型では数例が乳幼児期より正常上限値を示した。また，Ⅲ／Ⅳ型における平均値はⅠ型の1.2から2.5倍で推移した。活性値と年齢間にⅠ型では LDH＝902.29−36.83×Age(y), r＝−0.364, Ⅲ／Ⅳ型では LDH＝1260.43−55.26 ×Age(y)，r＝−0.691（P <0.0001）の相関直線を得た。

d．CK の推移（図4）：Ⅰ型，Ⅲ／Ⅳ型とも乳児期より高値を示し，以後加齢に伴い減少傾向を認めるも正常値を示す例はなかった。また，Ⅲ／Ⅳ型の平均値はⅠ型の1.5から2.5倍で推移した。活性値と年齢間にⅠ型では CK＝3723.55−232.19×Age(y), r＝−0.470, Ⅲ／Ⅳ型では CK＝5602.02−302.98×Age(y), r＝−0.606（P <0.0001）の相関直線を得た。

また，Ⅱ型2例の GOT，GPT 値は2歳代より正常範囲で，LDH 値は正常上限の1.3から2.3倍，CK 値は2から4倍を示した。

(2)GOT と GPT 両者の関係

a．Ⅰ型(図5)：同一症例で同時に採血した GOT，GPT 値の検査結果で，前者が後者より高値であった割合は，0歳以上5歳以下（A）では94%，5.5歳以上10歳以下（B）では80%，10.5歳以上（C）では100%であった。また，GOT 値と GPT 値の間にそれぞれ（A）群では GOT＝38.06＋0.78GPT, r＝0.608,（B）群では GOT＝26.93＋0.64GPT, r＝0.682,（C）群では GOT＝18.86＋0.69GPT, r＝0.696((A, B) P <0.0001,（C）P <0.01）と，相関関係

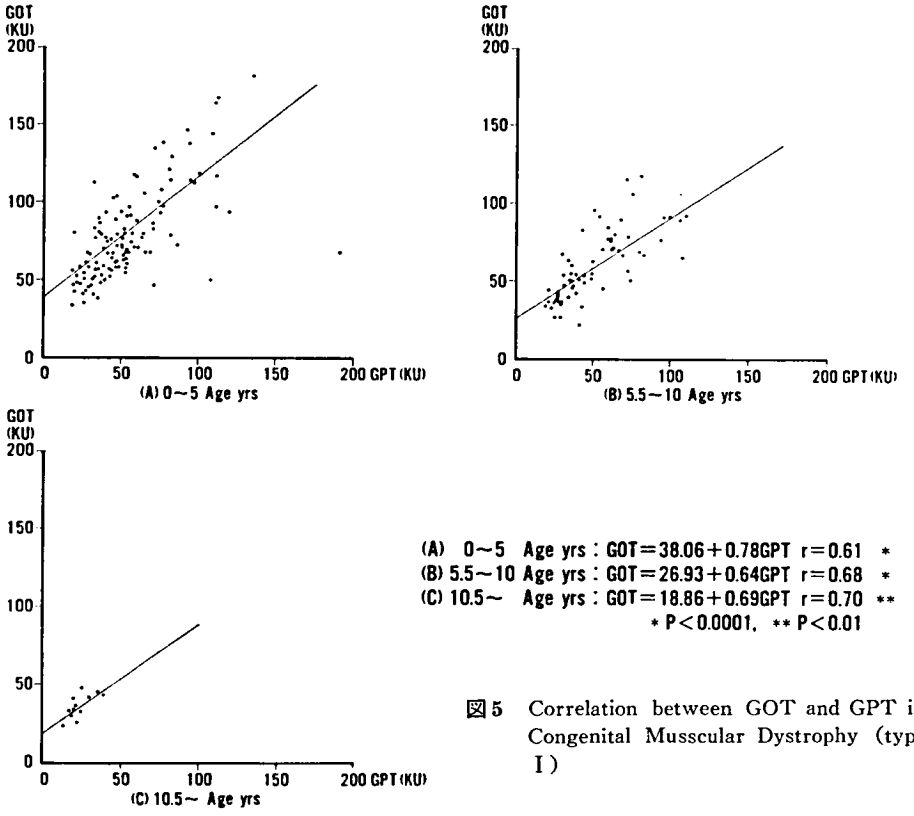


図5 Correlation between GOT and GPT in Congenital Musscular Dystrophy (type I)

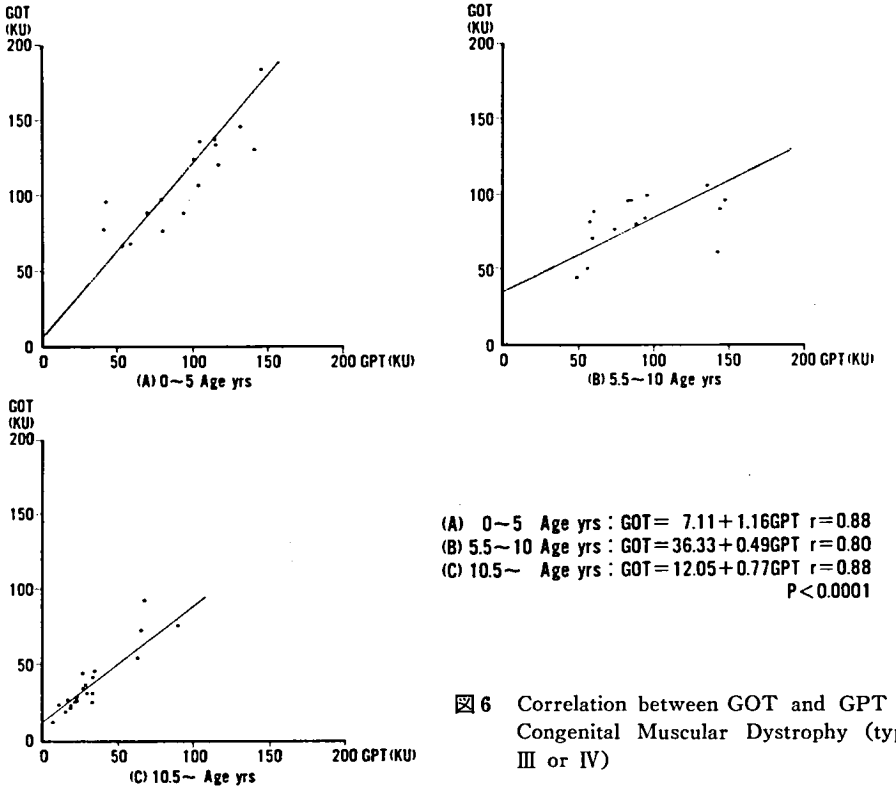


図6 Correlation between GOT and GPT in Congenital Muscular Dystrophy (type III or IV)

を認めた。

b．Ⅲ／Ⅳ型(図6)：前項と同様の割合は順に，(A)76%，(B)38%，(C)78%であった。また，GOT 値と GPT 値の間にそれぞれ(A) GOT＝7.11＋1.16GPT，r＝0.876，(B) GOT＝36.33＋0.49GPT，r＝0.799，(C) GOT＝12.05＋0.77 GPT，r＝0.883 (P＜0.0001) の相関関係を認めた。

考　察

FCMD の CK 値につき，以前我々は[1)2)3)] 新生児期より高値を示し，生後半年から6歳頃までは正常上限の10から50倍で変化するが，運動機能の低下する6歳を過ぎると低下，10歳代には正常値の5.6倍の値を示すと報告した。現在のところ，新生児期を含め乳児期早期の活性値に関する報告は少なく，今回も5カ月以前のデータは報告できなかった。しかし安藤[4)] は新生児期より CK 高値を示した例を確認しており，Sato ら[5)]，竹内ら[6)] も生直後に CK 高値を示した例を報告，本症では新生児期より異常高値を示す事は明らかである。今回の結果ではⅠ型，Ⅲ／Ⅳ型とも4酵素の活性値は乳児期より高値で，加齢と共に負の相関を示し減少した。また，以前我々は DMD における筋逡酵素の加齢による推移につき報告した[7)] が，先天型における CK, GOT, GPT, LDH 平均活性値は，DMD のそれに比し，Ⅰ型では順に約1/5から2/3倍，約1/4から2/3倍，約1/5から2/3倍，約2/5から2/3倍を，Ⅲ/Ⅳ型では順に約2/7から2/3倍，約2/7から5/6倍，約1/2から1倍，約1/3から5/6倍を示し，DMD，Ⅲ/Ⅳ型，Ⅰ型と運動量の多い順に高値を示した。これに反しⅡ型2例の筋漿酵素活性値は欧米の CMD 例と類似していた。

また今回，GOT 値と GPT 値の相関関係について検討したところ，Ⅰ型 CMD (FCMD) では10.5歳以上で100%が GOT＞GPT を示したが，DMD では0歳以上5歳以下で64%が，5.5歳以上10歳以下で45%が，10.5歳以上では41%が GOT＞GPT であった[7)]。GPT の半減期は GOT より長く，DMD の年長例での GPT 優位は病期の長さから説明可能である。しかし，FCMD は DMD より早期に発症進行し[8)]，骨格筋組織の CT 値の低下の度合は DMD のそれより強い[8)] にもかかわらず，FCMD では GPT 優位を示す例が少ない事を考えると，骨格筋における酵素含量の違い，膜透過性などの関与も考えられるが，これだけでは説明不能である。結論は今後を待ちたい。

文　献

1) Fukuyama, Y., Osawa, M., et al : Congenital progressive muscular dystrophy of Fukuyama type-Clinical, genetic and patholgical considerations-. Brain Dev. 3 : 1～29, 1981

2) 大澤真木子，鈴木暘子，ら：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** : 701～717, 1980.

3) 大澤真木子：筋疾患の生化学．小児科 MOOK, **12** : 262～274, 1980.

4) 安藤恒三郎：私信

5) Sato, S., Mizutani, M., et al : Three cases of congenital muscular dystrophy (Fukuyama type) including one case which was detected in the neonatal period. Brain Dev, **2** : 293, 1980.

6) 竹内山水，梶尾真人，ら：新生児期に血清 CPK 値，筋緊張亢進を認め筋生検で診断した先天性筋ジストロフィーの2例，大分県立病院医学雑誌，**16** : 102～105, 1987.

7) 池中晴美，大澤真木子，ら：Duchnne 型筋ジストロフィー患者におけるGOT, GPT, LDH, CPK 活性値の推移と GOT・GPT の相関に関する研究．脳と発達，**22** : 118, 1990.

8) 福山幸夫，新井ゆみ，ら：筋ジストロフィー症骨格筋病変の CT による評価―先天性を中心に―．厚生省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，247～250, 1989.

先天性筋ジストロフィー症，特に幼少例における下腿筋 CT 値変化について

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　新　井　ゆ　み，大　沢　真木子，炭　田　沢　子
宍　倉　啓　子，鈴　木　暘　子，平　沢　恭　子
須賀原　信　子，池　中　晴　美，斉　藤　加代子
平　山　義　人
東京女子医科大学小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 及び，福山型先天性筋ジストロフィー症 (FCMD) の幼少例に筋 CT スキャンを施行し，下腿各筋について Level detection 法を用いて，各筋の総断面積中でX線吸収度 (CT 値) がどの様な分布を示すか算出し (%断面積)，これの年齢による変化を両疾患で比較検討した。

DMD, FCMD ともに前脛骨筋，後脛骨筋はよく保たれる筋といわれているが，FCMD においては 2～3 歳過ぎより正常筋 CT 値の占める%断面積が加齢にともない減少していた。しかし，脂肪 CT 値の%断面積はほとんど含まず，病理学的には脂肪浸潤よりも筋の壊死，再生等多彩な変化の混在する時期であることが示唆された。一方下腿三頭筋において，FCMD で正常筋 CT 値の%断面積の低下とともに，脂肪 CT 値の%断面積が急激に増加し，筋組織の崩壊に次ぐ脂肪浸潤が極めて急速に起こっていることが示された。腓骨筋は中間のパターンをとって変化すると思われた。

序　言

骨格筋 CT スキャンは，筋病変を間接的，非侵襲的に評価する方法として応用が進んでいる。昨年度は，肉眼的所見に乏しい若年例に対して，筋平均 CT 値を用いた検討が，筋をより客観的に評価できる方法として有用であることを報告した[1]。今回はこれに加えて更に，各筋 CT 値がどの様な幅をもって加齢にともない変動するかを，より定量的に評価できるよう Level detection 法を用い，下腿筋につき分析し，Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 及び福山型先天性筋ジストロフィー症(FCMD) で比較検討した。

対　象

DMD 17例 (年齢６カ月～６歳，検査回数21回)，FCMD 12例 (５カ月～６歳，検査15回) を対象とした (表１)。

表１　対象症例

AGE (Y)	DMD	FCMD
>1	3	4
1	2	0
2	2	4
3	7	2
4	2	0
5	2	2
6	3	3
Total	21	15

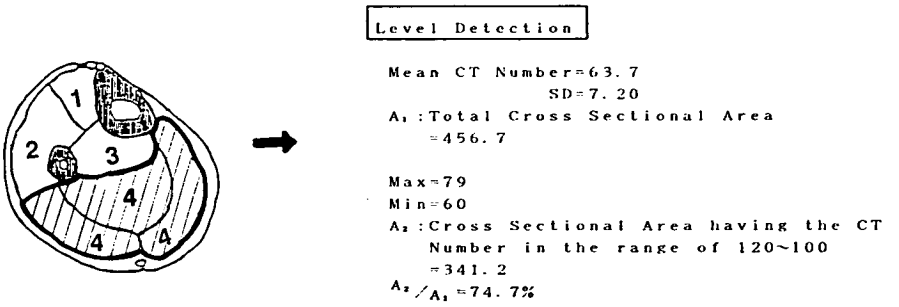


図1　Level detection による%断面積の算出方法

方　法

CT は日立 CT600 を用い，120 kV，300 mA，スライス幅 10 mm にて下腿最大周径部をスライスした。図1に示すように，トラックボールで各筋を囲うことにより筋全体の平均 CT 値が求められる。更に CT 内臓コンピュータをもちいた level detection 法によって，最大 CT 値と最小 CT 値に任意の数字を input することにより，この CT 値間のX線吸収度を示す筋の面積が示され，これが総断面積の何%を占めるか（%断面積）を算出させることができる。今回，CT 値を 120〜−100までは20毎に，101〜−200までは50毎にくぎり，それぞれの CT 値幅を示す筋の%断面積を求め，これにより，各筋全体における CT 値の変動幅を定量化した。更に各筋で，正常筋のX線吸収度である120〜40の値を示す筋の占める%断面積，及び脂肪の吸収度である−60〜−200の占める%断面積を求めた。これを両疾患で比較検討した。

結　果

①前脛骨筋：図2に，横軸に各 CT 値幅を，縦軸にその CT 値を示す筋の断面積をとり両者の関係を示した。DMD では全例で，CT 値はほぼ100から20の範囲にあり，80から40の間にピークを示す山型のグラフを呈し，いずれの症例もほぼ一致したパターンを示した。即ち，対象者年齢を通じて CT 値の変動がほとんどないことを示していた。

FCMD では，2〜3歳以後 CT 値の変動幅が広くなるとともに，DMD に比べて CT 値がやや低値に傾き，5歳過ぎにはこの傾向は著明となった。

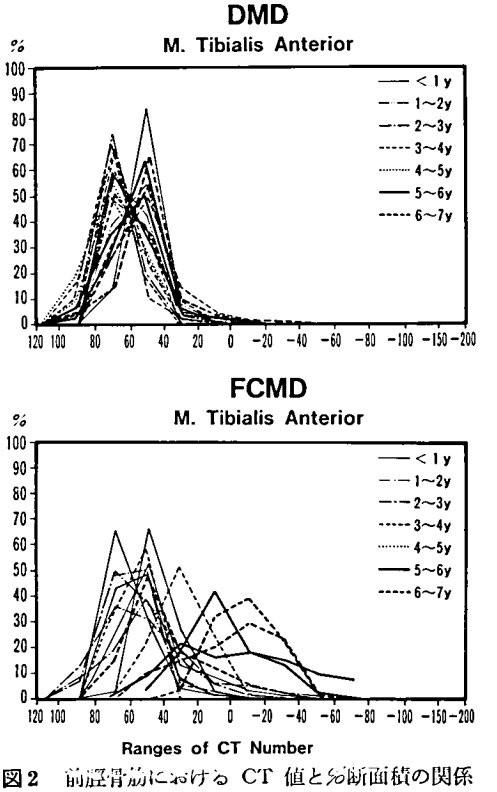


図2　前脛骨筋における CT 値と%断面積の関係

更に，正常筋に相当する CT 値の%断面積は，DMD ではどの年齢でも80%以上であったが，FCMD では2歳すぎには90〜10%とばらつきながら低下する傾向が認められた。ただし，脂肪に相当する CT 値の%断面積は1%以下であった。（図3）。

②後脛骨筋：DMD，FCMD とも前脛骨筋とほぼ同じパターンを示した（図4）。

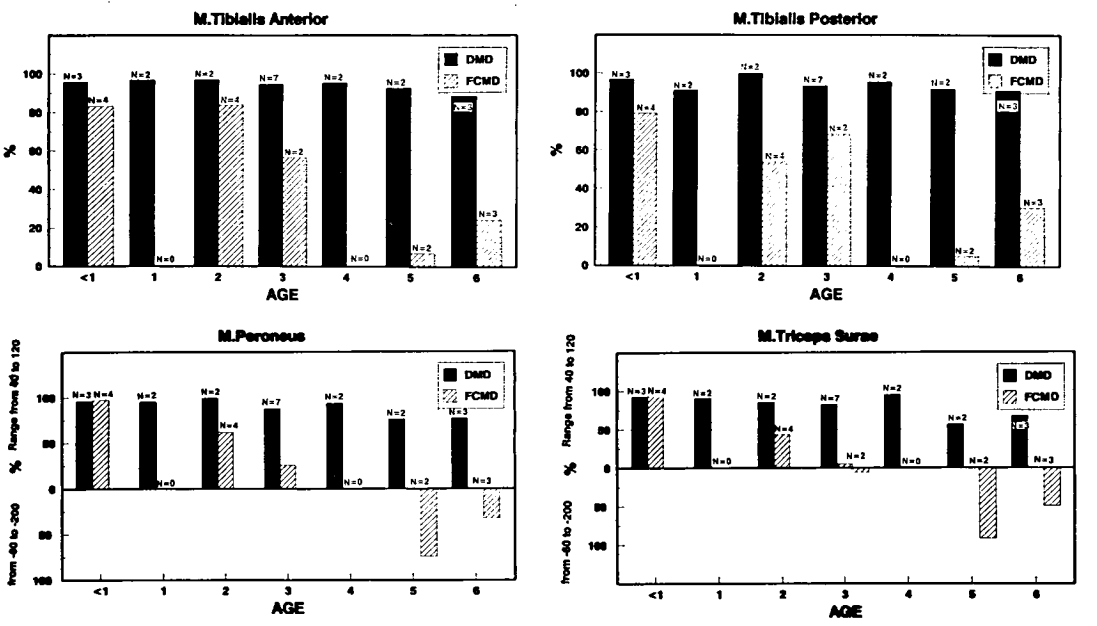


図3　下腿各筋における正常 CT 値を示す%断面積（上段）と脂肪 CT 値を示す%断面積（下段）。
前脛骨筋及び後脛骨筋では，脂肪 CT 値を示す%段面積が1%以下のためグラフに示されていない。

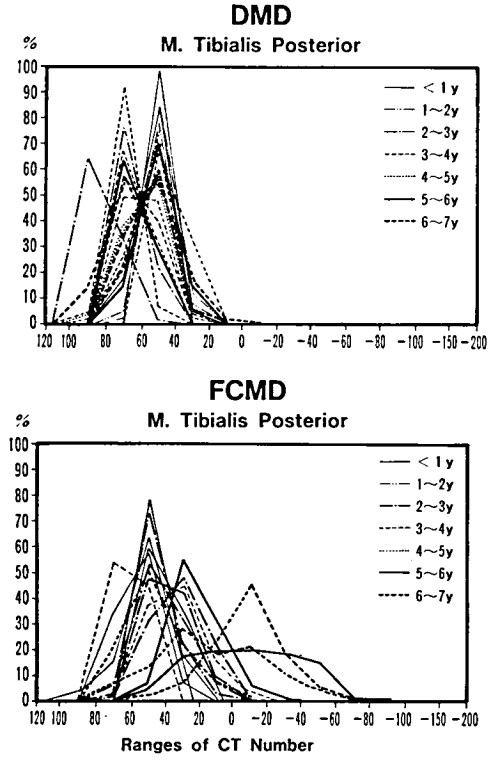


図4　後脛骨筋における CT 値と%断面積の関係

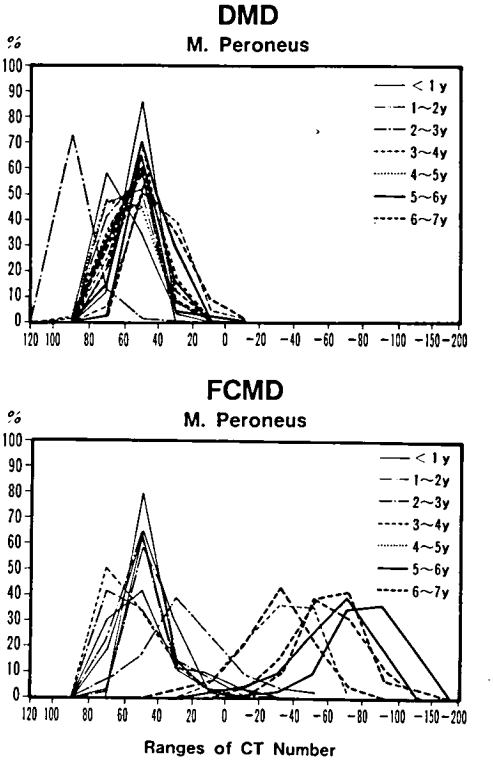


図5　腓骨筋における CT 値と%断面積の関係

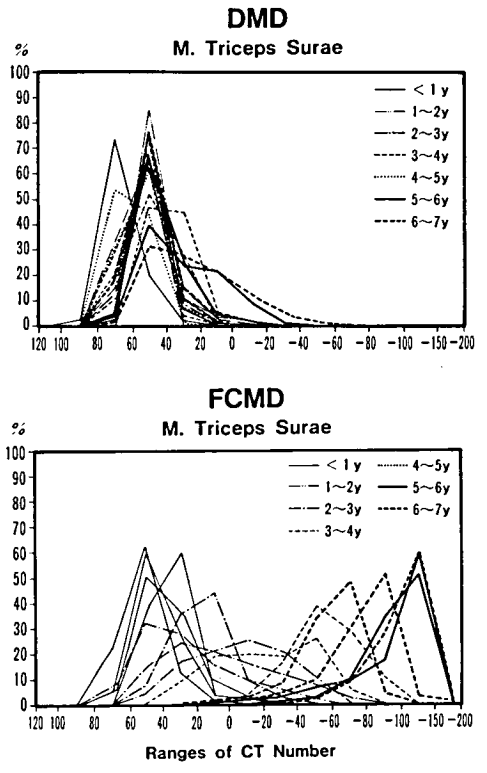


図6 下腿三頭筋における CT 値と%段面積の関係

(3)腓骨筋：DMD では前脛骨筋と同じパターンを示した。

FCMD では CT 値の変動幅は2～3歳より広がり，かつ急速にマイナス方向に傾いていった。(図5)。

また，正常筋の%断面積は，DMD においては3～4歳過ぎには80%と低下していたが，脂肪の%断面積は，全年齢0%であった。これに比べ，FCMD では2歳以後，正常筋の%断面積が60%以下に減少し，更に5歳以後，脂肪の%断面積は4～88%の増加を認めた（図3)。

(4)下腿三頭筋：DMD では前脛骨筋とほぼ同じパターンであったが5～6歳に CT 値の変動幅がマイナス方向にひろがっている症例が認められた。

FCMD ではどの症例も2歳過ぎに変動幅が著しく広がるとともに，CT 値がマイナス方向へ急速に傾いて行くのが認められ，この傾向は腓骨筋よりも著明であった(図6)。しかし，5～6歳過ぎにはむしろ CT 値幅が縮まる傾向が認められた。脂肪の CT 値の占める%は DMD でほぼ0であるが，FCMD では2歳過ぎより急激に増加し，6歳では50～97%を示した(図3)。

考　察

DMD, FCMD ともに前脛骨筋，後脛骨筋はよく保たれる筋であるといわれているが，FCMD ではすでに2～3歳より正常筋 CT 値の占める割合が進行性に低下してゆくことがわかった。しかし，脂肪の CT 値を呈する部分はほとんど含まず，病理学的には脂肪浸潤よりも筋の壊死，再生，細胞浸潤等多様な変化が混在している時期であることが示唆された。一方，下腿三頭筋では FCMD において，正常筋 CT 値の占める割合の低下とともに脂肪 CT 値の占める割合が急激に増加し，5～6歳過ぎには筋断面積のほとんどを脂肪の CT 値で占めていることから，筋組織の崩壊に次ぐ脂肪浸潤が極めて急速に起こっていることが示された。腓骨筋は両者の中間パターンをとって変化すると思われた。更に，DMD では同年齢群内で CT 値の変動幅のグラフはかなり一致しているのに比べ，FCMD では同年齢内でもばらつきがあり，FCMD の筋病変の進展に個人差があることが示唆された。

Level detection を用いた CT 値解析は，1987年に石原ら[2] が年長者の DMD について報告しているが，今回の機能退行前の幼少例についての検討で，CT 上肉眼的に筋組織がよく保たれている症例においても，筋病変の推移を詳細に知る方法として有用であることが示された。今後 DMD に関しては，より年長者を含め検討して行きたい。

文　献

1）福山幸夫，新井ゆみ，ら：筋ジストロフィー症骨格筋病変の CT による評価—先天性を中心に。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）平成元年度研究報告書，1990，247

2）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　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。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62年度研究報告書，1988，114

先天性筋ジストロフィー症の頭部 MRI

——福山型と非福山型の対比——

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

先天性筋ジストロフィー症は福山型及び非福山型に大別されるが，両型における中枢神経病変の差異を検討するため，MRI 検査を行った。福山型3例と非福山型1例において経時的にCT 及び MR 検査を施行した。MR 検査は1.5T超伝導装置（シーメンス社製）を用い，T1 強調反転回復（IR）法及び T2 強調スピンエコー（SE）法を行った。福山型では CT 上の白質低吸収域は幼少例に多いことから，MR 像は1才までと1才半以後を中心に経時的に撮影した。非福山型では1例において9才と13才の2回撮影した。3例の福山型では IR 法で髄鞘化遅延が認められたが，年齢と共に規則正しく進展した。一方，非福山型では末梢の髄鞘化は完成していたが，T2 強調像における大脳白質の広範な高信号域は9才と13才で変らず，脱髄と考えられた。3例の福山型にみられた脳回肥厚は非福山型ではみられず，両者における差異が明らかであった。

目　的

先天性筋ジストロフィー症（CMD）は出生時より著明な全身の筋力低下と筋緊張低下がみられ，筋生検で筋ジストロフィー様変化を示す疾患である。現在，福山型と非福山型に大別され，前者では後者に比し，知能障害と血清 CK 高値が明らかである[1)]。これまで CMD の中枢神経系病変は福山型では必須とされてきたが，最近では非福山型においても注目されている[2)3)]。特に頭部 CT 上，両者において大脳白質の低吸収域の存在が報告されているが，その成因については明らかではない。今回，我々は MRI を用いて，両者における中枢神経病変の差異について検討した。

症例及び方法

福山型3例（男1，女2）と非福山型の1男子例で，福山型の3例中2例は姉妹である（表1）。4例共，とくに周産期には著変なかったが，運動発達遅延が著明であった。血清 CK は福山型では 3,478～86,360 IU/l と著増していたが，非福山型ではごく軽度の上昇にとどまっていた。痙攣は福山型の3例で認められたが，非福山型にはみられなかった。福山型には3例共に有意語がみられなかったが，非福山型における言語発達は正常であった。筋生検では両型共，筋線維の壊死及び再生像，結合織の増生を認めた。

MR 検査は1.5T 超伝導装置（シーメンス社製）を用い，T1 強調反転回復（IR）法及び T2 強調スピンエコー（SE）法を行った。福山型では CT 上の白質低吸収域は幼少例に多く認められたことから，MR 像は1才までと1才半以後を中心に経時的に撮影した。非福山型では1

表1 Summary of Clinical Findings of 3 Cases of FCMD and a Case of non-FCMD

	Case 1	Case 2	Case 3	non-FCMD
Sex	Female	Female	Male	Male
Kinship	Sister to case 2	Sister to case 1	Second child (Older brother is well.)	Second child (Older brother is well.)
Age when last seen	2 years 5 months	5 years 3 months	2 years	13 years 2 months (dead)
Birth weight (g)	2,782	3,290	2,500	3,200
Gestational age (weeks)	39	39	40	40
Birth trauma	None	Strangulation of the umbilical cord	None	None
Parental consanguinity	No	No	No	No
Hypotonia since birth	−	−	−	+
Contractures since birth	−	−	−	+
Contractures appearing later	+	+	+	+
Pseudohypertrophy fo calves	+	+	+	−
Motor development				
head control	6 months	−	3 months	9 months
roll over	−	−	−	12 months
sit alone	−	−	15 months	9 months
Speech	−	−	−	normal
Convulsions	Convulsions without fever	Convulsions without fever	Convulsions with fever	None
Serum CK (<130IU/l)	86,360 at birth	9,700 12 days after birth	3,478 at 6 months	239 at 3 years
EEG	No paroxysmal discharges	Spikes in γ-parietal region	No paroxysmal discharges	normal
Muscle histology (Quadriceps muscle)	No biopsy	dystrophic	dystrophic	dystrophic

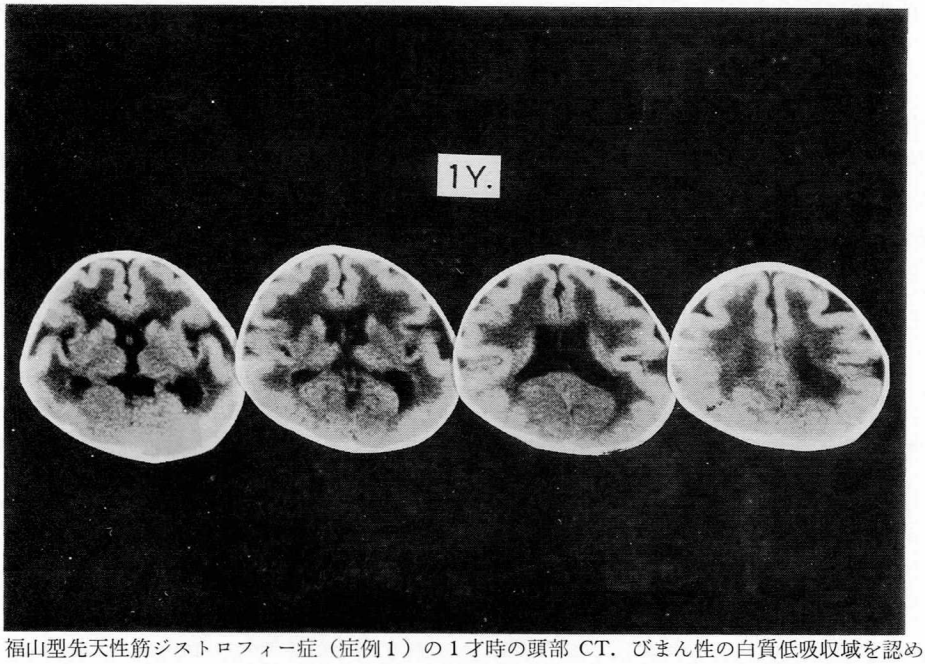


図1 福山型先天性筋ジストロフィー症（症例1）の1才時の頭部 CT．びまん性の白質低吸収域を認める。

例において9才と13才の2回撮影した。

結　果

福山型（症例1）と非福山型の頭部 CT を図1と2に示す。撮影の時期は前者は1才時，後者は9才6カ月時と異っているが，共に大脳白質にびまん性の低吸収域が認められる。次に，MR 像を図3～5に示す。福山型においては，IR 法では図3に示すように，どの年齢においても髄鞘化遅延が認められるが，年齢と共に規則正しく進展し，2才半頃には前頭部にごくわずかの髄鞘形成不全部位を残すだけとなっている。又，T2 強調像では，図4に示す如く，11カ月時に認められた白質の広範な低吸収域は年齢と共に軽減し，29カ月時には前頭部にわずかに残るのみとなっている。一方，非福山型では MR 像を9才5カ月と12才10カ月の2回撮影しているが，両者に差異はなく，図5に示すように，T2 強調像で大脳白質に広範な高信号域を認めている。IR 法では末梢部の髄鞘化は

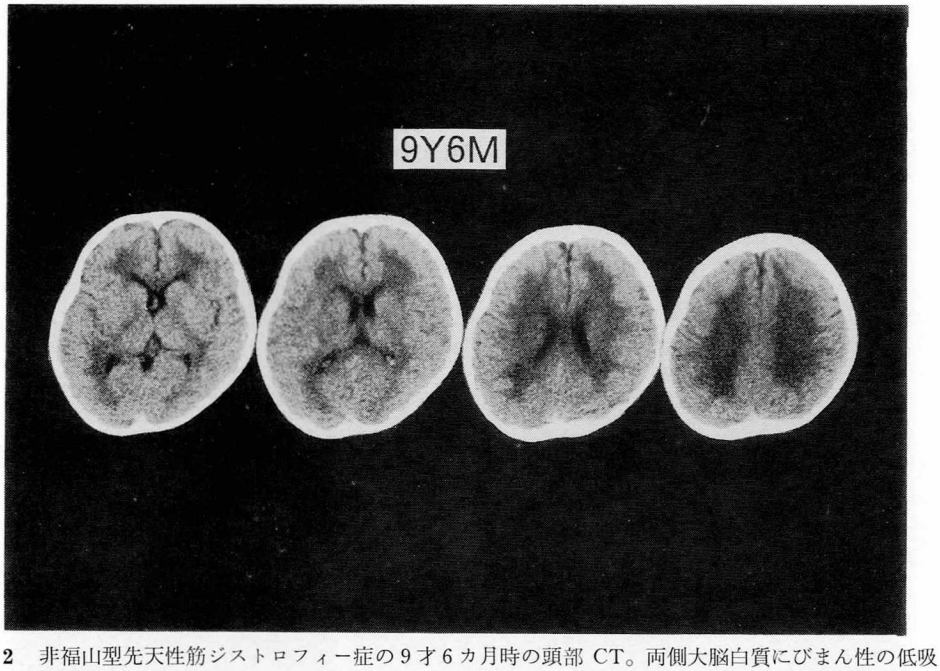


図2　非福山型先天性筋ジストロフィー症の9才6カ月時の頭部 CT。両側大脳白質にびまん性の低吸収域が認められる。

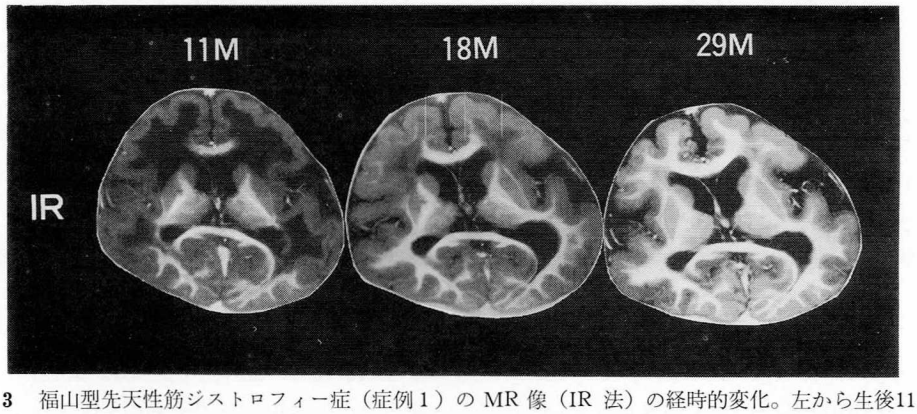


図3　福山型先天性筋ジストロフィー症（症例1）の MR 像（IR 法）の経時的変化。左から生後11カ月，18カ月及び29カ月時の像を示す。いずれの年齢においても髄鞘化の遅延が認められるが，年齢と共に規則正しく進展している。前頭部や側頭部には厚脳回が認められる。

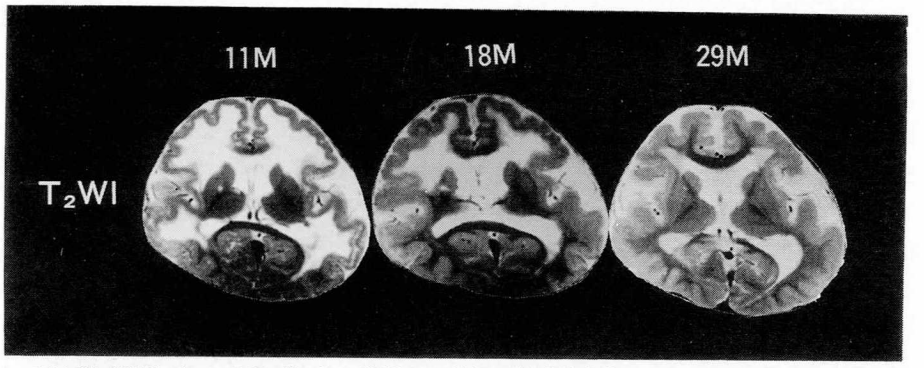


図4　福山型（症例1）の MR 像（T2 強調 SE 法）の経時的変化。左から生後11カ月，18カ月及び29カ月時の像を示す。髄鞘化のみられない白質は高信号域を示している。

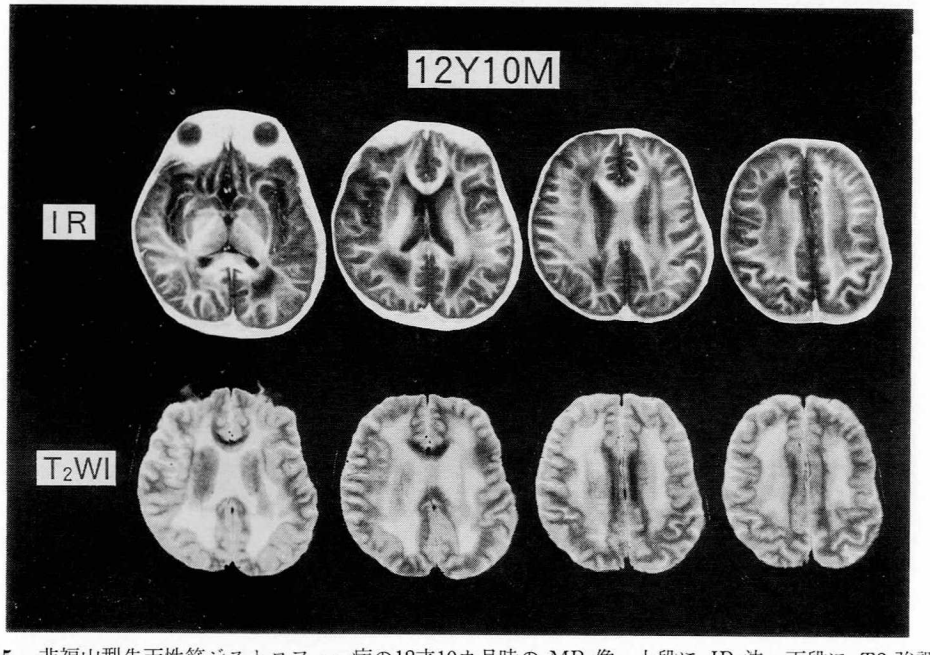


図5　非福山型先天性筋ジストロフィー症の12才10カ月時の MR 像。上段に IR 法，下段に T2 強調 SE 法を示す。T2 強調像では白質にびまん性の高信号域が認められる。IR 法では末梢の髄鞘化は完成していることがわかる。

十分に完成していることが明らかである。又，福山型では図3，4に示した症例1と同様，他の2例においても脳回肥厚が認められたが，非福山型ではみられなかった。

考　察

CMD の中でも福山型は最初の報告[4] 以来，本邦を中心に症例の集積が行われている。一方，非福山型は欧米を中心に報告が多く，occidental type との呼び方を提唱する人もある[5]。中枢神経系の病変は，福山型では必須であるが，最近では非福山型においても注目されている。しかし，両者には基本的に明らかな差があり，福山型では発達異常に基づく形成障害（奇形性病変）を示すのに対し，非福山型では奇形性病変はなく，頭部 CT で大脳白質の低吸収域を示すものがときにみられる程度である。福山型の脳病変は，胎生早期における神経細胞の移動と分化の停止に基づくものであり，無脳回，脳回肥厚または小多脳回など，脳の奇形性病変

が認められる。

これまでの頭部 CT による検索では，福山型および非福山型の両方で，大脳白質の低吸収域が認められているが，福山型では年齢と共にこの低吸収域は軽減し，髄鞘形成の遅れが示唆されている[6]。一方，非福山型の場合は，Egger 等[3]が3例について検討しているが，この内1例では CT 上の白質病変に進行がみられたこと，及びこの例の剖検では卵円中枢の脱髄と頭頂～後頭部及び側頭部に小多脳回が認められたと報告している。しかし，他の2例においては，白質低吸収域には変化が認められなかったと述べている。我々の非福山型の症例は，以前に CT では2度の検査で，病変に変化のみられなかったことを報告している[7]が，今回の MR 検査でも9才と13才の2回の撮影時において，病変には変化は認められなかった。以上より，非福山型の多くの症例では，CT で認められる白質の低吸収域には年齢による変化が乏しく，恐らくは発達の過程で一旦完成された髄鞘化が何らかの機序で破壊されていったのではないかと推測された。

まとめ

CMD にみられる CT 上の大脳白質の低吸収域の成因を MR を用いて検討した。福山型では乳児期からの経時的観察で，髄鞘化遅延が示唆されたが，非福山型では脱髄と考えられた。又，脳回肥厚は福山型の全例に認められたが，非福山型ではみられなかった。以上より，両者における中枢神経系病変は根本的に異っていると考えられた。

文　献

1）埜中征哉：先天性筋ジストロフィー。臨床のための筋病理入門，埜中征哉編，日本医事新報社，東京，1987年，p. 52.

2）Bernier JP, Brook MH et al : Myoencephalopathy : cerebral hypomyelination revealed by CT scan of the head in a muscle disease. Trans Am Neurol Assoc **104** : 244, 1979.

3）Egger J, Kendall BE et al : Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophies. Dev Med Child Neurol **25** : 32, 1983.

4）Fukuyama Y, Haruna T et al : A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Pediat Univ Tokyo **4** : 5, 1960.

5）Castro-Gago M, Pena-Guitian J : Congenital muscular dystrophy of a non-Fukuyama type with characteristic CT images. Brain Dev **10** : 60, 1988

6）Yoshioka M, Saiwai S : Congenital muscular dystrophy (Fukuyama type)---changes in the white matter low density on CT. Brain Dev **10** : 41, 1988.

7）Yoshioka M, Kuroki S et al : Congenital muscular dystrophy of non-Fukuyama type with characteristic CT images. Brain Dev **9** : 316, 1987.

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 (第2報)

——剖検所見との対比を含めて——

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]，長谷川　　毅[1]
中　野　今　治[2]，渡　辺　俊　明[3]

[1] 国立療養所下志津病院神経内科　[2] 東京大学脳研病理　[3] 東京大学放射線科

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) に伴う脳奇形は主に脳表の異常であり，生前の検討は困難である。我々は典型的 FCMD 3例，歩行した軽症非典型的 FCMD 1例，高度の知能障害を伴う Duchenne 型筋ジストロフィー1例の中枢神経病変を，三次元脳表 MR 画像にて検討し，典型例1例については剖検所見と比較した. FCMD 典型例3例とも小多脳回を認め，これは剖検所見と一致した。一方，臨床鑑別上問題となる歩行した軽症非典型例では小多脳回を認めたが，Duchenne 型例では異常を認めなかった。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る。本法により FCMD の小多脳回が描出され，その分布，性状も推定でき，本法は FCMD の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) は，骨格筋のジストロフィー変化の他に，知能障害や痙攣発作などの中枢神経症状を伴う特異な疾患である[1]，その中枢神経病変に関して剖検上，は，小多脳回，左右大脳半球の癒合等の脳奇形が報告されているが[1]，これらは主に脳表の異常であり，生前に検討することは困難である。

またさらに独歩不能を典型的とするならば，歩行可能であった軽症非典型的 FCMD と，高度の知能障害を伴う Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD-MR) とは臨床鑑別上問題となることがある。

前回我々は，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，その有用性を示した[2]。今回はその後貴重な剖検が得られたので，画像と比較検討するとともに，軽症非典型的 FCMD と DMD-MR との鑑別についても言及したいと思う。

対象と方法

本研究では，典型的 FCMD 3例，歩行した軽症非典型的 FCMD 1例，DMD-MR 1例の中枢神経病変を，共同研究者である渡辺の開発した三次元脳表 MR 画像[3] にて検討し，典型例1例については剖検所見と比較した。本法は 1.5 tesla 超伝導 MR 装置を用い，TR 52msec, TE 13msec 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

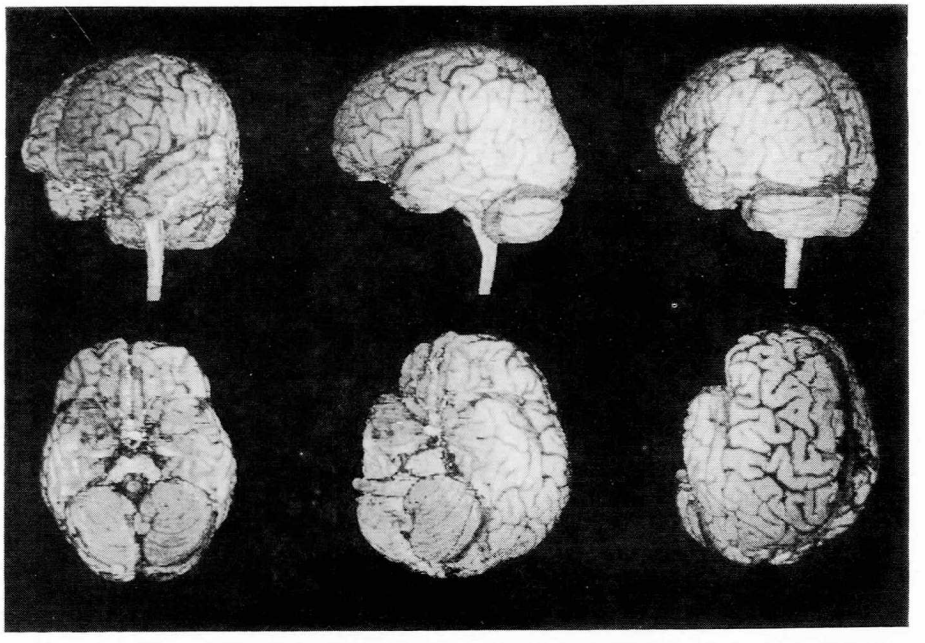


図1　正常対照例

表1　各症例のプロフィール

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
臨床診断	典型的 FCMD	典型的 FCMD	典型的 FCMD	非典型的 FCMD	DMH-MR
年齢，性	26y. F	22y. M	27y. M	11y. M	25y. M
最高運動能	四つ這い	四つ這い	四つ這い	独立歩行	独立歩行
IQ	28（8y）	39（7y）	36（10y）	42（8y）	34（8y）
早期関節拘縮	＋	＋	＋	＋	－
顔面筋罹患	＋	＋	＋	＋	－
痙攣・脳波異常	＋	＋	＋	－	＋

も鮮やかで，小脳についても folia が見える。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。

対象とした症例のプロフィールを表1に示す。症例1から3までは，典型的な FCMD である。3例とも最高運動能は四つ這いまで，IQ は田中ビネー30前後であった。なお症例3は，その後呼吸不全にて亡くなり貴重な剖検が得られたので，画像と比較検討した。症例4と5は，ともに高度の知能障害を伴うが，歩行可能であった症例で，臨床鑑別上問題となるところである。症例4は，早期関節拘縮を認め，また顔面筋罹患による特徴的な顔貌等から，臨床的には軽症非典型的 FCMD と診断されていた。一方症例5は，発症は0歳代であり痙攣・脳波異常を認めたが，早期関節拘縮や顔面筋罹患を認めず，臨床的には高度の知能障害を伴う Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD-MR）の診断であった。

結　果

症例1の三次元画像（図2）では，前頭葉に厚回様異常脳回を認め（a），これは側頭葉にも存在していた。よく見ると上中前頭回には，厚い脳回の中に小さな黒点状の陰影が存在し，非常に浅い脳溝の形成が推定される（a）。対照的

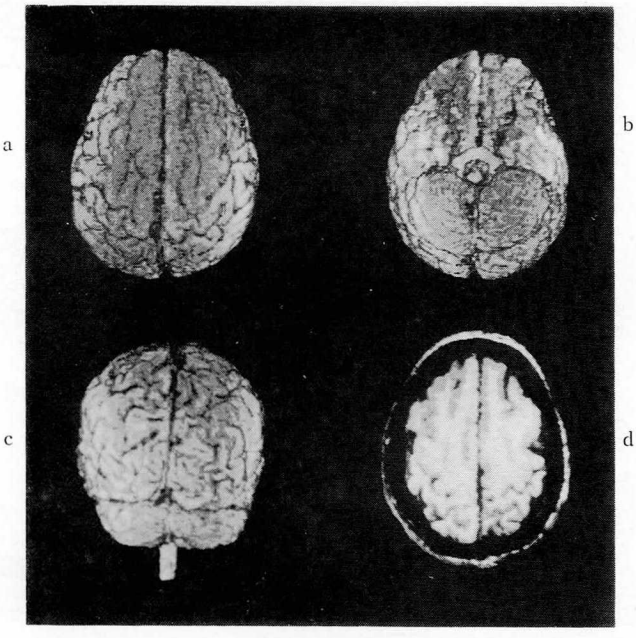


図2　症例1（典型的 FCMD）の三次元画像

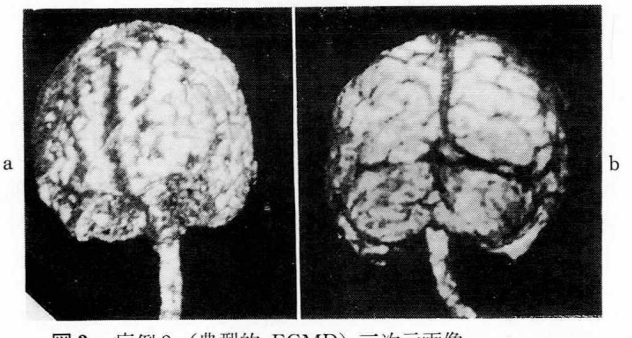


図3　症例3（典型的 FCMD）三次元画像

に後頭葉には，不規則な形をした小さな脳回を多数認めた(c)。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(c)。また脳底部で左右大脳半球の癒合を認めた(b)。さらに脳回の内部構造観察のために，各矢状断画像から水平断合成画像を作ると，白質の皮質内への噴水状の吹き出しがみられ(d)，これらの脳回異常は FCMD に伴う小多脳回と考えられた。また症例2では症例1と同様の所見を認めた。

次は症例3である。画像（図3）では前頭葉を中心に小脳回がいぼ状に集合したような厚回様異常脳回を認めた(a)。一方，後頭葉は症例1，2と異なり，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(b)。小脳も folia の形成が乏しいようである(b)。

この症例の剖検所見（図4）を示す。脳重は1270 g マクロの脳表所見では，前頭葉に，溝の小さな脳回が，いぼ状に集合したような異常脳回を認めた(a)。一方，後頭葉には，脳溝形成のほとんどないのっぺりとした大きな厚回様異常脳回を認め(b)，これらは画像と同様の所見であった。後頭葉割面にて白質の皮質内への迷入を認め（c），前頭葉 KB 染色で皮質細胞の層構造が失われているのがわかる(d)。以上，剖検所見でもこれらは FCMD に伴う小多脳回

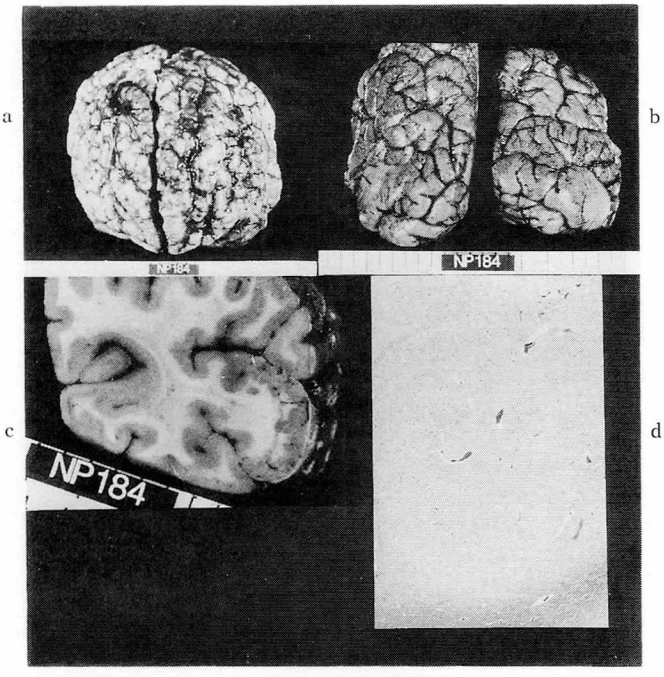


図4　同症例の剖検所見

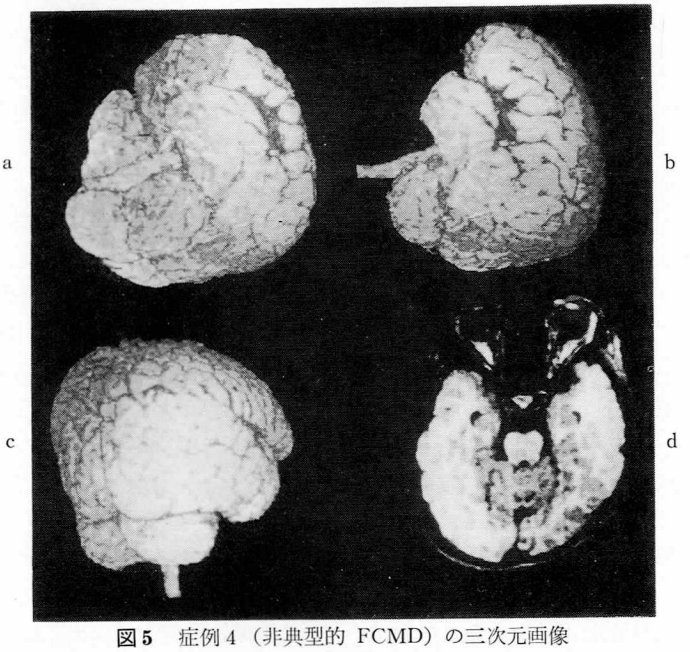


図5　症例4（非典型的 FCMD）の三次元画像

であり画像との一致をみた。その他，小脳上面の厚回様異常脳回，錐体路の走行異常も認められた。

以上，症例1～3より，本法により典型的 FCMD に特徴的な小多脳回が描出され，その分布，性状も推定することができた。

症例4と5は，前述のように，ともに高度の知能障害を伴うが，歩行可能であった症例である。症例4の三次元画像（図5）では，側頭葉を中心に，表面に浅い脳溝が存在すると思われ

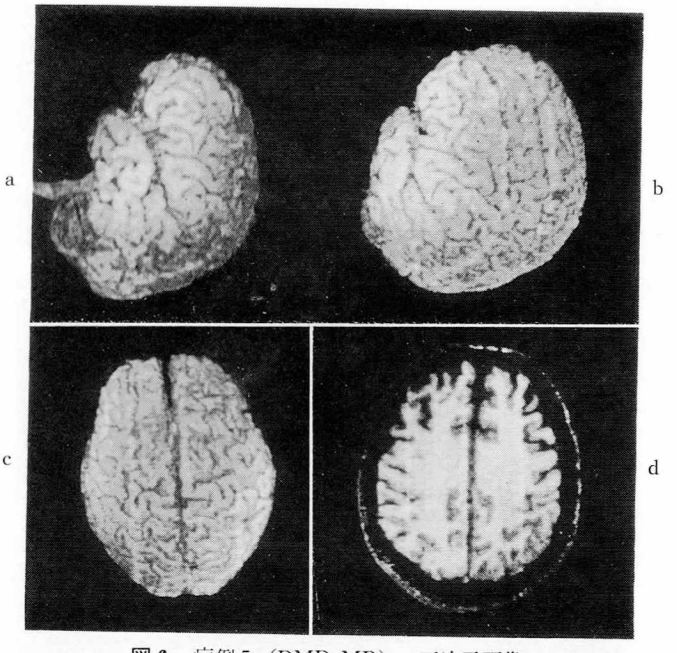


図6　症例5（DMD-MR）一三次元画像

る厚回様異常脳回を認めた(a，b)。一方，後頭葉には，前述の剖検例のようにのっぺりとした大きな脳回を認めた(c)。また割面合成画像では白質と皮質の disarrangement を認めた。一方，症例5（図6）では，脳回異常を認めず(a～c)，割面も正常であった(d)。これらにより症例4は軽症非典型的 FCMD，症例5は DMD-MR との確信を得た。

考察とまとめ

FCMD は本邦に多く，またその強い中枢神経病変の存在から筋ジストロフィー症の中で特異な地位を占めている。その中枢神経病変に関しては，従来，剖検上，小多脳回，左右半球の癒合，水頭症，髄鞘形成不全，錐体路走行異常等[1]の奇形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，脳表の異常であることにより，生前に検討することは困難な状態である。

吉岡ら[4]は MRI で厚脳回を示した FCMD 3例を報告している。しかし非連続的な CTスライスでは脳回異常の分布を把握することは困難であり，またより程度の軽いもの（年長例など）は描出されない可能性がある。

そこで我々は，特に脳回異常の描出に重点を置き，FCMD 症例の中枢神経系を，三次元脳表 MR 画像にて検討した。その結果，典型的 FCMD の小多脳回を描出することができ，その分布・性状を推定するとともに，これを剖検所見にて確認しえた。さらに軽症非典型的 FCMD と DMD-MR との鑑別も行うことができた。

近年，DMD に関しては抗 dystrophin 抗体による免疫化学的診断や DNA 診断が確立されたが，臨床的には典型的 FCMD であるが，dystrophin の完全欠損例[5]も報告されており，FCMD と DMD-MR との鑑別は必ずしも容易ではないときがある。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る。本法により FCMD の小多脳回が描出され，その分布・性状も推定でき，本法は FCMD の中枢神経病変の検出には，きわめて有用であった。本法を FCMD の確定診断のための新たな有力な手段と考えたい。

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) 戸田達史，松村喜一郎ら：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。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療関発に関する研究　平成2年度研究報告書，243，1990
3) Watanabe T, Ohtake T et al : Treedimensional brain surface image using MR image data. J Nucl Med **30** : 902, 1989.
4) Yoshioka M, Kuroki S et al : MRI of congenital muscular dystrophy : a comparison between Fukuyama type and non-Fukuyama type. J Neurol Sci **98** (supple) : 435, 1990.
5) Arikawa E, Arahata K et al : Dystrophin anlayin congenital muscular dystrophy. Neurology **40**(supple) : 206, 1990.

Ⅲ．病理

A. 剖検例・病理

プロジェクト研究Ⅲ 病　理
Ⅲ-A 剖検例・病理

筋ジストロフィー症剖検例の登録および神経筋疾患における内喉頭筋の病理組織学的検討

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学第一病理

共同研究者　布　村　進　作[1]，田　村　公　一[1]
森　内　　幹[2]，向　山　昌　邦[3]
[1] 徳島大学耳鼻咽喉科　[2] 徳島大学第一病理　[3] 国立療養所中部病院

要　旨

筋ジストロフィーおよび筋萎縮性側索硬化症剖検例の内喉頭筋の筋病理組織学的検索を行った。DMD では一般骨格筋に比し軽度であるが同様な筋原性萎縮を認めた。間質の綿維生結合組織の増生も筋脱落に比し軽度であり，喉頭機能は概ね保たれていると推測された。LG では，DMD と同程度の筋壊死，筋萎縮を認めたが硝子様変性は軽度であった。MyD では筋線維の脱落は概ね PMD より高度であり，喉頭機能不全に起因する呼吸障害および発声・構音障害が生じると推測された。ALS では，萎縮の程度は初発症状と相関はなく，前筋を除く大半の筋肉には明らかな神経原性筋萎縮がみられ，筋ジストロフィーに比し，その程度は高度であった。ALS では喉頭機能不全にもとづく，呼吸障害および発声・構音障害が生ずると考えられた。各種喉頭筋の変化を検索し，それらを総合して神経筋疾患における喉頭機能の異常を理解することが必要である。

1．筋ジストロフィー剖検例の登録

本年度16例が追加され総数317例になった。

疾患別には下表のごとくである。

DMD	244	L-G	13
Female DMD	2	Malignant L-G	1
Becker	3	FSH	3
Emery-Dreifuss	1	FCMD	24
Ullrich	2	Myoton MD	13
Distal	2	Unclassif	9
		Total	317

2．内喉頭筋の病理組織学的検討

神経筋疾患における咽喉頭の運動機能不全の病態を理解するため，筋ジストロフィーおよび筋萎縮性側索硬化症について内喉頭筋の筋病理組織学的検討を行った。

症例と検索方法

対象は遺伝，臨床症状および剖検にて確診の得られた DMD；10例，LG；2例，MyD：1例 ALS：8例，の計21症例および対照群の非神経筋疾患26例（急死23例，高度筋萎縮のあった慢性疾患3例）である。剖検時採取した内喉頭筋のパラフィン切片を用い，一般染色のほか，抗 slow twitch myosin，および 抗 fast twitch myosin 抗体の ABC 法による免疫染色にて筋線維型分類を行った。また筋萎縮の程度を客観的に評価するため画像計測システムを用い，筋線維径のヒストグラムを作製，AF（atrophy factor）を設定し比較検討を行った。AF の設定にあたり，非神経筋疾患急死例の筋線維径（15 μm から60 μm，平均 40 μm）をもとに 15 μm 未満の筋線維が萎縮と考えられたため，10 以上 15 μm 未満 の筋線維数に1を，5 μm 以上 10 μm 未満の筋線維数に2を，さらに 5 μm

未満の筋線維数に3を乗じ加算後，総筋線維数で除し1000倍した値を AF とした。

結　果

コントロール群の各種内喉頭筋は一般骨格筋と同様の染色態度を示し，抗 slow twitch myosin 抗体の免疫染色で濃染する1型筋線維と抗 fast twitch myosin 抗体で濃染する2型筋線維よりなっている（写真1）。筋線維1，2型の比率はすでに報告したように，甲状披裂筋では2型優位，後輪状披裂筋では1型優位であったが，大きな個人差が見られた[1]。非神経筋疾患急死例および高度萎縮例の AF の最大値は各々，30と110であった。

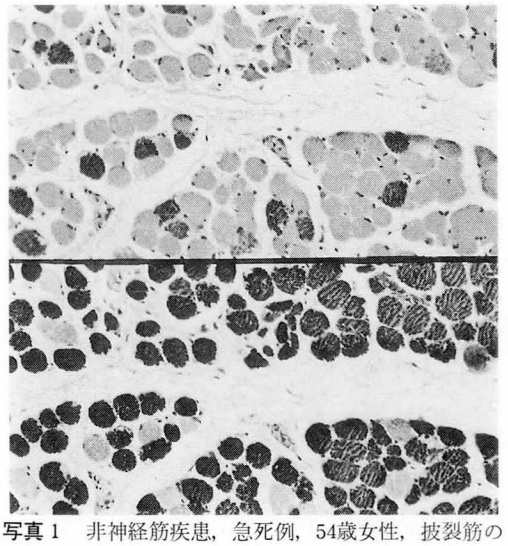


写真1　非神経筋疾患，急死例，54歳女性，披裂筋の連続切片。上段 slow twitch myosin，下段 fast twitch myosin 抗体の免疫染色。

DMD においては一般骨格筋と同様，筋線維の大小不同，断面の円形化，筋線維の硝子様変性・壊死および再生を認めた。間質には筋線維の脱落に比し，むしろ軽度で fine な線維化が見られた（写真2）。筋線維の大小不同は1，2型ともにみられ，その構成比率にも差異はなく，筋線維型の選択的障害はなかった。表1の如く，各内喉頭筋の AF は1，2型ともに300未満であり，両筋線維型とも同様の値を示した。後輪状披裂筋（後筋），甲状披裂筋（内筋）の AF はやや高値を示したが，各種内喉頭筋は同程度の値であり各筋間に有意差はなく，症例間の差異も軽度であった。

LG では筋線維の大小不同，小角状線維，筋線維分裂，筋壊死，再生および線維化をみるも，硝子様変性は DMD に比し軽度であり，多角形の輪郭を持つ筋線維が多数残存していた（写真3）。AF は DMD とほぼ同様であり，

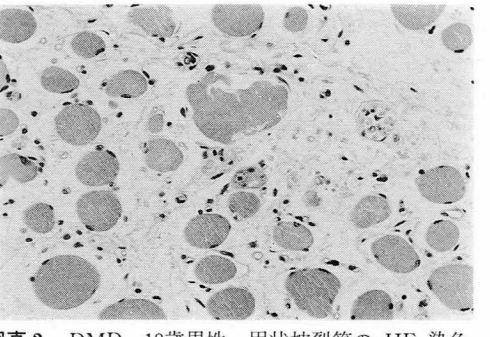


写真2　DMD，18歳男性，甲状披裂筋の HE 染色。

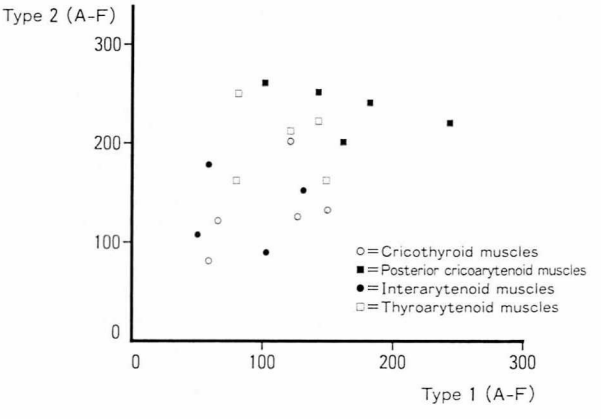


表1　DMD における各種内喉頭筋の AF

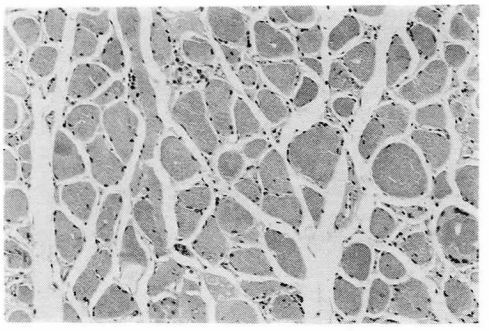


写真 3　LG，50歳男性，甲状披裂筋の HE 染色。

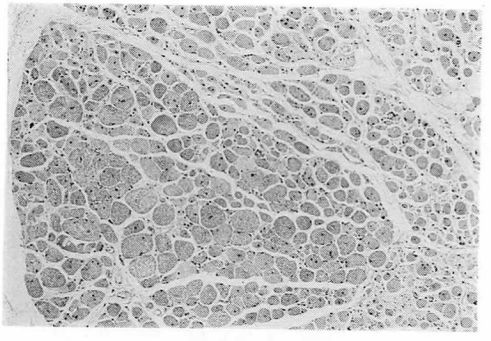


写真 4　MyD，54歳男性，披裂筋の HE 染色。

各種内喉頭筋は同程度の値を示した。

MyD においては多数の中心核を有する肥大筋線維，筋線維径の不揃い，（写真 4），線維性結合組織および脂肪織の増生を認めた。内喉頭筋間の病変の程度が異なっており，筋肉によっては PMD に比し脂肪織の増生および筋線維の

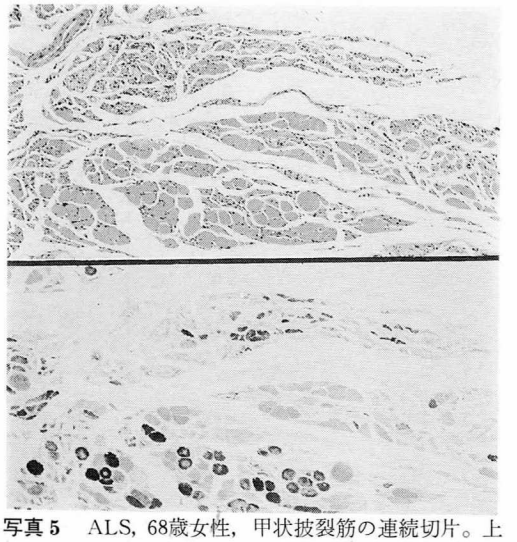


写真 5　ALS，68歳女性，甲状披裂筋の連続切片。上段 HE，下段抗 slow twitch myosin 抗体の免疫染色。

脱落が高度であった。

ALS では内喉頭筋間および症例間で筋萎縮の程度が異なっており，著明な筋線維径の不揃い，小角状線維，群生萎縮，同型筋線維集団および核集塊等の神経原性筋萎縮は後輪状披裂筋で最も高度な症例が多かった。（写真 5）。輪状甲状筋（前筋）では小角状線維が散見されるも，大群生萎縮は認めなかった。AF は全例で 110 を越え，前筋を除く全例で 300以上であり，後筋では1000を越える症例肉も認められた。筋線維萎縮は 1，2 型ともにみられるが，全般的に

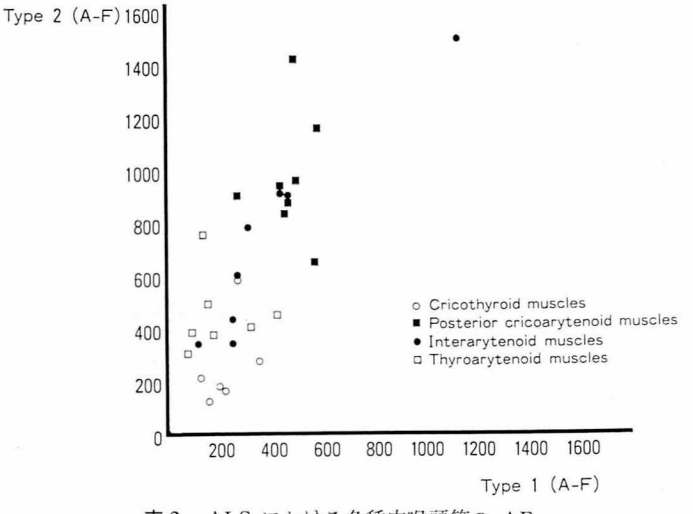


表 2　ALS における各種内喉頭筋の AF

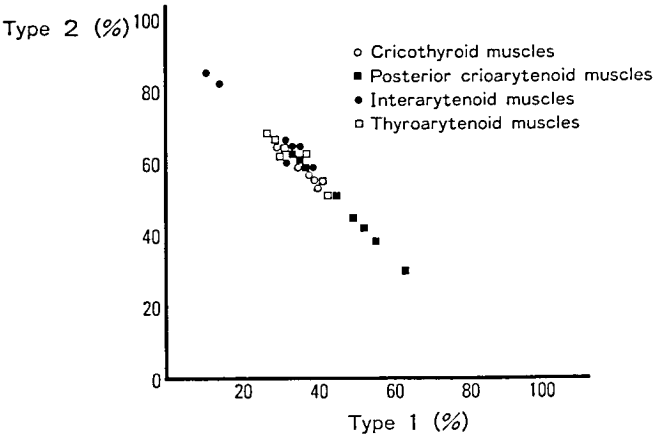


表3 ALSにおける各種内喉頭筋の構成比率

2型筋線維でAFは高値を示し，また1，2型筋線維の比率は2例において2型筋線維優位であった（表2，3）。

考　察

DMD, LG, MyDおよびALS剖検例の内喉頭筋の筋病理組織学的検索を行った。DMDでは一般骨格筋に比し，内喉頭筋の変性は軽度であるが同様な筋原性萎縮を認め，症例間および内喉頭筋間の差異は軽度であった。DMDの呼吸不全は，呼吸筋の変性萎縮と胸郭変形に起因する換気量の低下であるが[2]，呼吸筋としての内喉頭筋の変性萎縮が及ぼす影響は軽微であり，また末期に見られる弛緩性構音障害は[3]，呼気流の減少，口蓋咽頭および調音の各弁の機能不全が原因と考えられ，喉頭機能は概ね保たれていたと推測される。

LGにても筋線維の脱落，壊死を認め，AF値もDMDと同様であったが，DMDに比し硝子様変性の出現頻度は軽度であり，筋崩壊の機序の差異を反映しているものと考えられる。

MyDで中心核を有する筋線維の増加，筋線維の大小不同，筋線維分裂，筋線維の過収縮を見，筋肉によっては脂肪織および線維性結合組織の増生が高度であった。MyDでは時に肺胞低換気が見られるが[4]，呼吸筋の変性萎縮，脱落に起因する換気量の低下とともに，喉頭レベルでの障害により助長される可能性が示唆された。発声・構音障害とともに今後検討されるべき問題と思われる。

ALSでは前筋を除く大半の内喉頭筋に神経原性筋萎縮が認められた。筋萎縮の程度は初発症状との相関はなく，後筋が最も高度であった。また各種筋肉にて同型線維集団が見られ，神経再支配が生じていると考えられるが，内喉頭筋は声門開大筋と閉鎖筋の拮抗筋より成るため，どのような機能上の影響が生じているか検討の余地が残されている。

今回検索した神経筋疾患における内喉頭筋のAFは，前筋を除くALSの内喉頭筋に最も高値で，次いでMyDであり，DMDとLGはともに同様で比較的低値であった。神経筋疾患のAFは非神経筋疾患急死例に比し，全例高値を示したが，非神経筋疾患でも全身の筋萎縮が高度な例には同様な値を示す症例も認められた。各種喉頭筋の変化を検索し，それらを総合して各種神経筋疾患における喉頭機能の異常を理解することが必要である。

文　献

1）田村公一：ヒト内喉頭筋の酵素組織化学的検討。喉頭，**2**：99，1990
2）石原伝幸，他：Duchenne型筋ジストロフィーの呼吸障害。総合リハ　**14**：591，1986
3）Arnold G, Catherine SA : Clinical speech syndromes and the developing brain, ed. by Russel JL, Wanda GW, Neurology for the speech-language pathology, Butterworth Pub. Stoneham 1986 p. 233。
4）箭原　修：筋緊張性ジストロフィーの呼吸機能と動脈ガス。神経内科　**24**：289，1986

gad-mdx ダブルミュータントマウスの臨床病理学的研究

班　員　向　山　昌　邦
国立療養所中部病院臨床研究部

共同研究者　徐　俊　教，富　田　武
名古屋大学農学部

目　的

mdx マウスは筋のジストロフィー様変性を，gad マウスは脊髄薄束と末梢神経終末部の変性を示すミュータントマウスで，それぞれX染色体劣性および常染色体劣性遺伝をする。今回両マウスのダブルミュータントを育成することに成功したので，この動物の臨床像および病理像について検討した結果について報告する。

材料と方法

1）1984年に名古屋大学で発見された gad マウスと，1984年 Bulfield らによって発見された mdx マウスを用いて遺伝的複合により gad-mdx マウスを育成した。血中 CK 値を mdx の，pgm-1 の遺伝子を gad の標識として各個体を鑑別した。

2）gad-mdx マウスの成長状況と神経症状をくわしく観察した。

3）50日齢のマウスについて，四肢筋，中枢および末梢神経，内臓を採取し，病理組織学的に検索した。

結　果

1）臨床像

体重の増加は対照（B10 マウス）に比べると劣っている。(図1)。動作は多少鈍いが，80日齢までの観察では明らかな神経学的異常を認めなかった。

2）病理組織学的所見

①四肢筋：壊死性筋線維や中心核をもった筋線維が群をなして存在する(図2)。円形細胞浸潤が所々にみられる。再生筋線維や肥大筋線維を散見する。NADH 染色(図3)や ATP 染色

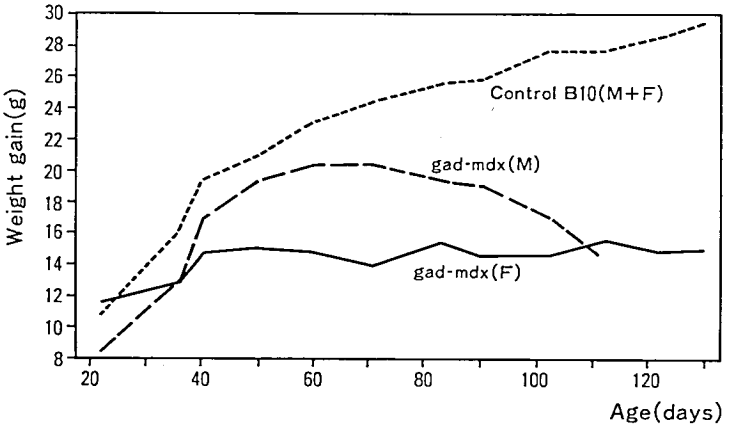


図1　gad-mdx マウスの体重曲線。対照（B10 マウス）と比べると体重獲得が劣る。

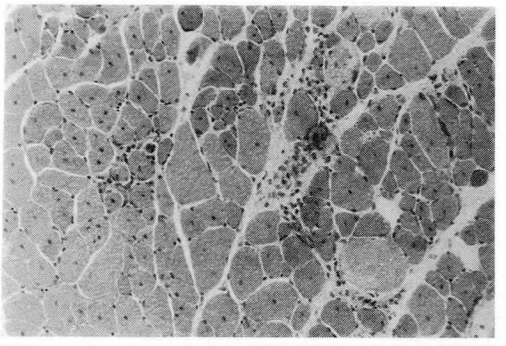


図2　gad-mdx マウスの大腿四頭筋。多数の筋線維の壊死，中心核，細胞浸潤を認める。HE 染色 350×。

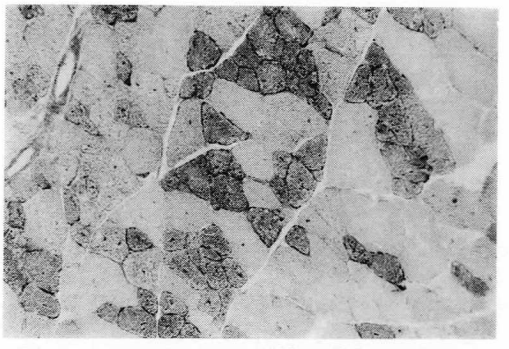


図3　gad-mdx マウスの大腿四頭筋。fiber type grouping を認める。NADH 染色 350×。

では2型の筋線維が fiber type grouping を示す。

②神経系：脳，脊髄，末梢神経には光顕的に著変を認めない。坐骨神経のエポン包理厚切り標本にて検討した有髄神経線維の直径は平均 4.91±1.40 μ で対照（5.31±1.90 μ）に比べて小さい。

③内臓：心，肺，肝，腎には異常を認めない。

考　察

mdx マウスは臨床的に筋力低下や運動障害が目立たず，体重増加の程度も対照マウスと同じであるが，筋の病理組織学的検査では，筋線維の壊死，再生像，中心核，細胞浸潤など多彩な所見を認める。神経系には異常を認めない。

一方 gad マウスは生後約80日齢より体幹のふらつきと下肢の運動障害を発現する。病理組織学的には脊髄薄束と末梢神経終末部の変性を認める。筋では神経原性変化をみる。

gad-mdx マウスは，臨床像でも病理像でも，この両者の特徴を引きつぐことが期待されるが，今回検索した50日齢の gad-mdx マウスでは，①体重増加が対照に比べて劣っているが，臨床的に神経学的異常は目立たない，②病理組織学的には，四肢筋で活発な筋線維の壊死，再生像が見られ，貪食細胞や中心核筋線維も含めて mdx マウスの筋病変と同一のものと考えられる，③gad-mdx マウスに見られる薄束の変性や軸索腫張（axonal dystrophy）は認めなかったが，これは年齢的要因によるものであり，今後日齢を経た動物を検索すれば，これらの病変が出現する可能性が大きい，など本マウスは mdx と gad の両形質を引きついでいると思われる。

mdx マウスでは著明な筋線維壊死があるのに筋力低下の発現と進行がみられない点は，ヒトの筋ジストロフィーと病態が異る。少しでもヒトの病態に近いモデル動物をつくる研究の一環として本マウスが育成された経緯もあり，今後さらに年齢を追っての研究をすすめてゆく予定である。

ま と め

50日齢の gad-mdx ダブルミュータントマウスの諸臓器を病理組織学的に検索した。四肢筋には活発な筋線維の変性と再生像が見られ，mdx マウスのそれと同一の病変と考えられた。gad マウスに特徴的な後索の変性や軸索腫脹は認めなかったが，これは今回検索したマウスが若かったためと考えられる。

文　献

1）Bulfield G, Siller WG, et al : X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. Proc Natl Acad Sci USA **81** : 1189-1192, 1984

2）Yamazaki K, Mukoyama M, et al : Gracile axonal dystrophy (GAD), a new neurological mutant in the mouse. Proc Soc Exp Biol Med **187** : 209-215, 1988

3）Mukoyama M, Yamazaki K. et al : Neuropathology of gracile axonal dystrophy (GAD) mouse. An animal model of central distal axonopathy in primary sensory neurons. Acta Neuropathol **79** : 294-299, 1989

4）向山昌邦：神経原性筋疾患。病因および病態。筋病理学（檜沢一夫，埜中征哉ほか編），文光堂，東京，1989，p. 294～304

「呼吸筋セントラルコア」の組織化学的検討

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院

共同研究者　野　崎　博　之，山　田　和　子，佐々木　　明
高　嶋　修太郎，儀　武　三　郎，青　柳　昭　雄
国立療養所東塙玉病院

要　旨

これまで我々は呼吸不全患者の呼吸筋に呼吸筋疲労を反映した病理学的変化と考えられている「呼吸筋セントラルコア」を見いだして発表してきた。今回呼吸困難の持続期間とセントラルコアの発現時期の関係について検討したので報告する。対象は当院において1985年より1989年6月までに死亡し，剖検時に呼吸筋の凍結標本をつくり得た成人42例を対象とした。対象疾患は呼吸筋疲労の因子のみを反映していると考えられる非神経筋疾患患者24例とした。これらの対象患者につき，労作時呼吸困難の出現時期と呼吸筋のコアの有無について検討を加えた。「呼吸筋セントラルコア」は Hugh Jones 分類4度以上の呼吸困難出現後1カ月以内ではほとんど認められず，1カ月以上で認められた。「呼吸筋セントラルコア」は労作時呼吸困難の発現後早期に出現することが示唆された。

はじめに

我々は1979年より Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD と略す）患者の呼吸筋に高率に「呼吸筋セントラルコア」を認めて発表してきた[1]（表1）。この変化は ALS などの神経筋疾患・一般の呼吸不全を呈する疾患でも認められたことから，呼吸筋疲労を反映した病理学的変化であると考えられる[3]。これまではセントラルコアの発現時期と呼吸困難の持続時間の関係は不明であった。筋ジストロフィーや神経筋疾患では原病による因子が重なるため，疲労の因子のみを反映していると考えられる非神経筋疾患を対象としてセントラルコアの発現時期を検討したので報告する。

対　象

対象（表2）は国立療養所東埼玉病院において1985年より1989年6月までに死亡し，剖検時に呼吸筋の凍結標本をつくり得た成人42名を対象とした。対象疾患は ALS や筋ジストロフィーなどの神系筋疾患を除き，さらに呼吸不全発症時期の不明な症例を除外し，24名とした。これらの対象患者につき呼吸困難の持続期間と呼吸筋のセントラルコアの有無について検討を加

表1　Duchenne 型筋ジストロフィー呼吸筋のセントラル・コア変化[2]

死　因		セントラルコア変化	
		横隔膜	肋間筋
肺胞低換気	39/47 (83.0%)	33/99 (100%)	29/31 (93.5%)
左心不全	5/47 (10.6%)	5/ 5 (100%)	1/ 3 (33.3%)
肺　炎	2/47 (4.3%)	2/ 2 (100%)	1/ 2 (50 %)
腎動脈閉塞	1/47 (2.1%)	1/ 1 (100%)	1/ 1 (100 %)

表 2　対象：呼吸不全発症時期から明らかな成人剖検例24例（神経筋疾患を除く）

(1)	性別　男性	15例
	女性	9例
(2)	平均年齢	66.8歳
(3)	基礎疾患	
	呼吸器疾患	
	肺結核	5例
	閉塞性肺疾患	3例
	拘束性肺疾患	2例
	肺炎・その他	5例
	悪性腫瘍	8例
	その他	1例

表 3　方法：死後 6 時間以内に横隔膜，第 2・9 助間筋等を採取し凍結固定

組織化学的染色：	H&E, Gomori のトリクローム変法
	PAS, oil red O
	NADH-TR SDH, MAG
	CCO, acid-P, alkali-P
	NSE, ATPase, AChE, その他
	電子顕微鏡的検索

えた。

方　法

我々は通常死後 6 時間以内に剖検し，筋肉採取後直ちに液体窒素で冷却したイソペンタン中にて採取筋を凍結固定している。採取部位は横隔膜，第 2・9 助間筋等で，一部は電子顕微鏡

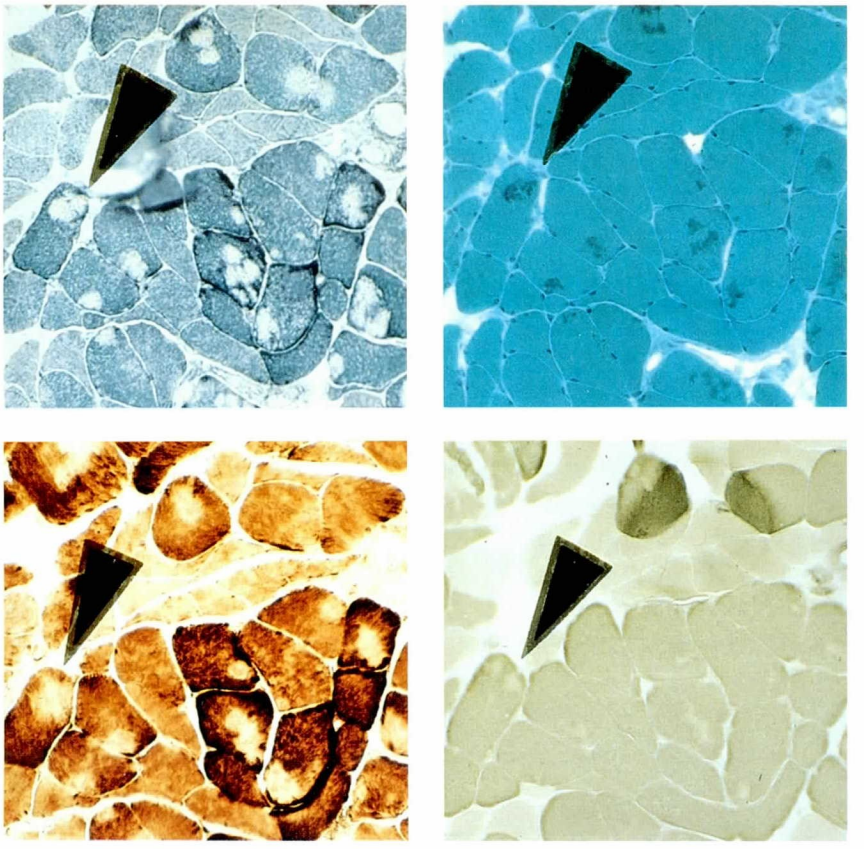


図 1　「呼吸筋セントラルコア」の各種染色標本
左上 NADH-TR，右上 Gomori のトリクローム変法，左下 cytochrome c oxidase，右下 ATPase 染色。左上の Gomori のトリクローム変法で homogeneous に染色され，その他の oxidative enzyme の染色では陰性である。矢印は同一線維を示す。

用に2.5％グルタールアルデヒド液で固定している。20°C に冷却したクリオスタットにて，厚さ 8〜10 μ の連続切片を作成し，H & E, Gomori のトリクローム変法, PAS, oil red O 染色の組織学的染色の他，組識化学的染色として NADH-TR, SDH, menadione linked α-glycerophosphate dehydrogenase, cytochrome c oxidase, 酸およびアルカリフォスファターゼ，アセチルコリンおよび non specific esterase, ATPase (routine および pH 4.6 と 4.3で前処理)，フォスフォリラーゼ染色を施行（表3）している[4]。

「呼吸筋のセントラルコア」の組織学的クライテリアは H & E 染色または Gomori のトリクローム変法にて homogeneous に染色され，oxidative enzyme 染色にて陰性の構造物を認めた場合のみセントラルコア陽性例と診断してきた（図1）。

図2は肺癌のため呼吸不全発症後約2カ月で死亡した症例の呼吸筋標本である。左の Gomori のトリクローム変法では homogeneous に染色され，右の NADH TR 染色では陰

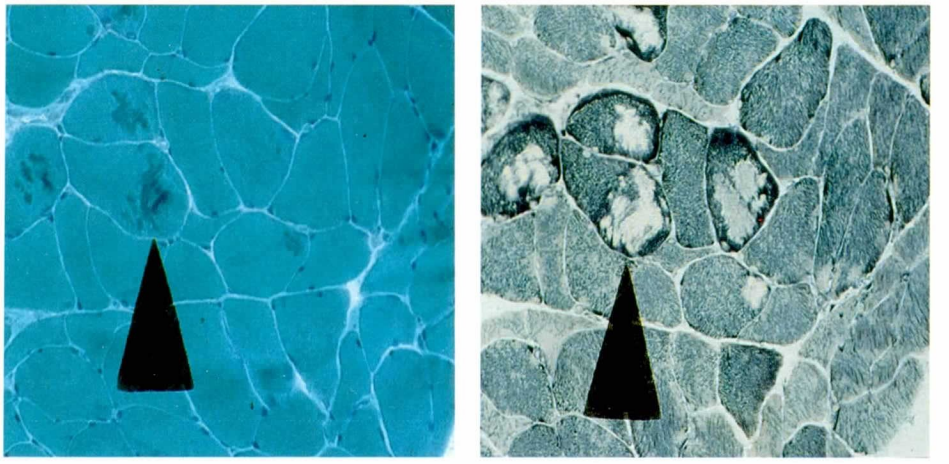


図2　68歳で死亡した肺癌患者（男性）
Gomori のトリクローム変法(左)では homogeneous に染色され，NADH-TR（右）では陰性の部分を認める。矢印は同一の線維を示す。

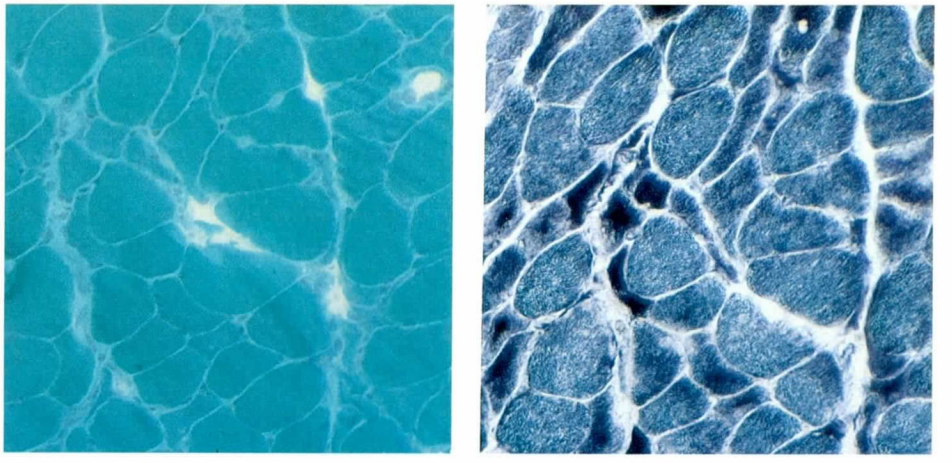


図3　43歳で死亡した肺癌患者（男性）
Gomori のトリクローム変法（左）では homogeneous な部分は認められず，NADH-TR（右）でも陰性の部分は認めらい。

表4　対象患者24例の年齢・性別・基礎疾患

症例	年齢	性別	基礎疾患	セントラルコア	発症後の期間
4	62	男	食道癌	(+)	約3カ月
5	70	男	脳梗塞・肺炎	(−)	約1カ月
6	64	女	肺癌	(−)	約3週間
7	67	女	肺線維症	(+)	約一年
8	68	男	総胆管癌	(−)	なし
10	78	男	喉頭癌・肺結核	(+)	約5カ月
11	71	女	COPD	(+)	約6カ月
12	61	男	胃癌・肺結核	(+)	約7週間
14	63	男	肺結核・肺性心	(+)	約2カ月
15	72	女	肺癌	(+)	約6週間
17	67	女	糖尿病・下垂体腫瘍	(−)	約1カ月
20	58	女	COPD	(+)	約2年
21	71	男	肺結核・肺性心	(+)	約2年
23	90	男	肺結核・前立腺腫瘍	(−)	約1カ月
25	45	女	気管支拡張症	(+)	約4年
26	62	男	肺結核・肺塞栓症	(−)	約3週間
27	65	男	肺結核・肺真菌症	(−)	約7週間
28	43	男	肺癌	(−)	約4週間
29	85	女	肺結核・肺性心	(+)	約3年
30	68	男	肺癌	(+)	約2カ月
32	77	女	脳梗塞・肺炎	(+)	約5週間
34	64	男	肺炎	(−)	5日間
39	56	男	急性呼吸不全	(−)	10日間
42	78	男	PSS・間質性肺炎	(+)	約1カ月

表5　年齢・性別とセントラルコアの有無

性別とセントラルコアの有無

	コアあり	コアなし
男性	7例	8例
女性	7例	2例

(N.S.)

年齢とセントラルコアの有無

	コアあり	コアなし
年齢	68.1±10.7	64.9±11.7

(N.S.)

表6　呼吸不全の期間とセントラルコアの有無

セントラルコアあり	呼吸不全の期間	セントラルコアなし
●	1カ月以内	◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆
●●●●●●	3カ月以内	◆
●●	1年以内	
●●●●●	1年以上	
14例	合　計	10例

性の部分が見られる。本症例ではセントラルコア陽性と判定された。

図3は肺癌のため呼吸不全発症後約4週間で死亡した症例の横隔膜標本である。左のGomoriのトリクローム変法ではhomogeneousな部分はなく，右のNADH TR染色でも陰性の部分はみられず，セントラルコア陰性と判定された。

結　果

表4は対象患者24例の年齢・性別・基礎疾患ならびに呼吸筋のセントラルコアの有無を示している。結果はセントラルコア陽性例14例で，陰性例は10例であった。対象患者のセントラルコアの有無と性別ならびに年齢について検討してみましたが有意差を認めなかった（表5）。

表6はHugh Jones分類4度以上の症状出現後の期間とセントラルコアの有無について検討したものである。セントラルコア陽性例はほぼ

症状出現後1カ月以上経過したもので，陰性例は1カ月以内であるということが判明した。

考　案

当初は筋ジストロフィー患者から発見された「呼吸筋のセントラルコア」も慢性呼吸不全患者にみられることが判明し，「呼吸筋のセントラルコア」は呼吸困難のために過呼吸を行い，その結果呼吸筋が破壊され出現するものと想定されてきた。実験的には Ciesielski らにより犬の横隔膜長期電気刺激により同様の所見が呼吸筋に認められると1983年に既に発表されているが，その発現時期は約3カ月後とされている。

DMD 患者の大部分では末期には呼吸不全を呈しており，呼吸筋は疲労状態にあると推察され，ここに過度の負荷をかければ呼吸筋の overuse の状態を増悪することが考えられる。今回の結果からは一般の呼吸不全患者でも Hugh Jones 分類4度以上の呼吸困難を訴える患者の呼吸筋トレーニングの開始時期の選定には十分な考慮が必要と考えられ，DMD 患者ではさらに慎重に行わなければならないと考えられた。

まとめ

剖検24例を対象として，呼吸困難症状の持続時間と「呼吸筋のセントラルコア」の有無について検討した。「呼吸筋のセントラルコア」は Hugh Jones 分類4度以上の呼吸困難出現後1カ月以内ではほとんど認められず，1カ月以上で認められた。今回の検討では呼吸困難出現後1～3カ月以内に「呼吸筋のセントラルコア」が発現することが示唆された。

文　献

1）石原傳幸，井上満ら：横隔膜筋に core 構造を認めた Duchenne 型筋ジストロフィーの1例，神経内科，**12**：495 497，1980

2）石原傳幸，宮川雅仁ら：呼吸筋疲労にみるセントルコア，呼吸と循環，**36**：137 143，1988

3）金野公郎：呼吸筋不全の診断と治療。日本医事新報，**3118**：3～8，1985

4）埜中征哉：臨床医のための筋病理入門，日本医事新報社，東京，pp. 10 21，1987

5）Ciesielski TE, Fukuda Y, et al：Response of the diaphragm muscle to electrical stimulation of the phrenic nerve. J Neuro surg **58**：92～100, 1983

左室内血栓と脳梗塞を合併した Duchenne 型筋ジストロフィー症の1剖検例

——臨床及び病理所見——

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　米田賢治[1)]，齋藤美穂[1)]，足立克仁[1)]
木村千代美[1)]，上田由利子[1)]，乾　俊夫[2)]
森内　幹[3)]，檜澤一夫[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)] 徳島大学第1病理　[4)] 徳島大学第1内科

要　旨

拡張型心筋症を合併し，一過性脳虚血発作（TIA）を繰り返した後脳梗塞となり，7カ月後に心不全で死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の1剖検例を報告した。脳梗塞発症時の血液凝固機能検査で血小板第4因子，β-トロンボグロブリン，フィブリノペプタイドAが著明な高値を示し血栓形成が示唆され，頭部 CT では両側大脳基底核に低吸収域を認めた。剖検所見では，全身の骨格筋のジストロフィー性変化があり，脳では両側大脳基底核，左脳梁に軟化巣を認めた。心臓では心重量560 g で両心房心室の拡張，心筋変性を認めた。また，左室内腔には膜様に付着した血栓や凝血塊を認め，脳梗塞は心腔内血栓による脳塞栓と考えられた。脳血管障害を合併した DMD の報告はきわめて少ないが，予後不良であり，今後注目すべき合併症であると思われる。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の心病変についてはよく知られているが，心機能低下時の血液凝固機能の異常や心腔内血栓の形成などについて詳細に調べた報告は少なく Gaffney ら[1)] のもの以外にはない。また，DMD の脳血管障害についての報告も極めて稀である[2)3)]。今回，我々は DMD に拡張型心筋症を合併し，しばしば TIA を繰り返した後脳梗塞となり，7カ月後に心不全で死亡した症例を経験したので臨床像および病理所見を検討した。

症　例

症例：18歳，男性。

主症状：筋萎縮，意識障害

家族歴：兄に DMD 患者あり。

生育歴および既往歴：正常満期安産で，頸定は3～4ケ月，処女歩行は1歳4ケ月。

現病歴および入院後経過：4歳頃より動揺性歩行が出現し，この頃，下腿の肥大があった。5歳時に病院で DMD と診断された。9歳頃より歩行不能となり，12歳時，当科に入院した。入院後，胸部X線像にて徐々に心拡大が認められたが，17歳7ケ月頃より，時々頭痛が出現，その2ケ月後に，一過性の意識消失発作が出現するようになった。さらに1ケ月後，突然の意識障害と痙攣発作が出現した。翌日には意識は回復したが，四肢のしびれ感と嚥下障害が

表1　主要検査成績（17歳意識障害出現時）

尿	：蛋白(−)，糖(−)
末梢血	：Hb 16.9 g/dl, RBC 518万/μl
血液化学	：LDH 396 IU/L, CK 775 IU/L
血液凝固機能	：PF4>100 ng/ml, β-TG >200 ng/ml FPA 155.0 ng/ml, ATIII 23.5 mg/dl Protein C 100%, α_2PI 88%
動脈血ガス分析	：pH 7.44, $PaCO_2$ 39 mmHg PaO_2 96 mmHg, BE 3 mmol/l
胸部X線	：CTR 55%
心電図	：I, aV_L, V_5, V_6 deep Q, V_1, V_2 tall R
Holter 心電図	：VPC 多発
心エコー	：LVDd 70 mm, LVDs 64 mm, EF 0.24 diffuse hypokinesis
頭部CT	：両側大脳基底核に低吸収域(+) 増強効果(+)

認められ，頭部 CT にて両側大脳基底核に低吸収域が認められ脳梗塞と診断された。その後，VPC が多発し，脳梗塞発症後7ヶ月，18歳5ヶ月で心不全にて死亡した。

脳梗塞発症時の現症：身長 163 cm，体重62 kg で体格は肥満。自発呼吸があり，浅く頻回(24／分)。意識は昏睡で，開眼，発語，自発運動とも全くなし (GCS E1V1M1)。眼球は左に偏位し，瞳孔不同及び眼振はなし。対光反射は両側ともに鈍，不完全。筋トーヌスは上下肢ともに低下。深部反射は消失し，病的反射は陰性であった。膀胱直腸障害がみられた。検査成積（表1）：尿，末梢血には異常所見なし。血液化学では血清 CK 値 775 IU/L（正常値 47-277 IU/L）と高値を示した。血液凝固機能検査では，PF4>100 ng/ml, β-TG>200 ng/ml, FPA 155 ng/ml といずれも著明な高値であり血栓の形成が示唆された。動脈血ガス分析は異常なし。胸部X線では CTR 55%と心拡大を認めた。心電図では I, aV_L, V_5, V_6, で deep Q, V_1, V_2 で tall R を認めた。なお，12歳，15歳，18歳時の心電図（図1）では明らかな経年的な変化はみられなかった。また，ホルター心電図では VPC の多発を認めた。心エコー検査では，左室拡張期径 70 mm，収縮期径 64 mm とともに著明に拡張し，心室のびまん性の hypokinesis を認めた。左室駆出率は 0.24 と著しい低下を認めた。意識障害発生翌日の頭部 CT（図2）では，両側大脳基低核に低吸収域があり，右側の病変部位には造影剤による増強効果が認められた。

剖検所見：骨格筋は全身性に萎縮を認め，組織学的には筋線維の大小不同，壊死，再生，線

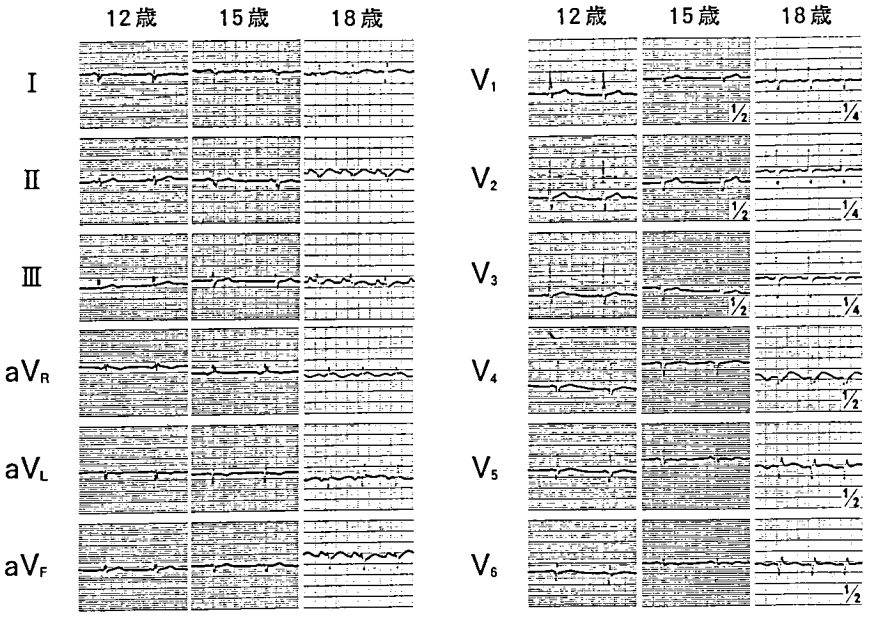


図1　心　電　図

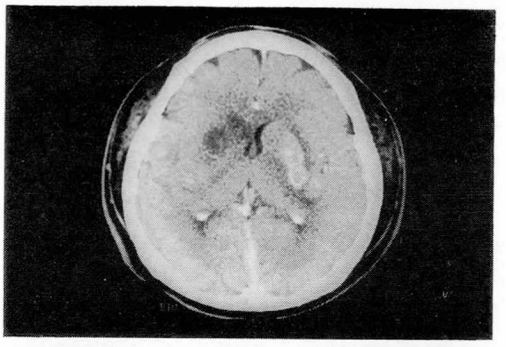


図2　脳梗塞発症時の頭部造影 CT.

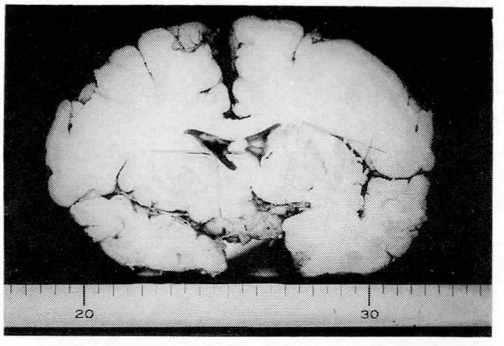


図3　脳前頭断。図の右が左大脳。

図4　心臓横断像。中隔から心尖部にかけて膜様の血栓を認める。

維化，脂肪浸潤を認めた。脳（図3）では両側の被殻，淡蒼球，尾状核および左脳梁に軟化巣を認めた。心臓では心重量は 560 g で，肉眼的には両心房心室の拡張と遠心性の心肥大を認め，左室腔内には心尖部から中隔にかけて，図4に示すような膜様の新しい血栓，あるいは凝血と思われる血魁が認められた。心内膜の一部には白色の肥厚した部分を認め，器質化した血栓が存在していた可能性が示唆された。心筋変性は広範囲に認められたが，特に左室後下壁に著明であった。組織学的には心筋の線維化，脂肪浸潤を認めたが，心筋壊死は明らかでなかった。その他では，腎臓と脾臓に梗塞巣を認めた。

考　察

DMD に拡張型心筋症（DCM）を合併し，比較的若年で心不全で死亡する症例のあることはよく知られているが[4]，これらの症例に左室内血栓が存在し全身性の塞栓症を起こしたとする報告は，検索した限りでは Gaffney ら[1]のもののみである。彼らの報告した症例は DCM を合併し心不全で死亡した17歳の DMD で，生前に心エコーで左室内血栓を証明し，剖検時の所見で左室内血栓と肺，腎，脾梗塞を認めた。そして，左室内血栓形成の原因は心筋の収縮力の低下により心尖部から中隔にかけての血流が遅くなるためと推論している。本例でも左室の著明な拡張と左室駆出率の著明な低下があり上記のメカニズムに矛盾はないが，さらに本例では VPC の多発が血栓形成を助長したとも考えられる。本例で脳梗塞発症時に認められた血液凝固機能異常は血栓存在の指標になると思われるが，今後さらに究明する必要がある。

DMD に合併した脳血管障害については Matsuishi ら[2]が報告した4歳の DMD 例のみであり，彼らの症例では脳血管障害の原因が脳底動脈の狭窄によるものであり，本例のような血栓による脳梗塞の報告はみられない。Biller ら[3]も17年間にわたり52例の DMD を観察し，83%に心電図異常を認めたが，脳梗塞はみられなかったと報告している。そこで本例が特異な症例

表2　DMD 剖検例における脳梗塞の頻度

	当院例		文献例
	DCM 群	非 DCM群	Gaffney ら[1]
剖検症例数	8 例（32%）	17例（68%）	59例
心室内血栓	2 例（25%）	0	1 例（2%）
脳梗塞	1 例（13%）	0	0
腎梗塞	2 例（25%）	0	1 例（2%）
脾梗塞	1 例（13%）	1 例（6%）	1 例（2%）
肺梗塞	1 例（13%）	0	3 例（5%）

かどうかを検討するため，当院の DMD の剖検例25例を検索し，文献例と併せて表2に示した。当院では DCM を呈した8例中2例(25%)に左室内血栓を認め，うち本例の1例(13%)に脳梗塞を認めた。一方，特発性の DCM では25%～46%に左室内血栓を有し[5]，4%～10%に脳梗塞を起こすとされており，症例数は少ないが当院例の発症頻度と一致する。すなわち，DMD に合併した DCM と特発性 DCM には，左室内血栓や全身的な塞栓症を起こす頻度に差がないと考えられ，注目すべき合併症であると思われる。

文　献

1) Gaffney JF, Kingston WJ et al : Left ventricular thrombus and systemic emboli complicating the cardiomyopathy of Duchenne's muscular dystrophy. Arch Neurol **46** : 1249, 1989

2) Matsuishi T, Yano E et al : Basilar artery occlusion in a case of Duchenne muscular dystrophy. Brain Dev **4** : 379, 1982

3) Biller J, Ionasescu V et al : Frequency of cerebral infarction in patients with inherited neuromuscular diseases. Stroke **18** : 805, 1987

4) 飯田光男，酒井素子ら：心不全で死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー症の2剖検例。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，p. 343, 1990

5) Hatle L, Orjavik O et al : Chronic myocardial diseases, I : clinical picture related to long-term prognosis. Acta Med Scand **199** : 399, 1976

心不全にて発症した DMD manifesting carrier の一例

——骨格筋及び心筋の免疫組織学的検討——

班　員　山　崎　元　義
国立療養所新潟病院　神経内科

共同研究者　松　原　奈　絵[1)]，神　田　武　政[1)]
夏　井　正　明[2)]，渡　辺　賢　一[2)]
[1)] 燕労災病院神経内科　[2)] 燕労災病院内科

要　旨

心不全にて発症した Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）保因者の一例を経験，心筋及び骨格筋の Dystrophin（D）染色の結果を報告した。症例は47才の女性で長男が DMD。左心機能は駆出率12％と著明に低下，四肢筋は，筋電図，筋 CT で上腕二頭筋，大腿屈筋群に軽度の筋原性変化を認めた以外正常。上腕二頭筋生検では，軽い大小不同，Opaque 線維の出現を認め，D染色では殆どの線維で陽性，また部分的に陽性を示す線維がみられた。心筋生検では，組織学的にはほぼ正常，D染色ではモザイクパターンを示し，D陽性と陰性線維がグループを形成する傾向がみられた。Immunoblot 法では，患者骨格筋で正常コントロールと同一分子量にバンドの出現を認めたが，発現量は低下していた。また，異なった分子量のバンドの出現は見られなかった。保因者の心筋でのD染色の報告ははじめてであり貴重な症例と思われた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD と略）保因者が様々な程度の四肢筋力低下にて発症することは知られているが，心不全を呈する程の心筋障害の報告は稀である。今回我々は，四肢骨格筋障害が軽微にも関わらず，心不全を呈し発症した DMD 保因者例を経験，その骨格筋及び心筋の免疫組織学的及び生化学的検索を行い，その病態を検討した。

症　例

47才 女性。長男が DMD。（処女歩行が2才半と遅延，8才で CK の高値，動揺性歩行，四肢近位筋の筋力低下から DMD と診断。10才で歩行不能と，典型的な DMD の経過を辿っている。）現病歴：現在まで，特に筋力低下の自覚なし。1983年12月，易疲労感，動悸にて発症。1990年2月，咳，全身倦怠感のため受診，うっ血性心不全の診断で入院。全身所見：心尖部に Levine Ⅳ 度の全収縮期雑音を聴取。肝腫大，頸静脈怒張，浮腫もみられた。神経学的所見：両上肢帯，大腿屈筋群に軽度筋萎縮，筋力低下を認めるが，それ以外には明らかな筋萎縮もなく，

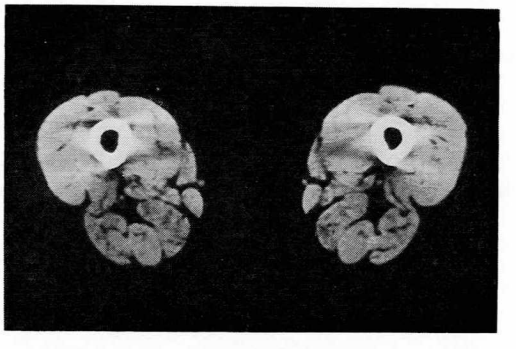


図1

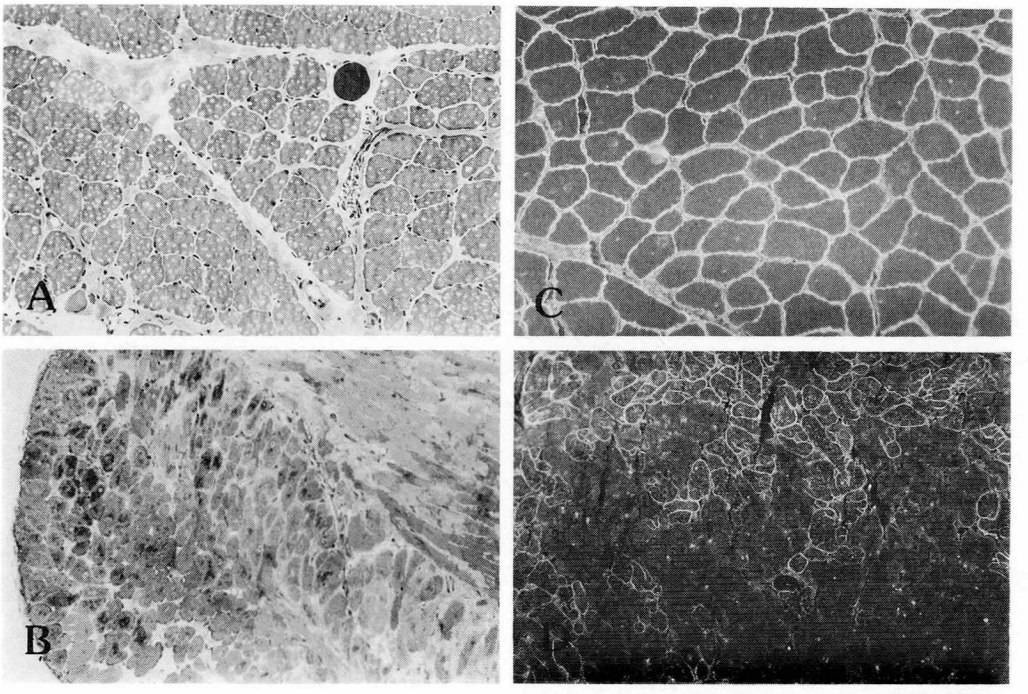


図2

Gowers 徴候陰性，下腿の仮性肥大もみられなかった。検査所見：一般検血，尿検査では異常なし。GOT 10 LDH 309 CK 76 Aldolase 2.6 IU/L と筋原性酵素の上昇は認めなかった。染色体分析では 46XX で正常核型，転座の所見なし。筋電図では，上腕二頭筋で short duration, low amplitude の myopathic unit が得られた以外は，三角筋，骨間筋，大腿四頭筋，前脛骨筋では正常，骨格筋 CT では（図1），両側大腿屈筋群に低吸収域の混在を認める以外は正常所見。胸部X線では CTR＝74% と著明な心拡大あり，軽度の肺うっ血も認められた。心電図で左房負荷，左室肥大，V_{3-6}での陰性T波，不完全右脚ブロックの所見，心エコーでは，左室後壁の壁運動は著明に低下し，駆出率は12%と低下していた。

結　果

上腕二頭筋生検所見（図2A）：軽い筋線維の大小不同と壊死線維の散在，Opaque 線維の出現を認め軽度の筋原性変化を示す。心筋生検所見（図2B）：心筋線維の大小不同は軽度で，肥大線維の出現や心内膜下層の線維化の所見なく，ほぼ正常の組織像を示す。Dystrophin（D）染色所見：Hoffman より供与された抗D抗体（30 kd, 60kd）を用い，間接蛍光抗体法にて観

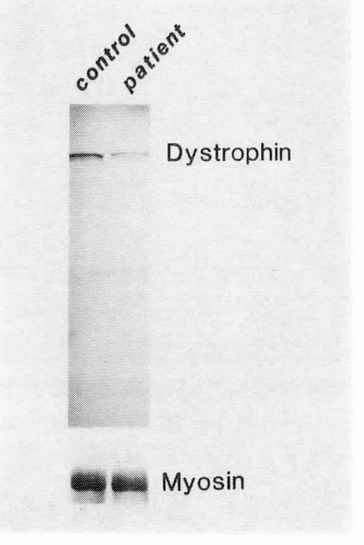


図3

察した。上腕二頭筋（図２Ｃ）では，殆どの線維でＤ陽性で，欠損線維は稀であり，また，部分的な欠損を示す線維も認められた。心筋（図２Ｄ）では，いわゆるモザイクパターンを示したが，Ｄ陽性と陰性の線維がそれぞれグループを形成して分布する傾向がみられた。筋線維によりＤ染色強度が不均一な傾向があり，部分的な欠損を示す線維も少数認められた。

Immunoblot 法による検討(図３)：患者骨格筋では，正常コントロールと同一の分子量部分にバンドを認めたが，発現量が低下していた。また異なった分子量のバンドは認めなかった。

考　察

本例は，長男が DMD であること，骨格筋組織所見で軽度ではあるが筋原性変化を認めたこと，Dystrophin 染色で欠損線維を認めたこと，とりわけ心筋でモザイクパターンを呈したこと，Immunoblot にて正常分子量のＤの発現量が低下していたことより，DMD 保因者と診断した[1]。心筋障害に関しては，偶然拡張型心筋症が合併した可能性はあるが，一元的に考えるのが妥当と思われる。

DMD 保因者の心筋障害という点では，今まで心電図に関する mass study はあるが[2)3)]，心不全を呈する程の症例報告は稀である[4~8]概して，心不全を呈するような例では，骨格筋障害が軽度に留まる例が多い。これはひとつには，四肢筋の筋力低下がない為，運動量が増え，負荷がかかるためと思われる。DMD 保因者における発症のメカニズムについては，以前からの Lyon の仮説で説明されており，母娘や姉妹，一卵性双生児例における症状の違いもこれで説明されている。Wiegand らの報告では[5]，本例と同様，四肢骨格筋障害が軽度で心不全を呈した53才母親と，その娘の検索が行われており，娘は24才で四肢筋の障害は母親より強く，Gowers 微候陽性で下腿の仮性肥大を認めるが，心機能は正常と記載されている。Wiegand の母娘例は，心筋においても同様のメカニズムが働き，臨床的に心不全を呈することがある事を示唆している。本例では，骨格筋障害が軽微であるのに比し，心筋障害が重篤で，Ｄ染色の結果は，臨床症状の相違とよく一致していた。ただ，心筋が形態学的にほぼ正常所見であった点については，今までの報告例に比しても特異であり，今後の検討を要すると思われた。

心不全を伴う DMD 保因者例は稀であり，また，そのような症例における心筋，骨格筋両者の Dystrophin 染色の報告ははじめてである。DMD 保因者の症状の成立機転を考える上で貴重な一例と思われ報告した。

文　献

1）Arahata K, Ishihara T. et al : Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med **320** : 138 1989

2）Emery AEH : Abnormalities of the electrocardiogram in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Br Med J **2** : 418, 1969

3）Lukasik E : Eletcrocardiographic studies in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. J. Neurol **209** : 279, 1975

4）Yoshioka M : Clinically manifesting carriers in Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet **20** : 6, 1981

5）Wiegand V, Rahlf G. et al : Kardiomyopathie bei Tragerinnen des Duchenne-Gens. Z Kardiol **73** : 188, 1984

6）小池清一，川　茂幸ら：心筋病変を合併した進行性筋ジストロフィー症保因者の２例．心臓 **19** : 610, 1987

7）倉橋昌也，宮本美也子ら：心筋病変を合併した Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性保因者の１例．日内会誌 **78** : 655, 1989

8）川井　充，国本雅也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の manifesting carrier ―２症例の骨格筋 CT と筋生検所見―。臨床神経 **29** : 23, 1989

拡張型心筋症様病態を呈し，心不全にて死亡した Becker 型筋ジストロフィー症の1例

班　員　五十嵐　勝　朗
国立療養所岩木病院

共同研究者　加藤正史[1)]，成田英俊[1)]，星　克樹[1)]
成田豊人[1)]，吉田道正[1)]，盛　英機[1)]
大竹　進[2)]，高橋真一郎[2)]，黒沼忠由樹[3)]
小出信雄[3)]，蝦名理加[3)]，秋元義巳[4)]
窪田廣治[4)]

[1)] 青森県立中央病院循環器内科　[2)] 国立療養所岩木病院整形外科
[3)] 同院小児科　[4)] 同院内科

要　旨

症例は22歳，男性。8歳時より四肢近位筋の筋力低下並びに萎縮が出現し，国立療養所岩木病院で Becker 型筋ジストロフィー症として年1回の定期検査を受けていた。兄，弟も同症であり，兄は23歳時に心不全で死亡している。胸部不快感，呼吸困難のため近医に入院したが，症状が改善しないため当科に紹介された。胸部X線写真では著明な心拡大と肺うっ血を認め，心不全と診断し治療した。心臓カテーテル検査の結果，左室壁運動は全周性に低下し，左室駆出率は 18％であった。右室生検心筋像では心筋細胞の変性を認めた。その後外来治療を続けていたが，約5ヶ月後に肺炎を契機に心不全が悪化し死亡した。剖検の結果，心重量は 773 g と増加しており，光顕所見では左室壁の全周に心筋細胞の変性と線維化が認められた。本症例は心筋病変を合併することが少ないとされている Becker 型筋ジストロフィー症に拡張型心筋症様病態を伴ったまれな症例と考えられた。

緒　言

これまで Becker 型筋ジストロフィー症は，Duchenne 型の良性タイプとされ，予後は比較的良好といわれてきた。しかし，最近，本症の中に心筋障害が強く，早期に心不全を来し死亡する例のあることが注目されてきている。今回我々は，心臓カテーテル検査並びに剖検することを得た，心不全で死亡した Becker 型筋ジストロフィー症の1例を経験したので報告する。

症例：22歳，男性，会社員

主訴：呼吸困難

既往歴：8歳時より進行性筋ジストロフィー症と診断され，Becker 型筋ジストロフィー症として国立療養所岩木病院筋ジス外来にて定期的に検査を受けていた。

家族歴：兄，弟が共に Becker 型筋ジストロフィー症と診断されており，兄は23歳時に心不全で死亡している。

現病歴：平成2年1月23日頃より呼吸困難，胸部不快感を自覚するようになり，近医に入院した。しかし，その後も症状が改善しないため，1月25日に当科紹介され，入院となった。

入院時現症：身長 175 cm，体重 50 kg，血圧 96/60 mmHg，脈拍 90/分，不整。貧血はなかったが軽度の黄疸を認めた。心濁音界は左方に拡大し，心尖部に収縮期雑音を聴取した。肝臓

表1 入院時検査成績

末梢血	
RBC	$460\times10^4/mm^3$
Hb	14.8 g/dl
Ht	44.8 %
WBC	$9900/mm^3$
血液生化学	
T. P.	6.0 g/dl
Alb.	3.6 g/dl
T. Bil	2.6 mg/dl
D. Bil	0.72 mg/dl
Al-P	95 IU/L
GOT	59 IU/L
GPT	93 IU/L
LDH	877 IU/L
CPK	1560 IU/L
(MB 2.0 %, MM 98 %, BB 0 %)	
T. Cho.	136 mg/dl
TG	59 mg/dl
BUN	21.3 mg/dl
Creat.	0.5 mg/dl
U. A.	6.3 mg/dl
Na	142 mEq/L
K	3.9 mEq/L
Cl	106 mEq/L
B. S.	94 mg/dl
尿所見	
蛋白	(±)
糖	(−)
潜血	(−)
沈査	正常
赤沈	
	16 (1h), 43 (2h)
動脈血ガス分析	
PH	7.450
PO_2	46.3 mmHg
PCO_2	34.5 mmHg
BE	1.3 mmol/L

は腫大していた。上下肢近位筋（特に下肢）の萎縮と筋力低下があり，仮性肥大も認められた。膝蓋腱反射は消失していた。動揺性歩行がみられ，Gowers 徴候も陽性であった。

入院時検査成績（表1）：CPK 値は 1560 IU/l と高値であり，そのうち MM 分画が 98%，MB 分画が 2 % であった。GOT 59 IU/l，GPT 93 IU/l と軽度上昇し，総ビリルビン値も 2.6 mg/dl と高値であった。

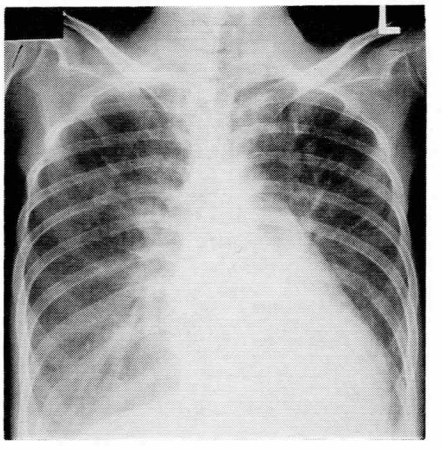


図1 胸部X線写真

胸部X線写真（図1）：心胸郭比 59 % と心拡大を認め，肺野にはうっ血がみられた。

心電図（図2）：1986年7月24日（約3年前）の心電図では V_4, V_5, V_6 にやや深いQ波と陰性T波が認められた。当科入院時には V_4, V_5, V_6 のQ波には変化がなかったが，II，III，aV_F にも異常Q波が出現していた。さらに心室性期外収縮も多発していた。

心臓カテーテル検査：心不全症状が完全に改善した時期に，心機能の評価を目的に左心室造影を行なった。その結果，左心室壁運動は全周性に低下し，左室駆出率は 18 % と著明に低下していた。同時に施行した右室心内膜心筋生検では，心筋細胞の変性像を認めた（図3）。

治療経過：Becker 型筋ジストロフィー症に拡張型心筋症様の心筋病変を合併した症例と診断し3月3日に退院となった。その後外来治療を継続していたが，約5ケ月後に肺炎に罹患し，それを契機として心不全が悪化して死亡した。

剖検所見：心重量は 773 g と著明に増加し，光顕所見では左室壁の全周に，心筋細胞の変性と間質の線維化が認められた（図4）。

考　案

Becker 型筋ジストロフィー症は Duchenne 型筋ジストロフィー症と，伴性劣性遺伝の形をとり，四肢近位筋における進行性の筋力低下，筋萎縮を示す点では同じである。しかし，本症が Duchenne 型筋ジストロフィー症の良性型とさ

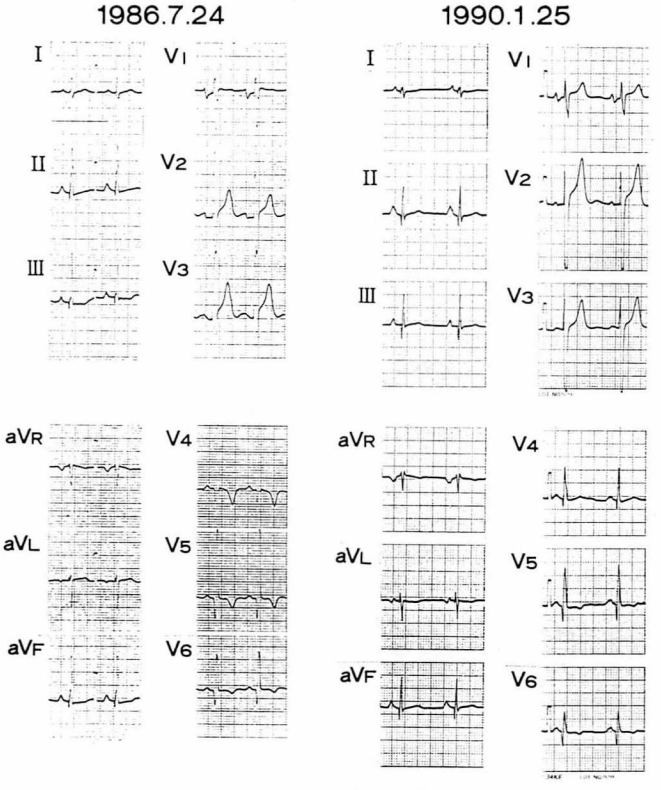


図2 心　電　図

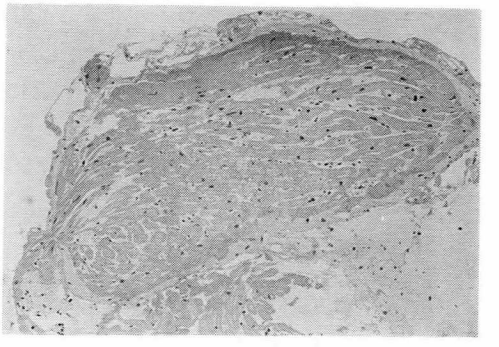


図3 右室心筋生検像

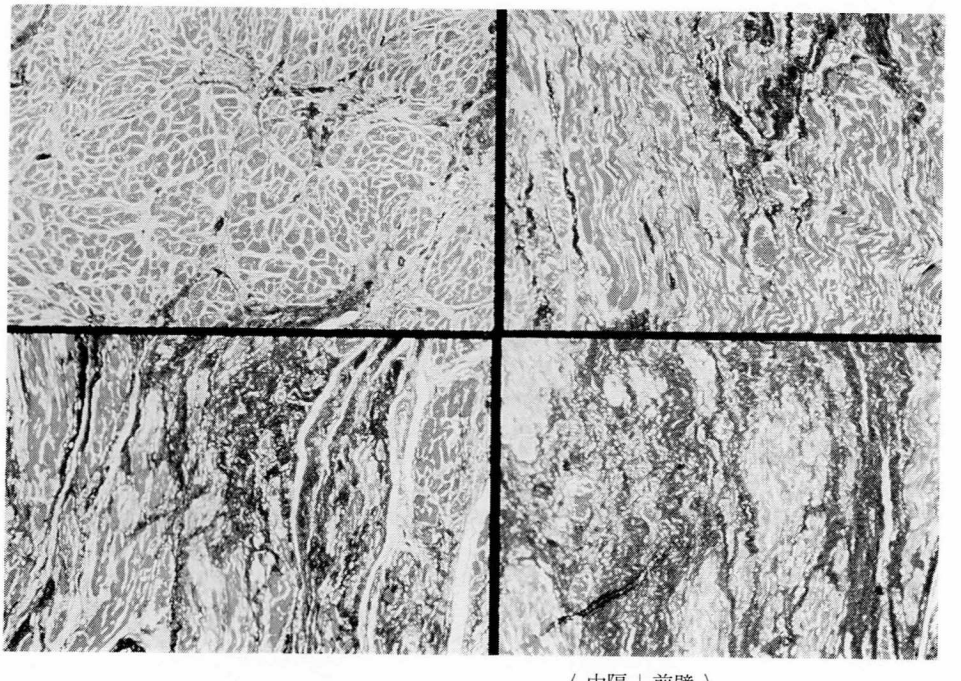


図4 左室心筋病理所見 $\left(\begin{array}{c|c} \text{中隔} & \text{前壁} \\ \hline \text{後壁} & \text{側壁} \end{array}\right)$

れてきたのは，発症年齢が遅く，臨床症状の進行が緩徐であり，その生命予後が良好であったことによる。

本症例の場合も，四肢近位筋の筋力低下と筋萎縮が出現したのは8歳と比較的遅く，その後の経過が長く，進行が緩徐であったことからBecker 型筋ジストロフィー症と考えられる。ジストロフィン分析は残念ながら行なっていないが，すでに20歳を越えた当科入院時にも，まだ自力歩行が可能であったことからも Becker 型としてよいと思われた。

心筋病変の合併に関しては，Duchenne 型で高率であるが Becker 型では少ないとの報告が多い。しかし，最近，Becker 型と診断された症例の中に，早期から心電図上心筋障害所見を示す例が，従来いわれてきたよりも多いとの報告がある。さらに，その様な症例では，心筋障害が徐々に進行して拡張型心筋症様の病態を呈し，最終的に心不全で死亡する予後不良な例も報告されている。本症例の場合も，その様な経過をとり，剖検所見では左心室の全周にわたり心筋細胞の変性像と間質の線維化が著明にみられ，特に左室後壁と側壁に高度の変化が認められたことは Duchenne 型の心筋病変と同様であり，興味深いと考えられた。

文　献

1）檜澤一夫，森内　幹ら：Becker 型筋ジストロフィー症の2剖検例．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，313，1988

2）春原経彦，阪田千種ら：Becker 型筋ジストロフィー症と心筋症．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，91，1989

3）春原経彦，山田人志ら：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．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，103，1989

筋ジストロフィー症の平滑筋病変

第1報：筋緊張型ジストロフィー症について

班　員　長　柄　　均
国立療養所筑後病院

共同研究者　岩　城　　徹
九州大学医学部脳研神経病理

要　旨

筋ジストロフィー症患者では消化器症状をはじめとして，胸腹部臓器平滑筋病変に起因する症状の訴えが多い。そこで平滑筋病変の特徴と分布を系統的に調べることを目的とした。第1報として筋緊張型ジストロフィー症剖検例について調べた。症例は過去11年間に剖検した10例と対照3例を用いた。検索部位は消化管，気管，肺，胆嚢，尿管膀胱，心血管系の平滑筋と，舌，声帯，食道上部の横紋筋も含めて光顕的に比較検討した。ほぼすべての検索部位に平滑筋病変が認められ，平滑筋線維の萎縮，筋形質の好酸性変化，空胞化，脂肪織化，線維化が組織学的特徴であった。病変の程度は胃，小腸，食道，大腸次いで気管，胆嚢，心血管系などに目立ち，その程度は横紋筋病変の程度とよく相関していたが，年齢，罹病期間とは明らかな関連はなかった。従がって筋ジストロフィー症の平滑筋病変は決して minor な変化でなく，横紋筋（骨格筋）病変に匹敵するほど明らかなものであった。

表　病変と分布

症　例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
性　別	女	男	女	男	女	男	男	男	女	女
死亡年齢	59	58	62	64	61	61	56	53	60	39
発症年齢	33	35	25	50	35	20	23	25	10	7
病　歴	26	23	37	14	26	41	33	28	50	32
声帯，舌	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++
気管支	++	++	++	+	±	+	+	+	+	±
食　道	+	++	+	++	+	+	+	±	±	±
胃	++	+++	+++	+++	+++	++	+	++	+	+
小　腸	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+	++	++
大　腸	++	++	+	+	+	++	++	++	±	+
胆　嚢	++	+	++	±	+++	++	±	±	−	±
腎盂尿管	+	+	+	+	+	±	+	+	−	±
膀　胱	+	+	++	++	−	±	±	+	+	−
子　宮	−		−		−				−	−
心　臓	+++	+	+	++	+	++	+	+	+	+
動　脈	++	±	±	+	+	+	+	−	−	+

目　的

筋ジストロフィー症患者では，腹部膨満感，便秘，イレウスなどの消化器症状をはじめとして胸腹部臓器平滑筋病変に起因する症状の訴えが多い[1]。消化管のX線透視像による平滑筋機能障害や，断片的な平滑筋組織変化についての報告はあるが，詳細かつ系統的な研究は骨格筋病変に比し少ない。そこで筋ジストロフィー症の平滑筋病変の特徴と分布を剖検例を中心に検討し，生前のどのような症状と関連があるのか調べてみた。第1報として筋緊張型ジストロフィー症（以下 MyD と略）について調べた。

方　法

1980年から1990年にかけて11年間に国立療養所筑後病院等で剖検された MyD 10例（男5例：53〜64才，女5例：39〜62才），対照として脳血管障害で死亡した3例（男2例：57，58才，女1例：84才）を用いた。検索部位として食道下部，胃（噴門部，胃体部，幽門部），十二指腸，小腸（空腸，回腸），大腸（回盲部，下行結腸，直腸），気管，肺内細気管支，胆嚢，胆管，Vater 乳頭部，腎盂，尿管，膀胱，子宮，心臓（心房，心室壁，房室結節），主要血管，さらに横紋筋（骨格筋）病変と比較するために舌，声帯，食道上部の各部も調べた。上記部位のホルマリン固定材料を型の如くパラフィン包埋し，超薄組織切片を H. E，マッソントリクローム染色標本を作製し，光学顕微鏡下で観察した。

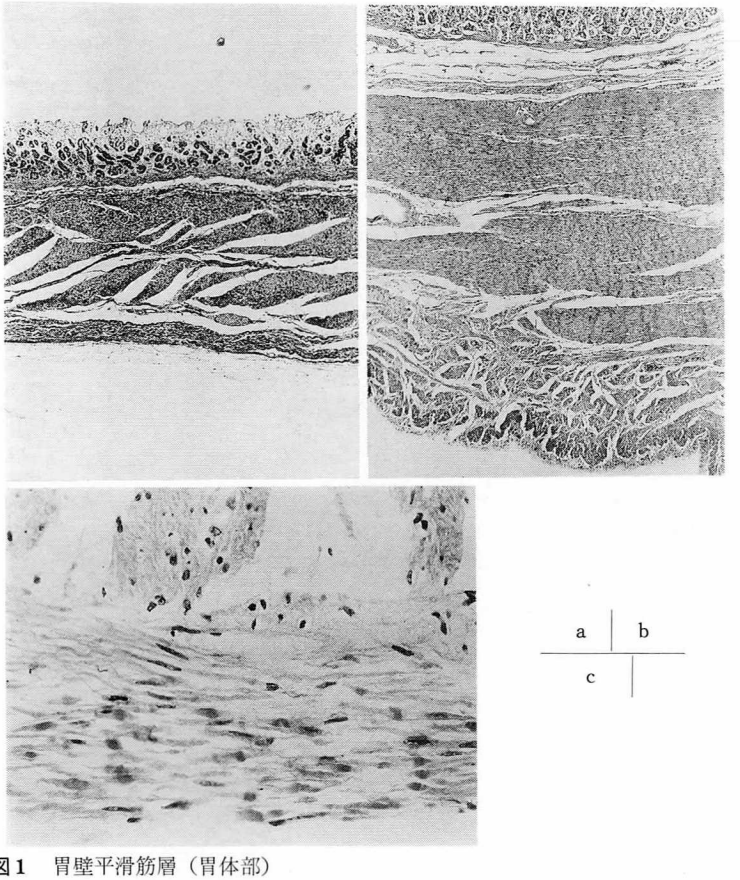


図1　胃壁平滑筋層（胃体部）
a）MyD（マッソントリクローム染色 ×27）
b）対照（H. E 染色 ×27）
MyD の平滑筋層（内輪走筋層，外縦走筋層）の萎縮が明らか
c）MyD（H. E 染色 ×270）
平滑筋線維の萎縮。筋形質の好酸性変化が明らか

結　果

MyD 10例の平滑筋病変の程度と分布を表に示した。MyD の消化管は肉眼的に壁全体あるいは部分的な菲薄化が目立つ例が多く（図1），胃，小腸，大腸に著しかった。急死例（症例9，10）ではむしろ肥厚傾向を示していた。組織学的には平滑筋線維の萎縮，筋形質の好酸性変化，空胞化，脂肪織化，線維化という変化が主体で，外縦走筋層，内輪走筋層，粘膜筋板の順に平滑筋病変が及んでいた。Auerbach 神経叢の神経細胞は全体に pyknotic ではあるが，細胞数の明らかな減少はなかった。食道にも平滑筋層の萎縮や前述の組織学的変化は目立つものの，胃，小腸，大腸に比し軽度であった。大腸壁が特に菲薄化し拡張していた症例2の胸腹部X線単純写真（図2）が示すように右横隔膜と肝の間に腸管が入り込んだ Chilaiditi 症候群を示しており，生前には腹部膨満感をしばしば訴えていた。気管支，細気管支周囲の平滑筋層も明らかに MyD 症例では萎縮しており，特に症例1のように気管支拡張症を示す症例では顕著であった。（図3 a，b）その他尿管壁筋層（図

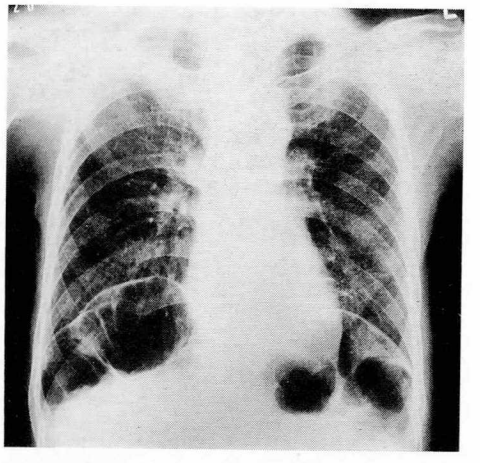


図2　胸腹部X線単純写真（症例2）
右横隔膜下の腸管ガス像（Chilaiditi 症候群）

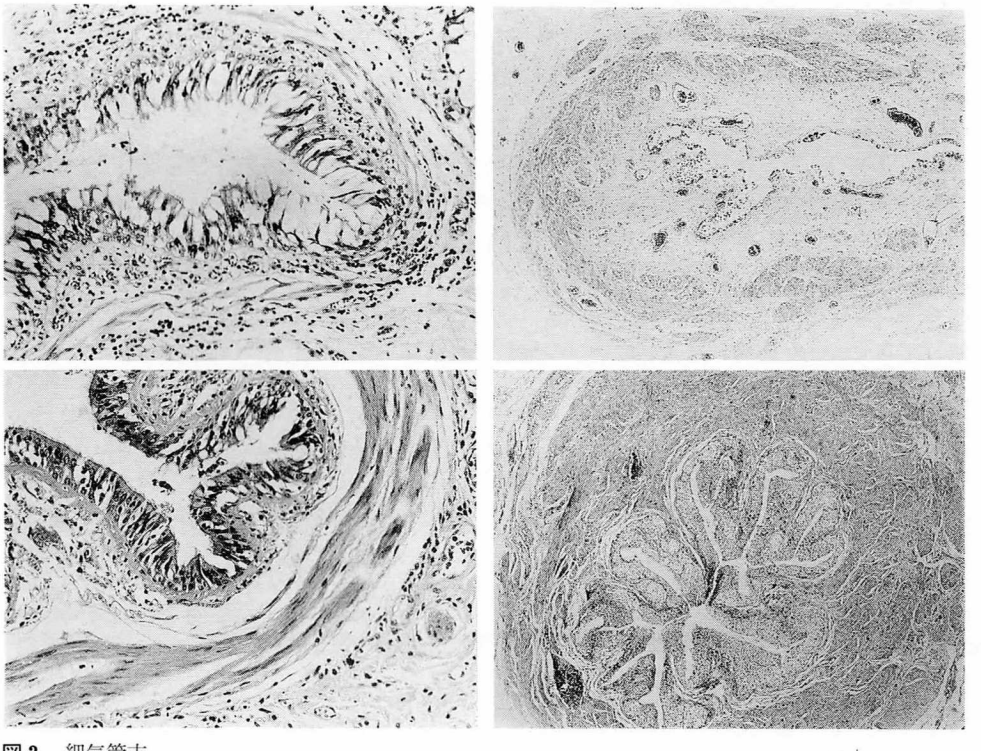


図3　細気管支
a）MyD　b）対照（H. E 染色 ×135）（症例1）　a | c / b | d
尿管
c）MyD　d）対照（H. E 染色 ×27）　細気管支周囲，尿管壁平滑筋の萎縮が明らか

図4　声帯の横紋筋
a）MyD　b）対照（H. E染色 ×135）　a/b
MyD の筋線維萎縮，大小不同，中心核の鎖状配例

3 c，d），胆嚢，心筋，大血管壁の平滑筋病変も，平滑筋線維の萎縮，線維化，空胞化が認められるものの，筋形質の好酸性変化に乏しく，病変の程度そのものも消化器病変と比較すると軽度であった。また胆石の有無，心電図異常と必ずしも関連はなかった。四肢の骨格筋病変と舌，声帯，食道上部の横紋筋病変（図4）の程度はよく相関しており，さらに表にはこの舌，声帯の横紋筋病変の程度順に症例を列挙しているが，平滑筋病変（特に消化管病変）の程度ともかなり相関していた。しかし，年齢，罹病期間とは明らかな関連は認められなかった。

考　察

筋ジストロフィー症患者の平滑筋病変は骨格筋病変に比し，定量的な検討が困難であること，臓器毎に分布形態が異なっていることもあって系統的な研究に乏しいのが実情である。さらに剖検材料が主体であるため死後変化も加わり，平滑筋病変に特異的で，微細な変化を強調しがたいことも理由と思われる。また手術材料を用いた研究が意外に少ないことも事実である[1]。しかし組織学的には平滑筋萎縮，筋形質の好酸性変化，空胞化，脂肪織化，線維化は対照に比し明らかに著しく，MyDに有意な変化と考えられた[2)3)4)]。従来いわれている組織学的変化以外に MyD に特異的な平滑筋病変は今回見い出せなかった。平滑筋には dystrophin 蛋白の存在が証明されており[5]，骨格筋にて同蛋白の欠損が問題となっているデュシェンヌ型筋ジストロフィー症など[6)7)]をはじめ，MyD 以外の筋ジストロフィー症例でも今回と同様の検討を行っていく必要があると思われる。MyD の食道病変が特に強調されることが多いが[1]，組織学的にはむしろ胃，小腸の方が著しい。また気管支，尿管等にもかなりの変化が及んでおり，平滑筋病変が決して minor な変化でなく，骨格筋病変に匹敵するほど顕著と考えられ，これら平滑筋病変に起因する症状に対して，単なる対症的投薬治療のみでは十分でないことを示している。

文　献

1）Harper PS : Smooth muscle in myotonic dystrophy. in Myotonic Dystrophy (second edition), Saunders, London. 1989, p. 79

2）Harvey JC, Sherbourne DH et al : Smooth muscle involvement in myotonic dystrophy. Am J Med **39** : 81, 1965.

3）Pruzanski W, Huvos AG : Smooth muscle involvement in primary muscle disease. 1. Myotonic dystrophy. Arch Pathol **83** : 229, 1967,

4）村上俊一：骨格筋，平滑筋。筋ジストロフィー症の臨床（祖父江逸郎，西谷　裕編），第一版，医歯薬出版，大阪，1985，p. 56

5）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.

6）Hoffman EP, Brown RH Jr et al : Dystrophin : The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell **51** : 919, 1987

7）Hoffman EP, Kunkel LM : Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron **2** : 1019, 1989.

ミトコンドリア・ミオパチーにおける cytoplasmic body

——臨床病理学的および遺伝学的検討——

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)]，周　防　　拡[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2生化学

要　旨

ミトコンドリア・ミオパチー22例（慢性進行性外眼筋麻痺 19，MELAS 1，労作性ミオグロビン尿症2）にて生検骨格筋内の cytoplasmic body（CB）の病理学的定量解析を行い，mtDNA 解析結果と比較検討した。CB はミトコンドリア・ミオパチーの生検筋にしばしば観察されることを確認し，cytochrome *c* oxidase 活性陰性線維よりも ragged red fiber（RRF）の出現頻度とより相関し，大部分が RRF 内に認められた。mtDNA 解析結果ではミトコンドリア・ミオパチーの病因である mtDNA 欠失と直接の関連性は確認できなかったが，CB はミトコンドリア異常症により関連して出現することが判明した。

はじめに

Cytoplasmic body（CB）は骨格筋線維内にみられる特異な形態異常であり，cytoplasmic body myopathy，進行性筋ジストロフィー，筋緊張性ジストロフィー，多発性筋炎などに認められる[1)]。また実験的アチドチミジン中毒に伴うミオパチーにおいて CB の形成が病因と関連して注目されている[2)]。我々はミトコンドリア・ミオパチーにおいて CB がしばしば観察されるのを経験し，CB の発生病因が筋ジストロフィーを含むミオパチーの病態解明への手掛かりになるか否かを検討するため，ミトコンドリア・ミオパチーの生検骨格筋について病理学的定量的および分子遺伝学的［ミトコンドリア DNA（mtDNA）解析］検討を行なった。

対象および方法

対象は慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）19例，MELAS 1例，労作性ミオグロビン尿症2例であり，男10例，女12例，年齢37.3±8.4歳（平均±標準偏差）であった。

方法として生検骨格筋（おもに上腕二頭筋，大腿四頭筋より採取）の新鮮凍結切片を Gomori's trichrome 変法染色および NADH-TR，succinic dehydrogenase，cytochrome *c* oxidase 活性（CCO）染色（Seligman 法）標本にて CB 含有線維および ragged red fiber（RRF），CCO 活性陰性［CCO(−)］線維の頻度を算出，定量化し，一部電顕観察を行なった。

mtDNA 解析は各患者骨格筋より分離した total DNA を Southern blot 法にて欠失 mtDNA の有無を確認した。

結　果

CB は Gomori's trichrome 変法染色でハローを持つ濃緑色小体として見られ，大多数が RRF 内に存在した（図1A）。NADH-TR 染色では CB は NADH-TR 強活性線維内に存在

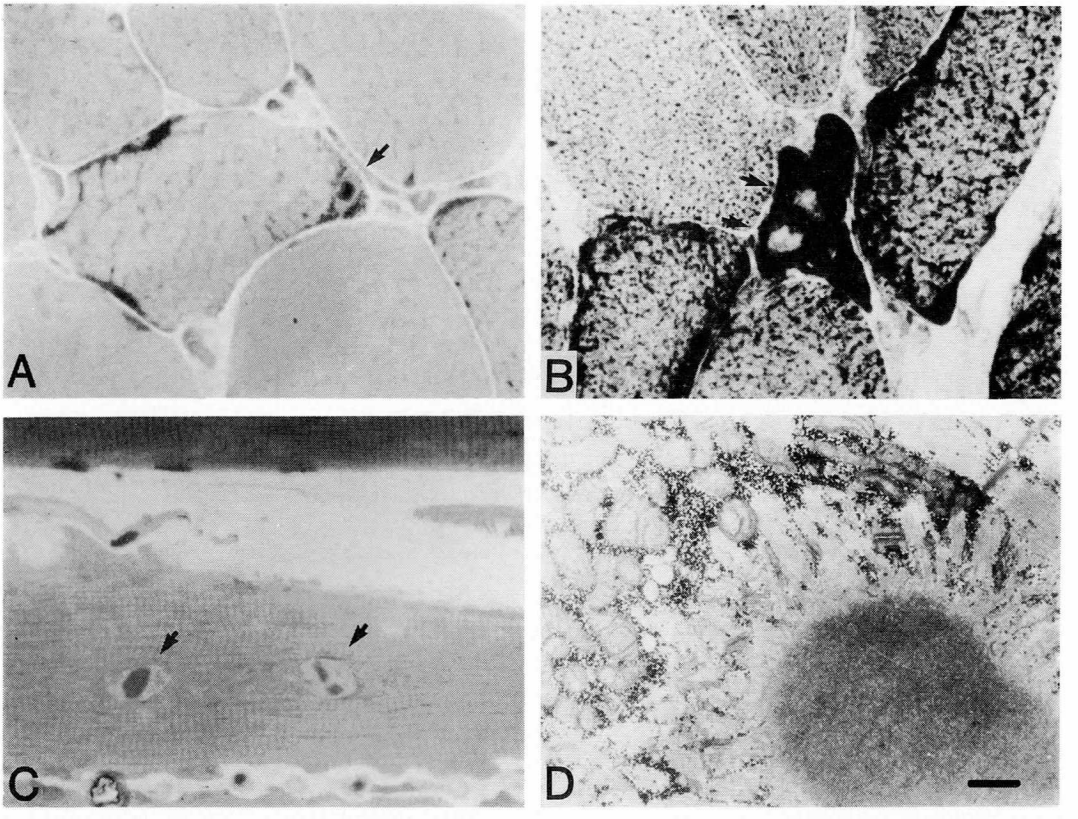


図1 Cytoplasmic body の光顕および電顕像（矢印が CB）
A：Modified Gomori's trichrome 染色（×100） B：NADH-TR 染色（×100）
C：エポン包理厚切切片 toluidine blue 染色（×200） D：電顕像 Bar：1μm（×5,000）

し，CB 部は抜けて染色された（図1B）。エポン包埋厚切り切片における toluidine blue 染色標本では halo を伴う CB がより明瞭であり，その周辺に横紋構造の乱れが見られた（図1C）。CB の出現率は0〜99.7×10^{-4} であり，他疾患における筋生検標本より高頻度であった（表1）。

電顕では CB の core の部分はZ帯と同一電子密度であり，halo の部分は filamentous な構造を示し，周辺にはミトコンドリア・グリコーゲン顆粒の集落，T-tube の増殖と走行異常を認めた（図1D）。また多数のミトコンドリア内結晶様封入体が見られた。

mtDNA 解析では CPEO 11例に mtDNA の単一欠失すなわち heteroplasmy を，労作性ミオグロビン尿症の2例に多重欠失すなわち pleioplasmy を認めた。CB は RRF が多く見られる症例では高頻度であった。また Southern blot 法にて mtDNA 欠失の確認されなかった MELAS 例で RRF, CB は多数存在したが CCO(−) 線維は乏しく，CB と CCO(−) 線維との関連は RRF に比し乏しかった（表1）。

CB と RRF の相関では相関係数0.85と0.1%以下の危険率で正の相関を示し（図2A），CB と CCO(−) 線維とは相関係数 0.46と 5%以下の危険率で有意の正の相関を得た（図2B）が，とくに CB と RRF とは密接な相関を示した。

mtDNA 欠失の有無による組織学的定量解析結果との検討では CCO(−) 線維は欠失例では有意な増加を認めたが，CB および RRF では有意差はなかった（表2）。

考　察

本研究は CB がミトコンドリア・ミオパチーにてより多く観察されることを確認した。そ

表1 ミトコンドリア・ミオパチー症例の cytoplasmic body (CB) 含有線維, ragged red fiber (RRF), cytochrome *c* oxidase 活性陰性 [CCO(−)] 線維の定量解析と Southern blot 法による mtDNA 分析の結果

症例	年齢	性	診断	mtDNA 欠失	RRF (%)	CCO(−) (%)	CB (10^{-4})
TH	25	M	CPEO	H	15.7	24.9	99.7
KH	35	F	CPEO	H	6.1	10.7	12.6
HY	40	F	CPEO	H	2.1	3.1	8.1
YO	15	F	CPEO	H	0.4	9.6	7.4
NK	62	M	CPEO	−	0.2	2	7.1
HA	35	F	CPEO	H	3.7	11.5	5.8
YY	58	M	CPEO	H	2.0	6.9	3.8
YT	49	F	CPEO	H	5.9	11.8	3.3
AK	39	F	CPEO	H	1.8	7.2	2.3
MB	33	F	CPEO	H	2.0	17.0	1.9
YN	49	F	CPEO	H	0.7	8.2	1.5
SK	54	M	CPEO	−	0	0.1	0
KK	20	M	CPEO	H	0.7	1.2	0
MS	31	M	CPEO	−	0.6	2.2	0
MN	38	F	CPEO	−	0	0	0
TO	72	M	CPEO	−	0	0.1	0
EK	49	F	CPEO	−	0	0.7	0
RN	18	F	CPEO	−	0	0	0
HH	50	F	CPEO	−	0.5	1.6	0
MM	23	M	MELAS	−	7.6	0.7	42.7
FK	21	M	ExMb	P	3.0	7.9	24.6
MK	27	M	ExMb	P	6.9	8.7	9.9

M：男性, F：女性, CPEO：慢性進行性外眼筋麻痺, ExMb：労作性ミオグロビン尿症
H：heteroplasmy (単一欠失), P：pleioplasmy (多重欠失), —：欠失が証明されない例

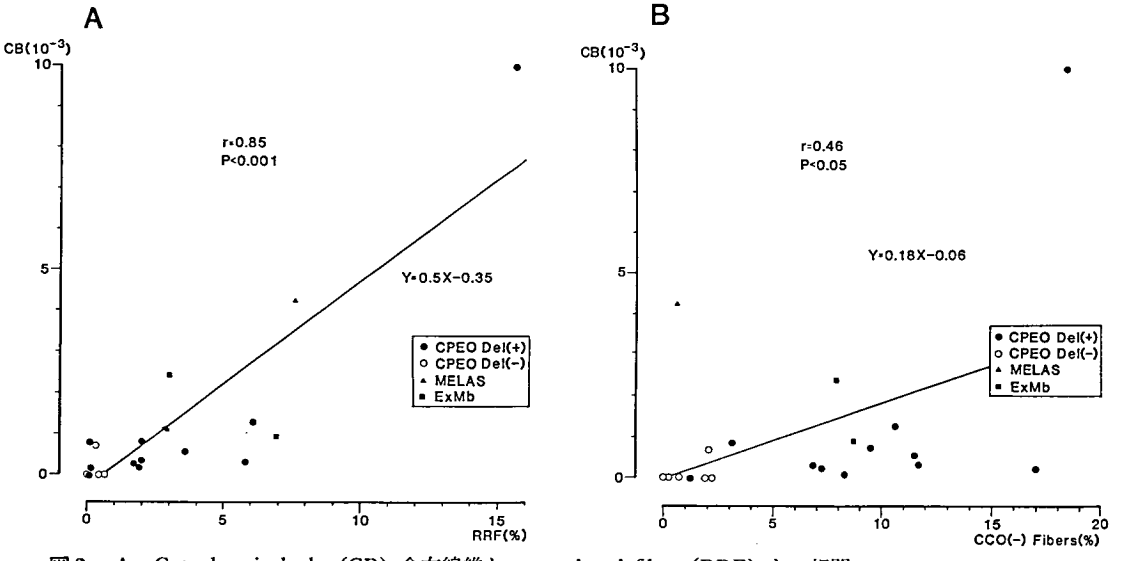


図2 A：Cytoplasmic body (CB) 含有線維と ragged red fiber (RRF) との相関
B：CB 含有線維と cytochrome *c* oxidase 活性陰性 [CCO(−)] 線維との相関
CPEO：慢性進行性外眼筋麻痺　ExMb：労作性ミオグロビン尿症
Del：Southern blot 解析での mtDNA 欠失

表 2 mtDNA 欠失の有無と cytoplasmic body (CB), ragged red fiber (RRF), cytochrome *c* oxidase 活性陰性 [CCO(−)] 線維定量解析結果との比較

		欠失(+)	欠失(−)
CB	(10^{-4})	13.92±26.62^{ns}	5.53±14.13^{ns}
RRF	(%)	3.88± 4.18^{ns}	1.00± 2.49^{ns}
CCO(−)	(%)	9.41± 4.80*	0.82± 0.90*

欠失：Southern blot 解析での mtDNA 欠失，Mean±S. D. *：P<0.001，ns：not significant

して定量的解析にて，CB の頻度は RRF の頻度と正の相関を示し，大部分が RRF において観察された。

本研究においても既報告[3] と同様に CCO(−) 線維と mtDNA 欠失は相関したが，CB と RRF はミトコンドリア・ミオパチーの一病因とされている欠失 mtDNA とは直接の関係は見出せず，CB は mtDNA 欠失を含めた mtDNA およびミトコンドリア異常とより関連して出現することが判明した。

以上筋ジストロフィーを含み，他のミオパチーにおいても CB の出現はその病態においてミトコンドリア異常の存在の可能性が示唆された。

文　献

1) Banker BQ : The congenital myopathies. in Myology, ed. by Engel AG, Banker BQ, McGraw-Hill, New York, 1986, p. 1527.

2) Dalakas MC, Illa I et al : Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. N Engl J Med. **322** : 1098, 1990

3) 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

炎症性ミオパチーの筋内神経

班　員　高　柳　哲　也
奈良医大神経内科

共同研究者　山　下　真理子，村　田　顕　也
菅　田　忠　夫，真　野　行　生
奈良医大神経内科

要　旨

多発性筋炎の末梢神経障害についての我々の生理学的所見に基づいて，病理学的な異常の有無についての検討を行った。多発性筋炎などの炎症性ミオパチーの16症例の生検筋のパラフィン標本の H. E., Bodian, Kluever-Barrera 染色標本から7症例の筋内神経を見つけた。その結果，髄鞘の菲薄と腫大などの変性が全例にみられ，軸索についてもほぼ半数に崩壊と腫大がみられた。さらに対照例との十分な対比によってこれらの所見を確立することが必要と考えられる。

目　的

多発性筋炎の末梢神経障害は，古くは neuro-myositis の言葉に象徴されるように，筋以外の障害の病変の広がりとして指摘されている。しかし，あまりにこの言葉が強調された時期もあり，その後，この命名は病態の意義の曲解として，忘れられたのも当然であった。一方，生理学的には，少しづつながら電気生理学的知見が積み重ねられてきている。最近，菅田らは筋電図による検索から，線維性攣縮と陽性鋭波などの異常自発電位は約半数の例で，約3分の1の筋にみられ，遠位筋よりも近位筋に多く出現すること，経過を追ったところ，9例中2例，30筋中6筋に持続していたことを指摘している。さらに異常自発電位が出現し，経過を追及しえた9例中6例の9筋に長持続時間電位を，高振幅電位は1例の1筋にみられたと報告している。以上から，運動単位の組替えを伴わない末梢神経障害の関与を推定している。

そこで今回は，これらの症例の病理組織学的検討によって，多発性筋炎の筋内神経の病理学的実態を明かにしたいと考えた。

方　法

炎症性ミオパチー16症例の生検筋について，HE, Comori trichrome, Kluever-Barrera, Bodian 染色の標本を検討した。

Table 1 Cases of Inflammatory myopathy demonstrating intramuscular nerve

case	sex	age	diagnosis	muscle biopsied
1. UK	F	75	PM(I)	rectus fem.
2. HH	F	44	PM(V) (+PSS)	biceps br.
3. NT	M	56	polyarteritis nod.	rectus fem.
4. Ns	F	60	DM(II)	rectus fem.
5. YM	M	53	PM(I) (+polyneuritis)	rectus fem.
6. MY	M	33	PM(V)	rectus fem.
7. NS	M	27	PM(I)	biceps br.

PM and DM denote polymyositis and dermatomyositis, respectively. I, II and V are classified by criteria and classification made by Bohan and Peter in 1975.
PSS is abbreviation of progressive systemic sclerosis.

Table 2 Pathological and EMGic Alterations

case	Changes of Intramuscular Nerves		Electromyogramcase				Muscle changes
	mylin changes	Axon changes	fib	poly	long	large	
1. UK	+	±	+	±～++	−	−	+～++
2. HH	+	−	−	+	±	−	+
3. NT	+?	−	−	−	−	−	±
4. Ns	+	+	−	−	−	+	±
5. YM	++	++					±
6. MY	+++?	++?	−	−	−	+	+
7. NS	++	+	−	±	+	+	++

fib : fibrillation potential, poly : polyphasic potential
long : long duration, large : high amplitude potential

筋内神経が見いだされたのは7症例（表2）であり，多発性筋炎および皮膚筋炎が6例で，その分類を Bohan および Peter の分類に従って分けると表1に見られるように，Ⅰが3例，Ⅱが1例，Ⅴが2例である。症例2には強皮症，症例5には多発性神経炎が合併している。他に，症例3は結節性動脈炎である。

結　果

筋内神経が見いだされたのは7症例である。

筋内神経は筋線維間の内鞘にみられる場合と周鞘にみられる2通りがある。夫々に比較的に長くみられることも或は短く，また横断面のみ観察されることもあって，筋内神経の走行の複雑さを示している。

有髄神経の髄鞘と軸索についてみると，7症例ともに何らかの髄鞘菲薄がみられる。また一部の髄鞘線維に変性と腫大をみた。

軸索は多くはよく保たれているが，崩壊と推定される例と腫大を一部にみる例がみられた。

筋電図と組織所見との関連性では，異常自発電位は1例のみにて僅かに疑われたにすぎなくて，長持続時間電位は2例にみられた。いずれの症例も髄鞘の菲薄化がみられている。しかし，筋電図で変化のみられなかった1例でも髄鞘の変化が疑われており，高振幅電位の1例では髄鞘腫大と軸索変性がみられた。

Schwann 細胞の増大は1例のみにみられた。

考　察

7例の病理学的変化では，一部の症例を除いては，髄鞘，軸索，Schwann 細胞ともにその変化は比較的に軽度であり，炎症性ミオパチーにもかかわらず，筋内神経は病変を受けても比較的よく保たれていると考えられる。軽度とは言っても，いずれも多少の変化はあり，さらに十分な対照例との比較に基づく検討が必要と考えられる。臨床的には精細な，多角的な検討が必要であろう。

筋電図所見と組織所見との関連性は明らかではなかった。筋内神経の走行の複雑さと生検部位のいずれの問題もあり，比較の困難さを物語っている。

筋電図経過の回復の問題は，筋内神経の変化の軽さに基づくと考えられ，筋内神経の抵抗性の強靭さが筋の炎症の末梢神経に対する障害の波及をくいとめていると推定される。

ま と め

炎症性ミオパチーにおける筋内神経の病理学的変化は軽度ながら存在すると推定される。

文　献

1）Adams R. D., Denny-Brown, D. and Pearson, C. M. : Diseases of Muscle. 2nd. edition Haper & Row, Publishers. New York, 1962, p. 414

2）高柳哲也，菅田忠夫ら：多発性筋炎における異常

自発電位について，厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班．元年度研究報告，p. 312, 1990
3) Mechler, F. : Changing electrographic findings during the chronic course of polymyositis. J. neurol. Sci., **23** : 237, 1974
4) Streib, E. W., Wilbourn, A. J. et al : Spontaneous electrical muscle fiber activity in polymyositis and dermatopolymyositis. Muscle & Nerve **2** : 14, 1979
5) Nakashima, K. Tabuchi, Y. et al : The diagnostic significance of large action potentials in myopathy. J. neurol. Sci., **61** : 161, 1983

Ⅲ．病理

B. ジストロフィン関連

プロジェクト研究Ⅲ　病　　理
Ⅲ-B　ジストロフィン関連

現在使用されている5種類のジストロフィン抗体について

班　　員　三　池　輝　久
熊本大学医学部・小児発達学

共同研究者　吉　岡　　毅，Zhao Jien
熊本大学医学部・小児発達学

要　旨

この研究は質の良い抗ジストロフィン（dy）抗体の供給とそれを用いた筋ジストロフィー症の確実な診断法の普及をはかることおよび dy の生理機能の解明を目指したプロジェクト研究である。今回は5種類の抗体（DMDP-Ⅱ，60 kd，30 kd，P-20，DMD-Ⅳ：以下 Ⅳ）の免疫組織化学的および免疫電気泳動的な使用経験について報告する。これらの抗体のうち免疫組織化学的には 60 kd，P-20，Ⅳによる染色がより確実な所見を得易く，免疫電気泳動による検討には 60 kd，P-20 に加えて 30 kd も十分有用であった。Ⅳ抗体による免疫電気泳動的検討はⅣが dy とほぼ同様の分子量を示す蛋白と cross react することが知られており診断は慎重にする必要がある。ジストロフィー診断に当たっては中央部に大きな欠失を持ちながら in frame である症例もあるのでC末端を含んだ少なくとも二種類以上の抗体を用いて検討する必要がある。

目　的

この研究は質の良い抗ジストロフィン（dy）抗体の供給とそれを用いた筋ジストロフィー症の確実な診断法の普及をはかることおよび dy の生理機能の解明を目指したプロジェクトである。今回は現在私達が使用している既に開発されている5種類の抗体について免疫組織化学的および免疫電気泳動的な使用経験について報告する。

方　法

様々な小児期の神経筋疾患患児より得た生検筋およびそれぞれ10匹のコントロールおよび mdx マウスより得た筋組織を用い免疫組織化学的・免疫電気泳動的に検討した。用いた5種類の抗体はオリジナル抗体（60 kd，30 kd）[1]（DMDP-Ⅱ：以下 Ⅱ）[2] DMDP-Ⅳ：以下 Ⅳ）[3] および（P-20）[4] でありそれぞれ Dr. Hoffman, Dr. Sugita, Dr. van Ommen より供給を受けたが全て polyclonal 抗体である。

結　果

免疫組織化学：コントロール筋組織において全ての抗体が筋線維膜上の dy の存在を示した。Ⅱ，30 kd はやや染色が弱く（図1－A，B）60 kd，P-20，Ⅳでの染色が鮮明であった（図1－C，D，E）。

mdx マウス筋組織ではほとんど全ての筋線維が dy 陰性であるが例外的に陽性線維が一般に数本のグループを成して存在するが，その染色態度はまちまちで 30 kd のみ染まらないものやⅡおよび 30 kd に反応しないが他の三つの抗体では陽性を示すものなどが見られた（図2）。またⅣ抗体だけであるが筋腱接合部や神経筋接合部が染色される（図3）。人の生検筋においてもほぼ同様の反応が認められたが，結合織の増加が著明な筋ジストロフィー症において，60 kd，30 kd 染色において結合織も同時に染色さ

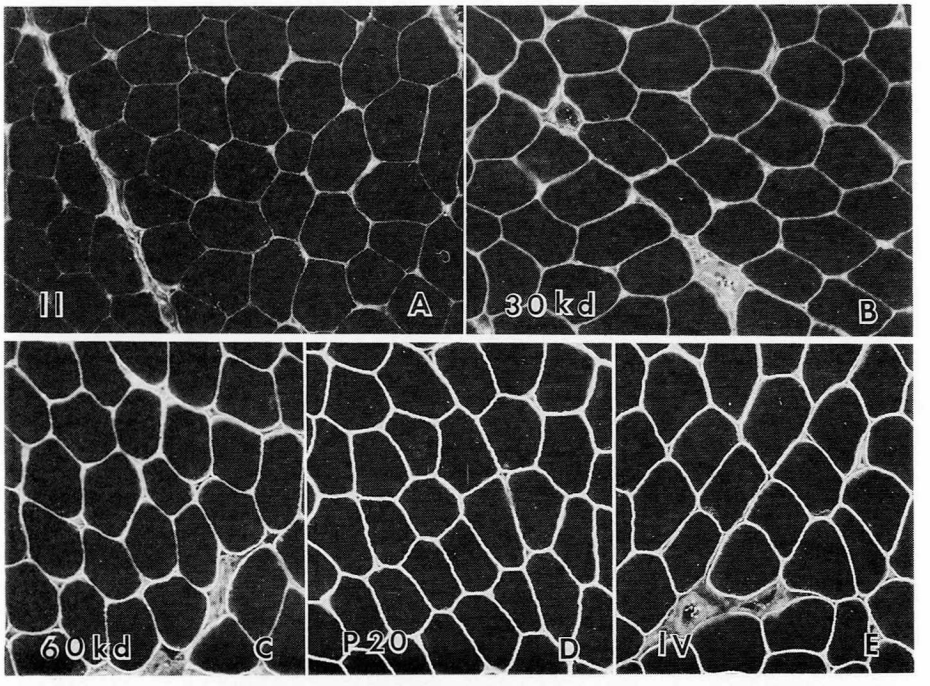


図1　5つの抗体とも筋線維膜を染色するがII，30 kd はやや反応が弱い。

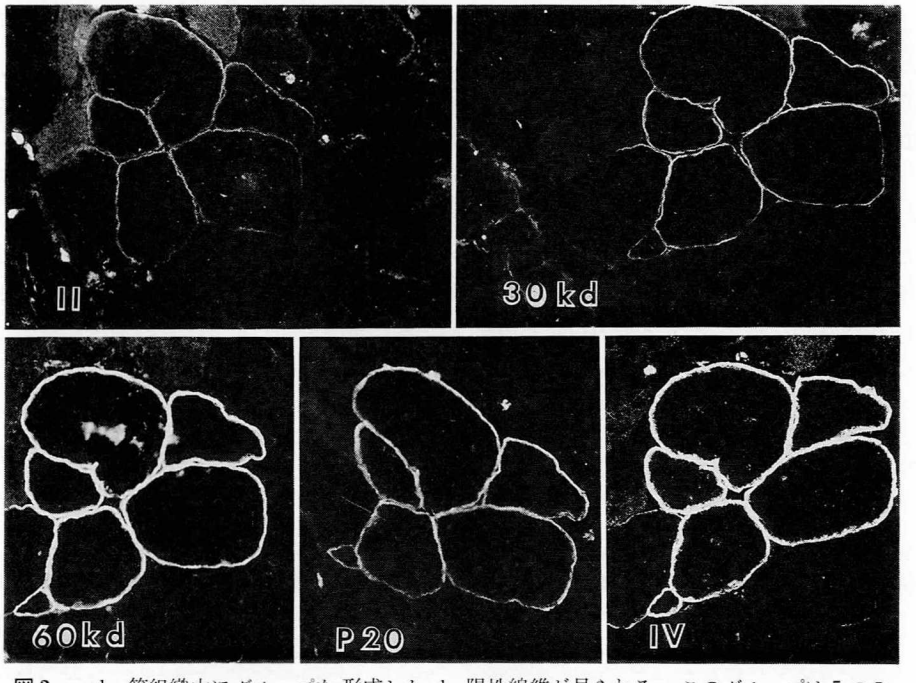


図2　mdx 筋組織中にグループを形成した dy 陽性線維が見られる。このグループは5つの抗体全てに陽性反応を示すが他のグループではII，や 30 kd で染まらないものもある。

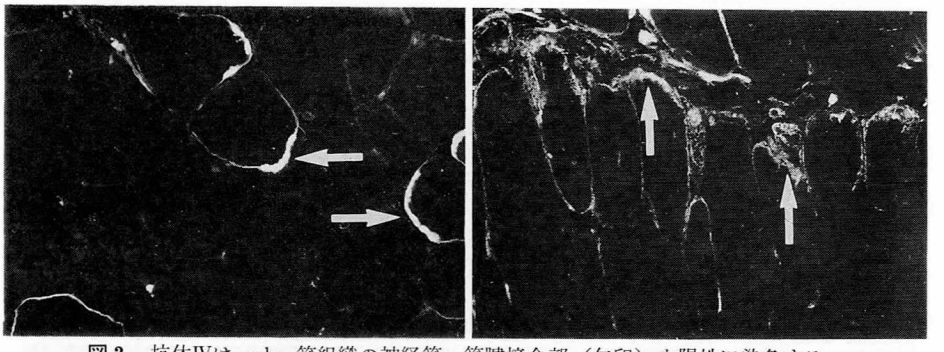


図3　抗体Ⅳは mdx 筋組織の神経筋・筋腱接合部（矢印）を陽性に染色する。

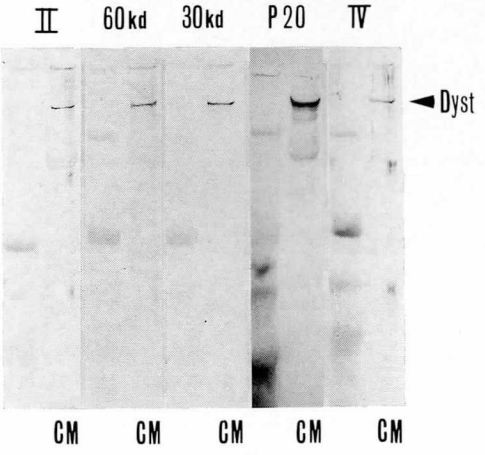


図4　正常筋組織の Western blot 法：全ての抗体が明確なバンドを 400 kd 部位に示す。

れる傾向があり膜上の dy 染色の確認がやや困難なことがある。免疫電気泳動：60 kd, 30 kd, Ⅳ, P-20 について検討したがコントロール筋組織においては，全て約 400 kd の部位にバンドを認め四つの抗体が免疫電気泳動的検討に十分有用であることがわかった（図4）。一方 mdx においてⅣ抗体のみが 400 kd 部位にバンドを認めることがある。Ⅱについては量の関係で検討できなかった。

考　案

今回の検討で免疫組織化学的には 30 kd とⅡの抗体はやや反応が弱く 60 kd および P-20, Ⅳ抗体が染色性がよく有用であるとの結果を得た。mdx において筋線維の一部が一般に数本のグループで染色されそのパターンはグループ毎で少し違っており，Ⅱのみで染色されない，30 kd のみで染色されないグループなどがある。このことは mdx において一部 dy を作成している筋線維があるがその dy は完全なものではなく一部欠損しているものがあると考えられる。筋組織において dy は筋線維膜のみでなく神経筋接合部[5)6)]や筋腱接合部[7)]にも存在することがⅡ，60 kd, 30 kd, P-20, Ⅳ抗体全ての染色により示された。一方 mdx においてはⅣ抗体のみがこれらの部位で陽性染色を示し，mdx 筋組織の Western blot でも 400 kd 部にバンドを示した。しかしおそらくこれらの反応は cross react する別の蛋白であると考えられる[7)]。そしてその蛋白の存在部位は神経筋および筋腱接合部であると言うことになる。

Western blot 法では全ての抗体が有用であると言えるがⅣ抗体は上記したようにほぼ分子量が dy と同じである別の蛋白をも検出することになるので注意が必要である。あるいはこの polyclonal のⅣ抗体は Western blot 法には不適であるかもしれない。以上のことから筋ジストロフィーの診断において，免疫組織化学的には 60 kd, P-20, Ⅳ抗体が有用であり，Western blot 法にはⅡ，60 kd, 30 kd, P-20 抗体が有用であることになる。最近，私達はエクソン10からエクソン44まで欠失がありながら in frame である患者を経験した。この症例では，免疫組織化学染色において，Ⅱ，60 kd, 30 kd では全く染色されず，P-20 ではごく一部の筋線維膜が染色され，Ⅳ抗体ではほぼ全ての筋線維表面膜が陽性に染色された（図5）。

Western blot 法では分子量が dy の半分程度の部位にバンドを認めた（図6）。このことは

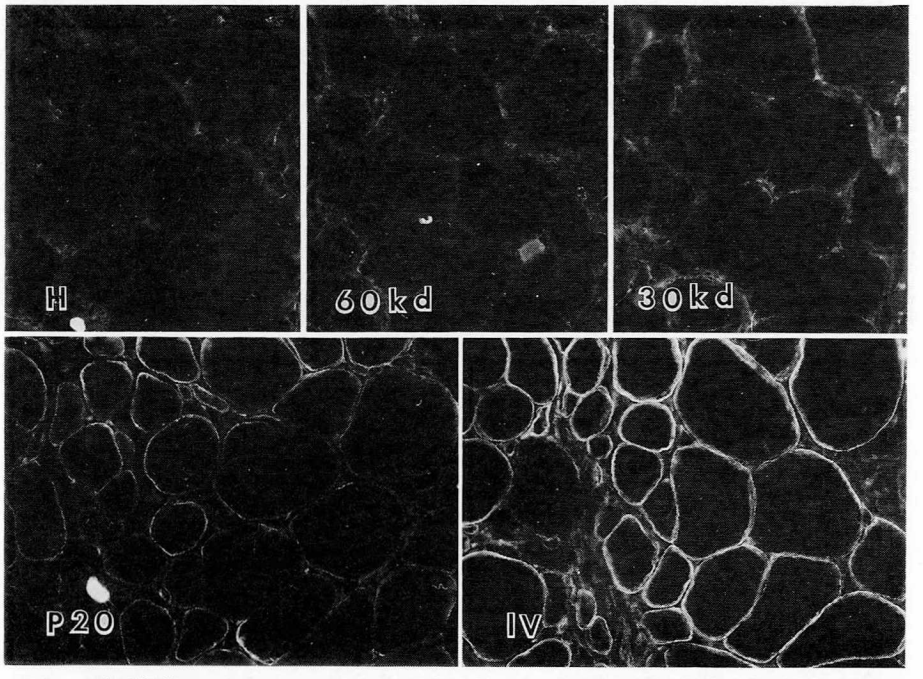


図5　8歳男児筋ジストロフィー症患者生検筋組織：II，60 kd，30 kd 染色は全く陰性であるが P-20 で極一部に，IVでは全ての線維が陽性に反応する。

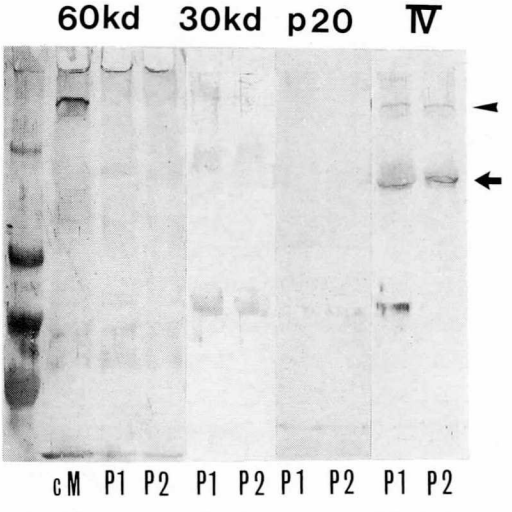


図6　Western blot 法：IVで 200 kd 部位（矢印）にバンドを示すが他の抗体では全くバンドが認められない。（IVによる 400 kd 部位のバンド（鏃）はcross react する別の蛋白と考えられる）[7]。P1：10歳男児（兄），P2：8歳男児（弟），CM：コントロール筋

ジストロフィーの診断にあたり，少なくともC一末端の抗体とN側あるいは中央部の抗体の二種類以上の抗体による検討が望ましいことになる。なぜなら上記した症例において，もし 60 kd のみで診断した場合は診断は DMD となりIVでのみ染色すれば dy は正常に分布していると判断されることになるからである。

結　論

現在使用可能な抗体のうち免疫組織化学的には 60 kd，P-20，IVによる染色がより確実な所見を得易く，免疫電気泳動による検討には上記に加えて 30 kd も十分有用でありIV抗体による診断は慎重にする必要がある。ジストロフィー診断に当たりC末端を含んだ少なくとも二種類以上の抗体を用いて検討する必要がある。

文　献

1）Hoffman EP, Brown RHJr, Kunkel LM：Dystrophin：the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell **51**：919-928, 1987

2）Arahata K, Hoffman EP, Kunkel LM, Ishiura S, Tsukahara T, Ishihara T, Sunohara N, Nonaka I, Ozawa E, Sugita H：Dystrophin diagnosis：comparison of dystrophin abnorma-

lites by immunofluorescence and immunoblot analysis. Proc Natl Acad Sci USA **86** : 7154-7158, 1989

3) Ishiura S, Arahata K, Tsukahara T, Koga R, Anraku H, Yamaguchi M, Kikuchi T, Nonaka I, Sugita H : Antibody against the C-terminal portion of dystrophin crossreacts with the 400 kd protein in the pia mater of dystrophin deficient mdx mouse brain. J Biochem (in press)

4) van Ommen GJB, Ginjaar HB, Casula L, Gootscholten PM, Blonden LAJ. van Passen MMB, Bakker E, Wessels A, Moorman AFM, den Dunnen JT : From dystrophy to dystrophin : Tracing back structure to (dys) function, in Ozawa E (ed) : 3rd Uehara Memorial symposium "Frontiers of muscle research". Tokyo July 16-19, 1990. Elsevier, Amsterdam, in Press.

5) Miike T, Miyatake M, Zhao J, Yoshioka K, Uchino M : Immunohistochemical dystrophin reaction in synaptic regions. Brain Dev **11** : 344-346, 1989

6) Miyatake M, Miike T, Zhao J, Yoshioka K, Uchino M, Usuku G : Dystrophin : localization and presumed function. Muscle Nerve **14** : 113-117, 1991

7) Craig E, Samitt BS, Bonilla E : Immunocytochemical of study dystrophin at the myotendinal junction. Muscle Nerve **13** : 493-500, 1990

ジストロフィン遺伝子第19エクソンの部分欠失により生じた第19エクソンのスキッピング

班　員　松　尾　雅　文
神戸大学医学部小児科

共同研究者　木　藤　嘉　彦[1)]，西　尾　久　英[1)]
中　村　　肇[1)]，中　島　敏　博[2)]

[1)] 神戸大学医学部小児科　[2)] 国立療養所兵庫中央病院小児科

緒　言

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者ではジストロフィン遺伝子の部分欠失が高頻度に存在することが明らかにされている。私たちは PCR 法を用いて DMD 患者の遺伝子の部分欠失の診断を行なってきた。そしてジストロフィン遺伝子第19エクソンの 88 bp 中 52 bp が欠失した一家系を見いだし，DMD Kobe として報告した[1)]。今回，この患者の骨格筋 mRNA を cDNA に逆転写し塩基配列を解析したところ，mRNA では第19エクソンの塩基すべてが欠失していることを見いだした。これは，コンセンサス配列の異常以外によって生じた極めて特異なスプライシング異常と考えられたので，報告する。

対象および方法

患者は DMD Kobe と診断された男性で，DNA 解析によりジストロフィン遺伝子第19エ

Scheme of amplified regions on cDNA

Eight primers named A, B, C, D, E, H, I and J were used to amplify four fragments of dystrophin cDNA. Arrows indicate the positions and the directions of the primers. Numbers in boxes indicate exon numbers and the numbers outside the boxes are nucleotide numbers according to the skeletal muscle cDNA sequence.

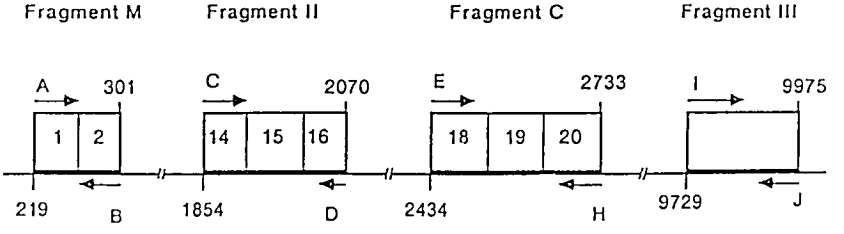


図1

クソン内に52 bpの欠失を有することが明らかにされた[1]。

患者上腕より骨格筋組織を生検にて得，total RNA を超遠心法にて精製した。さらに total RNA からランダム・プライマーを用いて逆転写酵素にて cDNA を合成し，これを PCR のテンプレートとした。

PCR による DNA 増幅および検出法はすでに報告した[2]。今回，cDNA をテンプレートとして増幅するため，新たに4組のプライマーを合成した。この4組のプライマーは，「第1，2エクソンの断片（フラグメントM)」，「第14，15，16エクソンの断片（フラグメントⅡ)」，「第18，19，20エクソンの断片（フラグメントC)」，「ヌクレオチド9727-9975の断片（フラグメントⅢ)」を増幅するものである（図1）。

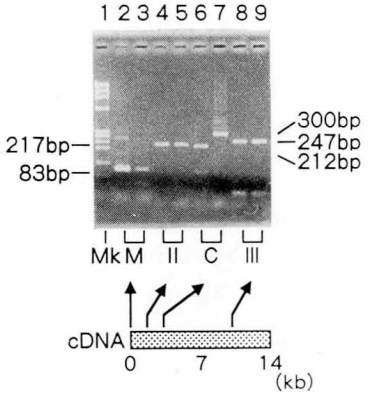
DNA の塩基配列は dideoxy chain termination 法にて決定した。

結　果

図2に，患者と対照の mRNA（cDNA）のフラグメントM，Ⅱ，C，Ⅲにおける増幅産物を電気泳動した結果を示した。各フラグメントについて，左レーンには患者，右レーンには対照の増幅産物を泳動した。フラグメントM，Ⅱ，Ⅲでは，患者の増幅産物は対照の増幅産物と同じ長さであった。しかし，フラグメントCでは，患者の増幅産物は対照の増幅産物よりも約90 bp短かいことが明らかになった。この結果は，ゲノム DNA の解析で確認された52 bpの欠失よりもさらに大きな欠失が mRNA に存在することを示している。

そこで，第19エクソン周辺の cDNA（フラグメントC）の塩基配列を決定した（図3）。対照

Gel electrophoresis of amplification products



In fragments M (lanes 2 and 3), II (lanes 4 and 5) and III (lanes 8 and 9), amplified fragments were same in the patient and control. The amplified fragment C (lane 6) from the patient moved faster than that from the normal individual (lane 7). Mk refers to HaeIII digested øX174 phage DNA.

図2

Nucleotide sequences at the junctions of exons 18,19 and 20 of dystrophin cDNA

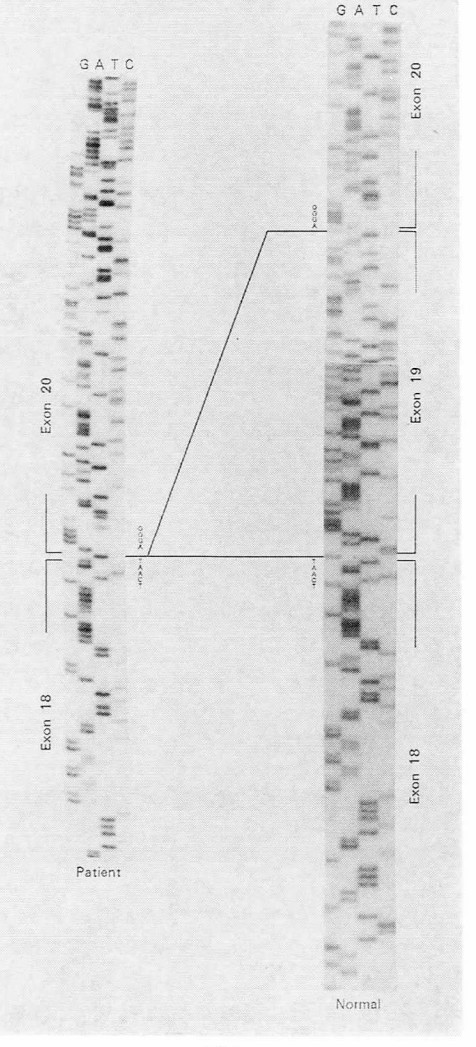


図3

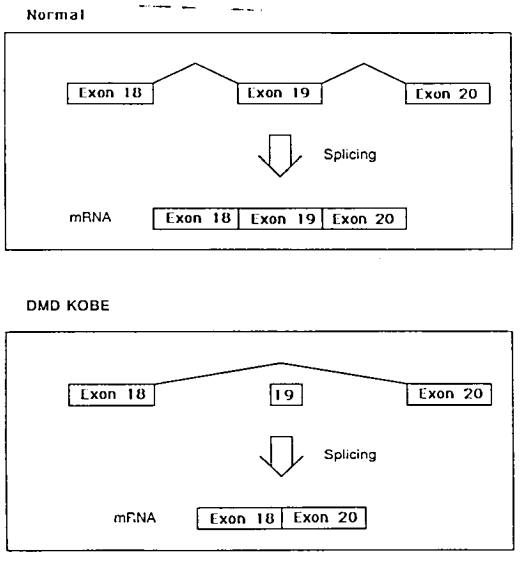


図4

から増幅されたフラグメントCの塩基配列はすでに報告されたものと一致した。しかし，患者から増幅されたフラグメントCの塩基配列では，第19エクソン全体（88 bp）が欠失（エクソン・スキッピング），第18エクソンと第20エクソンが直接つながっていた（図4）。また，この塩基配列には，第19エクソンのスキッピング以外の異常は認められなかった。

考　察

DNA より転写された mRNA 前駆体は種々のプロセシングをうけて成熟 mRNA となる。スプライシングによる mRNA 前駆体からのイントロンの除去は，このプロセシングの1つである。イントロンの除去は，イントロン・エクソン境界部のコンセンサス配列の存在により厳密に規定されていて，エクソンを除去させることは通常見られない。一部の遺伝疾患において，このコンセンサス配列の異常により，エクソンのスキッピングが生じることが報告されているのみである。

ところが，DMD Kobe においては従来の報告とは異なり，ゲノム DNA の検索ではコンセンサス配列には異常を認めなかったにもかかわらず，mRNA の検索ではエクソンのスキッピングを認めた。発見されたエクソン・スキッピング以外の異常は，エクソン内の部分欠失のみであり，このことより，スキッピングの発生した機序としては，次の2つの可能性が考えられた。すなわち，

1）DMD Kobe では，第19エクソンのサイズが極端に小さくなったことで，あるいはそのために立体構造が変化したことで，mRNA 前駆体のスプライシングに関与する酵素群が第19エクソンをエクソンとして認識しなくなった。

2）DMD Kobe では，従来知られているコンセンサス配列以外のスプライシングを規定する因子が欠失していた。

これらのうちいずれがエクソンのスキッピングの原因であったかを明らかにするためには，今後の研究が必要である。

また，臨床症状の軽重を決定する因子として，遺伝子翻訳の際のフレーム・シフトの有無が注目されている（フレーム・シフト説）。今回の研究においては，患者のゲノム DNA の検索では，第19エクソン内部の 52 bp の欠失よりフレーム・シフトが生じ，791番目のコドンがストップ・コドンとなることが予想された。ところが，mRNA の検索で，第19エクソンのスキッピングの結果，779番目のコドンがストップ・コドンとなっていることが明らかになった。mRNA の解析で明らかになったフレーム・シフトは，ゲノム DNA の解析から予想されるフレーム・シフトとは異なっていた。これらのことは，フレーム・シフトの有無について検討する際 mRNA の解析が不可欠であることを示している。

まとめ

第19エクソン内部に部分欠失を有する一家系を見出し，患者の mRNA（骨格筋）について解析したところ，第19エクソン全体がスキップしていた。ゲノム DNA ではスプライス部位周辺のコンセンサス配列に異常を認めなかったことより，非常に特異的なスプライシング異常の存在が考えられた。

文　献

1）Matuo M et al : BBRC **170** : 963-967, 1990
2）Nakajima T et al : J Neurol 238 : 6-8, 1991

Becker 型筋ジストロフィー症の筋組織化学および免疫組織学的検討

班　員　舘　延　忠
札幌医大小児科

共同研究者　若井周治[1)]，佐々木公男[1)]，永岡正人[2)]
南　良二[2)]，外木秀文[3)]
[1)] 札幌医大小児科　[2)] 国立療養所八雲病院　[3)] 北大小児科

要　旨

臨床症状と臨床経過（2年から5年間経過観察），筋組織所見，DNA 分析より診断した Becker 型筋ジストロフィー症（BMD）5症例に関して筋組織化学的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。全例，偶然の機会に高 CK 血症を指摘され精査をうけた。年少例では，定型的筋ジストロフィー症の所見（壊死，再生）を呈した。年長例では，結合織の増生，small angulated fibers, fiber type grouping 等神経原性変化が中心であった。抗ジストロフィン抗体を用いてのジストロフィン染色は，正常と変らなく一様に染る症例，いわゆる“patchy pattern”を呈する症例，淡く一様に染る筋線維に混って4～6個の比較的小径線維が cluster で染色されない所見を呈する症例に分けられた。これらは，BMD

表1　臨　床　所　見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年　齢	5歳	6歳	8歳	9歳	13歳
家族歴	(−)	(+)	(+)	(−)	(−)
主　訴	高 CK 血症	高 CK 血症	高 CK 血症	高 CK 血症	高 CK 血症
独立歩行	1歳3カ月	1歳6カ月	1歳	1歳6カ月	1歳
筋力低下	軽　微	軽　微	軽　微	軽　微	軽　微
筋萎縮	(−)	(−)	(−)	(+)	(−)
仮性肥大	(−)	(−)	(−)	(+)	(−)
P T R	軽度低下	軽度低下	軽度低下	減　弱	軽度低下
顔面筋罹患	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
経　過	良　好	良　好	良　好	良　好	良　好
初診時診断	DMD	BMD 又は L-G	BMD 又は L-G	DMD	DMD
DNA 分析	Exon 47-51 deletion	N. D	N. D	Deletion なし	Exon 13 の deletion

N. D=not done

表2　筋組織像

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5 1回目	症例 5 2回目
Variation in fiber size	+	++	++	+++	+	+++
Nectrosis and phagocytosis	++	+	+	−	++	−
Regnerative fibers	++	+	+	−	++	−
Firbosis	+	+	+	+++	+	++
Selective fiber atrophy	−	−	−	IIB	−	IIB
Hypertrophic fibers	−	−	−	+	−	+
Group atrophy	−	+	+	++	−	++
Fiber type grouping	−	−	+	++	−	++
Fiber type predominance	−	−	I	IIA	−	I

−＝n. p　＋＝mild　++＝moderate　+++＝severe

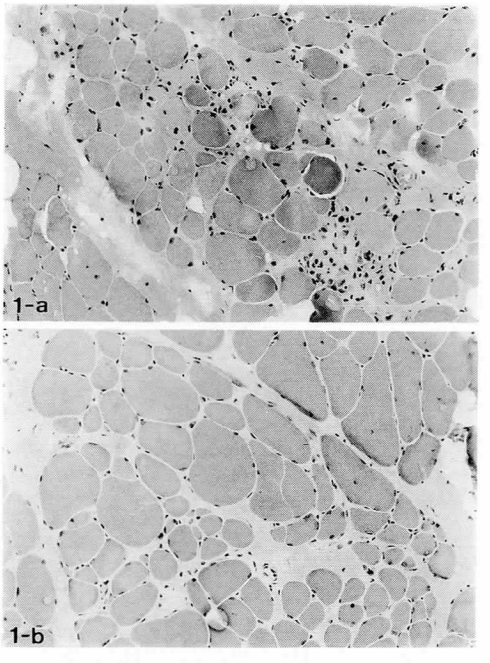


図1　a：年少例（症例1）活発な壊死，再生所見を示す。H & E 染色×170.
b：年長例（症例5）著明な大小不同 angulated fibers も認める．H & E 染色×170.

のジストロフィン蛋白の多様性（量的および質的異常）によるものと思われた。

5症例の臨床所見（表1）：年齢は5歳から13歳，症例2と3は兄弟例，他には，家族歴を認めない。全例，偶然，高 CK 血症にて発見された。全例，軽度の筋力低下のみで走行も可能であり，症例4は，近位筋群の筋萎縮と腓腹筋の仮性肥大を認めた。全例顔面筋の罹患を認めなく，2年から5年の経過観察で全く進行は認めなかった。DNA 分析では，症例1は exon-47-51 の欠失で inframe，症例5は，exon 13 の欠失で inframe であり，症例4は欠失を認めなかった。

筋組織所見（表2）：全例上腕2頭筋より筋生検を行ない，H & E, modified Gomori Trichrome, NADH-TR, oil red, PAS, ATPase pH. 4.2, 4.6, 10.7 の染色を行なった。症例5において6歳時と12歳時の2回筋生検を行なった。症例1および2，3の年少例では，筋線維の活発な壊死・再生所見が中心であり，定型的筋ジストロフィー症の所見を呈した（図1－a）。症例4および5の年長児では，筋線維の著明な大小不同，結合織の増生，肥大線維，選択的筋線維の萎縮，group atrophy, fiber type grouping 等の神経原性変化が中心であった（図1－b）。

抗ジストロフィン抗体を用いた immunoperoxidase 法による染色，抗ジストロフィン抗体は，2種類（Dy 4/6 D3 と Dy 8/6 C5）で Newcostle General Hospital の Louise VB. Nicholson からの供与を受けた。

症例1と4のジストロフィン染色は，筋線維膜は，薄くつぎはぎ状に染まる“patchy pattern”を呈した。症例2と3の兄弟は同様

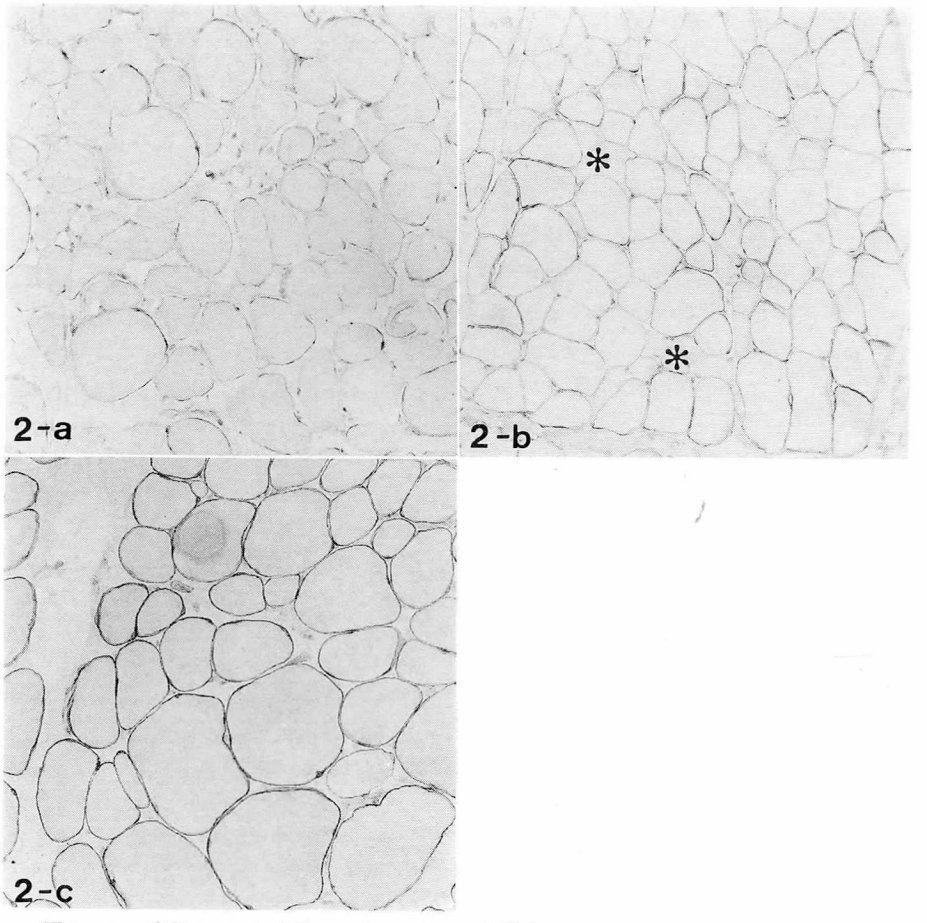


図2　a：症例4，いわゆる patchy pattern を示す
b：症例3，dystrophin-negative fibers が cluster で（*）認める．
c：症例5，正常と同様のジストロフィン染色性を筋表面膜に認める．
抗ジストロフィン抗体（Dy 4/6 D3）を用いた immunoperoxidase 法，×170.

の染色性を示した。筋線維膜は，一様に薄く染色されたが，4～6個の小径線維が cluster で染色されない所見を呈した。連続切片にて H & E, ATPase で染色すると，これらの筋線維は，myoblost, Type ⅡC 線維等の再生所見を示唆する筋線維ではなかった。症例5は，正常と同様の筋線維膜におけるジストロフィンの染色性を示した（図2 a—c）。

ジストロフィン蛋白の immunoblot による分析は Nicholson ら[1] の方法で行なった。

症例2では，ジストロフィンのサイズは正常と変らなかったが，量は正常の30%に減少していた。症例3でも症例2と同様の所見で，ジストロフィンのサイズは，正常であったが，量は32%に減少していた。症例5では，ジストロフィンのサイズは 417 kd（正常は，427 kd）と軽度減少し，量は60%に減少していた。

以上，臨床経過，抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織学的，immunoblot によるジストロフィン分析，DNA 分析より5症例は，BMD と診断された。

考　按

BMD は DMD と同様 Xp21 領域の遺伝子欠失を有するが，発病頻度は低く，進行はなく予後良好な筋ジストロフィーである[2)3)]。BMD は，筋組織所見では，DMD との鑑別はむづかしく，特に孤発例は，経過を追わなければ，

DMD と，経過を追っても肢帯型筋ジストロフィー症（特に autosomal recessive muscular dystrophy）との鑑別に困難を要す[4)5)]。

BMD の筋組織所見は，group atrophy, small angulated fibers 等神経原性変化が中心で，その他壊死，再生等も散見されるとする報告がある[6)7)]。杉田ら[8)]は，15歳以下の BMD の筋組織所見は，活発な壊死，再生が中心で DMD と変らないが，16歳以上の筋組織所見は，group atrophy, hypertrophic fiber, small angulated fibers, fiber type grouping 等神経原性変化が中心であったと報告している。我々の症例でも症例数は少ないが，杉田ら[8)] の報告と同様の結果を得ている。特に症例5では，6歳時と12歳時の2回筋生検を行ない，これらの結果を支持する結果を得られている。

BMD におけるジストロフィン染色は，faint で discontinuous ないわゆる“patchy”な所見が特徴とされてきた[9)10)]。我々の症例では，“patchy”な所見以外に，正常と変らぬ染色性を示した症例，4～6個の筋線維が cluster で染色されない所見を呈した症例があった。immunoblot によるジストロフィン分析では，正常と変らないジストロフィン染色を示した症例は，量的には，正常の60%の減少を示した。cluster で染色されなかった症例では，ジストロフィンは正常の30%の減少を示した。

ジストロフィン染色性の多様性は，ジストロフィン蛋白の質的および量的差異によるものと思われた。同様の結果は，Nicholoson ら[11)] によって報告されている。今後さらに BMD 筋におけるジストロフィン染色と immunoblot 分析との相関の検討が必要と思われた。

文　献

1）Nicholson LVB, Davison K et al : Dystrophin in skeletal muscle I. Weatern blot analysis using a monoclonal antibody. J Neurol Sci **94** : 125, 1989

2）Hoffman EP & Kunkel LM : Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron **2** : 1019, 1989

3）Koenig M, Beggs AH et al : The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy : Correlation of severity with type deletion. Am J Hum Genet **45** : 498, 1989

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

5）Tachi N, Tachi M et al. : Dystrophin analysis in the differential diagnosis of autosomal recessive muscular dystrophy of chlidhood and Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Neurol **6** : 265, 1990

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

7）ten Houten R & De Visser M : Histopathological findings in Becker-type muscular dystrophy. Arch Neurol **41** : 729, 1984

8）杉田秀夫，階堂三砂子，他：ベッカー型筋ジストロフィー症の筋病理―ジストロフィン・テストで確定診断された20例の検討―．“厚生省「精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症及び関連疾患の病態とその成因に関する研究”（杉田班）平成元年度研究報告書，1990. p. 116

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

10）Bonilla E, Samitt CE et al : Duchenne muscular dystrophy : deficiency of dystrophin at the muscular cell surface. Cell **54** : 447, 1988

11）Nicholson LVB, Johnson MA et al : Heterogeneity of dystrophin in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Acta Neuropathol **80** : 239, 1990

Quadriceps Myopathy

——Becker 型筋ジストロフィーの不全型——

班　員　春　原　経　彦
国立精神神経センター武蔵病院神経内科

共同研究者　山　田　人　志[1)]，荒　畑　喜　一[2)]
杉　田　秀　夫[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疾病研究第1部
[3)] 国立精神神経センター神経研究所微細構造研究部

要　旨

Quadriceps myopathy と臨床診断された4症例について，筋電図，生検筋による筋病理学的検索，生検筋によるジストロフィン分析を行なった。4症例とも，筋電図および筋病理学的検索では筋原性変化が主体をなし，ジストロフィン分析では Becker 型筋ジストロフィー（以下，BMD)に一致する異常ジストロフィンを呈した。つまり，ジストロフィン免疫蛍光染色では筋線維表面膜が patchy で faint な染色パターンを呈し，ジストロフィン分子量も蛋白量も低下していた。また1症例に，典型的な BMD の兄弟を有していた。これらの症例は BMD の不全型と考えられた。

目　的

Quadriceps myopathy はその病因としていろいろな概念のもとに報告されているが，我々は最近，種々の検索から BMD と考えられた4症例を経験した。これらの症例に対し，筋電図，生検筋による筋病理学的検索，生検筋によるジストロフィン分析を行ない，臨床的意義について検討した。

対　象

対象は Quadriceps myopathy と診断された37歳，41歳，31歳，31歳の4症例と症例3の兄（症例5），およびその母（症例6）（Table 1)。Quadriceps myopathy 例の発症年齢は，15歳

Table 1

	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 3	Pt. 4	Pt. 5	Pt. 6
Age/Sex	37/M	41/M	31/M	31/M	33/M	56/F
Age of onset	18	15	25	19	15	−
Family history	+	−	+	+	+	+
Muscle atrophy	Q	Q	Q	Q	LG	−
Muscle weakness	Q	Q, Il, Gl	Q, Il	Q	LG	SCM
Hypertrophy	+	+	+	−	+	−
Cardiomyopathy	−	+	−	+	−	−
Serum CK	×20	×24	×16	×7	×5	wnl

Q : quadriceps femoris,　Il : iliopsoas,　Gl : gluteus,　SCM : sternocleidomastoideus
wnl : within normal limits,　LG : limb girdle

Table 2

Dystrophin molecular weight. cellular abundance and immunofluorescence patterns in patients with quadriceps myopathy.

Patient Number	Age	Sex	Immunoblot kDa n=400	Immunoblot % n=100	Immuno-fluorescence patterns
1	37	M	370	50	patchy/faint
2	41	M	380	60	patchy/faint
3	31	M	380	50	patchy/faint
4	31	M	380	90	patchy/faint
5*	33	M	380	100	patchy/faint
6**	56	F	380/400	80/100	normal

* Elder brother of the patient 3, having a clinical diagnosis of typical BMD.

** Mother of the patients 3 and 5. She expressed two different molecular weights of dystrophin, 380 and 400 kDa, and the relative content of the protein were 80 and 100% respectively.

から25歳であり，経過は症例3が6年で，あとの例は12年から26年である。症例1と2に関して，春原ら[1]が，若年型Quadriceps myopathyの2症例，として報告したが，10年間の経過を追い，その進行は極めて緩徐であった。

家族歴は，症例2以外は家族歴を有し，特に症例3の兄（症例5）は近位筋優位の筋力低下を呈し，典型的BMDの症例である。また，その母（症例6）も胸鎖乳突筋のみの筋力低下を呈し，BMD carrierと考えられた症例である。

神経学的には，Quadriceps myopathy全例に筋萎縮が大腿四頭筋のみに著明にみとめられた。筋力低下は，大腿四頭筋だけでなく腸腰筋や大臀筋にも認められた症例（症例2と3）もあった。また症例1，2，3に腓腹筋の仮性肥大があった。症例2と4には心不全の既往があり，血清CKは正常上界の7倍から24倍と上昇を示した。症例3の兄の症例5は，近位筋優位の筋萎縮と筋力低下を呈した。

方　法

これらの症例に対して，①針筋電図，②生検筋による病理学的検索，③生検筋によるArahataら[2]の方法による抗ジストロフィン免疫蛍光染色，④生検筋によるHoffmanら[3]の方法によるジストロフィン分析を行なった。

結　果

①針筋電図：症例1と2では大腿四頭筋で筋原性変化だけでなく神経原性変化もみられ，大腿四頭筋以外の筋では，筋原性変化のみ認められた。症例3から6は筋原性変化のみ認められた。

②筋病理学的検索：Quadriceps myopathyの4症例とも，筋線維径の大小不同，中心核の増加，fiber splittingなどの筋原性変化が主体をなしたが，症例1，2，3ではsmall group atrophyなどの神経原性変化を示唆する所見も認められた。症例5，6も同様の筋原性変化を示唆する所見が認められた。

③免疫蛍光染色（Table 2）：Quadriceps myopathyの4症例と症例5は，いずれもpatchyでfaintな，いわゆるBMDタイプの染色パターンを呈した。

④ジストロフィン分析（Table 2）：正常のジストロフィン分子量は400 kdであるが，Quadriceps myopathyの4症例はすべて，分子量は370から380 kdと低下しており，蛋白量も正常の50から90%と低下していた。症例5は，分子量は380 kdで蛋白量が100%であり，症例6は，380 kdと400 kdと2種類の異なる分子量を呈し，蛋白量はそれぞれ80%と100%であった。

考　察

Quadriceps myopathy は大腿四頭筋に限局した筋萎縮，筋力低下を示し，その病因はいろいろな概念のもとに報告されてきている。当センターでの3048例の筋生検症例中，Quadriceps myopathy と臨床診断されたのが報告した4症例のみであったが，全例 BMD に一致した筋電図，筋病理所見，異常ジストロフィンパターンを呈した。これらの症例は BMD の不全型と考えられた。

文　献

1）春原経彦，高木昭夫ら：若年型 quadriceps myopathy の2症例．臨床神経 **21**：312, 1981

2）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

3）Hoffman EP, Fishbect KH et al : Dystrophin characterization in muscle biopsies from Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. N Engl J Med, **318** : 1363, 1988

福山型先天性筋ジストロフィー症および多発筋炎におけるジストロフィン染色

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)]
丸　山　秀　子[2)]，西　谷　　裕[3)]

[1)] 国立療養所宇多野病院小児科　[2)] 同臨床研究部　[3)] 同神経内科

要　旨

福山型 CMD および多発筋炎の生検筋を用いて，dystrophin, collagen type Ⅳ, desmin の免疫染色を行い，壊死，再生繊維における dystrophinの動態を比較検討した。Dystrophin は，同じ細胞骨格である desmin に比し筋再生のかなり後になって出現し，変性に際してはより早期に消腿した。従って再生のみでなく，変性所見を有する組織では，HE 染色等の一般組織染色にて異常が認められない場合でも，dystrophin 不染繊維が存在する事に注意すべきと考えられた。

はじめに

抗 dystrophin 抗体の開発は，PMD 病型の診断上大きな進歩をもたらした[1)]。しかし筋組織上の dystrophin の動態については，まだ不明の部分も多い。今回我々は主として福山型先天性筋ジストロフィー症および多発筋炎の生検筋を用いて，dystrophin の出現と消退の状態を，基底膜成分の collagen type Ⅳ，および形質膜下，Z帯に存在し，dystrophin と同じく細胞骨格の1つである desmin との同時染色にて比較しその性状を観察した[2)]。

対象と方法

対象は，福山型先天性筋ジストロフィー症（CMD）5例，非福山型 CMD 1例，多発筋炎5例，デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（PMD）9例，肢体型 PMD 1例の計21例である。

表1

Immunostainings (ABC method) Antibiody		Localization
Dystrophin	60 kd polyclonal (N-terminal)	sub-sarcolemma
	4-4C5 monoclonal (C-terminal)	sub-sarcolemma
Desmin	monoclonal	sub-sarcolemma
		Z-line
Collagen Type IV	monoclonal	basement membrane
Histological Stainings		
HE		
ATPase (PH 4.3)		
pyronine metyl green		

凍結生検筋にて連続切片を作成し，ABC法にて dystrophin, collagen type Ⅳ, desmin の免疫染色を行った。抗 dystrophin 抗体は Hoffman らの作成したオリジナルの抗体と，味の素及び富士レビオ株式会社から供与された 4-4C5 を使用した。さらに HE 染色と pyronine metyl green 染色，ATP 染色（PH4, 3）を行い細胞の壊死，再生等の状態を観察した（表1）。

結　果

DMD における染色では，いずれの抗 dystrophin 抗体にも筋繊維膜の染色を見ない例と，60 kd の抗体にのみ，薄く部分的に染色性を認める例が存在した。また 4-4C5 では結合織に軽度の染色性を認めた[3]（図1）。

Desmin は再生状態では，satellite 細胞より認められた。これらは恐らく活性化された satellite 細胞と考えられるが[4]，強い細胞内染色性を有していた。成熟にともない膜染色性が増加し，細胞内染色性は減少した。Collagen type Ⅳは myotube の時点より確認可能であった。Desmin は opaque 繊維では細胞内染色性は消失し，膜染色性は不規則，断裂した状態となっていた。Collagen type Ⅳ は比較的良く保たれ細胞成分が消滅したものでも存在する部位が認められた（図2）。

多発筋炎の症例では，貪食繊維で，まず dystrophin の消失が認められた。これらの消失は Hoffman の抗体を用いたときに比し 4-4C5 のほうが早かった。また同時に細胞内に染色性が認められた。Desmin の細胞内染色性は不均一となり膜染色性は不規則，不連続であった。基底膜はやや染色性が薄くなり彎曲，膨化する状態が観察された（図3）。

Hyaline necrosis や，ghost に近い繊維では他の染色性に著変を見ないものでも dystrophin が消失している繊維が認められた（図4）。

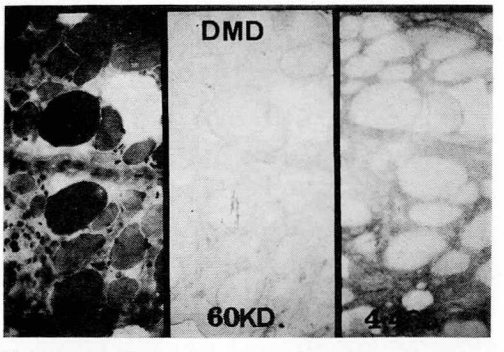


図1　DMD 患者の HE 染色および dystrophin 染色

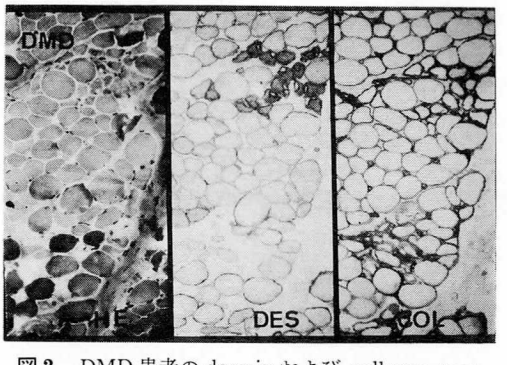


図2　DMD 患者の desmin および collagen type Ⅳ 染色

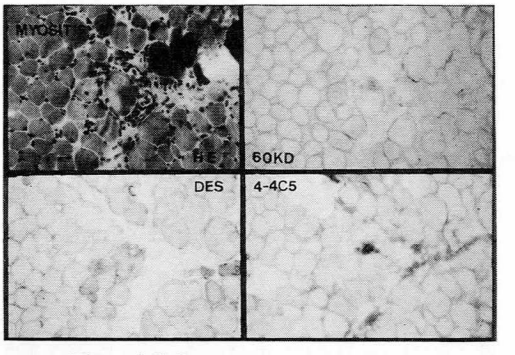


図3　多発筋炎における phagocytosis

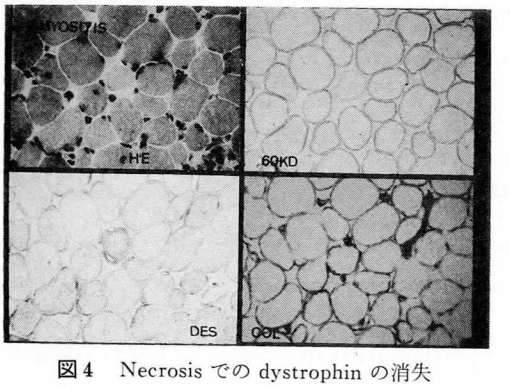


図4　Necrosis での dystrophin の消失

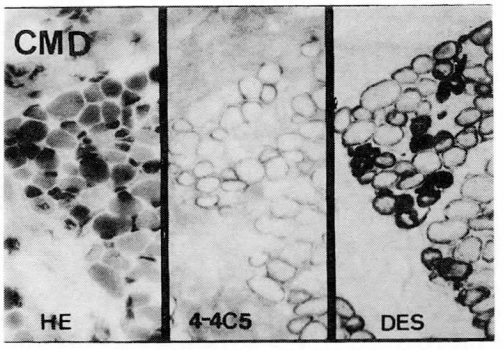


図5　福山型 CMD

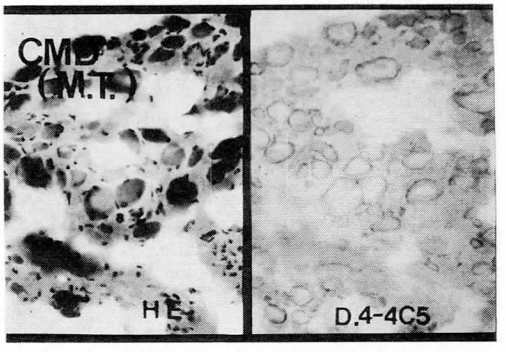


図6　福山型 CMD

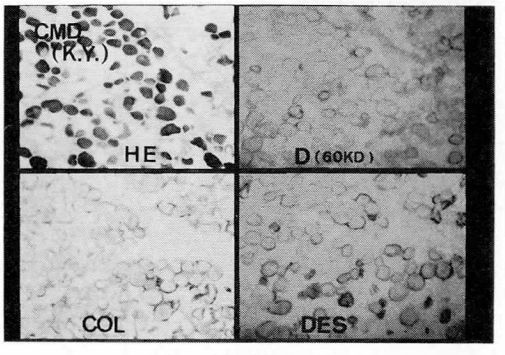


図7　福山型 CMD

再生筋では dystrophin は，desmin が膜染色性を示すようになって後はっきりと確認可能であった。

福山型 CMD では抗 dystrophin 染色で，多くの不染繊維，淡染繊維，部分染色性を有する繊維が認められた（図5）。

それらの割合は症例によりかなり変化が見られ，図6の症例のようにほぼ大部分の繊維に dystrophin の存在が見られるものから，図7の例のようにわずかの繊維にのみ，染色性が確認できる程度のものまで存在した。これらの dystrophin 不染色繊維は HE 染色，pyronine metyl green 染色，ATPase 染色にて再生繊維と考えられるものと，そうとは考えにくい繊維があった。また HE 染色，ATPase 染色ではっきりした変性所見をも示さないものが，かなり認められた。しかしこれらの繊維の多くは抗 desmin 染色では，dystrophin 染色とほぼ同様な不染，淡染，部分染色性を示しており，それらはほぼ一致が認められた。基底膜染色では多発筋炎とほぼ同様の染色性を呈していた。

考　察

Dystrophin は形質膜の内側に存在し細胞骨格としての役割を担っているのではないかと推察されているが，おなじ細胞骨格である desmin に比し，細胞成熟のかなり後期になって出現し，また細胞変性，壊死においてはごく初期から消失してしまうものと考えられた。この消失は 4-4C5 の抗体で，60 kd の抗体を使用したときより早く，変性に伴う dystrophin の消失は C- 末端が，N- 末端に比し早いと思われた。これらは dystrophin が細胞変性に際し，CANP 等の protease に，容易に作用を受けるものではないかと推察された[5]。貪食繊維では，細胞内染色性を認めるものが多く，これらは細胞の修復機転と考えるべきと思われるが，hyaline necrosis 等とは異なった細胞反応が生じていると思われた。

CMD で認められた多くの抗 dystrophin 不染繊維には再生筋のみでなく，壊死の前段階と推定される繊維や，細胞骨格の形成が十分になされていない未成熟な細胞が含まれているものと思われた。

以上より，変性，再生の所見を有する筋組織においては，Duchenne 型，Becker 型 PMD でなくても dystrophin 不染繊維が存在することを念頭においておくべきと思われた。

文　献

1）Arahata K, Ishiura S et al : Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface mem-

brane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. Nature **333** : 30. 1988

2) Helliwell T, Gunhan O et al : Lectin binding and desmin expression during necrosis, regeneration, and neurogenic atrophy of human skeletal muscle. J Path **159** : 43, 1989

3) 杉田秀夫，荒畑喜一ら：ジストロフィン分子におけるC末端ドメインの臨床的意義．筋ジストロフィー症及び関連疾患の病態とその病因に関する研究．平成元年度研究報告書：121, 1990

4) Chou SM and Nonaka I : Satellite cells and muscle regeneration in diseased human skeletal muscles. J Neurol Sci **34** : 131, 1977

5) Nelson WJ and Traub P : Proteolysis of vimentin and desmin by the Ca^{2+} -activated proteinase specific for these intermediate filament proteins. Mol Cell Biol **3** : 1146, 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3報）

班　員　寺　本　仁　郎
国立療養所再春荘病院内科

共同研究者　内　野　　誠[1]，平　野　照　之[1]
直　江　弘　昭[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内科　[3] 熊本大学小児発達学

はじめに

昨年の本班会議において，dystrophin は正常対照 mouse の骨格筋や心筋のみならず，胃，膀胱，肺，腎臓などの平滑筋組織，さらに脳においても局在していることを報告した。今回は前回の抗 dystrophin 抗体（60 kd, 30 kd）に加え，神経センターより供与されたC末端抗体（ペプチドⅣ）を用いて，mdx 並びに正常対照 mouse の各臓器における dystrophin 発現の様式について検討を行ったので，その結果について報告する。

対象並びに方法

対象は mdx（C57 BL/10 ScSn-mdx）及び正常対照 mouse（C57 BL/10 ScSn）の各6匹（1～3ヶ月齢）で骨格筋，心筋，胃，膀胱，大脳，小脳などの各臓器組織について，4種類の抗 dystrophin 抗体（Dr Hoffman より供与された 60 kd, 30 kd 抗体，神経センター杉田先生より供与されたペプチドⅡ，Ⅳ）を用いて，Western blotting 及び免疫組織化学染色（ABC 法，蛍光抗体法）による検索を行った。

結　果

30 kd 及び 60 kd 抗体による western blotting では正常対照 mouse の骨格筋，心筋において明瞭な dystrophin band の発現がみられ，大脳，小脳，胃，肺，膀胱においても微量ながら比較的明瞭な dystrophin band の発現がみられた。一方 mdx mouse では全臓器で dystrophin の発現はみられなかった。次にC末端抗体による Western blotting では，正常対照 mouse の胃における dystrophin の発現量が少なく，時に band が不明瞭であったが，骨格筋，心筋を始め，大脳，小脳，腎臓，膀胱，肺においては明瞭な band の発現がみられた（Fig. 1）。mdx mouse のC末端抗体による immuno blotting では心筋において明瞭な dystrophin band の発現がみられ，大脳，骨格筋においても比較的明瞭な band の発現が認められた。ただ正常対照 mouse と比較すると，1/2～1/10程度の発現量で，正常対照 mouse でも発現量の少ない胃においては dystrophin band の発現は明らかではなかった（Fig. 2）。

ペプチドⅡは抗体活性が低下していたためか，通常の1000倍稀釈ないし500倍稀釈液では dystrophin band の発現は不明瞭で，骨格筋及び心筋以外の臓器組織における dystrophin の発現の有無について検討することは困難であった。

次に免疫組織化学染色では正常対照 mouse の骨格筋，心筋，平滑筋（肺，膀胱，胃，腎臓など）の筋表面膜に抗体の局在がみられ，60 kd 30 kd，ペプチドⅡ及びⅣのいずれの抗体でも同様の結果であった。ただ脳においては 60 kd 抗

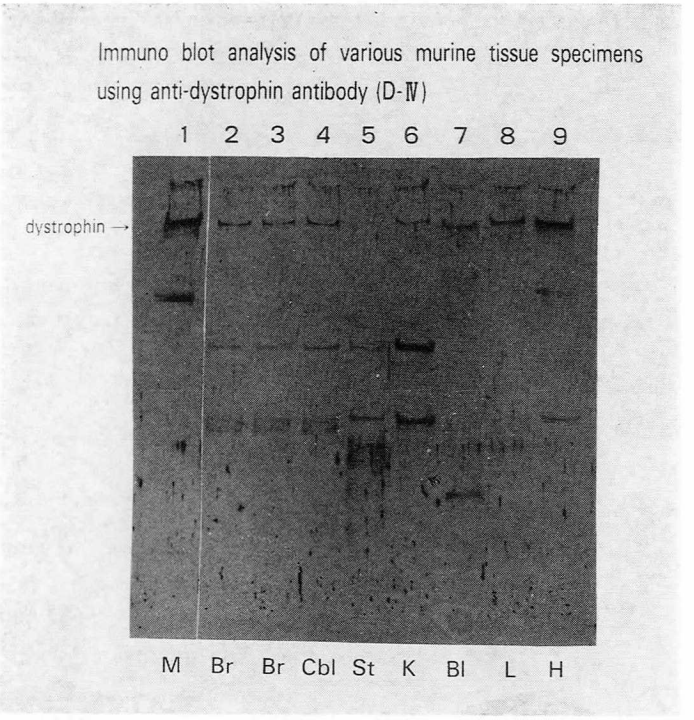


Fig. 1 正常対照 mouse における各組織の western blotting（ペプチドⅣを使用）
1（M）；骨格筋，2, 3(Br)；大脳，4（Cbl）；小脳，5（St）；胃，6（K）；腎臓，7（Bl）；膀胱，8（L）；肺，9（H）；心筋

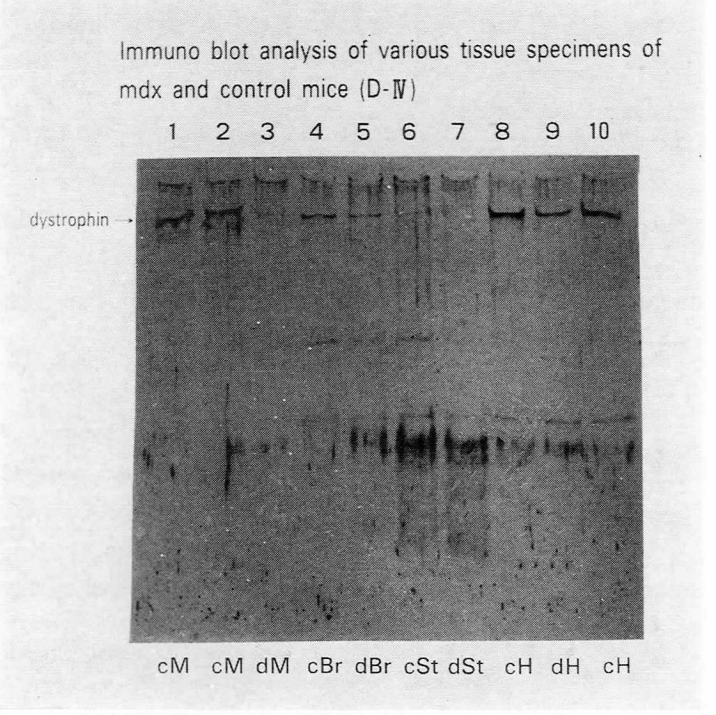


Fig. 2 mdx 及び正常対照 mouse の各組織の western blotting（ペプチドⅣを使用）
1, 2（cM）；control 骨格筋，3（dM）；mdx 骨格筋，4（cBr）；control 大脳，5（dBr）；mdx 大脳，6（cSt）；control 胃，7（dSt）；mdx 胃，8, 10（cH）；control 心筋，9（dH）；mdx 心筋

体では neuron の胞体特に膜が濃染され，C末端抗体では glia の胞体並びに突起が染色され，抗体により認識部位に違いがみられた。一方 mdx mouse においては 60 kd, 30 kd, 及びペプチドⅡにおいて，骨格筋の一部（1％以下）に陽性線維が認められ，C末端抗体でも同様であったが，他の抗体よりもより鮮明に認められた。心筋については 60 kd, 30 kd 及びペプチドⅡでは明らかな陽性線維は認められなかったが，C末端抗体では陽性に染色される心筋線維がしばしばグループをなして存在するのが認められた。mdx mouse の脳については ABC 法による検索では 60 kd 抗体では明らかな陽性細胞は認められず，C末端抗体では glia が褐色に染色され，蛍光抗体法による検索では反応程度は弱いながら，正常対照 mouse とほぼ同様の染色態度を示した。

考　案

dystrophin の mRNA は骨格筋，心筋のみならず，微量ながら胃や腸などの平滑筋組織さらに脳組織にも含まれることが知られている[1]が，60 kd 抗体を用いた western blot では正常対照 mouse の骨格筋，心筋，平滑筋組織，さらに脳においても dystrophin の発現が認められ，これらの組織において mRNA の含量にほぼ比例した蛋白産生が行なわれていることが明らかとなった。mdx mouse では western blot 上は全組織で dystrophin の発現はみられず，既に Hoffman らが報告している結果[2]と同様の成績が得られた。一方C末端抗体を用いた western blot では正常対照に比較して発現量は少ないものの，mdx mouse の骨格筋，心筋，脳においても dystrophin の発現が認められ，60 kd 抗体による western blot の成績とは異なった結果が得られた。この理由については今後検討が必要であるが，脳を除けば 60 kd 抗体とC末端抗体で染色される部位は殆んど差がなく，mdx mouse の組織の一部に dystrophin の局在が認められ，western blotting の成績とも一致するもので，免疫組織上もC末端抗体の方がより鮮明であり，検出感度の差によって western blot 結果に違いが生じる可能性も考えられた。

興味深いのは抗体による脳組織での認識細胞種の違いで，60 kd 抗体では neuron が染色されるのに対して，C末端抗体では glia が染色された。このことは培養系で証明されている neuron と glia の dystrophin 産生の違い[2,3]やC末端のエクソンのスプライシングの違いにより骨格筋型，脳型，平滑筋型など組織特異性を有する複数の dystrophin isoform の存在が推定されている点[4]とも関連し，neuron と glia では質的に異なった dystrophin を産生している可能性が示唆された。

要約並びに結論

1）mdx 及び正常対照 mouse の各臓器における dystrophin の局在と特性を明らかにするため，抗 dystrophin 抗体を用いて，western blot 及び免疫組織化学染色による検索を行った。

2）Western blot による分析で，dystrophin は正常対照 mouse の骨格筋，心筋のみならず，胃，膀胱，肺，腎臓などの平滑筋組織，さらに脳でも発現していた。一方 mdx mouse においてもC末端抗体では骨格筋，心筋及び脳に発現がみられたが，発現量は少なく，また 60 kd 抗体では明らかな発現はみられなかった。

3）免疫染色では正常対照 mouse の骨格筋，心筋，及び平滑筋の表面膜に dystrophin の局在がみられたが，脳においては 60 kd 抗体では neuron，ペプチドⅣでは glia が染色され，抗体により認識部位に違いがみられた。

謝辞：本研究の遂行にあたり，貴重な抗体を供与いただいた国立精神神経センター　杉田秀夫先生，ハーバード大学 Eric P Hoffman 先生に深謝いたします。

文　献

1）Chelly J, Kaplan JC, et al : Transcription of the dystrophin gene in human muscle and non-muscle tissues. Nature, **333** : 858, 1988

2）Hoffman EP, Hudecki MS, et al : Cell and fiber-type distribution of dystrophin. Neuron **1** : 411, 1988

3）Chelly J, Hamard G, et al : Dystrophin gene transcribed from different promoters in neuro-

nal and glial cells. Nature **344** : 64, 1990
4) Feener CA, Koenig M, et al : Alternative splicing of human dystrophin mRNA generates isoforms at the carboxy terminus. Nature **338**: 509, 1989

シナプス，中枢神経系におけるジストロフィン

班　員　三　池　輝　久
熊本大学医学部・小児発達学

共同研究者　吉　岡　　毅，Zhao　Jien
熊本大学医学部・小児発達学

要　旨

ジストロフィン（dy）は筋組織だけでなく全身の様々な組織に分布することが報告されているがシナプス，中枢神経系における局在部位はまだ明らかでない。今回私達は5種類の抗 dy 抗体を用いてコントロールおよび mdx マウスの眼球および中枢神経における dy の存在部位を免疫組織化学的および免疫電気泳動的に検討し下記のような結果を得た。網膜シナプスには明らかに dy が存在しており mdx のそれにおいては不完全な dy が存在していた。また中枢神経系においては dy は neuron および glia 系に存在すると考えられ，幾つかの isoform が存在している可能性とそれらが同じ部位に重複していることが考えられる。Western blot で認められる複数のバンドの内 mdx 中枢神経系で 400 kd の dy バンドが欠損している。これらのことは dy が神経系に関わる蛋白としての機能をもっている可能性を示唆している。

目　的

ジストロフィン（dy）が筋線維表面膜だけでなく全身の様々な組織に分布することが報告されている[1~4]がシナプス，中枢神経系における局在[3~6]については，mdx マウス組織においても免疫組織化学的にあるいはある抗体によっては Western blot 法においても dy 反応が見られるためその局在部位はまだ十分に明らかにされたとは言えない。今回私達は5種類の抗 dy 抗体を用いて主に中枢神経系における dy の存在部位を明らかにする目的で免疫組織化学的および免疫電気泳動的に検討した。

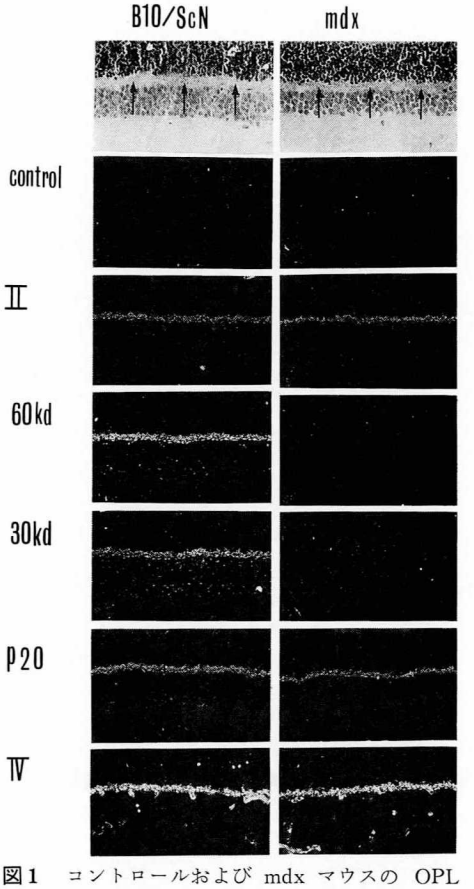


図1　コントロールおよび mdx マウスの OPL（矢印）の抗 dy 抗体による免疫組織化学染色。mdx マウスでは 60 kd，30 kd 染色で陰性を示す。
control：non-immune serum による染色。

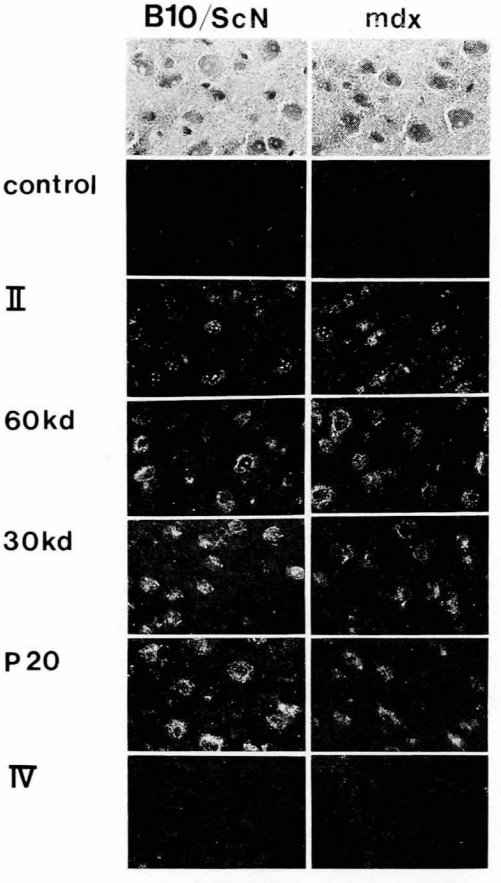


図2　DMDP-IV の抗体を除いた他の4つの抗体で neuron が染色され，その染色性はコントロールと mdx の間に差が見られない。

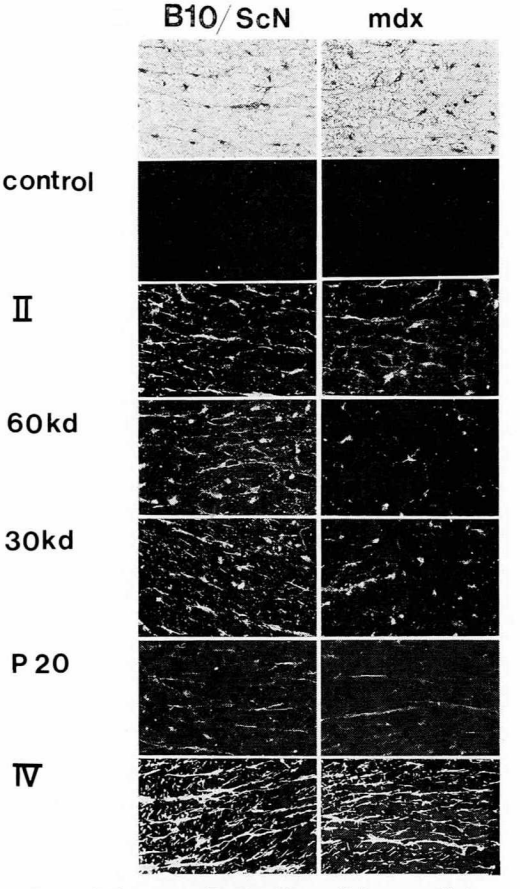


図3　脊髄の glia 系細胞も抗 dy 抗体による染色で陽性に染まる。mdx では 60 kd，30 kd 染色でやや弱い反応を示すがコントロールとの間に大きな違いは見られない。

方　法

それぞれ8匹のコントロールおよび mdx マウスの眼球および中枢神経（脳および脊髄）を全身麻酔死後直ちに取りだして使用した。免疫組織化学は凍結切片作成後間接免疫蛍光法にて行った。組織の一部，特に脳は表面に近い皮質部と全体の二つの資料を作成し Western blot 法による解析に用いた。

用いた5種類の抗体はオリジナル抗体(60 kd, 30 kd)[7]，(DMDP-II, DMDP-IV)[8)9)]，および(P-20)[10] であるがそれぞれ Dr. Hoffman, Dr. Sugita, Dr. van Ommen より供給を受けた。

結　果

免疫組織化学：コントロールでは眼球の網膜のシナプス（outer plexiform layer：OPL）は5種類の抗体全てに陽性に反応したが mdx の網膜では 60 kd, 30 kd には全く反応せず DMDP-II, P-20, DMDP-IV 抗体では明らかに陽性に染色された（図1）。中枢神経系では neuron および astrocyte を含む glia 系細胞に dy 反応が陽性であり，neuron は DMDP-IV を除く四つの抗体に陽性に反応し（図2）glia 系は全ての抗体で陽性に染色されたが DMDP-II, DMDP-IV で強く，他の抗体に対する反応は弱かった（図3）。Western blot 解析：コントロール網膜では 60 kd 抗体染色で 400 kd 部位にバンドが出現したが mdx ではバンドが認められなかった（図4）。コントロール中枢神経系では 400 kd を中心に4本のバンド

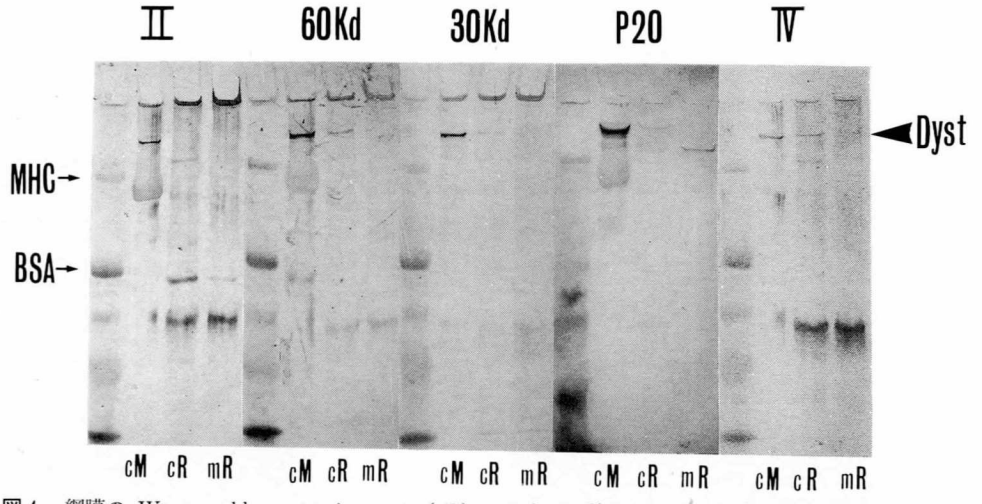


図4 網膜の Western blot：コントロール（cR）では全ての抗体で 400 kd 部に弱いけれども明らかなバンドを示し，mdx (mR) では認められない。
MHC：myosin heavy chain
BSA：bovine serum albumin
cM：コントロール筋

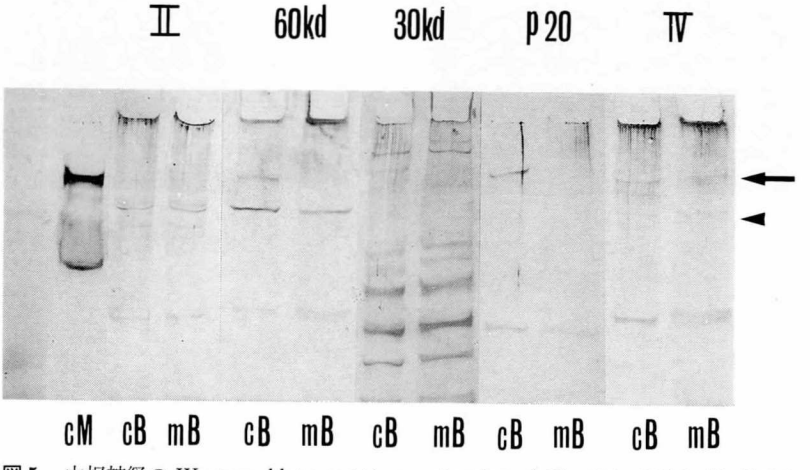


図5 中枢神経の Western blot：コントロールマウス（cB）では 400 kb 部（矢印）に全ての抗体が陽性バンドを示すが mdx（mB）では欠損している。（Ⅳの抗体が mdx 組織で 400 kd のバンドを示すが cross react をする別の蛋白と考えられている）[9]。300 kd 部（鏃）のバンドは 30 kd, P-20 でやや弱いがコントロール，mdx ともに陽性であり isoform の可能性が残される。
cM：コントロールマウス筋

が認められたが mdx では3本のみが染色された（図5）。

考　案

これまで多くの研究が示唆してきたシナプス，中枢神経系における dy の存在[1)3~6)] の有無についての検討は dy の生理機能および筋ジストロフィー症の病因を知る上でも重要であると考えられる。今回の私達の研究で次の点が明らかになってきた。①網膜のシナプス OPL においてコントロールマウスではほぼ筋組織中の dy とほぼ同じ dy が存在し，mdx においては 60 kd から 30 kd 部位に及ぶ欠失を持つ不完全な dy あるいは dy の isoform[11)] が存在す

る可能性が示された。一方中枢神経の免疫染色では neuron および glia 系細胞が陽性を示したがコントロール，mdx マウスの間に差が認められずその局在についてはなお結論が得られなかった。しかし Western blot 法ではコントロールマウスでは常に認められる 400 kd のバンドが mdx では存在せず dy が中枢神経系に存在する事と mdx における 400 kd の欠損が確認されたと言える。また 60 kd, 30 kd, Ⅳでは 400 kd の前後に上記以外に3本のバンド，P 20 では1本のバンドが見られたがこれらが isoform であるか否か今回は結論できなかった。ただ免疫組織化学の結果は dy に極めて近い蛋白がコントロールおよび mdx マウス共に neuron と glia に存在している所見が常に得られており中枢神経系に isoform が存在する[12]可能性は高い。

以上これまでの報告が示唆している様に神経筋接合部[3)4)]，筋腱接合部[15)] と同様に神経シナプス，中枢神経系に dy は存在しており dy が構造蛋白であり膜の強化に関わっているのみでなく，神経において刺激伝導に関わっている可能性が高い[3)4)]。

結　論

眼の網膜シナプスには dy が存在しており mdx においては不完全な dy かその isoform が存在する可能性がある。

中枢神経系においては dy は neuron および glia 系に存在すると考えられるがさらに幾つかの isoform があり同じ部位に重複して存在している可能性を考える必要がある。mdx には少なくとも 400 kd の dy が中枢神経系で欠損している。

dy は神経系において刺激伝導に関わる蛋白としての機能をもっている可能性がある。

文　献

1) Chelly J, Kaplan JC, Maire P, Gautron S. Kahn A : Transcription of the dystrophin gene in human muscle and non-muscle tissues. Nature **333** : 858-860, 1988

2) Miyatake M, Miike T, Zhao J, Yoshioka K, Uchino M, Usuku G : Possible systemic smooth myscle layer dysfunction due to a deficiency of dystrophin in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci **93** : 11-17, 1989

3) Miike T, Miyatake M, Zhao J, Yoshioka K, Uchino M : Immunohistochemical dystrophin reaction in synaptic regions. Brain Dev **11** : 344-346, 1989

4) Miyatake M, Miike T, Zhao J, Yoshioka K, Uchino M, Usuku G : Dystrophin : localization and presumed function. Muscle Nerve **14** : 113-117, 1991

5) Nudel U. Robzyk K, Yaffe D : Expression of the putative Duchenne muscular dystrophy gene in differentiated myogenic cell cultures and in the brain. Nature **331** : 635-638, 1988

6) Nudel U, Zuk D, Einat P, Zeelon E, Levy Z, Neuman S, Yaffe D : Duchenne muscular dystrophy gene product is not identical in muscle and brain. Nature **337** : 76-78, 1989

7) Hoffman EP, Brown RHJr, Kunkel LM : Dystrophin : the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell **51** : 919-928, 1987

8) Arahata K, Hoffman EP, Kunkel LM, Ishiura S, Tsukahara T, Ishihara T, Sunohara N, Nonaka I, Ozawa E, Sugita H : Dystrophin diagnosis : comparison of dystrophin abnormalities by immunofluorescence and immunoblot analysis. Proc Natl Acad Sci USA **86** : 7154-7158, 1989

9) Ishiura S, Arahata K, Tsukahara T, Koga R, Anraku H, Yamaguchi M, Kikuchi T, Nonaka I, Sugita H : Antibody against the C-terminal portion of dystrophin crossreacts with the 400 kd protein in the pia mater of dystrophin deficient mdx mouse brain. J Biochem (in press)

10) van Ommen GJB, Ginjaar HB, Casula L, Grootscholten PM, Blonden LAJ, van Paassen MMB, Bakker E. Wessels A, Moorman AFM, den Dunnen JT : From dystrophy to dystrophin : Tracing back structure to (dys) function, in Ozawa E (ed) : 3rd Uehara Memorial symposium "Frontiers of muscle research". Tokyo, July 16-19, 1990. Elsevier, Amsterdam, in press.

11) Feener CA, Koenig M, Kunkel LM : Alterna-

tive splicing of human dystrophin mRNA generates isoforms at the carboxy terminus. Nature **338** : 509-511, 1989

12) Chelly J, Hamard G, Koulakoff A, Kaplan JC, Kahn A, Berward-Netter Y : Dystrophin gene transcribed from different promoters in neuronal and glial cells. Nature **344** : 64-65, 1990

13) Craig E, Samitt BS, Bonilla E : Immunocytochemical study of dystrophin at the myotendinal junction. Muscle Nerve **13** : 493-500, 1990

Ⅳ．治療

A. データ・ベースの確立とネットワーク化

プロジェクト研究Ⅳ　治　　療
Ⅳ-A　データ・ベースの確立とネットワーク化

Duchenne 型筋ジストロフィー患者のデータベースの活用

班　　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院

共同研究者　鴻　巣　　武[1]，佐　藤　　恵[2]
[1] 国立療養所西多賀病院神経内科　[2] 医療情報システム開発センター

要　旨

我々は昭和59年度より筋ジストロフィー第3班のプロジェクト研究の一つとして，全国の筋ジストロフィー患者のデータベースの作成を企画した。今年で7年目になり，現在，調査項目の入力と出力も行なわれているが，問題点も指摘されている。また今年度は新しい班に衣替えをしたので，このプロジェクトの現在までの簡単な経緯と，現況そして平成2年度の年報出力を呈示する。

現況については，現在の登録施設は20施設で基礎調査票登録件数549件，経過調査票登録件数1256件である。年報出力の内容は生活様式別年齢階級別患者数，機能獲得時年齢階級別患者数，機能喪失時年齢階級別患者数，脊柱側弯，仮性肥大，症状別年齢階級別患者数，外傷別患者数，上肢機能別患者数，起立動作，跛行動作区分別患者数，ADL 別年齢階級別患者数，機能障害度別患者数 ADL 別機能障害度別患者数等である。

はじめに

我々は昭和59年度より筋ジストロフィー第3班のプロジェクト研究の一つとして，全国の筋ジストロフィー患者のデータベースの作成を企画した。今年で7年目になり，現在，調査項目の入力と出力も行なわれているが，問題点も指摘されている。また今年度は新しい班に衣替えをしたので，このプロジェクトの現在までの簡単な経緯を述べ，そして平成2年度の年報出力を呈示する。

過去6年間の経緯

このプロジェクトの目的としては，当初，次のような3点を確認した。一つは全国の筋ジス病棟を中心とした筋ジス患者入院施設でのカルテ(記載内容)の統一化を図る。二番目には各施設で定期的に調査票に記入してもらい，それを統計処理することにより，DMD の全国的データベースを構築する。そして最後にこの様なデータベースをもとに，障害の進展過程と治療効果の正確な判定を目指す。その後いくつかの試行錯誤を経ながら次のようなシステムを完成させた。その概要をまとめると次のようになる。

1）対象患者：先ず全国の筋ジストロフィー病棟（27施設）に入院中の DMD 患者を主対象とする。診断基準は今回は特に設けない。

2）入力項目（調査票の様式）：現在全国の筋ジストロフィー病棟で使用中のカルテを基に，最大公約数的なカルテの概要をまとめ，入力項目を選択し調査票を作成した。そのため調査票は一部カルテを兼用できるように工夫した。そして調査票は基礎調査票と経過調査票に分けられ，前者は登録時のみの記入となる。具体的には生年月日などの患者の基本情報や遺伝，病歴として機能獲得歴（定頸，座位確保，四つん這い，歩行開始）と機能喪失歴（動揺性歩行，登はん性起立，階段昇降，歩行，這行，座位保持）の可否の記入項目よりなっている。一方後者は患者の現在の諸症状（呼吸不全や心不全に伴う症状，消化器症状，皮膚症状など），身長，体重，

脊柱側弯，仮性肥大，筋力および関節の可動域検査，握力，日常生活動作（ADL），生化学や心肺機能検査を含む諸検査，そして治療（薬物の種類や副作用，改善度）の項目より構成されている。3）評価方法（quality control）：特に問題となる筋力と関節可動域に関しては，詳細な記入要項の作成と理学療法士・作業療法士も参加した合同の評価検討会で評価基準の統一を図った。4）データの処理形態：登録患者は，各施設で年二回（誕生月とその半年後）経過調査票への記入を行い医療情報システム開発センターに郵送する。センターでは郵送されたデータを入力し集計する。4）出力：年報出力などの定期的なものと施設からの依頼に応じた随時出力がある。また多施設間の検索出力は検索申込用紙をもとに委員会で調整と検討を行い許可する。5）データの機密保護：患者のプライバシーの保護については充分に留意し厳重に管理する。

次に現況についてまとめた。

1）入院患者数と登録件数：全国27ヶ所の国立療養所筋ジストロフィー症病棟に入院しているDMD 患者の総数は 951 人である。登録は昭和62年より始められ，現在の登録施設は20施設で基礎調査票登録件数 549 件，経過調査票登録件数1256件である。

2）データの出力内容：月報出力，随時検索，年報出力，各施設間データ集計および解析出力が可能である。まず月報出力ではデータベースに蓄積された患者の全検査結果について，時系的な推移を把握することができる。随時検索では自施設のデータの大半の入力項目について，条件検索が可能である。また年報出力では基礎調査票，及び経過調査票の各項目の中で，加入施設全体との比較のニーズが大きく，本システムの趣旨にそうデータについて，平均，標準偏差等の集計を行い，各施設個別の集計と併せて各施設に送付できる。最後に各施設間データ集計・解析出力としては，研究班として各施設のデータを基に，薬効や治療効果の判定を行うための基礎資料としての集計を行う。分散分析や有意性の検定（多重比較）等の統計解析手法による利用も可能である。

問題点としては，先ず第一に診断基準である。一般的には DMD は診断は容易で臨床経過も stereotype な natural history をとると考えられがちであるが必ずしもそうではない。例えば30歳以上の患者が15歳以上でも歩行可能な場合，DMD かどうかの鑑別を要求される。今回特に診断基準を設けず，各班員の診断に任せたが，最近抗ジストロフィン抗体を利用した免疫染色により Becker 型との鑑別も可能となっており今後検討を要する。次に CK 値など各施設間で測定法が異なる検査がある。現時点での統一化は困難であるので正常範囲を併記することにしている。そのほかに，quality control，すなわち評価方法の問題，更に現在使用している調査項目についての問題である。また最も重要な問題にはこのプロジェクトに未参加の施設や未登録の患児の問題と継続の難しさということがある。調査票の内容が複雑化すると記入が困難となり，あまりに簡略にすると集計や分析の意義が減じてしまう。これらの点を考慮しながら今後とも参加施設を増やす努力が必要である。

年報出力

1．生活様式別年齢階級別患者数（表1）
2．機能獲得年齢階級別患者数（表2）
3．機能喪失時年齢階級別患者数（表3）
4．脊柱側弯，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）

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	58	0	0	1	4	4	9	11	16	8	0	0	5
2．ベッド	470	0	0	0	1	1	27	148	151	92	31	8	11
3．ずり這い	58	0	0	0	0	0	0	36	17	3	0	0	2
4．四つ這い	44	0	0	0	0	0	4	32	4	4	0	0	0
5．手動車いす	222	0	0	0	0	0	5	128	64	17	1	0	7
6．電動車いす	209	0	0	0	0	0	0	13	96	67	22	5	6
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	68	0	0	1	5	3	30	24	3	0	0	0	2

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	433	226	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)　座位確保	271	132	11	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(3)　四つ這い	192	77	24	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(4)　歩行開始	513	3	420	49	4	2	1	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	387	0	20	60	87	72	134	6	0	0	0	0	0
(2)　登はん性起立	338	0	21	25	50	55	172	8	0	0	0	2	1
(3)　階段昇降	331	0	0	4	5	6	185	104	7	0	0	0	2
(4)　歩　　行	437	0	1	0	0	0	147	263	17	3	0	0	0
(5)　這　　行	437	0	0	0	0	0	20	157	46	9	1	0	0
(6)　座位保持	437	0	0	0	0	0	0	45	69	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	677	0	1	0	0	0	28	224	212	117	43	7	45
脊柱側彎	462	0	1	0	0	0	1	137	170	84	28	7	34
背部より見て右	274	0	1	0	0	0	0	71	108	49	20	3	22
背部より見て左	188	0	0	0	0	0	1	66	62	35	8	4	12
高度	141	0	1	0	0	0	0	18	77	26	10	1	8
中程度	162	0	0	0	0	0	0	43	62	33	13	1	10
軽度	171	0	0	0	0	0	1	74	32	33	8	5	18
なし	175	0	0	0	0	0	27	81	29	20	10	0	8
仮性肥大	368	0	0	0	0	0	27	163	102	56	6	3	11
呼吸不全	83	0	0	0	0	0	0	2	26	32	14	2	7
心不全	33	0	0	0	0	0	0	2	13	11	3	0	4
食欲不振	31	0	0	0	0	0	0	6	9	8	6	0	2
肝腫大	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
嘔吐	10	0	0	0	0	0	0	2	5	2	0	0	1
便秘	137	0	0	0	0	0	2	23	60	26	13	4	9
下痢	5	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0
腹部膨満	17	0	0	0	0	0	0	4	7	3	3	0	0
発汗異常	8	0	0	0	0	0	0	2	4	1	1	0	0
しもやけ	23	0	0	0	0	0	0	14	6	2	0	1	0
嚥下障害	11	0	0	0	0	0	0	1	4	2	2	1	1
高口蓋	26	0	0	0	0	0	1	7	10	5	1	0	2
痙攣	7	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	1	0
皮膚症状	52	0	0	0	0	0	3	14	18	9	3	0	5
感染	24	0	0	0	0	0	1	13	3	5	1	0	1
奇形	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
その他	42	0	0	0	0	0	0	8	18	9	4	0	3

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	677	13	2	9	0	0	6	2	1	0	14
頭部	3	1	0	1	0	0	0	1	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	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢	23	6	2	7	0	0	5	1	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	677	0	1	0	0	0	28	224	212	117	43	7	45
1 500g以上直上挙上	22	0	0	0	0	0	8	13	1	0	0	0	0
2 500g↑70〜90°	15	0	0	0	0	0	6	9	0	0	0	0	0
3 重量0で直上挙上	35	0	0	0	0	0	10	19	6	0	0	0	0
4 重量0で70〜90°	41	0	0	0	0	0	2	29	6	0	0	0	4
5 重量0で肘関節屈曲	88	0	1	0	0	0	1	56	24	2	0	0	4
6 肘伸展・手の水平移動	112	0	0	0	0	0	0	37	45	19	5	0	6
7 体幹反動肘伸展手の移動	30	0	0	0	0	0	0	10	9	7	2	0	2
8 体幹反動手の運動・移動	85	0	0	0	0	0	0	17	37	21	2	1	7
9 手の運動・手の前方移動	160	0	0	0	0	0	0	14	52	48	27	5	14

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	365	0	0	0	0	0	24	131	113	66	15	2	14
1 手をつかわずはずみ＋−	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
2 手で膝を押えて片手両手	11	0	0	0	0	0	7	3	1	0	0	0	0
3 手を床で頭ではずみ＋−	10	0	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0
4 捉って立上れる	15	0	0	0	0	0	6	9	0	0	0	0	0
5 捉っても立上れない	213	0	0	0	0	0	4	68	74	51	7	1	8
6 その他	113	0	0	0	0	0	2	46	37	14	7	1	6
這行動作	87	0	0	0	0	0	21	50	6	2	1	0	7
1 指前方	41	0	0	0	0	0	16	21	2	1	1	0	0
2 指外方	25	0	0	0	0	0	2	18	2	0	0	0	3
3 指外方 90° 以上後方	21	0	0	0	0	0	3	11	2	1	0	0	4

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		677	0	1	0	0	0	28	224	212	117	43	7	45
1 片足で立つ	可	23	0	0	0	0	0	9	6	6	2	0	0	0
	難	21	0	0	0	0	0	7	13	1	0	0	0	0
	不可	590	0	1	0	0	0	10	190	192	107	42	6	42
2 床からの立上り	可	29	0	0	0	0	0	15	6	6	2	0	0	0
	難	14	0	0	0	0	0	4	9	1	0	0	0	0
	不可	592	0	1	0	0	0	7	195	192	107	42	6	42
3 床からの起座	可	88	0	0	0	0	0	20	49	15	3	0	0	1
	難	38	0	0	0	0	0	2	25	6	2	0	0	3
	不可	514	0	1	0	0	0	3	138	182	104	42	6	38
4 ズボンの着脱	可	138	0	0	0	0	0	22	89	20	3	0	0	4
	難	86	0	1	0	0	0	1	46	25	7	0	0	6
	不可	429	0	0	0	0	0	4	85	159	101	42	6	32
5 シャツの着脱	可	142	0	0	0	0	0	22	92	19	4	0	0	5
	難	79	0	0	0	0	0	1	43	23	6	0	0	6
	不可	426	0	1	0	0	0	3	83	160	101	42	6	30
6 寝返り	可	165	0	0	0	0	0	24	97	31	6	0	0	7
	難	62	0	1	0	0	0	2	30	19	5	0	0	5
	不可	424	0	0	0	0	0	0	92	154	100	42	6	30
7 コップで水を飲む	可	332	0	0	0	0	0	25	177	83	26	6	1	14
	難	171	0	0	0	0	0	1	33	76	35	12	1	13
	不可	145	0	1	0	0	0	0	8	44	49	24	4	15
8 歯をみがく	可	349	0	0	0	0	0	25	179	87	34	8	2	14
	難	176	0	0	0	0	0	1	27	80	38	13	3	14
	不可	124	0	1	0	0	0	0	12	37	38	21	1	14
9 箸を使って食事する	可	378	0	0	0	0	0	25	184	99	40	12	2	16
	難	174	0	0	0	0	0	1	30	71	42	15	2	13
	不可	103	0	1	0	0	0	0	7	34	31	15	2	13
10 字を書く	可	437	0	0	0	0	0	26	193	129	52	18	2	17
	難	141	0	0	0	0	0	1	20	54	36	13	3	14
	不可	78	0	1	0	0	0	0	8	22	24	11	1	11
11 下肢装具歩行	使用	55	0	0	0	0	0	3	32	12	3	0	0	5
	否	576	0	1	0	0	0	21	173	191	109	42	6	33
12 手動車いす移動	使用	286	0	1	0	0	0	4	158	84	21	2	0	16
	否	326	0	0	0	0	0	20	44	106	88	38	6	24
13 電動車いす	使用	270	0	0	0	0	0	0	18	111	78	31	6	26
	否	327	0	1	0	0	0	24	177	74	32	8	1	10

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	677	0	1	0	0	0	28	224	212	117	43	7	45
1 階段昇降可能	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0
1−a 手の介助なし	4	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0
1−b 手の膝おさえ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 階段昇降可能	25	0	0	0	0	0	11	12	1	1	0	0	0
2−a 片手手すり	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
2−b 片手手すり，ひざ手	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
2−c 両手手すり	16	0	0	0	0	0	7	8	0	1	0	0	0
3 椅子から起立可能	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
4 歩行可能	15	0	0	0	0	0	4	10	0	1	0	0	0
4−a 独歩で5m以上	7	0	0	0	0	0	3	4	0	0	0	0	0
4−b 物に捉まれば歩ける	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
4−b−1 歩行器	0	0	0	0	0	0	0	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	32	0	0	0	0	0	2	26	2	0	0	0	2
6 四つ這い不能ずり這い可	157	0	1	0	0	0	1	81	51	11	2	0	10
7 座位保持可能	136	0	0	0	0	0	0	31	55	28	9	3	10
8 座位保持不能	172	0	0	0	0	0	0	21	62	48	25	3	13

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		677	5	4	0	25	2	2	16	10	15	7	2	0	1	0	32	157	136	172
1 片足で立つ	可	23	4	3	0	8	1	1	5	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	難	21	1	1	0	9	1	0	6	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	不可	590	0	0	0	8	0	1	5	6	11	5	2	0	1	0	27	154	133	168
2 床からの立上り	可	29	5	4	0	10	2	1	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	難	14	0	0	0	7	0	1	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	不可	592	0	0	0	8	0	0	7	5	13	6	2	0	1	0	27	154	133	168
3 床からの起座	可	88	5	4	0	18	2	2	11	9	5	2	0	0	0	0	20	11	0	0
	難	38	0	0	0	5	0	0	3	1	4	1	1	0	1	0	6	14	1	0
	不可	514	0	0	0	1	0	0	1	0	5	4	1	0	0	0	3	130	133	169
4 ズボンの着脱	可	138	5	4	0	21	2	2	14	9	12	6	1	0	1	0	24	43	0	0
	難	86	0	0	0	3	0	0	2	1	2	0	1	0	0	0	5	49	6	0
	不可	429	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3	65	129	171
5 シャツの着脱	可	142	5	4	0	22	2	2	14	8	11	5	1	0	1	0	24	47	0	0
	難	79	0	0	0	2	0	0	1	2	2	0	1	0	0	0	5	45	4	1
	不可	426	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	63	130	170
6 寝返り	可	165	5	4	0	23	2	2	14	9	13	7	1	0	1	0	24	57	6	0
	難	62	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0	1	0	0	0	5	33	6	3
	不可	424	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	67	123	168
7 コップで水を飲む	可	332	5	4	0	24	2	2	15	10	15	7	2	0	1	0	28	132	59	19
	難	171	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	21	57	55
	不可	145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	19	97
8 歯をみがく	可	349	5	4	0	24	2	2	15	9	15	7	2	0	1	0	28	135	68	29
	難	176	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	19	52	69
	不可	124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	15	73
9 箸を使って食事する	可	378	5	4	0	24	2	2	15	10	15	7	2	0	1	0	30	136	69	38
	難	174	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	19	52	69
	不可	103	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	14	65
			1	1a	1b	2	2a	2b	2c	3	4	4a	4b	/1	/2	/3	5	6	7	8
10 字を書く	可	437	5	4	0	25	2	2	16	10	15	7	2	0	1	0	31	147	82	61
	難	141	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	45	66
	不可	78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	9	45
11 下肢装具歩行	使用	55	0	0	0	1	0	0	1	1	3	1	0	0	0	0	10	22	3	0
	否	576	5	4	0	22	2	2	14	7	10	5	2	0	1	0	20	129	130	168
12 手動車いす移動	使用	286	0	0	0	1	0	0	1	1	5	1	2	0	1	0	30	126	56	22
	不可	326	5	4	0	22	2	2	14	7	8	5	0	0	0	0	2	17	69	142
13 電動車いす	使用	270	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	34	83	111
	否	327	5	4	0	23	2	2	15	8	13	6	2	0	1	0	24	103	40	54

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	677	1.7	2.6	1.5	1.5	1.4	1.3	2.0	2.0	1.8	1.8	2.6	2.6	2.7	2.7	1.3	1.3	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	2.5	4.1	3.3	3.3	2.9	2.9	3.7	3.7	3.5	3.5	3.5	3.5	3.7	3.7	3.3	3.3	3.3	3.3	3.9	3.9	3.5	3.5	3.5	3.5	4.5	4.5
1－a　手の介助なし	4	2.7	3.9	3.2	3.2	2.7	2.7	3.7	3.7	3.4	3.4	3.4	3.4	3.7	3.7	3.2	3.2	3.2	3.2	3.9	3.9	3.4	3.4	3.4	3.4	4.4	4.4
1－b　手の膝おさえ	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
2　階段昇降可能	25	2.3	3.3	2.6	2.5	2.1	2.1	3.0	3.0	3.0	2.9	3.3	3.3	3.4	3.4	2.2	2.2	2.0	2.0	2.9	2.9	2.1	2.1	2.7	2.7	3.7	3.7
2－a　片手手すり	2	2.5	3.5	3.0	3.0	2.5	2.5	3.5	3.5	3.0	3.0	3.5	3.5	4.0	4.0	2.5	2.5	2.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0
2－b　片手手すり，ひざ手	2	3.0	4.0	3.0	2.5	2.5	2.0	3.5	3.5	3.5	3.0	3.5	3.5	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.5	3.5	2.5	2.5	4.0	4.0	4.5	4.5
2－c　両手手すり	16	2.1	3.1	2.5	2.5	2.1	2.1	2.9	2.9	2.9	2.9	3.3	3.3	3.3	3.3	2.2	2.2	1.9	1.9	2.9	2.9	2.1	2.0	2.7	2.7	3.6	3.6
3　椅子から起立可能	10	2.3	3.0	2.8	2.7	2.4	2.4	2.9	2.9	2.7	2.7	3.4	3.4	3.5	3.5	1.9	1.9	1.4	1.3	2.8	2.8	1.9	2.0	2.6	2.6	3.4	3.4
4　歩行可能	15	1.9	2.9	2.3	2.1	1.6	1.5	2.7	2.7	2.5	2.5	3.0	2.9	3.0	3.0	1.8	1.7	1.3	1.3	2.5	2.5	1.9	1.9	2.1	2.2	2.7	2.9
4－a　独歩で５m以上	7	1.7	2.7	2.2	2.1	1.7	1.7	2.8	2.8	2.7	2.7	3.1	2.9	2.9	2.9	1.7	1.7	1.2	1.2	2.4	2.4	1.6	1.6	2.2	2.2	3.1	3.1
4－b　物に捉まれば歩ける	2	2.0	3.0	1.5	1.0	1.5	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	1.5	1.5	1.5	2.0	2.0	2.5	2.5	1.5	1.5	2.0	2.0
4－b－1　歩行器	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
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	32	2.1	3.3	2.3	2.3	1.7	1.7	2.9	2.9	2.6	2.6	3.3	3.3	3.4	3.4	1.8	1.8	1.3	1.3	2.6	2.6	1.5	1.5	2.4	2.4	2.8	2.8
6　四つ這い不能ずり這い可	157	1.9	2.9	1.5	1.5	1.3	1.3	2.4	2.4	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	1.3	1.3	1.0	1.0	1.8	1.8	1.1	1.1	1.9	2.0	2.4	2.5
7　座位保持可能	136	1.6	2.5	1.1	1.0	1.0	1.0	1.7	1.6	1.6	1.5	2.6	2.6	2.7	2.6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.2	1.0	1.0	1.5	1.5	2.0	2.0
8　座位保持不能	172	1.3	2.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.4	1.4	1.4	1.4	2.1	2.1	2.2	2.2	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0	1.3	1.3	1.7	1.7

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 屈曲	頸 伸展	肩 屈曲 R	肩 屈曲 L	肩 伸展 R	肩 伸展 L	肘 屈曲 R	肘 屈曲 L	肘 伸展 R	肘 伸展 L	前腕 回内 R	前腕 回内 L	前腕 回外 R	前腕 回外 L	手 背屈 R	手 背屈 L	手 掌屈 R	手 掌屈 L
総計	677	2.5	3.7	3.3	3.2	3.6	3.6	3.5	3.6	2.7	2.8	3.1	3.2	2.8	2.7	3.1	3.1	3.0	3.0
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	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
1－a　手の介助なし	4	3.7	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
1－b　手の膝おさえ	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
2　階段昇降可能	25	3.6	3.9	3.8	3.8	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.8	3.8	3.7	3.9	3.9	3.9	3.8
2－a　片手手すり	2	3.0	3.5	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	4.0	3.5	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0
2－b　片手手すり，ひざ手	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－c　両手手すり	16	3.5	3.9	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.9	3.9	3.6	3.8	3.8	3.8	3.9	3.9	3.8	3.8
3　椅子から起立可能	10	3.6	3.8	3.7	3.7	3.6	3.6	3.8	3.7	3.4	3.4	3.6	3.7	3.6	3.6	3.8	3.8	3.5	3.3
4　歩行可能	15	3.6	3.8	3.7	3.7	3.9	3.9	3.7	3.9	3.5	3.7	3.8	3.8	3.7	3.7	3.8	3.8	3.7	3.7
4－a　独歩で5m以上	7	3.9	3.9	3.8	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.5	3.5	3.9	3.9	3.8	3.8
4－b　物に捉まれば歩ける	2	2.5	4.0	3.5	3.5	4.0	4.0	3.5	3.5	2.5	4.0	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
4－b－1　歩行器	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
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	32	3.2	3.9	3.8	3.7	3.9	3.9	3.8	3.8	3.5	3.5	3.4	3.5	3.5	3.5	3.9	3.9	3.5	3.4
6　四つ這い不能ずり這い可	157	2.9	3.9	3.5	3.4	3.7	3.7	3.7	3.7	3.0	2.9	3.5	3.5	3.1	3.1	3.6	3.6	3.3	3.4
7　座位保持可能	136	2.1	3.8	3.3	3.3	3.6	3.6	3.5	3.5	2.5	2.6	3.0	3.2	2.4	2.3	2.9	3.0	2.9	2.8
8　座位保持不能	172	1.5	3.5	2.9	2.8	3.4	3.4	3.4	3.4	2.2	2.1	2.6	2.7	2.2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5

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 屈曲 R	股 屈曲 L	股 伸展 R	股 伸展 L	TFL短縮 R	TFL短縮 L	膝 屈曲 R	膝 屈曲 L	膝 伸展 R	膝 伸展 L	足背屈 膝屈 R	足背屈 膝屈 L	足背屈 膝伸 R	足背屈 膝伸 L
総計	677	3.5	3.5	2.0	2.0	2.8	2.8	3.5	3.5	2.3	2.3	1.6	1.6	1.4	1.5
1　階段昇降可能	5	3.9	3.9	2.9	2.9	2.7	2.7	3.9	3.9	3.9	3.9	3.4	3.4	2.7	2.7
1－a　手の介助なし	4	3.9	3.9	2.9	2.9	2.7	2.7	3.9	3.9	3.9	3.9	3.2	3.2	2.4	2.4
1－b　手の膝おさえ	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
2　階段昇降可能	25	3.9	3.9	3.2	3.1	2.6	2.6	3.9	3.9	3.5	3.6	2.7	2.8	2.4	2.5
2－a　片手手すり	2	4.0	4.0	4.0	2.5	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	4.0	3.0	3.5
2－b　片手手すり，ひざ手	2	4.0	4.0	2.5	2.5	2.5	2.5	4.0	4.0	4.0	4.0	2.5	2.0	2.0	2.0
2－c　両手手すり	16	3.8	3.8	3.1	3.1	2.6	2.6	3.8	3.8	3.4	3.5	2.6	2.7	2.3	2.3
3　椅子から起立可能	10	3.5	3.5	2.8	2.7	2.9	2.9	3.5	3.6	2.8	3.0	3.1	3.1	2.3	2.3
4　歩行可能	15	3.9	3.9	3.4	3.4	2.3	2.3	3.8	3.8	3.3	3.4	2.6	2.7	2.5	2.8
4－a　独歩で5m以上	7	3.9	3.9	3.9	3.9	2.6	2.6	3.7	3.7	3.5	3.5	2.8	2.8	2.9	2.9
4－b　物に捉まれば歩ける	2	4.0	4.0	2.5	2.5	2.0	2.0	4.0	4.0	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0
4－b－1　歩行器	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
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	32	3.7	3.7	2.2	2.2	2.7	2.7	3.9	3.9	2.4	2.4	2.1	2.1	1.9	1.9
6　四つ這い不能ずり這い可	157	3.6	3.6	1.9	1.9	2.8	2.1	3.5	3.5	2.4	2.5	1.8	1.7	1.4	1.4
7　座位保持可能	136	3.3	3.3	1.8	1.7	1.9	2.1	3.2	3.2	2.2	2.2	1.1	1.2	1.1	1.1
8　座位保持不能	172	3.3	3.3	1.4	1.4	2.2	2.2	3.4	3.5	1.8	1.8	1.0	1.0	1.1	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	677	0	1	0	0	0	28	224	212	117	43	7	45
1000．薬物療法	743	0	0	0	0	0	29	264	253	131	51	1	14
1010．ヌクレオタイド	39	0	0	0	0	0	1	12	8	13	3	0	2
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	39	0	0	0	0	0	1	12	8	13	3	0	2
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	0	1	5	2	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	36	0	0	0	0	0	9	22	5	0	0	0	0
1041．ロイペプシン	5	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
1042．ベスタチン	28	0	0	0	0	0	7	19	2	0	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．カルシウム拮抗剤	44	0	0	0	0	0	1	22	15	5	0	0	1
1060．CoenzymeQ	158	0	0	0	0	0	2	41	55	37	21	0	2
1070．ビタミン剤	193	0	0	0	0	0	8	81	65	32	5	0	2
1071．B1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1072．E	41	0	0	0	0	0	1	13	15	10	1	0	1
1073．混合ビタミン剤	12	0	0	0	0	0	0	3	7	1	0	0	1
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	44	0	0	0	0	0	0	2	18	16	6	0	2
1120．利尿剤	34	0	0	0	0	0	0	3	15	5	8	0	3
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	128	0	0	0	0	0	8	72	44	3	1	0	0
1150．抗生物質製剤	1	0	0	0	0	0	0	0	1	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	35	0	0	0	0	0	0	4	20	6	4	0	1
1171．鎮咳きょ去痰剤	7	0	0	0	0	0	0	0	5	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	677	0	1	0	0	0	28	224	212	117	43	7	45
2000．理学療法・作業療法	319	0	0	0	0	0	15	134	94	49	14	1	12
2010．理学療法	262	0	0	0	0	0	14	126	76	28	9	1	8
2011．運動療法	127	0	0	0	0	0	8	74	25	12	6	0	2
2012．装具歩行	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
2013．体幹装具	4	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
2020．肺理学療法	26	0	0	0	0	0	1	3	10	7	2	0	3
2030．その他	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2040．作業療法	24	0	0	0	0	0	0	2	5	13	3	0	1
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．脚茎靭帯切離術	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	51	0	0	0	0	0	0	0	17	13	14	2	5
4010．人工呼吸器	57	0	0	0	0	0	0	0	18	18	14	2	5
4011．体外式	38	0	0	0	0	0	0	0	14	11	7	2	4
4012．IPPB	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
4013．気管切開	16	0	0	0	0	0	0	0	1	7	7	0	1
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	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	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	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
6021．IVH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6022．経腸栄養	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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

Ⅳ．治療

B. 評価法と治療法の開発

プロジェクト研究Ⅳ　治　療
Ⅳ-B　評価法と治療法の開発

筋ジストロフィーの薬物治療

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者　木　下　真　男
東邦大学医学部第四内科

要　旨

Duchenne muscular dystrophy (DMD) に対して試みられてきた薬物治療の中で，主要なものについて概説した。

DMD に対する蛋白分解酵素阻害物質の臨床効果は欧米に先駆けて本邦で検討されている。ベスタチン (NK421) の有効性は二重盲検試験の結果明らかでなかった。EST の二重盲検試験の結果は現在，解析中である。

副腎皮質ホルモン，Ca 拮抗剤，成長ホルモン阻害物質，核酸関連物質などについて薬効検定がなされているが，副腎皮質ホルモンが最も有力な薬剤と思われる。重篤な副作用が生じないよう，投与量・投与方法などを工夫し，患者および家族から informed consent を得て，多施設による治験を検討したい。

目　的

本プロジェクトの目的は，筋ジストロフィーに関する基礎的・臨床的研究の成果を臨床の場に導入し，筋ジストロフィーの治療法を確立することにある。また臨床・病態生理やデータ・ベースなど関連のプロジェクトチームと協力して，治療効果の判定に有用な評価法を確立することも任務とする。

今年度は多施設による，本プロジェクト独自の治療研究を準備する年に充て，DMD に対してこれまでに試みられた薬物治療の中で主要なものを取り上げ，整理し，報告する。

結　果

1）蛋白分解酵素阻害物質

ベスタチン (NK421) 二重盲検試験は，昭和63年度に開始され，平成2年2月，DMD 102名についての解析結果が報告された[1]。分散分析の結果では3歳以下の若年群において実薬群の階段昇り時間がプラセボ群に比し有意に改善した。全体としても若年群の総合改善度は実薬群で高かったが（実薬群61%，プラセボ群44%），推計学的有意差はなかった。

EST の二重盲検試験は170名の DMD 患者を対象に実施され，平成2年9月末に完了し，現在解析中である。

2）副腎皮質ホルモン

1987年，DMD に対するプレドニソロンの臨床効果が，Brooke ら[2] DeSilva ら[3] により報告された。DeSilva らは DMD 16名に体重1kgあたり2mg のプレドニソロンを1年以上にわたり投与し，歩行不能にいたる年齢を対照群38名と比較検討した。50%の患者が歩行不能になる年齢はプレドニソロン群では12歳であるのに対し，対照群では10.3歳であり，この差は推計学的に有意であったという[3]。プレドニソロンの投与の全例に満月様顔貌，12名に食欲亢進，4名に多動傾向がみられたが，重篤な副作用はなかった。プレドニソロンの治療効果発現機序は不明であるが，膜安定化に働き，筋崩壊を抑制すると考えられている。

3）Ca 拮抗剤

蛋白分解酵素阻害物質と同様に，筋崩壊に関するCANP説を根拠にflunarizine, nifedipine, diltiazemなどのCa拮抗剤がDMDはじめ各病型の患者に投与された。Emeryら[4]はDMD 3名にverapamil 40 mgを一日2回，数カ月間投与したところ，対照群5名に比較し，筋力の増強を認めた。しかし，房室ブロックなど重篤な副作用を報告しており，注意を喚起している。

4）成長ホルモン阻害物質

1986年，Zatzは一卵性双生児DMD患者の一方に成長ホルモン阻害物質のmazindolを投与し，他方に比し進行が遅れることを示した[5]。Dwarfを合併する患者においては運動機能障害の進展が遅いことは経験的に知られており，興味ある成績といえる。

5）核酸関連物質

ジストロフィー筋ではATPやGTPが減少しており，その補給のためATPやpurineから尿酸への代謝を阻害するallopurinolが投与されたが，明らかな臨床効果はみられなかった。

考察・まとめ

遺伝子治療へのbreakthroughが開かれ，そして確立するまでは薬物治療の価値は決して低下するものではない。これまでの薬物治療の中ではプレドニソロン治療が最も有力であると思われる。重篤な副作用が生じないよう，投与量・投与方法などを検討し，患者および家族からのinformed consentを得て，多施設による治験をすすめたい。

文　献

1）木下真男，里吉栄二郎ら：Duchenne型筋ジストロフィーに対するベスタチンの効果に関する研究，厚生省新薬開発研究費江橋班平成元年度報告書，1990, p. 87

2）Brooke MH, Fenichel GM et al: Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy, Interesting results in a trial of prednisone. Arch Neurol **44**: 812, 1987

3）DeSilva S, Drachman DB et al: Prednisone Treatment in Duchenne muscular dystrophy, Long-term benefit. Arch Neurol **44**: 818, 1987

4）Emery AEH, Skinner R: Verapamil in Duchenne muscular dystrophy. Lancet 559, 1982

5）Zatz M, Betti RTB: Treatment of Duchenne muscular dystrophy with growth hormone inhibitors. Am J Med Genetics **24**: 549, 1986

進行性筋ジストロフィー症（Duchenne 型）の日常生活動作評価基準の検討

班　員　畑　野　栄　治
広島大学整形外科

共同研究者　長　谷　好　記[1)]，生　田　義　和[1)]
升　田　慶　三[2)]，大　瀧　　慈[3)]

[1)] 広島大学整形外科　[2)] 国立療養所原病院　[3)] 原爆放射能医学研究所生物統計学教室

要　旨

厚生省進行性筋ジストロフィー症対策研究会による ADL 評価基準の得点が病状を正確に反映しないという欠点に対し，各動作項目の重みが等しくなるように得点の補正を行なった。重みが増加した項目は，主に下肢や体幹を使う動作項目に多く見られた。これは研究会基準では，障害度に対し，上肢の得点は高く，下肢の得点は低い傾向にあることを裏付けると思われた。逆に重みが1に達しなかったものには，大きな筋力を必要としない動作の1点に見られた。これは，1点と判定される動作と0点の動作の差がほとんどないことが原因と思われた。また移動動作や階段動作などの難易度が高いと思われる項目の4点の部分にも重みが1に達しない項目が多く見られた。これらの4点は，正常に出来ることを意味しており，今回検討を行なった症例にはほとんど含まれていなかった。このため，因子分析に与える影響が小さいと判断されこの様な結果が出たものと思われる。

はじめに

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）の患者の，日常生活動作(以下 ADL)を定量的に評価する方法として，1966年の厚生省進行性筋ジストロフィー症対策研究会による25項目，100点満点の ADL 評価基準（以下，研究会基準）がある[1)]。これに関しては，項目の選択や得点の評価基準に偏りがあり，得点が病状を正確に反映しないという欠点が指摘されている[3)]。

ADL を点数で客観的に評価するためには，評価対象となる各動作項目の重みが等しくなることが必要である。研究会基準のように，いろいろな動作項目をすべて同じ配点にすると，「階段を普通に昇れる。」と「20秒以上，アーと発声できる。」が，同じ4点という重みをもつことになり客観的な評価が困難になり，病状を反映しにくくなる。

今回我々は，この問題点を解決し，蓄積された研究会基準のデータを有効に活用できる方法について検討を行なった。

対　象

国立療養所原病院では，DMD の入院患者に対し，毎年誕生月に，研究会基準を用いて，機能評価を行なっている。初回評価より連続して，1年おきに4年ないし6年間のデータを得ることができた35名を対象とした。初回評価時の年令は7才から14才，平均は10.2才であった。また，すでに全員死亡しており，死亡時年令は15.7才から33.8才，平均は21.5才であった。

方　法

研究会基準の25項目を床上動作7項目，身の

回り動作6項目，立位移動動作（以下，移動動作）5項目，起坐階段昇降動作（以下，階段動作）7項目の4群に分け，各群ごとに因子分析を行ない，それぞれの項目の得点の重みの最適化を行なった。元の得点と比較しやすいように，計算で得られた重みの係数を5倍したものを補正した重み，各得点に対応する分を合計したものを補正得点とした。

結　果

補正した重みの最大値は1.3，最小値は0.1，平均は0.96±0.275（M±S. D.）であった。補正した重みが1.3に増加した項目は，床上運動ではなく，身の回り動作では「茶碗を持つて食事をする（以下，食事）」の3点，「上肢挙上」の3点であった。移動動作では「立っている」の3点，「歩く」の1～3点，階段動作ではなかった（図1，2）。

0.6以下に減少した項目は，床上運動では，「寝転ぶ」の4点，「起上がる」の4点，「首の座り」の1点，「息が続く」の1，3，4点が減少していた。身の回り動作では，「食事」の1点，「手拭いを絞る」の4点，「字を書く」の1点，「ズボンをはく」の4点，「上肢挙上」の1点であった。移動動作では，「歩く」と「走る」の4点であった。階段動作では，「坂道を登る」，「階段を昇る」，「階段を降りる」，「床から立上がる」「しゃがむ」の4点であった。

補正得点は，4点満点のところが，最大4.8，最小1.3，平均3.86となった。補正得点が，4.4以上に増加した項目は，床上動作，身の回り動作，階段動作にはなく，移動動作の「立っている」，「寄掛かり立ち」，「歩く」の3項目であった。3.6以下に減少したのは，6項目であった。床上動作では，「首の坐わり」，「息が続く」の2項目，身の回り動作では，「字を書く」の1項目，階段動作では「坂道を登る」，「階段を降りる」，「床から立上がる」の3項目で，移動動作にはなかった（図1，2）。

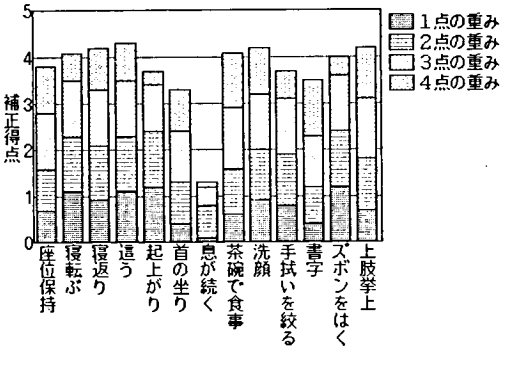


図1　床上動作・身の回り動作

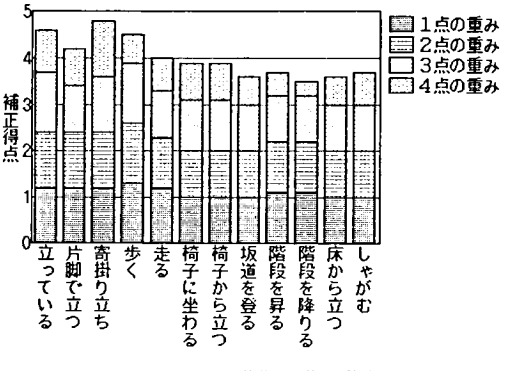


図2　移動動作・階段動作

考　察

いろいろな動作項目を含む ADL を点数で評価するためには，各動作項目の重みを等しくすることが必要である。しかし，研究会基準のデータを利用するためには配点，項目，評価基準を変更することはできない。そこで，研究会基準の各項目の得点の重みを最適化することで得点の補正を行ない，各動作に適した重みをもつ配点となるようにした。

補正した重みが1を越えることは，研究会基準では過小評価されていたことを意味している。主に下肢や体幹を使う動作項目に重みが増加するものが多く見られたことは，研究会基準では，障害度に対し，上肢の得点は高く，下肢の得点は低い傾向にあることを裏付けると思われた[2]。逆に重みが1に達しなかったものには，「首の坐わり」，「息が続く」，「字を書く」などの，大きな筋力を必要としない動作の1点に見られた。これは，1点と判定される動作と0点の動作の差がほとんどないことが原因と思われる[1]。また移動動作や階段動作などの難易度が高いと思われる項目の4点の部分にも重みが1

に達しない項目が多く見られた。これらの4点は，研究会基準では正常に出来ることを意味しており[1]，今回検討を行なった症例にはほとんど含まれていなかった。このため，因子分析に与える影響が小さいと判断されこの様な結果が出たものと思われる。これに関しては，下肢の運動機能が保たれている，すなわち年齢の低い症例を多く含む他の集団で同様の分析を行ない，我々の対象の偏りなのか，評価基準に問題があるのか再検討する必要があると思われた。

補正得点が3.6以下になった6項目のうち，「息が続く」以外の5項目は得点の一部に小さな重みがあったことが原因であるのに対し，「息が続く」は全ての重みが低く，項目の設定自体に問題があると思われた。

まとめ

研究会基準の得点の重みの最適化を行ない，得点の補正を行なった。補正得点と元の得点の比較を行ない，その原因について考察した。

文　献

1）清原六郎：進行性筋ジストロフィー症に於ける機能訓練の効果について一特に ADL を中心として一．中部整災誌，**12**：699-701，1969

2）和田正士，畑野栄治ら：厚生省筋ジストロフィー症研究班制定の ADL 評価法について．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和55年度研究報告書，42-50，1981

3）福山幸夫，高柳哲也：筋ジストロフィー症患者における機能障害の進展過程に関する研究．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年度研究成果報告書，15-20，1979

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心機能障害とヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの関係について

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　亀田桂司[1)]，野呂浩史[2)]，石川悠加[2)]
石川幸辰[2)]，岡部　稔[2)]，永岡正人[2)]
[1)] 函館五稜郭病院小児科　[2)] 国立療養所八雲病院

要　旨

DMD におけるヒト心房性利尿ペプチド（ANP）と心機能障害との関係について報告した。

DMD 75例における血漿 α-ANP の平均値は 41.3 pg/ml であり，7例で 60 pg/ml 以上の異常高値を示し，心エコー図上左室駆出率（LVEF）が0.25以下の6例は全例 100 pg/ml 以上の高値をしめした。

予後との関係については，LVEF が0.25以下で血漿 α-ANP 値が 100 pg/ml 以上高値を示した DMD 6例のうち4例は1年以内に心不全にて死亡した。

免疫組織化学および Western blotting 法を用いて，心不全で死亡した DMD 剖検心において左右の心房・心筋のみならず左右の心室・心筋においても ANP が産生される事が証明された。一方，コントロール剖検心の心房・心筋においては ANP は産生されるが，心室・心筋では産生されていなかった。

はじめに

心筋はその収縮によるポンプ作用が主な機能であるが，最近種々の生理作用を持つヒト心房性利尿ペプチド（ANP）を分泌し，内分泌機能をも持つ事が明らかとなった[1)2)]。

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）は全身の骨格筋のみならず，心筋も変性する疾患である。今回著者らは DMD における血漿中 ANP 値と病態の関係について検討し，更に心不全で死亡した剖検心を用いて免疫組織化学および Western blotting 法による心筋内 ANP の存在様式について検討を行なったので報告する。

対　象

血漿 α-ANP の測定は当院入院中の DMD 患者75例について行なわれ，年齢は4～35歳，平均16.8歳，厚生省筋ジス研究班分類の運動機能障害度は1～8度，平均6.4である。また age-matched コントロール群51名においても血漿 α-ANP を測定した。

免疫組織化学および Western blotting 法による ANP 局在の検討は，血漿 α-ANP 測定後1年以内に心不全で死亡した DMD 患者4例の剖検心において行なった。また消化管出血にて死亡した脳性麻痺患者2例のコントロール剖検心においても行なった。

方　法

血漿 α-ANP の測定は坂内の方法[3)]による。まず血漿にシリカゲルを加え，α-ANP を吸収させたのち，蒸留水，メタノール，酢酸で順次洗浄する。さらに塩酸とアセトンの混合液にて抽出し，石油エーテルで脱脂後，RIA 法にて定

量した。

心筋内 ANP の免疫組織化学染色法は，まず左右の心房・心筋および心室・心筋を薄切し，正常山羊血清で反応後，ANP 抗体，2次抗体，avidin-biotin peroxidase complex で反応の操作を順次行なった後発色させた。

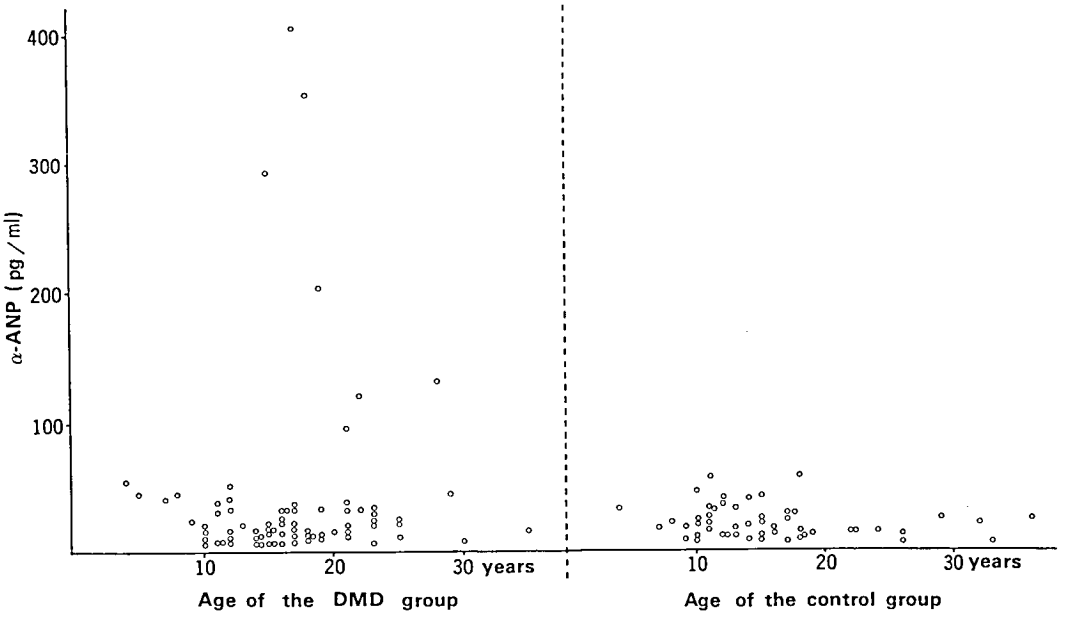


図1　DMD 群およびコントロール群における血漿 α-ANP 値

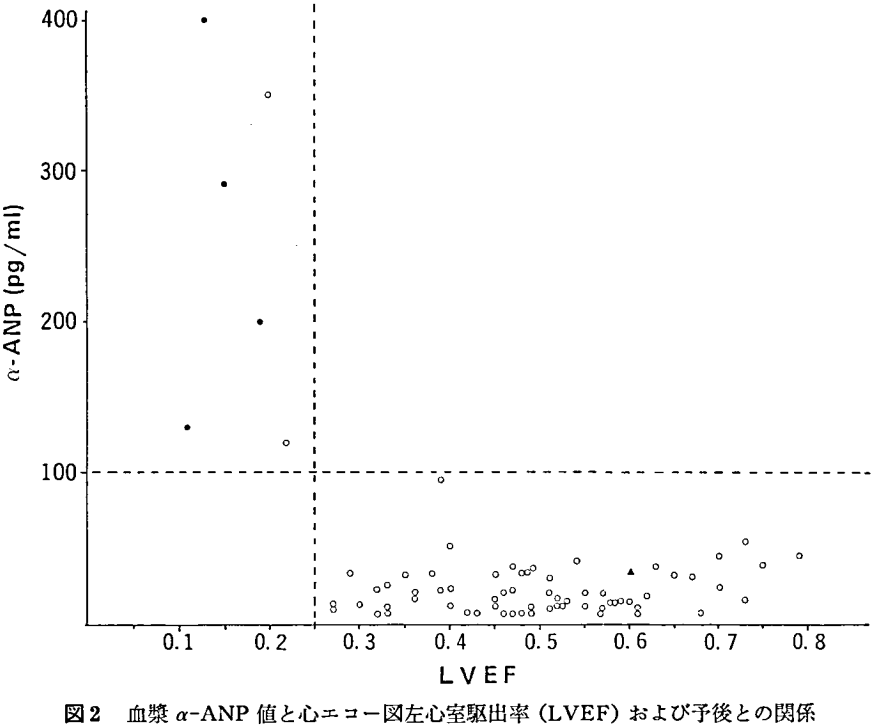


図2　血漿 α-ANP 値と心エコー図左心室駆出率 (LVEF) および予後との関係
(●：心不全による死亡例，▲：突然死による死亡例)

Western blotting 法，左右の心房および心室の心筋組織を細切後，sample buffer を加え，遠心後の上清を pH7.2 に調整し，さらに遠心後の上清を ANP 抽出液とした。この抽出液を SDS-PAGE で電気泳動後，ニトロセルロース膜に転写させ，ANP 抗体，二次抗体で順次反応させた後発色させた。

結　果

コントロール群51名における血漿 α-ANP 値の平均 ±SD は21.9±12.4 pg/ml で 60pg/ml 以上の値は示さなかった。DMD 群75例における血漿 α-ANP 値の平均 ±SD は 41.3±69.5 pg/ml で，7 例で 90 pg/ml 以上の異常高値を示した（図 1）。

コントロール群及び DMD 群の血漿 α-ANP 値と年齢との相関関係は認めなかった。

DMD 群に於いて異常高値を示した 7 例はすべて 7 度，8 度の高度運動機能障害群に属していた。

心エコー図による左室駆出率（LVEF）の平均±SD は 0.469±0.152で，LVEF が 0.25以下の 6 例は全例血漿 α-ANP 値は 100 pg/ml 以上の高値を示した（図 2）。血漿 α-ANP 測定後 1 年以内に，DMD 75例中 5 例が死亡し，死因は 4 例が心不全であり，残りの 1 例は原因不明の突然死であった（図 2）。また，別の患者 5 例にて呼吸不全が進行し，$PaCO_2$ は 80 mmHg をこえ気管切開施行および人工呼吸器使用により延命しており，呼吸不全による死亡例はなかった。

図 3 に DMD とコントロールの右心房・心筋における ANP の免疫組織化学染色の光顕象を示すが，点状に濃染する部分を DMD とコントロールの両者において認め，ANP の存在を示している。また，左心房・心筋においても DMD とコントロールで同様に点状に濃染する所見を認めた。

図 4 に DMD とコントロールの左心室・心筋における ANP の免疫組織化学染色の光顕像を示すが，DMD において点状に濃染する部分を認め，一方コントロールにおいてはそのよう

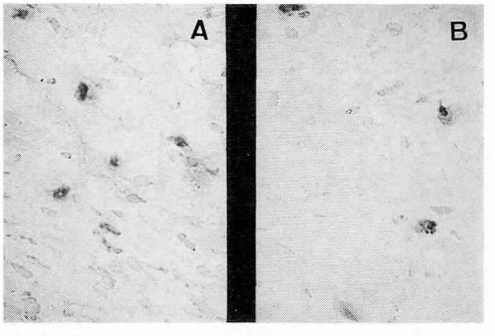


図 3　DMD およびコントロールの剖検心右心房・心筋における ANP 免疫組織化学染色光顕像（A：DMD，B：コントロール）

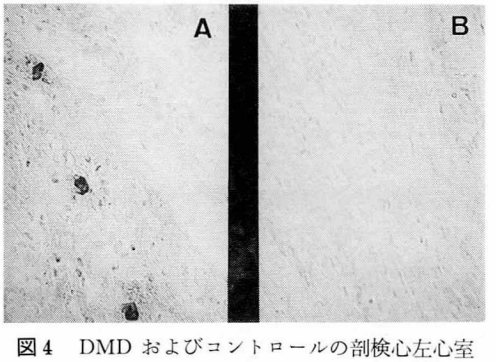


図 4　DMD およびコントロールの剖検心左心室・心筋における ANP 免疫組織化学染色光顕像（A：DMD，B：コントロール）

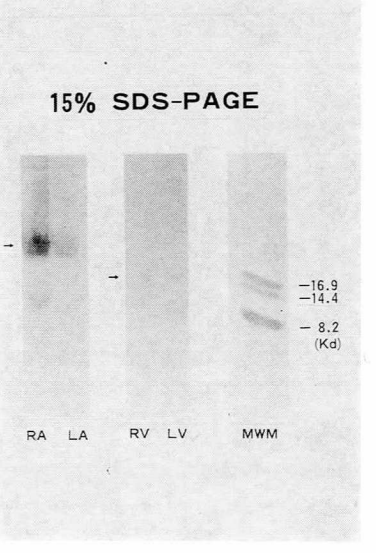


図 5　DMD 剖検心の左右心房および心室における Western blotting による SDS-PAGE（RA：右心房，LA：左心房，RV：右心室，LV：左心室，[MWM：分子量マーカー）

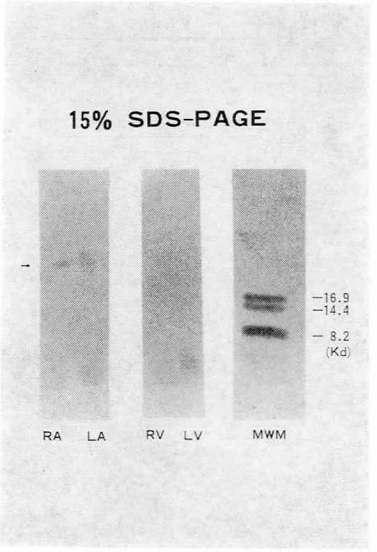


図6 コントロール剖検心の左右心房および心室における Western blotting による SDS-PAGE (RA：右心房，LA：左心房，RV：右心室，LV：左心室，MWM：分子量マーカー)

な所見を認めていない。また，右心室・心筋においても同様に DMD では濃染する部分を認めたが，コントロールでは認めていない。以上より心不全死 DMD の左右心室・心筋内には ANP が存在し，コントロールの左右心室・心筋内には ANP が存在しないと判断された。

DMD 剖検心の Western blotting の SDS-PAGE では左右の心房において pre-pro 型 ANP と思われるバンドを認める。さらに左右の心室においても心房と比較し微量であるが pre-型 ANP と思われるバンドを認める（図5）。

一方コントロール剖検心の SDS-PAGE では左右の心房において pre-pro 型 ANP に相当するバンドを認めるが，左右の心室において ANP と思われるバンドは検出されなかった（図6）。

考　察

DMD は全身の骨格筋のみならず心筋も変性する疾患であり，10歳前後に歩行不能となりその後はほとんどの運動が不可能となり，進行例において心機能が低下していても，運動負荷がほとんど無いため心障害の自覚症状および他覚症状をとらえる事が困難である。

今回 LVEF が0.25以下の6例では全例血漿 α-ANP 値は 100 pg/m*l* 以上を示し，6例中4例が1年以内に心不全にて死亡している事より血漿 α-ANP 値は DMD の心機能の評価指標として非常に有用と思われた。DMD では心障害による臨床症状が出現以前の心筋生検による病理学的所見ですでに心筋に強い変性を認める，さらに心筋の変性が進行すると心臓はポンプ機能を失い心不全に陥る。ANP は心筋細胞において作られるが，DMD では心筋の強い変性が在り心臓がポンプ機能を失っても ANP の産生能力は保たれていることが，免疫組織化学及び Western blotting 法により明らかとなった。

Kawai らをはじめ筋ジストロフィー症における ANP の報告[4)5)] は現在までいくつか認めるが，今回 DMD の心不全状態では心房・心筋のみならず心室・心筋に於いても ANP が産生される事が示された。

文　献

1) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of α-human atrial natriuretic polypeptide (α-hANP). Biochem Biophys Res Commun **118**: 131, 1984

2) Kangawa K, Fukuda A et al: Structual identification of β- and γ-human atrial natriuretic polypeptides. Nature **313**: 397, 1985.

3) 坂内左登子：RIA 法による ANP の測定. SRL 宝函 **11**: 30, 1987

4) Kawai H, Adachi K et al: Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. Arch Neurol **47**: 900, 1990

5) Yanagisawa A, Yokota N et al: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Am Heart J **120**: 1154, 1990

mdx マウス治療の試み

——プロスタグランジン E_1 の効果——

班　員　木　下　真　男
東邦大学医学部第四内科

共同研究者　日　高　隆　信，栗　原　照　幸，吉　村　牧　子
根　本　　博，岸　　雅　彦
東邦大学医学部第四内科

要　約

Duchenne 型筋ジストロフィー症のモデルマウスである mdx マウスに対し，末梢循環改善作用のある Prostaglandin E_1 を用いて，その筋の病理像・筋線維径・血清 CPK の変化を検討した。

1．mdx マウスでは，PG 投与群は非投与群に比し中心核線維はその grouping が減少し，筋線維径の拡大が認められ，壊死線維においても grouping の減少と出現率の低下を認めた。

2．Indian Ink 注入による毛細血管・細小血管の検討では，PG 投与群と非投与群間では毛細血管・細小血管の分布・頻度に特に差は認められなかった。

3．血清 CPK では，PG 投与群は非投与群に比して低値を示した。

このPGの末梢循環改善作用が，筋線維の再生過程，壊死過程において作用し変化をもたらしたと考えられた。

はじめに

mdx マウスはその遺伝形式より Duchenne 型筋ジストロフィー症のモデルマウスと考えられており，Duchenne 型筋ジストロフィー症患者同様ほとんどすべての筋線維でジストロフィンの欠落が示されている。この mdx マウスの筋病理像は，集簇性の壊死と中心核線維で初発し，その後ほとんど全ての筋線維が中心核線維におきかわってゆく。そして臨床的にはほとんど症状を示さない特徴がある。

このような特徴的な筋病理像をきたす要因として，ジストロフィンのほかに何らかの筋外因子の関与，特に循環障害の関与も考えられる。今回我々は，筋病理変化の発症以前の幼少期より，末梢循環改善作用のある Prostaglandin E_1（以後 PG）を用いて，その筋の病理像・筋線維径・血清 CPK の変化を検討した。

方　法

1．C57BL/10Sc-mdx (mdx) マウスとその対照マウスである C57BL/10Sc (B10) マウスに，生下時より PG (prostaglandin E_1・α-cyclodextrin) を 10μg/kg または生理食塩水を同量，腹腔内へ4週間連日投与し，4週齢時に両側腓腹筋を採取し，Hematoxylin-Eosin 染色を施行し筋病理変化について検討を行った。

また，筋線維500〜1000本についてその直径を三次元画像解析装置 (Nikon, Cosmosone-S) にて面積の測定より算出し，正常線維と中心核線維それぞれについて比較検討した。

2．血管の分布を調べるために，4週齢の mdx マウスの PG の投与群と非投与群に対し，Indian Ink を左心室より注入し，その後すみやかに腓腹筋を採取。Hematoxylin-Eosin 染色を施行し血管の分布について検討した。

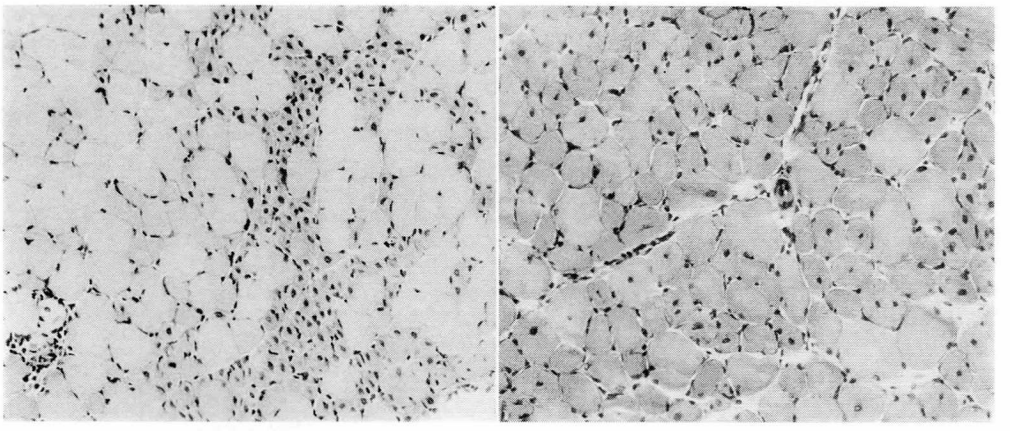


図1　A　mdx 非投与群　　B　mdxPG 投与群

A　mdx マウスの非投与群では，壊死線維，中心核線維が集簇的に認められた。

B　PG 投与群の mdx マウスでは中心核線維の Grouping が減少しているとともに，筋線維の拡大が明かに認められる。また，壊死線維についてもその出現が減少し，grouping も減少している。

3．B10マウス，PG 投与群の mdx マウス，非投与群の mdx マウスについて，心腔内採血により，血清 CPK を測定し比較検討した。測定には日立736-60，試薬（メルクオール CK，UV 法）を用いた。

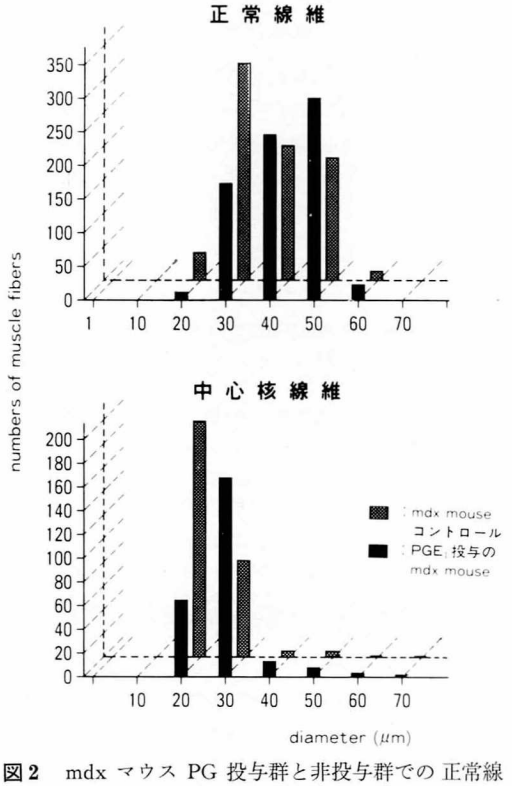


図2　mdx マウス PG 投与群と非投与群での 正常線維，中心核線維径の分布
PG 投与群で線維径の拡大が認められる。

結　果

1．mdx マウスの非投与群，生理食塩水投与群では，壊死線維，中心核線維が集簇的に認められた。しかし，PG 投与群の mdx マウスではこの中心核線維の Grouping が減少しているとともに，筋線維の拡大が明かに認められた。また，壊死線維についてもその出現が減少し，grouping も減少していた。（図1）

これらの mdx マウスにおける PG 投与群と非投与群での線維の直径の比較では，正常線維では 37.1±16.6 μm（非投与群：33.6±19.6 μm），中心核線維では24.0±13.7 μm（非投与群：18.7±9.2 μm）であり，ともに PG 投与群において筋線維の拡大が有意に認められた（$p<0.01$）。（図2）

3週齢の B10 マウスにおいて同様の検討を行った結果では，PG 投与群と非投与群では，PG 投与群にて線維径の拡大が認められた（$p<0.01$）。

2．Indian Ink 注入による毛細血管・細小血管の検討では，PG 投与群と非投与群間では毛細血管・細小血管の分布・頻度に特に差は認められなかった。

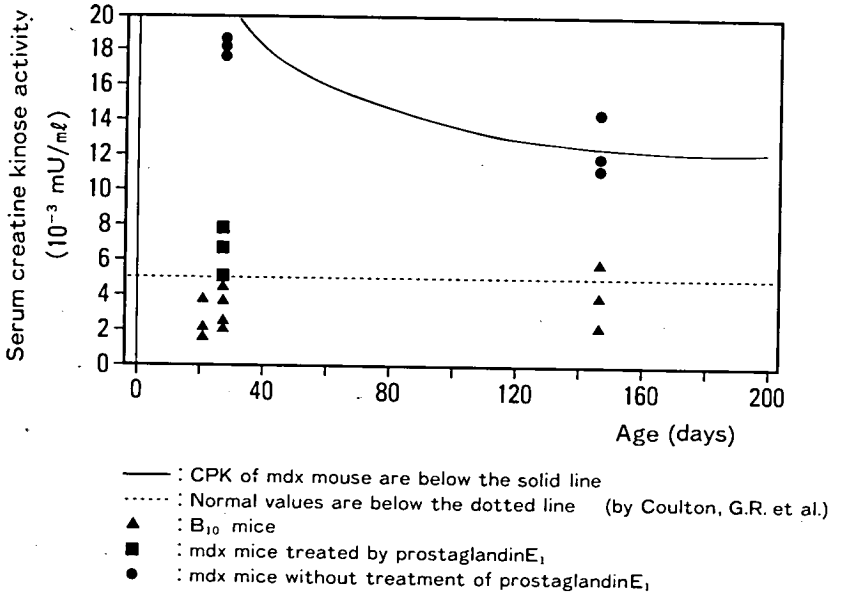


図3 PG 投与群の血清 CPK 値
PG 投与群では非投与群に比して低値を示す。

3．血清 CPK についての検討では，PG 投与群では，非投与群に比して明かな低値を示した。(図3)

考　案

従来，Prostaglandin E_1 では動物実験において細血管や毛細血管網の拡張作用[1]や血小板のアデニルシクラーゼ，トロンボキサンA2を介してもたらされる血小板凝集抑制作用[2]，全血球変形能の改善などの微小循環改善作用がいわれている。また，臨床的にも末梢循環障害をきたす疾患について投与が試みられた。慢性動脈閉塞症では，1973年に Carlton と Eriksson が下肢に虚血性潰瘍を有する4名の患者に対し，大腿動脈内に投与し，3名に著効を奏したと報告[3]して以来試みられるようになり，その末梢循環改善作用が示されている[4]。また，進行性全身性硬化症，SLE，振動病に対しても用いられている。最近では，糖尿病性末梢神経障害についてもその効果が示されている[5)6)]。

今回末梢血管循環改善作用のある PG を用いた結果，筋線維の再生の過程では中心核線維対して肥大傾向をもたらすことが考えられ，また壊死におちいる過程においてもなんらかの影響を与え，壊死線維の減少と grouping の減少をもたらした。またこの結果，血清 CPK は低値を示していると考えられる。

PG の効果は未知であり，この他の作用として免疫抑制作用，細胞保護作用など近年指摘され種々の疾患に対して治療的投与が試みられており，末梢循環改善作用以外の作用が mdx マウスに対しても効果をもたらしている可能性もある。

文　献

1）Weiner, R. and Kaley, G.: Influence of Prostaglandin E1 on the terminal vascular bed. Am. J. Physiol., **217**: 563-566, 1969
2）石橋隆治，今井昭一：トロンボキサンA2の生物活性とその薬理作用．医学のあゆみ **143**: 292-296, 1987
3）Carison, L. A. and Eriksson, I.: Femoral artery infusion of prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. Lancet **1**: 155-156, 1973
4）対馬信子，中山龍：PGE1 のヒト微小循環に対する影響について—主に末梢血管疾患症例について—．現代医療 **17**: 1107-1112, 1985
5）Sagel, J., Colwell, J., Crook, L., Laimins, M.: Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. **82**: 733-738, 1975
6）後藤由夫ほか：糖尿病性末梢神経障害に対する PGE1 の治療効果の検討—統一臨床試験—．糖尿病 **27**: 3-11, 1984

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の末梢循環不全に対する経口プロスタグランディン E1 誘導体製剤（リマプロスト）の有効性について

班　員　本　家　一　也
国立療養所医王病院

共同研究者　稲　葉　貴美子[1)]，崎　田　朝　保[2)]
[1)] 国立療養所医王病院：検査科　[2)] 国立療養所医王病院訓練部門

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）患者で認められる末梢循環不全に対する経口プロスタグランディン E1 誘導体製剤（以下リマプロスト）の効果について検討した。DMD 患者にリマプロスト 30 μg/日を夏期，冬期にそれぞれ2カ月間投与し，末梢循環の変化を指尖容積脈波高の値を指標として非投与群と比較検討した。その結果，夏期において投与群で下肢末梢循環の有意（$p<0.05$）な改善を認めた。冬期においては投与群で上肢末梢循環の有意（$p<0.05$）な改善を認めたが，下肢末梢循環の改善は認められなかった。以上，DMD 患者の末梢循環不全に対してリマプロストは著明ではないが，ある程度有効であった。

目　的

Chichen embryo を用いた研究で，プロスタグランディン合成阻害剤投与により骨格筋にミオパチー様変化が生じ，プロスタグランディン E1（以下 PGE1）投与により回復するとの報告[1)]があり，筋ジストロフィーに対する PGE1 の効果を検討する必要があったが，投与方法が点滴静脈注射であり困難であった。しかし最近，投与の簡便な経口 PGE1 誘導体製剤（以下リマプロスト，図1）が開発され，長期投与による検討が可能となった。まず，今回は筋ジストロフィーで認められる末梢循環不全に対するリマプロストの効果について検討した。

対象および方法

歩行不能で心不全状態にない Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）患児5名に，夏期，冬期，それぞれ2カ月間，リマプロスト 30 μg/日 を分3で経口投与し，投与前と投与中の2回，指先，足先の指尖容積脈波高を測定し，その値を比較することによりリマプロストのDMD 患児の末梢循環不全に対する有効性を検討した。なお，DMD 患児非投与群5名をコントロールとし，指尖容積脈波高は校正脈波計（日本光電）を用いて全員同日に測定した。また，夏期には DMD 患児10名と正常児5名の指尖脈波高を比較し，冬期にはリマプロスト投与，非投与群での握力の変化についても検討した。

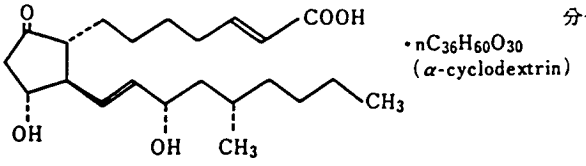
結　果

1）夏期において，DMD 患児，正常児の指尖容積脈波高を指先，及び足先で測定した結果，指先での波高はそれぞれ 3.53±1.74 (mean±S. D.) mV/V, 4.32±0.97 で有意差を認めなかったが，足先ではそれぞれ0.67±0.43, 1.18±0.38と DMD 患児で有意（$p<0.05$）に

一般名：リマプロスト α-シクロデキストリン包接化合物（limaprost α-cyclodextrin clathrate）

化学名：(*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(3*S*,5*S*)-(*E*)-3-hydroxy-5-methyl-1-nonenyl]-5-oxocyclopentyl]-2-heptenoic acid α-cyclodextrin clathrate

構造式：



分子式：$C_{22}H_{36}O_5 \cdot nC_{36}H_{60}O_{30}$

分子量：380.52（リマプロストとして）

図1

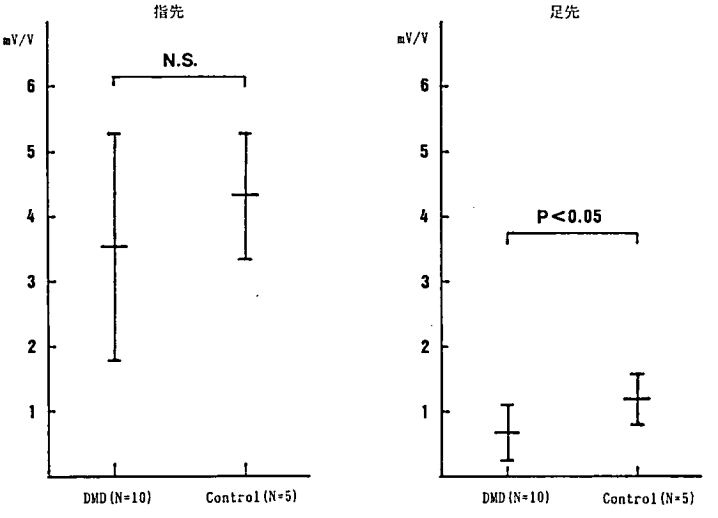


図2　夏期における DMD 患児と正常児の容積脈波高の比較

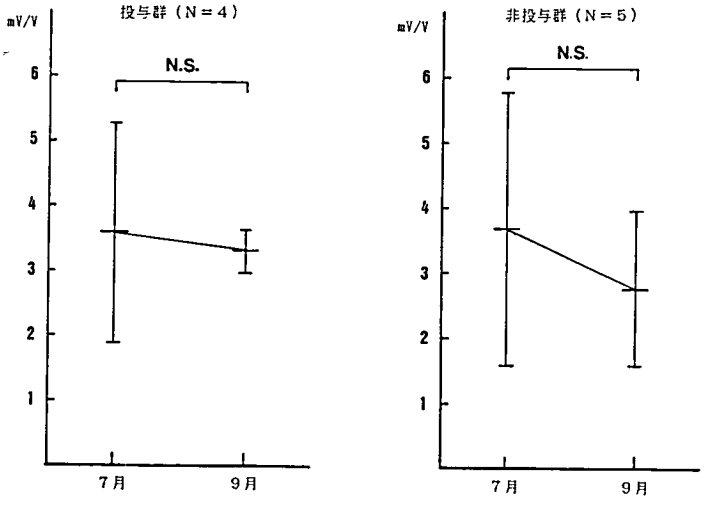


図3　リマプロスト投与群及び非投与群における容積脈波高の変化
（夏期：指先）

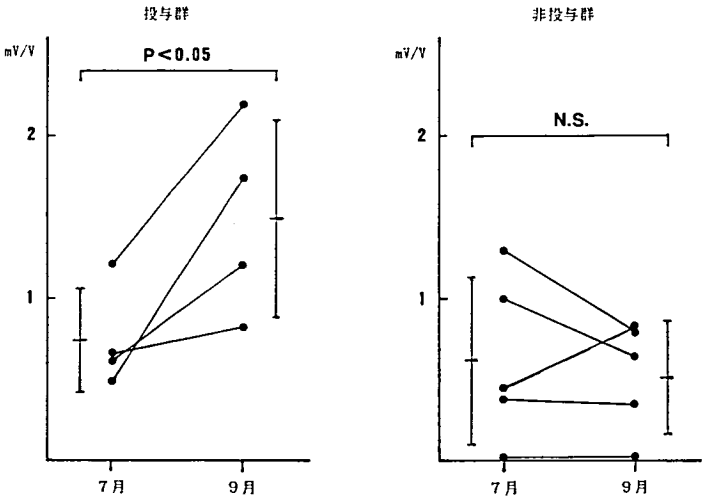


図4　リマプロスト投与群及び非投与群における容積脈波高の変化（夏期：足先）

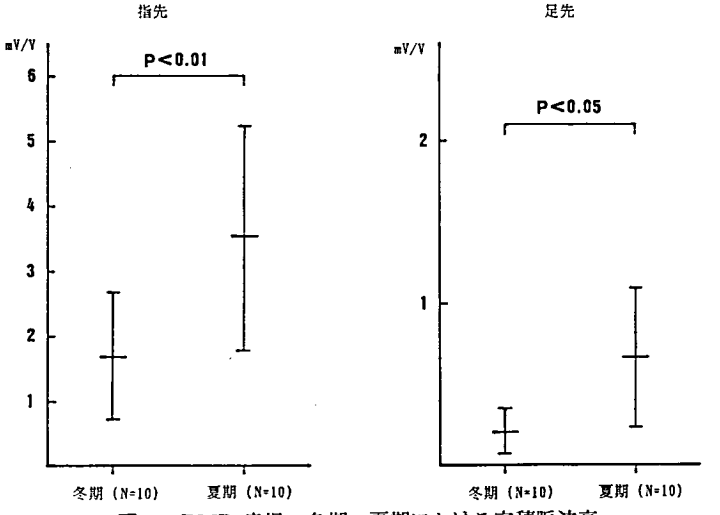


図5　DMD 患児の冬期，夏期における容積脈波高

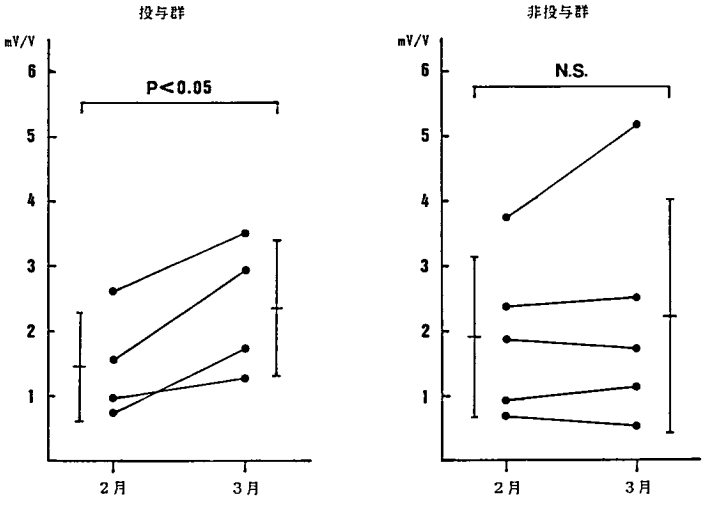


図6　リマプロスト投与群及び非投与群における容積脈波高の変化（冬期：指先）

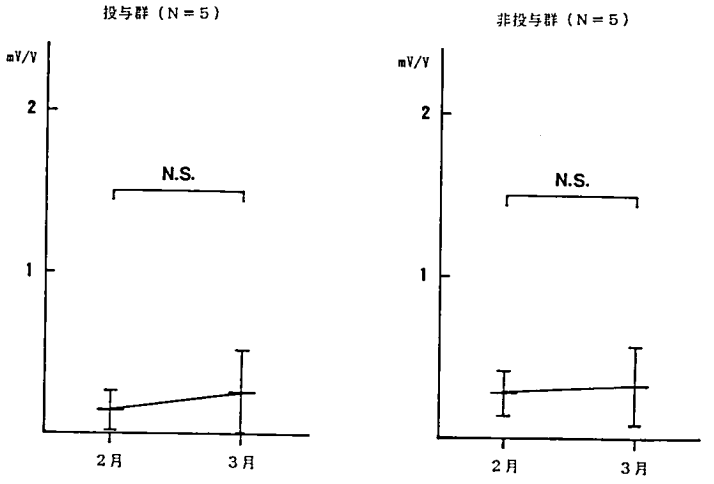


図7　リマプロスト投与群及び非投与群における容積脈波高の変化
（冬期：足先）

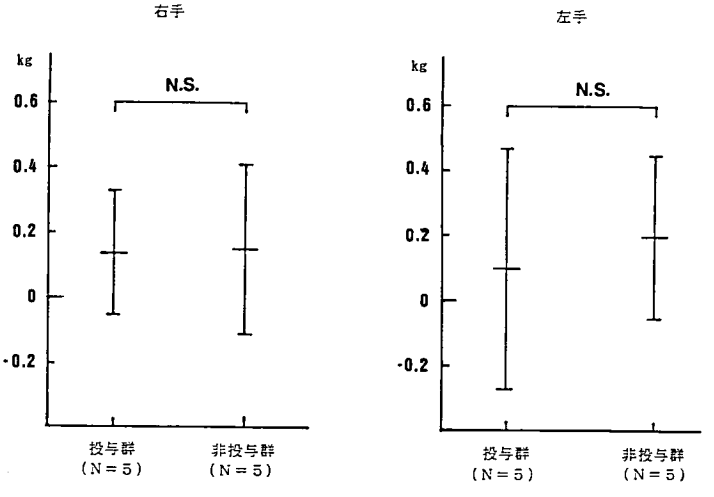


図8　リマプロスト投与群及び非投与群における握力の変化
（冬期2カ月間）

低値であった（図2）。DMD 患児における夏期2カ月間での脈波高の変化を検討した結果，指先ではリマプロスト投与群，非投与群共に，有意な変化を認めなかったが（図3）足先では投与群で0.74±0.32から1.49±0.61へと正常児のレベルまで有意（$p<0.05$）に増加した。一方，非投与群では低値のままで変化を認めなかった（図4）。

2）DMD 患児では夏期に比べ冬期，脈波高は指先，足先共に著明に低下していたが（図5），その冬期2カ月間における脈波高の変化については，指先においてリマプロスト投与群で1.45±0.84から2.35±1.03へと有意（$p<0.05$）に増加したが，非投与群では有意な変化を認めなかった（図6）。足先では投与群，非投与群とも低値のままで変化を認めなかった（図7）。

3）冬期間においてリマプロスト投与群，非投与群での握力の変化について比較したが，とくに差はなかった（図8）。

考　察

DMD 患児では，とくに冬期に手足の冷感，

暗赤色化を認めることが多く，時には痛みを訴えたり，潰瘍の発生をみることもある。DMD患児で認められる末梢循環不全の要因として筋萎縮自体がまず考えられるが，今回成績を示さなかったが，筋萎縮の程度と循環不全の程度に相関が認められず，筋萎縮だけでは循環不全を説明することは困難であり，血管自体や血管運動神経の異常も要因になっている可能性が考えられる。末梢循環不全があれば組織への酸素供給の減少などにより障害が生ずると考えられ，DMDの治療においても末梢循環不全の改善は重要と思われる。

今回の成績では夏期においてもDMDの下肢の末梢循環は低下していたが，冬期では上下肢共さらに低下しており，寒冷刺激によりDMDの末梢循環は強い影響を受けると思われる。DMDの末梢循環不全に対するリマプロスト30 μg/日 投与による効果に関して指尖容積脈波で見るかぎり夏期には有効であったが，冬期の下肢末梢循環不全に対しては無効であった。しかし，下肢遠位の痛みが消失した例もあり，DMDの末梢循環不全に対してリマプロストを投与する価値はあると思われる。今後，リマプロストの筋障害に対する効果についてもdystrophy mouse等を用いて検討していく必要がある。

まとめ

DMD患者の末梢循環不全に対する経口プロスタグランディンE1 誘導体製剤（リマプロスト）の効果を指尖容積脈波計を用いて検討し，次の結果を得た。

1）夏期において，DMD患児では正常児に比べ下肢末梢循環は低下していたが，リマプロスト 30 μg/日 投与により正常化した。

2）冬期においては，リマプロスト投与により上肢末梢循環は改善したが，下肢末梢循環は改善しなかった。

3）冬期2ヶ月間のリマプロスト投与により握力の増加は認められなかった。

文　献

1）Mclennan IS: Inhibition of prostaglandin synthesis produces a muscular dystrophy-like myopaty. Exp Neurol **89**: 616, 1985

遺伝性筋萎縮マウス（wobbler mouse）に対する MK-801 の治療効果

班　員　松　永　宗　雄
弘前大学医学部脳研神経内科

共同研究者　菱田良平，倉橋幸造，富山誠彦
布村仁一，三浦裕之，武部和夫
弘前大学医学部第3内科，同脳研神経内科

要　旨

遺伝性筋萎縮症モデルである wobbler mouse を用いて，興奮性アミノ酸阻害剤である MK-801 の治療効果を検討した。4週齢の wobbler mouse に MK-801（2 mg/kg）を週3回，3週間，腹腔内に投与した。対照群には同量の生食を投与した。評価は Lange, D. J. et al らの方法に準じて行動評価及び握力，体重を測定した。本試験終了後，頸髄を摘出し蛋白を SDS-PAGE 法にて分析した。行動評価では，5週齢より MK-801 群は生食群に比し症状進行は有意に遅延した。握力，体重は差異を認めなかった。蛋白分析では wobbler mouse 両群で対照群に較べ，有意に増加を示す2バンドを認めたが（GFAP 及び 12 kD の未知バンド），wobbler mouse の両群間では差は認めなかった。以上より MK-801 は wobbler mouse で筋力低下の進行を抑制することが示された。

1．目　的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）でグルタミン酸代謝異常が報告されており，その中枢神経毒性が前角神経障害に関与している可能性が指摘されている。MK-801 は non competitive NMDA antagonist であり，既に脳梗塞急性期において細胞障害過程を抑制することが報告されている。また実験的脊髄損傷に対しても MK-801 が神経細胞保護作用を有するとの報告がある。本実験では遺伝性筋萎縮症モデルである wobbler mouse を用いて MK-801 の治療効果を検討した。

2．方　法

(1)臨床評価：運動ニューロン症状の明らかな第4週齢の wobbler mouse に対し MK-801（2 mg/kg）を週3回，3週間，腹腔内に投与した（n＝10）。対照群としては同量の生食投与群（n＝9）を置いた。投与は午後8～11時の間に行い，個々の臨床評価は薬剤投与直前に行った。評価法として Lange, D. J. et al らの方法を一部改変して用いた。パラメータとしては①小箱持ち上げ（score 0～3），②格子登攀（score 0～3），③歩行状態（score 0～4）をそれぞれスコアー化し，その合計値を算出した。他にバネ秤を用いての握力，及び体重を経時的に記録した。

(2)生化学的検討：本試験終了7週齢において，MK-801 投与 wobbler mouse の内5匹，非投与 wobbler mouse の内5匹，同じく MK-801非投与の健常同胞 mouse 3匹を用い，頸髄 C6-8での蛋白を非連続性 10％ SDS-PAGE に供した。試料は 2 μg 蛋白/μl に調整し，40 μg 蛋白相当を用いた。クマシーブルー染色を行い，デンシトメトリー（DENSITRON model PAN-FV, Jookoo Co, Ltd）により分析した。

3．実験結果

⑴臨床評価：MK-801 群（n＝10），及び生食群（n＝9）とも全マウスは本実験終了まで生存した。

①行動評価では図1に示すように，第5週齢より MK-801 群は生食群に比し有意に（$p<0.05$ 及び0.01）症状進行の遅延を認めた。

②握力では MK-801 群は生食群に比し全般的に勝っていたが有意ではなかった。体重では両群間で有意な差は認めなかった。

⑵生化学的検討：健常同胞 mice, MK-801 投与 wobbler mice，及び非投与 wobbler mice の3群を較べると，図3で示すように後2者では2バンドが増加していた。そのうち，50 kD の

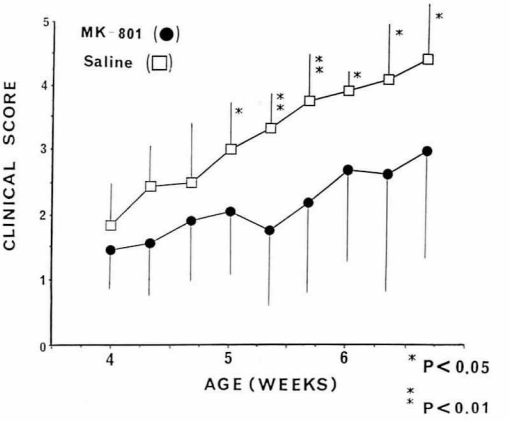
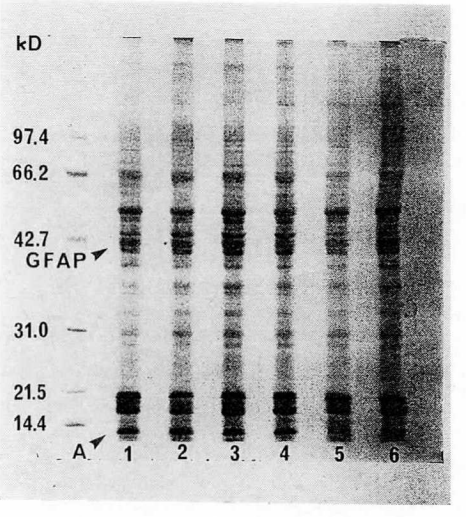


Fig. 1 The effect of MK-801 on the clinical score



Lane 1,2: Wr MK801 (+)
Lane 3,4: Wr MK801 (−)
Lane 5,6: Control

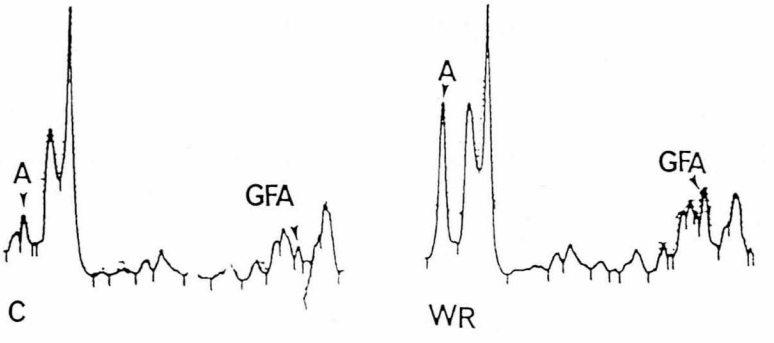


Fig. 2 The representative SDS-PAGE and it's densitogram

Table. MK-801 effect on polypeptides in the cervical cord in wobbler mice and healthy littermates

	protein A	protein B (GFAP)
healthy littermates (4)	8.3+3.5	4.2+1.8
wobbler MK-801+ (5)	15.7+3.0	6.9+1.0
wobbler MK-801− (5)	16.8+5.9	6.7+0.8

Mean ±SD　　*p<0.1,　　**p<0.05

ものは先に報告した GFAP（特異性繊維性蛋白）と考えられた。図中Aで示したバンドは特定されていないが，両蛋白とも MK-801 投与と非投与の wobbler mice の間では有意な差は認めなかった（表）。

4．考　察

神経壊死におけるグルタミン酸の役割を仮定する説がある。周知のようにグルタミン酸は興奮性伝達物質であると同時に強力な神経毒であり，同神経系の過剰発火は神経壊死の直接的トリガーであることが，例えば一過性脳虚血実験などで示されている。同様の機転を ALS を始め原因不明な神経変性疾患でも想定する立場がある。本実験では wobbler motor neuron disease において，グルタミン酸受容体 NMDA アンタゴニスト MK-801 がその神経筋症状の進行を有意に遅らせることを明らかにした。生化学的マーカーとして脊髄レベルでの蛋白パターンも見たが，GFAP と 12 kD の未知蛋白が wobbler 群では健常群と較べると有意に増加していた。後者の蛋白に関してはその意義は不明であるが，グリア特異蛋白 GFAP の増加は恐らく gliosis の程度と相関するものであり，この増加は間接的ではあるが前角での神経細胞脱落の程度を反映するものと考えられる。しかしながら，MK-801 投与群と非投与群間で，GFAP の増加の程度に差を認めなかった。臨床的に認めた改善が，果たして前角ニューロンの脱落を遅延させた結果なのか，単に機能的な促通効果を示しただけであるのか，という問題は今後，他の形態学的或は生化学的マーカーによって更に解析を要するとしても，MK-801 の投与が wobbler mouse における臨床症状の進行を有意に遅らせるという今回の成績は極めて重要な知見である。

5．結　論

(1)NMDA アンタゴニスト MK-801 投与により wobbler mouse の神経筋症状の進行が有意に遅延した。

(2)生化学的検討では MK-801 投与群と非投与群間で臨床的効果に対応する変化は認めなかった。

(3)以上の結果より MK-801 は運動神経疾患の治療薬になり得る可能性を有すると考えられた。

文　献

1) Bird MT, Shuttleworth E Jr et al: The wobbler mouse mutant: an animal model of hereditary motor system disease. Acta Neuropathol **19**: 39, 1971

2) Wong EHF, Kemp JA et al: The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **83**: 7104, 1986

3) 倉橋幸造，三木　博：運動ニューロン病モデル wobbler mouse 頸髄前角での蛋白合成能，異常増加を示す蛋白の存在について．臨床神経　**28**: 1449, 1988

4) Plaitakis A, Caroscio JT: Abnormal glutamate metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol **22**: 575, 1987

5) Hugon J, Tabaraud F et al: Glutamate dehydrogenase and aspartate aminotransferase in leukocytes of patients with motor neuron disease. Neurol **39**: 956, 1989

6) Pinilla FG, Tram H et al: Neuroprotective

effect of MK-801 and U-50488H after contusive spinal cord injury. Exp. Neurol **104**: 118, 1989

7) Lang DJ, Good PF et al: A thearapeutic trial of ganglioside and thymosin in the wobbler mouse model of motor neuron disease. J. Neurosci **61**: 211, 1983

筋ジストロフィーにおける人工換気療法開始後の筋再生と萎縮に関する検討

班　員　笠　木　重　人
国立療養所松江病院小児科

共同研究者　石　井　尚　吾[1)]，江　原　寛　昭[1)]，井　後　雅　史[2)]
[1)] 国立療養所松江病院小児科　[2)] 国立療養所松江病院内科

要　旨

筋ジストロフィー末期呼吸不全に対して，気管切開を伴う陽圧人工呼吸法を実施して行った場合，その臨床経過の中で筋萎縮がどのように推移するのか検討した。対象は当院入院し延命目的で長期に人工呼吸を実施している筋ジストロフィー患者6名（デュシャンヌ型5名，ウーリッチ型1名）である。筋萎縮の生化学的指標として24時間尿中クレアチニン排泄量と血清CK値を調べた。デュシャンヌ型においてはいずれも，治療開始後増加し2年後から低下するという経過を示した。生理学的指標として努力肺活量を調べたが同様のパターンを示した。但しウーリッチ型は治療開始後の改善が持続した。以上より，治療開始により筋の代謝は亢進し筋再生がデュシャンヌ型では一過性であるが，促進されると考えた。理由として呼吸の改善，呼吸筋疲労の消失，栄養の改善を挙げた。

目　的

我々は筋ジストロフィーの臨床末期に出現する，死に至る呼吸不全に対し，気管切開を伴う間欠性陽圧呼吸（IPPV）での器械的人工呼吸法を実施して来た。昨年度，良好な臨床経過を取っていることを報告した[1)]。今回，この臨床経過の中で筋萎縮の状態がどのように推移しているのか，生化学的指標と呼吸機能を中心にまとめたので報告する。

対象と方法

対象は国立療養所松江病院入院中で長期延命目的で気管切開をしIPPVによる治療を受けている筋ジストロフィー患者6名である。内訳はデュシャンヌ型5名，ウーリッチ型1名で，治療期間は1990年12月末時点で最長4年10カ月から1年4カ月であった。全例CO_2ナルコーシスに至った段階から治療開始した。方法は，まず治療開始後の全身状態を反映する指標として血液ガス分析値をまとめた。次に体内骨格筋量の生化学的指標として24時間尿中クレアチニン排泄量と，血清Creatine Kinase（CK）値につき，治療開始前からの経過をまとめた。そして呼吸機能を努力肺活量として測定し，経過をまとめた。

表　対　象

症例	病型	開始年月日	（年齢）	開始時障害度	経過年数
1	D	'86-2-22	18y	8	4y10m
2	D	86-3-29	17y	8	4y 9m
3	D	87-2-26	19y	8	3y10m
4	D	88-7-30	17y	8	2y 5m
5	D	88-9-13	24y	8	1y 4m(死亡)
6	U1	86-5-31	23y	7	4y 7m

D；Duchenne Type Muscular Dystrophy
U；Ullrich Type Congenital Muscular Dystrophy
障害度；厚生省研究班新分類
経過年数；1990年12月末現在.

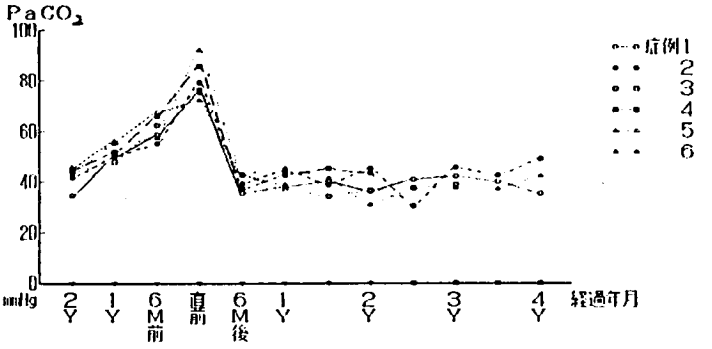


図1（a） 血液ガス分析値の経過：$PaCO_2$

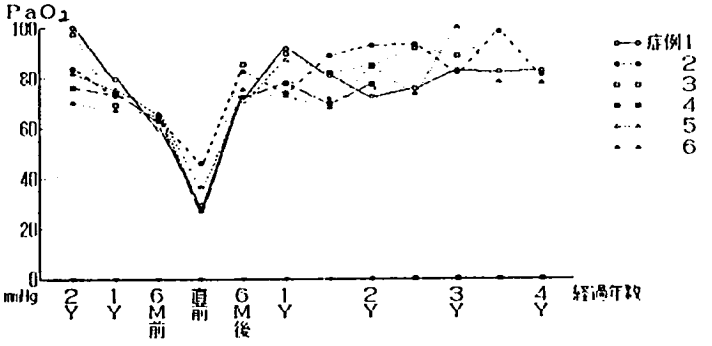


図1（b） 血液ガス分析値の経過；PaO_2

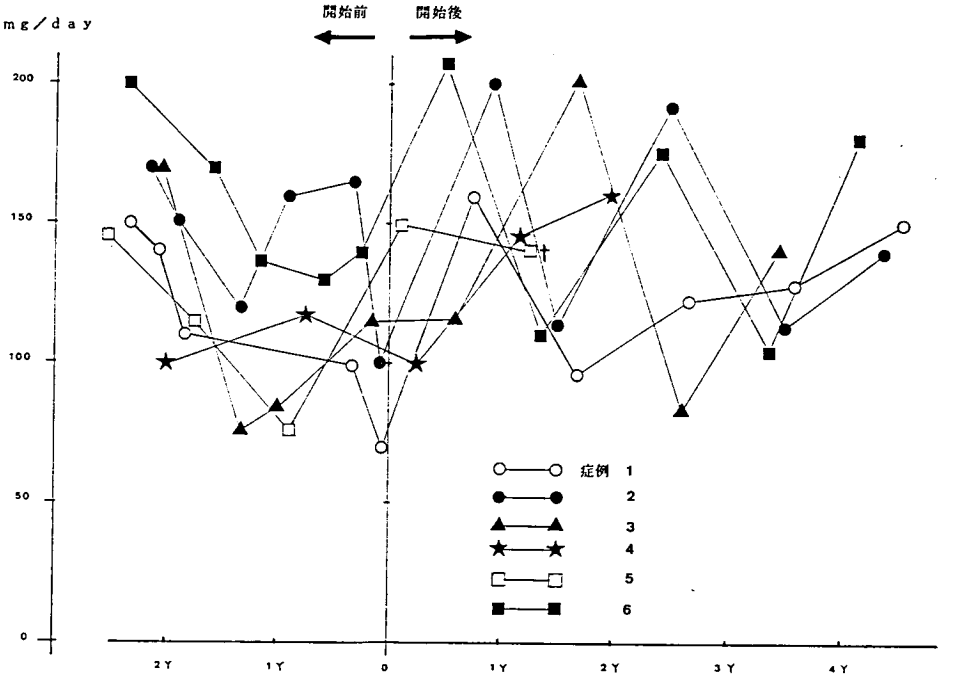


図2 24時間尿中クレアチニン排泄量の経過

結　果

(1)血液ガス分析（図1a,b)。$PaCO_2$ は治療開始直前に 70〜90 mmHg を示し，開始後速やかに正常値に戻り以後安定している。$PaCO_2$ も開始直前に著明に低下したが，開始後正常化し安定している。尚治療開始後 $PaCO_2$, PaO_2 が正常範囲に復帰してからは，IPPV の条件は変更しなかった。

(2)24時間尿中クレアチニン排泄量（図2)。開始前に漸減し，直前乃至直後に最低値を示した後，全例増加する。測定毎に変動が大きいものの，治療経過中に徐々に減少する傾向を示した。直前乃至直後での最低値と，治療開始後に得られた最高値の2群間で統計学的検定を行うと，0.1％以下の危険率で有意差をもって治療開始後の増加を認めた。

(3)血清 CK 値（図3)。CK 値の異常を示さないウーリッチ型の1例を除外し，デュシャンヌ型の5例について検討した。CK 値は開始前

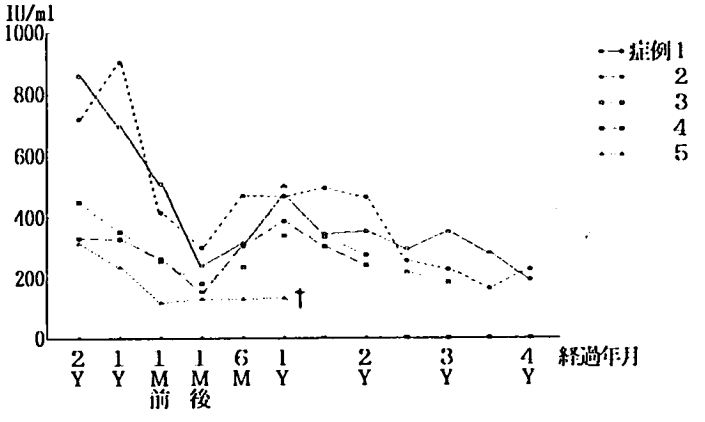


図3　DMD での CK 値の経過

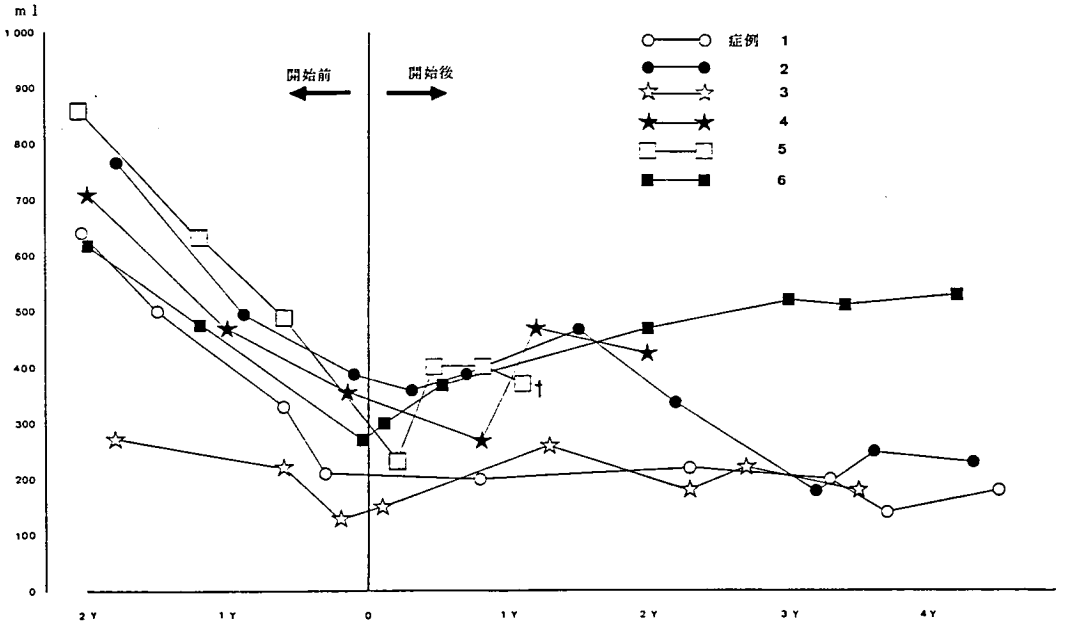


図4　呼吸機能（努力肺活量）の経過

から著明に減少して来たが，開始直前乃至直後に最低値を示した後，全例漸増を示した。しかし1年半から2年経過する内に再び減少を示した。開始直前乃至直後での最低値と，治療開始後の最高値の2群間で統計学的検定を行うと，1％以下の危険率で有意差をもって治療開始後の増加を認めた。

(4)呼吸機能（図4）。開始前は経口的にスパイロメーターで行う通常通りの方法にて努力肺活量を測定した。開始後は気管切開チューブに流量計を取り付け測定した。開始前には著明な減少を認めた。しかし治療開始の直前乃至直後に最低値を示した後，増加に転じた。ウーリッチ型ではの増加が開始後4年経過しても持続した。しかしデュシャンヌ型では2年以降減少する傾向を示した。

考　察

24時間尿中クレアチニン排泄量は，その1 mgが体内骨格筋量20 kgの存在を示すものとして臨床応用されている[2]。また血清CK値は，デュシャンヌ型において骨格筋萎縮の程度を表現する指標として用いられている[3]。今回示した結果は二つの指標とも，治療開始前数年間における明らかな漸減と治療開始後の増加，そしてデュシャンヌ型においては開始後2年程度で再度漸減する，というパターンを示した。この結果は呼吸機能の変化と一致した。以上の生化学的指標，生理学的指標の経過から，筋ジストロフィー末期の呼吸不全に対しIPPVを行うことにより，一過性ではあるが筋の代謝は活発となり，筋再生が促されると考えたい。その理由としては，(1)血液ガス分析に見られたように呼吸が正常化すること，(2)呼吸筋群においては呼吸筋疲労[4]が消失すること，(3)昨年度報告[1]のように，治療開始後食事摂取量が増加し栄養状態の改善がはかられると推測出来ること以上3点を挙げたい。

デュシャンヌ型においては治療開始後2年程度経過すると生化学，生理学の両指標とも低下するが，ウーリッチ型においては改善した状態が現時点までに低下しなかった。このことはウーリッチ型の治療予後やADLの長期経過がデュシャンヌ型と異なることを示唆し，治療適応がより積極的にあることを意味すると考えたい。デュシャンヌ型においては，今回指摘した低下が治療予後にどのような形で反映するのか，慎重に臨床経過を検討して行く今後の課題と考える。

文　献

1）笠木重人，井後雅之，安藤雅史，赤星進二郎。「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」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報告書　p. 311-315, 1990

2）Griggs RC, Jozefowicz R, Kingston W, Nair S, Halliday D. “Mechanism of muscle wasting in myotonic dystrophy” Annals of Neurology **27**: 505-512, 1990

3）小長谷正明.「運動障害評価の方法—CK，ミオグロビン．その他—」。祖父江逸郎，西谷　裕編「筋ジストロフィーの臨床」。東京，医歯薬出版，1985, 142-156

4）Green M. “Respiratory muscle rest” Eur. Resp. J. **2**: Suppl. **7**: 578-580, 1989

Duchenne muscular dystrophy に対する脊柱変形矯正手術の治療経験

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者　永　野　　隆[1)]，米　延　策　雄[2)]
鍋　島　隆　治[1)]，平　林　伸　治[1)]
[1)] 国立療養所刀根山病院整形外科　[2)] 大阪大学整形外科

要　旨

Duchenne muscular dystrophy（以下 DMD）の脊柱変形に対する手術的治療を1988年以来4例に対し施行した。この4例の平均は手術時年齢13.5才，術前における座位時側彎 Cobb 角53°，%VC 50％であり，手術の結果これらがそれぞれ32°，48％となった。

術式はすべて後方固定術で，内固定として初めの2例には Luque rod を，後の2例には Cotrel-Dubousset rod を使用し，いずれも外固定は省略した。平均手術時間は5時間54分，平均出血量は 2700 cc であり，術中・術後を通じ特に大きな合併症はなかった。

手術後平均5日目に座位訓練を開始した。その後の追跡（最長18カ月）にても矯正損失はみられない。

本邦では DMD の脊柱変形に対する外科的治療の報告がまだ見られないが，適応を選べば一般に考えられているよりも安全に手術できると思われる。今後更に手術の適応と効果を検討し，管理上の一手段として定着させたい。

目　的

Duchenne muscular dystrophy（以下 DMD）の脊柱変形はしばしば患者の生命予後をも左右する問題となる。理想的に管理すれば予後の改善が可能とされているが，保存的治療の限界を越えるものも少なくない。したがってそれ以上の対策を講ずるには観血的治療が必要になる[1)~3)]。

われわれは1988年以来わずかながら DMD の脊柱変形に対し観血的治療を行っているので，その概要を報告し適応や意義を考察する。

方法及び結果

われわれが観血的治療を行った症例は1988年8月から1990年8月までの間に4例で，手術時平均13.5才，座位での側彎は平均53°，%VC は平均50%であった。このうち代表的な2症例の治療経過を示す。

〔症例1（表1参照）〕術前には座位で図1の

表1　症例1

	3才頃発症
	9才時両側アキレス腱延長術
	12才頃歩行困難出現
	14才頃脊柱変形増強
手術時	15才5カ月座位時側彎 Cobb 角108°
	%VC：19%
Th_1～L_1 Luque rod 固定	
手術時間：5時間30分	
出 血 量：3000 ml	
輸 血 量：600 ml	
臥位側彎矯正率 33%（90°→60°）	
手術後17カ月時呼吸不全のため死亡	
矯正損失なし	

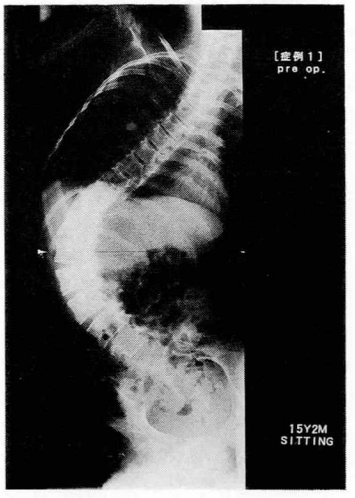


図　1

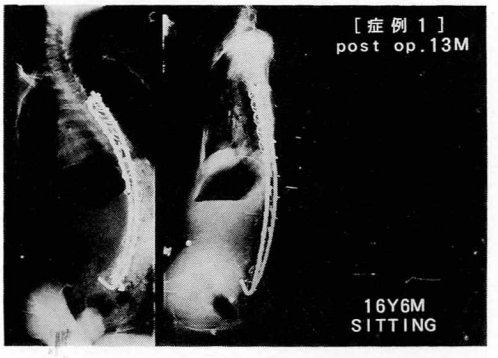


図　2

図　3

ごとく側彎108°で，手術により60°に矯正された（図2）。術中やや気道分泌物が多い以外大きな問題はなく，術当日抜管可能であった。術後4日目より離床，起立台訓練を開始し，車椅子上では図3の如くBFOにより両手の機能活用を図った。

術後17カ月時のレントゲン検索でも矯正損失はみられない。

〔症例3（表2参照）〕術前は図4の如く座位

表2　症例3

	3才頃発症
	9才時まで歩行可能
	11才頃立位不可能となり脊柱変形進行
手術時	13才11カ月　座位時側彎 Cobb 角 44°
	%VC：70%
Th_5〜L_3 CD rod 固定	
手術時間：5時間45分	
出 血 量：4000 ml	
輸 血 量：1000 ml	
臥位側彎矯正率 68%（40° → 13°）	
手術後9カ月現在矯正損失なし	

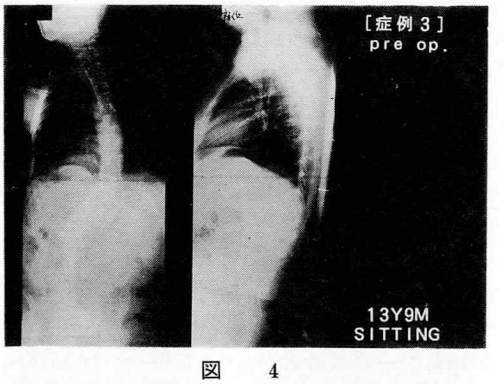


図　4

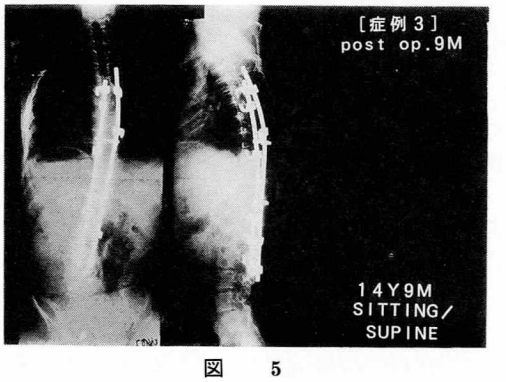


図　5

表3　DMD の脊柱変形（小田ら(1989)による）

Type 1（側彎進行必須群）	全脊柱が後彎のまま側彎及び骨盤傾斜が進行
Type 2（過伸展移行群）	初期には全脊柱後彎 → 次第に過伸展に移行
Type 3（不変群）	経時変化が少なく，側彎・前後彎とも軽度 呼吸機能も比較的温存される

で側彎44°，術後は臥位で13° となった（図5）。術中は気道分泌物がやや多かった。術後1日目に抜管，術後6日目より離床・座位保持訓練を開始した。

術後9カ月現在両上肢による支持なしに床座位が保持可能で，矯正損失はない。

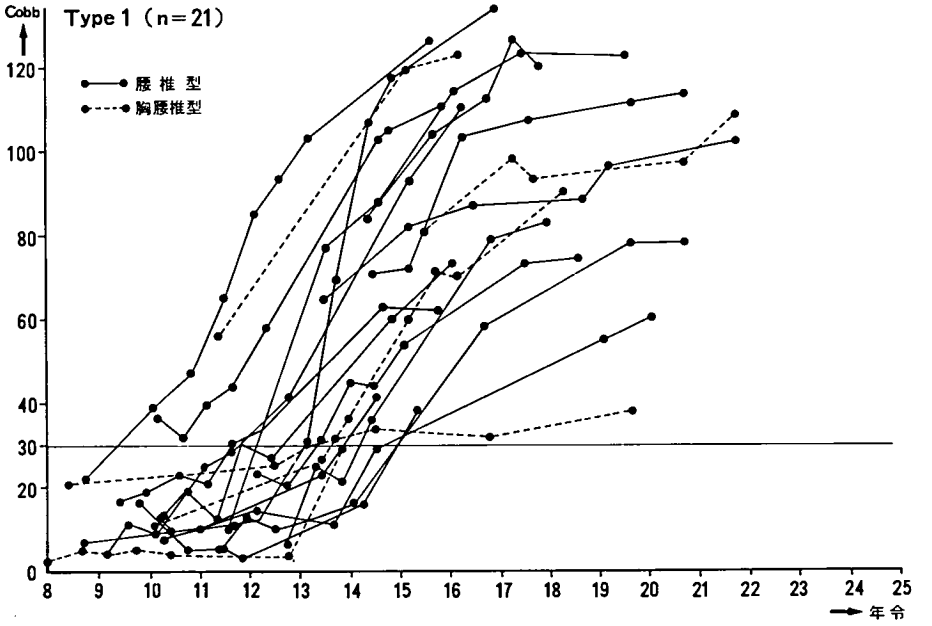


図6　（小田ら[4]による）

考　察

〔手術適応〕先に当院の小田らは DMD の脊柱変形の自然経過を3つのグループに分類した（表3）。これによると DMD の脊柱変形は後彎と側彎が進行していく Type 1，初期には後彎だが最終的には過伸展となる Type 2，変形が軽くかつ経時的進行の少ない Type 3 の3型に分類される。

Type 1 の側彎の自然経過を図6に示す。この Type では15才までに側彎が30° を越え，その後も進行を続けることがわかる。

そこで手術適応は，Type 1と断定できるもの即ち後彎を保ちながら側彎の Cobb 角が30° に達し %VC が30-40% 以上のもの，及び Type 2と断定できるもの即ち後彎から前彎へ移行し %VC の低下傾向のあるもの，とした[4]（表4）。

表4　手術適応

Type 1	側彎が Cobb 角30° 以上%VC が 30% 以上
Type 2	側彎・前彎変形が進行するもの
Type 3	手術適応なし

これによれば我々の経験した4例はすべて Type 1 に分類されるが，症例1は適切な手術時期を逃していると思われる。

〔手術方法〕かつて DMD の脊柱変形の観血的治療は固定力や矯正力・手術侵襲や合併症など難点が多いため充分に効果を上げられず[2)3)5)7)8)]，定着するには至らなかった。しかし近年，

表5 DMD の脊柱変形に対する近年の主な治療報告

装具療法	伸展位装具	D. A. Gibson et al., 1975
手術療法	Harrington rod	
		Dennis. N. Sakai et al., 1977
		R. L. Weimann et al., 1983
		M. D. Sussman, 1984
	Luque rod	
		M. D. Sussman, 1984
		H. Mehdian et al., 1989

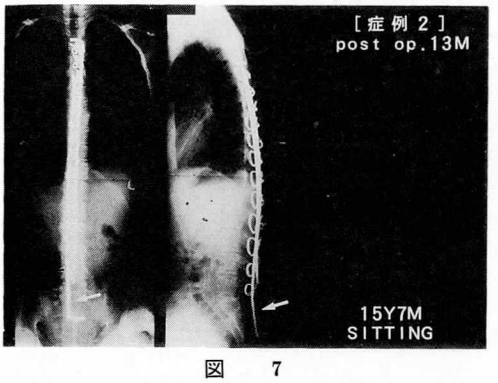


図 7

表6 手術の効果

ADL	座位の安定
	上肢機能活用度向上
呼吸機能	% VC: 50% → 48%
血液ガス	PaO_2: 91 mmHg → 97 mmHg
術後矯正損失なし → 晩期合併症の軽減	

術後の外固定を必要としない強力な脊椎内固定法が開発され，表5下に示す如くそれを用いたDMD の脊椎変形の治療報告[2)5)] も見られる。われわれは Luque rod と Cotrel-Dubousset (以下 CD) rod を内固定に用いた。いずれもかつて使われていた Harrington rod よりも矯正・固定力に優れているため，術後外固定なしに早期離床が可能で術後合併症の軽減に大きく寄与した。

しかし Luque rod は固定に際し頻繁な脊柱管内操作が必要であり，また症例2ではその migration を経験した (図7)。このような背景を踏まえ，最近ではより固定力の強い CD rod を用いている。

我々の経験はまだ4例と少ないが，上に述べたような進歩もあり，変形の軽いうちに手術すれば比較的安全と考えられる。しかし悪性高熱症や呼吸器合併症等は常に念頭に置いておくべきであろう。

〔手術効果〕術後はいずれも座位バランスの改善やそれに伴う上肢の自由度の増加が得られ，ADL の向上をもたらした。

更に，表6にある通り手術前後の呼吸機能検査や血液ガス検査では大きな変化はみられないが，脊柱変形の矯正・進行予防により将来に向けての呼吸機能の温存が期待できる。

しかし，脊柱の不動化や創部による痛みなどを長期にわたって訴えるものや手術をきっかけに依存的性格が強まるものでは，それが後療法を行う上での障害因子となっており，今後は患児の心理的要素も手術適応上考慮すべきであろう。

〔手術意義〕脊柱変形の予防・矯正は予後改善につながるとされている[6)] が，本人や家族の対応はまだ消極的で適応患者のうち実際に手術を受ける者はごくわずかである。従ってこの外科的治療が DMD の大きな治療体系全体の中で市民権を得るためには，手術によって単に延命を計るのみならず，真に患者の quality of life を向上させることにその意義を見出せるものでなければならない。

今回の検討では長期追跡の資料がなく，手術の真の意義については今後の検討に待つところが大きいが，少なくとも早期に手術すれば安全であることは確かめられた。したがって，今後は早期に脊柱変形の予後を予測できるよう，自然経過に関し更なる研究が必要であると考えている。

まとめ

この手術の利点と欠点を要約する。

利点：早期に行えば比較的安全で，晩期合併症の軽減が期待できる。

欠点：患児への精神的負担が大きく，背部の不動化などによる痛みや苦痛もありうる。

文　献

1) L. T. Kurz, S. J. Mubarak et al: Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop **3** : 347, 1983

2) M. D. Sussman: Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop **4** : 532, 1984

3) Y. Rideau, B. Glorion et al: The treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve **7** : 281, 1984

4) 小田剛紀，鍋島隆治ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形．臨整外 **25** : 919, 1990

5) H. Mehdian, N. Shimizu et al: Spinal stabilization for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Neuro-Orthopedics **7** : 74, 1989

6) D. M. Sakai, J. D. Hsu et al: Stabilization of the collapsing spine in Duchenne muscular dystrophy. Clin Orthop **128** : 256, 1977

7) R. L. Weimann, D. A. Gibson et al: Surgical stabilization of the spine in Duchenne muscular dystrophy. Spine **8** : 776, 1983

8) D. A. Gibson, K. E. Wilkins: The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. Clin Orthop **108** : 41, 1975

平成2年度　運営の経過

○平成2年4月28日	精神・神経疾患研究委託費分担研究申請書提出	
○平成2年6月8日	第1回幹事会	於：東京ステーションホテル
○平成2年8月30日	精神・神経疾患研究委託費事業計画書を精神・神経センターへ提出	
○平成2年9月14日	精神・神経疾患研究委託事業契約の締結	
○平成2年10月15日	研究班会議演題および抄録提出	
○平成2年10月18日	分担研究費配分（90%）	
○平成2年11月29日	平成2年度研究班会議	於：東海大学校友会館
	班員会議開催	第2回幹事会開催
11月30日	研究班会議（第2日）	プロジェクト打ち合せ
○平成3年1月19日	筋ジス研究班総合班会議	於：日本都市センター
○平成3年1月25日	研究報告書原稿提出	
○平成3年1月28日	分担研究費配分（10%）	
○平成3年2月28日	収支決算報告書提出	
○平成3年4月10日	精神・神経疾患研究委託事業実績報告書および収支決算報告書を精神・神経センターへ提出	

平成２年度　厚生省精神・神経疾患委託費

筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究班（筋ジス第３班）組織図

顧　問
祖父江逸郎
井形　昭弘
西谷　　裕

班　長
高橋　桂一

幹　事
福山　幸夫
高柳　哲也
檜澤　一夫
斉田　恭子
南　　良一
姜　　進
石原　傳幸
堀川　博誠（運営幹事）

監　事
三吉野産治

事務局
畠中　　智

			プロジェクト・リーダー
Ⅰ 遺伝・疫学	A	疫学	近藤喜代太郎°　南　良二　松岡　幸彦
	B	遺伝子診断・遺伝相談	福山　幸夫°　三吉野産治　鈴木　義之　金沢　一　三木　哲郎
Ⅱ 臨床病態	A	画像診断	石原　傳幸°　松村喜一郎
	B	臨床・病態生理	高柳　哲也°　松家　豊
	C	生化学・内分泌	松永　宗雄°　林　恭三　島　功二
	D	特別プロジェクト　先天性筋ジストロフィー	福山　幸夫°
Ⅲ 病理	A	剖検例集積	檜澤　一夫°　向山　昌邦
	B	ジストロフィン関連	三池　輝久°　斉田　恭子
Ⅳ 治療	A	データ・ベースの確立とネットワーク化	福永　秀敏°　鴻巣　武
	B	評価法と治療法の開発	姜　進°　木下　真男

°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　2指ー3　筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究　平成2年度班員名簿

課題番号	区分	氏名	所属	住所	電話番号	職名
2指-3-01	主任（班長）	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	0795-63-2121(201)	副院長
2指-3-02	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	03-3353-8111(3508)	教授
2指-3-03	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
2指-3-04	分担（幹事）	檜澤一夫	徳島大学医学部第一病理学	〒770 徳島市蔵本町3－18－15	0886-31-3111(2230)	教授
2指-3-05	分担（監事）	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	0977-24-1221(220)	院長
2指-3-06	分担（幹事）	斎田恭子	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(284)	医長
2指-3-07	分担（幹事）	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
2指-3-08	分担（幹事）	姜進	国立療養所刀根山病院	〒560 大阪府豊中市利根山5－1－1	06-853 2001(234)	医長
2指-3-09	分担（幹事）	石原傳幸	国立療養所東埼玉病院内科	〒349-01 埼玉県蓮田市大字黒浜4147	048-768-1161(251)	医長
2指-3-10	分担（運営幹事）	堀川博誠	国立療養所兵庫中央病院神経内科	〒669-13 兵庫県三田市大原1314	0795-63-2121(201)	医長
2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
2指-3-12	分担	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河1814	011-596-2211(331)	医長
2指-3-13	分担	近藤喜代太郎	北海道大学医学部公衆衛生学教室	〒060 北海道札幌市北十五条西七丁目	011-716-2111(5907)	教授

課題番号	区　分	氏　　名	所　　属	住　　所	電話番号	職　名
2指-3-14	分　担	舘　延　忠	札幌医科大学小児科	〒060 北海道札幌市中央区南一条西十七丁目	011-611-2111	講　師
2指-3-15	分　担	五十嵐　勝　朗	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字平野155	0171-62-4055(200)	副院長
2指-3-16	分　担	松　永　宗　雄	弘前大学医学部付属脳卒中研究施設	〒036 青森県弘前市在府町5	0172-33-5111(2228)	教　授
2指-3-17	分　担	鴻　巣　　武	国立療養所西多賀病院神経内科	〒982 仙台市釣取字紅堂	022-245-2111(200)	医　長
2指-3-18	分　担	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
2指-3-19	分　担	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
2指-3-20	分　担	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
2指-3-21	分　担	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	03-3468-1251(3111)	教　授
2指-3-22	分　担	片　山　　進	東邦大学医学部産婦人科	〒143 東京都大田区大森西6−11−1	03-3762-4151(2586)	助　手
2指-3-23	分　担	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	部　長
2指-3-24	分　担	広　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)	副院長
2指-3-25	分　担	鈴　木　義　之	東京都臨床医学総合研究所	〒113 東京都文京区本駒込3−18−22	03-3823-2101(5103)	副所長
2指-3-26	分　担	加　藤　真　吾	慶応大学医学部微生物学	〒160 東京都新宿区信濃町35	03-3353-1211(2692)	助　手
2指-3-27	分　担	本　家　一　也	国立療養所医王病院小児科	〒920-01 石川県金沢市岩手町2−73	0762-58-1180	医　長

課題番号	区分	氏名	所属	住所	電話番号	職名
2指-3-28	分担	矢嶋茂裕	国立療養所長良病院	〒502 岐阜市長良 1291	0582-32-7574(212)	医師
2指-3-29	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
2指-3-30	分担	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
2指-3-31	分担	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(2297)	助教授
2指-3-32	分担	佐橋功	愛知医科大学内科学第4	〒480-11 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21	05616-2-3311(2176)	助教授
2指-3-33	分担	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
2指-3-34	分担	酒井素子	国立療養所鈴鹿病院研究検査科	〒513 三重県鈴鹿市加佐登町 658	0593-78-1321(211)	科長
2指-3-35	分担	秋口一郎	京都大学医学部神経内科	〒606 京都市左京区聖護院川原町 54	075-751-3111	講師
2指-3-36	分担	三木哲郎	大阪大学医学部第4内科	〒553 大阪市福島区福島 1－1－50	06-451-0051(2249)	講師
2指-3-37	分担	乾幸治	大阪大学医学部小児科	〒553 大阪市福島区福島 1－1－50	06-451-0051(2336)	助手
2指-3-38	分担	松尾雅文	神戸大学医学部小児科	〒650 神戸市中央区楠町 7－5－1	078-341-7451(5722)	講師
2指-3-39	分担	吉岡三恵子	神戸市立中央病院小児科	〒650 神戸市中央区港町中町 4－6	078-302-4321	医長
2指-3-40	分担	岩垣克己	国立療養所西奈良病院	〒630 奈良市七条町西浦 786	0742-45-4591	院長
2指-3-41	分担	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

課題番号	区　分	氏　　名	所　　属	住　　所	電話番号	職　名
2指-3-42	分　担	亀尾　等	国立療養所原病院	〒738 広島県廿日市市原 926－1	0829-38-0111	院　長
2指-3-43	分　担	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	講　師
2指-3-44	分　担	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
2指-3-45	分　担	松田　博	愛媛大学医学部小児科	〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川	0899-64-5111(3600)	教　授
2指-3-46	分　担	長柄　均	国立療養所筑後病院	〒833 福岡県筑後市大字蔵数 515	094252-2-2195(201)	副院長
2指-3-47	分　担	金沢　一	国立療養所川棚病院神経内科	〒859-36 長崎県東彼杵郡 川棚町下組郷 2005－1	0956-82-3121(201)	医　長
2指-3-48	分　担	寺本仁郎	国立療養所再春荘病院内科	〒861-11 熊本県菊池郡 西合志町大字須屋	096-242-1000(201)	医　長
2指-3-49	分　担	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
2指-3-50	分　担	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
2指-3-51	分　担	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
2指-3-52	分　担	大城盛夫	国立療養所沖縄病院	〒901-22 沖縄県宣野湾市字我如古 867	09889-8-2121(251)	院　長
	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	井形昭弘	鹿児島大学	〒890 鹿児島市群元 1－21－24	0992-54-7141(2000)	学　長
	顧　問	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

厚生省精神・神経疾患研究委託費
筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に
関する研究　平成２年度研究報告書

発行日　平成３年３月31日
発　行　厚生省精神・神経疾患研究委託費
筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び
疫学に関する研究班
兵庫県三田市大原1314
国立療養所兵庫中央病院
班長　高　橋　桂　一
印刷所　進行印刷出版株式会社