58

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

班長　　祖父江　逸郎

昭和59年３月

目　　次

筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究
昭和56・57・58年度のまとめ　班　長　祖父江　逸　郎

総　括　報　告　班　長　祖父江　逸　郎 …… 1

昭和58年度
ワークショップ報告

I　筋ジストロフィーの進展と指標

筋ジストロフィー動物の異常と発達の評価 …… 5
国立武蔵療養所神経センター微細構造研究部
埜中征哉

筋ジストロフィーマウスの病態生理 …… 13
京都大学医学部生理学教室　久野　宗

筋ジストロフィーマウスと神経成長促進因子 …… 16
岐阜薬科大学生物学教室　林　恭三

筋ジストロフィーマウスの顎下腺における神経成長促進因子の加齢に伴う変化についての免疫組織学的検索 …… 26
東京都神経研究所　堀　真一郎　平田幸男

進行性筋ジストロフィー症の進展過程 …… 30
奈良医大神経内科　高柳哲也

筋ジストロフィー症における発達とその指標 …… 36
東京女子医科大学小児科　福山幸夫

II　筋ジストロフィー症の遺伝対策

国療筋ジストロフィー症施設における遺伝対策の実情と問題点 …… 44
国立療養所西別府病院　三吉野産治

Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝と発生予防 …… 49
東京都神経科学総合研究所臨床神経学研究部
近藤喜代太郎

Duchenne 型筋ジストロフィー症の保因者検査 …… 58
国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部
杉 田 秀 夫
新生児スクリーニングと筋ジストロフィー症 …… 68
国立武蔵療養所神経センター診断研究部
成 瀬 浩
遺伝相談の実際 …… 75
東京女子医科大学小児科 大 沢 真木子

昭和58年度 各プロジェクトのまとめ

プロジェクトI

筋ジストロフィー症の疫学的研究

A. Duchenne 型の疫学および遺伝学 …… 86
東京都立神経病院 椿 忠 雄
国療南九州病院 中 里 輿 文
国療松江病院 笠 木 重 人
東京都神経研 近藤 喜代太郎
国療長良病院 桑 原 英 明
国療西別府病院 三吉野 産 治
国療川棚病院 森 健一郎
国立神経センター 向 山 昌 邦
国立放医研 安 田 徳 一

B. 先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究 …… 92
東京女子医大小児科 福 山 幸 夫
国療宇多野病院 西 谷 裕
徳島大学小児科 宮 尾 益 英
国療八雲病院 篠 田 実
国療西別府病院 三吉野 産 治
東京女子医大小児科 大 沢 真木子

プロジェクトII

機能障害の進展過程と臨床評価の基準化 …… 101

東京女子医大小児科　福山幸夫
奈良医大神経内科　高柳哲也
国療徳島病院　松家豊
国療西多賀病院　佐藤元
愛媛大学整形外科　野島元雄
東大リハビリテーション部　上田敏
国療刀根山病院　伊藤文雄
国療原病院　和田正士
国療西別府病院　三吉野産治
国療鈴鹿病院　飯田光男
東京女子医大小児科　大沢真木子

プロジェクトIII—A

臨床病態解析（心肺機能）

Duchenne型筋ジストロフィー症死亡例の臨床的検討 …… 113

国療川棚病院　松尾宗祐
国療宮城病院　板原克哉
共同研究施設
国療岩木病院　国療西多賀病院
国療箱根病院　国療松江病院
国療筑後病院　国療西別府病院
国療再春荘　国療宮崎東病院
国療南九州病院　長崎大学第3内科
国療川棚病院

プロジェクトIII—B

臨床病態の解析（運動機能） …… 121

国療徳島病院　松家豊
愛媛大学整形外科　野島元雄

プロジェクトIII－C

臨床病態の解析（免疫及び自律神経機能）

筋緊張性ジストロフィー症の血清IgGのサブクラスについて －第2報－ …… 131

国療宇多野病院　西谷　裕

国療兵庫中央病院　高橋桂一

国療宇多野病院臨床研究部　太田光熙　森　史よ

太田潔江　坂手真輝恵

国療宇多野病院神経内科　藤竹純子

神戸大学第3内科　中尾実信

静岡労災神経内科　小川道子

弘前大学第3内科　松永宗雄

プロジェクトIII－D

臨床病態の解析（内分泌代謝）

筋ジストロフィー症におけるホルモン分泌 …… 143

弘前大学脳研神経内科　松永宗雄

愛知医大第四内科　満間照典　野木森剛

名古屋大学第一内科　陸　重雄

弘前大学第三内科　木村健一　小森こずえ

青森市民病院第一内科　増田光男

奈良医大神経内科　高柳哲也　小長谷正明

プロジェクトIV

病理組織および剖検例の検討

筋ジストロフィー症における膵の組織学的および免疫組織化学的検討 …… 151

徳島大学第一病理　檜澤一夫

愛知医大中検　林　活次

国療東埼玉病院　青柳昭雄

国療徳島病院　松家　豊

国療原病院　和田正士

徳島大学病理　広瀬隆則

国療東埼玉病院　石原傳幸

国療原病院　　升田慶三

プロジェクトV

治　療

Duchenne型筋ジストロフィー症に対するカルシウム拮抗剤の効果および現在の国立療養所における対症療法の実態 …… 161
鹿児島大学第3内科　井形昭弘
国療西別府病院　三吉野産治

昭和58年度 各分担研究報告

疫学的研究

沖縄県における筋萎縮性疾患について …… 167
国立療養所沖縄病院　川平稔　中原啓一
末原雅人
鹿児島大学医学部第3内科　納光弘
熊本県における各種ミオパチーの疫学的調査 …… 170
熊本大学医学部第一内科　荒木淑郎　熊本俊秀
徳田省吾　内野誠
永田仁郎　植川和利
吉田理　平瀬努
重症心身障害児収容施設における筋ジストロフィー症患者の実態 …… 178
国立療養所宮城病院　板原克哉
国立療養所西多賀病院　佐藤元
女子発症例の検討 …… 180
国立療養所川棚病院　松尾宗佑　森健一郎
木原正高　渋谷統寿
長崎大学医学部原研病理　伊藤正博
研究協力施設
国立療養所岩木病院　国立療養所西多賀病院
国立療養所下志津病院　国立療養所新潟病院
国立療養所長良病院　国立療養所兵庫中央病院

国立療養所西別府病院　　国立療養所南九州病院
国立療養所沖縄病院
進行性筋ジストロフィー症Becker型の臨床的検討……183
国立療養所刀根山病院　姜　進
槇永剛一　曽我文久
国立療養所東高知病院　谷　淳吉
Duchenne型筋ジストロフィーの資料の解析と家系登録の可能性……192
東京都神経科学総合研究所臨床神経学研究部
近藤喜代太郎　藤木慶子
谷村雅子
福山型先天性筋ジストロフィーの死因について……202
国立療養所東埼玉病院　青柳昭雄　石原傳幸
四倉正之　儀武三郎
半谷満太郎
機能障害進展過程と臨床評価
Duchenne型筋ジストロフィー症の入院、および外来の進展度合について……208
国立療養所西別府病院　三吉野産治　襄徳也
樋口重典　陳正貴
中村俊郎　羽田明
下村正彦　折口美弘
守田正和（指導員）
吉田祐三（理学療法士）
Duchenne型筋ジストロフィー症の運動機能進展過程の分析
－罹病期間との関連から－……215
国立療養所鈴鹿病院　飯田光男　印東利勝
T－C関係による筋ジストロフィー症筋障害度の定量的評価に関する研究……223
国立療養所西多賀病院　佐藤元　鴻巣武
菱沼民生　五十嵐俊光
骨格筋CT所見にもとづくDuchenne型筋ジストロフィー症の病期分類……229
国立療養所下志津病院　斉藤敏郎　川井充
本吉慶史　国本雅也
中野今治　桑田隆志

ＣＴスキャンによるDuchenne型筋ジストロフィー症のOsteoporosisの検討 …… 237
国立療養所下志津病院　斉藤敏郎　川井充
木吉慶史　国本雅也
中野今治　桑田隆志
Duchenne型筋ジス患者の寿命の年代別推移 …… 242
国立武蔵療養所神経センター　向山昌邦
東京都立神経病院　椿忠雄
大分医大第３内科　中里興文
国立療養所松江病院　笠木重人
東京都神経研　近藤喜代太郎
国立療養所長良病院　桑原英明
国立療養所西別府病院　三吉野産治
国立療養所川棚病院　森健一郎
国立放医研　安田徳一
Duchenne型筋ジストロフィー症の血清ＣＫ値から筋崩壊
－指数方程式回帰による検討－ …… 247
奈良医大神経内科　高柳哲也　小長谷正明
神経筋疾患における血清muscle-specific enolase …… 255
名古屋大学第一内科　松岡幸彦
杢野謙次　陸重雄
愛知県コロニー・生化学　加藤兼房
ＰＭＤ耳小骨筋の臨床並びに病理学的検討 …… 262
国立療養所原病院　亀尾等　升田慶三
広島大学耳鼻科　原田康夫
国立呉病院　岸本昭憲
Duchenne型筋ジストロフィー症における知能障害
－とくに、６家族６症例の高度知能障害例－ …… 269
国立療養所徳島病院　宮内光男
足立克仁　竹田勝則
坂東智子　米田賢治
堀内宣昭　早田正則
徳島大学第一内科　川井尚臣

臨床病態の解析

A　心肺機能

進行性筋ジストロフィー症における血中ジゴキシン濃度の検討 …… 276

名古屋大学第一内科　祖父江　逸　郎　山　本　秀　平
岩　瀬　正　嗣　河　合　直　樹
横　田　充　弘　山　内　一　信
林　　博　史　外　畑　　巌
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男

DMDにおけるジギタリスの血中濃度 …… 281

国立療養所東埼玉病院　青　柳　昭　雄　四　倉　正　之
石　原　傅　幸　半　谷　満太郎
儀　武　三　郎

進行性筋ジストロフィー症の心肺機能と24時間総心拍数の検討 …… 284

長崎大学第三内科　橋　場　邦　武　奥　　保　彦
森　　秀　樹　宇都宮　俊　徳

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の心病変に対する心臓核医学的検討 …… 288

東京女子医科大学小児科　福　山　幸　夫　小　国　弘　量
大　沢　真木子　宍　倉　啓　子
鈴　木　陽　子　平　山　義　人
東京女子医科大学心臓血圧研究所小児科
門　間　和　夫　広　江　直　昭
近　藤　千　里　西　岡　隆　文
日下部　きよ子
東京女子医科大学放射線科　重　田　帝　子

DMD末期にみられた肺高血圧症について …… 295

国立療養所東埼玉病院　青　柳　昭　雄
四　倉　正　之　石　原　傅　幸
半　谷　満太郎　儀　武　三　郎

Duchenne 型ヴストロフィー症における心不全と肥満対策の必要性 …… 298

国立療養所西奈良病院　福　井　　茂　渋　谷　信　治

筋緊張性ジストロフィー症の呼吸機能 …… 303

旭川医科大学第一内科　箭　原　　修

佐々木 信 博　　小野寺 壮 吉
桑 島　　核　　岸 本 三 郎

Duchenne 型筋ジストロフィー症末期呼吸不全状態における
低Na 血症とレニンーアンギオテンシン系との関係について ……310
国立療養所医王病院　　松 谷　　功　　宮 丸 直 子

B　運動機能

筋ジストロフィー症の姿勢保持
Foot−print 画像による足底圧分布の検討 ……315
国立療養所長良病院　　古 田 富 久　　桑 原 英 明
岐阜大学工業短期大学部　　寺 戸 敏 彦

筋ジストロフィー症の上肢機能の評価 ……321
国立療養所徳島病院　　松 家　　豊
白 井 陽一郎　　武 田 純 子

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症患児の上肢の関節可動域について ……328
広島大学整形外科　　畑 野 栄 治
国立療養所原病院　　亀 尾　　等　　升 田 慶 三
三 好 和 雄

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症での肩甲関節外転時にみられる〝僧帽筋隆起現象〟について ……335
奈良医大神経内科　　真 野 行 生　　寺 本　　純
天 野 三 郎　　高 柳 哲 也

進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼機能に関する研究 ……341
国立療養所原病院　　亀 尾　　等　　升 田 慶 三
広島大学歯学部　　浜 田 泰 三　　小 林　　誠

DMD患者の歯・顎・顔面形態と咀嚼筋機能との関連に関する縦年的研究 ……347
国立療養所岩木病院　　秋 元 義 己
岩手医科大学歯学部歯科矯正　石 川 富士郎
亀 谷 哲 也　　三 浦 廣 行
八 木　　實　　中 野 廣 一
清 野 幸 男　　大 沢 俊 明
本 田 和 雄　　天 野 昌 子

鈴木尚英　新津真理子
久保田誠一　高橋春海
村田賢司　金野吉晃
筋ジストロフィー症の骨格筋ミンチグラフィー …… 353
岩手医大整形外科　阿部正隆　猪狩忠
浅井継　登木祐也
山崎健　奥田則夫

C　免疫および自律神経機能
筋ジストロフィー症の心電図R－R時間の時系列分析 …… 361
徳島大学医学部小児科　宮尾益英　植田秀信
中津忠則　佐藤登
宮内吉男
デュシェンヌ型以外の筋ジストロフィー症の心電図R－R間隔 …… 367
国立療養所兵庫中央病院　高橋桂一　苅田典生
陣内研二　松本登貴夫
藤田美和子
筋ジストロフィー症における補体系の研究 …… 372
国立療養所南九州病院
大分医大第三内科　中里興文
国立療養所南九州病院　佐野雄二　樋渡良一
臼杵扶佐子
進行性筋ジストロフィー患者のC１－ inactivatorについて …… 377
国立療養所再春荘　安武敏明
熊本大学体質医学研究所　長尾愛彦　庄村勲
沢田芳男
国立療養所再春荘　寺本仁郎　岡元宏

D　内分泌代謝
Sheehan症候群を伴う筋強直性ジストロフィー症
－シオトニアに対するステロイド、サイロキシンの効果について－ …… 383
弘前大学脳研神経内科　松永宗雄

弘前大学第三内科　渡部肇　中村光男
工藤幹彦　武部和夫
青森県立中央病院神経内科　成田洋耕
原発性甲状腺機能低下症を合併せる先天性ミオトニアの一例 …… 388
弘前大学脳研神経内科　松永宗雄
弘前大学第三内科　中園誠　小森哲夫
武部和夫
弘前大学医療短大　菊池弘明
筋肉組織における甲状腺ホルモン代謝 ー ストレプトゾトシンによる糖尿病において ー …392
愛知医科大学第四内科　満間照典　野木森剛
茶谷雅裕　村上研
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における血清 estrogen の検討 …… 396
国立療養所南九州病院　中里興文　臼杵扶佐子
佐野雄二　樋渡良一
PMDにおける遊離アミノ酸分析の検討 …… 403
国立療養所松江病院　藤野道友　石井尚吾
笠木重人
鳥取大学脳神経小児科　竹下研三

E　神経生理
デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の運動神経伝導速度について …… 409
広島大学整形外科　畑野栄治
国立療養所原病院　亀尾等　升田慶三
三好和雄
Duchenne 型筋ジストロフィー症の横隔神経伝導時間の検討 …… 412
国立療養所再春荘　安武敏明　寺本仁郎
橋本洋一郎　宇山英一郎
岡元宏
進行性筋ジストロフィー症患者の作業時における電気生理学的検討（第二報） …… 417
国立療養所箱根病院　村上慶郎　稲永光幸
遠藤てる　岡崎隆
林英人　石川和彦

筋強直性ジストロフィー症の末梢神経機能について　－電気生理学的所見の検討－ ……423
弘前大脳研神経内科　松永宗雄
弘前大第三内科　小森哲夫　馬場正之
青森県立中央病院神経内科　成田洋耕
筋ジストロフィー症における中枢神経異常についての検討 ……428
国立療養所宮崎東病院　井上謙次郎
宮崎医大第三内科　年森啓隆　鶴田和仁

病理組織および剖検例の検討

筋ジストロフィー症における舌の形態学的・組織学的研究 ……434
国立療養所八雲病院　篠田実　佐々木公男
永岡正人　中根一好
骨格筋再生のオートラジオグラフィーによる解析 ……441
徳島大学第一病理　檜澤一夫　四宮禎雄
古林英香
病的骨格筋における中心核の定量的研究 ……447
名古屋大学第一内科　松岡幸彦　古閑寛
衣斐達　祖父江逸郎
愛知医大第四内科　佐橋功
筋ジストロフィーにおける呼吸筋の組織化学的検討 ……456
国立療養所東埼玉病院　青柳昭雄　石原傅幸
四倉正之　儀武三郎
PMD剖検心の検討　－臨床経過との関連－ ……462
国立療養所原病院　亀尾等　升田慶三
三好和雄
心筋および骨格筋に急性壊死を認めた慢性アルコール中毒症の一剖検例 ……468
徳島大学第一病理　檜澤一夫
愛知医大中央臨床検査部　林活次
徳島大学第一病理　布村進作
徳島大学第二病理　赤木高郷　東迎高意
進行性筋ジストロフィー症における平滑筋の病理学的検索 ……476
愛知医大中央臨床検査部　林活次　杉浦浩

愛知医大第一病理　花之内　基　夫

福山型先天性筋ジストロフィー症とDuchenne型
筋ジストロフィー症の生検筋におけるCa染色による検討 …… 490

東京女子医大小児科　福　山　幸　夫　陶　山　亜理子
天　部　記代子　杉　江　秀　夫
杉　江　陽　子　大　沢　真木子
鈴　木　陽　子

先天性筋ジストロフィー症（福山型）の3剖検例の検討 …… 495

国立療養所宇多野病院　西　谷　　裕　板　垣　泰　子
神戸中央市民病院　吉　岡　三恵子
京都大学　南風原　英　之

無脳症児剖検筋の組織化学的検討 …… 501

熊本大学小児科　三　池　輝　久　大　谷　宜　伸

筋強直性ジストロフィーにおける脳病変の病理組織学的研究 …… 508

国立療養所下志津病院　斉　藤　敏　郎　村　上　俊　一
水　谷　俊　雄

治　　療

DMDに対するNicardipineの効果 …… 514

国立療養所西多賀病院神経内科
佐　藤　　元　名　取　徳　彦
菱　沼　民　生　鴻　巣　　武
綿　貫　貞　夫
同　内科　山　田　　満

Duchenne型筋ジストロフィー症患者の心機能に対するCoenzyme Q10の効果 …… 518

国立療養所新潟病院　高　沢　直　之
新潟大学脳研神経内科　宮　谷　信　行　宮　武　　正
新潟大学第一内科　矢　沢　良　光　林　　千　治
柴　田　　昭

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症心機能低下に対するコエンザイムQ10の抑制
効果　ー第2報ー …… 522

国立療養所川棚病院　松　尾　宗　祐　宇都宮　俊　徳

森　秀樹　小川政史
玉川文雄　森　健一郎
長崎大学第一内科　奥　保彦　橋場邦武
Debrancher deficiency myopathyにおける食事療法の試み …… 527
鹿児島大学第三内科　井形昭弘　山野　隆
納　光弘
同　栄養　立川倶子

症例および実験的研究

近位筋の弱力と興味ある生検組織所見を呈した一症例 …… 534
国立療養所兵庫中央病院　高橋桂一　苅田典生
陣内研二
大阪医科大学第一内科　小西慎吾
咽頭筋麻痺、rimmed vacuolesを伴ったdistal myopathyの1例 …… 540
国立療養所再春荘　安武敏明　宇山英一郎
橋本洋一郎　寺本仁郎
岡元　宏
熊本大学第一内科　熊本俊秀
Emery−Dreifuss Muscular Dystrophyの一例 …… 547
国立療養所筑後病院　岩下　宏　佐藤　宏
酒井徹雄　馬渡志郎
九州大学第一内科　前田泰宏　藤野武彦
九州大学神経内科　石本進士
筋緊張性ジストロフィー症とクラインフェルター症候群との合併例 …… 553
国立療養所西多賀病院　佐藤　元　名取隆彦
同　検査科　中川原寛一
筋ジストロフィー鶏及び正常鶏の後根神経節及び交感神経節の神経成長促進因子に対する反応性の加齢にともなう変化について …… 558
東京都立神経病院　椿　忠雄
東京都神経研　堀　真一郎　大谷幸子
筋ジストロフィー症における染色体の研究 …… 564
国立療養所西多賀病院　佐藤　元　中川原寛一

酒井京子　鴻巣武
名取徳彦
骨格筋におけるErabutoxin b結合部位について……570
広島大学第三内科　鬼頭昭三　十河正典
糸賀叡子　荒川留美子
筋ジストロフィー症における病因の研究
－遺伝子操作法の応用による病変の検討について－……579
愛媛大学整形外科　野島元雄
今治県立病院内科　塩坂孝彦
愛媛大学生化第二　澄田直博
愛媛大学衛生　濱田稔
愛媛大学生化第二　奥田拓直
ヒト各種神経筋疾患の生検筋におけるAMP deaminase活性……586
愛媛大学整形外科　野島元雄
愛媛大学小児科　長尾秀夫　森本武彦
佐野のぞみ　高橋貢
羽原心治　貴田嘉一
松田博
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究
－ラット除神経筋におけるタウリンの特異的増加－……591
国立療養所東高知病院　谷淳吉
国立療養所刀根山病院　姜進
大阪大学薬学部薬理学教室　岩田平太郎　馬場明道
小原健男
正常ならびにDuchenne型進行性筋ジストロフィー症
Adenylate Kinase Isozyme分子種と諸性質の比較……595
愛媛大学医学部整形外科　野島元雄
愛媛大学医学部衛生　濱田稔
愛媛大学医学部生化第二　澄田道博　奥田拓道
愛媛大学医学部衛生　渡辺孟
デュシェンヌ型筋ジストロフィー症における呼吸不全と呼吸管理の実際……602
経過……688
研究組織一覧表……689

昭和56.57.58年度

3年間のまとめ

筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究

（昭和56・57・58年度のまとめ）

班　長　　祖父江　逸　郎

〔Ⅰ〕　研究目標

研究目標：筋ジストロフィー症の成因はまだ明らかでなく、したがって適確な治療法も見出されていない。

当研究班では遺伝疫学、病態分析を通じて成因解明の糸口を見出そうとするものであり、またこれらの成果を基盤として治療についてもより巾広い立場から検討を加え、新しい治療法を開発しようとするものである。従って、具体的には詳細な家系調査、遺伝生化学、進展過程、運動機能、心肺機能、免疫機能、内分泌自律神経機能、病理変化など多彩な面からの追求を行い、これらを総合した立場から本症の全体像をとらえること、本症のような慢性進行性経過をたどる場合の薬効評価の仕方、既存ならびに新たに開発された薬物についての臨床評価などを目標とする。

〔Ⅱ〕　研究班の構成と成果

上記研究目標を達成するため、本研究班では全国各地の療養所、研究教育施設からの研究班員50名（うち協力班員4名）により構成し、このほか毎年2～3名の公募班員が加わり、共同研究プロジェクトを推進すると共に、分担研究課題の研究を進めてきた。研究の有機的運営をはかるために、表1のような研究組織を組み、9個のプロジェクトについて総合的な検討を行った。なお、これらの研究を進めるのに基本的理解を深めるためのワークショップ（筋ジストロフィーの進展と指標、筋ジストロフィー症の遺伝対策　昭和58年10月29日開催）を開いた。

表1

- Ⅰ．筋ジストロフィー症の疫学的研究
  - A．Duchenne型の疫学および遺伝学
  - B．先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝的研究
- Ⅱ．機能障害の進展過程と臨床評価の基準化
- Ⅲ．臨床病態の解析
  - A．臨床病態解析（心肺機能）
  - B．臨床病態の解析（運動機能）
  - C．臨床病態の解析（免疫および自律神経機能）
  - D．臨床病態解析（内分泌代謝）
- Ⅳ．病理組織および剖検例の検討
- Ⅴ．治療

3年間の成果を要約すると以下のようである。

Ⅰ．遺伝疫学

A．Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）

約1600例の入所患者中約10%は死亡。発症は平均3才、女性例は1.4%、診断は平均6才で確診、多発地域はない。有病率は人口10万対4.99、患者数2430±17と推定、最近減少傾向、95%は伴性劣性、その$\frac{1}{3}$は母の卵細胞突然変異による孤発例、$\frac{2}{3}$は祖先からの変異遺伝子による。CPKによる保因者検査率は父16%、母38%、兄弟2.7%、姉妹3.2%、患者の母の57.1%でCPK値異常、積極的に遺伝性を指摘する医師65%、遺伝相談の充実を望む医師78%、遺伝対策についての具体的な計画の推進、各療養所から約700例のDMDについての資料を蒐集、この資料は現在世界最大である。

B．先天性進行性筋ジストロフィー（CMD）

近親婚頻度は一般の約10倍、累代発症はない。入所筋ジス中約5%はCMD、分娩時仮死は14.4%、母体の妊娠中感冒罹患は18.6%、CMDの診断の手引きにあてはまる症例を蒐集、福山型の血族結婚率5.8%、同胞内発症19.5%、いとこ発症0.3%、脳波異常43.3%、頭部CT異常49.5%。

Ⅱ．機能障害の進展過程と臨床評価

LG型で歩行開始の遅延、Duchenne型では起座、四つ這いがおくれる。歩行開始1才未満は極めて少い。知能発達遅滞例で歩行不能におち入る年令が早い。歩行不能期以後障害がすすむとやせが増える。関節拘縮は足肢→膝→手首→肘→首の順でおこる。

DMDでは10才前後で進行が最大、上肢、下肢・軀幹に分けたADL評価表を作成、日常生活様式に合うよう工夫、機能評価の応用として立ち上り所要時間の延長、障害度と共に運動遂行率の低下、仕事量（T）と単位時間当りの筋電パルス数（C）、T—C関係がDMDでは高い。発症年令で筋力低下の程度と速さが異る。CK値の経過から機能障害の進展がある程度予測可能、機能障害とその進展は、障害度、ADLだけでなく、拘縮、心肺機能、知能障害、逸脱酵素などの生化学的検討などの多面的検討が必要。

Ⅲ．臨床病態解析

A．心肺機能

DMDでは経年的に心機能低下、CMDではこの点不明、各障害段階の患者にも適応しうる心機能障害を検討、気道過敏症、気道反応性の低下。吸気筋力低下が先行、換気量は低下、障害の

進行度、ADLの低下と平行する。

脊椎変形はこれを助長する。DMDの呼吸不全では、$PaCO_2$上昇、PaO_2低下となり低O_2血症となる。PaO_2の低下はHb量の増加により維持し、心筋変性によるstroke indexの低下を心拍数増加でcardic indexを維持し、血液によるO_2輸送を維持している。DMD呼吸不全では左室不全は病態形成に関与していない。

呼吸不全では肺高血圧症が存在。

B．運動機能

病勢の進行で開脚立位、体重心は前方に偏位。動揺性歩行時には足底前方に圧分布が偏在、股関節変形は脊柱、骨盤変形、体重負荷などに関連、骨成熟の進行が早い。経過と共に開咬の悪化傾向、歯列の拡大あり。咀しゃく値は小、特有の顎態あり、上肢機能について9段階法を作成、一般機能障害度と相関、年令とほぼ直線的関係、年令と肘関節、手関節の伸展度と相関が高い。拘縮、変形については筋萎縮、変性以外に結合織とくに筋膜の退縮が関与する。

C．免疫・自律神経機能

免疫・自律神経機能について従来の文献のまとめ、筋緊張ジストロフィー（MD）ではIgGが有意に低下、低下の大きな因子はIgGサブクラス1の減少、経過年数と相関、IgG turn overの亢進、髄液中のIgGは高値、CMDではインフルエンザ熊本株に対する抗体産生能の低下、DMDの血漿C_1 inactivator活性の低下、C_4, C_5は高値、DMDでR—R間隔平均値、標準偏差、変動係数はいづれも低下。

D．内分泌、代謝

DMDの一部症例（10%前後）では下垂体ホルモンレベル（PRL, FSH, LH, GHなど）の異常値、T_4の脱ヨードを中心とした甲状腺ホルモン代謝異常、MDでは耐糖能やIRI分泌が正常でない例は稀でない。DMDでestrone, estradiolの高値の例あり。

Ⅳ．病理組織および剖検例

剖検例登録を実施、すでに150例をこえている。これらの症例について種々の項目の集計解析が行われた。死因は呼吸障害が最も多く、次いで心障害、心肺機能不全、消化器障害、脳出血などである。心筋病変は約95%、LG型でもDMDと同様な心筋障害がみられる。DMD, MDの膵で外分泌腺房中心細胞の増生、MDではインシュリン細胞の相対的減少、グルカゴン、ソマトスタチン細胞の相対的増加がみられた。PMD舌筋の硝子様変化、脂胞浸潤、線維化、MDの病的骨格筋で中心核の出現が高率。

V．治　療

重力牽引効果、呼吸不全に対するIPPBの応用、動脈血ガス分析による呼吸管理の重要性、ミオトニアに対するCa剤、ダントリウムの使用、DMDに対するCa拮抗剤の長期投与など種々の検討が行われ、それぞれある程度の成果が得られた。心不全に対し、Coenzyme　Q、利尿剤、ジギタリス、心筋代謝改善剤、冠循環改善剤などの効果がみられた。末梢循環不全に対してもビタミンE、ニコチン酸、ATP，　Cyclandelateなどが有効であった。糖原病Ⅲ型debrancher deficiency　myopathyに対し、高蛋白高脂肪食が応用され、みるべき効果が期待された。感染予防が本症の予後を好転させた。薬剤効果の客観的評価法の試案を作成した。

〔Ⅲ〕　未解決の問題点と今後の見通し

1）現在尨大なDMDについての資料が蒐集されており、その詳細な分析による遺伝疫学の実態解析。

2）遺伝相談にあたる医師のためのマニュアル作成、患者の理解を深めるための指導書作成、など。

3）運動機能評価基準の作成、DMD自然経過の検討。

4）DMD心不全死亡例の検討、右心系血行動態の解析、心不全管理基準の作成、DMD呼吸機能障害の自然経過の検討、呼吸不全管理基準の検討。

5）MDでのIgGの代謝、他の免疫学的パラメーターとの相関、未発症MDの追跡調査、PMD細胞性免疫に関する他の指標の検討、補体各成分とPMDの病態、酵素結合性免疫グロブリンの検討など。

6）R—R間隔について病型、病期との相関、新しい自律神経機能検査の開発とその応用。

7）DMDでの負荷試験による内分泌機能検査、LGの各種ホルモン基礎値の検討、MDでのインシュリン受容体の検討、など。

8）剖検登録の継続、記録の充実、剖検標本の蒐集と活用、生検標本の登録システムの確立。

9）治療評価基準の作成、治療効果の客観的評価法の確立、新しい薬物評価の実施についてのうけ入れ態勢の準備、治療薬剤の検討、新しい薬剤の開発、など。

以上のように各プロジェクト領域で、まだ今後に残された課題は多い。このうち、多くのものは研究継続により整理され、まとめられるものと考える。

〔Ⅳ〕　今後の研究の進め方

当研究班においては、最初に述べたように、いくつかの研究分野を設定し、さらにその中にプロジェクトを設け、研究チームを編成することにより、運営が円滑に行われると共に、すぐれた

成果があげられた。したがって今後の研究の進め方についても、これまでの形式を継続し、研究を続行することがより一層効果的であり、成果をあげるものと考える。

〔V〕 国外の研究状況の概要

筋ジストロフィーについては国外においても多方面にわたり多彩な研究が行われ、それぞれすぐれた成果があげられている。しかしまだ真の成因については全く不明であり、治療法についてもみるべきものが開発されていない現状である。また当研究班のような尨大な規模により、遺伝疫学、病態、治療に焦点を合せて重点的な研究を推進しているシステムはみられない。

〔VI〕 希望事項

これまで、本研究班は長年にわたる研究を継続し、みるべき成果をあげてきており、筋ジストロフィーの解明に少なからず貢献していると考えられる。ことに本研究班でのその成果は実際の臨床に寄与するところが大である。しかしIII項で述べたように今後に残された課題は多く、まだ検討すべき問題が山積している。本研究班の継続を強く希望する。(仮題、筋ジストロフィー症の遺伝疫学、病態および治療開発に関する研究)

総　括　報　告

総　括　報　告

班　長　　祖父江　逸　郎

当研究班では遺伝疫学、病態分析を通じて本症の成因解明の糸口を見出そうとするもので、これらの成果をもとに巾広い立場から治療に検討を加え、さらに新しい治療法の開発を目指している。

この目標達成のため全国各地の療養所、教育研究施設からの研究班員50名（うち協力班員4名）により構成し、さらに今年度は公募班員3名が参加している。研究を円滑に推進するため、Ⅰ．筋ジストロフィー症の疫学的研究（A．Duchenne型の疫学および遺伝学、B．先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究）、Ⅱ．機能障害の進展過程と臨床評価の基準化、Ⅲ．臨床病態解析（A．心肺機能、B．運動機能、C．免疫および自律神経機能、D．内分泌代謝）、Ⅳ．病理組織および剖検例の検討、Ⅴ．治療の5分野について、9つのプロジェクトチームを編成し共同的な研究を行っている。これらのプロジェクトは今年まですでに3年間にわたる継続的研究であり、それぞれすぐれた成果をあげている。今年度の成果を含めてこれまでのものをまとめると以下のようである。

Ⅰ．遺伝疫学

A．Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）

約1600例の入所患者中約10%は死亡。発症時平均3才、女性例は1.4%、診断は平均6才で確診、多発地域はない。有病率は人口10万対4.99、患者数2430±17と推定、最近減少傾向、95%は伴性劣性、その$\frac{1}{3}$は母の卵細胞突然変異による弧発例、$\frac{2}{3}$は祖先からの変異遺伝子による。CPKによる保因者検査率は父16%、母38%、兄弟2.7%、姉妹3.2%、患者の母の57.1%でCPK値異常、積極的に遺伝性を指摘する医師65%、遺伝相談の充実を望む医師78%、遺伝対策についての具体的な計画の推進、各療養所から約700例のDMDについての資料を蒐集、資料は最現在世界最大である。

B．先天性筋ジストロフィー症（DMD）

近親婚頻度は一般の約10倍、累代発症はない。入所筋ジス中約5%はCMD、分娩時仮死は14.4%、母体の妊娠中感冒罹患は18.6%、CMDの診断の手引きにあてはまる症例を蒐集、福山型の血族結婚率5.8%、同胞内発症19.5%、いとこ発症0.3%、脳波異常43.3%、頭部CT異常49.5%。

Ⅱ．機能障害の進展過程と臨床評価

LG型で歩行開始の遅延、Duchenne型では起座、四つ這いがおくれる。歩行開始1才未満は極めて少い。知能発達遅滞例で歩行不能におち入る年令が早い。歩行不能期以後障害がすすむとやせが増える。関節拘縮は足肢→膝→手首→肘→首の順でおこる。DMDでは10才前後で進行が最大、上肢、下肢、軀幹に分けたADL評価表を作成、日常生活様式に合うよう工夫、機能評価の応用として、立ち上り所要時間の延長、障害度と共に運動遂行率の低下、仕事量(T)と、単位時間当りの節電パルス数(C)　T—C関係がDMDでは高い。発症年令で筋力低下の程度と速さが異る。CK値の経過から機能障害の進展がある程度予測可能、機能障害とその進展は、障害度、ADLだけでなく、拘縮、心肺機能、知能障害、逸脱酵素などの生化学的検討などの多面的検討が必要。

Ⅲ．臨床病態解析

A．心肺機能

DMDでは経年的に心機能低下、CMDではこの点不明、各障害段階の患者にも適応しうる心機能障害を検討。気道過敏性、気道反応性の低下、吸気筋力低下が先行、換気量は低下、障害の進行度、ADLの低下と平行する。脊椎変形はこれを助長する。DMDの呼吸不全では、$PaCO_2$上昇、PaO_2低下となり、低O_2血症となる。PaO_2の低下は、Hb量の増加により維持し、心筋変性によるstroke indexの低下を心拍数増加で、cardic indexを維持し、血液によるO_2輸送を維持している。DMD呼吸不全では左室不全は病態形成に関与していない。呼吸不全では肺高血圧症が存在。

B．運動機能

病勢の進行で開脚立位、体重心は前方に偏位、動揺性歩行時には足底前方に圧分布が偏在、股関節変形は脊柱、骨盤変形、体重負荷などに関連、骨成熟の進行が早い。経過と共に開咬の悪化傾向、歯列の拡大あり、咀しゃく値は小、特有の顎態あり、上肢機能について9段階法を作成、一般機能障害と相関、年令とほぼ直線的関係　年令と肘関節、手関節の伸展度の相関が高い。

拘縮、変形については筋萎縮、変性以外に結合織とくに筋膜の退縮が関与する。

C．免疫・自律神経機能

免疫、自律神経機能について従来の文献のまとめ、筋緊張性ジストロフィー（MD）では、IgGが有意に低下、低下の大きな因子はIgGサブクラス1の減少、経過年数と相関、IgG turnoverの亢進、髄液中のIgGは高値、CMDではインフルエンザ熊本株に対する抗体産生能の低下、DMDの血漿C_1 inactivator活性の低下、C_4、C_5は高値、DMDでR—R間隔平均値、標

準偏差値、変動係数いづれも低下。

D．内分泌、代謝

DMDの一部症例（10%前後）では下垂体ホルモンレベル（PRL、FSH、LH、GHなど）の異常値、T_4の脱ヨードを中心とした甲状腺ホルモン代謝異常、MDでは耐糖能やIRI分泌が正常でない例は稀でない。DMDでestrone estradiolの高値の例あり。

Ⅳ．病理組織および剖検例

剖検例登録を実施、すでに150例をこえている。これらの症例について種々の項目の集計解析が行われた。死因は呼吸障害が最も多く、次いで心障害、心肺機能不全、消化器障害、脳出血などである。心筋病変は約95%、LG型でもDMDと同様な心筋障害がみられる。DMD、MDの膵で外分泌腺房中心細胞の増生、MDでは、インシュリン細胞の相対的減少、グルカゴン、ソマトスタチン細胞の相対的増加がみられた。PMD舌筋の硝子様変化、脂肪浸潤、線維化、MDの病的骨格筋で中心核の出現が高率。

Ⅴ．治　療

重力牽引効果、呼吸不全に対するIPPBの応用、動脈血ガス分析による呼吸管理の重要性、ミオトニアに対するCa剤、ダントリウムの使用、DMDに対するCa拮抗剤の長期投与など種々の検討が行われ、それぞれある程度の成果が得られた。心不全に対し、Coenzyme　Q、利尿剤ジギタリス、心筋代謝改善剤、冠循環改善剤などの効果がみられた。末梢循環不全に対してもビタミンE、ニコチン酸、ATP、Cyclandelateなどが有効であった。糖尿病Ⅲ型debrancher deficiency　myopathyに対し、高蛋白高脂肪食が応用され、みるべき効果が期待された。感染予防が本症の予後を好転させた。

今年度ワークショップは昭和58年10月29日(土)、東京において開催（東海大学校友会館）、テーマとしては　Ⅰ）筋ジストロフィーの進展と指標、Ⅱ）筋ジストロフィー症の遺伝対策がとりあげられた。

筋ジストロフィーの進展と指標については基礎、臨床の立場から5名の演者により報告が行われ、筋ジストロフィーがどのようにして発生し、進展するのか、臨床例ではどのような自然経過をとるか、その臨床指標はどのようにしてとらえたらよいのかなどの点が論義された。筋ジストロフィー症の遺伝対策は本研究班としても重要なプロジェクトの一つで、5名の演者により、実情から遺伝相談の問題点に至るまで木目細かな内容にわたり、熱心に討義が行われた。今後遺伝相談を具体的に実施していく場合の有益な拠り所を与えたもので極めて有意義であった。

今年度の班会議は昭和58年12月１、２日の両日にわたり開かれた。報告演題は全体で80題であり、その内分けは疫学９、機能障害の進展過程と臨床評価11、心肺機能８、運動機能８、免疫・自律神経５、内分泌・代謝６、神経生理５、病理組織および剖検例の検討12、治療５、症例・実験的研究11であった。

昭和58年度
ワークショップ報告

Ⅰ．筋ジストロフィーの進展と指標

筋ジストロフィー動物の異常と発達の評価

国立武蔵療養所神経センター微細構造研究部
埜 中 征 哉

筋ジストロフィーの病因を追求し、さらに治療効果をみるためにはよい動物モデルが必要である。現在本邦で広く用いられている筋ジストロフィー動物は、筋ジストロフィーマウス、ハムスター、鶏である。何れもヒト筋ジストロフィーと比較すると異なる点があり、何れの動物がヒトに最も近いかは意見が異なっている。筋力低下の有無の評価も動物からの協力が得られないため徒手筋力テストというわけにはいかず、動物ごとにより異なった評価方法が考案されている。本稿では簡単に筋ジストロフィー動物の紹介を行ない、どのような方法で筋力低下や症状の進行を評価しているか述べることにする。

〔筋ジストロフィー鶏〕

A．臨床的特徴とその評価

筋ジストロフィー鶏は近年最もよく研究されている動物モデルの一つである。この実験動物は1956年、Asmundson, Julianによってニューハンプシャー種中から見出されたものである。以後種々改良され、現在広く使われているのはline 413といわれるもので、その対照としてline 412が使われている[1)]。

筋ジストロフィー鶏は常染色体劣性であると考えられていたが、ヘテロにも軽く症状あることよりcodominantと考えた方がより妥当であろうとされている。ホモとホモをかけあわせることによりホモが100%得られる。筋ジストロフィー病変の出現時期や、生化学的異常を含め種々の発達異常を孵化以前より追求できる利点がある。

筋ジストロフィー鶏は外見的には正常対照と同じで区別できない。体重増加は筋ジストロフィーの方がやゝ遅れるが著明でなく、例えばふ化後4月の時点で正常雄鶏は2,700 g前後で筋ジストロフィーは2,400 g前後である。走ったりする動作もほゞ同じである。筋ジストロフィー鶏と正常鶏を臨床的に区別する方法はフリップテスト（flip test）と呼ばれるものである。これは筋ジストロフィー鶏の羽根を広げ背部を床面につけて（仰臥位）手をはなし、その後の立ちあがりをみるものである。正常鶏は例外なく瞬時に羽根の力で起きあがるのに筋ジストロフィー鶏では羽根をばたつかせて仲々起きあがれない。私達の所では次のようにflip testを5回行いその成功

回数を記録して進行の程度、薬物の効果の目安としている[2)]。まず鶏をそっと仰臥位にすると鶏は起きあがろうと努力する。10秒以内に起きあがったものには1点、起きあがれなかったものには用手的に起きあがらせ15秒待つ。15秒後再び同じように10秒の試行をして何回起きあがるかをみるわけである。図1にみるように生後10日目にはすでに雄の筋ジストロフィーで50%の成功率しかなくその能力は短期間内に急速に低下していることがわかる。このテストでみる限り雄の方が雌より症状は重い。

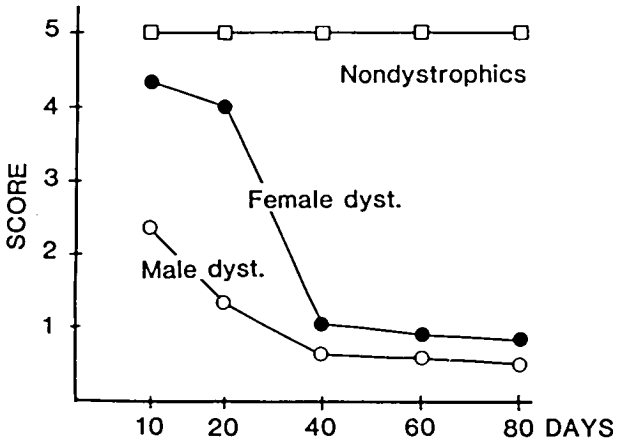


図1　筋ジストロフィー鶏フリップテストの経時的変化。

初回より続けて仰臥位から何回連続起きあがれるか数える（flip number）方法もあるがフリップテストを使っている人が多い。

B．動物モデルとしての問題点。

前述したようにこの鶏は卵の時より筋ジストロフィーと対照と区別して検索しうる利点がある。しかし筋ジストロフィーとはいってもヒト、特にDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）とは組織学的にも生化学的にも大きく異なる。

DMDでは赤筋も白筋も同じように侵されるのに鶏では白筋が選択的に侵される。浅胸筋や後広背筋は白筋であるので早期より侵されるが、赤筋である前広背筋は末期までほとんど病変をみない。また下肢の筋には赤筋成分も多いので侵され方は少なく、歩行にも一見異常がこない。

筋線維が壊死し、貪食細胞が侵入し、次に再生するのはヒト筋ジストロフィーと何ら異なるところはない。しかしDMDでよくみられるCa^{2+}陽性線維やopaque線維が鶏ではほとんどみられないこと、また鶏では細胞内に多数の空胞がみられることなど、筋線維壊死の機序が両者で異なることが考えられている（図2）[3)]。進行すると罹患筋は脂肪織で置換され、結合織が増生す

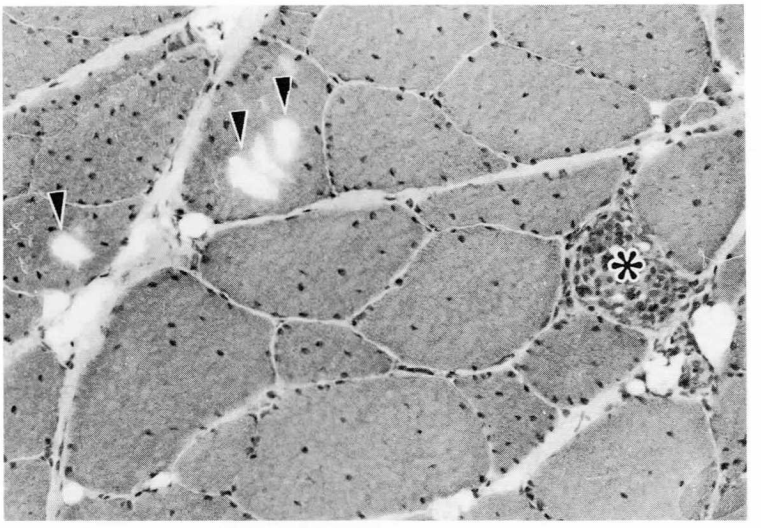


図2　筋ジストロフィー鶏後広背筋。
筋線維の大小不同、中心核の増加とともに筋線維壊死（星印）、細胞内空胞（矢頭印）がみられる。HE ×180。

る。心筋はあまり侵されないため生命的予後はよい。

このニューハンプシャー種の筋ジストロフィー鶏はふ化後半年位で3 kgの大きさとなり飼育がやゝ困難であること、上述したようなヒトDMDと異なる点があることは欠点であるが、筋ジストロフィーの病因を追求したり、薬物の治療効果をみるには優れた動物である。最近は筋ジストロフィーのgeneを白色レグフォンに導入し、より扱い易い動物の開発が試みられている。

〔筋ジストロフィーマウス〕

A．臨床的特徴とその評価

筋ジストロフィーマウスは動物が小さく扱い易い利点があり本邦でも広く使用されている。筋ジストロフィーマウスは1951年ジャクソン動物研究所で後肢をひきずって歩く奇妙なマウスが129/ Re系マウス中に見出された。以後の研究でこのマウスは常染色体劣性遺伝であること、病理学的検索よりヒト進行性筋ジストロフィーに似ることより遺伝子名dyが与えられ129/ Re-dyと正式命名された。dy遺伝子は第10染色体上にあることも判明している。dy遺伝子はC57BL/6J系にも導入され現在ではこの二系統の筋ジストロフィーマウスが一般化している。

筋ジストロフィーマウスは常染色体劣性遺伝であるのでヘテロとヘテロをかけあわせることによりホモを得ている。ホモの最初の症状は生後2週より出現する後肢のひきずりと痙攣

（twitching）である。3月以後、後肢は常に伸展したまゝ引きずるようになるが、前肢は比較的よく保たれるため前肢で移動する。全身の筋が侵されるため、系統や飼育方法で差はあるが5～6月で死亡する。生後1月もすると筋ジストロフィーマウスは体重が少ないことと、歩行異常があることで一見して鑑別できるが、2週以前は鑑別することは不能といってよい。筋ジストロフィー鶏と異なりホモは生殖能力が少ないため、胎児期あるいは新生児期からの研究は通常は不可能である。薬物投与などで治療効果をみる時は生直後からの試みが必要なことが多いが、このような時は卵巣移殖によるホモの作成が行われている。

筋ジストロフィー動物の発達とその異常を評価するには、体重、後肢をひきずるようになる時期、生存月数が使用されている。生存期間の延長が薬物効果をみるには最も優れている、筋ジストロフィーマウスの筋力をみるのには金網よじのぼり試験が使用されている。これは細い金網のケージの中にマウスをいれ、50～60℃のホットプレートの上にのせるものである。健常なマウスでは熱板が熱いため終始金網にしがみついているが、筋ジストロフィーマウスでは持続性がなく熱板の上に落下する。7分間の試みで金網に何分間しがみついていたかその時間を測定する。正常マウスと生後2月目の筋ジストロフィーマウスでの測定結果を図3に示した。

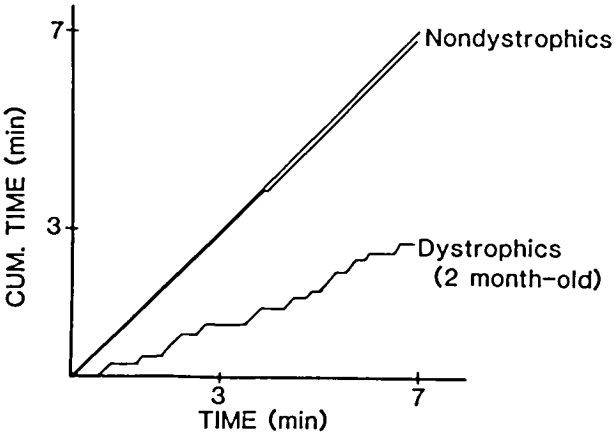


図3　筋ジストロフィーマウス（2月）の金網保持試験。正常では7分間の試みでほとんど全時間金網に登っているが、筋ジストロフィーでは半分以下の約3分しか保持できない。

B．動物モデルとしての問題点

小動物のため飼育が簡単で、life　spanが短く繁殖も比較的簡単な利点がある。また何よりも哺乳動物であることがヒト筋ジストロフィーにより近い印象を与える。事実骨格筋をみると赤筋、白筋ともに侵され、筋線維の壊死、再生などヒトDMDに近い病理所見をみる（図4）。筋病理は進行性で結合織増加、脂肪織増加がみられる。dyホモマウスの筋組織で欠陥がみられるのは受精後19日目以降で、欠陥がみられるのは成熟しmyofibrilの完成した筋線維内にのみである。



図4　筋ジストロフィーマウス（10週）前脛骨筋。筋線維の大小不同、中心核線維の増加、壊死線維（星印）がみられ、間質の結合織も増加している。HE ×350

筋ジストロフィーマウスにはヒトDMDと異なり明らかな神経病理学的異常を認める。最も顕著な変化は腰髄の前根および後根にみられるもので軸索の総数は同じであるが、髄鞘のない軸索が多数束になって存在することである。[4] Schwann鞘でとり囲まれている軸索も髄鞘がほとんどないものもある。また坐骨神経の基部の有髄神経に異常があるが、それより末梢部では形態学的には異常を認めない。これらの変化は背髄前角細胞の異常に由来するものでなくSchwann細胞の発生、分化の異常によるものと考えられている。このような神経の異常と骨格筋の筋ジストロフィー様変化との関係は明らかでないが、坐骨神経内の軸索流が異常であり、神経筋接合部の異常もあることより、筋病理発生上何らかの役割を果たしている可能性は否定できない。

神経系の異常があるため筋ジストロフィーの動物モデルとしての有用性にかなりの疑問がもたれたが、骨格筋には〝神経原性〟の所見は組織化学的分析でもなく、動物としての取り扱い易さから再認識されつつある。ヒト筋ジストロフィーでも福山型先天性筋ジストロフィーでは中枢神経症状を伴うし、DMDでも知能がやゝ低いなど神経の異常は存在する。神経病理学的所見は異なるが、神経系と筋異常を共に考える意味でも捨てがたいよい動物モデルと考えられる。

〔筋ジストロフィーハムスター〕

A．臨床的特徴とその評価

筋ジストロフィーハムスターは1962年にBio-Research InstituteのHomburgerらにより報告さ

れたのが最初である。上記研究所で飼育されていたSyrian hamster BIO.50系統に見出されたものである。以後改良が加えられて、現在はBIO 14.6という系統が最も広く使用されている[5)]。筋ジストロフィーハムスターは心筋障害が必発でそのために死亡するので心筋に関する研究が多く進められている。心筋が特に強く侵される系統にUMX 7.1というのがあり、本邦ではBIO 14.6とUMX 7.1の二系統が使われている。

何れも常染色体劣性遺伝で筋ジストロフィーハムスターはalbinoになっているので、対照のハムスター（BIO　FIB：茶褐色の毛をもっている）と生下時より一見して区別できる。このハムスターは心筋が強く侵されるのに骨格筋の症状（筋力低下）はほとんどみられない。体重、体格は対象に比べ小さいが、運動は活発で一見して筋力低下は分らない。強制水泳で1～4時間泳がせると筋ジストロフィーでは内転筋群に筋力低下がくるというがこの測定は実用的でない[5)]。また平板をよじ登れる角度を測定する方法もあるが、筋ジストロフィーハムスターそのものに進行性の筋力低下がないため本法も治療効果をみたりするのにあまり役立たない（図5）。

筋ジストロフィーハムスターは心筋が強く侵され、ために心不全を来し、BIO 14.6で平均12月、他の系統ではもっと早く死亡する。

B．動物モデルとしての問題点

前述したように心筋は強く侵されcardiomyopathyの研究にはよいが、四肢筋の侵されるヒト

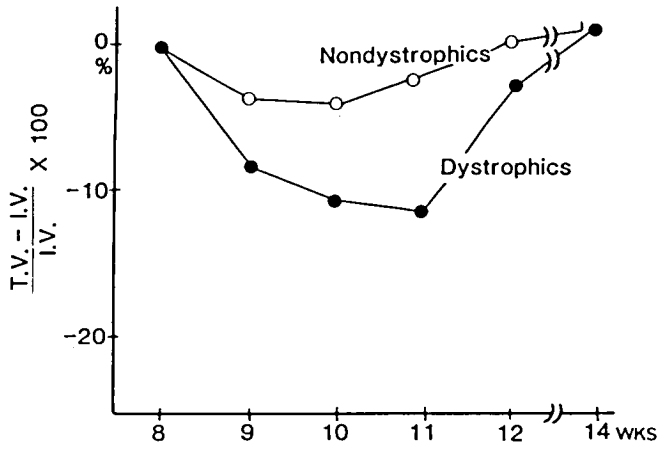


図5　筋ジストロフィーハムスターの傾斜板試験。入手時（生後8週）に傾斜板で静止できる角度をI. V.とし、以後経時的に角度（T. V.）を測定し、その比で進行度をみたもの。筋力低下が一時進行したようにみえても、14週以降は8週時と同じ、あるいはそれ以上となり筋力低下の進行がないことがわかる（大正製薬研究所、大関正弘先生ほかの御厚意による）。

筋ジストロフィーのモデルとしては問題が残る。しかし臨床的には筋力低下はほとんどないのに骨格筋には強い筋線維の壊死がみられる（図6）。またその後の再生が活発で、筋線維の壊死、再生を主病変とするのはヒト筋ジストロフィーのみでなく、動物全ての筋ジストロフィーと共通である。なぜ筋ジストロフィーハムスターで筋力低下が進行せず、ヒトで進行するのか比較検討するには大変よい動物である。ハムスターでは筋壊死があっても再生が十分で壊死を代償できるのに、ヒトでは再生が不十分なためと考えられている。なぜ再生の態度が異なるのか、それを解決することはヒト筋ジストロフィーの病態を解明し、根治的治療とまではいかなくても、進行を阻止ないし遅延させる方法の開発の糸口となると考えられる。

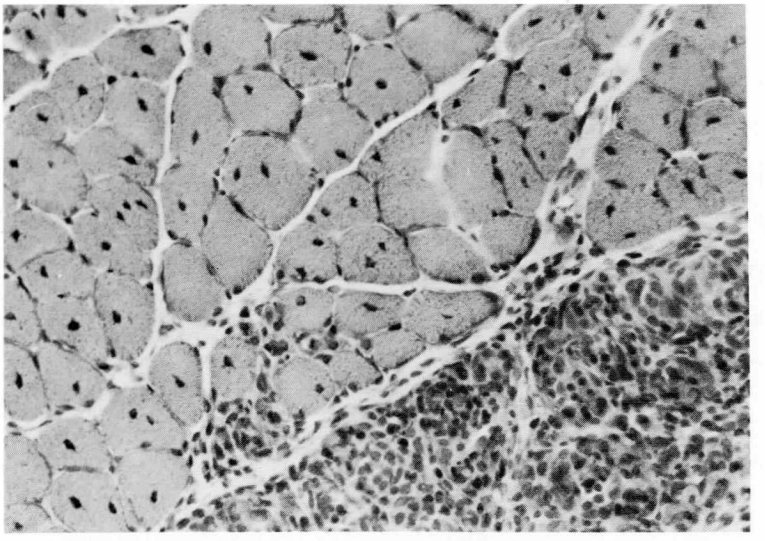


図6　筋ジストロフィーハムスター（16週）の組織像。ほとんど全ての線維には中心核があり、また強い貪食反応を伴う壊死の部を右下方向にみる。
HE、×180。

心筋障害はヒトDMDでもよくみられる所見であり、この動物モデルは筋ジストロフィーの心筋障害の発生機序を知るうえに好都合である。ハムスターの心筋障害は心筋梗塞に似て局所的に壊死、線維化、石灰沈着をみるところは、ヒトDMDの心筋の病理と多少異っている。

以上本稿では本邦で最近よく使用されている筋ジストロフィー動物の臨床像と、その問題点を述べた。ヒトと動物では筋ジストロフィーといっても臨床的にも病理的にも異なる点が多い。しかし動物モデルの異常を知ることは、ヒト筋ジストロフィーの病態を知る手がかりとなることは

疑いない。種々の薬物による治療効果をみたり、筋ジストロフィーの病態、原因を知る上でよりヒトに近い動物モデルが開発されることが強く期待されている。

〔文　　献〕

1) Wilson BW, Randall WR, Patterson GT, Entrikin RK: Major physiologic and histochemical characteristics of inherited dystrophy of the chicken. Ann NY Acad Sci, 317：224-246、1979.

2) Nonaka I, Ishiura S, Takagi A, Sugita H: Therapeutic trial with protease inhibitor (Leupeptin) in chicken muscular dystrophy. Acta Neuropathol (Berl) 58：279-285、1982.

3) Nonaka I, Sugita H: Intracytoplasmic vacuoles in αw fibers of dystrophic chicken muscle—probable early pathologic event initiates massive fiber necrosis. Acta Neuropathol (Berl) 55：173-181、1981.

4) Bradley WG, Jenkinson M: Neural abnormalities in the dystrophic mouse. J Neurol Sci 25：249-255、1975.

5) Homburger F: Myopathy of hamster dystrophy: History and morphologic aspects. Ann NY Acad Sci 317： 2-17、1979

筋ジストロフィーマウスの病態生理

京都大学医学部生理学教室　　久　野　　宗

〔目　　的〕

骨格筋の性質はすくなくともある程度まで支配運動ニューロンの性質に依存している。したがって、運動ニューロンの異常が筋肉の異常の原因となる可能性も存在する。筋ジストロフィーに対しても、McComas等[1]は運動ニューロンの異常に由来する神経性（neurogenic）仮説によって説明することを試みている。しかし現在まで、筋ジストロフィーの症例にどのような運動ニューロンの異常がみられるかは明らかにされていない。本研究は、筋ジストロフィーマウスを用いて、この動物の筋異常が支配運動ニューロンの異常と関連しているかを検討することを目的とする。この研究の結果の一部は既に発表した。[2-4]。

〔方　　法〕

使用したマウスはBar　Harborの Jackson 研究所から提共された129/ ReJ 種系である。マウスはpentobarbitalによって麻酔し、人工呼吸器を用いて維持した。左側の後肢の坐骨神経を露出して電気的に刺激した。腰髄部の脊椎骨を除去し、硬膜を開いて腰髄部の前根を切断した。これらの前根を電気的に逆向性に刺激し、それに対する反応を運動ニューロンから細胞内電極を用いて記録した。また、細胞内電極から通電して運動ニューロンの膜の電気的抵抗を測定した。運動ニューロンの伝導速度を測定する場合には、前根を切断せずに、坐骨神経に逆行性刺激を与え、それによって運動ニューロンに発生する活動電位の潜時とその伝導距離から算出した。用いた動物は、9-28週令で、筋ジストロフィーマウス（dy/dy）と正常マウス（＋／＋又はdy／＋）の2群の比較を行った。

〔結果および考察〕

細胞内電極によって観察した運動ニューロンの静止膜電位、活動電位及び膜抵抗には、正常と筋ジストロフィーマウスの間に有意差は見られなかった。したがって、運動ニューロンの細胞体に関しては筋ジストロフィーマウスに異常はみとめられなかった。

坐骨神経刺激によって運動ニューロンに誘発された逆向性活動電位の潜時は、筋ジストロフィーマウスでは正常マウスに比べて著明な延長が見られた。これは、明らかに運動ニューロンの軸索の伝導速度の低下による。しかし、伝導速度の低下は主として前根に限局し、坐骨神経の伝導速度は正常の75%であるのに対し、前根の伝導速度（約2 m/sec）は正常の5-10%であった。

筋ジストロフィーマウスでは、後根にも同様な伝導速度の低下が見られた。

正常マウスでは一回の逆向性刺激に対して運動ニューロンは単一の活動電位を発生するが、筋ジストロフィーマウスではしばしば反復興奮が見られた。一回の刺激に対して反復興奮を誘起する部位は前根であることが確認された。

坐骨神経の主要分枝の一本に電気刺激を加えると、筋ジストロフィーマウスでは他の分枝に反復性の興奮が見られた。この反応は後根を切断して脊髄反射の発生を阻止しても残存した。さらに、脊髄を切除しても、この末梢神経の一つの分枝から他の分枝への反復興奮が発生した。しかし、この反応は、前根と後根を切除すると消失した。したがって、筋ジストロフィーマウスでは、前根あるいは後根において興奮シグナルが隣接する神経線維間で伝播すると結論される。この現象は、電話の混線（cross-talk）と類似している。

以上の結果から、筋ジストロフィーマウスの神経系の異常は神経線維に存在し、またその異常は前根及び後根に限局していると結論される。この結果は、筋ジストロフィーマウスの前根と後根の神経線維には髄鞘が欠如しているという形態的観察[5-7]とよく一致する。

筋ジストロフィーマウスの前根と後根に見られる機能的異常は、伝導速度の低下、単一刺激に対する反復興奮、神経線維間の興奮シグナルの混線によって特徴づけられる。この3つの特徴から、ジストロフィーマウスの筋は常に無秩序な運動ニューロンのインパルスを受けていると考えられる。筋の収縮速度は支配運動ニューロンの活動性パターンに依存するから[8、9]、ジストロフィーマウスの筋の収縮速度はある程度まで運動ニューロンの異常な活動性パターンの影響を受けていると仮定される。しかし、ジストロフィーマウスの筋の特徴である収縮力の低下および萎縮筋線維と肥大筋線維の混在は、観察された運動ニューロンの機能異常からは説明できない。したがって、本研究の結果は筋ジストロフィーの神経性仮説[1]に対する支持を与えなかった。

〔ま と め〕

筋ジストロフィーマウスの運動ニューロンの電気生理学的性質を細胞内電極を用いて検討した。運動ニューロンの細胞体には異常が見られなかったが、運動ニューロンの軸索に異常が観察された。この異常は、伝導速度の低下、単一刺激に対する反復興奮、隣接軸索間における興奮シグナルの混線によって特徴づけられた。これらの異常は前根線維に限局し、同様な異常は後根にも見られた。これらの結果は、前根、後根における髄鞘の欠如によって説明される。ジストロフィーマウスの筋異常はその支配運動ニューロンの異常と関連していなかった。

〔文　　献〕

1）McComas, A. J., Sica, R. E. P. & Campbell, M. J. Lancet, 1：321-325、1971.

2) Huizar, P. Kuno, M. & Miyata, Y. J. physiol. Lond. 248 : 231-246、1975.

3) Kuno, M. Amyotrophic Lateral Sclerosis : Recent Research Trends, 19 : 135-143、1976.

4) Kuno, M. Ann. N. Y. Acad. Sci. 317 : 143-151、1978.

5) Biscoe, T. J. , Caddy, K. W. T., Pallot, D. J. Pehrson, U. M. M. & Stirling, C. A. Brain Res. 76 : 534-536、1974.

6) Bradley, W. G. & Jenkison, M. J. Neurol. Sci. 25 : 249-255、1975.

7) Stirling, C. A. J. Anat. 119 : 169-180、1975.

8) Eccles, J. C., Eccles, R. M. & Kozak, W. J. Physiol. Lond. 163 : 324-339、1962.

9) Salmons, S. & Vrbova, G. J. Physiol. Lond. 201 : 535-549、1969.

筋ジストロフィーマウスと神経成長促進因子

岐阜薬科大学　　林　　恭三

筋ジストロフィーマウスはJackson研究所のコロニーより突然変異種として発見され、Michaelsonら[1]によりDystrophia muscularisとして報告された。本症は常染色体性劣性遺伝を示し、類似したPrimary myopathyと考えられた。しかし、最近末梢神経根部における脱髄[2]や運動神経伝導速度の著しい低下[3]など神経系の形態学上および機能上の異常が報告され、筋ジストロフィーの発症に神経性病因が示唆されている。

神経成長促進因子（Nerve Growth Factor: NGF）は、胎生期の知覚および交感神経系の分化、発達および交感神経系では成熟後も機能維持に必須の栄養因子で、血中や種々の器官臓器中に広く分布している。このため、生体内でのNGFのなんらかの異常は人の神経疾患と関連することが考えられ、近年この相関を示唆するいくつかの興味ある報告がなされている。著者らはNGFと各種神経疾患との関連を追求するために、筋ジストロフィーマウス（C57BL-6J）各組織のNGFレベルを検索し顎下腺中のNGF含量が著しく低下している[4]ことや上頸部交感神経節が幼若状態であることを見出した。[5][6]。また筋ジストロフィーニワトリ胚の知覚神経節はNGFに対する応答性が低下していることも明らかにした。

Ⅰ．マウス顎下腺中のNGFレベル

マウスの顎下腺中のNGFは曲細管に局在しており、男性ホルモンの支配をうけている。このためメスの顎下腺よりオスの顎下腺中にそのレベルは数倍高い。日齢との関係では、含量は思春期以後急速に高くなるが、思春期前では、他の成熟動物の顎下腺レベルと同じように低レベルである。マウス7S NGFは顎下腺で生合成されるが、思春期以後にそのレベルが著しく上昇する意義は明らかではない。

Hendryら[7]はマウスの顎下腺を切除すると血中のNGFレベルが著しく低下するが、9週間後にもとのレベルに復することを報告している。一方、顎下腺の切除が血中のNGFレベルに影響をおよぼさないという報告もある。これらの結果から成熟後のマウスの顎下腺中に多量に蓄積されるNGFは直接神経系の機能に関与しないとの考えもある。しかし、顎下腺のNGFレベルを知ることはその個体のNGF動態を知る上で有力な手がかりになる。このため著者らは筋ジストロフィーマウス顎下腺中のNGF活性レベルを測定した。

発症マウス（dy/dy）と発症していないマウス（dy/＋、＋/＋）の顎下腺を19倍量（重量比）のphosphate buffered saline（PBS）中でホモジナイズしたのち3,500 rpmで15分間遠心分離し、その上清を用いてNGF活性を測定した。NGF活性は8日～9日ニワトリ胚の知覚神

表 I　Nerve Growth Factor Activity in the Submaxillary Glands of Dystrophic Mice

	Body weight (g)	Protein concentration required to elicit +4 response (μg protein/ml)	Biological unit /mg protein	Significance
male heterozygous dystrophic mice (dy/+ or +/+)	20.0	7	140	P < 0.01
	20.0	7	140	
	20.5	2	500	
	23.0	7	140	
	21.0	7	140	
male homozygous dystrophic mice (dy/dy)	9.0	500	2	
	9.0	9,000[a]	0.1	
	10.5	9,000	0.1	
	10.0	500	2	
	12.0	63	16	
female heterozygous dystrophic mice (dy/+ or +/+)	15.5	9,000	0.1	
	15.5	3,000	0.3	
	18.5	500	2	
	17.0	3,000	0.3	
	17.5	3,000	0.3	
female homozygous dystrophic mice (dy/dy)	9.5	9,000 (±)[b]		
	9.0	9,000 (±)		
	8.5	9,000 (±)		
	5.5	-[c]		

a) Nerve fiber outgrowth was +3 response at 9,000 μg/ml.
b) Nerve fiber outgrowth was ± response at 9,000 μg/ml.
c) Nerve fiber outgrowth was not observed at protein concentration by 9,000 μg/ml.

経節を組織培養し、神経節周囲から伸びる神経線維の主に密度により判定した。その結果表Ⅰに示すように、発症マウス顎下腺中のNGF活性は非発症マウスのそれに比較して著しく低下していた（表Ⅰ）。

オスの非発症マウスでは2～7 μg蛋白／mlの濃度で⊕4の神経節の応答が観察された。一方、発症マウスでは蛋白量が10倍～1,000倍も高い60～10,000 μg蛋白／mlの濃度ではじめて⊕4の応答が観察されるとともに、それぞれのマウスの間で著しい差が認められた。また、メスでは非発症の場合、500～1,000 μg蛋白／mlで、ほぼ⊕4の反応が見られたが、発症では10,000 μg蛋白／mlの高濃度でもほとんど神経線維の増生は認められなかった。これらの結果から、顎下腺中のNGF活性は、オス、メスともに発症マウスが非発症マウスに比べ著しく低下していることが明らかとなった。[4]

つぎに、発症マウスは一般に発育が悪くその体重が非発症マウスのほぼ半分である。上述のごとく、各個体間で観察された顎下腺中のNGF活性の著しい変動が個体間の体重の差異、すなわち、成長度との関係があることも考えられたため、体重とNGF活性の相関性についても検討した。その結果、非発症マウスは体重差に関係なくほぼ一定のNGFを示すのに対し、発症マウスは体重が軽い個体ほどほぼ指数関数的に低くなっていることがわかった。[4]　発症マウス顎下腺抽出物を非発症マウス顎下腺に加えても、相加的活性がみられたことから、以上で述べたNGF活

性の低下は活性阻害物の存在によるものではなく明らかに量的な変動であると考えられる。

さらに、マウス顎下腺でNGFに酷似した分布、量的変動を示す上皮成長促進因子（epidermal growth factor：EGF）のレベルを発症、非発症マウスで測定比較することにより顎下腺内でみられたNGF量の減少がNGFに特異的かどうかを検討した[4]。EGFレベルはEGFの抗血清を用いる一元平板免疫拡散法により測定した。その結果、オスの発症マウス顎下腺中のEGF量は非発症マウスのそれの1/5に減少していた。しかし、メスではほとんど差を認めなかった。このように、NGFとEGFのレベルの変動の検討により筋ジストロフィーマウスではオス、メスともにNGF活性が特異的に低下し、発症と非発症間で1/10～1/1,000もの差があることが明らかとなった。

一方、EGFレベルは発症と非発症で本質的な差はないものと推定された。筋ジストロフィーマウス顎下腺におけるNGFレベルの異常な低下は実験モデル動物として初めて見出されたものであり、今後NGFの生理機能を探る重要なモデル動物となるものと考えられる。

さて、正常の成熟マウス顎下腺中のNGFは従来の組織培養法で測定可能であるが思春期前のマウスや筋ジストロフィー発症マウスのレベルは測定感度以下である。そこで固相RIA法により、種々の週齢の筋ジストロフィーマウス顎下腺中のNGFレベルを測定した[4]。その結果、顎下腺には著しい性差があり、オスの顎下腺中のNGFレベルを発症と非発症で比較すると7～8週齢以下で著明な差がみられたが、これらの数値は組織培養法で得られた結果とよく一致している（図1）。しかし、10～11週齢では発症と非発症のNGFレベルに有意な差は全く認められなかった。以上の結果から、思春期以後のマウスの顎下腺中に急速に上昇するNGFの蓄積が発症マ

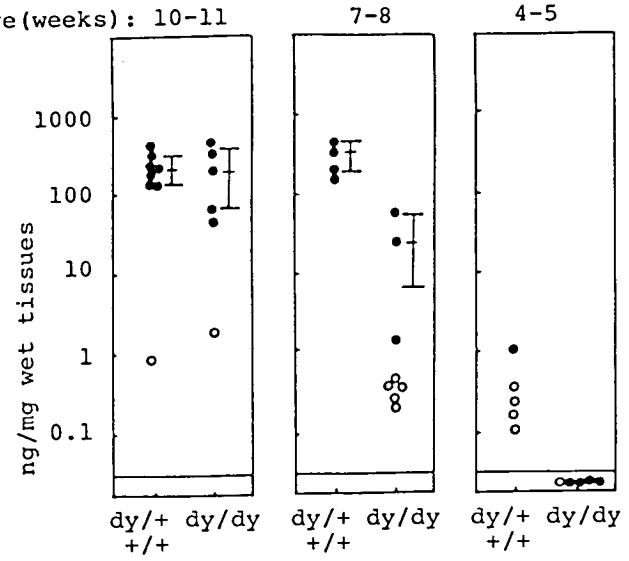


図1
Level of NGF-Like Immunoreactivity (NGF-LI) in the Submaxillary Gland of Dystrophic Mice (C57BL/6J)
Values represent means±SEM (vertical bars) for groups of male mice.
● male mice;
○ female mice.

ウスでは数週間遅れているように思われる。この遅れが生理的にどのような意義を持つかは顎下腺NGFの役割が解明されれば明らかになるものと思われる。しかしNGFは胎生期から幼若期の脊椎動物の神経系の分化、成長、御禦に最も重要な役割を演じていると考えられており、幼若期にみられる発症と非発症間の著しいNGFレベルの低下は本症とNGFの関連性を考える上で興味深い知見である。

Ⅱ．筋ジストロフィーニワトリ胚より摘出した知覚神経節のNGFに対する応答性

前述のように筋ジストロフィーマウス顎下腺中のNGFレベルは著しく低下していた。このようなNGFを産生している交感神経支配臓器の1つである顎下腺中でのNGFレベルの低下が知覚神経節のNGFに対する応答性にどのような影響を及ぼしているか興味が持たれた。そこで、筋ジストロフィーマウスの知覚神経のNGFに対する応答性を正常マウスの応答性と比較することを考えた。しかし胚の時期では用いるマウス胚がすべて筋ジストロフィーマウスかどうか判定することは困難であるため筋ジストロフィーニワトリ胚と正常ニワトリ胚からの知覚神経節を用いて比較検討した。

まず8日齢の筋ジストロフィーニワトリ胚と正常ニワトリ胚からの知覚神経節を用いて種々の濃度のNGF存在下での神経線維の増生の様子を比較した。知覚神経節の大きさ、外観には両群

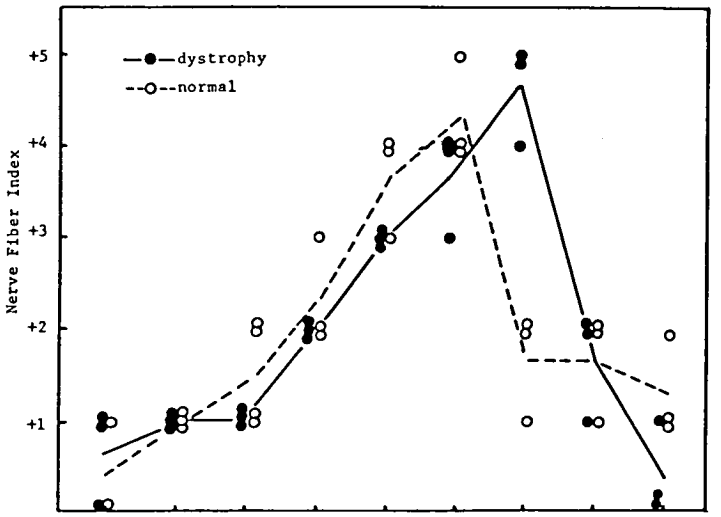


図2　COMPARISON BETWEEN THE NERVE FIBER OUTGROWTH FROM DORSAL ROOT GANGLIA DISSECTED FROM 8 DAY NORMAL- AND DYSTROPHY-CHICK EMBRYOS

で差はほとんど見られなかったが正常ではNGF濃度が54 ng/mlで最大応答を示すのに反し、筋ジストロフィーニワトリの場合には162 ng/mlで最高の応答を示し、反応性がほぼ1/3に低下していることがわかった（図2）。

これを更に詳しく検討するためNGF濃度を一定（18 ng／ml）にして、知覚神経節を培養し、これらの応答性を比較した。8日齢の知覚神経節の反応性は、正常では⊕3が62%、⊕4が38%であったが、筋ジストロフィーニワトリでは⊕2の反応を示したものがcase 1で18%、case 2では3%みられた。また⊕4の反応性を示す割合も正常の場合より低下していた（図3）。更に14日齢の場合、正常ニワトリでは⊕2のものが60%、⊕3のものがほぼ10%みられた。しかし発症ニワトリ知覚神経節では⊕3を示すものは全くなく、⊕1の反応を示すものの比率が最も高かった（図4）。

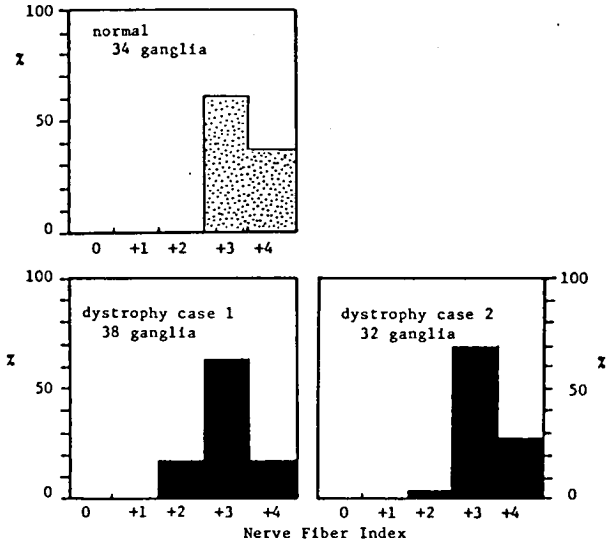
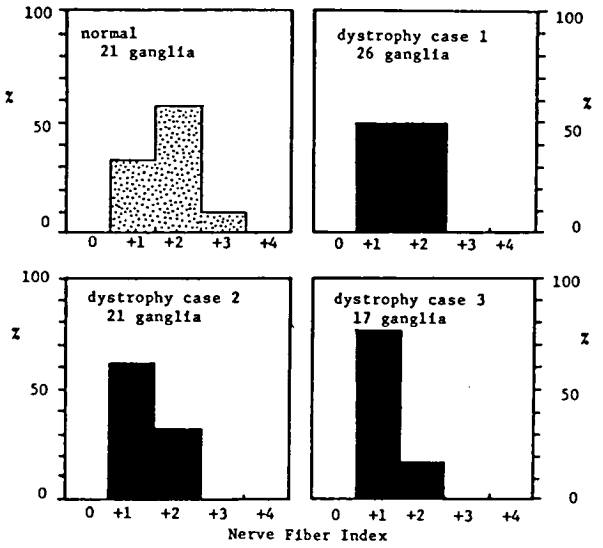


図3　COMPARISON BETWEEN THE RESPONSE TO MOUSE β NGF OF DORSAL ROOT GANGLIA FROM 8 DAY NORMAL AND DYSTROPHY CHICK EMBRYOS

これらの結果から筋ジストロフィーニワトリ胚の知覚神経節では、その細胞膜面のNGF受容体に何らかの障害があるか、あるいは密度が低下していることが推測された。

Ⅲ．筋ジストロフィーマウス上頸部交感神経節の細胞レベルでの定量的解析——鈴木らはNGFがその機能維持に必須な因子と考えられている上頸部交感神経節がNGFレベルの著しく低



Tissue cultures were performed in the presence of mouse β NGF (18 ng/ml) at 37°C for 24 hr.

図4 COMPARISON BETWEEN THE RESPONSE TO MOUSE β NGF OF DORSAL ROOT GANGLIA FROM 14 DAY NORMAL- AND DYSTROPHY-CHICK EMBRYOS

下していることがわかった筋ジストロフィーマウスで如何に変化しているかcytometryにより検討している[5), 6)]。

1個の交感神経節当りの細胞数と全細胞の核直径を測定した結果が表IIである。それぞれのマウスの体重、上頸部交感神経節1個の神経節容積、実測及び補正した細胞核数、平均核直径を示す。発症マウスは、非発症マウス、正常マウスに比べ体重は約1／2で特に発症メスマウスでは

表II Morphometric Analysis of Superior Cervical Ganglia of 8 week old Dystrophic and Normal Mice

				counted		corrected		
		body weight (g)	ganglion volume (mm^3)	neuronal nuclear number	nuclear diameter (um)	neuronal nuclear number	nuclear diameter (um)	number/mm^3
control	m	24.3	0.131	15548	9.912	7597	9.717±4.598	57990
dy/+	m	20.7	0.083	11309	7.558	6240	7.657±1.973	75180
dy/+	m	17.5	0.080	9050	7.912	5015	8.003±1.871	62690
dy/dy	m	11.2	0.099	11512	8.806	5855	8.893±2.918	59140
dy/dy	f	10.2	0.058	6242	7.619	3413	7.772±1.781	58840

神経節容積、細胞核数の著しい低下が見られるが、核直径では大差がなく、発症マウスと非発症マウスで有意な差は認められない。

図5は、核直径のヒストグラムである。上段が実測細胞核数、下段が修正細胞核数の分布である。対照に比較して発症マウスでは大型及び小型核直径細胞の平均的な減少がみられ非発症マウスでは小型に比し、大型核直径細胞の減少がみられた。

一般に、正常な細胞ラットやマウスにNGFを投与すると上頸部交感神経節の容積や細胞数が増加し、細胞の大型化がおこることが知られている。また、NGFに対する上頸部交感神経節のこのような反応性は個体の加齢とともに減少する。一方筋ジストロフィーマウス顎下腺ではNGFの著しい低下がみられた。顎下腺は交感神経支配を受けている臓器の1つであり、他の支配臓器におけるNGFの合成、分泌しベルも低下していることが推定される。もし、これが事実であれば発症マウスの交感神経節は正常マウスのそれと比較してNGFに対する反応性が異なる筈である。

このため、筋ジストロフィーマウスへのNGF投与の影響を上頸部交感神経節への応答を中心に検討された。その結果、図6のようにNGFの投与で神経節の容積は発症マウスで78%、非発

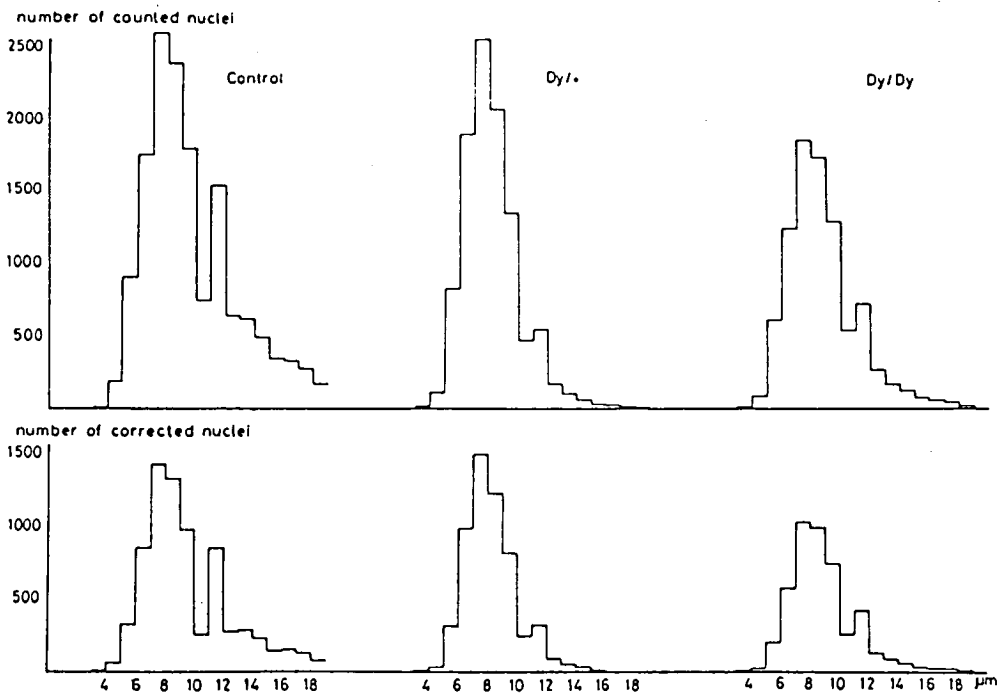


図5　Distribution of Diameter of Sympathetic Ganglial Nuclei in Dystrophic and Normal Mice

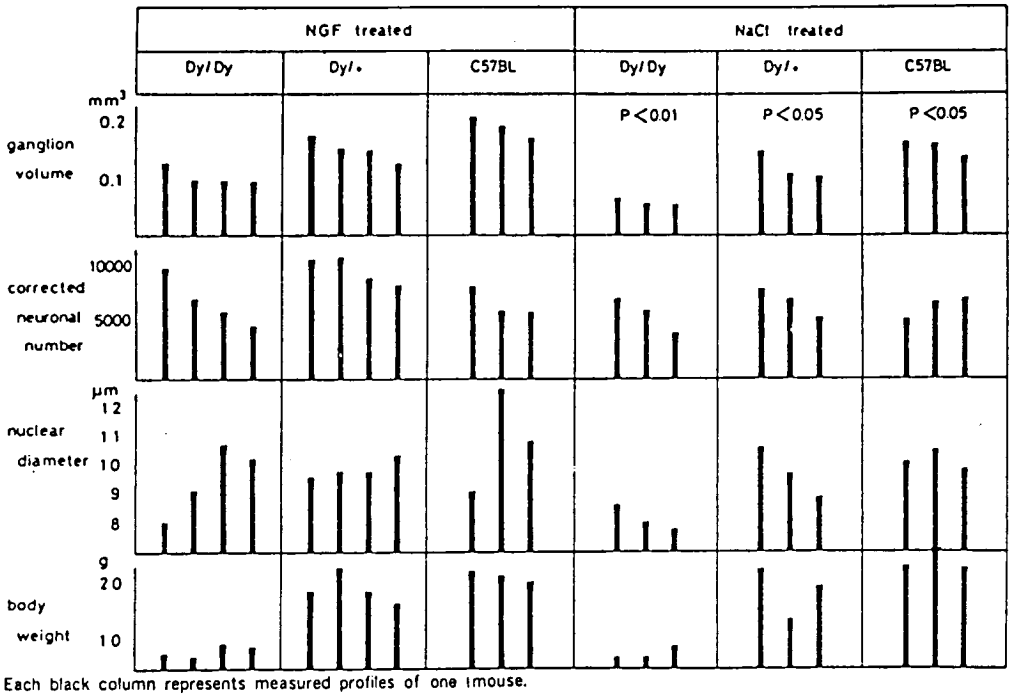


図6　Morphological Changes of Superior Cervical Ganglia after NGF Treatment

症マウスで28%、正常で24%と増加した。修正細胞核数は、発症マウスで23%、非発症マウスで42%と増加したが、対照では5%の増加にとどまっている。また、修正核直径は発症マウス16%増加しているが、非発症マウス、正常では1%、7%の増加のみである。

図7は測定核直径のヒストグラムである。NGF投与群で、発症マウス、非発症マウス群ともに大型細胞の増加がみられているが、対照ではほとんど変動はみられていない。

一方、前述の如く筋ジストロフィーマウスでは4日齢、8日齢ともに、上頸部交感神経節の大型細胞が減少しているが、NGF投与により大型細胞が増加し、神経節容積も増大することが観察されている。これらの結果は、さきの筋ジストロフィーマウス顎下腺中のNGFレベルの低下と対比して考えると興味深い知見と考えられる。

NGFは知覚または交感神経支配臓器で合成され、胎生、幼若期にはこれらの神経節からの神経線維を各臓器、器官に誘導する働きをもち、シナプス形成後は逆軸索流によって神経細胞体に運ばれて神経細胞の生存や機能維持に働らいていると考えられる。

上記に示した結果は発症マウスの上頸部交感神経節が非発症マウスや正常マウスに比べNGFに対する応答性が明らかに高いことを示している。このことは発症マウスの交感神経支配臓器か

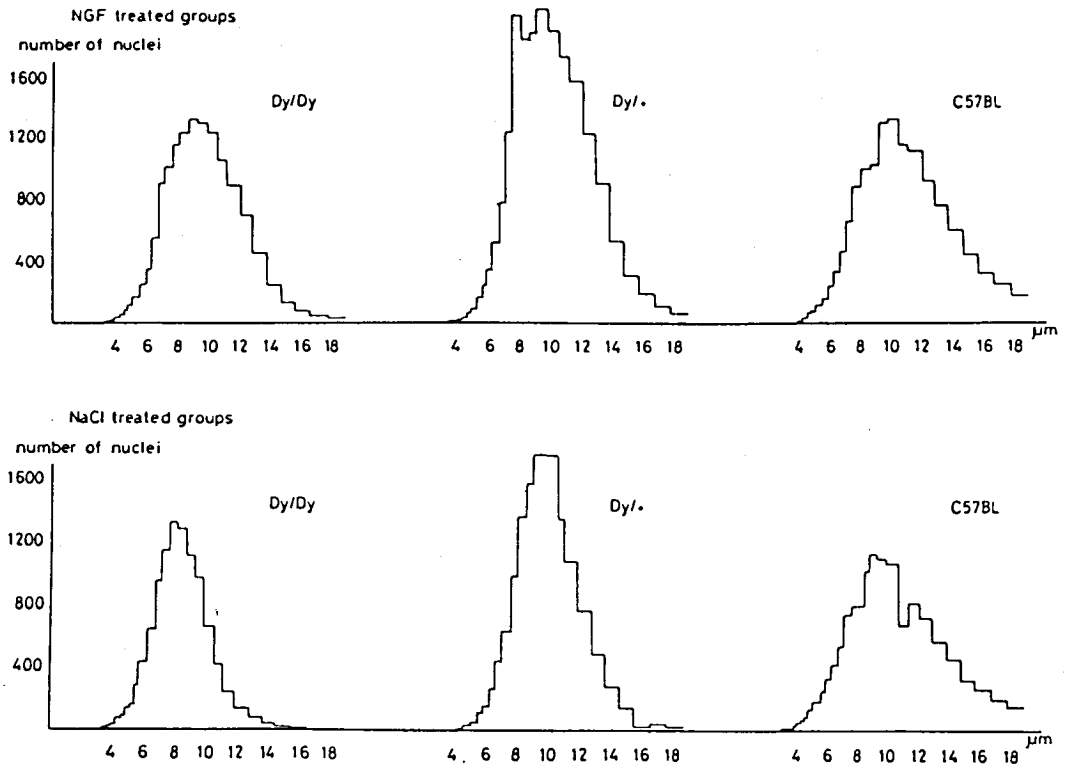


図7　Distribution of Counted Nuclear Diameters in Each Group

ら上頸交感神経節へのNGFの供給が低下しているため発症マウスの上頸部交感神経節が正常に比べ幼若であることを示すものと思われる。

〔結　　語〕

上記の結果が筋ジストロフィー発症にどのように関連しているかは不明であるが、NGFが特に胎生期の知覚交感神経系の発達に必須の栄養因子であることや、種々の神経伝達物質の生合成を促進する機能を有している因子であることを考えると興味深い。今後は更にこれらの点を詳細に検討したいと考えている。

〔文　　献〕

1）Michaelson, A. M., Russell, E. S. & Harman, P. J. Dystrophia muscularis: A hereditary primary myopathy in the house mouse. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 41: 1079-1084、1955.

2) Stirling, C. A. Abnormalities in Schwann cell sheaths in spinal nerve roots of dystrophic mice. J. Anat. 119 : 169-180、1975.

3) Huizar, P., Kuno, M. & Miyata, Y. Electrophysiologic properties of spinal motoneurons of normal and dystophic mice. J. physiol. 248 : 231-246、1975.

4) Hayashi, K., Furukawa, S., Ohi, T. & Imura, H. Level of nerve growth factor in mammalian tissues. Growth and growth factors (eds. by Shizume, K. & Takano, K.) pp. 253-274、1980. Univ. of Tokyo Press.

5) 鈴木将夫、西谷　裕、井村裕夫、筋ジストロフィーマウスにおける頸部交感神経節への神経成長促進因子の効果、臨床神経学、21 : 977～985、1981.

6) 鈴木将夫、西谷　裕、井村裕夫、筋ジストロフィー動物モデルの交感神経細胞構築の定量的解析、自律神経、20 : 印刷中、1983.

7) Hendry, I. A. & Iverson, L. L. Reduction in the concentration of nerve growth factor in mice after sialectomy and castration. Nature, 243 : 500-504、1973.

筋ジストロフィーマウスの顎下腺における神経成長促進因子の加齢に伴う変化についての免疫組織化学的検索。

東京都神経研究所　　堀　　真一郎
平　田　幸　男

マウスの顎下腺で、神経成長促進因子（以下、NGFと略す）が生合成され、貯蔵放出されている。遺伝的に筋ジストロフィーを発症するマウス（C57BL/6J,dy/dy）の顎下腺におけるNGFの含量が正常対照マウス（C57BL/6J, ＋/dy又は＋/＋）に比し、低値であると報告されている[1、2、3]。更に、顎下腺におけるNGFの含量の差は幼若なほど著しいが、10-11週齢では筋ジストロフィーマウスの顎下腺でのNGFの含量も、正常対照マウスの含量に達する[2]。近年、意味不明であるが筋ジストロフィーマウスにおいて、胸腺[1]、上頸神経節[5]の成熟が遅延していると報告されている。これらの点に着目し、顎下腺におけるNGFの存在様式の加齢に伴なう変化を組織化学的に検索した。

現在入手しうる最も幼若な筋ジストロフィーマウスは生後21日齢のものである。この日齢では正常マウス顎下腺でもgranular tubule cellは丈もひくく、顆粒も極めて少なく、同一視野内でaciniの占める割合の方がむしろ大きかったが、数日後には、aciniの形態にはほとんど変化を認めなかったのに比べ、granular duct cellは丈も著しく高くなり、細胞自体も大きくなることによって、granular ductの占める割合は著しく大きくなった。granular duct cellでの細胞核は管腔側とは反対側におしやられ、核周辺から管腔に向う側において、次第に顆粒の数が増し、顆粒の染色性も増強してきた（図１）。granular duct cellにおけるこの様な変化は筋ジストロフィーマウスの顎下腺でも同様に観察されたが、aciniは筋ジストロフィーマウスと正常対照マウスの間に差は認められなかった（図１）。

さて、抗NGF抗体に反応する物質は21日齢の正常マウスの顎下腺ではすでに管腔内もしくはgranular duct cell内に限局していたが、筋ジストロフィーマウスの顎下腺ではintercalated ductと思われる細胞内に認められ、granular duct cell内にはNGFの存在を認める程ではなかった。21日齢の筋ジストロフィーマウスで観察されたNGFのintercalated duct cell内への局在は数日後のマウスでは認められなくなり、正常マウスと同様granular duct cell中に限局する様になった。なお、granular duct cell内における抗NGF抗体に反応する物質は細胞核より管腔側のみならず、それと反対側にも認められ、その局在はToluisine blue-Saflamine Oで濃く染まる顆粒の

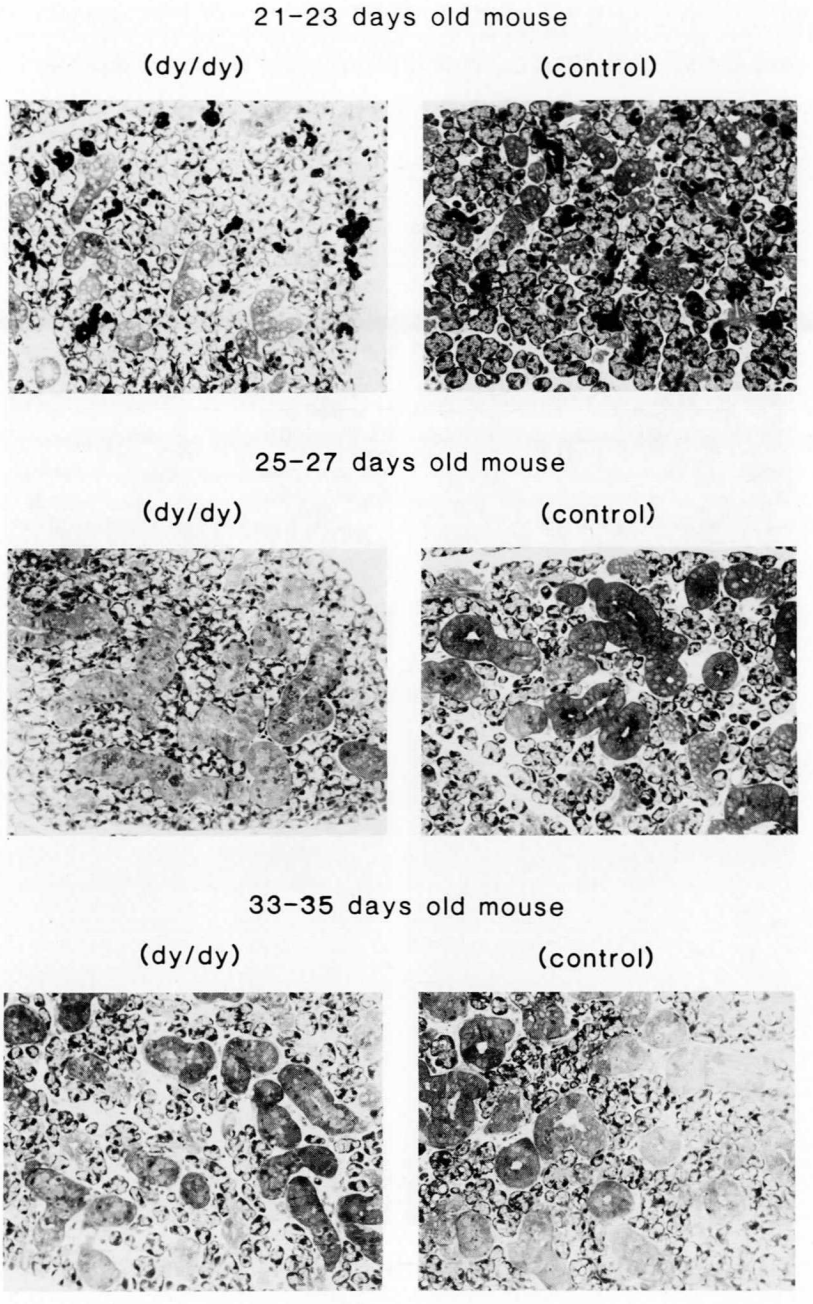


Fig.1 Mouse (C57BL/6J) Submandibular Gland

局在とは必ずしも一致していなかった（図２）[6]。正常マウスの顎下腺のgranular ductが21～23日齢から数日間の間に急激に発達し、抗NGF抗体に反応する物質も急速に増加することを免疫組織化学的に観察したが、これらの結果は正常マウスの顎下腺でのNGFは生後17日まではほとんど認められないが、25日では存在が明らかとなり、その後、急速に含量が増加し、50日でほ

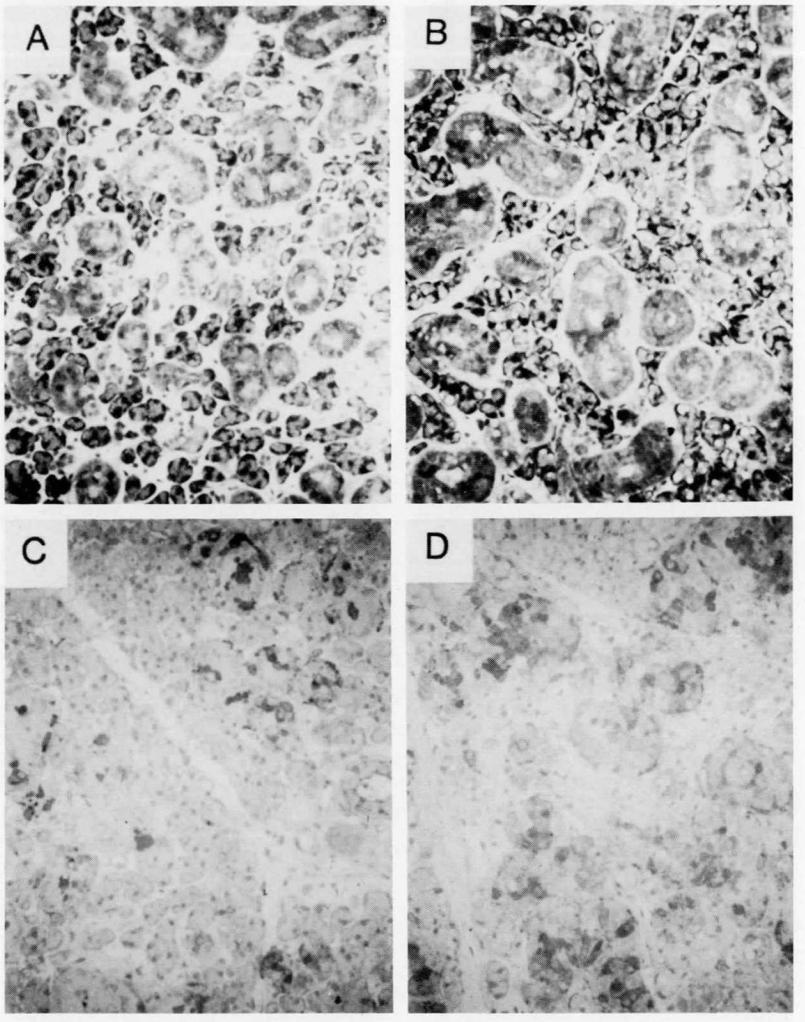


Fig.2　Mouse（33-35days old, C57BL/6J）Submandibular Gland.

A; glands of muscular dystrophy mouse (C57BL/6J, dy/dy) stained by toluidine blue - saflamine o, B; glands of normal mouse (C57BL/6J, +/dy or +/+) stained by toluidine blue - saflamine o, C; glands of muscular dystrophy mouse stained for NGF, D; glands of normal mouse stained for NGF. (x 224)

ぼ成熟ラットのレベルに達するとの報告[7]とよく一致している。なお、granular ductの組織像の加齢に伴う変化は筋ジストロフィーマウスの顎下腺でも同様に認められたが、正常対照マウスに比し、granular ductの変化はやや遅れている様に思われた。更に、抗NGF抗体に反応する物質の存在は25日以後では正常対称マウス同様granular duct cellに限局してきたが、抗NGF抗体に対する反応の強さは正常対称マウスに比較して低かった。これらの結果は、胸腺及び上頸神経節において認められた成熟の遅延が顎下腺においても存在するものと思われる。なお、Toluisine blue-Saflamine Oの二重染色では、正常対称マウスと筋ジストロフィーマウスの間でintercalated duct cellの組織形態上の差は認められなかったのに、21日齢の筋ジストロフィーマウスの顎下腺ではNGFがintercalated duct cellに局在したことに関して、今後、更に検討を要する興味ある知見と思われる。

〔文　　献〕

1. Furukawa, S., Nishitani, H., & Hayashi, K. : Level of the nerve growth factor activity in the submaxillary glands of genetically dystrophic mouse （C57BL/6J） Biochem. Biophys. Res. Comm., 76 ; 1202、1977.
2. Hayashi, K., Furukawa, S., Ohi, T., & Imura, H.: Level of nerve growth factor in mammalian tissues. 〝Growth and growth factors〞 eds. Shizume, K., & Takano, K., University of Tokyo Press, 1980、p. 253.
3. Murphy, R. A., Watson, A. Y., McCarthy, M., Parastavros, M., Neutra, M. & Forssmann, G.: Submandibular glands in mice with muscular dystrophy: Studies with nerve growth factor. Anat. Rec., 2000 ; 177 (1981)
4 Dekretser, T. A. & Livett, B. G. : Evidence of a thymic abnormality in murine muscular dystrophy. Nature 263 ; 682 (1976).
5. 鈴木将夫、西谷　裕、井村裕夫：筋ジストロフィーマウスにおける頸部交感神経節への神経成長促進因子の効果. 臨床神経学21：977、1981.
6. Hofmann, H. -D. & Drenckhahn, D.: Distribution of nerve growth factor in the submandibular gland of the male and female mouse. Cell & Tissue Res., 221 ; 77 (1981).
7. Gresik, E. W.: Postnatal developmental changes in submandibular glands of rats and mice. J. Histochem. Cytochem., 28 ; 860 (1980).

進行性筋ジストロフィー症の進展過程

奈良医大　神経内科　　高　柳　哲　也

進行性筋ジストロフィーの機能とその障害に関して、Duchenne型を中心として型別に検討されてきているが、こゝではDuchenne型に限って述べる。

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の機能障害とその進展、および臨床評価についてはこれまでに多くの研究が行われ、評価法についても多くの方式が用いられている。これまでの機能障害度（DG）および日常生活動作（ADL）の評価に関する方法に関して、その問題点として指摘されているのは次の点である。

① 障害度設定の妥当性とその通過時間

② 上肢機能の評価

③ 評価方法の簡略化とその結果の恒常性

④ 欧米と日本の生活様式の差違

本班では昭和53年より「機能障害進展過程と臨床評価」のプロジェクトが設定され、主としてDMDについて機能障害が如何に変化、進行し、評価するかについて多くの立派な研究が行われてきた。本症の自然歴を明らかにして臨床病態をできるだけ的確に把握することが重要であり、一面では本症の将来的対策に連接すると考えられたからである。

こゝではこれまでの内外のこれらに関する研究とその応用としての評価法の薬効評価への導入の動きについて述べる。

〔機能障害と日常生活動作〕

1．機能障害の進展とその評価

DGの表現とその評価については、すでにSwinyard式とその変法、Vignos式、New York University式、上田式、厚生省の10および11段階方式など多くの方式（表1-1, 2）が用いられ、夫々に改良が加えられ、欧米式を日本の生活様式に合致させる工夫もされてきた。概して上肢評価が不十分であった傾向がみられ、最近では上肘評価を別に加えて従来の方式に組み入れる考え方に変ってきていて、本班でも別のプロジェクトにて検討されており、Brookeらも同様の方式を用いている。

DGの各段階については、その通過時間について注目され、各障害度での通過時間の変動が少いことが望ましいとの観点から検討されてきた。上田らによる歩行可能時の膝一の手のつき方、手すりの使い方によるⅠ、Ⅱ度の細分化がそれである。畑野らは本班にて用いている8段階法の

表1－1　機能障害度

（厚生省）

記号	種　類	番号	程　度
Ⅰ	動揺性歩行	1	介助者なしに階段昇降。
Ⅱ	歩行不能	2	階段昇降時に介助要。
Ⅲ	Bed Patient	3	階段昇降できない。
		4	普通の椅子より立上る。
		5	普通の椅子より立上れない。
		6	坐位では正しい姿勢を保ち上肢の日常動作ができる。しかも四つ這に這う事ができる。
		7	坐位では正しい姿勢を保つことができる。上肢の日常生活やや困難、肘で這う事はできる。
		8	坐位姿勢をとるには Back－Support が必要。
		9	上肢日常生活は殆んど不能、這えない。
		10	介助者なしには活動不能。

表1－2　機能障害度

（昭和55～，厚生省筋ジス班）

歩行可能期	Ⅰ	階段昇降可能、手すり不要		
	Ⅰ－a	手の介助なし		
	Ⅰ－b	手のひざおさえあり		
	Ⅱ	階段昇降可能、手すり要		
	Ⅱ－a	片手手すり		
	Ⅱ－b	片手手すり・ひざ手		
	Ⅱ－c	両手手すり		
	Ⅲ	椅子からの起立可能		
	Ⅳ	歩行可能		
歩行不能期	Ⅴ	四つ這い可能	Ⅴ	車椅子上ＡＤＬ独立（含移動動作）
	Ⅵ	四つ這い不能いざり可能	Ⅵ	車椅子上ＡＤＬに介助要
	Ⅶ	坐位保持可能	Ⅶ	車椅子作動可なるも遅い。姿勢悪く、背部支持要
	Ⅷ	坐位保持不能	Ⅷ	寝たきり、全介助

Ⅲ度が短く、平均4カ月であり、Ⅵ度が長く、2年10カ月となり、Ⅴ度以上が長いと指摘していて今后の検討課題となっており、Vignos 法についての Ziter らの指摘と同様である。

DMD の機能障害の進展についてはこれまでに多くの報告がみられ、我々も指摘しているように10才前后で進行が最大であり、N.Y.U 式にて7～11才で0.75度／年となり、12～16才で0.5度／年となっている。

2．日常生活動作

ADL の評価については厚生省の25項目法に始まり、名市大、鈴鹿式などが用いられている。即ち、床上動作、身の廻り動作、立位移動々作、起坐昇降動作の各動作について機能異常の判定

と評価が行われてきた。本班では、25項目を整理して20項目とし、上肢と下肢、軀幹に分け、さらに最近の家庭での生活様式と病院での療養生活に合うように変更された（表2－1、2）。

和田らは厚生省の25項目についての上肢5項目、体幹6項目、下肢13項目について夫々に相関を検討した。上肢では「茶碗を持って食事をする」と「字を書く」の動作に高い相関をみている。頭部、体幹では「首のすわり」「坐位姿勢を保つ」「寝返る」が高い相関を示した。下肢では「立っている」「片脚で立つ」「両脚でよりかゝり立ち」「坂道を登る」「階段を昇る」「階段を降りる」「走る」「椅子に坐る」「椅子から立ち上る」が相関が高く、13項目中で9項目に高い相関がみられ、「歩く」「しゃがむ」「ズボンをはく」「床から立ち上る」の4項目が残る。まとめると、25項目中で12項目が残る。

名市大、鈴鹿式は12項目であるが、その内の7項目が上述の相関の乏しい12項目中に含まれていて、かなり整理された項目となっており、さらに名市大、鈴鹿式の12項目が7項目になりうる

表2－1　ADL評価表
（厚生省）

部位	項目	部位	項目
頭部	1　首のすわり	下肢	13　立っている
体幹	2　坐位姿勢を保つ		14　片脚で立つ（便利な足を使って）
	3　寝転ぶ（坐位－仰臥位）		15　両脚でよりかかり立ち
	4　寝返る		16　歩く
	5　這う		17　坂道を登る
	6　起き上る（臥位－坐位）		18　階段を登る
	7　息が続く		19　階段を降りる
上肢	8　上肢挙上		20　走る
	9　茶碗を持って食事をする		21　椅子に坐る
	10　顔を洗う		22　椅子から立ち上る
	11　手拭を絞る		23　しゃがむ
	12　字を書く		24　ズボンをはく
			25　床から立ち上る

表2－2　ADL評価表
（昭和55～，厚生省筋ジス班）

上肢	下肢・軀幹
1. ズボン着脱	1. 走る
2. 手拭しぼり	2. 片脚で立つ
3. シャツ着脱	3. 床から立ち上る
4. 車椅子を5メートル以上こげる	4. 立上りに介助要
5. 車椅子の方向転換可能	5. 装具歩行　a、長　b、短
6. 水の入ったコップを口までもってゆく	6. 起上って坐る
7. 顔を拭く	7.
8. 歯を磨く	7. ベッドから車椅子へ移動
9. 箸を使う	8. 車椅子をこぐ
10. 字を書く	9. 寝返り
	10. 頸の安定性あり

ことを示している。

本班にて現在使用されているADLは上肢項目を増やし、下肢、軀幹の項目を整理したものであり、最近の生活様式に合うように工夫されている。全国調査の結果の推移をみてさらに検討されるであろう。

〔機能評価とその応用〕

最近のこの方面での興味ある動きについて紹介し、機能障害の進展の時間的推移の観点から機能評価の応用に役立ちうると考えられる知見について述べる。

1．early stageにおける立ちあがり所要時間

三吉野らはすでに3～4才のDMDでは立ちあがり所要時間が2倍以上であると報告し、さらに14カ月の経過上でearly stageでは立ちあがり3回反復平均所要時間が1.61±0.91から3.97±3.15秒に延長し、他の運動に比べて時間的に変動が見易いとしている。しかしBrookeらは時間的機能障害度の評価法について異論を提している。三吉野らは3～6才頃の短期の6～10カ月の評価として有用としており、その后、入院と外来の比較も行われていて、外来患児の立ちあがりが入院患者よりも短く、入院を急ぐ必要はないとしている。

2．運動年令による機能障害の進展の定量的評価

印東らはDMDの運動障害は獲得された運動機能の崩壊であるとの考えから、運動年令により算出した運動崩壊率による定量化を行った。また1～72カ月の運動年令を9段階に分けて運動逐行率を検討し、障害度とゝもに逐行率が低下し、とくに高月令から低月令へと向って進行し、罹病期間との関連性では1～9カ月の運動項目は長期罹病期間となっても低下が緩慢であることを認めた。

3．T-C関係による障害度の定量的評価

佐藤らは長年この研究を報告しており、引きつゞき筋仕事量（T）と単位時間当りの筋電パルス数（C）のT-C関係C=aT+bの直線関係から筋障害度とaの関係をみて、DMDでは著しく高いこと、機能障害度とaは指数関数的に、上肢機能障害度とは直線関係があることを認めた。

4．筋力の経過

すでに1977年にZiterらは本症の筋力の経過が年令に応じて一様に低下することを認めている。また発症年令によって筋力低下の程度とその速さが異なるとしている。さらに彼らは筋力低下の一様性と障害度を対比して、后者の通過時間の不揃いな点を指摘した。Brookeも最近この点を詳細に検討して年令と共に一様に低下し、50%、5～25%、75～95%分布について明らかにしていて、Ziterらの報告を裏付けていて、より多くの筋について筋力経過をみて機能評価に応用している。

5．Creatine Kinase(CK)

筋の逸脱酵素についてはＣＫを中心とし、その他にaldolase, LDH, β-hydroxybutyric dehydrogenaseなどについてその動態がよく検索されていて、機能障害と筋萎縮の双方と酵素活性との関連性がみられている。機能障害の進展のはやい10才前后にてとくにこの活性値の低下がはやく、その后の経過はADLの低下とほゞ平行する。逸脱酵素のみでなくmyoglobinについてもその動態が検討されていて、CKとの比較が日差、日内変動、保因者などとの関連性から報告されてきた。

小長谷らはCKの動きが指数関数に近似できることを報告し、Brooke、近藤らはCKの対数と年令が直線関係にあることを既に報告してきている。また小長谷らは体重の多寡の程度によって指数関数の係数が異り、また経過もるいそう児でははやいことをみてきた。指数関数の態度も体重当りの関数でみると体重別の差が殆どみられない点も指摘されていて、興味深い点である。CKは体動その他多くの要因によって変動しやすいが、機能障害度、日差、日内変動、感染の合併など多角的に判断することが必要である。

小長谷らは最近の研究によって、CKの指数関数の係数が機能障害の進行の程度によって異ることをみていて、思春期前と思春期にて初期値と減少係数のいずれもが、後者にて小さく有意差をみている。経過上のCKの値の推移から多重回帰直線によって機能障害度の進行年令をある程度推定できることをみた。

これらのCKの推移の態度を幼児期の初めから思春期に亘って観察して、その対数の動きをみると、筋の成長、発達との関連性が充分に推察されていて、機能障害の進展を発達と崩壊の両面から考慮せねばならないことが解る。

6．薬効評価からのDMDの機能障害と臨床評価

臨床家にとっての最終目標は疾患の治療による病気からの離脱であることは云うまでもない。DMDの場合には長い間に亘って治療の主眼は理学療法あるいは変形予防などの受動的療法であったのは、病態の解明の困難性に基づくと理解される。

しかしながら、ようやく本症にも一部病態の検索に曙光がさしかけた面がみられ、その結果として本症の自然歴とその病態の臨床的把握が重要となってきた。

すでにこれまでに述べたDGとADLの正しい評価法とその評価、診断基準とその範疇の設定、遺伝的解析、得られた結果の信憑性と再現性、観察誤謬の発見と訂正、多施設で行う場合の編成と連係、その結果としての施設間で結果の偏倚の発見と是正などこれから一歩一歩解決せねばならない問題が山積している。我国の場合には診療施設の背景も複雑であり、施設間較差の点も指摘されよう。

これらの点は最近Brookeらがすでに米国に於てplaceboによるDMDの判定を多施設にて行

って、統計処理を行っており、多いに参考となりうる。DMDの場合には他の多くの薬剤と異り、観察期間が長期となる。Brookeらは改善度75%にては1年間の観察にて各群40例が必要と云っている。この観察期間を短縮できれば、結果の精度も向上するので、この点の努力も必要となろう。

薬効評価に応用する場合のみでなく、DMDの機能の変遷をみる場合には多角的に考えることが極めて重要である。さらに拘縮、心肺機能、知能、広い意味の各種の運動機能の評価を総合化し、さらにその上で単純化する努力が要求される。ともすれば複雑化した過程による評価を求めがちになるが、なるべく日常臨床に応用できる普遍的方法が王道になりうることを最近のBrookeらの筋力の経過の研究が我々に示唆している。

筋ジストロフィー症における発達とその指標

東京女子医科大学小児科　　福　山　幸　夫

〔緒　　言〕

ヒトは未熟な状態で出生したあと、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、思春期を経て、青壮年期の完成した成人へと成長、発達してゆく。そして成長、発達に伴なう機能的・形態的変化の速度は、幼若な時期ほどより急速である。ヒトの成長、発達の過程は、一般に、先天的および後天的な各種の要因の影響を受けている。人種、性、家系などの先天要因のほか、生育環境、栄養、生活様式、訓練などの後天要因も深く関与している。

もし成長、発育期に相当して、疾病に罹患したら、成長、発達の遅延ないし停止あるいは後退を来しがちである。この現象は、一般に、発症時期が不明確な疾患、あるいは徐々に発症してくる疾患の病的過程の始動時期を推定するのに、一つの有効な手段となりうる。

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（以下DMDと略）は、ほゞ3～5歳から、ころび易い、変な歩き方、早く走れない、スキップが出来ない、階段昇降ができない、起立時膝に手をつくなどの異常に気付かれる。従来のほとんどすべての教科書によれば、DMDの発症年令は3～5歳とされてきた。

しかし、近年、DMD患児の発育史を前記のような観点から観察した結果、DMDの発症時期はより早期とみなすべきであろうという主張が散見されるようになった。

今回、祖父江班々員各位の協力によって行なわれた筋ジストロフィー症全国調査において、多数例のDMDが蒐集されたのを機会に、その運動機能発達歴に焦点を絞り、集計し、その結果を種々の観点から分析した。

〔研究対象・方法〕

研究対象は、祖父江班に属する臨床班員（大学病院11、国療筋ジス病棟27）に対して行なった筋ジストロフィー症全国調査によって蒐集されたDMD 708例、肢帯型（LG型）129例、先天性筋ジストロフィー症（CMD）58例である。DMDおよびLG型の調査時年令分布は、図1の如くである。調査方法は、筋ジストロフィー症の機能障害の進展過程を研究する目的で昭和57年度に作成した「全国調査」用紙に、昭和57年4月現在の患者の状態を記載してもらい、中央で蒐集し、同一症例の重複をチェックしたのち、各種項目につき、コンピューターを用いて集計した。

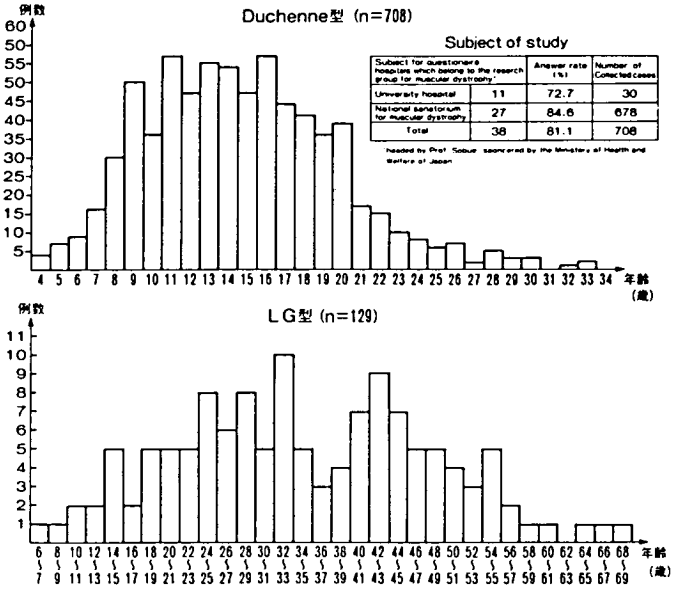


図1　現在年齢別対象患者数

〔研究結果〕

A）運動機能歴

運動機能発達歴は、イ．定頸、ロ．座位保持、ハ．四つ這い、ニ．歩行開始の4項目について調査した。また一旦獲得した運動機能が疾患のために失なわれてゆく時期については、動揺性歩行発見、登攀性起立、階段昇降不能、歩行不能、這行不能、座位保持不能の7項目を調査した。

各項目別の調査可能例数および月齢（平均値±1 SD）は、表1の如くであった。

先ず獲得歴については、全項目とも個人差が著しく大であり、従ってSD値が大なる事が共通

表1　運動機能歴

		D型(n=708)		LG型(n=129)	
		例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
獲得歴	定頸	422	3.89m± 3.89m	28	4.36m± 2.52m
	座位保持	307	8.19m± 5.29m	19	7.47m± 3.94m
	四つ這い	227	10.07m± 6.88m	20	9.20m± 3.56m
	歩行開始	659	1y 5.82m± 5.78m	64	1y10.39m± 2y0.08m
喪失歴	動揺性歩行発見	507	4y 2.52m±2y0.97m	85	13y 4.15m± 8y4.16m
	登攀性起立	461	5y 0.50m±2y5.46m	84	16y 1.65m± 9y5.16m
	階段昇降不能	370	7y 9.44m±3y0.21m	75	21y 2.61m± 9y9.69m
	歩行不能	497	10y 5.95m±2y6.41m	86	25y 0.31m±10y6.44m
	這行不能	193	12y 9.24m±3y2.77m	19	31y 0.95m±12y3.74m
	座位保持不能	69	15y 5.68m±3y9.48m	9	32y 4.67m±12y0.55m

y：歳，m：ヵ月

の所見であった。また平均値からみた発達遅延は、座位保持と歩行開始の2項で明らかであったが、定頸時期の平均値は、正常コントロール値のそれとの間に有意差がなかった。「四つ這い」の平均値は、逆に正常コントロール値より小さかった。

「四つ這い」が可能になった時期についての解答をみると、早いのは5カ月頃から始まり、7か月とする記載が一つの小ピークを形成し、また11～12カ月頃により大きなもう一つのピークが認められた。「四つ這い」は本来「四つ足歩き」を意味するが、「腹這い」（crawling）と混合して記載されたのではないかと思われる。従って、今回の調査では、「四つ這い」に関する調査結果は、信頼できないものと判断した。

そこで、定頸、座位保持、歩行開始の3機能について、累積獲得率を各曲線で示したところ、図2の如くであった。定頸は、50%累積率に到達した月令は、正常児とDMD児の両群間に差はないが、90%到達月令、100%到達月令は、DMD群で明らかな遅れがある。座位保持、歩行開始に関しては、DMD群と正常児群との差はより著明となった。

定頸については、DMD児の88%は正常児と変りがないが、12%の例では遅延する。これに対し、歩行開始が正常児群の平均年令（累積率50%）までに可能になるのは、DMD児中13%に過ぎない。

B）定頸

DMD427例の定頸月令分布は、図3の如く、大部分が3カ月ないし4カ月であったが、5カ月あるいはそれ以後にも少数ずつみられ、高月令域に広く分布していた。

つまり、前記の如く、DMDの1部が定頸機能発達遅延を示した。

C）座位保持

座位保持機能獲得時年令は8.19±5.29カ月で、正常児群7.2±1.2カ月との間に有意差があった。

座位保持機能獲得と知能との関係をみるために、知能正常（IQ90以上）例と同遅滞（IQ89以

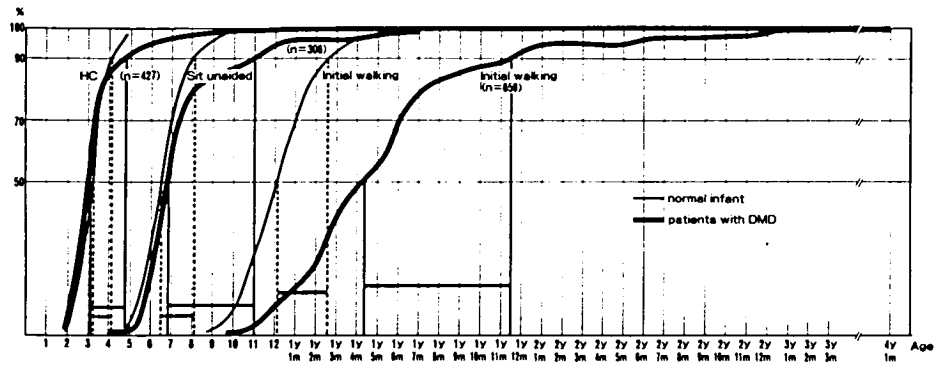


図2　Cumulative frequency curve showing motor development in patients with DMD

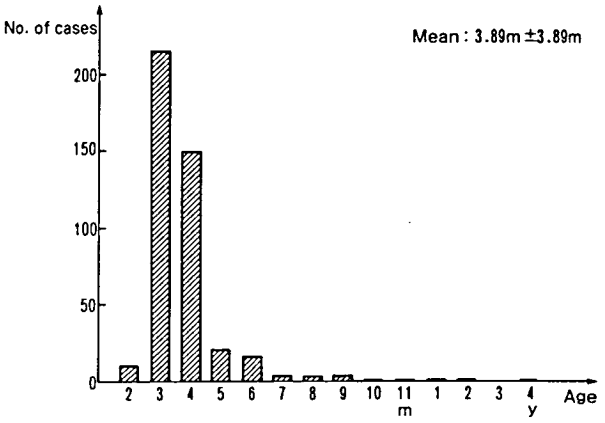


図3　No. of cases by age of head control in patients with DMD (n=427)

下）例に分けて、獲得時年令分布をみると、知能正常例の座位保持可能平均年令±1 SDは7.51±1.75カ月、知能遅滞例のそれは8.97±7.64カ月で、正常例との間に各々有意差が認められた。また知能遅滞例と知能正常例との間にも、$p<0.05$の有意差が認められた（図4）。

一方、遺伝様式との関係をみると、図5の如く、X染色体性劣性遺伝が確実な例および疑いある例の群と、孤発例あるいは常染色体性劣性遺伝例の群の2群に分けて比較したが、両群間には有意差は認められなかった。

D）歩行開始

DMD 659例の歩行開始時平均年令は17.82±5.78カ月で、正常児12.4±1.8カ月との間に有意差があった。

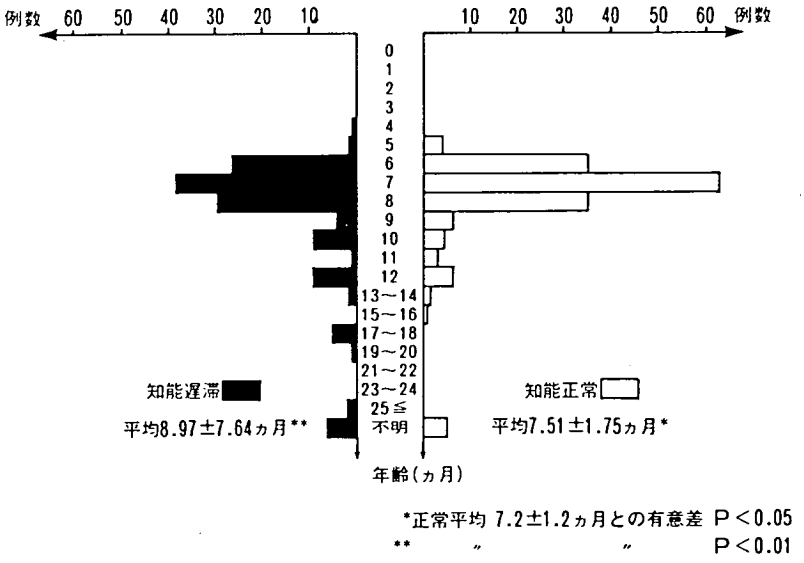


図4　D型筋ジスの知能障害別　座位保持可能年齢（n=301）

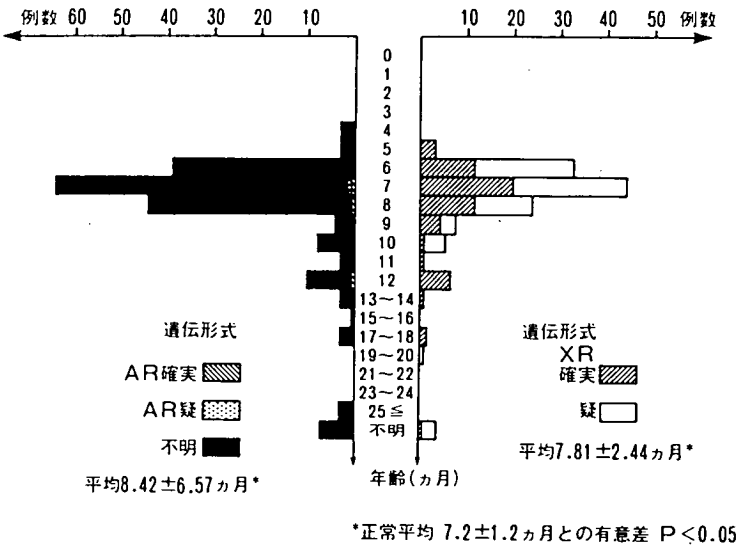


図5　D型筋ジスの遺伝形式別　座位保持可能年齢（n＝301）

歩行開始時期と知能との関係を、DMD578例について検討したところ、図6の如く、知能正常群16.53±3.95カ月に対し、知能遅滞群19.32±6.68カ月で、両群間に有意差が認められた（$p<0.001$）。また両群の各々と正常群との間にも、夫々有意差が認められた（$p<0.001$）。

歩行開始時期と遺伝との関係を、DMD657例について検討したところ、図7の如く、X染色体性劣性遺伝群と孤発例＋常染色体性劣性遺伝群との間に、有意差は認められなかった。また両群の各々と正常群との間には、夫々有意差が認められた（$p<0.001$）。

E）運動機能喪失歴

すでに獲得した運動機能が失われた年令を調査した結果、平均±1 SDは表1に示した通りであるが、その累積頻度曲線を現わすと図8の如くになった。動揺性歩行は3歳2カ月、Gowers徴候は4歳3カ月までに半数の例で陽性となり、10歳頃で半数の例が歩行不能となった事が分る。また各項目とも分数が広汎であることが目立つ。

F）運動発達の遅速と運動機能崩壊の遅速との相関

座位保持機能、歩行開始と、4種の運動機能（階段昇降、歩行、這行、座位保持）喪失との相関を、知能障害の有無別に検討した結果、表2の如く、いずれも有意な相関係数は得られなかった。

G）先天性筋ジストロフィー症（CMD）

CMD（福山型CMD50例、その他のCMD 8例）における8段階の運動機能獲得時年令を調べたところ、表3の如く、FCMDでは、他のCMD（歩行可能例）に比し、運動発達遅延が目

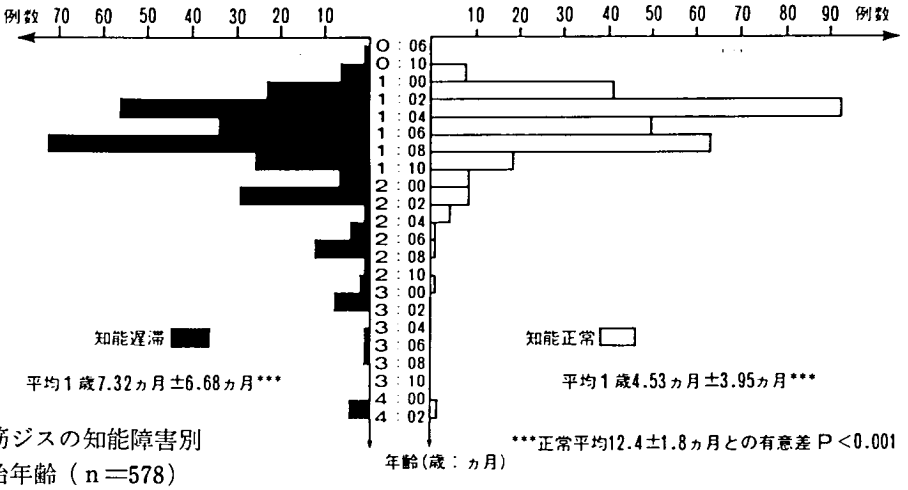


図6　D型筋ジスの知能障害別
歩行開始年齢（n＝578）

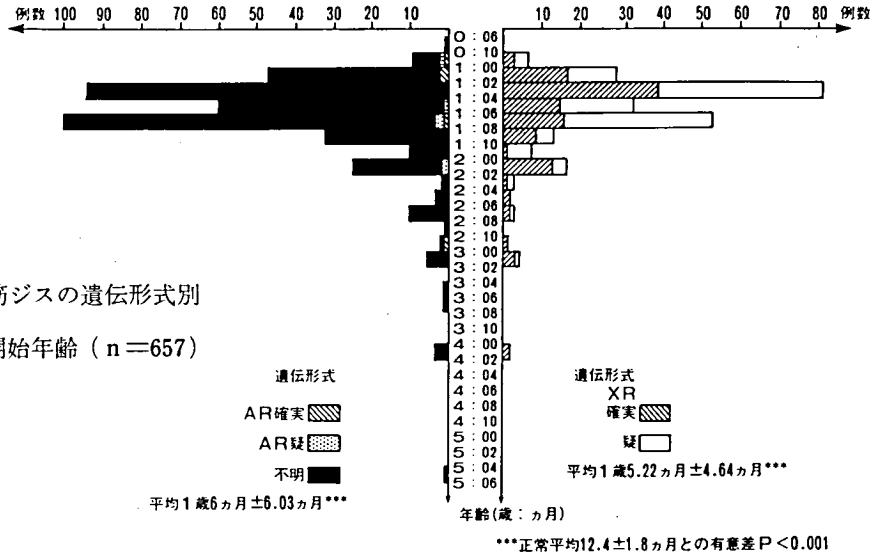


図7　D型筋ジスの遺伝形式別
歩行開始年齢（n＝657）

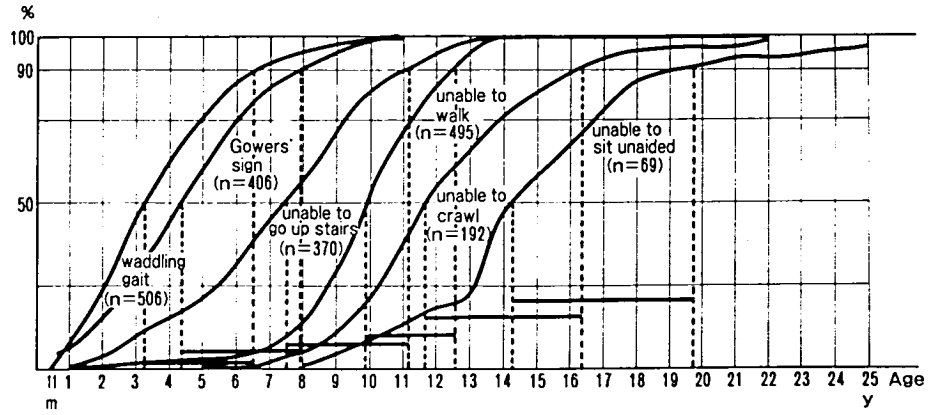


図8　Cumulative frequency curve showing age at the first observation of waddling gait and Gowers' sign, and age at unable to go up stairs, to walk, and to sit unaided.

表2　CORRELATION-COEFFICIENT BETWEEN MOTOR DEVELOPMENT AND LOSS OF MOTOR FUNCTION IN PATIENT WITH DMD $\bar{C}$ OR $\bar{S}$ MENTAL RETARDATION

MOTOR DEVELOPMENT / LOSS OF MOTOR ABILITY	IQ	SIT UNAIDED		INITIAL WALKING	
		NUMBER OF CASES	CORRELATION COEFFICIENT	NUMBER OF CASES	CORRELATION COEFFICIENT
GO UP STAIRS	≧90	106	-0.058585	166	0.0578391
	<90	77	0.079073	147	-0.00478953
WALK	≧90	118	0.108545	210	0.126063
	<90	86	0.161648	186	0.146483
CRAWL	≧90	52	0.083174	79	0.246893
	<90	35	-0.053574	68	0.0458158
SIT UNAIDED	≧90	29	0.174168	38	0.102963
	<90	12	-0.519454	21	-0.238131

表3　CMDにおける各運動機能獲得年齢

獲得レベル	FCMD 男 n	FCMD 男 平均±SD (m)	FCMD 女 n	FCMD 女 平均±SD (m)	FCMD 全体 n	FCMD 全体 平均±SD (m)	歩行可能例 n	歩行可能例 平均±SD (m)
1. 定　頭	28	6.61 ±3.23	22	5.34 ±2.13	50	6.05 ±2.85*	8	4.00 ±1.93*
2. 座位保持	24	1y3.63 ±9.06	21	1y2.26 ±7.69	45	1y3.0 ±8.38*	8	9.13 ±2.85*
3. 座位・方向転換	5	3y6.4 ±1y2.52	6	2y9.83 ±1y6.37	11	2y11.91 ±1y4.08	—	—
4. いざり這い	12	3y11.5 ±1y6.97	12	3y4.25 ±1y5.67	24	3y7.88 ±1y6.31	—	—
5. 四つ這い・つかまり立ち	—	—	3	3y5.0 ±10.57	3	3y5.33 ±9.71**	3	1y7.0 ±4.36**
6. つたい歩き	—	—	—	—	—	—	4	2y3.75 ±6.55
7. 歩　行	—	—	—	—	—	—	7	2y7.14 ±1y2.74
8. 階段昇降	—	—	—	—	—	—	1	4y10

FCMD男女間の平均±SDに有意差なし　* $P<0.5$　** $P<0.05$

立った。またFCMD例を男女に分けて比較すると、女児の発達が男児のそれに比べてやゝ良好のようにみえたが、統計的には有意差は認められなかった。

H）肢体型

LG型129例についても、DMDと同様の調査、分析を行なったが、その詳細は省略する。

〔総　　括〕

筋ジストロフィー症の全国調査資料に基づき、運動機能獲得歴および同喪失歴について集計し、正常児群のそれと比較した結果、次の事実が明らかにされた。

(1)　DMD患児の約90%の例は、正常児の歩行開始平均時期より遅れて歩き始める。すなわち大部分の例では、生後13カ月には筋病変の障害効果が具現し始めている。同様に、座位保持は30%の例が、また定頸は10%の例が遅れており、夫々生後8カ月、5カ月時に〝発症〟したとみなされよう。

(2)　これらの運動発達遅延は、知能発達とは有意の相関があるが、遺伝型式による差は認められない。

(3)　Duchenne型以外の病型については、例数が不十分なため、信頼に足る分析は行ない得なかった。

昭和58年度
ワークショップ報告

Ⅱ．筋ジストロフィー症の遺伝対策

国療筋ジストロフィー症施設における遺伝対策の実情と問題点

国立療養所　西別府病院　　三吉野　産　治

〔はじめに〕

遺伝性疾患に対する対応は、医学の進歩による疾病の本質、重症度、治療法の有無により、また社会通念の変遷、国民性などの社会的背景を伴ない、地域によっても異る考えかたが存在することもあって、この問題は重要ではあるが優生学的見地からのみの決定にはなお十分慎重でなければならない。

進行性筋ジストロフィー症（PMD）についても、本症の原因は不明であり治療法も確立されていない今日、Duchenne型（DMD）をはじめとする各病型が、遺伝的な規正によって支配されている事実をふまえて、遺伝に関する問題は多くの関心がよせられている。

外国ではオーストラリア[1)]において積極的な遺伝相談によって患者発生の著しい減少が報告されている。

我国においても、近藤[2)]らによるDMDの疫学および遺伝学に関する報告があり、我国の筋ジス対策のなかで、患家の悩みである遺伝に対する問題への対応は十分ではないと述べている。

一方患者家族に対する遺伝問題について患家への直接のアンケート調査についてはまだ諸般の事情から実施されるには至っていない、今回ワークショップに当って、昭和39年10月療養所に患者が収容されて以来今日まで、患者および家族と今日まで関わりを続けてきた経験から、家族、特に患児の母親との面接によって得た、極めて狭い範囲ではあるが、遺伝に関する調査をもとに、実情ならびに問題点について概括したところを報告する。

〔方　　法〕

国立療養所西別府病院へ入院中および外来患者の家族、特に母親に対して面接し調査した。面接調査時の質問の要点は表1に示すような内容である。すなわち①本症が遺伝である事を知っているか、②何時どこで知ったか、③診断名を告げられた時の親の気持はどうであったか、④遺伝について、次の子供の妊娠出産についてどう考えたか、⑤伴性劣性で男子に出やすい事について、⑥もし妊娠していたときは、羊水診断まで受けるか、⑦もし男子胎児の場合にはどうするか、⑧子供のうち女子の姉妹が結婚、出産適令期に達した時、どう考えるか、などについて実施した。

表1. 障害児を持つ親の心理的背景

第Ⅰ期：ショック，Shock

第Ⅱ期：否　認，denial

第Ⅲ期：悲しみ，怒　り，不　安

Sadness，Anger　，anxiety

第Ⅳ期：適　応，adaptation

第Ⅴ期：再　建，reorganization（Drotarら）

〔結　果〕

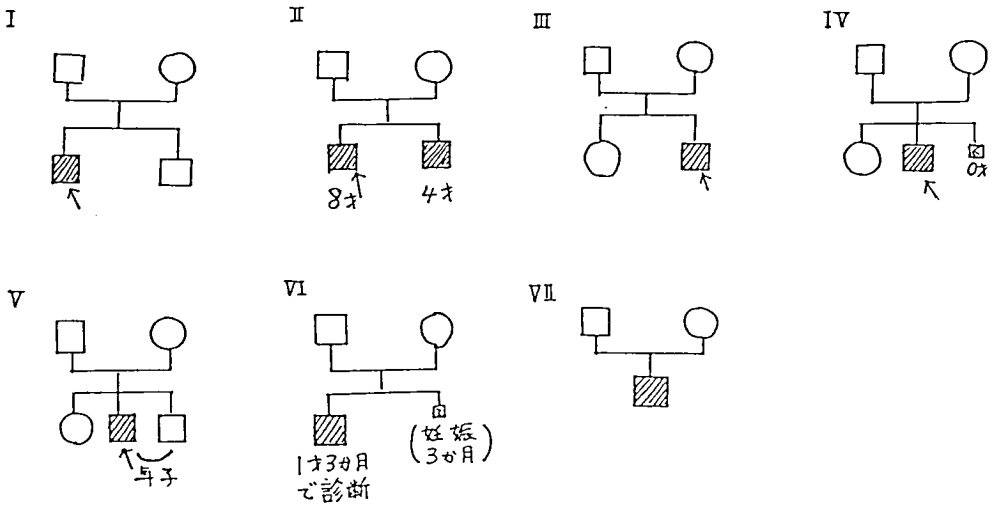
Duchenne型の発端者と、同胞に限っての狭い範囲内でその母親について聴取した様々のcaseがあり、いわゆる研究報告として一定のかたちにまとめることは困難であったが、各々のグループの代表的な家系図を示し状況を述べる。

Ⅰ．例について（図Ⅰ）

発端者がDMDの診断が確定したのは、3才であった。その時に次の子供が妊娠10カ月であった為に出産してしまった。が幸いにも健康な男子であった例である。次の妊娠は、3カ月でAbortionを行った。若しこの場合、羊水診断を受け、女性胎児であったとしても、またこの女子例が結婚適令期になった時は、同じ心配をするであろうと考え、羊水検査は受けなかったであろうと答えている。

Ⅱ．例について（図Ⅱ）

同胞男子2例で、兄弟とも発症したものである。母親が異常らしいことに気付いて診断を受け、診断が確定した時、兄は4才であり、その時すでに弟は出産していた。弟も成育するにつれ、兄



図Ⅰ～Ⅶ

と似たような異常を示し、同じ疾患であることが指摘された。その時に、遺伝性の疾患であることについて或程度の知識を持った。若し、兄の診断確定が早かったならば、次の妊娠出産はしなかったと思う。また、さらに妊娠中に、遺伝について相談を受けられることができたならばAbortionをしたと思う。羊水診断の上、胎児が女性胎児であっても出産は希望しなかったであろうと言う。

Ⅲ．例について（図Ⅲ）

第2子例は、第1子姉とくらべて、運動面に異常を感じ2カ所を受診し、3才6カ月をすぎた頃、某病院へ入院精査を受け、入院後2～3カ月して確定診断となった。そこで初めて遺伝についても話を聞いた。

次の子供については、遺伝について一般的な話を聞き、次の出産についても相談を受けたが、第3子について、羊水診断を受け、女性胎児であれば出産、男性胎児であればAbortionをするかどうか深刻に考える余裕もなく、妊娠初期に中絶をしてしまった。

しかし、羊水診断などによって女性胎児であれば、今になってみれば、第1子の姉が1人で家に居り、第2子弟は入院している事から淋しさを訴えることもあって、相談の上、女の子であれば産んでおきたかった。それでも、女の子であれば、将来、成人して、結婚、出産する時は、また同じ悩みは残り、今もそのことは悩んでいると言う。

Ⅳ．例について（図Ⅳ）

診断を受けた時、親としてはショックであった。2～3の病院をかけずりまわった。第1子姉は元気であったので、第2子弟が姉と比べて全て、発育、動作など何となくちがっており、3才のとき確定診断がついた。次の妊娠はすでにしていたのであるが、子供は二人位でよいと思っていたので、病気の診断とは無関係にAbortionをしてしまった。仮に、第2子の病名が早期に確定しており、次の妊娠で羊水診断で胎児性別が判明したとしても、出産は考えなかったと思う。今は、第1子が結婚適令期になった時のことについて、結婚、出産などについて悩みがあり、相談を受けたい。

Ⅴ．例について（図Ⅴ）

診断確定したのは第2子が2才であり、次の子をすでに妊娠しており、出産を中止するにはすでに遅かったので出産した。現在第3子は健康であり、その点ではほっとしているが、遺伝についての話を受けたのが、第2子の診断が確定してからであったので心配していた。第2子の病気について診断された時はショックを受け、やはり2～3カ所の病院をまわった。

次の子供を産むかどうかについては考えてみなかった。つまり子供はつくらないことにしたが、問題は、第1子（長女）が成人して、結婚、出産に当面する場合が、今から心配であり、親子で話し合っているが、しっかりした相談を受けたい。

Ⅵ. 例について（図Ⅵ）

図のように、1才3カ月で、某病院に入院精査の結果、早期に診断が確定した例である。次の子供は、妊娠3カ月であったが、遺伝の話も聞き、主人とも相談の上Abortionをした。この病気については、以前から或程度知識があったのではあるが、診断名を告げられた時は、ショックであった。この母親には、男子の兄弟にDMDがいた。

Ⅶ. の例について（図Ⅶ）

この型式例が2組あった。

第1例は、1才3カ月の時、某病院で入院精査の結果2カ月後に診断が確定した。母の兄弟に、同じ病気があった。従って、遺伝であることは、家族歴を聴取される時に関連してわかった。それでやはり出たのかと言うショックは強かった。次の子供については、すでに妊娠3カ月であったが、第1子の訓練、通院治療など、手がかかる。世話をしなければならないと考え、主人と相談の上、積極的にAbortionをした。この場合、診断確定がおくれていたならば、出産していたと思う。羊水診断についての相談は受けていない。

第2例は、現在7才であるが、6才の時に確定診断を受けた。家系内に同じような病気の者はいなかった。次の子供については、高年でもあり、不妊であった。遺伝相談についても、一般的な話を聞いており、家族歴から孤発例であろうと言われた。もし、くわしい遺伝相談が受けられ、かつ妊娠が可能な身体状況であったら、次の子供は産んでいたかも知れない。また、もっと早く3才位で診断が確定していたらと考えないこともないが、何れにしても悩みはついてまわるので、心配している。

〔考　　察〕

西別府病院に入院し、外来受診をしている者について、主として母親と、この発表のために、あらためて面接を行ない話し合ったなかから幾つかの状況をまとめてみた。

面接中、質問の条項以外にも何がしかの親の意見、考えが聞けた事について述べてみると、遺伝である事により、また不治の病気であることなどが問題となり離婚に追い込まれたと言う不条理とも思われる例もあった。またマスコミや、世間一般に、特に田舎では隣近所の手前、公けにはしたくないと言う人々もかなり居ること、さらに親類縁者からの阻害もあると言う。遺伝に関してはなお深刻なものがあり、慎重に対処しなければならないと言う事実がある。

また、診断確定に伴ない、病名を告げるにも、親にとっては、その心理的背景を思うとき、ショックを受け、これを否認し、悲しみ、怒り、不安がある筈で、Drotarら[3]の研究にもある通り、適応、再健への助力をしながら、その頃合いをみて、成るべく早く相談をすべきであろう。

しかし、近藤ら[2]の報告によれば、我国においては、未だこの点について、医師側にも十分

なコンセンサスがあるとは言えないと言う。それにはそれなりの無視できない国民的感情、風土などが背景としてあるものと思われるが、家族にとって、次の妊娠、出産、次の世代への想いと悩みが事実として存在するわけで、避けては通れない問題として、今や我々は、遺伝的相談に関わって行く必要性を認識し、進めるべき時代になっていると思う。

〔ま と め〕

1．Duchenne型ジストロフィーが伴性劣性遺伝であることについて、殆どの者が或程度の知識をもっている。

2．遺伝相談については、発端者の母親が、次の妊娠、出産について、的確な指導を受けていない者が多い。

3．各種の理由で自発的に人工中絶を実施している。

4．また、発端者の確定診断がついた時、すでに次の妊娠中絶の時期を逸し、或は出産後であった例が目立つ。

5．発端者の女子同胞が成人し結婚、妊娠、出産する時期に、くわしい遺伝相談を望む声が多い。

6．その他、確定診断が早期に行われる必要性と、診断名の告知の時期、親の心理的背景について考え、慎重にすべきこと、遺伝について公けにすることについて抵抗があること、離婚例もあること、などが問題となっている。

〔文　　献〕

1）Kakulas, B.A.,Hurse,P.V.: The muscular dystrophies results of carrier detection and genetic counselling in Western Australia. Rec Adetaide Child. Hosp. 1:232-243. 1977.

2）椿、中里、近藤ら、Duchenne型の疫学および遺伝学、厚生省筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究報告書。p 2～9，昭和57年3月。

3）Drotar, D., Baskiewcz, A., et al.: The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: A hypothetical model. Pediat.,56:710-717. 1975.

Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝と発生予防

東京都神経科学総合研究所　臨床神経学研究部　近　藤　喜代太郎

プロジェクトＩＡの目的はDuchenne型筋ジストロフィー症（DMD）の実態、疫学、遺伝を研究し、国療筋ジス施設での対策に活用することであり、本ワークショップの意義もこの点にある。しかしその具体化は多くの関係者の協議に俟つ問題であるので、本稿では必ずしもこれらの施設での実用を直接に考えず、与えられた課題について、一般的にのべることにする。

〔DMDの遺伝〕

DMDの定義と近縁疾患、とくに非定型的な女性例、良性の諸型、いわゆる悪性肢帯型などとの異同にはまだ問題が残っている。著者は別にこの点を考察したので[1]、ここでは通念に従う。DMDの診断にはWaltonとGardner-Medwinの基準がある[2]。

DMDには伴性劣性（XR）と単劣性（AR）の症例がともに存在することは、多くの傍証から明らかである。

以下、まずARについてのべ、ついでXRに関する種々の問題に移る。

1．単劣性型DMD

このような例の存在は、大家系の報告[3]、詳細な臨床遺伝的分析[4、5]、女性のDMDの両親の近親婚率が高いこと[6]、などから疑いがない。XRと比べると、AR例はやや良性で、CPK値の上昇程度がかるく、また腓腹筋の仮性肥大を欠くなど、非定型的特徴が少くない。この点を強調してAR例を悪性肢帯型と呼ぶ研究者もあるが[4]、臨床的差異は多数例の統計的分析ではみられても、個々の例を識別できる程ではなく、遺伝形式も個々の例では判定できない場合が多いため、DMDは表現型名としておき、AR例を別疾患としない方がよいと思う[1]。

DMDのなかでのAR例の割合については若干の推測もあるが、数%以下と考えてよいと思う。IAが集めたDMD674例中、女子は9だが、仮にそのすべてがARなら、他に同数の男子のARの例があるから2.7%となる。

AR例の両親はまったく正常で、CPK値も高くない[4]。従って保因者診断は不可能である。後述するように、DMDの有病率を5×10^{-5}、ARをDMDの2.7%とすると、その遺伝子頻度qは $\sqrt{(5\times10^{-5})\times(2.7\times10^{-2})}$、すなわち 1.16×10^{-3}となり、ヘテロ保因子の頻度$2q(1-q)$はおよそ2.3×10^{-3}となる。

2．伴性劣性型DMDの遺伝分析

家族性発生の特徴は、DMDの大半がXRであることをつよく示唆する[1]。我国のDMDのもっとも詳しい遺伝分析は、YasudaとKondo（1980）の研究である[5]。分析方法は複雑なので原著にゆずるが、その結論は；1）DMDは完全滲透のXRであるが、2～3％はAR、2）新生男児における発生率は10万あたり21.7、3）突然変異率は、精子、卵子とも1座位1世代当り6.3×10^{-5}、などであった。この発生率は、表1に示すように諸外国と等しい。突然変異率も欧米の値に等しいが、他の遺伝性疾患と比べると著しく高いことが注目されている。

表1　新生男児におけるDuchenne型筋ジストロフィー症の発生率

地域	報告	調査期間	男児数	患者数	発生率($\times10^{-5}$)±SD
日本—千葉県	Yasuda と Kondo (1980)	1965～74	—	46	21.7± 1.5*
福岡市	黒岩と宮崎 (1967)	1949～58	46,465	9	19.4± 6.4
米国—ユタ州	Stephens と Tyler (1951)	1931～40	63,000	18	28.6± 6.7
ウイスコンシン州	Kloepfer と Emery (1969)	—	—	—	25.1****
ドイツ—南バーデン州	Becker と Lenz (1955)	1918～32	125,000	21	16.8± 3.7**
英国—北東部	Walton (1955)	1940～46	138,403	18	13.0± 3.1
リーズ市	Blyth と Pugh (1959)	1939～49	42,210	7	15.1± 5.7
北アイルランド	Stevenson (1958)	1942～51	153,692	28	18.2± 3.4
北部	Gardner-Medwin (1980)	1952～60	236,200	79	33.5± 3.8*****
スコットランド南東部	Brooks と Emery (1977)	1953～68	177,413	47	26.5± 3.2
スイス—ベルン市	Moser ら (1964)	1939～54	119,395	26	21.8± 3.2
ポーランド	Prot (1971)	1953～60	328,100	46	14.0± 2.1
ルーマニア	Radu と Sarközi (1978)	1961～68	1,387,694	214	15.5± 1.1*****
イタリー—パドア	Danieli ら (1977)	1959～68	234,369	66	28.2± 3.5
レギオ・エミリア	Lucci (1979)	1966～75	24,804	13	52.4±14.5
豪州—ビクトリア州	Laurence ら (1973)	1957～63	223,330	49	21.9± 3.1
西オーストラリア州	Kakulas ら (1977)	1955～59	43,302	9	20.8± 6.9

* Morton (1959) 法による間接的推定，** 4歳までの生存者に基づく，*** Morton と Chung (1959)の資料から Becker 型などを除外，***** 5歳までの生存者に基づく。

3．遺伝子座位

染色体分染法の進法は、DMDの遺伝についてきわめて重要な知見をもたらした。X染色体と常染色体の間で、染色体物質を部分的に交換し合った孤発性女子DMDの平衡転座例が少なくとも4例知られたが、これらでは正常Xは大部分の細胞で不活化しており、従って、転座Xの当該部分は半接合となっている。興味深いことに、4例ともXの転座部分はXp21すなわち、短腕の末梢部の近位側であるのに反し、転座した常染色体は1（Lindenbaumら、1979）、3（Cankiら、1979）、5（Jacobsら、1981）、11（Greensteinら、1980）と不定であり、DMDの発現に関係あるのはXp21であることが示された[6]。このことは、長腕にある色盲、G6PDとDMDの無連

鎖と合致し、また、この部分が切断や突然変異を生じやすいことと、DMDの突然変異率が異常に高いこととも関連があるかもしれない。Murrayら（1982）はDMDのX短腕からDNAクローンを抽出し、その配列から真の座位の決定、マーカー遺伝子との連鎖による保因者診断、発病予知などを試みた[7]。もしDMD座位の塩基配列が決定されれば、原発性異常をその面から解明することも可能である。

4．突然変異率と淘汰

DNAはきわめて安定であるが、稀に分子構造の変異を生じて、点突然変異とよばれる。これが生殖細胞に生じ、子孫に伝えられれば、すべての体細胞が変異遺伝子を保有し、その有害さに応じた症候を生ずる。病者は子がのこり難く（淘汰）、その分、問題の遺伝子が次世代の集団から減るが、突然変異による新生遺伝子があって、その間に平衡が成立する。淘汰は男子のもつX染色体のみに及び、それは集団全体のX染色体の1/3に当るので、この状態は精子、卵子の突然変異率をU,V, 淘汰率をm、DMDの集団内頻度をXとすると、U=V=μならμ=mX/3と表現できる。

DMDではm=1となるので、μ=X/3となる。すなわち、表1の発生率を単に2/3倍すれば、それが突然変異率に他ならない。

動植物で実験的に得た値に比べて、ヒトの疾患の突然変異率の推定値は一般に高すぎるとの批判がある。DMDでは特に高く、49種のX連鎖性疾患の突然変異率がほとんど0.01～0.1×10^{-5}付近なのに対し、DMDは群を抜いて高く、5～9×10^{-5}で、それにつぐのは血友病Aの2～4×10^{-5}、血友病B（Christmas病）の0.5～1×10^{-5}があるにすぎない[8]。

間接法と異なり、突然変異と淘汰の平衡を仮定しない、いわば〝半直接法〟では、JをXRの疾患の孤発例の数、Rをその中で母が保因者でないものの割合、Tを同期間の新生男児数とし、μ=JR/Tとして求めるもので、DMDで得られた結果は10.5×10^{-5}と、やはり高かった。この資料で間接法を用いると10.9×10^{-5}であった[9]。

DMDの突然変異率は本当に高いのかもしれないが、その理由は不明である。Xp21が変異しやすいか否かも確定されていない。

〔疫　　学〕

先にのべた我々の研究からは、我国のDMDの有病率は5.0×10^{-5}、推定患者数は、2,430人である[5]。なお後者は、我国の4都市の有病率に人口数を乗じて2,172人、国療筋ジス施設の病床数、DMD児の割合、経過の前1/3で入院するなどの数値を総合すると1,989人となる。

発生率はすでにのべた（表1）。近年、DMDが減ったというが、発生率の年次変動の良い資料は国内、外とも得られていない。

島根県[10]、鹿児島県[11]で悉皆調査が行われたが詳細は省く。頻度の地域差については良い資料がないが、著名な差はないと考えられている。

〔早期診断〕

DMDは3～6歳、ときにはもっと遅く診断されるが、胎児期に診断すれば選択的妊娠中絶への道が開かれ、出生後でもごく早期ならつぎの妊娠に対する措置の機会が増す。

1、胎児期における診断

現在、出生前診断は約90の疾患について可能であるが、DMDではまだ試行の段階にある。

胎児血のCPKについて、Emery（1977）はDMD保因母の中絶胎児と正常中絶胎児各13の心臓穿刺血の値には変動が大きいが、両群の差は明瞭でないことを報じた[12]。のちに他のグループによって、胎児鏡的に得た胎児臍静脈血や胎盤吸入で得た血液も検査されたが、結果はほぼ同じであった。

本法で高値を確めて中絶し、筋の形態的異常をみて診断を確めたとするStengel-Rutkowskiら（1977）[13]、Mahoneyら（1977）[14]の報告もあるが、正常値として中絶せず、生後、DMDが発現した報告も数編あって、CPKによる胎児診断はまだ信頼し難い。他に羊水ミオグロビン、胎児赤血球膜の構造異常、羊水から得た線維芽細胞のコラゲン合成能、DMD座位と連鎖する多型形質を利用する方法などが示唆されている。

2．集団スクリーニング

早期発見・治療と、より有効な遺伝相談を目標に、各種の先天代謝異常の集団スクリーニングが行われているが、これをDMDに応用した試みは本ワークショップで成瀬によってのべられるので、本稿ではつぎの点を指摘するにとどめる。

早期診断の目的は、両親の心構えやリハビリへの準備などに加えて、つぎの妊娠への処置を早く行うことにある。DMDでは一般に兄が診断されたときには、罹患弟はすでに生まれているので、後向的遺伝相談は有効性が低いが、兄を出生直後に診断すれば相当に高められる。

DMDでは出生直後から血清CPK値が高いことが、多くの研究で確定しているが、保因女児ではこの点の知見がまだ乏しい。ドイツ、フランスでの試験的調査では高値を示した新生女児はなかった[15]。しかし、数カ月後には高くなるので、この時期以降を狙えば、保因者の集団スクリーニングも可能であり、前向的遺伝相談、罹患弟の早期診断に活用できる筈である。

〔遺伝相談と予防〕

遺伝相談とは、遺伝性、先天性疾患の問題に悩む人が結婚、出産について決定するに当り、専門的立場から助言し、必要な措置を構ずる行為を指す。

DMDでは、1）診断、2）対象患児ごとの遺伝機構の推定（単劣性か、新突然変異か、保因母を経由する遺伝かに3分）、3）近親者とくに患児の弟妹の発病確率の推定、4）患児の母の今後の出産についての判断、5）女性近親が保因者かどうかの判断と対策、6）保因母の男子胎児の中絶、などが問題になる[1、6、16-18]。

DMDの対策は、不幸にして発病した患児の療育と、発生予防との両面を有機的に総合し、患家の希望にもっとも近い方向で進められるべきである。しかし我国では療育面はほぼ満足すべき水準にあるが、遺伝面はまだ遺憾な状態にある。これは両者のバランスのとれた欧米と大きく異なっているが、その背景には、遺伝の問題に対して、理性よりも情緒を先行させる我が国民性がある。従って我国でのDMDの遺伝対策はこのような特性に沿った方法で進められるべきである。

遺伝相談には、助言を求めるclientとそれに応ずるcounselorの、2人の当事者がある。幼児を侵す本症の性質上、clientの大半は両親であるが、その意識、希望、問題の理解などはきわめて多様であり、遺伝の問題に感情的に反応し、またそれを回避しようとする傾向も少なくない。一方、専門のcounselorは数が少く、偏在しており、さらにDMDに特有の問題の経験が乏しい。

1．遺伝機構と母が保因者かどうかの判断

少数%のAR例を除くと、DMDはXRで、患者の1/3は卵細胞突然変異による孤発例、2/3は祖先の持つ変異遺伝子による発病例で、後者の母は保因者である[5]。そこでまず、両親の近親婚、姉妹の罹患などからARでないかどうかを考える。AR例では両親はともにヘテロで、弟妹の発病確率は1/4である。

XRの保因者もまず家系資料から疑われ、ついで検査で確かめられる、という段階を踏む。後の段階は杉田によって詳述されるので、ここでは前の段階についてのべたい。

患児を生んでから保因者でないかと疑われるのは後向的疑い、患児の姉妹などが出産前に疑われるのは前向的疑いという。家系資料に基いた本症の女性保因者の確度はつぎのように分けられる；

definite carrier：罹患した兄弟と息子とを持ち、保因者であることが確かなもの

probable carrier：2人以上の罹患した息子を持ち、その可能性が大きいもの

possible carrier：孤発患児の母や姉妹などで、その可能性のあるもの

これらの状況証拠を持つ女性に保因者検査を行ない、すべての情報を総合して保因者かどうかを判定する。検査が陰性でも、definiteはもちろんprobableも保因者と判定すべきなので、結局、判定に苦慮するのは陰性のpossibleである。DMDの1/3は新突然変異による孤発例であるが、母が保因者であっても偶然に孤発例となることがある。では孤発例の何%が後者であるかというと、50%弱と推定される。すなわち、英国の既知保因者35中22でCPK値が高く、また孤発例の母56中15で高かったので、新しい変異個体（母は非保因者）の割合は[56−(35/22)15]/56＝0.574

となり、したがって孤発例の母の42.6%は保因者と考えられた[9]。

この計算は同胞数に影響されるので、絶対ではなく、また特定の母についての判定には役立たないが、Murphy（1968）は、保因女性の兄弟と息子は1/2の確率で発病するので、正常兄弟数（m）と正常息子数（n）が大きいほど、保因者である確率が減ずることを指摘し、m、nからその確率を求める数表を発表した[19]。しかし、このような孤発患児の母に姉妹や娘があれば極力、それを調べ、CPKが高いものが1人でもあれば保因者とし、ないときにこのような確率計算に訴えるべきであろう。

2．発病確率と助言

母が保因者でなければ、子の発病確率は無視できるほど小さい。保因者であれば、息子は1/2、娘はゼロ（ただし娘の1/2は保因者）、まだ生まれていない子では1/4である。

DMDの遺伝相談は、現在のところ、患児の母がつぎの子を心配するかたちで、後向的に行なわれる場合が多い。この場合、母が保因者かどうかの判定に基づいて、上記の確率をまず告げるが、それへの反応はさまざまである。一般に重い遺伝病の子を持った親は正常児が一人でも持てれば二度と子を生みたがらず、1/2～1/4という確率はきわめて高いと受けとられ、産制や中絶を望むことが多い。しかし正常児がなく、養子を望まないときは、苦悩が大きい。この場合、現状で可能な唯一の具体策は次項に述べる男子胎児の中絶である。

遺伝相談が家族計画にもっとも有益なのは、前向的に把握された保因女性、とくに患児の未婚姉妹を対象とする場合である。しかし、我国での姉妹のCPK測定の実態（57年度研究報告書p.p.88-89）でもわかるように、これが日常化されるまでには未だ隘路がある。

保因母が後向的に発見される場合でも、年長児の診断が早くつけば、それだけ保因者診断も早まるので、つぎの子への対策が立てやすくなる。これに有効なのはCPKによる新生児スクリーニングであるが、我国では先天代謝異常症のスクリーニングが行なわれているので、これにCPKを加えれば実行可能である。この問題は成瀬によってのべられている。

3．男性胎児の中絶

羊水による出生前診断と異常胎児の選択的中絶は一部の遺伝性、先天性疾患の予防に画期的役割を果たしつつある。DMDはまだ出生前に診断できないが、XRの場合、ほぼ男性のみに生ずるので、胎性を決定し、男児を中絶すれば発生が予防できる。本法では正常男児も同数が犠牲になるが、それでも無差別的中絶よりは勝れ、保因者が患児の出産を確実に回避しつつ、正常の実（女）児を持つ道を開くものである。

しかし本法にも問題がある。妊娠中絶それ自体や、障害者を排除する考え方への非難に加え、男児を持てない分を女児で償うために、次代の保因者を増加させる[20]。演者の試算によれば、患児をすべて発見し、その姉妹のCPK検査を完全に行なって、保因者のすべての男性胎児を中絶

しても、次代の患者数は1/3弱減るにすぎない。効果が意外に低いのは、AR例や新突然変異例の存在と、かなりの保因者が発病近親を持たないため、CPK検査を受ける動機を持たないためである。そこで本法のみでDMDの完全な予防はできない。しかし安全、容易、合法的であるから、保因母とその周囲の人々が原理と手技について納得したのち、希望した場合にはその機会が与えられるべきである。

近藤（1977）は保護者202人に本法への考え方を訊ね、132回答を得たが、保護者の92%は本法を必要であるとし、その理由として、賛成した両親の95%が、DMD児が生まれるとかえって本人が不幸だからと述べた[16]。

本法をもっとも組織的に適用した実例が西オーストラリア州にある。Kakulasら（1977）によれば、同地方ではDMDがほぼ完全に把握され、保因女子に本法に関する助言が与えられ、そのほとんどが男性胎児中絶を選んだ。その結果、1955～59年は新生男児10万当たりの発生率が20.8であったのが、60～64年13.7、65～69年8.5となり、近年の新患児は新突然変異による孤発例か、最近の移住者の子に限られるようになった[21]。男児中絶を本症対策として組織的に導入することの当否は別としても、個々の事例で正当に適用された場合、きわめて有効である。

4．家系登録システム

遺伝相談はclientの個別の要求に対して行われるが、それによって地域の種々の遺伝病への総合的対策を立てる場合は、いわゆる「ハイリスク登録」が必要となる。即ち域内の患者や保因者が診断される都度、登録システムに家系図とともに入力し、近親者を互にリンケージさせてゆけば、やがてその遺伝子を保有する域内の家系の大半が把握される。新患者の大半はそれらの家系から生じ、遺伝相談を必要とする保因者なども同様であるので、稀な遺伝病であっても、効率的な対策を前向的に立てることが可能となる。

このような登録システムは欧米各地にあり、例えば英国のエジンバラ地区のRAPID (Register for the Ascertainment and Prevention of Inherited Diseases)はその好例である。

DMDのみの登録システムは外国には例がないが、我国には国療筋ジス施設があるので、その患者の継続的登録でそれを樹立し、組織的な遺伝対策に利用することができる。

〔終　り　に〕

本講演において、演者はDMDの遺伝に関する主な知見と、遺伝相談による対策の方法と問題点をのべた。一旦発症すれば有効な治療法のない現在、DMD対策のなかでこれらの点には一定の位置が与えられるべきである。

ただ、妊娠・出産は本来、個人の自由であり、妊娠の回避を別とすると、男子胎児の中絶以外に実効のある予防法がないことも事実であるから、国療筋ジス施設で遺伝相談を組織的に実施す

る場合には、多くの問題点についての慎重な配慮が必要である。

〔文　　献〕

1．近藤喜代太郎：Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝と日本における実態、神経進歩24：693, 1980

2．Walton JN, Gardner-Medwin D : Progressive muscular dystrophy and myotonic disorders. in Disorders of Voluntary Muscle, Ed.3, ed by Walton JN, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1974, p 561

3．Kloepfer HW, Talley C : Autosomal recessive inheritance of Duchenne-type muscular dystrophy. in Proceedings of the First International Congress of Human Genetics, ed by Kemp T, Hauge M, Harvald B, Karger, Basel, 1957, p 314

4．三好和夫、多田嘉明ら：筋ジストロフィー症の遺伝。神経内科3：113, 1975

5．Yasuda N, Kondo K:No sex difference in mutation rates of Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet 17:106, 1980

6．近藤喜代太郎：Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝疫学と発生予防。日本臨床40：1528, 1982

7．Murray JM, Davies KE et al: Linkage relationship of a cloned DNA sequence on the short arm of the X chromosome to Duchenne muscular dystrophy. Nature 300:69, 1982

8．Stevenson AC, Kerr CB:On the distribution of frequencies of mutation to genes determining harmful traits in man. Mutation Res 4:339, 1967

9．Gardner-Medwin D:Mutation rate in Duchenne type of muscular dystrophy. J Med Genet 7:334, 1970

10. Takeshita K, Yoshino K et al:Survey of Duchenne type and congenital type muscular dystrophy in Shimane, Japan. Jpn J hum Genet 22:43, 1977

11. 乗松克政、中島洋明ら：鹿児島県におけるDuchenne型筋ジストロフィー症の臨床疫学的研究。（厚）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年研究成果報告書、p 16, 1981

12. Emery AEH : Muscle histology and creatine kinase levels in the foetus in Duchenne muscular dystrophy. Nature 266:472, 1977

13. Stengel-Rutkowski L, Scheuerbrandt G et al: Prenatal diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy. Lancet 1:1359, 1977

14. Mahoney MJ, Haseltine FP et al: Prenatal diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy.

New Engl J Med 297:968, 1977

15. Scheuerbrandt G : Screening for the early detection of Duchenne muscular dystrophy. in Muscular Dystrophy; Advances and new trends, ed by Angelini C, Danieli GA, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980, p157
16. 近藤喜代太郎：筋ジストロフィーの遺伝と遺伝相談—Duchenne型を中心に、治療59：1551, 1977
17. Emery AEH, Wilkinson E et al: Genetic counseling in Duchenne muscular dystrophy. in Progress in Neurogenetics, ed by Barbeau A, Brunette J, Excerpta Medica, Amsterdam, 1969, p106
18. Hurse PV, Kakulas BA et al: Carrier detection and genetic counselling in muscular dystrophy. in Clinical studies in Myology.Proceedings of the Second International Congress on Muscle Diseases, ed by Kakulas BA, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, p638
19. Murphy EA:The rationale of genetic counseling. J Pediatr 72 : 121, 1968
20. 近藤喜代太郎、椿忠雄：選択的妊娠中絶によるDuchenne型筋ジストロフィーの予防、医学のあゆみ84：73, 1973
21. Kakulas BA, Hurse PV: The muscular dystrophies, results of carrier detection and genetic counselling in western Australia. Rec Adelaide Child Hosp, 1:232, 1977

Duchenne型筋ジストロフィー症の保因者検査

国立武蔵療養所神経センター　疾病研究第一部
杉田秀夫

〔はじめに〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（DMD）の遺伝形式は伴性劣性遺伝であり、約5％は常染色体性劣性遺伝である。保因者検査が可能なのは伴性劣性遺伝のみである。従って、ここでは伴性劣性DMDの保因者に限って述べる事にする。理想的なDMDの保因者検査法は遺伝子異常に直結した異常物質、或いは欠損を同定するか、遺伝子のDNAの異常を直接明らかにする事であろう。しかし本症の研究は未だそのレベルには達しておらず今日保因者検査に用いられている種々のparameterはDMDが持つepiphenomenonを応用しているわけである。本来保因者検査を行なう場合は正常者と保因者集団の値が判然と区別できる事が望ましいが現状では不可能である。従って、正常と異常のborderlineの値が示された場合、はたして保因者か否か判断できない事が少なくない。Harperらは本症の保因者検査の問題点として次の4点をあげている。即ち、①本症の成因が明らかでない事、②Lyonizationから想定される様に保因者が示す値が正常から異常迄、variableであり、任意の値を取り得る事、③骨格筋以外の臓器、組織には本症の異常が表現されていない事。培養でも同様である。④DMDと同じモデル動物が存在しない事、などを挙げている。

さて図1に示される様に本来保因者検査は100％保因者を検出でき、false positive, false negativeがない事が理想であるが、実際にはかなりの％の保因者を発見できるものの、false positive即ち健康者を異常と判定したり、逆にfalse negative即ち保因者を正常とあやまる事がないわけではない。この様な事は学問的にも又、社会的にも深刻な問題である。そこでかかる事が少しでも少なくなる様に検査法を幾つか組み合わせる事などが工夫されているが、この事は又、false positiveを増す事にもなりかねない。

以上の事を念頭において保因者検査の現状並びに問題点を概説したい。

〔保因者検査法〕

表1は現在用いられている保因者検査法である[1)]。大別すると、1）骨格筋に直接関係あるもの、2）骨格筋以外の細胞についての検査、3）血清を用いる検査である。

1）骨格筋の構造、機能に関連ある検査

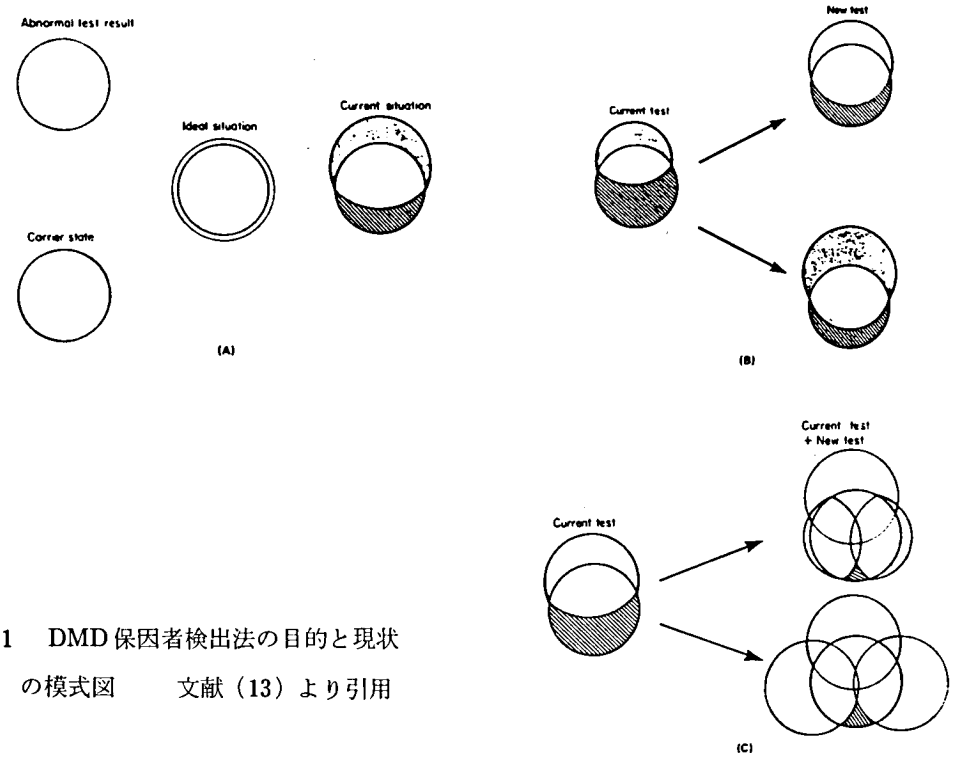


図1　DMD保因者検出法の目的と現状の模式図　　文献（13）より引用

表1　DMD保因者検出方法　　文献（13）より引用

1）Studies primarily related to muscle
- Clinical examination
- Muscle biopsy
  - Light microscopy
  - Electron microscopy
  - Biochemical changes
- Electromyography
- Electrocardiography

2）Studies on other cell types
- Red blood cell membrane abnormalities
  - Protein phosphorylation
  - Morphologic changes
  - Biophysical changes
- Lymphocyte capping

3）Studies on serum
- Creatine kinase (+isoenzymes)
- Aldolase
- Lactic dehydrogenase
- Pyruvate kinase
- Myoglobin
- Hemopexin

a）筋力テスト

Lyonizationから当然想定される様に保因者即ちheterozygoteの中には軽度の臨床症状の発現があり得るので臨床検査、即ち筋力テストがまずあげられよう。保因者のうち約10%は、このテストで発見できると言う。しかも筋力低下を示す保因者が必ずしも全例血清クレアチンキナーゼ（CK）活性が高値を示さない事が着目されている。勿論この際、保因者は他の型の筋ジストロフィー症、例えば肢帯型、或いはKugelberg-Welander症などとの区別が必要な事は、当然である。

b）骨格筋の組織学的所見

筋生検材料を用い、組織学的に異常を認める事も少なくない。しかも必らずしも筋力低下を伴なうとは限らない。hyaline線維、筋線維直径の大小不同、筋核の数の増加などが目安になろう。最近の報告では、definite carrier 13例中4例は全く異常はなかったと言う。

電子顕微鏡検索でAfifiらは25例中21例に於て、例えばZ帯の変化などを含む異常を認めているが18例はCPKその他の異常を伴っていた。ここでも電顕的に認められた異常が保因者と診断するに充分な所見か否かが問題となろう。又、筋細胞核のCaと燐比が9例のdefinite carrier全例で増加していたと言う報告もある。

C）骨格筋の生化学分析

骨格筋の生化学分析の論文は数多いが、保因者発見に役立つ報告は少ない。Ionasescuらは生検筋よりpolyribosomeを抽出し、アミノ酸のincorporationによる蛋白合成を検索し、患者及び保因者で亢進していると言うが、一般的な支持を得られていない様である。

d）筋電図

定量的筋電図、即ちAction potential duration, potentialごとのphaseの数、polyphasic potentialの比率などを総合し、definite carrierの2/3を同定できると報告されている。これらの多くはCK値は正常であり、従って両者を併用する事によりdefinite carrierの90%は同定できると言う。

e）心電図

DMDでは心電図異常は初期から認められる。Emeryは50例のobligatory carrierでV_1でS,Rの波高の増大を報告している。

2）骨格筋以外の細胞の検索

DMDにおける異常遺伝子のgene productが骨格筋以外の細胞にも認められるならば保因者同定に役立つはずである。採取しやすい細胞としては赤血球、白血球、線維芽細胞などであろう。赤血球に関する研究は数多い。形態異常、生理的異常や生化学的異常、例えば、赤血球ATPaseのOuabain感受性の低下、spectrinの燐酸化の増大など種々異常が報告されているものの、なお

得られた結果はcontroversialであり、保因者検査法として用いるには、今後の研究が必要であろう。

Bリンパ球表面にはIgM, IgDがあるが抗体を加えるとリンパ球表面にcappingがみられる。Verrillらは DMD患者リンパ球ではcapping反応が著しく低下する事を報告し、保因者検査法としての可能性を指摘した。しかし最近の研究ではcappingの異常はDMD特異的ではない事が明らかになった。皮膚線維芽細胞培養も現段階では有効とは言えない。従って現時点では、筋細胞以外の細胞が保因者検査法としては応用できそうもない。

3）血清を用いる検査

表1に示される様に血清酵素としては肉漿酵素であるCK、アルドラーゼ、乳酸脱水素酵素、Pyruvate Kinase, 及びそのアイソザイムであり、その他ミオグロビン、ヘム結合性糖蛋白であるヘモペキシンなどが挙げられる。血清を用いる検査法は、現在使用されている検査法のうち測定値が容易であり、且つ、材料を採取し易く、且つ、結果が最も信頼でき、正常値も得やすいなどの点を考慮すると最も良いという事になろう。なかんづく血清酵素の測定法は微量定量が可能、且つ正確である。又、酵素の中ではCKが骨格筋に比較的特異性が高く、今日血清CKが最も屢々保因者検査法として広く応用されている。

以下、血清CKについて少し詳しく述べる。

〔血清CKによる保因者検査〕

1）方法論

CKはATP + Cr $\underset{\text{逆反応}}{\overset{\text{正反応}}{\rightleftharpoons}}$ ADP + CrPの反応を可逆的に促進する酵素であり、反応の結果何れの物質を測定するかにより4つの方法がある。反応速度は、逆反応は正反応の約6倍であり、現在逆反応を用い、反応の結果生じたATPを測定する方法、即ちRosalki法がよく用いられている。この方法はcostはかかるが測定法は容易且つ正確である。

最近の英国での報告によると同一検体を各施設において測定し、施設間のdataの変動率を調べているが、正常より高い2 sampleで約17%、正常sampleで23%の差を示している。保因者は患者と異なり著しい異常値を示す事は少なく正常上界付近の値を示す事が多いので、測定法の正確さが特に要求される。

2）血清CKの正常値

血清CK活性は種々の因子により変動する。例えば男女差で男性の方がより高い傾向がある。女性の場合、経口避妊薬を服用すると高値を示し、又月経周期では周期の前半で高くなると言う報告がある。CKの値に最も影響を与えるのは運動負荷であり、この事は、外来で採血する場合に充分気をつける必要がある。特に保因者の場合最低30分間ベッドで安静臥床させた後採血する

事が望ましい。

血清CKは年令によりその値を異にしており、男女共年令の若い程高値を示す。正常新生児の血清CK値は、生後3週間迄はかなり高値を示すので、新生児スクリーニングの一環としてCKを測定する際注意が必要である。図2は各年令の血清CK活性であるが6才以下と以後では明らかな差がみられる。図3は保因者の血清CK活性の時間経過であるが、やはり時間経過と共に活性は低下して来る。保因者も患者と同様subclinicalな発症があると考えると、患者の場合と同様にCK活性が年令が増すと共に低下する事は理解できる。従って保因者検査は年令の若い時に行なった方がよい。

Scheuerbrandtは、DMD患者を持つ22才以下の姉妹109例の血清CK活性を測定し、32例、31%に於てCK活性の増加を報告している。更に注目すべき点はDMD患者を持ち、血清CK活性が高値を示す母親、即ち母親がcarrierである場合、患児の姉妹の血清CK活性は31例中16例、52%に於て高値を示している。理論的に母親がcarrierの場合、その女児の1/2はcarrierであるから、若い時に血清CK活性を測定すれば、carrier検出率は高まり、ほぼ理論値に近くなると言う事になる（図4）。

Age (years)	*Sex*	*Number of cases*	*Average (range)*		*Statistical upper limit**	
			Cysteine (−) (units/ml.)	*Cysteine (+) (units/ml.)*	*Cysteine (−) (units/ml.)*	*Cysteine (+) (units/ml.)*
Premature	M	3	3.8 (2.1- 6.3)	5.5 (4.2- 6.3)	13.3	10.2
	F	5	6.2 (0.8-10.8)	14.6 (9.6-28.0)	20.6	29.0
0-1	M	10	3.7 (0.7-10.8)	13.2 (0 -30.3)	11.4	38.1
	F	12	4.5 (0 -11.4)	13.2 (2.3-34.4)	14.2	36.4
1-3	M	18	3.8 (0 -12.0)	10.0 (2.2-16.0)	11.4	21.4
	F	14	2.4 (0 - 7.9)	11.6 (0 -19.4)		
3-6	M	26	5.1 (0 -15.1)	14.9 (5.4-32.5)	13.8	24.8
	F	20	2.7 (0 - 9.6)	10.1 (3.2-25.0)	10.2	22.9
Subtotal		108	3.9	12.1	19.0	27.4
6-10	M	27	3.5 (0 -10.7)	8.3 (0 -18.5)	14.4	19.2
	F	16	1.8 (0 - 6.0)	7.5 (2.0-16.0)	10.8	16.8
10-15	M	26	3.4 (0 -13.2)	8.8 (2.5-17.6)	12.7	18.1
	F	21	2.5 (0 - 6.2)	8.2 (0 -15.9)	11.9	17.6
15-20	M	1	6.0	7.7		
	F	8	1.2 (0 - 3.1)	6.6 (0.4-16.0)	14.0	20.6
20-	M	29	4.0 (0 -12.0)	9.5 (4.3-20.1)	12.0	17.5
	F	19	2.1 (0 -13.2)	9.0 (3.5-23.0)	15.8	22.7
Subtotal		147	2.9	8.5	12.3	17.9
Total		255	2.4	10.1	16.1	22.8

*Upper limit of normal was defined as the point beyond which fall 5 per cent of the normal samples.

図2　各年令の血清CK活性　　文献(1)より引用

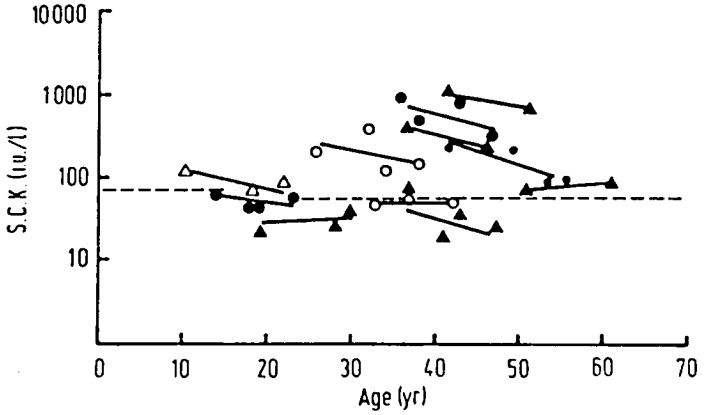


図3　保因者血清CK
の経時変化
文献(9)より引用

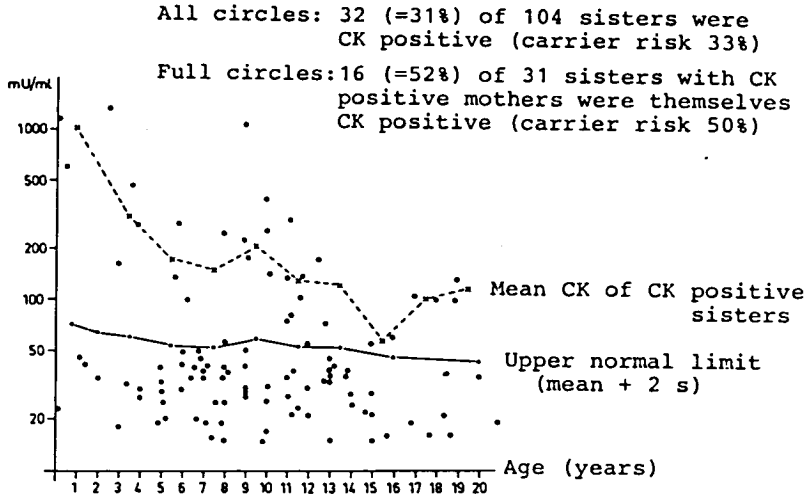


図4　DMD患者姉妹の血清CK活性　　文献（11）より引用

3）妊娠と血清CK値

遺伝相談を受けに来る母親の中には、すでにDMD患児を有し、更に自分が第2児の妊娠中である例が少なくない。図5は妊娠中の女性の年令とCK活性との関係である。又、図6は妊娠月令と血清CK活性であるが、どの年令で妊娠しても、又、妊娠早期、末期をとわず、血清CK値は低値を示している。従って妊娠中の母親の血清CK値による判断は慎重を要する。

4）血清CKによる保因者検出率

Pearceらによると DMD患児を有する母親は、(a) definite, (b) probable, (c) possible の3型に分類できる（図7）。各型の血清CK活性は図8に示される様に probable, definite 保因者の約60

%に於て、高値を示している。又、孤発型と考えられるpossible carrierでも約30%に於て高値を示す事がわかる。各研究者の保因者検出率を総合してみると大まかに言って約70%と考えられる。つまり30%のfalse negativeが出るという事である。又、possible carrierの30%は血清CK値が高値を示すのでcarrierと考えられるが実際は30×10 / 7 =40%がcarrierという事になり、mutationによると考えられる例は、possible carrierの60%と言う事になる。

血清CK活性を測定する場合、屢々borderline又は正常上界をわずかに超える値が示される事がある。Carrierか否かの判断は極めて慎重に行なわれるべきであり、一週間間隔で3回測定し、その平均値をもって判断するのが適当であると考える。

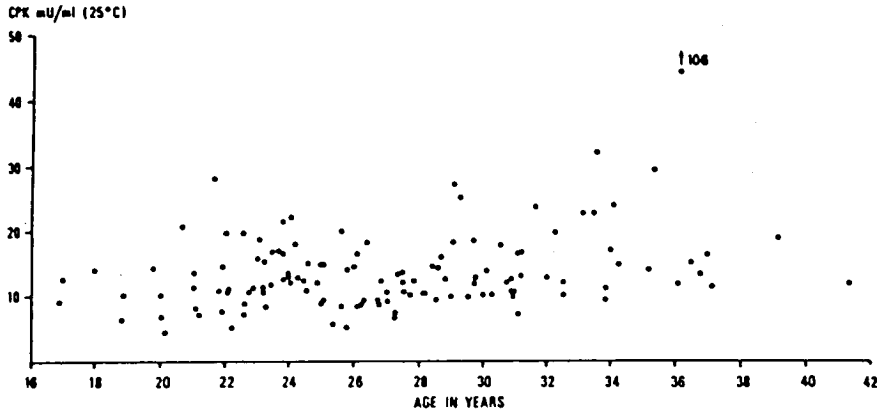


図5　妊娠年令と血清CK活性　　文献(8)より引用

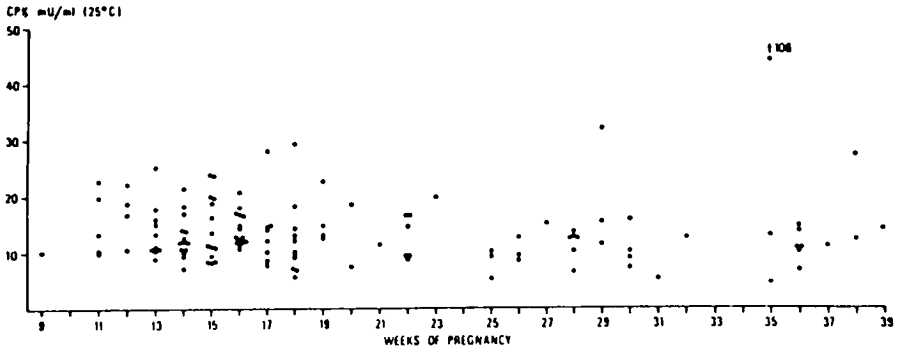


図6　妊娠月令と血清CK活性　　文献(8)より引用

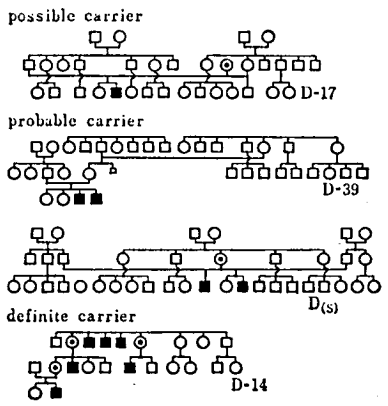


図7 女性保因者◉の分類　文献（1'）より引用

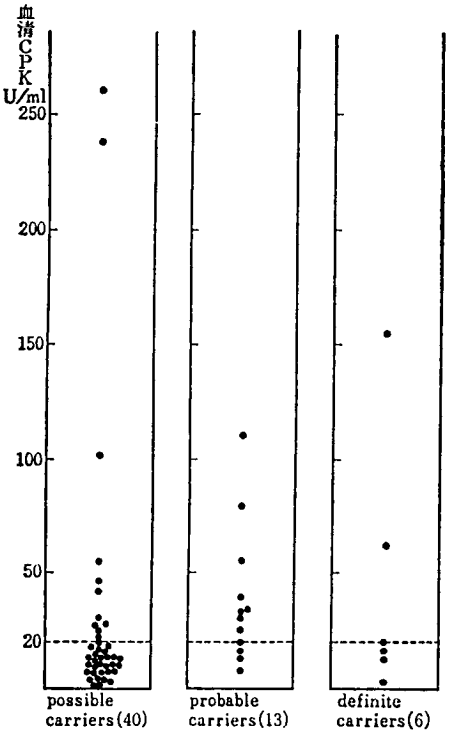


図8　DUCHENNE型筋ジストロフィー症患者母親の血清CPK値（正常値0～20）　文献（1'）より引用

5）血清CKによる保因者検査の問題点

上記の如くprobable, definite保因者であっても血清CK活性は約70%しか高値を示さない事は重要である。活性の上昇はDMDにおけるepiphenomenonであり且つ、保因者のvariabilityを考えると当然とも言えよう。従ってこの場合家系図を考慮し血清CK活性が高値であれば、保因者である事は確実であるが、たとえ正常値であっても保因者と考えるべきであろう。問題は、possible carrierの場合であり、血清CK値が正常値の場合、単劣性である場合を除外すると母親の卵子のmutationによるのか、母親はcarrierであるが血清CK値が正常であるのかは区別がつかない。かかる場合、母親の兄弟、患児の兄弟が正常であればその数が多い程母親がcarrierである可能性は低くなりMurphyの方法が適応される。又、保因者がcarrierである可能性の判断にBayesの定理を応用すると便利である。Carrier検出は本来prospectiveであるべきであり特にScheuerbrandtの結果にある如く結婚前の若い女性ではcarrier detection率がほぼ理論値に近い事を考慮すると社会的事情が許せば若い時期に測定する事が望ましいと思われる。

〔終　り　に〕

DMD保因者検査の現状と問題点を概説した。一人の女性を保因者と判断する事の学問的かつ

社会的責任の重要さが痛感される処である。すでに述べた如く、DMDのprimary gene product, 又は、geneのDNA異常の検出こそ保因者をより正確に検出する事になろう。特に後者の問題に関しては、DMDの遺伝子はX染色体短腕のXP21にあると言われているが、遺伝子のより正確なmappingが必要であり、そしてそれと行動を共にするmarker enzymeを見出す事により、transmissionの予想ができる様になることを期待したい。又、geneのDNAの異常の問題は最近注目されているrecombinant DNA技術の導入により、研究が急速に進められており、近い将来、より正確な保因者検査法が開発される事を望んでやまない。

〔主要文献〕

1）S. Okinaka, H. Sugita & et al : Cysteine-stimulated serum creatine kinase in health and disease.
J. Lab. Clin. Med. 64:299, 1964

1'）杉田秀夫、古川哲雄：筋萎縮症と遺伝——Duchenne型筋ジストロフィー症を中心に——
科学37：31, 1967

2）A. E. H. Emery & R. Morton:Genetic counselling in lethal X-linked disorders.
Acta Genet., Basel 18:534, 1968

3）E. A. Murphy & G.S. Mutalik : The application of Bayesian methods in genetic counselling.
Human Heredity 19:126, 1969

4）庄司進一、杉田秀夫：クレアチンフォスフォキナーゼ（CPK）とそのアイソエンザイム
日本臨床34：2501, 1975

5）A. D. Roses, M. J. Roses & et al : Pedigree testing in Duchenne muscular dystrophy.
Ann. Neurol. 2:271, 1977

6）近藤喜代太郎：進行性筋ジストロフィーの臨床と遺伝——Duchenne型を中心に——
小児神経学の進歩　第7巻　診断と治療p 1, 1978

7）R. J. M. Lane, P. Maskrey & et al : An evaluation of some carrier detection techniques in Duchenne muscular dystrophy.
J. Neurol. Sci. 43:377, 1979

8）I. Smith, R. A. Elton & et al : Carrier detecion in X-linked recessive (Duchenne) muscular dystrophy:serum creatine phosphokinase values in premenarchal, menstruating, postmenopausal and pregnant normal women.
Clin. Chim. Acta 98:207, 1979

9) G. A. Nicholson, D. Gardner-Medwin & et al : Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy:assessment of the effect of age on detection-rate with serumcreatine-kinase-activity.
Lancet, 1:692, 1979

10) A.E.H.Emery : Duchenne muscular dystrophy:genetic aspects, carrier detection and antenatal diagnosis.
Brit. Med. Bull. 36:117, 1980

11) G. Scheuerbrandt : Screening for the early detection of Duchenne muscular dystrophy.
Muscular Dystrophy Research:Advances and New Trends.
eds. C. Angelini, A. Danieli & D.Fontanar
P.157, 1980, Excerpta Medica, Amsterdam

12) 近藤喜代太郎：Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝疫学と発生予防
日本臨床40：1528, 1982

13) P. S. Harper : Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy:a critical assessment.
Disorders of the Motor Unit. eds. D. L. Schotland
P.821, 1982, John Wiley & Sons, New York.

新生児スクリーニングと筋ジストロフィー症

国立武蔵療養所神経センター
診断研究部　成　瀬　　浩

現在、生後5～7日目の新生児より、特殊な採血濾紙を用いて血液をとり（ガスリー法採血と呼称）、この濾紙上血液（以下濾紙血と略）を用いて、早期治療が必要な疾患の早期発見を行うという検査法が普及しつつある。これを新生児スクリーニングと言い、わが国は、国がこの早期発見システムの実施に積極的な姿勢を示し、昭和52年10月より、新生児スクリーニングの全国実施体制を施行した。この濾紙血を用い、Duchenne型筋ジストロフィーの早期発規が可能である。本報告では、この問題についての現在の知見をまとめると共に、筆者の個人的見解を簡単にまとめてみたい。

〔新生児スクリーニングの現状〕

新生児スクリーニングは、初めPKUの早期発見のために、アメリカのR. Guthrieにより始められ、1963年よりアメリカで始められ、やがて世界中に普及した。やがて、この濾紙を用いて、PKU以外のものの発見も可能になって来た。一枚の濾紙血から多種目の検査が可能なため、マルチプルスクリーニングという名称でも呼ばれている。

1970年代に入り、このマルチプルスクリーニングが徐々に世界各国に拡大し始めた。わが国では、1977年10月より、厚生省及び全国都道府県政令都市が、第1表の中の1～5の5種の先天代謝異常症のスクリーニングを開始し、検査費用は公費負担となった。更に1979年末より、先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）のスクリーニングが追加され、6種目の早期発見システムが完成した。（第1表）

各都道府県が契約したスクリーニングセンター（各自治体に1～3ケ所）が、この早期発見の仕事を担当しており、現在53のスクリーニングセンターが機能している。検査費用は、1検体あたり約1100円の予算が計上されて居る。

たゞこの新生児スクリーニングは、決して法による強制ではなく、産婦人科医が妊婦にこの検査の重要性を説明し、検査を受けることをすゝめ、希望者のみ、採血を行うという制度となっている。つまり、患者の任意の希望によるスクリーニングという形をとっているが、昭和57年度には新生児の98%が検査をうけている。

第2表に、厚生省が全国的にスクリーニングを始めて以来の検査総数および発見患者数を示した。これらの疾患はいづれも、早期治療が可能であり、且必要なものばかりである。たゞこの必

第1表　新生児スクリーニング対象疾患とその特色

対象疾患	血中異常物質	スクリーニング法 (BIA 法の阻害物質)	主要症状
1 フェニルケトン尿症 (PKU)	フェニルアラニン増加	BIA 法　その他 (β-2-チェニルアラニン)	精神薄弱 色素減少 てんかん
2 メープルシロップ尿症 (MSUD)	ロイシン増加 他に分枝アミノ酸 その他有機酸増加	BIA 法　その他 (4-アザロイシン)	精神薄弱 意識障害発作 筋緊張異常（早期死亡）
3 ヒスチジン血症	ヒスチジン増加 ウロカン酸欠如	BIA 法　その他 (1, 2, 4, トリアゾールアラニン)	精神薄弱，一部は正常に発達 言語障害 色素減少
4 ホモシスチン尿症	メチオニン増加 ホモシスチン増加	BIA 法　その他 (L-メチオニン-LD-スルフォキシミン)	精神薄弱，水晶体脱臼 四肢細長 くも状指
5 ガラクトース血症	・ガラクトース・ガラクトース 1-P-増加 ・Gal-T 欠如（ガラクトキナーゼ欠如）	・ボイトラー法 ・藤村法 ・ベイゲンファージ法	精神薄弱 肝障害，白内障 早期死亡
6 クレチン症 (先天性甲状腺機能低下症)	・サイロキシン低下 ・甲状腺刺激ホルモン増加	RIA 法 (酵素免疫法も可能)	精神薄弱 特有な顔付き 小人症

第2表　わが国の新生児スクリーニング結果*　（厚生省母子衛生課資料）

対象症患	検査総数	患者数	頻度
フェニールケトン尿症	7,800,418	112	1／約69,000
ガラクトース血症	〃	98	1／約80,000
メイプルシロップ尿症	〃	17	1／約450,000
ヒスチジン血症	〃	990	1／8,000
ホモシスチン尿症及び高メチオニン血症	〃	49	1／約160,000
クレチン症	4,473,772	554	1／8,000

＊昭和52年10月より昭和58年3月末迄の結果

要性という観点から見て、多少問題があるのがヒスチジン血症である。わが国では、外国に比べ、この疾患の頻度は高いが、大半は、ごく軽いものであり、必ずしも早期治療は必要としない。他は全て、早期治療が大切である。

そして、スクリーニングのためには、濾紙血の3㎜径の小円板を打ち抜き（これを3㎜ディスクと称している)、これを用いて、各種の検査を行っている。3㎜ディスク1ケは、全血3μl位を含んでいる。現在のスクリーニングは、第1表の1）～5）はバイオアッセイが主であり、6）はRIA、あるいは酵素免疫測定法（EIA）で血中に増加する物質を測定している。わが国では、1）～5）の測定法の正確さを絶えず分析する精度管理（Interlaboratory Quality Control System）が実施されており、6）の疾患のスクリーニング法の正確さについても、近い将来精度管理が実施されると思われる。

多数の検体を、全国的に統一された方法で検査を行い、しかも精度管理も行なわれておるという点で、わが国の新生児スクリーニングは、世界的に見て最もすぐれたものと言われている。昭和57年8月16～21日、新生児スクリーニング国際会議が東京で開催されたのも[1]、この点が高く評価されたためである。

〔筋ジストロフィーのスクリーニング〕

Duchenne型筋ジストロフィー症患者では、生後早い時期から、血中のCPKが上昇することが知られている。このため、ガスリー法で採取された濾紙血あるいは乳児期に採取した濾紙血を用いて、血中CPKを測定するスクリーニング法が研究されて来た[2]。われわれも先に濾紙血中CPKを測定する簡易定量法について報告を行った[3]。

しかし、治療法がない現在、新生児期あるいは乳児期スクリーニングで早期発見しても、その効用はないのではなかろうかという反論もあり、1978年、ハイデルベルグで行われた新生児スクリーニング会議に於ても、去年夏の東京における国際会議に於ても、このスクリーニング法の実行の必要、不要をめぐり議論が行われている。

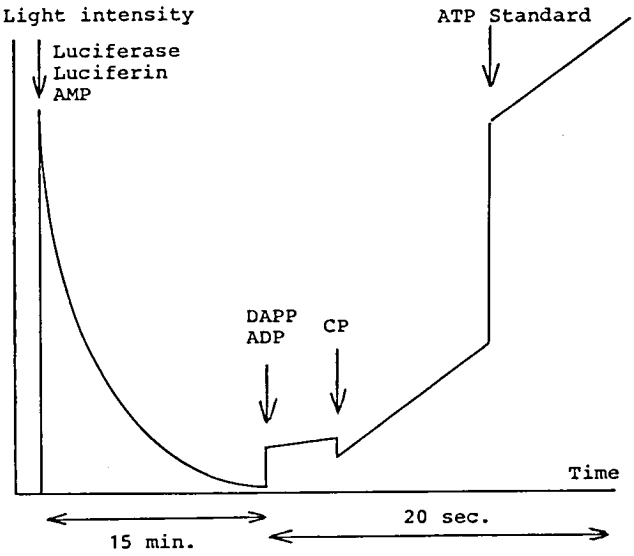
もし、完全な治療法でないにせよ、Duchenne型筋ジストロフィー症に対し、早期から治療を行い有効である様な方法が見出されれば、筋ジストロフィー症スクリーニングは、最も重要なスクリーニングとなるであろう。これからの議論は、まだ治療法もなく、しかも保因者診断も正確には出来ない、「現時点」での議論であることは、断わるまでもないであろう。

まず、現在、このスクリーニング法として採用されている方法は、やはりCPKを測定する方法であり、クレアチン燐酸（CPと略）とADPを加え、生じたATPをルシフェリンルシフェラーゼで測定する方法であり、以前に発表された方法[2]を改良したものである[4]。

試薬の改良も行われ、また測定機器も発展したため、現在は簡単な機器を用い、CPを加えた

後の「光」の強さを一定時間（10～15秒程度）を測定するKinetic testの型をとっている。第1図に、昨年東京での国際会議において、西ドイツのScheuerbrandtが報告したKinetic testの図を示した[5]。縦軸は光の強さを示している。まず血中のＡＴＰを完全に破壊するため、ルシフェリン・ルシフェラーゼと共に、AMPを加える。血中にあるアデニレートキナーゼ（以下AKと略）により、ATPは分解される。この分解を完全に行わせるため、室温に15分程度放置する。

その後AKの阻害剤のヂアデノシンペンタフォスフェート（DAPPと略）とADPを加え、しばらくたって（10秒位）CPを加え、光の強さの増加曲線を15秒間程度正確に測定する。この光の増加曲線の角度が、CPK活性と平行する。簡単なKinetic test用機器で、この光の強さの変化をしめす線の角度を測り、CPK活性を測定し、その後、既知濃度のATPの標準物質を加え、この2者の角度を測定することにより、生成されたATPを推定し、これによって、血中CPKの活性を推定するのである。



第1図　CPKスクリーニング[5]

正常値の上限は150～180 U/Lであり、あるいは平均の＋3 SD以上を異常と考え追求するという方針でスクリーニングを行っている。そしてスクリーニングの実施のために、新生児からとった濾紙血を使用するグループと、乳児から濾紙血を採取するグループがある。新生児血を避ける理由としては、分娩直後には、一時的なCPKの上昇があり、このため一過性に上記のカットオフ値を超し、偽陽性となるものが多くなるということがあげられている。しかし、偽陽性が出ても、偽陰性は出ないのなら、新生児血を使用する方がよいという見解の所も少くない。

〔地域的筋ジストロフィースクリーニング結果〕

一定地域で、多数検体について、筋ジストロフィースクリーニングを行っているスクリーニングとして、フランスリオン地区と、西ドイツのフライブルグ地区とがある。この結果について第3表に示した。

第3表　筋ジストロフィー地域スクリーニングの結果

I）フランス．リイオン地区スクリーニング

検査総数：400,000名

対　　象：生後5日の新生児

発 見 例：Duchenne 筋ジストロフィー　27名（頻度1／5,950）

偽陽性頻度：0.15％

II）西ドイツ．希望者スクリーニング

検査総数：82,000名

対　　象：生後4～6週の男子

発 見 例：Duchenne 筋ジストロフィー　24名（頻度1／3,400）

偽陽性頻度：0.12％

リオン地区のスクリーニングは、新生児スクリーニングを行っている施設で、新生児より採取される濾紙血を用いて行なわれている。大体生後5日目の新生児が対象である。7年間に40万人の新生児の検査を行い、27名のDuchenne型筋ジストロフィーを発見し、その頻度は、約64名に1名の割合である。この他に、3名のBecker型筋ジストロフィーを発見したとしている。偽陽性率は、0.15％で、今迄に偽陰性は1名も出ていないとの事である。（Dellamonica, C et al,[6] Plouchu, H. et al[7]）

西ドイツでは、フランスのような厳密な地域スクリーニングではない。西ドイツ筋ジストロフィー協会と協力し、報道機関の援助もうけ、筋ジストロフィー症スクリーニングの意義をPRし、男子の希望者のみ、有料で検査を行っているのである。乳児検診の折に、希望者が申し出て、濾紙血を採取してもらって、スクリーニング機関に郵送している。大体生後4～6週間目で健診を受けるので、その折に採血が行なわれ、現在男児の14％位が検査をうけているとのことである。現在迄約8万余名を検査し、24名のDuchenne型と、3名のBecker型とを発見したという。偽陽性が0.12％で、今迄に、偽陰性者は一人も居ないとのことである。

カナダ、キェベック市周辺でも、新生児スクリーニングのために送られる血液を用いて、筋ジストロフィーのスクリーニングを行っているが、詳しい結果はまだ発表されていない。他にも比較的小規模で、試験的なスクリーニングを行っている所はあるが、未だ見るべきものはない。

〔筋ジストロフィスクリーニングの問題点〕

本疫患のスクリーニングについては、現在、多くの反対意見があり、その主な理由は次の如くである。

イ）有効と考えられる治療法がない。

ロ）従って、早期診断は、両親に極めて強い不安を惹きおこし、その患児への過保護あるいは拒否反応を形成する。一般に言って、現実に不幸があって、それに伴って生ずる不安よりも、期待不安の方が強い場合も少くない。

ハ）CPKは、決して筋ジストロフィーの遺伝的本質的なマーカーではない。つまり、PKUの場合は、血中フェニールアラニン増加は、その疾患の本質的な重要な所見であり、スクリーニングのマーカーとして適当だが、CPKの測定は、それと意味が異る。

ニ）偽陽性の場合も、必ず詳しい検査が行わねばならない。しばしば入院を必要とする。このことの社会や家族への負担も無視出来ない。

などの意見があげられる。

これに対し、外国の筋ジストロフィー協会や、筋ジストロフィーの研究者、あるいは、筋ジス・スクリーニングを実施している人から出されている意見を整理すると、下記の如くではなかろうか。

イ）ドイツ、フランスの研究では、Duchenne型筋ジストロフィー患者の15～20%は、その兄が患者であり、同一家族内での第2番目の患者である。従って、もし、第1子が生後早い時期に患者であることが診断されていれば、第2子をつくられない様に指導することにより、患者の発生を減らしうる。その程度は、全患者の10～12%になると思われる。

ロ）早くから患者の家族に対し、医師、パラメデイカルスタッフ、あるいは家族会などが働きかけ、精神的な支持をあたえることが可能である。こういう苦悩に対する働きかけが実施されれば、家族にとって、むしろ、スクリーニングされることはプラスになる。

ハ）患者にとって、少しでもよいと思われることを、早くから実行しうる。

ニ）アメリカ、西ドイツ、フランス、英国、カナダ、オランダなどで、筋ジストロフィー家族会のメンバーの多くが、早期診断を強く望んでいる。例えばオランダの協会では、多くの討論を行った後に、政府に対し、地域スクリーニングの実施を求める決議をしている。

この様な見解の差異は、スクリーニング関係の国際会議の折に、何回か討議されたが、議論は平行線をたどっているという印象がつよい。

勿論、筋ジストロフィーの早期発見は、必ずしも、新生児のガスリー法の濾紙上血液によるスクリーニングだけでなく、他の方法も考えられる。

1）臨床家が充分訓練をうけ、神経—筋の発達のおくれている男子、現実には、生後1才半で歩

けない子について、採血してスクリーニングを行う。しかし、これでは多分発見もれが少くないであろう。

2）家系に筋ジストロフィーのある場合、遺伝相談をすすめる。

3）西ドイツの如く、社会に広くアッピールをして、希望者のみを採血し検査する。

などである。しかし、現実的に、もっとも効果的なのは、現在の新生児スクリーニングで集ってくる、生後5～7日目の赤ちゃんの血液を用うることであろう。

筆者の私見では、スクリーニングの技術は一応確立されており、試薬、検査器具の準備も容易である。CPKがインジケーターとして採用することへの多少の疑義もあろうが、諸外国の経験を見る限り、まず、CPK測定によるスクリーニングを行うことは、間違ってはいないと思う。

併し、もしある地域で筋ジストロフィー症スクリーニングを行う場合、その地域には、疑陽性者を、比較的短時間で、診断しうる様な医療機関が存在し、スクリーニングで疑陽性となった例は、待たせることなく、外来あるいは入院で必要な検査を行える様になっていなくてはいけない。

更に、筋ジストロフィーを疑われた患者の家族に対し、医師・パラメディカル・家族会などが、積極的に働きかけられる様なシステムを作っておかなくてはならない。しかも、このようなことについて、社会が正しい認識をもってくれる様に、学校教育を含め、種々の場所で正しいPRをしなくてはならない。

このような条件が成立している地域で、まず小規模の地域スクリーニングを行うことが大切であろう。筋ジストロフィースクリーニングには、多くの問題を含んでいる。しかし、筋ジストロフィー症の研究者は、いつかは、どこかで真の早期発見のための努力を開始する必要があるのではなかろうか。

以　上

〔文　　献〕

1）H. Naruse and M. Irie (editors): Neonatal Screening. Excerpta Medica, Amsterdam. 1983.

2）H. Zellwerger and A. Antonik: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics 55, 30, 1975

3）小松せつ、成瀬浩、杉田秀夫：Zellwerger Antonik法によるcreatine phosphokinase超微量測定法の検討と濾紙上乾燥血液への応用. 神経内科 6, 219, 1977

4）A. Lundin, B.Jäderlund, and T.Lövgren.
Optimized bioluminescense assay of creatine kinase and creatine kinase B-subunit activity. Clin Chem. 28, 609 (1982)

5）G. Scheuerbrandt et al. Voluntary newborn screening for Duchenne muscular dystrophy.

A Nation-wide pilot program in West Germany. In. H. Naruse M. Irie (Eds) Neonetal Screening Excerpta Medica, Amsterdam. 1983 p352.

6) C. Dellamonica et al. Systematic neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy. Lancet II .,1100 (1978)

7) H. Plauchu et. al : Neonatal Screening for Duchenne muscular dystrophy : Results and problems. Abstract of International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo. August 16～21, 1, (1982) p116.

遺伝相談の実際

東京女子医科大学小児科
大　沢　真木子

〔遺伝相談の目的〕

遺伝相談の本来の目的は

1．予後不良の遺伝性疾患の発生を予防すること

2．遺伝性疾患患者が家族内にいるが理論的には遺伝的負荷はほとんどないと推定される者や、非遺伝性疾患を遺伝性と思いこんで恐れを抱いている人の不安をとり除くことにある。そしてそれは常にクライアントとその家族の幸福のために行なわれるべきものである。

〔遺伝相談のあるべき姿〕

実際の遺伝相談は原則的には以下のような過程を追って進められるべきである（Fuhrman）。

A．問題を明らかにする

1．臨床診断を明らかにし確認する。

2．遺伝性についての診断を下す。

3．（再発）危険率を計算する。

4．問題となっている疾患の自然歴を明らかにする（疾患の重症度で危険率の意味が異なる）。

B．相談者に知識を与え、教育し、補助する

5．相談者に情報をあたえる。

6．疾患の重症度、予後、可能な医療内容についても知識をあたえる。

7．現状を変えうる手段につき情報を提供する（出生前診断、避妊、不妊術、人工受精など）。

C．将来のことを考え、知識を確保し、文書にし、記録にとどめる

8．相談者の親類について危険率の高い人に情報を与えるべきかどうかについても考える。

9．相談者のためまとめを文書にしてわたしておき、その主治医や遠い親類などにみせることができるようにする。

10．常に所見、情報、結論を文書にして記録にとどめる。

11．遺伝相談の効果を自分で評価するよう心がける。

この中で最も大切なことは診断を確定することである。また8．については、情報を与えることがその親族の幸福につながらない場合も大いにありうるので慎重に判断すべきである。

〔遺伝相談の実態〕

主治医の立場から患者の家族に遺伝の情報を与えたというのではなく、「遺伝相談」を目的に来所した人への遺伝相談の実態を述べる。

1）遺伝相談の中で筋ジストロフィー症の占める割合

社団法人日本家族計画協会遺伝相談センターが1977年9月に開設以来1983年9月末日までの遺伝相談申込件数は3463件、実際に行なわれた相談件数は1824件であった。このうち神経筋疾患の申し込件数は64件（全体の1.8%）、実施件数は48件（全体の2.8%）であった。対象神経筋疾患のうちわけは表1のごとくで筋ジストロフィー症は申込み件数からすれば62.5%、相談実施件数からすれば56.3%を占めている。

2）来訪者の性と年齢

これら神経筋疾患の遺伝相談のためにセンターに訪れた者の年齢と性をみると表2のごとく26～35歳が最も多く、次で21～25歳、51～60歳である。男女比は17：31＝1：1.8と女性に多かった。年齢的には出産に適した年齢あるいは結婚適齢期の人とそういう年齢の子供をもつ親が希望

表1．NO OF CASES FOR GENETIC COUNSELING AT GENETIC COUNSELING CENTER OF JAPAN FAMILY PLANNING ASSOCIATION

PERIOD: SEPT. 14, 1977 - SEPT. 30, 1983

NO OF CASES WITH NEUROMUSCULAR DISORDER

	NO OF APPLICATION		NO OF COUNSELING	
MUSCULAR DYSTROPHY	32 (50%)	59.4%	21 (43.8%)	52.1%
CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY	6 (9.4%)	62.5%	4 (8.3%)	56.3%
MYOTONIC DYSTROPHY	2 (3.1%)		2 (4.2%)	
MUSCULAR ATROPHY	7 (10.9%)		5 (10.4%)	
WERDNIG HOFFMANN DISEASE	7 (10.9%)	26.5%	6 (12.5%)	29.2%
CHARCOT-MARIE TOOTH DISEASE	3 (4.7%)		3 (6.3%)	
MYASTHENIA GRAVIS	1 (1.6%)		1 (2.1%)	
PERIODIC PARALYSIS	2 (3.1%)		2 (4.2%)	
SPINOCEREBELLAR DEGENERATION	2 (3.1%)		2 (4.2%)	
OTHERS	2 (3.1%)		2 (4.2%)	
	64		48	

しているといえる。

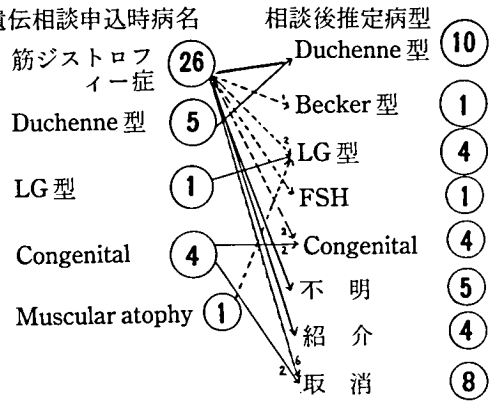
3）遺伝相談にもちこまれた疾患の診断の確実性

またカウンセリング後筋ジストロフィー症ではなく脊髄性筋萎縮症が推定された6名を除き、その申込時診断名とカウンセリング後推定病型を比べると表3のごとくであった。このうち患者についての診断書を持参したのは先天型の1例とDuchenne型2例のみであり、しかもこのうち1例は病型についての記載が無く、カウンセラーが病歴聴取により病型の推定を行なったものであ

表2．相談者の年齢と性

年齢	男	女
16～20	0	1
21～25	2	5
26～30	4	8
31～35	4	7
36～40	2	1
41～45	0	0
46～50	0	2
51～55	2	4
56～60	2	2
61～	1	1

表3



る。すでに述べたように診断名を明らかにすることが遺伝相談の第一条件になるが、現在遺伝相談センターに訪れるクライアントは患者の同胞あるいはその婚約者の両親などが多く、診断名を明確にし得ない理由として以下のようなことがあげられる。

Ⅰ．患者に対する診断が不確実または精査未施行

1．患者がすでに死亡してしまっている

2．患者が遠方在住（外国）

Ⅱ．患者に関する情報が得られない

1．患者について知っている人が死亡してしまっている。

2．よけいな精神的負担を家族特に年老いた両親にかけたくない。

3．患者の家族には秘密あるいは問合わせにくい（縁談の相手の家族が病気の場合）。

4．医療機関に問合わせても資料不足または無回答。

4）診断が不確実な場合の遺伝形式の推定

診断名が判明しなくても問題となっている疾患の遺伝様式と再発危険率について明らかになればよいのであるが、詳細な家族歴より判定可能な遺伝形式を病型別にみると表4のごとくであった。

表4　家族歴より判定可能な遺伝形式

	X R	Sporadic	A D	A R
Duchenne	5	5		
Becker	1	1		
L G		2		2
F S H		1		
Congenital		1		2(3)
Unknown	1	3	1	

5）伴性劣性遺伝形式をとる筋ジストロフィー症の遺伝相談の場で問題とされた個体の患者との関係および時期（表5）

伴性劣性遺伝形式をとると思われる筋ジストロフィー症についての遺伝相談の場で問題とされた個体についてみると表5のごとくであった。ここで結婚前にdefinite carrierと判定されているのはBecker型筋ジストロフィー症患者の娘である。また女性の中で再発危険率の不明なpossible carrierまたはその姉妹、姪などが19人中12人（63.2%）を占めていること、また理論的には全く遺伝的負荷がないと思われる患者の健康な兄弟やpossible carrierの健康な兄弟、健康な息子も相談の対象となっていることは注目すべきである。このことは、主治医の立場の遺伝

表5　伴性劣性遺伝形式をとる筋ジストロフィー症の遺伝相談の場で問題とされた個体の患者との関係および時期

		before marriage	after marriage	pregnant	after birth of patient	after had healthy child
	definite carrier	1			1	
	probable carrier					
女性	possible carrier with 1/2 risk	1	1	1(CPK↑)	1	1
女性	daughter of probable carrier	1				
女性	with ? risk	2			1	1
	sister of possible carrier					4
	niece of possible carrier	3				
	healthy brother	2	1			
男性	brother of possible carrier		1			
男性	healthy son of possible carrier					1

相談ではなく遺伝相談のために来所した人を対象にしている遺伝相談センターの性質も関係していると思われるが、遺伝性疾患をもつ患者および家族に対して遺伝の可能性について告げることも必要であるが、遺伝的負荷が無い個体についてその事実を告げることはもっと重要であることを示唆している。

最も遺伝相談の対象となるべきdefinite carrierまたはpossible carrierが余り含まれていないのは遺伝相談センターという遺伝相談のみを目的とした施設という特殊性によるものである。

〔遺伝相談の実際〕

次に2、3の実例をあげ具体的方法につき述べる。

1．X染色体性劣性遺伝（X—R）の場合

相談例Ⅰ：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（図1）

本症患児を兄弟とおいにもつ3人の女性が相談に来院した。Ⅲ-2は女子医大通院中の患児であり、Ⅱ-3、Ⅱ-10についても他院で診断をうけ、また詳細な病歴聴取より本症であろうことは明確であった。Ⅱ-2とⅠ-2は家族歴上difinite carrierと考えられ、またⅡ-2は血清クレアチンフォスフォキナーゼ（CPK）が高値である。クライアント3人はpossible carrierであり、3人とも血清CPK値は正常であった（条件1）。Ⅱ-6はすでに2才の健康男児（診察済、CPK正常）がある（条件2）。

解析：Bayesの確率論[1)]を応用して、前述の条件を考慮にいれ危険率を算定する。

クライアントⅡ-6の場合（表6）家族歴より保因者である確率は1/2、保因者でない確率が

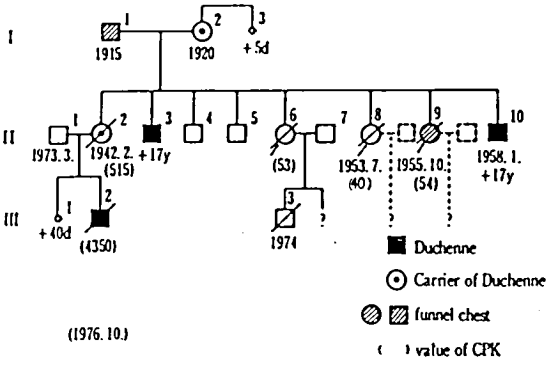


図1　Duchenne型患児をもつ一家系

表6　すでに一人の正常男児をもち，CPK正常であるD-PMDのpossible carrierにおける危険率算定（Bayesの方法）

	保因者である	保因者でない
先験確率	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
条件確率（正常な男児が一人生まれている）	$\frac{1}{2}$	1
（CPKが正常）	$\frac{1}{3}$*	1
複合確率	$\frac{1}{2}\times\frac{1}{2}\times\frac{1}{3}=\frac{1}{12}$	$\frac{1}{2}$
帰納確率	$\frac{\frac{1}{12}}{\frac{1}{12}+\frac{1}{2}}$ $=\left\|\frac{\frac{1}{12}}{\frac{7}{12}}\right\|=\frac{1}{7}$	$\frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{12}+\frac{1}{2}}$ $=\left\|\frac{\frac{6}{12}}{\frac{7}{12}}\right\|=\frac{6}{7}$

保因者である確率　$\frac{1}{7}$

男児が患者である確率（包括的危険率）　$\frac{1}{7}\times\frac{1}{2}=\frac{1}{14}$

1/2（先験確率）。すでに1人の健康男児を出産しているという条件も加えて考える。保因者であって健康男児を出産する確率は1/2保因者でなくて健康男児を出産する確率は1である（条件確率）。さらにDuchenne型筋ジス保因者の2/3は高いCPK値を示すといわれている[2]のでCPKが正常である確率は保因者であれば1/3、保因者でなければ1である（条件確率）。

したがってここで、保因者であって、生んだ男児が正常で、CPKが正常である確率は1/2×1/2×1/3であり、保因者でなくて、生んだ男児が正常で、CPKが正常である確率は1/2×1×1である。したがって「保因者である確率」と「保因者でない確率」の比は1/2×1/2×1/3：1/2×1×1＝1：6で、最終的に保因者である確率（帰納確率）は1/7ということになる。さらにこのクライアントの子供が発症する確率は、男児である確率1/2、男児であって発病する確率1/2であるから1/7×1/2×1/2＝1/28である。言い換えれば男児の1/14に本症が発症することになる。

ここで男児の1/14に発症するという危険率は7％に発症するということであり、やや遺伝的に気になると考えられる。クライアントが望めば、羊水診断により選択的女児出産をすることが可能である。このことに大きな倫理的問題が残されている。それとは別に、選択的男児中絶を行なう場合1/2の確率で正常な男児（将来子孫に本症の遺伝子を伝えない）をも中絶してしまう可能性があり、1/2の確率で保因者である女児を出産することになり、将来子孫に対する遺伝的負荷を大きくすることになる。欧米では、出産前診断が行なわれ、一時は本症の出生前診断に胎児の血清CPK測定が有用であるといわれ脚光を浴びたが[3)-5)]、異常な筋肉組織所見を示す例でもCPK値が正常な例があり、現在のところ実際には応用できない[6)7)]。

またここでは簡単のためCPK値が正常なのは保因者では1/3、正常者では100%として計算した、近年保因者の年齢によりCPK値が高値である率が変化するであろうといわれて議論をよんでおり[8)-12)]、より正確には各年齢ごとに、各施設でdefinite carrierと正常対照者の血清CPK値測定を行い、ある値であった場合、保因者でその値をとる人が保因者のa%、正常者でその値をとる人が正常者のb%という基礎資料を出しておき、ここにはa/bを導入すべきである。

2．常染色体劣性遺伝（AR）性疾患

相談例2：福山型先天筋ジストロフィー症の患児を弟と妹にもつ女性が「自分の子供における本症発症の可能性」を尋ねて来院した。クライアントの弟は26才、かつて福山らにより診断された症例であった。一般に「筋ジストロフィー症はXRである」という中途半端な知識が広がっているため、このクライアントは、「筋ジスは女性を通して遺伝するから」と縁談を断わられたという。

解析：両親にいとこ結婚があり、弟と妹が本症に罹患している。本症はAR[13)]であるので、患者はARの病的遺伝子aのホモ接合体（a a）、両親はそれぞれヘテロ接合体（Aa）である。したがってクライアントのgenetypeは、AA. Aa：aAのいずれか、すなわち外見正常なクライアントが本症の保因者Aaである確率は2/3となる。さらにクライアントが保因者であっても、配偶者が保因者でなければその子供が劣性遺伝子のホモ接合体になる可能性はない。本症の保因者頻度は52～97人に1人とされている[13)]ので、クライアントの子供が本症患児となる可能性は図の下に示したごとく0.0032～0.0017となり、遺伝的にはほとんど問題とならない。

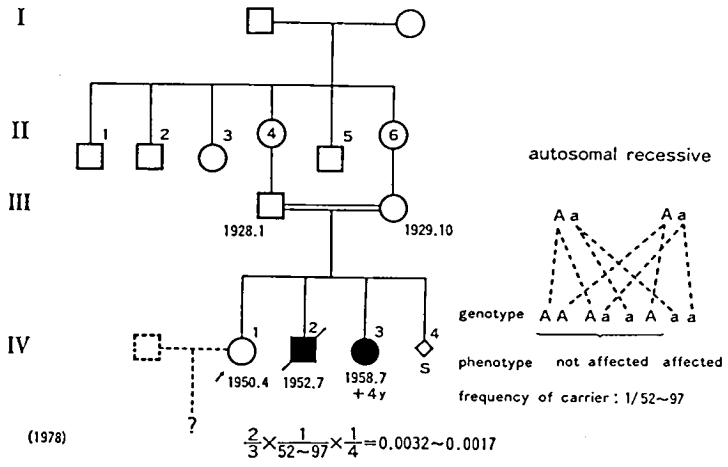


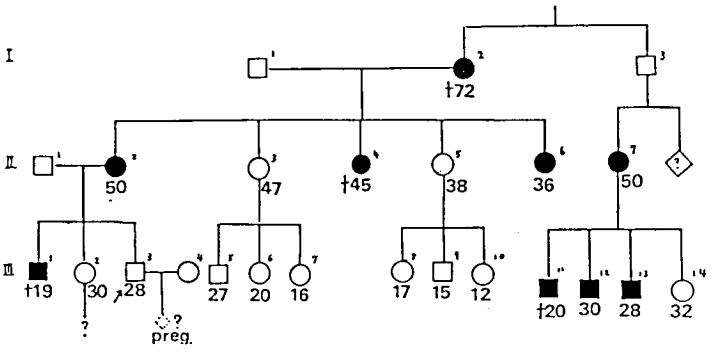
図2　福山型患児をもつ一家系

3．常染色体性優性遺伝（AD）の場合

相談例3：筋緊張性ジストロフィー症

本症患児を兄と母方親族にもつ28歳の男性が（Ⅲ-3）が訪れた。Ⅲ-1、Ⅲ-11、Ⅲ-12、Ⅲ-13は精神薄弱も伴なっているという。病歴聴取上本症であることは明確であった。Ⅲ-4は現在妊娠中でありその子供が本症に罹患するか否かまたⅢ-2の子供についてはどうかを尋ねたいとのことであった。Ⅲ-3診察上筋萎縮は認めず、percussion myotonia, grip myotoniaは認められなかった。

解析：本症の遺伝形式については常染色体性不規則優性遺伝といわれており、その発症年齢、臨床症状に幅がある。常染色体性優性遺伝であれば、図3の国内に示すごとく病的遺伝子Aをもっていれば発病するので外見正常であればその個体は病的遺伝子は持っておらずしたがってその子孫への遺伝的負荷は無いといえる。しかしながら本症のように発症年齢に幅がある場合、あるいは細隙燈検査でしか判断できない白内障や潜在的ミオトニー現象しか示さない病的遺伝子Aのヘテロ接合体（保因者）が存在しうる場合慎重に判断すべきである。本症の発症年齢の累積百分率[14]（図4）を利用してBayesの方法で計算する。本症の遺伝子をもつ個体が28歳の時点で発症していない可能性0.35を用いて計算する（表7）。Ⅲ-3のクライアントが、保因者である可能性0.26、その児が患者である確率0.13である。本人の希望もあり眼科的精査と筋電図検査を行なったがいずれも異常は見出されなかった。Ⅲ-2については遠方在住のため眼科的精査および筋電図検査をうけられるよう他院へ紹介した。Ⅲ-3の児における本症の再発危険率は13%と遺伝的負荷としてはやや高い値が出た。しかし、白内障や筋電図異常も無いこと、またクライアントの母が患者であり罹患母から生まれた罹患児は70/79が先天型であった[14]というデーターを考



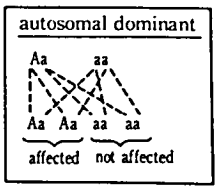
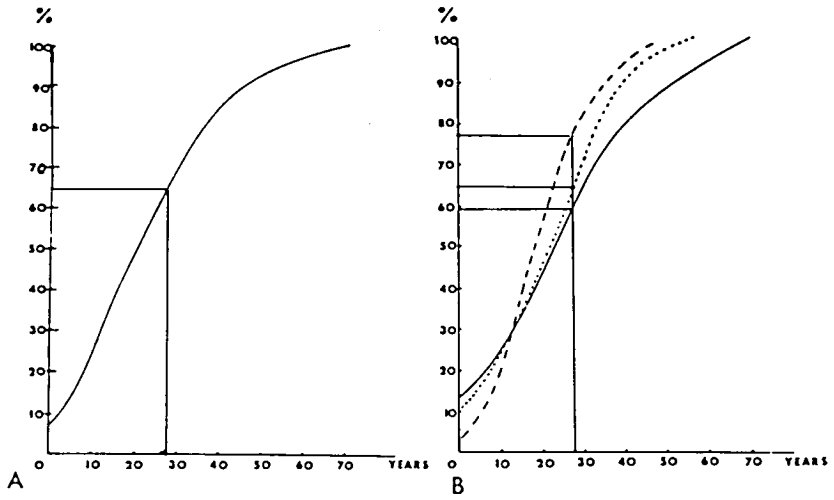


図3　筋緊張性ジストロフィー症の一家系



AGE AT ONSET IN MYOTONIC DYSTROPHY.

図4　Cumulative frequency curve showing age at onset of first symptoms.
A. Data of the author (from Harper, 1977).
B, Other published data (Bell, 1947 ; Thomasen, 1948 ; Klein, 1958).

表7　危険率算定
（Bayesの方法）

	保因者である	保因者でない
先験確率	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
条件確率	0.35	1
複合確率	$\frac{1}{2}\times 0.35$	$\frac{1}{2}\times 1=\frac{1}{2}$
帰納確率	$\frac{0.175}{0.5+0.175}$	$\frac{0.5}{0.5+0.175}$

保因者である確率　0.26

児が患者である確率（包括的危険率）　$0.26\times\frac{1}{2}=0.13$

えあわせればクライアントが遺伝的負荷をもっている可能性およびその児が罹患する可能性は低くなると考えられる。

〔今後の課題〕

以上簡単に遺伝相談の実態とその方法につきのべたが、本邦では最終決断をカウンセラーに求める例が多くまた確率100%という回答が常に求められる。

今後の課題として医学的には

1．保因者診断法の向上（AR, XR疾患）

2．前臨床状態の患者、不全型患者の早期診断法の確立

3．基礎資料（保因者頻度・発病率・年齢別発病累積百分率）の獲得

4．胎児診断法の確立とその倫理的問題の検討⇨早期治療による発病予防法の解明

がのぞまれ、またシステム作りとして

1．患者および家族への正確な情報提供推進

2．患者についての遺伝情報が得られるための登録制度の推進とその適確な管理体制の確立および各医療機関の協力体制の確立

がのぞまれる。しかしあくまでも忘れてならないのは、患者のプライバシーと人権保護そして遺伝相談は患者の家族の幸福のために行なわれるべきであるという原則である。

〔文　　献〕

1）半田順俊：遺伝相談におけるベイズの理論を導入した危険率の推定について、臨床遺伝研究 1：60, 1979.

2）Emery AEH: The use of serum creatine kinase for defecting carriers of Duchenne muscular dystrophy. Milhorat (ed): Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders. (ICS 147).
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967, p 90.

3）Stengel-Rutkowski L, Scheuerbrandt G, Beckmann R, et al : Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. Lancet 1:1359, 1977.

4）Mahoney M J, Haseltine F P, Hobbins JC, et al: Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *N Engl J Med* 297 : 968, 1977.

5）Dubowitz V, van Iddekinge B, Rodeck CH, et al : Prenatal diagnosis in Duchenne muscular dystrophy ; salvage of normal male fetus. Lancet 1: 90, 1978.

6）Ionasescu V, Zellweger H, Cancilla P : Fetal serum-creatine-phosphokinase not a valid predictor of Duchenne muscular dystrophy. Lancet 2 : 1251, 1978.

7）Emery A E H, Burt D, Dubowitz V, et al : Antenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1 : 847, 1979.

8）Nicholson G A, Gardner-Medwin D, Pennington R J T, et al : Carrier detection in Duchenne's muscular dystrophy ; assessment of the effect of age on detection-rate with serum-creatine-kinase-activity. Lancet 1 : 692, 1979.

9) Thomson W H S, Smith I, Elton R A : Carrier-detection rate and age in Duchenne muscular dystrophy. Lancet 1 : 829, 1979.

10) Bundey S, Edwards JH, Insley J : Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Lancet 1 : 881, 1979.

11) Carter C O : Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Lancet 1 : 979, 1979.

12) Nicholson G A, Gardner-Medwin D, Walton J N : Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Lancet 2 : 367, 1979.

13) 大澤真木子：先天型進行性筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝学的ならびに疫学的研究. 東女医大誌48：204, 1978.

14) Harper P S : Myotonic dystrophy. Philadelphia, London, Toronto : W.B.Saunders Co., 1979. 331p. (Major Problems in Neurology Vol. 9 in the series)

プロジェクト

（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ）のまとめ

プロジェクトⅠ．筋ジストロフィー症の疫学的研究

A. Duchenne型の疫学および遺伝学

東京都立神経病院	椿　忠雄
国立療養所南九州病院	中里興文
国立療養所松江病院	笠木重人
東京都神経研	近藤喜代太郎
国立療養所長良病院	桑原英明
国立療養所西別府病院	三吉野産治
国立療養所川棚病院	森　健一郎
国立神経センター	向山昌邦
国立放医研	安田徳一

我国の筋ジス対策のなかで、患家の悩みである遺伝の問題への対応は必ずしも充分とはいえない。プロジェクト研究IAの目的は、この方面への活用を念頭において、国立療養所筋ジス施設の協力で得られたDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者の資料を分析し、その他、上記の目的に沿う調査研究を行なうことである。

Ⅰ　研究グループの構成

全施設からの希望者でプロジェクトチームIAを作り、全施設からDMDの資料を集め、それを共用して6つの分担研究課題（実態、遺伝、疫学、保因者、女子例、双生児例）について分担研究を進める他、種々の活動を共同して行った。この過程の詳細は54年度研究報告書P.P 4～8にのべられている。このチームは53年度にプロジェクトチームⅠとして発足し、のちに先天型の研究を行なうチームができて、夫々IA．IBと呼ばれることになったものである。両者の母体である当班は本年度で解散するので、IAとしても、着手した研究を完成、総括し、未解決の問題点を指摘する必要がある。

Ⅱ　従来の成果

これはメンバー独自の分担研究課題と、チームが共通に進める共同研究課題とに分けられる。IAの研究の特色は、各分担研究者が必要とする情報を調整し、1患者1票主義の共通の調査個票をつくり、一括調査した結果を共同利用して分担研究を進めた点にある。

1．分担研究課題

これらは現在、最終的報告を急いでいる。つぎはすでに研究報告書に記載された成果の要約で

ある。

実態（長良病院・桑原英明）

発病は平均3才、診断は同6才、その76%は大学・国公立病院だが、集検でも3%、入所は3～25才で最頻値は9才、その動機の60%は通学、看護困難、その時点の障害は独歩29%、歩行困難27%、歩行不能35%、などの実態が示された（54年度報告書P．5）。

遺伝、疫学（南九州病院・中島洋明，のち中里興文，松江病院・笠木重人、新潟大のち都神経研・近藤喜代太郎，放医研・安田徳一）

当班での家系資料が集まる以前に得られた資料をMorton（1959）の分離比解析法によって分析して、1）DMDの新生男児における発生率21.7×10^{-5}、2）有病率5×10^{-5}、3）我国の推定患者数2,430、4）約95%の患者は完全滲透の伴性劣性遺伝（XR）に従うが、のこりは単劣性（AR）に遺伝する、などの事実が判明した（54年度報告書P.P 48—52）。

突然変異率は6.3×10^{-5}／世代／坐位ときわめて高かった。DMD児の出生時の父母年令の分析によれば精子，卵子における突然変異率の差はなかった（55年度報告書PP. 32～35）。

地域集団におけるDMDの調査は鹿児島県で広範に行われた。47～55年の、小学校へのアンケートをふくむ多くの情報源から得た症例の全例の診察が行われ、DMD 42家系45名が確認され、有病率は2.55×10^{-5}であった（55年度報告書PP. 16～21）。

保因者（都神経研・近藤喜代太郎）

CPKを用いた保因者検査の実態が調べられた。CPK測定には種々の方法があるが、各施設が独自の方法を用いているため、測定法の互換性に問題があることが示された（54年度報告書PP. 6～7, 56年度報告書PP. 2～3）。

CPK検査の行われた近親者の割合は父17.2、母38.2、兄弟2.8、姉妹3.1%で、全体として低く、とくに前向的遺伝相談に有効な姉妹での率がきわめて低かった。また、家系図上、確実に保因者と考えられる母のCPK値異常率は57.6%で、欧米の報告よりやや低かったが、これは検査時の母年令がやや高いためと思われた（57年度報告書PP. 88～89）。

女子発症（川棚病院・森健一郎）

DMDの女子発症の機序はARの場合もあるが、XRでは、1）Lyon機構によるヘテロ保因者のかるい発症、2）ホモになったための発症、3）染色体異常を伴い、DMD座位が半接合になったための発症、があるが、2）の実例は知られていない。近年、X染色体と常染色体の平衡部分転座を伴なう孤発性女子DMDの報告が相次ぎ、転座した常染色体は不定であるのに、XはつねにX_{p21}であることから、この位置にDMD座位があることが示唆された。

IAの資料では、収集されたDMD 675中女子は9であったが、別に集めた例を加えて12例が集められた。その分析結果は本年度報告書に分担研究者から直接に報告される予定である。

双生児発症（西別府病院・三吉野産治）

双生児資料は罹患における遺伝と環境の役割を知るのに有効である。IAの資料では675中、一致対concordant pair 2組、不一致対discordant pair 4組、計8例あった。この資料の詳細は目下、分析中である。

なお、IAのメンバー以外の班員も関連事項の研究を行っている。これらの紹介はここでは避けるが、それぞれ、当班の研究報告書に載せられている。

2．共通研究課題

つぎはその主な成果である。

臨床的特徴などの分析

各施設からIAに寄せられた調査個票は上記の分担研究に必要な情報が共通に集められるように工夫されているが、それには臨床的事項もふくまれている。この部分の分析は共同研究課題として取扱い、本部で一括集計した。これまで675例が集められたが、621例の段階で、主な事項の単純集計を行なった（57年度報告書PP. 4～15）。

現在、この資料は電算化され、最終的分析を急いでいるが、その方法は本年度報告書に近藤喜代太郎の分担研究報告の形でのべられている。これはDMDの臨床、遺伝に関する世界最大の資料であり、昭和39年以来の国療筋ジス施設の努力の結晶であるので、周到な分析を行ない、班内外の利用に供すべきものである。

遺伝相談システムの開発

IAの目的はこの点に応用すべき基礎的知見を整えることである。勿論、この問題は各施設の診療行為そのものであり、実施の可否、方法等は各施設が独自に判断されるべきことであるが、共通した問題も少なくない。

DMDの遺伝についてとり得る最大限の対策は；

1）患者の悉皆的検出と継続的な家系単位の登録（ハイリスク登録）

2）女性近親者の悉皆的保因者検査

3）遺伝相談

4）集団スクリーニングによる超早期診断、つぎの妊娠への早期対策

5）集団スクリーニングによる保因者の超早期検出と前向的遺伝相談、である。

このうち、1）は遺伝病の総合対策の前提であり、将来、病者を生ずる可能性のある家族（ハイリスク家族）の地域的登録を継続して行なうものである。2）はDMD児の母と母方女性が対象であるが、とくに重要なのは患児の姉妹である。3）で問題になるのは、個々のケースでの診断、遺伝機構（単劣性か、新しい伴性劣性突然変異か、保因者を経た伴性劣生遺伝か）、近親者、とくに母のつぎの出産における発病確率などで、その結果、出産手控え、中絶、とくに男子胎児

の選択的中絶などの対策がとられ、また発病確率がきわめて小さい場合、患家を安心させることができる。

これらの3項目は、患家の希望と医療側の意志があれば、現在の我国の筋ジス対策のなかでも技術的には実行可能であるが、4）、5）は将来の課題であり、昭和52年度から厚生省が行っている「先天代謝異常症スクリーニング事業」とも関連している。

外国の実情をみると、DMDの診療は特定施設へ集中する傾向を増し、神経医、リハ医、遺伝医が関与する総合対策がとられている。症例登録は北欧国、英国北部のスコットランド、ドイツ、ブラジル、西オーストラリアなどで行われている。母，姉妹の保因者検査、遺伝相談は多くの国で100%近く行われ、西オーストラリアでは、検出された保因者のほぼ全部が男子中絶を希望し、発生率は1/3に減じ、新患は新移民、新突然変異例のみとなった。

外国における注目すべき新動向は、CPKの超微量測定法による新生児集団のスクリーニングで、英国北部、フランスの一部、ドイツ全土で行われ、病前診断によって早期治療と患家の精神的準備、前向的遺伝相談、家系登録とのリンケージなどが行われている。保因者の集団スクリーニングは各地とも検討段階にある。

一方、我国では患者の療育は外国と比べても充実しているが、遺伝面の対策が遅れている。しかしそれには我国の国情がふかく係わっているので、外国での対策そのままの導入ではなく、我国の患家側，医療側が受けいれられる対策を、暗中模索してゆくべきである。この点で当面、必要なことは；

1）患家の希望、意見の把握

2）医療側の実情、希望、意見の把握

3）当班でなし得ることの検討、実施

などであるが、1）については大きな個人差が予想され、しかもそのような個別の状況に応じて対応すべき問題でもあるので、プロジェクトIAでは画一的調査を見合せ、数量的には把握していない。しかし我々の経験では、科学的態度に同情をこめて説明すれば理解が得られ、遺伝をふくめ、DMDに関する知識を求める真剣な態度に接する場合が多く、何も知らないことへの不安を聞くことも少くない。

一方、2）について、IAは国療施設医師46名の意見をアンケート調査し、56年度報告書PP. 2～10に報告した。その要点は、48%が遺伝相談を経験し、20%が男子胎児中絶について患家から相談をうけた。国療施設の遺伝対策の充実を望む医師は74%で、その内容（複数回答可）は、母の保因者検査の徹底24名、姉妹の保因者検査の徹底23、遺伝相談の徹底28、男子胎児中絶の助言、婦人科との連絡体制など12、勉強会、講習会など8、担当医用パンフ13、患家用パンフ11、その他2であった。

以上の諸点は57年度研究報告書PP. 13～15に詳しくのべられている。

Ⅲ　遺伝対策に関するワークショップ

本年度におけるIAの最大の成果は、10月29日、「筋ジストロフィー症の遺伝対策」と題するワークショップを立案したことである。これは班全体の行事であるが、企画方針はIAの研究目的に沿ったものである。

つぎはその演題（演者）である。

1）国療筋ジストロフィー症施設における遺伝対策の実態と問題点（三吉野産治）

2）Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝と発生予防（近藤喜代太郎）

3）Duchenne型筋ジストロフィー症の保因者検査（杉田秀夫）

4）新生児スクリーニングと筋ジストロフィー症（成瀬浩）

5）遺伝相談の問題点（大沢真木子）

これらの個々の内容は、各演者によって本報告書で直接に報告されているので、ここではのべないが、このワークショップは我国のDMD研究者が遺伝の問題を総合的に検討した最初の試みとして、記憶されるべきものである。

このワークショップ後にひらかれた拡大プロジェクト会議においては、数多くの担当医によって国療筋ジス施設における遺伝の問題の現況が生々しく語られ、今後の方向について討論が行われ、「遺伝相談は好むと好まざるとにかかわらず、行なわざるを得ない」との認識で、意見のほぼ一致をみた。

遺伝相談を実施する場合、欧米で行われているような積極的かつビジネスライクな保因者告知や発育確率の説明は、我国の実情に合致せず、また遺伝相談専門家が極めて少なく、偏在している現状と、家族との接触の頻度など、解決困難な問題が多いことが指摘された。

これらの点を考慮すると、家族との人間関係が最も良く形成されている療養所の担当医が遺伝相談を行うことが望ましく、告知時期については患者、家族の態度を良く見極めて対応するなど、対応が個別的であるべきことが強調された。実施に当っては一定の指針となるようなマニュアル作成の要望がだされ、患家用の教育的な内容を持つものと併せ、作成の方向で進めることが申し合わされた。

また、これまでに集められた資料の利用、管理について、1）国療施設の多角的な利用を歓迎すること、2）使用については協力施設の了承を得ること、3）総合的な研究目的のためのシステムを作ることが決定され、また資料の散逸を防ぐために、データバンクを作ることが要望された。

Ⅳ　結論と残された問題

国療筋ジス施設の遺伝対策のため、IAの諸活動は有用な基礎的知見を整えた。今後、各施設

と協議し、この方面の充実を計って行くべきである。

IAの研究は昭和53年以来、6年間行われ、上記のような成果を得たが、つぎの諸点が未定または持ち越しになっている；

1）分担研究の終了と結果の公表

2）家系資料の最終的分析

3）同上資料の今後の取扱い

4）国療筋ジス施設における遺伝相談システムの樹立

1）は、IAの発足当初の申し合せで各分担研究者が資料を自由に用いて研究し、班会議および班の研究報告書に個人的な分担研究として報告し、かつ原著として学術誌に投稿することになっている。また、2）はすでに資料の電算化を終え、近藤喜代太郎の手で分析が進められている。

一方、3）については、上記の拡大プロジェクト会議の申し合せに従って、資料を提供された施設の範囲で今後の取扱いに関する意見を訊ねた結果、個有名詞をふくめた全コード化資料を送附し、自由に使用する、という考えが殆んどであった。そこで近くこの方針で資料を送附する予定である。この場合、自施設の資料が他施設で使用され、その逆も起るので、使用に先立って関係施設の諒解を得ることが申し合わされた。

尚、この討論の際、多くの施設から、種々の研究グループからバラバラに調査票記入依頼があって困るので、死亡、退院例をふくめてデータバンクを作っておいて、共同利用しては、という希望がだされたが、結論は得られていない。

最後に4）であるが、これは本来、各施設の診療行為そのものでもあるため、IAとしては、各施設に共通の学問的、技術的問題の協議にとどめ、実施はその意志のある施設の自由に委ねるべきであると考えている。

プロジェクトI　筋ジストロフィー症の疫学的研究

B．先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究

東京女子医大小児科　福山幸夫
国立療養所宇多野病院　西谷裕
徳島大学小児科　宮尾益英
国立療養所八雲病院　篠田実
国立療養所西別府病院　三吉野産治
東京女子医大小児科　大沢真木子

〔目　的〕

小児期の筋ジストロフィー症の中では、我国でDuchenne型に次で多いと思われる[1)2)3)]先天性進行性筋ジストロフィー症（CMD）の遺伝に関する基礎資料を得ること。

I　CMD患者数の把握

II　本邦におけるCMDの発生頻度，罹病率をできるだけ正確に把握するための方法論の検討

III　CMDの遺伝学的分析

IV　CMDの成因解明に役立つ検査法の基準化

〔方　法〕

昨年度改良作成した調査用紙を用い、全国の大学病院小児科および祖父江班班員所属の施設を対象に、昭和52年1月から57年12月末までに各科を受診した患者を尋ねるアンケート調査を行った。その際の診断の手びきは以下のごとくである。

先天性進行性筋ジストロフィー症診断の手びき

A．基本条件

1．満1歳以前の発症

2．運動発達遅延

3．全身性左右対称性筋弱力

4．腱反射低下ないし消失

5．血清クレアチンキナーゼ（CK）値上昇

6．筋生検を施行している場合は筋ジストロフィーとして適合する所見を認めること。また他の既知疾患としての所見を認めないこと。

B．必ずしもなくてもよい条件

7．中枢神経症状（精神遅滞，けいれんなど）

8．関節拘縮

9．仮性肥大

10．筋生検の実施

〔結　　果〕

1．アンケート回収率および回収例数

全国の大学病院小児科97科のうち70科（72%）より回答を得、また祖父江班班員の所属施設46のうち23科（50%）より回答を得た。回答のあった症例を病型別にみると福山型277例、その他の型52例、未確認例15例、不明16例であった。

2．本籍および現住所の都道府県別患者数（表1～3）

本籍および現住所別患者数は表1～3に示すごとくで本籍地でみると福山型は東京，愛知，大阪の順に多く、その他の型では岡山，広島，静岡の順に、未確認例は石川県が最も多かった。現住所別では福山型は東京，京都，愛知の順に、その他の型は静岡，広島，岡山の順に、未確認例は石川県が最も多かった。福山型では沖縄県を本籍とする患者も3名存在した。

3．生年別患者数

患者の生まれた歴年別に数をみると表4のごとく1940～1983年に分布していた。福山型につい

表1　福山型 本籍・現住所別家系数

県名	本籍	現住所	県名	本籍	現住所	県名	本籍	現住所
北海道	11	12	石川県	2	2	鳥取県	3	3
青森県			福井県			島根県	3	3
岩手県			山梨県	2		山口県	8	8
宮城県	2	1	長野県	3	3	徳島県	6	5
秋田県			岐阜県		1	香川県	2	2
山形県	4	3	静岡県	1	1	愛媛県	2	4
福島県	3	4	愛知県	10	22	高知県	1	1
茨城県	5	7	三重県			福岡県	7	13
栃木県	4	4	滋賀県	2	2	佐賀県	2	2
群馬県	7	8	京都府	4	26	長崎県	7	5
埼玉県	7	16	大阪府	10	15	熊本県	9	6
千葉県	7	10	兵庫県	2	7	大分県	4	4
東京都	27	29	奈良県	3	1	宮崎県	1	1
神奈川県	3	5	和歌山県			鹿児島県	5	4
新潟県		1	岡山県		2	沖縄県	3	1
富山県	3	2	広島県	6	10	不明	75	10

表2　本籍・現住所別家系数（その他）

県名	本籍	現住所	県名	本籍	現住所	県名	本籍	現住所
北海道	2	3	石川県			鳥取県		
青森県			福井県			島根県		1
岩手県			山梨県	1		山口県	1	1
宮城県			長野県			徳島県		
秋田県			岐阜県			香川県		
山形県	1	1	静岡県	5	8	愛媛県	1	1
福島県			愛知県		1	高知県		
茨城県			三重県			福岡県	3	2
栃木県	2		滋賀県			佐賀県	1	
群馬県			京都府			長崎県		
埼玉県	1	2	大阪府	3	7	熊本県		
千葉県			兵庫県	4	2	大分県		
東京都	4	5	奈良県			宮崎県		
神奈川県	1	2	和歌山県			鹿児島県		
新潟県			岡山県	6	6	沖縄県		
富山県			広島県	6	8	不明	10	2

表3　本籍・現住所別家系数（未確認）

県名	本籍	現住所	県名	本籍	現住所	県名	本籍	現住所
北海道			石川県	3	4	鳥取県		
青森県	2	2	福井県			島根県		
岩手県			山梨県			山口県		
宮城県			長野県			徳島県		
秋田県			岐阜県			香川県		
山形県			静岡県			愛媛県		
福島県			愛知県			高知県		
茨城県	1	1	三重県			福岡県		
栃木県			滋賀県			佐賀県		
群馬県			京都府		1	長崎県		
埼玉県			大阪府		2	熊本県		
千葉県		1	兵庫県			大分県	1	1
東京都		1	奈良県		2	宮崎県		
神奈川県			和歌山県			鹿児島県		
新潟県			岡山県	1		沖縄県		
富山県			広島県			不明	7	

てみると1960年以前に生まれたのは各年1名以下、1961年～1971年は5～10名、1972年～1982年は15～20名前後であった。このことは今回の対象症例を1977年1月～1982年12月末までに各科を受診した症例としたことと関連していると思われる。

4．生まれ月別患者数

患者の生まれ月別に患者数をみると表5のごとくであり、福山型では1月生まれ、7月生まれ

表4　生年別患者数

年	福山型	その他	未確認	年	福山型	その他	未確認	年	福山型	その他	未確認
1940		1		1962	4	2		1973	11	8	1
1952	1			1963	2			1974	22	3	1
1953				1964	10			1975	22	7	
1954				1965	9			1976	17	2	1
1955	1			1966	5			1977	22	7	2
1956				1967	9		2	1978	19	4	2
1957	1			1968	9	2		1979	10	2	
1958	1		2	1969	9	1		1980	17	2	
1959	1			1970	10		1	1981	17	2	
1960	1			1971	8	2	1	1982	12	3	2
1961	5			1972	17	3		1983	1	1	
								不明	4		

表5　生まれ月別患者数

誕生月	福山型		その他		未確認		不明	
	患者数	%	患者数	%	患者数	%	患者数	%
1月	39	14.1	6	11.5	0		3	18.6
2	19	6.9	5	9.6	0		0	
3	22	7.9	4	7.7	1	6.6	0	
4	21	7.6	4	7.7	2	13.4	1	6.3
5	19	6.9	2	3.9	1	6.6	2	12.5
6	19	6.9	4	7.7	3	20.0	1	6.3
7	31	11.2	2	3.9	1	6.6	2	12.5
8	25	9.0	6	11.5	3	20.0	1	6.3
9	15	5.4	5	9.6	2	13.4	2	12.5
10	24	8.7	3	5.8	1	6.6	2	12.5
11	18	6.5	6	11.5	0		1	6.3
12	20	7.2	5	9.6	1	6.6	0	
不明	5	1.8	0		0		1	6.3
計	277		52		15		16	

が多く、その他の型では1月生まれ、8月生まれ、11月生まれが、未確認例では6月生まれと8月生まれが多かった。

5．母体の妊娠前・妊娠中・分娩時の異常

母体の妊娠前・妊娠中・分娩時の異常は、表6～8に示すごとくであった。妊娠前の異常とし

表6　福山型　母体の妊娠分娩歴の異常　（合計例数　277）

	事項	有 例数	(%)	無 例数	(%)	不明 例数	(%)
妊娠前	排卵誘発剤服用	3	1.1	187	67.5	87	31.4
	経口避妊薬服用	1	0.4	181	65.3	95	34.3
	X線多量被曝	3	1.1	185	66.8	89	32.1
	人工流産	17	6.1	151	54.5	109	39.4
妊娠後	感冒罹患	34	12.3	161	58.1	82	29.6
	発熱	10	3.6	175	63.2	92	33.2
	感冒薬服用	21	7.6	167	60.3	89	32.1
	栄養剤服用	9	3.2	173	62.5	95	34.3
	出血	28	10.1	170	61.4	79	28.5
	流産防止薬投与	18	6.5	172	62.1	87	31.4
	貧血	23	8.3	172	62.1	82	29.6
	妊娠中毒症	22	7.9	179	64.6	76	27.4
	タバコの喫煙	7	2.5	128	46.2	142	51.3
	アルコール飲用	6	2.2	128	46.2	143	51.6
分娩時	仮死	40	14.4	102	36.8	135	48.7
	骨盤位	27	9.7	185	66.8	65	23.5
	早産	15	5.4	211	76.2	51	18.4
	予定日超過	46	16.6	174	62.8	57	20.6
	微弱陣痛	32	11.6	168	60.6	77	27.8
	吸引分娩	22	7.9	156	56.3	99	35.7

表7　その他　母体の妊娠分娩歴の異常　（合計例数　52）

	事項	有 例数	(%)	無 例数	(%)	不明 例数	(%)
妊娠前	排卵誘発剤服用	0	0	43	83	9	17
	経口避妊薬服用	0	0	43	83	9	17
	X線多量被曝	0	0	44	85	8	15
	人工流産	3	6	41	79	8	15
妊娠後	感冒罹患	3	6	37	71	12	23
	発熱	1	2	40	77	11	21
	感冒薬服用	0	0	39	75	13	25
	栄養剤服用	1	2	39	75	12	23
	出血	4	8	40	77	8	15
	流産防止薬投与	3	6	39	75	10	19
	貧血	4	8	38	73	10	19
	妊娠中毒症	4	8	41	79	7	13
	タバコの喫煙	0	0	31	60	21	40
	アルコール飲用	0	0	31	60	21	40
分娩時	仮死	5	10	41	79	6	12
	骨盤位	2	4	45	87	5	10
	早産	0	0	46	88	5	10
	予定日超過	8	15	39	75	5	10
	微弱陣痛	4	8	41	79	7	13
	吸引分娩	5	10	42	81	5	10

表8　母体の妊娠分娩歴の異常（未確認）

M=15

	事項	有 例数	有 (%)	無 例数	無 (%)	不明 例数	不明 (%)
妊娠前	排卵誘発剤服用	0	0	11	73	4	27
	経口避妊薬服用	0	0	11	73	4	27
	X線多量被曝	0	0	11	73	4	27
	人工流産	0	0	11	73	4	27
妊娠後	感冒罹患	0	0	7	47	8	53
	発熱	0	0	8	53	7	47
	感冒薬服用	0	0	6	40	9	60
	栄養剤服用	0	0	6	40	9	60
	出血	0	0	9	60	6	40
	流産防止薬投与	0	0	6	40	9	60
	貧血	1	7	8	53	6	40
	妊娠中毒症	1	7	10	67	4	27
	タバコの喫煙	0	0	2	13	13	87
	アルコール飲用	0	0	2	13	13	87
分娩時	仮死	1	7	13	87	1	7
	骨盤位	1	7	12	80	2	13
	早産	0	0	14	93	1	7
	予定日超過	2	13	11	73	2	13
	微弱陣痛	1	7	10	67	4	27
	吸引分娩	2	13	11	73	2	13

て福山型では排卵誘発剤の服用とX線多量被暴を各々1.1%に認め、人工流産も6.1%に認めたが、その他の型では人工流産を6%に認めるのみ、未確認例では何も異常を認めたものはいなかった。

妊娠中の異常では福山型では感冒罹患が12.3%、出血が10.1%と最も多く、その他の型では、出血・貧血・妊娠中毒症が8%で最も多く、未確認例では貧血・妊娠中毒症が7%で最も多かった。

分娩時の異常では、福山型では予定日超過を示したものが16.6%と最も多く、次で仮死14.4%、微弱陣痛11.6%であった。これに対しその他の型でも予定日超過を示したものが15%と最も多く、次に多かったのが仮死と吸引分娩で各々10%に認めた。未確認例でも予定日超過を示したものと吸引分娩になった者が最も多く13%であった。

6．検査所見の異常

収集された症例の異常検査所見をみると表9～11のごとくであった。

福山型についてみると検査所見につき判明したものの中では各検査で異常を示したものの割合は筋生検100%、心電図38.2%、脳波58.2%、頭部CT 87.3%、眼底16.7%、髄液7.8%である。

その他の型では、筋生検100%、心電図13.5%、脳波35.5%、頭部CT 47.8%、眼底0%、髄液0%である。

また未確認例では筋生検100%、心電図44.4%、脳波50%、頭部CT 60%、眼底0%、髄液0%であった。

表9　①福山型

所見 / 検査	正常		異常		未検		不明	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
筋生検	0	0	180	65.0	27	9.7	70	25.3
心電図	107	38.6	66	23.8	18	6.5	86	31.1
脳波	86	31.1	120	43.3	24	8.7	47	16.9
頭部CT	20	7.2	137	49.5	56	20.2	64	23.1
眼底	85	30.7	17	6.1	70	25.3	105	37.9
髄液	47	16.9	4	1.4	106	38.4	120	43.3

表10　②その他

所見 / 検査	正常		異常		未検		不明	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
筋生検	0	0	38	73	13	25	1	2
心電図	32	62	5	10	11	21	4	8
脳波	20	39	11	21	18	35	3	6
頭部CT	12	23	11	21	24	46	5	10
眼底	24	46	0	0	20	39	8	15
髄液	11	21	0	0	29	56	12	23

表11　③未確認

所見 / 検査	正常		異常		未検		不明	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
筋生検	0	0	5	33	4	27	6	40
心電図	5	33	4	27	4	27	2	13
脳波	4	27	4	27	4	27	1	7
頭部CT	2	13	3	20	8	53	2	13
眼底	4	27	0	0	8	53	3	20
髄液	4	27	0	0	9	60	2	13

7．遺伝分析

1）近親婚　16家系5.8%に認められた。患者の生年が主に1952年～1983年に分布していたので、今泉ら（1975）[4]の資料による1952～1972年に結婚した人の一般集団の近親婚の頻度(1.33%）と比べてみると約4.4倍であった。

2）同胞内発症は54例、同胞＋いとこ発症を1家系に認めたが累代発症は1家系も認めなかった。

8．臨床像の異った症例の家族内発症例の文献展望

昨年の報告書に求べた塚越ら[5]、桑島ら[6]、西川ら[7]、板垣ら[8]、陸ら[9]の報告に加えて、陸ら[10]のLG syndromeの父親と福山型の娘の同一家族内発症の報告がある。この父親と母親は、またいとこ結婚であり、3人の子供のうち2例は福山型、1例は脳性麻痺の診断をうけている。彼らはLG syndromeと福山型の遺伝子が対立遺伝子の関係にあるのではないかと提唱している。

〔ま　と　め〕

今年度は本プロジェクトチームの研究3年目にあたり、全国の祖父江班班員所属の施設および大学病院小児科を対象に調査を行い、多数例の資料を得ることができた。

調査用紙回収に時間がかかり詳細な分析をするに至らなかったが、これら調査データをもとにより詳細な分析を行う予定である。

最後に本調査に御協力頂いた諸氏に深謝する（表12）。

表12　先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究
研究協力者名

班長	東京都立神経病院	椿　忠雄，別府宝園	
班員	国立療養所宇多野病院	西谷　裕，柱埋泰子	
	国立療養所西別府病院	三吉野産治，柳辺安秀，大迫	
	国立療養所八雲病院	福田　実	
	国立療養所西多賀病院	佐藤　元，名取徳彦	
	国立療養所東埼玉病院	井上　満，四倉正之，石原　幸	
	国立療養所下志津病院	飯田政雄，中野今治	
	国立療養所箱根病院	村上慶郎	
	国立療養所神経センター	向山昌邦，平山義人	
	国立療養所医王病院	吉田克巳，喜多京子，宮丸直子	
	国立療養所兵庫中央病院	高橋桂一，中沢通人	
	奈良県立医科大学神経内科	高柳哲也，小長谷正明	
	国立療養所西奈良病院	植井　茂，渋谷信治	
	国立療養所松江病院	中島敏夫，芸木晋人	
	国立療養所原病院	和田正士，井田慶三	
	広島大学医学部第３内科	鬼頭昭三，安部明夫，広中雅俊	
	国立療養所徳島病院	松富　豊	
	徳島大学医学部小児科	宮尾益英，河野　登，田村保憲	
	国立療養所川棚病院	松尾宗祐，木原正高	
	国立療養所再春荘	安武敏明，寺本仁郎	
	国立療養所南九州病院	泉松克政，佐野雄二	
	東京女子医大	中田恵久子，川井未加子，岡田典子，大沢真木子	
	大学小児科		
	北海道大学	松本脩三，石川　丹	
	旭川医科大学	長　和彦	
	弘前大学	横山　雄，武部泰俱	
	山形大学	林　正，檜山陽司，仁藤敏昭	
	福島県立医科大学	鈴木　仁，今野金裕	
	群馬大学	黒梅恭芳，市川恵美子	
	自治医科大学	鴨下重彦，下泉秀夫	
	独協医科大学	市村登勇	
	筑波大学	萩田敬次郎，藤原順子	
	埼玉医科大学	前田和一，小出博義	
	日本大学	馬場一雄，権原弘章	
	日本大学附属駿河台病院	北川照男，津田正彦	
	帝京大学	藤井良知，阿部敏明	
	日本医科大学附属第一病院	植田　穣，橋本　清	
	順天堂大学	加藤英夫，大塚親敏，豊納啓子	
	東京大学	小林　登，栗原栄二	
	東京医科歯科大学	矢田純一，岩川善英	
	千葉大学	中島博徳，田辺	
	慶応義塾大学	小佐野　満，山田哲也	
	昭和大学	奥山和男，滝田誠司，田角　勝	
	東邦大学大橋病院	青木継稔，舘野昭彦	
	横浜市立大学	松山秀介，木村清次	
	北里大学	坂上正道，八代公夫，本田虔夫	
	金沢大学	谷口　昂，平谷美智夫	
	浜松医科大学	五十嵐良雄，市村みゆき	
	[illegible]	熊谷俊幸（鈴木　栄）	
	名古屋大学市立大学	和田義郎，栗屋康子，石川達也	
	京都大学	三河春樹，奥野武彦	
	大阪医科大学	美濃　貞，春日井　修	
	大阪市立大学	一色　玄，金　正義，周山逸人	
	大阪大学	薪内百治，尾上幸子，安部治郎，三牧孝至	
	神戸大学	松尾　保，児玉荘一	
	兵庫医科大学	和田博義，田中尚子，服部益治	
	岡山大学	木本　浩	
	川崎医科大学	守田哲朗，中村　誠	
	川崎医科大学附属病院	梶谷　鑫，井上満夫，浅木秀樹，田中　勲	
	山口大学	梶井　正，立花秀俊，塚原正人	
	愛媛大学	松田　博，長尾秀夫	
	産業医科大学	山座　稔	
	福岡大学	小田祐一，満留昭久	
	久留米大学	山下文雄，加藤裕久，松石豊次郎，片渕幸彦	
	佐賀医科大学	植田浩司，徳川　健	
	熊本大学	松田一郎，三池輝久	

〔文　　献〕

1）福山幸夫、平山義人、鈴木暘子、鈴木まきゑ、横田淳子、大沢真木子：先天性進行性筋ジストロフィー症の診療実態調査。
沖中重雄（編）筋ジストロフィー症の病因究明に関する研究、昭和50年度研究報告書、1976年3月、P125～126

2）大沢真木子：先天型進行性筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝学的ならびに疫学的研究、東女医大誌48：204～241、1978

3）Takeshita, K, Yoshino, K, Kitahara, T, Nakanishi, T, and Kato, N : Survey of Duchenne type and congenital type of muscular dystropy in Shimane, Japan. Jpn J. Hum Genet 22 ; 43～47, 1977

4）Imaizumi Y, Shinozaki N, Aoki H : Inbreeding in Japan : Result of a nationwide study. Jpn J Hum Genet 20 : 91～107, 1975

5）塚越　広、豊倉康夫、岩田　誠、杉田秀夫、村田俊一：福山型先天性筋ジストロフィー症の一剖検例、沖中重雄（編）厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集（Ⅱ）1973、25～30

6）桑島克子、三杉信子、小宮和彦：水頭症を伴った重症心身障害児にみられた進行性筋ジストロフィー症の１例、脳と発達1974、６：29～35

7）西川光夫、植田啓嗣、中田俊士、伊藤友昭、大原俊樹：筋ジストロフィー症の病型分類、沖中重雄（編）厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集（Ⅱ）1973、50～60

8）板垣泰子、坂本吉正、西谷　裕：特異な病型を呈した筋ジストロフィー症の同胞例、臨床神経1980、20：897～903
9）陸　重雄、小長谷正明、衣斐　達、祖父江逸郎：同胞例にみられた福山型先天性筋ジストロフィー症の検討、臨床神経1982、22：216～222
10）陸　重雄、熊谷俊幸、祖父江逸郎：福山型先天性筋ジストロフィー症とLimb-girdle syndromeの家族内発生、臨床神経学1983、23：711～716

プロジェクトII

機能障害の進展過程と臨床評価の基準化

東京女子医大小児科　福山幸夫
奈良医大神経内科　高柳哲也
国立療養所徳島病院　松家豊
国立療養所西多賀病院　佐藤元
愛媛大学整形外科　野島元雄
東大リハビリテーション部　上田敏
国立療養所刀根山病院　伊藤文雄
国立療養所原病院　和田正士
国立療養所西別府病院　三吉野産治
国立療養所鈴鹿病院　飯田光男
東京女子医大小児科　大沢真木子

〔目　　的〕

全国調査による進行性筋ジストロフィー症例の蒐集を行い、本症の機能障害の進展過程の解析を行い、さらに臨床評価の基準化を目標とする。

〔方　　法〕

昨年度すでに本班にて完成した調査用紙を用いて、1982年4月現在の患者の状態を調査し、30施設（別表）のDuchenne型（D）708例と肢帯型（LG）129例を蒐集した。その一部は既に昨年度報告したが、今年度はさらに集大成して報告する。

〔結　　果〕

1．本班による機能障害度別の症例数は表1の如くであり、IV度までが少く、歩行不能期にて、イの2～4、ロの1～3が多い。

2．年令別の分布は図1にDとLG別に示されている。

Dは4歳より33歳に及び、平均年令は14.48歳となり、25歳以上が37例となり、30歳以上でも10例含まれる。LGは6歳より68歳に亙り、平均年令は34.54歳であり、60歳以上の症例も4例含まれる。

研究協力者名

国療下志津病院
尾野　精一
飯田　政雄
国療原病院
升田　慶三
和田　正士
国療岩木病院
木村　要
国療兵庫中央病院
松本　玲子
鈴木　重行
刈田　典生
陣内　研二
高橋　桂一
国療松江病院
笠木　重人
加藤　章江
中島　敏夫
国療鈴鹿病院
深津　要
国療東埼玉病院
井上　満
石原　伝幸
四倉　正之
国療西多賀病院
佐藤　元
綿貫　卓男
山田　満
国療箱根病院
村上　慶郎
岡崎　隆

国療徳島病院
松家　豊
国療沖縄病院
中原　啓一
川平　稔
国療再春荘
岡元　宏
上野　和敏
寺本　仁郎
境　勇祐
安武　敏明
国立赤坂療養所
塚本　浩介
酒井　徹雄
篠田
安徳　恭彦
岩下　宏
国療川棚病院
森　健一郎
野口　又市
松尾　宗祐
国療南九州病院
出雲　周二
中里　興又
新屋　正信
乗松　克政
国療八雲病院
大沼　正和
加賀谷芳夫
篠田　実
佐々木公男
藤島恵喜蔵
佐藤　州介

国立新潟療養所
桑原　武夫
近藤　隆春
山崎　元義
馬場
高澤　直之
国療医王病院
岡本　正樹
崎田　朝保
喜多　京子
吉田　克己
国療宇多野病院
板垣　泰子
国療長良病院
桑原　英明
国療刀根山病院
谷　淳吉

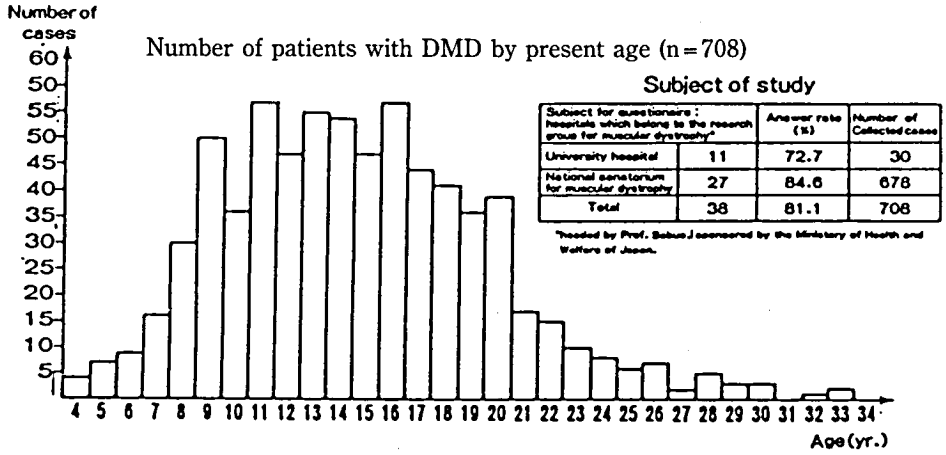
広島大第3内科
下山　政憲
岸田　健伸
鬼頭　昭三
徳島大学小児科
橋本　俊顕
宮尾　益英
国立武蔵療養所
向山　昌邦
高木　昭夫
奈良医大神経内科
小長谷正明
高柳　哲也
都立神経病院
椿　忠雄
山田　克浩
宮本　和人
花輪　良一
長嶋　淑子
須田　南美
女子医大小児科
鈴木　陽子
大澤真木子
宍倉　啓子
中田恵久子
足立未加子
釜洞千津子
岡田　典子
弘前大学第3内科
松永　宗雄
名古屋大学第1内科
松岡　幸彦
愛知医科大学第4内科
満間　照典
熊本大学第1内科
徳臣晴比古

3．運動機能歴を獲得歴と喪失歴に分けて、表2に示す。定頸、座位保持、歩行開始の年令経過による可能率を正常例と比べてDについて示す（図2）。一方、機能喪失歴の年令経過を図3に示す。定頸、座位保持、歩行開始ともに50%、90%可能率ともに正常例に比べて遅れ、歩行開始の50%可能率でみても約4カ月の遅れがみられ，90%可能率では約9カ月遅れている。

動揺性歩行は早い例では11カ月でみられ、3年3カ月にて50%を示している。Gowers徴候は動揺性歩行とほぼ同様の経過をみるが、より緩やかに出現率が上昇する。階段昇降不能は1歳初より出現し、徐々に増加し、5歳半以後9.5歳まで出現率が増加して、14歳には殆どが昇降不能となり、歩行不能と同様な態度となるが、歩行不能は階段昇降よりも2～3年遅れることが多い。這行不能、座位保持不能は同様に夫々約2～3年遅れて進行することが多いのが解る。表3にDの運動機能獲得歴と喪失歴の関連をみるとその相関はみられない。

表1　ステージ別症例数

			Duchenne型		LG型	
歩行可能	階段昇降可 手すり不要	手の介助なし	12		0	
		手の膝おさえ	4		0	
	階段昇降可 手すり要	片手手すり	6		9	
		片手手すり・ひざ手	16		7	
		両手手すり	14		6	
	いすから起立可		14		4	
	歩行可能		43	109	9	35
畳の生活	四つ這い可		61		10	
	四つ這い不能・いざり可		143		37	
	座位保持可		142		16	
	座位保持不能		142		13	
	不　明		99	587	15	91
車椅子の生活	車椅子上ADL独立（含移動）		124		35	
	車椅子上ADL介助要		209		31	
	車椅子作動可・背部支持要		152		14	
	寝たきり全介助		57		4	
	不　明		45	587	7	91
不　明				12		3
計			708		129	



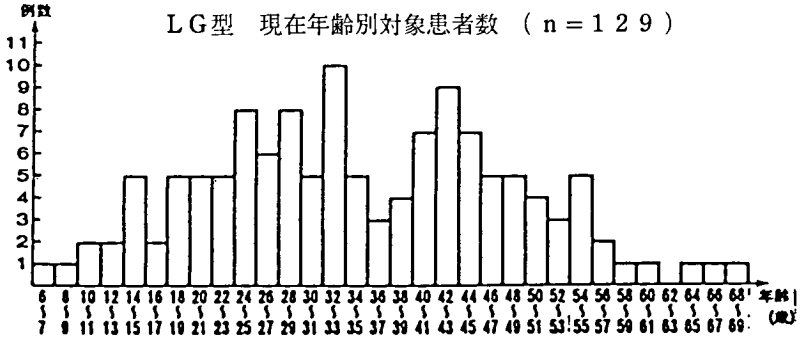


図1

表2　運動機能歴

		D型(n=708)		LG型(n=129)	
		例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
獲得歴	定類	422	3.89m± 3.89m	28	4.36m± 2.52m
	座位保持	307	8.19m± 5.29m	19	7.47m± 3.94m
	四つ這い	227	10.07m± 6.88m	20	9.20m± 3.56m
	歩行開始	659	1y 5.82m± 5.78m	64	1y10.39m± 2y0.08m
喪失歴	動揺性歩行発見	507	4y 2.52m±2y0.97m	85	13y 4.15m± 8y4.16m
	登攀性起立	461	5y 0.50m±2y5.46m	84	16y 1.65m± 9y5.16m
	階段昇降不能	370	7y 9.44m±3y0.21m	75	21y 2.61m± 9y9.69m
	歩行不能	497	10y 5.95m±2y6.41m	86	25y 0.31m±10y6.44m
	這行不能	193	12y 9.24m±3y2.77m	19	31y 0.95m±12y3.74m
	座位保持不能	69	15y 5.68m±3y9.48m	9	32y 4.67m±12y0.55m

y：歳，m：ヵ月

Cumulative frequency curve showing motor development in patients with DMD

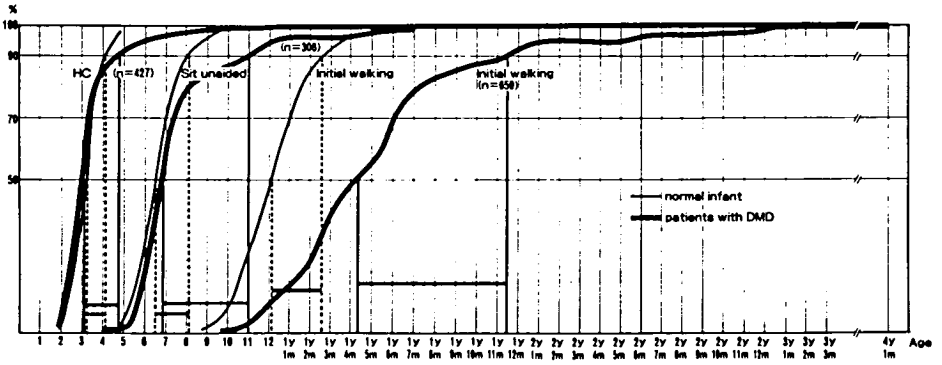


図2

4．運動機能と知能（表4）、知能による年令分布（表5）、年令、障害度と知能別の症例数（表6）をみると、IQの90以下の症例では歩行開始が遅れ、歩行不能になる年令も早い。年令分布でみても知能低下症例はより若年に分布する傾向がみられる。全体でみると知能低下例は43.4%、IQ90以上例は44.5%と大差なく、知能低下例の多い点が注目される。

5．体格と障害度、年令との関連性を表7と8にみると、中肉とるいそうの症例が多く、肥満者は少く、年令分布は一定の傾向をみない。障害度との関係では、16歳以後にてるいそう症例に

Cumulative frequency curve showing age at the first observation of waddling gait and Gowers' sign, and age at unable to go up stairs, to walk, and to sit unaided.

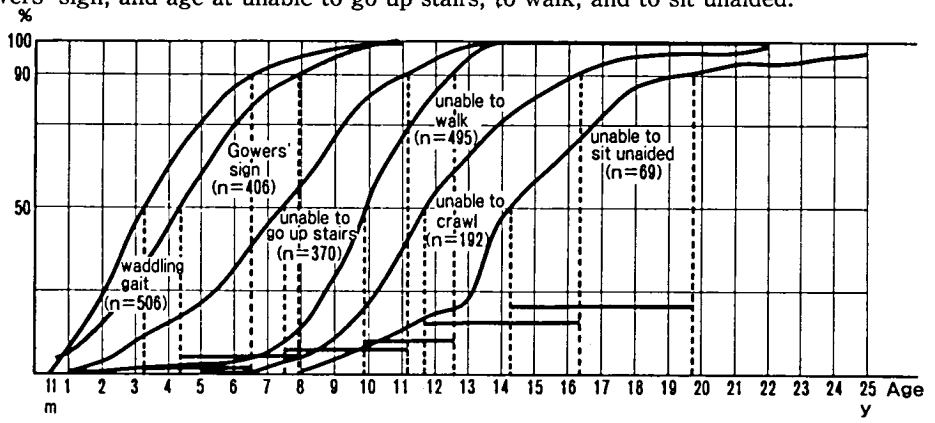


図3

表3 Correlation-Coefficient between motor development and loss of motor function in patient with DMD $\bar{c}$ or $\bar{s}$ mental retardation

MOTOR DEVELOPMENT / LOSS OF MOTOR ABILITY	10	SIT UNAIDED		INITIAL WALKING	
		NUMBER OF	CORRELATION COEFFICIENT	NUMBER OF	CORRELATION COEFFICIENT
GO UP STAIRS	≧90	106	−0.058585	166	0.0578391
	<90	77	0.079073	147	−0.00478953
WALK	≧90	118	0.108545	210	0.126063
	<90	86	0.161648	186	0.146483
CRAWL	≧90	52	0.083174	79	0.246893
	<90	35	0.053574	68	0.0458158
SIT UNAIDED	≧90	29	0.174168	38	0.102963
	<90	12	−0.519454	21	−0.238131

て障害度進行の著しい傾向をみる。

6．CPKと障害度（表9）、型別の年令、障害度の相関（表10）をみると、障害度の進行とともにD型にて低下がみられ、肢帯型にては年令と障害度ともにCPK値との相関はみられないが、Dにては相関が認められる。

表4　D型．運動機能（平均年齢±SD）

	座位保持（カ月）	歩　行　開　始	歩行不能（歳）
IQ＜90	7.51±1.75	☆1歳7.32カ月±6.68カ月	9.73±2.56
IQ≧90	8.97±7.64	1歳4.53カ月±3.95カ月	10.77±2.54
	＜0.05 *	P＜0.001	P＜0.001 *
遺伝 XR	7.81±2.44	☆1歳5.22カ月±4.64カ月	10.30±2.83
AR	8.50±2.38	1歳6.91カ月±6.35カ月	11.67±2.74
不明	8.42±6.57	1歳6.00カ月±6.03カ月	10.35±2.35
	N．S．	N．S．	N．S．

表5　D型 現在年齢別 知能別 患者数

現在年齢（歳）	例数	知能指数 90≦		90＞		?	
		例数	%	例数	%	例数	%
4	4	1	25.0	3	75.0	0	0
5	7	3	42.9	2	28.6	2	28.6
6	9	3	33.3	6	66.7	0	0
7	16	6	37.5	8	50.0	2	12.5
8	30	10	33.3	15	50.0	5	16.7
9	50	20	40.0	29	58.0	1	2.0
10	36	16	44.4	18	50.0	2	5.6
11	51	22	43.1	27	52.9	2	3.9
12	47	23	48.9	22	46.8	2	4.3
13	55	19	34.5	32	58.2	4	7.3
14	50	27	54.0	16	32.0	7	14.0
15	47	28	59.6	17	36.2	2	4.3
16	57	26	45.6	24	42.1	7	12.3
17	44	18	40.9	21	47.7	5	11.4
18	41	19	46.3	14	34.1	8	19.5
19	49	19	38.8	18	36.7	12	24.5
20	36	14	38.9	13	36.1	9	25.0
21	17	10	58.8	4	23.5	3	17.6
22	15	6	40.0	5	33.3	4	26.7
23	10	7	70.0	0	0	3	30.0
24	8	5	62.5	3	37.5	0	0
25	6	4	66.7	1	16.7	1	16.7
26	7	4	57.1	3	42.9	0	0
27	2	1	50.0	1	50.0	0	0
28	4	0	0	1	25.0	3	75.0
29	3	0	0	2	66.7	1	33.3
30	4	2	50.0	1	25.0	1	25.0
31	0	0	0	0	0	0	0
32	1	0	0	1	100.0	0	0
33	2	2	100.0	0	0	0	0
合　計	708	315	44.5	307	43.4	86	12.1

表6　D型．現在年齢別 知能障害別 ステージ別患者数（696）

ステージ / 年齢（歳）	階段昇降可										階段昇降不能				歩行不能									
	手すり不要				手すり要																			
	手の介助なし		手の膝おさえ		片手手すり		片手手すり ひざ手		両手手すり		いすから起立可		歩行可能		四つ這い可能		四つ這い不能 いざり可		座位保持可		座位保持不能		不明	
	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明	全体	知能 正常 遅滞 不明
4	2	1 1	0		0		0		2	2	0		0		0		0		0		0		0	
5	2	1 1	1	1	2	2	1	1	0		0		0		0		0		1	1	0		0	
6	2	1 1	1	1	0		1	1	0		2	2	1	1	0		1	1	1	1	0		0	
7	2	1 1	0		0		7	2 4 1	2	2	0		3	1 1 1	2	2	0		0		0		0	
8	3	1 2	1	1	1	1	1	1	3	1 1 1	1	1	13	3 7 3	3	2 1	2	1 1	0		0		2	2
9	0		1	1	3	3	4	3 1	3	3	5	2 3	7	3 3 1	11	4 7	10	5 5	1	1	0		3	3
10	0		0		0		0		2	2	1	1	5	2 2 1	11	4 7	10	6 4	3	1 1 1	0		3	2 1
11	0		0		0		1	1	0		3	3	7	3 4	11	3 7 1	17	5 11 1	5	2 3	1	1	6	5 1
12	0		0		0		0		2	1 1	1	1	2	1 1	7	3 4	19	9 8 2	11	4 7	4	3 1	1	1
13	0		0		0		0		0		0		2	2	4	1 2 1	17	5 10 2	19	7 12	7	2 4 1	4	2 2
14	0		0		0		1	1	0		0		0		4	1 1 2	12	9 1 2	14	6 8	13	6 6 1	6	5 1
15	0		0		0		0		0		1	1	2	2	1	1	11	5 5 1	13	9 4	11	7 4	7	5 1 1
16	0		0		0		0		0		0		0		2	2	12	6 4 2	15	8 6 1	20	9 8 3	7	1 6
17	0		0		0		0		0		0		0		2	2	7	4 2 1	12	5 5 2	14	4 8 2	8	5 3 3
18	0		0		0		0		0		0		0		1	1	8	5 2 1	11	4 5 2	14	7 5 2	7	3 10 5
19	1	1	0		0		0		0		0		0		0		5	2 2 1	8	4 3 1	22	9 10 3	11	3 3 3
20	0		0		0		0		0		0		1	1	1	1	2	2	9	5 3 1	12	4 6 2	10	3 3 4
21	0		0		0		0		0		0		0		1	1	1	1	3	3	6	2 4	6	3 1 4
22	0		0		0		0		0		0		0		0		1	1	4	4	4	1 3	6	1 4
23	0		0		0		0		0		0		0		0		0		5	3 2	3	3	2	1 1
24	0		0		0		0		0		0		0		0		3	3	3	1 2	1	1	1	1
25	0		0		0		0		0		0		0		0		1	1	0		3	1 1 1	1	1
26	0		0		0		0		0		0		0		0		2	1 1	1	1	2	1 1	2	1 1
27	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	1	1	1
28	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	1	2	1 1	1	2
29	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		2	2	1	1
30	0		0		0		0		0		0		0		0		1	1	1	1	0		2	2
31	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
32	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	1
33	0		0		0		0		0		0		0		0		1	1	1	1	0		0	
合計	12	6 5 1	4	1 2 1	6	2 4 0	16	7 7 2	14	4 9 1	14	8 6 0	43	16 21 6	61	22 33 6	143	71 59 13	142	68 62 12	142	59 67 16	99	49 26 24

〔考　　察〕

進行性筋ジストロフィーの全国調査については既に厚生省にて行われたことがあり、その集計結果も発表されている。今回の調査は昨年の一部集計にひき続いて、1982年4月に全国30施設のDuchenne型708症例を主として解析されたものである。

今回の調査の結果、Dにみられる運動機能獲得歴および喪失歴が明らかになり、前者の遅れと後者の初発年令とその経過が集計された。発達歴では定頸、座位保持、歩行開始夫々の90%獲得率の遅れは0.6カ月、2.9カ月、8.8カ月である。即ち、これら運動発達の大きな指標がDにていずれも遅れていることは、Dの診断の指針として重要であり、とくに歩行開始にては50%獲得率の年令（1歳4.4カ月）が正常者の90%獲得率の年令よりも遅れて、1.7カ月の差を示す点が注目される。定頸、座位保持、歩行開始の遅れの有無はDの診断と発症の経過の観点から多いに参考にされる。

一方、喪失歴についても、その初発と経過が明らかにされた。動揺性歩行、登攀性起立、階段昇降不能、歩行不能、座位保持不能の夫々の初発年令の分布がDについて明らかになった。即ち、いずれも夫々の初発年令の早い症例がかなり存在し、また年令分布の巾が広く、かなり遅れて出現する症例がみられた点である。

これまでの全国調査あるいは施設単位の長期例にては運動発達歴および喪失歴についての詳細な検討はなされておらず、今回明らかにされた結果は今後の診療上に寄与するところが大きいと考えられる。

知能、体格、CPK, と障害度の関係についても今回の集計例について解析が行われたが、これらはいずれも従来にても諸施設にて検討がなされてきた点であり、今後さらに経過を追って同一症例についてその推移を詳細にすることが重要と考えられる。

D以外にLGについても集計が行われたが、その症例背景は多彩であり、今後の精細な調査が望まれる。

表7　D型 現在年齢別 体格別 患者数

現在年齢（歳）	例数	体格							
		肥満		中肉		るいそう		不明	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
0	0								
1	0								
2	0								
3	0								
4	4			4	100.0				
5	7			4	57.1	1	14.3	2	28.6
6	9	1	11.1	8	88.9				
7	16	2	12.5	4	25.0	9	56.3	1	6.3
8	30	3	10.0	12	40.0	13	43.3	2	6.7
9	50	6	12.0	34	68.0	9	18.0	1	2.0
10	36	4	11.1	29	80.6	3	8.3		
11	51	13	25.5	23	45.1	14	27.5	1	2.0
12	47	8	17.0	24	51.1	14	29.8	1	2.1
13	55	12	21.8	23	41.8	20	36.4		
14	50	13	26.0	20	40.0	17	34.0		
15	47	2	4.3	16	34.0	29	61.7		
16	57	10	17.5	19	33.3	27	47.4	1	1.8
17	44	8	18.2	16	36.4	20	45.5		
18	41	8	19.5	9	22.0	24	58.5		
19	49	11	22.4	9	18.4	26	53.1	3	6.1
20	36	5	13.9	11	30.6	19	52.8	1	2.8
21	17	6	35.3	6	35.3	5	29.4		
22	15	3	20.0	6	40.0	6	40.0		
23	10	1	10.0	4	40.0	5	50.0		
24	8	1	12.5	4	50.0	3	37.5		
25	6			3	50.0	3	50.0		
26	7			6	85.7	1	14.3		
27	2			1	50.0	1	50.0		
28	4	3	75.0			1	25.0		
29	3			2	66.7	1	33.3		
30	4	1	25.0	2	50.0	1	25.0		
31	0								
32	1	1	100.0						
33	2			2	100.0				
合計	708	122	17.2	301	42.5	272	38.4	13	1.8

表8　D型．現在年齢別 体格別 ステージ別患者数

ステージ / 年齢(歳)	階段昇降可												階段昇降不能				歩行不能											
	手すり不要				手すり要								いすから起立可		歩行可		四つ這い可		四つ這い不可 いざり可		座位保持可		座位保持不能		不明			
	手の介助なし		手のひざおさえ		片手手すり		片手手すり ひざ手		両手手すり																			
	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明	全体	肥満	中肉	やせ	不明
4	2		2			0					0					2		2			0					0					0					0					0					0					0				
5	2		1		1	1					1					2		2			1			1		0					0					0					0					0					0				
6	2		2			1		1			0					0					1		1			0					2		2			1		1			0					1			1		0				
7	2			2		0					0					7	1	4	2		2			2		0					3			2	1	2	1		1			0					0					0				
8	3		2	1		1		1			1			1		1			1		1			1		3					13	1	3	8	1	3		3			2		1	1		0					0				
9	0					1		1			3			1	1	1			1		3			3		4			4			1	2	2		7			6	1	11			8	2	1	10	3	4	3	1			1		0				3	1	2	
10	0					0					2			2		1			1		5			5		11	1	10			10	2	6	2	3	1	2			0					3		3									
11	0					0					0					3		2	1		7	2	3	2		11		6	5		17	6	7	4	5	2	2	1	1	1		6	2	2	1	1									
12	0					0					2		1	1		1		1			2		1	1		7		6	1		19	4	10	5	11	2	4	5	4	1	1	2	1	1									
13	0					0					0					0					2		1	1		4	1	2	1		17	2	8	7	19	7	8	4	7	2		5	4		3	1									
14	0					0					0					1		1			0					4	1	2	1		12	2	5	5	14	1	6	7	13	8	1	4	6	1	5									
15	0					0					0					1			1		2		1	1		1		1			11	1	6	4	13		2	11	11	1	3	7	7		2	5									
16	0					0					0					0					0					2		1	1		12	4	6	2	15	2	6	7	20	2	3	15	7	1	3	2	1								
17	0					0					0					0					0					2		1	1		7	2	4	1	12	4	4	4	14	1	2	11	8	1	5	2								
18	0					0					0					0					0					1	1				8	1	1	6	11	2	1	8	14	4	3	7	7		4	3								
19	1		1			0					0					0					0					0					5	2	3		8	3	2	3	22	2	3	17	11	4		6	1								
20	0					0					0					0					1	1				1	1				2		1	1	9	2	2	5	12	1	3	8	10	1	4	5								
21	0					0					0					0					0					1		1			1		1		3	1	2		6	2	2	2	6	3		3								
22	0					0					0					0					0					0					1			1	4		3	1	4	1	1	2	6	2	2	2								
23	0					0					0					0					0					0					0				5		3	2	3	1		2	2		1	1								
24	0					0					0					0					0					0					3		2	1	3	1	1	1	1			1	1		1								
25	0					0					0					0					0					0					1		1		0				3		1	2	1		1								
26	0					0					0					0					0					0					2		2		1		1		2		1	1	2		2								
27	0					0					0					0					0					0					0				0				1			1	1		1								
28	0					0					0					0					0					0					0				1			1	2				1								
29	0					0					0					0					0					0					0				0				2		2		1		1								
30	0					0					0					0					0					0					1	1			1		1		0				2		1	1								
31	0					0					0					0					0					0					0				0				0				0											
32	0					0					0					0					0					0					0				0				0				1	1									
33	0					0					0					0					0					0					1				1		1		0				0										
合計		0	8	3	1		0	4	0	0		0	6	0	0		1	11	4	0		0	9	4	1		1	7	6	0		4	21	16	2		6	41	12	2		30	70	43	0		28	52	61	1		29	26	87	0		21	42	33	3
	12					4					6					16					14					14					43				61				143				142				142				99				

表9　ステージ別 ＣＰＫ値

ステージ ＼ ＣＰＫ値 正常上限の倍率			0〜2	3〜5	6〜10	11〜20	21〜30	31〜40	41〜50	51〜60	61〜70	71〜80	81〜90	91〜100	101〜110	111〜120	121〜130	131〜140	141〜150	151〜	不明	平均
全体			8.5	18.8	22.3	23.0	12.3	6.2	2.0	0.7	0.8	0.6	1.0	0.1		0.3				0.1	3.2	15.77
歩行可能	階段昇降可手すり不要	手の介助なし				16.7	25.0	16.7	8.3			8.3	8.3								16.7	38.90
		手の膝おさえ								25.0	25.0		25.0							25.0		96.50
	階段昇降可手すり要	片手手すり				33.3	16.7	33.3	16.7													27.50
		片手手すり・ひざ手			6.3	6.3	31.3	31.3				6.3	18.8									40.94
		片手手すり				21.4	14.3	21.4			21.4					7.1					14.3	45.33
	いすから起立可					21.4	35.7	14.3	14.3												14.3	27.67
	歩行可能			2.3	2.3	23.3	18.6	30.2	9.3	4.7	2.3	2.3		2.3							2.3	32.64
畳の生活	四つ這い可			3.3	16.4	31.1	26.2	11.5	8.2	1.6		1.6										23.21
	四つ這い不能・いざり可		5.6	9.8	26.6	30.1	18.2	2.8					0.7								6.3	14.34
	座位保持可		6.3	22.5	28.2	26.1	9.9	2.1		0.7			0.7			0.7					2.8	12.22
	座位保持不能		16.9	34.5	29.6	14.8	2.8														1.4	6.81

表10　相関係数

	年　令　/ CPK 値	ステージ分類/CPK値
Ｄｕｃｈｅｎｎｅ型	－0.56677 （６８５件）	－0.590163 （５７５件）
肢　　帯　　型	0.390762 （１１８件）	－0.150903 （１００件）

〔ま　と　め〕

1982年４月に全国30施設の進行性筋ジストロフィー症例の調査を行い、Duchenne型708例と肢帯型129例についてその解析を行った。

運動機能歴を獲得歴と喪失歴に分けて検討して、Duchenne型では獲得歴も遅れ、就中とくに歩行開始が90%獲得率にて8.8カ月の遅れを示した。喪失歴ではその初発の年令分布の広いことが明らかとなった。

プロジェクトⅢ-A 臨床病態（心肺機能）

Duchenne型筋ジストロフィー症死亡例の臨床的検討

国立療養所川棚病院　松尾宗祐
国立療養所宮城病院　板原克哉
共同研究施設
国立療養所岩木病院　国立療養所西多賀病院
国立療養所箱根病院　国立療養所松江病院
国立療養所筑後病院　国立療養所西別府病院
国立療養所再春荘　国立療養所宮崎東病院
国立療養所南九州病院　長大第3内科
国立療養所川棚病院

Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）の心肺機能不全は、肺機能の面では脊椎の変形、呼吸筋力の慢性進行性不可逆性の筋原性萎縮の結果胸郭可動性の低下による肺胞低換気がそのガス交換障害に関与し、P_aO_2の低下$PaCO_2$の上昇$AaDO_2$正常という血液ガス成績として表われてくることが略解明され、これに増悪因子として関与する心筋変性による心機能障害について、心不全の診断と治療、血行動態の解明、頻脈の検討などが心肺機能病態解析班の58年度研究報告でおこなわれた。

心筋の変性およびその好発部位については、剖検ですでに報告されているが、その診断に臨床的には非観血的な種々の方法がおこなわれている。心臓核医学検査法^{201}Tl心筋イメージと^{99m}Tc心プールイメージ）による心筋病変の部位、左室機能について検討し、左室駆出力の低下、病変部としては下後側壁の病変が多くまた高度であること、病理学的に線維巣が好発部位に一致することなどから、当検査法が直接的に鋭敏に検出し得る方法であることが報告された（東京女子医大小児科）。

これらDMD症の心不全に対しジギタリス療法がおこなわれているが、ジギタリス投与後の血中濃度を測定し、DMD症では骨格筋の筋原性萎縮、呼吸不全、心筋変性などのため、個体差が大きいことから、ジギタリス療法にはジギタリス中毒予防のため血中濃度の測定が重要であることが報告された（名大1内・国療東埼玉）。

心肺機能不全の適確な診断の指標の可能性について、頻脈（24時間総心拍数）を検討し、心拍数の増加は肺機能の低下が強く関与していることが報告された（長大第3内科）。

DMD症末期における呼吸不全の右心系の血行動態について検討し、肺高血圧症があることを指摘し、左室不全がなく臨床上肺病変が認められず人工呼吸器による血液ガスの改善により肺高血圧症が消失したことから肺胞低換気に由来する低酸素血症による肺細動脈の機能的なれん縮がその原因であろうと、肺機能不全の心機能へのかかわり、右室機能への関与について貴重な研究が報告された（国療東埼玉）。

myotonic　dystrophyの肺機能障害について、呼吸筋力低下に加え呼吸中枢出力の低下を推測する報告がみられたが、神経筋疾患の肺機能障害では分時換気量を維持する代償が働いている間は、高CO_2血症はみられず高CO_2血症による呼吸中枢麻痺は予測され難いが、今後呼吸中枢麻痺の有無については検討すべき問題であろう。

〔目　　的〕

このようにDMD症の心肺機能不全について、肺機能面、心機能面、心肺機能の相互に関与する面から検討されているが、DMD症病態進行の過程の中でこの心肺機能障害が臨床的にはどのような時期から、どのような臨床症状によって始まるのか明らかにすることもまたDMD症筋力低下の改善阻止を計る基本的な治療法がない現状では、DMD症の治療管理上大切なことであろう。

呼吸不全のstage分類には、中島の分類があり実際に呼吸不全の呼吸管理に有用されているが、更に呼吸不全の前駆状態としての準呼吸不全の病態の把握が、DMD症呼吸不全の呼吸管理基準作成のうえに重要である（表1）。

表1　DMDの呼吸不全のステージ分類

Ⅰ期（潜在性呼吸不全）
　易疲労感
　　%ＶＣ　30～40%
　1回換気量　200mℓ前後
　血液ガス分析　正常

Ⅱ期　呼吸不全期（初期）
　早朝時の頭重感，チアノーゼ
　右心不全（頸静脈怒張，Ⅱ誘導Ｐ波の増強）
　　%ＶＣ　20%以下
　1回換気量　150～200mℓ
　血液ガス分析　正常下限～軽度異常
　　（ｐＨは正常）

Ⅲ期　呼吸不全（末期）
　傾睡，昏迷，下顎呼吸，チアノーゼ
　1回換気量　150mℓ以下
　血液ガス分析：PO_2↓，PCO_2↑で、明らかな呼吸性アチドーシスを呈す。

Ⅳ期　急性増悪期
　喘鳴，咳嗽，チアノーゼ，冷汗，喀痰，呼吸困難（感染，誤飲等により誘発）

（中島による）

そこで我々プロジェクトチームは、56年57年2年間におけるDMD症死亡例について、その臨床症状を検討した。

〔方　　法〕

全国27の筋ジストロフィー症病棟併設施設へ、56、57年のDMD症死亡例について、死因、死亡年令、死に至った病態発症時の初発臨床症状、その前後の血液ガスについてアンケート調査を行い、21施設より回答を得たのでその成績を検討し実態把握を試みた。

〔集計結果〕

1．死亡原因

回答を得た21施設のDMD症死亡例は、56年68例、57年52例で計120例の報告があり、これを1日平均入院DMD症患者数よりみると、56年888例中68例　7.7%、57年918例中52例　5.7%、全体では1,806例中120例　6.6%の死亡率であった（表2）。

表2　死亡例の年度別死亡原因

	肺低換気	気道感染	心不全	呼不全＋心不全	気道感染＋心不全	呼不全＋気道感染	その他	不明	計	
56年	39	3	14	2	1		2	7	68/888	7.7%
57年	36	5	6	2		1	1	1	52/918	5.7%
計	75	8	20	4	1	1	3	8	120/1806	6.6%
	62.5	6.7	16.7	3.3	0.8	0.8	2.5	6.7		

死亡原因についてみると、死亡の原因を病状進行による肺胞低換気としたもの（以下肺胞低換気群）75例　62.5%、気道感染による呼吸不全で死亡したもの（以下気道感染群）8例　6.7%、心不全としたもの（以下心不全群）20例　16.7%であり、呼吸器系異常による死亡は89例　74.1%で、DMD症死亡の原因は臨床的には、前回報告と同じく75%が呼吸不全としてとらえられている（表2）。

2．死亡年令と罹病期間

不明例の8例を除く112例について、死亡年令を図1に示した。年令は10歳より30歳迄で平均

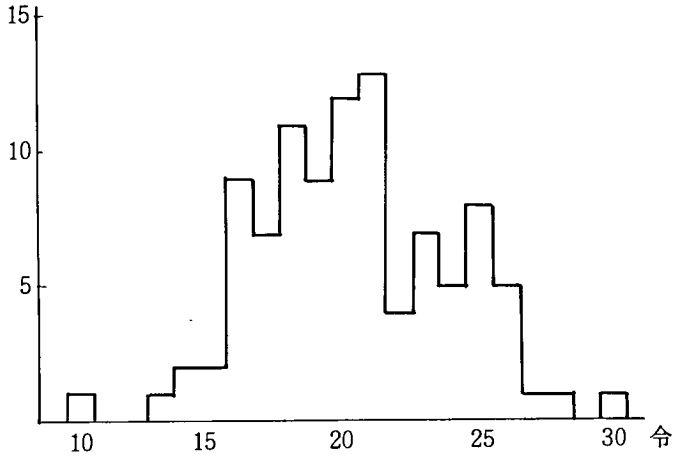


図1　DMD症死亡例の年令分布

20.6±3.6歳（最頻度モード21.0歳）であり、死亡原因別に表3に示した。肺胞低換気群は10歳より30歳迄の広がりで平均21.3±3.4歳（最頻度モード21.0歳）、気道感染群は14歳から30歳迄の広がりで平均18.6±4.6歳（最頻モード16歳），心不全群は13歳から26歳の広がりで平均19.2±3.2歳（最頻度モード18歳）でDMD症の終末像である肺胞低換気群で長命の傾向があった。

死に至った病態の発症より死亡までの期間を表3に示した。心不全群が最も長く8日から3年迄の広がりで平均235±296日、次いで肺胞低換気群4日から3年10日の広がりで平均は155±202日であり、その分布はバラつきが多く、病態発症後の積極的な処置（用手呼吸、人工呼吸器などによる機械呼吸）や、病態発症時期の把握の差が影響しているものと推測される。気道感染群が最も短かくその広がりは3日から21日まで平均10±7.3日で、気道感染により呼吸不全が容易に招来される。これは気道感染の負荷による呼吸筋の容易な疲労と肺病変によるガス交換障害によるものと推測される。

表3　死亡例の年令と罹病期間（死亡病態）

	肺低換気群	気道感染群	心不全群
年令	21.3 ±3.4	18.6 ±4.6	19.2 ±3.2
罹病期間(日)	155 ±202	10 ±7.3	235 ±295

3．臨床症状（初発症状）

死亡原因となった病態発症時の初発症状（自他覚症状を含めて）を記載された104例について表4に示した。早朝チアノーゼ42例　40.4%、呼吸困難43例　41.3%、喀痰39例　37.5%、頻脈27例　26.0%、咳嗽23例　22.1%、傾眠20例　10.0%の順であった。

これを死因別にみると、肺胞低換気群では、早朝チアノーゼ51.4%、呼吸困難、喀痰、頻脈傾眠の順であり症状は広範に亘り特徴的な症状はなく、なかには初発症状発現時にすでに CO_2-narcosis と推測される症例がみられ、初発症状観察のむずかしさを示唆している。

気道感染群は、喀痰、咳嗽、呼吸困難、発熱の順で感染症の特徴を示している。

心不全群では、呼吸困難、咳嗽、喀痰、頻脈の順であり、又症状のバラつきが多く、特徴ある臨床症状はつかめなかった。

4．血液ガス成績

死亡の原因となった病態発症前後の血液ガスについて、記載された83例の成績を表5に示した。病態発症前で発症時に近い血液ガス成績では、肺胞低換気群57例では平均 pH 7.357±0.049、PaO_2 68.9±10.9 mmHg, $PaCO_2$ 54.7±10.1 mmHg, $AaDO_2$ 16.05±5.11 mmHg と肺胞低換気像を示し、そのなかで PaO_2 が60 mmHg 以下で $PaCO_2$ が45 mmHg を越える呼吸不全例を13例22.8

表4　死亡原因発症時の臨床症状

	肺低換気群 N＝74	気道感染群 N＝10	心不全群 N=20	計 N=104
早朝チアノーゼ	38(51.4)	2(20.0)	2(10.0)	42(40.4)
呼吸困難	29(39.2)	6(60.0)	8(40.0)	43(41.3)
喀　痰	28(37.8)	7(70.0)	4(20.0)	39(37.5)
頻　脈	22(29.7)	1(10.0)	4(20.0)	27(26.0)
咳　嗽	11(14.9)	6(60.0)	6(30.0)	23(22.1)
傾　眠	19(25.7)		1(5.0)	20(1.0)
倦怠感	7(9.5)		2(10.0)	9(1.9)
鼓腸(腹部症状)	8(10.8)		1(5.0)	9(1.0)
頭重感	7(9.5)		1(5.0)	8(1.0)
発　熱	2(2.7)	4(40.0)		6(5.8)
早朝頭痛	5(6.8)		1(5.0)	6(1.0)
昏　迷	4(5.4)			4(3.8)
不　眠	3(4.1)			3(2.9)
昏　睡	2(2.7)			1(1.0)
嘔　吐			1(5.0)	1(1.0)
尿量減少	1(1.4)		1(5.0)	2(1.9)
食欲不振	1(1.4)			1(1.0)
胸　痛	1(1.4)		2(10.0)	3(2.9)
浮　腫			2(10.0)	2(1.9)

表5　死亡病態発症前の血液ガス

	肺低換気群 N=57	気道感染群 N=8	心不全群 N=18	発症時呼吸不全 N=13
pH	7.357 ±0.051	7.398 ±0.025	7.367 ±0.045	7.338 ±0.052
PaO2	68.9 ± 10.9	85.8 ± 6.8	81.4 ± 9.2	52.0 ± 7.74
PaCO2	54.7 ±10.14	40.6 ± 6.6	41.7 ± 7.12	66.9 ± 6.34
AaDO2	16.05 ± 5.11	15.18 ± 5.95	18.39 ± 6.34	17.40 ± 6.31

%に認め、その成績は pH 7.338±0.052、 PaO_2 52.0±7.7mm Hg 、$PaCO_2$ 66.9±6.3mm Hg 、$AaDO_2$ 17.4±6.31 mmHg であった。

気道感染群は正常値を示し呼吸機能が維持されていることを示した。又心不全群も正常値を示した。

死亡病態発症後の血液ガスを表6に示した。肺胞低換気群、気道感染群は呼吸性acidosisを示し、気道感染群では、喀痰の増加など肺病変による$AaDO_2$上昇の傾向を示している。心不全群では、PaO_2の低下、$PaCO_2$上昇の傾向と$AaDO_2$の上昇傾向が認められ、肺水腫などによる換気血流比の不均等分布など肺病変を示唆している。

5．治療

問題となる（議論の対象となる）人工呼吸器の装着について表7に示した。肺胞低換気群78例中9例　11.5%、気道感染群、心不全群とも20%であり、死に至る病態発症前の血液ガスが正常であり、罹病期間の短い成績を示した気道感染群に低値であったことは今後の検討の必要があろう。

6．$PaCO_2$異常区分と臨床症状

肺胞低換気群では死に至る病態発症前の血液ガス成績からみると、呼吸不全（PaO_2〈60 mmHg）と診断される以前に$PaCO_2$の異常高値を示す例が多数みられる。そこでこの血液ガスを$PaCO_2$について1）正常群（pH 7.400±0.01, PaO_2 82.9±3.4, $PaCO_2$ 40.0±3.9, $AaDO_2$ 18.82±5.56 mmHg）、2）45 mmHg ＜$PaCO_2$＜54 mmHg 群（pH 7.379±0.035, PaO_2 75.0±3.6、$PaCO_2$ 50.5±2.0、$AaDO_2$（14.11±4.08mm Hg）、3）55mm Hg ＜$PaCO_2$ ＜64mm Hg 群（pH 7.338±0.05、PaO_2 62.8±3.45、$PaCO_2$ 58.9±2.5、$AaDO_2$ 16.61±4.15mm Hg）、4）$PaCO_2$ ＞65mm Hg 群（pH 7.309±0.045、PaO_2 50.7±8.7、$PaCO_2$ 70.0±3.4、$AaDO_2$

表6　死亡病態発症後の血液ガス

血液ガス成績

	肺低換気群	気道感染群	心不全群
pH	7.308 ±0.057	7.328 ±0.44	7.392 ±0.069
PaO2	48.7 ± 9.5	57.9 ± 9.1	64.2 ±17.8
PaCO2	68.0 ± 9.7	56.6 ± 6.0	49.7 ±23.0
AaDO2	16.86 ± 5.64	23.94 ± 4.58	26.04 ±12.95

表7　治　療

	肺低換気群	気道感染群	心不全群
例　数	78	10	20
人工呼吸器	9 11.5%	2 20.0%	4 20.0%

表8　死亡原因発症前時の血液ガスと臨床所見

	早朝チアノーゼ	傾眠	昏迷	昏睡	喀痰	咳嗽	頻脈	発熱	呼吸困難	頭重感	鼓腸	倦怠感	早朝時頭痛	不眠	その他
N=11	6	2			5	2	4		5	2	1		1	1	
PaCO2<45mmHg	54.5	18.2			45.5	18.2	36.4		45.5	18.2	9.1		9.1	9.1	
N=17	11	1			8	1	5	1	9	2	1	2	2	1	
45mmHg<PaCO2<54mmHg	64.7	5.9			47.1	5.9	29.4	5.9	52.9	11.8	5.9	11.8	11.8	5.9	
N=19	8	5	1		3	2	6		7	2	3	3	2	1	1
55mmHg<PaCO2<64mmHg	42.1	26.3	5.3		15.8	10.5	31.6		36.8	10.5	15.8	15.8	10.5	5.3	5.3
N=10	7	5	2	2	3		4	1	1		2				1
PaCO2>65mmHg	70.0	50.0	20.0	20.0	30.0		40.0	10.0	10.0		20.0				10.0

14.95±6.76㎜ Hg ）の4群に分け、その後に発生した臨床症状を表8に示した。

$PaCO_2$が増加するグループにつれて、呼吸困難、頭重感などの自覚症状は減少し、早朝チアノーゼ、傾眠、昏迷、昏睡など意識障害の増加、又頻脈の増加がみられた。又死に至る病態発症時の初発症状が CO_2 narcosis と推測される例が57例中9例15.8%にみられた。血液ガスが異常になっているにも拘らず、その臨床症状に気付いていないことを示し、初発症状把握のむずかしさを示している。

準呼吸不全が呼吸不全の前駆状態であれば、準呼吸不全の病態の解明把握が必要であり、換気量の表現である$PaCO_2$の変動と臨床病態の検討が、今後のDMD症呼吸不全の呼吸管理の指標として重要であろう。

〔今後の研究課題〕

心肺機能病態解析班は、過去6年に亘りDMD症の心肺機能不全について、換気から血液によるO_2輸送の過程の研究を行った。その間の研究成果を踏まえて今後のDMD症心肺機能臨床病態解析の研究課題としては以下の課題があげられる。

1．心拍出量の測定、血液O_2輸送量の測定からDMD症末期の呼吸不全における病態に、左心不全の関与が小さいと推測される研究成果を報告し、一方ではDMD症死亡例の15～20%を占める心不全例を報告した。これら心不全例の検討即ち左室機能不全例の病態解析が心不全管理規準作成のために必要である。

2．DMD症末期における呼吸不全の右心系の血行動態の検討から（国療東埼玉）、呼吸不全の右心系へ及ぼす影響について、hypoxemiaによる可逆性の肺血管床の異常が報告されたが、この可逆性の肺血管床の異常へ、長期に及ぶ準呼吸不全・呼吸不全の血液ガス異常による影響の有無について検討すべきであろう。

3．肺胞低換気像を示すDMD症の肺機能障害の過程で、分時換気量を維持する代償が働く間は血液ガス異常は認められない。しかしどの時期からどのような臨床症状で、血液ガスの異常即ち準呼吸不全・呼吸不全が始まるのか充分に把握されていない。

呼吸不全の診断及び管理規準作成のため、呼吸不全の前駆状態としての準呼吸不全の臨床病態解析、即ち換気量の表現である$PaCO_2$の異常と臨床症状の把握検討が必要である。

4．幼時に発症し、成長と筋萎縮という相反した過程を辿るDMD症において、その心肺機能不全対策の基本となる肺機能障害の自然経過（natural history）の作成が必要である。

プロジェクトⅢ- B　臨床病態の解析（運動機能）

国立療養所徳島病院　松家　豊
愛媛大学　整形外科　野島元雄

〔目　的〕

本主題研究は、Duchenne型筋ジストロフィー症を主体に運動機能に関連する臨床病態について、とくに初期、軽症期における進展の様相、機序を明らかにすることを以て本年度より研究の実際につき着手された。以上に加え、併せて関連せる基礎的研究を実施し、機序解明の基盤とすることも目的とするものである。

〔方　法〕

まず本年度を初年度とし検討に着手したが、協力施設を含め計18施設の74症例の集積をえた。集積調査は昭和57年度研究報告44～48頁に記載せるように、病歴にはじまり筋の弱化、拘縮、変形などの病態、機能障害ステージ（国療、徳島病院・松家らの提唱せる上肢に関する9段階評価法を含む）、ADLなど運動機能障害の進展に関し実施し、本研究報告作製時までに第1回の検討を行った。

〔結　果〕

1．上述対象例74例の暦年齢は6才0か月より12才6か月に及び9～10才のものが過半をしめた。また、初診時年齢は（家人が気付いた時　別表1）1才8か月より12才6か月に及び（図1）2～4才のものが過半をしめた。

2．上述対象例の機能障害ステージは、1a（階段の昇降可能、手の介助なし）より4b（歩行可能、一人では歩けないが物につかまれば歩ける）（表2）に及び、（図2）ステージ2のものが最も多く、53例に及び、このなかでもステージ2cのもの（階段昇降可能、両手での手すりを

表1　病　歴

初発年齢（家人が気づいた時）		歳　月			
階段昇降手すり不要	手の膝おさえ	歳	階段昇降手すり要	片手手すり	歳
	片手おさえ	歳		片手手すり、ひざ手	歳
				両手手すり	歳
椅子からの起立可能	不能になった時	歳			
	歩行不能になった時	歳			

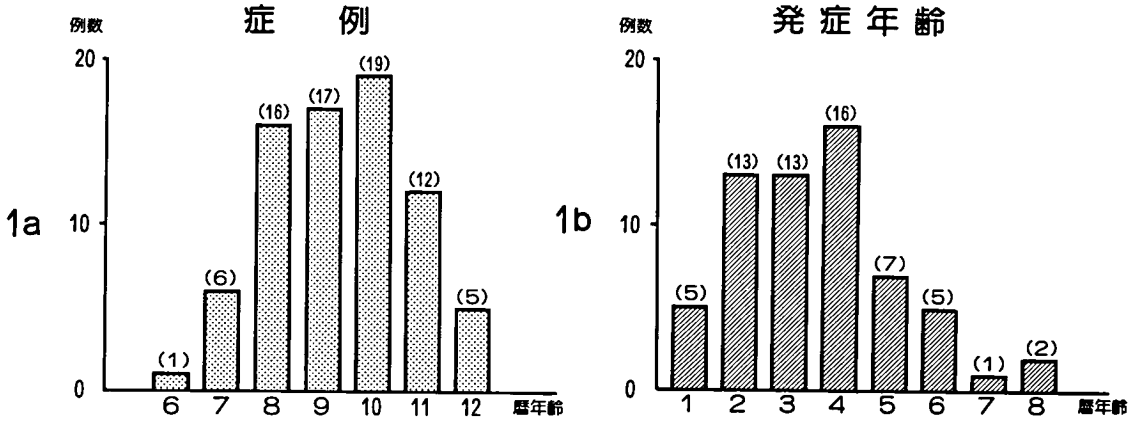


図1

表2

1．機能障害度(研究班ステージ)

1．階段昇降可能

a．手の介助なし

b．手の膝おさえ

2．階段昇降可能

a．片手手すり

b．片手手すり、ひざ手

c．両手手すり

3．椅子から起立可能

4．歩行可能

a．独歩で5m以上

b．一人では歩けないが、
物につかまれば歩ける
（5m以上）

i）歩行器

ii）手すり

iii）手びき

必要とする）が最も多く30例に及んだ（図２）。

３．上肢機能障害（上述、９段階評価法）ステージについては（表３）ステージ１のものが過半（43例）をしめ、ついでステージ２のもの（４例）、以下ステージ３（７例）、ステージ４（10例）であった。これらのものと機能障害度（別表１に示す研究班制定のもの）との間には、松家らの報告（本年度研究報告、筋ジストロフィー症の上肢機能の評価）にあるように、障害の進展とともに一応相関を示し、また上肢主要筋の弱化の傾向がみられることについて詳細な検討を必要とするが、今回の集積調査では上述のような結果にとどめる。

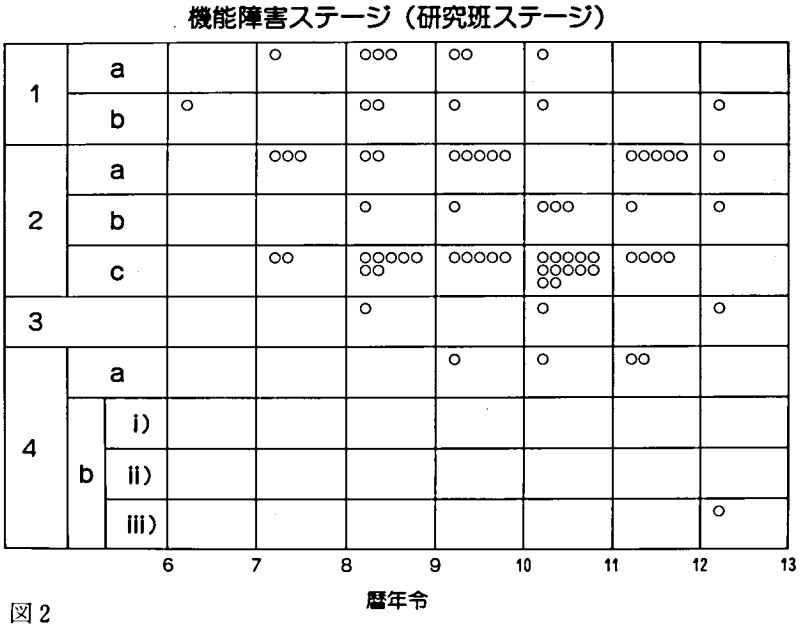


図２

表３

２．上肢機能の段階分類（手びき参照）

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

4．上述症例の起立動作、這行動作に関しては（表4）、図3のように、起立動作については2の項（手で膝をおさえて行う）が最多を占め、74例中過半（38例）を占め、次に4の項（つかめるものがあれば立ち上れる）が18例で、これについで這行動作については、1の項（指前方をしめす）のものが30例、ついで2の項（指外方をしめす）のものが34例と両者でほとんどを占めた。

5．身長、体重などの身体的発育に関しては、暦年齢との関連において一応正常に比し差異のみられないものが多かった（表5）。しかし、年齢の長ずると共に遅延の傾向がみられるものも少なからずみられた。肺活量については（表の中の（）は正確に測定しえたと考えられる例数を示す）一般的成長を考慮すると、その障害の有無は明らかではなかった。CPK値について（表は同一方法で測定されたものを選んで記載、（）は例数を示す）は年齢との関係については、一応6～12才ではCPK値は年齢と共に漸次増加する様相がみられた。

6．機能障害ステージと体幹、四肢の主要筋力については、まず、頸の屈曲、伸展に関してはステージの進展とともに、伸展力の低下に比し、明らかに頸の屈曲力の低下が著るしい様相がみ

表4

3．起 立 動 作

1．手を使わない、はずみ㊀㊉
2．手で膝をおさえて、片手、両手
3．手を床について、頭ではずみ㊀㊉
4．つかまるものがあれば立上れる
5．ものにつかまっても立上れない
6．そ の 他

4．這 行 動 作

1．指 前 方
2．指 外 方
3．指 外 方 90°以上後方

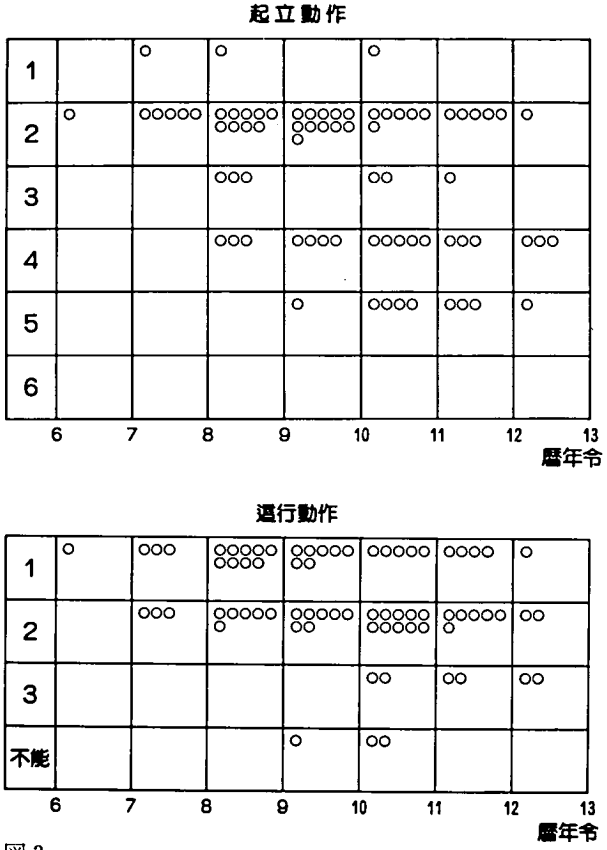


図3

機能障害ステージと筋力

頸（屈曲）

機能障害ステージ			筋力 5	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	1.0
1	a					○○		○	○○○		○
	b						○	○○	○○	○	
2	a				○	○		○○○○○	○○○○		○○○
	b							○○○	○○○		
	c					○		○○○○○	○○○○○	○○○○○	○○
3									○○○		
4	a						○	○○	○		
	b	i)									
		ii)									
		iii)							○		

頸（伸展）

機能障害ステージ			筋力 5	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	1.0
1	a			○	○○	○○○		○			
	b		○		○○	○○	○				
2	a			○	○○○○○	○○	○○○○				
	b				○○	○○	○	○			
	c		○	○○○○	○○○○○	○○○○	○○○○○	○			
3							○○○				
4	a				○○	○	○				
	b	i)									
		ii)									
		iii)						○			

図 4

表 5

身体発育など

最年令（例数）	身長 (cm)	体重 (kg)	周径 (cm) 上腕	前腕	大腿	下腿	（例数）	肺活量 (cc)	（例数）	CPK値 (IU/L)
6才～ (1)	104	15	15	15	22	20.5				
7才～ (6)	115.9	23.3	19.3	19.1	29	28.5	(2)	720	(3)	3705
8才～ (16)	120.4	21.8	16.6	17.2	27	26.4	(14)	1091	(5)	1626
9才～ (17)	120.2	24.2	17.7	18.0	28.9	27.4	(9)	1117	(9)	4505
10才～ (19)	128.6	24.9	17.6	18.5	27.0	27.3	(13)	1445	(7)	2853
11才～ (12)	132.9	29.8	19.3	19.4	30.0	29.5	(9)	1734	(6)	3502
12才～ (5)	127.4+α	25.1	17.4	19	28.2	30.7	(2)	1667	(4)	6142

られた（図4）。四肢筋力について変化の様相が明らかに見られたものを選び、以下記載することにする。

まず、股関節に関与する筋力については、伸展筋力が図5のようにステージの進展とともに明らかに低下し、ステージ2～3において筋力1.0のものも少なからずみられた。また股の内転筋力もステージの進展とともに明らかに弱化がみられ、ステージ2～3で筋力1.0のものも少なからず見られた。

膝の屈曲、伸展筋力については、図6のようにステージの進展とともに膝の伸展力の弱化が明らかにみられた。この膝の伸展筋力の弱化については、ステージの初期より2.3を通じて筋力2～1.5を示すものが少なからずみられた。

機能障害ステージと筋力

股（伸展）

機能障害ステージ		筋力 5	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	1.0
1	a			○○	○○	○	○			○
	b				○	○○	○○○			
2	a				○○	○○○○○	○○○○○	○○	○	○
	b						○	○○○	○○	
	c		○				○○○○○	◎◎◎◎◎◎	○○○○	○○○
3									○	○
4 b	a							○○	○○	
	i)									
	ii)									
	iii)								○	

股（内転）

機能障害ステージ		筋力 5	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	1.0
1	a			○	○	○	○○○	○		
	b						○○○	○○	○	
2	a				○○		○○○○	◎◎◎◎		○
	b							◎◎◎◎◎	○	
	c				○	○	○○○○	◎◎◎◎◎◎	◎◎◎◎◎	○○○
3									○	○
4 b	a							○	○○○	
	i)									
	ii)									
	iii)							○		

図5

機能障害ステージと筋力

膝（屈曲）

機能障害ステージ		筋力 5	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	1.0
1	a		○	○○○○○	○					
	b	○		○○	○○○					
2	a		○	◎◎◎◎	○○○	○○				
	b		○		○○○○	○				
	c		○○○○	◎◎◎◎◎	◎◎◎◎◎	○○○○○				
3					○	○				
4 b	a			○	○	○○				
	i)									
	ii)									
	iii)					○				

膝（伸展）

機能障害ステージ		筋力 5	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	1.0
1	a			○○○	○○	○		○		
	b		○		○○		○○○			
2	a			○○○	◎◎◎◎	○	○○○	○		
	b					○○	○○○	○		
	c	○		○	○○	○○○○	◎◎◎◎◎	◎◎◎◎◎	○	
3					○			○		
4 b	a						○○	○	○	
	i)									
	ii)									
	iii)								○	

図6

足関節の足背屈曲、足底屈曲筋力については図7のように足底屈曲力はステージが2cに到るも比較的よく保たれる（多くは4.0以上）に反し、足背屈曲力はステージ2cにおいては、3.5～2.0を示すものが多くみとめられ、足底屈曲力に比し明らかに減弱が強いことがみられた。

その他、肩関節に関しては、肩伸展力の弱化が屈曲力よりも強いこと、肩の外転力は、伸展力よりも比較的よく温存される傾向にあることがみられた。

肘関節の屈伸筋力については、伸展力が屈曲力に比しやや減弱の様相が強いこと、前腕の回内、回外力については回外力の方が強い傾向を示す例が多かった。手関節の掌屈背屈力については、ステージの進展に伴う両者の減弱の比較は困難であった。これら上肢の筋力の減弱は、肩関節を除き肘、手関節については、なお経過を観察し検討する必要を認めた。なお、体幹の屈曲、伸展筋力についてはステージの進展とともに明らかに屈曲力の減弱が著明となる傾向がみられた。

機能障害ステージと筋力

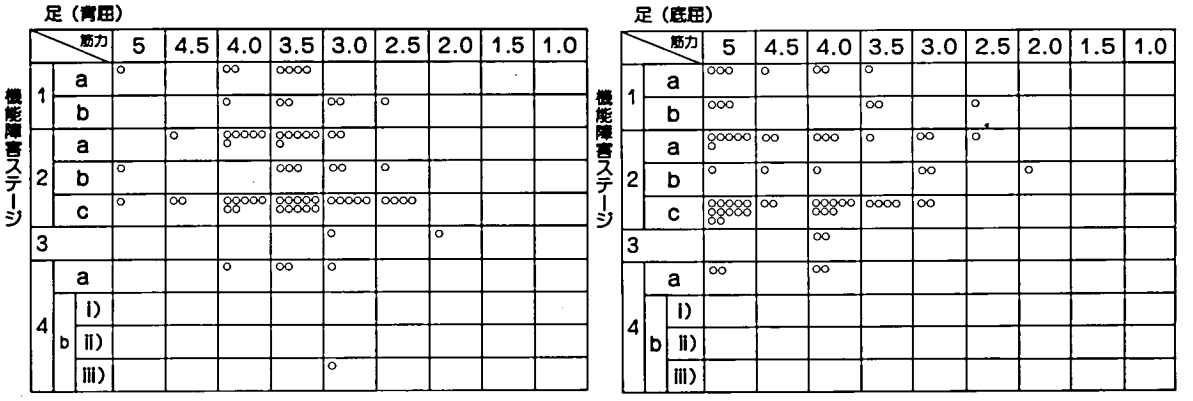


図7

次に拘縮、変形に関して、ステージと、初期よりみとめられるとされる体幹の拘縮、肘（過伸展拘縮）、股、膝、足関節における拘縮などの検討結果を図8に示す。体幹、肘の拘縮に関しては、ステージ2においてはみとめられるものが少くない。下肢の上述変形はステージ1aの早期においてみとめられるものもあるが、ステージが一段階上のステージになると既に明らかにみとめられ、とくに足の拘縮（即ち尖内反足拘縮）は著明となり、ステージ2cにおいては下肢の拘縮はやや著明となることがわかる。

さらに、脊柱側彎、その可撓性、手指の変形（スワンネック変形、過伸展変形）については、表6のようであり、脊柱側彎に関しては、ステージ2の初期において可撓性のものが少なからずみられるが、ステージ2cに到ると可撓性を失う傾向を示すこと、また、手指変形についてもステージ2cに到ると過伸展変形を示すものが少なからずみられることを認めた。

最後に、ADLについては図9に示す9項目について検討した、対象例を通じて、1の項目、

関節拘縮

			体幹	肘(過伸展)	股	膝	足
1	a			○○		○	○○○○
	b				○○	○	○○○○
2	a		○	○○○○	○○○○	○○	○○○○○ ○○○○○ ○○○○
	b		○	○	○○	○	○○○○○ ○
	c		○○	○○○○○	○○○○○ ○○○○○ ○○○○	○○○○○ ○○○○○ ○○○	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○ ○○○○○ ○○○○○
3			○		○○		
4	a			○	○○○○	○	○○○○
	b	i)					
		ii)					
		iii)			○		

図8

表6

			側彎変形					可検性についての回答数		手指の変形		
			胸椎	胸腰椎	腰椎	全脊椎		＋	＋	normal	swan neck d.	hyperext.
1	a			1（左）				5		6		1
	b							4		6		
2	a		1（右）		1（左）			7		14		2
	b		1（左）		1（右）			4		6		1
	c		4（右3 左1）	3（左3）	2（左1 不明1）			11	4	21	2	9
3				1（左）	1（左）				2	3		
4	a			1（左）				2		4		
	b	i)										
		ii)										
		iii)						1		1		

（ ）凸側　　手指変形　第1指 5例10指　第4指 11例22指
第2指 13例21指　第5指 9例14指
第3指 13例26指

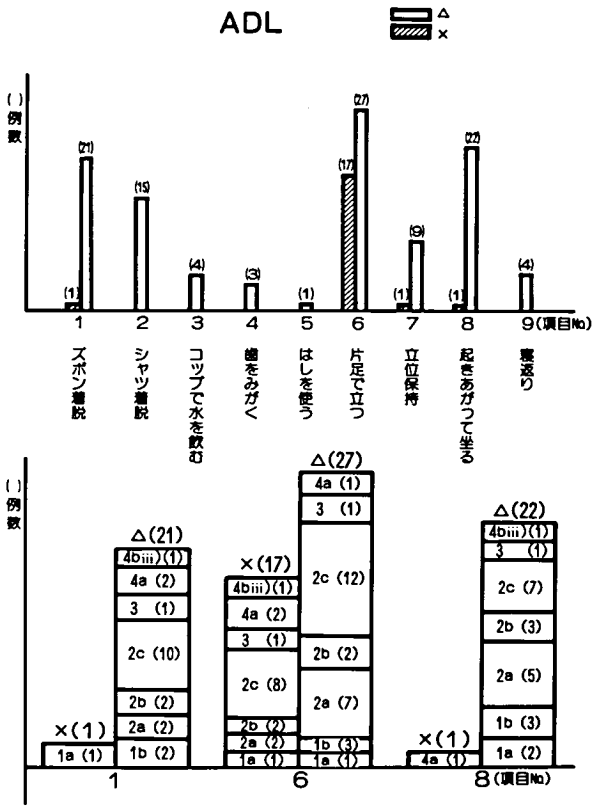


図9

ズボンの着脱、6の項目、片足で立つ、8の項目、起き上がって坐る、以上3項目が障害されるものが多く、これの所作は、初期1a、1bのステージにおいて困難ないし不能となるものが少なからずみられた。

〔総　　括〕

以上が協力施設とともに本年度着手した筋ジストロフィーDuchenne型を主体とし、その初期、軽症例の運動機能を機能障害度、上肢機能障害度、筋力、拘縮、変形、ADLの面からみた調査研究の結果である。向後、さらに2年にわたり病勢の自然進展に伴ってのこの運動機能面の推移を追究する所存である。なお、以上に関連しとくに拘縮、変形の発生に関連する基礎的研究に関し鋭意努力している。

協　力　施　設

国立療養所　八雲病院
岩手医科大学
国立療養所　西多賀病院
国立療養所　新潟病院
国立療養所　医王病院
国立療養所　東埼玉病院
国立療養所　下志津病院
国立療養所　宇多野病院
国立療養所　兵庫中央病院
国立療養所　松江病院小児科
国立療養所　原病院
国立療養所　徳島病院
愛媛大学整形外科
国立療養所　赤坂病院
国立療養所　西別府病院
国立療養所　川棚病院
国立療養所　宮崎東病院
国立療養所　南九州病院

〔文　　献〕

1）Drennan J. C. ; Orthopaedic Management of Neuromuscular Disorders. J. B. Lippincott comp. Philadelphia. 1983. p9.

2）松家　豊、片岡正春；筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究　筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究
昭和57年度研究報告　p 69

3）野島元雄；リハビリテーション医学全書20巻、上田　敏篇　医歯薬出版、東京、1975、p 159

プロジェクトⅢ- C　臨床病態の解析（免疫及び自律神経機能）

筋緊張性ジストロフィー症の血清IgGのサブクラスについて

― 第2報―

国立療養所宇多野病院　西谷　裕
国立療養所兵庫中央病院　高橋桂一
国立療養所宇多野　臨床研究部　太田光熙
国立療養所宇多野　臨床研究部　森　史よ
国立療養所宇多野　臨床研究部　太田潔江
国立療養所宇多野　臨床研究部　坂手真輝恵
国立療養所宇多野　神経内科　藤竹純子
神戸大学　第3内科　中尾実信
静岡労災　神経内科　小川道子
弘前大学　第3内科　松永宗雄

〔目　　的〕

筋緊張性ジストロフィー症（Myotonic Dystrophy，以上MD）における血清γ-グロブリン、とくにIgGレベルの低下は古くから知られているが、その機序の詳細は不明である。著者らは昨年度より、遺伝免疫学的アプローチとして、IgGのGm typingや血清IgGのサブクラスの面からその量的検討を行ってきた。本年度はとくに、対象症例数を増やして臨床像との関連を検討するとともに、それらのデータについて、MD未発症の血縁的一等親家族との比較検討を行った。

〔対　　象〕

検索対象としたMD患者50例（男26例、女24例）の年令分布は13～61歳（平均42.0歳）、発症年令分布8～53歳（平均29.0歳）、罹病期間2～33年（平均12.9年）であった。なお発症年令は病歴より患者のADL低下を指標として推定し、それより罹病期間を算出した。患者の臨床像は、歩行機能の障害度を基準として、mild（ほぼ正常の歩行可能）21例、 moderate （階段の昇降困難～歩行に杖を要する）18例、severe（殆んど歩行不能～車イスまたは臥床状態）9例の3群に分類した。

検索対象としたMD家族群は、来院可能な血縁的一等親で、神経内科専門医の直接診療を行いMD未発症であると確認された21例を用いた。

扱ったMDの家系は17家系で、うち母子兄弟姉妹で発症のあった家系は7家系であった。

コントロール群は、男女比及び年令のほぼマッチした健常成人16例の血清を使用した。

〔方　　法〕

血清中IgG、IgM、IgA及びサブクラスIgG 3の定量はimmunodiffusion法により行った。

IgGサブクラスの分画は、昨年度同様Duhamelら[1)]の方法に基づき、protein A-Sepharoseカラムを用いたpH gradient法により行った。このクロマトで得た主要サブクラスのIgG 1、IgG 2に相当するピークの合計面積とIgG総量の相関性を検討すると、相関係数R＝0.94と非常に高い相関を示し（Fig. 1）、またMD家族2例（IgG総量1660、1590mg/dl）とMD 1例（IgG総量670mg/dl）についてクロマトパターンの各フラクションを詳細に検討した結果、蛋白量とIgG量とは極めてよく並行したことから、IgG 1、IgG 2の量ならびにそのdistribution %の算出は、（IgG総量−IgG 3量）の値よりピーク面積の分布に基いて行った。IgG 3は量的に少ないことよりnegligibleであった。

なお、これらの定量はすべて、臨床データブラインド下で行った。

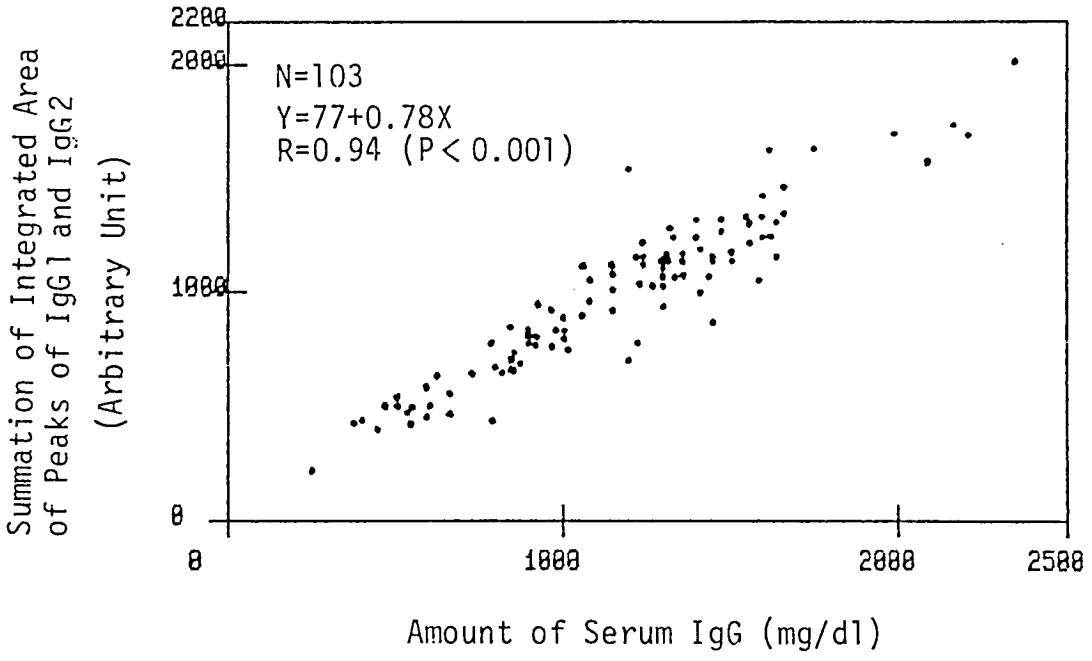


Fig. 1 Correlation between amount of Serum IgG and Summation of Integrated Area of Peaks of IgG 1 and IgG 2

〔結　　果〕

(1)　MD重症度と年令、発症年令、罹病期間との関係

患者の臨床症状を3群に分類し、年令、発症年令、罹病期間との関係（Fig. 2）をみると、重症度は年令あるいは罹病期間の増加と有意に相関したが、発症年令とは有意な差を認めなかった。

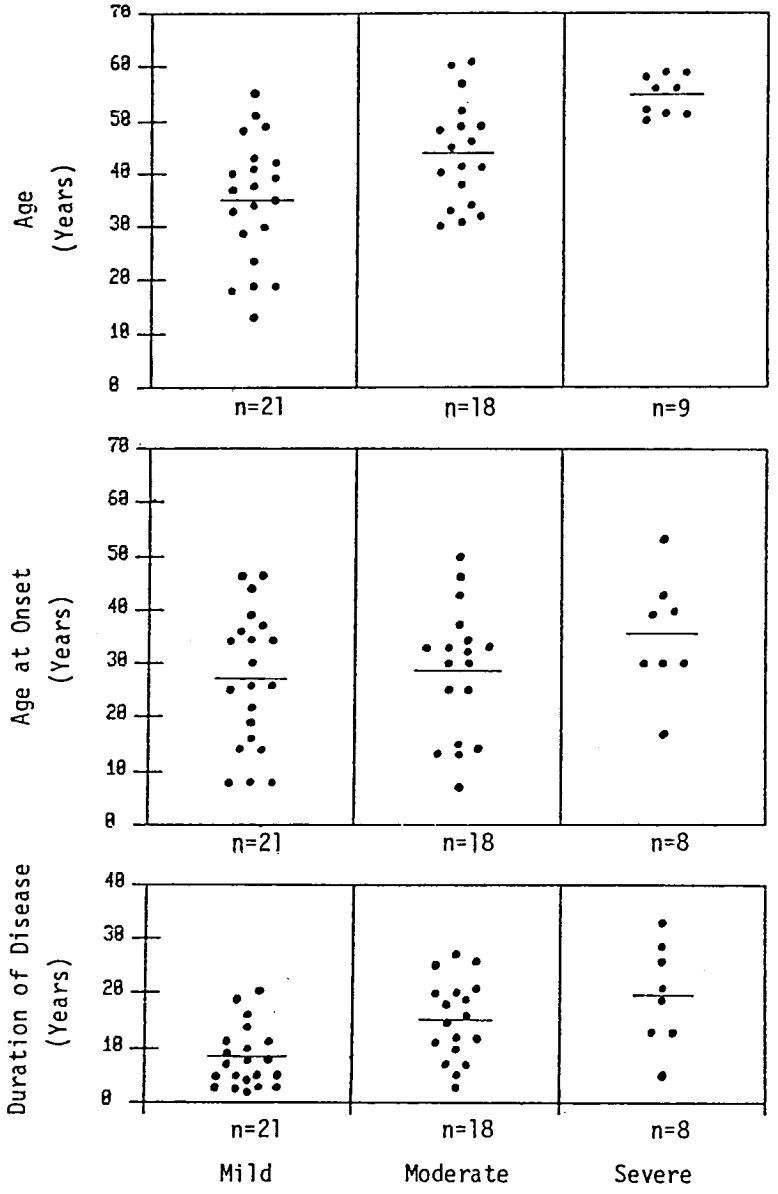


Fig. 2　Relation between Clinical Severity and Age, at Onset and Duration of Disease in Myotonic Dystophy

(2) 血清IgG、IgM、IgA量

MD群およびその家族群における血清IgG、IgM、IgA量の検討を行った（Fig. 3）。

MD群、MD家族群のIgG量の平均値（SD）は、それぞれ915（373）mg/dl、1294（260）mg/dlと、コントロール群の1544（389）mg/dlに比べ、0.1%、0.5%の危険率で統計的に有意に低値を示した。

IgM、IgA量は、MD群ではそれぞれ138（72）mg/dl、206（85）mg/dl、MD家族群で119（45）mg/dl、258（109）mg/dlであり、コントロール群180（86）mg/dl、254（120）mg/dlに比べ、MD家族群のIgM量にのみ有意な低下を認め（$P<0.02$）、MD群では双方とも平均値はコントロール群を下回ったものの、統計的に有意な差は認められなかった。

(3) 血清IgG量と年令、発症年令、罹病期間、重症度との関係

Fig. 4に血清IgG量と年令、発症年令、罹病期間との関係を示した。IgG量は、年令あるいは発症年令が低くなるに従い有意に減少する傾向を示すものの、罹病期間との間に相関は認められなかった。重症度とIgG量との関係（Fig. 5）では、症状の悪化に伴いIgG量は却って増加する傾向を示し、severe、moderateの2群とmild群との平均値間には、5%の危険率で有意差が認められた。

(4) サブクラスIgG 1、IgG 2及びそのdistribution%

IgG総量とIgG 1量は、コントロール群、MD家族群、MD群の3群ともに相関係数$R=0.9$前後の高い相関性を示した（Fig. 6）。IgG総量とIgG 2量は、MD家族群を除く2群で統計的には相関性を認めたが、相関係数Rはコントロール群で0.57、MD群で0.60と低い値を示した（Fig. 7）。

またIgG 1量の平均値（Table 1）は、MD群、MD家族群ともにコントロール群に比べ有意に低値を示し、一方IgG 2量は平均値の上では減少傾向を示したが、統計的有意差は認めなかった。サブクラスのdistribution%は、MD群でIgG 1の割合が減少し、IgG 2の割合の増加が認められた。

(5) MD患者とMD未発症家族との血清クロマトパターンの比較検討

男性患者とその母親の3家系（Family 5、16、12）について血清クロマトパターンを示した（Fig. 8）。MD患者（shadowで示す）は全例、母親に比べ著明なIgG 1の低下が認められたFamily 5では、IgG 1とともにIgG 2の低下も認められた。Fig. 9は、女性患者とその家族（同胞及び子供）例（Family 10）で、患者は、他の未発症同胞及び子供と比較してIgG 1の著明な減少が認められ、IgG 2はむしろ増加の傾向にあった。一方、Family 3（Fig. 10）では、患者とその長男（6才）のパターンは酷似しており、この長男は現在未発症例であるが、今後発症の可能性を含めて追跡することが必要と考えられる。

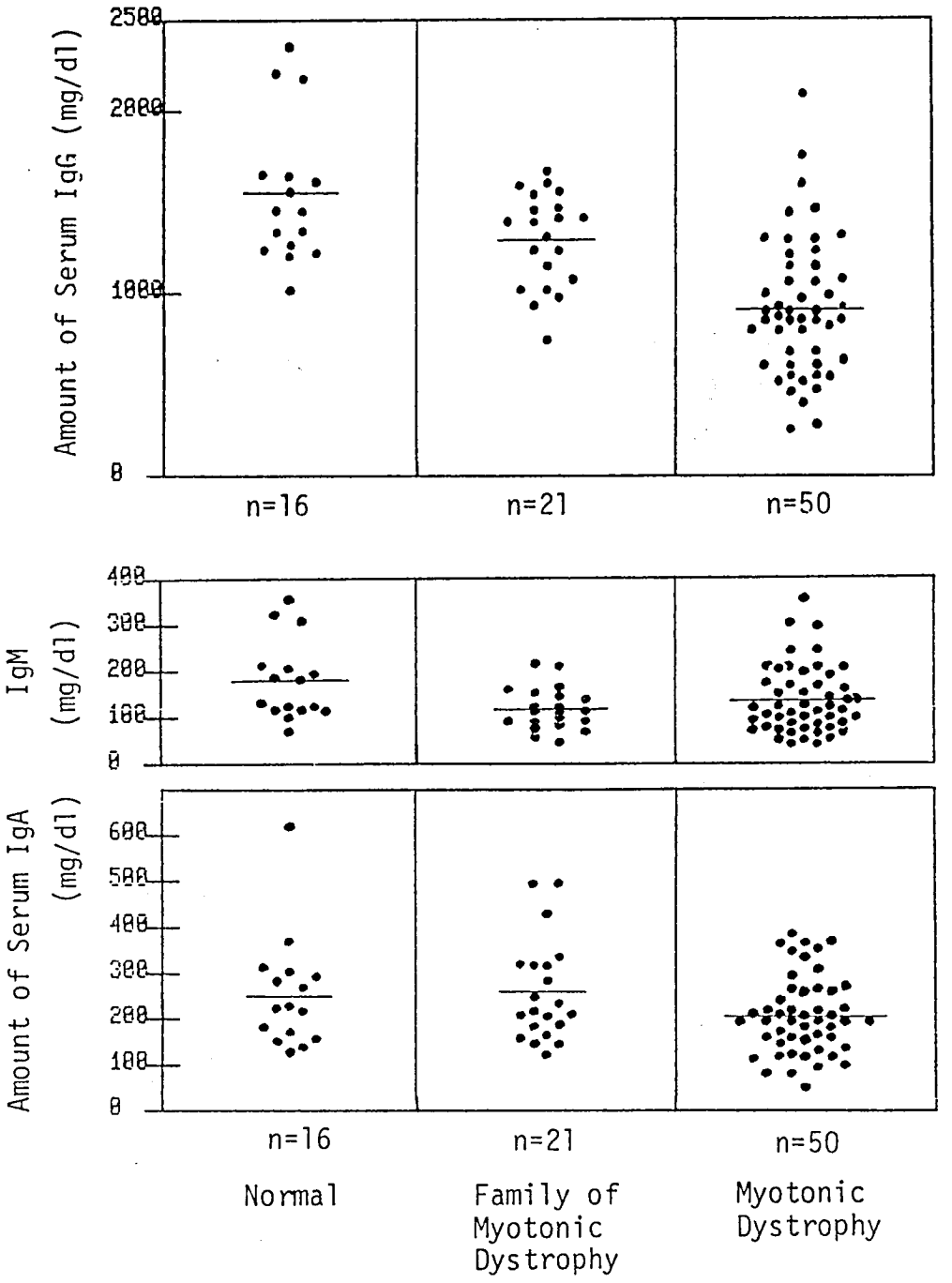


Fig. 3 Amount of Serum IgG, IgM & IgA in Myotonic Dystrophy

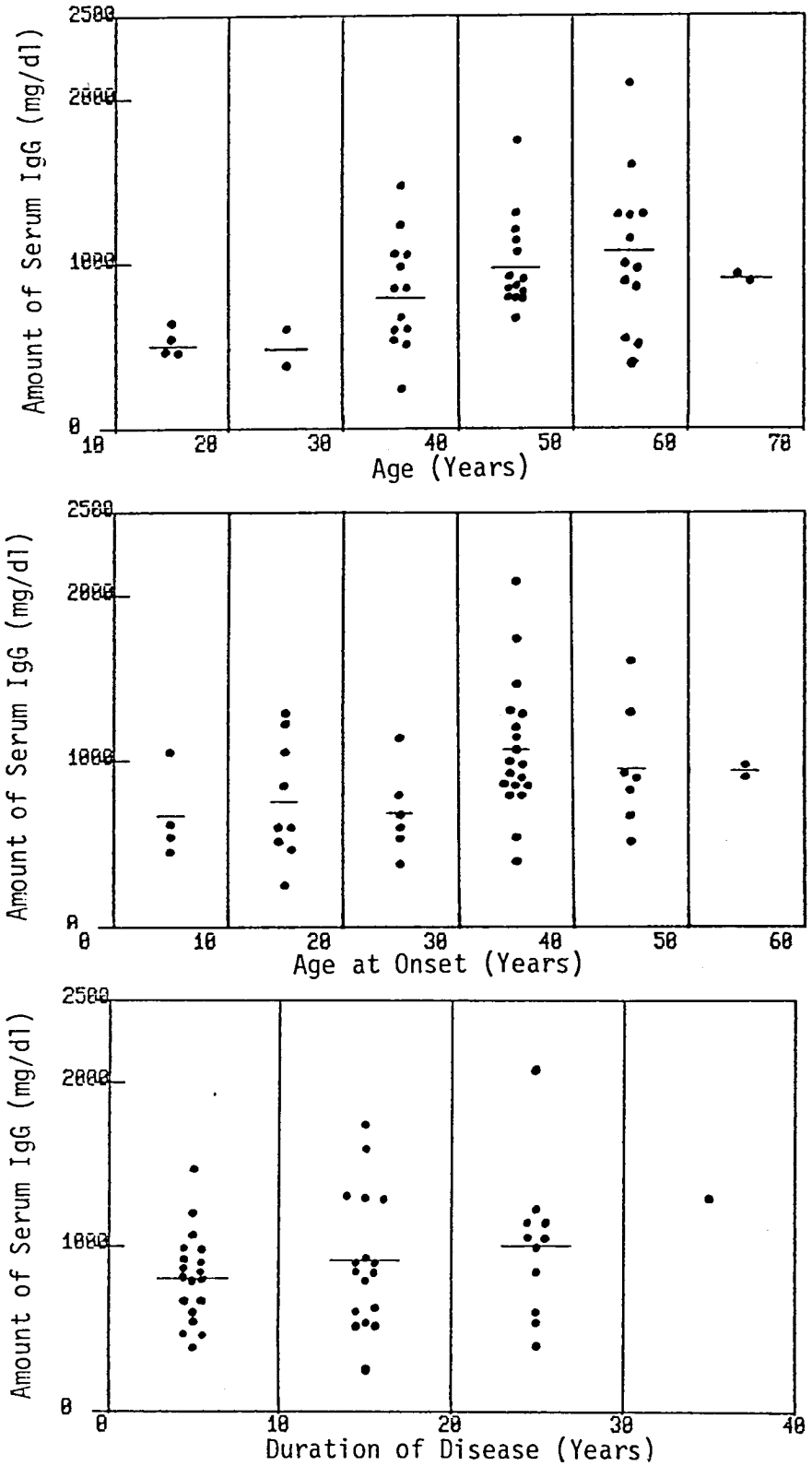


Fig. 4 Relation between Amount of serum IgG and Age, Age at Onset and Duration of Disease in Myotonic Dystrophy

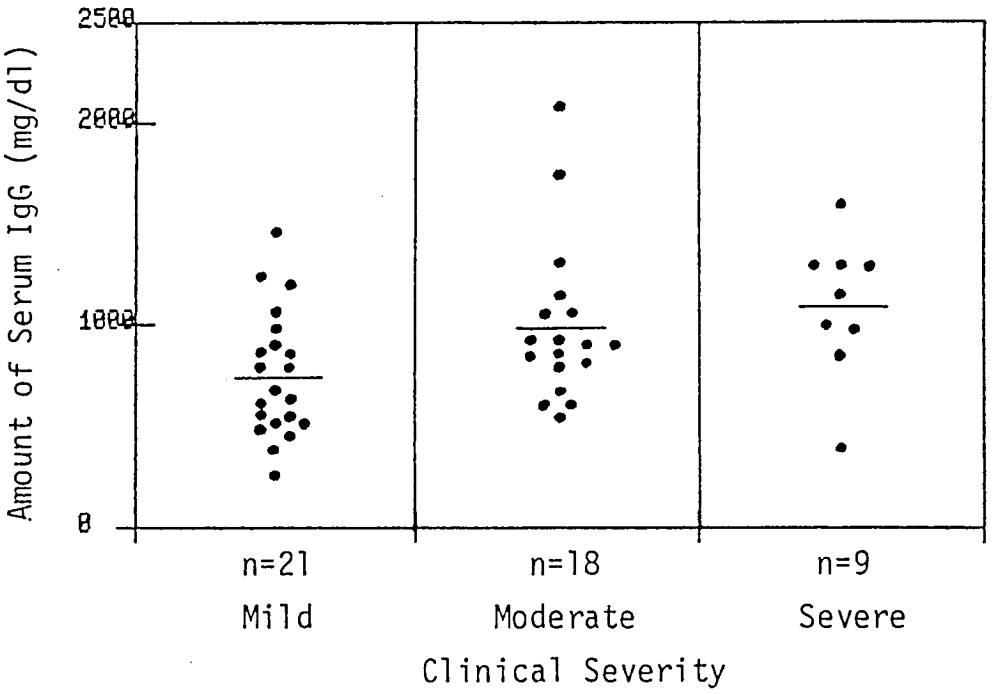


Fig. 5 Relation between Amount of Serum IgG and Clinical Severity in patients with Myotonic Dystrophy

Table 1 Mean Value and Distribution Percentage of Total IgG and Subclasses IgG 1 and IgG 2 in Myotonic Dystrophy

	Normal	Family of Myotonic Dystrophy	Myotonic Dystrophy
Case No.	16	21	50
Mean Value (SD) of Total IgG [mg/dl]	1544 (389)	1294* (260)	915**(373)
Mean Value (SD) [mg/dl] IgG1	1190 (321)	970* (241)	632**(304)
Mean Value (SD) [mg/dl] IgG2	344 (188)	303 (127)	270 (135)
Mean Value (SD) of Distribution % IgG1	77.3 (10.9)	74.7 (9.7)	68.4*** (10.7)
Mean Value (SD) of Distribution % IgG2	22.0 (11.1)	23.5 (9.4)	30.3****(10.8)

* $P < 0.05$ ** $P < 0.001$
*** $P < 0.01$
**** $P < 0.02$

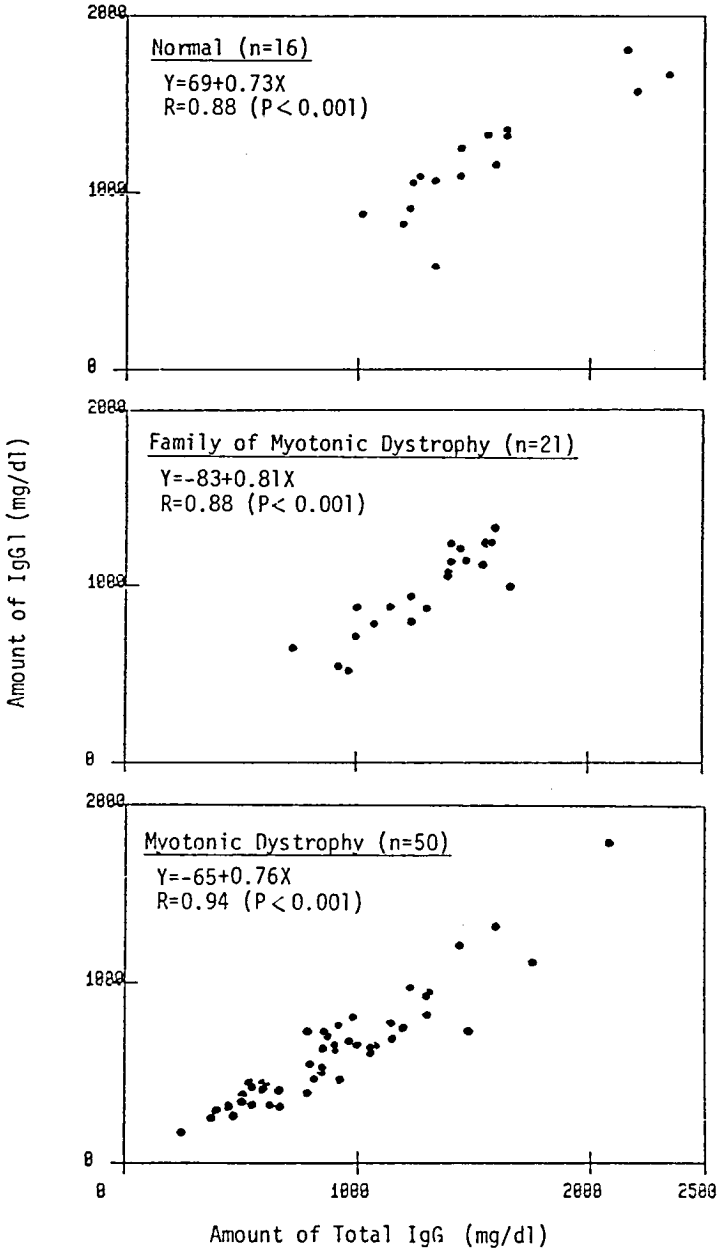


Fig. 6 Correlation between Amount of Total IgG and IgG 1

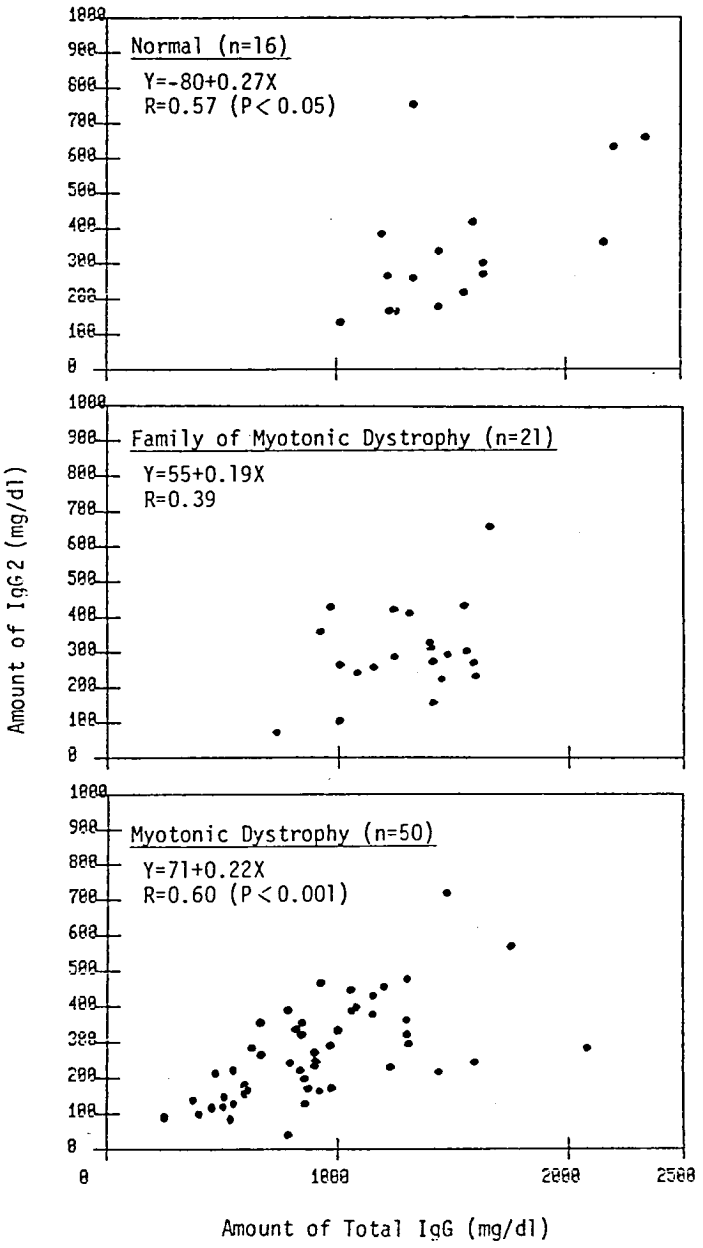


Fig. 7 Correlation between Amount of Total IgG and IgG 2

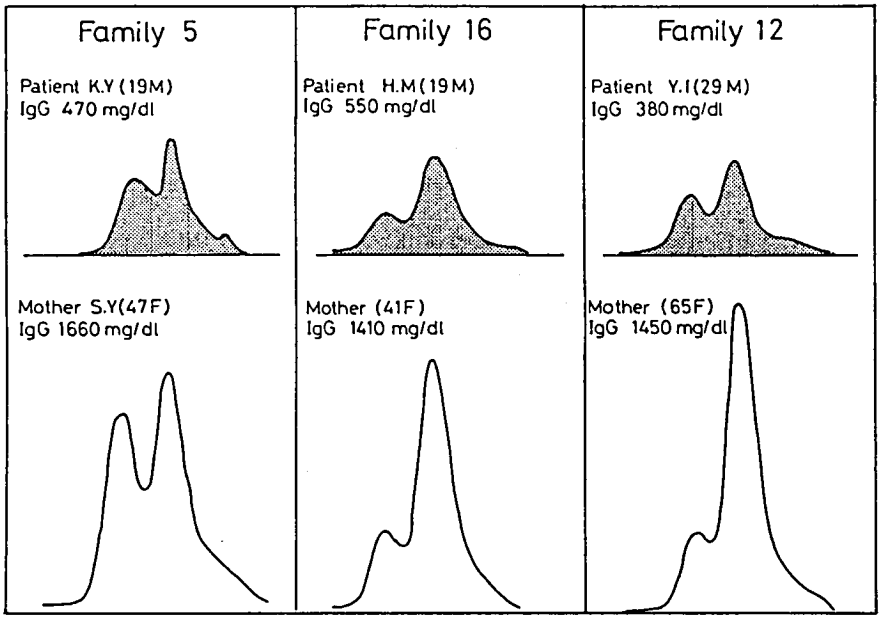


Fig. 8 Elution Pattern of Serum IgG Subclasses (IgG 1 & IgG 2) in Myotonic Dystrophy

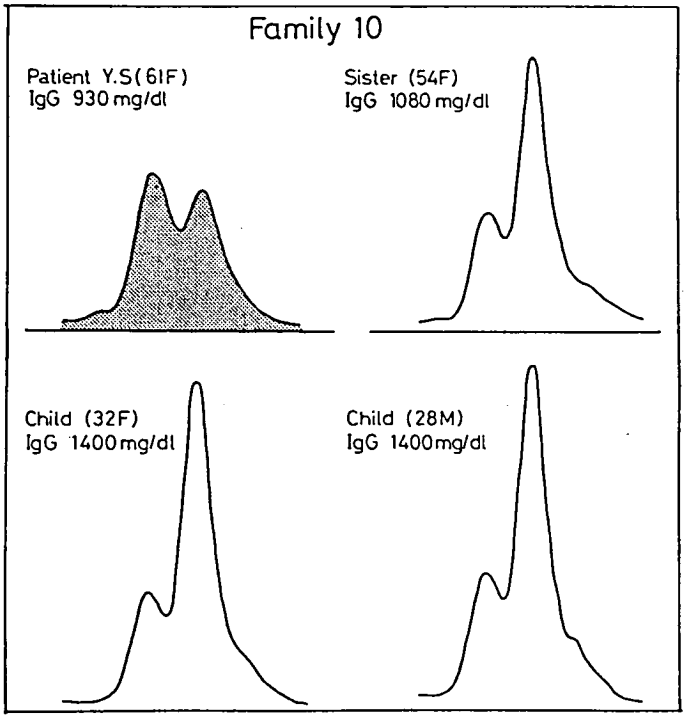


Fig. 9 Elution Pattern of Serum IgG Subclasses (IgG 1 & IgG 2) in Myotonic Dystrophy

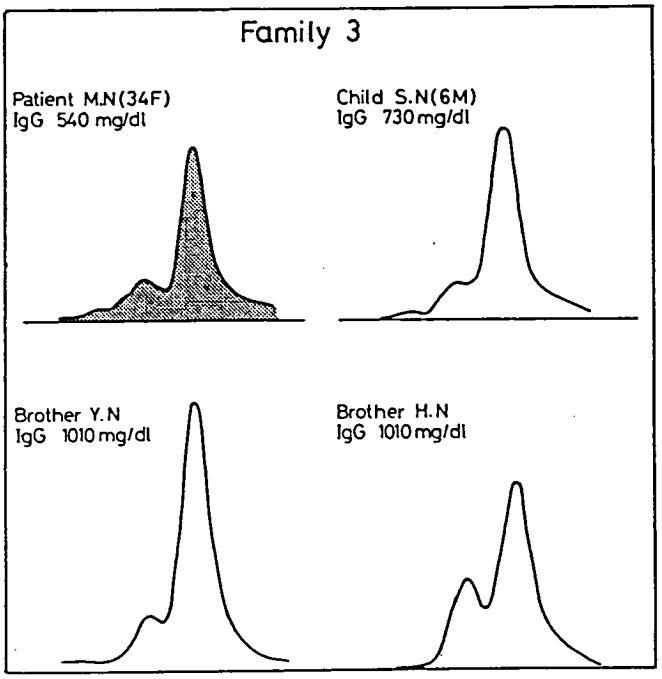


Fig. 10 Elution Pattern of Serum IgG Subclasses (IgG 1 & IgG 2) in Myotonic Dystrophy

〔考察及びまとめ〕

MDにおけるIgG量の低下は古くより知られているが、その機序や、臨床像との関連などは未だ明らかではない。昨年度、著者らはMD 22例について血清IgGサブクラスの面から検討を行い、IgG総量の低下に最も直接的に関与している因子はIgG 1サブクラスの減少であることを推察している。

今回は症例数を50例に増やして、臨床データとの関連の検討も合わせて行った。MD患者は重症群ほど高令者の占める割合が高くなり、罹病期間も長期化の傾向を示した。一方、血清IgG量は、低年令群、低年令発症群で減少が著明であったが、罹病期間との相関は認められなかった。さらに、症状の軽い群で、IgG量の減少が著しい傾向を示した。これらのことから、病状のmildな発症初期群において既にIgG量の低下現象は強く出現することから、IgG量の減少は、発症に伴う二次的な結果というよりも、何かより本質的な現象の一端を示すものかも知れない。

一方、IgGサブクラスの量的検討から、MDのIgG 1量はコントロール群の約53%と有意に低値を示したのに対し、IgG 2量は約80%程度と統計的有意差のない低値を示した。また、IgG総量とIgG 1量は非常に強い正の相関を示したことを考え合わせると、MDにおけるIgG量の

低下には、サブクラスIgG 1の減少が大きな要因となっていることが推察された。従って、サブクラスdistribution％では、MD群で有意にIgG 1の割合が減少し、結果、見かけ上IgG 2の割合の増加をもたらしたと解釈できる。これらのことは、未発症家族例との比較でも示され、多くの家系毎のクロマトパターンプロフィールの検討からは、IgG 1の著明な減少が観察された。

これまで、IgG量の低下の原因をめぐっていくつかの文献[2,3,4]でIgG catabolismの亢進が報告されているが、著者らの結果からは、MDにおけるIgG catabolismはとくに若年発症例において亢進している可能性が考えられる。また、もしMDのimmune responseに障害があるとすれば、とくにサブクラスIgG 1に関与する点にあるのではないかと推察される。

〔文　　献〕

1）Duhamel RC, Schur PH et al : pH gradient elution of human IgG 1, IgG 2 and IgG 4 from protein A-sepharose. J. Immunol Methods 31 : 211, 1979

2）Wochner RD, Drews G et al :: Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy. ; A hereditary error of immunoglobulin catabolism. J. Clin. Invest. 45 : 321, 1966

3）Zinneman HH & Rostein J : A study of gamma globulins in dystrophia myotonica. J. Lab. Clin. Med. 47 : 907, 1956

4）Jensen H, Jensen KB et al : Turnover of IgG and IgM in myotonic dystophy. Neurology 21 : 68, 1971

プロジェクトIII—D　臨床病態解析（内分泌代謝）

筋ジストロフィー症におけるホルモン分泌

弘前大脳研神経内科
松永宗雄
愛知医大第四内科
満間照典　野木森剛
名古屋大第一内科
陸　重雄
弘前大第三内科
木村健一　小森こずえ
青森市民病院第一内科
増田光男
奈良県立医大神経内科
高柳哲也　小長谷正明

I．Duchenne型筋ジストロフィー症の各種ホルモン値について

〔はじめに〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（DMD）におけるホルモン分泌に関して、本研究班のプロジェクト課題の一つとして手掛けた当初は、すべて2次的な問題であろうと予測された。然るに症例を増し検討を加えると、いくつかの問題点が指摘され単に筋萎縮の結果等に帰することが困難な所見も得られている。

DMD症例から得られた各種ホルモン分泌・代謝に関する現在までの知見[1,2]を総括する。

〔対象・方法〕

DMD 56例を対象として早朝空腹時に採血し、各種下垂体ホルモン（血清TSH，プロラクチン，GH，FSH，LH）をラジオイムノアッセイ法で測定した。

また29例のDMDについて、甲状腺ホルモン、およびその代謝産物、TBGレベルを測定し、それぞれ正常対照群と比較検討した。

〔結　　果〕

A．下垂体ホルモン（表1）

i）血清TSH値

DMDにおける血清TSH値は測定感度以下より8.0μU/mlに分布し、測定感度以下の例を除いた平均4.6±1.0μU/mlと正常者と同様な値であった。

ii）血清プロラクチン値

DMDにおける血清プロラクチン値は1.2—120 ng/mlに分布を示し、平均16±12 ng/mlと正常者と同様な値であったが、56例中6例（10.7%）に30 ng/ml以上の異常高値を示した。これらの症例では乳汁漏などプロラクチン分泌異常を示さず、プロラクチン値に影響を及ぼす薬剤の服用もしていなかった。

iii）血清GH値

DMDにおける血清GH値は測定感度以下より30 ng/mlに分布を示し、測定感度以下の例を除いた例の平均は4.2±2.3 ng/mlと正常者とほぼ同様な値であった。しかし14.2%に10 ng/ml以上の高値を示した。これら症例ではGH分泌異常を示す臨床症状はみられなかった。

iv）血清FSH値

DMDにおける血清FSH値は2.0—25 mIU/mlに分布し、平均8.9±10.4 mIU/mlと正常者と同様な値であった。4.1%に20 mIU/ml以上の高値を示したが、FSH分泌異常を示す症状・所見はみられなかった。

v）血清LH値

DMDにおける血清LH値は2.0—45 mIU/mlに分布を示し、平均13.2±7.2 mIU/mlと正常者と同様な値であった。しかし16.3%に20 mIU/ml以上の異常高値を示した。これら症例では、LH分泌異常を示す症状・所見は認められなかった。

表1　DMDにおける血清下垂体ホルモンレベル　ud：測定感度以下

	DMD		normal	
	range	mean±SD	range	mean±SD
TSH(uU/ml)	ud-8.0	4.6±1.0	ud-10	4.2±1.2
PRL(ng/ml)	1.2-120	16±12	1.0-30	15.2±4.6
GH(ng/ml)	ud-30	4.2±2.3	ud-6.2	3.8±1.8
LH(mIU/ml)	2-45	13.2±7.2	3-20	11.6±2.9
FSH(mIU/ml)	2.0-25	8.9±10.4	3-20	9.2±2.7

B．甲状腺ホルモン（表2）

i）血清T_4値

DMDにおける血清T_4値は6.8—13.0μg/dlに分布し、平均9.4±2.3μg/dlと正常者に比し、有意に（$P<0.005$）高い値であった。29例中5例に異常高値を示したが、いずれも甲状腺機能亢進症の症状や所見を認めなかった。

ii）血清遊離型T_4値

DMDにおける遊離型T_4値は0.8—2.8ng/dlに分布し、平均1.7±0.6ng/dlと正常者と同様な値であった。しかし29例中4例に2.3ng/dl以上の異常高値を示した。しかしこれら症状や所見を認めなかった。

iii）血清T_3値

DMDにおける血清T_3値は60—190ng/dlに分布し、平均124.9±39ng/dlと平均は正常者とほぼ同様な値であった。29例中2例では異常低値、29例中2例では異常高値を示したが、これら症例ではいずれも甲状腺異常を示す症状や所見を認めなかった。

iv）T_3 uptake値

DMDにおけるT_3 uptake値は23—32%に分布し、平均28.6±3.8%と平均は正常者とほぼ同様であった。29例中2例に異常低値を示したが、甲状腺異常を示す症状や所見は認められなかった。

v）血清γT_3値

DMDにおけるrT_3値は18—60ng/dlに分布を示し、平均32±13.0ng/dlに分布し、平均は正常者と同様な値であった。29例中6例で異常高値を示したが、甲状腺異常を示す症状や所見は認められなかった。

vi）3.3´－diiodothyronine値は2.0—8.0ng/dlに分布し、平均5.3±1.2ng/dlと正常者と同様な値であった。

表2　DMDにおけるT_4、T_3U、TSH　FT_4、γT_3、3.3´—T_2およびTBG値＊$P<0.005$、＊＊$P<0.001$（正常者との比較）

Subjects	T4 in plasma μg/dl range	mean ± SD	T3 in plasma ng/dl range	mean ± SD	T3 U range	mean ± SD	TSH μU/ml range	mean ± SD
Control	4.5-11.5	7.9±1.2	80-180	128±20	25-33	29.0±2.1	UD-8.0	4.2±1.3
DMD	6.8-13	9.4±2.3	60-190	124.9±39	23-32	28.6±3.8	UD-6.0	3.2±1.4

	FT4 ng/dl range	mean ± SD	rT3 in plasma ng/dl range	mean ± SD	3.3-T2 ng/dl range	mean ± SD	TBG μg/ml range	mean ± SD
Control	0.6-2.2	1.6-0.6	15-40	28.0±7.2	2.0－10	6.0±1.4	12-28	20.5±1.0
	0.8-2.8	1.7-0.6	18-60	32.0±13.0	2.0-8	5.3±1.2	14-36	23.4±1.6

vii）TBG値

DMDにおけるTBG値は14—36 μg/dlを示し、平均23.4±1.6 μg/dlと正常者に比し有意に（p＜0.001）高い値を示した。29例中4例で異常高値を示したが、これら症例ではTBGを増加させる薬剤を服用していなかった。

viii）T_3/T_4, rT_3/T_4, 3.3′—diiodothyronine/T_3, 3.3′—diiodothyronine/rT_3比.

DMDにおけるT_3/T_4は12.8±3.7と正常者に比し、有意に（P〈0.001）低い値であった。

rT_3/T_4比は4.0±1.1と正常者より高い傾向を示したが有意でなかった。3.3′—diiodothyronine/T_3は0.042±0.019、3.3′—diiodothyronine/rT_3は0.17±0.07とそれぞれ正常者より低い傾向を示したが、有意ではなかった。

〔考　　按〕

DMDの大部分の症例において血清下垂体ホルモンレベルには異常が見られず、下垂体ホルモン分泌、代謝異常がないと考えられる。一部の症例では下垂体ホルモンレベルは異常高値を示したにもかかわらず、これらホルモンの分泌異常を示す症状所見は認められなかった。従ってこれらの症例においてはホルモンの代謝やホルモンの作用部位における異常の存在の可能性が推定されたが、今後の検討が必要である。

次に甲状腺ホルモンに関してはDMDにおいてはT_4の脱ヨード反応を中心とした甲状腺ホルモン代謝の異常や、甲状腺ホルモン分泌異常、TBG異常など種々の異常が見られた。これら異常が二次的におきたものか、DMDの病態と密接な関連があるか今後の検討が必要である。

Ⅱ．筋強直性ジストロフィー症（MD）における耐糖能・インスリン分泌

〔目　　的〕

筋強直性ジストロフィー症（MD）の耐糖能に関する論議は以前からなされてきたが、依然見解の一致をみておらず、古くて新しい課題といえよう。

われわれも本課題に関して一連の検討を加えて来たが[3]、この間に糖尿病学会におけるグルコース負荷試験の基準も変り、標準検査法が50 g GTTから75 g GTTに切り替えられた。今回MDの耐糖能及びインスリン（IRI）分泌の異常の有無と機序に関して再検討を加えることを目的として、50 gおよび75 g GTTでの対比、アルギニン負荷試験時のIRI分泌動態などを検討した。

〔対象・方法〕

肥満や極端な筋萎縮を呈さないMD患者に50ｇまたは75ｇ経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を施行し、血糖およびIRIを測定した。血糖はAutoanalyser法、IRIは2抗体法に依った。正常対照群は同一人にそれぞれ50ｇOGTT、75ｇOGTTを施行し対比した。

アルギニン負荷試験は10%アルギニン300mlを30分間に点滴静注し、前、点滴開始後10、20、30、40、60、75、90、120分にヘパリン加採血し、血糖、IRIを測定した。

終夜睡眠脳波記録例において、肘静脈に刺入固定したベニューラ針を通して30分毎に経時的にヘパリン加採血し睡眠依存性ホルモンと同時にIRIも測定した。

〔結　　果〕

正常対照群では50ｇOGTTと75ｇOGTT時の血糖曲線には全く差がなく、IRI分泌も頂値（30分）には差がなく、以後の下降勾配が75ｇOGTTにおいてやや緩やかな傾向を示したのみであった。MDでは50ｇOGTTにおける血糖曲線は正常群と差がないにも拘らず、IRIは前値も負荷後も全般に高い傾向にあった。75ｇOGTT施行例では血糖曲線も高く、IRIも全般に50ｇ負荷例より高い値を示した（表3, 4）。

Table 3. 50gOGTT in myotonic dystrophy.

		Blood Glucose					IRI				
Time (min.)		0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
Myotonic dystrophy	M	78.7	115.7	102.3	93.0	87.8	13.3	112.2	63.7	58.0	67.2
(n=23)	SD	10.1	25.5	24.7	24.3	24.3	5.9	91.3	43.5	37.9	56.6
Normal control	M	84.2	129.3	105.7	86.2	76.3	7.4	70.5	53.3	25.3	14.1
(n=22)	SD	7.3	23.7	24.6	17.5	12.9	2.8	47.4	30.0	17.2	12.6

Table 4. 75gOGTT in myotonic dystrophy.

		Blood Glucose					IRI				
Time (min.)		0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
Myotonic dystrophy	M	97.3	155.3	142.5	140.3	134.4	11.6	160.4	107.3	85.1	57.4
(n=12)	SD	52.4	65.4	83.4	90.6	78.4	5.2	129.6	67.0	35.2	26.9
Normal control	M	83.5	128.5	100.3	90.6	79.3	7.0	79.4	67.9	41.4	26.7
(n=22)	SD	4.7	22.2	22.0	14.9	15.4	2.8	34.8	44.3	16.2	20.7

個々の例についての検討を加えてみると、50ｇOGTTは23例（男14、女9、平均年令36歳）中1例がオキシ過血糖、二峰性（一旦30分または60分で頂値を呈したあと、120分値が60分または90分値より高い例）4例、平担型2例、反応性低血糖1例、正常型15例であった。75ｇOGTTでは12例（男9、女3平均37歳）中、糖尿病型2、オキシ過血糖1、二峰性3、反応性

低血糖1、正常型5例であった。IRIは両群各9例で測定したが、全般に血糖値に比し高値を示す例、二峰性を示す例、分泌頂値の遅延する例など様々であった。

アルギニン負荷試験時血糖曲線はMDと正常対照との間に有意な差はないにも拘らず、IRIは前値もその後120分まで全般に高い傾向にあった。症例の中にはFigに示した如く明らかな二峰性分泌を示すものもあった。

終夜睡眠中のIRIの経時的分泌動態を検索した5例中、異常分泌の見られた例は1例もなかった。

アルギニン負荷時の血中インスリン

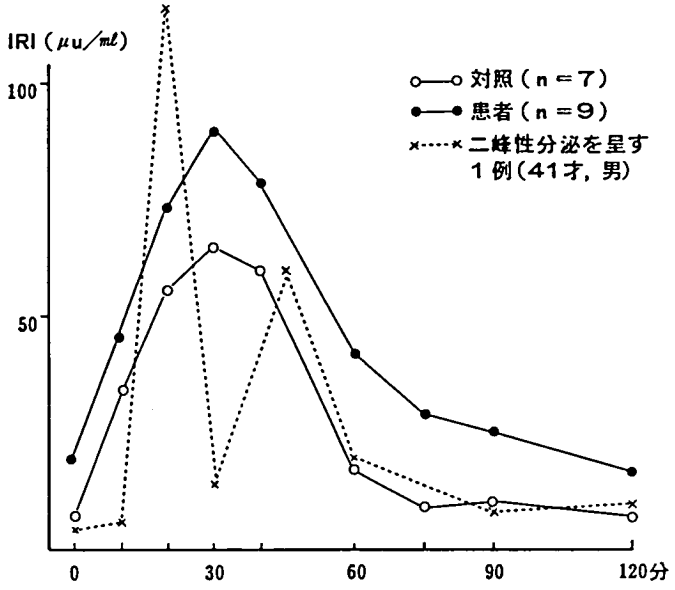


Fig. MDにおけるアルギニン負荷時のインスリン

〔考　　察〕

MDにおけるGTT時の血糖曲線で糖尿病型を示したのは50gまたは75gを負荷した33例中2例であったが、オキシ過血糖、平担型、二峰性曲線、反応性低血糖など種々のパターンを呈する例があった。今回の検討では50g OGTT施行例に比し75g OGTT施行例に異常なパターンを呈する例が多かった。MD例の平均血糖曲線を描いてみても75g負荷例の方が既に前値から高く、負荷後も全般に高かった。同一MD症例で50g及び75g負荷の両方を施行したのは2例のみであり、この2例では負荷量と必ずしも並行しなかった。75g負荷の例数が少ない上に負荷前値が

高かったことより症例の偶然の偏りが最も考えられる。ただしGTT時の各時間のIRIの総和（ΣIRI）を血糖の総和（ΣBS）で除した値は、正常群の50ｇ負荷時0.35、75ｇでは0.46であるのに対して、MDでは50ｇ負荷時0.66、75ｇ負荷時0.63とともに高く、血糖に比しIRI分泌が大であることを裏付けている。

MDの耐糖能異常について、当初は単純に糖尿病の合併が多いと考えられ[4]、IRIが測定されるようになって分泌されるインスリンが不活性であるという見解もあった。しかしMDでは外因性インスリンにも反応が悪いといわれ、現在有力なのは血中にグルカゴンなどインスリン—アンタゴニストが存在する可能性[5]、組織がインスリン抵抗性である可能性[6]などである。特に末梢血単核細胞へのインスリン結合能すなわちインスリンレセプターへのaffinityの低下が注目されているが、否定的な意見もあり一定の見解が得られていない[7,8]。

今回の検索で血糖やIRI分泌曲線が二峰性を示した例が目についた。OGTT時には吸収の問題も完全には否定出来ずIVGTTと対比させてみる必要があろう。しかしアルギニン経静脈負荷時のIRIも二峰性分泌を示す例があったことよりインスリン—アンタゴニストの存在も考えられる。本研究班の病理学的検索においても、桧沢ら[9]は膵ラ氏島分泌細胞のうちMDではグルカゴン分泌細胞の相対頻度が高いと報告しており注目される。

〔ま と め〕

1．グルコース負荷試験で糖尿病型を呈したのは10%未満であるが、オキシ過血糖、二峰性曲線、平坦型、反応性低血糖など様々な異常がみられた。

2．インスリン分泌は血糖に比し過剰分泌がみられるもの、二峰性の分泌パターンを呈するものがみられた。ΣIRI/ΣBSは50ｇ、75ｇいずれの負荷群でもMDでは高かった。

3．アルギニン負荷時の血糖は対照と有意差なかった。インスリンはやや高値であったが、有意ではなかった。しかし二峰性の分泌パターンを呈する例があった。

4．インスリン負荷で血糖低下の反応の鈍い例があった。

5．終夜睡眠中にインスリンの異常な分泌を呈した例はなかった。

〔文　　献〕

1）満間照典、野木森剛ら：進行性筋ジストロフィー症における視床下部—下垂体甲状腺系について、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究報告書、1982、p46

2）満間照典，野木森剛ら：Duchenne型筋ジストロフィー症における甲状腺ホルモンレベル、同上報告書，1982，p214

3）松永宗雄，成田祥耕ら：筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究——各種負荷試験成績——，筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究，昭和53年度研究報告書，1979，p165

4）Drucker WD, Rowland LP et al: On the function of the endocrine glands in myotonic muscular dystrophy. Amer J Med 31:941, 1961

5）下田新一，鈴木仁ら：筋強直性ジストロフィーで得られた高グルカゴン血症の臨床的意義。日内分泌会誌 57：1521, 1981

6）Moxley RT, Griggs RC et al: Muscle insulin resistance in myotonic dystrophy: effect of supraphysiologic insulinization. Neurology 30:1077, 1980.

7）Kobayashi M, Meek JC et al: The insulin receptor in myotonic dystrophy. J Clin Endocrinol Metab 45:821, 1977

8）Stuart CA, Armstrong RM et al: Insulin resistance in patients with myotonic dystrophy. Neurology 33:679, 1983.

9）桧沢一夫，林活次ら：筋ジストロフィー症における膵の組織学的および免疫組織化学的検討，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和58年度研究報告抄録予講集，1983，p69

プロジェクトIV　病理組織および剖検例の検討

筋ジストロフィー症における膵の組織学的および免疫組織化学的検討

徳島大学第一病理	檜澤一夫
愛知医科大中検	林　活次
国立療養所東埼玉病院	青柳昭雄
国立療養所徳島病院	宮内光男
国立療養所徳島病院	松家　豊
国立療養所原病院	和田正士
徳島大学病理	広瀬隆則
国立療養所東埼玉病院	石原傳幸
国立療養所原病院	升田慶三

〔目的〕

進行性筋ジストロフィー症や筋緊張性ジストロフィー症など筋萎縮性疾患で糖代謝異常を合併する例があることが以前から知られている[1)-6)]。その原因を古くは糖消費器官である筋の容量低下に求めてきたようだ[1)]が最近、直接膵内分泌機能に求める見解が出てきた[5)7)8)]。実際筋緊張性ジストロフィー症で糖負荷試験後、血中インスリンの反応が過剰であるというようなことも知られている[3)4)]。またこれら筋萎縮性疾患の膵の形態学的変化[9)10)]や、膵外分泌機能に関する研究[(11)]もみられるようになってきた。今回、我々は筋ジストロフィー症における膵の機能形態学的変化をみるため剖検膵につき組織学的検討を行ない、またランゲルハンス島の各内分泌細胞の割合を免疫組織化学的に検討し、さらにラ氏島の面積を測定した。

〔症例と方法〕

検討した症例はTable 1に示すようにDuchenne型進行性筋ジストロフィー症（以下DMD）22例、筋緊張性ジストロフィー症（以下MD）5例、対照例として筋疾患を持たない5例である。この他に膵ラ氏島内分泌細胞の割合は糖尿病5剖検例（32才～73才）も対比した。DMDのうち検査成績の得られた15例はいずれも尿糖陰性で糖代謝異常は認めなかった。MDは5例で検査成績が得られ、やはり尿糖は全例陰性であったが1例糖負荷試験で糖尿病域を示した。対照例はいずれも尿糖陰性であった。

組織学的検討は剖検膵よりパラフィン切片を作製しH.E.染色にて行なった。

Table 1 Materials

	Cases	Age	Sex	Glycosuria
Duchenne Muscular Dystrophy	22	13-29	M:22	0/15
Myotonic Dystrophy	6	31-57	M:5 F:1	0/5 GTT DM pattern 1
Control	5	17-25	M:4 F:1	0/5

免疫組織化学は膵ラ氏島の主要構成細胞であるインスリン、グルカゴン、ソマトスタチンの3つを対象とし、同ブロックより4 μmの連続切片を作製、各ホルモンの抗血清を用いPAP法にて行なった。染色後、各症例ともグルカゴン、ソマトスタチンにつき各々10個のラ氏島を写真撮影し、

〔グルカゴン（ソマトスタチン）陽性細胞／ラ氏島の有核細胞数〕×100（%）

を算定、その内分泌細胞の割合とした。インスリン陽性細胞は膵の死後変化、ホルモンの拡散、切片の厚さなどのため算定誤差が大きく便宜上、100%からグルカゴンとソマトスタチン細胞の割合を引いてインスリン細胞の割合とした。

ラ氏島の面積測定はH.E.染色切片上で、各症例につき弱拡大2視野を写真撮影し、その視野にあるすべてのラ氏島の面積をデジタイザー（MYPAD—A3）およびマイクロコンピューター（NEC PC—8801）で計測した。

〔結　　果〕

組織学的所見：DMD膵にみられた所見をまとめるとTable 2のごとくである。外分泌腺部では明るい胞体の腺房中心細胞の増加が約半数の症例でみられ同時に軽度腺房細胞の萎縮を伴なっていた（Fig. 1, 2）。この所見は対照例でも認めるものがあったがその程度また広がりともDMDの方が極立っていた。またうっ血像を示すものが多かったが（Fig. 1）、対照例でも同様に認めており死亡前の心不全に起因する非特異的な変化と思われた。脂肪細胞の増加もほとんどみられなかった。ラ氏島もうっ血を示す程度で著変はなかった（Fig. 3）。

次にMDにみられた所見をTable 3に示している。MDでもやはり腺房中心細胞の増加を示すものが多く、腺房細胞の軽度萎縮も伴なっていた（Fig. 4, 5）。また小葉内、小葉間ともに強い脂肪浸潤を示す例が多くみられた（Fig. 6）。ラ氏島にはやはり目立った変化はなかった。

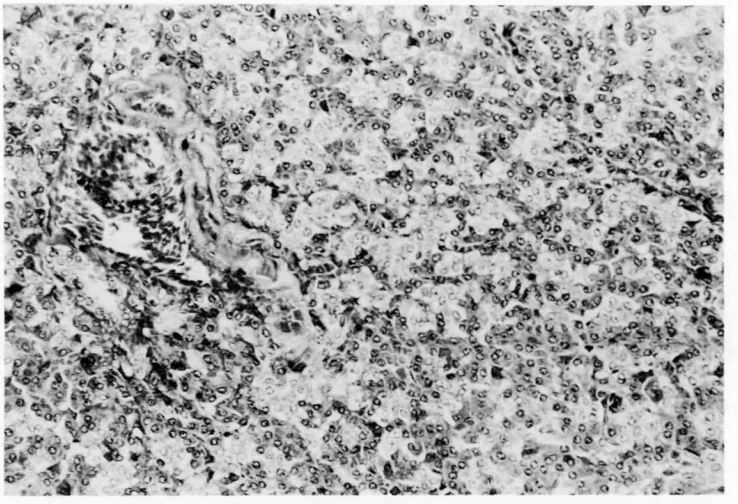


Fig. 1

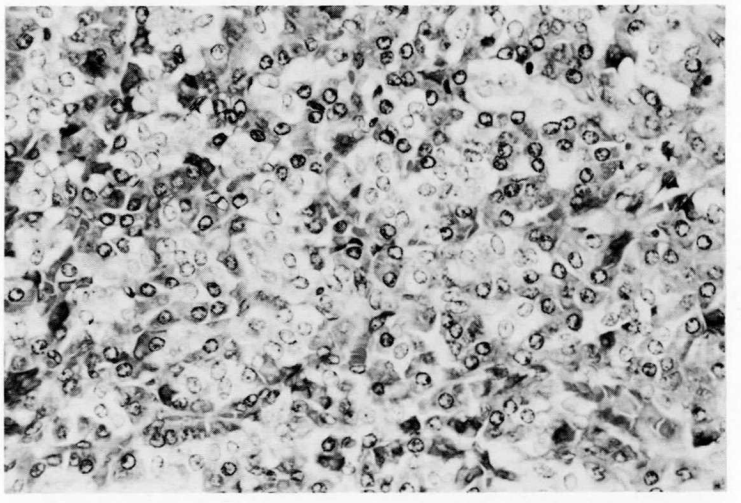


Fig. 2

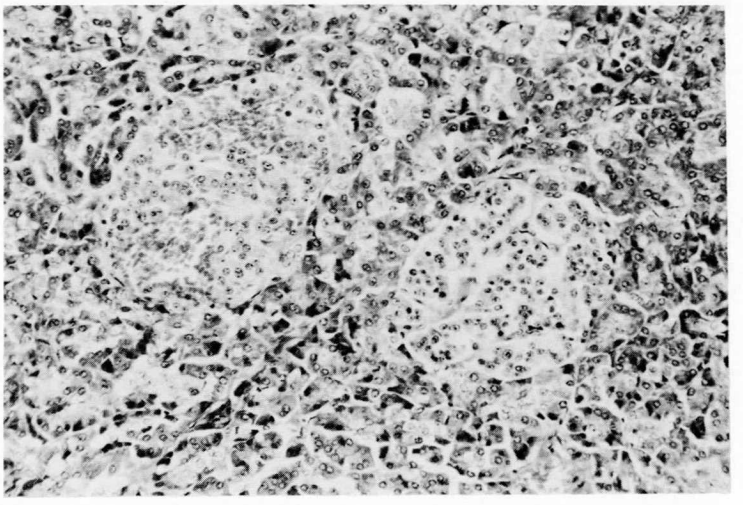


Fig. 3

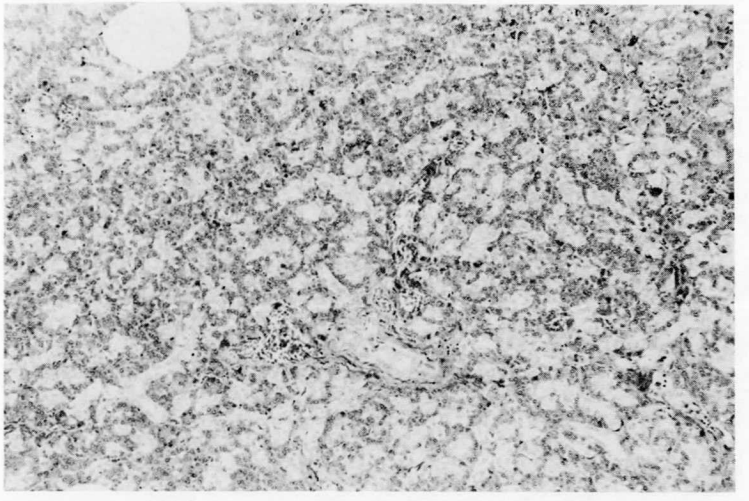


Fig. 4

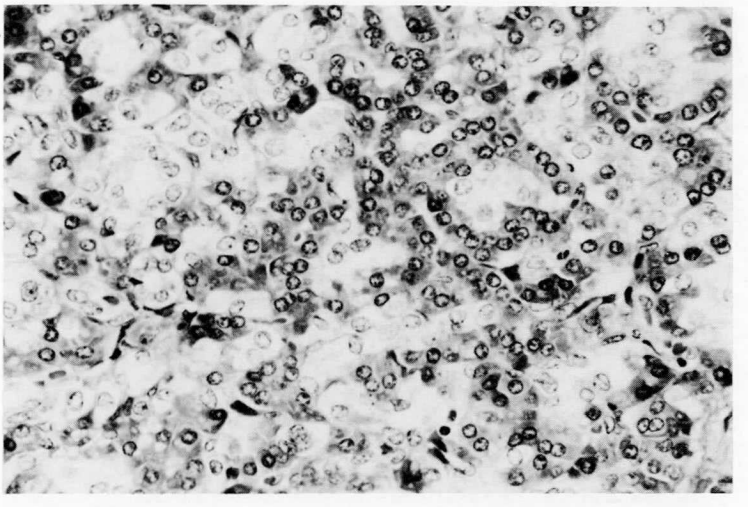


Fig. 5

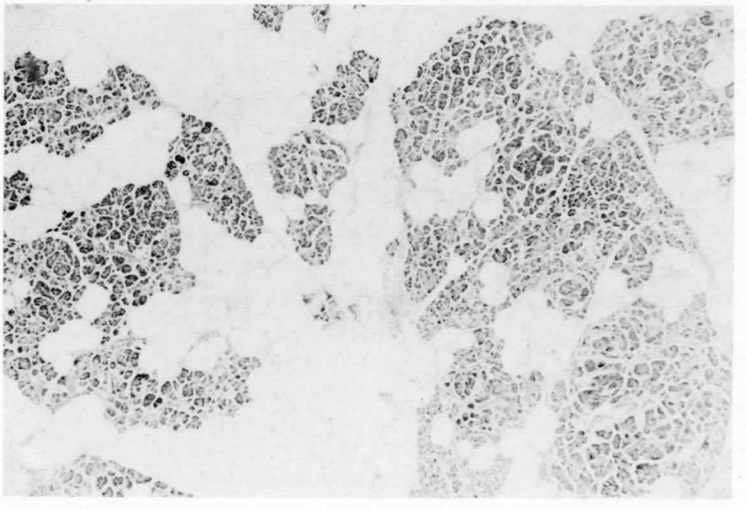


Fig. 6

Table 2

Histological findings of pancreas in DMD

	(+)	(±)	(-)
Exocrine portion			
centroacinar cells proliferation	8	3	11
ectasia of acinus	1	0	21
inflammation	0	0	22
hemorrhage	3	0	19
congestion	17	0	5
fibrosis	0	1	21
lipid infiltration	1	4	17
Endocrine portion			
degeneration	0	0	22
congestion	9	9	4
fibrosis	0	1	21

Table 3

Histological findings of pancreas in MD

	(+)	(±)	(-)
Exocrine portion			
centroacinar cells proliferation	4	1	1
ectasia of acinus	2	1	3
inflammation	1	0	5
congestion	2	3	1
fibrosis	1	0	5
lipid infiltration	5	0	1
Endocrine portion			
degeneration	0	1 hyaline	5
congestion	2	1	3

ラ氏島の各内分泌細胞比：DMD膵において褐色に染色された陽性細胞はインスリンが最も多くラ氏島全体にみられ、グルカゴン陽性細胞はそれに次いで島辺縁を中心にみられた。ソマトスタチン陽性細胞は最も少なく散在していた（Fig. 7）。MD、対照例の染色結果もほぼ同様で、各内分泌細胞は同じような分布をしていた（Fig. 8, 9）。

この染色結果より各症例につき3種の内分泌細胞の割合を算出した（Fig. 10）。図中、1個のマークが一症例でバーはその平均を表わしている。各疾患群ごとのインスリン（I）、グルカ

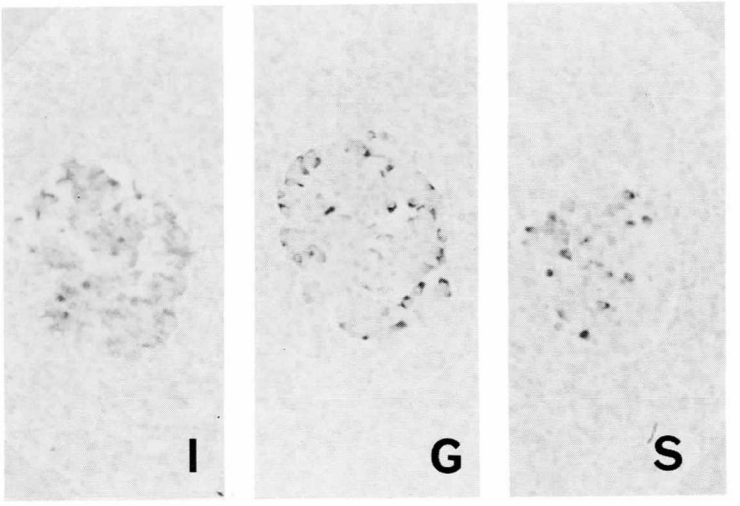


Fig. 7

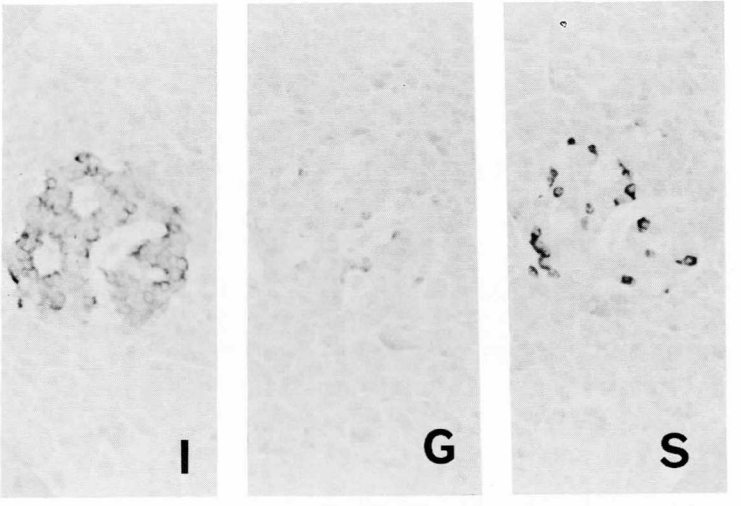


Fig. 8

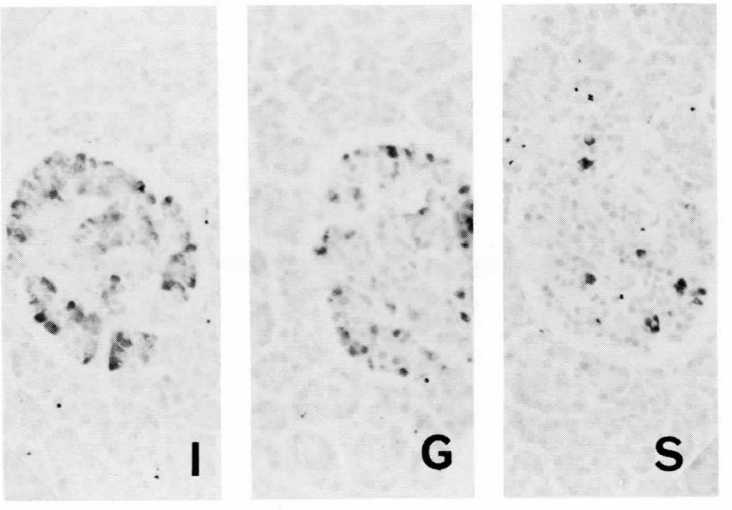


Fig. 9

ゴン（G）、ソマトスタチン（S）の（平均値±S. D.単位は%）は以下の如くであった（Fig. 11）。

DMD（I　76.6±6.1、G　13.5±3.7、S　9.9±3.3）

MD（I　67.2±6.6、G　20.5±8.1、S　12.3±3.8）

対照例（I　79.1±2.6、G　14.7±2.0、S　6.2±0.7）

尚、Fig. 11の一番下には参考のために行なった糖尿病5例の結果を示しておりその各平均値は（I　61.9 ± 9.0、G　26.9±8.2、S11.2±1.4）であった。Fig. 11からもあきらかなようにDMDと対照例間には、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチンいずれも差はみられなかった。

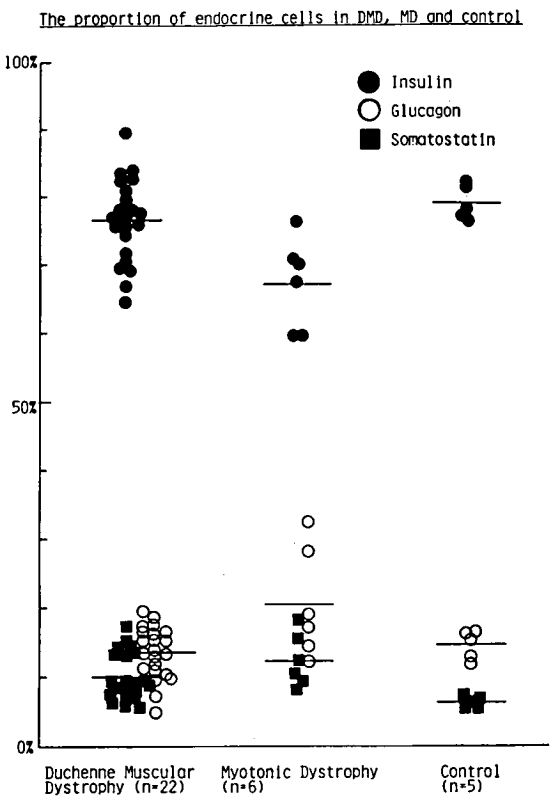


Fig. 10

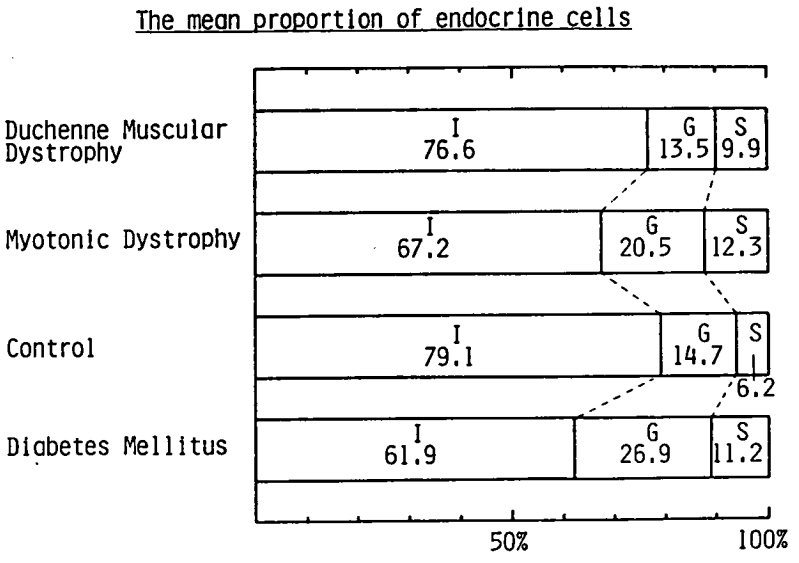


Fig. 11

一方MDはグルカゴンとソマトスタチンには差がないが、インスリン細胞比について危険率1%で有意に低いという結果が得られ、全体として糖尿病とよく似た細胞比となっている。

ラ氏島の面積測定：DMDは22例で602個のラ氏島を計測し、その平均値は11,040μ^2であった。MDは6例107個の平均が16,300μ^2、対照例は5例、117個で18,510μ^2であった。Fig. 12に階級幅を5,000μ^2にとったパーセントヒストグラムを示している。これから明らかなようにDMDでは10,000μ^2以下の小さなラ氏島が多く、対照例に比し狭小化傾向がみられる。一方MDは平均値、分布状態とも対照例と大きな差異はなかった。

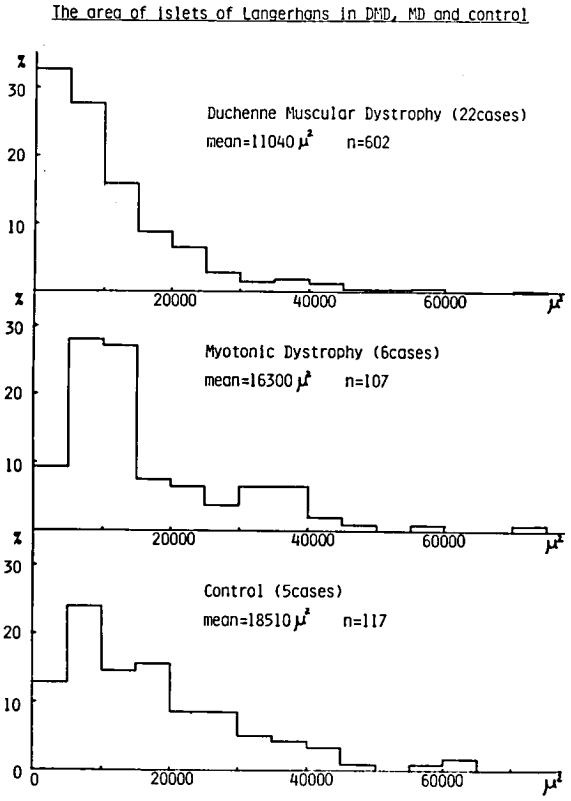


Fig.12

〔考　　案〕

以上の検討によりいくつかの点で興味が持たれた。

まず組織学的に注目された点はDMD、MDともに腺房中心細胞の増加と腺房細胞の軽度萎縮を認めたことである。この所見は林らのDMD膵に関する報告[9]と一致し、またMDでも同様の像をとることがわかった。乗松、中島らはDMDにおいて膵外分泌機能低下を伴なう例があることを報告しており[11]、それに関して興味深い所見である。今後、MDの膵外分泌機能に関する検討

も必要と思われる。

組織学的に変化の乏しかったラ氏島の各内分泌細胞比はDMDでは対照例との間に差を認めなかった。一方MDではインスリンに関し危険率1％で対照群より低いという結果が得られた。しかしインスリン細胞比はグルカゴンとソマトスタチン細胞比を引いた値で相対的なものである。よって断定はできないが、MDではインスリン細胞の相対的減少とグルカゴン、ソマトスタチン細胞の増加がみられ、糖尿病的パターンに似ていると思われる。MDでは糖負荷試験後、インスリンが過剰に分泌されるのに血糖は高値が持続するという奇妙な現象がみられる[3)4)]。最近、下田らはグルカゴン分泌の過剰にその原因を求める報告を出しているが[8)]、我々の結果も間接的ながら彼らの見解を支持するものと考えられる。MDの多彩な内分泌機能異常を考えると[5)6)]、その糖代謝異常と膵内分泌機能の直接の関係が推測された。

ラ氏島の面積はDMDが対照例に比べ狭小化傾向を示し、吉田らの報告[7)]とほぼ一致していた。この結果より糖代謝異常を示すものでは膵内分泌機能が何らかのかかわりを持っているのではないかと推察されるがDMDでインスリンやグルカゴンの分泌異常は知られておらず[2)]、先にのべた内分泌細胞比も変化を認めなかった。またこの狭小化も一次的なものなのかどうかという問題も残る。DMDの糖代謝異常と膵内分泌機能の関係は今後さらに検討されなければならないと思う。

〔ま と め〕

DMDとMDの剖検膵の検討により以下の所見が得られた。

①組織学的にはDMD、MDとも腺房中心細胞の増加と腺房細胞の軽度萎縮が特徴的であった。

②MDのラ氏島ではインスリン細胞が減少、グルカゴン、ソマトスタチン細胞が増加している可能性が示され、その糖代謝異常と膵内分泌機能の直接の関係が推測された。

③DMDのラ氏島は対照例に比べ狭小化傾向を示していた。

〔文　　献〕

1）Collis WJ, Engel WK : Glucose metabolism in five neuromuscular disorders. Neurology 18:915, 1968.

2）松尾宗祐、森健一郎ら：進行性筋ジストロフィー症の糖代謝について．筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究・昭和57年度研究報告書　P. 295, 1983

3）Huff TA, Horton ES et al : Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. N. Engl. J. Med. 19:837, 1967

4）Walsh JC, Turtle JR et al : Abnormalities of insulin secretion in dystrophia myotonica.

Brain 93:731, 1970

5）成田祥耕、馬場正之ら：筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究　各種負荷試験成績．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　P. 165, 1979

6）荒木淑郎、井手正美ら：筋緊張性ジストロフィー症の内分泌機能および代謝に関する研究．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年度報告書　P. 298, 1983

7）吉田義弘、中島洋明ら：筋ジストロフィー症におけるランゲルハンス島の形態学的変化．神経内科16：169, 1982

8）下田新一、鈴木仁ら：筋強直性ジストロフィー症で得られた高グルカゴン血症の臨床的意義．日内分泌会誌　57：1521, 1981

9）林活次、杉浦浩ら：進行性筋ジストロフィー症（DMD）における膵臓の病理組織学的検索．筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究・昭和56年度研究報告書　P. 294, 1982

10）林活次、杉浦浩ら：神経・筋疾患における膵の変化．筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究・昭和57年度研究報告書　P. 284, 1983

11）乗松克政、中島洋明ら：進行性筋ジストロフィー症の膵機能について．筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究・昭和54年度研究成果報告書　P. 270, 1980

プロジェクトV　治　療

Duchenne型筋ジストロフィー症に対するカルシウム拮抗剤の効果および現在の国立療養所における対症療法の実態

プロジェクトリーダー
鹿児島大学第3内科　井形昭弘
国立療養所西別府病院　三吉野産治

〔目　的〕

本症に対する根本的な治療に関して、従来からさまざまな方法が試みられており、本研究班においても、カルシウム拮抗剤がとりあげられ3年間の治療を行ないその効果を検討してきた。

さて、一方、我国において、筋ジスの収容が開始されて19年になった今日、本症に対して何等かの期待を持って使用されている薬剤の種類、合併症に対する薬剤の使用状況を知り、次の研究への参考とする目的をもって、カルシウム拮抗剤の使用状況とあわせて報告する。

〔方法および対象〕

1．アンケートにより　1）対症療法として、主に内科的投薬、注射などの種類、2）合併症に対して、(Ⅰ)心不全に対して、(Ⅱ)呼吸不全に対して、(Ⅲ)感染症に対して、(Ⅳ)消化器症状に対して、(Ⅴ)頭痛、関節痛などの痛みに対して、(Ⅵ)褥創に対して、(Ⅶ)カルシウム拮抗剤の使用例について、対象は全国療および関連する大学1カ所のDuchenne型のみを対象とした。

〔結　果〕

回収率は、療養所27カ所中26カ所96.3%、大学1カ所を加えると28カ所中27カ所96.4%であった。研究協力施設名および協力者名は表1に示す26施設、1大学である。表2に58年11月1日26施設の入所患者の構成を示す。DMDは1013名59.3%であった。

1、本症に対して何等かの期待をもって使用中の薬剤名

表3に示すような薬剤が回答された。coenzyme Q_{10}　12施設、ATP　10施設、ヘルベッサー　6施設、ペルジピン　3施設であった。

またビタミン剤の使用施設は15施設あり、総合ビタミン剤　2施設、混合ビタミン剤（A．Dを除く）　7施設、ビタミンE剤　5施設、ビタミンB_{12}　2施設、その他アミノ酸製剤、膵エ

表1

施設名	研究協力者	施設名	研究協力者
道北	桑島核	兵庫中央	陣内研二
八雲	篠田実	西奈良	渋谷信治
岩木	森山明夫	松江	笠木重人
西多賀	名取徳彦	原	升田慶三
道川	加藤悟郎	徳島	足立克仁
東埼玉	石原傳幸	築後	岩下宏
下志津	岡本雅也	川棚	木原正高
新潟	高澤直之	再春	寺本仁郎
武蔵	向山昌邦	西別府	羽田明
箱根	村上慶郎	宮崎東	年森啓隆
長良	桑原英明	南九州	佐野雄二
鈴鹿	陸重雄	沖縄	川平稔
宇多野	西谷裕	鹿大第3内科	井形昭弘
	板垣泰子		福永秀敏
刀根山	姜進		

表2

DMD	1013	(59.3％)
L G	147	(8.6％)
FSH	37	(2.2％)
CMD	139	(8.1％)
Others	373	(21.8％)
Total	1709	(100.0％)

表3　ある効果を期待して投薬されているもの

薬剤名	施設数
ATP	10
ノイキノン	12
ヘルベツサー（血管拡張剤）	6
ペルジピン（抗Ca剤）	3
ビタミン剤	15
総合ビタミン剤	2
混合ビタミン剤（A.Dを除く）	7
ビタミンE剤	5
ビタミンB12	2
アミノ酸製剤	5
脾エキス	2
その他	
ベスタチン	1
アロプリノール	1
ワゴスチクミン	1

キス、アロプリノール、ワゴスチグミン等が使用されている。

2、合併症について

（Ⅰ）心不全に対しては表4に示す。

○急性心不全には、ジゴキシン、セジラニドと利尿剤ラシックスの組合せが多く、ジギタリス剤単独使用もみられる。

○慢性心不全には、ジゴキシン、ラシックスの組合せのほかに、CoQ_{10}、ペルサンチン、アスパラKなどの使用がある。

（Ⅱ）呼吸不全に対して（表5）

テラプチク　5施設、ドプラム　4施設、ネオフィリン　3施設、アレベール、ビソルボン、ノレプタン、など祛痰剤のほか、メイロン、デカドロンが使用されていた。

（Ⅲ）感染症には、抗生物質が主に使用されているが、各種各様のものであり一括するには複雑であったので省略する。

（Ⅳ）消化器症状に対して（表6）

本症に合併する消化器症状として、呕吐、下痢、口内炎、腹痛などみられるが、特に本症に限られるものではない。便秘については、本症に伴ってかなり高い頻度をもって出現する。まず呕吐に対しては、プリンペラン8施設をはじめとしてナウゼリン、ルミナールが使用されている。下痢については、タンナルビンが6施設で多く、その他のものが数種数使用され、口内炎にはケナログ　8施設、その他　腹痛にブスコパン　8施設、その他が表7に示すように使用されている。

便秘（表8）に対しては、各種の薬剤が、多くの施設で使用されており頻度も高いと想像される。すなわち、カマグ　11施設、プルセニド　10施設、ソルベン　10施設、ラキソベロン　4施設、その他となっている。

（Ⅴ）痛みに対して（表9）

本症の病状進行に伴ない、床上生活が多くなり、関節拘縮や、側彎などに伴って、るいそうなども加わり、各種の痛みが訴えられるが、セデスG　8施設、アスピリン　6施設、ポンタール　5施設、インダシン　4施設、ボルタレン　3施設と多く、その他も各種の鎮痛・消炎剤が使用されている。

Ⅵ）褥創に対して（表10）

褥創も決して本症に多いとは言えないが、末期患者で長期の人工呼吸器を装着した場合などにはよくみられる症状であり、ソルコセリル　3施設、ジルダザック軟膏　3施設、エレース、ソフラチュール　各2施設　その他表の如くである。

Ⅶ）各種皮膚疾患について

表4　急性心不全

ジギ剤	
ジゴキシン	9
セジラニド	5
ジギラノーゲンC	3
ジキラノーゲン	1
ラナトサイド	1
デスラノサイド	1
ペルサンチン	1
利尿剤	
ラシックス	8
フルセマイド	3
アルダクトン	1
エシドライ	1
ドパミン	1
ネオフィリン	1

慢性心不全

ジギ剤	
ジゴキシン	10
ジゴシン	4
ジギトキシン	1
ノイキノン	8
ペルサンチン	2
アスパラK	2
利尿剤	
ラシックス	4
フルセマイド	1
スピロノダクトン	2
プロシラリデイン	1
ロコルナル	1
トリフロルサイアザイド	1

表5　呼吸不全に対して

薬剤名	施設数
テラプチク	5
ドプラム	4
デカドロン	2
ネオフィリン	3
メイロン	1
アスプール	1
アレベール	1
ビソルボン	1
ダーゼン	1
ノレプタン	1
レメフリン	1

表6　消化器症状

薬剤名	施設数
嘔吐	
プリンペラン	8
ナウゼリン	2
ルミナール	1
下痢	
タンナルビン	6
ロートエキス	1
ビスマス	1
ビオフェルミン	1
ロペミン	1
アドソルビン	1

表7　消化器症状

薬剤名	施設名
口内炎	
ケナログ	8
デスパ軟膏	2
アフタゾロン	1
ピオクタニン	1
腹痛	
ブスコパン	8
ダイピン	2
ファイナリンG	1
ネオユモール	1

表8　消化器症状

薬剤名	施設数
便秘	
カマグ	11
プルセニド	10
ソルベン	10
ラキソベロン	4
ラキソナリン	2
アローゼン	2
ワゴスチグミン	2
テレミン坐薬	1
センナ	1

表9　痛みに対して

薬剤名	施設数
セデスG	8
アスピリン	6
ポンタール	5
インダシン	4
ボルタレン	3
クリノリル	2
スルピリン	1
クリアミンA	1
ブルフエン	1
ペンタジン	1
カクレート	1

表10　褥創に対して

薬剤名	施設名
ソルコセリン	3
ジルダザック軟膏	3
エレース	2
ソフラチュール	2
イソジンゲル	1
アズノール	1
ゲンタシン	1
ヒルドイド	1
リンデロンVG	1

湿疹、感染性皮膚疾患には、表11、12に示すような　ステロイド剤（リンデロンVG　12施設、オイラックスH　5施設、フルコート　4施設、その他及び感染性のものには　ゲンタシン、アクロマイシン各2施設があり、その他の外用薬として、ベナ、オイラックスなどが使われている。寄生性皮膚疾患（表13）は、本症患者に比較的多くみられ、特に股間に多く、治療が長びき苦労するものの1つである。エンペシド　8施設、デルマシド　3施設、ハイアラージン　2施設、その他となっている。国療原病院升田は、真菌の培養同定、薬剤感受性などを調べ、使いわけをする必要と効果について報告している。

Ⅷ）末梢循環不全に対して（表14）

本症患者の四肢末梢部の皮膚温は、正常人と比較して冷たいと言われ、これが末梢の循環不全によるものか、心機能が関係するのか、自律神経の関与する所であるのか、未だ十分解明されたとは言い難いところであるが、事実皮膚温は低い者が多い。これに対して、ユベラニコチネート8施設、カピラン、カルナクリン、ATPなどが使用されている。

表11　ステロイド外用薬

薬剤名	施設数
リンデロンV又はVG	12
オイラックスH	5
フルコート	4
ビスダーム	2
ケナコルトA	2
その他	
ロコイド，オイラゾンD	
プロパデルム，ベトネベート	
ネリゾナ，強力レスタミンコーチゾン	
硼酸軟膏，テラマイ軟膏	

表14　末梢循環不全に対して

薬剤名	施設数
ユベラニコチネート	8
カピラン	1
カルナクリン	1
ATP	1

表12

薬剤名	施設数
抗生物質　外用薬	
ゲンタシン	2
アクロマイシン	2
抗ヒスタミン　外用薬	
オイラックス	3
ベナ	3
レスタミン	1

表13　寄生性皮膚疾患用外用薬

薬剤名	施設数
エンペシド	8
デルマシド	3
ハイアラージン	2
セパリンT	1
シッカニン	1
フロリード	1
イオウカンフルローション	1
安息香酸アミノベンジルアルコール	1

〔ま と め〕

以上、現時点で、何等かの期待をもって使用されている薬剤および合併症に対する治療薬について集計した。

今後さらに、本症に対する新しい薬剤、治療の開発、その効果に対する評価法の研究とともに、例えば心不全に対するジギタリス剤投与と副作用のかねあいについて血中濃度のチェックなど、筋ジスの持つ病態生理を背景とする薬物代謝の研究などが進められてゆく必要があろう。

各分担研究報告

プロジェクト I

疫 学 的 研 究

沖縄県における筋萎縮性疾患について

国立療養所沖縄病院　川平　稔
中原啓一
末原雅人
鹿児島大学医学部第3内科　納　光弘

〔目　　的〕

我々は過去2年間、沖縄県における筋萎縮性疾患について、その実態報告を行なってきた。今回も昨年にひき続き沖縄県における筋萎縮性疾患の集計を行なったが、その結果他地域とは若干異なる特徴が見いだされた。集計結果を報告するとともに沖縄県における特徴について述べる。

〔方　　法〕

筋萎縮性疾患の集計方法としては、昭和52年度に行なった筋ジストロフィー協会主催の検診結果、および昭和52年10月末日までの当院外来カルテの病歴調査に依った。

〔結　　果〕

沖縄県における筋萎縮性疾患としては昭和58年10月末日までに271名が確認されており、前年度と比べ17名の増加となっている。表1は進行性筋ジストロフィー症と筋強直性ジストロフィーについて示しているが、そのうちわけは、ドシェンヌ型61名（うちベッカー型2名を含む）肢帯型15名、顔面肩甲上腕型14名、先天型9名、筋強直性ジストロフィー症41名、その他のミオトニア3名となっている。昭和56年度に比べ、ドシェンヌ型は11名の増加、筋強直性ジストロフィー症は7名の増加になっているが、肢帯型は昭和56年度からの増加は認めていない。表2はその他の筋萎縮性疾患のうちわけを示しているが、神経原性筋萎縮症41名、痙性脊髄麻痺24名、シャルコ・マリー・トゥース病を中心としたHereditary Motor and Sensory Neuropathy等17名、脊髄

表1　進行性筋ジストロフィー症

1 ドシエンヌ型（ベツカー型を含む）	61名
2 肢　帯　型	15名
3 顔面肩甲上腕型	14名
4 先　天　型	9名
5 筋強直性ジストロフィー症	41名
6 その他のミオトニア	3名
計	143名

表2　その他の筋萎縮性疾患

1 神経原性筋萎症	41名
2 痙性脊髄麻痺	24名
3 シャルコ・マリー・トウース病	17名
4 脊髄小脳変性症	17名
5 先天性ミオパチー	11名
6 その他	18名
計	128名

小脳変性症17名、先天性ミオパチー11名、その他18名となっている。昭和56年度と比べ神経原性筋萎縮症4名、シャルコ・マリー・トゥース病3名の増加が特徴的である。

肢帯型に関しては現在までに15名しか確認されておらず、しかもここ数年間の発生が全くない事よりその頻度は明らかに低いものと考えられる。筋強直性ジストロフィー症に関しては、当院で把握している患者を発端者として詳細な戸籍調査を行なったが、その結果本症であると考えられる患者90名を確認することができた。生存患者のうち確定診断がなされたものが41名であるので、10万人あたりの頻度は、田辺ら[1]の1.0人、Takeshita[2]らの2.7人を上回り、3.7人以上と推定される。図1は筋強直性ジストロフィー症の患者を発生地域別に表わしたものであるが、左側は昭和56年度の時点における34名の患者の発生地域を示しており、右側は戸籍調査を行なったあとに訂正を行なった41名の患者の発生地域を示している。昭和56年度以降に死亡した患者や、あるいは新患が含まれているが、昭和58年度では久米島、那覇市に大きく偏っている。

また沖縄県における筋萎縮性疾患のもう一つの大きな特徴として、神経原性筋萎症の頻度が高いということが挙げられる。表3は当院に入院中の神経原性筋萎縮症10名を示したものであるが、症例1）～3）までは生下時より発症して、経過は良好でほとんど進行が認められていない。症例5）～10）までは発症は35才くらいから50才台までの中壮年期であり、経過は約10年ほどで歩行不能となる。本院例では圧倒的に女性が多いが、同じような症例が男性でも多数見られており、性差は認めない。一方、10才前後で発症した症例は4）のみであり、発症年齢に関する限りこの傾向は沖縄県の神経原性筋萎縮症の大きな特徴となっている。5）～10）の症例の中にも、筋萎縮の分布CPK値などの点で若干の差異が見られ、特に症例5）では顔面、頸、舌、咽頭などの

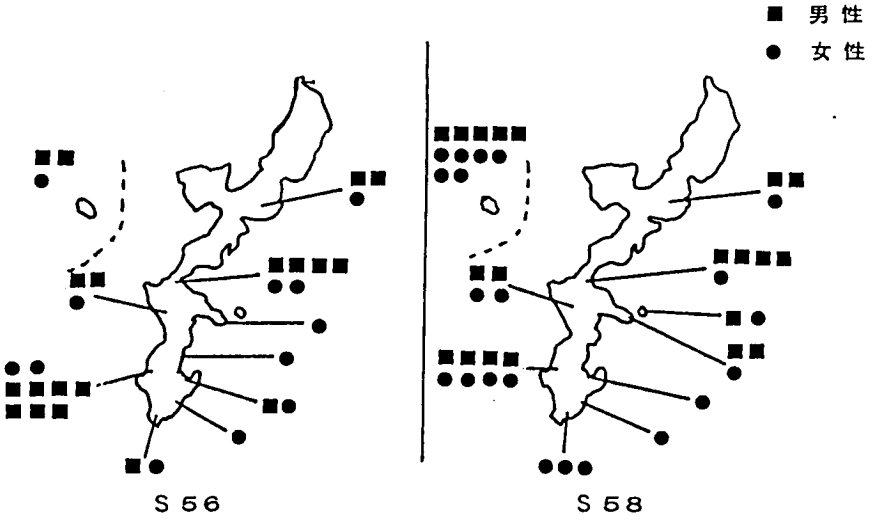


図1　沖縄県におけるMyotonic Dystrophyの分布

表3　当院に入院中の神経原性筋萎縮症

			年齢	発症年齢	歩行不能になるまでの期間
1)	S，J	女	7歳	生下時	歩行可
2)	Y，J	男	6歳	生下時	生下時より
3)	N．S	男	24歳	生下時	生下時より
4)	I，S	男	45歳	8歳頃	約20年
5)	U，T	女	57歳	37歳頃	約10年
6)	N，U	女	66歳	57歳頃	約 6年
7)	Y，T	女	70歳	53歳頃	約12年
8)	H，K	女	65歳	53歳頃	約 7年
9)	F，T	女	52歳	37歳頃	約12年
10)	E，M	女	43歳	35歳頃	約 6年

筋力低下が認められ、一つの疾患概念で捉えられるかどうかについては問題が残る。

また沖縄では近藤ら[3]の報告した琉球型筋萎縮症の存在が確認されているが、我々の集計では典型的な琉球型筋萎縮症の存在は確認できなかった。しかしながら、彼らの報告の中にも陥凹足、脊椎側弯症、翼状肩甲などの徴候が揃っていない症例も見あたり、これらは我々の集計ではCMT病、神経原性筋萎縮症などに分類されている可能性もある。今後、更に詳細な家系調査、再検診が必要であると考えている。

〔文　献〕

1）田辺等：筋強直性ジストロフィー，神経筋疾患の遺伝、八瀬善郎、荒木淑郎編
医学書院、東京、1978　P244

2）Takeshita,K.,Tanaka,K.et al.;Survey of patients with early-onset myotonic dystorophy in the San-in district,Japan., Jpn.J.Human Genet. 26:295, 1981.

3）Kondo,K.,Tubaki,T.et al : The Ryukyuan Muscular Atrophy
An Obscure Heritable Neuromuscular Disease Found in the Islands of Southern Japan
J.Neurol,Sci., 11:359, 1970.

熊本県における各種ミオパチーの疫学調査

熊本大学医学部第一内科　荒木淑郎
熊本俊秀　徳田省吾
内野誠　永田仁郎
植川和利　吉田理
平瀬努

〔はじめに〕

熊本県におけるミオパチーに関する疫学的研究は、1977年の寺本らによる「進行性筋ジストロフィー症（以下、PMD）」[1]および1982年の荒木らの「熊本市における重症筋無力症（以下、MG）および多発性筋炎」[2]の報告をみるのみである。これまで県下の全てのミオパチー罹患者（以下、M症者）を対象とした実態調査は一度も行われていず、また、全国的にも県単位での調査は極めてまれである。我々は、県下在住のM症者全例を把握し、医学および医療面での疫学的基礎資料を得ることを目的として、今回は、1983年7月31日の時点での生存中のM症者の実態調査を行ったので報告する。

〔方　法〕

調査方法は、一次調査として、県内全ての医療機関、すなわち病院231および診療所1,338、総数1,569施設を対象に、1982年1月1日より1983年7月31日までの1年7ケ月間に観察された表1に示す疾患に該当するM症者の有無についてアンケート調査を行った。疑われた患者については、二次調査として、神経内科専門医による直接診察またはカルテ調査を行い診断を確認した。この資料を基にミオパチー各疾患の相対頻度と共に、熊本県企画開発部統計調査課による調査時の人口10万人に対する有病率を算定した。

〔結　果〕

一次調査として配布したアンケートの回収率は、1,269件で82.6%であった。

最終的にM症者として集計された患者総数は317例で、うち男174例、女143例であった。年令は1才から86才の全年令に及び、人口10万人に対する有病率は17.4であった。

本調査で疾患としてあげられた各種ミオパチーの罹患者数、相対頻度および有病率を表2 a.bに示した。そのうち主要なものをあげると、PMDは総数74例で、相対頻度23.3%、有病率は

表1　疾患名に関する参考事項（熊本大学第一内科学教室）

疾　患　区　分	左記区分に該当する疾患
重症筋無力症，その他の筋無力症候群	○重症筋無力症 ○Eaton-Lambert 症候群（悪性新生物，甲状腺中毒症） ○糖尿病性筋萎縮症
先天性ミオパチー	○先天性筋ジストロフィー症（福山型，Ullrich 型） ○良性先天性ミオパチー ○Central core 病 ○Myotubular myopathy ○ネマリンミオパチーなど
遺伝性進行性筋ジストロフィー	○デュシェンヌ型 ○顔面肩甲上腕型 ○肢帯型 ○Becker 型 ○遠位型など
眼・眼咽頭型筋ジストロフィー	○眼筋ミオパチー ○眼咽頭型筋ジストロフィー ○カーンズ・シャイ症候群（Kearns-Shy 症候群）など
筋緊張性ジストロフィー	○筋緊張性ジストロフィー ○先天性筋緊張症（トムセン） ○先天性パラミオトニアなど
家族性周期性四肢麻痺	○（家族性）周期性四肢麻痺
中毒性ミオパチー	○中毒性ミオパチー

表1（続き）

内分泌性ミオパチー	○アジソン（Addison）病 ○クッシング（Cushing）症候群 ○下垂体機能低下症 ○粘液水腫 ○甲状腺中毒症 など
多発性筋炎 症候性炎症性ミオパチー	○特発性多発性筋炎 ○アミロイドーシス ○SLE ○悪性新生物 ○結節性多発（性）動脈炎 ○慢性関節リウマチ ○サルコイドーシス ○硬（強）皮症 ○シェーグレン（Sjögren）病 など
その他 詳細不明	

4.1である。うち、Duchenne型31例、顔面肩甲上腕型6例、肢帯型28例で、有病率は、各々1.7、0.3および1.5であった。遠位型ミオパチーは、総数5例で、相対頻度1.6%、有病率は0.3である。眼筋ミオパチー症候群も同じ値を示した。筋緊張性ジストロフィ症（以下、MD）は、総数36例、相対頻度は11.3%、有病率は2.0であった。MGは総数70例、相対頻度は22.0%と高く、有病率は3.9であった。周期性四肢麻痺は総数18例、相対頻度5.7%、有病率は1.0であった。多発性筋炎は総数44例、相対頻度13.9%で有病率は2.4である。甲状腺中毒性ミオパチーを含む内分泌性ミオパチーは総数15例、相対頻度1.9%、有病率は0.8であった。これらの疾患のうち、最っとも多くみられたのは、やはりPMDの23.3%で、ついでMGの22.0%、多発性筋炎の13.9%、MDの11.3%の順であった。

図1は、熊本県におけるPMDの地域分布および主な市、郡における人口10万人に対する有病率を示した。（　）内は、調査時の人口を示す。PMDは、ほぼ全県下に分布してみられるが、熊本市では有病率は2.3で、いっぽう、人口10万人以上の市および郡である八代市および菊池郡

表2 a　ミオパチー罹患者数、相対頻度および有病率

疾　患　名	男	女	総　数	相対頻度	有病率
進行性筋ジストロフィー症	60	14	74	23.3	4.1
Duchenne 型	31		31		1.7
Becker 型	2		2		0.1
顔面肩甲上腕型	4	2	6		0.3
肢 帯 型	20	8	28		1.5
分類不能	3	4	7		0.4
遠 位 型 ミオパチー	3	2	5	1.6	0.3
眼筋ミオパチー症候群	3	2	5	1.6	0.3
眼筋ミオパチー	2	1	3		0.2
眼・咽頭型筋ジストロフィー症		1	1		0.1
Kearnes-Shy症候群	1		1		0.1
先天性筋ジストロフィー症	3	2	5	1.6	0.3
福 山 型	2	1	3		0.2
Ullrich 型	1	1	2		0.1
筋緊張性ジストロフィー症	24	12	36	11.3	2.0
ミトコンドリアミオパチー	2	2	4	1.3	0.2
重 症 筋 無 力 症	24	46	70	22.0	3.9
その他の筋無力症候群	3	4	7	2.2	0.4

(熊本県調査　1981－7－31，熊大第一内科)

表2 b　ミオパチー罹患者数、相対頻度および有病率

疾　患　名	男	女	総　数	相対頻度	有病率
周期性四肢麻痺	15	3	18	5.7	1.0
家族性・特発性	10	2	12	(%)	0.7
甲状腺機能亢進を伴うもの	5	1	6		0.3
多 発 性 筋 炎	13	31	44	13.9	2.4
症候性炎症性ミオパチー	10	7	17	5.4	0.9
内分泌性ミオパチー	6	9	15	4.7	0.8
甲状腺ミオパチー	4	5	9		0.5
甲状腺機能低下に伴うミオパチー	1	2	3		0.2
副甲状腺機能低下に伴うミオパチー		1	1		0.1
Cushing 症候群に伴うミオパチー	1	1	2		0.1
ステロイドミオパチー		6	6	1.9	0.3
低カリウム性ミオパチー	4		4	1.3	0.2
そ の 他	2	1	3	0.9	0.2
詳細不明	2	2	4	1.3	0.2

(熊本県調査　1983－7－31，熊大第一内科)

では、有病率は、各々7.3、4.0と、概して熊本市以外の市、郡で高値を示した（図1）。

MDの地域分布を図2に示した。現在、6家系24人の他、弧発例として12人が明らかにされた。なかでも天草郡大矢野島に大家系があり、現在、9人が把握されている。

図3は、MGの地域分布と有病率を示したものである。人口10万人以上の市および郡での有病率は、熊本市7.1、八代市5.5、天草郡2.7、菊池郡1.0と熊本市で高値を示し、それ以外の市および郡ではむしろ低値を示した。

多発性筋炎の地域分布と有病率は、図4に示した。人口10万人以上の市および郡での有病率は、熊本市4.4、八代市0.9および天草郡2.9で、これもMGと同様に熊本市で高値を示し、それ以外の市および郡では明らかに低値を示した。

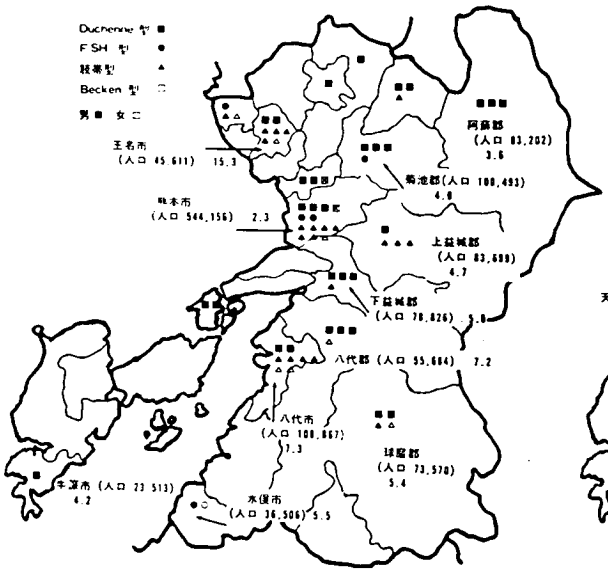


図1　進行性筋ジストロフィー症の
地域分布と有病率
（熊本県調査　1983—7—31　熊大1内

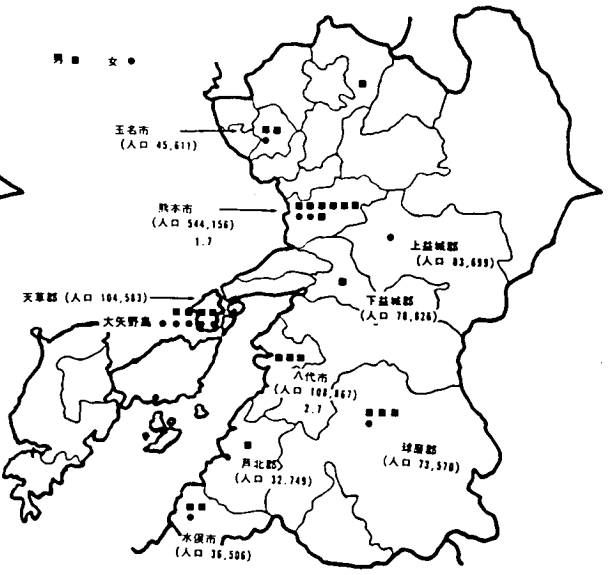


図2　筋緊張性ジストロフィー症の地域分布
（熊本県調査　1983—7—31　熊大1内）

〔考　　察〕

これまで全県下を対象にした全てのM症者の実態調査に関しての報告は全国的にも少なく、主な都市における各種ミオパチーの相対頻度は、1959年の勝木らによる福岡市[3]、1960年の大塚による新潟市[4]や1961年の荒木による和歌山市[5]などの調査報告をみる程度である。表3 a.bに示す通り、これまでの報告では、PMDの相対頻度は、福岡市60%、新潟市52%、和歌山市37.9%で、また、1964年の文部省総合研究ミオパチー研究班（勝木班長）[6]の全国調査では、

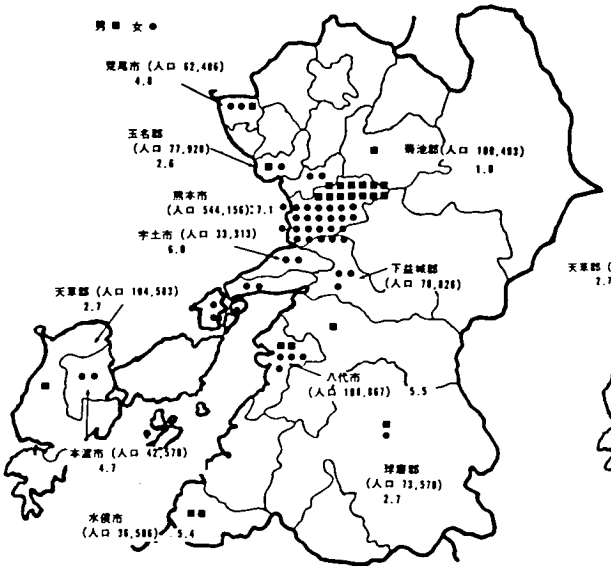


図3　重症筋無力症の地域分布と有病率
（熊本県調査　1983—7—31　熊大1内）

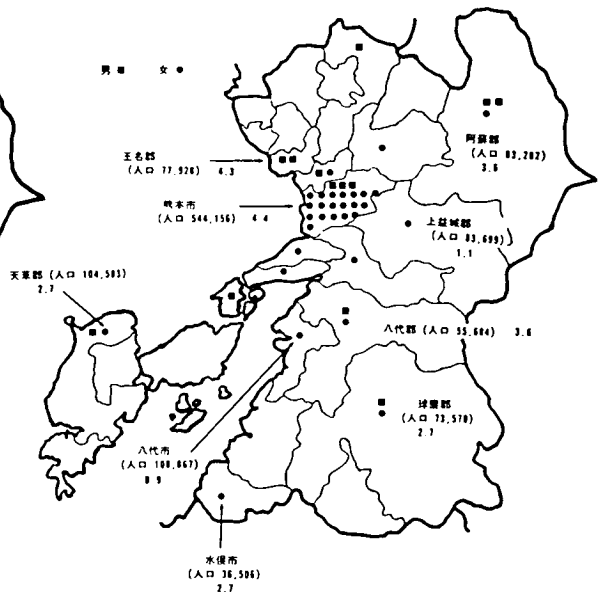


図4　多発生筋炎の地域分布と有病率
（熊本県調査　1983—7—31　熊大1内）

表3 a　主要都市における各種ミオパシーの相対頻度と有病率

疾患名		進行性筋ジストロフィー症		筋緊張性ジストロフィー症		重症筋無力症	
調査地	年度	相対頻度	有病率	相対頻度	有病率	相対頻度	有病率
新潟市(大塚)[2]	1960	52(%)	5.5			8(%)	0.9
和歌山市(荒木)[2]	1961	37.9	4.1	3.5(%)	0.4	10.3	1.2
名古屋市(永田ら)[3]	1961		2.6		0.3		
愛知県(永田ら)[3]	1966		2.7		1.6		
熊本市(荒木ら)	1983	13.4	2.9	7.6	1.7	32.8	7.1
熊本県(荒木ら)	1983	23.3	4.1	11.3	2.0	22.0	3.9
全　国[6]	1963-64	44.3		4.1		16.1	

44.3%と概ね38～60%を示した。しかし、今回の調査における熊本県および熊本市における相対頻度は、各々23.3および13.4%と、従来の報告に比し明らかに減少した。

いっぽう、MDの相対頻度は、他の主要都市では2.8～3.5%[3)-5)]全国調査でも4.1%[6)]を示すが、熊本県および熊本市では、各々11.3および7.6%と高値を示した。さらに、MGおよび多発性筋炎も、従来の報告に比し、各々22.6および7.6%と高値を示した。このことは臨床神経学

表3 b　主要都市における各種ミオパシーの相対頻度と有病率

疾患名		多発性筋炎		周期性四肢麻痺		甲状腺中毒性ミオパチー	
調査地	年度	相対頻度	有病率	相対頻度	有病率	相対頻度	有病率
新潟市(大塚)[4]	1960	4(%)	0.4	12(%)	1.3		
和歌山市(荒木)[2]	1961			37.9	4.1	3.5(%)	0.4
名古屋市(永田ら)[7]	1961						
名古屋県(永田ら)[7]	1966						
熊本市(荒木ら)	1983	18.5	4.4	10.1	2.2	4.2	0.9
熊本県(荒木ら)	1983	13.9	2.4	5.7	1.0	2.8	0.5
全　国[6]	1963-64	9.7		10.6		3.2	

に加え、血液生化学、電気生理学的診断法および筋生検法の発達により、MGや多発性筋炎をはじめ個々のミオパチーの診断法が向上したことによると思われる。

PMDの有病率は、本邦の主要都市では、新潟市5.5[4]、和歌山市4.1[5]、名古屋市2.6[7]、愛知県2.7[8]と2.6～4.1を示したが、今回の調査では熊本県および熊本市では、各々4.1および2.9で、他の都市とほぼ同じ値を示した（図2 a）。ちなみに、これは1977年の寺本らの報告[1]とほぼ一致した。しかし、熊本市以外の市および郡では、10万人以上の人口を有する八代市および菊池郡で、各々7.3、4.0と高値を示した。今回の調査はあくまでもこの1年7ケ月間に医療機関を受診し、把握された症例が主体であるが、PMDの中には医療機関を必ずしも受診しない、云わゆる在宅患者もあり、実際の患者はもっといるものと推定される。

また、MDについても、現在、36人が明らかにされ、そのうち6家系が認められた。今後は、さらに個々の症例について家系調査を施行し、弧発例12例を含めその家系を明らかにしていく予定であるが、患者はさらに把握できるものと思われる。

いっぽう、MGは、熊本市で有病率が7.1と高い成績を示した。ちなみに、他の主要都市では、本症の有病率は人口10万人に対し、福岡市で1.2、新潟市2.5、和歌山市1.2であり、ほぼ1～3に近い値が示されている。また、欧米の諸都市では、2.3～3.3[9][10]で、外国に比し高値を示した。これは、やはり最近の本症の診断法の進歩によるところが大きい。また、多発性筋炎も、その有病率は、新潟市で人口10万人に対し0.4を示すが、本調査では4.4と、かなりの高値を示した。

いずれにしてもMGおよび多発性筋炎は、熊本市で有病率が各々7.1および4.4と高い成績を得た。しかし、熊本県における有病率は各々2.4および3.9と著明な低値を示した。このことは、熊本市以外の市および郡では、人口10万人に対する有病率が低いことを示し、従って、本疾患の患者が熊本市に集中していることを示す他に、他の市および郡では、本疾患の診断、治療が必ずしも十分でないことを示唆する。

〔ま と め〕

1）1983年7月31日現在、熊本県内に在住の各種ミオパチー罹患者の調査を行い、317例（男174、女143）が確認できた。人口10万人に対する有病率は17.4である。

2）従来の報告に比し、相対頻度はPMD 23.3%と低下し、MGおよび多発性筋炎で各々22.0および13.9%と増加した。これは、個々のミオパチーの診断法の向上によるものと思われる。

3）PMDの有病率は、熊本市で2.3、八代市7.3、菊池郡4.3と熊本市以外の市および郡で高値を示した。

4）MGおよび多発性筋炎の有病率は、各々7.3および4.4と熊本市において高い成績が得られた。他の市および郡では低く、このことは、本症が熊本市に集中していることを示すと共に、他の市、郡では本症の診断、治療が必ずしも十分でないことを示唆する。

〔文　　献〕

1）寺本仁郎、今西康二ら：熊本県下における進行性筋ジストロフィー症の実態調査。臨床と研究、55：2866. 1978

2）荒木淑郎、内野　誠ら：熊本市における多発性硬化症、重症筋無力症、並びに多発性筋炎の疫学調査、臨床神経、23：838、1983

3）文献5）より引用

4）大塚　顕：新潟市における数種の慢性神経疾患および神経筋疾患の疫学的臨床的研究、神経進歩。8：903、1964

5）荒木淑郎：17章ミオパチー、神経疫学、黒岩義五郎、近藤喜代太郎編、医学書院、東京1976、P319

6）文献5）より引用

7）永田康夫、加藤　洋ら：名古屋市におけるmyopathyの疫学、臨床神経、4：478、1964

8）永田康夫、祖父江逸郎ら：愛知県における筋萎縮性疾患の疫学調査、臨床神経. 9：228、1969

9）Garland H, Clark ANG: Myasthenia gravis, a personal study of 60 cases. Brit. M. J., 1: 1259, 1956.

10）Kurland LT: Descriptive epidemiologic of selected neurologic and myopathic disorders with particular reference to a survey in Rochester, Minnesota. J. Chronic Dis., 8: 378, 1958.

重症心身障害児収容施設における筋ジストロフィー症患者の実態

国立療養所宮城病院　　板原克哉
国立療養所西多賀病院　　佐藤元

〔目　　的〕

筋ジストロフィー症患者の大多数が重症心身障害児収容施設にかつて収容されたことがあり現在は在宅療養中であるか、若しくは現に収容中であって療護され且つ教育を受けているのが通常と考えられる現状である。しかしそれらの中には明らかな典型的病型のものは別として、病型の詳らかにし得ないものがどの位含まれているのか、またどの程度の重症者が存在しているのかは施設によっては明らかでない。ことに重症心身障害児として収容されている患者の中には、先天性筋ジストロフィーに分類されて然るべきものがどの程度に存在するのかはその予後を知る上で重要な問題であると考えた。

現在脳性麻痺患者として養護されている者の中には、脳以外の器質的疾患を合併していると考えられる症例も数多く存在している筈である。

〔方法と結果〕

この調査は手始めに、筋ジストロフィー症患者を主とする西多賀（B）病院と、筋ジス以外のいわゆる重症心身障害児を主として収容している宮城（A）病院とを対比しつつ、上記の実態を明らかにする目的で行われた。

	入院数	男	女	
一般重心病棟(A)	115	64	51	
筋ジス病棟(B)	137	125	12	
合　計	252	189	63	（昭和56年11月現在）

A、B両施設で対比して調査した結果は、筋ジス患者のスクリーニングは入院前に既になされており、対象とされた2施設の一般重心病棟には混入しておらず、先天型筋ジス患児は筋ジス患児137名のうち7名（5.8%）であることが判明した。またたとえば57年度新たに先天型と診断された1名はB病院に収容された。

同類の東北地区国立療養所（C）病院について調査したところ、59名の筋ジス患者のうちに3名（約5%）の先天型患児が見出されたことから、東北地方においては重心病棟に収容されている筋ジス患者の中には、最低約5%の比率で先天型が収容されていることがわかった。国立療養

所以外の施設への収容児ないし在宅患児が多いためかも知れない。

東北地方6県8療養所病院（A～H）について調査した結果、重心児収容病床数は8施設で総数1,000床あり、1～2ケ所を除きほぼ満床であった。このうち先天型筋ジスと診断された数は11名で、BおよびC施設に限られていた。今後調査対象を国立以外に拡大する必要があろう。

B病院に収容中の筋ジス患者の病型分類は、Duchenne型106（77.4%）、顔面肩胛型3（2.2%）、腰帯型4（2.9%）、先天型7（5.1%）、脊髄型（K-W、W-H）8（5.8%）、筋強直性2（1.5%）、その他7（5.1%）の合計137名であった。

A病院の重心病棟に収容されている患者の年令構成は、最年少3才、最年長41才、平均年令17.5才であった。それらの患者のうちCTscanを頭部について施行し得た96名（男56、女40）を、①正常型35、②脳内水腫型35、③脳萎縮型・梗塞型18、④形成不全型8例に分類することができた。

〔ま と め〕

東北6県8施設の国立療養所病院重症心身障害児収容施設に、先天型筋ジストロフィー症がどの位の率に収容されているかについて調べたところ、総数1,000床のうち11名（1.1%）が2施設に限定されて入院していた。これは、筋ジス患者の約5%にあたり、入院前既によくスクリーニングされていたし、また愛知県心身障害者コロニーにおける収容児170名中先天型筋ジス2名（1.2%）[1]の報告とほぼ等率であった。今後国立以外の公・民立重心児施設などにも調査を拡大する必要が痛感された。

〔文　献〕

1）愛知県心身障害者コロニー：こばと学園のあゆみ、10号p．1、1981.

女子発症例の検討

国立療養所川棚病院　松尾宗佑　森　健一郎
木原正高　渋谷統寿
長崎大学医学部原研病理　伊東正博
研究協力施設
国立療養所　岩木病院
〃　西多賀病院
〃　下志津病院
〃　新潟病院
〃　長良病院
〃　兵庫中央病院
〃　西別府病院
〃　南九州病院
〃　沖　縄病院

〔目　　的〕

従来より、筋ジストロフィー症女性発症例の中には稀ではあるが、Duchenne型筋ジストロフィー症類似の症例が存在する事が知られており、その遺伝形式として①常染色体劣性②性染色体劣性でLyon仮説による発症③性染色体劣性遺伝子がホモになる場合④性染色体劣性遺伝子が半接合になる場合が考えられている。

今回、我々は予備調査で各施設より得られた同様の症例計11名について、遺伝学的な検討を試みたので報告する。

〔方　　法〕

症例数は計11名で11家系。診断基準はGardner-MedwinおよびWalton（1974年）の男性例および遺伝形式を徐いた項目を用いたが、今回は心電図異常を認めなかった症例をも含めた。遺伝学的な検討は、家系図、血清酵素による保因者の検索、および末梢血液を用いてGバンドおよびRバンドの染色体分染法で染色体の検索を行った。

〔結果および考察〕

表1は、血族結婚を有し、かつ同胞ないしは、同一世代に男性の発症をみた3症例を示す。

Case 1 および2は、両親がイトコ結婚であり、検索した範囲での保因者はなく常染色体劣性遺伝と考えられる。両者共に、臨床経過はDuchenne型より良好で、CPKの上昇の程度も中等度にとどまり、心電図上の変化も不整脈のみでDuchenne型にみられる特徴的な所見とは異なり、Waltonらの述べている[1] childhood muscular dystrophy with autosomal recessive inheritance（以下autosomal recessive typeと略す）の症例と類似した。

Case 3の家系図では、保因者の検索が得られず、又本人の家系にも血族結婚の証拠は得られなかったが、同一世代の従兄に発症をみた点、および従兄の男性発症例には数代以前にさかのぼる血族血婚があった点より、同様に常染色体劣性遺伝がまず第1として考えられる。しかし臨床経過上、21才時に心不全で死亡している点は、autosomal recessive typeとは異なり、遺伝形式の決定には、保因者の検討およびさらにくわしい家系図の検討が必要と考えられる。

表2は、血族結婚を有し、かつ女性のみの発症例を示す。いづれの例も母親のCPKは正常であり、常染色体劣性遺伝と考えられる。両者共に、臨床経過はDuchenne型より良好で、CPKの上昇も軽く、心電図異常および知能低下もみられず、先に述べたautosomal recessive typeの臨床経過に類似した。

表3は、血族結婚は認められなかったが、男女に発症した症例を示す。Case 6は、同胞のみの発症である点、および両親のCPKは正常であった点よりまず常染色体劣性遺伝が考えられるが、CPKの高度上昇、Duchenne型類似の心電図変化等は、autosomal recessive typeとは異なり、遺伝型式の確定には、Case 3と同様にさらにくわしい家系図の検索が必要と考えられる。

Case 7および8は、母親のCPKないしは、Aldolaseが上昇し、男性発症例は全例典型的なDuchenne型の臨床像である点より、伴性劣性遺伝形式の中でもまず第1にheteroの発症による可能性が考えられた。Case 7の臨床像は、CPKの上昇は中等度にとどまったが、心電図変化は、Duchenne型でみられる変化を示した。

Case 8は、17才で呼吸不全で死亡し、その臨床経過は、典型的なDuchenne型の経過に矛盾しないと考えられる。心電図上の明らかな所見はみられなかったものの、剖検所見では、心筋には線維化が認められ、特に左室後壁側に他の部位に比し強く線維化がみられた。

表4は、血族結婚は認められず、かつ孤発例の症例を示す。通常、孤発例の女性の場合は常染色体劣性遺伝として取りあつかわれているが，最近、Duchenne型類似の女性孤発例の中にはX染色体と常染色体に平衡相互転座をもつ症例や[2)～6)]、muscle ribosomeの蛋白合成の面からの検討により伴性劣性の可能性が示唆される症例がZellwegerら[7]により報告されており、必ずしもautosomal recessiveとは速断出来ない。Case 9については、染色体の検索、保因者の検索および臨床経過よりautosomal recessiveの可能性が第1に考えられるが、Case 10および11については、染色体の検索からは転座の可能性は否定出来るものの、高度のCPK上昇や、

Duchenne型類似の心電図所見等、臨床的にはautosomal recessive typeとするには問題があり、これらの症例については、Zellweger[7]やPennら[8]の述べている様に、Duchenne型に特異性の高い生化学的変化での検討が必要と考えられる。

〔文　　献〕

1) Walton JN, Gardner-Medwin D : Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders. in Disorders of Voluntary Muscle, ed Walton JN, 4th ed, Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1981, P481

2) Canki N, Dutrillaux B et al : Dystrophie musculaire de Duchenne chez une petite fille porteuse d'une traslocation (X;3)(p21;q13)de novo. Ann Genet (Paris)22:35, 1979.

3) Lindenbaum RH, Clarke G et al : Muscular dystrophy in an X ; 1 translocation female suggests that Duchenne locus is on X chromosome short arm. J Med Genet 16 : 389, 1979.

4) Greenstein RM, Reardon MP et al : An (X:11) translocation in a girl with Duchenne muscular dystrophy. Cytogenet Cell Genet 27:268, 1980.

5) Jacobs PA, Hunt PA et al : Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with an X/autosome translocation: further evidence that the DMD locus is at Xp21. Am J Hum Genet 33:513, 1981.

6) Zatz M, Vianna-Morgante A M et al : Translocation (X;6) in a female with Duchenne muscular dystrophy : implications for the localisation of the DMD locus. J Med Genet 18 : 442, 1981.

7) Zellweger H, Ionasescu V et al : Sporadic Duchenne muscular dystrophy in females; genetic counseling of women with pelvifemoral muscular dystrophy. Helv paediat Acta 35 : 343, 1980.

8) Penn AS, Lisak RP et al : Muscular dystrophy in young girls. Neurology (Minneap) 20 : 147, 1970.

進行性筋ジストロフィー症 Becker 型の臨床的検討

国立療養所刀根山病院　姜　進
槇永剛一　曽我文久
国立療養所東高知病院　谷　淳吉

〔目　的〕

進行性筋ジストロフィー症 Becker 型（以後 BMD と略す）は、Duchenne 型（DMD）と同じ遺伝様式を持ちながら、その経過が緩徐なことより区別され、責任遺伝子も異なるとされている。私達は臨床診療上、経過の緩徐な筋萎縮を呈する症例を多く経験し、その原因、機作に興味を持った。今回、経過の緩徐な進行性筋ジストロフィー症の中で、BMD を取りあげ、臨床、疫学的検討を加えた。

〔対象と方法〕

対象は、昭和54年から昭和58年1月までの期間に当院通院または入院中の Becker 型筋ジストロフィー症10家系15名のうち、図1、2、3の調査用紙に回答のあった8家系12名である。BMD の carrier からは、8家系9名より回答が得られた。

Becker 型進行性筋ジストロフィー症の診断[1]は、罹患筋の特徴が他型と区別でき、性染色体性劣性遺伝で、腓腹筋の仮性肥大を伴い、歩行不能年令が11才以後とした。ただし、11才以下の症例は家系資料で判断した。

上記対象中、来院可能な症例に血清 Creatine kinase（CK）、筋電図検査、心電図検査を施行した。

〔結　果〕

1）疫学的検討

前述の期間内に BMD を疑う良性型進行性筋ジストロフィー症は30例あり、うち BMD と診断されたのは15例であった。同じ期間内の DMD は182例で、BMD:DMD = 7.7：100の比率となった。DMD のうちわけは、性染色体性劣性遺伝例32.3%、孤発例55.5%、不明12.2%であり、性染色体性劣性遺伝例の中で BMD の占める割合は20.9%であった。

2）臨床的検討

主な結果を表1、2に示す。

①　運動機能：　上田の障害度分類で、Ⅰa 3例、Ⅰb 1例、Ⅱc 1例、Ⅲ1例、Ⅳ1例、Ⅴ

本 人 用

氏 名＿＿＿＿＿＿＿＿年 齢＿＿才 生年月日 明．大．昭 年 月 日生

本 籍 都道府県 郡市区 町

現住所 都道府県 郡市区 町

出生地 都道府県 郡市区 町

現在または最近の 身 長 [ ] cm

体 重 [ ] kg

（A） 現在の状態についてお答え下さい。該当するものに○印をし、記入必要の項は書きこんで下さい。

1．現在同居している人について
　a．本人ひとりきり
　b．（ ）人，内容（本人， ）

2．歩行の状態について
　a．介助なしで歩ける。（ ）m位
　b．杖のみで歩ける。（ ）m位
　c．介助と杖で歩ける。（ ）m位
　d．装具使用で歩ける。（イ.短下肢装具 ロ.長下肢装具 ハ.その他 ）
　e．車椅子で移動する。（イ.手動 ロ.電動式 ハ.介助を要する）
　f．その他（ ）

3．階段の昇り降りについて
　a．できない。
　b．できる。 (1) 手の介助不要 (2) 手で膝をおさえて (3) 片手てすり必要 (4) 片手てすりで、膝を手でおさえて (5) 両手てすり必要

4．いすからの立ちあがり
　a．できる b．できない

5．四つばい
　a．できる b．できない

6．いざり
　a．できる b．できない

7．すわった姿勢の保持（維持）
　a．できる b．できない

8．車椅子の使用
　a．していない b．している (1) 日常動作はかなりできる (2) 日常動作は介助がかなり必要 (3) 寝たきり、全介助

9．ズボンまたはスカートの着脱
　a．できる b．時間がかかるが一人でできる c．手助けが必要。

10．シャツなどの上着の着脱
　a．できる b．時間がかかるが一人でできる c．手助けが必要。

11．コップで水を飲む
　a．できる b．できない

12．はしを使って食事をする
　a．できる b．できない c．時間はかかるがだいたいできる。

13．歯をみがく
　a．できる b．できない

14．バンザイ（両手を上に挙げる）が
　a．できる b．途中までできる c．できない

15．両手を真直ぐ前へ上げる（肩の高さまで）
　a．できる b．途中までできる c．できない

図1 患者本人用調査用紙 No.1

16．机の上のものを手をのばして取ることが
　　a．できる　b．できない　c．少し遠くのものは取れない。
17．字を書くこと
　　a．できる　b．時間はかかるがだいたいできる　c．できない

（B）　今までの状態についてお答え下さい。

1．出生時　体重 [　　] g

　　a．満期安産　b．早産 [　] ケ月　c．鉗子分娩　d．吸引分娩
　　e．仮死状態　f．帝王切開

2．首がすわったのは生後 [　　] ケ月頃

3．ひとりずわりができるようになったのは生後 [　　] ケ月

4．独り立ちができるようになったのは生後 [　] 年 [　] ケ月

5．歩行開始は [　] 年 [　] ケ月

6．はじめて異常に気づいたのは [　] 才頃
　その症状は　（　　）

7．膝に手をついて立ち上がるのに気づいたのは [　] 才頃又は [　] 年 [　] 月頃

8．ふくらはぎの肥大は
　a．なし　b．以前はあった [　] 才頃よりあった　c．現在もある [　] 才頃よりある。

9．ふくらはぎ以外の部位の筋肉の肥大は
　　a．ない　b．ある（場所:　　）

10．筋肉痛
　　a．なし　b．あり [　] 才頃よりある。（部位:　　）

　　c．現在ないが以前あった [_] 才～ [_] 才頃。（部位:　　）

11．歩行
　　a．今でも可能　b．[　] 才よりできなくなった。

12．階段の昇り降り
　　a．今でも可能　b．[　] 才よりできなくなった。

13．四つばい
　　a．今でも可能　b．[　] 才よりできなくなった。

14．寝がえり
　　a．今でも可能　b．[　] 才よりできなくなった。

15．すわった姿勢を保つ
　　a．今でも可能　b．[　] 才よりできなくなった。

16．色盲について
　　a．ない　b．ある　(1) 赤緑色盲　(2) 全色盲　(3) その他（　　）

17．今までかかった病気（特に入院や手術を必要とした病気をお書き下さい）

18．手術をしたことは　a．ない　b．ある

19．息切れ　　a．ない　b．ある [　　] 年 [　] 月頃よりある。

20．足のむくみ　a．ない　b．ある [　　] 年 [　] 月頃よりある。

21．筋肉がピクピクひとりでに動くことは
　　a．ない　b．ある（部位　　）c．以前はあった（部位　　）

22．黒い尿や赤い尿が出たことは
　　a．ない　b．あった　c．現在もある。

23．痛みや冷たさ、暖かさのわからない体の場所が
　　a．ない　b．ある（部位　　）

（C）　家系図について
　・わかる限り詳くお書き下さい。又右側に体の具合の悪い人や体の不自由な人についてお書き下さい。

図2　患者本人用調査用紙　No.2

母　親　用　　（注意）この用紙は本人の母親に関するアンケートです。どなたが記入してもかまいません。　　秘

氏　名　＿＿＿＿＿＿年　齢＿＿才　生年月日　明．大．昭　　年　　月　　日生

本　籍　　都道府県　　郡市区　　町

現住所　　都道府県　　郡市区　　町

出生地　　都道府県　　郡市区　　町

1．現在または最近の身　長　　cm　または　　尺　　寸

体　重　　kg　　貫　　匁

2．運動能力について（該当する項目に○印）

ａ．６才～７才（小学校入学）以前

(1) ふつう　(2) ころびやすい　(3) 走るのが遅い

(4) 跳躍、鉄棒がにがて　(5) 運動は得意（特に　　）

ｂ．７才～１５才頃（小学校～中学校）

(1) ふつう　(2) ころびやすい　(3) 走るのが遅い

(4) 跳躍、鉄棒がにがて　(5) 運動は得意（特に　　）

ｃ．１５才～２０才頃

(1) ふつう　(2) ころびやすい　(3) 走るのが遅い

(4) 跳躍、鉄棒がにがて　(5) 運動は得意（特に　　）

ｄ．２０才以降

(1) ふつう　(2) ころびやすい　(3) 走るのが遅い

(4) 跳躍、鉄棒がにがて　(5) 運動は得意（特に　　）

3．スポーツについて

得　意なスポーツ（　　）

不得意なスポーツ（　　）

4．体格について

小学入学前　(1) ヤセ型　(2) ふつう　(3) やや肥満　(4) 肥満

小．中学校　(1) ヤセ型　(2) ふつう　(3) やや肥満　(4) 肥満

１５～２０才　(1) ヤセ型　(2) ふつう　(3) やや肥満　(4) 肥満

２０才以　降　(1) ヤセ型　(2) ふつう　(3) やや肥満　(4) 肥満

5．色盲について

ａ．なし　ｂ．あり　(1) 赤緑色盲　(2) 全色盲　(3) その他

6．筋肉痛　（特別な運動後でなく、ふだんの状態で）

ａ．なし　ｂ．あり

7．黒色尿や赤色尿の経験は

ａ．なし　ｂ．あり　ｃ．以前あった（　）才頃

8．筋のけいれん、こむらがえりは

ａ．今まではない　ｂ．よくおこる　ｃ．過度の運動後にある

9．筋肉が何もしないのにピクピク動くことは

ａ．なし　ｂ．あり　ｃ．以前にあった（　）才頃

10．しびれ感や知覚の鈍いところは

ａ．なし　ｂ．あり（部位　　）

11．出生時より気づかれた体の異常は

ａ．なし　ｂ．あり（具体的に　　）

12．今までにかかった病気について（入院や手術を要した病名）

13．日常生活上困難なこと、人より劣るとお考えの運動能力等あれば下記にご記入下さい。

14．家系図について　　（本人用アンケートにご記入お願い申し上げます）。

15．現在、気にかかること及び当院への要望等ご意見がございましたら以下に御記入して下さい。

図3　母親用調査用紙

表1　Becker型筋ジストロフィー症例

症例 No.	家系図 No.	年令 (才)	初発 年令(才)	歩行開始 年令	歩行不能 年令(才)	運動能力(障害度)
1	1−a	39	13	1年3カ月	——	歩行可 (IIc)
2	b	7	4	1年1カ月	——	歩行可 (Ia)
3	2−a	5	2	1年3カ月	——	歩行可 (Ia)
4	3−a	21	13	1年2カ月	——	歩行可 (Ib)
5	4−a	42	23	不明	40	いざり可 四つ這い不能 (VI)
6	5−a	10	7	11カ月	——	歩行可 (Ia)
7	6−a	49	25	不明	——	杖歩行 (IV)
8	7−a	31	10	1年6カ月	25	階段昇降不可 (III)
9	8−a	22	7	1年3カ月	16	いざり可 四つ這い不能 (VI)
10	b	20	7	1年3カ月	18	四つ這い可 (V)
11	c	15	4	1年	12	いざり可 四つ這い不能 (VI)
12	d	14	4	1年	12	いざり可 四つ這い不能 (VI)

1例、VI 4例で、6例が歩行不能、歩行不能年令は12〜40才にわたる。

② 歩行開始時期：生後11か月から1年6か月、平均1年2か月であった。

③ 周産期：正常8例、8か月早産1例、吸引分娩2例であった。

④ 発症年令：　2〜25才、平均9.9才であった。

⑤ 合併奇形および色盲：　全例に認めない。

⑥ 血清CK値：　各症例の最新値は40〜699単位（平均255単位、正常値30単位以下）であっ

表2　Becker型筋ジストロフィー症例

症例No.	家系No.	年令（才）	身長（cm）	体重（Kg）	CK＊	母のCK	EMG	EKG
1	1−a	39	166	47.0	178	——	——	——
2	b	7	121	21.0	319	52	Myogenic	異常
3	2−a	5	105	17.5	699	13	Myogenic	——
4	3−a	21	168	40.0	470	31	——	異常
5	4−a	42	150	38.0	40	——	——	——
6	5−a	10	142	38.0	191	18	Myogenic	正常
7	6−a	49	163	50.0	188	——	——	——
8	7−a	31	168	57.0	71	——	——	——
9	8−a	22	160	60.0	340	19	Myogenic	正常
10	b	20	165	54.5	231		Myogenic	異常
11	c	15	174	74.8	166	16	Myogenic	異常
12	d	14	168	70.0	163		Myogenic	異常

＊ CK：正常値　30単位以下

た。個人の経年データでは、かなりの変動を示したが、正常上限値の30倍を越える症例は認めなかった。

⑦　筋電図所見：　7例に施行し、全例に筋原性変化を認めた。

⑧　心電図所見：　7例に施行し、正常範囲2例、異常5例で、異常所見は胸部誘導V_1でのR/S異常であった。

3）carrierの検討

回答9例全例が運動機能正常で、5例が過去、運動、跳躍等が得意であったと答えた。血清CK値は正常4例、異常2例で、異常例はそれぞれ52、31単位と軽度上昇を示した。筋電図は5

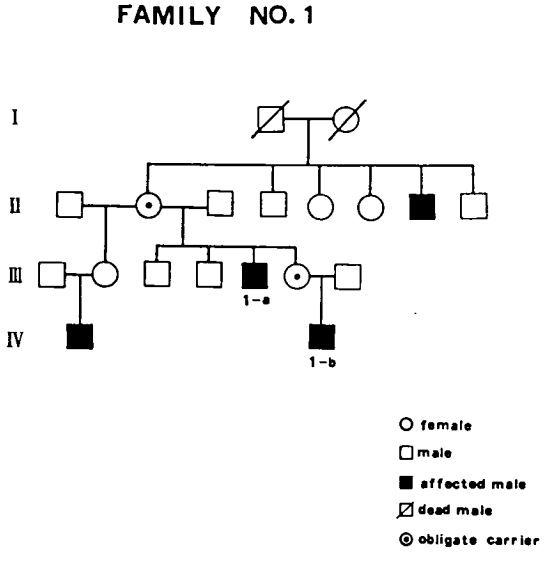


図4　家系1の家系図

例に施行し、全例に筋原性変化を認めた。家系1（図4）の症例1—bとその母親の筋電図を図5に示す。

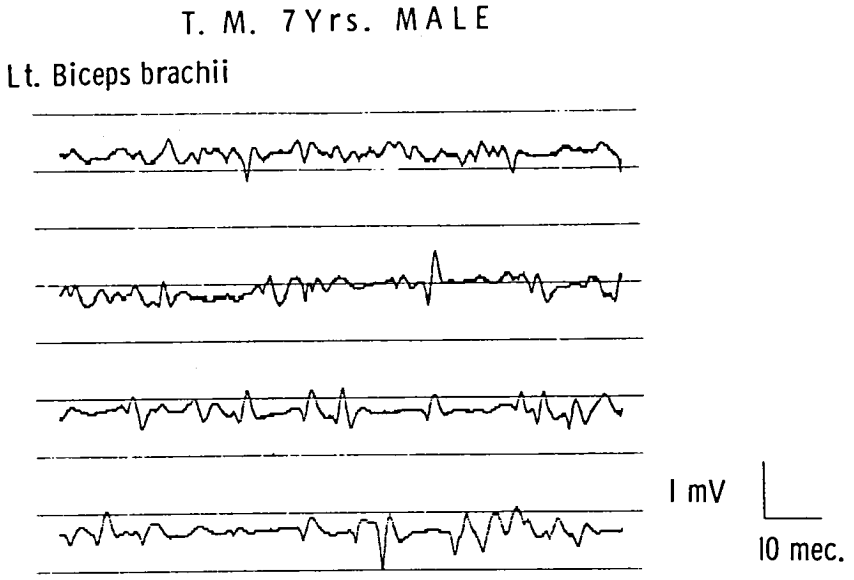


図5—a　家系1　症例2（1—b）の筋電図所見

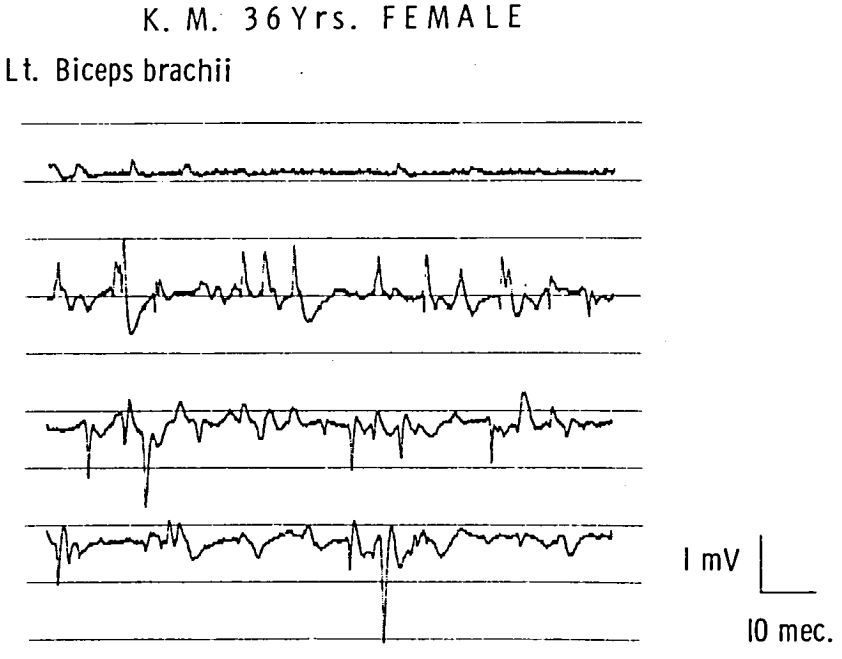


図5—b　症例2（1—b）の母の筋電図所見

〔考　　察〕

進行性筋ジストロフィー症のうち、性染色体性劣性のDuchenne型とBecker型は、経過の進行速度を除く臨床像が酷似している。これら2型の鑑別診断として、今回、歩行不能年令11才以下を採用したが、Bradleyら[2]、Shawら[3]は16才以上を鑑別基準としている。16才以上と定義すると11才以下で多く歩行不能となるDMDとの鑑別は容易となるが、文献上[4]も、今回の家系8の2症例のような11才から16才の間に歩行不能となるIntermediate typeが存在する。家系8はcarrierの母親が姉妹で、8－aと8－bが兄弟、8－cと8－dが兄弟である。8－a、bは歩行不能16才以上の診断基準にも適合するが、8－c、dは2名とも12才で歩行不能となり、その経過はDMDに近い。家系8がDMDまたはBMDかの診断は現在の検査では困難である。さらに、carrier 2名のCK値が正常で、遺伝歴で母親の兄弟に同症の男児を1名認めるが、14才で事故のため歩行不能、29才で感染症死亡ということからも、判定困難である。今後さらに検討を加え、診断する予定である。BMDの判定上、危険率を少くするためには、歩行不能年令が16才以上を採用することが望ましいと考える。

今回の調査で、BMDのX－linked recessive筋ジストロフィー症に占める割合が20.9％であるというのは、Shawら[3]の10％という値に比べかなり高い。この理由として、DMDの遺伝歴調査で不詳例が12％にのぼることが挙げられる。これは、今後DMDに対する詳しい遺伝調査を行ない解析するつもりである。高値を示す他の原因として、大阪という当院の立地条件が考えられる。大阪には、九州、四国地方からの流入者が多く、通常の疾病分布を乱している可能性が充分考えられる。

Becker型のcarrierについて、Zellwegerら[4]は筋力低下の徴候を認めず、CK値は4例中3例が正常、他の筋酵素は正常であると報告している。また、患者の妹は、EMGでmyogenic patternを示し、CK値も上昇していることからprobable carrierと判断している。私達の症例では、CK値は6例中4例が正常で、Aldorase, LDHは全員正常範囲で、彼らの報告と一致している。carrierのEMGも全例にmyogenic patternを認めたが、注目すべきことは、血清CK値が正常の症例でも著明なmyogenic patternを示したことである。Age matched controlと比較検討の必要はあるが、carrierの検出法として血清CK値があまり有効でないことから考えて、EMGは有益な検査と考えられる。

良性型筋ジストロフィー症の進行がDMDよりかなり遅いという事は非常に興味のある問題である。今回の12症例でもその臨床経過は一定の傾向を認めず、家系8では従兄弟間で大きな差異を認める。家系8の進行の差異としては、体重が悪化因子として大きな寄与をしている可能性がある。今後、これらの症例を検索し、良性因子、悪化因子を検討していく予定である。

〔ま と め〕

1．進行性筋ジストロフィー症 Becker 型について臨床、疫学的検討を加えた。

2．進行が緩徐で、他型と区別しうる良性型筋ジストロフィー症30例中BMDは15例であった。

3．BMD症例数のDMD症例数に対する比率は7.7：100（実数15：182）であり、BMDの性染色体性劣性筋ジストロフィー症に占める割合は20.9%であった。

4．臨床像は、DMDに近い進行を示す例から、非常に緩徐な進行例までを認め、一定の傾向は認めなかった。同一家系内患者間にも進行程度の差を認めた。

5．検討した carrier には運動機能低下を認めなかった。血清CK値異常は6例中2例で、2例とも軽度上昇にとどまった。筋電図は施行5例全例に筋原性変化を認めた。

〔文　　献〕

1）Emery AEH : Muscular dystrophy, benign X-linked (Becker). in Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, vol 43, Neurogenetic Directory Part II, North-Holland Pub Co. Amsterdam 1982, p86

2）Bradley WG, Jones MZ et al: Becker Type Muscular Dystrophy. Muscle & Nerve 1:111, 1978

3）Shaw RF, Dreifuss FE: Mild and Severe Forms of X-Linked Muscular Dystrophy. Arch Neurol 20:451, 1969

4）Zellweger H, Hanson JW: Slowly Progressive X-Linked Recessive Muscular Dystrophy（Type III b）; Report of Cases and Review of the Literature. Arch Intern Med 120:525. 1967

Duchenne型筋ジストロフィーの資料の解析と家系登録の可能性

東京都神経科学総合研究所臨床神経学研究部　近藤喜代太郎
藤木慶子
谷村雅子

プロジェクトチームＩＡ（Duchenne型の疫学および遺伝学）においては、研究のために全国の国療筋ジス施設の協力を得て、多数のDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者の家系資料を集めている。これまで17施設から計675例が寄せられ、それらの分析は現在も進んでいるが、世界最大のDMDの家系資料であるこの資料を今後どのように処置し、各施設および患者に還元できるかを検討する時期にきている。勿論、このような問題はチームの意志ではなく、多くの関係者の協議によって決めるべきであるが、本報告では、上記の資料が現在どのような形で処理されているかをのべ、この問題を考える基礎資料とする。

本報告では、１）各施設から寄せられた調査個票の各事項をコード化して電算機に入力し、必要に応じて任意の視点から資料の抽出を行なうデータベースシステムの作成、２）電算機による家系図の作成、３）これらによって、あらかじめDMDの発症の危険性が予知できる個人、またはDMD保因者を同定し、早期に遺伝相談を含む対応を行なえるように、継続的に全国の患者を登録するシステムの可能性についてのべる。

〔方　　法〕

データベース構造は患者レコードと家系図レコードを独立させ、患者レコードに関しては図１に示すように、患者番号、患者氏名、性、生年月日、保護者氏名を索引レコードとし、その下にアドレス、病歴、家族歴の各レコードを配した。アドレスレコードには施設コード、登録（記載）年月日、本籍、現住所など、病歴レコードには患者自身の入所時年令、発症と経過から死亡に関する情報まで、家族歴レコードには家系図作成の為ではなく、遺伝疫学的解析を容易にする為の両親の情報、同胞数、同胞病者数、近親婚、家系内発症とその続柄などを配した。これらには調査個票を基に項目ごとに数値化し、一人の患者につき、63項目153カラムを使用した。図２はそのコード表であり、一枚目には主として索引とアドレスに関するレコードを、二枚目には病歴と家族歴に関するレコードが収められている。施設名（１ａ）、都道府県名（６、７、８）、職業（12ｃ）のコード表は量が多いため図２には含まれないので、表１、２、３に示した。区市郡は自治省の「市区町村コード」昭和51年度版（第一法規）によったが、厖大であるので添付していない。またCPK値は施設から報告されたままの値で、換算していない。

表1　施設コード表　　アドレス1a「施設」の分類レコード

No.	施　　設	〒	住　　所	電話番号
01	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
02	国立岩木療養所	038 −13	青森県南津軽郡浪岡町大字女鹿沢字平野155	017262-4055
03	国立療養所 西多賀病院	982	仙台市鈎取字紅堂13	0222-45-2111
04	〃　東埼玉病院	349 −01	埼玉県蓮田市大字黒浜4147	0487-68-1161
05	〃　下志津病院	284	千葉県印旛郡四街道町鹿渡951	0434-22-2511
06	国立武蔵療養所 神経センター	187	東京都小平市小川東町2620	0423-41-2711
07	国立新潟療養所	945	新潟県柏崎市赤坂町3−52	02572-2-2126
08	国立療養所 医王病院	920 −01	金沢市岩出町2−73	0762-58-1180
09	国立療養所 長良病院	502	岐阜市長良1261	0582-32-7574
10	国立療養所 鈴鹿病院	513	鈴鹿市加佐登町658	0593-78-1321
11	〃　宇多野病院	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121
12	〃　刀根山病院	560	豊中市刀根山5−1−1	06-853-2001
13	〃　兵庫中央病院	669 −13	兵庫県三田市大原1314	07956-3-2121
14	〃　西奈良病院	630	奈良市七条町	0742-45-4591
15	〃　松江病院	690	島根県松江市上乃木町483	0852-21-6131
16	〃　原病院	738	広島県佐伯郡甘口市町926	0829-38-0111
17	国立療養所 徳島病院	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地1354	08832-4-2161
18	国立療養所 箱根病院	250	神奈川県小田原市風祭412	0465-22-3196
19	国立療養所 筑後病院	833	福岡県筑後市大字蔵敷515	09425-2-2195
20	〃　川棚病院	859 −36	長崎県東彼杵郡川棚町大字下組郷2005−1	09568-2-3121
21	〃　再春荘病院	861 −11	熊本県菊池郡西合志町大字須屋2659	09624-2-1000
22	国立療養所 西別府病院	874	大分県別府市大字鶴見4548	0977-24-1221
23	〃　宮崎東病院	880	宮崎県宮崎市大字田吉4374−1	0985-51-2311
24	〃　南九州病院	889 −52	鹿児島県姶良郡加治木町木田1882	09956-2-2121
25	国立療養所 沖縄病院	901	沖縄県宜野湾市我如子867	09889-8-2121

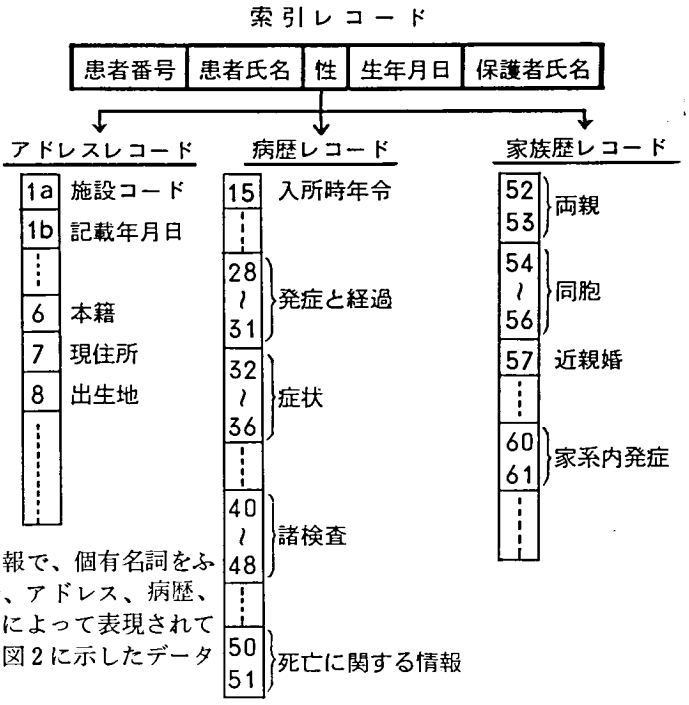


図1．患者レコードの構成

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。 la, lb, …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。

県名	番号	県名	番号	県名	番号
北海道	01	青森	02	岩手	03
宮城	04	秋田	05	山形	06
福島	07	茨城	08	栃木	09
群馬	10	埼玉	11	千葉	12
東京	13	神奈川	14	新潟	15
富山	16	石川	17	福井	18
山梨	19	長野	20	岐阜	21
静岡	22	愛知	23	三重	24
滋賀	25	京都	26	大阪	27
兵庫	28	奈良	29	和歌山	30
鳥取	31	島根	32	岡山	33
広島	34	山口	35	徳島	36
香川	37	愛媛	38	高知	39
福岡	40	佐賀	41	長崎	42
熊本	43	大分	44	宮崎	45
鹿児島	46	沖縄	47	外国	48

表2　都道府県コード表

アドレス6「本籍」と7「現住所」の分類レコード

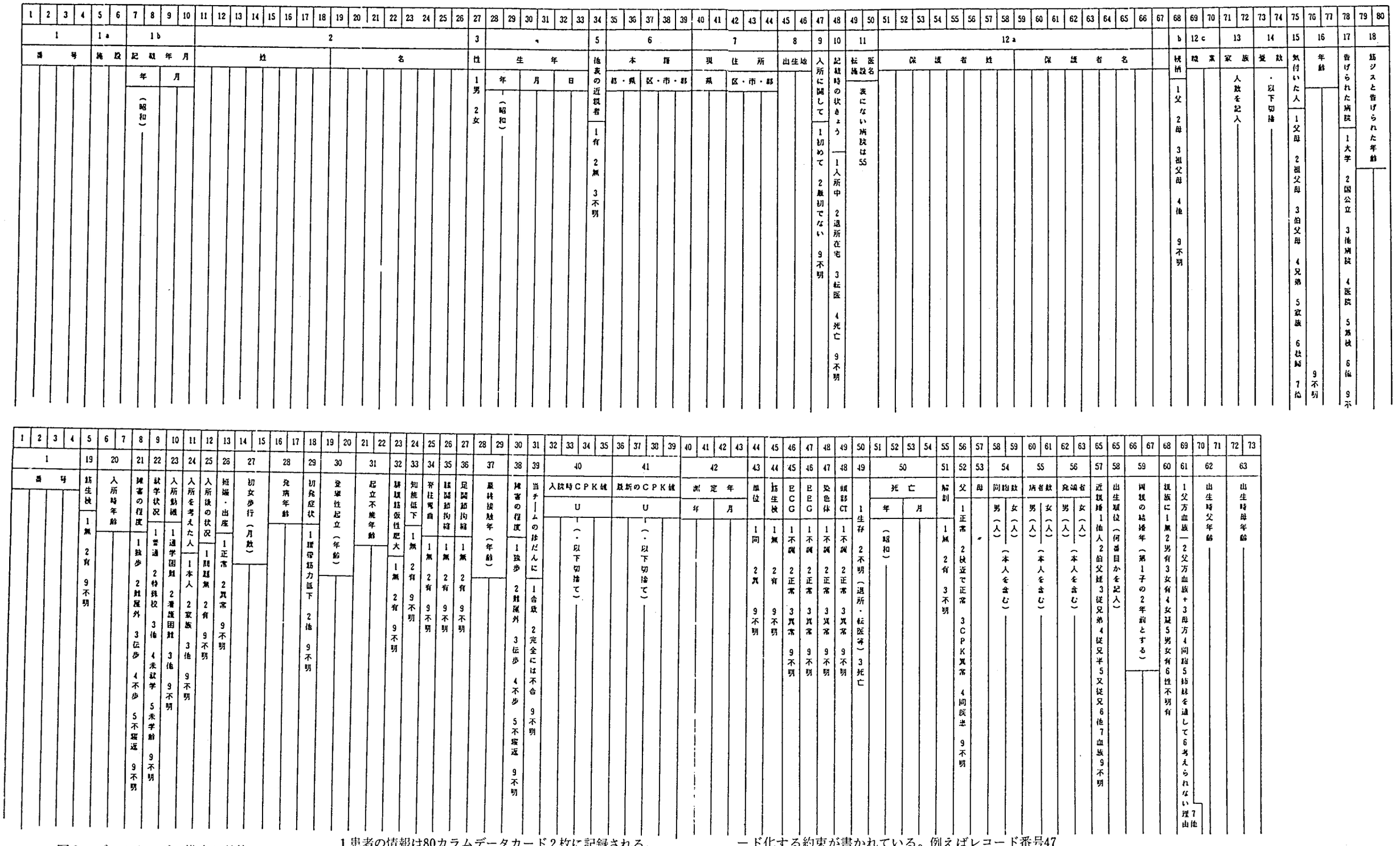


図2．データカードの構成と数値コードの意味

1患者の情報は80カラムデータカード2枚に記録される。図の上、下段は各々のカードで、最上列はカラム番号、つぎはレコード番号、そのつぎはそれに対応する日本語である。それぞれのレコードごとに、情報を分類し、コード化する約束が書かれている。例えばレコード番号47は染色体の検査で、2枚目のカラム48に記録され、調べない—1、正常—2、異常—3、不明—9に分類、コード化されている。従って、異常の内容は原票に遡らなければ知り得ない。

表3　職業コード表

アドレス12ｃ「職業」の分類レコードで「厚生省職業中分類」に依っている。

（大分類）	（中分類）	
0 専門的・技術的職業従事者	00	科学研究者
	01	技術者
	02	医療保健技術者
	03	法務従事者
	04	公認会計士
	05	教員
	06	宗教家
	07	文芸家，記者，編集者
	08	美術家，デザイナー，写真師
	09	音楽家，舞台芸術家，職業スポーツ家
	0V	その他の専門的・技術的職業従事者
1 管理的職業従事者	10	管理的公務員
	11	会社・団体の役員
	12	その他の管理的職業従事者
2 事務従事者	20	一般事務従事者
	21	外勤事務従事者
	22	その他の事務従事者
3 販売従事者	30	商品販売従事者
	31	販売類似職業従事者
4 農林・漁業作業者	40	農林業作業者
	41	漁業作業者
5 採鉱・採石作業者	50	採鉱・採石作業者
6 運輸・通信従事者	60	鉄道・自動車運転従事者
	61	船舶・航空機運転従事者
	62	その他の運輸従事者
	63	通信従事者
7-8 技能工，生産工程作業者および単純労働者	70	金属材料製造作業者
	71	金属加工作業者
	71	一般機械組立・修理作業者
	72	電気機械器具組立・修理作業者
	73	輸送機械組立・修理作業者
	74	精密機械器具組立・修理作業者
	75	製糸・紡織作業者
	76	織物製品製造作業者
	77	木・竹・草・つる製品製造作業者
	78	パルプ・紙・紙製品製造作業者
	79	印刷・製本作業者
	7V	ゴム・プラスチック製品製造作業者
	80	かわ・かわ製品製造作業者
	81	窯業・土石製品製造作業者
	82-83	飲食料品製造作業者
	84	化学製品製造作業者
	85	建設作業者
	86	定置機関・建設機械運転作業者
	87	電気作業者
	88-89	その他の技能工，生産工程作業者
	8V	他の分類されない単純労働者
9 保安職業従事者	90	保安職業従事者
9 サービス職業従事者	91	家事サービス職業従事者
	92-93	個人サービス職業従事者
	94	その他のサービス職業従事者
V 分類不能の職業	VV	分類不能の職業

0V …… 15
7V …… 16
8V …… 17
VV …… 18
不明…… 99
として入力してあります。

家系図作成に関するレコードは図3に示した。同一家系内に複数の患者がいる時は、最初に登録された患者番号を家系番号とし、患者番号によって家系内の登録者が判るようにした。家族構成、個人情報には家系内の正常者についても性、年令、続柄、発症の有無、検査の有無を入力し、家系内登録者があればその情報を呼び出し、常に図1の患者レコードとリンクさせながら作成した。

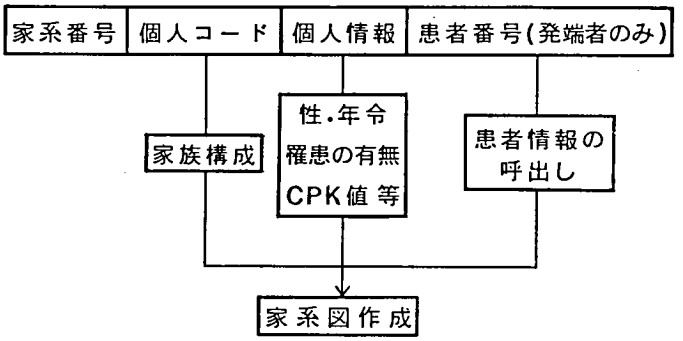


図3．家系図レコードの構成
説明は本文を参照のこと

〔結　　果〕

表4は0001～0010番の10名について、調査個票から固有名詞（項目2の患者名と12aの保護者名）を抜いて、全情報が出力された状態を示している。上段はコード表（図2）の上段に当り、1～18項目を項目毎に間隔をおいて出力したもの、下段は二枚目に当り、病歴と家族歴に関するレコード19～63番が示されている。これから、必要に応じて項目の集計を行なう。集計はこのような出力表をみて手で行なってもよいが、当研究所のフロッピーディスクに入力されている情報を用い、電算機で行なってもよい。

昭和57年度の当班の研究報告書[1] PP. 4—15で報告したDMDの諸集計は当時まで集められた621例についてこの手順で電算機で行なったものである。この集計は比較的単純であるが、どのような複雑な集計でも、また指数の計算でも所要のプログラムを製作して行なうことができる。

図4は家系情報に従って、自動的に作図された0006番患者の家系図である。左上は家系番号、家系内の家族構成と個人情報で、谷村ら[2]の開発したプログラムを用いてこれらの情報に従って家系図が描ける。Xは女性、Yは男性を表わし、mは母方、fは父方を表わす。ffは父の父（父方祖父）、fmは父の母（父方祖母）を意味する。x印は直系の先祖を示す。図5は図4に罹患情報を入れたもので、患者とその家系員の年令、CPK値、随伴病変などの情報も入力されていれば、この家系図に自動的に書き込むことができ、ブラウン管に出すことも、用紙にプリン

表4　0001～0010番患者について、登録された全情報のコードがプリントされた状態

*** MUSCULAR DYSTROPHY (1) ***

NO.	1a	1b	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12a	b	c	13	14	15	16	17	18
0001	24	54 09		1	39 08 16	2	46 343	46 201		1	1			1	60	06	23	6	05	1	05
0002	24	54 09		1	40 05 10	2	46 365	46 365		1	1			1	85	08	31	1	04	1	07
0003	24	54 09		1	42 09 05	2	46 207	46 207		1	1			1	30			1	02	5	06
0004	24	54 09		1	37 03 10	2	46 203	46 203		2	1			1	40			1	02	1	09
0005	24	54 09		1	42 01 13	2	46 209	46 209		1	1			1	40			1	02	1	02
0006	24	54 09		1	44 02 12	2	46 201	46 201			1			1				1	03	3	04
0007	24	54 09		1	38 08 07	2	46 520	46 520		1	1			1						1	09
0008	24	54 09		1	42 03 23	2	46 402	46 402		1	1			1						2	08
0009	24	54 09		1	39 01 20	2	46 444	46 444		1	1			1	40			1	08	2	08
0010	24	54 09		1	40 12 30	2	45 302	45 302		2	1			1	10			1	02	4	03

*** MUSCULAR DYSTROPHY (2) ***

NO.	19	20	1	2	3	4	5	6	27	28	29	30	31	2	3	4	5	6	37	8	9	40	41	42	3	4	5	6	7	8	9	50	1	2	3	54	55	56	57	8	59	60	1	62	63
0001	1	10	3		1	2	1	1	18	05		1	06	15	2	1	2	2	2		4	1	1031	300	54	03	1	1	3	2	1	1	1			1	1	3	2	1	0	1	0	1	2	35	1			
0002	1	10	3	1	1	2	2	1	16	04		1	09	13	2	1	2	2	2	14	4	1	1062	1030	54	07	1	1	3	2	1	1	1			1	1	2	2	1	0	1	0	7	4	27	2	2		
0003	1	06	3	5	1	2	1	1	18	02		1	04	10	2	1	2	2	2	11	3	1	1691	500	54	07	1	1	3	3	1	1	1			1	1	1	2	1	0	1	0	1	1	40	2	3	32	32
0004	1	11	4	3	3	2	1	1	18	02		1	07	09	2	2	2	2	2	17	5	1	940	640	54	07	2	1	3	1	1	1	1			1	2	1	1	1	0	1	0	5	2	33	1		34	27
0005	1	06	1	1	1	3	1	1		02		1	06		2	2	2	2	2	12		1	716	920	54	07	2	1	3	2	1	1	1			1	1	2	0	1	0	1	0	1	2	36	1		25	
0006	1	04	1	5	3	2		1	18	03		1	03		2	2	2	2	2	10	4	1	1330	2130	54	07	2	1	3	1	1	1	1			2	2	1	2	1	0	1	0	1	1	42	1		30	27
0007	1			1	1	2	2	1	48	04		1	09	10	2	2	2	2	2	16		1	798	500	54	07	2	1	2	3	1	1	1			1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	36	1		29	
0003	1	11	1	1	1	3	1	1	18	03		1	03	12	2		2	2	2	12	1	1	2540	2990	54	07	1	1	3	3	1	2	1			2	2	1	1	1	0	1	0	1	2	38	1		31	27
0009	1	09	2				1	1	24	08		1	08		2	2	2	2	2	15	5	1	708	480	54	07		1	3	3	1	1	1			2	2	2	1	1	0	1	0	1	3		1		28	33
0010	1	08	1	2	3	2	2	2	20	02		1	03		2	2	2	2	2	13	4	1	749	850			2	1	3	2	1	1	1			1	1	2	1	1	0	1	0	1	1	38	1		27	25

```
0005ff×  *    1     1
0006fm×  *    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
0006mf×  *    1     1
0006mm×  *    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。

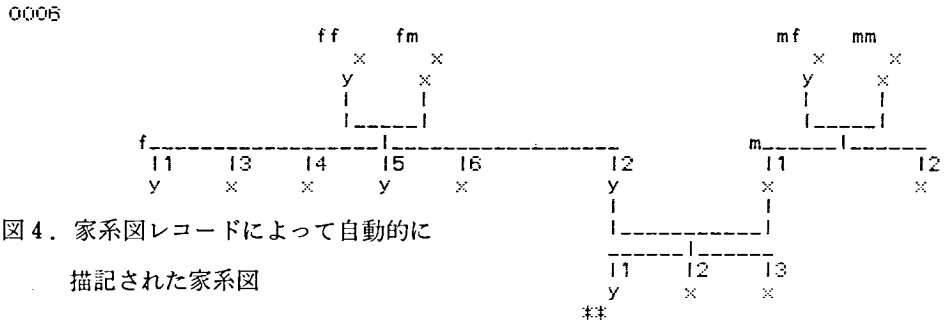


図4．家系図レコードによって自動的に描記された家系図

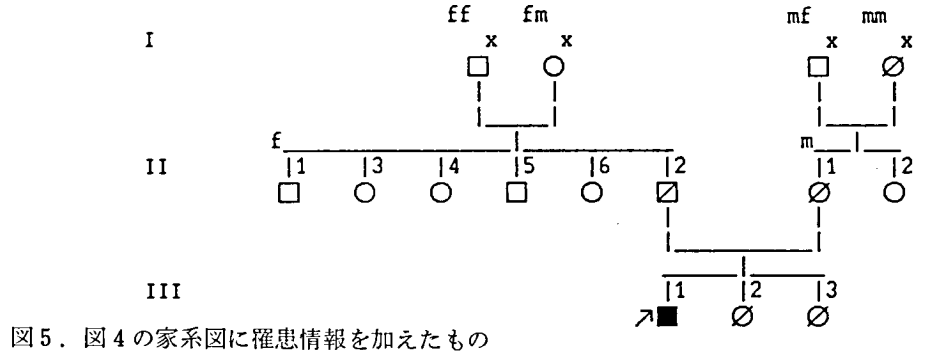


図5．図4の家系図に罹患情報を加えたもの

トアウトすることも可能である。

大部分の家系は一人の登録患者についての家系図であるが、中にはいくつかの独立と思われた家系を合わせて一つの大きな家系図が製作できた例もある。図6は4枚の調査個票にふくまれる親族のDMD患者の氏名、続柄が明記されていた為に、それぞれの家系図の記載に基づいて一枚の家系図にまとめ得たものである。本症は一般に母方由来であるので、親族であっても姓が異な

るため、各施設の患者の続柄と氏名の記載が検索の大きな手がかりとなる。

一方、保護者氏名から索引して同胞例であることが判り、一枚の家系図に合わせ得たものがかなりある。こうした事例からみても、保護者および患者氏名の明記は極めて有効であり、その際、本籍、現住所との照合により、より強い確証を得ることができる。

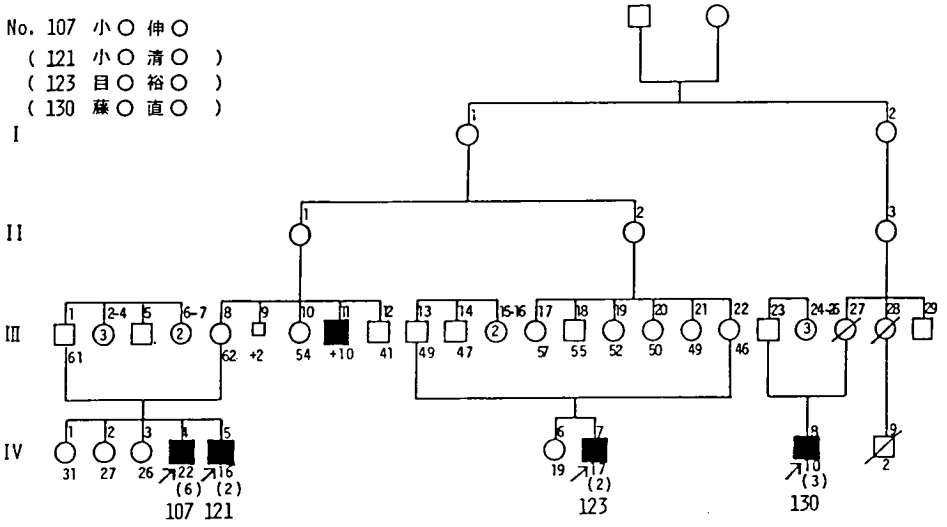


図6．図5の方法で描記した4つの家系図を合成したもの
0107、0121、0123、0130番患者の共通の親族を消去して1枚に合成できた。一見、孤発例のようにみえた4患者が、祖先の変異遺伝子による罹患であることが確認された。

〔考　　察〕

17の国療筋ジス施設から送付された計675例のDMD患者の調査個票の情報を数値化して電算機に入力し、必要に応じて出力できる体制を整えた。家系図をみることにより、家系内のCPK値測定の必要な人、早急に遺伝相談の必要な人が明らかになってくる。これらの資料を有効に生かす為には、患者全員についての登録と継続的な情報の追加とを進めることが望まれる。また、胎児診断、新生児診断を行なう場合、この資料はいわゆるハイリスク登録として使用できる。しかし、この様な登録システムを全国的に行ない、将来的に維持すべきかどうかは、今後、多くの関係者の検討を待つべき課題である。

〔文　　献〕

1）椿忠雄他：筋ジストロフィー症の疫学的研究．A.Duchenne型の疫学および遺伝学、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究．昭和57年度報告書pp 4—15、1983.

2）谷村雅子、宇都宮謙二：遺伝性疾患の研究並びに対策に有用な個人コーディングシステム．人遺雑26、148、1981.

福山型先天性筋ジストロフィーの死因について

国立療養所東埼玉病院　青柳昭雄
石原傳幸
四倉正之
儀武三郎
半谷満太郎

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は、国立療養所筋萎縮症病棟にDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）に次いで数多くの患者が入所し、近年ますますその数が増加している。DMDについては、その死因として呼吸不全と心不全が主要なものとして挙げられるが、FCMDの死因については未だ不明な点も多いのが現状である。死因を把握することは療育を展開して行く上で重要なことはいうまでもなく、今回我々はFCMDでもDMDと同様に呼吸不全と心不全が死因となりうるかどうかについて検討したので報告する。

〔対象および方法〕

対象は本院外来受診中又は入院中のFCMD患者15名、平均年令15.0±4.8歳（8～27歳）対照として本院入所中のDMD 109名（平均年令は15±5歳）を選んだ。動脈血採血によりpH, PCO_2 PO_2を測定しFCMDとDMDで比較した。

昭和57年10月に当院で心不全にて死亡したFCMDの15歳男児例の呼吸筋および心筋の剖検所見をDMDの病理所見と比較した。

〔結　　果〕

FCMDのガス分析所見を表1に示す。動脈血酸素分圧は正常、炭酸ガス分圧は19歳女性患者で47.4 mmHgと軽度上昇を見たのみであった。pHについては4例で軽度のアシドーシスをみるのみで著変はなかった。

次にDMD群と比較すると、DMDの10歳以上の群と各パラメーターで有意の差が認められた（表2）。DMD群を障害度別に分類してFCMDと比較したのが表3である。FCMDの障害度はDMDのそれと単純に比較はできないが、大よそ最下段のDMD 7～8度群に匹敵すると思われる。DMD歩行不能群のいずれのパラメーターとも有意差を見たことが理解される。DMDでは障害度・年令の進行と共に炭酸ガス分圧が上昇するの比較し、FCMDでは年令・障害度と炭酸ガス分圧測定値にDMDで見られた関係がないことが判明した。

表1　福山型筋ジストロフィーの動脈血ガス分析所見

名　前	性	年令	動脈血pH	PCO2	PO2
A. M.	男	8歳	7. 424	33. 4	91. 6
T. I.	男	10	7. 381	36. 4	97. 0
Y. T.	男	11	7. 369	34. 1	93. 2
N. I.	女	13	7. 444	32. 8	110. 4
E. S.	男	13	7. 386	42. 9	80. 5
I. K.	男	13	7. 395	38. 1	95. 4
A. T.	女	14	7. 386	42. 3	90. 3
F. K.	女	14	7. 393	43. 3	82. 6
T. N.	女	14	7. 423	37. 3	93. 2
S. N.	男	15	7. 410	36. 2	95. 8
T. S.	女	17	7. 365	41. 3	94. 6
H. S.	女	17	7. 382	38. 5	82. 8
Y. M.	女	19	7. 348	47. 4	82. 5
M. I.	女	22	7. 419	43. 1	103. 7
S. Y.	女	27	7. 377	36. 5	93. 0
平均		15. 1	7. 393	38. 9	92. 4
標準偏差		4. 7	0. 003	4. 3	8. 2

表2　FCMDとDMDの比較（障害度別）

FCMD と DMD の比較（障害度別）

	例数	年令	pH	PCO2	PO2
FCMD	15	15.0±4.8	7.393±0.003	38.9±4.3	92.4± 8.2
DMD					
2-4	17	9.6±1.9＊	7.365±0.002＊＊	39.4±3.0	92.5± 7.4
5-6	49	14.0±3.3	7.359±0.002＊	42.8±3.4＊	87.6± 5.4 ＊＊
7-8	43	19.0±4.0	7.358±0.003＊	49.3±9.4＊	78.9±10.7 ＊

＊ P<0.001　　＊＊ P<0.01

表3　FCMDとDMDの比較（年令別）

FCMD と DMD の比較（年令別）

	例数	年令	pH	PCO2	PO2
FCMD	15	15.0±4.8	7.393±0.003	38.9±4.3	92.4± 8.2
DMD					
-9 YO	11	8.2±1.1＊	7.373±0.002	38.3± 2.9	92.0± 7.8
10-14	36	12.0±1.3＊	7.360±0.002＊	42.6± 3.1＊＊	87.6± 5.5
15-19	41	17.0±1.4	7.354±0.002＊	46.6± 7.8＊	83.3± 9.1＊＊
20-	21	22.0±3.0＊	7.362±0.003＊＊	48.7±10.1＊＊	78.9±13.1＊＊

＊ P<0.001　　＊＊ P<0.01

昨年10月本筋ジス病棟でFCMD男児が死亡した。8歳で本院に入院し、12歳頃より心不全徴候を認め15歳で心不全により死亡した。剖検時心臓は250ｇ、左室腔の拡張が著しく、組織学的にも一般DMDにみられると同様の線維化巣が散在していた。肺には著変なく、前頭葉と小脳にmicropolygyriaが見られた。生前の心肺機能所見では、9歳時にPEP/ETが0.5256と著明に上昇していた。肺活量は9歳時780ml、11歳時640ml、13歳時600ml、14歳時460mlと低下は認められるものの、動脈血ガス分析値は死の直前まで正常範囲内に留まっていた。（pH 7.430、PCO_2 41.3 mmHg, PO_2 94.7 mmHg）。

剖検時に採取した骨格筋を同年令で心不全で死亡したDMDの例と対比して写真1に示す。二頭筋ではFCMDではDMDに比し著明な筋線維の消失・萎縮を見るが、横隔膜と肋間筋はDMDに比しよく保たれている。写真2・3にはNADH—TR染色で呼吸筋を比較した結果を示す。横隔膜ではDMDと同様にセントラル・コアを見たが、FCMDの肋間筋では筋線維がよく保たれている上、セントラル・コアも認められなかった。

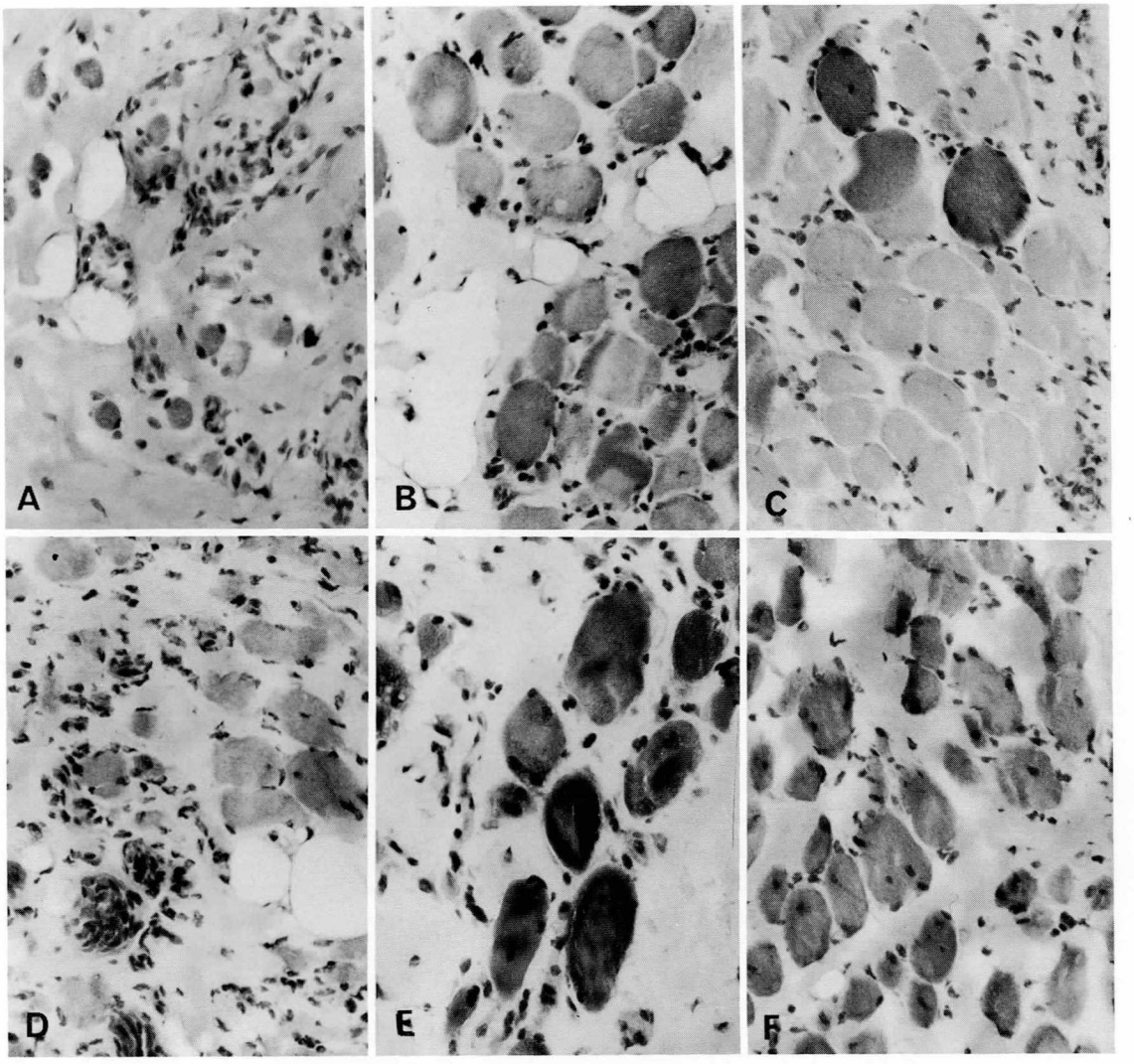


写真１　FCMD と DMD の剖検筋の比較
両例とも15歳で死亡した。HE 染色（×31）
A：FCMD　上腕二頭筋
B：FCMD　横隔膜
C：FCMD　肋間筋
D：DMD　上腕二頭筋
E：DMD　横隔膜
F：DMD　肋間筋

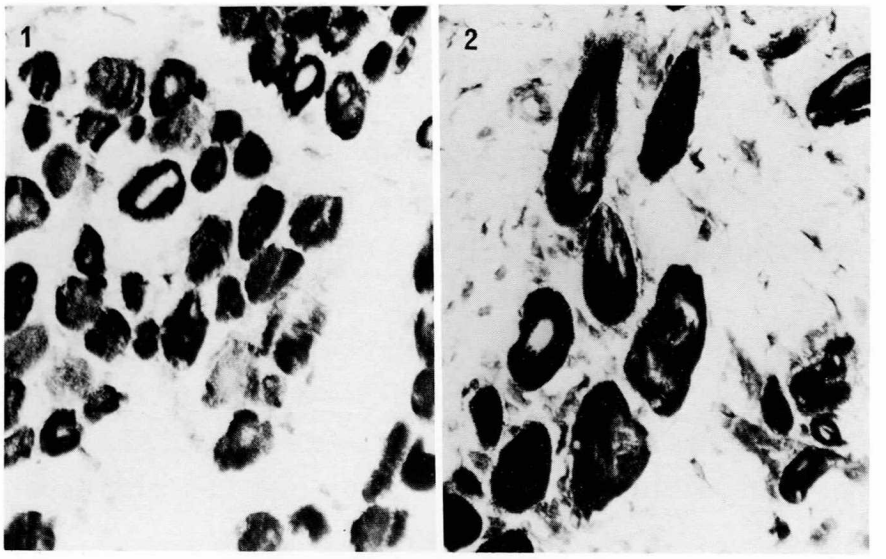


写真2　FCMDとDMDの横隔膜
NADH—TR染色、×31
1：FCMDの横隔膜
2：DMDの横隔膜

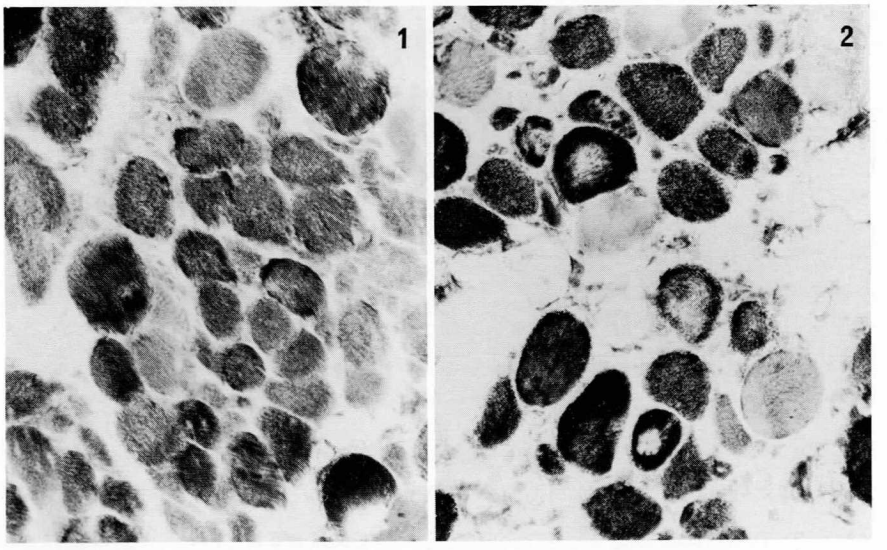


写真3　FCMDとDMDの肋間筋
NADH—TR染色　×31
1：FCMDの肋間筋
2：DMDの肋間筋

〔考　　察〕

DMDにおける呼吸不全は動脈血酸素分圧の低下と炭酸ガス分圧上昇を特徴とする肺胞低換気像を呈することは周知の事実である。肺胞低換気の原因としては呼吸筋変性萎縮と脊柱変形がその主因とされる。我々はここ数年来本研究班で、DMD呼吸筋を組織化学的に検索し、横隔膜と肋間筋には著しいジストロフィー変化が見られる上に、残存した筋にはセントラル・コアがみられ、コア部では収縮機構を欠き、みかけ程には筋としての機能を果たしていないと考えられることを報告してきた。

第2の（肺胞低換気の）原因としてあげられる脊柱変形については、今回の剖検症例、表1の15例のうち少く共4例で著明な変形を伴っているのに肺胞低換気像を呈さないことから、FCMDにおいては脊柱変形は呼吸機能に決定的な影響を及ばさないと推定される。

今回の結果からは、FCMD患者が呼吸不全におち入りにくい原因としては、呼吸筋（特に肋間筋）がDMDに比しよく保たれていることに起因することが示唆された。

FCMDの死因を現在までに報告された剖検26例でまとめると、平均年令は11.2歳、肺炎が14例（54%）、窒息2例（8%）、心肺不全2例、腹膜炎1例、感染症6例（23%）であった。篠田は心肺不全で死亡した2例、向山は昨年本会で心不全で死亡した1例を報告しており、我々の1例を加えると心不全はFCMDの死因として無視しえないと考えられる（表4）。

表4　現在までに報告されたFCMD剖検例の死亡原因

FCMD26剖検例の死亡時平均年令	11．2歳
死亡原因	
肺炎	14例（54%）
窒息	2（8%）
心肺不全	2（8%）
腹膜炎	1（4%）
感染症	1（4%）
不明	6（23%）

〔結　　論〕

1．動脈血ガス分析所見を15名のFCMDと109名のDMDで比較した。FCMDではDMDに比べ呼吸不全に陥いる例は少なく、その理由としてFCMDにおいては呼吸筋の変性がDMDに比べ軽微であるためと推定された。

2．心不全で死亡したFCMDの心筋にDMDの場合にみられると同様の線維化を認めたので、心不全はFCMDの死因として今後注目すべきである。

プロジェクトII

機能障害進展過程と臨床評価

Duchenne型筋ジストロフィー症の入院、および外来の進展度合について。

国立療養所西別府病院
三吉野 産治　裵 徳也
樋口 重典　陳 正貴
中村 俊郎　羽田 明
下村 正彦　折口 美弘
守田 正和（指導員）
吉田 祐三（理学療法士）

〔目　　的〕

昨年度、本班会議において、early stageのDMD患児、4才～9才の9例について、14ケ月間の経過を追跡し、ADL評価、10m走行、階段の昇り、降り、立ち上りの所用時間について、比較検討した結果について、報告した。

今回は、同じくearly stageのDMD患児の入院患児9例と、外来患児5例について、比較検討したので、その結果を報告する。

〔対　　象〕

表1に示すDMD患児の入院患児は、定期的に訓練療法を受けて、規則的な共同生活をしている。その内訳は、6才が4例、7才が1例、8才が2例、9才が2例で、全員男子、障害度は、stage 1が5例、stage 2が3例、stage 3が1例である。外来患児は、家庭内で日常生活をしていて、訓練療法は受けていない。その内訳は、5才が1例、6才が1例、7才が2例、9才が1例で、全員男子、障害度は、stage 1が1例、stage 2が4例である。

〔方　　法〕

1．ADLは、100点法の規定に従って、全ての動作を測定評価した。

2．10m走行は、訓練棟の床面を利用して、所用時間を測定した。

3．立ち上り時間は、患児を仰臥位から、立ち上らせ、この動作をビデオに録画した後で再映し、3回反復して、平均の所用時間を求めた。

4．階段の昇り、降りは、奥行31.5cm、高さ16.5cmの階段を、10段階で実施し、所用時間と動

表1

Adm. case		age	sex	stage
1.	M.M.	6.0/12	M.	2
2.	M.T.	6.4/12	M.	1
3.	T.S.	6.7/12	M.	1
4.	M.A.	6.10/12	M.	1
5.	K.Y.	7.11/12	M.	1
6.	T.I.	8.8/12	M.	2
7.	H.K.	8.9/12	M.	2
8.	M.O.	9.1/12	M.	3
9.	K.E.	9.11/12	M.	1

O.D. case		age	sex	stage
1.	Y.T.	5.0/12	M.	2
2.	K.A.	6.4/12	M.	1
3.	O.T.	7.7/12	M.	2
4.	S.K.	7.7/12	M.	2
5.	M.T.	9.2/12	M.	2

作を、「昇り」と「降り」の別々に記録した。

以上の5項目について、約6ケ月間の経過を追跡した。

〔結　　果〕

1．ADL（100点法）による経過（図1）；丸い印が入院患児の平均値、三角の印が外来患児の平均値。入院患児では、78.9±10.31%から83.1±7.07%の範囲で、その差は4.1%、外来患児は84.0±7.27%から88.5±7.42%の範囲で3.5%となり、2つのグループの間の差は、0.6%で有意の差はない。

2．10m走行（図2）：入院患児の平均値は5.88±1.95から7.88±4.90で、その差は、2.00秒。外来患児は、4.85±0.82から5.78±1.09で、その差は0.93秒で、あまりバラツキが無い。入院患児と、外来患児との差は、ほぼ1秒程あるが、その推移の傾向は、この6ケ月間では、差がみられない。

3．階段の「昇り」（図3）；入院患児の症例8が他の8例より、著しい遅れがあるので、その平均値が中央に位置していない。又、6.5ケ月目に、階段の昇りは不可能な状態に成ったので、8例での平均値である。約6ケ月間全体の平均値は、入院患児で、25.2秒、外来患児で、12.4秒で、その差14.8秒。又、入院患児では、21.2±18.2秒から29.4±2.90秒で、その差8.3秒、外来患児で、8.8±5.6秒から15.8±10.8秒で、その差7.0秒。つまり、2つのグループの約6ケ月間

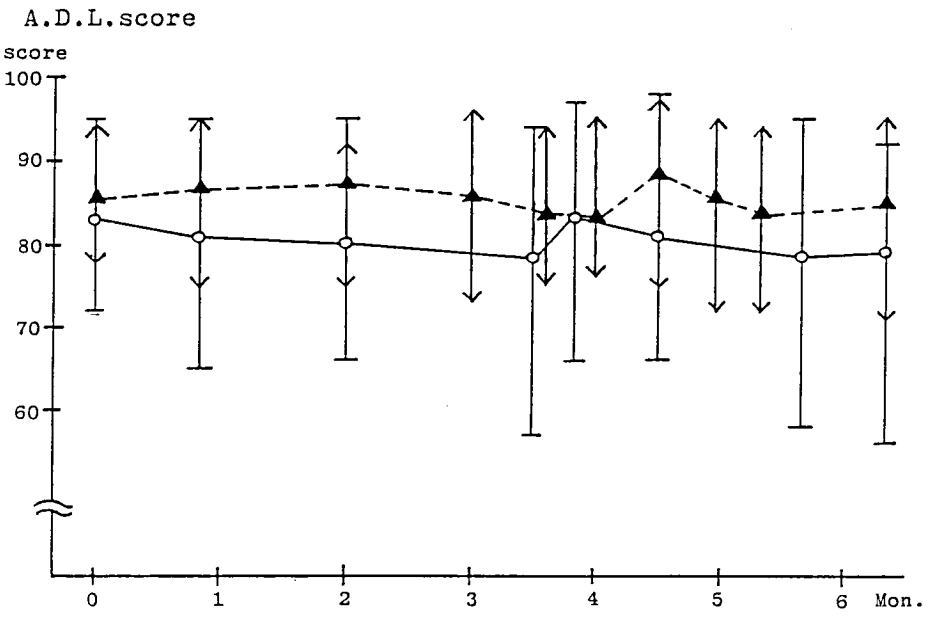

A.D.L.score
score
100
90
80
70
60
0
1
2
3
4
5
6
Mon.

図1

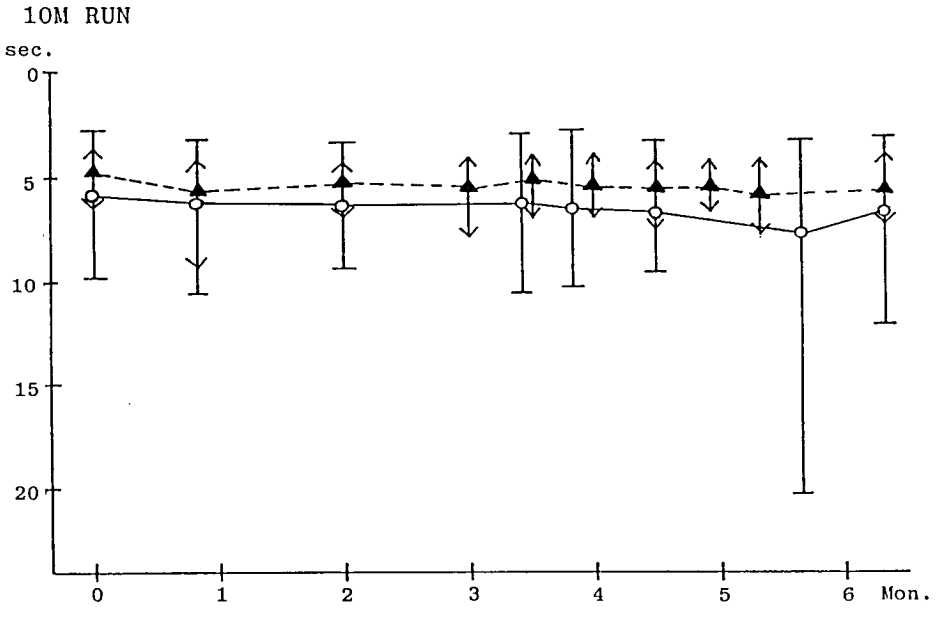

10M RUN
sec.
0
5
10
15
20
0
1
2
3
4
5
6
Mon.

図2

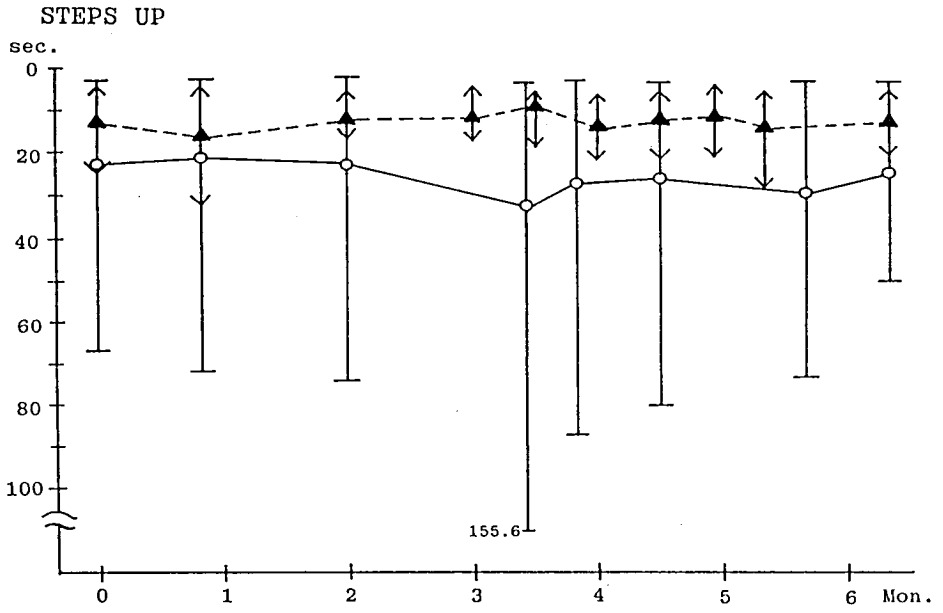


図3

の平均値の差は、14.8秒と、大きな差があるが、その推移での差は、1.3秒と、大きな差は無い。

4．階段の「降り」（図4）；同じく症例8に著しい遅れがあるので、その平均値は、中央に位置していない。又、5.5ケ月目と、6ケ月目に階段の「降り」は不可能な状態であった。これも同様に計算し、2つのグループの約6ケ月間全体の平均の差は7.8秒と、やや差が出ているが、その推移での差は1.5秒と、大きな差は無い。（階段の昇り、降り、共に動作も記録しているが、一段づつ交互に行うもの、1段づつ揃えて行うもの、片手又は両手で手すりに、つかまって行うもの、と経過により、様々であるが、とにかく10段階を全て終了するまでの所用時間である。）

5．立ち上りの所用時間（図5）；入院患児の約6ケ月間全体の平均値は17.2秒、外来患児は9.4秒で、その差は、7.8秒である。入院患児では3.11±2.31秒から3.97±3.15秒で、その差0.86秒、外来患児で2.10±0.49秒から3.42±1.74秒で、その差1.32秒と、その推移での差は、少ない。

以上5項目についての測定値（表2）を縦に経過月数を、横に、①ADL，②10m走行，③立ち上り時間，④階段の昇り，⑤階段の降り、とそれぞれの所用時間、評価点数を示した。

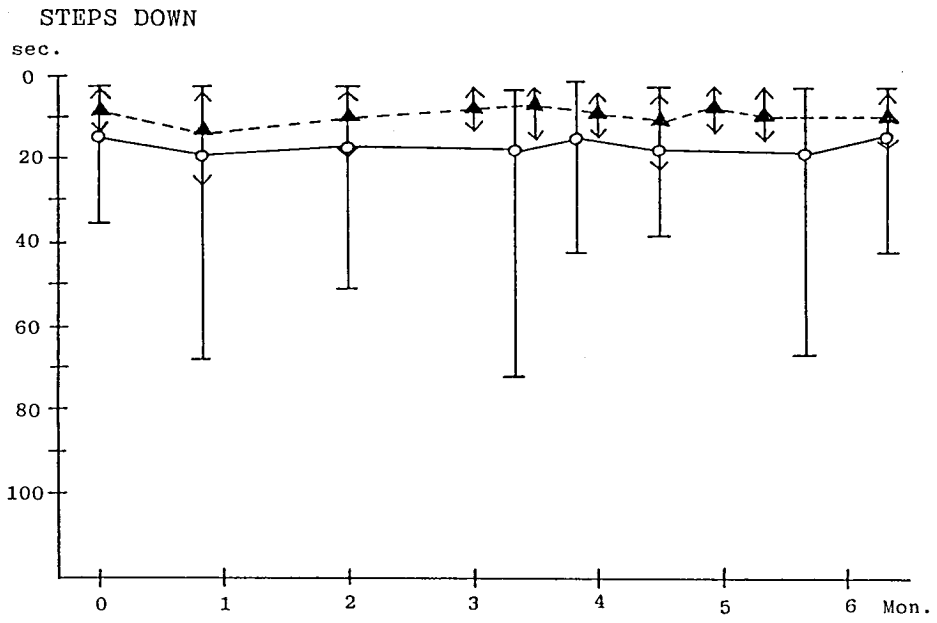

STEPS DOWN
sec.
0
20
40
60
80
100
0
1
2
3
4
5
6
Mon.

図4

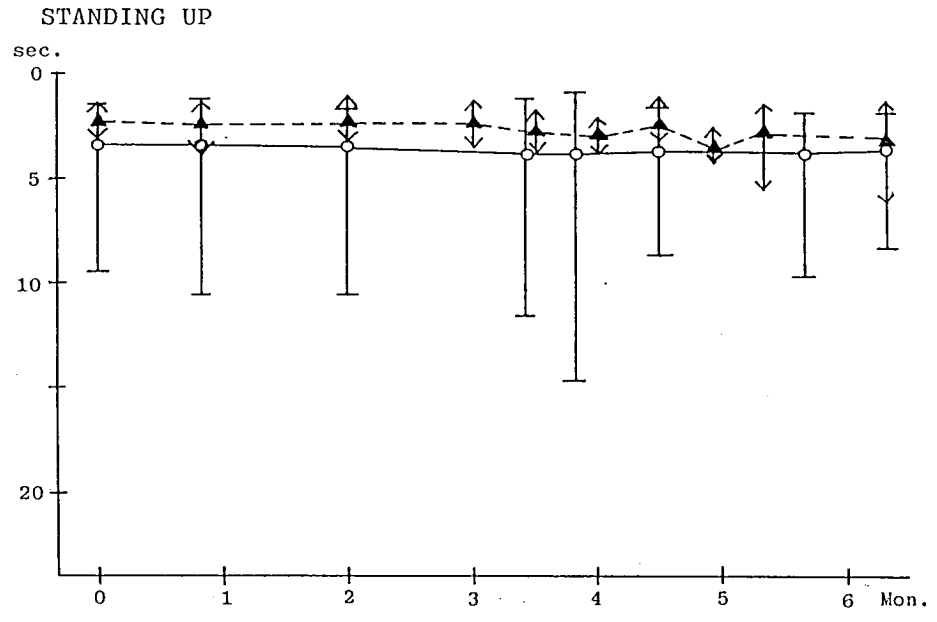

STANDING UP
sec.
0
5
10
20
0
1
2
3
4
5
6
Mon.

図5

表2

	A.D.L. (score)	10M run (sec.)	Standing up (sec.)	Steps up (sec.)	Steps down (sec.)
Adm. group					
0 Month	83.1±7.07	5.88±1.95	3.11±2.31	21.7±13.6	14.1±9.7
1	81.0±8.37	6.01±2.10	3.37±2.76	21.1±19.9	19.8±19.2
2	80.2±8.19	6.31±2.08	3.44±2.70	22.9±21.5	16.9±14.2
3.5	78.8±9.99	6.22±2.30	3.97±3.15	32.3±45.1	19.4±20.6
4	83.0±10.17	6.53±2.61	3.95±4.04	27.3±25.9	15.6±12,9
4.5	81.1±9.39	6.74±2.11	3.80±2.65	26.0±22.9	17.5±13.3
5.5	78.9±10.31	7.88±4.90	3.95±2.80	29.4±29.0	19.4±19.7
6.5	79.1±8.85	6.71±2.70	3.59±2.14	21.1±18.2	14.7±12.3
O.D. group					
0 Month	85.8±6.17	4.85±0.82	2.10±0.49	11.3±6.4	10.0±3.4
1	86.6±6.89	5.58±1.90	2.42±0.79	15.8±10.7	13.7±9.6
2	87.2±6.31	5.18±0.83	2.22±0.81	11.7±4.8	9.4±7.1
3	85.8±7.49	5.50±1.28	2.28±0.73	11.3±4.9	8.0±3.0
3.5	84.6±6.02	5.14±0.90	2.62±0.50	8.8±5.6	7.5±5.6
4	84.4±6.08	5.34±0.74	2.80±0.53	13.1±5.6	8.9±3.6
4.5	88.5±7.42	5.52±0.74	2.42±0.56	12.5±6.1	10.2±6.2
5	85.8±7.78	5.44±0.70	3.30±0.41	11.6±6.3	7.7±2.7
5.5	84.0±7.27	5.78±1.09	2.93±1.64	14.8±8.9	9.9±3.9
6.5	85.4±8.39	5.66±1.17	3.42±1.74	12.6±6.3	9.1±3.9

〔考　　察〕

DMD患児での、入院患児と外来患児の病状の進展度合の比較をしたが、未だ訓練、治療の効果判定として何が適当な指標か、十分な確証はないが、一応、昨年度に行った、5項目について調査した。

訓練療法と、規則的な共同生活をしている入院グループと、家庭内で、自発的な活動できる範囲内で日常生活をしている外来グループを比較検討した訳であるが、今回の結果では全般的に、外来患児グループの方が、平均値は好成績を示した。これは、症例数が少ない事と、入院患児の症例8がstage 3で、より進展している状態にある事に理由があると思われる。しかし、全体の推移をみると、入院グループと、外来グループの間には、大差がない。又、約6ケ月間の経過だけなので、短期間では、はっきりと言い切れないが、早期でのDMD患児では、訓練、治療の面から見ると、早くから入院させても、大差は無いと思われた。

Duchenne型筋ジストロフィー症の運動機能障害進展過程の分析

—罹病期間との関連から—

国立療養所鈴鹿病院内科　　飯田光男
印東利勝

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（DMD）の運動機能障害進展過程はある程度獲得された運動機能が10数年の経過を経て漸次崩壊へ至る過程として把握することができるが、我々はその定量的評価に運動年令評価法がすぐれていることを報告した[1]。また、この評価法を用いることで本症の運動機能障害の進展過程は正常児の運動機能発達と丁度正反対の方向をとることも明らかにした[2]。以上の点を踏まえて、我々は今回本症の運動機能障害の進展過程が罹病期間といかなる関係を有するかについて同様の方法を用いて検討を行なったので報告する。

〔対象と方法〕

対象はDMD57例である。年令区分では9歳1例、10歳台45例、20歳台11例であり、上田機能障害度区分[3]ではII 5例、III 2例、V 7例、VI 14例、VII17例、VIII12例であった。罹病期間では4年1例、5～6.9年1例、7～8.9年4例、9～10.9年10例、11～12.9年11例、13～14.9年12例、15～16.9年9例、17～18.9年5例、19年以上3例、不明1例であった。上記症例に対し運動年令評価法を施行した[1)2)]。運動年令評価法とは正常児の運動機能発達に伴う代表的な要素的運動項目を運動機能がほぼ完成する生後72か月まで原則として生後1か月ごとに区分し、各要素的運動項目に得点を配置し、その得点の合計は正常児ではその月年令に一致するように作製されているものである。従って正常児では生後72か月以内ではその運動年令得点はそのまま月年令を示すことになるが、運動機能障害を有する場合はこの評価法を施行することにより運動年令として生後何か月の正常児の運動機能に相当するかを算定するものである。

次にこの72か月にわたる正常児の運動機能発達過程で獲得される要素的運動項目を1～3か月、4～6か月、7～9か月、10～12か月、13～18か月、19～24か月、25～36か月、37～54か月、55

～72か月の9段階に時期別区分を行ない、各段階それぞれに包括される要素的運動項目数のうち、検査時に遂行し得た項目数を取り上げ、各段階ごとに（遂行し得た運動項目数／包括運動項目数）×100（%）を算出し、運動項目遂行率（遂行率）とし、罹病期間区分ごとに検討を行なった。

〔結　　果〕

(1) 罹病期間4.9年以内の例での遂行率（Fig. 1）.

運動年令12か月までの運動項目の遂行率は100%、13～18か月80%、19～24か月67%、25か月以上20%以下であった。

(2) 罹病期間5～6.9年の遂行率（Fig. 2）.

運動年令9か月までの遂行率100%、10～12か月90%、13～18か月50%、19～24か月33%で、25か月以後は28%以下であった。

(3) 罹病期間7～8.9年の遂行率（Fig. 3）.

運動年令1～3か月71.0±26.8（平均値±標準偏差）%、4～6か月63.8±22.9%、7～9か月71.0±26.9%であった。さらに10～12か月47.5±34.9%で、以後急速に遂行率は低下した。

(4) 罹病期間9～10.9年の遂行率（Fig. 4）.

運動年令1～3か月72.4±24.4%、4～6か月59.8±22.6%、7～9か月63.9±23.1%、10～12か月31.0±17.6%、13～18か月以後0%であった。

(5) 罹病期間11～12.9年の遂行率（Fig. 5）.

運動年令1～3か月61.9±26.7%、4～6か月59.3±18.7%、7～9か月59.5±14.4%、10～12か月25.5±27.1%、13か月以後では10%以下であった。

(6) 罹病期間13～14.9年の遂行率（Fig. 6）.

運動年令1～3か月47.2±28.8%、4～6か月45.1±23.4%、7～9か月42.8±27.3%、10～12か月20.0±28.2%、13～18か月以後は数%以下であった。

(7) 罹病期間15～16.9年の遂行率（Fig. 7）.

運動年令1～9か月40%以下、10～12か月数%、13か月以後は0%であった。

(8) 罹病期間17～18.9年の遂行率（Fig. 8）.

運動年令1～3か月31.2±16.8%、4～6か月30.8±16.3%、7～9か月34.2±19.4%、10～12か月10.0±12.6%で、以後は0%であった。

(9) 罹病期間19年以上の遂行率（Fig. 9）.

運動年令1～9か月20%台、10～12か月以後は数%以下であった。

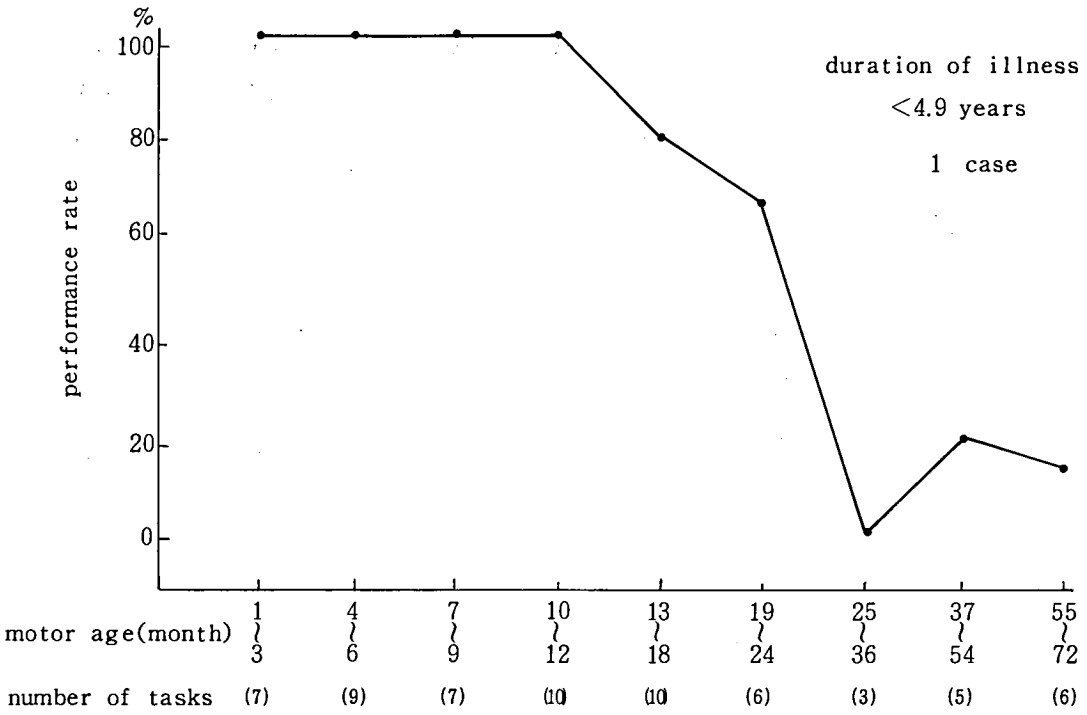


Fig.1 The performance rate of motor tasks

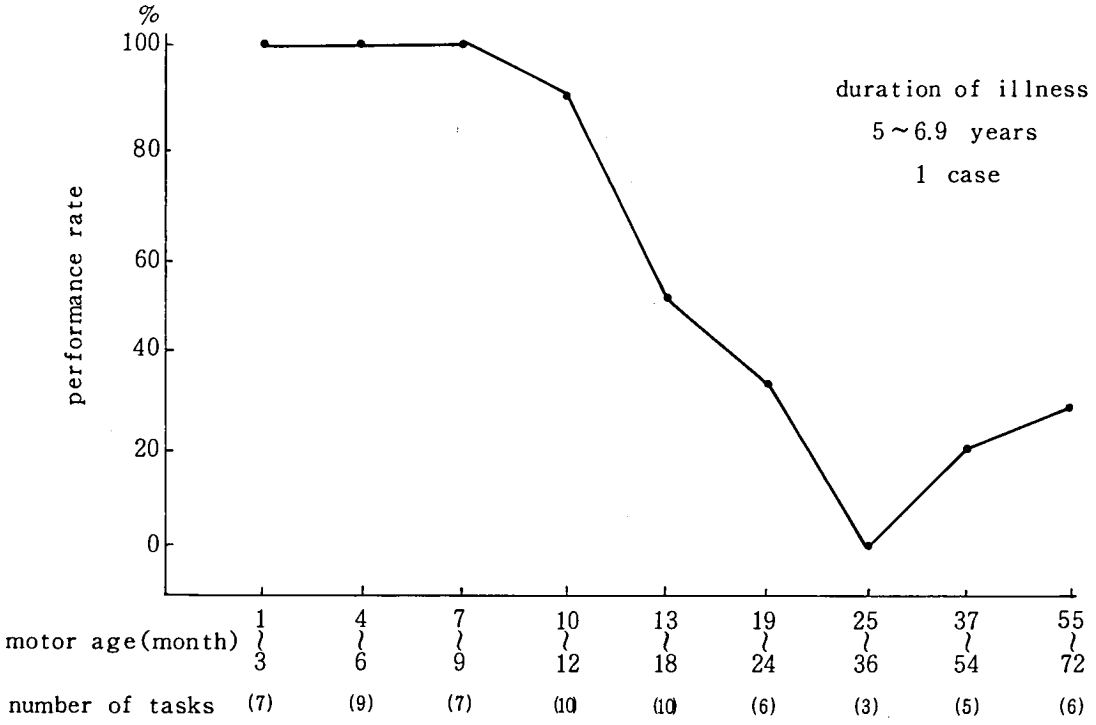


Fig.2 The performance rate of motor tasks

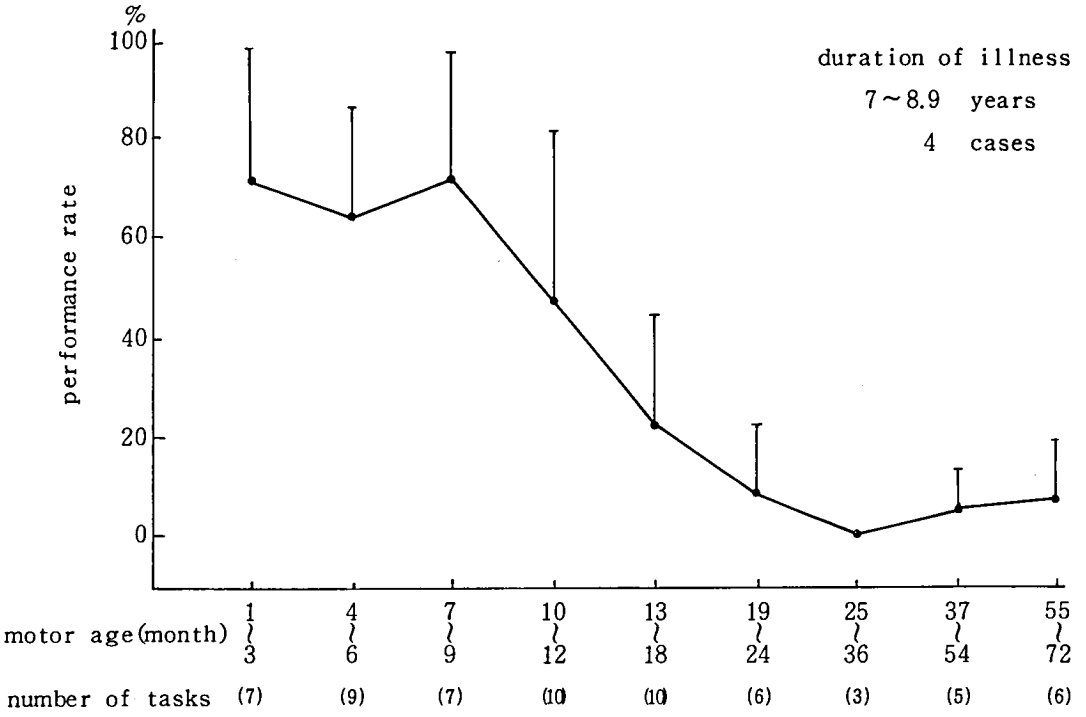


Fig.3 The performance rate of motor tasks

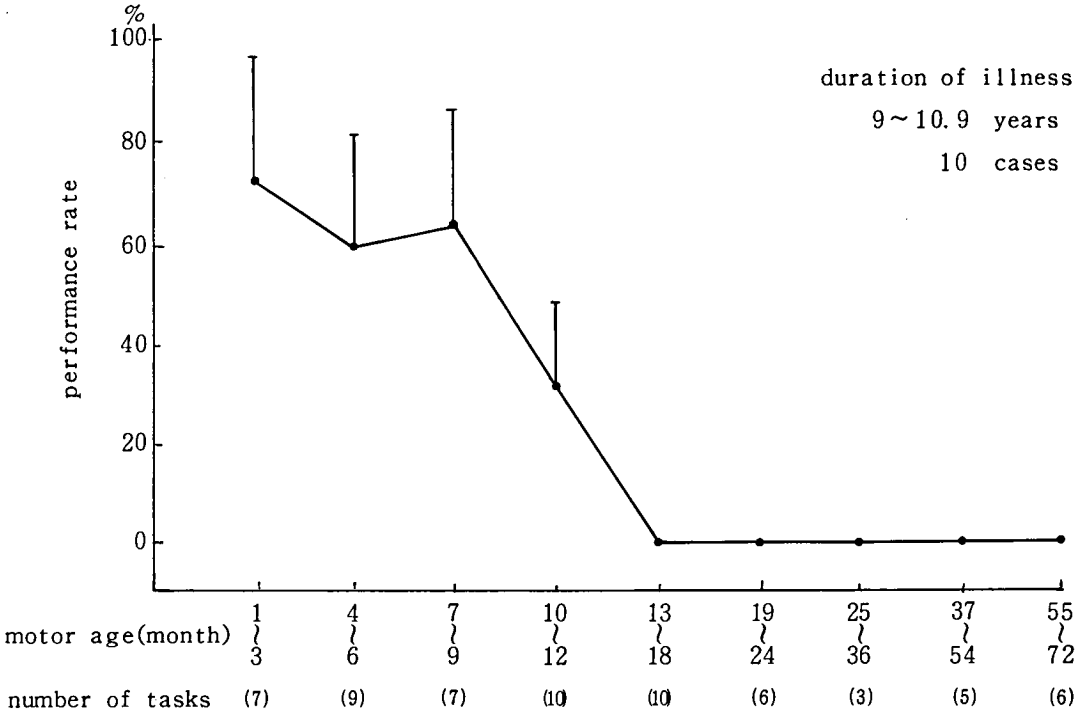


Fig.4 The performance rate of motor tasks

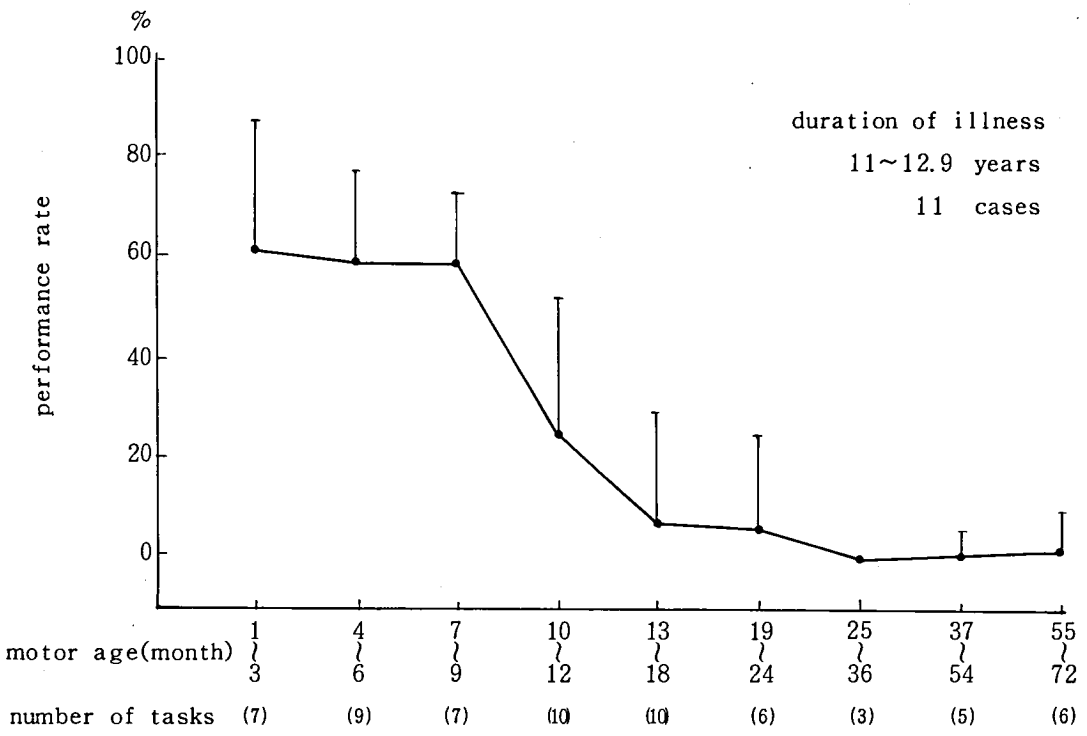


Fig.5 The performance rate of motor tasks

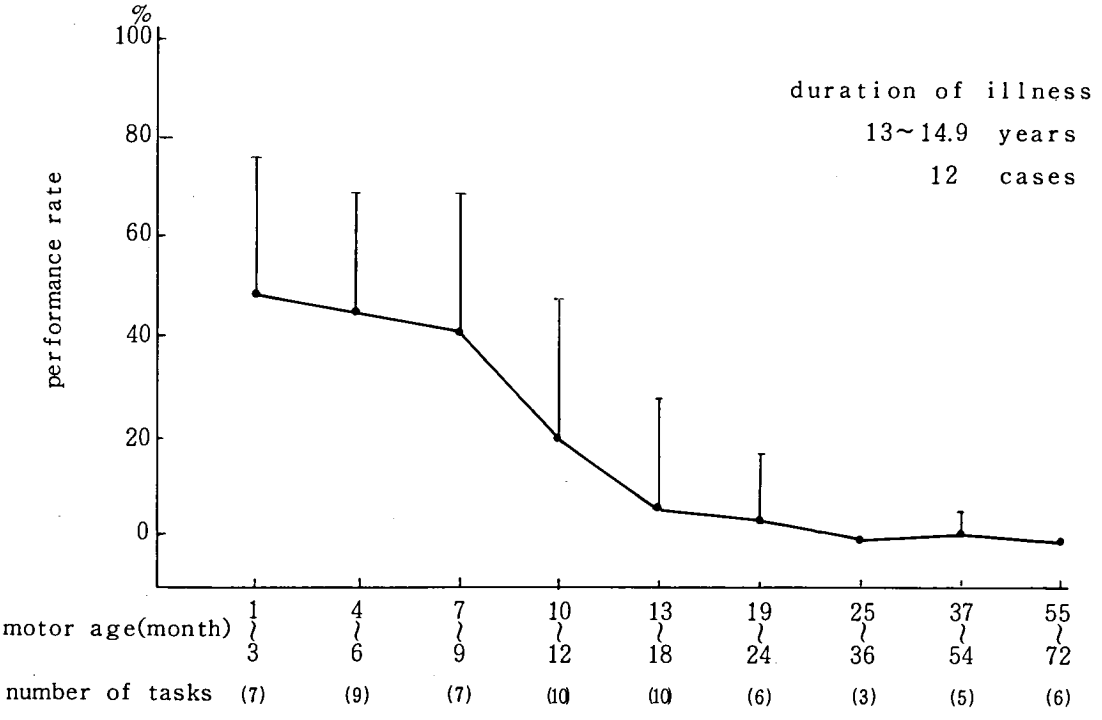


Fig.6 The performance rate of motor tasks.

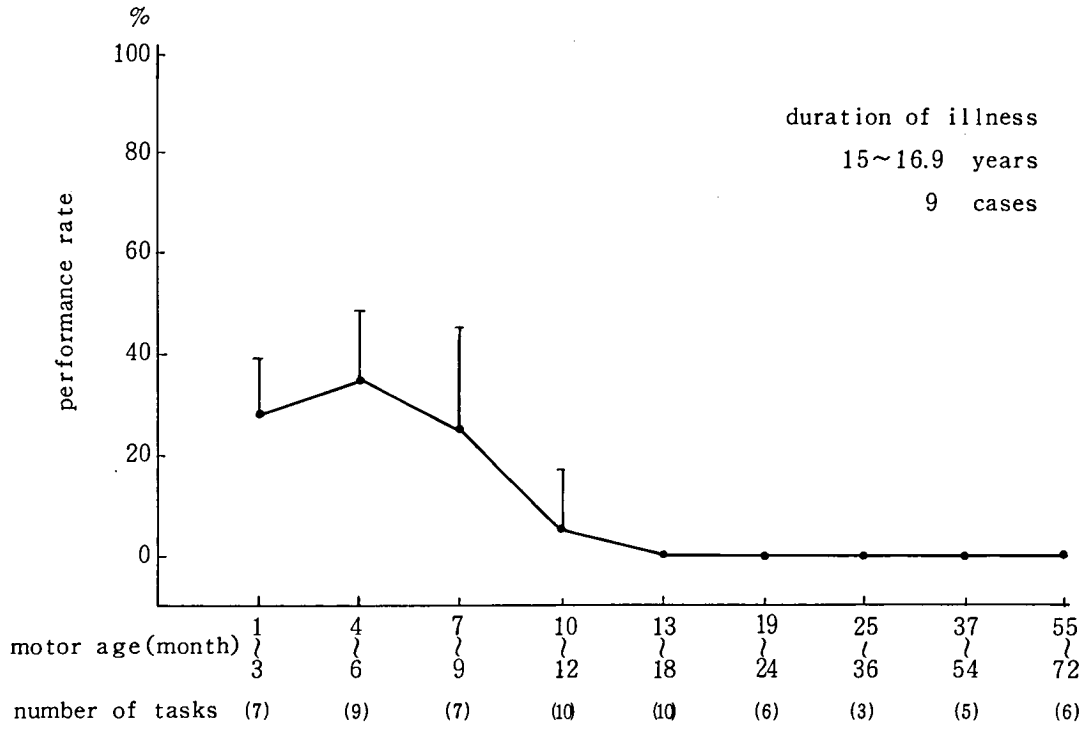


Fig.7 The performance rate of motor tasks

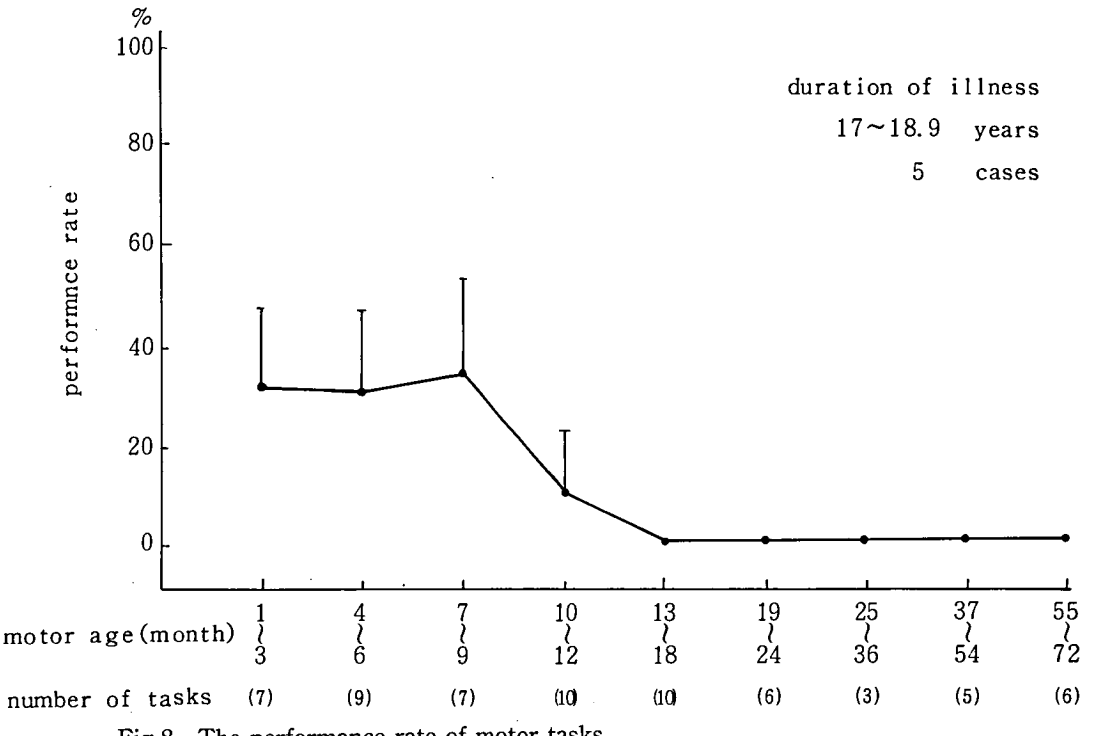


Fig.8 The performance rate of motor tasks

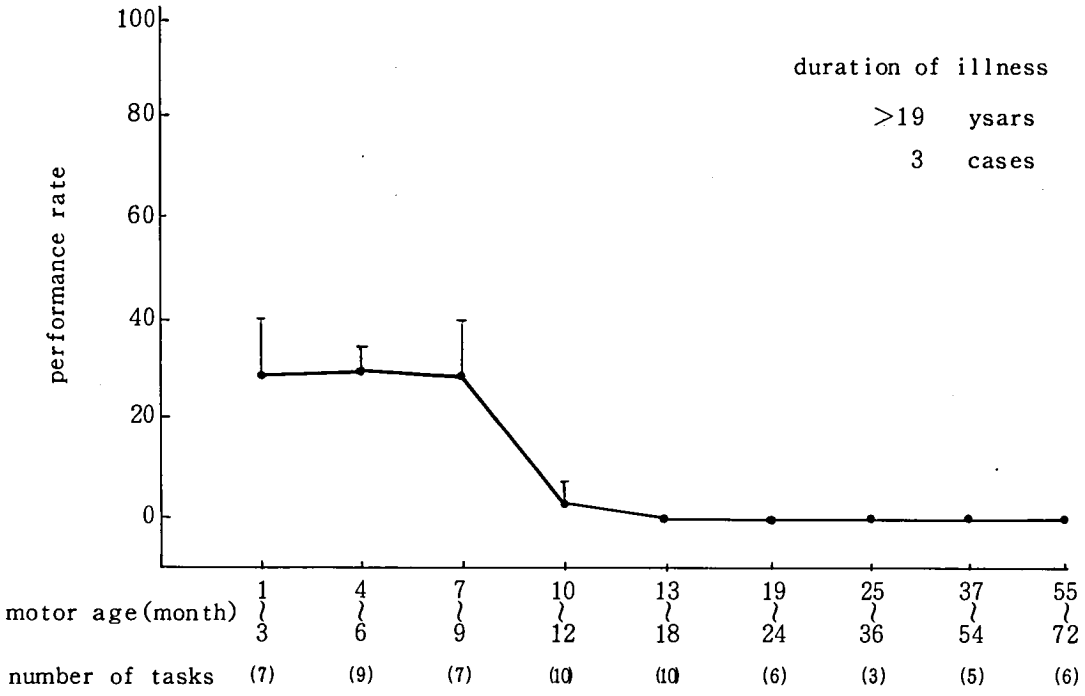


Fig.9 The performance rate of motor tasks

〔考　　察〕

DMDの運動機能は罹病期間が長期になるにつれ低下するが、今回の検討ではその低下の経時的推移には一定のパターンが存在することが推定される。即ち運動年令1～9か月までの3段階に区分される運動項目の遂行率の低下度は緩慢かつ概ね併行して低下しており、罹病期間が15年以上を経過してもなお20～30%台の遂行率が維持されている事実である。これに対し、運動年令10か月以上での運動年令区分では遂行率は経時的にほぼ着実に低下し続ける傾向を有することである。即ち運動年令評価法によるDMDの運動機能障害の経時的分析では運動年令9か月以内の低月令に包括される運動項目と運動年令10か月以上に包括される運動項目とで、その障害の経時的変化の様態にはかなり差異がみられることがわかる。高柳ら[4]（1979）はADLのうち首すわり、坐位保持が他のADL項目に比し障害度がきわめて低率であるとしているが、このいずれの動作も運動年令では生後9か月以内に獲得される運動項目であることは明白である。また本症で最後まで残存する筋力は下肢屈筋群と体幹筋群の筋力である[5]とされるが、実際にはさらに手指の巧微運動に寄与する筋群、項部筋群の筋力も多少とも残存しているものであり、これらの機能があいまって坐位保持動作、首のすわり、電動車椅子のボタン操作等が可能になっているもの

と思われる。このことは運動年令評価法での低月令区分に属する運動項目の遂行率と関連があるものと思われる。ともあれ本症の運動機能障害進展過程の分析は運動年令評価法により新しい事実が判明した[1)2)]こともあり、今後さらに詳細に検討する予定である。

〔文　　献〕

1）印東利勝，松岡幸彦，祖父江逸郎
Duchenne型筋ジストロフィー症の運動機能障害進展過程の評価に関する研究.
リハビリテーション医学　20：87, 1983.

2）印東利勝，松岡幸彦，祖父江逸郎：
Duchenne型筋ジストロフィー症の運動機能障害進展過程の分析.
リハビリテーション医学　20：227, 1983.

3）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.

4）高柳哲也，野々垣嘉男，山路兼生，祖父江逸郎，他：PMD(Duchenne　type)の経過からみたADLと障害度．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（班長祖父江逸郎）昭和53年度研究成果報告書．P 83, 1979.

5）福井俊哉，塚越廣，布施滋，村山繁雄：筋ジストロフィーの歩行．神経内科17：438, 1982.

「T—C関係による筋ジストロフィー症筋障害度の定量的評価に関する研究」

国立療養所西多賀病院　佐藤　元
鴻巣　武
菱沼民生
五十嵐俊光

〔目　的〕

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）における臨床的筋障害の性質、程度及びその経過を確実、詳細に評価する方法の確立が望まれる。このためには筋仕事量（T）と筋活動放電数（C）とのT—C関係を求める方法が臨床的には最も適切な方法ではないかと考える。この方法を汎化するため、非侵襲で必要十分な検査方法を開発するのが目的であり、かつ臨床的に応用し被検筋の筋障害度をどの程度まで評価し得るかを検討するのが目的である。

〔方法と対象〕

測定部位は右上腕二頭筋とした。被検者を仰臥位にして肘関節を60°に屈曲させた状態で弱い筋収縮から最大までの筋収縮を4段階のステップ状の等尺性筋収縮を行なわせてT及びCを導出した。Tの導出は手関節中枢側に非伸展性バンドを固定し筋力計を介して、A/D変換後コンピュータに入力した。Cの導出は上腕二頭筋筋腹中央部に当施設で試作した双極突出型表面電極を配置した。この際、上腕二頭筋の骨付着部、肘関節の支点、電極の位置及び筋張力の方向は全て同一の平面上にあるようになされる。Cは筋電計で増幅後、筋活動放電数のカウンターを介してTと同時にコンピュータに入力される。Tはさらに大人、小児にも実際の筋張力測定が適切であるよう筋の骨付着部位、張力測定固定バンド部位及び支点距離が実測され、テコの原理を応用して上腕二頭筋の実際の筋張力が計算される。Cの導出に用いる双極突出型電極は電極の表面が白金クロム処理され、電極の直径は2㎜、突出長は3㎜、双極電極間距離は2㎜の形状である。Cは毎秒ごとのパルス数をコンピュータにて解析され、Tは筋張力を一定時間保持した筋仕事量として解析される。さらにレコーダにはCとTの各々のプロットと一次回帰直線が描かれると同時に、この直線の勾配aと相関係数も表示されるシステムを当施設において汎化した。対象者は

健常者86名（5～28才男子）、およびDMD患者（4～28才）40名である。

〔結　　果〕

健常者86名についてCを縦軸に、Tを横軸に各々プロットとすると同一被検者ごとにほぼ同一の直線上にプロットされ、TとCの間にはC＝aT＋bの式で表わされる直線関係が全ての例にみられた（aはこの直線の勾配、bはback ground activityでその都度一定の値を示す）。bが0となるよう平行移動させると健常者86名ではaの値は1.90±0.25の範囲にあった。筋張力が中等度の者ほどこの範囲の比較的中央の値をとる。

DMD40例について年令と上腕二頭筋の最大瞬発力、a値と年令、上腕二頭筋最大瞬発力、機能障害度（8ステージ法）及び上肢機能障害度（水平法）との対応関係を検索した。図1には縦軸に上腕二頭筋最大瞬発力を、横軸に年令を各々プロットした。最大瞬発力は12～13才に最大のピークをもつ傾向がみられるが、同一年令において最大瞬発力を示す値は個人差が極めて大きい。図2には縦軸に年令を、横軸にa値を各々プロットした。年令とa値との相関度は0.596であり、あまり高い相関関係は得られない。同一年令におけるaの示す値は個人差が大きい。図3には縦軸に上腕二頭筋の最大瞬発力を、横軸にa値をプロットした。最大瞬発力とa値の間には負の相関となり、相関度は−0.633であった。両者の関係は比較的大きな分散を示している。図4には機能障害度分類（8ステージ法）を縦軸に、a値を横軸に各々プロットした。ステージとa値の

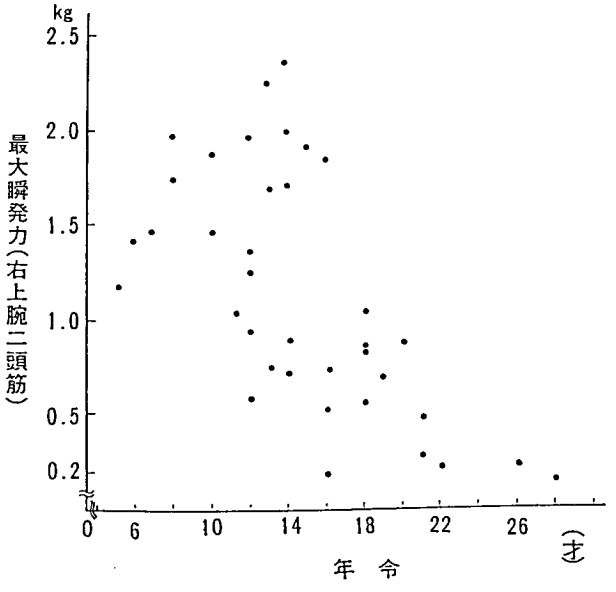


図1　上腕二頭筋最大瞬発力と年令の関係

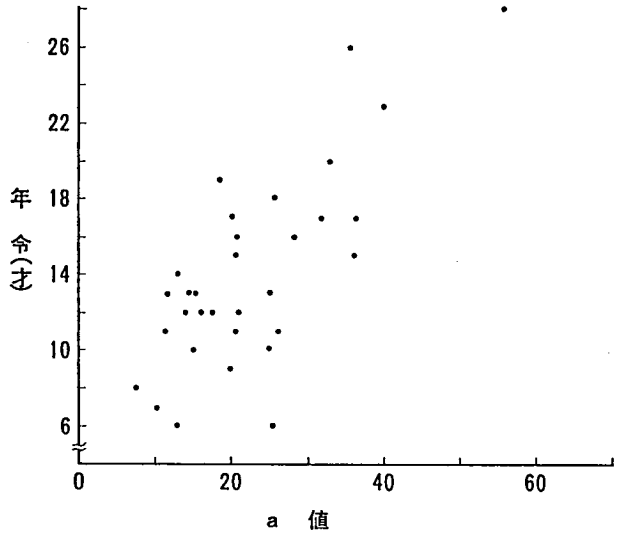


図2　年令とa値の関係

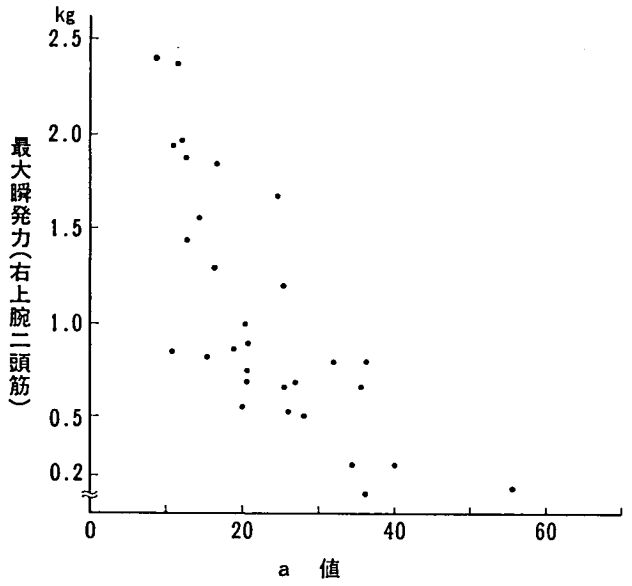


図3　上腕二頭筋最大瞬発力とa値の関係

間には指数関数に近似の回帰直線が得られ、指数回帰ではその相関係数は0.902である。ステージ1から4まではステージが増加するにつれてa値は比較的緩慢な上昇を示し、ステージ5以上ではa値は急に増加を示す。各ステージ内のa値の分布ではa値が低い程、そのステージ内での機能障害が軽く、逆にa値が大きい程機能障害が大きくなる傾向を示す。図5には縦軸に上肢機能障害度（水平法）を、横軸にa値を各々プロットした。上肢機能障害度とそのステージにおけ

るａ値の平均値はほぼ直線に近い関係を示し、相関度は0.924である。ステージが増加するにつれて各ステージ内のａ値の分散は広がりを示す傾向にあるが、同一ステージ内では機能障害度との結果と同様に、ａ値が小さい程上肢機能障害度が比較的小さく、逆にａ値が大きいときは上肢機能障害度が比較的大きい傾向を示す。ステージ１～６に対するａ値は各々、13.3±2.9、19.9±3.4、22.6±3.3、28.5±3.9、33.4±2.6、43.2±8.6である。

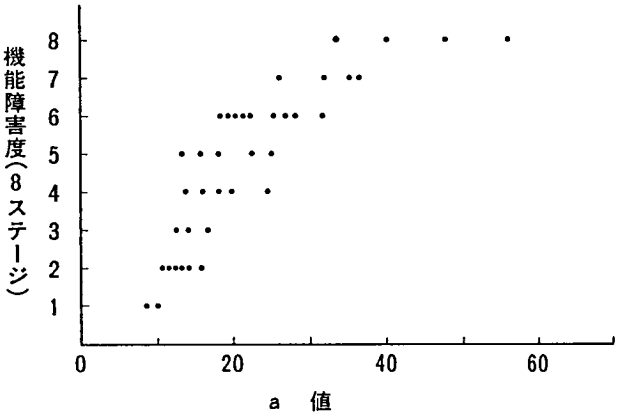


図４　機能障害度とａ値の関係

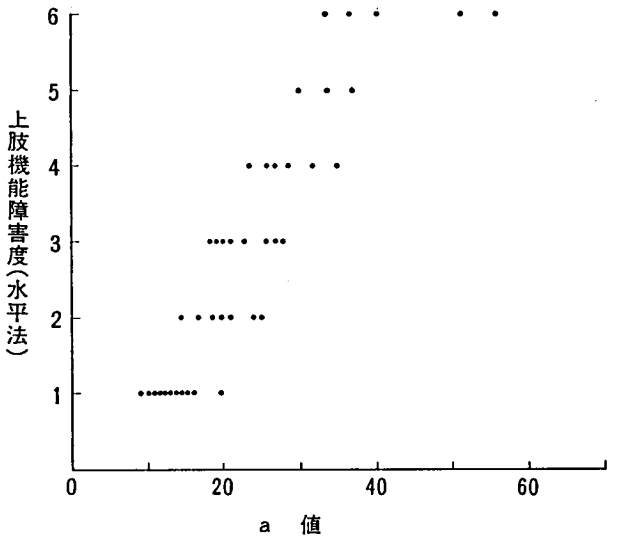


図５　上肢機能障害度とａ値の関係

〔考　　察〕

人間が一定の運動をするためにそれに相当する筋でのエネルギー産生を要する。即ち筋細胞の電気的興奮としての電気的エネルギーから実際の筋収縮に至る機械的エネルギーに変換がなされて運動の形となる。T—C関係検査は筋活動放電数と実際の筋仕事量を同時に求めて、電気的エネルギーから機械的エネルギーに変換がなされるエネルギー変換の係数であるa値を測定することにより筋細胞の電気的興奮とこれによる筋収縮に至るまでの筋細胞における過程関連を定量的に観測している。正常の筋細胞ではエネルギーの変換の効率は高いレベルで一定の範囲に維持されるが、DMDでは変換の効率が低いため、ある一定の筋仕事をするには正常の筋細胞よりもより多くの電気的興奮（筋活動放電数）を要するものと言える。T—C関係におけるa値はこの反映として表現され、筋障害が進行するにつれて増加を示す。昨年度の報告ではDMDの多くを占める患児と同一年令層を有する6～12才の健常男児60名において求めたa値は1.76±0.17としたが、今年度は5～28才の年令まで広げたa値を求めると1.90±0.25となった。12～13才の年令層ではa値の度数分布の中央値に近いが、この年令より高い者と低い者ではやや中央値からずれている。

上腕二頭筋最大瞬発力と年令の関係では12～13才に最大のピークをもつ傾向がみられるが、a値と年令の関係からはその傾向は認められず、加令と共にa値は単純に増加を示している。即ち被検筋の筋障害は加令と共に徐々に進行していることが判る。上腕二頭筋の最大瞬発力とa値の間は負の相関関係にあり、最大瞬発力が減少するにつれてa値の増加の度合が大きくなり筋障害の程度がより大きくなっている。しかし最大瞬発力のみの評価法では被検者の意思次第で変化するなど不定要素が大きい。さらに最大瞬発力は筋仕事量の一側面を観測しているに過ぎず、a値の如く正常値を基準とした筋障害度の評価とは異なり相対的評価をしているに過ぎない。

機能障害度分類（8ステージ）とa値の間には指数関数に近似の関係が得られたが、ステージ4～5付近からステージの進行と共にa値の増加の割合が異なっている。機能障害度が軽い段階では被検筋のa値の増加が緩慢であり、筋障害の度合が比較的緩慢に進行している。しかしステージが増加するにつれてa値の増加は大きくなり、被検筋の障害度が比較的急激に進行を示している。ステージ5付近から被検筋の障害が急速に進行を始めるものと思われる。

上肢機能障害度とa値の間にはほぼ直線の関係が得られたことから、上肢機能障害度とa値による被検筋の障害度とはほぼ比例していることが判った。筋力測定による評価では比較的上肢機能障害度が小さい段階では検出が困難であったがa値を求めることにより、より詳細に評価し得ることが判った。図6に上肢機能障害度分類におけるT—C関係直線の勾配aの分布を示した。各ステージ内でのa値は機能障害度が比較的軽い場合は小さく、逆に比較的大きい場合はa値が高くなる傾向を示していた。上肢機能障害度は日常生活動作の大まかな評価法として簡便ではあ

るが、判定には主観が入り得ることや微細な変化の判定には適切な評価が困難である。T—C関係検査では最大の筋力が得られない場合でも主観なしに客観的な表現が可能であり、被検筋の筋障害度をより詳細に数量的表現がなされ得るものと考えられる。

著者らの試作した双極突出型表面電極を用いることにより、より低年令の小児にもT—C関係検査の適応が拡大されるようになった。更に検査システムを汎化することにより検査手技が一層簡便化され、筋力計での測定手技と同様に簡便さで筋障害度の評価がルーチン検査の一環としてなされ得るようになった。今後の新しい治療法の開発に際して、a値を示標としてどの程度正常値に近ずくかにより、治療効果を定量的に表現可能な客観的評価手段としてもT—C関係検査は有用なものと思われる。

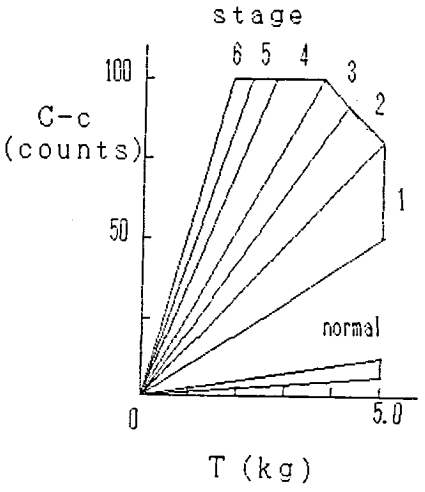


図6　上肢機能障害度とT－C関係

〔ま と め〕

T—C関係検査は

1）a値を指標に正常値を基準として被検筋の筋障害度を客観的定量的に評価される。

2）双極突出型表面電極の試作開発により、従来測定が困難であった小児にも適応が拡大され、生体に無侵襲である。

3）検査システムの汎化により、手技が簡便化されルーチン検査の一環としてなされ得る。

などの有用性をもち、さらにT—C関係検査の意義を明らかにした。

〔文　献〕

1）Kararov D & Gydi V : Dependence of the Discharge Frequency of Motor Units in Different Human Muscles. Electromyogr. Clin Neurophysiol. 16 : 293～306, 1976.

2）Mason R. R : Relationship between EMG potentials and Tension in Abduction of the Little Finger. Electromyography, 9, 185～199, 1969.

3）佐藤元：筋電パルス完全積分計の試作，医用電子と生体工学，7：61, 1969.

4）佐藤元：神経・筋疾患の診断法とその問題点，日本臨床，27；73～81, 1969.

5）佐藤元：進行性筋ジストロフィー症の生理学的側面，神経研究の進歩，20；8～19, 1975.

6）佐藤元　他：T—C関係による神経筋疾患の臨床症状評価の定量化，第6回宮城リハ懇，1981.
7）佐藤元　他：「筋ジストロフィー症の筋障害度の定量的評価に関する研究」筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和56年度報告書，P92，昭和57年3月.
8）佐藤元　他：「筋ジストロフィー症の筋障害度の定量的評価に関する研究」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年度報告書，P102，昭和58年3月.

骨格筋CT所見にもとづくDuchenne型筋ジストロフィー症の病期分類

国立療養所下志津病院
斎藤敏郎
川井　充　本吉慶史
国本雅也　中野今治
桑田隆志

〔目　　的〕

近年、筋疾患の骨格筋に対して、CTスキャンを施行し、その病態の解明に役立てる試みがなされている。われわれは、様々なclinical stageのDuchenne型筋ジストロフィー症（以下DMDと略）の患者に対して、骨格筋のCTスキャンを行ううちに、本症のCT所見には一定のパターンがあり、また障害が進むに伴い、全身の筋はほぼ一定の順におかされていくことに気付いた。本研究の目的は、CTによる下肢および体幹筋の形態的変化にもとづく病期分類を提唱し、これと従来の障害度分類[1)]との対応を検討することである。

〔方　　法〕

1．患者：国立療養所下志津病院に入院または通院中で、病歴、臨床症状、筋電図所見、血清CPK値、筋生検所見により診断されたDMD患者52例を対象とした（表1）。

2．CTスキャン：全身用CTスキャナーTCT60A（東芝）を用いて、以下の条件で撮影を行った。スライス幅1.0cm、スキャン時間9.0秒。X線：電圧120kVp，電流200mA。

標準的なslice levelは次の4つである。

①L_3の椎体の高さ，②恥骨結合より2～3cm上方（股関節、膝関節の拘縮が強い症例では大臀筋が最も観察されやすいlevelを選んだ），③大腿中央，④下腿最大径部。

拘縮の強い症例も可能な限り体軸に垂直なsliceを得るようにつとめた。

表1　対象患者

機能的障害度	例 数	年 齢(平均±S.D.)
1	1	7.0
2	8	8.3 ± 2.8
3	5	9.0 ± 3.4
5	13	10.5 ± 2.2
6	13	12.7 ± 1.6
7	9	18.7 ± 1.4
8	3	20.3 ± 1.4

〔結　　果〕

DMDでしばしば認められるCT所見は、以下の3つである。

1）筋膜で囲まれる面積の減少：これは筋膜で囲まれる筋の体積の減少を示し、診察時、肉眼的に認める筋萎縮に対応する所見であるので、CT所見の上でも筋萎縮と呼ぶことにする。ただし、CT上の萎縮が軽くても、組織学的には著明な筋線維の減少が存在することがある（後述）。ごく軽度の筋萎縮は、CT上となりあう筋の間の境界の明瞭化としてあらわれる。

2）筋膜の内部が、低吸収領域で置換されること：これは、脂肪組織の浸潤に対応する所見と考えられるので、脂肪の浸潤、脂肪組織による置換と呼ぶことにする。低吸収領域の出現のしかたにはいろいろなpatternがあり、びまん性に出現する場合と、虫くい状、霜降り状、縞状に出現する場合がある。このような所見は、DMDでは筋力に比して肉眼的な筋の体積が保たれていることと対応している。本所見は筋によって出現しやすさが異る。すなわち、傍脊柱筋、腓腸筋、ヒラメ筋では本所見がしばしば認められるのに対して、大臀筋、前径骨筋などでは本所見が認められることはまれである。本所見の著明な筋では、病期が進行して筋線維が減少してもCT上の

筋萎縮がおこりにくく、筋膜で囲まれる筋そのものの形態は保たれるのに対して、本所見の乏しい筋ではCT上萎縮がおこりやすい。

3）Selectivity Pattern：歩行不能となる前後に最も著明に大腿部で認められる。萎縮し脂肪化する筋と、変化の軽い筋（しばしば円形化し肥大している）とが混在するpatternをとる。最も残りやすい筋は薄筋であり、ついで縫工筋、半腱様筋、半膜様筋が残りやすい。大腿四頭筋の中では、大腿直筋が保たれる傾向がある。

さて、52例のDMD患者のうち50例は、以下の基準にしたがい、CT上の筋の形態的変化の軽いものから順にA1、A2、A3、A4、A5の5段階に分類できた。

A1：各筋の形態に基本的な変化のないもの。

A2：大腿筋にSelectivity Patternが出現したもの。

A3：腓腸筋は中等度、大臀筋はほぼ完全に脂肪組織で置換されたもの。

A4：大腿屈筋群（薄筋以外）はほぼ完全に、ヒラメ筋は中等度脂肪組織に置換されたもの。

A5：ヒラメ筋または傍脊柱筋がほぼ完全に脂肪組織に置換されたもの。

A1、A2、A3、A4、A5の代表例を図1～5に示す。傍脊柱筋の変化とcalf musclesの変化は、どの段階においてもほぼ同程度であり、本症において両者の病変はほぼ平行して進行するものと思われる。

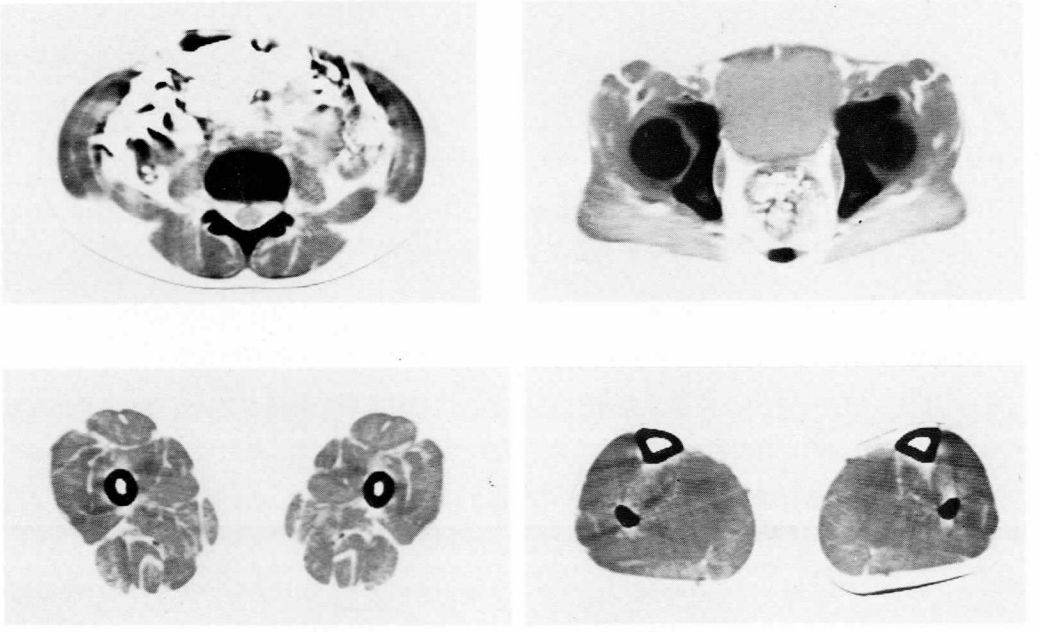


図1

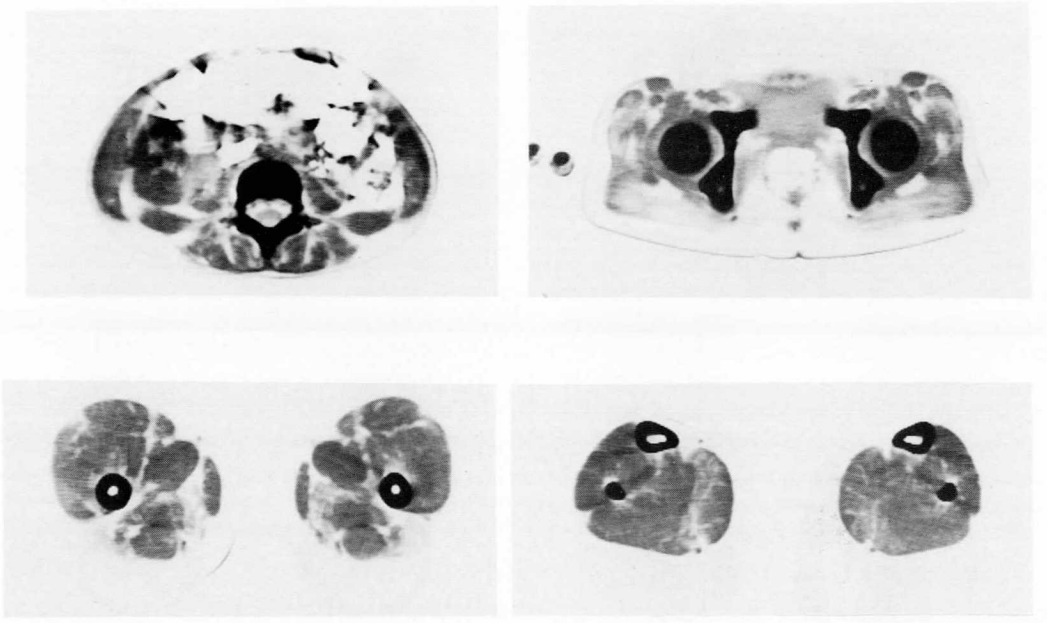


図2

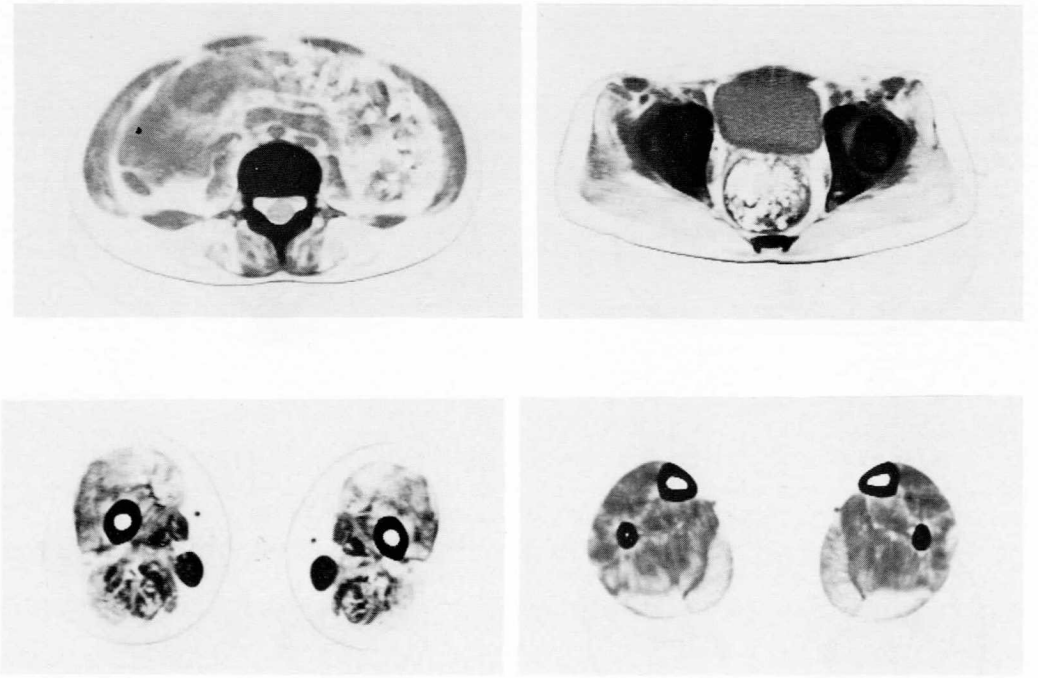


図3

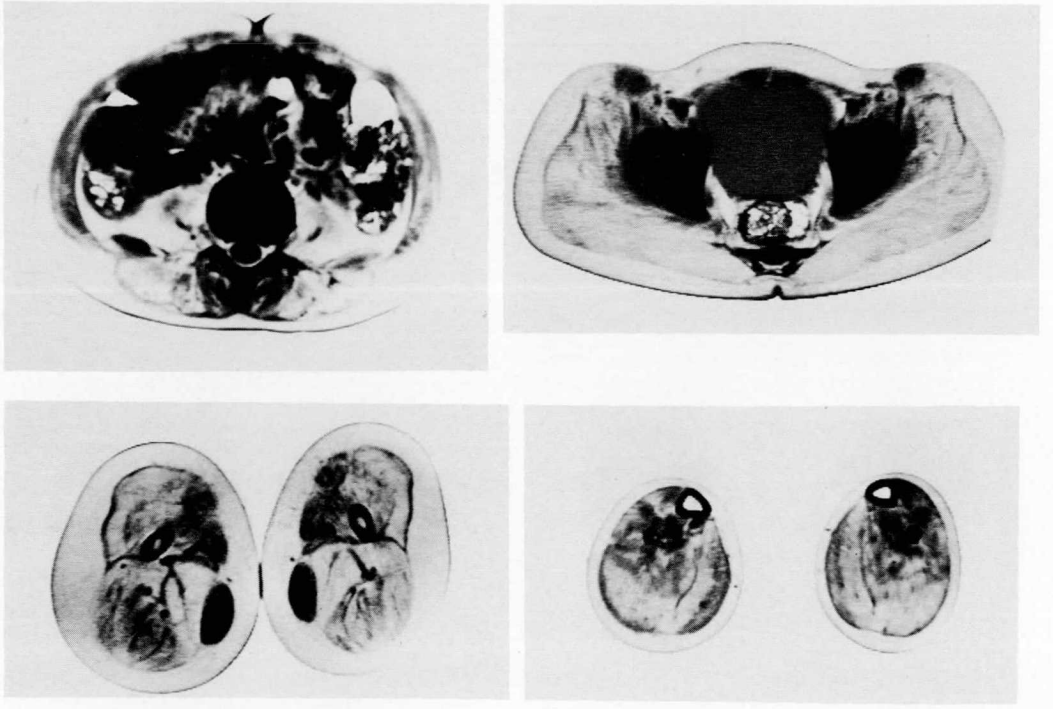


図 4

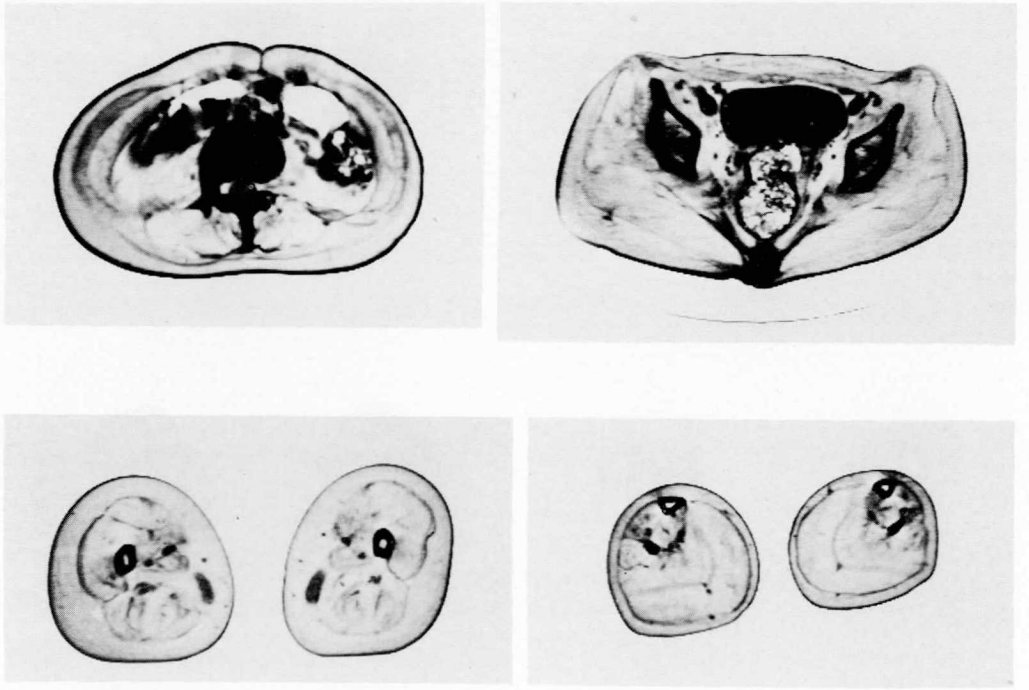


図 5

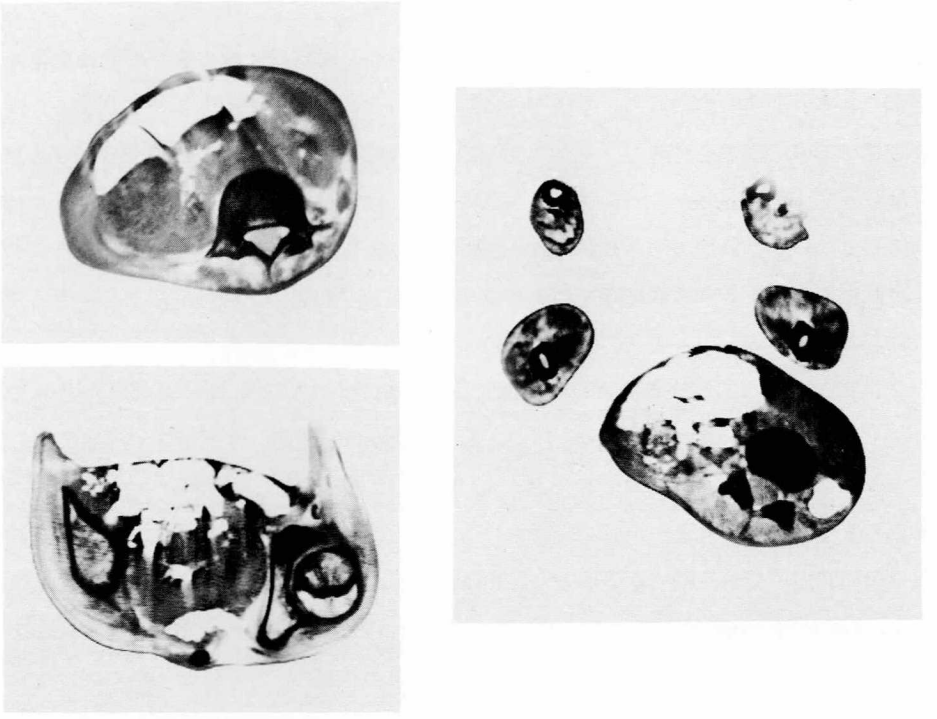


図6

A 1～A 5のいずれにも分類できない症例が2例あり、これらをBとした。この群の特徴は、筋萎縮のみで脂肪化が殆んどみられないことである。2例ともるいそうの著明な症例で、1例は障害度6、他の1例は障害度8であった。代表例を図6に示す。

表2に、CTによる筋の形態的変化（A 1～A 5）と機能的障害度との相関を示す。両者の間にはよい相関がある。歩行不能となった時期（障害度5）がCTではA 3に相当し、ともに平均年齢が10歳であることがわかる。

表2　CORRELATION BETWEEN CT- AND DISABILITY STAGES

CORRELATION BETWEEN CT- AND DISABILITY STAGES

DISABILITY	1	2	3	5	6	7	8
(AGE)	7,0	8,3±2,8	9,0±3,4	10,5±2,2	12,7±1,4	18,7±3,2	21,0
CT (AGE)							
I 7,2±0,7	1	4					
II 9,1±3,9		4	4				
III 10,2±2,0			1	10	3		
IV 12,3±1,7				3	5		
V 17,1±3,7					4	9	2

〔考　　察〕

骨格筋CTスキャンは、非観血的非侵襲的検査法であり、同時に多数の筋の形態的変化を調べることができる。通常の診察によっては充分に調べられない深部の筋や体幹筋、肥満の症例の筋の病変を調べるのに威力を発揮し、また共働筋間の差異についても通常の診察では知りえない情報をもたらしてくれる。個々の筋の病変の性質については、生検による組織診のもたらす情報にはるかに及ばないが、筋の形態、CT値および異常筋にあらわれる種々の紋様から、筋におこっている組織学的変化をある程度推定できる。また同一患者の筋病変を経時的に追跡できる点で、非常に魅力ある検査法といえよう。

しかし現在のところ、本検査法は臨床場面で広く応用されているとはいえない。欧米では、Bulckeらによるsystematicな研究があり[2]、またDuchenne型筋ジストロフィー症に関しては仮性肥大の病態の解析に用いられているが[3]、本邦では大岩ら[4]、立野ら[5]、野島ら[6]の報告があるのみである。本検査法が広く応用されるためには、撮影条件の基準化、正常所見の基準化、異る機種間で所見が比較できるかどうかの検討、種々の疾患のいろいろな病期でのCT所見の基準化、CT所見と組織所見との対比検討など、今後解決されなければならない問題が山積みされている。

本研究は、種々の病期のDMDの骨格筋CT所見を基準化し、現在広く用いられている上田による機能的障害度との対比を行うことを目的としている。障害度は体幹と下肢の機能を中心に定められているので、本研究では体幹、腰帯、下肢の骨格筋CTスキャンを対象とした。

われわれが用いたCTスキャナーは、筋のCT値、筋の断面積を測定できるが、本研究では数値としてあらわされるCT値や筋の断面積でなく、定性的な所見を重視した。その理由は次の2つである。①関節拘縮が強いため、体軸に垂直な断面の得られない症例や、筋のcontourを定めにくい症例が少なからずある。②機種が異なっても得られたCT値に再現性があるかどうかは現在のところ保証されていない。

本研究で提唱したA 1～A 5の分類は、様々な障害度にある多数の患者のCT上の筋の形態学的変化の分類である。しかし、この分類は機能的障害度との間に極めてよい相関を示しており、殆んどの症例がA 1→A 2→A 3→A 4→A 5の順に進行していくと推定される。このような理由で、本分類は病期分類として採用してよいものと考えられる。今後同一症例を長期間追跡することにより、この点を確認する必要があろう。

Aの系列とB群との間の関係は現在のところ不明である。B群はるいそうの著明な症例にみられることから、栄養状態が不良となると、A群からB群へ移行する可能性がある。B群にはB群の系列が今後定義される可能性もあろう。しかしB群に属する1例の同胞はA群に属しており、A群とB群は異る疾患であるとは考えにくい。

〔ま と め〕

体幹、腰帯、下肢の骨格筋CT所見にもとづいたDuchenne型筋ジストロフィー症の病期分類を提唱した。

〔文　　献〕

1）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.

2）Bulcke JAL, Baert AL : Clinical and radiological aspects of myopathies, Springer-Verlag, Berlin, 1982.

3）Jones DA, Round JM et al : Size and composition of the calf and quadriceps muscles in Duchenne muscular dystrophy J. Neurol. Sci. 60 : 307, 1983.

4）大岩昇，加藤友義ら：進行性筋ジストロフィー症における骨格筋CT所見．脳と発達　13：157, 1981.

5）立野勝彦，西村敦ら：進行性筋ジストロフィー症の下肢筋群のCTパターンについて．総合リハビリテーション　10：525, 1982.

6）野島元雄，狩山憲二ら：進行性筋ジストロフィー症の筋力弱化の進展，筋力テストに関する研究。昭和57年度厚生省神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究　研究報告書　P 228—230.

CTスキャンによるDuchenne型筋ジストロフィー症の大腿骨Osteoporosisの検討

国立療養所下志津病院　斎藤敏郎
川井充　本吉慶史
国本雅也　中野今治
桑田隆志

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）では、osteoporosisを伴う症例が多く、また大腿骨骨折は日常臨床ではまれならず遭遇するものである[1)]。DMDの各障害度における大腿骨の石灰沈着の程度を知ることは患者の管理上有用であるのみならず、本症におけるosteoporosis発生の原因を知る上でも参考となる。

〔方　　法〕

1．患者：国立療養所下志津病院に入院または通院中のDMD患者72例を対象とした。機能的障害度（上田による）[2)]により次の5群に分けた。

障害度	例数	年齢（平均±標準偏差）
1～3	13	8.1±3.4
5	22	12.4±4.8
6	22	14.9±4.1
7	11	20.0±3.6
8	3	20.3±1.4

2．CTスキャン：全身用CTスキャナーTCT60A（東芝）により、両下肢の大腿中央部のスキャンを行った。撮影条件は以下のとおりである。スキャン幅1.0cm、スキャン時間9.0秒、X線120 kvp 200 mA。スキャン面は可能な限り大腿骨と垂直になるようにした。

得られた大腿骨断面の最短径にそってCT値（Hounsfield単位）のprofileをdisplayさせると図1のようになる。これを模式化したのが図2である。2つのpeak値n_1とn_2の平均値nを大腿

骨のCT値とした。両側のスキャンが可能であったものは左右の平均値を求めた。

また最短径の長さD（mm）、最短径Dに対する骨皮質の厚さd_1+d_2（mm）の占める割合（%）を計算し、nと同様に、両側のスキャンが可能であったものについては、左右の平均値を求めた。

〔結　　果〕

1．大腿骨CT値：結果を図3に示す。各群に有意な差は認めない。しかしStage 1～3では

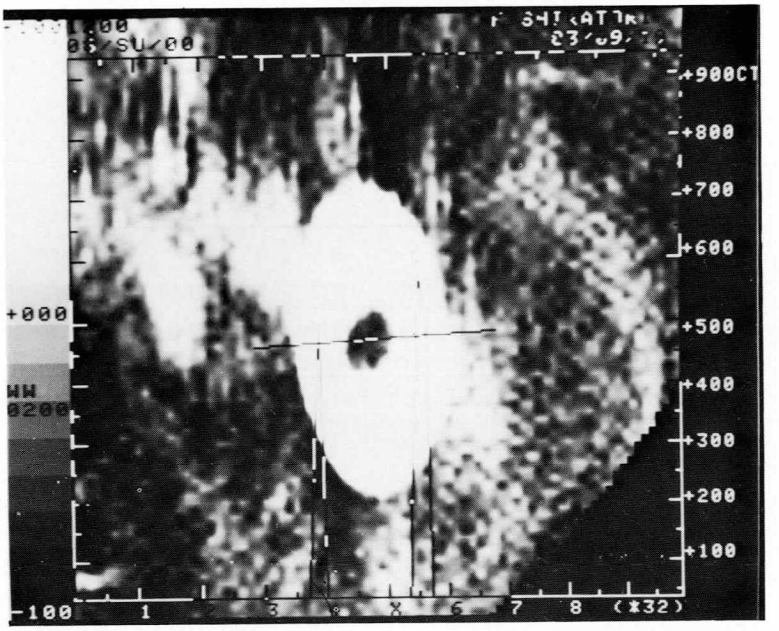
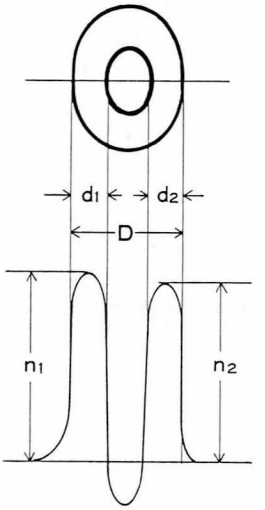


図-1



1) $\frac{n_1+n_2}{2}$

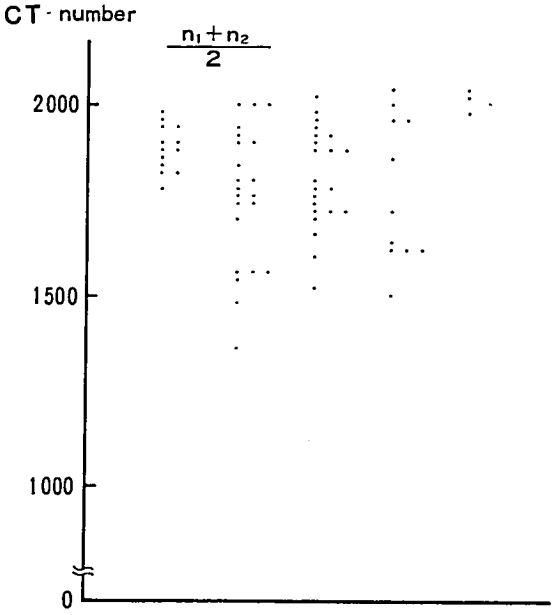
2) D

3) $\frac{d_1+d_2}{D}$

n_1, n_2 (CT number)

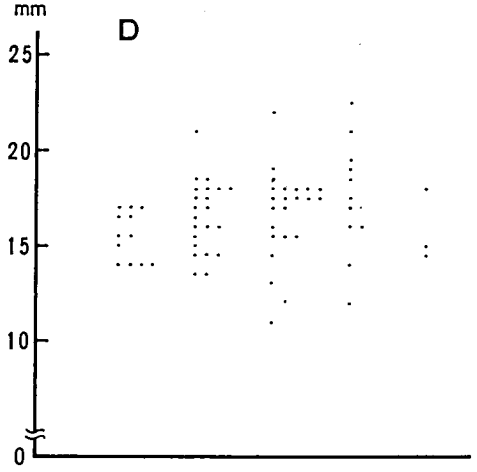
d_1, d_2, D (mm)

図2



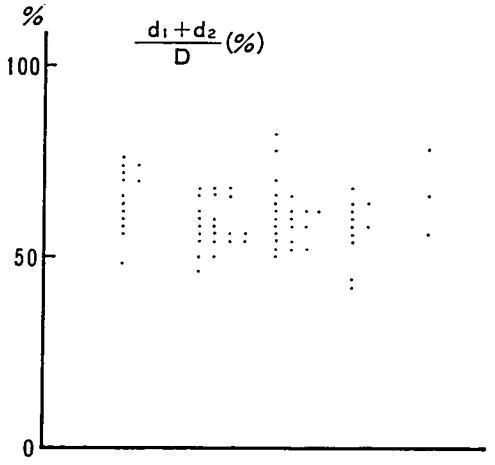
Stage	1-3	5	6	7	8
mean	1883	1754	1807	1775	2009
S.D.	57	175	127	183	26
n	13	22	22	11	3

図3



Stage	1-3	5	6	7	8
mean	16.5	16.6	16.8	17.6	15.8
S.D.	±2.5	±1.9	±2.2	±2.9	±1.6
n	13	22	22	11	3

図4



Stage	1-3	5	6	7	8
mean	65.4	58.4	61.5	57.5	67.7
S.D.	±8.3	±6.3	±8.4	±7.9	±9.0
n	13	22	22	11	3

図5

全例が1750以上であったが、Stage 5 、Stage 6 、Stage 7 ではそれぞれ41%、41%、55%が1750未満であった。

2．大腿骨径：結果を図4に示す。各群に有意な差はない。

3．大腿骨径に対する骨皮質の占める割合：結果を図5に示す。各群に有意な差はない。

〔考　　察〕

Osteoporosis は、骨の化学的成分に変化がなく、骨量（bone mass）が減少した状態と定義されている[3]。通常骨X線写真で、骨陰影濃度の減少、椎体・大腿骨頸部の骨梁の減少、椎体の変形により診断される。

生体の骨量の測定法としてこれまでにいくつかの方法が提唱されている。その第一は長管骨の皮質の厚さを指標とするものである。通常中手骨、大腿骨について、X線写真における骨皮質の厚さを骨外径で割って100をかけた値を算出、前者（metacarpal score）は46%以下、後者（femur score）は44%以下がosteoporosisとされている[4]。

しばしば利用される第2の方法は、アルミニウムの calibration scale を用いて骨X線像の densitometry を行う方法である。通常第2中手骨について計測が行われている。

これに対してCTスキャンを骨萎縮の計測に用いる方法は現在のところ研究段階にある。重松らは脊椎の osteoporosis に対して、CT値によって骨萎縮度を測定している。アルミニウムの calibration scale を用いた densitometry とはX線の組織吸収能の差を利用する点では同様の原理にもとづくが、より高い精度と再現性が期待できる可能性があるとしている[5]。

長管骨の骨萎縮に対して、CT を用いて骨量の評価を行った報告はわれわれの知る限りこれまでにない。われわれが用いた第一のパラメーター大腿骨のCT値は、デンシトメトリー法による組織のX線吸収度に対応するものであり、第三のパラメーターはすでに述べた femur score に対応するものである。これらのパラメーターが骨萎縮の指標として適当であるか、また得られた数値の再現性、CT機種による測定値の誤差については今後充分検討されなければならない。また本研究では関節拘縮の強い症例を多数扱ったため、骨と垂直なスキャン面が得にくく、partial volume effect を生じやすいため、骨皮質の平均CT値が求められなかった点も問題となろう。partial volume effect の最も少ない骨の最短径にそってCT値を display させ、その peak 値を求めたが、この方法による精度、再現性も検討されねばならない。

本研究で得られた結果として、第一に、歩行不能となった症例の一部に、大腿骨の骨密度の低い症例が認められることが注目される。このことから、歩行による荷重負荷が骨量の維持に重要な役割をはたしていると考えられるが、歩行不能例の中にも骨密度の減少していない症例が多数あり、荷重負荷の減少のみが骨萎縮の進行をひきおこす原因ではないことは明らかである。第二

に、骨の外径および骨皮質の占める割合は、障害度による差が殆んどないが、この点に関する解釈は慎重でなければならない。正常者では年齢とともに骨は発育するものであり、正常者群との比較が重要と思われるからである。

これまで、DMDの骨萎縮に対する定量的研究として、第2中手骨に対してマイクロデンシトメトリー法を適用した高柳らの研究がある[6]。これによると、16歳前後までは骨の外径および骨石灰度は増加するが、その後筋萎縮と筋力低下が著明になるに従い骨萎縮が進行するという。われわれの結果では16歳前後のpeakは得られていないが、これは一方がX線写真によるデンシトメトリー法、他方がCT値という測定法の相違によるものではなく、むしろ、上肢とくに末梢の機能は成長期以後もよく保たれるのに対して、歩行不能となるのは通常10歳前後であるという機能の失われる時期のちがいにもとづくものと考えたい。

〔ま と め〕

① DMD患者72例に大腿中央部でCTスキャンを行い、大腿骨のCT値、外径および外径に対して皮質の占める割合を測定算出した。

② CT値は歩行不能例の約半数に1750 Hounsfield単位以下の低値を認めた。

③ 大腿骨外径および皮質の占める割合には障害度による差を認めなかった。

〔文　　献〕

1）Walton J: Disorders of voluntary muscle 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1981.

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。

3）井上哲郎：骨粗鬆症の臨床、カルシウム代謝と骨疾患、藤田拓男ら編　医歯薬出版、東京 1977　p 265。

4）Barnett E & Nordin BEC:The radiological diagnosis of osteoporosis : A new approach. Clin, Radiol. 11：166, 1960。

5）重松泰介、三好邦達ら：CT-numberによる脊椎骨粗鬆症の骨萎縮度の検討（第2報）、骨形態計測ハンドブック。高橋栄明編。西村書店、新潟、1983　p 228。

6）高柳哲也、小長谷正明ら：マイクロデンシトメトリー法によるDuchenne型筋ジストロフィー症の骨萎縮の検討。厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度報告書、p 224。

Duchenne型筋ジス患者の寿命の年代別推移

国立武蔵療養所神経センター	向山昌邦
東京都立神経病院	椿　忠雄
大分医大	中里興文
国療松江病院	笠木重人
東京都神経研	近藤喜代太郎
国療長良病院	桑原英明
国療西別府病院	三吉野産治
国療川棚病院	森　健一郎
国立放医研	安田徳一

筋ジストロフィー症の寿命についての多数の症例に関する統計的な研究は殆んど見当らない。

本研究では、全国主要筋ジス施設の死亡症例について集計した結果について述べ、死亡年令の年代別推移や死亡年令と入院期間との関係などについて検討する。

〔対象と方法〕

全国13筋ジス施設（表1）から集計したDuchenne型筋ジス患者の死亡例88症例について、死亡年令の分布、平均死亡年令を調べる。

ついで歴年別に死亡年令の推移を検討する。

つぎに筋ジス患者の母方のおじ（筋ジス患者）37症例の死亡年令を集計し、本研究の88症例のデータと比較する。

最後に死亡年令と入院期間との関係を検討する。

表1　参加施設名

国立療養所八雲病院
国立療養所下志津病院
国立武蔵療養所神経センター
国立新潟療養所
国立療養所医王病院
国立療養所長良病院
国立療養所西奈良病院
国立療養所松江病院
国立療養所筑後病院
国立療養所川棚病院
国立療養所西別府病院
国立療養所宮崎東病院
国立療養所南九州病院

（順不同）

〔結　果〕

88例の死亡年令は11～27歳の間に分布し、死亡年令の平均は18.9±3.6歳であった（図1）。

症例を歴年別に2つのグループに分けて検討した結果（図2，表2）、昭和52年以前に死亡した症例の死亡年令は11～27歳の間に分布し、平均は18.3±3.3歳であった。

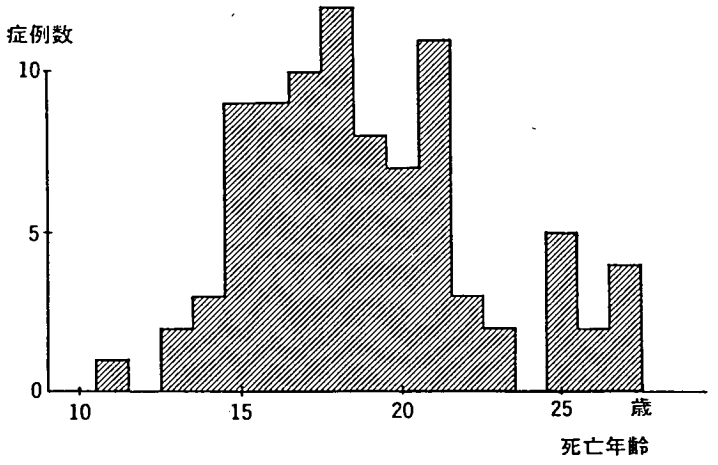


図1　死亡年齢の分布

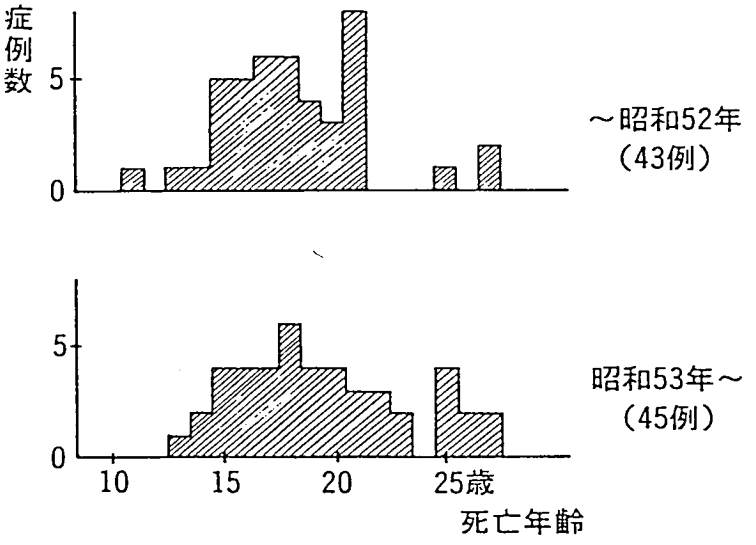


図2　歴年別死亡年齢図

表2　歴年別死亡年齢表

	症例数	死亡年齢(M±SD)
～昭和52年	43例	18.3±3.3歳
昭和53年～	45	19.5±3.8*

* P＜0.07

昭和53年以降に死亡した症例の死亡年令は13～27歳の間に分布し、平均は19.5±3.8歳であった。

2つのグループを比較すると、危険率7％以下で、昭和53年以降の死亡例の方が高令化していることが確かめられた。

つぎに母方のおじの死亡年令（図3，表3）は5～30歳の間に分布し、平均は17.2±4.7歳であった。これを本研究で集めた入院死亡例88症例のデータと比較すると、後者の方が全体に高令化していた。

昭和53年以降の入院死亡例は、危険率1％以下で、母方のおじの死亡年令より高令化していることが確かめられた。

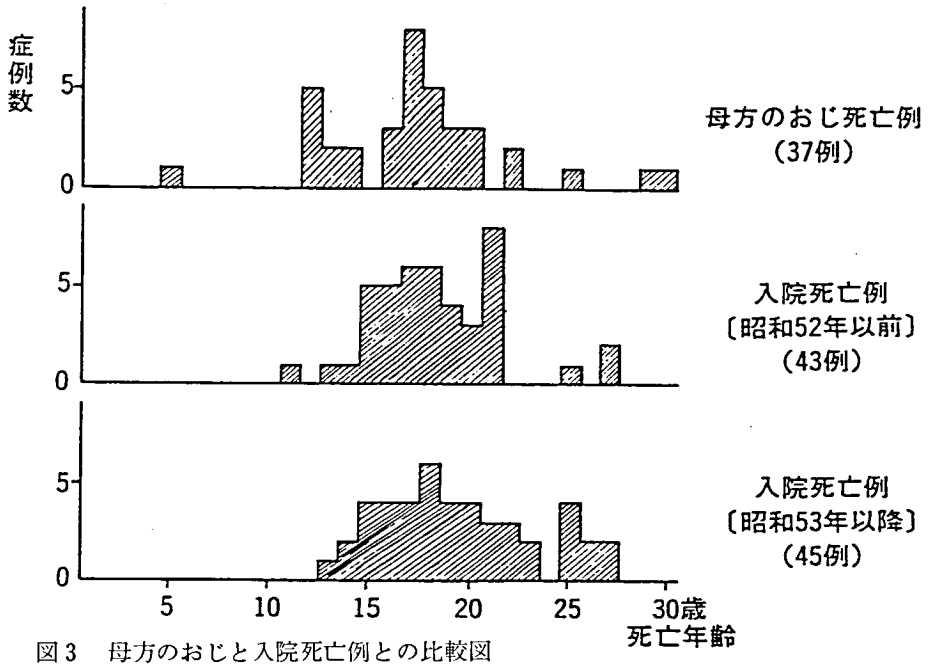


図3　母方のおじと入院死亡例との比較図

表3　母方のおじと入院死亡例との比較表

		症例数	死亡年齢(M±SD)
母方のおじ死亡例		37例	17.2±4.7歳
入院死亡例	昭和52年以前	43	18.3±3.3
	昭和53年以降	45	19.5±3.8*

* P＜0.01

本研究の88症例のうち、入院4年以下の症例と入院9年以上の症例の2つのグループについて死亡年令を検討した結果は図4、表4の通りである。

入院4年以下の症例の死亡年令は10～27歳の間に分布し、平均は18.1±4.3歳であった。入院9年以上の症例の死亡年令は15～27歳の間に分布し、平均は20.8±3.4歳であった。

2つのグループを比較すると、1％以下の危険率で、長期入院例の方が死亡年令の高いことが確かめられた。

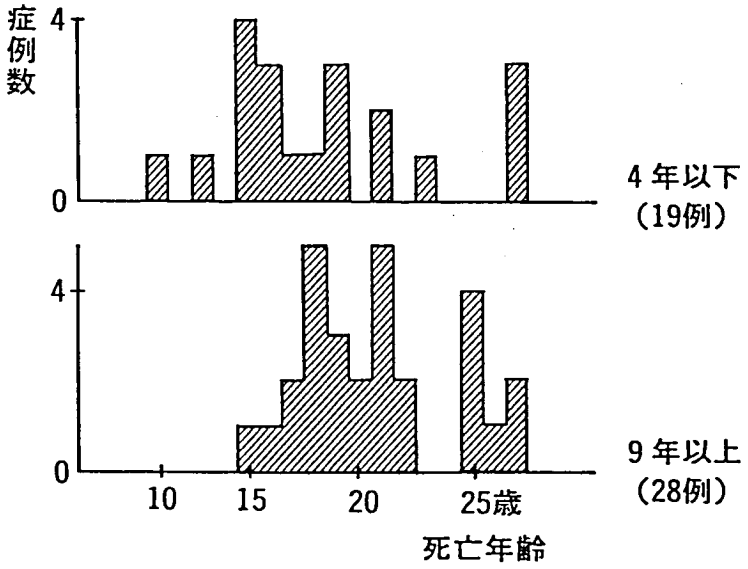


図4　入院期間別死亡年齢図

表4　入院期間別死亡年齢表

	症例数	死亡年齢(M±SD)
4年以下	19例	18.1±4.3歳
9年以上	28	20.8±3.4*

＊ P＜0.01

〔考　　察〕

著者らは、昨年度、全国主要筋ジス施設の剖検症例124例について死亡年令を検討した結果を報告したが、それによると平均死亡年令は17.7±3.1歳であり、年代別に死亡年令を検討すると近年確実に死亡年令が高令化していることが判明した。

本研究では、昨年度とは異った母集団を対象として死亡年令を統計学的に検討したが、同様の傾向を確かめ得た。

昭和53年以降に死亡した症例の死亡年令は、それ以前のものより高令であった。

また筋ジス患者の母方のおじ（筋ジス患者）の死亡年令は、平均17.2±4.7歳で、本研究の88症例のそれと比べると、後者の方が高令であった。母方のおじ群は、入所患者群より一世代前の症例であり、殆んどはわが国に筋ジス施設が設立される前に死亡している。従って、最近の入所患者群の方が母方のおじ群より寿命が長いことは大変興味のある事実である。

88症例について、入院期間別に死亡年令を検討した結果では、長期間入院した症例の方が短期間のものよりも死亡年令の高いことが判明した。

このように入院患者、とくに長期入院患者の寿命が延びていることは、わが国における筋ジス施設での療養、診療体制の総合的効果の表われと考えられる。具体的には、筋ジス患者に対する適切な生活指導、患者の栄養状態の改善、抗生剤使用による感染症予防、心不全に対する処置など、医師をはじめ看護婦その他のパラメヂカルスタッフの活動が大きく貢献していると思われる。

〔ま と め〕

全国13筋ジス施設から集計したDuchenne型筋ジス症例88例の死亡年令について検討した結果、つぎの事実が判明した。

① 昭和53年以降に死亡した症例の死亡年令は、それ以前のものより高令であった。

② また母方のおじ（筋ジス患者）の死亡年令よりも高令であった。

③ 9年以上入院した症例の死亡年令は、4年以下のものより高令であった。

筋ジス患者の寿命の延びの原因として、筋ジス施設での療育、診療体制の総合的効果を考えた。

〔文 献〕

1）向山昌邦、桧沢一夫ら：筋ジストロフィー症剖検登録票の集計。厚生省神経疾患研究委託・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。1983, p. 61

2）向山昌邦、桧沢一夫ら：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——15施設124剖検例の集計——。神経内科（投稿中）

3）近藤喜代太郎：Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝と日本における実態。神経進歩、24：693, 1980.

Duchenne型筋ジストロフィー症の血清CK値からみた筋崩壊

—指数方程式回帰による検討—

奈良県立医科大学神経内科学教室　高柳哲也
小長谷正明

〔はじめに〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（DMD）の血清creatine kinase（CK）活性値は経過の進行とともに減少することは知られているが、個々の症例での変化の検討の報告は乏しい。本研究では個々の症例での血清CK値の経年的変動を数理的に解析するとともに、症状進行との関連性についても検索した。

〔対象と方法〕

8歳以前に国立療養所鈴鹿病院に入院したDMD 28例を対象とした。血清CK値は年4回測定し、その測定期間は5.5～14.25年、平均10.02±1.70年（M±SD）である。CK値の正常値は25単位以下である。数理学的解析はSHARP Model PC-1500型電算機システムを用いた。血清CK値の推移は以下のようにして指数関数に回帰させた。まず、各症例ごとの各年齢での平均CK値を求め、年齢と平均CK値の自然対数との相関直線を算出した（図-1）。

$$\ln Y = \ln A - rx \qquad 1)$$

式1）より指数関数2）が求められる。

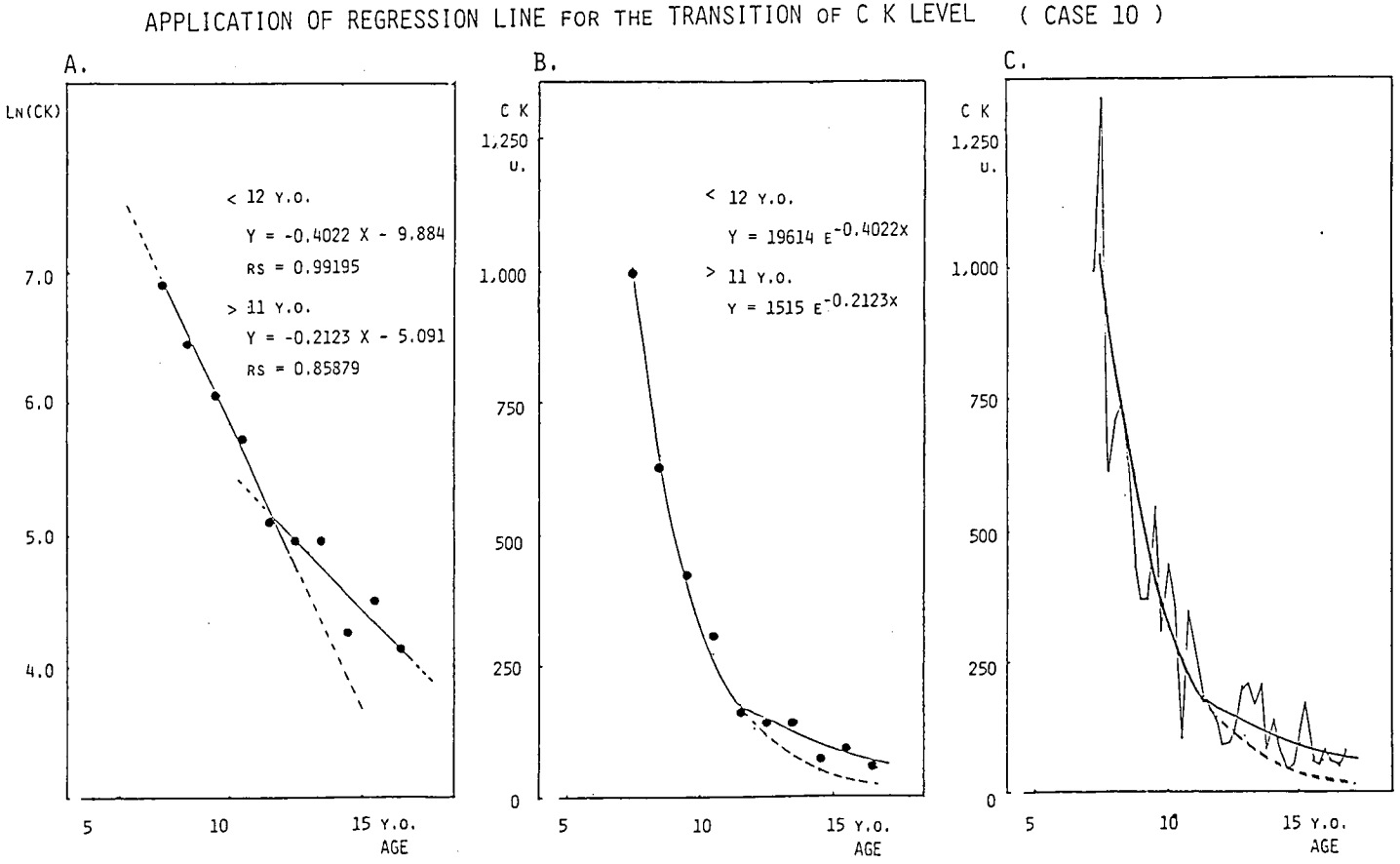
$$Y = Ae^{-rx} \qquad 2)$$

A＝（$X=0$）：初期値

r：減少係数

回帰曲線は思春期前（12歳以下）と思春期（11歳以上）の2期に分けて求め、11、12の各年齢は移行年齢とした。

症例のADLはSwinyardの分類[1)]に従った判定をし、Stage 5、及びStage 7になった年齢と回帰曲線で得られた係数との関連性について多変量統計解析の手技を用いて以下のように解析



図—1．指数回帰曲線へのあてはめ方

A．CK値の年平均値の自然対数と年齢とその回帰直線を求める。
B．年平均CK値とAで求めた回帰直線から算出した指数曲線との相関。
C．実際のCK値の推移との関係

した。

1）多重回帰直線によるStage進行年齢の理論値と実測値の関連性

2）Stage 5になった年齢が11歳以前と以降の症例群間の判別関数式の導出

3）Stage 7になった年齢が15歳以前と以降の症例群間の判別関数式の導出

〔結　　果〕

回帰曲線の相関係数は思春期前においてはrs＝0.97357±0.01681で全例で有意であった。思春期における計算では22例中16例で有意であり、相関係数の平均値はrs＝0.90424±0.08691ある。思春期での検討はこの16例について行なった。

得られた係数の思春期前に比較して思春期ではr、Aとも有意に減少していた。rは思春期前で0.3352±0.0762、思春期で0.1898±0.0532であった。Aの自然対数は思春期前で9.586±0.0692、思春期で8.022±0.776であった。求められた回帰曲線と実測値との関連性は図—2に示す如くほぼ完全相関に近かった。

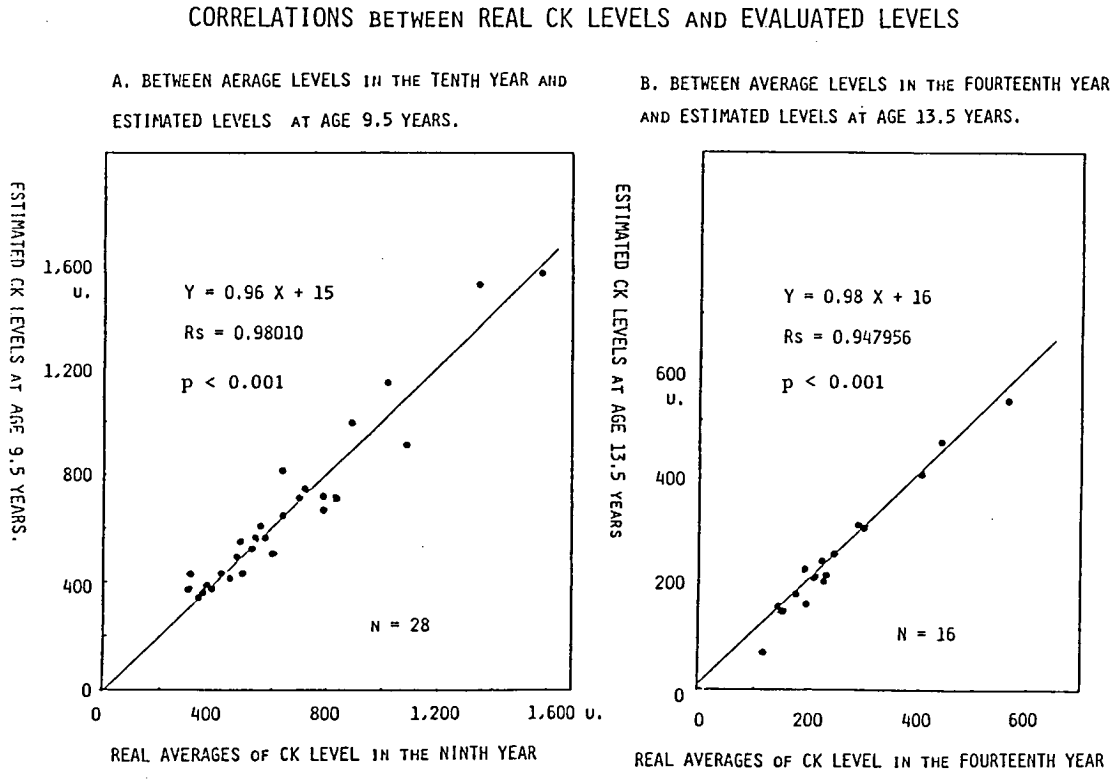


図-2．回帰関数から算出したCK値と実際のCK値との相関

多重回帰直線によるStage 5及び7になった年齢の予測式は以下の如くであった。

1）思春期前の回帰曲線の係数による予測式

a：Stage 5

$X_{(5)} = -27.94\,r + 2.54\,\ln A - 3.85$

$(R^2 = 0.55427,\quad P < 0.01)$

b：Stage 7

$X_{(7)} = -27.79\,r + 2.47\ln A + 0.82$

$(R^2 = 0.462292,\ P < 0.025)$

2）思春期の回帰曲線の係数による予測式

a：Stage 7

$X_{(7)} = -38.94\,r + 1.98\ln A + 7.14$

$(R^2 = 0.57792,\ P < 0.01)$

多重回帰直線によりそれぞれ、68%、50%、75%が1年以内の誤差範囲で各Stage進行年齢が予測された。

判別関数式による解析では図—3に示す如く、思春期前の回帰曲線の係数により、Stage 5に

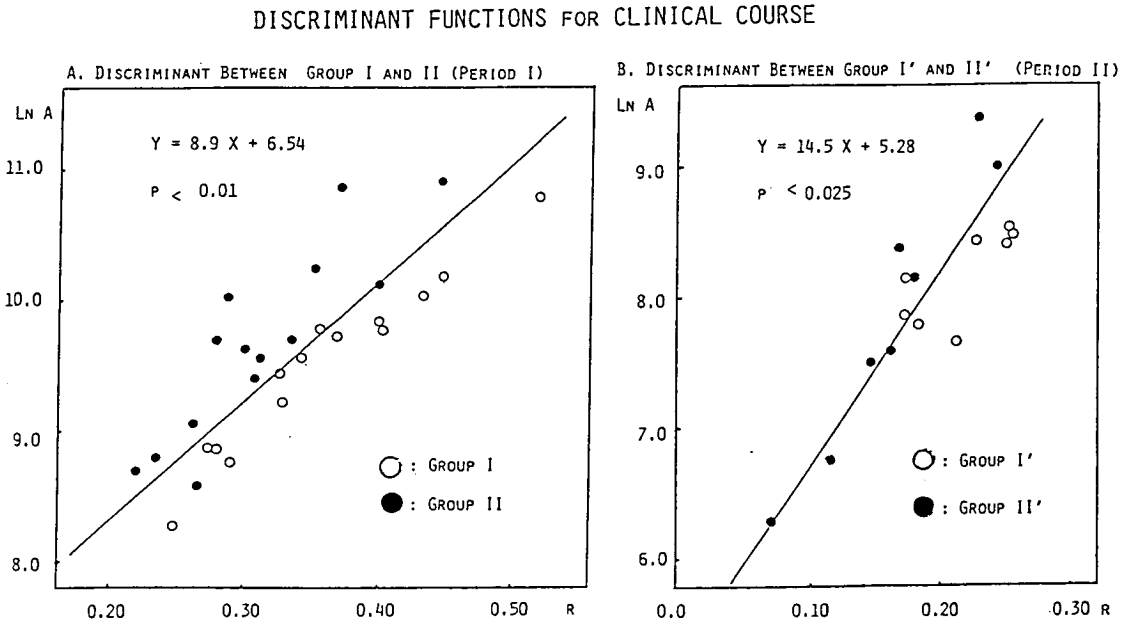


図-3．判別関数による判別

右．思春期前での係数による判別、Group Ⅰは11歳以前、Group Ⅱは11歳以降にStage 5になった群。

左．思春期での係数による判別、Group Ⅰは15歳以前、Group Ⅱは15歳以降にStage 7になった群。

なった年齢が11歳以前の群、及び11歳以降の群とは有意に判別された。同様に思春期の回帰曲線の係数によってStage 7になった年齢が15歳以前の群と以降の群も判別された。

〔考　　察〕

DMDにおいて血清CK値の上昇と経過の進行に伴って低下することは知られているがその数理的解析は乏しい。以前に我々は血清CK値が修正指数曲線に回帰することを報告しており[2)3)]、また、Brooke[4)]、近藤[5)]によっても本症のCK値の対数と年齢との間に思春期前迄は直線回帰が見られることが報告されている。今回は、これらの知見をもとに血清CK値を指数関数に回帰させ、得られた係数と経過の進行を解析したところ、有意な多重回帰直線ならびに経過進行の速い群と遅い群との間で判別関数式が成立した。このことより、本症の血清CK値の詳細な検討により、ある程度は本症の経過進行の予測が可能になると考えられる。

血清CK値自体は種々の要因で変動することが知られており[6)7)]、DMDにおいてどの程度本来の筋崩壊によってCKの血中に流出しているか、どこまで各種要因によるものかは不明である。しかし、血清CK値は大半において筋肉量と筋崩壊の進行を反映していると考えられる。各種要因による変動を考慮して、本研究の計算においては、各症例の各年齢による平均値をもとに下記の指数関数式に血清CK値の年齢に伴う推移を回帰させた。

$$Y = Ae^{-rx} \qquad 2)$$

この式の性質は原子核の崩壊に伴う放射線発生量と同一の性質を有するものであり、筋量に比例したCKを血中に漏出させながら筋が崩壊していくことを表わしている。しかし、実際には筋も成長していることから、成長の盛んな思春期では思春期前と比べて崩壊係数がみかけ上減少していると考えられる。図—4に正常の男子背筋力の年齢的変化を対数グラフで示すが[8)]、思春期に入ってから筋力の上昇は強くなり、筋力の増加が見られており、DMDと言えども残存筋の成長は盛んになって来るものと考えられる。筋の成長係数をKとした時、筋量Mは以下のように表わされる。

$$M = me^{Kx} \qquad 3)$$

m：筋の初期量

筋の成長を考慮しない場合の崩壊係数をr'とすると、血清CKの変化は

$$Y' = A'e^{-r'x} \qquad 4)$$

となり、本来の式2）との関係は

$$Y = Ae^{-rx} \propto M \times Y'$$

$$= me^{Kx} \times A'e^{-r'x} \quad 2) \propto 3) \times 4)$$

$$= mA'e^{-(r'-k)x} \qquad 5)$$

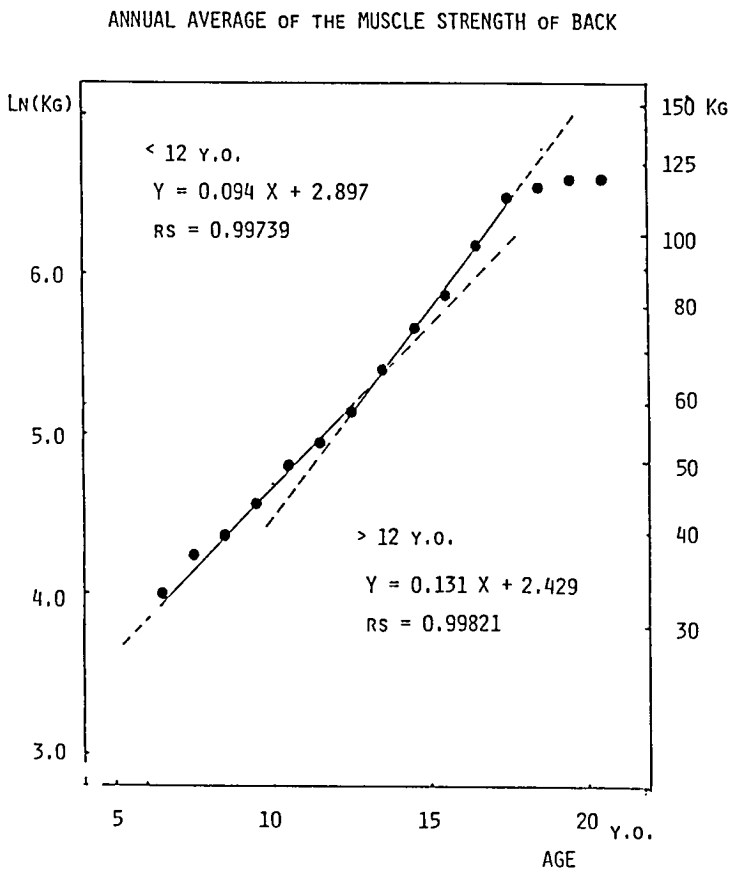


図-4．日本人男子の背筋力の対数の変化。

となる。即ち、DMDの血清CK値の推移は筋の成長による影響を強く受けていると考察されうる。一般に本症の乳児期は血清CKはむしろ上昇気味であり、次いで0歳代後半迄は変動を伴いながらも全体としてはほぼ平坦な推移を示し、10歳前後での急速な低下と思春期での低値かつ緩徐な低下を示すことが知られている[9]。式5）をもとにしてこの変化を数式で表現すると以下の如くなる。

1）$K > r' : -r = -(r' - K) > 0$

血清CK上昇　　（乳児期）

2）$K = r' : -r = -(r' - K) = 0$

血清CK平坦　　（幼児期）

3）$K \ll r' : -r = -(r' - K) < 0$

血清CK急速低下　　（10歳前後）

4）$K < r' : -r = -(r' - K) < 0$

血清CK緩徐低下　　（思春期）

図—5 に 4 歳から17歳迄の経過追跡を行なった 1 例の血清 CK 値の推移を対数軸で示す。幼児期の直線の傾きはほぼ平担であり、次いで急速な下降と15歳前後での緩徐な下降へと移行しており、上記の数式の傾向を表わしている。

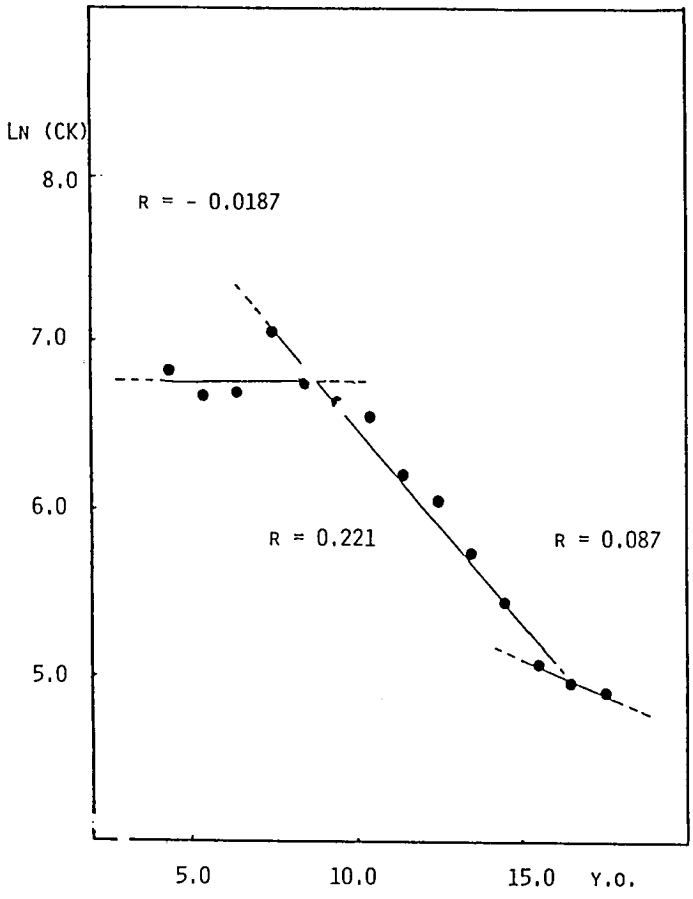


図-5.　4歳から14年間follow up した 1 例の血清 CK の変化。(自然対数)

初期値 A も本研究の回帰曲線において重要な役割を果しているが、これは必ずしも生下時の筋量を反映しているものではなく、減少係数 r が一定値となって推移し始めた時点での筋量を反映する。いま、仮にこの時点を b 歳だとすると：

$$Y = Ae^{rx} \quad (x \geqq b) \qquad 2)$$

$$= Be^{r(x-b)} \qquad 6)$$

$$B = Y\ (x - a)$$

即ち b 歳での CK 値となる。しかし、今回の試料では各症例の b は求められなかったが、図 5

に示す症例では7歳と判定された。

我々は以前に本症の血清CK値が式7）に示す修正指数曲線に回帰されることを示した。

$$Y = L\ (1 + e^{r(x-a)}) \qquad 7)$$

$$= Ce^{rx} + L \qquad 8)$$

$$(C = Le^{ra})$$

この式は8）のように書き替えられ、この場合Lは血清CK値の最終値を示すことになるが、L値はCKの最終値と比較してかけ離れた数値を示すことが多かった。この方程式においては筋の成長を考慮してなく、今回求めた回帰曲線の方が、より実態に近いものと考えられる。

なお、思春期において有意な回帰曲線が必ずしも全例で得られなかった点は、経過観察期間が充分でない症例が少なくなかったことと、低値閾においては比較的わずかな動きでも対数の変動が大きく出ることに起因したと考えられる。

〔ま と め〕

DMD 28例の血清CK値の年齢に伴う推移を指数関数$Y = Ae^{rx}$に回帰させ、多変量解析により得られた係数値と経過進行との間には有意な相関が見られた。

また、数式の解析により、DMDにおいては筋の成長が経過進行と大きく関係しているものと考えられた。

〔文 献〕

1）Swinyard CA, Deaver GG et al: Gradients of functional ability of importance in rehabilitation of patients with progressive muscular and neuromuscular diseases. Arch Phys Med 38:574, 1957

2）小長谷正明、河野慶三　他：Duchenne型PMDのCPK動態、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55年度ワークショップ発表記録p．12.

3）小長谷正明、河野慶三　他：Duchenne型筋ジストロフィー症長期観察例の血清CPK活性値の推移—機能障害と体重の推移との関連性、臨床神経学　21：188, 1981.

4）Brooke NH, Fenichel GM et al: Clinical investigation in Duchenne dystrophy. Muscle & Nerve 6:91, 1983

5）近藤喜代太郎：Duchenneにおける治療効果判定と血清CPK値、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55年度ワークショップ発表記録、p．22.

6）Ringel SR: Clinical presentation in neuromuscular diseases. in Handbook of Clinical

Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn BW, vol 40. Diseases of Muscle, North-Holland Pub Co, Amsterdam 1979, p.295

7) Munsat TL, Bradley WG: Serum creatine phosphokinase levels and predonisone treated muscle weakness, Neurology 27:96, 1977

8) 簑島高：人体正常数表、技報堂、東京、1967. p. 45.

9) Rowland LP, Layzer RB: X-linked muscular dystrophy. in Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn BW, vol 40.
Diseases of Muscle, North-Holland Pub Co, Amsterdam 1979,p.349.

神経筋疾患における血清 muscle-specific enolase

名古屋大学医学部第一内科　松岡幸彦
杢野謙次　陸　重雄
愛知県コロニー・生化学　加藤兼房

〔目　　的〕

Enolase（EC. 4.2.1.11）は解糖系の酵素で、α、β、γの3種のsubunitを持ち、これらの2量体として存在する[1]。この酵素は、そのisozymeにより特色ある組織分布を示す。γ-enolase（αγ,γγ）は別名neuron-specific enolase（NSE）と呼ばれ、主に神経細胞、神経内分泌細胞に局在する[2)3)]。この特異性を利用し、現在NSEは、神経障害あるいは神経内分泌系腫瘍の体液マーカーとして臨床的に注目されている[4)5)6)]。一方、β-enolase（αβ,ββ）は横紋筋組織に特異的に存在するとされているが[7]、NSEに比し、従来余り注目されていなかった。しかし、最近我々は、ヒトのβ-subunitに対する特異的かつ高感度の測定法を開発し、β-enolase

の組織分布を調べ、β enolaseが横紋筋組織に特異的に存在することを明らかにし、また筋ジストロフィー（DMD）、心筋梗塞症患者の血清でβ enolaseが上昇していることを示した[8]。今回さらに、多数の神経筋疾患患者について、血清のβ-enolase（以下muscle-specific enolase: MSE）を測定し、CPKなどの従来の筋障害の指標と比較検討したので報告する。

〔対象および方法〕

対象患者はPMDを中心とする神経筋疾患患者162例である（年齢4～72歳、男144例、女18例）。その内訳は以下の通りである。

PMD 131例（Duchenne型99例、limb-girdle（LG）型15例、fascioscapulohumeral（FSH）型9例、先天型8例）、筋緊張性ジストロフィー（MyD）9例、筋萎縮性側索硬化症（ALS）8例、脊髄性筋萎縮症（SPMA）3例、重症筋無力症（MG）2例、その他の9例で、これに含まれるのは、多発筋炎（治療中）1例、Charcot-Marie-Tooth 病1例、先天性ミオパチー1例、Acute rhabdomyolysis 1例、診断未確定の筋萎縮症5例である。Control群は、神経筋あるいは心疾患以外の小児患者20例（5～15歳）と、健康成人33例（16～62歳）の計53例である。

以上の対象者より採取した血清は測定まで−20℃以下に保存した。

MSEの測定は、enzyme immunoassay（EIA）法で行った[8]。用いた測定系は、ヒトenolase β subunitに対する測定系で、標準MSEとしてヒトββ enolaseを使用した。この測定系へはββ enolaseのみならずαβ enolaseも交叉測定されるが、便宜的に測定値はββ等価として表わした。

また同時に疾患群では、従来の筋酵素（CPK, GOT, GPT, LDH, HBD, aldolase）、ミオグロビン（Mb）を測定した（市販キットによる）。

〔結　　果〕

(1) 各疾患における血清MSE値

測定結果を表1および図1に示した。control群のMSE値が、7.5±3.8（ng/ml）に対し、PMD群ではやはり高く、特にDuchenne型で著しく、次いで先天型、LG型、FSH型の順で高値を示した。筋緊張性ジストロフィーでも、MSE値はPMD群に比し低値ではあるが、control群に比べ有意に上昇していた。運動ニューロン疾患の中では、球脊髄性筋萎縮症の1例で54.0と高値を認めた。2例のMGでは正常範囲内であった。その他の疾患では、Acute rhabdomyolysisで17500と最高値を認めた。また、多発筋炎では20.0とやや高く、1例の診断未確定者でも30.0と高値を示した。

(2) 血清MSEと他の筋疾患の指標との関係

Diagnosis	No.	MSE ng/ml Range	Mean ± SD
Controls	53	2.0 - 22.0	7.5 ± 3.8
P M D			
Duchenne	99	8.4 -340	75.7 ± 70.7 **
L G	15	4.4 -115	26.2 ± 26.3 **
F S H	9	3.9 - 76	17.0 ± 22.1 *
Congenital	8	25.5 -100	47.3 ± 24.5 **
Myotonic dystrophy	9	3.8 - 22.5	12.8 ± 6.1 **
A L S	8	1.3 - 17.5	5.7 ± 6.1
S P M A	3	2.8 - 54.0	20.9
M G	2	1.3 - 8.0	4.7

*p<0.01, **p<0.005.

表1　各種神経筋疾患における血清MSE値

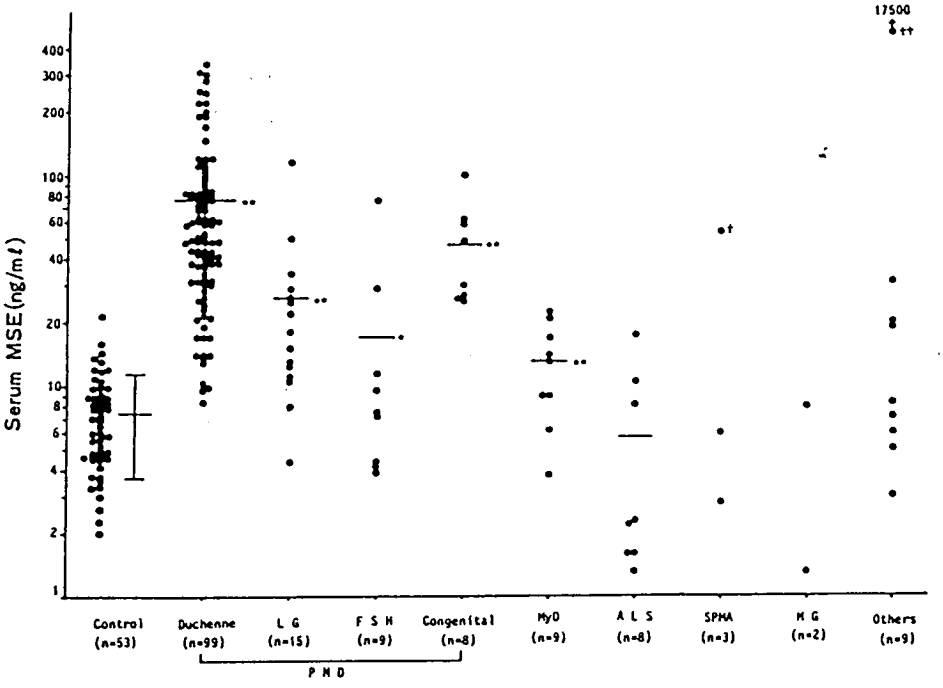


図1　各種神経筋疾患、control群における血清MSE値。control群ではmean±SD値を、疾患群では平均値を示してある。
＊P＜0.01、＊＊P＜0.005. ＋＝Bulbar-spinal muscular atrophy. ＋＋＝Acute rhabdomyolysis.

血清MSEとCPKなどの6酵素およびMbとの相関関係を調べた。その結果CPKとの相関係数は0.831（n＝140、p＜0.001）と最も高く（図2）、以下HBD（r＝0.778、n＝85、p＜0.001）、LDH（r＝0.764、n＝140、p＜0.001）、aldolase（r＝0.749、n＝140、p＜0.001）、GOT（r＝0.736、n＝140、p＜0.001）、GPT（r＝0.726、n＝140、p＜0.001）の順であり、Mbではr＝0.595（n＝126、p＜0.001）と最も低い値を示した。

(3) PMD患者における、血清MSEとCPKの上昇例の頻度の比較

PMD 131例について血清MSEが15.2 ng/ml（mean＋2 SD）を越える例数とCPKが125 IU/lを越す例を、各病型ごとに比較した（表2）。その結果、Duchenne型、LG型ともCPK上

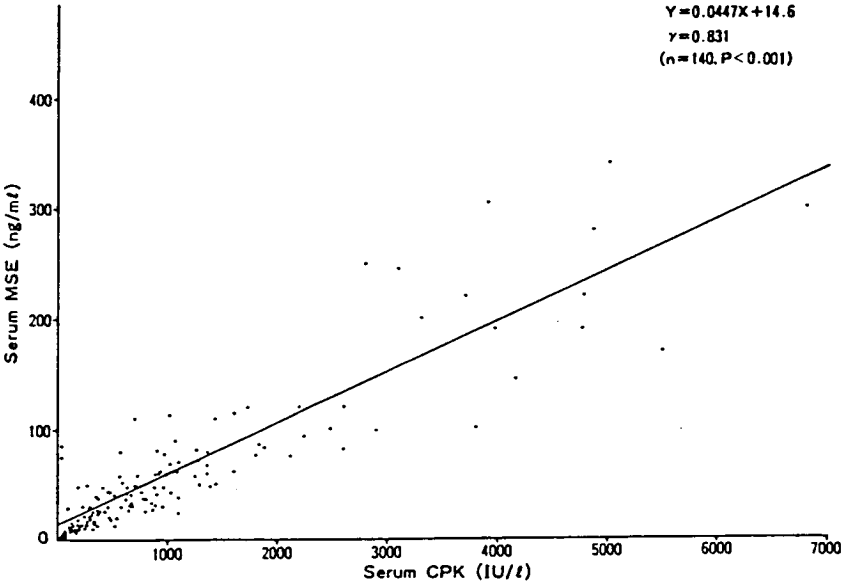


図2　血清MSEとCPKの相関関係

表2　DMD患者における血清MSEとCPKの上昇例の頻度の比較

Type	No.	No.(%) with elevated serum levels of MSE	CPK	X^2-test
Duchenne	99	91(92%)	96(97%)	N.S.
L G	15	9(60%)	12(80%)	N.S.
F S H	9	2(22%)	2(22%)	-
Congenital	8	8(100%)	8(100%)	-

N.S.= not significant

昇例の方が多いが、χ^2検定では両者に有意な差はみられなかった。FSH型、先天型では、MSE、CPKの上昇例は等しかった。

(4) Dnchenne型PMDにおける、血清MSE値と年齢との関係

図3に示した如く、Duchenne型PMD患者の血清MSE値と年齢との関係を調べたが、やはり年齢とともに血清MSEは下降する傾向が認められた。

(5) 血清MSEの経時的変化

Acute rhabdomyolysis症例で血清MSEとCPKの経時的変動を観察した。入院当初異常高値を示した両者は、経過とともに減少していったが、MSEは症状がほぼ消失した頃に一致し正常化したのに対し、CPKの正常化はやや遅れた（図4）。

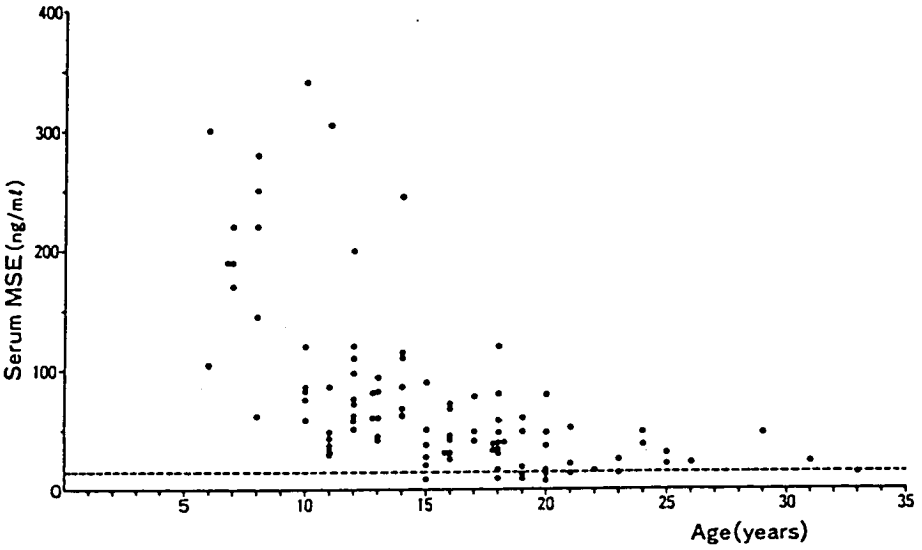


図3 Duchenne型PMDにおける血清MSEと年齢との関係。血清MSEは加齢とともに減少傾向を示す。

〔考　　察〕

現在まで、CPKは最も優れた筋疾患の指標と考えられているが、その理由としてCPKが横紋筋組織に特異的に存在しかつ細胞内ではそのほとんどが可溶成分として細胞質に存在していることなどが挙げられる[9)~11)]。

MSEも同様に横紋筋組織に局在し[8)]、細胞内ではほとんどが細胞質に存在している[9)]。またMSEの分子量は88000～89000[8)]とCPKの82000(MM型)[12)]に近いこと、細胞内ではLDH、aldolaseなどの他の解糖系の酵素に比しアクチンとの結合率が低いこと[13)]も考えあわせると、MSEは筋疾患の指標となり得ることが予想され、事実、我々は既にPMD症例で血清MSEが上

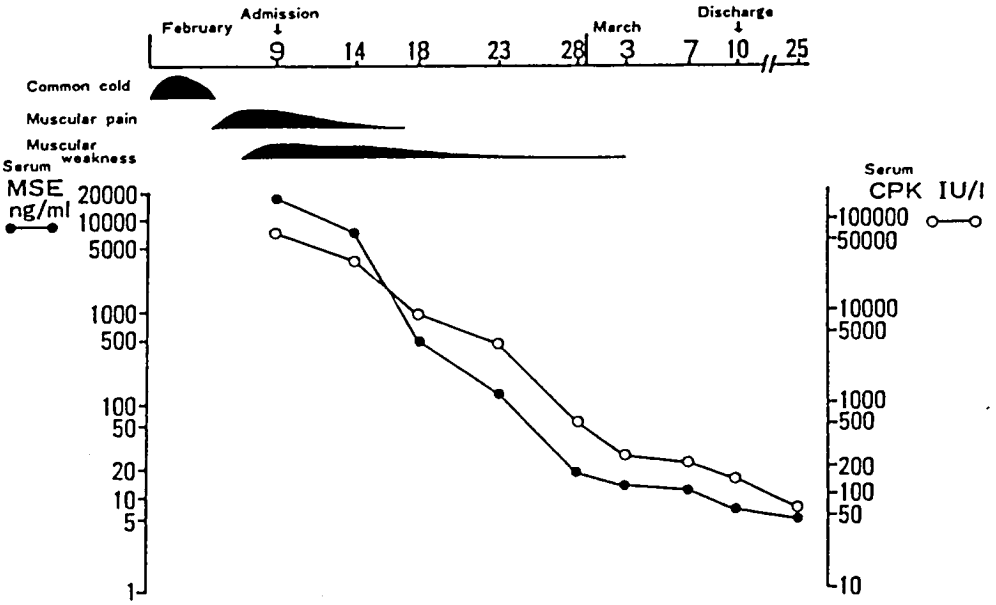


図4　Acute　rhabdomyolysis症例の臨床経過。血清MSEは症状に応じ早期に正常化したのに対し、CPKは退院後にようやく正常化した。

昇していることを認めている[8]。

今回は更に多数の神経筋疾患について血清MSEを調べた結果、血清MSEの各疾患での上昇傾向、およびDuchenne型PMDでの血清MSEの加齢による減少傾向は、従来血清CPKについて報告された事実に似ている[14)~16)]。さらに血清MSEは、他の筋疾患の指標の中でCPKと最も良い相関を示し、本研究での症例の大多数を占めるPMDにおいて、MSEとCPKの上昇例の頻度に有意な差がなかったことも考慮に入れると血清MSEは筋疾患の指標としてCPKに匹敵し得るものと考えられる。しかも、Acute　rhabdomyolysis症例でみられたMSEとCPKの違いは、心筋梗塞でも認めており[8]、MSEが筋障害の指標として、CPKとは一部異った性質をも持ち得ることを示唆している。以上の如く血清MSEは新しい筋疾患の指標となると考えられた。

〔ま　と　め〕

神経筋疾患162例について、血清MSEを測定し、CPKなど他の筋疾患の指標と比較検討した。その結果、血清MSEはCPKに匹敵する新しい筋疾患の指標となり得ると考えられた。

稿を終るにあたり、本研究に御協力頂いた国立療養所鈴鹿病院、また症例の一部を提供して下さった名古屋第二赤十字病院神経内科に深謝する。

〔文　　献〕

1) Fletcher, L., Rider, C.C. et al.: Enolase isozymes III.
Chromatographic and immunological characteristics of rat brain enolase, Biochem. Biophys. Acta, 452: 245, 1976.

2) Schmechel, D., Marangos, P.J. et al.: Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells, Science, 199: 313, 1978.

3) Schmechel, D., Marangos, P.J. et al: Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells, Nature, 276: 834, 1978.

4) 杢野謙次、加藤兼房ら：神経疾患における髄液中neuron-specific enolaseとS-100蛋白、臨床神経、23：397, 1983.

5) Mokuno, K., Kato, K. et al.: Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases, J. Neurol. Sci., 60: 443, 1983.

6) Ishigueo, Y., Kato, K. et al: High levels of immunoreactive nervous system-specific enolase in sera of patients with neuroblastoma, Clin. Chem. Acta, 121: 173, 1982.

7) Rider, C.C. & Taylor, C.B. : Enolase isoenzymes in rat tissues. Electrophoretic, chromatographic and kinetic proteins, Biochem. Biophys. Acta, 365: 285, 1974.

8) Kato, K., Okagawa, Y. et al.: Immunoassay of human muscle enolase subunit in serum: A novel marker antigen for muscle diseases, Clin. Chim. Acta, 131: 75, 1983.

9) Laudahn, G. & Heyck, H. : Fermentaktivitäts bestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien I.
Enzymmuster und intracelluläre Verteilung von Enzymen im gesunden Skeletmuskel, Klin. Wsch., 41: 493, 1963.

10) Hess, J.W., MacDonald, R.P. et al.: Serum creatine phosphokinase （CPK） activity in disorders of heart and skeletal muscle, Ann. Int. Med., 61: 1015, 1964.

11) Dawson, D.M. & Fine, I.H. : Creatine kinase in human tissues, Arch. Neurol., 16: 175, 1967.

12) Lang, H.: Creatine kinase isoenzymes: pathophysiology and clinical application. ed. by Lang. H. Splingler-Verlag Berlin Heiderberg New York 1981, p2.

13) Clarke, F.M. & Masters, C.J. : Interactions between muscle proteins and glycolytic enzymes, Int. J. Biochem., 7: 359, 1976.

14) Okinaka, S., Kumagai, H. et al.: Serum kinase activity in progressive muscular

dystrophy and neuromuscular diseases, Arch. Neurol., 4:64, 1961.
15) Pearce, J.M.S., Pennington, R.J. et al.: Serum enzyme studies in muscle disease. Part II. Serum creatine kinase activity in muscular dystrophy and in other myopathic and neuropathic disorders, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 27: 96, 1964.
16) 杉田秀夫：筋ジストロフィー、日本臨床、29：136, 1971.

PMD耳小骨筋の臨床並びに病理学的検討

国立療養所原病院　亀尾　等
升田慶三
広島大学病院耳鼻科　原田康夫
国立呉病院　岸本昭憲

〔目　　的〕

中耳腔内に存在する骨格筋である耳小骨筋（三叉神経支配の鼓膜張筋および顔面神経支配のアブミ骨筋の2筋より成る）について、筋ジス病変の存在を確認するため、剖検例の耳小骨筋を用いてこれを行った。

次に、これらの筋に筋ジス病変が存在するならば、その機能は経年的に低下すると考えられるので、この変化を、音刺激により起される耳小骨筋反射を用いて捉えることを企図した。

最終目的とする所は、筋ジス特にデュシャン型の病状進展と耳小骨筋反射の経年的変化との間に関係があるならば、筋ジス治療薬の効果の評価に利用し得る可能性を期待している。

〔対象および方法〕

病理組織学的な検索は、剖検時得られた耳小骨筋（D型9例、FCMD 2例、対照としてミオパチーのない人7例）について行なわれた。（表1）（LG型は今回は除く）

剖検時、側頭骨を摘出し、10%ホルマリン、片側を2%グルタールアルデヒド中に浸した後、鼓膜張筋およびアブミ骨筋を採取し、パラフィン切片と共に、一部SEMの試料を作製した。

耳小骨筋反射は、国療原病院入院中のデュシャン型患者で、昭和56年、57年、58年と経年的にこの反射を測定し得た者25名につき行った。

検査はリオン製オトリフレックスアナライザーRS－06Aを用い、刺激立上り時間 10msec、刺激持続時間1.0 sec、刺激間隔 2.5 sec、加算回数10回の設定で、閾値上10 dbにて、1.000 Hz 反対側刺戟で行った。

表1　PMD耳小骨筋検索症例の臨床的事項

症例	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	C2	C3 (女)	LG1
死亡年令 才	23	17	19	16	19	17	17	21	23	21	14	38
初発 才	5	4	4	4	1	4	4	7	3	−	−	23
遺伝歴	+	+	+	+	+	−	−	−	+	+	−	(心)+
I Q	精薄	境界	正常下	境界	正常上	正常下	正常上	境界	正常	精薄	精薄	正常
身長Cm 体重Kg	146 23	140 22	133 20	155 28	140 23	158 36	143 25	145 25	155 26	127 20.5	132 17	161 44
O. P. K (死亡前)	104	80	65	80	67	124	71	51		41	228	160
脊柱変形	+	+	++	+++	+++	±	+++	+	+	++	+	−
低音域聴力低下	測定不能	−	±	+	+	−	+	±	±	測定不能	測定不能	−
臨床死因	呼吸不全	窒息	心不全	腎炎	呼吸不全	心不全	呼吸不全	心不全	呼吸不全	肺炎	窒息	心不全

〔結　　果〕

病理学的変化としては、人耳小骨筋の肉眼的な長さおよび筋腹の直径は、鼓膜張筋では、ミオパチーのないもの、平均12mm、径5 mm、デュシャン型10mm、径3.5mm、先天性福山型10mm、4 mmであった。

アブミ骨筋では、ミオパチーのない人、9 mm、径3.5mm、デュシャン型7 mm、径1.5mm、先天性福山型7 mm、径3 mmであった。

筋線維の直径は、鼓膜張筋で、ミオパチーのないもの4 μから55 μ、アブミ骨筋で、1.5 μか

ら50μの間で、殆んど10μから30μの間に集中している（図1）。

デュシャン型鼓膜張筋の直径とミオパチーのない群を比較すると、（図2）、明かに肥大した筋線維が認められる。一方、萎縮から殆んど消失寸前の筋線維も多数認められたが、これは測定が不能であった。

その他病理組織学的な所見として、極端に肥大し、中心核を有するもの、硝子様、空胞変性を示すもの、萎縮から殆んど消失し、結合織、脂肪組織で置換されたもの迄みられる。

耳小骨筋反射の測定では（図3）の如く23歳男性のもので、明らかな変化が認められる。

経年的な耳小骨筋測定における各潜時は、（図4、表2）の如くである。56年と58年とを比較すると、音刺激がはじまって、反射が起る迄の潜時には変化はない（L_1）。反射がはじまって、最高値の63.2%に達する迄の時間L_8では、延長したもの10耳、短縮したもの9耳、不変1耳である。刺激が終り反射が終り、筋がもとの状態に復帰する迄の時間では、95%がL_5で、延長8耳、短縮12耳、63.2%でも同様であった。

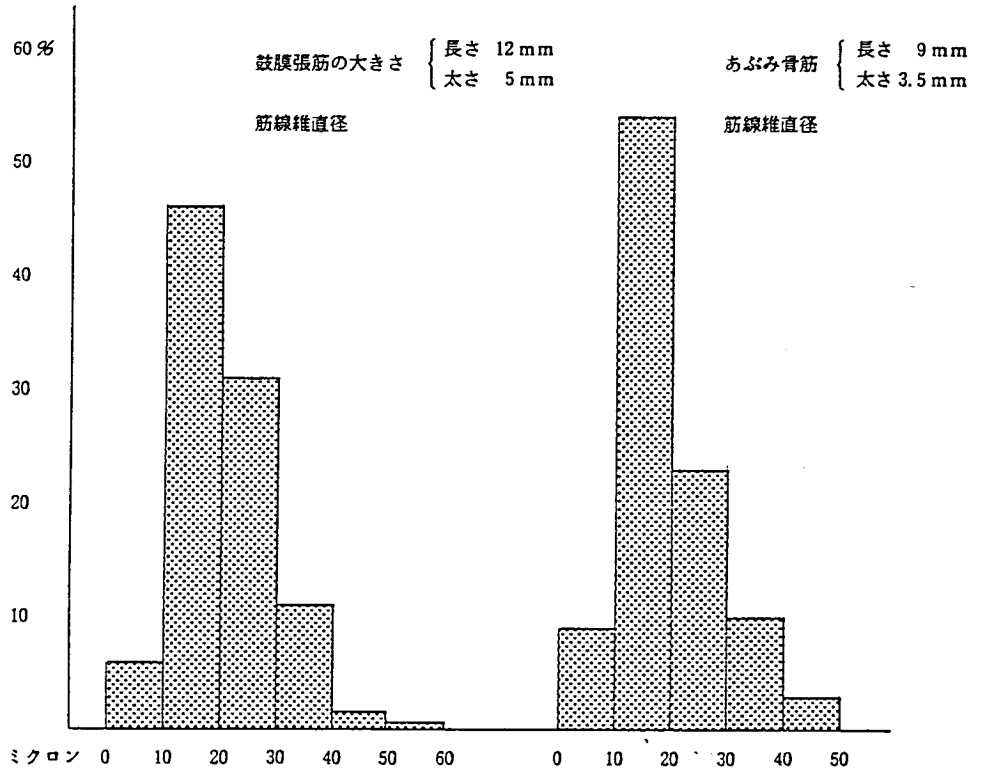


図1　ミオパチーのない人の耳小骨筋

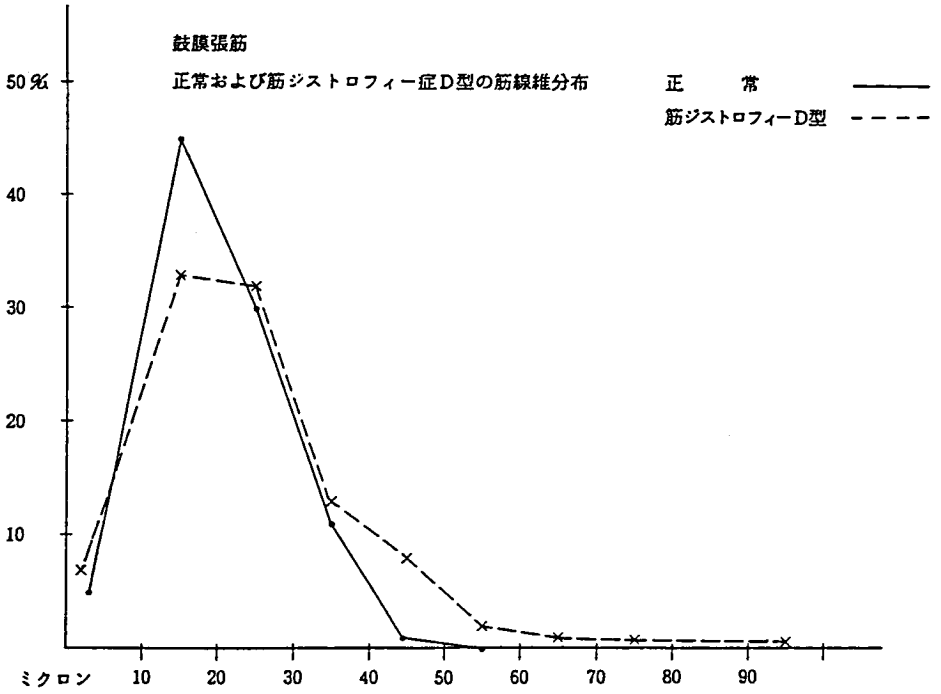


図2

表2　3年間耳小骨筋反射測定値

	L_1	L_2	L_3	L_4	L_1+L_2
昭和56年	34	40	39	40	38
	63.82	177.5	630.64	248.88	95.53
	24.10	71.48	267.31	101.83	22.30
	24.47	72.39	270.81	103.13	22.59
昭和57年	27	26	26	27	27
	62.78	233.85	448.46	196.56	96.48
	25.83	109.00	358.94	127.08	23.33
	26.32	111.15	366.05	129.50	23.77
昭和58年	23	21	21	22	21
	58.04	217.86	569.52	278.87	93.57
	21.20	137.64	335.51	195.86	32.19
	21.68	141.04	343.79	200.47	32.98

ΔL_2	ΔL_3	ΔL_4
25	25	25
+ 48.2	− 137	− 35.52
92.96	308.96	84.51
94.88	315.32	86.25

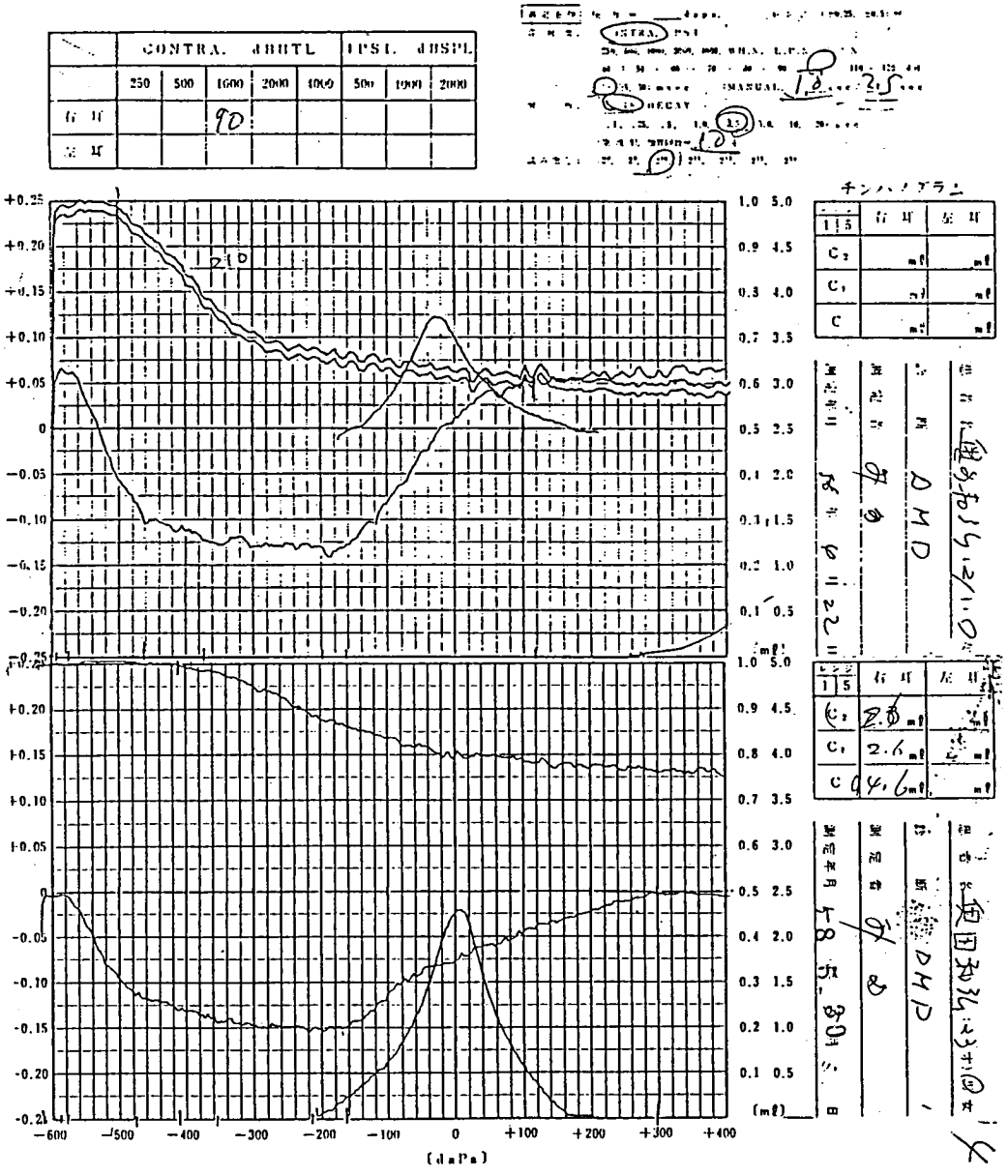


図3　耳小骨筋反射検査　23歳DMD

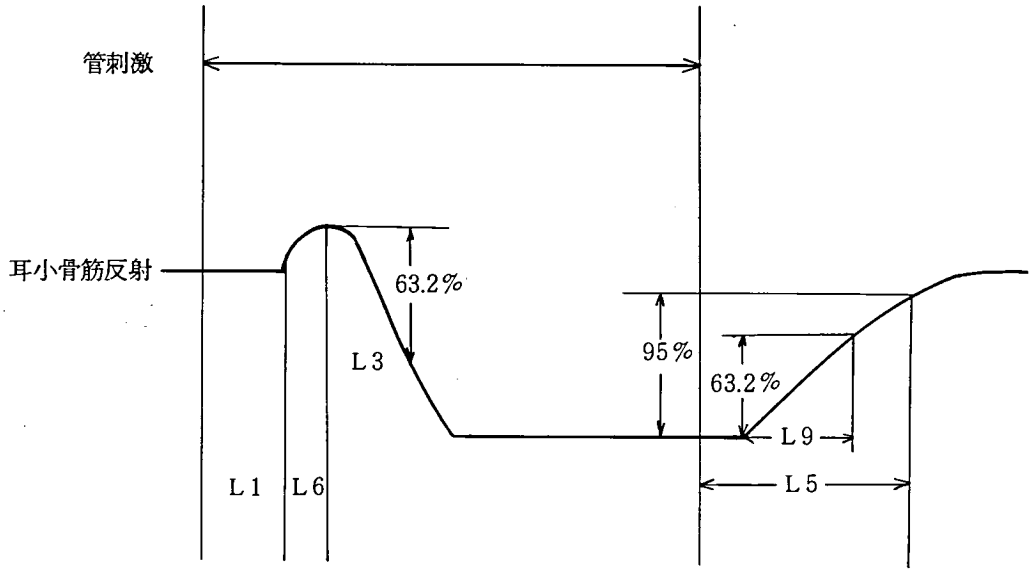


図4　耳小骨筋反射出現パターン

〔考　　擦〕

脳神経領域の骨格筋は、筋ジス症において、その変化が比較的軽いとされている。我々はこれ迄、デュシャン型において、耳小骨筋を除く中耳伝音機構および聴覚の終末受容器であるコルチ器に殆んど変化の存在しないことを明かにして来た。

今回は、耳小骨筋に筋ジス病変の存在することを筋線維の大きさの測定から確認し、その機能の経年的な変化を、最近ルーチンに臨床的に応用されている耳小骨筋反射を用いて把握することを試みて来た。

筋ジス耳小骨筋の病理組織学的変化については、これ迄すでに指摘して来たが、筋線維の大きさのばらつきについては、ミオパチーのないものでも、かなりの大小不同が存在することを確かめてから、デュシャン型のそれと比較した。筋ジス特にデュシャン型に於ても、剖検時尚多数の筋線維は残存するが、筋ジス病変の存在は明かである。

一方、過去3回にわたる経年的な耳小骨筋反射の測定結果から、反射パターンに生ずる変化を捉え得たと考えるが、その変化の様態には、若年者と高年者では違いがあるようである。又、変化の現れる反射パターンの部位的なものについても、刺戟のはじまりか、刺激終了後か、或いはその両方であるか等尚検討の余地が残されている。

〔ま と め〕

① 筋ジス患者とくにデュシャン型において、耳小骨筋には筋ジス病変が存在する。

② 耳小骨筋によって惹起される音響性耳小骨筋反射も年齢と共に変化する。

③ 今回の検索では、耳小骨筋反射の変化の出現に、一定の基準を見出し得なかった。

〔参考文献〕

1）後藤敏郎：耳鼻咽喉科学上巻、医学書院、1968

2）Schknecht H. F. : Pathology of the ear., Commonwealth Fund Book : 1976

3）Metz O.: Acta Oto-Laryng. 39; 397, 1951.

4）中田将几：日耳鼻　71：34、1951

5）升田慶三他：日耳鼻　82：57、1979

6）神崎仁他：インピーダンスオージオメトリー、中外医学社、1980

Duchenne型筋ジストロフィー症における知能障害
—とくに、6家系6症例の高度知能障害例—

国立療養所　徳島病院　　宮内光男　　足立克仁
竹田勝則　　坂東智子
米田賢治　　堀内宣昭
早田正則
徳島大学・1内　　川井尚臣

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（DMD）には軽度ながら知能障害のあることが知られているが、この知能障害が本症における一次的なものか、また、環境因子などの二次的なものかについて現在もなお論じられているところである。

本論文では、DMDの知能障害に関し、とくに高度知能障害例について精査し、本症にみられる知能障害が二次的なものでないかも知れないとの考えを述べる。

〔方　　法〕

検索対象は当院在籍のDMDと思われる男子32症例と家系員の一部で、知能検索のためIQ測定を行った。測定時の症例の年齢は7～17歳、平均11歳であった。

IQ測定はWISC法を用いた。ただし、WISC法で40未満の測定不能の例では、鈴木ビネー式によった。また、両親、健常同胞の知能は問診によって推定した。

高度知能障害例（WISC法でIQ50未満（後述））では家族歴、教育歴、運動機能障害度と知能障害の発現の時期や程度との関係を検索した。また、このうち1例の死亡例では剖検し、脳の病理組織学的検索を行った。

〔結　　果〕

1．DMD例における知能障害

DMD32症例中、WISC法によってIQ測定が可能であった29例の全IQは40～111（79.1±

20.7、mean±SD）に分布していた（図1）。残りの3例は知能障害が高度で全IQ40未満で測定不能であるため、鈴木ビネー式を用いて測定したが、それぞれ12、22、26であった。

図1において、斜線の6例は、全IQ50未満の例であり、私達はこれらを高度知能障害例として取扱った。高度知能障害例は32例中6例で、全体の18.8%であった。

図には比較のため、健常児の全IQを正規分布曲線（Wechsler[1]による）で示した。健常児のIQと、DMDのそれを平均値で比較すると健常児の100に対して、DMDでは79と低い方にずれていた。

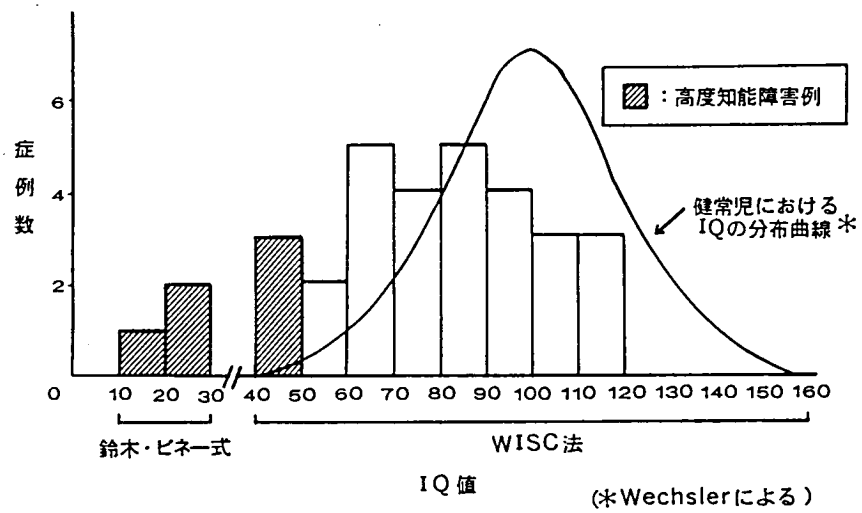


図1　DMD症例における全IQの分布図

図2にはDMD症例の言語性IQと、動作性IQを比較して示した。前者は後者に比べて比較的強く障害されていた。すなわち、平均値を比べてみると、言語性IQは75、動作性IQは90であり、その差は15であった。

なお、斜線部は全IQ50未満の高度知能障害例を示す。

2．高度知能障害例の検索

症例1は7歳男児、単発例で同胞はない。満期安産。1歳より乳児院に保護され、1歳6カ月に処女歩行がみられた。2歳より養護施設に入いり、6歳で当院入院。このとき下肢機能障害度は2度。血清CK活性値1178単位（正常25単位以下）。IQは低下していてWISC法では測定不能であり、鈴木ビネー式で26。筋電図所見は筋原性変化で、頭部CTでは異常所見はみられなかった。母の血清CK値63単位。祖母、母に軽度の知能低下が疑われた（図3）。

症例2は12歳男児、単発例で同胞はない。満期産、鉗子分娩。1歳4カ月に処女歩行がみられた。4歳より保育所へ通い、5歳で当院入院。このとき下肢機能障害度は3度。血清CK値2300

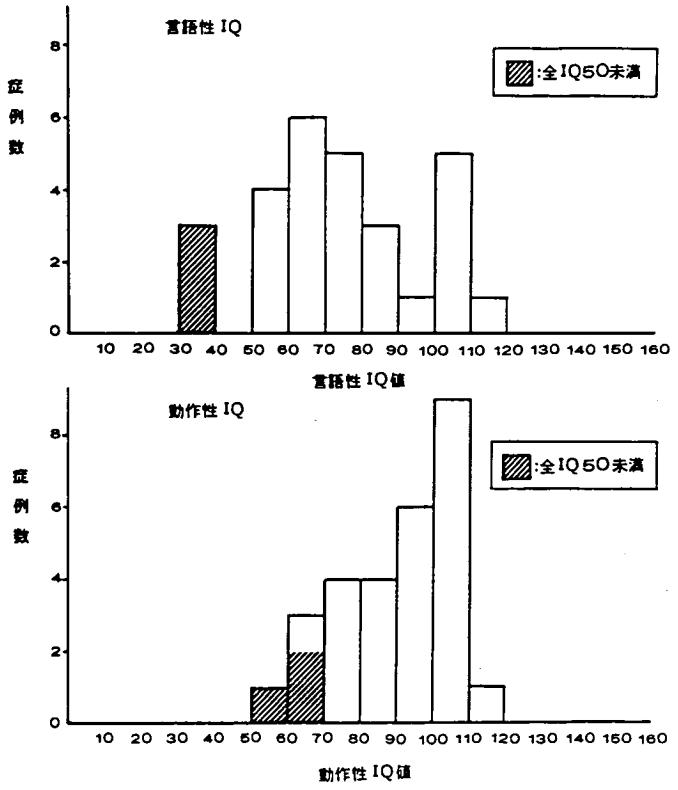


図2　DMD症例における言語性IQと動作性IQの分布図

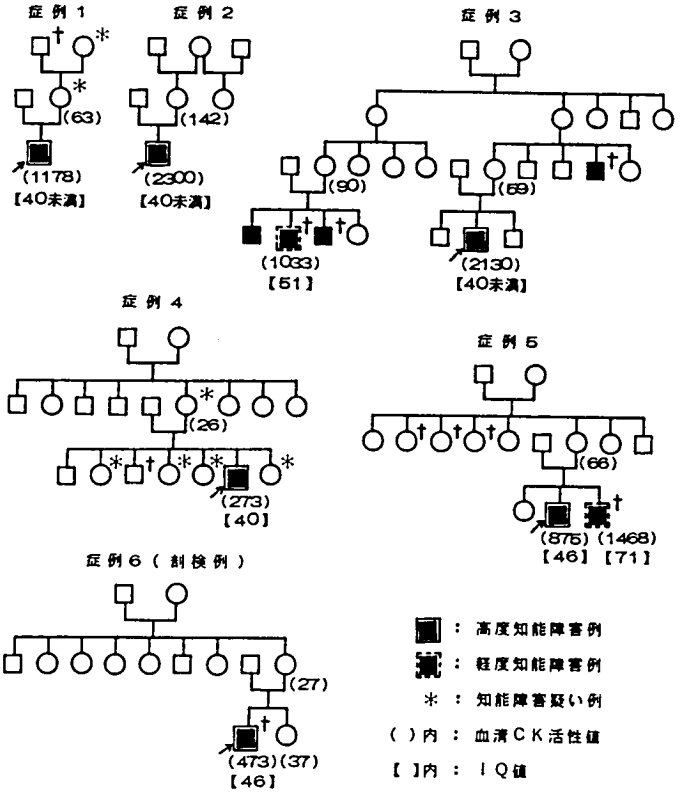


図3　高度知能障害のみられるDMD症例の家系図

—6家系6症例—

単位。IQは低くWISC法で測定不能、鈴木ビネー式で22。脳波は正常範囲。頭部CTは異常所見がみられなかった。母の血清CK値142単位。両親の知能は正常であった。

症例3は15歳男子、叔父（死亡）と従兄（IQ57）がDMDである（図3）。同胞2人とも健常。満期安産。2歳3カ月で処女歩行がみられた。5歳より養護施設へ入所し、8歳で当院入院。このとき下肢機能障害度4度。血清CK値2130単位。IQは低くWISC法で測定不能、鈴木ビネー式で12。脳波は正常範囲。頭部CTは異常所見なし。母の血清CK値59単位。両親、同胞の知能は正常であった。

症例4は20歳男子、単発例で同胞6人。1歳6カ月で処女歩行がみられた。小学校は2年（7歳）まで普通校に通学し、その後は訪問教育を受ける。10歳で独歩不能。15歳で入院。このとき下肢機能障害度6度。血清CK値273単位。IQは40。脳波は正常範囲。頭部CTは異常所見なし。母の血清CK値26単位。母と姉妹4人がやや知能低下の疑いがあった（図3）。

症例5は20歳男子、同胞2人。弟（IQ71）がDMD。姉は健常。満期安産。1歳6カ月で処女歩行がみられた。小学校2年（7歳）まで普通校に通学し、8歳で入院。このとき下肢機能障害度2度。血清CK値875単位。IQは46。頭部CTは異常所見なし。母の血清CK値66単位。両親、姉の知能は正常であった。

症例6男子は20歳で死亡し、剖検した。単発例で同胞1人。満期難産。1歳8カ月で処女歩行がみられた。小学校1年（6歳）まで特殊学級に通学。8歳で独歩不能。10歳で入院。このとき下肢機能障害度5度。血清CK値473単位。IQ46。母、妹の血清CK値はそれぞれ27、37単位。両親、同胞の知能は正常であった。

大脳の剖検所見（症例6）では、その前額断面で皮質の厚さが厚い部分（右頭頂葉）と薄い部分（右側頭葉）があり（図4）、厚い部分では14mm、薄い部分では2mmであった。

この皮質の厚い部分を拡大して層構造を検索し（図5）、1層から6層、6層から1層、さらに1層から6層へと重なっており、層構造の異常がみられた。しかし、個々の神経細胞には明らかな異常は今回の検索では見出せなかった。

また、やや薄い皮質（図6）の層構造は1層から6層まで正常に保たれていた。

〔考　　察〕

DMDでは知能障害がみられ、例えば、その頻度は健常児の2.2%（ただし、IQ69以下—Wechsler[1]による）に対して、20.4%（Florekら[2]）に多いとされている。

しかし、この知能障害が本症における一次的なものか、また、環境因子などの二次的なものであるかについては意見が分れており、現在なお結論がえられていない。

私達はこの点を明らかにするために今回の研究を行った。従来の文献の多くは上述の例のごと

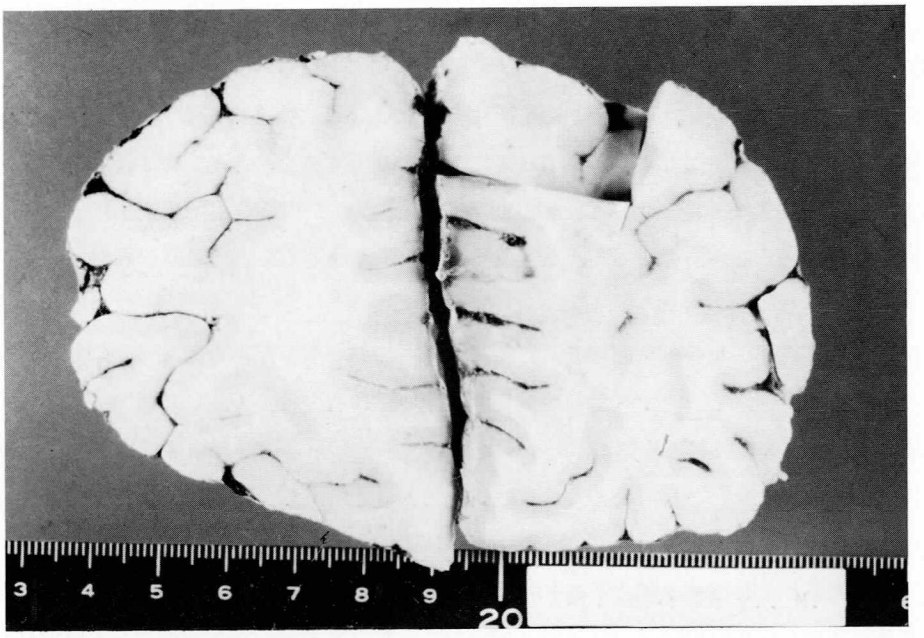


図4　大脳前額断面（症例6）



図5　右頭頂葉皮質（症例6）皮質の厚い部分がみられる



図6　右側頭葉皮質（症例6）皮質の薄い部分がみられる

く統計的に知能障害の頻度が高いことを示したものであって、個々の症例について詳細に検討したものはない。

本文では、DMD 32症例の知能検査で知能障害例の多いことを示した。また、言語性IQと動作性IQでは言語性IQの方がより障害されていることも明らかにした。このことは文献的にも述べられている[3]。すなわち、DMDの運動機能障害が知能に及ぼす影響は比較的少ないことが示唆される。

また、本論文ではIQ 50未満の症例を高度知能障害例としてとりあげ、家族歴、教育歴、運動機能障害度と知能障害の関係を調べた。

これらの症例は全てbiochemical carrierないしはdefinite carrierの子供であり、家系的にもDMDであることが裏付けられた。

運動機能障害とIQの関係では、症例4、6を除いた4例（それぞれIQ鈴木ビネー式で26、22、12、WISC法で46）でIQ検査時の運動障害は下肢機能障害度で2、3、4、2度といずれも歩行可能例であった。このことは著しい運動障害に陥る前に高度な知能障害が認められていることになる。また、症例4、6はすでに6、5度であったが、これら症例も小学校での成績が極度に悪く、幼時にかなりの知能障害があったことがうかがわれる。

家族の知能は症例1、4の2家系を除いて全て正常と思われた。これら両家系では病者の母や姉妹に軽度の知能低下が疑われたが、これらの女性はいずれも女性保因者である可能性もある。

本症の脳の剖検所見では、文献的には中枢部位は病理組織学的な異常がみられないとされているが、私達の剖検例（症例6）の脳では皮質の厚い部分と薄い部分があり、また、厚い部分は層構造の異常がみられ、本症には脳の病理学的異常があることを思わせた。今後の詳細な検索により、この脳所見と知能障害の関係を明らかにしたい。

〔ま と め〕

DMD症例の知能検査を行い、DMDでは高度知能障害例の頻度が高く、内容は言語性IQが動作性IQに比べ低下していた。そして、知能障害は著しい運動機能障害に陥る前にすでに認められることや、剖検例で、脳に病理組織学的な異常所見を認めるなどDMDの知能障害は二次的なものとは考え難い。

〔文　　献〕

1）Wechsler, D.: Wechsler intelligence scale for children. Manual. The Psychological Corporation, New York 1949

2）Florek, M. and Karolak, S.: Intelligence level of patients with the Duchenne type of progressive muscular dystrophy（PMD-D）. Europ. J. Pediat. 126:275, 1977

3）河野慶三、片山幾代、野尻久雄、宮崎光弘：Duchenne型進行性筋ジストロフィーの知能—WISCによる解析。医学のあゆみ97：238、1976

プロジェクトⅢ

臨床病態の解析

A. 心肺機能

進行性筋ジストロフィー症における血中ジゴキシン濃度の検討

名古屋大学第一内科　祖父江逸郎　山本秀平
岩瀬正嗣　河合直樹
横田充弘　山内一信
林博史　外畑巌

国立療養所鈴鹿病院　飯田光男

〔目　的〕

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（以下DMD）患者の多くでは末期に心不全をおこし、強心剤、利尿剤等の薬物投与が行われることが多い。ジゴキシンは一般に体重および腎機能を考慮して投与量が決定されるが、ジゴキシンの貯蔵臓器である骨格筋の変性のため血清ジゴキシン濃度が高値を示す症例を時に経験する。今回DMD患者を対象として血清ジゴキシン濃度とこれに影響を及ぼすと考えられる諸因子について検討した。

〔対象ならびに方法〕

胸部レントゲン写真でCTR 60%以上の心拡大、M-mode心echoでの左室駆出率が40%以下、あるいは過去に心不全症状を呈したことのあるDMD患者のうち、血清BUN,Cr値が正常の12例を対象とした。これらの症例のうち通常のDMDの臨床経過をとった8例（年齢18～22歳：平均20歳）をA群とした。またA群に比し病気の進行が遅く、15歳まで歩行可能でかつ25歳時に生存していた4例（年齢25～34歳：平均29歳）をB群とした。ジゴキシン0.125mgを経口で少くとも1週間以上投与した後、早朝空腹時、ジゴキシンその他の薬物服用前に採血を行った。血清ジゴキシン濃度の測定はAHS社製COBAS-BIOを用い、homogenous enzyme immunoassay法により行った。12例中11例では少くとも1ケ月以上の間隔をおいて2回以上、最高11回の採血測定を行い、これら測定値の平均値をその症例の血清ジゴキシン濃度とした。

〔結　果〕

① A、B両群間におけるジゴキシン濃度の差。

血清ジゴキシン濃度の平均および標準偏差はA群では1.36±0.40 ng/ml、B群では0.81±0.25

ng/mlであり、A群はB群に比し5％以下の危険率で有意に高値を示した（図1）。

② 利尿剤のジゴキシン濃度に及ぼす影響。

12例をジゴキシン単独投与群とfurosemide, Spironolactoneあるいは両者による利尿剤併用群にわけると、ジゴキシン濃度の平均および標準偏差は、6例のジゴキシン単独投与群では1.17±0.55 ng/ml、6例の利尿剤併用群では1.05±0.33 ng/mlであり、両群の間においては血清ジゴキシン濃度に有意差はみられなかった（図2）。

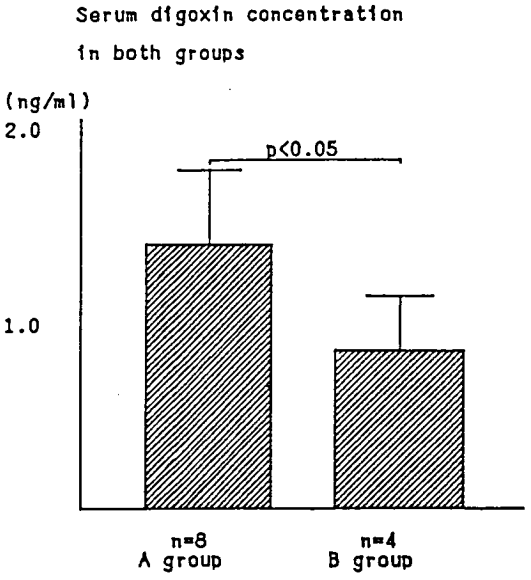


図1

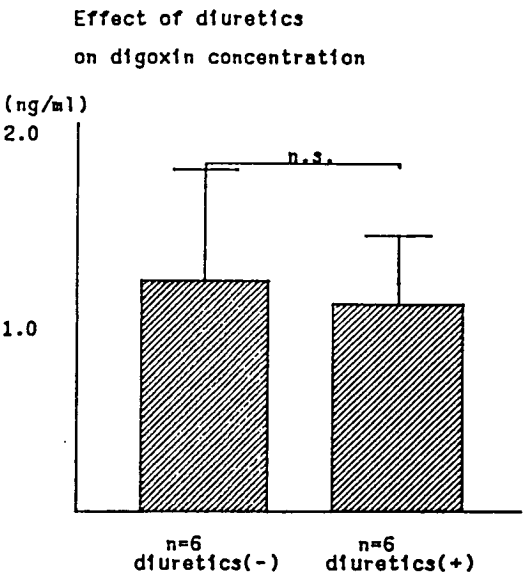


図-2

③ 障害段階によるジゴキシン濃度の変化。

障害段階6の1例と障害段階7の3例、計4例の血清ジゴキシン濃度の平均および標準偏差は1.33±0.66 ng/mlであり、障害段階8の残り8例では1.15±0.28 ng/mlであった。障害段階と血清ジゴキシン濃度との間には有意な関係は認められなかった（図3）。

④ 体重とジゴキシン濃度との関係。

図4に各症例における体重と血清ジゴキシン濃度との関係を示す。体重と血清ジゴキシン濃度との間には星印A群、丸印B群の単独においても、また12例全例においても、有意な関係はみられなかった。

⑤ 年齢とジゴキシン濃度との関係。

図5に各症例の年齢と血清ジゴキシン濃度との関係を示す。星印A群、丸印B群単独において

Serum digoxin concentration
in various clinical stages

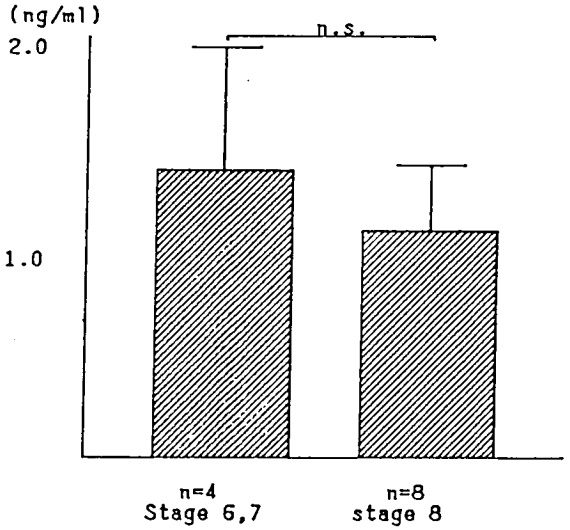


図-3

Correlation between Body Weight(BW)
and Serum Digoxin Concentration

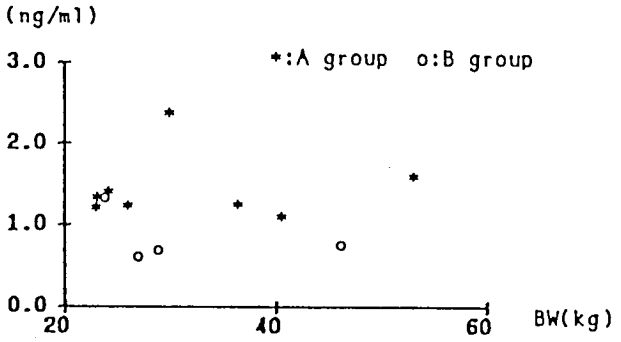


図-4

Correlation between Age and
Serum Digoxin Concentration

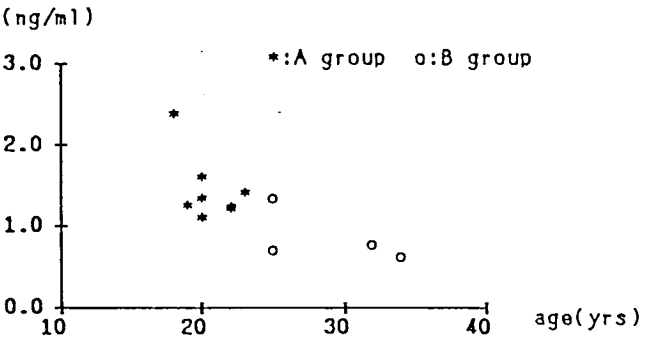


図-5

年齢と血清ジゴキシン濃度の間に有意な関係はみられなかった。12例全例においては弱い負の相関の傾向を示したが5％の有意水準に達しなかった。

〔考　　察〕

ジゴキシンは親水性であるため、体内では脂肪組織にはほとんど蓄積されず[1]、主に心筋および骨格筋に分布する[2)3)]。

組織内濃度は骨格筋では単位重量あたり心筋の1/5程度であるが[4)5)]、成人では骨格筋重量が心筋に比し大きいため、個体全体としては骨格筋に最も多く分布する。ジゴキシンは主に腎臓から排泄されるため[6]、一般に心不全患者の治療に際しては体重および腎機能を考慮して[7)8)]、投与量が決定される。

しかしDMD患者ではstageが進行するに従い、ジゴキシンの主要貯蔵臓器である全身の骨格筋の脱落、変性、線維化をきたすため、腎機能が正常であっても容易にジゴキシン濃度が高値となる事が予想される。今回の結果でも骨格筋変性が高度と考えられるA群では変性が軽度と考えられるB群よりも血清ジゴキシン濃度は有意に高値を示した。なお剖検を行ったA群6例、およびB群1例の検討ではA群ではB群に比し骨格筋の脱落、変性、線維化が進行していたことが確認されている。本研究の結果より、利尿剤併用の有無、障害段階、体重、年齢による血清ジゴキシン濃度の差異はみられなかった。DMD患者ではジゴキシン投与量の決定に際し、体重よりも患者の骨格筋組織の変性、線維化の重症度を考慮する事が必要と考えられた。A群の中にはジゴキシン半錠投与により血中濃度が中毒域に達した症例もあり、特に慎重な投与が必要と考えられた。

〔ま　と　め〕

1．腎機能障害を有しないDuchenne型進行性筋ジストロフィー症の患者12例を対象としてジゴキシン0.125mg／日の維持療法中において早朝空腹時の血清ジゴキシン濃度（DC）をhomogenous enzyme immunoassay法を用いて測定した。

2．通常の臨床経過をとった群のDC（1.36 ng/ml）は15歳まで歩行可能かつ25歳時に生存していたB群のDC（0.81 ng/ml）よりも有意に高かった（$p<0.05$）。

3．体重、年齢、障害段階、利尿剤併用の有無とDCとの間に有意な関係はみられなかった。

4．ジストロフィー患者のジゴキシン濃度の決定に際しては、体重よりも患者の骨格筋組織の変性、線維化の重症度を考慮することが必要と考えられた。

〔文　　献〕

1) Ewy, G.A. et al: Digoxin metabolism in obesity. Circulation 44:810, 1971

2) Coltart, J. et al: Myocardial and skeletal muscle concentrations of digoxin in patients on long term therapy. Brit. Med. J. 2:318, 1972

3) Doherty, J.E. et al: The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissue. Ann. Intern. Med. 66:116, 1967

4) Jusko, W.J. et al: Myocardial distribution of digoxin and renal function. Clin. Pharmacol. Ther. 16:449, 1974

5) Karjalinen, J. et al: Tissue concentrations of digoxin in autopsy material. Acta Pharmacol. Toxicol. 34:385, 1974

6) Bloom, P.M. et al: Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function. Amer, J. med. Sci. 251:131, 1966

7) Jelliffe, R.W. et al. A nomogram for digoxin therapy. Chest 58:282, 1970

8) Beller, G.A. et al. Digitalis intoxication : A prospective clinical study with serum level correlations. New Eng. J. Med. 284:989, 1971

DMDにおけるジギタリスの血中濃度

国立療養所東埼玉病院　青柳昭雄
四倉正之　石原傳幸
半谷満太郎　儀武三郎

Duchenne型進行性筋ジストロフィー（DMD）は骨格筋のみならず心筋にも変性を来たし、末期には心不全を呈することがある。DMDの心不全に対しジギタリスが一般に有効であると考えられ、実際に使用されているが、DMDの心機能に対する効果、体内動態についての分析はいまだ不十分である。今回は、DMDにおけるジギタリス使用の評価の第一歩として、ジゴキシン経口使用時のジゴキシン血中濃度について検討を加えた。

〔対象および方法〕

障害度6以上の22例のDMD患者を対象とした。0.125mg投与群7例と0.25mg投与群15例の2群に分け、0.125mg投与群にはジゴキシン0.125mg（$\frac{1}{2}$錠）を、0.25mg投与群にはジゴキシン0.25mg（1錠）を約10ケ月間にわたり1日1回朝食後に投与した。0.125mg投与群は、年令は15歳から19歳、平均16.1歳で、平均体重は31.4kgで、0.25mg投与群は、年令は14歳から24歳、平均19.1歳で、平均体重は31.1kgであった。全例とも血清電解質は正常範囲にあり、併用薬はATP製剤とビタミン剤が主であった。血中濃度測定は恒常状態に達してから、内服3時間後、6時間後、および24時間後に、それぞれ3回行った。また各症例とも同じ日による3回の時間別の測定を1回行った。測定には、ベーリンガー・マンハイム山之内社製の酵素免疫法によるジゴキシン測定キットを使用した。

〔結　　果〕

内服3時間後の血中濃度は、0.125mg投与群の全測定の平均は、0.85±0.32 ng/ml、0.25mg投与群は1.67±0.53 ng/mlであった。内服6時間後の血中濃度は、0.125mg投与群が0.45±0.15 ng/ml、0.25mg投与群が0.83±0.24 ng/mlであった。また内服24時間後の血中濃度は、0.125mg投与群が0.35±0.24 ng/mlで0.25mg投与群が0.66±0.23 ng/mlであった。

図1に、0.125mg投与群および0.25mg投与群の一日の血中濃度の変化を示した。両群とも内服後2～3時間で最高値に達し、その後は減少し、6時間後にはほぼ平衡状態となり、それから以

後は漸減していくという一般的な変化をとった。

体重と血中濃度の関係については図2に示した。0.125mg投与群では相関係数−0.91と良い負の相関が得られたが、0.25mg投与群では相関係数−0.18で、体重と血中濃度の間に相関関係は認めなかった。

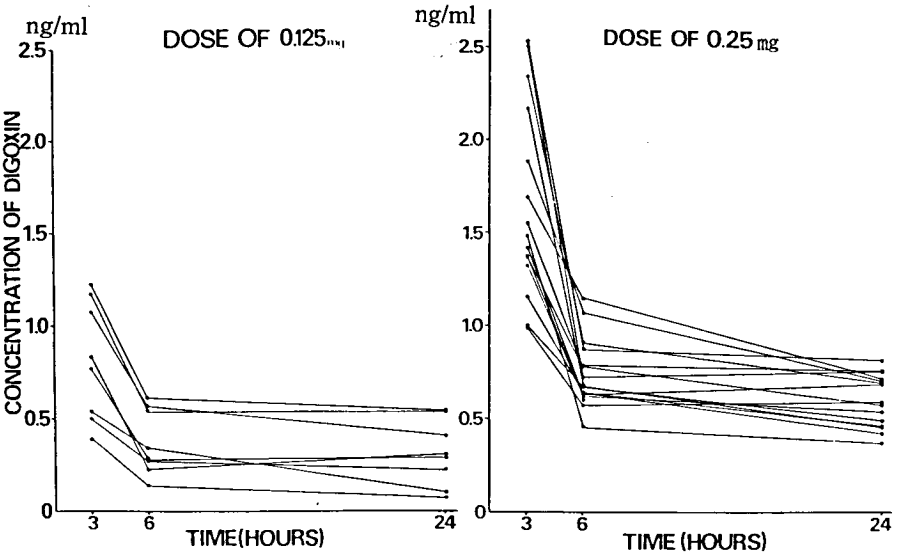


図1

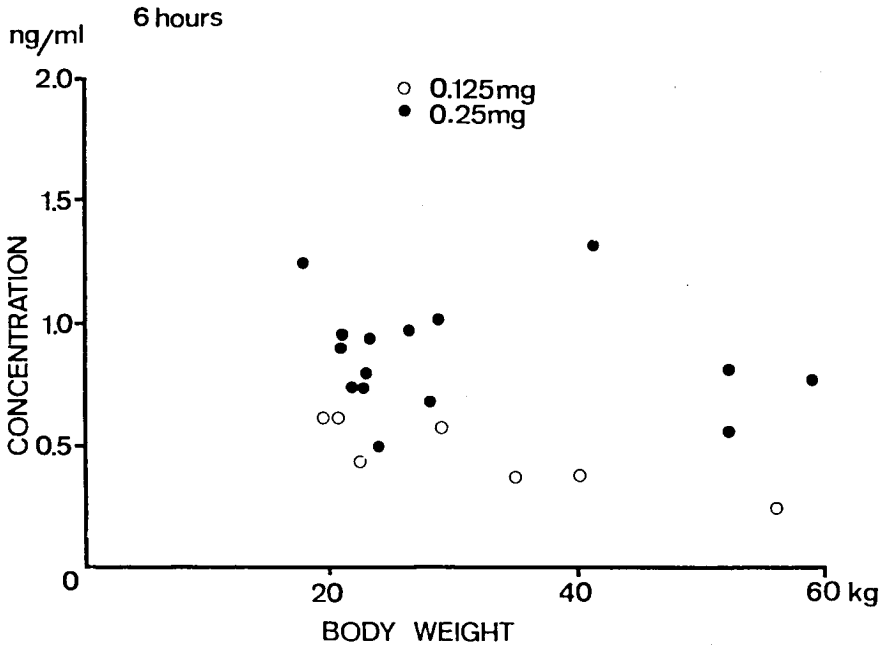


図2

またジゴキシン使用中に、臨床所見および心電図においてジギタリス中毒を示唆する所見は全例とも認めなかった。

〔考　　察〕

DMDにおけるジゴキシンの維持量は、低体重、筋組織の減少などから推察し、経験的に0.125mg、すなわち$\frac{1}{2}$錠が適当であるとされてきた。今回、我々は、約10ケ月間にわたりジゴキシン0.125mgおよび0.25mgを投与し、その間に数回の血中濃度測定を行った。測定方法が、radioimmunoassayではなく、enzymeimmunoassay酵素免疫法であったため、精度上多少の問題があることは否定できないが、血中濃度は比較的低い値を示していた。血中濃度が中毒域に達した症例は1例もなく、また臨床所見、および心電図上でもジギタリス中毒を起こした症例はなかったことから、血中濃度の測定とジギタリス中毒の監視を行ないながらの0.25mg、またはそれ以上の使用は可能と考える。血中濃度と体重の関係は、少数例の0.125mg投与群では負の相関関係を認めたが、0.25mg投与群では相関関係は得られなかった。これはDMDの体重増加は主に脂肪組織などの極性のないものが主で、ジゴキシンの蓄積が少ないことが原因の1つと考えられる。

ジギタリスの効果はdose dependentであるとの考え方もあり、今回は0.25mgの投与を試みたが、今までにDMDにおけるジギタリス投与前後での心機能の変化をみた報告はなく、DMDにおいてジギタリスが有効がどうかの決定的な報告はない。今回は血中濃度の測定のみにとどまったが、今後はジギタリス使用前後の心機能の比較を行ない報告したい。

進行性筋ジストロフィー症の心肺機能と24時間総心拍数の検討

長崎大学第三内科　橋場邦武
奥保彦
森秀樹
宇都宮俊徳

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー症は全身におよぶ進行性の筋萎縮と変性が主体で、運動機能障害と共に、心肺機能の低下をきたし、心肺不全がその主たる死亡原因となる。一般に本症患者では病状の進行と共に、心拍数が著明に増加することも知られている。本研究は、ホルター24時間心電図法を用いて、一日の総心拍数および昼間と夜間の心拍数の変動が心肺機能といかなる関係にあるかを検討した。

〔対象および方法〕

対象は国立療養所川棚病院入院中のDuchenne型筋ジストロフィー症（以下DMD）29例で、全例男性、年令は8歳から25歳（平均16.7歳）で、厚生省骨格筋障害度分類はⅡ度からⅧ度に分布していた。心拍数は一般に小児と成人では異なることより、DMD患者を小児群（<16歳）と青年群（≧16歳）の2群に分けた。小児群は12例で年令8～15歳（平均12.3歳）、青年群は17例で年令16～25歳（平均19.2歳）であった。全例にアビオニクス社製カルジオコーダーを装着し、通常の入院生活での24時間総心拍数を同社製カルジオスキャナー660Aを用い分析した。さらに、12時から18時までの昼間6時間と0時から6時までの夜間6時間の心拍数の変動率を求めた。次に、スパイログラムより%VC、動脈血酸素分圧（PaO_2）、色素希釈法から求めた心拍出量より一回心拍出係数（Stroke index）を算出し、比較検討した。

〔結　　果〕

24時間総心拍数（以下THB）は図1に示す如く、小児群は平均144,400拍、青年群では平均136,400拍あり両群間に有意差はなかった。しかし我々が以前に検討した正常小児の平均111,000拍、正常成人の平均97,000拍に比べると有意に増加していた。またDMD青年群では170,432拍とTHBが著明に増加している例もみられた。

THBと厚生省分類障害度についてみると、図2に示す如く、青年群で障害度の進行と共に

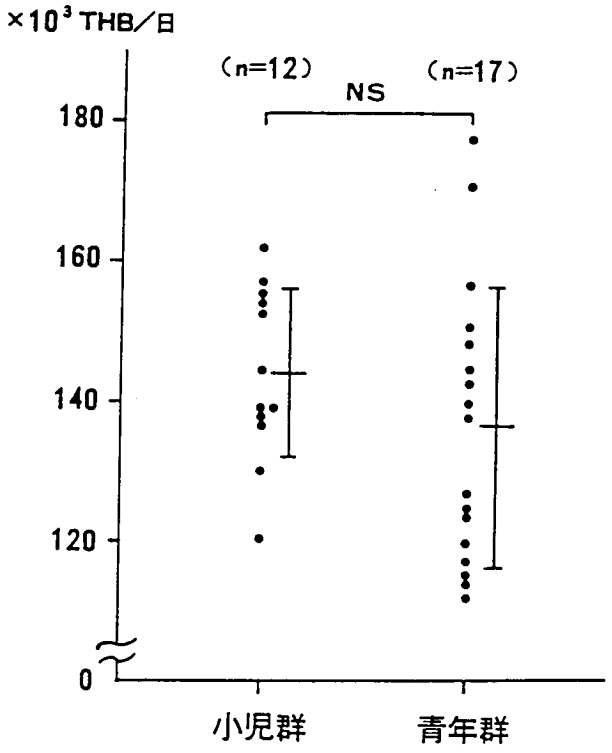


図1　24時間総心拍数

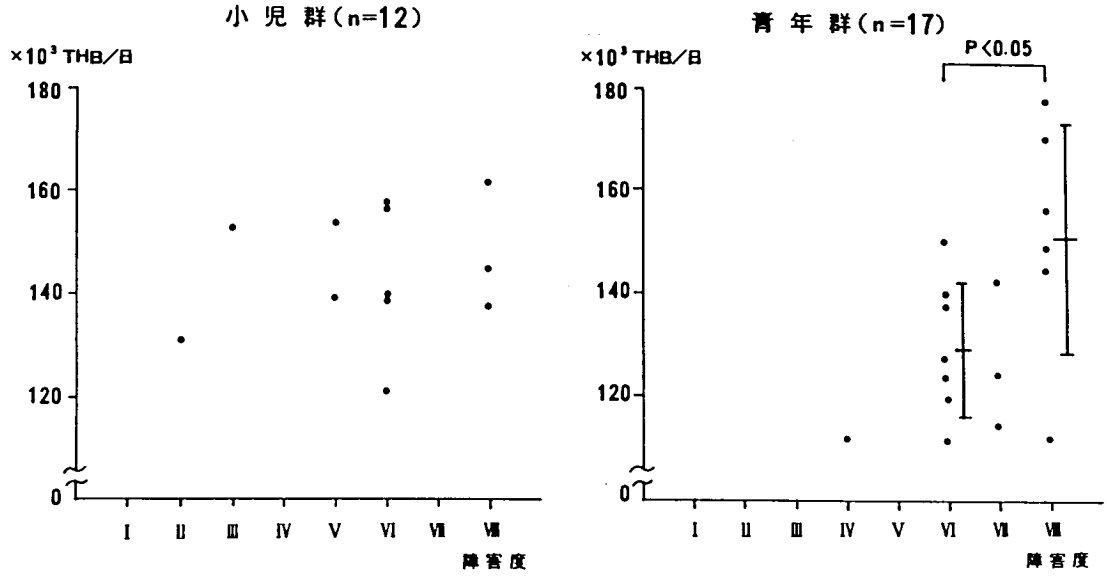
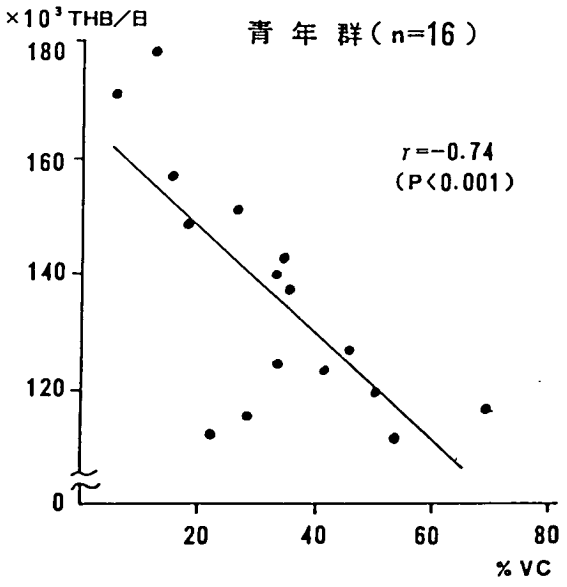


図2　24時間総心拍数と機能障害度

THBは高値となり、障害度Ⅷ度ではⅥ度よりも有意に高値であり、Ⅷ度では平均151,660拍と著明な高値を示した。一方、小児群では青年群と同様な傾向にあったが、有意の差は認められなかった。

THBと%VC、およびPaO_2との関係では青年群において、それぞれ$r=-0.74$（$P<0.001$）、$r=-0.59$（$P<0.02$）と有意の負相関を認め、THBは%VC、PaO_2の低下と共に、増加する傾向を認めた（図3）。小児群では、そのいずれの場合にもばらつきが大きく一定の傾向はなかった。



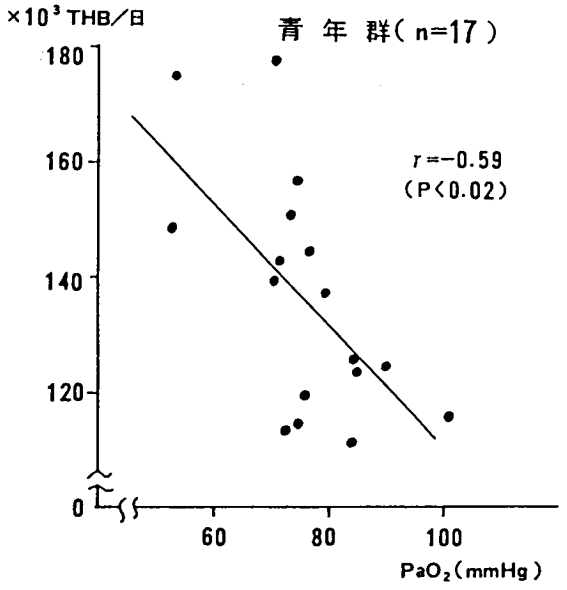


図3　24時間総心拍数と%VC　　24時間総心拍数とPaO_2

Stroke indexとTHBの関係では、青年群、小児群両群とも一定の傾向は認められなかった。

次に昼間6時間と夜間6時間の心拍数の変動率と%VC、PaO_2との関係では、青年群において%VCが低下すると心拍数変動率は減少する傾向にあったが有意な相関は認められなかった。PaO_2では変動率と$r=0.48$（$P<0.05$）の正の相関が認められ、PaO_2の低下と共に、変動率が減少する傾向がみられた（図4）。

一方、小児群では%VC、PaO_2について変動率とは一定の関係は得られなかった。

心拍数変動率とStroke　indexとの関係では、小児群、青年群両群ともに一定の傾向は認められなかった。

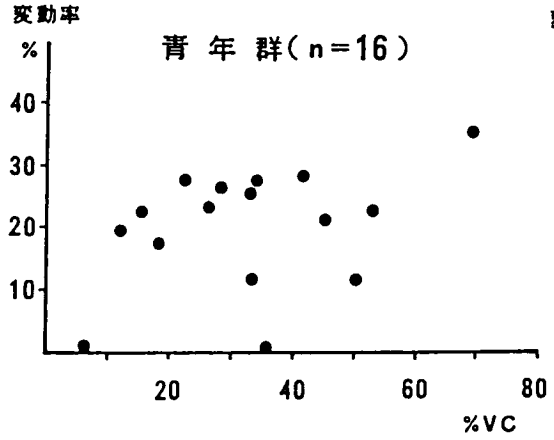
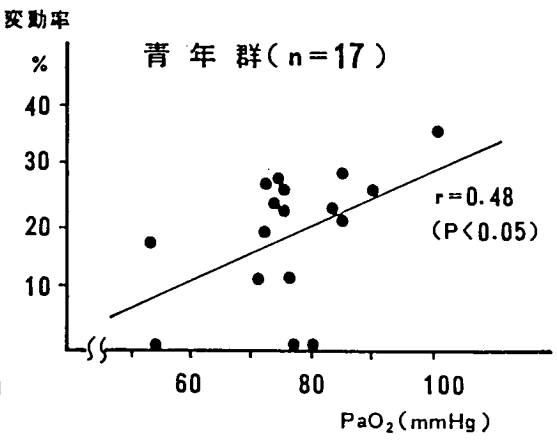


図4　変動率と%VC



変動率と PaO_2

〔考　　案〕

今回のDMD症例での、24時間総心拍数および昼間と夜間の心拍数変動率と心肺機能の検討では、青年群において、肺機能の低下にしたがって心拍数が増加する傾向にあり、また、機能障害の進行にともない心拍数の増加も認められた。これは、本研究班、国立療養所川棚病院の松尾らによる、DMD症死亡原因の検討において、臨床的には80%が呼吸不全が関与するとした報告と一致するものであった。今後、心拍数が本症の予後を知る上で有用な非観血的指標であることが考えられ、さらに、末期DMD症において呼吸機能の維持および管理の重要性を示唆するものと思われた。

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の心病変に対する心臓核医学的検討

東京女子医科大学　小児科　福山幸夫
小国弘量
大沢真木子
宍倉啓子
鈴木暘子
平山義人
東京女子医大心臓血圧研究所　門間和夫
小児科　広江道昭
近藤千里
西岡隆文
日下部きよ子
東京女子医大　放射線科　重田帝子

〔緒　　言〕

筋ジストロフィー症の中で、Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）は心病変の発生頻度が高く、予後に重大な影響を与え、臨床上の問題とされている。そのため近年心電図、ベクトル心電図、心エコー法などを用い本症の心病変を非観血的に調べようとする試みが数多くなされている。しかし胸郭変形の影響を強くうけるスカラー並びにベクトル心電図や、心筋の病理学的変化を判定し難い心エコー法では、適確な心病変の部位や進行度を推測するのは、困難な事が多い。今回我々は、心病変をより直接的に鋭敏に検出しうると考えられる心臓核医学検査法（^{201}Tl心筋イメージングと^{99m}Tc心プールイメージング）を用いて心筋病変の部位、左室機能について検討した。

〔対　　象〕

東京女子医大小児科に通院あるいは、入院中のDMD患者10例である。年令は、7歳から18歳で平均年令は、12歳8カ月であった。和式生活用の障害段階による内訳は、Stage Ⅱが2例、Stage Ⅵが2例、Stage Ⅶが3例、Stage Ⅷが3例であった（表1）。

表1　Subjects

Total Number 10
Average Age 12y 8mo

Stage	Number	Age
1	0	
2	2	7, 11
3	0	
4	0	
5	0	
6	2	10,13
7	3	11,13,13
8	3	14,18,16

〔方　　法〕

^{201}Tl心筋イメージングは、安静時に^{201}Tl-Clを2 mCi静注し、約10分後より高分解能コリメーターを装着したガンマカメラにて、正面、左前斜位45°、左側面像の3方向を撮像した。心筋灌流欠損の程度は、視覚的にminor defect, well visible defect, no activityの3段階に分け2名以上の放射線科医が判定した。一部の症例には、回転型ガンマカメラにより心筋断層像を作製した。^{99m}Tc心プールイメージングは、^{99m}Tc-RBC 15 mCi－20 mCiを用い、安静時における左室駆出率をvariable　ROI法により計測した。なお、10例全例に心電図、心エコー図、一部の症例にベクトル心電図を施行した後検討した（表2）。

表2　　ECG, VCG, UCG findings in D.M.D.

No	Age	Stage	E C G	V C G	U C G	Summary
1	7	2	QRS axis=80° R≧V_1=1.7 QV_4=0.9mV RV_5=4.2mV	$\frac{Q_x}{R_x}$=0.14 $\frac{Q_z}{R_z}$=1.84 Horizontal max QRS 14° 〃 〃 T 5°	LVIDd=4.1 EF=65% mVcf=1.05 DEVM=16.6	ECG, VCG：正常所見 UCG：Normal
2	11	2	QRS axis=60° R≧V_1=1.2	$\frac{Q_x}{R_x}$=0.18 $\frac{Q_z}{R_z}$=1.25 Horizontal max QRS 10° 〃 〃 T 8°	LVIDd=4.1 EF=65% mVcf=1.2 DEVM=14.6	Normal
3	10	6	QRS axis=95° irBBB pattarn	$\frac{S_x}{R_x}$=0.51 $\frac{Q_z}{R_z}$=2.1 Horizontal max QRS 10° 〃 〃 T −60°	LVIDd=3.7 EF=72% mVcf=1.53 DEVM=15.2	Normal
4	13	6	QRS axis=90° R≧V_1=3.6 QV_6=0.4mV V_{4-7} flat T	—	LVIDd=4.0 EF=48% mVcf=0.84 DEVM=9.0	Abnormal
5	13	7	QRS axis=20° irBBB pattarn	$\frac{Q_x}{R_x}$=0.17 $\frac{Q_z}{R_z}$=1.8 Horizontal max QRS 20° 〃 〃 T 0°	LVIDd=4.2 EF=67% mVcf=1.03 DEVM=12.0	Normal
6	11	7	QRS axis=100° R≧$V_{1,2}$=2.6 Qr in $V_{1,2}$ I II aVF $V_{5,6}$ flat T	$\frac{Q_x}{R_x}$=1.4 $\frac{Q_z}{R_z}$=1.9 Horizontal max QRS 115° 〃 〃 T −20°	LVIDd=5.0 EF=40% mVcf=0.69 DEVM=7.2	Abnormal
7	13	7	QRS axis=80° R≧V_5=1.8 QV_6=0.5mV	—	LVIDd=4.5 EF=51% mVcf=0.82 DEVM=4.4	Abnormal
8	14	8	QRS axis=90° R≧V_5=1.0 deep Q I aVL II III aVF V_{4-6} flat T	—	LVIDd=7.0 EF=20% mVcf=0.17	Abnormal
9	18	8	QRS axis=90° R≧V_5=2.3 R≧V_6=0.9 I II aVF flat T	—	LVIDd=4.5 EF=29% mVcf=0.48 DEVM=6.4	Abnormal
10	16	8	QRS axis=30° R≧V_4=1.5 RV_5=0.5mV	$\frac{S_x}{R_x}$=0.28 $\frac{Q_z}{R_z}$=1.5 Horizontal max QRS=95° 〃 〃 T=45°	LVIDd=5.5 EF=41% mVcf=0.63 DEVM=8.8	Abnormal

LVIDd = Left Ventricular Internal Dimension diastole (cm)
EF = Ejection Fraction
mVcf = mean velocity of circumferencial fiber shortening
DEVM = maximal diastolic endomedial velocity (cm/s)

〔結　　果〕

心電図では、諸家の報告通り[1)2)] V_1のR/S比の増大、Ⅰ、aV_L、$V_{5\sim6}$の異常Q波、T波の平低化、ベクトル心電図でも2例にQRS環の右前方偏位が認められた。心エコー図では、左室駆出率（E.F.）、mVcf, Maximal diastolic endocardial velocity（=D.E.V.M.）[3)]の低下が認められた。これらの異常所見は、Stage Ⅵ以上の6/8例に認められたが、障害の程度は種々であった。次に心筋イメージングによる灌流欠損部位を示す（図1）。6/10例に灌流欠損が認められ、部位としては、後側壁、心尖部がそれぞれ5例、前側壁が2例、前壁中隔が1例に認められた。後側壁の灌流欠損を有する5例中、広汎な症例8を除く4例では、心電図上のV_1のR/S比が1.5以上を示し、左側胸部誘導でTの平低化、異常Q波が認められた。ベクトル心電図でも前述のように症例6と10でQRS環の右前方偏位が認められた。心エコー図では、左室駆出率、mVcf, D.E.V.M.の低下が認められた。^{99m}Tc心プールイメージングでは、左室駆出率が51%以下[4)]の症例が4/10例に、左室局所壁運動異常が認められた症例は、5/10例であった（図2）。

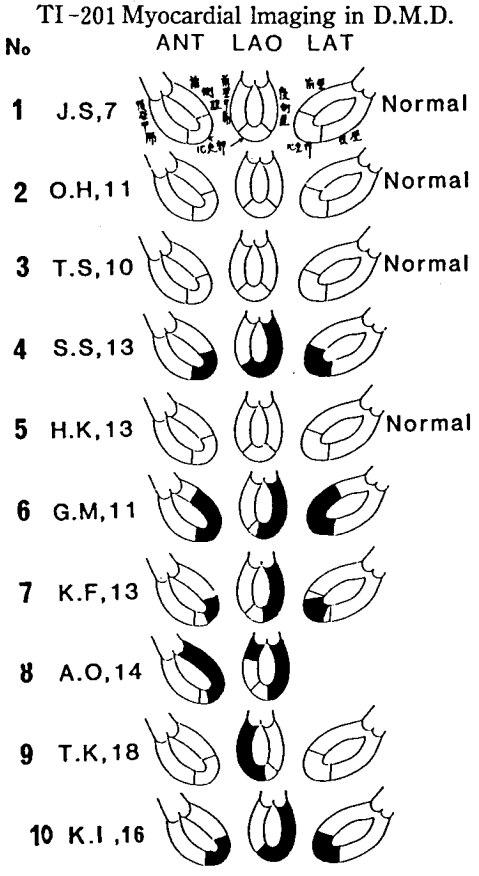


図1　^{201}Tl心筋イメージングによる灌流欠損部位
ANT：　正面　　LAT：　左側面
LAO：　左前斜位

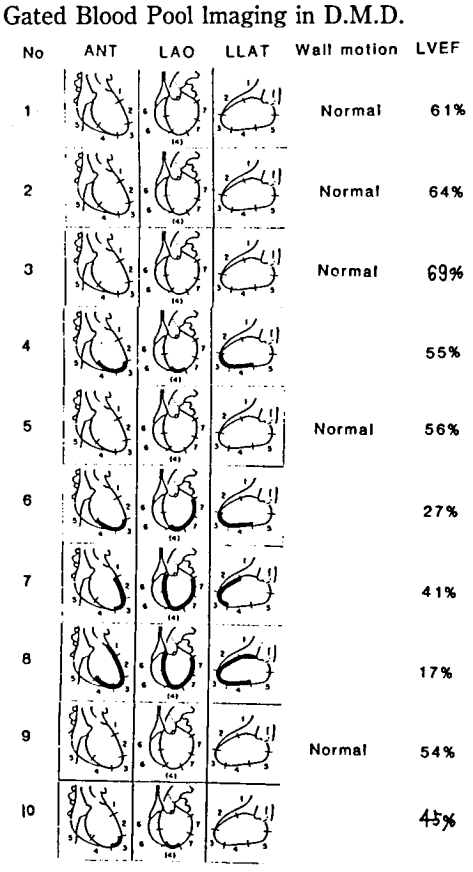
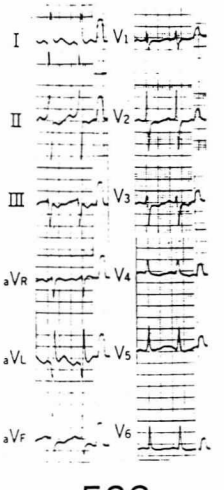


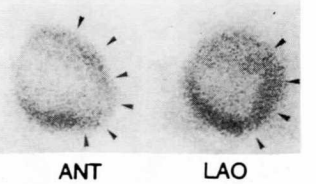
図2　^{99m}Tc心プールイメージングによる左室局所壁運動異常部位と左室駆出率
LVEF＝左室駆出率

局所壁運動異常の部位としては、心尖部が5例に、後側壁、下壁が3例に認められ、図1に示した灌流欠損部位とよく一致した。しかし、症例4、9、10の灌流欠損の軽い部位では、局所壁運動異常としてとらえられなかった。症例6、7、8では、心筋イメージリングでの灌流欠損が、後側壁で顕著であり、^{99m}Tc心プールイメージングでも同部の局所壁運動の低下を認め、心エコー図上のD.E.V.M.の著しい低下とよく一致した。

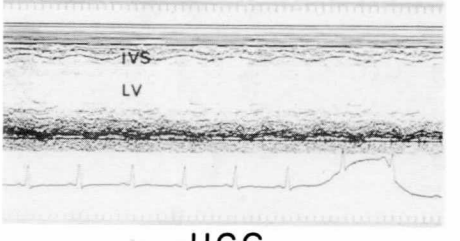
次に症例を呈示する（図3）。図は、症例8、14歳、StageⅧである。心電図上、Ⅰ、aV_Lの異常Q波、胸部誘導における著明なT波の平低化、心エコー図では、左室腔の拡大、左室駆出率、mVcf, D.E.V.M.の著明な低下を認めた。心筋イメージングでは、前側壁、心尖部、後側壁の著明な灌流欠損を認め、更に心筋断層像を作製すると、矢印に示すように心室中隔の一部をも含む、広汎な部位に心筋の障害が存在する事がわかった（図4）。^{99m}Tc心プールイメージをフーリエ解析したfunctional imageをみると、Amplitude imageでは、び慢性に青から緑色で示した様に収縮力の低下が、Phase imageでも赤から黄色に示した様に収縮時期の遅延が一致して、前側壁、心尖部、後側壁、心室中隔に認められた。左室駆出率は、17%と著明に低下していた（図5）。次の症例は、症例6、11歳、StageⅦである（図6）。心電図では、V_1のR/S比が2.6と増大し、$V_{5\sim7}$に異常Q波、T波の平低化を、ベクトル心電図でも、initial vectorの異常、QRS環の右前方偏位を、心エコー図では、左室駆出率、mVcf D.E.V.M.の低下を認めた。Tl201心筋イメージングでは、図の矢印に示す様に前側壁、心尖部、後側壁の灌流欠損を認めた。^{99m}Tc心プールイメージングをフーリエ解析したfunctional imageでも、同部に一致して収縮力の低下と収縮時期の遅延を認めた（図7）。左室駆出率は、27%と低下していた。



ECG



Tl-201 Myocardial Imaging



UCG

図3　D.M.D. case 8（14y）Stage 8の心電図、心エコー図、Tl201心筋イメージング所見矢印部分が灌流欠損部位の範囲を示す

ANT：正面　LAO：左前斜位
IVS：心室中隔　LV：左室腔

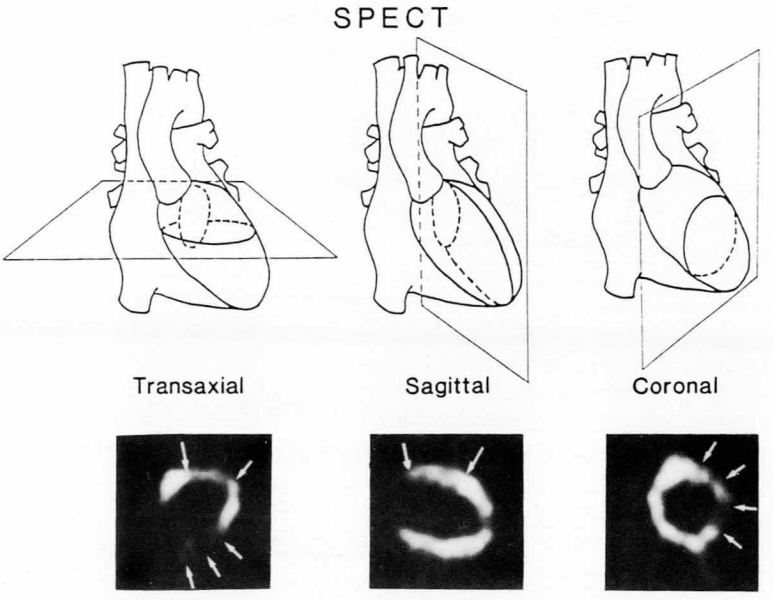


図4　心筋断層像における^{201}Tl心筋イメージング．白い矢印の部分が灌流欠損部位の範囲を示す。
SPECT＝Single Photon Emission Computed Tomography

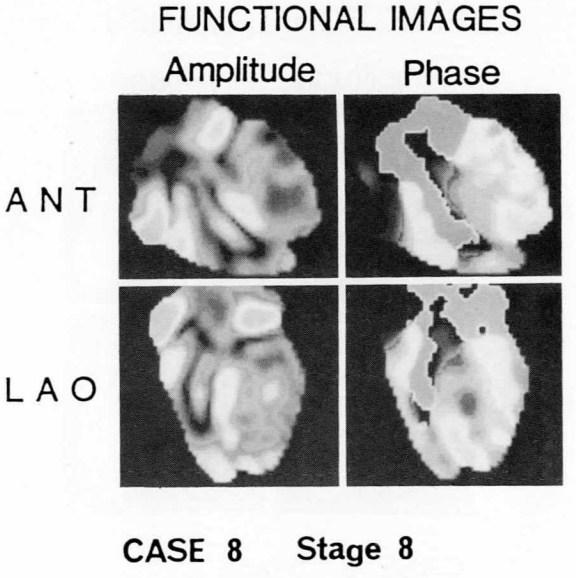


図5　^{99m}Tc心プールイメージングをフーリエ解析してえられたFunctional image. Amplitude image: 青色から緑色の部分が収縮力の低下を示す。Phase image: 赤色から黄色の部分が収縮時期の遅延を示す。

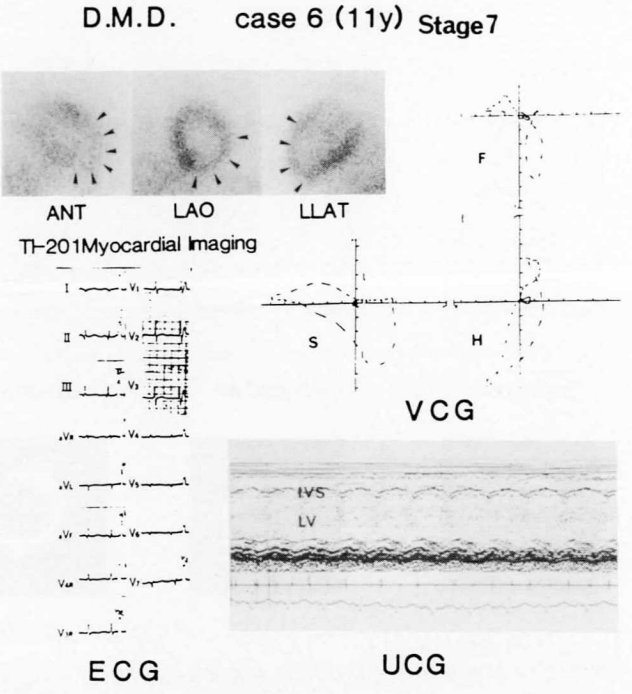


図6　症例6の心電図、心エコー図、ベクトル心電図、Tl201心筋イメージング所見。矢印、略語は図3を参照

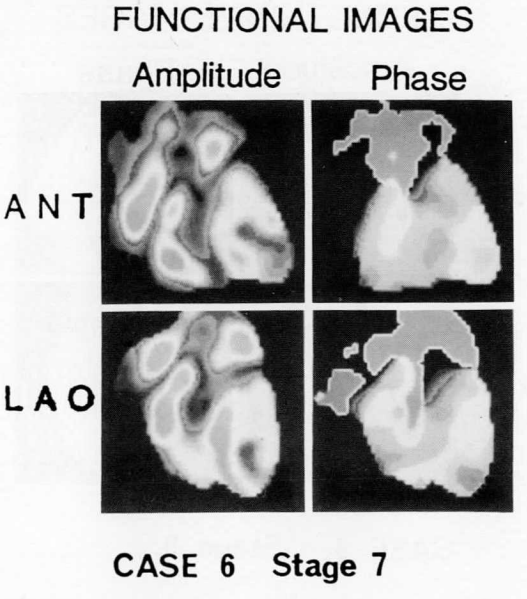


図7　症例6の^{99m}Tc心プールイメージングをフーリエ解析してえられたFunctional image. 説明図5参照

〔考　　察〕

DMD患者における心筋の病理学的変化を正しく把握する事は、患者の予後判定に極めて重要である。剖検心の病理学的変化では、左室後側壁の線維化が特徴的であり、更に左室全周に進展すると考えられている。[5] しかし死亡時には、心筋病変が進行している症例が多い事もあり、発症時期、継年的変化に関して不明な点が多い。近年狭心症や心筋硬塞などに、^{201}Tl-Cl を用いた心筋イメージング法が応用され、低灌流域、虚血巣、心筋壊死巣などを種々の程度の局所的欠損像として視覚的に描出する事が可能となった[6]。しかしその欠点として、心尖部や下壁で、更に肥満した患者では、false positive, negative がでやすくその解釈には、注意が必要である[7]。そこで、この理由もあって^{99m}Tc心プールイメージング、心筋断層像を併用し、正確な心筋障害部位を同定した。

その結果、心筋イメージングと^{99m}Tc心プールイメージングの異常部位は、よく一致し左室後側壁を中心とした心筋障害部位がStage VI以上の6/8例に認められた。この結果は、剖検心で観察された傾向とよく付合した。

発症年令に関しては、症例が少ないため断定的な事はいえないが、今回11歳ですでに高度の心筋障害を呈した症例6があり、この様な症例では、10歳以前に発症する可能性が示唆された。左室機能としては、左室駆出率でみると小児の正常下限値51%以下の症例は、4/10例であった。これらの4例は、いずれも左室後側壁の灌流欠損を有し、更に広汎化する程駆出率が悪い傾向にあった。従って心臓核医学検査法は、心電図、ベクトル心電図、心エコー法と比較し、より直接的に正確にDMD患者の心筋病変並びに心機能を判定可能と考えられた。今後症例を重ねその継年的変化を観察する事により、心不全を主徴とする症例の早期発見、治療の開始時期などの指標を確立していかなければならない。

〔文　　献〕

1）中川喬市、加藤敏也ら：筋ジストロフィー症の心電図所見。心臓　3：138、1971。

2）谷村英彦、石部義孝ら：進行性筋ジストロフィー症（Duchenne型）のベクトル心電図。心臓　8：1209、1976。

3）Ahmad M, Sanderson JE et al: Echo cardiographic assessment of left ventricular function in Duchenne's muscular dystophy. Brit Heart J 40:734, 1978.

4）神谷哲郎、金子博志：心エコー図理解のための基礎知識—心機能—　加藤裕久、編。小児の心エコー。小児科Mook 13。東京・大阪・京都：金原出版　：40、1980。

5）杉浦浩：筋ジストロフィーの心筋所見。
病理と臨床 1：580、1983。

6) Strauss HW, Pitt B : Cardiovascular nuclear medicine. Mosby 1979.

7) 西村恒彦：心臓核医学の臨床. 永井書店　大阪　1983, p 40.

DMD末期にみられた肺高血圧症について

国立療養所東埼玉病院　青柳昭雄
四倉正之
石原傳幸
半谷満太郎
儀武三郎

Duchenne型進行性筋ジストロフィー（DMD）は、末期には呼吸筋の障害による呼吸不全に加え、心筋障害による心筋症の病像を呈することがあり、この両者が相まって複雑な病態をなしていると考えられている。また最近、心不全の治療に血管拡張薬の導入もあり、DMD末期の血行動態を正確に把握することは、呼吸不全、および心不全の管理、治療に非常に重要と思われる。しかしDMD末期における血行動態についての報告はほとんどない。そこで我々は、観血的方法によるDMD末期の血行動態の分析を開始し、現在までに5例について実施した。また少数例であるが、その測定結果に若干の考察を加えた。

〔対象および方法〕

測定した5例は全例がDMDで、年令は16歳から23歳、平均19.8歳、平均体重は23.5kgで、障害度は全例とも8度であった。心エコー図では、Ejection Fractionは全例50%以下、Wall Motion Indexは全例＋4以上、平均8.6と左心機能低下を示していた。全例に呼吸不全症状が存在し、また2例（症例2、4）には、顔、四肢の浮腫等の右心不全症状を認めた。

内頸静脈からSeldinger法によりSwan-Ganzカテーテルを挿入し、右房圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、および熱希釈法による心拍出量の測定を行なった。5例のうち4例（症例1、2、3、4）は自発呼吸時に測定し、そのうち2例（症例1、4）はレスピレーター使用後にも測定した。症例5はレスピレーター使用中の測定のみであった。心拍出量の測定は自発呼吸中の2例（症例1、3）にのみ実施できた。また全例に圧測定と同時に動脈血液ガス分析を実施した。

〔結　　果〕

測定結果を表1に示した。自発呼吸中の4例（症例1、2、3、4）の血液ガスは、4例とも著明な呼吸性アシドーシス、低酸素血症、高炭酸ガス血症を認めた。臨床的に右心不全症状を認めた症例2、4の右房圧は、それぞれ8 mmHg、13 mmHgと高値を示していた。症例1、2、4の3例に肺動脈収縮期圧が、それぞれ67 mmHg、63 mmHg、56 mmHgの著明な肺高血圧を認めた。肺動脈楔入圧は、症例4が27 mmHgと高値であったが、他の症例は正常値であった。心拍出量測定は2例（症例1、3）に施行したが、心拍出量、心係数は正常値であった。またStroke Volumeはそれぞれ39.2ml、38.2mlと低値であったが、Stroke Indexは正常値の下限近くにあった。

表1

Patients	Age	Weight	Stage	Blood Gas			Hemodynamics			Cardiac Index	Stroke Index
				pH	PO2	PCO2	RA	PA(mean)	PCW		
		kg			mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	L/min/m²	ml/m²
1	20	25.6	8	7.307	39.8	93.4	2	67/42(52)	5	3.9	32.5
1*				7.647	169.4	24.0	4	23/12(16)	10		
2	23	30.7	8	7.360	31.7	91.7	8	63/41(53)	11		
3	22	22.0	8	7.338	50.4	88.9	2	31/22(27)	7	4.5	40.9
4	16	19.4	8	7.306	35.8	69.4	13	56/28(40)	27		
4*				7.542	210.4	36.3		24/14(18)	21		
5*	18	20.0	8	7.511	173.7	25.2	3	25/18(22)	13		

* : Artificial Respiration

レスピレーター使用後は2例（症例1、4）とも血液ガス所見は改善し、呼吸性アルカローシスを呈していた。血液ガス所見の改善に伴ない、自発呼吸中にみられた肺高血圧は消失し、肺動脈収縮期圧は23 mmHgおよび24 mmHgと正常値にまで低下した。

〔考　　察〕

観血的方法によるDMDの血行動態についての報告は、1950年代から1970年にかけて、Gailani[1]、Perloff[2]、Wahi[3]らが行っている。しかし現在の医学的水準からみて、筋ジス

トロフィーの診断自体に非常に疑問が持たれ、また軽症例が多く、呼吸不全の有無も不明であり、肺動脈圧、肺動脈楔入圧ともに正常値を報告していた。

今回、呼吸不全を呈していた4例中3例（症例1、2、4）に著明な肺高血圧を認めた。この肺高血圧は、左心不全を認めない症例（症例1、2）にも出現したこと、全例とも剖検により、肺性心を来たすような重篤な呼吸器疾患が存在していなかったこと、レスピレーターの使用による血液ガスの改善により消失したことなどから、呼吸筋の萎縮による肺胞低換気に起因した高度のアシドーシス、低酸素血症、および高炭酸ガス血症による肺動脈のれん縮が原因であると考えられる。

また肺高血圧を呈していた2例（症例2、4）に右房圧の上昇が認められた。このうち1例（症例2）は肺動脈楔入圧は正常値にあり、肺高血圧が右心不全の原因となっている可能性が示唆された。

症例1、3は心エコー図等の非観血的検査において左心機能の低下が示されていたが、心拍出量、心係数は正常値であった。DMDは運動量が極めて少なく、心臓への負荷が少ないため、心筋障害による左心機能の低下は必ずしも左心不全の出現を伴わないと推定される。

以上のように、今回の分析により、DMD末期における呼吸不全が複雑に影響しあった血行動態の一部を解明でき、また肺高血圧の存在等の新しい知見も得られた。今後さらに症例を重ねて検討する必要があると考える。

〔ま と め〕

1．5例のDMDの血行動態を観血方法により分析した。

2．心エコー図で左心機能の低下が示されていた2例の心拍出量は正常範囲内にあった。

3．呼吸不全を呈した4例中3例に著明な肺高血圧を認めた。

4．呼吸不全を呈したDMDにみられた右心不全は肺高血圧が原因の1つとなっている可能性が示唆された。

〔文　　献〕

1）Gailani S, Danowski TS et al: Muscular dystrophy catheterization studies indicating latent congestive heart failure. Circulation 17: 583, 1958

2）Perloff JK, Leon AC et al: The cardiomyopathy of progressive Muscular dystrophy. Circulation 33: 625, 1966

3）Wahi PL, Bhargava KC et al: Cardiorespiratory changes in progressive muscular dystrophy. British Heart Journal 33: 533, 1971

Duchenne型ジストロフィー症における心不全と肥満対策の必要性*

国立療養所西奈良病院　福井　茂
渋谷信治

〔はじめに〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（以下、DMDと略す）では、肥満を呈する者とるい痩を呈する者があり、どちらも問題になる。そのうち、肥満型で、15歳前後の比較的早い時期に心不全を起こし、死の転帰をとる者がある。この度、それらの症例に焦点を当て、呼吸不全で死亡した症例と比較して検討した。

〔死因別の死亡年齢の分布〕（図1）

昭和54年11月～57年4月の約2年半の間に死亡したDMDについて、当院の酒井らが死因の全国調査を行ったところ、全国25病院から282名についての回答が寄せられた。その結果を、心不全、呼吸不全、その他に分けて年齢の分布をみると（心不全と呼吸不全と記されたものはそれぞれに分けて累積した）、呼吸不全による死亡は20歳前後にピークがあるのに対し、心不全による死亡は15歳前後に1つのピークがあることが分かった。

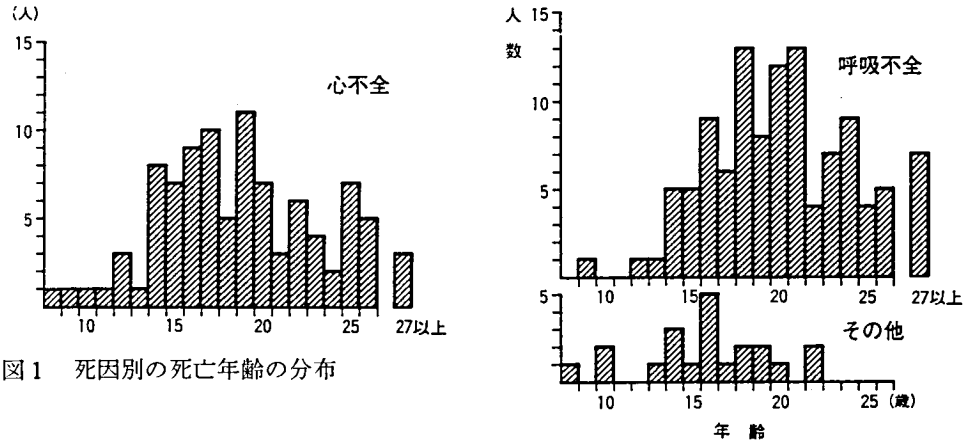


図1　死因別の死亡年齢の分布

* The necessity for strategy against cardiac failure and obesity in children with Duchenne's muscular dystrophy.

〔肥満度%〕(図2)

昭和57年3月に当院に入院していたDMD24例の肥満度%についてみると、+20%を越える者は7/24(29%)、−20%を下まわる者は7/24(29%)と同数であり、DMDでは肥満度のバラツキが大きいことが分かった。

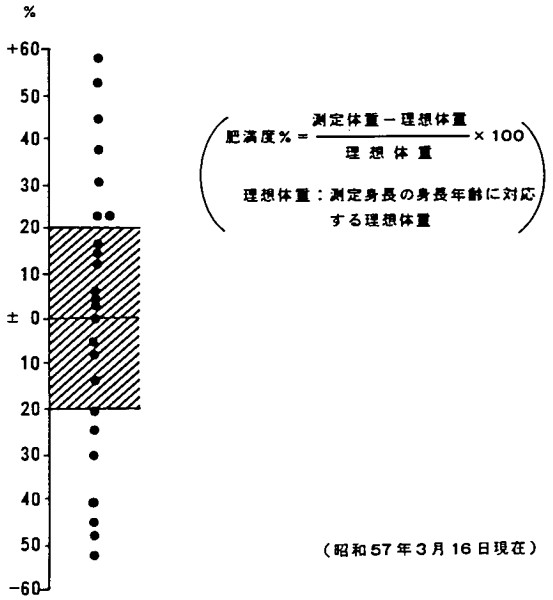


図2　Duchenne型筋ジストロフィー症24例の肥満度%

〔体重の推移と死因〕(図3)

昭和54年に当院に入院していたDMD23例について、4年〜14年間の発育に伴う体重の推移と死因を検討した結果、明らかに肥満型とるい痩型に分かれ、とくに12歳前後からその差が著明になることが分かった。死因別にみると、心不全例(死亡例2名、生存例1名)は肥満型で比較的低年齢で死亡(発現)し、呼吸不全例(死亡例3名)はるい痩型でやや高年齢で死亡していた。

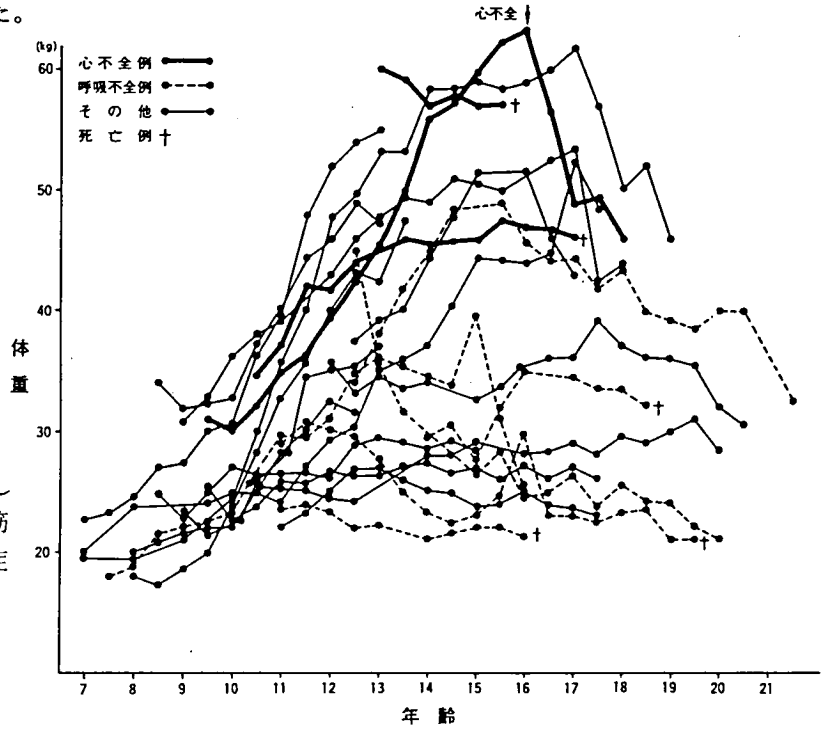


図3　当院に入院したDuchenne型筋ジストロフィー症児の体重の推移

〔心不全を起こした生存例〕（図４）

本例は10歳を過ぎてから急激に体重が増加し（図３）、15歳10ヵ月で急性心不全を起こしたが、食事療法（カロリー制限、塩分制限、水分制限）や運動量の制限を含めて総合的な治療を行った結果、浮腫の消失と体重の減量を行うことができ、その後の約３年間、車イスにて他児と同様の日常生活を送ることができている。写真１は、最初の心不全発作が起こった当日に撮影した胸部単純Ｘ線写真である。写真２は、その６ヵ月後の心エコー図である。

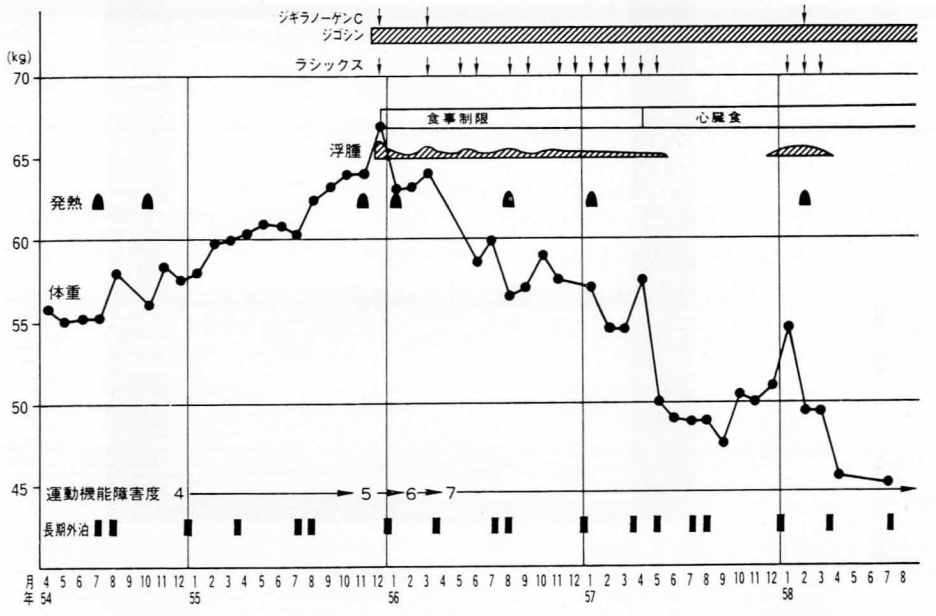


図４　心不全をおこした症例の治療経過



写真１　心不全発作当日の胸部Ｘ線写真



写真２

〔考　　察〕

DMD では、12～13歳前後から明らかな心機低下が出現しやすく[1)]、同じ頃から急激に肥満を呈する者がある。当院において、心不全で死亡した２名とその生存例１名を加え、呼吸不全で死亡した３名と比較してみると（表１）、心不全例は全て肥満型、呼吸不全例は全てるい痩型を呈していた。

肥満は、心臓とその周囲への脂肪沈着および末梢負荷の増大という点から、心機能が低下した心臓には負担になり、心不全をきたしやすいと考えられる。DMD では、多かれ少なかれ年長児になると心機能の低下を伴う。したがって、DMD では、心不全と肥満に対する配慮が必要と考えられる。

表1　　心不全あるいは呼吸不全例の死亡前(発作時)の肥痩度の比較

死(病)因	症例	死亡時(発作時)年齢	身長	体重(肥痩判定)	ローレル指数(肥痩判定)	肥満度%	体重の推移よりみた肥痩パターン
	1(生存)	15Y10M	158cm	67.0kg(肥満)	170 (肥満)	+43%	肥満型
心不全	2	15Y 9M	161	57.0 (肥満)	137 (肥満)	+14	肥満型
	3	17Y 3M	158	46.0 (肥満)	117 (肥満)	− 2	肥満型
	4	18Y 9M	157	32.0 (正常)	83(るい痩)	−30	るい痩型
呼吸不全	5	16Y 7M	134	21.2 (るい痩)	88(るい痩)	−29	るい痩型
	6	20Y 0M	146	21.0 (るい痩)	67(るい痩)	−45	るい痩型

(　)内は厚生省反会議の肥痩判定基準による

〔結　　論〕

DMDでは、急激な肥満と心機能低下がはじまる12歳前後から、肥満の予防と体重コントロールを行うことによって早期の心不全を予防すれば、何年かの延命と健康的な日常生活を期待しうる場合があると考えられる。今後、症例を増やして検討すべきであろう。

〔参考文献〕

1) 皆内康広他：Duchenne型筋ジストロフィー症の心エコー図による左心機能の検討、厚生省心身障害研究、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床研究、昭和51年度研究成果報告書、P77.

筋緊張性ジストロフィー症の呼吸機能

旭川医科大学第一内科　箭原　修
佐々木信博
小野寺壮吉
桑島　核
岸本三郎

〔目　　的〕

筋緊張性ジストロフィー症（以下MyDと略す）は多臓器に多彩な病変を有する筋ジストロフィー症である。Duchenneジストロフィー症（以下Duchenne）やLimb-Girdleジストロフィー症（LG）と異なり、MyDは呼吸筋の筋力低下が強くない時期に動脈血ガスの異常を示すことがある。この異常を早くから知ることは呼吸不全の予測や呼吸管理の面から重要なことと思われる。しかし、この機序については不明な点が多く、まだ明らかでない。

同程度の拘束性換気障害を有するMyDとLGの動脈血ガス分析値を比較すると、MyD群に肺胞低換気の異常を示すものが多い。これを究明する為、高炭酸ガス負荷と低酸素ガス負荷による換気応答検査を施行し、呼吸中枢の異常の有無について検討したので報告する。

〔方　　法〕

対象はMyD 12例、LG 10例、健常人10例である。両ジストロフィー症はいずれも独歩可能で、脊柱変形は強くない。肺機能検査はスパイロメトリー（肺活量VC、%肺活量%VC、機能的肺活量FVC、1秒量FEV_1、1秒率FEV_1/FVC、最大換気量MVV、%最大換気量%MVV）、肺気量分画（残気量RV、機能的残気量FRV、全肺気量TLC）、Flow volume curveでのピークフローPF、動脈血ガス分析（酸素分圧PaO_2炭酸ガス分圧$PaCO_2$）を測定した。

呼吸中枢の反応性は、高炭酸ガス負荷と低酸素ガス負荷に対する換気応答から判定した。高炭酸ガス換気応答回路（図1 a）はReadらの方法[1]により7%炭酸ガス（CO_2）、50%酸素ガス（O_2）と43%窒素ガス（N_2）の混合気体を再呼吸させて肺胞気炭酸ガス分圧$PACO_2$と肺胞気酸素ガス分圧PAO_2を医用質量分析計MEDSPCT IIで連続的に測定し、同時に分時換気量$\dot{V}E$をニューモタコメータで記録した。$\dot{V}_E$とP_ACO_2との関係は$\dot{V}_E=\dot{V}_{EO}+S\bullet P_ACO_2$とみなし、その傾きSを算出した。低酸素換気応答回路（図1 b）はWeilらの方法[2]で、一定のP_ACO_2を維持

しながら窒素ガス（N_2）の濃度を徐々に上げ、これにより吸入気のO_2濃度を下げてP_AO_2を低下させ、$\dot{V}_E$を測定した。$\dot{V}_E$とP_AO_2との関係は$\dot{V}_E=\dot{V}_{EO}+A/(P_{AO2}-32)$から傾きAを算出した。

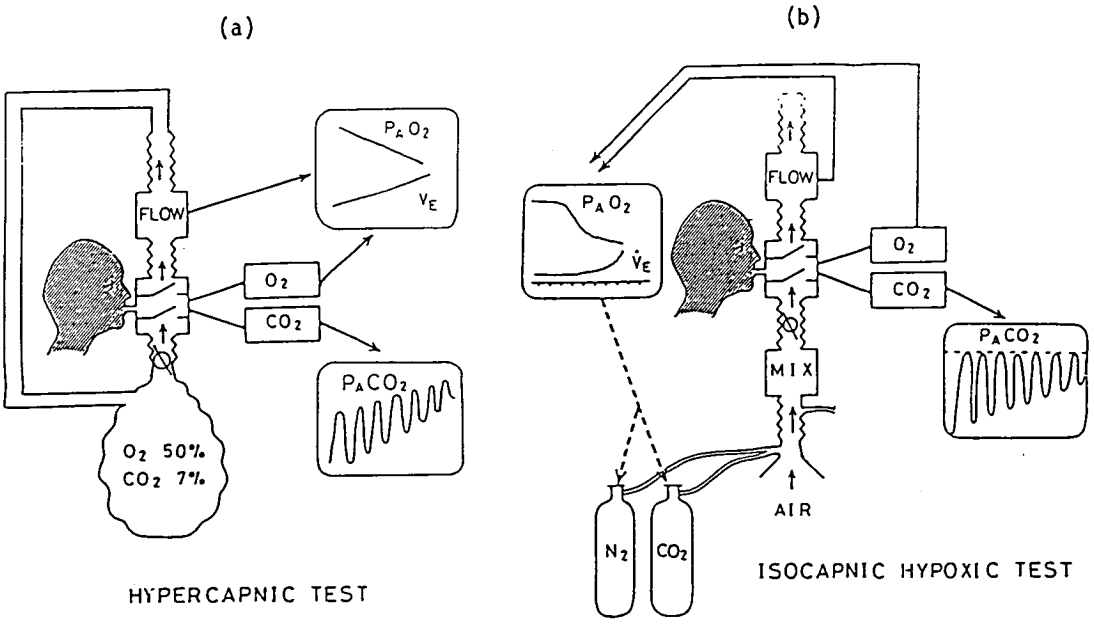


Fig. 1　Method of ventilatory response

〔結　　果〕

表1に示すように平均年齢はMyD群43歳、LG群39歳control群43歳とほぼ40歳前後、身長や体重は2つのジストロフィー群でほぼ同じ体格と考えた。肺機能検査成績（図1）はVC、%VC、FVC、$FEV_{1.0}$、MVV、%MVVを比較すると、MyD群の%VC（%）は62±3.4、LG群62±2.5、一方MyD群のFEV_1/FVC（%）は87±1.7、LG群92±1.13と両群いずれも同程度の拘束性換気障害を示した。RV,FRV,TLCの各肺気量はMyD群がLG群よりやや障害は少なく、PFはLG群が軽度良い傾向を示した。しかし、MyD群とLG群のスパイロメトリー、肺気量分画からみた呼吸機能検査にほとんど差がないといえる。

動脈血ガス分析でPaO_2（mmHg）はcontrol群で 88±2.6、LG群89±1.1なのにMyD群で74±2.9と低く12人中8人が80人以下と低酸素ガス血症を示した。$PaCO_2$（mmHg）はcontrol群40.0±2.98、LG群40.5±0.64と正常値を示したが、MyD群は47.9±0.88と高く、12人中10人は45以上と高炭酸ガス血症を示し、MyD群では有意に肺胞低換気を示した。

高炭酸ガス負荷と低酸素ガス負荷の換気応答検査はMyD群8例、LG群7例、control群9例

TABLE I PULMONARY FUNCTION

	AGE (y)	HEIGHT (m)	WEIGHT (kg)	VC (L)	%VC (%)	RV (L)	FRC (L)	TLC (L)
MyD (n=12)	43±2.1	1.56±0.03	45±2.5	1.98±0.17	62±3.4	2.0±0.31	2.6±0.35	4.0±0.39
LGD (n=10)	39±1.6	1.51±0.03	40±3.7	1.95±0.09	62±2.5	2.5±0.44	3.1±0.40	4.4±0.45
CONTROL (n=9)	43±0.7	1.68±0.05	62±4.6	3.87±0.28	102±4.6	1.8±0.23	3.6±0.38	5.74±0.31

	FVC (L)	FEV_1 (L)	$\frac{FEV_1}{FVC}$ (%)	MVV (L/m)	%MVV (%)	PF (L/S)	Pao_2 (mmHg)	$Paco_2$ (mmHg)
MyD (n=12)	1.95±0.17	1.73±0.16	87±1.7	59±7.6	71±6.3	3.4±0.44	74±2.9	47.9±0.88
LGD (n=10)	1.93±0.11	1.71±0.07	92±1.13	58±2.6	72±8.3	4.0±0.45	89±1.1	40.5±0.64
CONTROL (n=9)	3.82±0.32	3.0±0.30	80±3.40	108±13.6	108±13.6	7.4±0.64	88±2.6	40.0±2.98

MEAN ± S.E.

についておこなわれた。高炭酸ガス負荷の傾きSと低酸素ガス負荷の傾きA（図2）はMyD群のS＝0.55±0.21、A＝55±24、LG群のS＝0.72±0.32、A＝60±23、control群のS＝1.25±0.45、A＝132±60を示した。しかし、両ジストロフィー群はcontrol群と比較して身長や体重などに差があり、この違いを補正する為に表面積（BSA）で除してSとAの値を求めた（表2）。補正したMyD群のS/BSA＝0.38±0.16、A/BSA＝35±20、LG群のS/BSA＝0.55±0.22、A/BSA＝48±23、control群のS/BSA＝0.72±0.20、A/BSA＝88±42を示した。MyD群の低酸素ガス負荷応答はcontrol群と比較して有意に低下し（$P<0.05$）、LG群との比較では低下傾向を示した。高炭酸ガスの換気応答はMyD群とLG群はともに低下傾向を示したが、MyD群でよりその傾向が強い。

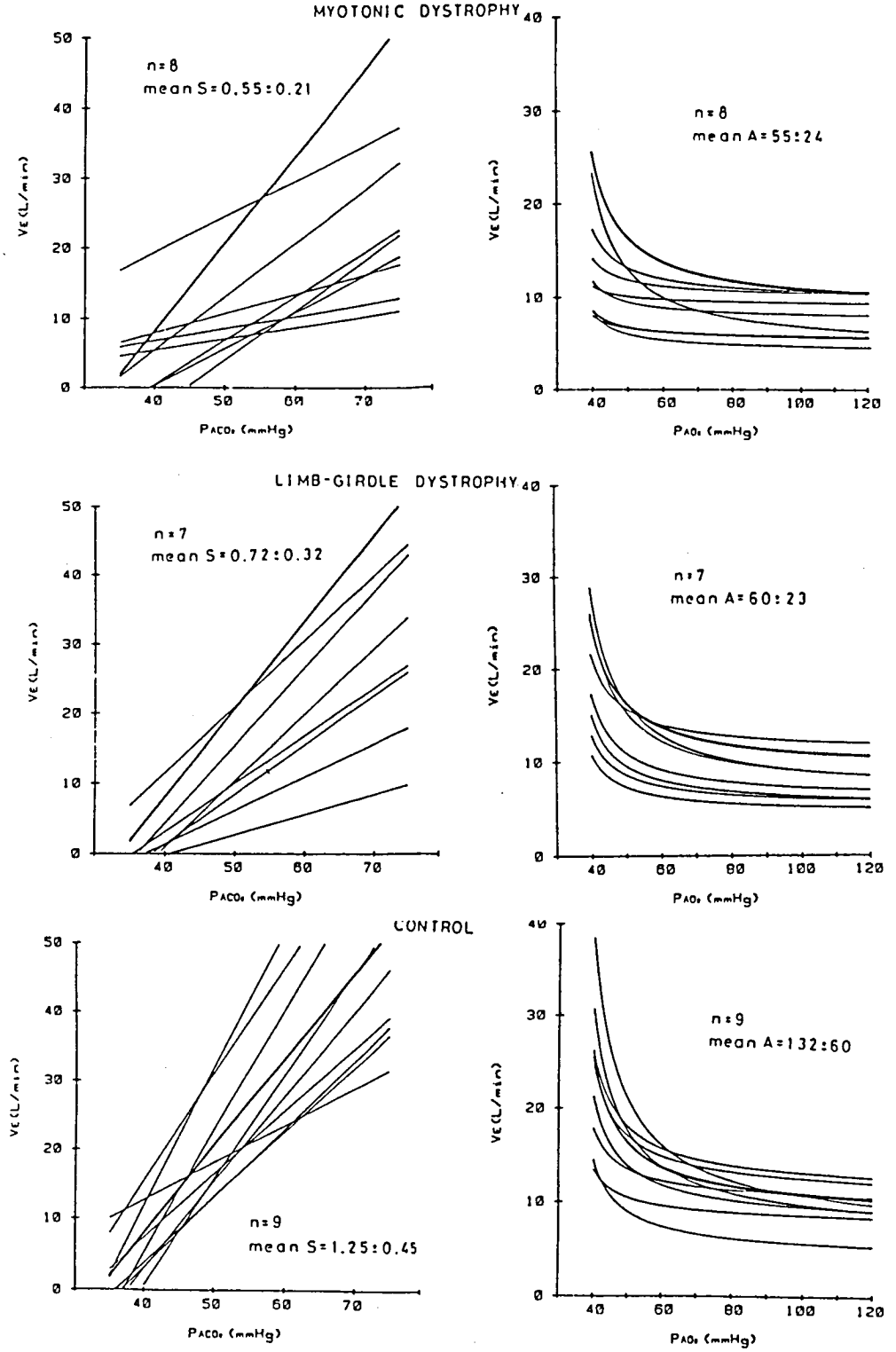


Fig. 2 Ventilatory response

TABLE 2 VENTILATORY RESPONSE

MyD	S/BSA (l/min/mmHg/m²)	A/BSA (l·mmHg/min/m²)	LGD	S/BSA (l/min/mmHg/m²)	A/BSA (l·mmHg/min/m²)	CONTROL	S/BSA (l/min/mmHg/m²)	A/BSA (l·mmHg/min/m²)
1	0.43	18	1	0.61	56	1	0.57	57
2	0.42	16	2	0.38	59	2	0.63	63
3	0.49	25	3	0.58	27	3	1.01	141
4	0.18	55	4	0.56	35	4	0.91	73
5	0.53	32	5	0.79	50	5	0.70	60
6	0.11	32	6	0.81	78	6	1.00	140
7	0.44	52	7	0.34	30	7	0.33	32
8	0.37	57				8	0.54	38
						9	0.83	101
MEAN	0.38 *	35		0.55	48		0.72	88
±SD	0.16	20		0.22	23		0.20	42

* $P<0.05$

〔考　　察〕

成人では一般に生体の代謝に見合う換気量が維持されていれば、呼吸機能検査で障害がある程度認められても、動脈血ガスの$PaCO_2$はほぼ40 mmHgに、PaO_2は80 mmHg以上に維持されるのが普通で、年齢を考慮しても$PaO_2=100-0.4\times$年齢（mmHg）以下になることは少ない[3]。本症例でのLG群は呼吸機能検査で拘束性障害を有するのに、動脈血ガスはcontrol群とほぼ同じ値をとり、LG群で認められた換気障害では動脈血ガスに異常を示さないことになる。しかし、同じ程度の換気障害を伴うMyD群では高頻度に肺胞低換気が認められた。

MyDの肺胞低換気の原因は、筋萎縮性側索硬化症やDuchenneジストロフィー症などに見る呼吸筋の筋力低下だけによる可能性は極めて少なく、呼吸中枢の異常[4)5)]、呼吸筋特に横隔膜のミオトニア、肥満や過睡眠[6)7)]などがあげられ、筋力低下が強くなく、換気能力が充分である患者に多く認めたと報告している。私どもの症例も全員が歩行しており、日常生活に特に不自由なく、また呼吸機能障害もLG群とほぼ同じ程度にかかわらず肺胞低換気を示した[8)]。

一般に換気応答検査は呼吸中枢の異常をみる方法で、高炭酸ガス負荷は頸動脈小体や脳幹の呼吸中枢を刺激し、低酸素ガス負荷は頸動脈小体から第Ⅸ脳神経を経由して脳幹の呼吸中枢を刺激して換気量が増加する。MyD群はcontrol群に比較して呼吸筋の筋力低下があるが、それ以外に高炭酸ガス負荷や低酸素ガス負荷の換気応答の低下はchemoreceptor　hyporesponseや

neuroregulatory mechanism などの呼吸中枢レベルに障害があり、換気制御系が smooth に働かないために換気量調節不全になり、肺胞低換気が生じると推測される[4]。MyD は手術時に全麻酔をすると呼吸不全の合併を伴ったり[9]、眠剤や精神安定剤の服用で呼吸中枢の感受性低下や肺感染症やその悪化に対する反応の低下から呼吸不全への移行度が高いなどの特徴があげられ、呼吸中枢レベルでの換気応答低下を示唆するものと思われる。

呼吸筋のミオトニア、特に横隔膜のミオトニアは横隔膜の動きを制限し、そのため肺胞低換気を生じる可能性は除外出来ないが、しかし MyD よりミオトニアが強い先天性筋緊張症で肺胞低換気の報告はいまだなく、ミオトニアだけで生じることは少ないと思われる。

肥満は MyD で認められることもあるが、肥満度は強くない。また今回検査した MyD 群は平均体重45kgと身長から考えると標準体重より軽く、肥満の要因は除外できる。Coccagne らは[6]過睡眠を伴った50歳の MyD で肺胞低換気があり、特に睡眠中肺胞低換気がさらに強くなり、肺動脈圧の上昇や呼吸が不規則で換気量が低下することを認め、過睡眠を肺胞低換気の原因の1つとして報告した。MyD では睡眠中すぐ REM 期に移行することが多く、このため呼吸中枢の感受性の低下が生じると思われる。しかし、過睡眠の患者が常に肺胞低換気を示すわけでなく、過睡眠を伴わない MyD に肺胞低換気を呈することがあったり、また過睡眠を有し肺胞低換気の患者で過睡眠を一時的に少なくしても動脈血ガスの異常に変化を示さないなど、これについてはまだ一定の見解は得られていない。私どもの MyD 群他は過睡眠を有している患者が約半数認めており、夜間睡眠中の換気について今後さらに検討をしていく必要がある。

最近 MyD 以外にも換気応答の異常を呈する神経筋疾患、例えばポリオ、maltase deficiency、progressive ophthalmoplegia、先天性筋疾患などがあげられており、これらの疾患でも呼吸筋の筋力低下以外の要因、呼吸中枢レベルでの異常による肺胞低換気が報告されている。Duchenne ジストロフィー症[10]でも最近、換気応答の低下は認めないが、control と異なり、換気応答で呼吸数が多くなり、吸気筋の筋力の低下により吸気筋の疲労を示す指標の1つと報告している。

〔ま と め〕

筋緊張性ジストロフィー症患者群は肺活量の低下、残気量の増大、最大換気量の減少、Peak Flow の低下と $PaCO_2$ の上昇、PaO_2 の低下を示した。同程度の拘束性障害をもつ肢帯型ジストロフィー症患者群では血液ガスは正常範囲であった。筋緊張性ジストロフィー症で高炭酸ガス換気応答が対照に比し有意に低下、低酸素ガス換気応答は低下傾向を認め、呼吸筋の筋力低下に加え、呼吸中枢出力の低下を推測させた。

〔文　　献〕

1) Read DJC:A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. Aust Ann Med 16 : 20, 1967

2) Weil JV, Byrne-Quinn et al : Hypoxic ventilatory drive in normal man. J Clin Invest 49 : 1061, 1970

3) 池田和之：PaO_2, $PaCO_2$（動脈血O_2分圧、動脈血CO_2分圧），呼と循　30：515～516, 1982

4) Carrol JE, Zwillich CW et al:Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology 27 : 1125, 1977

5) Bossen EH, Shelburne JD et al:Respiratory muscle involvement in infantile myotonic dystrophy. Arch Pathol 97 : 250, 1974

6) Coccagna G, Mantovan M et al:Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58 : 977, 1976

7) Caughey JE, Myrianthopoulos NE: Dystrophia Myotonica and Related Disorders. Charles Thomas, Springfield, 1963

8) 箭原修．佐々木信博ら：筋緊張性ジストロフィー症における呼吸機能．臨床神経21：1146, 1981

9) Tseuda K, Shibutani K et al: Postoperative ventilatory failure in obese myopathic woman with periodic somnolence. Anesth Analg(cleve) 54 : 523, 1975

10) Begin R,Bureau M et al: Control of breathing in Duchenne's musclar dystrophy. Am J Med 69 : 227, 1980

Duchenne型筋ジストロフィー症末期呼吸不全状態における低Na血症とレニンーアンギオテンシン系との関係について

国立療養所医王病院　　松谷　功
宮丸直子

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィ症末期の呼吸不全状態の患者において、時に見られる原因不明の低Na血症と、ADH、レニン、アンギオテンシン系との関連について検索する。

〔方　　法〕

Duchenne型筋ジストロフィー症末期患者で、原因不明の低Na血症を示した者について、血清電解質、血漿滲透圧、尿中電解質、尿滲透圧、血中ADH、Plasma renin activity Angiotensin II、Aldosterone値の測定、及び、動脈血ガス分析を施行する。

〔結果および考察〕

今回この研究課題を取り上げたのは、最近1～2年の間に、我々は、Duchenne型筋ジストロフィー症末期において、呼吸不全の進行とともに、急激に原因不明の低Na血症を示した3例を経験したからである。

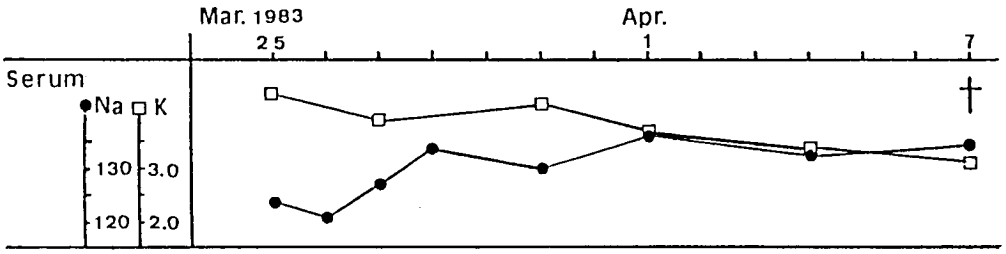
その3例は、いずれも、水分制限により低Na血症が改善している。そのうち2名については、血漿滲透圧、血中ADH値を測定してあるので、以下に示す。

症例1（図1）は、21歳男性。19歳時点で、障害度は、9度となっていた。経過としては、昭和58年3月18日頃より、呼吸困難増強し、21日後、呼吸不全にて死亡した。

3月26日の検査で、血清Na121mEq/Lと低値を示し、血漿滲透圧255mOsm/kgと低値にもかかわらず、ADH6pg/mlと非常に高値を示し、動脈血ガス分析では、Hypercapniaの状態であった。その後水分制限により、血清Na値、徐々に上昇し、7日後には137mEq/Lまで回復した。

症例2（図2）も同様に、急激に低Na血症が進行し、血清Na値は、114mEq/Lまで低下した。この症例でも、水分制限にて、4日後には、血清Na値は正常に復しており、血清Na 125 mEq/Lの時点で、血漿滲透圧257mOsm/kgと低値にもかかわらず、ADHは4.0pg/mlと高値を

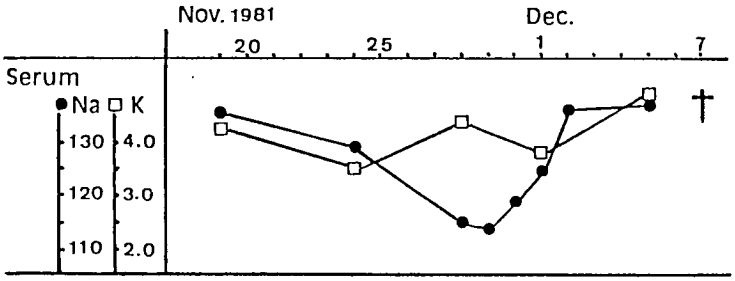
Case 1 21y Male



Osmolarity (mOsm/Kg)			
Plasma	255	270	
Urine	482	380	
Blood gas			
PH	7.309	7.370	7.389
PO_2	73.4	63.3	61.6
PCO_2	59.4	55.5	56.6
ADH (1—8 pg/ml)	6.0	1.74	
PRA (0.1—2.0 ng/ml/hr)		2.8	

〈図1〉

Case 2 21y Male



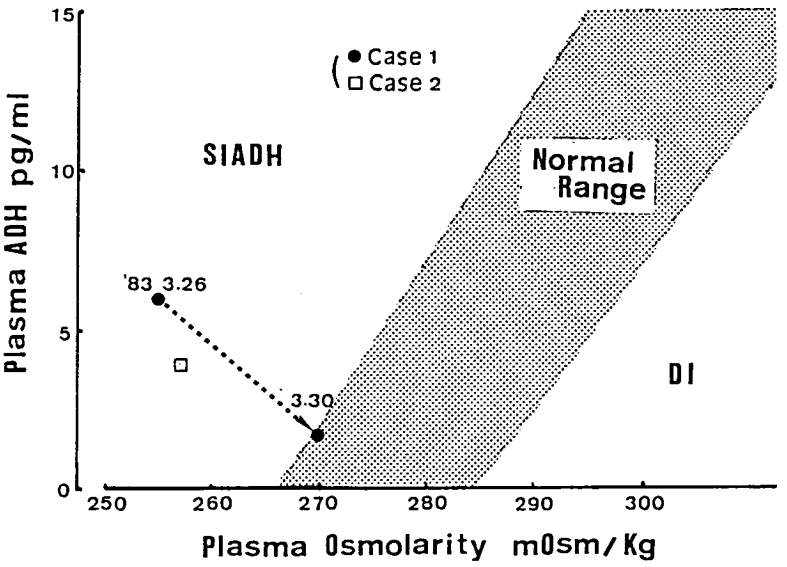
Blood gas			
PH	7.321	7.345	7.392
PO_2	42.5	99.7	49.4
PCO_2	68.7	63.1	82.1
Plasma Osmolarity (mOsm/Kg)		257	
ADH (1—8 pg/ml)		4.0	

〈図2〉

示していた。

症例1, 2において、ADHは、いずれも、SIADH領域にあり（図3）、又尿中Na値は20mEq/dl以上であり、この低Na血症は、SIADHによるものと考えられた。

我々は、SIADHの従来よりの報告（図4）に、Duchenne型筋ジストロフィー症例を、見い出し得なかったが、1982年Mark O Farberら[1]による、chronic obstructive lung disease いわゆるCOLDにおける、低Na血症についての研究報告より、Duchenne型筋ジストロフィー症末期



〈図3〉

The Reported Cases of Condition Associated with SIADH

- Oat cell bronchial carcinoma
- Myxedema
- Acute porphyria
- CNS disease(head injuries,brain abscess, tumor,inflammatory disease)
- Pulmonary and CNS tuberculosis
- Bacterial and viral pneumonia
- Patients receiving certain drugs (Vincristine etc.)
- Status asthmatics
- Chronic obstuructive lung disease

〈図4〉

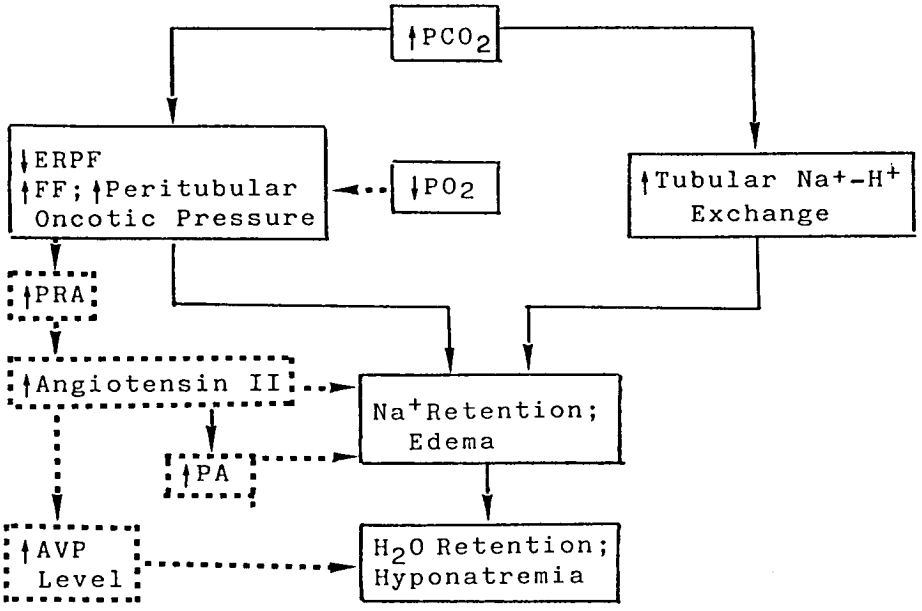
に、時に見られる低Na血症についても、同様のメカニズムが考えられるのではないかと思い、これに関する検索を試みようとした。

その研究は、以前よりCOLDにおいて知られてきた低Na血症の原因に関して、hypoxia, hypercapnia、内分泌学的異常、腎機能と、低Na血症の方面から調べたものである。

その結果図5に示すような、Hypercapniaから、腎機能障害、PRA, Angiotensin IIそして抗利尿ホルモンである、AVP(arginine vasopressin)の上昇を介してのメカニズムを推測している。

今回、この研究を思い立ってから、低Na血症を示す例がない為、実際に検索することができず、又、この仮説自身に関しても、まだ多くの問題が残されていると思われるが、もしこの仮説が正しいとすれば、Duchenne型筋ジストロフィー症末期の患者で時に見られる低Na血症が、Hypercapniaと関係し、レニン，アンギオテンシン系を介して生ずる状態であることになり、非常に興味深く思われる。

今後Duchenne型筋ジストロフィー症の患者で低Na血症を示す例があれば、これらの点に関して、ぜひ検索してみたいと思っている。



Solid lines: established pathways
Broken lines: postulated pathways
ERPF: effective renal plasma flow
FF: filtration fraction

〈図5〉

〔ま と め〕

Duchenne型筋ジストロフィー症末期の呼吸不全状態の患者3例において見られた低Na血症はSIADHによるものと思われた。この低Na血症の成因について、ある研究報告より、Hypercapniaから腎機能障害、PRA,Angiotensin Ⅱ、そして、ADHの上昇を介してのメカニズムの存在の可能性も考えられるが、現在のところ不明である。

〔文　　献〕

1) Mark O. Faber, MD; Leslie R. Roberts, phD et al: Abnormalities of Sodium and H_2O Handling in Chronic Obstructive Lung Disease. Arch Intern Med 4 : 1326, 1982

プロジェクトIII

臨床病態の解析

B．運動機能

筋ジストロフィー症の姿勢保持
Foot - Print画像による足底圧分布の検討

国立療養所長良病院　古田富久
桑原英明
岐阜大学工業短期大学部　寺戸敏彦

〔はじめに〕

筋力低下が常に進行性で、起立困難、歩行不能へと進展するD型PMDにおける姿勢変化及び、運動性を把握することは、その対策を考える上で極めて重要なことである。

立位姿勢動作のデータ計測は、従来垂直床反力計によって、体重心を測定する方法が用いられ、我々もこれについて報告してきた。

今回我々は、人間の全体重を支持し、姿勢の安定を保つために重要な部分である足底の圧力分布状態を測定することを試みたので報告する。

〔対象及び方法〕

9～10才のD型PMD（障害度2度）3名及び同年令健康児3名の計6名につき検討した。方法は図(1)の如きシステムにて行い、写真(1)(2)の測定台は、足底の圧力分布状態と体重心位置の測定が同時にできるようにフットプリントとフォースプレート装置の両機能が組み込まれている。足底の圧力分布状態は、白黒テレビカメラとモニターテレビにて観察しながらVTRに録画され更に情報計測はテレビ画像のコンピューター画像処理手法によって処理される。

体重心位置の計測もロードセル及びシグナルコンディショナーによって検出された荷重変換電圧をA/D変換器に入力しコンピューター演算処理によって算出され、同時に足底サイズも自動計測されるようになっている。

〔結　　果〕

写真(3)はデジタル変換画像で写真(4)はこれをフィルタリング処理して得られた足底圧力分布画像で実際には圧力レベルに対応して7色表示される。

写真(5)は、重心位置算出処理によって得られた体重心表示画像で同時に足底サイズもフレーム

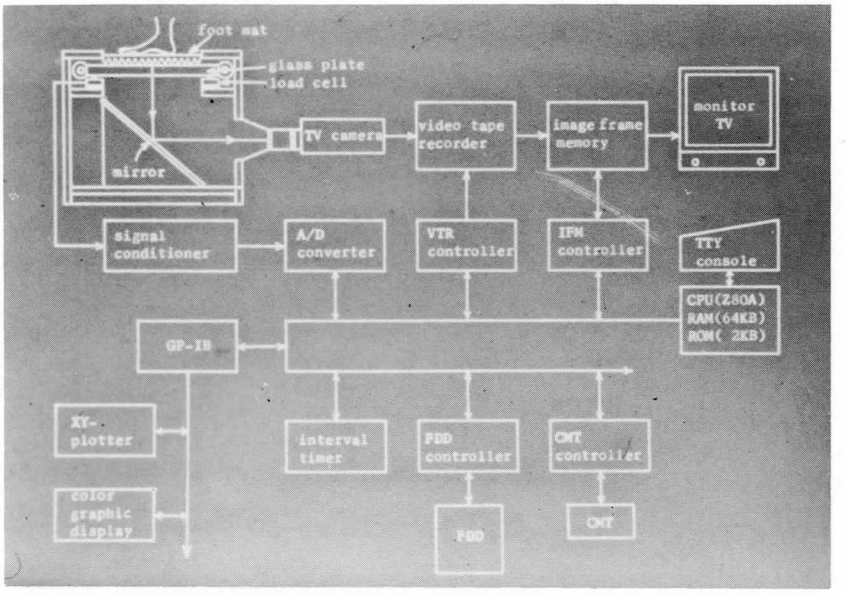

foot mat
glass plate
load cell
mirror
TV camera
video tape recorder
image frame memory
monitor TV
signal conditioner
A/D converter
VTR controller
IFM controller
TTY console
CPU(Z80A)
RAM(64KB)
ROM(2KB)
GP-IB
XY-plotter
color graphic display
interval timer
FDD controller
CMT controller
FDD
CMT

図 1

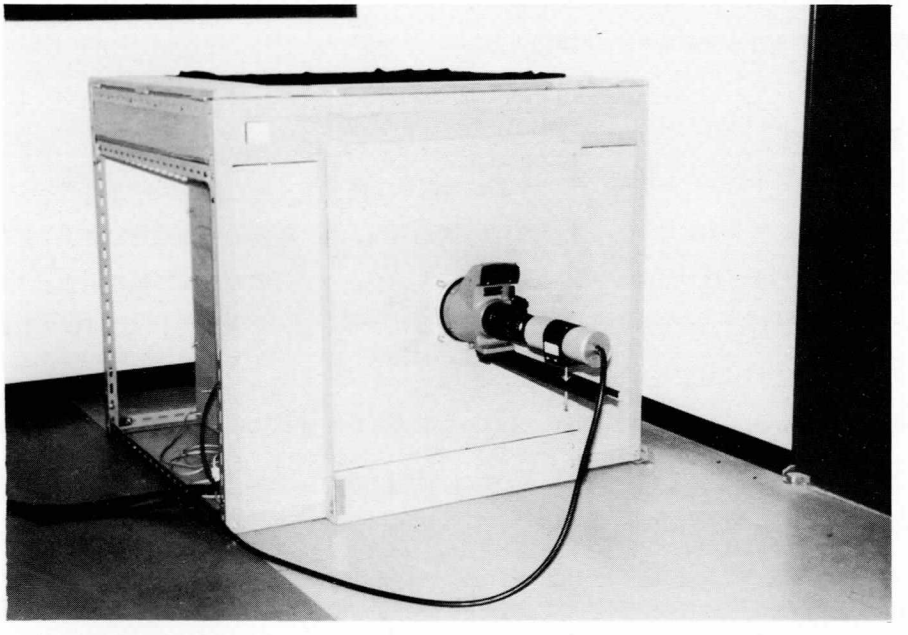


写真 1

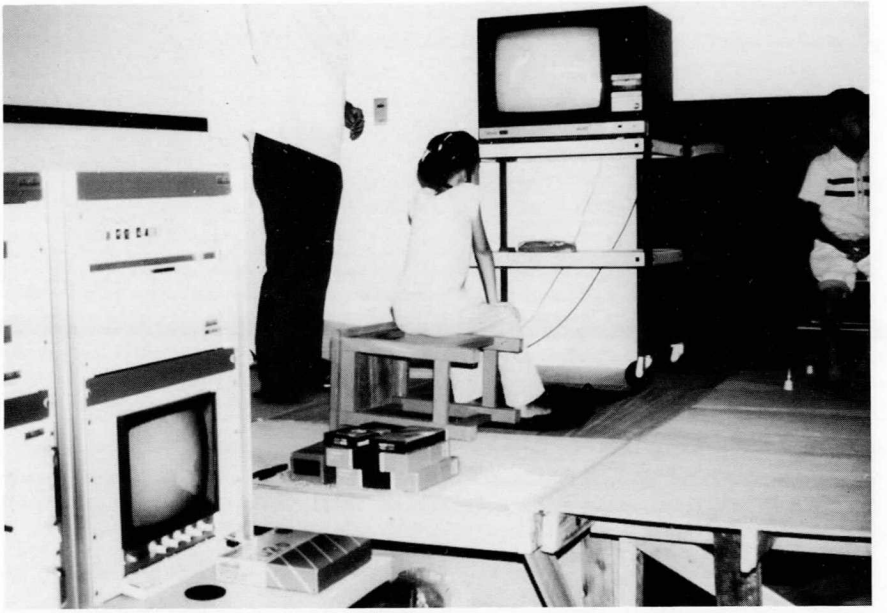


写真 2

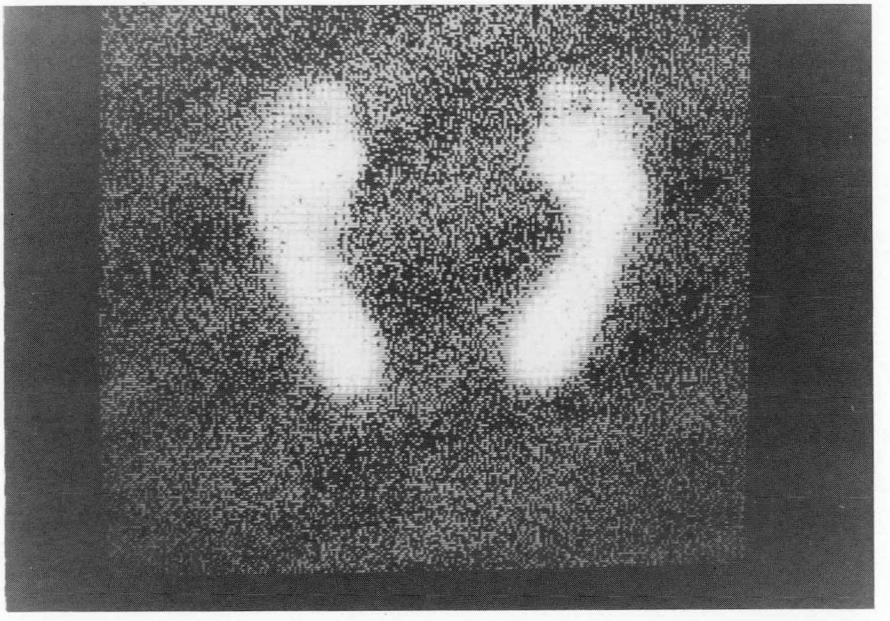


写真 3



写真 4

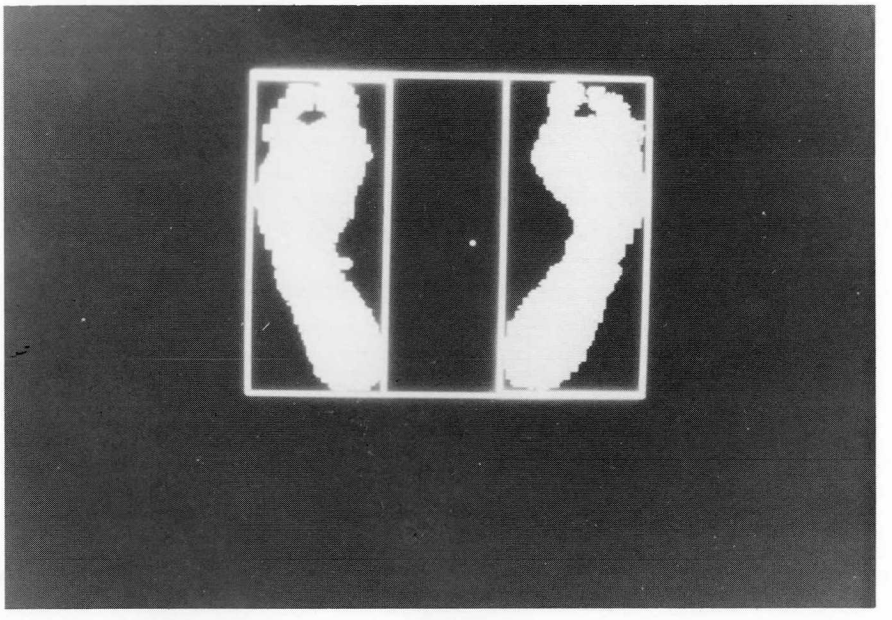


写真 5

として示される。

写真(6)は、この様にして得られる画像を直立位及び体の右傾、左傾、前傾、後傾の各動作と対応して、示したものである。

図2は、写真(5)の画像から計測した立位動作時の体重心の移動を各足底サイズ及び両足間距離に対する割り合いで示したものである。上段(a)(b)(c)がD型PMD児、下段(d)(e)(f)は対照健康児のものである。

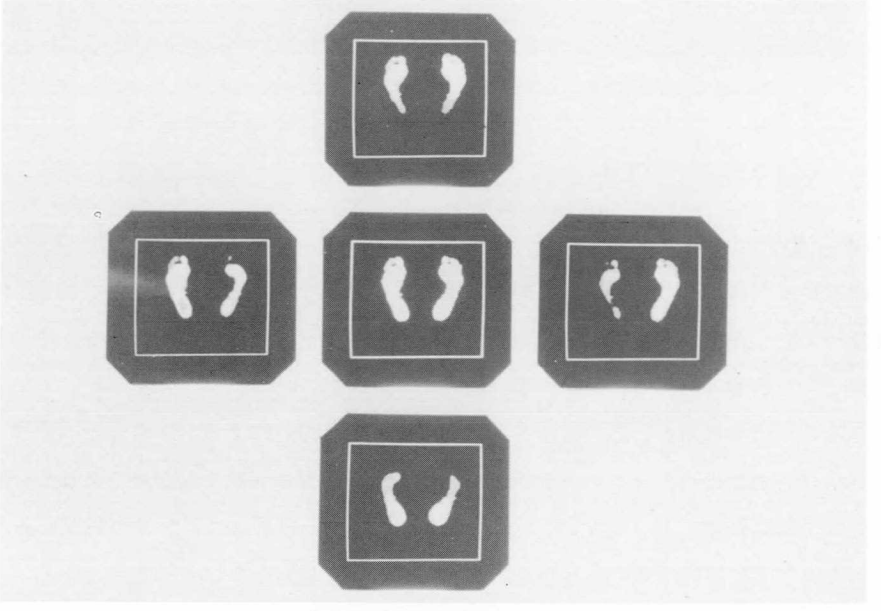


写真6

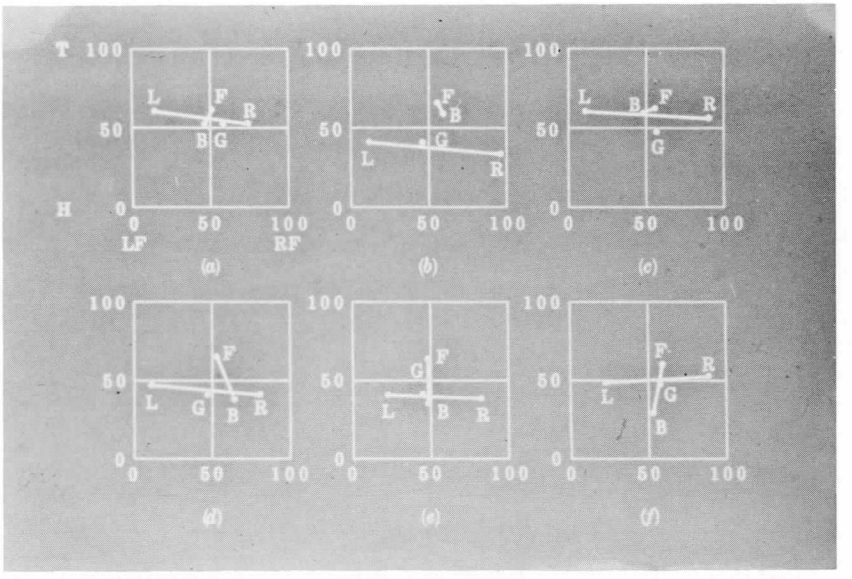


図2

〔ま と め〕

ここでは全てを写真で示さなかったが障害度2度の患児で既に足底圧の分布が前方に偏し、尖足位となっていく過程が一つの画像として示され、また体重心の移動に関しても、やはり重心は前方に偏して、前後方向への移動が少ない傾向がわかった。

まだ試みの段階であるが、この様なことは今までの床反力計によるデーターと一致するものであり、従来の方法に比し、モニターテレビの利用により患児の状態をみながらよりよい状態の記録が短時間で得られること、又VTRの利用により再検討の容易なことなどの利点があり今後症例を重ねるとともに経時的変化、歩行時の状態についても検討していくつもりである。

筋ジストロフィー症の上肢機能の評価

国立療養所徳島病院　　松家　豊
国立療養所徳島病院　　白井陽一郎
国立療養所徳島病院　　武田純子

〔目　　的〕

進行性筋ジストロフィーデュシャンヌ型の自然経過に則した機能障害度分類はリハビリテーションおよび治療評価の基準となる。この一般的な分類段階は下肢、体幹を中心とした動作学的手段で上肢に関する評価は充分でない。従来、上肢機能障害の段階分類には、Price（1965）、上田（1969）、水平法（1976）などがあるがそれぞれ一長一短があり実用性に乏しい。そこで上田法、水平法に準じた新しい9段階の分類法を提唱し検討を重ねてきた（図1、表）。

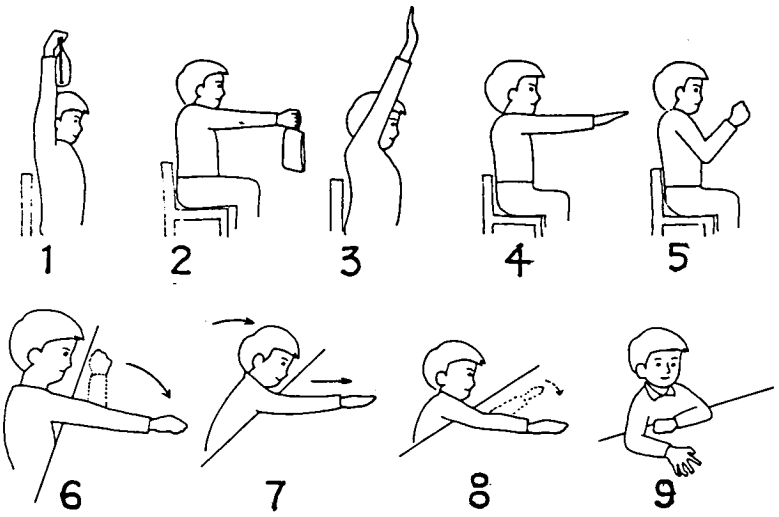
今回は更にその実用的価値の意味づけについて検討した。なお、この研究は上肢機能障害の自然歴をより明らかにせんとするものでもある。

〔方　　法〕

新しく作成した9段階分類法について従来のPrice法、上田法、水平法との対比を行った。国療11施設197例の調査結果は上肢9段階法の有用なことを知ることができた（56年度）。

次で筋電図を用いての動作学的分析を行いこの分類法が運動学的にも妥当な方法であることがわかった（57年度）。

今回は上肢9段階法と筋力、握力、ADL、一般機能障害度などとの関係について検討した。対象は徳島病院へ入院中のDMD（30例）に16施設の一般障害度4までの歩行者（88例）を加えた（118例）。筋力はダニエル法の徒手筋力テスト、握力はデジタル力量計による握力計、スメッドレ型握力計を用いた。ADLは厚生省評価表の上肢機能の5項目（上肢挙上、茶碗を持って食事をする、顔を洗う、手拭を絞る、字を書く）の5点評価法、一般機能障害度は厚生省研究班（上田法）の8段階分類である。



上肢機能の段階分類

1．500g以上の重量をきき手にもつて前方へ直上挙上する。

2．500g以上の重量をきき手にもつて前方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つ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。

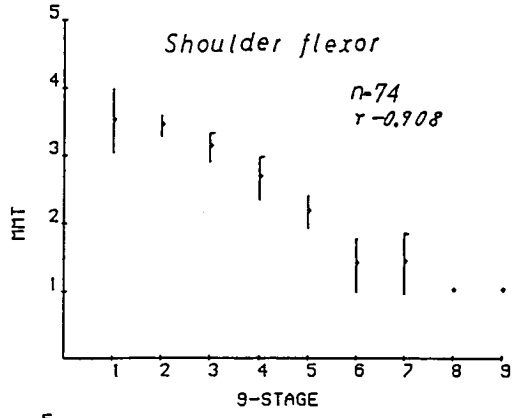
図表1

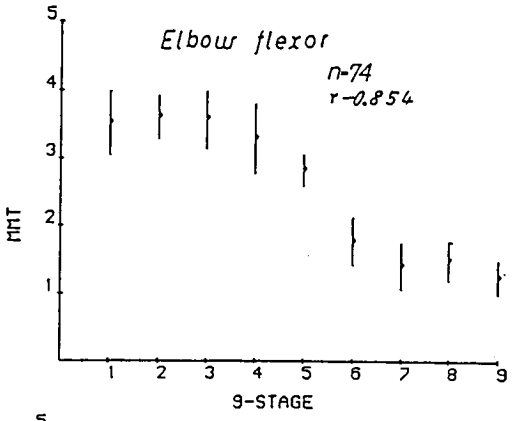
〔結果および考察〕

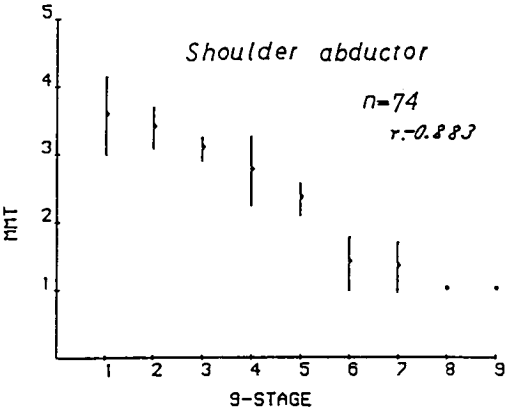
1．上肢9段階分類と筋力

上肢9段階と肩屈筋および肩外転筋の筋力とは相関性が高い（図2）。段階4までは肩屈曲による上肢挙上が可能である。この段階3、4の筋電図では上腕二頭筋が補助筋として活動している。段階5以上になるとADLからみて運動的に肩の機能は次第に失なわれ、主として上腕以下の筋によって運動が行われるようになる。同時に肩筋群の廃用性萎縮がつよくなる。

上肢9段階と肘屈筋および伸筋の筋力とは相関性がみられる（図3）。段階5では肘屈曲運動







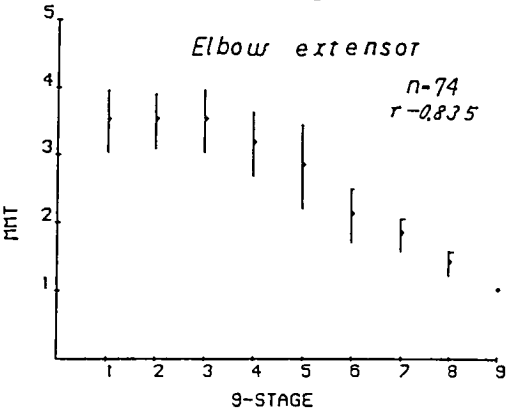


図2　　図3

は重力に抗して行われ、筋電図では前腕伸筋群が補助筋として活動する。段階6以上になると机上での肘伸展パターン動作となる。肘の筋力は2以下となり、段階7、8の肘伸展には体幹の代償運動が加る。段階9では肘の屈伸運動は失われてくる。

上肢9段階と前腕回内および回外筋群の筋力では緩徐な低下を示す（図4）。段階9での筋力は2程度を保っているので机上での水平前方への手の移動動作の原動力となる。

上肢9段階と手関節の掌屈および背屈筋群の筋力では前腕回旋筋群と同様で段階8までは緩徐に低下し段階9では前腕筋群とともに手先運動の重要な力源となる（図5）。

以上の上肢9段階における各上肢筋力については肩甲帯から末梢にかけての筋力低下の進展過程を示し、9段階分類の動作基盤となる筋力とは相関性が高い。肩筋群は初期から段階的に低下する。しかし肩以外の各筋群では段階3、4までは年齢的にみて発育期にあたるため段階的低下は示さず運動的にみて障害の程度は軽い。前腕以下の筋力は段階8に至るまで十分な筋力を保持する。段階9では手指を主とした前腕以下の筋の共同運動となる。

筋力テストからみて主動作筋の筋力が3以下になると共同筋の働きが加った代償運動がみられる。日常動作にはこの代償機構が大きく関与しているため分離した筋の筋力テストの評価に難点を生ずる。また、関節拘縮の発生は筋力テストの肢位との関係があって正確な筋力を表示し難いことがあるので留意しなければならない。

今後、自然経過の追跡によって各段階の通過時間、拘縮の発生とその程度を知ることができる。このことは上肢機能障害の進行過程をより詳しくするのに役立つ。

2．上肢9段階分類と握力

段階4までは発育など個人差のほかに測定肢位、測定方法などが一定でなかったため一様な推移が示されていない。段階5以上では測定条件は一定で、直線的な低下を示す（図6）。

3．上肢9段階分類とADL

上肢9段階と上肢ADLは高い相関性を示す（図7）。これは上肢段階分類が日常的な動作と密接であることを示唆するものであり、ADLの低下をよく反映している。

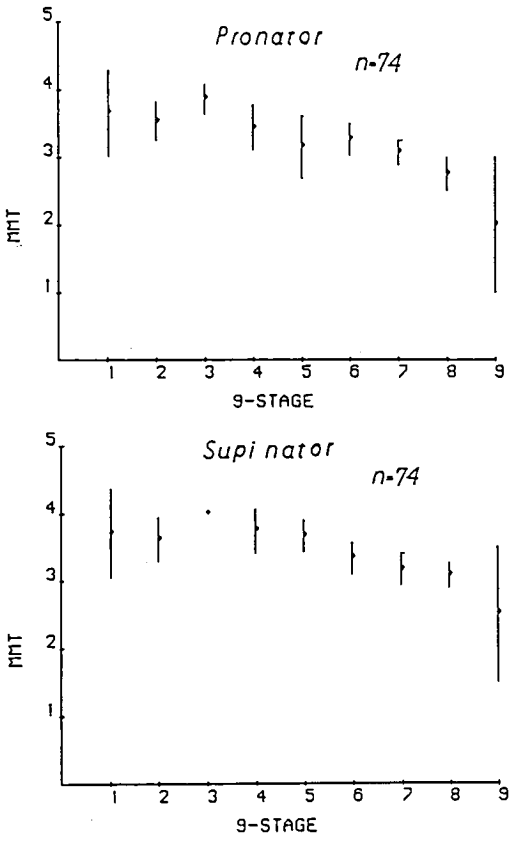


図4

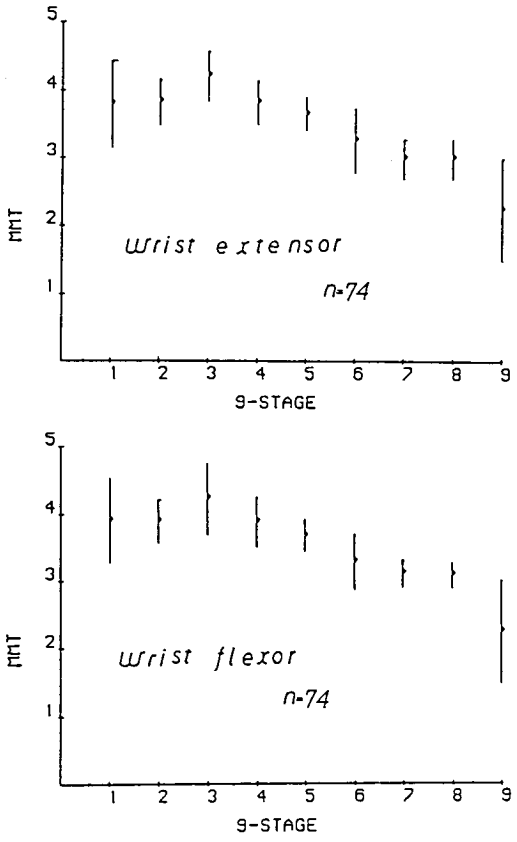


図5

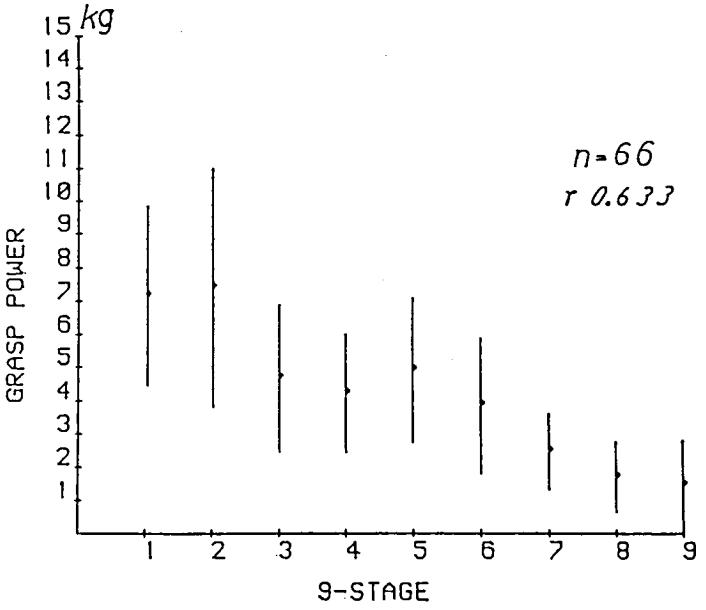

kg
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
GRASP POWER
n=66
r 0.633
1
2
3
4
5
6
7
8
9
9-STAGE

図6

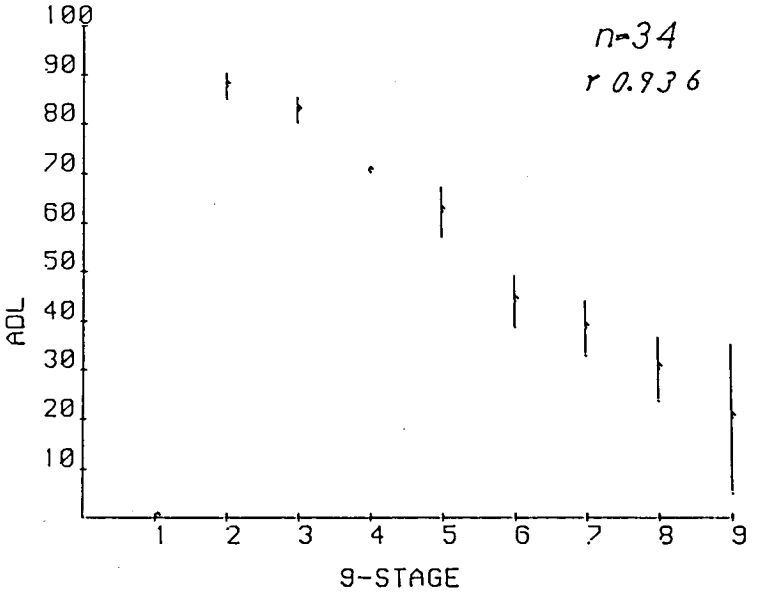

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ADL
n=34
r 0.936
1
2
3
4
5
6
7
8
9
9-STAGE

図7

4．上肢9段階分類と一般機能障害

上肢9段階と厚生省8段階分類との関係はそれぞれ段階1、2の軽度では区分し難い。しかし段階が高くなるにつれて相関性がみられる（図8）。

5．上肢9段階分類と年令

上肢各分類段階における年齢分布の範囲はかなり広い（図9）。これは発育状態、生活環境な

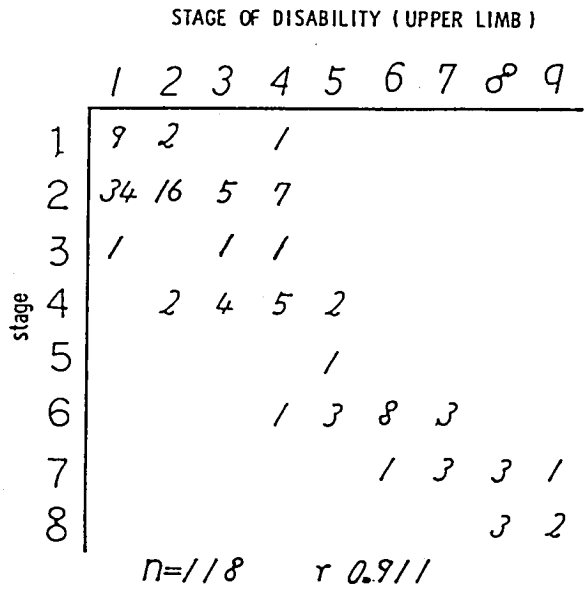


図8

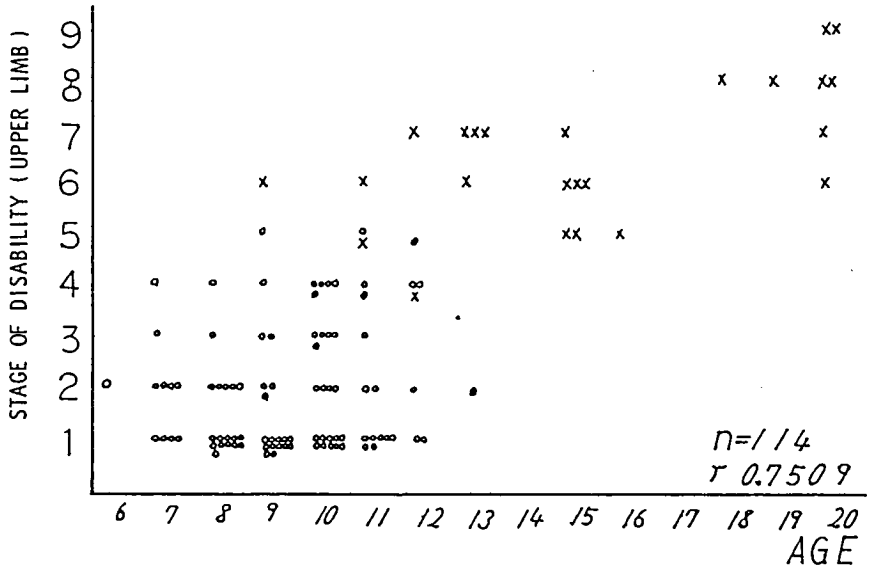


図9

ど個体差の問題もあげられるが歴年齢からみて障害の進行の早い者と遅いものといった進行過程の多様性が示唆される。事実運動機能からみて多数の中に確かに障害度が早く進む者とゆっくり進む者がある。このことについては評価方法になお問題があるとしても今後個人別の追跡によって明らかにすることができると思う。即ち若年者の段階の経時的変化をみることによって、この段階の年齢幅の多様性の要因が分析できる。

なお、関節拘縮の発生、生化学的および生理学的検査所見との対比については今後の経時的変化とともに検討していくことになる。

今回の上肢9段階分類法に関する検討で上肢各筋力と相関性のあることは前回の動作筋電図の解析とあわせて上肢機能障害の自然経過に沿った分類として妥当である。また、上肢機能障害度の評価基準としては簡単な方法で実用的価値のあることが判った。

一般に体幹、下肢の機能は早くから障害されその能力を順次失っていくが上肢はそれよりおくれて出現し手指を中心とした機能は末期に至るまで温存されADLに関与し生活の中心となっている。従って上肢機能はリハビリテーションの立場からみて重要視される。進行の過程に対応した訓練プログラムの設定特にADLの維持、補助具の適応と開発など予防、治療面からも上肢9段階法は有用である。今後、経年的変化とくに7～10才の対象者を中心に追跡することによって上肢機能の障害過程の解明とリハビリ体系の見なおしADLの向上がはかられる。

〔ま と め〕

上肢9段階分類と筋力、握力、ADL、一般機能障害、年齢などとの各関係について検討した。

上肢9段階と上肢各筋の筋力低下は相関性があり筋力からみて妥当な評価法である。また、握力、ADL、一般機能障害、年齢などとも相関性がみられた。この9段階法は一応実用的な上肢障害度分類である。

なお、上肢9段階の今後の経時的変化の追跡によって上肢機能の進行過程を更に明らかにし、同時にリハビリテーションの向上に役立つものである。

〔文　　献〕

1）Price A：Regression of function in pseudohypertrophic muscular dystrophy（寺山久美子・他訳、上田敏監訳：進行性筋ジストロフィー）医学書院　東京　1974

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・作・療法　2：14、1968

3）上田敏：目でみるリハビリテーション医学、武田薬品　東京　1969、p 70

4）西庄武彦、松家豊ら：PMDの上肢運動パターン、厚生省心身障害研究報告書、14、1976

5）松家豊ら：筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究、厚生省神経疾患研究報告書、95、1979

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症
患児の上肢の関節可動域について

広島大学　整形外科　　畑野栄治
国立療養所原病院　　亀尾　等
升田慶三
三好和雄

〔目　　的〕

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の患児の上肢機能は下肢機能に比べると比較的遅くまで維持されており、拘縮の出現もわずかながら遅いとされている。しかしデュシャンヌ型筋ジス患児の上肢関節の可動域を詳細に報告した論文は私達が渉猟しえる限りにおいては認められない。各年令、機能障害度における上肢関節の可動域を調査することは、リハビリや薬剤などの治療効果を判定する際にも非常に貴重な資料になると考えて、以下の研究を行った。

〔方　　法〕

国立原病院に入院中の54名のデュシャンヌ型ジストロフィー症患児の肘関節、手関節および母指MP、IP関節の他動的可動域を日本整形外科学会および日本リハビリテーション医学会制定の方法により測定した。そしてこれらの関節可動域を患児の年令および機能障害度ごとにプロットした。各年令ごとの健康小児の関節可動域は渡辺[1)]の論文から引用した。

なお患児の年令は10才未満が5名、10才以上15才未満が18名、15才以上20才未満が21名、20才以上が10名、平均15.4±4.8才である（図1）。また機能障害度（上田式）のうちわけについてみると、障害度1、2、3、4の歩行可能な症例はそれぞれ2、4、1、1名でわずか15%をしめるにすぎない。しかし歩行不可能の障害度5、6、7、8はそれぞれ7、20、9、10名となり全体の85%をしめている。

〔結　　果〕

1．各年令における肘関節伸展角度

21才以後では左肘関節の方が右側のそれよりも伸展制限が少ないように見えるが、図1に示し

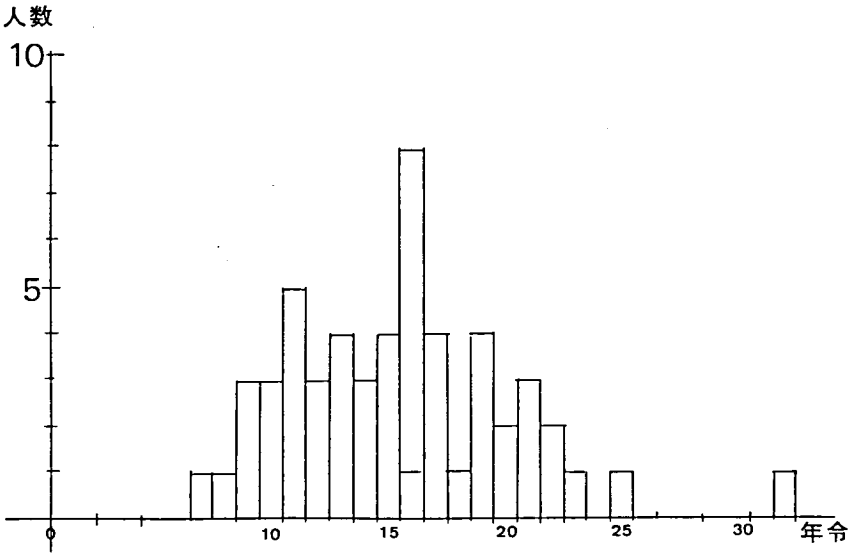


図1．デュシャンヌ型筋ジストロフィー症患児の年令分布（調査時）

たように23才以上の患児はわずか3名であるから断定できない。おおよそ14才頃で両肘関節とも平均伸展角度が負の角度となる。年令と伸展角度の相関係数は右側で−0.584、左側で−0.491となり両者の間には1％以下の危険率で有意の負相関関係が認められた（図2）。

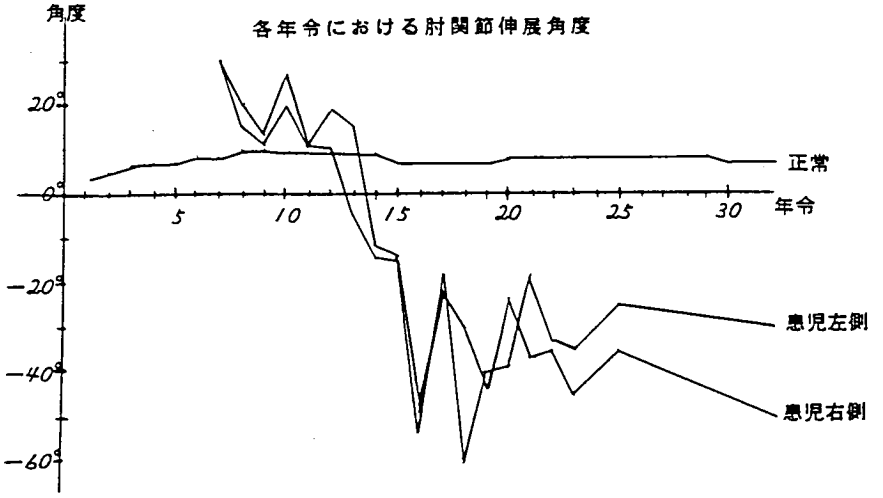


図2．各年令における肘関節伸展角度
年令と伸展角度の相関係数は右側−0.584、左側− 0.491（P〈0.01)。

2．各年令における肘関節屈曲角度

各年令において平均屈曲角度は正常値よりわずかに減少している程度で、その割合は左側の方が右側よりも少し大きいようである。年令と肘関節屈曲角度の相関係数は右側で−0.223、左側で−0.376となり左側においてのみ1％以下の危険率で有意の負相関関係が認められた（図3）。

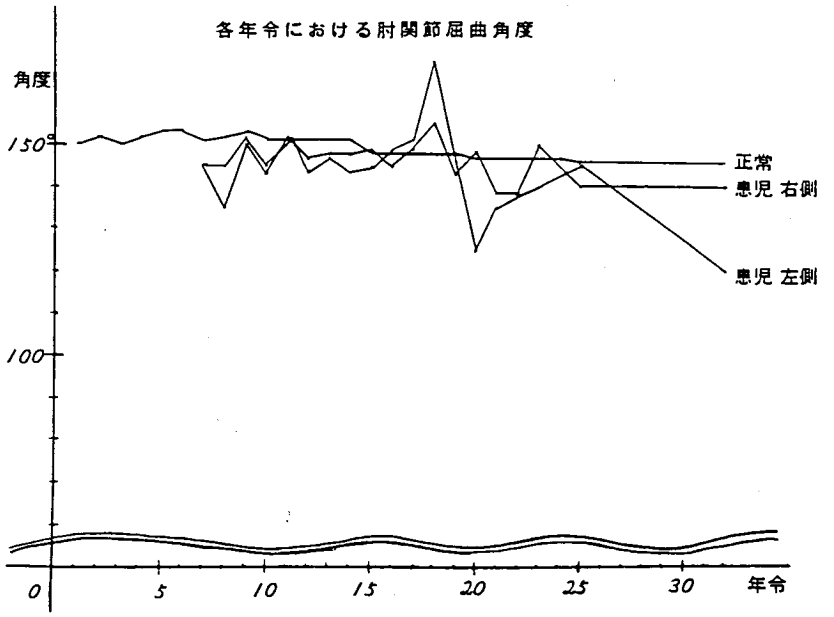


図3．各年令における肘関節屈曲角度
年令と屈曲角度の相関係数は右側−0.223、左側−0.376

3．各年令における手関節伸展角度

15才頃より平均伸展角度が正常値よりも減少している。17才時の伸展角度は正常値に近似しているが、17才時の症例は図1に示すごとくわずか1例であるので断定できない。年令と伸展角度の相関係数は右側で−0.593、左側で−0.551となりいずれも1％以下の危険率で有意の負相関関係を示した（図4）。

4．各年令における手関節屈曲角度

13才以後より平均手関節屈曲角度は正常値よりも減少過程を示す。23才以後可動域が改善しているように見えるが前述したようにこの間の症例数はきわめて少ないためにほとんど無視できる。年令と手関節屈曲角度の相関係数は右側で−0.404、左側で−0.526となり1％以下の危険率で有意の負相関関係が認められた（図5）。

5．各年令における母指MPおよびIP関節の伸展角度

年令と母指MPおよびIP関節の伸展角度との相関係数は右側でそれぞれ−0.271、−0.132、

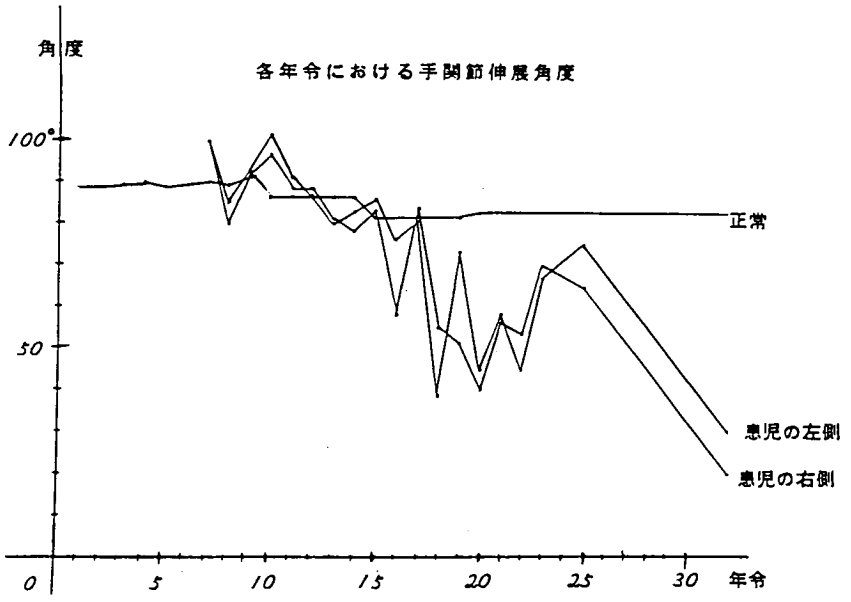


図4．各年令における手関節伸展角度
年令と伸展角度の相関係数は右側－0.593、左側－0.551（P〈0.01)。

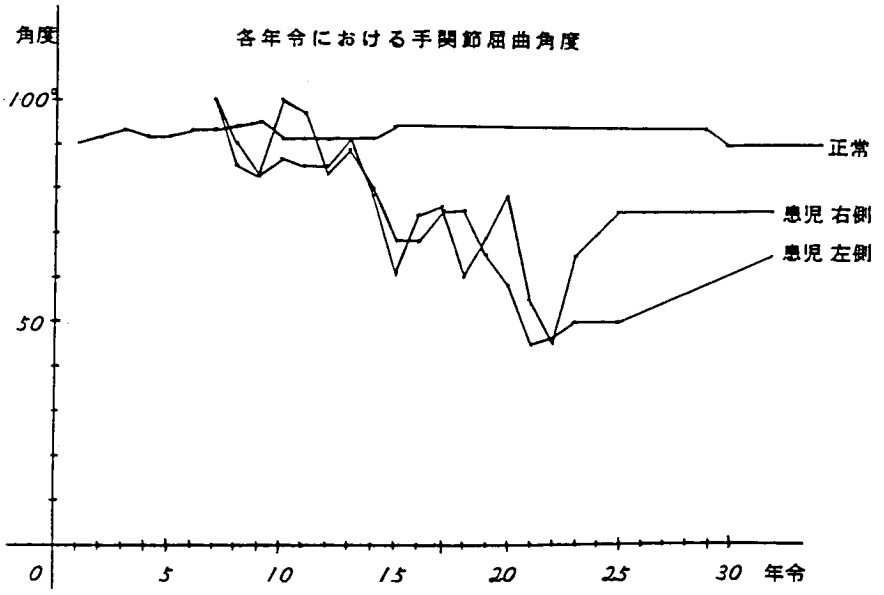


図5．各年令における手関節屈曲角度
年令と屈曲角度の相関係数は右側—0.404、左側－0.526（P〈0.01)。

左側でそれぞれ−0.051、−0.154となり、右母指MP関節伸展角度に5％以下の危険率で有意の負相関関係を認めた以外、特に他の項目には有意の相関関係は認められなかった。

6．各機能障害度における肘関節伸展角度

肘関節の平均伸展角度は機能障害度が5までは正の角度となり過伸展が可能であるが、障害度6では右側−16±30度、左側−10±27度、障害度7で右側−42±24度、左側−41±26度、障害度8で右側−41±24度、左側−45±28度となり、各機能障害度における左右の肘関節伸展角度にはほとんど差が認められない。機能障害度と右および左肘関節伸展角度との相関係数はそれぞれ−0.576、−0.594となり1％以下の危険率で有意の負相関関係が認められた（図6）。

7．各機能障害度における肘関節屈曲角度

障害度5における肘関節平均屈曲角度は右側で145±7度、左側で146±8度、障害度6では右側147±9度、左側146±9度、障害度7では右側149±7度、左側147±10度、障害度8では右側142±9度、左側143±14度となり左右の間でほとんど差が認められなかった。障害度と肘関節屈曲角度との相関係数は右側で−0.010、左側で−0.074となり有意の相関関係が認められなかった（図7）。

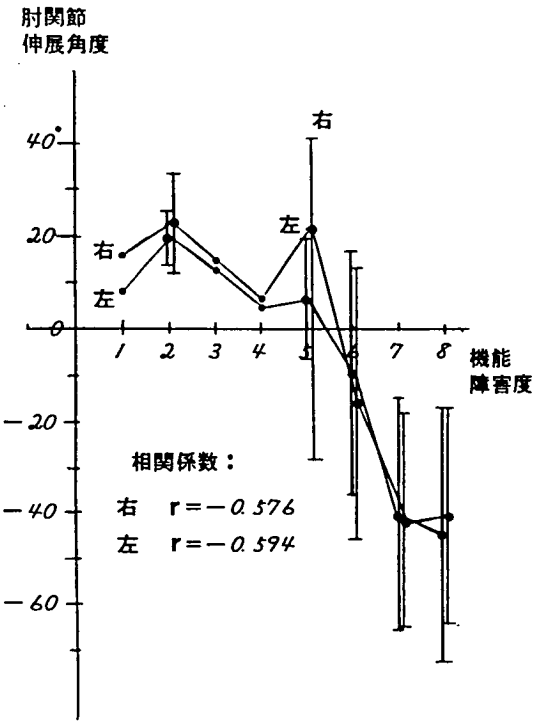


図6．機能障害度と肘関節伸展角度の関係
角度は平均±標準偏差で表わしている。

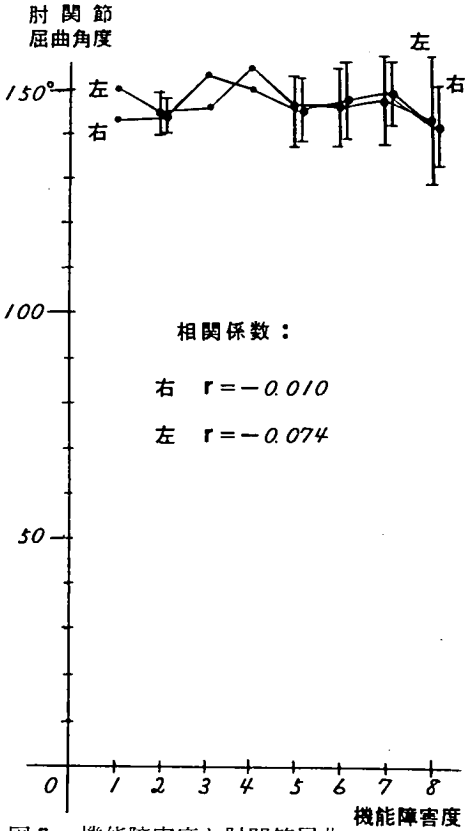


図7．機能障害度と肘関節屈曲
角度の関係

8．各機能障害度と手関節伸展角度の関係

障害度3および4では左右の手関節伸展角度の間に差があるようにみえるが前述したように症例数はそれぞれ1名と少ないのでこれだけでは断定できない。障害度5での伸展角度は右側で92±10度、左側で95±11度、障害度6では右側78±15度、左側83±10度、障害度7では右側69±20度左側72±10度、障害度8では右側46±31度、左側49±39度となり左右の間ではほとんど差が認められなかった。障害度と手関節伸展角度との相関係数は右側で−0.474、左側で−0.472となり1％以下の危険率で有意の負相関関係が認められた（図8）。

9．各機能障害度と手関節屈曲角度の関係

障害度3および4での左右の手関節屈曲角度の差は前項に掲げたのと同じ理由により断定できない。障害度5での屈曲角度は右側で93±8度、左側で92±17度、障害度6では右側75±20度、左側67±25度、障害度7では右側71±7度、左側71±14度、障害度8では右側61±23度、左側57±35度となり、左右の間ではほとんど差が認められなかった（図9）。

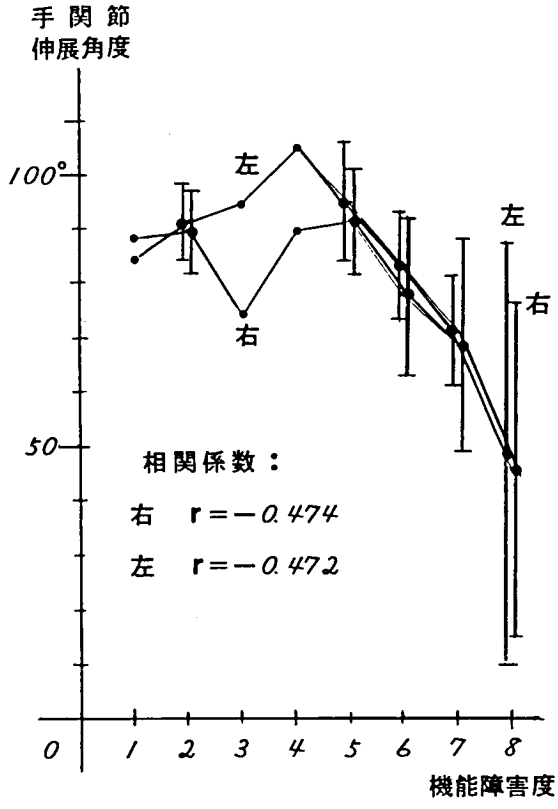


図8．機能障害度と手関節伸展角度の関係

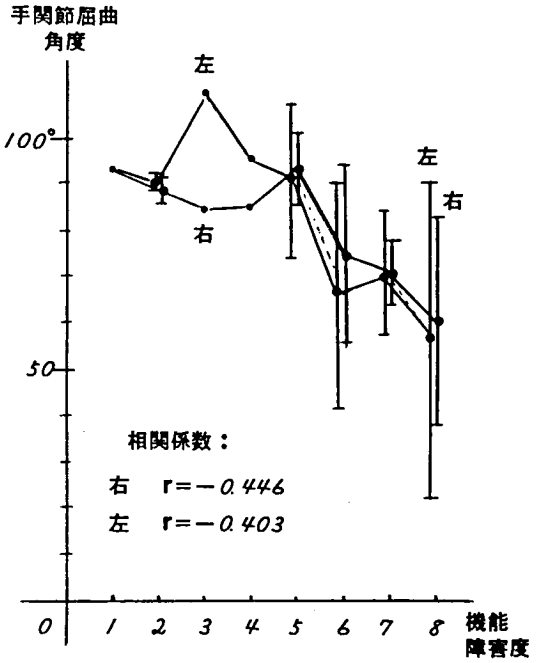


図9．機能障害度と手関節屈曲角度の関係

10. 各機能障害度と母指MPおよびIP関節伸展角度との関係

障害度とMP関節伸展角度および IP関節伸展角度との相関係数は右側でそれぞれ −0.133、−0.076および左側でそれぞれ−0.044、−0.071となりいずれにおいても有意の負相関関係は認められなかった。

〔考　　察〕

筋ジス研究班第3班の機能障害の進展過程に関する検討の資料によると肘関節の拘縮発現率は機能障害度（上田式）1から3では0％、障害度4、5、6、7、8ではそれぞれ50％、0％、31％、55％、75％とあるが、詳細な角度の変化については書かれていない。今回の調査では肘関節屈曲角度は障害度が進展してもほとんど正常値と変わらなかったが、伸展角度は障害度5以降で急速に減少していた。また手関節屈曲および伸展角度も障害度5以降で著しく少なくなっていた。Scott[1)]らは下肢三大関節に対して毎日伸張訓練を行ったり、夜間の尖足防止スプリントを装着し、定期的にかつ詳細に関節可動域を測定した結果、拘縮の進展を遅らせることができただけでなくより長い期間歩行させることができたと報告している。しかし上肢の関節に対してはいかなるリハビリプログラムを行うと、どの程度拘縮を遅らせることができるか、またその他にADL上どのようなメリットがあるのかについて詳細に言及している論文は見当たらない。原病院では障害度に応じて全症例に段階的に上肢関節の伸張訓練を行っている。すなわち歩行可能な段階4までは特に上肢関節の拘縮に対するリハビリを行っていないが、段階5より自分で車椅子を駆動できる間はプーリーなどを使って患児自身にROM訓練を行わせている。電動車椅子以後の時期に対してはPTによる徒手的伸張訓練を毎日、1日平均10分間行っている。従ってこの論文では放置例と伸張訓練を行った治療群の成績を比較することができない。

車椅子生活に入る障害度5以降で肘および手関節の拘縮が著しくなっているが、その程度は症例によるばらつきが非常に大きい。この原因として患児が車椅子の中でとっているいろいろな上肢および手の姿勢がいくらか関係していると思われるが、この点については今後さらに調査する予定である。

〔文　　献〕

1）Scott OM, Hyde SA et al : Prevention of Deformity in Duchenne Muscular Dystrophy. Physiotherapy 67 : 177, 1981.

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症での肩甲関節外転時にみられる〝僧帽筋隆起現象〟について

奈良県立医科大学　神経内科学教室　　真野行生
寺本　純
天野三郎
高桝哲也

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症（FSHと略す）は三角筋の筋力は比較的保たれているにもかかわらず、肩外転挙上の障害が著明で、肩外転時には頸から肩にかけて顕著な隆起が認められる現象であるが、この現象についての正確な記載は乏しく、今回動作学的分析を実施し、興味ある結果をえたので報告する。

〔対象と方法〕

対象は3例のFSHで、男2例女1例で、年令は各々61歳、18歳、33歳であり、その罹病期間は各々35年、4年、3年であった。正常健康者2例をコントロールとした。

被検者は立位で、肩関節外転時の臨床的観察、上部僧帽筋、棘上筋、棘下筋、三角筋の表面筋電図学的解析およびレントゲン学的解析を行った。

〔結　　果〕

FSH 3例とも肩外転可能な角度は90°以下であり、三角筋、棘上筋、僧帽筋の筋力は前鋸筋の著明な脱力に比し、相対的に保たれていた。肩外転時に各々頸より肩にかけての隆起現象を認めた（図1）。

レントゲン学的には肩外転0°ではFSHと正常とは差はみられない。肩外転90°近くでは肩甲骨の上角はFSHではC^{6} levelへと上昇し、内側縁では下角がより椎体に近づき正常では上角の位置は上昇せず、上角がより椎体に近づき、FSHは肩甲骨のdownward回旋をしているのに対し、正常はupward回旋をしていた。肩外転150°をFSHでは不可能であり、正常では肩甲骨のupward回旋がさらにすすみ、上腕外転と肩甲骨回旋の比率は2対1であった（図2、3）。

表面筋電図では肩外転時、FSHでは三角筋、棘上筋、上部僧帽筋に筋放電が著明にみられた。

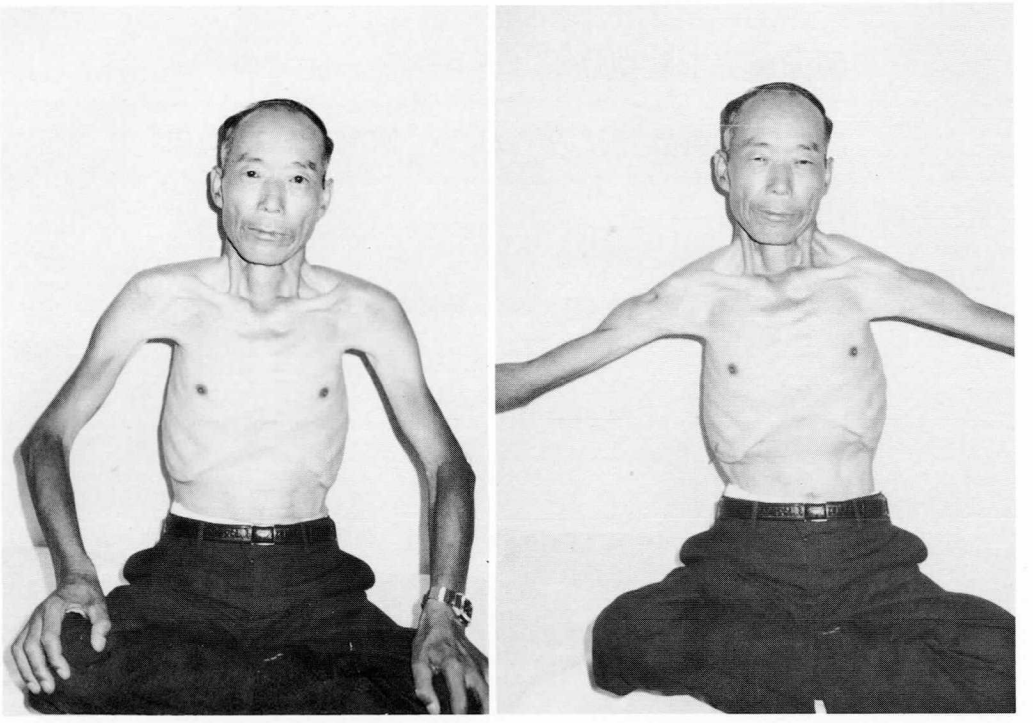


図1　FSHでの肩外転時に首から肩にかけてみられる隆起現象

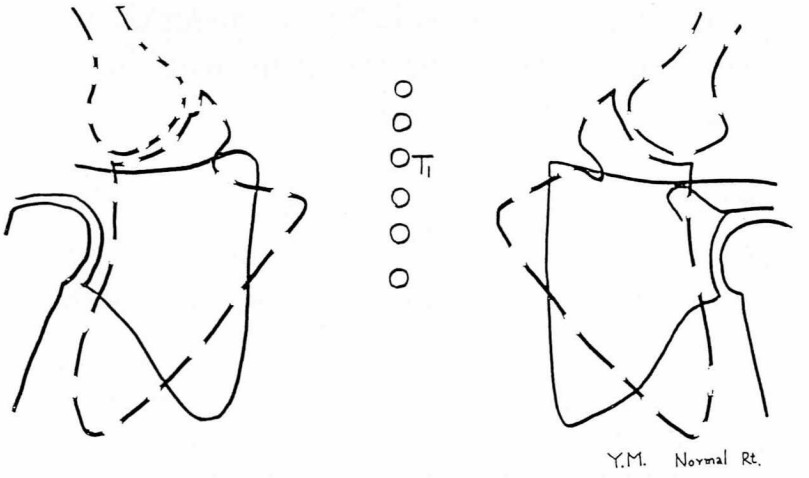


図2　正常者での肩外転0°時（実線）と150°時（点線）での肩甲骨の動き

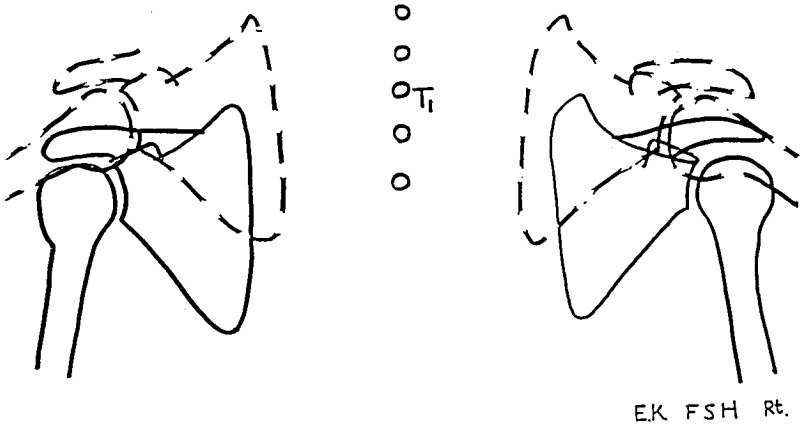


図3　FSHでの肩外転0°時（実線）と最大外転時（点線）での肩甲骨の動き

正常人では上部僧帽筋の放電は著明ではなかった。FSHの肩屈曲時には上部僧帽筋の放電はなく、また肩挙上時には放電は著明であり正常と同じであった（図4、5）。

FSHの肩外転時、肩甲骨下角を外方に圧迫すると肩外転が150°近くまで可能となった。さらに弾力帯あるいは肩甲骨padを下角上に装着させても肩外転はかなり可能となった。この時の筋電図所見では上部僧帽筋の放電は減少または消失していた。臨床時にもFSHにみられた頸から肩にかけての隆起現象は減少していた（図6、7）。

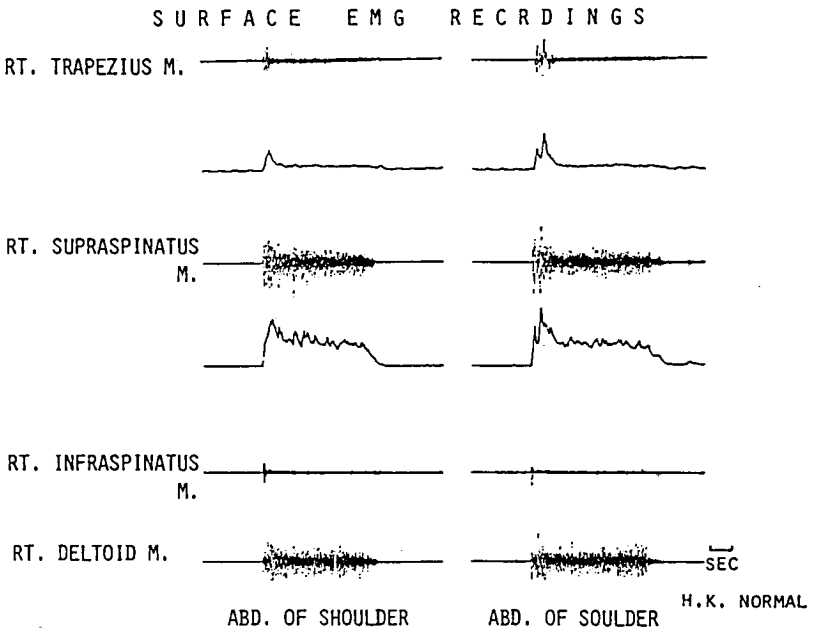


図4　正常者での表面筋電図

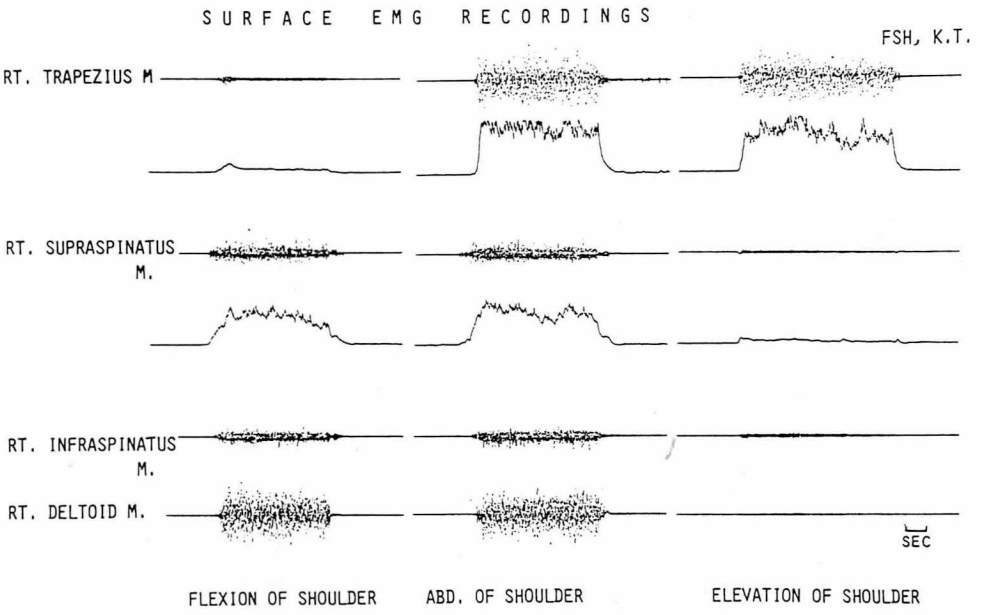


図5　FSHでの表面筋電図(1)

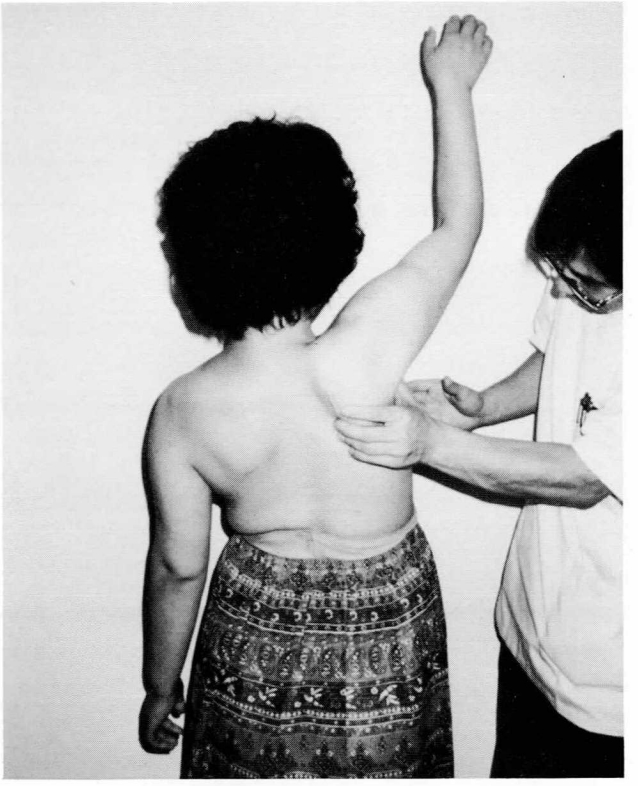


図6　FSHで肩甲骨下角を外方に圧迫すると肩外転が可能となる

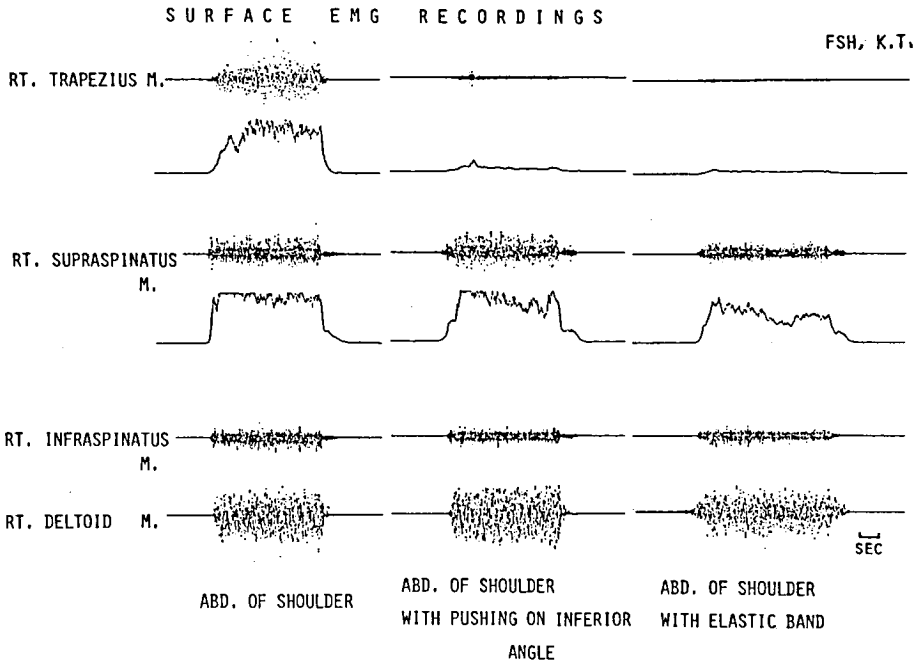


図7　FSHでの表面筋電図(2)

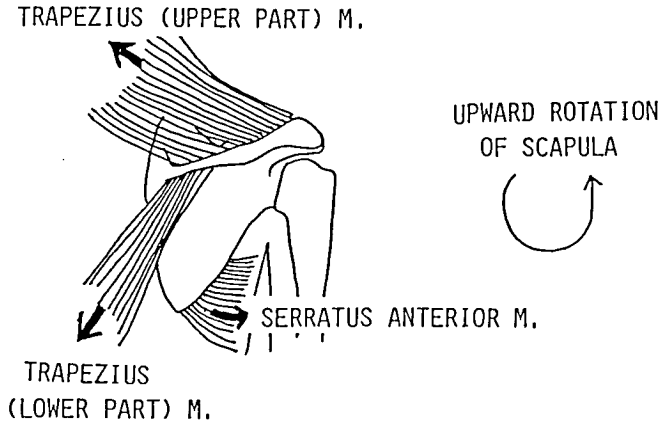


図8　肩甲骨のupward rotationへ働く筋とその働く力の方向

〔考　　察〕

FSHでみられる肩外転時の頸から肩にかけての隆起現象の動作学的解析では、隆起現象には上部僧帽筋の収縮と肩甲骨の逆回旋と上昇によると考えられた。肩外転には肩甲骨のupward

rotationが必要であり、肩甲骨のupward回旋には主として前鋸筋さらに上部僧帽筋、下部僧帽筋が関与していることが知られている[1)2)]が、FSHでは前鋸筋の脱力が著明であり、その代償として上部僧帽筋が強く働くものと考えられ、上部僧帽筋は肩甲骨を上方へひきあげる作用もあり、このためFSHの肩外転時に僧帽筋隆起現象がおこっていると思われる。この現象は肩甲骨下角を外方に圧迫すると、これは前鋸筋の役割と同じになり、僧帽筋隆起現象は消失する。今までFSHでのこの現象について[3)]の詳しい解析はなく、名前もさまざまであるが、本研究をもとにこの現象は僧帽筋隆起現象という名前で呼ぶことが適当であると思われた。

〔結　　論〕

FSHの肩外転時にみられる頸より肩にかけての隆起現象は前鋸筋の脱力による上部僧帽筋の過剰な筋収縮とそれによる肩甲骨の上昇によっておこる。この現象を僧帽筋隆起現象と呼ぶことが適当であろうと思われる。

〔文　　献〕

1）Hollinshead, W. H. : Functional anatomy of limbs and back. W. B. saunders, Philadelphia, 1969, p107.

2）Inman, V. T., Saunders, J. B. M. & Abbott, L. C. : Observations on the function of the shoulder joint, J. Bone and Joint surg., 16 : 1, 1944.

3）平山恵造：神経症候学、文光堂、東京. 1981, p 440

進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼機能に関する研究

国立療養所原病院　亀尾　等
升田慶三
広島大学歯学部　浜田泰三
小林　誠

〔目　　的〕

PMD患者における咀嚼機能障害の改善を行うためには、まずPMD患者における咀嚼機能障害の現状を正確に把握する必要があると考えられる。そこでPMD患者における咀嚼機能障害の現状を明らかにするため、PMD（Duchenne型）患者について、食物粉砕能力ならびに咀嚼筋特性を筋電図学的に調査し、健康者と比較し、その相違について考察を加えた。

〔方　　法〕

Duchenne型PMDは、PMDの中では発病頻度が高く、障害度も大きく、また顎口腔領域においては著明な開咬を示す場合が多い[1~3]。この開咬等の形態的異常は、咀嚼機能に影響を及ぼすと考えられるためPMDによる機能障害に起因する咀嚼機能障害を評価するためには、開咬を示さないPMD患者についても調査を行う必要がある。そこで、国立療養所原病院に入院しているPMD患者70名のうち、Duchenne型で欠損歯がなく、また充填物があっても小さな充填物にとどまっている者から、開咬を示す者8名（男、17才—26才）、開咬を示さない者8名（男、14才—25才）を選び対象被験者とした。対照群として、顎口腔系に異常がなく、健全歯を有し、かつ個性正常咬合を有する健康者10名（男、16才—28才）を選び、同様の調査を行った（表1）。

PMD患者における食物粉砕能力を客観的に把握するために、咀嚼値の測定をManlyら（1950）[4]の単一ふるい分け法に準じて行った。

被検筋は習慣性咀嚼側咬筋で、筋の前後的中央部で咬合平面と交わる点を中心とし、筋の走行と平行に2cmの間隔で表面電極（Beckman社製）により耳朶を接地にとり双極導出を行った。相動性等尺性収縮時の咀嚼筋筋電図積分値と咬合力との関係（Voltage/tension　curve）を求め

表1　被験者の状態

PMD with open-bite				PMD without open-bite		
Subjects	Stage of Disability	Anterior Opening (mm)	Age	Subjects	Stage of Disability	Age
A	Ⅰ-7	+ 4.8	17	A	Ⅰ-7	14
B	Ⅰ-7	+ 6.7	26	B	Ⅰ-7	16
C	Ⅰ-8	+ 5.7	18	C	Ⅰ-7	21
D	Ⅰ-8	+11.2	19	D	Ⅰ-9	15
E	Ⅰ-8	+ 8.1	20	E	Ⅰ-9	18
F	Ⅰ-8	+ 3.6	20	F	Ⅰ-9	20
G	Ⅰ-9	+ 9.4	19	G	Ⅰ-9	24
H	Ⅰ-6	+ 2.6	18	H	Ⅰ-9	25

Stage of Disability：機能障害度; Anterior Opening：上下中切歯切端間の空隙；Age：年令.

るための筋電図及び咬合力の記録法、並びにvoltage/tension curveの勾配の算出法はKawazoeら（1979）[5]の方法に準じて行った。本研究のようにPMD患者全体の母集団分布がいかなるものかが不明な場合は、たとえ正規分布が仮定できなくても有効な検定法が必要である。そこで本研究では、Lepage検定（1973）[6]を使用することにした。

〔結　　果〕

1．咀嚼値

測定結果を表2に示す。咀嚼値の平均値及び標準偏差は、PMD患者で開咬を示す者は35.8±14.4%、開咬を示さない者は46.9±9.6%、健康者は77.9±5.5%であった。統計処理の結果、PMD患者で開咬を示す者と開咬を示さない者との間には平均値間に差はあるが、有意差を認めなかった。PMD患者で開咬を示す者と健康者、PMD患者で開咬を示さない者と健康者及びPMD患者全体と健康者との間には著明な有意差を認め、PMD患者は健康者に比較して著明に食物粉砕能力が低下していることがわかった。（表3）。

2．相動性等尺性収縮時の咀嚼筋筋電図積分値と咬合力との関係

PMD患者及び健康者において測定して得られたvoltage/tension curveの勾配と相関係数を表4に示した。voltage/tension curveの勾配の平均値及び標準偏差は、PMD患者で開咬を示す者は0.108±0.053、開咬を示さない者は0.117±0.045であった。

一方、健康者におけるvoltage/tension curveの勾配の平均値及び標準偏差は0.031±0.006であった。統計処理の結果、PMD患者で開咬を示す者と開咬を示さない者との間には有意差を認め

表2　PMD患者及び健康者の咀嚼値

PMD with open-bite		PMD without open-bite		Healthy	
Subjects	Masticatory Performance (%)	Subjects	Masticatory Performance (%)	Subjects	Masticatory Performance (%)
A	49.4	A	40.3	A	78.3
B	49.3	B	48.7	B	71.5
C	29.0	C	57.4	C	81.2
D	18.9	D	36.6	D	83.3
E	53.8	E	55.3	E	74.7
F	23.0	F	54.4	F	83.4
G	21.1	G	31.3	G	76.2
H	42.2	H	50.9	H	73.5
				I	86.1
				J	70.3
Mean	35.8	Mean	46.9	Mean	77.9
S.D.	14.4	S.D.	9.6	S.D.	5.5

表3　咀嚼値の統計処理

			T values
PMD with open-bite	vs	PMD without open-bite	2.86
PMD with open-bite	vs	Healthy	13.14*
PMD without open-bite	vs	Healthy	13.14*
PMD	vs	Healthy	22.80*

*は1%の危険率で有意差があることを示す。

なかったが、PMD患者で開咬を示す者と健康者、PMD患者で開咬を示さない者と健康者、PMD患者全体と健康者との間には1%の危険率で有意差を認めた（表5）。

〔考　　察〕

本研究結果から、健康者の咀嚼値は77.9%となり、ほぼManlyら（1950）[4]の値と同じ値となった。PMD患者においては、その平均値が41.4%で健康者に比べ著しく小さい値であること

がわかった。PMD患者は健康者の総義歯装着者と同程度の粉砕能力にすぎないものと考えられる。

小山ら（1974）[3]、Hamadaら（1977）[7]はPMD患者の咬合力の測定を行った結果、いずれも健康者に比較して咬合力が小さいことを報告した。中島（1976）[8]は、咬合力は咀嚼能力を決定する重要な因子であると述べ、栗本（1978）[9]も咬合力あるいは咀嚼力の大小は咀嚼能力を表す一つの因子としての意味をもつと述べている。

表4　PMD患者及び健康者のvoltage/tension curveの勾配と相関係数

PMD with open-bite			PMD without open-bite			Healthy		
Subjects	PCS	r	Subjects	PCS	r	Subjects	PCS	r
A	0.073	0.984	A	0.080	0.977	A	0.029	0.989
B	0.092	0.976	B	0.094	0.979	B	0.039	0.984
C	0.097	0.987	C	0.066	0.990	C	0.025	0.993
D	0.122	0.991	D	0.106	0.981	D	0.027	0.973
E	0.027	0.981	E	0.112	0.988	E	0.027	0.991
F	0.187	0.990	F	0.208	0.987	F	0.035	0.994
G	0.155	0.971	G	0.151	0.991	G	0.023	0.969
H*	—	—	H	0.120	0.962	H	0.032	0.923
						I	0.042	0.967
						J	0.034	0.988
Mean	0.108	—	Mean	0.117	—	Mean	0.031	—
S.D.	0.053	—	S.D.	0.045	—	S.D.	0.006	—

PCS は習慣性咀嚼側（preferred chewing side）を示す。PMD 患者H*は死亡。

表5　voltage/tension curveの統計処理

			T values
PMD with open-bite	vs	PMD without open-bite	0.81
PMD with open-bite	vs	Healthy	10.09*
PMD without open-bite	vs	Healthy	13.14*
PMD	vs	Healthy	14.60*

*は1％の危険率で有意差があることを示す。

PMD患者の咬合力が健康者に比較して小さいことから、PMD患者で開咬の有無を問わず全体に咀嚼値が健康者と比較して小さい値を示したものと思われる。また、PMD患者で開咬を示す者と示さない者との間に咀嚼値について有意差を認めないが、開咬を示す者の方が開咬を示さない者より咀嚼値が約11%小さかった。PMD患者で開咬を示す者は、大臼歯においてのみ上下顎の歯牙が接触し、上下顎の咬合接触面積がPMD患者で開咬を示さない者よりも小さい。咬合接触面積と咀嚼能力との間には相関関係があることは明らかであり、PMD患者で開咬を示す者が開咬を示さない者より咀嚼値が小さい結果となったことは、PMD患者で開咬を示す者の食物粉砕能力の低下には、咬合もまた一つの因子となっていると思われる。Kawazoeら（1979）[5]は咬筋及び側頭筋において、相動性等尺性収縮時の筋電図積分値と咬合力との関係について検索し、高い直線相関関係を得た。このvoltage/tension curveの勾配の増大は、PMD患者においては、ある一定の張力を発揮するために、健康者よりもより多くの筋活動が必要であることを示している。従って、この結果はPMD患者の顔面の筋は障害されにくいという定説に反して、PMD患者の咀嚼筋は障害を受けていることを示している。

一方、PMD患者で開咬を示す者と示さない者においては、両者の間のvoltage/tension curveの勾配には有意差を認めなかった。この結果は、PMD患者の食物粉砕能力の低下が、形態的な因子の他に咀嚼筋の機能的な異常にも起因しており、むしろ咀嚼筋の機能障害がPMD患者の食物粉砕能力の低下に、より大きく影響を及ぼしていると考えられる。

〔ま と め〕

1．咀嚼値の平均値及び標準偏差は、PMD患者で開咬を示す者では35.8±14.4%、開咬を示さない者では46.9±9.6%、健康者では77.9±5.5%であった。PMD患者で開咬を示す者と示さない者との間には有意差を認めなかったが、PMD患者で開咬を示す者と健康者、PMD患者で開咬を示さない者と健康者、及びPMD患者全体と健康者との間には1%の危険率で有意差を認めた。

2．Voltage/tension curveの勾配の平均値及び標準偏差は、PMD患者で開咬を示す者では0.108±0.053、開咬を示さない者では0.117±0.045であった。また健康者では0.031±0.006であった。

PMD患者で開咬を示す者と開咬を示さない者との間では有意差を認めなかったが、PMD患者で開咬を示す者と健康者、PMD患者で開咬を示さない者と健康者及びPMD患者全体と健康者との間には1%の危険率で有意差を認めた。

〔文　　献〕

1）Hamada, T., Yamauchi, K., Yamada, S., Itoh, K. and Tabe, T.: Roentgen-cephalometric analysis of open-bite in patients with progressive muscular dystrophy, Hiroshima J.Med. Sci., 26:161,1977.

2）岩淵武介：進行性筋ジストロフィー症患者に見られる咬合異常について，共済医報，24：50, 1975.

3）小山　一，藤沢　保，若林　博，多田　丞，三木　毅，高畑　操：京都歯科サービスセンターにおける心身障害の歯科診療成績について，歯界展望，43：1345, 1974.

4）Manly, R.S. and Braley, L.C.: Masticatory performance and efficiency, J.Dent.Res., 29：448, 1950.

5）Kawazoe, Y., Kotani, H. and Hamada, T.: Relation between integrated electromyographic activity and biting force during voluntary isomtric contraction in human masticatory muscles, D. Dent. Res.. 58 : 1440, 1979.

6）Lepage, Y.: A table for a combined Wilcoxon Ansari-Bradley statistic, Biometrika, 60 : 113, 1973.

7）Hamada, T., Kawazoe, Y. and Yamada, S.: Maximum biting forces in patients with progressive muscular dystrophy, J.Dent.Handicap.,3:20,1977.

8）中島昭彦：咀嚼機能に関与する二，三の生理学的要因の分析，九州歯会誌，30：20, 1976.

9）栗本清勝：咀嚼能率に関与する因子の研究—咬合面形態・咬合力との関係—，補綴誌，22：166, 1978.

DMD患者の歯・顎・顔面形態と咀嚼筋機能との関連に関する累年的研究

国立療養所岩木病院　秋元義己
岩手医科大学歯学部歯科矯正　石川富士郎
亀谷哲也　三浦廣行
八木實　中野廣一
清野幸男　大沢俊明
本田和雄　天野昌子
鈴木尚英　新津真理子
久保田誠一　高橋春海
村田賢司　金野吉晃

〔目　　的〕

DMD患者では四肢筋と同様の障害が咀嚼筋を含む口腔周囲筋にも及ぶ所見が認められる[1]。

本研究は、咀嚼筋群の機能障害が歯・顎・顔面頭蓋の成長にどのような影響を及ぼすのかについて累年的に検討を行ったものである。

〔方　　法〕

対象は国立療養所岩木病院に入院中のDMD患者12名の3ヵ年にわたる資料である。

歯・顎・顔面頭蓋の形態把握には口腔模型と頭部X線規格写真を用いた。筋機能の把握には咀嚼筋表面筋電図法を用いた。

口腔模型の計測は、Moorreesの方法[2]に準じた。

頭部X線規格写真の角度的・距離的計測は通法に従った。

舌の大きさに関しては頭部X線規格写真上で、Cohenの方法[3]を用いて計測した。

筋電図は、咬筋、側頭筋（前腹・後腹）ならびに顎二腹筋前腹より単極誘導[4]で採録しreset積分法を用いて分析した。

〔結　　果〕

1.　3ヵ年にわたる形態と機能の変化の総括（表1）

ADLでは、若年者ほど運動機能の低下が急速に進行している。

咀嚼筋活動では、閉口筋である咬筋・側頭筋は思春期にかけて活動の低下が強くみられる。開口筋である顎二腹筋においても閉口筋と同様の傾向を示すが、筋活動量の低下は閉口筋ほど強くはない。これら筋機能の変化とADLの変化とはとくに関連性はないようである。

舌の大きさの増加は、若年者ほど変化量が大きい傾向にあるが、成人に至るまで変化は続いている。

表1　3ヵ年にわたる機能と形態の変化

Case No.	年齢(歳)	ADL	閉口筋	開口筋	舌の大きさ	顎角	下顎枝高	上顎前歯軸	下顎前歯軸	上顎歯列幅径	下顎歯列幅径	前歯被蓋の深さ
70	9-11	+++	++	++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++
58	9-11	+++	++	+	+++	+	+++	++	++	+++	+++	+
66	11-13	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
57	12-14	++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+	+	+++
68	12-14	++	+	+	++	++	+++	+++	++	+	++	+++
51	13-15	±	+++	++	+++	++	++	+	+++	++	+	+++
50	14-16	++	+++	++	++	±	+++	+	++	++	+	+
46	14-16	+	+++	++	++	±	+	+	++	++	+	+
45	15-17	+	+	+	++	+	++	+	±	+++	+++	+
44	15-17	+	+	+	+	±	+++	+	+	+	+	+
42	17-19	+++	+	+	+	±	+	++	±	+++	+++	+++
34	19-21	+	+++	+	+	±	±	+++	+	+	+	+

顎角に代表される下顎骨の形態的変化は、ほぼ思春期までで、その後はあまり明確には変化していない。しかし、思春期以後、わずかに下顎角の開大や下顎の後方回転の傾向を示す所見が認められた。

下顎枝高で代表される顎角の大きさは、思春期以降、成人に至るまでわずかに増加をする傾向がある。

歯軸の唇側傾斜は若年者ほど強く現われている。上顎については思春期以降も大きな変化として捉えることができる。

歯列弓巾径の増加は若年者で大きくみられるが、上顎では歯軸の変化同様、思春期以降に大きく変化している例もあった。

前歯被蓋の減少は思春期にかけて強く現われている。

以上のように、本症における形態と機能との関連性は、成長の段階で各例それぞれ個体での特徴が認められた。

2．その異った様相を理解するために、とくに変化の著明な3例について述べる。

1）第1例case No. 70（図1）

本例は9歳から11歳まで経過を観察してきた例である。本例では咬筋に比べ側頭筋の活動が大きい傾向を示している。筋活動は年々低下し咬筋で著しい。しかし、開咬筋である顎二腹筋では閉口筋に比べて減少は少ない。そのため開口筋と閉口筋とのバランスにおいては年々閉口筋が劣勢となる傾向が示され、とくに咬筋で著明である。

形態面からの分析からは、前歯歯軸の唇側傾斜と歯列弓が側方へ拡大される所見がみられる他、顎の前後的な発育のパターンや顎の大きさに特徴的な所見は認められない。

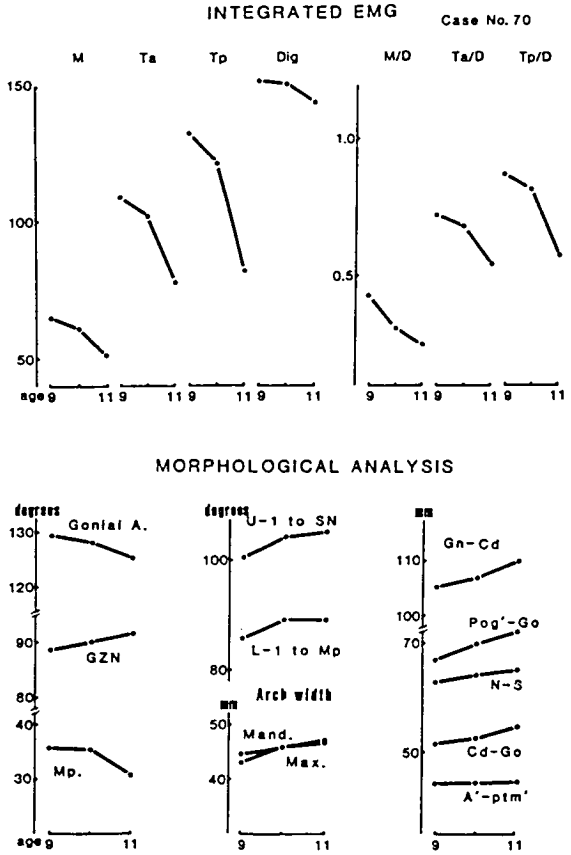


図1　第1例における形態と機能の変化（9歳～11歳）

2）第2例 case No. 46（図2）

14歳から16歳まで経過を観察してきた例である。

本例においても咬筋での筋活動の低下が著しい。しかし、顎二腹筋では、閉口筋と比べて低下は小さく、開口筋と閉口筋とのバランスは前例同様、閉口筋が劣勢となってくるパターンを示している。

形態的には歯軸の唇側傾斜と歯列の側方への拡大所見の他、顎態には大きな変化はみられなくなってきており、顎発育に関してはピークを過ぎたものと考えられる。

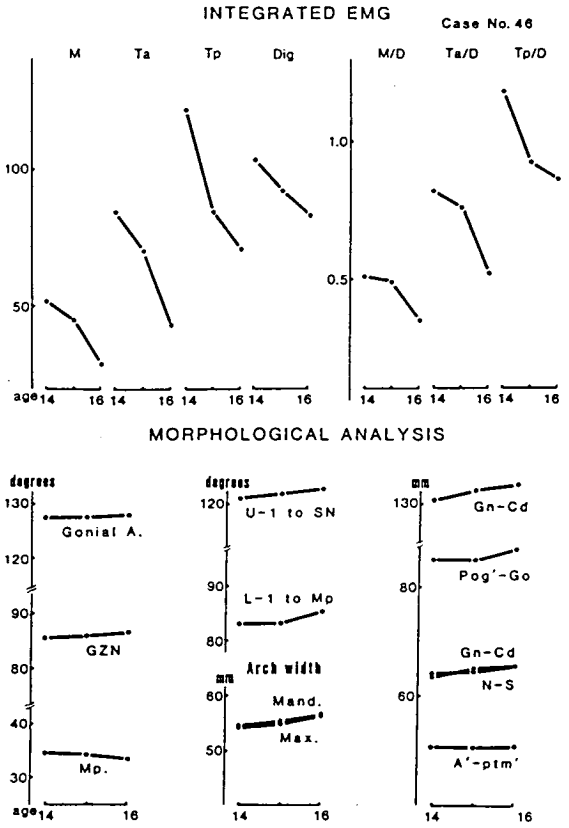


図2　第2例における形態と機能の変化（14歳～16歳）

3）第3例 case No. 34（図3）

19歳から21歳まで経過を観察してきた例である。

筋活動の低下は前例同様咬筋で著しく、一方、顎二腹筋では閉口筋に比べて筋活動の低下はかなり小さい。そのため、開口筋と閉口筋のバランスは前の2例に比べてより閉口筋が劣勢となる傾向を示している。

本例における顎態の変化はすでに成人として顎発育は終了に近いものと考えられるにもかかわらず、下顎の形態、位置に関してわずかながら変化が認められる。この変化は開咬を悪化するようなパターンであり、前歯歯軸の強い唇側傾斜や歯列弓の側方への拡大とともに、本症の特徴的パターンとみなすことができる。

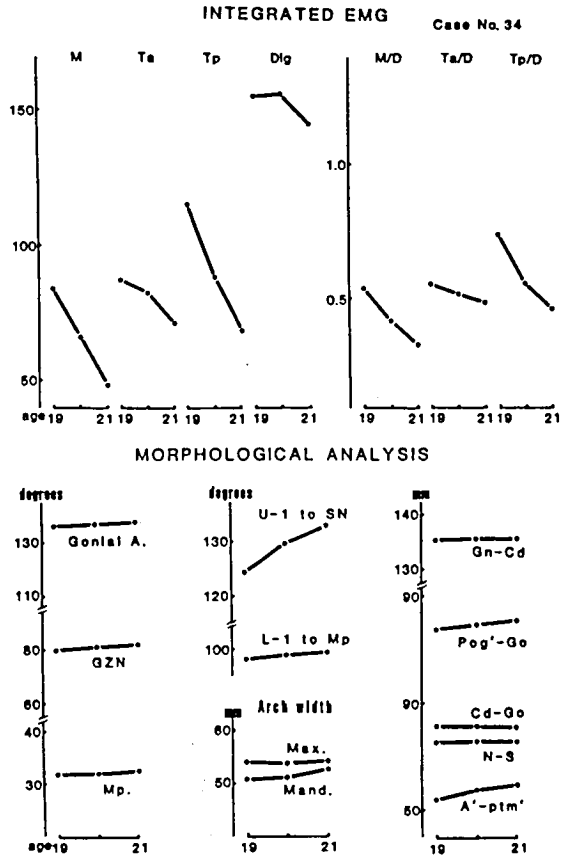


図3　第3例における形態と機能の変化（19歳～21歳）

〔考察とまとめ〕

本症における成長期の病態の変化を思春期という時期の前後に分け、筋機能と顔面形態にどのような変化が現われているのかについて累年的資料からこれを考察してみた（表2）。

本症患者の歯列咬合は、若年者から成人に至るまで加齢とともに歯列弓の幅径が増大し長径が短くなるとともに前歯被蓋が浅くなる傾向を示していた。歯列咬合に現われるこれらの変化は、本症患者の巨舌あるいは舌肥大に関する報告[5、6]や舌圧に対して頬圧、口唇圧の減少がかなり著明であるとの報告[7]からも、口腔内圧と口腔外圧との不調和に起因するものと推察され、こ

表2　顎機能と顔面形態の累年的変化のまとめ

	顎機能の変化		顔面形態の変化	
	咀嚼筋の活動	閉口筋の優劣	歯槽部	顎骨形態
思春前期	低　下	劣　勢	前歯唇側傾斜 歯列側方拡大	
思春期	低　下 （著しい）	劣　勢	前歯唇側傾斜 歯列側方拡大	
思春期以後	低　下	劣　勢 （著しい）	前歯唇側傾斜 歯列側方拡大	顎角開大 下顎骨後方回転

のような筋圧の不調和の影響は、歯軸の唇側傾斜とともに開咬を強める方向にも作用しているものと考えられる。そしてこのような変化は、成長を過ぎた後も進行しているものと思われる。

一方、咀嚼筋機能の変化による顎骨の変化は、咬筋の機能的劣勢がその筋の付着部位である下顎角部の骨の改造機転に与える影響による他、閉口筋が開口筋よりも機能的に劣勢となるような筋機能の不均衡との関連性が推察される。

そして、このような筋機能の変化による骨の変化は、徐々に発現してくるものと思われ、個体のもつ顎発育のpotentialの影響が弱くなる頃に現われてくるものと考えられる。

〔文　　献〕

1）三浦廣行、中野廣一ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬筋筋電図に関する研究、岩医大歯誌7、194—202, 1982

2）Moorrees, C.F.A., Thomsen, S.Ø. et al.: Mesiodistal crown diameters of decidous and permanent teeth in individuals, J.D.Res.,36:39-47,1957

3）Cohen,A.M.,Vig,P.S.:A serial growth study of the tongue and intermaxillary space, Angle Orthodont.,46:332-337,1976

4）三浦廣行、中野廣一ら：筋電図用表面電極の小型化に関する実験的研究、岩医大歯誌6：130—135, 1981

5）古川哲雄：筋ジストロフィー症のはなし　歯界展望，38：786—792, 1971

6）長谷川満男、川崎考一ら：筋ジストロフィー症患者の歯列に関する研究，第1報，歯列弓の形態について，口科誌，25：172—173, 1976

7）White, R,A., Sacker, A.M.: Effect of progressive muscular dystrophy on occlusion, Amer. Dent. Ass.,49:449-456,1954

筋ジストロフィー症の骨格筋シンチグラフィー

岩手医大　整形外科　　阿部正隆
猪狩　忠　　浅井継
登米祐也
山崎健
奥田則夫

〔目　　的〕

昨年度の班会議においてDMD患者の骨格筋に^{99m}Tc-MDPの異常集積のみられた1例を報告した。それが一つの筋に限られてみられたことと、罹患筋は筋単位で進行に差がみられることなどの事実から、筋シンチグラフィーで異常集積がおこるのは、疾病の進行の激しい時期である可能性があり、この状態にある筋の検索の必要性を強調して述べた[2)]。しかし集積の機序の詳細については不明であり、また本シンチグラフィーにより骨格筋に異常集積を認めたという報告は見あたらない。今年度は、DMDをはじめとする筋原性疾患および神経原性疾患患者その他に対し、骨格筋シンチグラフィーを実施した。

〔方　　法〕

骨格筋シンチグラフィーを行なった症例の内容は、Duchenne型ジストロフィー症（以下DMD）：6例、筋緊張性ジストロフィー症：2例、顔面肩甲上腕型ジストロフィー症：1例、Kugelberg Welander病：1例、多発性筋炎：1例、周期性四肢麻痺：1例、筋萎縮性側索硬化症：1例、および心疾患による下肢浮腫の1例である。

検査前日、疲労を訴えはじめるまで散歩させるなど、ある程度の運動を負荷した。

検査当日、午前の9時に、CPK測定用の採血を行なったあと、^{99m}Tc-MDPを6mCi静注し正午より、日立Gamma View-H scintillation CameraとLEHR collimatorを用いて、骨格筋シンチグラフィーを行なった。

シンチグラフィー所見を、運動機能、CPK値その他の背景と対比して検討した（表1）。

〔結　　果〕

DMDの患者6名の機能障害度は研究班ステージ分類で2aが5例、2cが1例と全例軽い症

例である。CPK値は最高が4,400単位、最低が675単位であった。6例中3例に異常集積を認めた。ほかにCPK値が108,000単位という極端な高値を示した多発性筋炎の症例にも異常集積がみられた。心疾患による下腿浮腫の1例は、皮下組織に軽い集積らしいものを認めるのみであった。その他の症例では異常集積を認めなかった。

表1　SKELETAL MUSCLE SCINTIGRAPHY BY ^{99m}Tc MDP

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	STAGE	CPK(IU/l)	ABNORMAL ACCUMULATION
1	9	M	DMD	2a	1947	rt.gastrocun.soleus
2	7	M	〃	〃	4400	lt. 〃 〃
3	7	M	〃	〃	1342	
4	9	M	〃	〃	675	
5	8	M	〃	〃	3912	bilat. 〃 〃 ?
6	7	M	〃	2c	708	
7	28	M	Myotonic D.	2c	75	
8	51	F	〃	3b	24	
9	16	M	Kugelberg W.	2b	115	
10	48	F	FSH	1a	26	
11	17	M	Polymyositis	1a	108,692	bilat.quadriceps f.
12	56	F	Periodic P.	3b	24	
13	57	M	Amyotrophic L.	3a	8	
14	65	M	Edema	1a	9	

症例1．昭和57年度の班会議において供覧した症例である。第1回目のシンチグラフィーで一側腓腹筋に強い異常集積を認めた（図1）が、14日後に再度実施したシンチグラフィーでは異常集積は認められなかった。しかしCPK値には著明な変動はみられない。

症例2.7才男児、DMD、stage：2a、CPK：4,400単位、左下腿三頭筋に異常集積を認めた。右下腿三頭筋にも弱いが異常集積らしいものが見られる。（図2）。

症例5.8才男児、DMD、stage：2a、CPK：3,912単位と高値を示しているが、両下腿三頭筋筋腹に一致して淡く集積が見られる（図3）。

症例11.17才男子、一週間前より、両側大腿四頭筋痛を訴えており、CPK値：108,692単位と異常な高値を示し、GOT：1562単位、LDH：7,378単位と高値を示した。筋電図では、大腿四頭筋に安静時fibrillationおよびpositive sharp waveが多数見られた。随意収縮ではmotor unitはいくらか小さかったが、いわゆるmyopathicな所見はえられなかった（図4）。臨床症状と

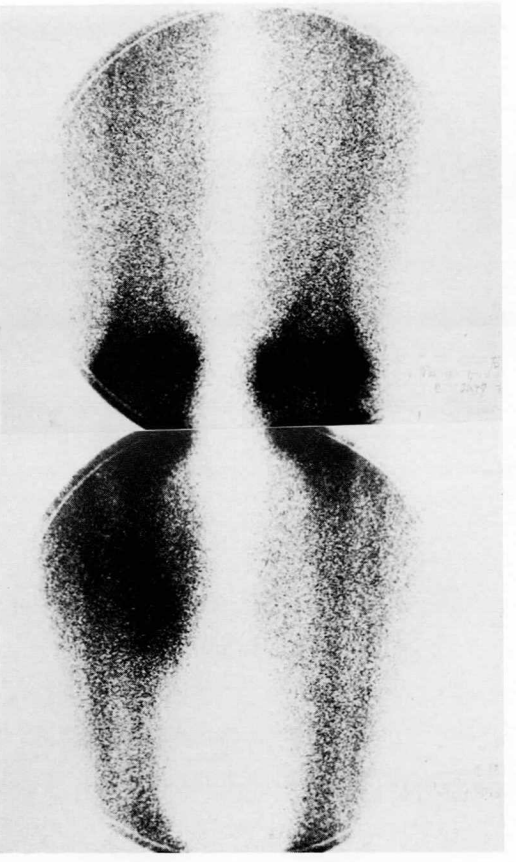


図1．症例1．右下腿三頭筋に強い異常集積をみとめる。

EMGから多発性筋炎と診断した。骨格筋シンチグラフィーで、左右の外側広筋と内側広筋に異常集積が認められた（図5）。

症例14.65才男子、会社役員。心臓疾患による両下肢浮腫．CPK値は正常、シンチグラフィーで骨格筋には異常集積は見られず、下腿と足の皮下に一致して淡い集積を認めるのみであった（図6）。

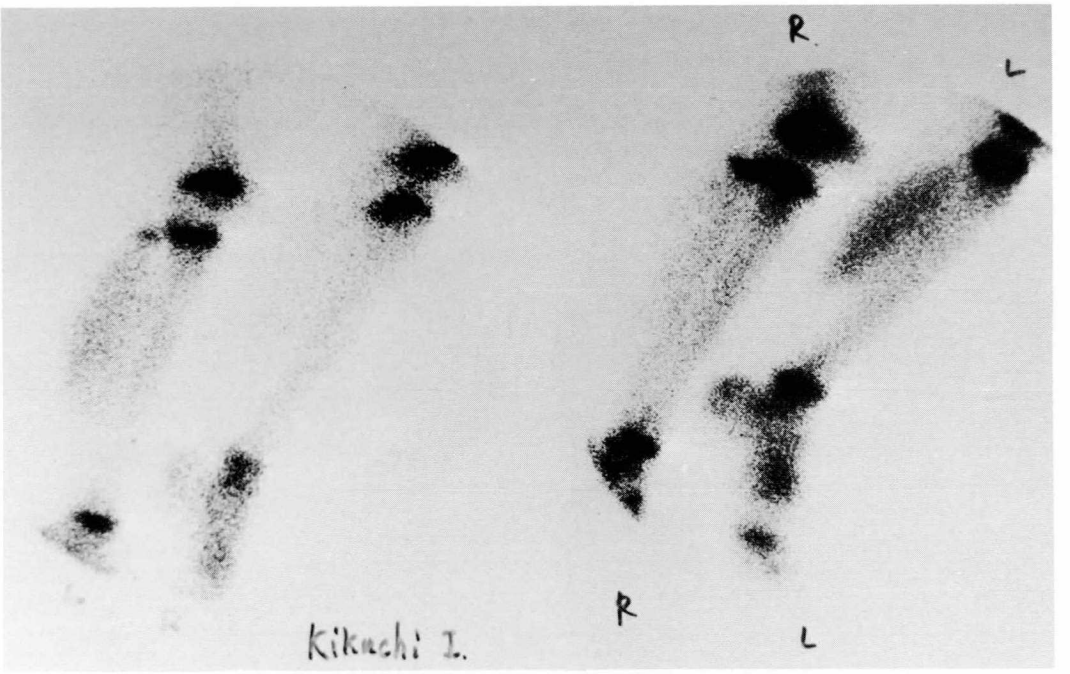


図2．症例2．左下腿三頭筋に強い異常集積をみとめる。
右同筋にも淡い集積がみられる。

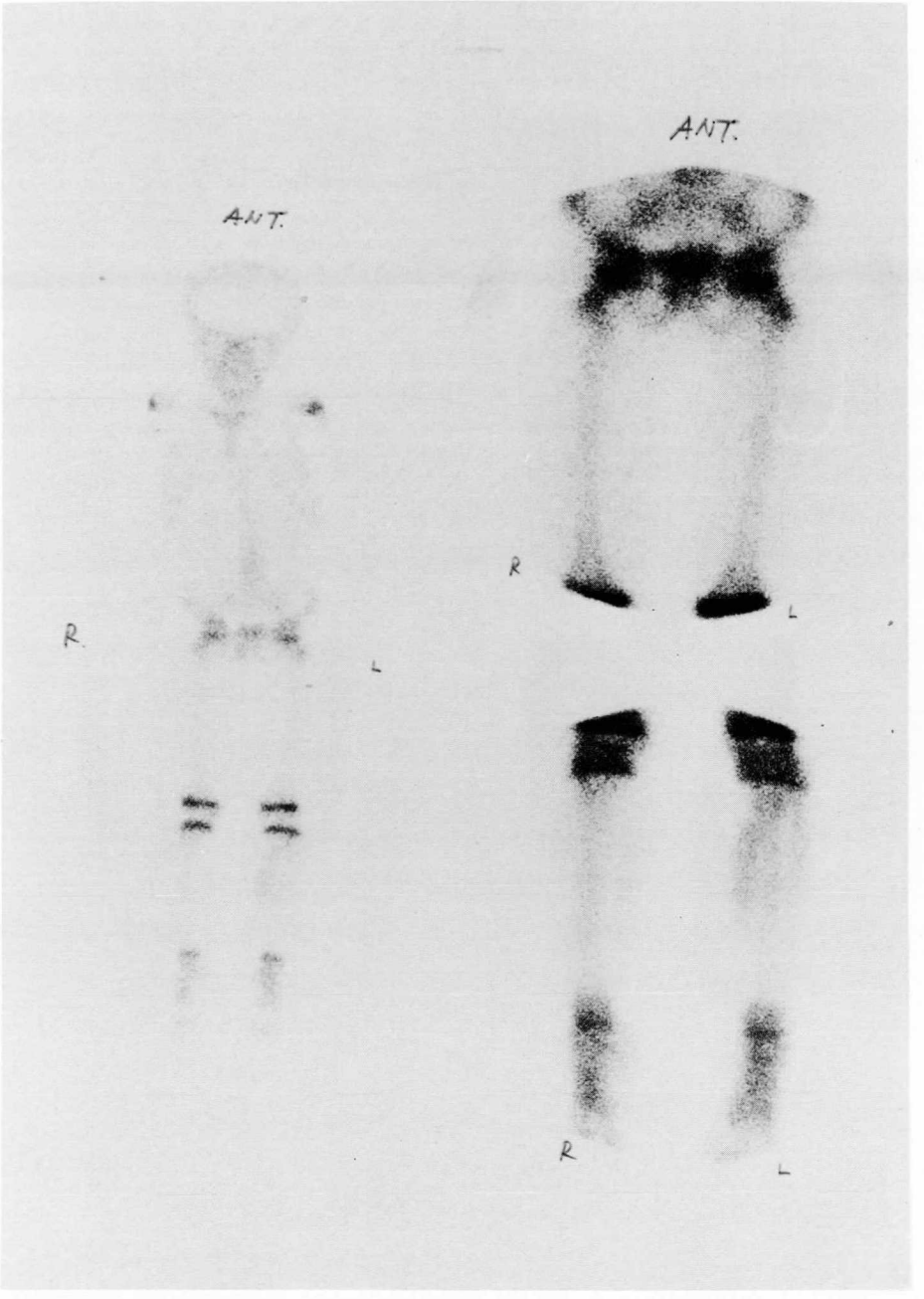


図3．症例5．両下腿三頭筋に淡い集積がみられる。左側がやや強い。



図4．症例1）．内側広筋筋電図所見、positive sharp waveが多数みられた。

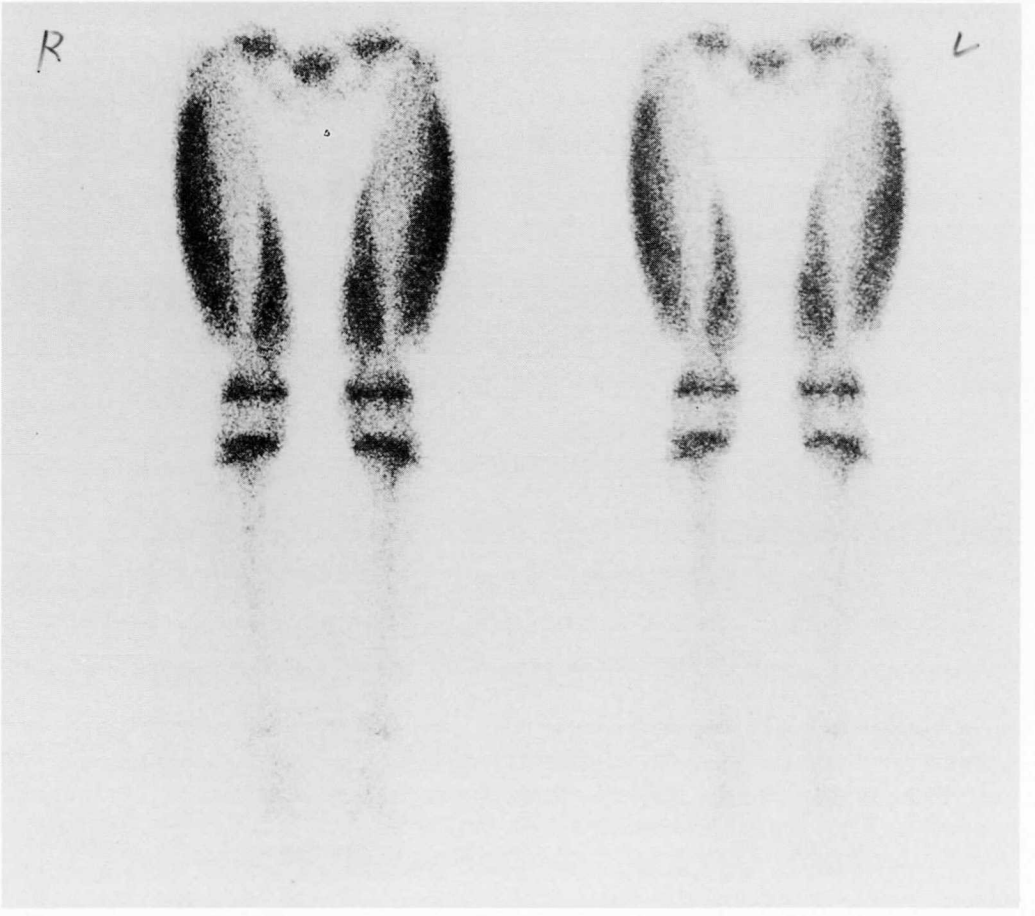


図5．症例11．両大腿四頭筋の外側広筋および内側広筋に強い集積を認めた。

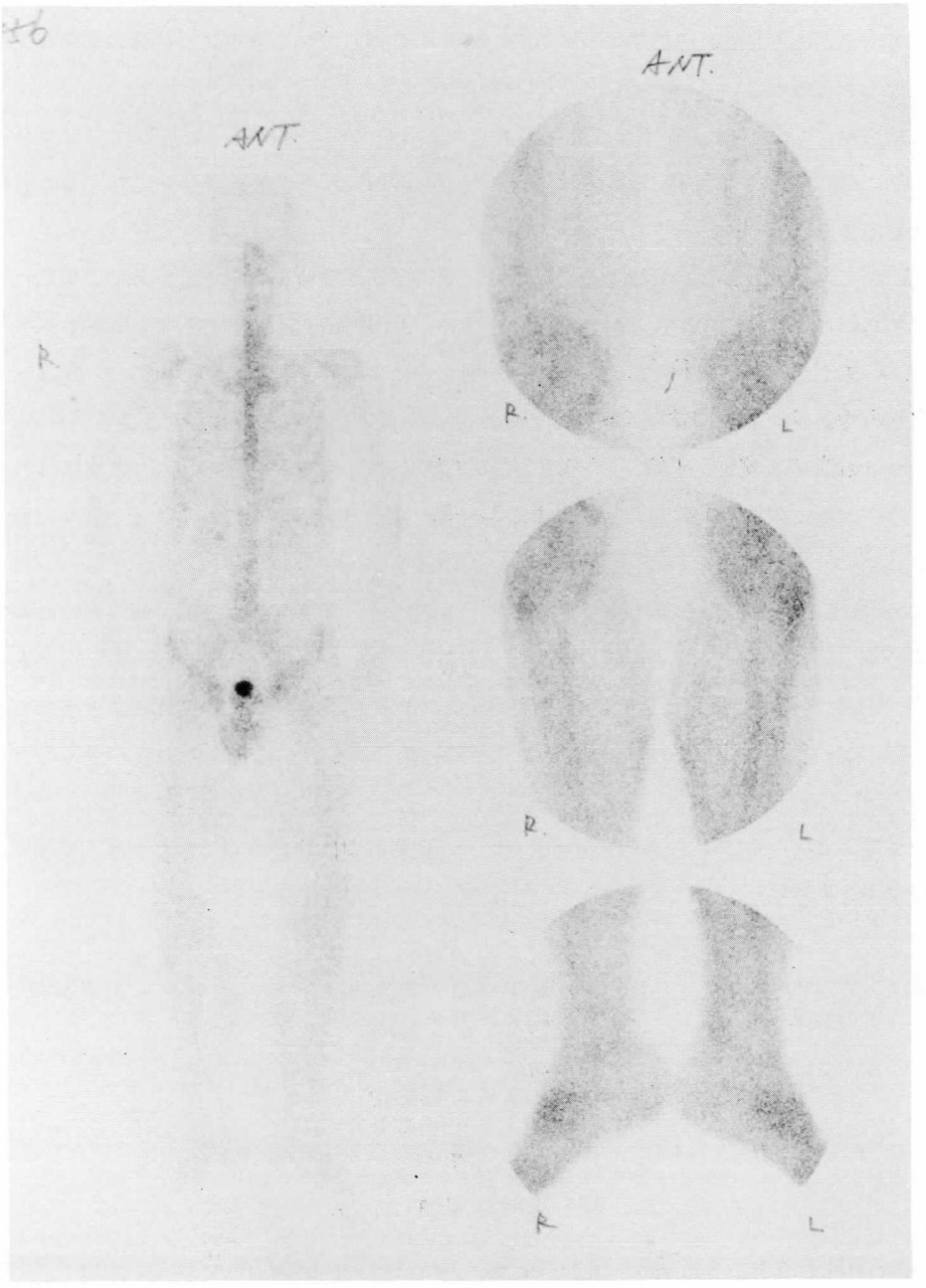


図６．症例14．両下肢浮腫．皮下組織に一致して淡い集積がみられる。

〔考按ならびに総括〕

^{99m}Tc-MDP集積の機序はDi-phosphonateがCa^{2+}イオンやPO_4^{3-}イオンのとり込みや遊離を阻止する働きがあり、これらのイオンのturn overの亢進している病巣に、生体の防禦反応として集積すると言われている[1)]。

筋細胞破壊にCa^{2+}イオンが重大な関係があることはほぼ明らかであり、筋ジストロフィー症の骨格筋にCa^{2+}イオンの蓄積がおこっておれば、technetiumの異常集積がおこりうることは容易に理解できる。

DMDの6例中3例に異常集積を認めたが、下腿三頭筋に集積をみることが多く、集積に左右差を認めた。またCPK値とも必ずしも一致しない。CPK値は全身の罹患筋を反映するものであり、シンチグラフィー集積像は、異常集積が明らかに認められたものについてのみ写真上で読影したものであり、より定量的にみるにはscintimetryのようなものを導入する必要がある。

Polymyositisの1例は、CPK値の異常高値と四頭筋の異常集積を認めた。この関係は、罹患筋が大腿四頭筋に限られたための一致と考えられる。本例は安静臥床のみで1ヵ月後には緩解している。

Controlとして行なった下肢浮腫の例は、皮下組織に淡い集積を認めたが、筋肉内には異常集積を認めず、筋肉のレリーフを明確に映し出すDMDやpolymyositisとは明らかに区別出来る。

^{99m}Tc-MDPの骨外性集積は、表2に示すような病的状況下に於いてみられることが知られている[1)]が、筋ジストロフィー症等に於ける骨格筋内集積もこれらに加えられるべきものと考える。

異常集積の程度を規定する因子を探求することが病態解明に結びつくことであり、今後組織化学的検索を非集積筋ならびに集積筋について実施したいと考えている。

表2 ^{99m}Tc-MDPの骨外性集積

1) 骨肉腫の肺転移巣、リンパ節転移巣
2) 副甲状線機能亢進症でのカルシウム沈着部位
3) 化骨性筋炎
4) 肺癌
5) 乳癌
6) 結腸癌の肝転移
7) アミロイド沈着部位
8) 心筋硬塞
9) 脳硬塞
10) 限局性浮腫

文献

1) Silverstein, E.B., Salngard, E.L. et al.: Imaging of bone metastasis with ^{99m}Tc-sm-EHDP, ^{18}F and skeletal radiography. Radiology, 107, 551,1973

2) 阿部正隆、猪又義男ら：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症児の骨格筋シンチグラフィー、臨床整形外科、18：1217, 1983

プロジェクトIII

臨床病態の解析

C．免疫および自律神経機能

筋ジストロフィー症の心電図R-R時間の時系列分析

徳島大学医学部小児科　宮尾益英
植田秀信
中津忠則
佐藤登
宮内吉男

心周期の律動的変動が、自律神経性心臓調節機能を反映している可能性があることから、その変動幅の測定により自律神経機能を非観血的に評価しようとする試みが行われている。[1] この心周期の測定には大きく分けて二つの方法がある。一つは、一定時間や一定数のR-R時間の標準偏差や変動係数等を用いる方法であり、他の一つは心周期を時系列データとして扱い、その周波数分析を行う方法である。今回我々は、この二つの方法を用いて、自律神経異常の存在が示唆されているDuchenne型筋ジストロフィー症（DMP）について分析検討を行ったので報告する。

〔方　法〕

対象は、国立療養所徳島病院に入院中のDMP38名（7～28才、平均年令15.9才）である。正常対照としては、検診を目的として当科外来を受診した健康小児54名（4～15才、平均年令9.4才）を用いた。また若年型糖尿病患者22名（5～23才、平均年令13.6才）についても比較検討した。我々が使用しているシステムを図1に示す。脈拍の定常化を得るため5～10分の臥位安静後、R波の明瞭な心電図を一誘導データレコーダーに

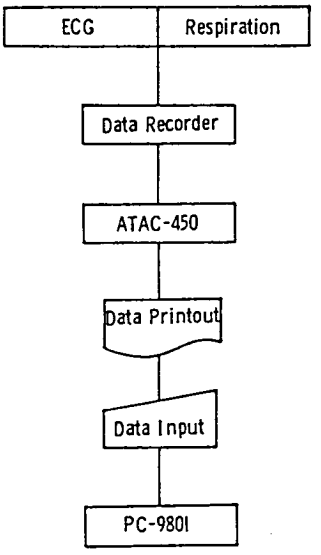


図1　（×1）　解析システム

4～5分間記録する。このアナログ波型を日本光電社製ATAC-450を用いて連続的に計測する。R-R時間は、自己R波をトリガーとし1msecを最小単位として計測する。得られたデジタルデーターを日本電気製PC-9801に入力後2分間のデータにつき平均値、標準偏差、変動係数を算出した。一方、同じデータを直線的補間により時系列データ化し（図2）、最大エントロピー法を用いパワースペクトルを求めた。データのサンプリング間隔は予測される呼吸周波数を考慮し200msec毎とし、また使用データ時間は検討する最大周波数を60秒程度とするため2分間とした。なおデータの安定性と変動傾向を知るため20秒毎に解析開始点をずらして重複分割を行った。統計学的検討は有意水準0.05にて行った。

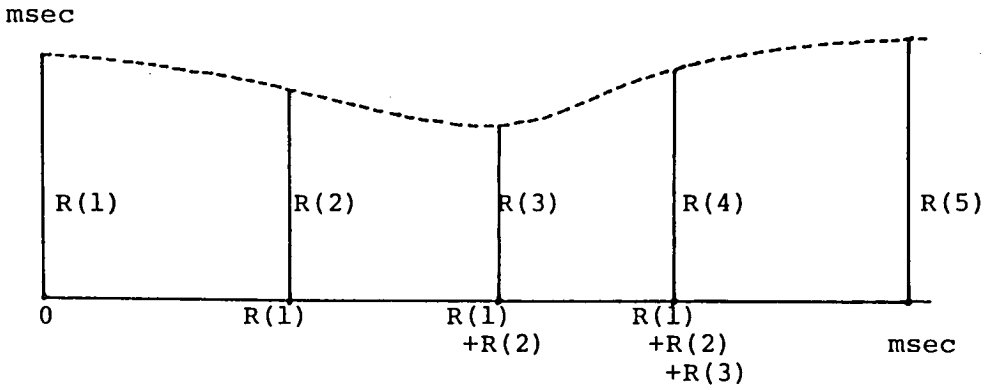


図2　（×1/2）　R-R間隔の時系列データ化

〔結　果〕

R-R間隔の平均値では、正常対照815.1±146.4msec、DMP 673±115.0msecで有意にDMPで小さかった。同様にR-R間隔の標準偏差も正常対照63.9±26.3 DMP 37.4±18.4msecと有意にDMPで小さかった。一方、IDDMではR-R間隔の平均値731.7±86.4msecであり正常対照より有意に小さくまたDMPより有意に大きかった。R-R間隔の標準偏差では40.6±18.9msecで正常対照より有意に小さかったが、DMPとの間には有意差を認めなかった。全例の分布状態を見ると、R-R間隔の平均値が小さくなると標準偏差も小さくなっているがIDDMの2例では平均値の大きさに比し特に小さな標準偏差を示していることがわかる（図3）。

変動係数による検討では、DMP 5.43±2.09、IDDM 5.44±2.33でともに正常対照7.78±2.95に比し有意に小さい値を示した。しかし、DMPとIDDMの間には有意差を認めなかった。分布状態を見ると、正常対照では2～14の間に分布していると同様に、DMPでも2～12の間に分布して著しく小さい値を示す症例は認められなかった。一方、IDDMでは2以下の症例が2

例認められた（図4）。この2例は先に示した図3でも特に小さな標準偏差を示した2例である。

Stage別変動係数の分布状態を図5に示す。

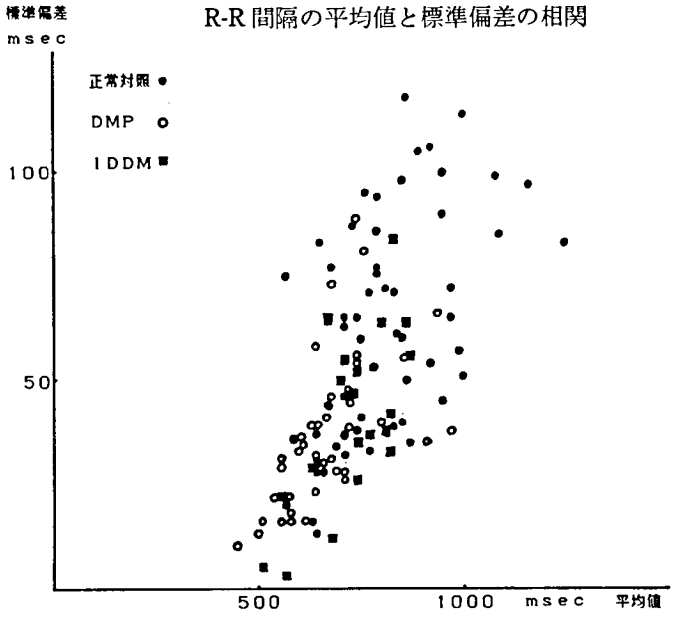


図3　（×1）

正常対照、IDDM, DMPにおけるCVの比較

N=54	N=22	N=38
M=7.78	M=5.44	M=5.43
SD=2.95	SD=2.33	SD=2.29
	(p<0.01)	(p<0.001)

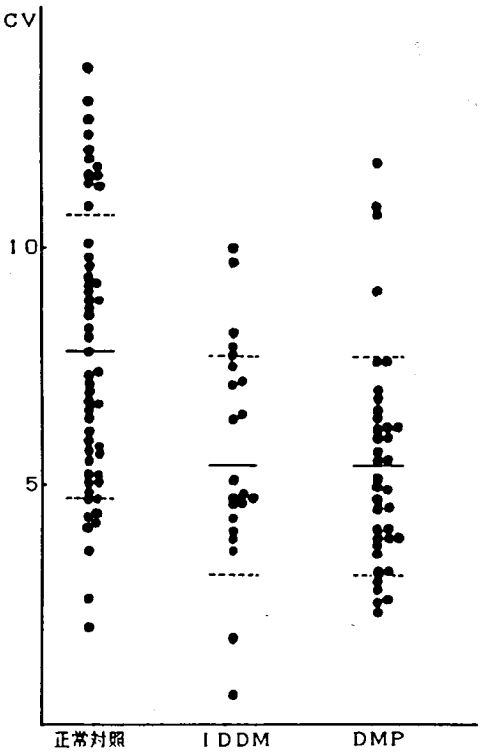


図4　（×1）

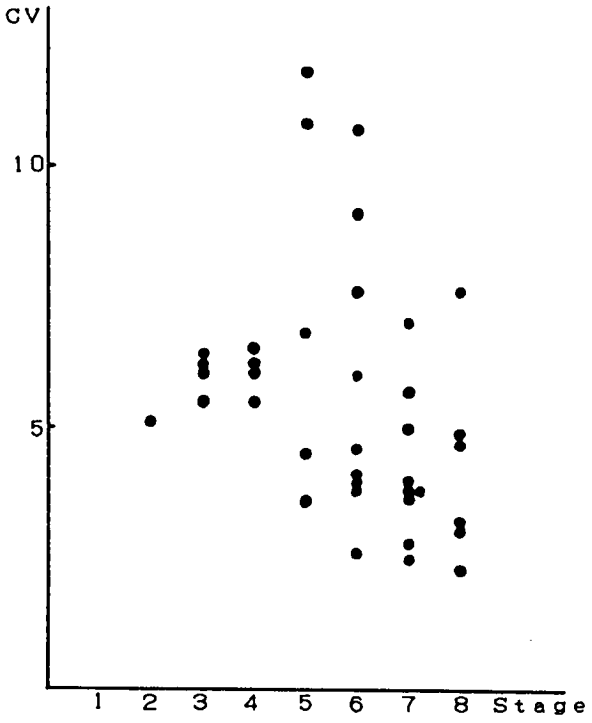


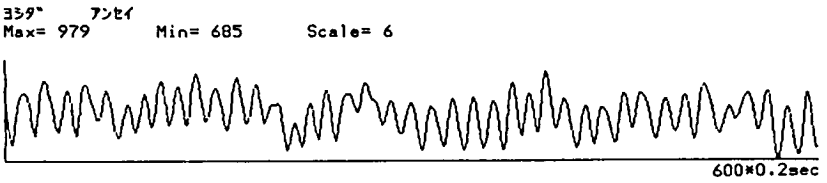
図5
（×1/2）

〔考　　察〕

DMPでは、IDDMと同様に正常対照に比しR-R間隔の平均値、標準偏差がともに有意に小さい。また変動係数で検討すると正常対照との平均値の差は有意である。しかし、その分布状態の比較をするとDMPでは変動係数が比較的小さな症例が多いが、完全に正常対照と重なり二群の明瞭な分離は不可能である。

そこで今回我々は、安静時のR-R時間の変動リズムについてパワースペクトルを用いて検討を行った。図6に示す様に時系列化したR-R時間には明瞭に規則的なリズムを認める。アトロピンの負荷により副交感神経のブロックを行うとリズムの著しい変化が起こる。この変化をパワースペクトルを用いて観察すると図7の様になる。すなわち、上図の様に安静時のR-R時間の変動リズムには、三つのピークがあり、P_1は体温性リズム、P_2は血圧性リズム、P_3は呼吸性リズムと言われている。[2] アトロピンの負荷により著明にP_2およびP_3が減少あるいは消失する。[3] 一方、IDDMの患者の中で著しく変動係数が小さく、臨床的にも糖尿病性神経障害の疑われる症例のパワースペクトルも同様にP_2はほとんど認めずP_3も小さい（図8）。この症例の平均R-R間隔は552 msec、変動係数1.06であった。ところが、DMPで平均R-R間隔503 msec、変動係数2.56の症例パワースペクトルを見るとP_2を明らかに認める。（図9）。他の変動係数が3以下のDMPの症例でもP_2を明らかに認め、アトロピン負荷時やIDDM例のパワースペクトル

安静時のR-R間隔の時系列データ



アトロピン負荷時のR-R間隔の時系列データ

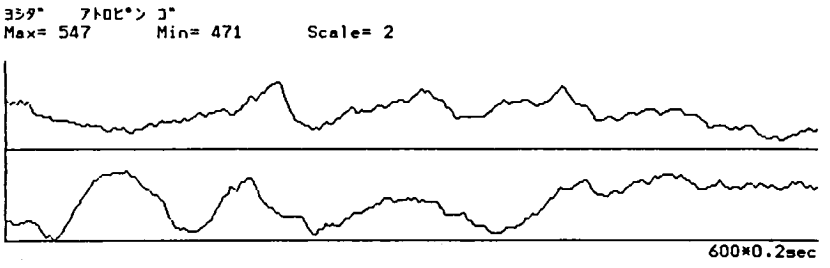


図6　（×1）

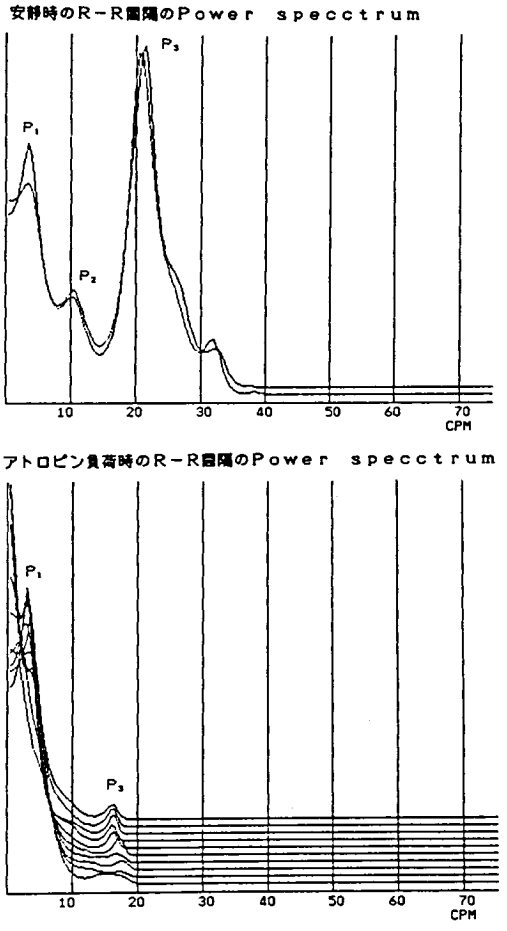
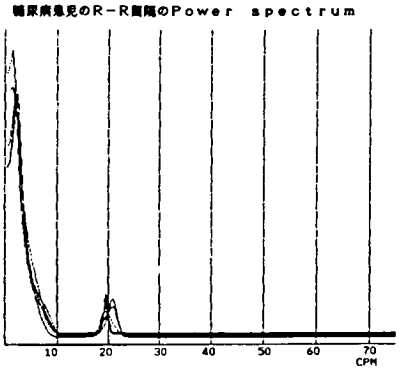


図7　（×1）



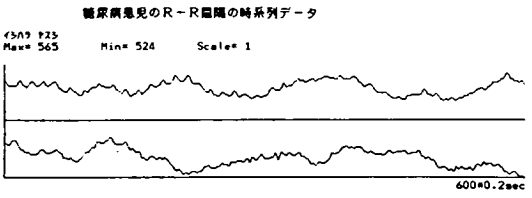
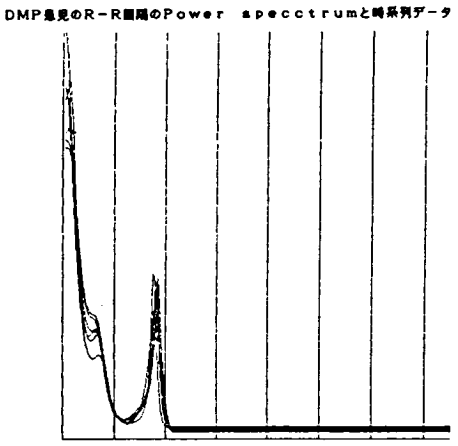


図8　（×1）



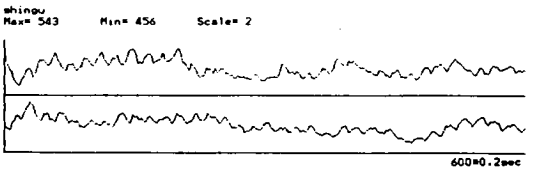


図9　（×1）

とは異なっていることがわかる。

以上の様に今回の検討においては、DMPでは正常対照に比し明らかにR-R時間の平均値、標準偏差、変動係数のすべてが有意に小さかった。しかし、そのR-R時間の変動に含まれるパワースペクトルパターンには副交感神経ブロック時に見られる所見を認めなかった。したがって、自律神経機能異常によりDMPのR-R時間が正常対照に比して小さくなったとは考え難く、むしろ呼吸器機能の低下や心機能の低下等にその原因を求めるのが適当ではないかと思われた。

〔文　　献〕

1）Wheeler, T. and Watkins, P. J.: Cardiac denervation in diabetes. Brit. Med. J., 4 : 584～586, 1973.

2）Sayers, McA.: Analysis of heart rate variability. Ergonomics, 16 : 17-32, 1973.

3）Chess, G. F., Tam, R. M. K. and Calaresu, F. R. : Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variation of heart period in the cat. Amer. J. physiol., 228 : 775-780, 1975

デュシャンヌ型以外の筋ジストロフィー症の心電図R-R間隔

国立療養所兵庫中央病院　　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院　神経内科
苅　田　典　生　　陣　内　研　二
国立療養所兵庫中央病院　研究検査科
松　本　登貴夫　　藤　田　美和子

〔目　　的〕

進行性筋ジストロフィー症において自律神経機能の異常が存在することは臨床症状においても明らかであり、自律神経機能検査における異常所見の報告もなされている。最近、心電図のR-R間隔の変動が副交感神経機能を反映することが報告され、糖尿病をはじめパーキンソン病、末梢神経障害などで変動の低下が報告されている。昨年度の報告ではデュシャンヌ型の心電図のR-R間隔の平均値（m）、標準偏差（SD）、変動係数（CV＝m／SD×100%）のいずれもが有意に低下しており、立位負荷で正常にみられるSD、CVの低下がデュシャンヌ型ではみられないことを報告した[1,2]。こゝでは他の型の筋ジストロフィー症のR-R間隔について検討したので報告する。

〔方　　法〕

無線心電図モニターを用い、R-R間隔100間隔を専用のマイクロコンピューターで処理し、m, SD, CVを算出した。臥位では脈拍の定常化が起る迄5～15分安静にしてR-R間隔を記録した。立位負荷は通常、電動起立台を用い、60秒で85～90度まで起立させた。起立位保持の容易な正常者および一部の患者は自力で起立位を保ち、立位保持の不能な例では座位を負荷として用い、脈拍数の定常化するのを確かめてR-R間隔を記録した。

〔結　　果〕

図1に正常および疾患対照群としての軽症の腎疾患および気管支喘息患者（非発作時）でのR-R間隔の変動を示した。いずれも年令を合せてある。詳細は文献1、2を参照されたい。

図2にはデュシャンヌ型以外の筋ジストロフィー症および類似のミオパチーの個々の症例の変動と立位負荷の影響を示す。肢帯型では1例（E）で臥位のCVが2.0%以下で低く、3例全例

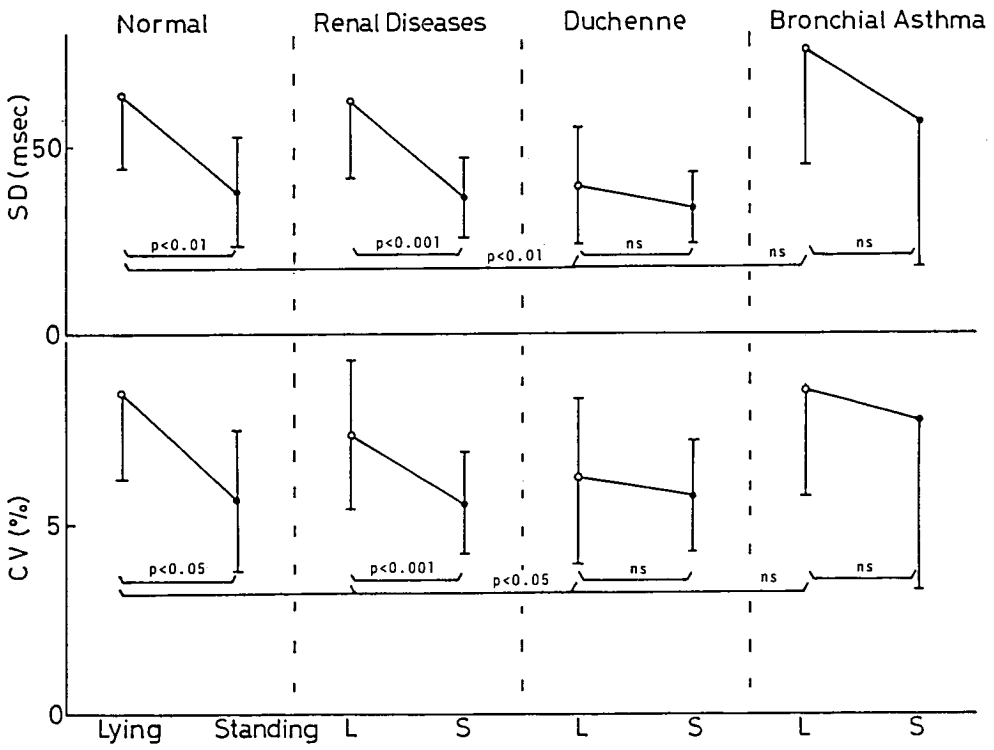


図1　　正常および疾患対照群とデュシャンヌ型筋ジストロフィー症のR-R間隔の変動

で立位負荷によりSDとCVの増加がみられた。顔面肩甲上腕型では臥位のCVはいずれも正常で、立位負荷により1例で（図中のSH）でSDの上昇、2例でCVの上昇がみられた。SHとSTは姉弟であり、SHは立位保持不能で座位を負荷とした。CVでは姉と弟は類似の立位負荷に対する反応を示している。F、Yは立位保持の容易な例で立位負荷でSDおよびCVの減少がみられた。筋緊張性ジストロフィー症では5例中3例で臥位のCVは2%以下の低値を示した。このうちNは糖尿病の発症例であり起立負荷でSDの上昇がみられた。この群では1例（T）以外は立位負荷によるCVとSDの変動が相反し、立位負荷に対する反応の判定にSDを用いるかCVを採用するかという問題が提起された。遠位型ミオパチーの5例はいずれも臥位では正常のCV値を示した。立位負荷により一例でのみSDとCVの増加がみられた。TSとTKは三好型の筋ジストロフィー症で類似の反応を示した。他の群のうち3例の大腿四頭筋ミオパチーの3例全例で立位負荷によるSDおよびCVの増加がみられた。このうち1例（27才）のCVは臥位で2.00で低値であった。ベッカー型の1例はSDとCVは共に正常範囲であり、立位負荷でも低下を示した。

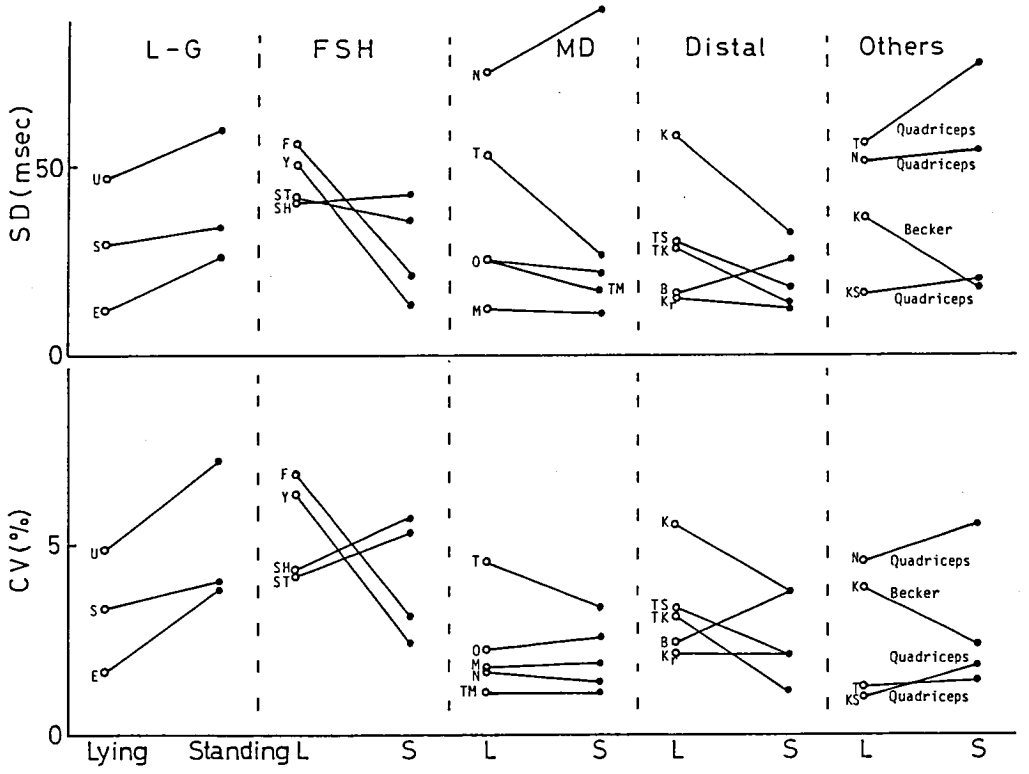


図2　デュシャンヌ型以外の筋ジストロフィー症のR-R間隔の変動と立位負荷の影響

安静時のR-R間隔のCV値は年令が長じるに従って低下することが知られている。表1には我々が施行した各年代の正常者の安静臥床時のCV値を示す。判定はこれらの値を参照して行なった。R-R間隔の変動に対して立位負荷が影響することは明らかである。表2には正常群と考えられる18～23才の女子学生98名について行なったR-R間隔およぼす起立負荷の影響を示す。m, SD, CVの各平均値はいずれも5％以下の危険率で起立により低下を示した。paired t testではSDは0.1%の危険率で有意の減少を示したがCVは有意差がなかった。個々の例でみるとCVの減少した者は58名（59.2%）、増加した者は40名（40.8%）、SDでみると減少した者は74名（75.5%）、増加したもの24例（24.5%）であった。

表1　CV of R-R Intervals in the age groups

Age(years)	CV(%) mean±SD	(number)
8 ∿13	8.45 ± 2.28	(n=12)
18 ∿23	6.11 ± 2.31	(n=98)
20 ∿29	5.39 ± 0.79	(n=19)
30 ∿39	4.48 ± 1.33	(n=15)
40 ∿49	3.83 ± 9.12	(n=15)
50 ∿59	2.84 ± 0.76	(n=13)
60 ∿69	2.45 ± 0.39	(n=17)
70 ∿79	2.31 ± 0.66	(n=14)

表2　Effect of Standing on R-R Intervals in 98 Normal Females.

	Lying	Standing	Student t test
MEAN (msec)	963 ± 392	777 ± 107	p<0.01 paired p<0.001
SD(msec)	57.7 ± 25.0	43.0 ± 17.2	p<0.01 paired p<0.001
CV(%)	6.11 ± 2.31	5.60 ± 2.11	p<0.05 paired p>0.05

The values are means±SD.

〔考　　察〕

安静臥位のCVが2.0%以下の低値を示した例はこゝに示したデュシャンヌ型以外の筋ジストロフィー症とミオパチーの21例中6例（28.6%）にみられた。立位負荷により肢帯型と大腿四頭筋ミオパチー（組織学的所見は筋ジストロフィー）の全例でSDおよびCVの上昇をみとめたことは正常群と比較して異常といえる。立位負荷によるR-R間隔の変動をSD, CVのいずれで判定するかが問題になるが、上述の正常群の結果より、SDで判定することが妥当と考えられる。paired t testでSDのみが0.1%の危険率で有意な減少を示した。一方安静臥位のR-R間隔の変動は個々の例で脈拍数が異なることによりCVで判定する方がよいと考えられる。立位負荷は一

般に交感神経系への負荷と考えられている。従来R-R間隔の変動は迷走神経を介するもので副交感神経機能の示標として用いられてきたが、最近持尾らが強調しているように、[3]交感神経系の関与があり、測定条件にも留意する必要がある。運動障害のある例では立位保持の際、正常人とは異なった緊張が負荷される可能性もある。こゝに報告したデュシャンヌ型以外の筋ジストロフィー症では正常のCV値や正常の多くにみられる立位負荷によるSDの減少がみられる例もあることから一次的な自律神経障害がこれらの疾患に存在することは考えにくい。しかしながらデュシャンヌ型も含めて自律神経機能異常を把握し、治療可能なものは是正してゆくことは患者にとって有益と考えられる。

〔ま と め〕

デュシャンヌ型以外の筋ジストロフィー症に安静臥位と立位負荷時の心電図R-R間隔の測定を行ない、正常群と比較検討を行なった。肢帯型（3例）、大腿四頭筋型（3例）の全例で立位負荷によるSDの増加がみられた。

R-R間隔の変動に交感神経系の関与する可能性が示された。

〔文　　献〕

1）高橋桂一、苅田典生、ほか：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年研究報告書、1983、p 276

2）高橋桂一、苅田典生、ほか：デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の心電図R-R間隔、神経内科、19巻、1983年印刷中

3）持尾聰一郎：心電図R-R間隔の変動と自律神経系――中枢神経疾患への応用を中心に――、神経内科、19：127、1983

筋ジストロフィー症における補体系の研究

国立療養所南九州病院　神経内科
大分医科大学　第三内科
中　里　興　文
国立療養所南九州病院　神経内科
佐　野　雄　二　　樋　渡　良　一
臼　杵　扶佐子

〔目　　的〕

近年Engelらにより Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症をはじめ各種筋疾患において necrotic fiber に補体成分 C3, C9 及び、補体後期反応成分 C5—C9 によって構成される膜侵襲複合体（membrane attack complex : C5b—9）の沈着がみられることが報告され、筋線維の necrosis の過程に補体が関与していることが推定されている[1]。

この報告をふまえ、今回我々は Duchenne 型筋ジストロフィー症を中心とする筋萎縮性疾患の血中補体を測定し、筋線維の necrosis との関連を検討したので報告した。

〔対象及び方法〕

対象は国立南九州病院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症39名、年令構成は 8 ～22才障害度は上田式で 1 ～ 8 のものとした。また、その他の筋萎縮性疾患として、 Kugelberg-Welander 病 3 名、Limb-girdle 2 名、福山型先天性筋ジストロフィー症 1 名、先天性 myopathy 同胞例 3 名、計 9 名を対象とし、各から得た血清を検体として用いた。

方法は、補体価は Mayer 法[2]により測定し単位は CH50U／ml で示した。補体成分については C3,C4,C5,C9, C1 inactivator (C1INA) 蛋白量をヘキスト社製抗血清を用い、自家製プレートにて single radial immunodiffusion 法（SRID 法）にて測定した[3]。結果は健常者40名分のプール血清を100として %normal で表示した。

〔結　　果〕

測定結果を図1に示したが、Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（図中黒いドット）については、補体価（CH50）は平均及び標準偏差は、41.4±26.6 CH50u／ml（健常者プール血清では50 CH50/ml）で、健常者と有意差なく、C1INAは、106.8±26.6 %normal、C5は110.7±33.7%, C9は109.9±22.6%と健常者と有意差は認められなかった。C4のみ83.2±29.6%と、危険率5%以下で健常者群と有意差が認められた。

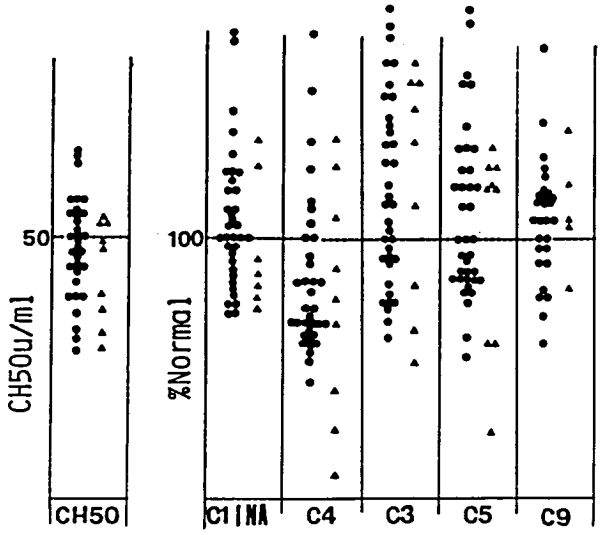


Fig. 1　筋萎縮性疾患の血中補体プロフィール

正常人プール血清を100%として表示してある。（図中黒丸はDuchenne型筋ジストロフィー症、白い三角は先天性myopathy同胞例黒い三角はその他の筋萎縮症）

Duchenne以外の筋萎縮性疾患では、先天性myopathy（図中白い三角）同胞例3名は、各、補体価は、36.6、32.3、29.0 CH50u/ml；C4は10.0、26.0、41.0%、C3は52.0、65.0、82.0%、C5　25.0、60.0、60.0%と異常低値を示した。その他の筋萎縮性疾患では異常は認められなかった。

Duchenne型筋ジストロフィー症のC4値について検討したが、C4低値例はC3も低下しており、classical pathwayを介する補体の活性化が示唆された。

Duchenne型筋ジストロフィー症のC4値とstage、年令、CPKの値との関係を調べたが相関関係は認められなかった。（図2、3）

以上のDuchenne型筋ジストロフィー症の補体のdataのまとめを図4に示した。C4以外の補体成分においてもstage、年令、CPKとは、相関関係は認められなかった。

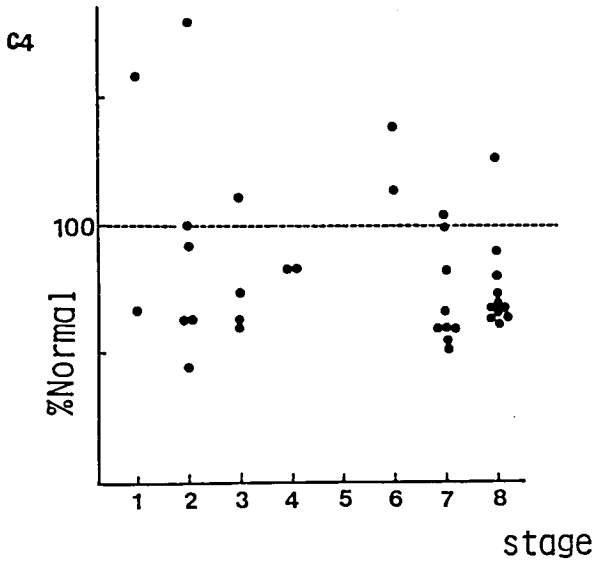


Fig. 2　Duchenne型筋ジストロフィー症におけるC4とstageの比較

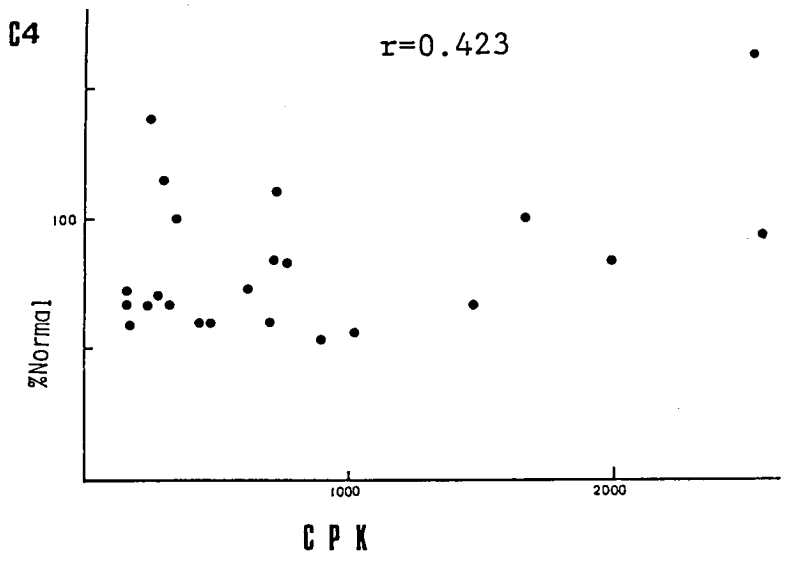


Fig. 3　Duchenne型筋ジストロフィー症におけるC4とCPKの比較

	CH50	C1INA	C4	C3	C5	C9
mean ±SD	47.4 ±26.6	106.8 ±26.6	83.2 ±29.6	118.6 ±35.6	110.7 ±33.7	107.9 ±22.6
r=						
CPK	0.109	0.305	0.423	0.308	-0 016	0.112
Age	0.295	-0.092	-0.170	-0.158	0.182	-0.157
Stage	0.212	-0.213	-0.239	-0.153	0.114	-0.193

Fig. 4　Duchenne型筋ジストロフィー症における補体とCPK年令stageの相関関係

〔考　　案〕

補体は血漿プロテアーゼの一員であり、20におよぶ酵素蛋白からなり、次々と活性化されることにより反応がすすんでゆく。最終的には複合体を形成し、膜を障害したり、また活性過程で生じたfragmentは貪食細胞に働くなど、多様な生物活性を持っている[4]。

Engelらは[1]、多種の筋疾患のnecrotic　fiberに膜障害作用を有するC5b-9が沈着し、またC3　C9の沈着も高率にみられることを報告した。しかし、C1q,　C4,　IgGなどで、Classical pathwayに関する補体成分や免疫グロブリンの沈着は低率であったとしている。また、necrotic fiberのC5b-9沈着部位にmacrophageもみられたことから、C5 fragmentのmacrophage遊走作用も働いているのではないかとしている。以上の知見よりnecrotic　fiberは主としてalternative pathwayを活性化し、活性化された補体は、筋線維を排除するのに関与していると推定される。

今回、我々の血清補体の検討では、necrosisの指標としてCPKを用いたが、相関関係は得られなかった。また、補体成分では、C4の低下が確認されたが、これもalternative pathwayが主体であるとするEngelの報告とは合致しない。これらの点からも、necrosisに補体が関与しているにしても、血中補体には反映していないと考えられる。ただ、C4低下は、Duchenne型筋ジストロフィー症において何らかの意味があると考えられ、検討が必要と思われる。

なお、同胞3例に補体系の異常が見出された。先天性myopathyについては、より詳細な家系調査が必要である。家族性に補体系の異常が確認されているのは、先天性補体欠損症以外には、ほとんどない[5]。しかし、欠損症の場合は、補体価が検出できない例が大部分であり、例外としてはC9欠損症があげられる。本家系では、補体価C9ともに検出されており、inhibitorの異常やC4 C3 C5に共通するアミノ酸配列の異常などが考えられる。偶然の合併の可能性が大きいが、先天性myopathyの病態の補体系が関与している可能性もあり、今後検討をすすめてゆきたい。

〔ま と め〕

Duchenne型筋ジストロフィー症を中心に、筋萎縮性疾患において、補体系の検索を行い、Duchenne型ではC4の低下を、先天性myopathyにおいてはC3, C4, C5が低下していることを確認し、報告した。

〔文　　献〕

1) Engel A. G, & Biesecker, G.: Complement activation in muscular fiber necrosis. Ann Neurol. 12. 289-296、1982

2) Mayer M. M: Complement and complement fixation, Experimental Immunochemistry, Second ed. Edited by EA Kabat & MM Mayer. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1961, pp 133-240

3) Sano, Y. Nishimukai, H., Kitamura, H., et al.; Hereditary deficiency of the third component of complement in two sisters with systemic lupus erythematosuslike symptoms. Arthritis Rheum., 24, 1255-1260, 1981

4) 佐野雄二、井形昭弘；補体・食細胞と中枢神経の免疫異常、脳と神経35(5), 433-442, 1983

5) 佐野雄二、丸山征郎、井形昭弘；補体欠損症と神経疾患、免疫と疾患、4, 667-673, 1982

進行性筋ジストロフィー患者のC1 -inactivatorについて

国立療養所再春荘　安武敏明
熊本大学　体質医学研究所　長尾愛彦
庄村勲
沢田芳男
国立療養所再春荘　寺本仁郎
岡元宏

われわれは、Duchenne型進行性筋ジストロフィー患者（PMD）の血漿中のC1-inactivatorの阻害活性は健常群より低値を示し、C1-inactivatorの抗原活性も大多数の患者では低値を示すが、一部に正常値の上限に近いやや高値を示す者があることを認めている[1)]。

C1-inactivatorは膜攻撃因子である補体のClassical pathwayにおける唯一の血清インヒビターである。遺伝性血管神経性浮腫（HANE）患者の血清C1-inactivator濃度が低いことはすでにDonaldsonら[2)]により報告され、この疾患の変異型として抗原活性と阻害活性と阻害活性の両者の低い場合と、抗原活性は正常であるが阻害活性の低い場合との2型があることが認められている[3)]。

PMD患者の中のC1-inactivatorの阻害活性は低いが抗原活性は正常である2名の患者のC1-inactivatorについて調査した。

〔方．　法〕

対象は国立療養所再春荘に入院中の男子PMD患者で、C1-inactivatorの阻害活性、抗原活性の共に低い患者、阻害活性は低いが抗原活性は正常値とかわらない患者および健常男子である。

いずれも早朝空腹時に肘部皮静脈から採血し、常法により血清を分離した。

血清は凍結保存し、溶解後使用した。

Human C1-inactivator抗血清はBehring werke社のAgarose BはPharmacia Fine chemicals社の製品を用いた。

泳動用、Agarose B溶解用各緩衝液作製のための試薬はすべて試薬特級を用い、Hirschfeld[4)]のCalcium lactate含有緩衝液によりimmuno-electrophoresisを実施し、泳動用緩衝液は

Veronal Buffer PH8.6イオン強度0.03にCa Lactateを加えてイオン強度が0.035、0.04、0.05となるように調整した。

電気泳動はAgarose B 1%または1.5%プレートに、各血清8 μl を加え、20v/5cm120分間泳動させ、泳動終了後抗血清を各50 μl づつ加えた。

〔結　　果〕

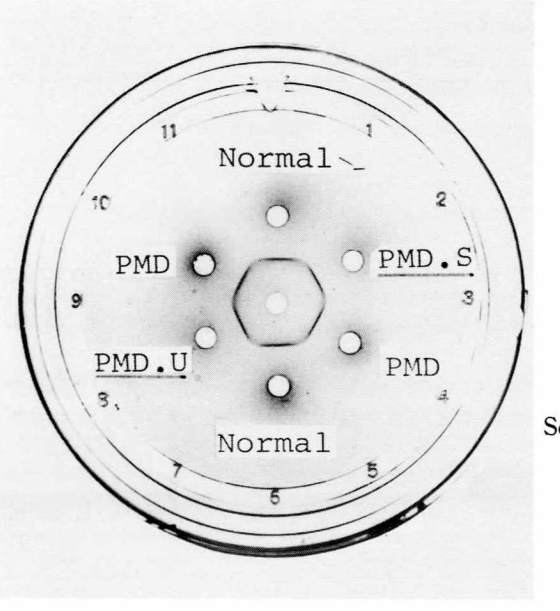
1. Ouchterlony

1.5% Agarose Bを用いた健常者、C1-inactivatorの抗原活性、阻害活性ともに低いPMD患者および阻害活性は低いが抗原活性は正常の2名と血清（PMD. S, PMD. U）のOuchterlonyの結果は図1に示すとおりで、いずれの血清もその沈降線には差があるとは認められない。

2. Immunoelectrophoresis

PH8.6のVeronal緩衝液（イオン強度0.03）にCa Lactateを加えた泳動用緩衝液のイオン強度0.035、0.04、0.05と変化させimmunoelectrophoresis を実施した結果は図2、図3ならびに図4に示すとおりである。

C1-inactivatorの阻害活性は低いが阻害活性は正常値を示す2名は、いずれもPMD. S,



Serum 8 μl

図1

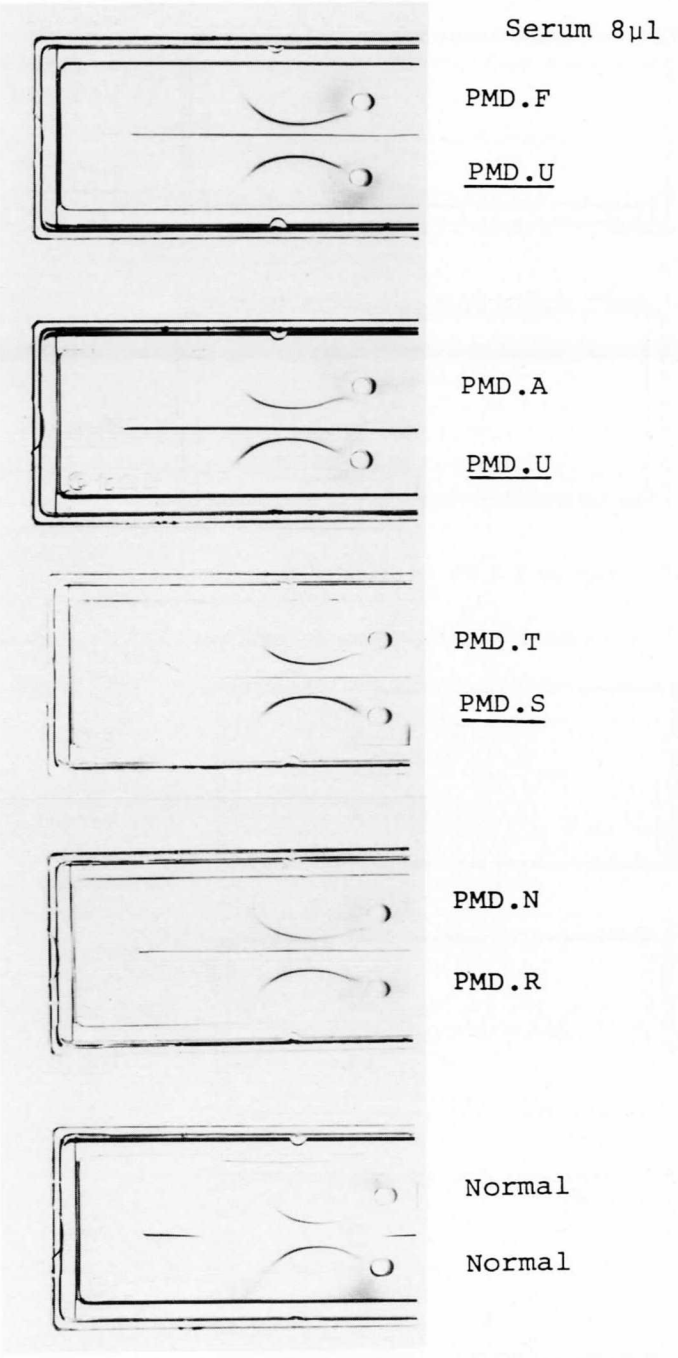


図 2　Agarose B 1% Ca. lactate (0.035)

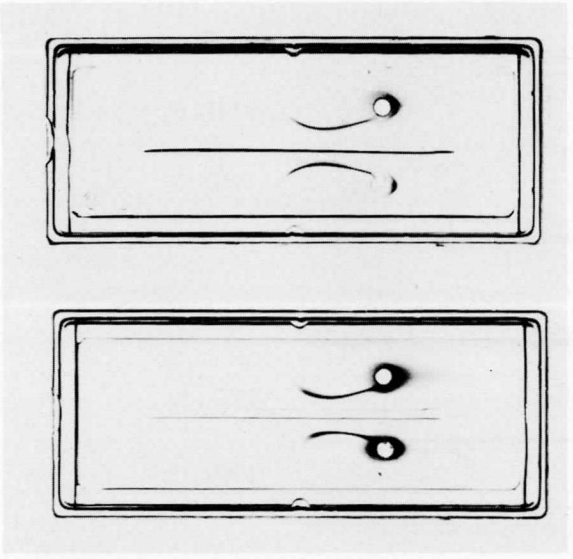


図3　Agarose B 1.5% Ca. lactate(0.04)

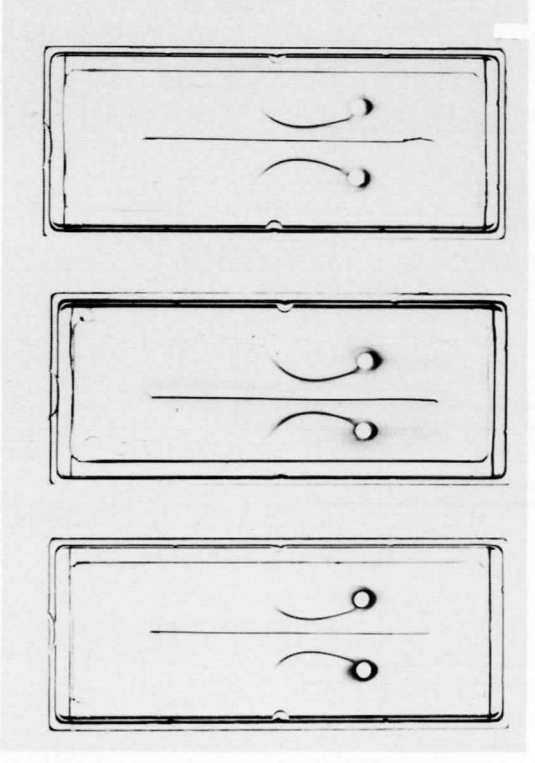


図4　Agarose B 1.5% Ca. lactate (0.05)

PMD. Uという記号で表示している。

Ca. Lactateを加えてimmunoelectrophoresisを行った場合、緩衝液のイオン強度を0.035、0.04、0.05と変化させても、いずれの場合も、健常血清ではRosenら[3]のいうように〝gull-wing〟が認められ、C1-inactivator の抗原活性、阻害活性とも低い PMD 患者血清例（図2～4で下線を引いていない血清）でも同様に〝gull- wing〟が認められる。一方、C1-inactivatorの抗原活性は正常値を示すが、阻害活性の低い2名のPMD患者血清（図2～4でアンダー・ラインが引いてある）では健常血清などにみられる〝gull- wing〟はほとんど観察されない。

〔考　　察〕

C1-はC1q, C1r, C1sの成分がCa^{++}を介して結合した分子量700,000の高分子複合体で、補体系のClassical Pathway活性化第1因子で、血中では自発的活性化がおこる[5]。

C1-inactivatorはC1のこの自発的活性化を抑制阻害すると考えられている[5]。

C1-inactivatorは肝臓で産生され[6]、C1に対して抑制的に働くばかりでなく、血液凝固系、線溶系にも働くpolyspecificなインヒビターで、HANE患者の血中補体価は低く、とくに発作中はC_4, C_2, の低下が著明で、これはC1を抑制するC1-inactivatorが欠損するためにC1の活性化が生じ、C_4およびC_2は$C_{\overline{142}}$を形成し、血中のC_4, C_2レベルが低下する。

C1-inactivatorは1種である[7]ともいわれているが、Harpelら[8]は2種のC1-inactivatorが存在し、その1つは基質であるplasminとは反応しないabnormal inhibitorであるとしている。

Ouchterlonyの結果には正常者とPMD患者では差が認められないにもかかわらず, Ca lactate含有のimmunoelectrophoresisにおいて正常者にみられる〝gull-wing〟が阻害活性は低いが抗原活性は正常であるPMD患者の場合にはほとんど認めることができないというパターンの差は、Ca Lactateにより抗原性が消滅したためではなく、C1-inactivatorには構造上の異なる2つの分画が存し、PMD患者の一部には電気泳動度の低い分画が欠損もしくは減少していることを示唆している。

〔ま　と　め〕

進行性筋ジストロフィー患者の血清をRosenらの方法でimmunoelectrophoresisしたところ、C1-inactivatorの抗原活性は正常であるが阻害活性の低いPMD患者において電気泳動度の低い分画の欠損ないしは減少が認められた。

〔文　　献〕

1）長尾愛彦、庄村勲、沢田芳男：Duchenne型進行性筋ジストロフィー患者の血漿inter- α-trypsin inhibitorおよびC1-inactivator. 医学のあゆみ、125：702～704、昭. 58.

2）Donaldson, V. H. & Evans, R. R. : A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1- esterase. Amer. J. Med. 35 : 37～44, 1963.

3）Rosen, F. S. , Pensky, J. & Donaldson, V. H.: Hereditary angioneurotic edema: Two genetic variants. Science, 148 : 957～958, 1965.

4）Hirshfeld, J. , Jonsson, B. & Rasmuson, M.: Inheritance of a new group- specific system demonstrated in normal human sera by means of an immunoelectrophoretic technique. Nature, 185 : 931～932, 1960.

5）新延道夫、人見裕司、藤井節郎：補体とそのインヒビター. 蛋白質、核酸、酵素、27：1725～1737, 1982.

6）Colten, H. R.: Biosynthesis of complement. Adv. Immunol. 22 : 67, 1976.

7）高田明和、山下　昭、近藤元治、高橋守信編：補体とその周辺、医歯薬出版, 東京, 昭. 56, p 133.

8）Harpel, P. C. & Cooper, N. R.: Studies on human plasma C1 inactivator- enzyme interactions. J. Clin. Invest. 55 : 593～604, 1975.

プロジェクトⅢ

臨床病態の解析

D．内分泌．代謝

Sheehan症候群を伴う筋強直性ジストロフィー症

ーミオトニアに対するステロイド、サイロキシンの効果についてー

弘前大脳研神経内科
松永宗雄
弘前大第三内科
渡部肇　中村光男
工藤幹彦　武部和夫
青森県立中央病院神経内科
成田祥耕

〔はじめに〕

筋強直性ジストロフィー症（myotonic dystrophy, 以下MDと略）には種々の内分泌異常を合併する[1]。中でも性腺機能低下は高頻度であるが、甲状腺機能低下や耐糖能異常もしばしば問題となる。他方甲状腺機能低下症合併例などではミオトニアの様相が修飾され、MDとの合併であるのか、あるいはhypothyroid myopathyに伴うミオトニア様現象であるのか判別し難い症例もある[2、3]。

われわれは最近、Sheehan症候群および高脂血症を合併したMD症例にホルモン補充療法を行い、内分泌機能のみならずミオトニアに対しても著しい効果を得た。MDの治療に関しては種々試みられているが、期待するような効果が得られない例が多く、本例におけるミオトニアの著しい改善は注目に値する。本報告ではミオトニアの発見・増強への内分泌系の関連およびその治療について若干の考察を加える。

〔症　例〕

症　例：　46歳、主婦

主　訴：　歩行障害、開拳障害

既往症：　31歳時虫垂炎の手術

現病歴：　35歳時に第4、5子（双生児）を分娩した際に大量出血し、視力障害と軽い意識障害を来した。以来、乳汁分泌は消失し無月経となり、腋毛、陰毛、眉毛の脱落や無汗、全身倦怠感、左大腿部の緊迫感、歩行障害などが順次加わり、次第に増強して来た。

現　症：　身長145.5cm、体重45kg、血圧は82～62mmHg、脈拍は56/分で緊張不良。頭髪は薄

く、皮膚や球結膜は貧血気味。甲状腺は触知せず、胸部理学所見には異常なし。陰毛や腋毛はほゞ完全に脱落。神経学的には意識は清明であるが精神機能は鈍である。ミオパチー様顔貌を呈し、全般的に筋粗大力は低下し、握力は右8kg、左11kgで、上肢遠位筋群に萎縮がみられる。Grip mytonia および両側母指球の percussion myotonia も顕著にみられる。舌叩打時に出現することのあるクローバー舌ははっきりしない。深部反射は両側アキレス腱反射は消失し、他はほゞ正常で、病的反射の出現はない。失調症や感覚障害はみられない。

主要検査成績： 筋電図を施行した右上腕二頭筋、右長橈側手根伸筋にて典型的な myotonic discharge を認めた。すなわち、insertion activity の延長、小さな initial positivity を有する0.5 mV 前後の陰性棘波の discharge と急降下爆撃音を認めた。

内分泌機能検査では、アルギニン負荷に対するGH、TRHに対するTSH、PRL（プロラクチン）、LRH に対する LH、FSHはいずれも殆んど無反応であった。甲状腺機能ではBMR −25.5% $T_3$0.36 ng/ml、$T_4$1.9 μg/dlといずれも低く、T_3－RSU（トリオソルブ）は19.9%、マイクロゾームテストは4 0°で弱陽性であった。下垂体副腎皮質系では、尿中17—OHCS、17—KSとも基礎値が低く、メトピロンテストにおける尿中17—OHCSおよび血中ACTHとも全く上昇がみられなかった。Hydrocortisone 25 mg/日投与中にACTH—Z 3日間連続投与して尿中17—OHCS排泄量をみたところ3～5日目に遅延上昇を認め、続発性副腎皮質機能低下が示唆された。糖質代謝では、50g OGTTで血糖上昇は極めて僅かで、120分後には30mg／dlと反応性低血糖がみられた（Table）。

一般検査では、高脂血症（中性脂肪594mg／dl、総コレステロール191mg／dl、燐脂質210mg／dl、β—リポ蛋白690mg／dl）ならびに中等度肝機能障害（GOT 117単位、GPT 85単位、LDH 684単位、アルカリフォスファターゼ241単位、γ—GTP 115 mu/ml）を認めた。心電図では低電位、洞性徐脈、I度の房室ブロックがみられた。

治療および経過： 以上の所見より本症例はMDにSheehan症候群と高脂血症を合併したものと診断し、内分泌機能検査終了とともにまずhydrocortisone 25mg／日を投与した。投与開始1週間目にはGOT、GPT、中性脂肪はいずれも速やかに改善し、またミオトニアの程度もかなり軽減した。開拳ミオトニアの程度を知る指標として便宜的に30秒間に手を開閉出来る回数をみたが、治療前10回がやっとであったものが25回程度可能となった。第2週目より更にthyroxineを12.5 μg／日より投与し、漸増して50 μg／日まで増量した。この間、手の開閉回数も次第に多くなってゆくとともに叩打ミオトニアも改善した。最初にhydrocortisone投与開始後3週間に記録した筋電図では、myotonic discharge は依然出現したものの治療前の記録に比し著しく減少していた。

その後ホルモン補充療法を継続しているが、精神機能や歩行も治療前に比し遙かに活動的で、

Table. Laboratory data of the case.

Laboratory data

RBC 356 x 10^4, WBC 2900, Hb 11.5g/dl, Ht 34.2%, Platelet 19 x 10^4
Electrolytes: Na 137, K 5.1, Cl 106 mEq/l, Ca 9.0, P 3.7 mg/dl
Lipids: Ch 191, TG 594, PL 210, Beta-lipoprotein 690 mg/dl
TP 6.3 g/dl, Alb 68.4%, IgG 1483, IgM 152, IgA 96 mg/dl
GOT 117, GPT 85, LDH 684, Al-P 241, CPK 124

Endocrine functions

TRH test		0	15	30	45	60	90	120 (min)
TSH	(μU/ml)	<1	<1	4.8	<1	3.1	3.8	7.1
PRL	(ng/ml)	2.5	4.4	4.9	4.3	3.6	3.1	3.0
Arginine test								
GH	(ng/ml)	1.0	1.4	1.2	0.9	1.2	1.0	1.2
LRH test								
LH	(mIU/ml)	2.8	2.9	1.7	3.7	2.9	2.6	3.3
FSH	(mIU/ml)	3.4	3.9	5.0	4.4	4.7	5.5	5.1

Thyroid
BMR -25.5 %, T_4 1.9 μg/dl, T_3 0.36 ng/ml, Triosorb 19.9 %
Microsome test $4^{0/2}$, Thyroid test $<10^{2}$

Adrenal						
Metyrapone test		before	1st	2nd	3rd	(day)
17-OHCS	(mg/day)	0.3	0.1	0.2	0.1	
17-KS	(mg/day)	3.6	0.7	2.6	2.5	
ACTH	(pg/ml)	58	42			(8:00AM)
ACTH-Z test(3 days' load)						
17-OHCS	(mg/day)	3.9	9.1	16.0	19.9	17.9
17-KS	(mg/day)	4.0	2.4	3.4	5.1	4.9

50gOGTT		0	30	60	90	120 (min)
BS	(mg/dl)	70	85	79	58	30
IRI	(μU/ml)	11	39	36	42	15

内分泌学的にもコントロールされている。開拳ミオトニアは完全には消失していない（Fig.）。

〔考　　按〕

本症例でみられたミオトニアが甲状腺や副腎機能低下に起因する二次性のものであるのか、筋強直性ジストロフィー症（MD）に基く真のミオトニアであるのかの判別に当初は苦慮した。しかし本例では開拳ミオトニア及び叩打ミオトニアを認め、筋電図学的にも典型的なmyotonic dischargeが観察されたことより、甲状腺機能低下症特にHoffmann症候群におけるpseudo-myotonia[4]とは鑑別された。勿論筋電図学的検索によっても完全に両者を区別し難いという報告例もあるが[3]、本例ではかなり以前からミオパチー様顔貌を呈していたこと、白内障の存すること、軽度とはいえ確認された筋萎縮の分布は上肢遠位部に優位であったこと、治療後長期間内分泌学的にコントロールされていながらも軽減したとはいえ尚ミオトニア現象がみられたこと、などよりMDの臨床診断は確実と思われる。他方、本症にみられた汎下垂体前葉機能低下症をMDでしばしば指摘される内分泌異常の一型として合併症に組入れることは妥当と思えない。何

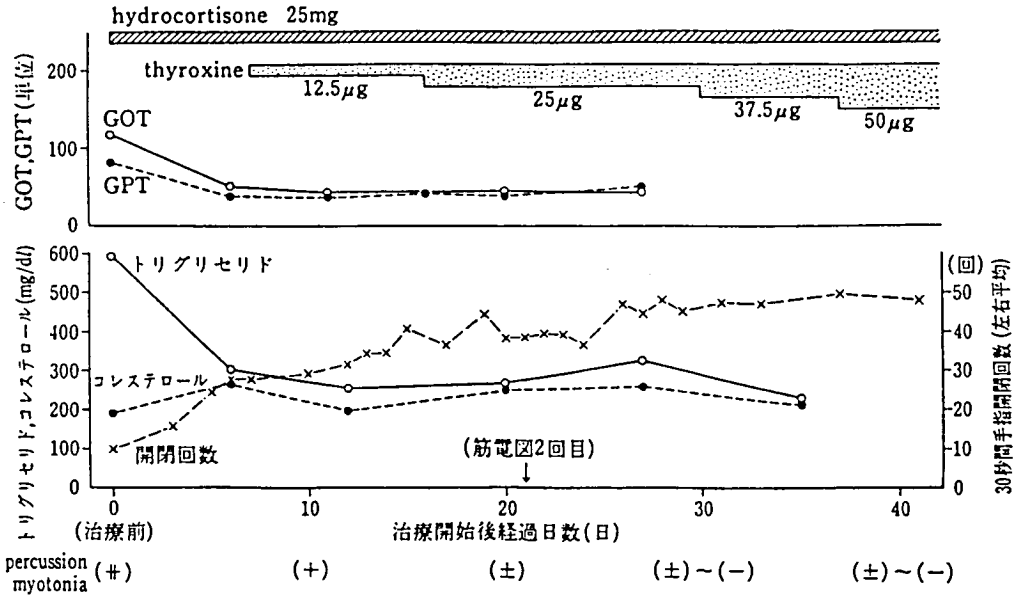


Fig. 本症例の臨床経過

故なら、その病歴において、分娩時の大量出血に引き続いて無月経・乳汁分泌欠如・体毛の脱落などが発現し、汎下垂体前葉機能低下に到った過程からSheehan症候群であることは確実と考えられるからである。すなわち本例はMDにSheehan症候群を併発したと考えるのが自然であろう。ただし、それぞれの疾患が相互に他方の疾患の症状を増幅した可能性は十分にある。特にミオトニアがSheehan症候群に基く二次性甲状腺機能低下によって、潜在性のものから顕性化したり更には増強せしめられた可能性が強い。実際、MDや先天性ミオトニアにおけるミオトニアが甲状腺機能低下症の合併によって強められるという報告は時々みられる[5-7]。

ミオトニアの治療に、procainamideやphenytoinがしばしば用いられ、症例によってはかなり有効な場合もある。しかし多くの例ではそれ程の期待は持てない。副腎皮質ステロイドが有効とする報告[8,9]も古くから散見されるが、本例でも従来の報告より少ない投与量で比較的よい効果が得られている。その作用機序については尚不明な点が多いが、end plateへの直接作用の他にカリウムイオンを介しての作用も考えられている。一方、thyroxineについてはMDと甲状腺機能低下症の合併例に用いられた時の効果は、〝ミオトニアを増幅させる因子〟として働いている甲状腺機能低下を解除することがまず第一にあげられよう。しかし、thyroxine自体もend plateに直接的な作用を有すると考えるものもある。いずれにしても内分泌機能低下症を伴った

MDには、欠乏するホルモンの補充により内分泌機能の正常化を図ることが、ミオトニアの治療上重要な場合があるといえる。

〔ま と め〕

MDにSheehan症候群および高脂血症を合併した46歳女性例について報告した。本例ではSheehan症候群による二次性甲状腺機能低下症および副腎皮質機能低下症が、臨床上ミオトニアを顕らかにしたかあるいはsubclinicalな症状を増悪させ、ホルモン補充療法により著明な改善がもたらされたものと考えられた。

〔文　　献〕

1) Harper PS:Myotonic dystrophy,W.B.Saunders Company, Philadelphia 1979,p 115

2) Margolis J, Freitas WJ et al: Hypothyroidism mimicking myotonic dystrophy.J Amer Geriat Soc 21:31,1973

2) Venables GS, Bates D et al: Hypothyroidism with true myotonia. J Neurol Neurosurg Psychiat 41:1013,1978

4) Wilson J, Walton JN: Some muscular manifestations of hypothyroidism. J Neurol Neurosurg Psychiat 22:320,1959

5) Wade AF: A case of myotonia congenita with hypothyroidism. Brit Med J 1:1223,1957

6) Jarcho LW, Tyler FH: Myxedema,pseudomyotonia,and myotonia congenita. Arch Intern Med 102:357,1958

7) Tredici G, Coletti A: Dystrophia myotonica and hypothyroidism. J Neurol 218:215,1978

8) Shy GM,MacEachern D: Further studies of the effects of cortisone and ACTH on neurological disorders. Brain 74:354,1951

9) Liversedge LA, Newman MJD: The treatment of myotonia. Brain 79:26,1956

原発性甲状腺機能低下症を合併せる先天性ミオトニアの一例

弘前大脳研神経内科　松永宗雄
弘前大第三内科　中園誠
小森哲夫
武部和夫
弘前大医療短大　菊池弘明

〔はじめに〕

先天性ミオトニアや筋強直性ジストロフィー症においてみられるのと判別に苦慮するようなミオトニア様現象が甲状腺疾患で出現することは周知のところである[1、2]。一方、先天性ミオトニア[3、4]や筋強直性ジストロフィー症[5−6]に甲状腺機能低下症を合併することがあり、かかる例では両者の合併によってミオトニアが増幅されている可能性もある。

我々は先天性ミオトニアに原発性甲状腺機能低下症を合併した1例を経験し、甲状腺機能を正常化させることによりミオトニア現象が軽減した症例を見出したので報告する。

〔症　　例〕

症　例：　41歳、主婦

主　訴：　歩行障害、下肢のつっぱり感、寒さに弱い。

家族歴：　妹の1人と長女、長男に本症例と同様のミオトニア現象を認めた（Fig.）。

既往症：　30歳時虫垂炎の手術。

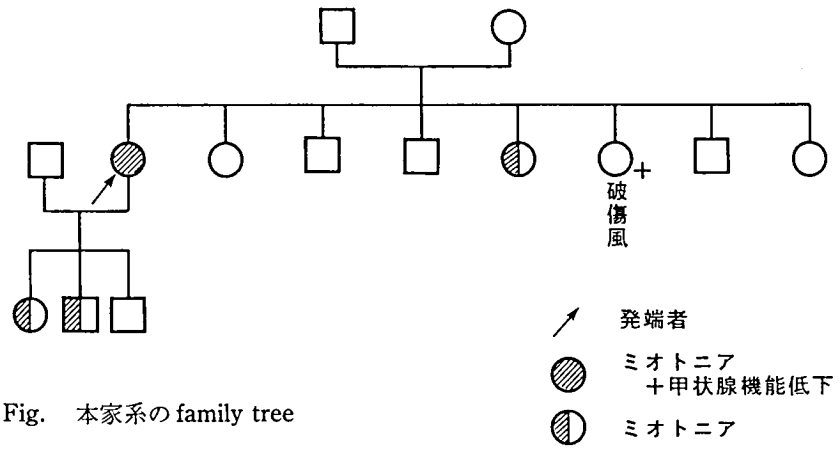


Fig.　本家系の family tree

現病歴： 中学時代から走り始めや昇段の第一歩目に下肢のつっぱり感がありスムーズに踏み出せないことがあった。また、鉄棒を行なった時に急に開拳できないことがあった。39歳頃から顔面浮腫や寒がり、全身倦怠感、過眠傾向が出現してきて両下肢のつっぱり感も強まり、言葉がはっきりしないことなどもあった。昭和53年8月弘前大学第3内科を受診し、同年9月精査・加療のため入院した。

入院時現症： 身長155.5cm、体重64kg、血圧80/50mmHg、脈拍60/分、整、毛髪は粗で、顔面はやや浮腫状、甲状腺は触知しなかった。母指球筋に叩打ミオトニアがあり、開拳ミオトニアも認めた。筋萎縮や筋力低下はなく、下肢の振動覚は低下しているが、その他の神経学的所見に異常を認めなかった。

主要検査成績（Table）： 末梢血・血清電解質・血清蛋白には異常を認めず、血清脂質ではコレステロール330mg／dl、中性脂肪171mg／dlと高値を示した。膠質反応は軽度陽性、GOT 71、LDH 750、CPK 264と高値を示したが、これらの所見は甲状腺機能低下症によると考えられた。同様に心電図上の低電位、T波の平低化も甲状腺機能低下症の影響である。甲状腺機能は、入院時のT_4は2.0 ug/dlでT_3は測定感度以下、T_3RSU（トリオソルブ）は21.6%であった。また、TSHの基礎値は52 μU/mlと高くTRHテストの頂値は60分目で72 μU/mlと低反応を示した。筋電図検査ではinsertion activityの延長と、急降下爆撃音、waxing and waningを伴うmyotonic dischargeを認め、同時に行なった患者の長男にも全く同様の所見を認めた。なお、I^{131}—甲状腺シンチグラム上は左葉に取り込みを認めたが右葉の画像は得られなかった。I^{131}—uptakeは行なっていない。

Table. Laboratory data

Routine laboratory data

RBC 357 x 10^4, WBC 3500, Hb 11.5g/dl, Ht 34.9%
Electrolytes: Na 137, K 3.9, Cl 106 mEq/l, Ca 9.0, P 3.8 mg/dl
Lipids: Ch 330, TG 171, PL 167, Beta-lipoprotein 715 mg/dl
TP 8.1 g/dl, Alb 64.1%, IgG 2097, IgM 215, IgA 377 mg/dl
GOT 60, GPT 22, LDH 750, Al-P 3.7, CPK264.1 mU/ml(normal 50)

Endocrine functions

TRH test		0	15	30	45	60	75	90	120 (min)
TSH	(μU/ml)	52	52	66	74	76	55	49	50
GH	(ng/ml)	1.3	7.1	8.3	6.6	2.4	2.6	2.0	2.7
Levodopa test		0	15	30	40	50	60	75	90 120
TSH	(μU/ml)	36	32	31	33	33	37	38	42 33

Thyroid
T_4 2.0 μg/dl, T_3 not detectable, Triosorb 21.6 %
microsome test 20^2, thyroid test $<10^2$

Adrenal

Metyrapone test	before	1st	2nd	3rd (day)
17-OHCS (mg/day)	3.2	8.9		13.2
17-KS (mg/day)	5.4	6.2		9.0

以上から本症例におけるミオトニア現象は甲状腺機能低下症の際に二次的に認めるmyotoniaやpseudomyotoniaではなく、先天性ミオトニアと診断し、これに甲状腺機能低下症が併発したものと考えた。

治療および経過：　当初甲状腺末にて行ない、その後T_4製剤150 μg／日を維持量に外来加療を行なっている。治療開始後まもなくして下肢のつっぱり感や叩打ミオトニア、開拳ミオトニアは明らかな改善がみられた。しかし現在でも寒い朝などに時々歩行開始の第1歩目がスムーズに踏み出せないことを自覚している。

〔考　　察〕

本症例の筋肉症状が先天性ミオトニア（myotonia congenita, Thomsen）の症状であり、甲状腺機能低下症に伴うpseudomyotoniaやHoffmann症候群[7]、あるいはparamyotonia congenita、筋強直性ジストロフィー症（myotonic dystrophy, Steinert）などを否定出来ることは次の諸点から明らかである。すなわち、1）ミオトニアが家系内発生し、その発現形式から常染色体性優性遺伝が示唆されること、2）ミオトニアを有する他の家族内メンバーに臨床的に甲状腺機能低下症を疑わしめるものは何もないこと、3）本例のみならず長男にも筋電図学上典型的なmyotonic dischargeを認めたこと、4）症候学的に、筋萎縮も伴わず、運動開始時のみにミオトニア現象を認めかつ反復運動によって逆に増強するようなことは全くないこと、また筋肉症状が若い時に気づいて以降進行性でないこと、である。

1957年Wade[3]は、5歳の時先天性ミオトニアの発現に気づき、その後甲状腺機能低下症を併発した20歳の男性症例を報告している。その例はT_4製剤を投与されてミオトニア症状は改善したが、完全には良くならなかったという。また1958年JarchoとTyler[4]は、8歳頃からミオトニア症状を示し、Multinodular goiterの手術後に甲状腺機能低下症に陥ってミオトニア症状が増悪した症例を報告している。この症例においても甲状腺機能を正常化することによりミオトニアは著明に改善したが、完全には良くならなかったという。その後も先天性ミオトニアと甲状腺機能低下症の合併例の報告はいくつか散見されるが、両者の合併は偶然によるもので病因論的なつながりはないと報告されている。しかし、甲状腺機能低下症に伴うpseudomyotoniaにより先天性ミオトニアの症状が増悪して、それまでに既にあった先天性ミオトニアが発見されることがある、との報告もある。甲状腺ホルモンによる治療が先天性ミオトニアの筋肉症状を改善する理由は不明な点も多いが、最近甲状腺ホルモンが直接end plateへ働くとの報告もなされている。他方、昨年の本班会議で高柳ら[8]は筋強直性ジストロフィー症に甲状腺機能亢進症を合併した稀な症例を報告し、甲状腺の治療によって甲状腺機能を改善させても、ミオトニアは変化を示さなかったと述べている。

本症例の甲状腺機能低下症の病因については、発症機転の詳細は不明であるが抗甲状腺抗体価が弱陽性であることから慢性甲状腺炎が最も考えられる。

〔結　　語〕

家系内4例に先天性ミオトニアが発症し、そのうち原発性甲状腺機能低下症を合併した1例を報告した。本症例では甲状腺の治療により甲状腺機能の改善と並行してミオトニア現象も大幅の改善をみた。

〔文　　献〕

1）Margolis J, Freitas WJ et al: Hypothyroidism mimicking myotonic dystrophy. J Amer Geriat Soc 21:31, 193.

2）Venables GS, Bates D et al: Hypothyroidism with true myotonia. J Neurol Neurosurg Psychiat 41:1013, 1978.

3）Wade AF: A case of myotonia congenita with hypothyroidism. Brit Med J 1:1223,1957.

4）Jarcho LW, Tyler FH: Myxedema, pseudomyotonia,and myotonia congenita. Arch Intern Med 102:357,1958.

5）Brumlik J, Maier RJ: Myxedema and myotonic dystrophy. Arch Intern Med 129:120,1972.

6）Tredici G, Coletti A: Dystrophia myotonica and hypothyroidism. J Neurol 218:215,1978.

7）Wilson J, Walton JN: Some muscular manifestations of hypothyroidism. J Neurol Neurosurg Psychiat 22:320,1959.

8）高柳哲也、小長谷陽子ら：Myotonic dystrophyと甲状腺機能亢進症の合併した1例、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、1983、p466

筋肉組織における甲状腺ホルモン代謝

—ストレプトゾトシンによる糖尿病において—

愛知医科大学第四内科
満間照典
野木森剛　茶谷雅裕
村上研

〔目　　的〕

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症において甲状腺ホルモン代謝異常が認められることを先に報告[1]したが、その要因は不明である。本症で引き起こされる筋病変がその重要な要因と考えられる。そこでストレプトゾトシンによりラットに糖尿病を引き起こし、その筋肉組織における甲状腺ホルモン代謝異常を観察、病的甲状腺組織における甲状腺ホルモン代謝について検討した。

〔実験材料及び方法〕

実験材料：

ストレプトゾトシン（STZ）はSigma社製、インスリンは小玉商事製、dithiothreotol（DTT）は東京化成製のものを用いた。

動物：

Wistar系雄ラビットで200ｇのものを繁殖用の飼料で温度22℃、湿度60%に調節された室で飼育して実験に供した。

糖尿病の作成方法：

0.2mlのcitrate buffer (PH4:5)で溶解したSTZ 60mg／kgをラットの腹腔内に投与して、糖尿病を作成した。対照群には前述のbufferを投与した。

筋肉組織の採取

STZ投与後2週（2週群）、4週（4週群）及び4週屠殺前の5日間インスリン2単位を毎日皮下に投与（インスリン併用群）したラットをエーテル麻酔下に屠殺して、大腿部の筋組織を得た。

筋肉のホモジェネートの作製

筋肉1ｇに10mlの0.1M phosphate buffer（PH7.4）を加えてテフロンホモジェナイザーに

てhomogenateした。

incubationの方法

前述の筋ホモジェネート1.0mlに50 μg／mlのT_4（T_4添加群）、50 μg／mlのT_3（T_3添加群）、50 μg／mlのrT_3（rT_3添加群）溶液0.1mlを添加し、T_4添加群では60分又は10分間、T_3添加群、rT_3添加群では10分間37℃でincubateした。incubation終了後3.0mlの冷却エタノールを加え反応を停止した。反応液を遠沈し、上清を蒸発乾固後、産生された、T_3、rT_3、3, 3'—diiodothyronine（3, 3'T_2）を測定した。

測定方法

T_3、rT_3、3, 3'T_2、TSHの測定は各々のラジオイムノアッセイ[2～4]法で、血糖値はオートアナライザー法で測定した。

有意差水準の判定

t検定によった。

〔結　　果〕

1．血中TSH、T_4、T_3、rT_3、3, 3'T_2、血糖値（表1）

血中TSH値は2週群で平均160±14 ng／ml（mean±SE）、4週群で134±16 ng/ml、インスリン併用群で196±13 ng/mlと対照群に比し有意に（$P<0.005$、$P<0.001$、$P<0.02$）に低い値であった。T_4値は2週群で平均3.6±0.3 μg／dl、4週群で2.8±0.2 μg/dl、インスリン併用群で3.8±0.3 μg/dlと対照群に比し、2週群、4週群では有意に（$P<0.02$、$P<0.001$）低い値であった。rT_3値は2週群で13±1.4 ng/dl、4週群で9.7±1.1 ng/dl、インスリン併用群で14.5±2.0 ng/dlと対照群と同様な値であった。3,3'T_2は2週群で 2.3 ± 0.4 ng/dl、4週群で1.8±0.4 ng/dl、インスリン併用群で3.0±0.6 ng/dlと、4週群で対照群に比し、有意に（P

表1．STZ投与ラットの血中、TSH　T_4、T_3、rT_3、3, 3'-T_2血糖値の変動
平均値は7匹の平均　[a]$P<0.001$　[b]$P<0.005$、　[c]$P<0.02$（対照群との比較

subjects	TSH ng/ml	T_4 μg/dl	T_3 ng/dl	rT_3 ng/dl	3,3'-T_2 ng/dl	blood glucose (mg/dl)
Control						
2 weeks	260±22	5.0±0.4	53±5.0	12±1.4	3.4±0.6	122±22
4 weeks	272±23	4.9±0.3	52±4.0	12±1.6	3.9±0.4	130±24
Streptozotocin						
2 weeks	160±14[b]	3.6±0.3[c]	35±4[c]	13±1.4	2.3±0.4	652±28[a]
4 weeks	134±16[a]	2.8±0.2[a]	37±3.0[c]	9.7±1.1	1.8±0.4[c]	689±26[a]
4 weeks+ insulin	196±13[c]	3.8±0.3	48±4.0	14.5±2.0	3.0±0.6	180±36

＜0.02）低い値であった。血糖値は2週群で652±28mg／dl、4週群で689±26mg／dl、インスリン併用群で180±36mg／dlと、2週群、4週群で対照群に比し、有意に（$p<0.001$、$p<0.001$）高い値であった。

2．T_4からT_3の産生（表2）

T_4からT_3の産生量は対照群では2.54±0.5 ng/μg T_4/h/g tissue (mean±SE)、2週群では1.9±0.3 ng/μg T_4/h/g、4週群で1.8±0.4 ng/μg T_4/h/gと低下傾向を示し、インスリン併用群では2.1±0.4 ng/μg T_4/h/gと回復傾向を示した。

3．T_4からrT_3の産生（表2）

T_4からrT_3の産生量は対照群においては7.2±0.6 ng/μg T_4/h/g、2週群で10.8±1.6 ng/μg T_4/h/g、4週群で12.0±1.0 ng/μg T_4/h/gと対照群に比し有意に（$P<0.001$）高い値であったが、インスリン併用群では9.0±1.2 ng/μg T_4/h/gと回復傾向を示した。

表2　STZ投与ラット筋組織における甲状腺ホルモン代謝
平均値は7匹の平均　[a] $P<0.001$　[b] $P<0.005$（対比群との比較）

	control	streptozotocin 2 weeks	streptozotocin 4 weeks	4 wweks+ insulin
T_3 generation from T_4 (ng/ug T_4/h/g tissue)	2.54±0.5	1.9±0.3	1.8±0.4	2.1±0.4
rT_3 generation from T_4 (rT_3 ng/ug T_4/h/g tissue)	7.2±0.6	10.8±1.6[a]	12.0±1.0[a]	9.0±1.2
3,3'-T_2 generation from T_4 (ng/ug T_4/h/g tissue)	4.7±0.5	4.6±0.4	4.5±0.4	4.6±0.5
3,3'-T_2 generation from T_3 (ng/ug T_3/min./g tissue)	0.076±0.005	0.045±0.006[b]	0.036±0.003[a]	0.06±0.004
3,3'-T_2 generation from rT_3 (ng/ug rT_3/min./g tissue)	3.2±0.6	8.8±0.9[a]	9.2±0.8[a]	5.2±0.8

4．T_4から3, 3'T_2の産生（表2）

対照群におけるT_4から3, 3'-T_2の産生量は4.7±0.5 ng/μg T_4/h/g、2週群で4.6±0.4 ng/μg T_4/h/g、4週群で4.5±0.4 ng/μg T_4/h/g、インスリン併用群で4.6±0.5 ng/μg T_4/h/gとSTZ投与群と対照群の間に差異を認めなかった。

5．T_3から3, 3'T_2の産生（表2）

対照群におけるT_3から3, 3'-T_2の産生量は0.076±0.005 ng/μg T_3/min/gを示し、2週群では0.045±0.006 ng/μg T_3/min/g、4週群で0.036±0.003 ng/μg T_3/min/gと対照群に比し有意に（$P<0.005$、$P<0.001$）低い値であった。インスリン併用群では0.062±0.004 ng/μg T_3/min/gと回復傾向を示した。

6．rT_3から3, 3'-T_2の産生（表2）

rT_3から3, 3'-T_2の産生は対照群においては3.2±0.6 ng/μg rT_3/min/gを示し、2週群では8.8±0.9 ng/μg rT_3/min/g、4週群で9.2±0.8 ng/μg rT_3/min/gと対照群に比し、有意に（$P<0.001$、$P<0.001$）高い値を示した。インスリン併用群では5.6±0.8 ng/μg rT_3/min/gと回復傾向を示した。

7．T_4からT_3産生に及ぼすDTT添加の影響

T_4からT_3の産生に及ぼすDTT添加の影響を観察したところ、対照群においては無添加の約4倍となったが、2週群では2.6倍、4週群では2.4倍に増加したにすぎなかった。

〔考　　察〕

全身の筋肉が障害される進行性筋ジストロフィー症において、甲状腺ホルモン分泌代謝異常が認められることを先に報告[1]したが、その要因は不明である。その要因や解明のために、ラットにストレプトゾトシンを投与して糖尿病を作成し、病的筋組織における甲状腺ホルモン代謝異常を観察すると共に、インスリン併用のホルモン代謝異常に及ぼす影響についても検討を加えた。

STZ投与によりラットでは血糖値の上昇、血中T_4、T_3、3, 3'T_2の低下が認められ、インスリン投与でこれらの変化は改善されたが、完全には回復しなかった。これらの成績はSTZ投与はラットにおいて、甲状腺ホルモン分泌代謝異常を引きおこすことを示している。STZ-induced糖尿病ラットの筋組織においてはT_4からT_3の産生の低下傾向、T_4からrT_3の産生の増加、T_3から3, 3'-T_2の産生の低下、rT_3から3, 3'-T_2の産生の増加が認められ、STZ-induced糖尿病筋組織においては甲状腺ホルモン代謝特に脱ヨード反応に障害が存在することが示唆された。この甲状腺ホルモン代謝障害の機序としてはT_4からT_3への産生がDTT添加によっても対照群と同様に回復しなかったことから、少なくとも一因子としては酵素活性の変化によるものであることが示唆されたが、さらに詳細な検討がその解明には必着である。

以上ラットにSTZを投与すると筋組織において脱ヨード反応を中心とした甲状腺ホルモン代謝異常が引き起こされることが認められた。

〔文　　献〕

1．満間照典、野木森剛他：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における甲状腺ホルモンレベル、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班、56年度研究報告書．P 214, 1982.

2．Mitsuma T., Colucci J. et al. : Rapid simultaneous radioimmunoassay for triiodothyronine and thyroxine in unextracted serum. Biochem. Biophys. Res. Comm. 46; 2

107, 1972.
3．満間照典：ラジオイムノアッセイ法による人血中3, 3'5'-triiodothyronineの測定：核医学15、605、1978
4．満間照典、野木森剛他：ラジオイムノアッセイ法による3, 3'-diiodothyronineの測定：核医学16、547、1979

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における血清estrogenの検討

国立療養所南九州病院
中里興文
臼杵扶佐子　佐野雄二
樋渡良一

〔はじめに〕

我々は昨年、筋萎縮性疾患（Kennedy-Alter-Sung型，Duchenne型進行性筋ジストロフィー症以下DMD，Kugelberg-Welander病）において、いずれも男性例であるが、血清estrogen値が上昇する傾向にあることを報告した[1)]。今回、DMDにおいてさらに対象を増やし、age-matched controlの結果と比較検討するとともに、CPK、重症度との相関の有無を検討したので報告する。

〔対象と方法〕

対象は、当院及び国立療養所沖縄病院療養中のDMD男子患者で、8～11才のI群11名、12～

15才のII群11名、16～19才のIII群11名である。各群は性的発育過程を考慮し、便宜的に設定した。Controlとして、age-matchedの正常男子I群6名、II、III群各7名を用いた。

原則として早朝空腹時採血を行った。Fig 1が測定のflowchartである。血清2mlをエチルエーテル10mlにて2回抽出後、40℃温浴中窒素gas流下で蒸発乾固した。Sephadex LH-20を充填したカラムに乾固抽出物をbenzene： methanol（9：1）0.1ml 3回で添加、同溶媒を流しestrogenの各溶出分画を採取、窒素gas流下で蒸発乾固した。次いでRIA法により、estrone（E_1）、estradiol（E_2）の測定を行った。また、同血清を用いCPK測定を行い、estrogen高値者に対してはLH、FSH、testosteroneを測定するとともにICG testを施行した。

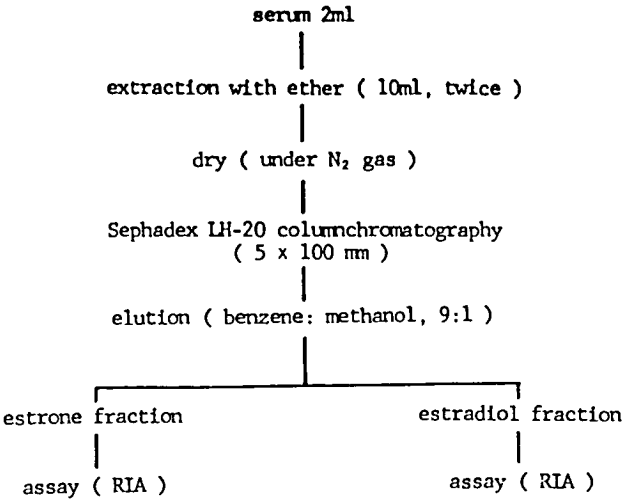


Fig. 1 Method of the measurement of serum estrone and estradiol

〔結　　果〕

血清estrone （E_1）値は、8～11才のI群で29～61.2 pg/mlに分布し平均40.5±9.2 pg/mlであった。Age-matched controlの平均は30.5±3.7 pg/mlであった。12～15才のII群では、36.7～111.9 pg/mlに分布し平均61.5±22.1 pg/mlであった。Controlの平均は43.0±10.8 pg/mlである。16～19才のIII群では50.3～132 pg/mlに分布し平均92.3±27.0 pg/mlであった。Controlの平均は59.8±8.8 pg/mlであった。I～III群いずれにおいても、DMDではcontrolに比し有意に（I群：$P<0.05$、II群：$P<0.1$、III群：$P<0.02$）高値を示した。（Fig. 2）

一方血清estradiol（E_2）値は、I群で測定感度以下より32.1 pg/mlに分布し、測定感度以下のものを除いた平均は14.2±6.9 pg/mlであった。Age-matched controlの平均は12.7±2.8 pg/mlで、両者間に有意差はみられなかった。II群では13.7～80.0 pg/mlに分布し平均は36.4±

20.1 pg/ml であった。Control の平均は26.4±10.3 pg/ml で、I 群同様両者間の有意差は得られなかった。III群では31.4～142.4 pg/ml に分布し、平均は72.4±30.0 pg/ml であった。Control の平均は38.9±3.9 pg/ml で、DMD では control に比し有意に（$P<0.02$）高値を示した。（Fig. 3）

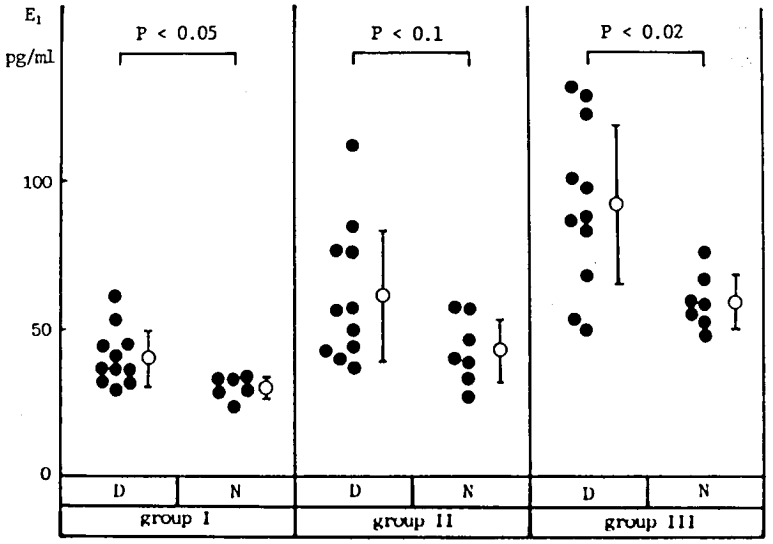


Fig. 2 Serum estrone (E_1) in patients with DMD (D) and normal men (N)

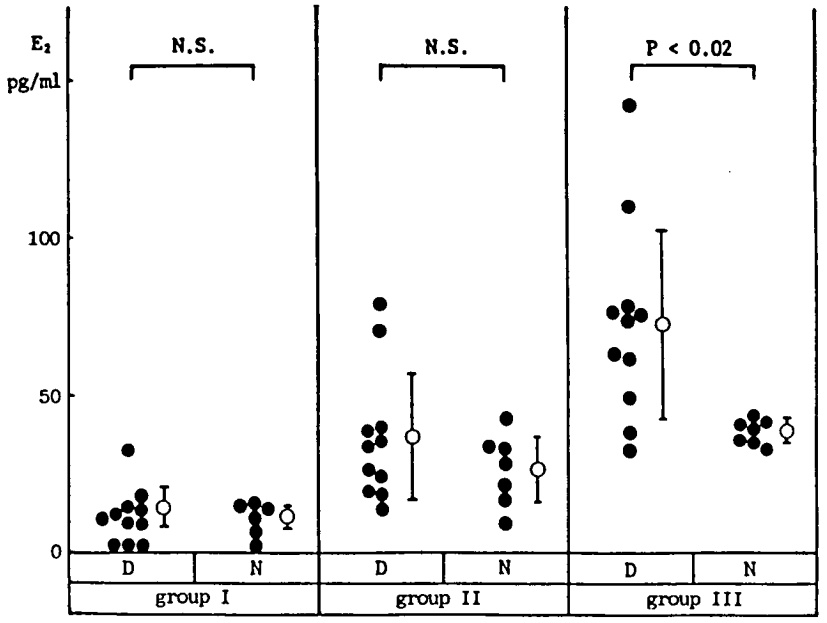


Fig.3 Serum estradiol (E_2) in patients with DMD (D) and normal men (N)

次に血清estrone（E_1）とCPKとの相関を検討したところ、Ⅰ群でr＝0.08、Ⅱ群でr＝0.14、Ⅲ群でr＝0.14であり、Ⅰ～Ⅲ群全体でみてもr＝－0.35と、いずれも有意の相関はみられなかった。（Fig. 4）

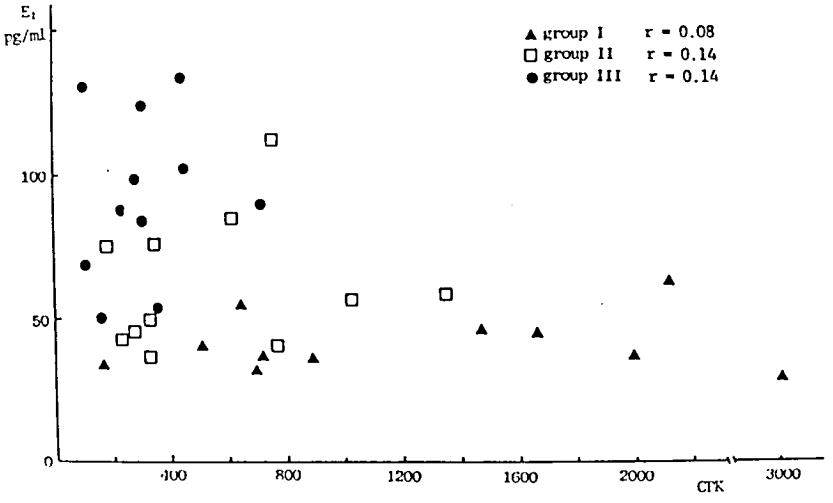


Fig.4 Correlation between serum estrone (E_1) and CPK

血清estradiol（E_2）とCPKでは、Ⅰ群でr＝－0.40、Ⅱ群でr＝0.15であり、Ⅰ～Ⅲ群全体ではr＝－0.40であった。（Fig. 5）

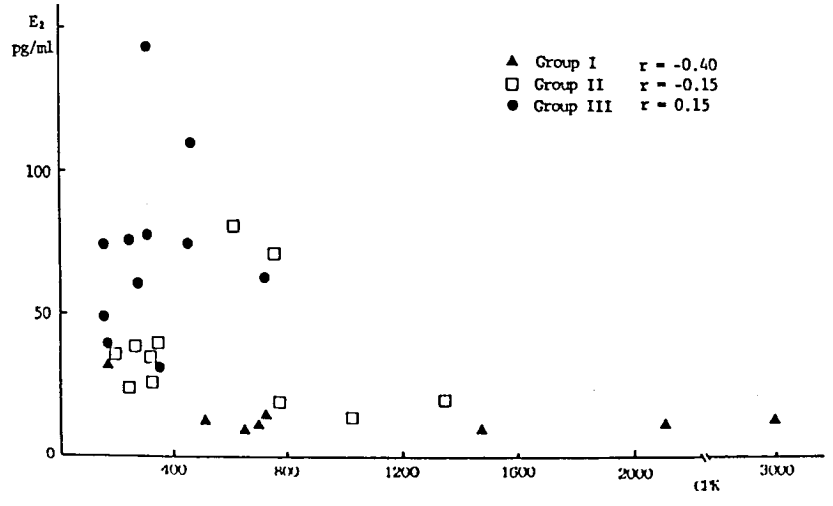


Fig.5 correlation between serum estradiol (E_2) and CPK

血清estrogenとstageとの相関の検討では、estrone（E_1），estradiol（E_2）ともにstageとの相関はみられず、II群では逆相関の傾向にあった（Fig．6,7）。

血清estrogen高値をとる患児に対し施行したICG testは、いずれも正常であった。性ホルモンに関連した他の血中ホルモン値は、FSHが正常下限であったが、LH，testosteroneは正常であった（table）。

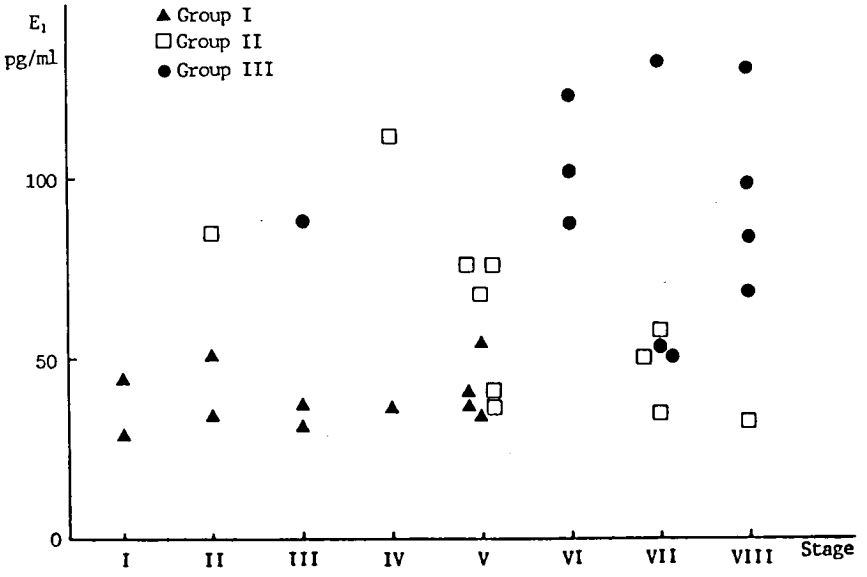


Fig.6 Correlation between serum estron (E_1) and Swinyard's DMD stage

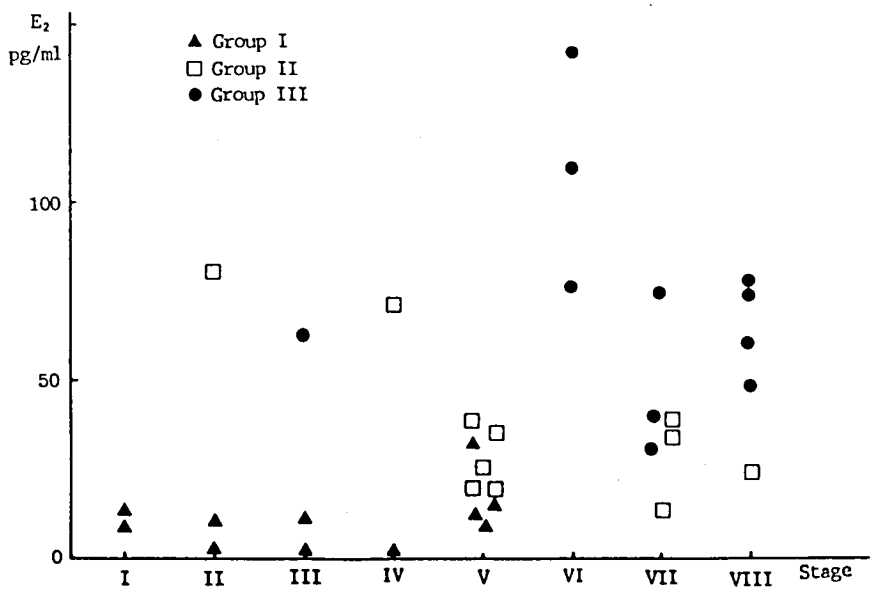


Fig.7 Correlation between serum estradiol (E_2) and Swinyard's DMD stage

Table

case	Group	ICG(15')	E_1 pg/ml	E_2 pg/ml	T ng/dl	LH mIU/ml	FSH mIU/ml
1	II	7.1 %	111.9	70.8	6.5	10	4.2
2		7.5	84.9	80.0	9.0	19	5.6
3	III	3.7	87.7	62.5	6.6	11	4.1
4		0.9	101.2	109.7	5.7	12	5.5
5		0	122.5	142.4	4.9	21	5.2
6		6.4	132	74.3	5.2	18	4.1
7		0	98.3	60.8	8.4	11	3.1
8		2.9	130.6	74.3	11.0	15	4.6
normal		0-10	*	**	4.17-12.00	2-32	4-42

* GroupII 43.0 ± 10.8 GroupIII 59.8 ± 8.8

** GroupII 26.4 ± 10.3 GroupIII 38.9 ± 3.9

E_1: estrone E_2: estradiol T: testosterone

〔考　　察〕

男性の場合、estrogen生成は大部分がextraglandular formationによるもので、estrone（E_1）はandrostenedione，estradiol（E_2）はtestosteroneからのaromatizationによるものと、E_1，E_2それぞれのconvertionによるものがある。Aromataseの存在部位として脂肪組織，肝，筋肉などが知られている（Fig．8）。

さて、Extraglandular aromatizationの促進は肥満や肝硬変、甲状腺機能亢進でもおこり血清estrogenは上昇するが、自験例では肥満者はなく甲状腺機能も正常であった。森本によると肝硬変や慢性肝炎ではchEやICG testと血清estradiol（E_2）が相関した[2)]とのことであるが、自験のestrogen高値者に施行したICG testはいずれも正常であり、血清estrogenの上昇が肝由

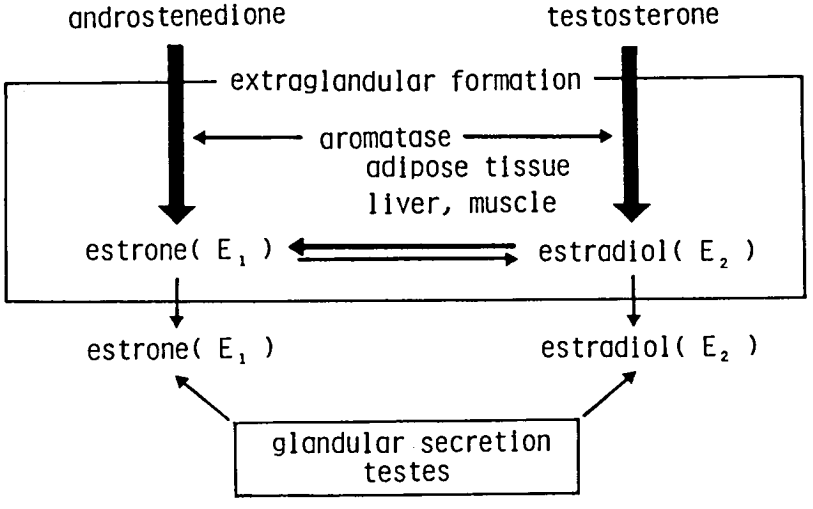


Fig.8 Estrogen production in normal adult men

来とは考えがたい。

現在のところは、血清estrogen高値の原因は不明である。しかしながら、マウスを用いたdenervationの実験では、estrogenがmuscle regenerationと関連のある[3] glucose-6-phosphate dehydrogenase（G6PD）の増加速度を促進した[4]との報告もある。今回の検索では、正常人でみられる思春期の性の発育による加齢的な上昇以上に、DMDにおいては血清estrogenの増加がみられた。Stageとの関係では、stageの高い群で高値をとるとはいえず、II群ではむしろstageと逆相関の傾向にあった。これらのことを考え合わせると、DMDにおける血清estrogenの増加は、secondaryな変化というよりDMDの病態により密接に関与しているのではないかと考えられる。Estrogenは臨床経過に影響を与える因子である可能性もあり、少なくとも臨床経過を覗う1つの指標になりうるのではないかと思われる。今後さらに、同一DMD児において経時的にその変動をみてみるとともに、free estrogenあるいはtestosterone-estradiol binding globulinなどを測定する必要があろう。いずれにせよ、筋肉疾患におけるestrogenの動態はさらに検索が必要と思われる。

〔文　　献〕

1）中里興文、臼杵扶佐子、出雲周二ら：筋萎縮性疾患における血清estrogenの検討、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究，昭和57年度研究報告書，P．280, 1983.

2）森本勲夫：肝疾患における性ホルモンおよび下垂体性腺系の異常，日内会誌，67：580, 1978.

3）Wagner,K.R., Kauffman,F.C. & MaX,S.R. : The pentose phosphate pathway in regenerating skeletal muscle. Biochem.J., 170:17,1978.

4）Max,S.R.: Effect on estrogen on denervated muscle. J. Neurochem.,36,1077,1981.

PMDにおける遊離アミノ酸分析の検討

国立療養所松江病院　藤野道友
国立療養所松江病院小児科　石井尚吾
笠木重人
鳥取大学脳神経小児科　竹下研三

3—メチルヒスチジン（以下3 MeHと略）は、主な筋蛋白であるアクチン及びミオシンに特異的に含まれており、さらに、ヒスチジンのメチル化によって生じた後は、代謝・再利用されることなく全て尿中に排泄されることが知られている[1)2)]。したがって尿中に排泄される3 MeH量は筋蛋白量を反映する指標と考えることができる。

我々は、筋原性筋萎縮疾患であるデュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症（以下DMDと略）、福山型先天性筋ジストロフィー症（以下FCMDと略）及び神経原性筋萎縮疾患であるウェルドニッヒーホフマン病（以下W-Hと略）について、尿中3 MeH 排泄量と疾患進行の関係を検討した。又、併せて他の尿中及び血中遊離アミノ酸についても測定したので報告する。

〔対象及び方法〕

対象は当院入院中の患者30名（年令8才～26才）である。内訳はDMD 14名、FCMD 7名、W-H 4名、家族性痙性対麻痺2名、FSH型進行性筋ジストロフィー症、先天性筋緊張性ジストロフィー症、ウールリッチ型先天性筋ジストロフィー症各1名であった。対照群として入院中の喘息児19名（年令9才～14才）についても同時に測定した。両群ともステロイド剤等のアミノ酸代謝に影響の予想される薬剤は服用していない。又、食事は通常病院食であり量・質の差違はない。

試料は、尿及び血清をスルホサリチル酸で除蛋白した後、マイクロフィルター濾過して調整した。測定にはアミノ酸自動分析装置（日立835型）を用いた。

〔結　　果〕

1．尿中3 MeH排泄量（図1）

結果は1日排泄量に換算して検討した。対照群では190.4±24.7 μmol/day（平均±標準偏差）の排泄が認められたが、DMD群では112.9±39.6 μmol/day、FCMD群では82.7±43.7

μmol/day と明らかな減少が認められた。又、神経原性疾患であるW-Hでも89.3 ± 43.7 μmol/day と著明な減少を示した。対象とした患者では、筋萎縮性疾患ではない家族性痙性対麻痺の2名で正常範囲内にあっただけで、筋萎縮を示す他の患者では減少が認められる。すなわち、病像の違いはあっても筋萎縮を示す疾患群では、筋肉病変の状態と関連して尿中3 MeH排泄量が減少すると考えられる。

2．病期及び日常生活能力との関係（図2，図3）

図2に8段階の病期分類との関係、図3にADL scoreとの関係を示した。病期が進行し、又、

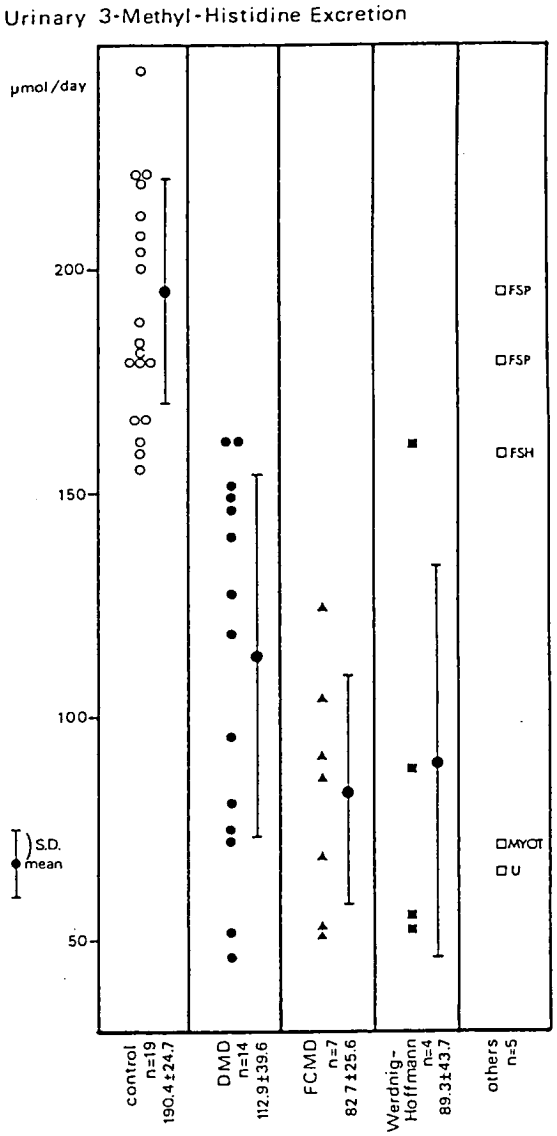


図1　尿中3—メチルヒスチジン排泄量

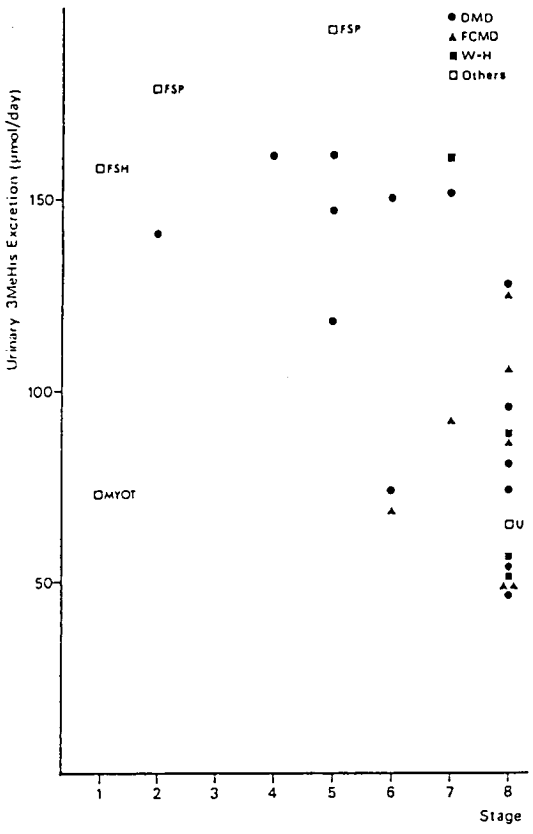


図2　尿中3—メチルヒスチジン排泄量と病期の関係

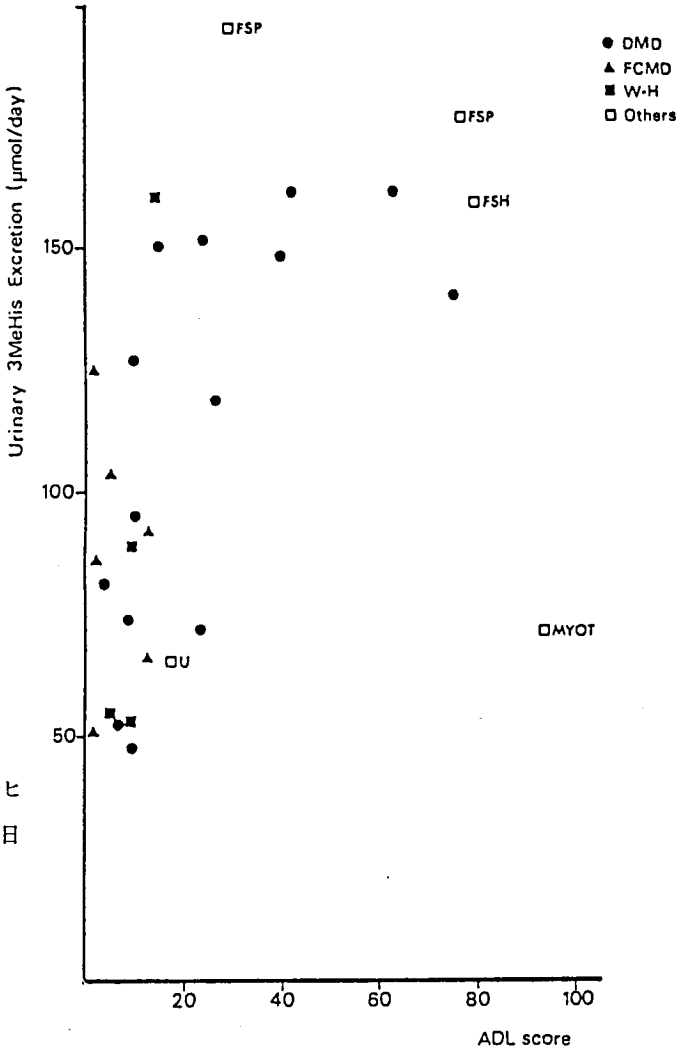


図3　尿中3－メチルヒスチジン排泄量と日常生活能力の関係

ADL scoreが低下するにしたがって尿中3 MeH排泄量が減少していくことが分る。この傾向はDMD、FCMDだけでなく、W-Hにも認められ、注目すべき所見である。しかし、この傾向は全経過を通じて直線的な相関を示すのではなく、最終病期に入って、又、ADL scoreが30以下に下がって後に急激に低下している。図4及び図5にCPKと病期、ADL scoreの関係を示したが、DMD及びFCMDではCPKの低下と病期の進行、ADL scoreの低下の間にほぼ直線的な関係を認めるが、神経原性のW-Hや、筋原性でもCPK上昇の少ない疾患では相関はないか認め難い。つまり、尿中3 MeH排泄量は、筋原性でも神経原性でも共通して変化する病像を表わす指標となっていると考えられる。

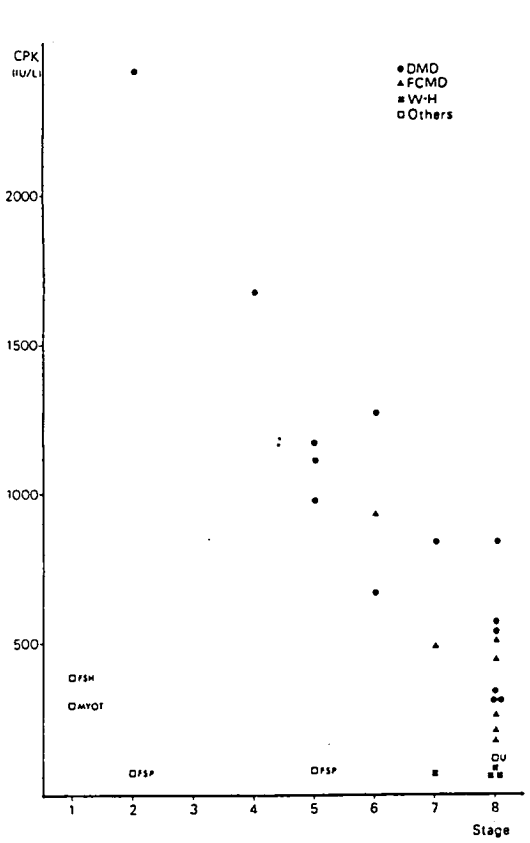


図4　CPKと病期の関係

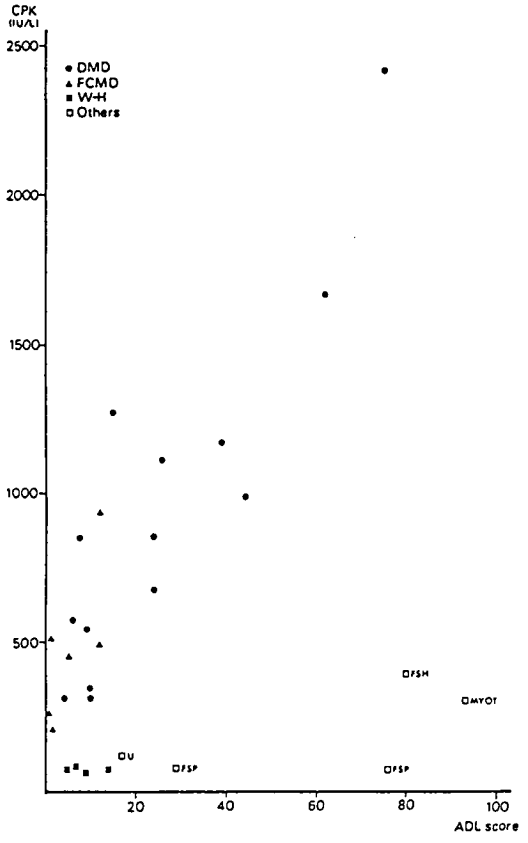


図5　CPKと日常生活能力の関係

3．尿中及び血中の他の遊離アミノ酸（図6）。

尿中1日排泄量では、測定した他のアミノ酸（40種）に著明な差を認めなかった。血中では、シスチン、タウリンの増加、アスパラギン酸、バリン、メチオニン、イソロイシン、ロイシン、チロジン、フェニルアラニン、ヒスチジンの低下を認め、特にシスチンの増加は著明であった。

血中3 MeHについては、感度の問題もあって、取り上げるべき差違を認めなかった。

〔考　　察〕

DMDでは、尿中3 MeH排泄量が減少していることはすでに報告されており[3]、我々の検討でも同様の結果を得た。又、さらにFCMD、W-H等でも著明な減少が認められ、注目すべき所見と考えた。

尿中3 MeH排泄量減少の主な原因は、やはり筋肉量とりわけ筋の主構成蛋白であるアクチン及びミオシンの減少であろうと考えられる。従来、筋肉量の推定には尿中クレアチン排泄量による方法[4]などが用いられているが、関係する変動因子が多く、特に筋病変を持つ場合には正確

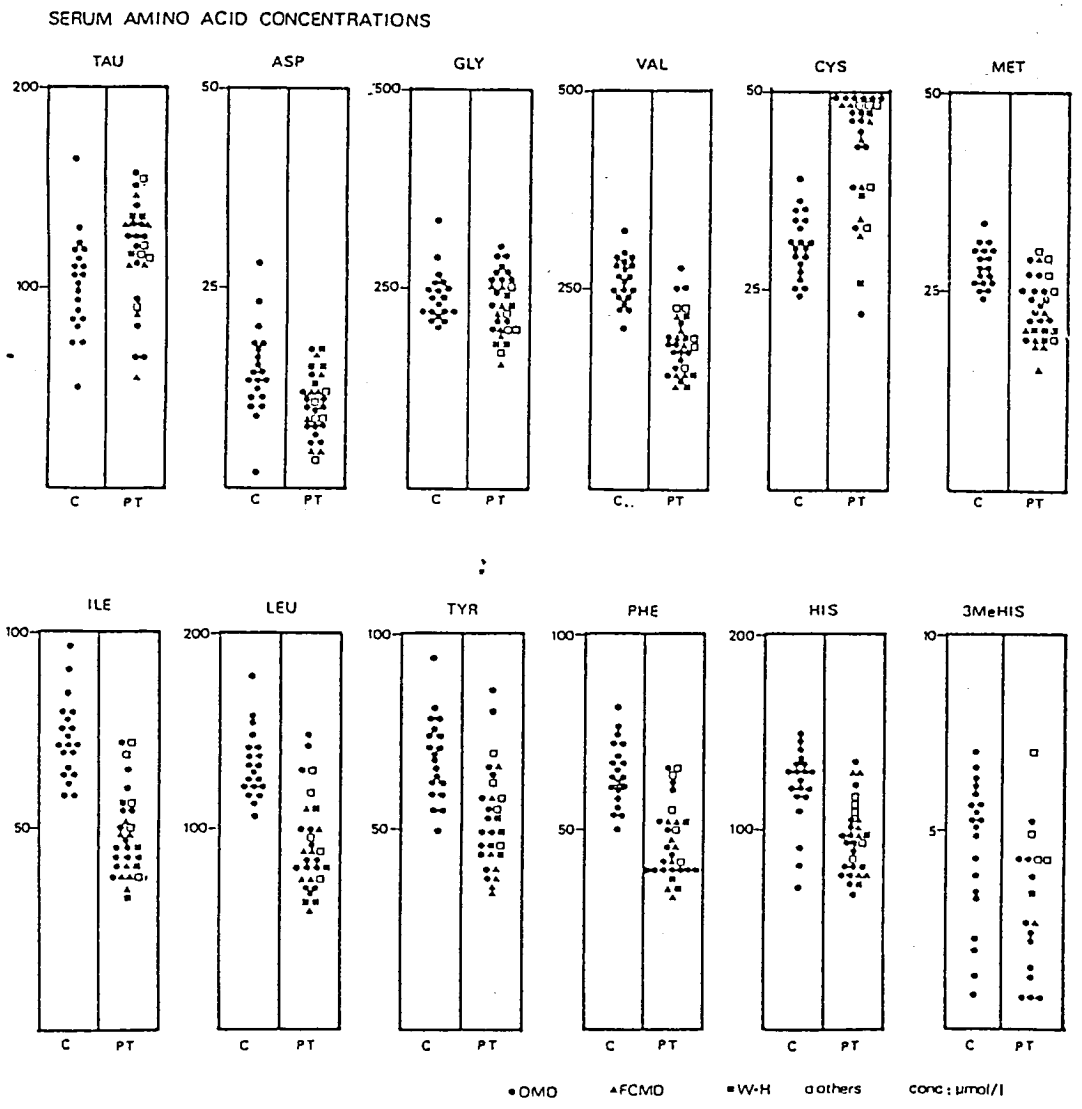


図6　血中遊離アミノ酸

な評価となりにくい。3 MeHについても、ヒスチジンのメチル化の割合の変化、ミオシン及びアクチンの崩壊速度の変化など3 MeH排泄量の変化に影響する因子が筋萎縮性病変のある場合にどの様に変わるかという課題はあるが、3 MeHの体内での代謝過程は極めて単純であることから筋肉量の指標として有用であろうと予想される。現在まで筋ジスマウス、筋ジスチキンでの検討が報告されているが[5]、ヒトでの変化や神経原性疾患での変化に関する検討はなく今後の課題である。

病期及び日常生活能力との関係では、疾患の進行に従って尿中3 MeH排泄量は減少し、特に

重症化するにつれ著明に減少する。この現象を説明するには、十分の症例がなく、又、基礎的な代謝の変化も解明されていないが、対象とした疾患での筋肉実質量の変化が主因であり、これに幼小児期に発症し疾患が進行することと平行して体の成長もあること、筋萎縮崩壊の過程で3 MeH の生成量に変化が予想されることなどが影響するものと思われる。しかし、DMD、FCMDにおけるCPKほどの病期、日常生活能力との直線的な相関はないが、CPK上昇のない神経原性疾患であるW-Hでも病期の進行とともに尿中3 MeH排泄量は減少する傾向を見せており、疾患進行を判定する指標となりうることが示唆された。

今後、症例を増やすとともに長期的な経過を追って検討したい。

〔ま と め〕

1．尿中3 MeH排泄量は、DMD、FCMD、W-H等、筋萎縮を示す疾患群で筋原性、神経原性の区別なく減少していた。これは筋肉実質量の減少が主因と考えられた。

2．病期、日常生活能力との関係で、重度化するにつれ著明に減少が見られた。

3．筋原性疾患だけでなく、神経原性疾患でも病期との関係が見られた。

4．血中遊離アミノ酸の測定で、幾つかに増加、減少が認められたが、特にシスチンの増加が著明であった。

〔参考文献〕

1．Asatoor AM & Armstrong MD : 3-methylhistidine, a component of actin. Biochem Biophys Res Commun 26: 525, 1967.

2．Johnson P, Harris CI et al.: 3-methylhistidine in actin and other muscle proteins. Biochem J 105: 361, 1967.

3．井上良一：神経原性および筋原性筋萎縮を伴なう疾患における蛋白代謝．臨床神経20：510, 1980

4．Ryan RJ, Williams JD et al.: The relationship of body composition to oxygen consumption and creatinine excretion in healthy and wasted men. Metabolism 6: 365, 1957.

5．溝渕睦彦：筋ジストロフィーマウスの筋蛋白代謝．臨床神経23：436, 1983.

プロジェクトⅢ

臨床病態の解析

E．神経生理

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の運動神経伝導速度について

広島大学　整形外科　　畑野栄治
国立療養所原病院　　亀尾　等
升田慶三　三好和雄

〔目　　的〕

デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）患児の最大運動神経伝導速度（以下MCVと略す）は正常のそれと比べて有意の差が認められないとされているが、中尾[1]をはじめJayam[2]らのDMDのMCVは遅くなっているとする報告もある。私達は昭和55年度本班会議において両者のMCVの間には有意の差（1％以下の危険率で）が認められなかったことをすでに報告した。しかしDMDのMCVは正常のそれに比べると遅い方へのちらばりが大きいことに気付いたので、今回は特にMCDの比較的遅い症例について年令、機能障害度（上田式）および上肢ADL（厚生省筋ジス研究班制定）の点数との関係を調査した。

〔方　　法〕

20度から23度に一定に保った部屋の中で患児を坐位にし右短母指外転筋上に表面記録電極を置いて右前腕部正中神経のMCVをDISA 1500を用いて測定した。なお今回対象とした患者38名の最少年令は7才、最高年令は21才、平均年令は13.5±3.3才となる。また機能障害度のうちわけは段階4以下がわずか3名（8％）で、段階5、6、7、8はそれぞれ6、12、8、9名である。なおコントロールとしてはあきらかな神経性疾患を有さない同年代の子供30名を選んだ。

〔結　　果〕

1．各年令における患児と対象児のMCV

DMD患児および対象児の平均MCVはそれぞれ56.1±5.3 m/s、57.0±3.3 m/sとなり両者の間には1％以下の危険率で有意の差が認められなかった。MCV52m/s以下の症例は17才以下の31例中5例（16%）であるが、18才以上の7例では3例（43%）も認められた。しかし患児の年令とMCVの相関係数は−0.024となり対象群のそれと同様に、有意の相関関係は認められなかった（図1）。

2．各機能障害度におけるMCV

障害度とMCVの相関係数は0.023となり有意の相関関係が認められなかった。しかし、MCV

が52 m/s 以下の症例は障害度 6 以下の21例ではわずか 3 例（14%）であるが障害度 7 以上の17例では 5 例（29%）に認められ、障害度が進展している症例の中に MCV が比較的に遅い症例が多い傾向にあることがわかる（図 2 ）。

3．上肢 ADL と MCV の関係

上肢 ADL の点数と MCV の相関係数は−0.116となり有意の相関関係は認められなかった。しかし MCV52m/s 以下の症例は上肢 ADL の点数が 6 点以上の32例中 5 例（16%）であるが、4 点以下の 6 例では 3 例（50%）に認められた（図 3 ）。

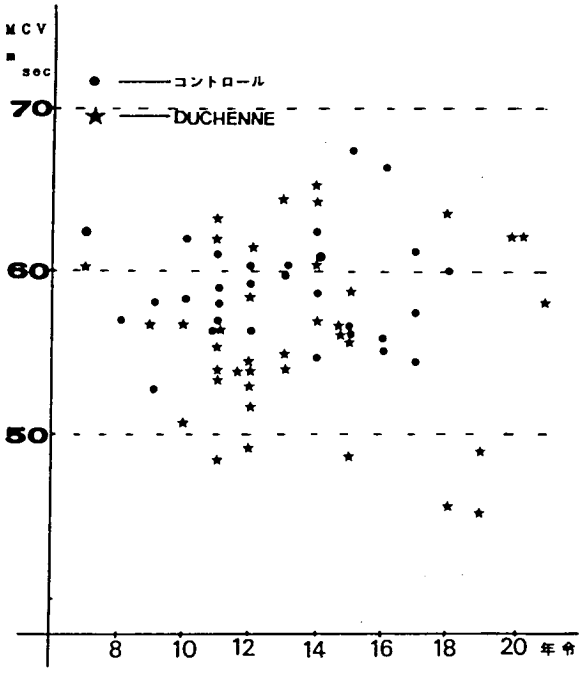


図 1　各年令における DMD 患児とコントロール群の運動神経伝導速度

●印はコントロール群、星印はデュシャンヌ型患者

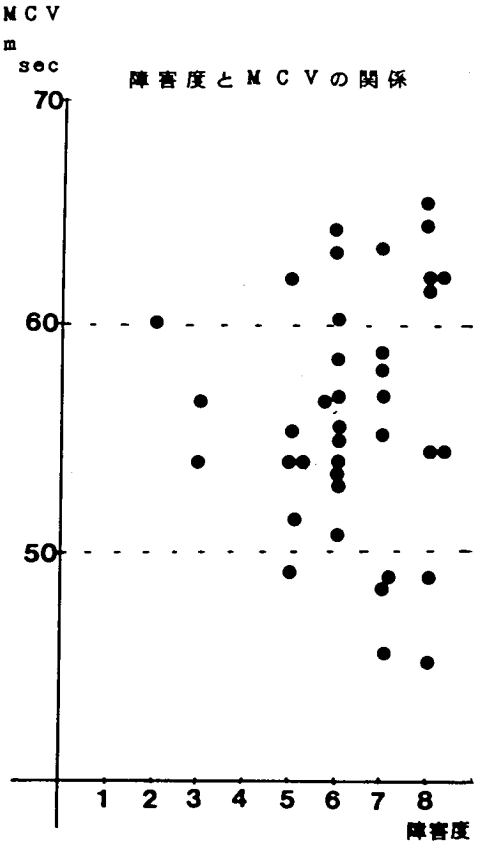


図 2　各機能障害度における MCV

障害度が進展している症例の中に MCV の遅いものがみられる。

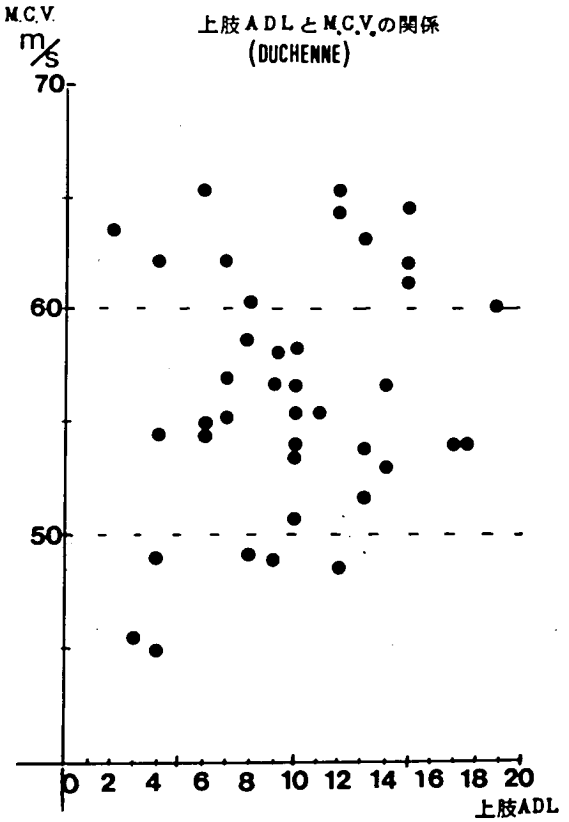


図3　上肢ADLの点数とMCVの関係
上肢ADLの点数が低い症例の中にはMCVの遅いものがみられる。

〔考　　察〕

MCVは測定時の室温、皮膚温、神経線維の太さ、神経周囲組織の状態（乏血、変性など）だけでなく筋電装置の種類や観察者によっても影響を受けるといわれている。

私達は今回のMCV測定に際してできるだけこれらの誤差を少なくするよう努めたが、この測定結果から年令の高いもの、機能障害度の進展しているものあるいは上肢ADLの点数の低い症例にはMCVが遅いものがあることがわかった。これらの症例では、他の症例に比べて筋肉萎縮や拘縮が高度でありまたそのための廃用性筋萎縮が加わっているために組織の循環が不活発になっていることなどが考えられる。Jayam[2)]らは上肢のMCVは下肢のMCVよりも遅い傾向にあり、このことは深部腱反射の中でもアキレス腱反射が最後に消失する臨床的所見にも一致すると述べている。いずれにしてもDMD患児の中には正常と比べて比較的遅いMCVを示す症例が存在することは確かであり、この原因については今後さらに検討する必要がある。

〔文　　献〕

1．Nakao K, Kito S et al : Nervous System Involvement in Progressive Muscular Dystrophy. Proc. Aust. Ass. Neurol 5 ：557、1968.

2．Jayam AV, Raju TNK et al : Motor Nerve Conduction in Duchenne Type of Muscular Dystrophy. Neurol. India 18 : 8, 1970.

Duchenne型筋ジストロフィー症の横隔神経伝導時間の検討

国立療養所再春荘　　安武敏明
寺本仁郎
橋本洋一郎
宇山英一郎
岡元宏

〔目　　的〕

進行性筋ジストロフィー症（以下PMD）では四肢筋の変化のみならず呼吸筋にも変化が及び、その結果呼吸不全を招来し死の転機をとることが知られている。呼吸筋では横隔膜が最も重要な役割を果たしており、PMD患者についてのその機能[1)]や組織像の報告[2)]がなされている。その中で横隔神経伝導時間は、横隔膜障害の指標として有用な検査であると言われている[3)]。今回、私達もDuchenne型PMD（以下DMD）の横隔神経伝導時間について検討したので報告する。

〔対象，方法〕

対象は国立療養所再春荘入院中のDMD患者21名、年令11～26才、平均17.4才の症例について左右の横隔神経伝導時間、左正中神経MCVの測定を行った。正常コントロールとして年令11才～30才、平均21.5才の非神経筋疾患患者および本荘職員、全員男性を選び10名に同様の測定を行った。

横隔神経伝導時間の測定は、被検者を仰臥位とし、刺激は胸鎖乳突筋の後縁、甲状軟骨の高さで経皮的に加えた。刺激幅は0.1 msec、刺激頻度は1 Hzとし、刺激強度はsupramaximalとした。導出電極は左右とも第8肋間で前腋窩線上に置き、不関電極は右上肢にとった。測定器械はMedelecの筋電計を使用した。測定結果はDMD群とコントロール群の有意差検定、DMD群の左右の伝導時間の相関性、あるいは伝導時間と%VC、ADL、左正中神経MCVとの相関について、統計処理を行った。

〔結　　果〕

横隔神経刺激により得られた活動電位は図1の如くである。立ち上がりは明瞭であり、潜時の計測は容易に出来た。

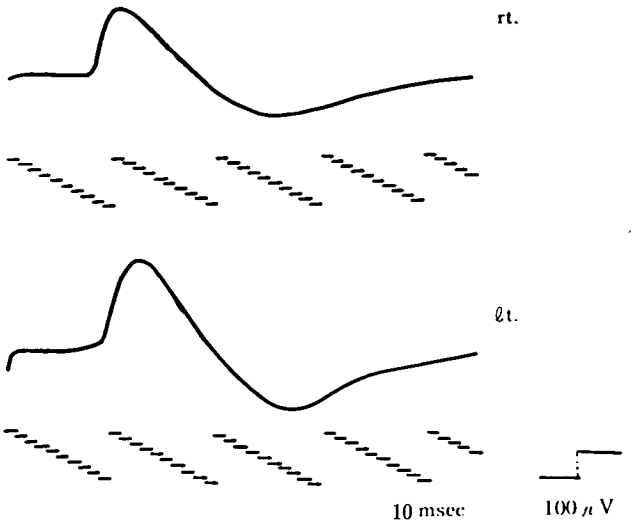


図1

横隔神経伝導時間、左正中神経MCVの測定結果は表1の如くである。DMD群の横隔神経平均伝導時間は7.43±1.08 msecで、コントロール群の6.79±0.56 msecに比べて0.5%以下の危険率で有意に遅延していた。21名のDMD患者中17名が遅延しており、4名が正常範囲内であった。

表1

	横隔神経伝導時間 (mean±S.D.msec)	左正中神経 MCV (mean±S.D.m/sec)
PMD	7.43 ± 1.09, {右：7.52 ± 0.99 左：7.35 ± 1.22}	54.0 ± 5.4
正常人	6.79 ± 0.56, {右：6.93 ± 0.46 左：6.66 ± 0.62}	63.9 ± 8.4
有意差	P＜0.005	P＜0.001

正常コントロール群、DMD群ともに右側で伝導時間の延長傾向が認められたが統計学上有意ではなかった。DMD群の各例について左右の伝導時間の相関性を検討したのが図2である。左右は正の相関が成立した（r＝0.61, p＜0.01）。

次に右横隔神経伝導時間とADLとの関係を検討した。図3の如く負の相関（r＝－0.48,

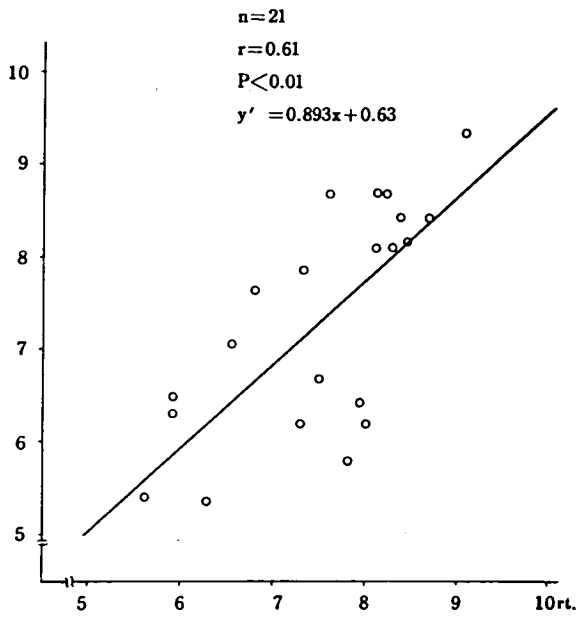


図2　Conduction time (msec)

P＜0.05）があり、ADLの低下とともに横隔神経伝導時間が遅延する傾向が認められた。さらに%VCと右横隔神経伝導時間との関係についても検討したところ、同様に負の相関（r＝−0.53、p＜0.025）が成立した（図4）。 すなわち%VCの低下とともに横隔神経伝導時間は遅延することが明らかとなった。しかしながら左正中神経MCVと横隔神経伝導時間との間には一定の相関は認められなかった。

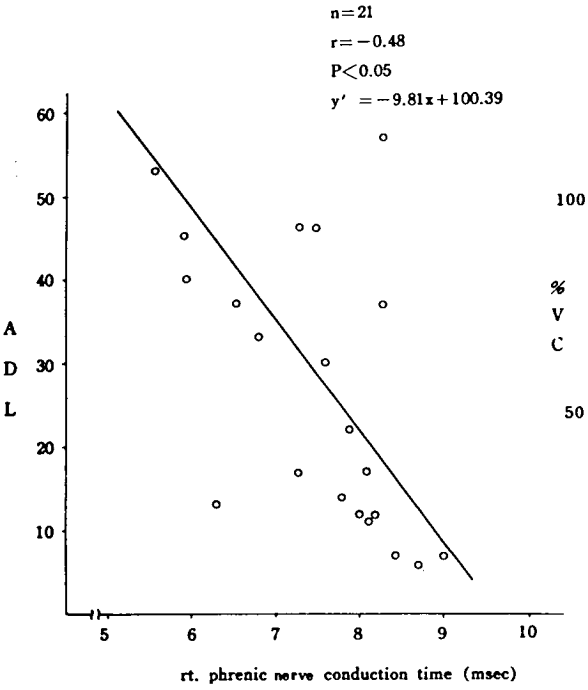


図3　Conduction timeとADL

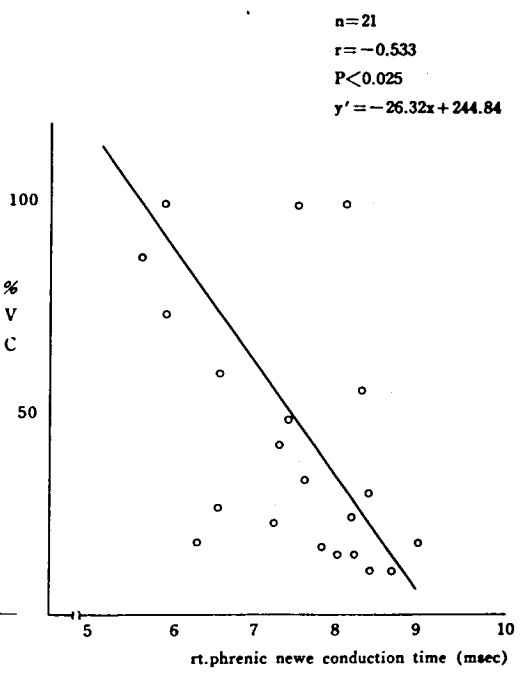


図4　Conduction timeと%VC

〔考　　察〕

横隔神経伝導時間の測定はNewson-Davisの報告[4]以後種々おこなわれている[3)〜8)]。正常コントロールにおける伝導時間の平均値は7.0 msec〜8.4 msecまでと報告[3)〜8)]により違いがあり、多くは健康成人についての値である。今回の私達の正常コントロールの平均伝導時間は6.79 msecと従来の報告より速い値を得た。これはコントロール群をDMD群の年令とmatchさせるため平均年令21.5才と若年者にしたことに起因していると考えられる。Newson-Davis[4]は年令と伝導時間との間には相関はなかったとしているが、Moosaの新生児から11才の小児についての測定結果[7]やTroyer et. alの報告[6]では年令が増すにつれ平均伝導時間が遅延することが示されており、年令と伝導時間とは関連があるものと考えられる。

PMD患者における横隔神経伝導時間の測定はWolf等の報告[8]と佐藤等の報告[3]がある。Wolf等の報告は肢帯型と顔面肩胛上腕型について、しかもレ線上横隔膜麻痺が認められた例の報告で、私達の今回の結果との比較は困難である。一方佐藤等の報告ではDMD患者13名中10名に伝導時間の延長を認めており、さらにADLや%VCの低下とともに伝導時間が遅延すると述べている。今回の私達の結果も同様であり、横隔膜障害の指標として本検査が有用であることが確認出来たと考える。

ところで何故DMDで横隔神経伝導時間が遅延するのかその理由は明らかではない。neuropathy症例における報告[4]では横隔神経伝導時間と四肢の神経伝導速度との間にはよく相関が認められている。しかし今回の私達の結果では正中神経MCVとの間には相関は認められなかった。このことはDMDで横隔神経伝導時間の遅延する機序がneuropathyの場合とは違うことが示唆される。伝導速度とは異なり、伝導時間はいわゆるdistal latencyであるため筋肉の変性などの影響を受け易いのではないかと考える。今後さらに検討する予定である。

〔ま と め〕

①21名のDuchenne型PMDの横隔神経伝導時間を測定した。

②Duchenne型のPMDでは正常コントロールに比べて平均伝導時間が遅延していた。

③Duchenne型PMDの横隔神経伝導時間は左右はよく相関しており、ADLや%VCの低下とともに遅延する傾向があった。

〔参考文献〕

1．松尾宗祐他：進行性筋ジストロフィー症の横隔膜機能について、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、厚生省昭和57年度研究報告書189、1982

2．井上　満他：Duchenne型筋ジストロフィー症における肋間筋の組織化学的検討、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、厚生省昭和57年度研究報告書366、1982

3．佐藤　元、名取徳彦：PMDにおける横隔神経伝導時間の測定、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、厚生省昭和57年度研究報告書327、1982

4．J. Newson-Davis : Phrenic nerve conduction in man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 30 : 420, 1967

5．R. K. Shaw et. al : Clinical evaluation of phrenic nerve conduction Trans, Am, Soc. Artif. intern. Organs, 1 (xxv) : 362, 1979

6．André De Troyer and Patrick Vanderhoeft : Phrenic nerve function after pneumonectomy, Chest, 81(2) : 212、1982

7. A. Moosa : Phrenic Nerve Conduction in Children, Develop, Med. Child Neurol, 23 : 434、1981
8. E. Wolf et. al : Phrenic nerve and diaphragmatic involvement in progressive muscular dystrophy, Electromyogr. clin, Neurophysiol, 21 : 35、1981

進行性筋ジストロフィー症患者の作業時における電気生理学的検討（第二報）

国立療養所箱根病院　村上慶郎
稲永光幸
遠藤てる
岡崎隆
林英人
石川和彦

〔目　　的〕

前回われわれは、作業時における表面筋電図を測定し、作業量の低下及び自覚的な疲労と共に、power spectrum上で低周波領域へのshiftが生じることを示した。しかしながら、この現象は、半数の者に認められただけであったので、完全にこの現象を把えるべく条件を変えて同様の測定を行なったので報告する。

〔方　　法〕

肘を浮かせた状態での持続的な手掌による圧迫運動を「出来るだけ力を入れて　疲れるまでや

って下さい」との指示の許に行なわせた。作業量はstrain gageを用いて電気的に記録された。筋電図は前回の2筋群（橈側手根伸筋、E.C.R及び橈側手根屈筋、F.C.R.）に加え上腕二頭筋（BICEPS）、上腕三頭筋（TRICEPS）の計4筋群からディスポーザル電極により双極誘導した。筋電信号はデータ・レコーダーに記録し、相関関数を演算し、フーリエ変換してpower spectrumを求め、X—Yレコーダーによってout putされた。そしてそのpower spectrumの平均周波数（Mean Power spectrum, MPF）が求められた。また積分筋電図（Integral EMG, IEMG）がミラー回路によって求められた。被験者はL—Gタイプの進行性筋ジストロフィ症患者3名、筋強直性筋ジストロフィー症患者5名及び対照群としての健常者3名である。

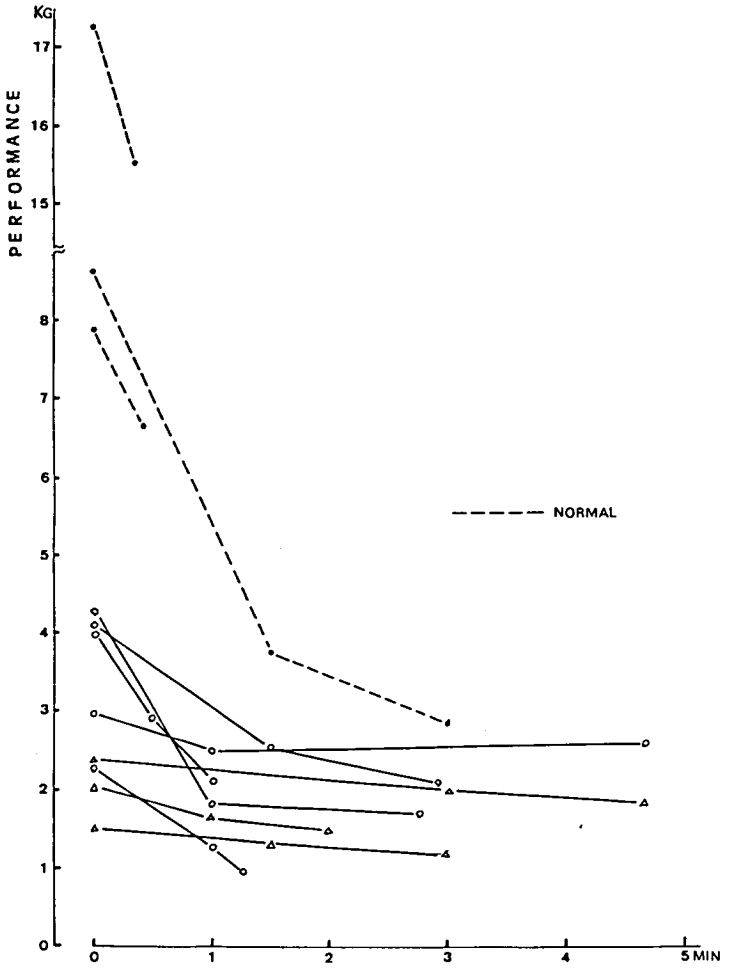


Fig. 1 CHANGE OF PERFORMANCE

〔結果及び考察〕

今回の手掌による圧迫運動では、連続的に力を加えておかねばならない条件であったので、作業停止までの時間は前回より大幅に短かくなった（最短1分38秒～最長5分8秒）。Fig. 1は作業量（performance）の変化と「疲れて」止めるまでの時間を示している。符号は、spectrum解析を行なった時点を示しており、勾配に差はあるもののいずれも終了時の作業量は低下している（開始直後の86.9%～39.3%）。この図からは、健常者群の方が短時間に力を集中していることが見うけられるが、患者の方は、自分で力を出し切らないようにセーブしているのか、あるいは力を出し切ることが出来ないのか、それらを示唆するデータは今回の結果からは得られていない。

power spectrum上での低周波領域へのshiftは、少なくとも2つの筋群で全ての被験者にみられた。Fig. 2は43歳L—Gタイプ（stage 6）の女性のpower spectrumである。この患者においては測定した4つの筋群全てに低周波領域へのMPFのshiftがみられた。この患者ではStartからLastまでの時間は5分8秒、中間時点は3分であり、作業量は各々2.4kg、2.0kg、1.8kgであった。shiftは上腕二頭筋で顕著であるが、IEMGの低下はそれ程大くなく、shiftの大きさと

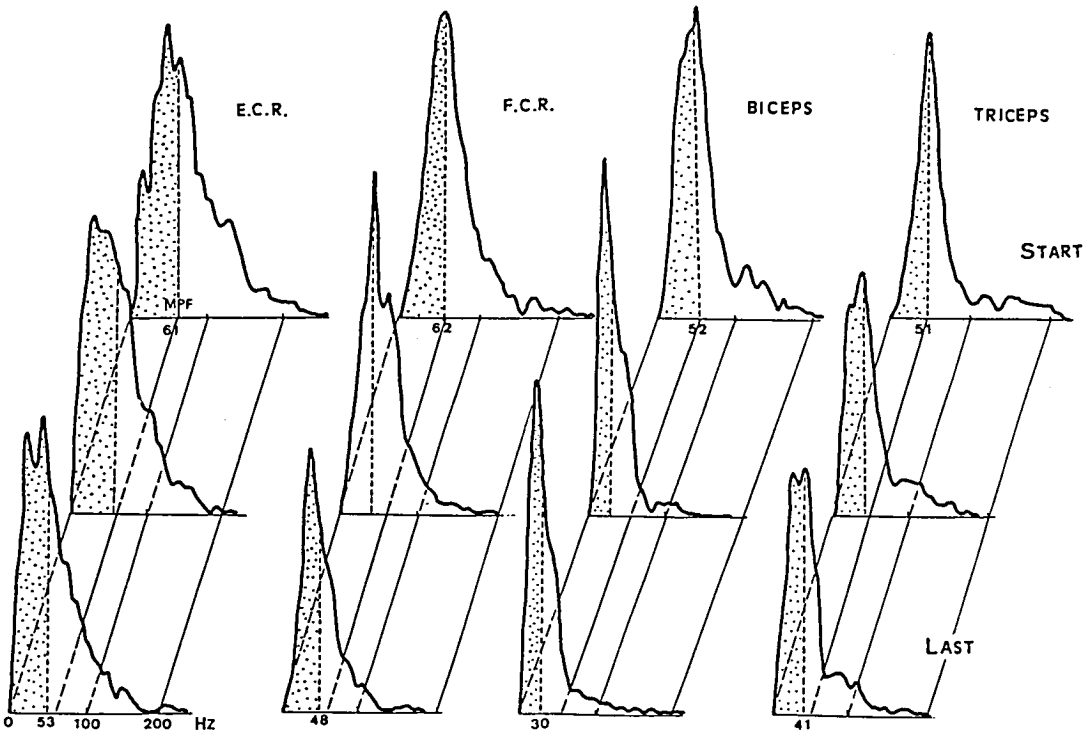


Fig. 2　SHIFT OF MEAN POWER FREQUENCY　(L-G type, 43yrs. female)

IEMGの変化には一定の傾向がみられなかったが、これは全ての被験者に共通していた。すなわち、shiftの量とIEMGの間には何らの相関関係も見出せなかった。

全被験者のMPFのshiftをまとめると、Fig. 3のようになる。太線は各被験者の4筋群のうち、最大の放電量を示した筋のshiftの状態であり、いずれも低周波領域へのshiftを示している。この図でわかる通り上腕三頭筋が8名中4名で最大のIEMGを示しており、作業条件の要因も大きいが、同時に前回の測定で上腕三頭筋を測定しなかったことでshiftを見逃がしていた可能性もあると思われる。Fig. 2に示したL—Gタイプの患者のように4つの筋群全てに低周波領域

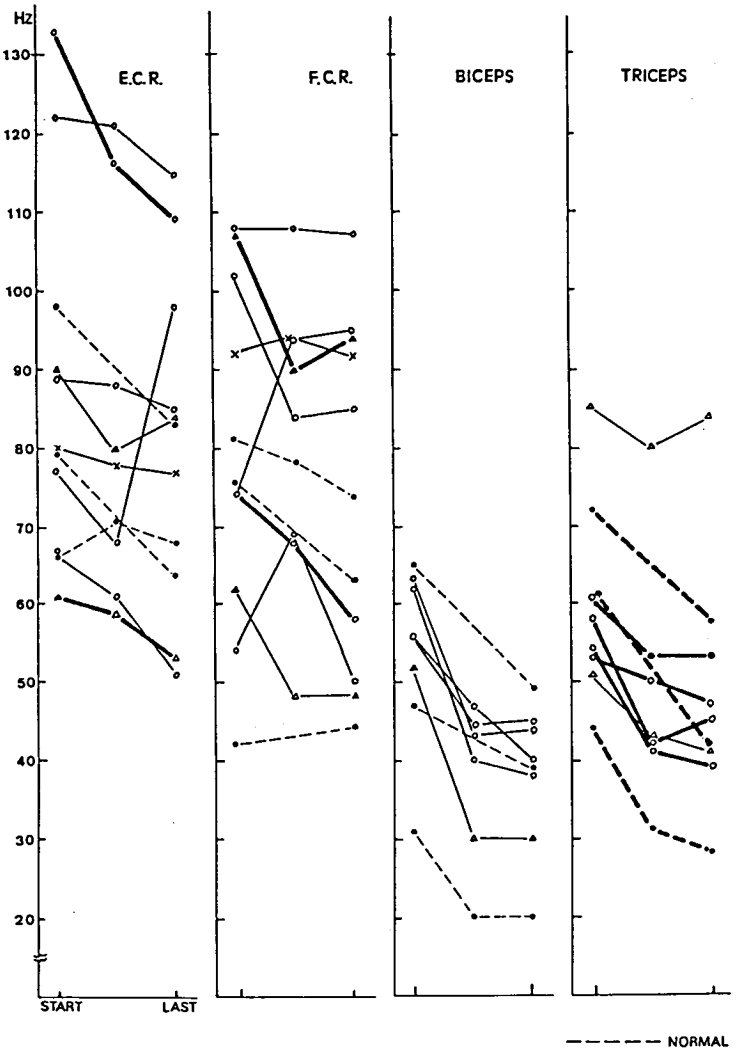


Fig. 3　SHIFT OF MEAN POWER FREQUENCY

へのMPFのshiftが見られた者が半数に達したが、中には逆に高周波領域へshiftしたり、高周波領域へ一端shiftした後、低周波領域へshiftした筋群もいくつかある。それらを個々に例示したのがFig. 4及びFig. 5である。Fig. 4みると、ピークがそのまま移動したのではなく周波数成分に大きな変化がみられる。すなわち、高周波領域の筋の放電量の増加による多相化の状態を呈している。この現象は低周波領域へshiftする前にしばしば認められることが言われている。つまり、筋が疲労してきて、使用されていなかった成分を動員するためであると考えられる。この考えに従えば、さらに継続して筋が使われた場合には、低周波領域へのshiftがみられることになる。これに一応当てはまりそうなデータがFig. 5に示されたpower spectrumの変化である。中間時点では高周波領域の増加があってMPFが右（高周波）に移動した後、高周波領域が完全ではないが減衰し、ピークが低周波領域へ移行している。しかし、これらは同一の被験者の結果ではないし、さらに筋の使用が一定していない場合にも、このような多相化のパターンがみられるので、今回みられた高周波領域へのMPFのshiftが全てこれで説明されたとは言い難い。

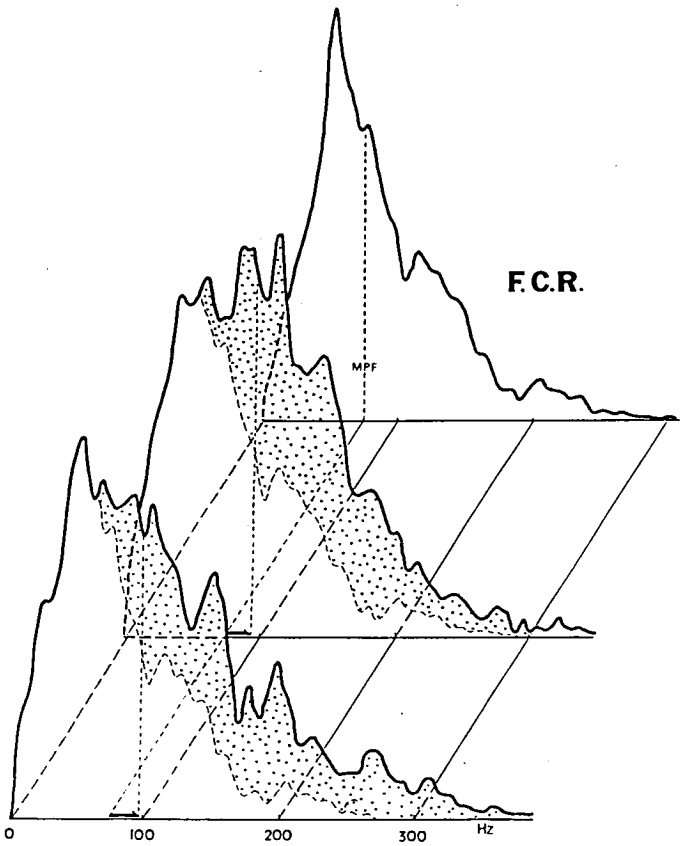


Fig. 4　SHIFT OF MEAN POWER FREQUENCY

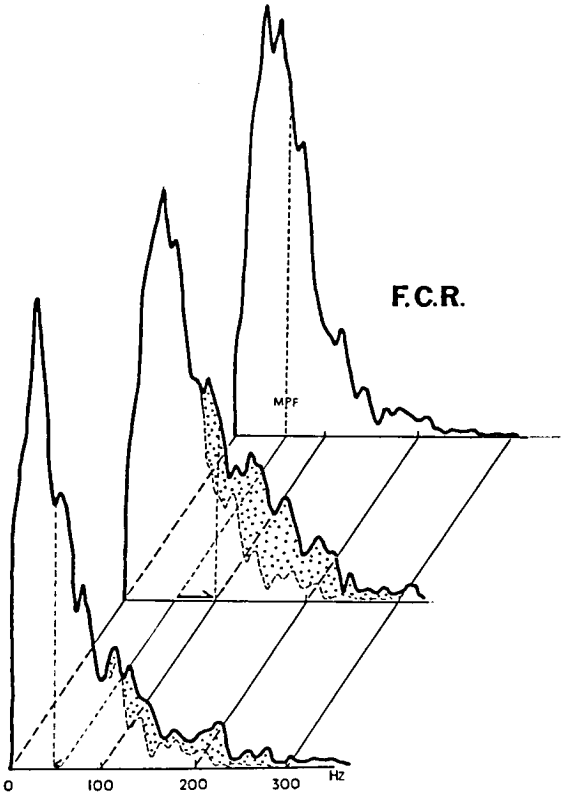


Fig. 5　SHIFT OF MEAN POWER FREQUENCY

〔ま　と　め〕

1．健常者のデータとして疲労現象と共に認められる、表面筋電図における power spectrum 上での MPF の低周波領域への shift という現象が、今回の測定では全ての被験者において、4 筋群中少なくとも 2 群において認められた。患者 8 名中 4 名は 4 筋群全てにおいて低周波領域への shift が認められた。

2．この shift は筋放電量の大きい筋群にはっきりと現われた。

3．しかし、高周波領域への shift がみられたものも幾つかあり、低周波領域への shift への過渡期的な現象とも考えられるが完全には説明しきれていない。

4．shift の変化と IEMG の変化の間には一定の関係は見出せなかった。

5．疾患群間及び疾患群と健常者群との間に MPF の値にはっきりとした差違を見出すことはできなかった（Fig. 3）。

筋強直性ジストロフィー症の末梢神経機能について

ー電気生理学的所見の検討ー

弘前大脳研神経内科
松永宗雄
弘前大第三内科
小森哲夫
馬場正之
青森県立中央病院神経内科
成田祥耕

〔目　　的〕

筋強直性ジストロフィー症（myotonic dystrophy, 以下MD）の筋萎縮や脱力の原因に関しては筋原性に加え末梢神経障害による神経原性の要素の関与も想定されている[1-5]。今回我々は、MDの末梢神経機能を検討することを目的として末梢神経伝導速度やF波の検索を施行した。

〔対象・方法〕

対象はMD 11例（男7例、女4例、平均年齢34.8歳）で、これらは全例耐糖能異常のないことを確認した症例である。被検神経は正中神経、尺骨神経、腓骨神経、脛骨神経、腓腹神経で以下の項目について測定した。すなわち、運動神経伝導速度（MCV）は脊髄～肘間（正中）、肘～手根間（正中、尺骨）、膝～足根間（腓骨、脛骨）を、感覚神経伝導速度（SCV）は指端～手根間（正中、尺骨）手根～肘間（正中、尺骨）、下腿部（腓腹）をそれぞれ測定した。その他に正中神経でF波出現様式、尺骨神経反復刺戟による誘発筋電図を拇指内転筋より導出して検討を加えた。またedrophonium chloride 10㎎静注による誘発筋電図の変化についても検討した。末梢神経伝導速度の測定は通常の方法で行ない、感覚神経伝導速度については逆行性測定法に依った。F波出現様式はこれまでいくつかの機会に報告してきたが[6-8]、F波とM波の振幅比であるF／M比、F波出現潜時のばらつき幅、出現頻度について検討した。反復刺激はHarvey-Maslandの方法に準じて行なった。

〔結　　果〕

1）上肢の末梢神経伝導速度（表1）

表1　筋強直性ジストロフィー症　上肢の神経伝導速度

	MCV	FCV	SCV (w～e)	SCV (f～w)
Median	57.8 ± 6.8	63.1 ± 9.4	66.0 ± 6.7	61.2 ± 10.8*
(control)	(60.9 ± 4.2)	(62.3 ± 3.5)	(65.6 ± 4.5)	(53.9 ± 3.8)
Ulnar	55.4 ± 6.1*		62.4 ± 4.8	59.9 ± 9.5*
(control)	(59.8 ± 4.3)		(62.4 ± 3.7)	(53.6 ± 2.9)

M± SD, ＊：p＜0.01
w：wrist　e：elbow　f：finger

尺骨神経MCVはMDでは正常対照群に比し有意の低下を示した。SCVは遠位部ではMDでは対照群より却って速いという結果をみた。

2）下肢の末梢神経伝導速度（表2）

脛骨神経MCVはMDで有意に低下し、腓骨神経MCVはやや低目であるが対照群と有意差はなかった。腓腹神経SCVは上肢同様MDの方が対照群より速いという結果であった。

表2　下肢の神経伝導速度

	MCV	SCV
Peroneal	47.9 ± 7.9	
(control)	(50.9 ± 4.0)	
Tibial	42.5 ± 4.1*	
(control)	(48.4 ± 3.4)	
Sural		48.2 ± 6.0**
(control)		(42.1 ± 3.1)

＊：p＜0.01　　＊＊：p＜0.001

3）各伝導速度低下の例数（表3）

表3にはMDにおける各神経伝導速度の検索例数とそのうち伝導速度が低下していた例数についてまとめた。MCVは各神経とも低下例がみられたのに対し、FCV, SCVの低下例は僅かであった。

同一segmentにおけるMCVとSCVについて正中、尺骨の両神経でみると、共にMCV低下かつSCV正常の例が、SCV低下かつMCV正常の例より多く、感覚神経より運動神経に障害が強いことを示した（表4）。

表3　神経伝導速度の低下例数

		Median	Ulnar	Peroneal	Tibial	Sural
MCV		4/11	4/11	2/10	6/11	
FCV		2/9	0/4			
SCV	SCVp	1/11	0/10			0/11
	SCVd	1/11	1/10			

（伝導速度低下例数／検索例数）
SCVp：wrist-elbow
SCVd：finger-wrist

表4　神経伝導速度低下症例の分布

正中神経

	MCV正常	MCV低下
SCV正常	5	4
SCV低下	1	1

尺骨神経

	MCV正常	MCV低下
SCV低下	6	4
SCV正常	1	0

4）F波出現様式（表5）

正中神経におけるMCV，FCVがともに正常であったMD 4例について、F波の出現様式を検索した。F波の出現頻度やF／M比は正常対照群と有意な差はなかったが、F波潜時のばらつき（F-chronodispersion）はMDで有意に大であった。

5）尺骨神経反復刺戟による誘発筋電図

MDの8例について検索した。そのうちの4例では、10 Hz刺戟で10箇目の誘発波振幅が最初の90%以下になった。これらの例ではより高頻度刺戟で著しいwaning現象と強直刺戟後に誘発波振幅が低値より次第に回復していく過程がみられた。

Waningを呈した2例と誘発波に変化のなかった1例でedrophonium chloride 10㎎を静注して誘発波の変化の有無を検討した。いずれの例でも静注前の誘発波型と変りがなく、waningの改善もみられなかった。

表5　F波出現様式

	F／M比 (%)	F波潜時幅 (msec)	F波出現頻度 (%)
MD (n＝ 4)	3.0±1.8	7.4±4.0*	37.4±17.4
Control (n＝16)	3.2±0.8	3.0±1.2	44.8±21.6

*：$p<0.01$

〔考　　察〕

MDにおける末梢神経伝導速度測定結果からは、SCVに比しMCVで伝導速度低下例が多く、何らかの運動神経障害が存する可能性が示唆された。例えば上肢を例にとると、正常対照群との統計的対比では尺骨神経MCVのみ有意の低下であったが、低下していた例数は正中神経も同率であった。すなわち、compression neuropathyなどの合併による低下は考え難く、また冒頭にも記した如く耐糖能低下例は検索対象から除外しており糖尿病性ニューロパチーの可能性も否定出来よう。

次にSCVが却ってMDで速かった理由は不明である。今回の検索対象MDの平均年令が35歳、正常対照群がやや年令の高い40歳であったことを考慮に入れても、MCVの結果などから説明し難い現象である。被検者の諸条件も可能な限り一定にしているが、皮膚温の厳密な統制などによ

り更に確認を要する課題といえよう。

また正中神経F波の潜時のばらつき幅が延長していたことも初期の末梢神経障害の存在を強く示唆している。この様な変化は糖尿病[9,10]や尿毒症[11]に伴うニューロパチーの初期像と類似の所見である。

尺骨神経反復刺戟による誘発波の変化は刺戟頻度10 Hz以下では軽度で、高頻度刺戟でMDの半数例にWaningがみられた。この事実のみで直ちに異常と判定し得るか否かは論議の分かれるところであるが、edrophonium testは陰性であり神経筋接合部以外での問題の可能性も考えられる。

〔ま と め〕

1）筋強直性ジストロフィー症11例の正中神経、尺骨神経、腓骨神経、後脛骨神経、腓腹神経で伝導速度を測定した。MCV, FCVは20～55%の例で低下を示したのに比べSCVは10%以下の例でのみ低下を示した。

2）正中神経のMCV, FCVが正常の4例でF波出現様式を観察したところ、潜時ばらつき幅延長が3例にみられた。

3）尺骨神経反復刺激による誘発筋電図を8例で記録した。4例で誘発波振幅の有意な低下を認め、これらの強直刺激後には誘発波振幅が低値より次第に回復していく過程がみられた。Edrophonium chloride投与後にも有意な変化はみられなかった。

〔文　　献〕

1）Kalyanarran K, Smith BH et al: Evidence for neuropathy in myotonic muscular dystrophy. Bull Los Angeles Neurol Soc 38:188, 1973

2）Caccia MR, Negri S et al : Myotonic dystrophy with neural involvement. J Neurol Sci 16:253, 1974

3）Ballantyne JP, Hansen S: New methods for the estimation of the number of motor units in muscle. 2. Duchenne, limb-girdle and myotonic muscular dystrophies. J Neurol Neurosurg Psychiat 37:1195, 1974

4）Panayiotopoulos CP, Scarpalezos S : Dystrophia myotonica. Peripheral nerve involvements and pathogenetic implications. J Neurol Sci 27 : 1, 1976

5）鳥居順三：筋緊張性ジストロフィーの電気生理学的所見、第24回日本神経学会抄録集、1983、p 8

6）小森哲夫、成田祥耕ら：痙性脊髄麻痺患者におけるF波の性質。臨床神経21：517、1981

7）松永宗雄、成田祥耕ら：F波の臨床応用、臨床脳波25：83、1983
8）小森哲夫、F波出現様式の研究—特に一次運動ニューロンおよび末梢運動神経障害時について— 脳波と筋電図11：107、1983
9）Narita S, Komori T et al: F-wave studies in patient with diabetes mellitus. Excerpta Medica, International Congress Series No 581, 1982, P125
10）成田祥耕、馬場正之ら：糖尿病患者のF波伝導速度、糖尿病性神経障害、後藤由夫ら編、文光堂 東京1979、p 70
11）Panayiotopoulos CP, Scarpalezos S: F-wave studies on deep peroneal nerves. Part 2. 1. Chronic renal failure, 2. Limb-girdle muscular dystrophy. J Neurol Sci 31:331, 1977

筋ジストロフィー症における中枢神経異常についての検討

国立療養所宮崎東病院　井上謙次郎
年森啓隆
宮崎医科大学第3内科　鶴田和仁

〔目　　的〕

昨年の当班会議において我々は筋ジストロフィー症における短潜時体性感覚誘発電位（以下短潜時SEP）の検討を行い、福山型（以下FCMD）1例にN_{13-20}の延長とN_{20}の振幅低下を認め、またDuchenne型（以下DMD）1例にN_{13-20}の延長傾向を認め中枢伝導の異常が考えられると報告した[1)]。

今回我々は症例数をふやし、知能検査、短潜時SEP、脳波、頭部CTスキャン、髄液蛋白の検査を行い筋ジストロフィー症の中枢神経異常について検討した。

〔方　　法〕

国立療養所宮崎東病院入院中の進行性筋ジストロフィー症DMD 14例、7～20歳　平均　12.6歳、Becker型2例、6歳　17歳　平均11.5歳、FCMD 3例、男1例　女2例、8～18歳　平均13.0歳の19例を対象とした。

知能検査はWechsler Intelligence Scale for Childen (WISC) あるいはWISC—Rを行い、全IQ (FIQ)、言語性IQ (VIQ)、動作性IQ (PIQ) を求めた。短潜時SEPは昨年と同じ方法で行った。刺激は手根部正中神経を0.2 msecの矩型波を用い、拇指のtwitchがおこる強さで10/3 Hzの頻度で行い、導出は基準電極として10—20法のFzにおき、これに対し関電極として、刺激と対側頭皮上感覚野、同様に乳様突起上、第2、第7頸椎棘突起上Erb点及びElbowにそれぞれ直径1 cmの皿電極をおいた。平均加算回数は200～400回とした。N_9、N_{13}、N_{20}を同定しN_{9-13}、N_{13-20}（CCT:Central Conduction time）を求めた。髄液は免疫比濁法、レーザーネフロメトリーを行い、髄液蛋白、Prealbumin、IgG—albumin index＝〔IgG (CSF) × albumin (serum) / IgG (serum) × albumin (CSF)〕、Transferrinを求めた。

他に脳波および頭部CTスキャンを行った。

〔結　　果〕

DMDとBecker型で知能検査を行った。FCMDでは知能障害高度のため検査不能であった。図1に結果を示した。DMDでFIQは89.6±21.8と低く80以下は4例であった。VIQ＞PIQは

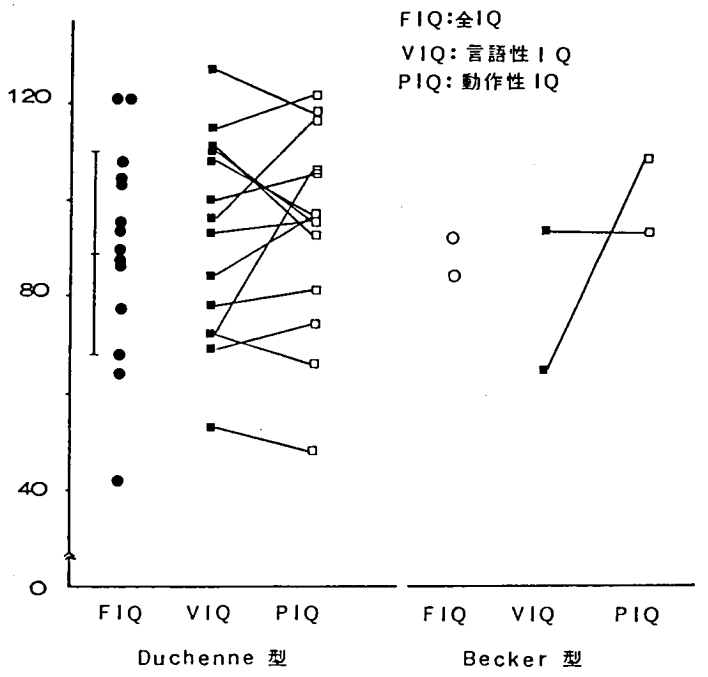


図1　筋ジストロフィー症における知能検査 WISC(—R)

6例、VIQ＜PIQは7例であった。VIQとPIQとの有意差はなかった。Becker型のFIQは92と84であった。

短潜時SEPでCCTを求めたが、成人では、$\bar{x}$±2 SD＝5.7±1.0msec、正常対照平均年齢11.8歳では$\bar{x}$±2 SD＝5.9±1.2msecであった。DMDのCCTは$\bar{x}$±SD＝5.9±0.5msecであり、2例で6.9msecと7.0msecと延長傾向を認めた。FCMDでは、1例で7.5msecと延長とN_{20}振幅低下が認められた（図2）。

FIQとCCTの相関は各型とも認められなかった（図3）。

脳波は、DMD 13例中7例、Becker型2例中1例、FCMD全例に異常を認めた。脳波異常の有無とCCTとの相関は認められなかった（図4）。

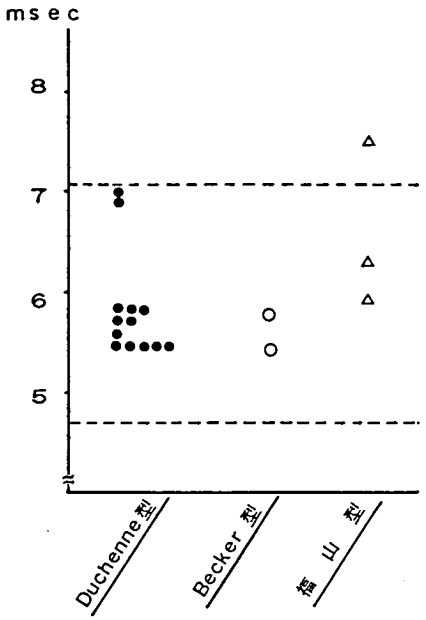


図2　筋ジストロフィー症各型における短潜時SEP(CCT)

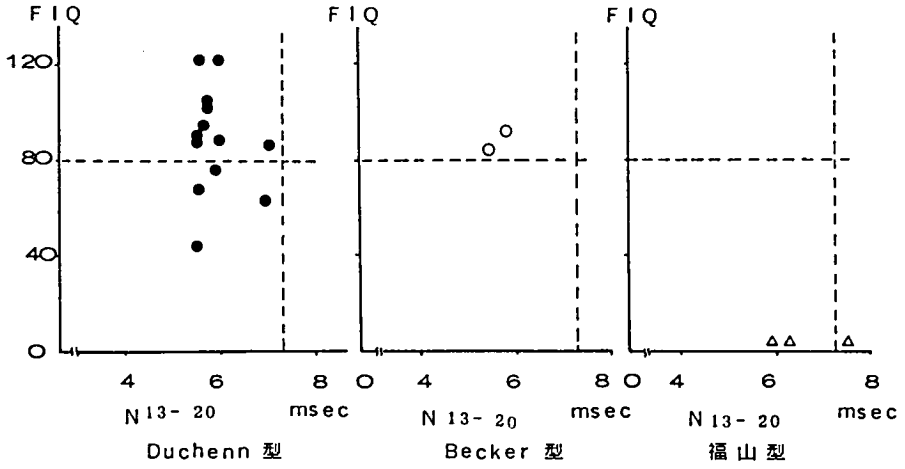


図3　FIQと短潜時SEP(CCT)との関係

頭部CTスキャンでは、FCMD 2例に頭蓋変形、1例に透明中隔のう胞を認めた。

髄液蛋白分画について図5に示したが、髄液蛋白はDMDで23.7±7.5mg／dl、またBecker型、FCMDも正常範囲であった。IgG—albumin indexはDMDで0.37±0.12とやや低値であり、1例では0.65とやや高値であった。Prealbuminは DMDで5.2±2.2%であり、10%以上の高値はDMD 1例とFCMDの1例であった。Transferrinは DMDで1.68±0.39mg／dlであった。

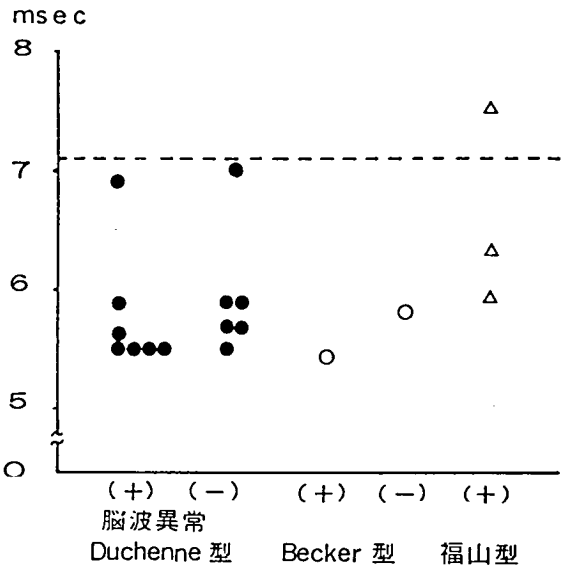


図4　脳波異常の有無と短潜時SEP(CCT)との関係

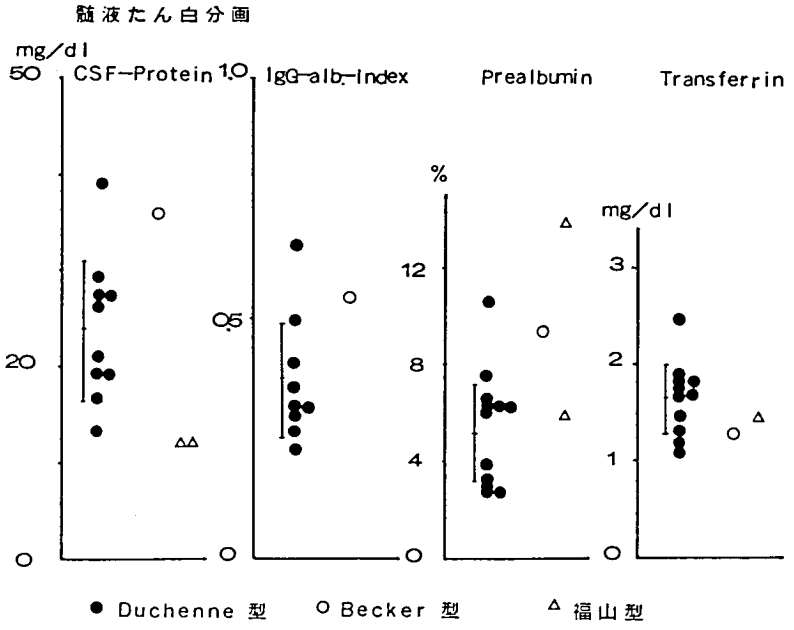


図5　筋ジストロフィー症の髄液蛋白

〔考　　察〕

DMDの知能テスト結果について河野ら[2]は392例でFIQは86.8±19.5と低く、PIQに対しVIQが有意に低いと報告している。また昭和58年度当研究班班会議でも宮内ら[3]は、DMDで高度知能障害例の頻度が高く、生因について二次的なものは考え難いと報告している。我々の成績でもDMDのFIQは低く同様の結果を得た。知能障害が一次的なものか否かについては今回検討を加えなかったが、生因については、妊娠経過、分娩異常、両親同胞の知能あるいは剖検例について検討などが必要である。

短潜時SEPについて、N_9は上腕神経叢、N_{13}は頸髄後索ないし延髄、N_{20}が大脳皮質感覚野と考えられている[4)5)6)]。我々はN_{13-20}（CCT）を中枢伝導の指標と考えた。DMDの2例で、CCTの延長傾向を示し中枢伝導の異常が考えられた。今回福山型については頭部CTスキャンの異常、特に白質のCT値については検討を加えなかったが、福山ら[7]によるとFCMDの44%に白質のX線低吸収域を認めておりCCTとの関連でこの点に留意しさらに検討する必要がある。

髄液蛋白について高瀬ら[8]は、Prealbuminの増加が脳の萎縮、変性崩壊過程が行なわれる時に増加すると報告し、平瀬ら[9]はDMDでPrealbuminの増加を報告している。我々の症例で10%以上の増加は、DMDとFCMDのそれぞれ1例ずつであった。

IgG—albumin indexは、Delpec[10]は0.85、Olssonら[1]は0.66を正常上限とし、Tabblingは0.34～0.58を正常域としている。我々の成績でDMDは0.37±0.12とやや低い傾向にあると考えられた。

Transferrinは、高瀬ら[8]によると11%以下を減少とみなすと変性疾患、脳腫瘍、脳萎縮性疾患に減少が見られたと報告している。我々の成績ではDMDで7.3%と減少しており中枢神経系障害を示唆すると考えられた。

〔ま　と　め〕

(1)筋ジストロフィー症でIQの低値や脳波異常が高率に認められた。

(2)短潜時SEPで、CCTの延長傾向をDMD 2例で認め、FCMD 1例でCCTの延長とN_{20}の振幅低下を認め中枢神経系の異常が示唆された。IQや脳波異常との相関はなかった。

(3)髄液蛋白は、IgG—albumin　indexでDMD 1例で軽度高値、PrealbuminはDMD 1例、FCMD 1例で10%以上の高値であり、Transferrinは各型とも低値であり中枢神経系の異常が示唆された。

〔文　　献〕

1）井上謙次郎、年森啓隆ら：筋ジストロフィー症におけるShort Latency SEPの検討、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、厚生省昭和57年度研究報告書331, 1983

2）河野慶三、片山幾代ら：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の知能＝WISCによる解析＝．医学のあゆみ 97：238, 1976

3）宮山光男ら：Duchenne型筋ジストロフィー症における知能障害—とくに、5家系5症例の高度知能障害例—．昭和58年度当班会議

4）Cracco,R .Q . : The initial positive potential of the humann scalp—recorded somatosensory evoked response. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 32：623, 1972

5）Cracco,R, Q. and Cracco, J. B. :Somatosensory evoked potential in man: far field potentials. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 41：460, 1976.

6）辻貞俊 柴崎浩：体性感覚誘発電位．臨床検査 25：1276, 1981

7）福山幸夫 大澤真木子ら：筋ジストロフィー症の頭部コンピーター断層撮影所見．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、厚生省昭和55年度研究成果報告書 176. 1981

8）高瀬貞夫 吉田紀明ら：髄液免疫グロブリン、日本臨床．31：1005, 1973.

9）平瀬努、川崎渉一郎ら：筋ジストロフィー症の頭部像および髄液蛋白について、最新医学．38：1178, 1983.

10）Delpech,B. and Lichtblau,F, :Etude quantitive des immunoglobulines G del' albumine de liquide Céphalo—rachidien. Clin. Chim. Acta 37：15, 1972

11）Olsson,J. E. and Petterson,B. :A comparison between agar gel electrophoresis and CSF serum quotoients of IgG and albumin in neurological disease. Acta Neurol. Scand. 53：308, 1976.

12）Tibbling,G. ,Link,H. et al :Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37：385, 1977.

プロジェクトⅣ

病理組織および剖検例の検討

筋ジストロフィー症における舌の形態学的・組織学的研究

国立療養所八雲病院　　篠田　実
佐々木公男、　永岡　正人
中根　一好

〔目　　的〕

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（DMD）および福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）は四肢筋のみならず顔面筋も障害され、また、舌が肥大する事実が以前から注目されているが、舌の形態および舌筋の組織学的所見について記載された報告は少ない。

今回我々は、DMDとFCMDについて舌の形状および内舌筋の組織病理所見について検討したので報告する。

〔対象と方法〕

対象は1975年から1982年までに当院で死亡したDMD 13例とFCMD 4例の舌で、対照として7例（脳性麻痺6例、精薄1例）の舌を用いた（表1）。剖検時採取した舌を10%ホルマリンで固定したものについて、西嶋ら[1]の分類に従って舌の外形、舌溝の型、舌正中溝の著明度および舌の外形長（外形わん曲の長さと幅）について検索を行なった。舌の外形長の計測は14歳以上の男子を対象とし、外形わん曲の長さは舌先端から喉頭蓋基底部までのわん曲長を、また、外形わん曲の幅は左右の口蓋舌弓の舌体に移行する部分において計測した。内舌筋の組織学的検索のためには舌の矢状断と前額断を行ない、パラフィン包埋したものから

表1　症例の臨床的所見

No.	病名	死亡時年齢	死因	障害度	歩行不能年齢	顔面筋脂肪性肥大	舌肥大	開口(舌正中溝)
1	DMD	16	心不全	8	12	+	+	+
2	DMD	17	心不全	8	9	+	+	?
3	DMD	18	呼吸不全	8	9	+	+	?
4	DMD	21	呼吸不全	8	11	+	+	+
5	DMD	19	腸閉	8	7	+	+	?
6	DMD	18	呼吸不全	8	8	+	+	?
7	DMD	14	呼吸不全	8	8	+	+	+
8	DMD	17	心不全	8	8	+	+	+
9	DMD	18	呼吸不全	8	10	+	+	+
10	DMD	18	呼吸不全	8	8	+	+	?
11	DMD	14	呼吸不全	7	8	+	+	+
12	DMD	16	呼吸不全	8	9	−	+	+
13	DMD	23	呼吸不全	8	10	+	+	+
14	FCMD	20	心不全	8	歩行不能	+	+	+
15	FCMD	22	心不全	8	歩行不能	−	+	+
16	FCMD	12	窒息	7	歩行不能	+	+	+
17	FCMD	6	肺炎	8	歩行不能	±	+	−
18	Control (C.P.)	17	心不全					
19	Control (C.P.)	17	心不全					
20	Control (C.P.)	16	肺炎					
21	Control (C.P.)	7	肺炎					
22	Control (C.P.)	15	心不全					
23	Control (M.R.)	19	呼吸不全					
24	Control (C.P.)	19	心不全					

切片を作製し、H.E.染色、 Masson-Trichrome染色およびVan-Gieson染色を行なった。舌の肥大について定量的に検討する目的で、DMDおよびFCMDの一部の症例について接眼ミクロメータを用いて上縦舌筋の筋線維直径を測定した。

〔結　　果〕

1．舌の外形：DMDは広U字型が最も多く6例（46.2%）、次いで円型3例（23.1%）、U字型とV字型はそれぞれ2例（15.4%）ずつ認めた。FCMDは円型2例（50.0%）、広U字型とU字型がそれぞれ1例（25.0%）ずつを占めた。対照はV字型が5例（71.4%）、U字型が2例（28.6%）であった（表2）。広U字型と円型を合わせるとDMDで69.3%、FCMDで75.0%を占めた。対照はこの両型ともみられなかった。肉眼的にはDMD、FCMDともに舌が大きく、厚みも対照に比して増している様に見うけられた。図1にDMDの舌を示した。

表2　舌の外形

	狭U	U	広U	円	V
DMD (13例)	0	2(15.4%)	6(46.2%)	3(23.1%)	2(15.4%)
FCMD(4例)	0	1(25.0%)	1(25.0%)	2(50.0%)	0
Control(7例)	0	2(28.6%)	0	0	5(71.4%)

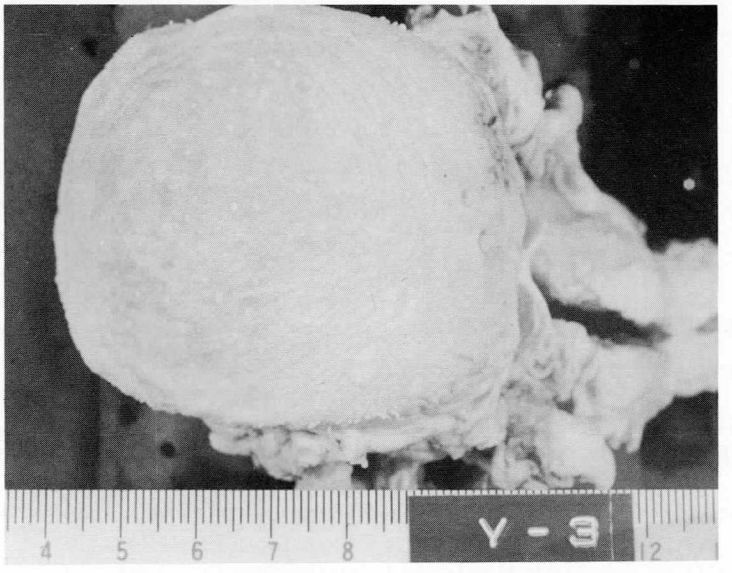


図1．舌の肉眼写真。DMD。広U字型、縦溝型、正中溝なし。

2．舌溝の型：DMDは混乱溝型が最も多く6例（46.2%）、次いで縦横溝型と縦溝型が3例ずつ（23.1%）で、周縁溝型は1例（7.7%）と少なかった。FCMDは縦横溝型と横溝型が2例ずつみられた。対照は横溝型が多かった（表3）。

3．舌正中溝の著明度：舌正中溝を欠くものがDMD 6例中4例（66.7%）に認められた。FCMDは舌の前1/3に存在するものが2例中全例に認められた（表4）。

表3　舌溝の型

	無舌溝	縦溝	縦横溝	横溝	混乱溝	周縁溝	格子状溝
DMD (13例)	0	3(23.1%)	3(23.1%)	0	6(46.2%)	1(7.7%)	0
FCMD(4例)	0	0	2(50.0%)	2(50.0%)	0	0	0
Control(7例)	0	1(14.3%)	1(14.3%)	4(57.1%)	1(14.3%)	0	0

表4　舌正中溝の著明度

	無	後1/3	前1/3	前2/3	前1/3,後1/3	全
DMD (6例)	4(66.7%)	1(16.7%)	0	0	1(16.7%)	0
FCMD (2例)	0	0	2(100%)	0	0	0
Control(4例)	1(25.0%)	1(25.0%)	0	0	1(25.0%)	1(25.0%)

4．舌の外形長（表5）

(1) 舌の外形わん曲の長さ：舌の長さの平均はDMD 122.1±11.8mm、FCMD 112.0±5.7mm、対照98.3±13.9mmであった。対照に比してDMDは約24%、FCMDは約14%の長さの平均値の増加を認めた。対照の平均値以下のものはDMDの1例のみであった。DMDと対照について長さの平均値の差のt-検定を行ない、有意水準1%で有意差を認めた。

表5　舌の外形わん曲の長さと幅

	長さ (mm)		幅 (mm)	
	平均±S.D.	最小～最大	平均±S.D.	最小～最大
DMD (12例)	122.1±11.8*	97～140	65.6±5.2**	58～72
FCMD (2例)	112.0±5.7	108～116	69.0±7.1	64～74
Control(4例)	98.3±13.9*	89～119	54.8±4.4**	50～59

*P<0.01　　**P<0.005

(2) 舌の外形わん曲の幅：舌の幅の平均値はDMD 65.6±5.2㎜、FCMD 69.0±7.1㎜、対照54.8±4.4㎜であった。対照に比してDMDは約20%、FCMDは約26%の幅の平均値の増大を認めた。DMD, FCMDともに対照の平均値以下のものは存在しなかった。DMDと対照について同様にして幅の平均値の差を検定し、有意水準0.5%で有意差を認めた。

5．内舌筋の組織所見：DMDは線維化と筋線維の大小不同が軽度ないし中等度にみられたが、脂肪浸潤は軽度であった。肥大筋線維と硝子様変性も比較的多く認められたが、中心核はさほど多くなかった（図2）。 FCMDは線維化が比較的強くみられ、軽度ないし中等度の脂肪浸潤、筋線維の軽度の大小不同および硝子様変性がみられた（図3）。これらの変化は舌の表層部に近いところでは軽く、深部に進むにつれて強くなる傾向がみられた。しかし、線維化や脂肪浸潤は、DMD FCMDともに四肢筋に比して軽度であった。舌の肥大の程度と内舌筋の組織変性の強さとは必ずしも一致しなかった。DMDとFCMDの比較では、筋線維の大小不同がDMDにより強く認められ、肥大筋線維の存在もDMDに多い様に見うけられた。それに対して、線維化と脂肪浸潤はFCMDにおいてより強く認められた。内舌筋のなかではFCMDの横舌筋と垂直舌筋の変化が比較的目立った（表6）。

上縦舌筋の直径ヒストグラムを作製したが、DMDの1例を除いて、ほとんどの症例で1峰性を示した（図4）。DMDの筋線維直径は最小5.0μから最大57.5μまでかなりの幅があり、平均直径も22.6μと対照より少し大きく、肥大筋線維の存在が確められた。FCMDは筋線維の直径のばらつきは少なく、平均直径は17.8μで対照とほとんど差がみられなかった。

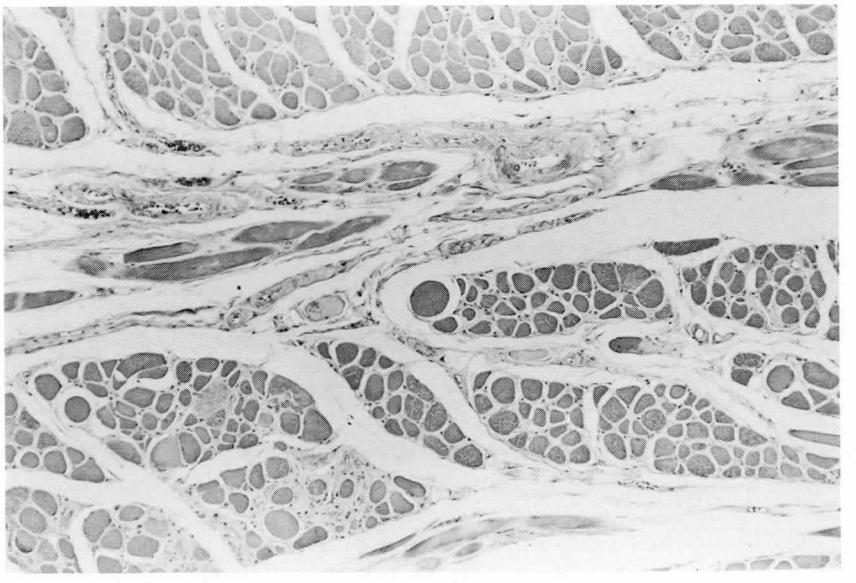


図2．舌の組織像。DMD。線維化、筋線維の大小不同。H. E. 染色×85

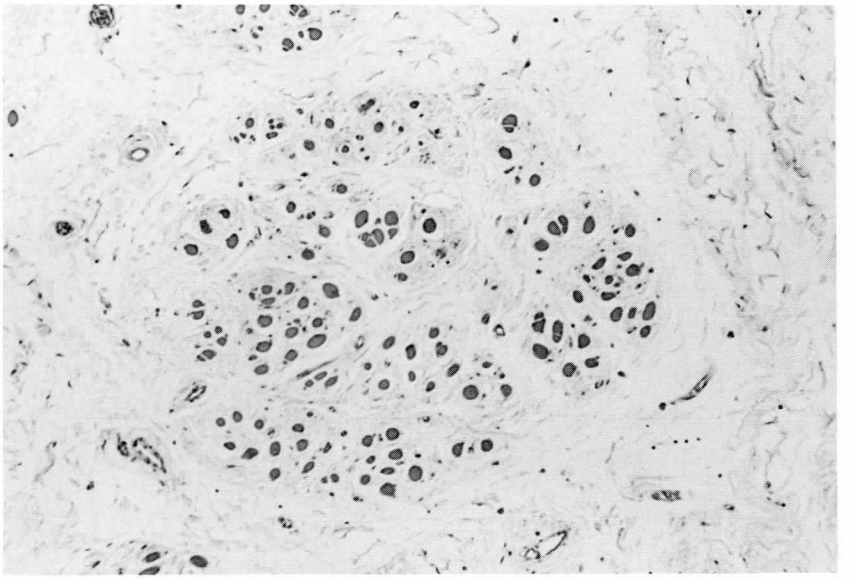


図3．舌の組織像。FCMD。線維化、脂肪浸潤、筋線維の大小不同。H. E. 染色×110

表6　Histological findings of intrinsic muscles of the tongue

(1) DMD

	Fibrosis	Fiber size variability	Fatt infiltration
Sup. longitudinal m.	+~卄	+~卄	+
Inf. longitudinal m.	+~卄	+~卄	+
Transverse m.	+~卄	+~卄	+
Vertical m.	+~卄	+~卄	+

(2) FCMD

	Fibrosis	Fiber size variability	Fatt infiltration
Sup. longitudinal m.	+~卄	+	+~卄
Inf. longitudinal m.	+~卄	+	+~卄
Transverse m.	卄	+	+~卄
Vertical m.	卄	+	+~卄

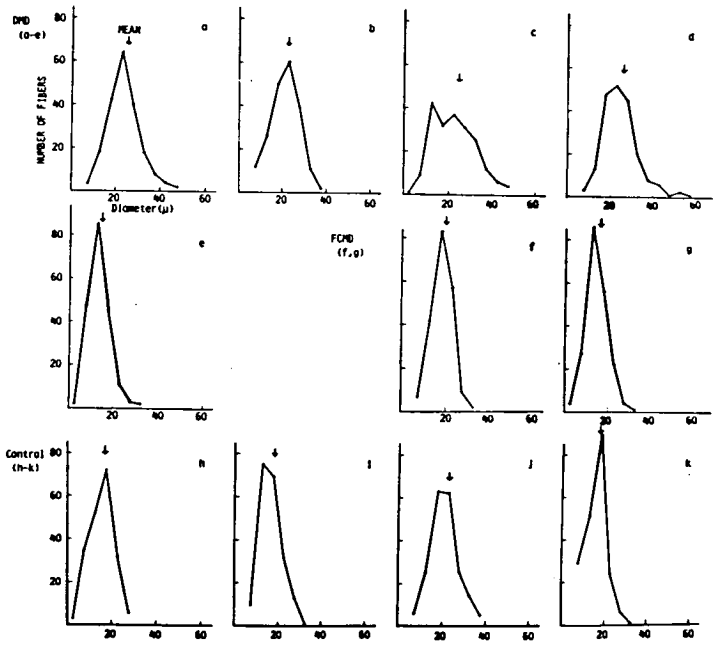


図4　Histogram of fiber diameter of the superior longitudinal muscle

〔考　　察〕

DMDにおいて巨舌または舌の肥大を指摘したものは藤野ら[2]の他数例[3～6]の報告があるが、舌の組織所見に関する報告は極めて少なく、手もとの文献では藤井ら[7]の報告のみである。FCMDの舌肥大についてはMurakami et al[8]、福山ら[9]の報告がある。

DMDやFCMDの舌の外形に関する記載はほとんどが巨舌や舌肥大という記載にとどまっており、今回我々が用いたような分類による外形の記載は最初と思われる。対照として用いた舌はV字型が多かったが、西嶋ら[1]の11～15歳の健康人の報告ではU字型が最も多く51%、広U字型は33%、円形は11%であった。従ってDMDとFCMDの舌は全体に円みを帯びて拡大していることが予測された。

DMDの舌溝の型についても健康人との間に差があることが推測された。また、DMD、FCMDともに舌正中溝が消失ないし不明瞭になる傾向がみられた。

舌の外形わん曲の長さと幅の計測値より、DMDは今回対照として用いた症例や健康人の値と比べて長さの増加がより著明で、FCMDは幅の増大が比較的目立った。しかし、DMD, FCMDともに長さと幅の増大傾向は明らかであり、体積は測定していないものの舌肥大が存在することが定量的に明らかとなった。

DMDの内舌筋の組織所見について、藤井ら[7]は中心核の増加、筋線維の大小不同、間質の増加および肥大筋線維の存在を認めているが、四肢筋に比して舌筋の変化は軽いと述べている。今回の我々の結果においても中心核の増加はみられなかったが、ほぼ同様の所見が得られ、DMDとFCMDの舌筋の変化は四肢筋にみられる初期病変に類似していると考えられた。

主にDMDでみられる腓腹筋の仮性肥大は組織学的に脂肪浸潤、結合織の増加および真の筋線維の肥大によるものと一般には考えられている[10]。今回の舌の組織所見からは、DMDとFCMDの舌肥大の原因として間質の結合織の増加と脂肪浸潤が主体を成し、肥大筋線維の影響も多少存在するものと考えられ、腓腹筋の仮性肥大と類似の病態を示すことが疑われた。

〔ま と め〕

DMDとFCMDの舌肥大が定量的に明らかにされた。この舌肥大は間質の結合織の増加と脂肪浸潤に筋線維そのものの肥大が加わって生じるものと思われた。

〔文　　献〕

1）西嶋典夫、西嶋正典ら：アイヌ及び日本人舌形態の人類学的観察、信州医誌　5：387、1956

2）藤野　博、中富憲次郎ら：進行性筋ジストロフィー症の歯科学的研究（第1報）、口科誌　19：372、1970

3）古川哲雄：筋ジストロフィーのはなし、歯界展望　38：786、1971

4）Ardran GH, Hamilton A et al: Enlargement of the tongue and changes in the jaws with muscular dystrophy. Clin. Radiol. 24: 359, 1973

5）長谷川満男、川崎孝一ら：筋ジストロフィー症罹患者の歯列に関する研究、第1報　歯列弓の形態について、口科誌　25：172、1976

6）福山幸夫、斉藤加代子ら：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の顔面筋罹患、「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54年度報告書　1979、P239

7）藤井舜輔、細川晋一ら：Duchenne型筋ジストロフィー症における筋罹患重症度の分布について、「筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究」昭和54年度報告書　1979、P119

8）Murakami T, Konishi Y et al: Congenital muscular dystrophy associated with micropolygyria—report of two cases. Acta Path. Jap. 25: 599, 1975

9）福山幸夫、穴倉啓子ら：福山型進行性筋ジストロフィー症の一剖検例、「筋ジストロフィー

症の疫学・臨床および治療に関する研究」昭和56年度報告書　1981、P301
10) Rowland LP, Layzer RB: X-linked muscular dystrophies. In Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, vol 40, Diseases of muscle. Part l, North-Holland Pub Co, Amsterdam 1979, P349

病理組織および剖検例の検討

骨格筋再生のオートラジオグラフィーによる解析

徳島大学・第1病理　　檜澤一夫
四宮禎雄
古林英香

〔目　　的〕

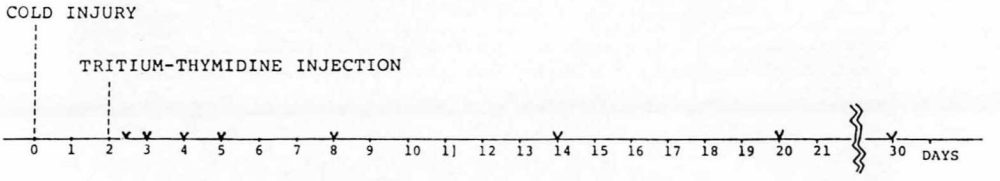
近年になって骨格筋は旺盛な再生能力を有することが知られた。しかし筋芽細胞の由来、再生の到達度・完成度についてはその知見は未だ十分でない[1)]。今回私達は再生筋が完全に成熟しうるかどうかを確認するために実験を行った。

〔方　　法〕

幼若Wister系ラット8匹を用い、腓腹筋を露出し、Fig1.のごとくドライアイス小片（4mm径）を1分間接触して凍傷・壊死を起こさせた。凍傷2日後に^{3}H-thymidine 1匹当り0.5m Ciを腹腔内注入、続いて表(1)に示すように凍傷後2、3、4、5、8、14、20および30日にそれぞれ傷害筋を採取した。凍傷2日後のものは^{3}H-thymidine注入2時間後に採取した。パラフィン

包埋、4 μ切片を作製しHematoxylin-eosin染色標本での一般組織像の観察とともにオートラジオグラフィー用乳剤（NR-M2）にdipping後25日間の露光を行い、ラベルされた細胞の出現状況を検索した。

表1



〔結　　果〕

(1) 一般組織像：ドライアイス接触後速かに筋束を貫通する約1㎝幅の完全凝固壊死巣が形成された（Fig.2）。凍傷2日後では滲出・新生血管・線維芽細胞増生による肉芽組織が出現し、この部に好塩基性細胞質を有する円型・紡錘型細胞が多数見られ、これは筋芽細胞と考えられた。筋芽細胞は残存した筋鞘内外にあり、長軸はもとの筋束と平行に走行している（Fig.3）。凍傷3日後

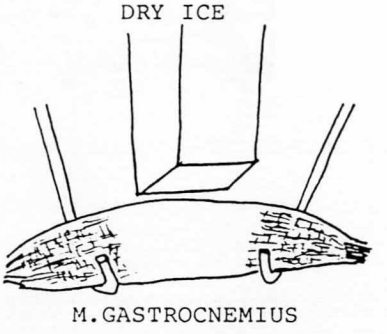


Fig. 1

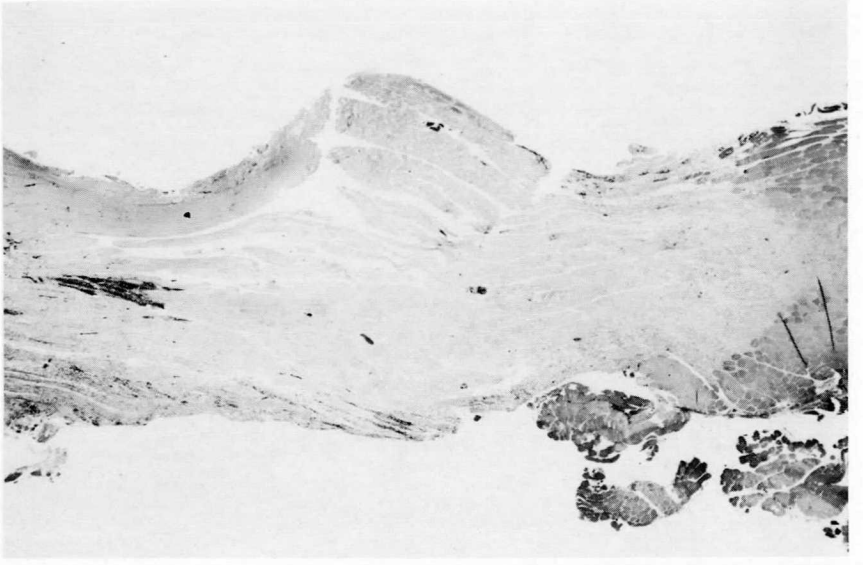


Fig. 2

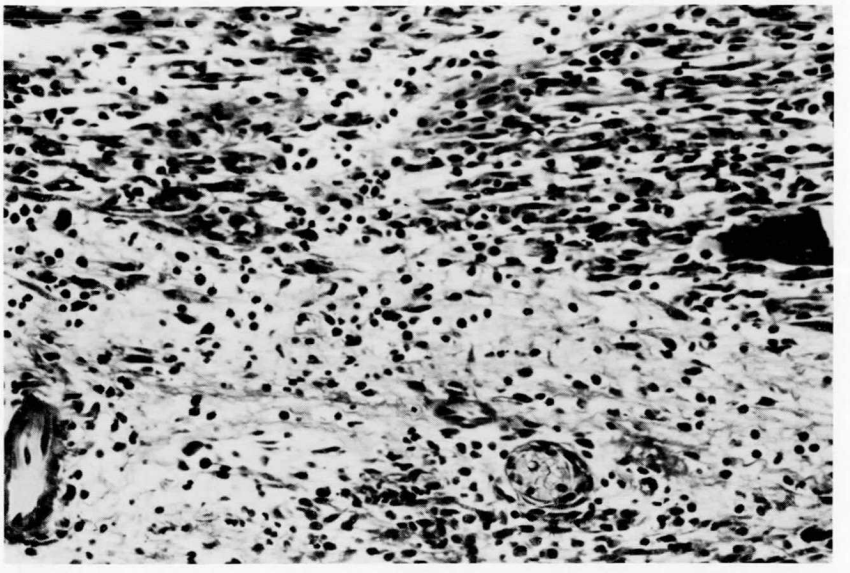


Fig. 3

には筋芽細胞の細胞質の増加とともに、その融合・筋管の形成が見られている（Fig.4）。凍傷4日後では再生・肉芽組織帯は壊死巣の中心に向って移動し、壊死巣の縮少・再生帯の拡大が見られる。再生帯の健常側では筋管の成熟と延長が認められ、最外層には未熟ながら好塩基細胞質内に横紋を持った筋線維も出現している。壊死巣近傍の再生・肉芽帯では幼若円型細胞・紡錘型細胞の活発な増殖が続いている。以後中心部の壊死巣はかなり速かに縮少し、凍傷14日後で壊死



Fig. 4

は消失し線維性組織で置換されている。線維性組織に接して核鎖を持つ未熟な筋線維が多数認められる。凍傷20日以降ではドライアイス接触面の小瘢痕を除いて壊死巣は成熟した再生筋で完全に置換している。再生筋は若干の大小不同とともに中心核を有するものも散見される。間質成分はやや増加している（Fig.5）。



Fig. 5

(2) オートラジオグラフィーの所見：凍傷2日後、^{3}H-thymidine注入2時間後では再生肉芽層にラベルされた細胞は全く見られない。凍傷3日後、^{3}H-thymidine 注入24時間後では増殖している細胞の多くの核に^{3}H-thymidineの取り込みが観察される。取り込んでいる細胞は肉芽・再生層全域に分布し、筋芽細胞のみならず組織球、線維芽細胞、血管内皮細胞が含まれている。凍傷4日後、^{3}H-thymidine注入2日後には間質成分の核とともに筋管へと分化した細胞の核に取り込みが見られる（Fig.6）。凍傷5日後、^{3}H-thymidine注入3日後になると、健常部寄りすなわち早くから起っていた再生層では延長・成熟した筋管に^{3}H-thymidineの取り込みが見られるが壊死巣近くの幼者円型ないし紡錘型細胞が増殖している部位ではラベルされている細胞はほとんど見られない。これは^{3}H-thymidineを注入した3日前に活発に分裂・増殖していた部分に限局して^{3}H-thymidineの取り込みがあると判断される像である。凍傷8日後、^{3}H-thymidine注入6日後ではラベルされた核が結合織以外に、かなり成熟した筋線維の中心および筋鞘下に見られている。凍傷14日後、^{3}H-thymidine注入12日後以降では完全に成熟した筋線維の筋鞘下の核に取り込みが見られる（Fig.7）。凍傷2日後^{3}H-thymidine注入時に再生・肉芽層で^{3}H-thymidineを取り込んだ筋芽細胞が完全な筋線維へ分化したことを示している。

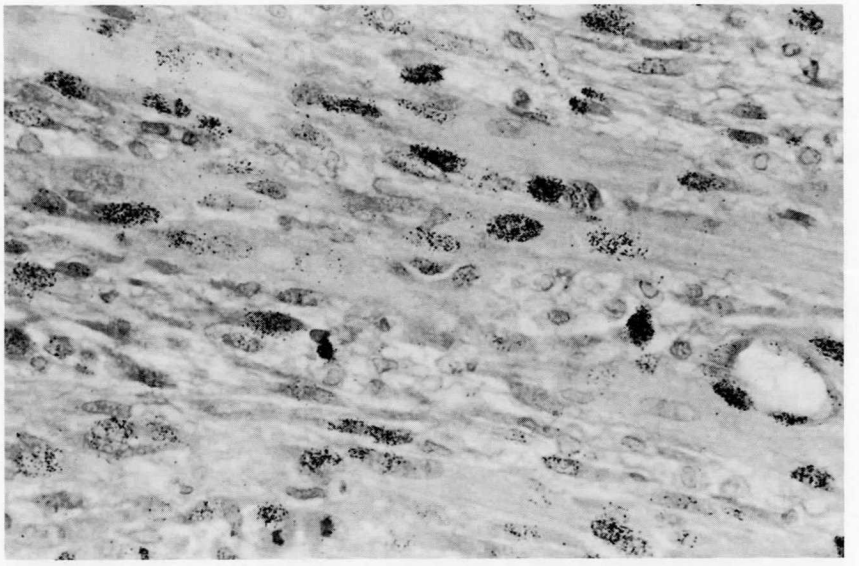


Fig. 6



Fig. 7

〔まとめと考察〕

骨格筋は凍傷壊死後、円型細胞（筋芽細胞）から筋管を介して完全に成熟した筋線維にまで再生しうることを確認した。創傷の大きさが1㎝幅であれば約20日間で壊死はほぼ再生されている。筋肉の再生が開始される部位は創傷と健常の境界部であり、ここに形成された再生・肉芽組織は

漸次壊死の中心に向って進行し、時間の経過とともに周辺部から成熟していくことが観察された。再生の源となる筋芽細胞は完全壊死部には生ぜず、壊死・健常部の境界すなわち不完全壊死筋線維から由来したと考えられる。筋芽細胞の由来については従来から筋核由来とする説[2)3)]、衛星細胞由来とする説[4)]の対立がありいまだ一致した見解はない。今回の実験によっては筋芽細胞が不完全壊死筋の筋核かあるいは衛星細胞に由来するかは確定できなかった。

〔文　　献〕

1) Sharon Bintliff. Bruce E. Walker: Radioautographic study of skeletal muscle regeneration. Am.J.Anat. 106: 233 (1960)

2) Michel Reznik,M.D.: Origin of myoblast during skeletal muscle regeneration. Lab. Invest. 20:353 (1969)

3) Bruce E. Walker.: Skeletal muscle regeneration in young rat. Am.J. Anat. 133:369 (1972)

4) Mikel H. Snow.: An autoradiographic study of satellite cell differentiation into regenerating myotubes following transplantation of muscles in young rat. Cell Tiss. Res. 186:535 (1978)

病的骨格筋における中心核の定量的研究

名古屋大学第一内科　松岡　幸彦
古閑　寛、衣斐　達
祖父江逸郎
愛知医大第四内科　佐橋　功

〔目　　的〕

骨格筋線維における中心核の増加は、従来筋原性変化を示す主要な所見の一つとされているが、筋原性疾患のみならず神経原性疾患においてもしばしば認められる[1)]。しかし、各種の神経筋疾患において中心核の出現頻度を精細に検討した報告は少ない。われわれは病的骨格筋369筋につき、中心核の出現頻度を各疾患別に対比検討し、また一部の疾患についてtype 1、2両線維内の出現頻度を求め、筋線維径、とくにその肥大化との関連を検討したので報告する。

〔方　　法〕

対象とした病的骨格筋369筋の疾患別内訳は図1に示した。即ち筋原性疾患185筋、神経筋接合部疾患である重症筋無力症24筋、神経原性疾患160筋であった。方法は各骨格筋線維横断像の染色標本において、無作為に選択した数視野より200本以上の筋線維中の中心核の有無を検討し、全筋線維数に対する割合を算定して中心核の出現頻度を求めた。次に、筋強直性ジストロフィー（MyD）5例、肢帯型筋ジストロフィー（LG）1例、多発性筋炎（PM）3例、球脊髄型筋萎縮症（BSMA）4例、慢性多発性神経炎2例、Charcot-Marie-Tooth syndrome（CMT）2例の計17例について、凍結切片のHEおよびmyosin ATPase（PH 10.6）染色標本の相対応する数カ所より選択した最終倍率125倍の標本写真にて、Zeiss-TGA 10粒度分析装置を用いて筋線維径を測定し、%ヒストグラムを作成後、その中の中心核を有する線維の割合を検討した。また、この際同時にBrookeら[2)]に従い、Atrophy & Hypertrophy Factor（AF&HF）を算出した。なお、中心核の出現頻度については、Greenfieldら[3)]に従い3%以下を正常（N）、3～10%を軽度増加（＋）、10～50%を中等度増加（＋＋）、50%以上を高度増加（＋＋＋）の4段階に分類し、検討した。

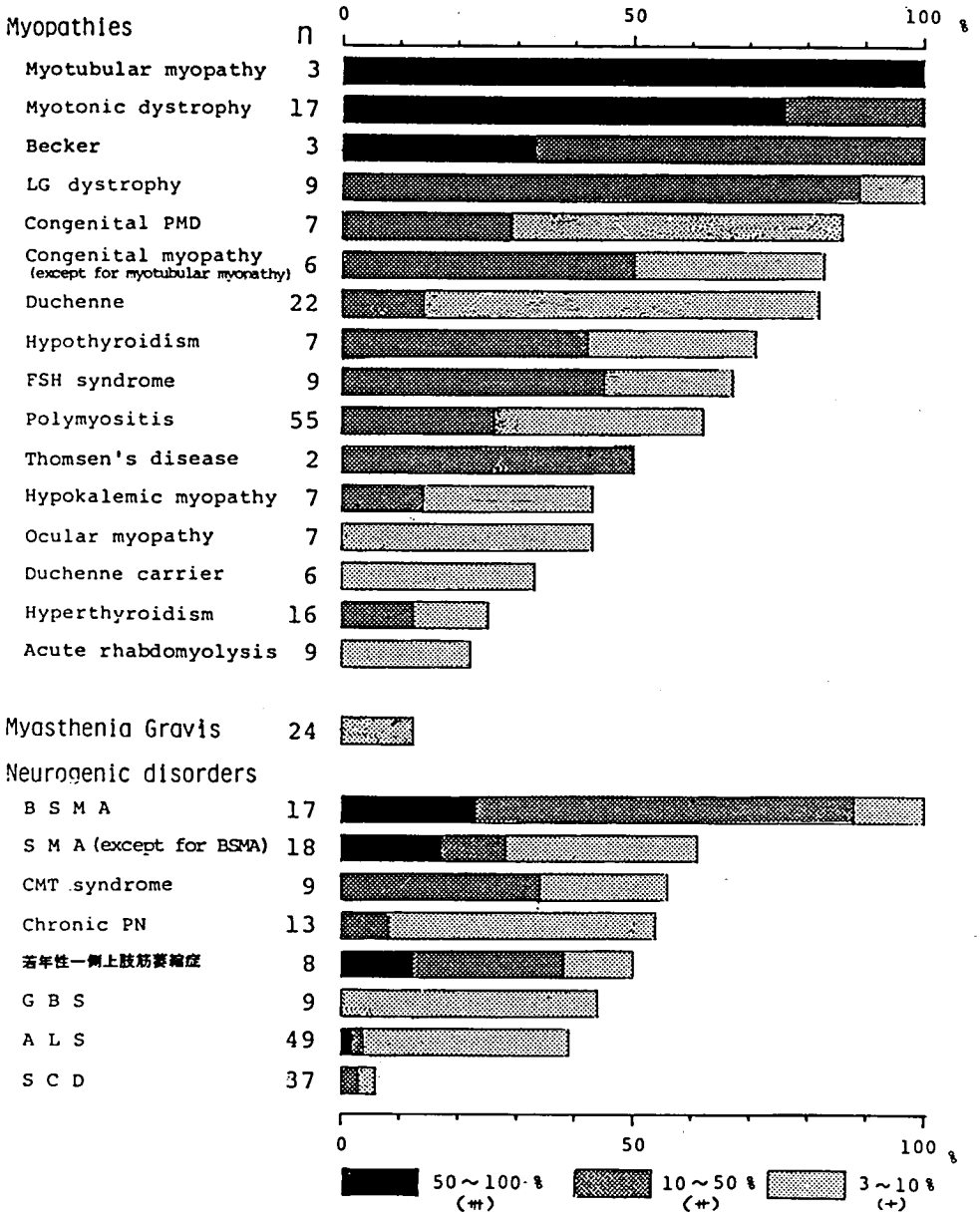


図1　INCIDENCE OF INTERNAL NUCLEI

〔結　　果〕

各疾患における中心核の出現頻度を図1に示した。Myotubular myopathyは全例に中心核の増加を認め、他に全例に中心核の増加を認めた疾患はMyD, Becker, LG, BSMAで、とくに前2者では中等度以上の増加を示し、うちMyDでは76%に高度増加を示した。Becker, LG以外の筋

ジストロフィーでは先天型が86%、Duchenneが82%、FSHが67%に中心核の増加を認めた。PMは62%に増加を示したが、高度増加はなかった。神経筋接合部疾患の重症筋無力症では12.5%に軽度増加を示した。神経原性疾患の中では、BSMAがより高率にかつ中等度以上の中心核の増加を認め、その他の神経原性疾患では、その程度はほぼ中等度以下までであった。

定量的検討を行った17例の結果は臨床データを含めて表に示した。また表の症例3と11の生検筋の染色標本の写真を図2、3に、症例3、9、11、16の%ヒストグラムを各々図4（a）、（b）、図5（a）、（b）に示した。中心核の出現頻度は筋原性疾患9例中7例がtype 2線維に、神経原性疾患8例中7例がtype 1線維により高値であった。中心核を有する各筋線維の平均直径は有しないものよりも高値をとる例が圧倒的に多く、type 1線維では16／17、type 2線維では14／17にみられた。またHFについては500以上の異常高値を示したものは、type 1線維では筋原性疾患9例中1例、神経原性疾患8例中6例、type 2線維では筋原性疾患9例中3例、神経原性疾患8例中4例であった。同一疾患におけるtype 1、2両線維のHFを比較してみると、筋原性疾患9例中7例にtype 2線維の、神経原性疾患8例中6例にtype 1線維のHFがそれぞれより大きかった。

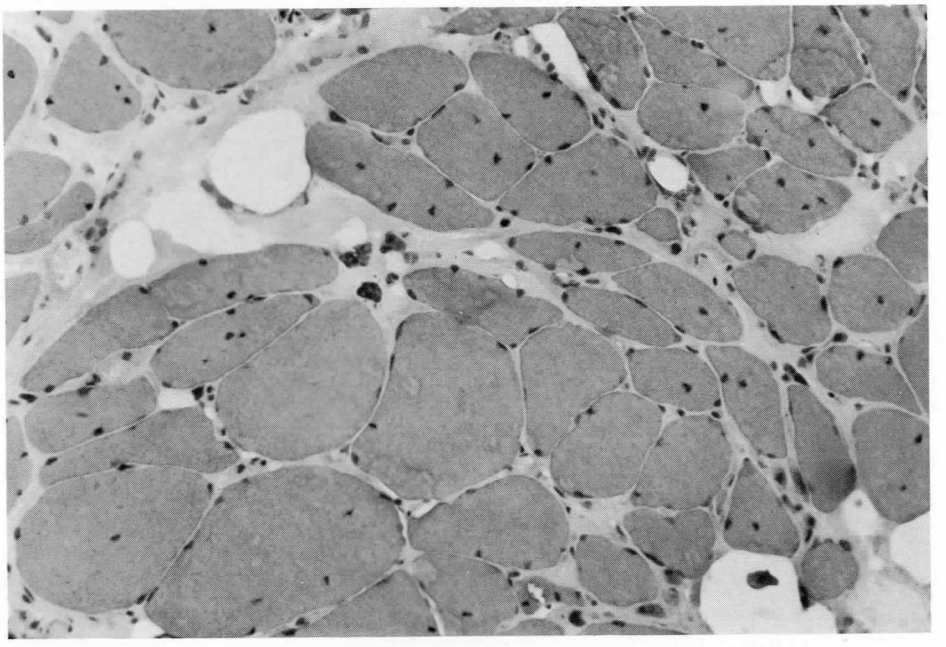


図2　Case 3 (MyD) 著明な中心核の増加を認める

表 Summary of quantitative analysis on 17 cases

Case No	Diag.	Age/Sex	Dur.(y)	Muscle	M.st.	CK	Proportion(%) type 1	Proportion(%) type 2	Incidence of IN (%) type 1	Incidence of IN (%) type 2	Incidence of IN (%) total	Mean fiber diameter type 1 IN(-)	Mean fiber diameter type 1 IN(+)	Mean fiber diameter type 2 IN(-)	Mean fiber diameter type 2 IN(+)	A F type 1	A F type 2	H F type 1	H F type 2
1	MyD	46/F	10	R	-1	100	55.8	44.2	85.2	95.1	89.5	53.7	67.5	53.7	75.2	37	9	808	1499
2	MyD	29/M	17	V	0-1	190	37.9	62.1	75.8	61.5	66.9	41.4	59.4	81.6	79.2	374	126	192	1402
3	MyD	54/M	12	V	-12	99	79.4	20.6	34.3	55.8	38.7	46.1	61.8	57.0	80.6	446	316	160	825
4	MyD	47/F	10	V	-23	102	31.4	68.6	20.2	27.3	25.1	39.6	46.1	52.1	51.6	188	80	29	122
5	MyD	52/M	6	V	-23	–	63.4	36.6	41.3	68.9	51.4	34.6	42.1	43.8	51.1	1043	355	11	16
6	L G	38/M	30	V	-1	1038	36.4	63.6	4.2	22.6	15.9	18.0	43.0	36.9	56.6	2487	1040	0	57
7	P M	45/F	0.3	Tri	+g	1516	38.7	61.3	2.2	2.8	2.6	38.5	43.7	33.4	34.9	380	592	3	0
8	P M	45/F	0.8	Tri	-23	2220	51.8	48.2	7.9	7.7	7.8	41.9	42.4	41.1	42.5	216	228	0	7
9	P M	63/F	0.3	V	-23	328	63.2	36.8	9.3	14.3	11.1	43.0	51.3	36.8	37.1	105	264	29	5
10	BSMA	54/M	10	Tri	-12	1050	70.4	29.6	12.8	3.4	10.0	91.6	90.6	77.0	71.5	0	13	1802	895
11	BSMA	54/M	17	Tri	-3	576	42.8	57:2	22.0	20.6	21.2	77.2	84.0	71.5	88.5	82	350	911	1220
12	BSMA	55/M	6	Tri	-2	416	80.4	19.6	65.3	34.9	59.3	89.5	86.1	69.6	79.5	12	273	2131	961
13	BSMA	48/M	11	Tri	-12	1080	43.0	57.0	22.6	47.4	36.7	65.3	77.1	60.6	93.2	207	518	507	1628
14	CPN	45/M	3.5	Tib	-g	96	20.2	79.8	63.6	38.8	43.8	62.6	68.8	40.9	53.9	191	865	599	80
15	CPN	34/M	1.8	Tib	-23	325	27.6	72.4	6.9	5.2	5.7	28.5	42.9	30.0	62.1	1811	1744	113	103
16	CMT	24/M	12	V	–	–	31.7	68.3	12.3	10.5	11.1	53.2	53.7	46.3	54.2	91	378	38	1
17	CMT	50/F	15	G	-2	66	48.1	51.9	25.6	21.4	23.4	65.9	75.6	45.3	49.8	50	264	846	48

Dur.;Duration of illness, M.st.;Muscle strength(by Mayo Clinic), IN;Internal Nuclei, CPN;Chronic polyneuropathy,
R;Rectus femoris, V;Vastus lateralis, Tri;Triceps brachii, Tib;Tibialis anterior, G;Gastrocnemius

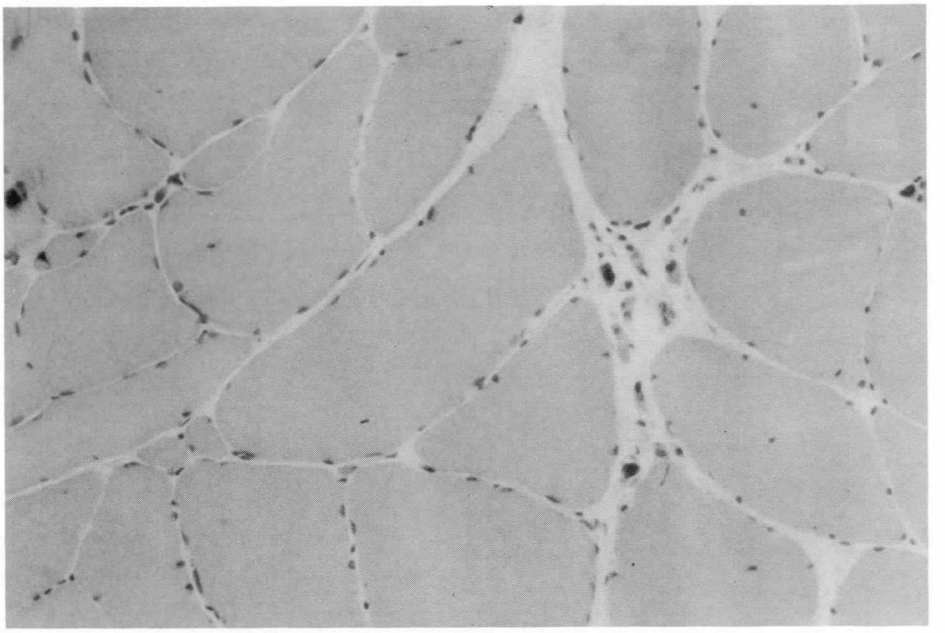


図3　Case 11 (BSMA) 中等度の中心核の増加を認める

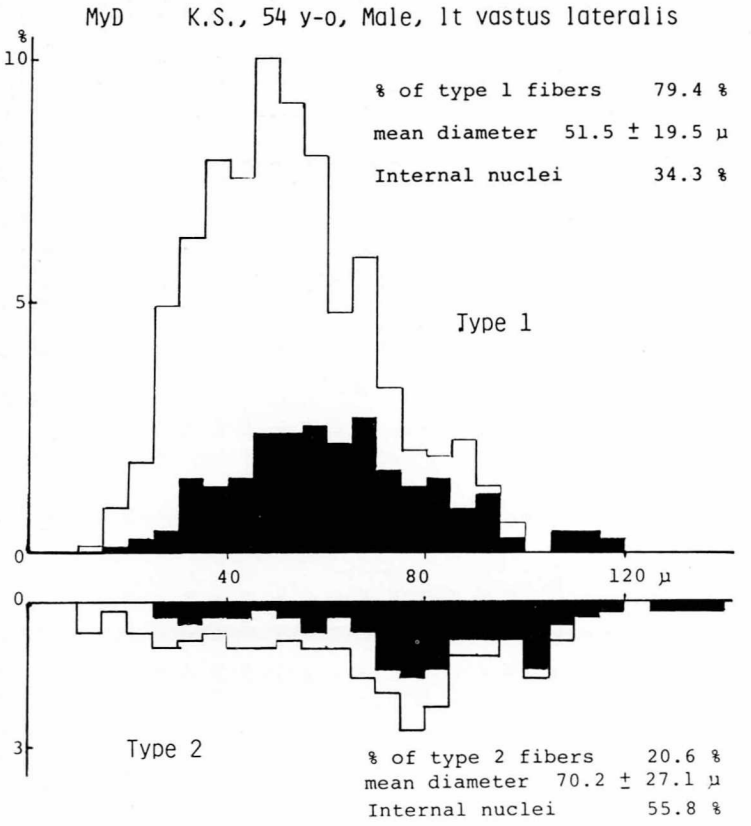


図4（a）% histogram of case 3

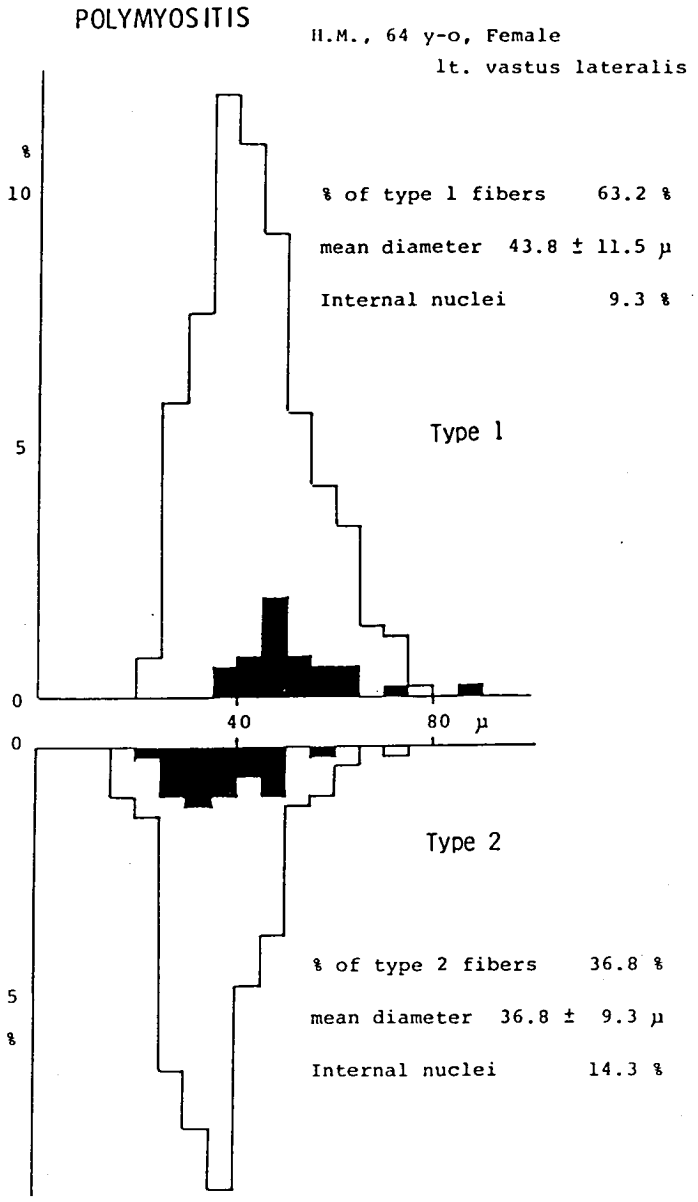


図4 (b) % histogram of case 9

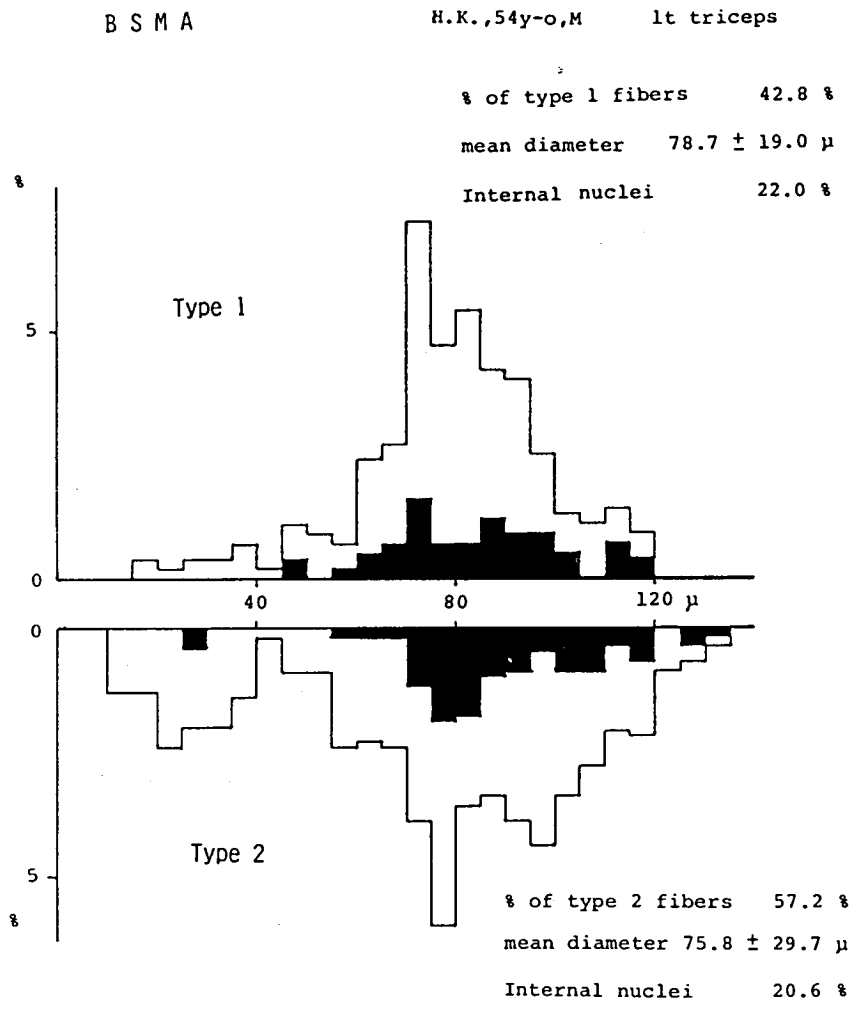


図5 （a）% histogram of case 11

〔考　　察〕

今回調べ得た症例中、MyDには特に高率かつ高度に中心核がみられたが、これは従来より指摘されており、Casanovaら[4]は16例のMyD生検筋より4例に〝more intensive〟、5例に〝intensive〟、3例に〝slight〟な中心核の増加を報告している。われわれの検索では全例に10%以上の中心核の出現頻度と、76%の症例に50%以上の高度の出現頻度を示し、より疾患特異性が高いものと思われた。MyD以外で高度の増加を示した疾患はMyotubular myopathy, Becker型PMD及び神経原性疾患であるBSMAがあげられる。このうち、Becker型については症例は少なかったが、同じ伴性劣性遺伝を示すDuchenne型に比し、明らかに中心核の出現頻度は高く、これは臨床経過の長いことと関係しているとも考えられる。次にBSMAでは従来、今回のよう

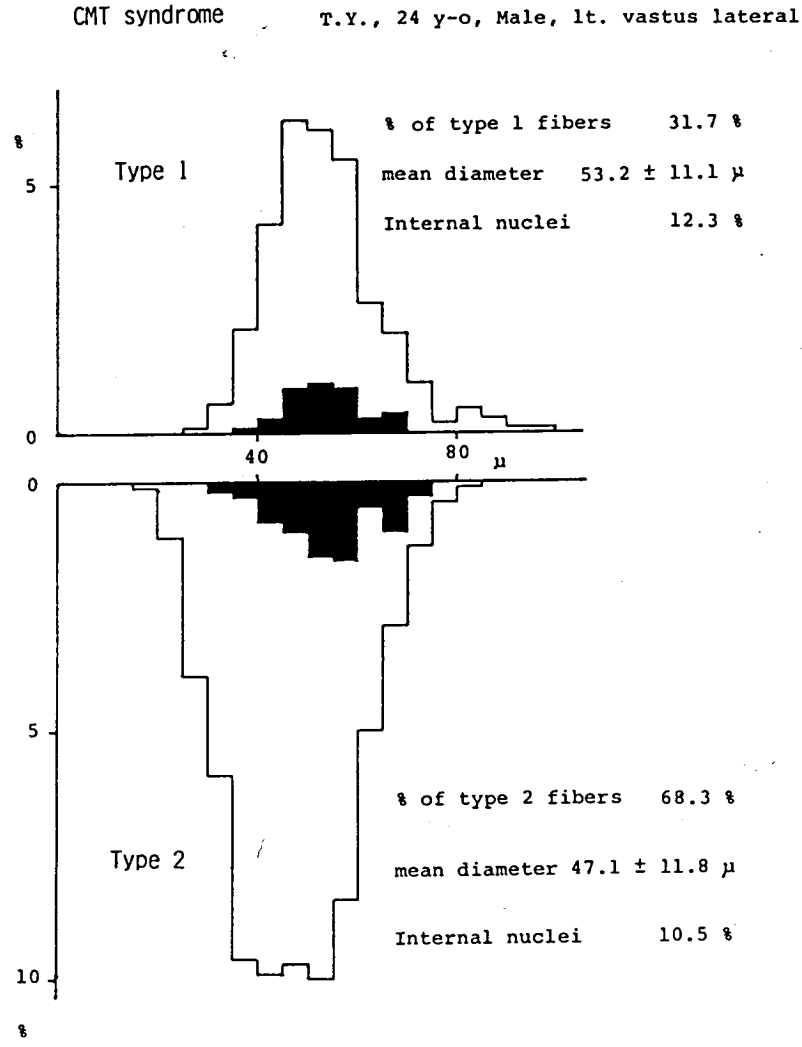


図5 （b）% histogram of case 16

な多数の症例にて検討された報告はなく、中心核の増加は本疾患の筋病変の一つの大きな指標と考えられ、また本疾患では末梢神経病変を有しないこと、中等度ないし高度の高CK血症をみること、伴性劣性遺伝を示すこと、種々内分泌異常を伴うこと等の臨床特徴と考え合せ、今後精細な分析が心要と思われた。筋線維タイプ別の検討では、中心核は筋原性疾患ではtype 2線維に、神経原性疾患ではtype 1線維により高頻度にみられる傾向があったが、これは筋線維の肥大化が前者ではtype 2線維に、後者ではtype 1線維により著明であったことの反映と考えられ、中心核を有する筋線維の平均直径が有しないもののそれに比し、大きいことと合せて考えると、中心核の出現と筋線維の肥大化が何らかの関連性を有していることを示唆するものと思われた。今

後はfiber splittingとの関係を調べることによって、この関連性がより明らかになるものと思われる。

〔ま と め〕

1．MyDでは全例中心核の増加を示し、高度の増加が76%であった。

2．MNDの一型であるBSMAでは88%が中等度以上の増加を示し、神経原性疾患の中では特異的に高率であった。

3．中心核の増加と筋線維の肥大化は関連していることが示唆された。

〔文 献〕

1）Drachman,D.B., Murphy,S.R., Nigam,M.P. & Hills,J.R.: Myopathic changes in chronically denervated muscle. Arch. Neurol., 16: 14-24, 1967.

2）Brooke,M.H. & Engel,W.K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 2.Diseases of the upper and lower motor neurons. Neurology, 19:378-393, 1969.

3）Greenfield,J.G., Shy,G.M., Alvord,E.C., Jr, & Berg,L.: An Atlas of Muscle Pathology in Neuromuscular Diseases, Edinburgh & London: Livingstone, 1957.

4）Casanova,G. & Jerusalem,F.: Myopathology of Myotonic dystrophy. Acta Neuropathol., 45:231-240, 1979.

筋ジストロフィーにおける呼吸筋の組織化学的検討

国立療養所東埼玉病院　青柳昭雄
石原傳幸
四倉正之
儀武三郎

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の死因の大部分は呼吸不全で占められている。しかし、本症における呼吸不全の発症の主要な原因となる呼吸筋変性萎縮についての詳細な報告はみられなかった。我々は昭和55年より本研究班で、横隔膜には著明なジストロフィー変化に加え、セントラル・コア構造をみること[1)2)]、更に昨年は肋間筋についても高率に同様の変化がみられることを発表した[3)]。セントラル・コアの発現には脊柱変形が関与するかどうかを知る目的で横隔膜と肋間筋を数ケ所より採取し組織化学的に比較検討したので報告する。

〔対象および方法〕

今回対象となったDMD患者を表1に示す。昭和57年1月より昭和58年10月までに本院で剖検した症例で、死亡平均年令は18歳であった。DMDの他に、15歳で死亡した福山型先天性筋ジス

表1　今回対象となったDMD患者

番　号	死亡年令	死亡原因	心重量	死亡前動脈血炭酸ガス分圧（mmHg）
464	18歳	呼吸不全	210g	61.0
470	19	呼吸不全	230	104.5
471	17	呼吸不全	310	135.1
473	16	呼吸不全	190	140.6
474	15	腎動脈血栓	445	49.2
475	18	呼吸不全	205	57.5
476	20	呼吸不全	?	86.2
479	15	呼吸不全	365	94.8
481	18	呼吸不全	330	73.8
483	23	呼吸不全	345	94.2
484	15	肺　炎	165	47.1
490	22	呼吸不全	270	110.1
494	18	呼吸不全	175	63.9
497	20	呼吸不全	265	93.9
499	16	呼吸不全	200	64.1

トロフィー、14歳のウルリッチ型先天性筋ジストロフィー、27歳肢帯型筋ジストロフィー（女性）、60歳筋緊張性ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病（女性）、脳卒中（女性）それぞれ1例づつ計7例である。15例のDMDの死因は、両側腎動脈血栓、肺炎で死亡した2例を除けば、全て呼吸不全であった。肢帯型筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症の症例は呼吸不全にて死亡した。福山型先天性筋ジストロフィーの一例は心不全にて死亡、ウルリッチ型の一例は呼吸不全および胃潰瘍よりの出血で死亡した。筋緊張性ジストロフィーの症例も軽度の呼吸不全状態がみられていた。

横隔膜については左右対称性に1ケづつ採取、肋間筋は第5肋間筋を左右乳線上で1ケづつ、背部を左右1ケの計4ケ所、左乳線上で第2および第7肋間筋を採取した。液体窒素・イソペンタンで凍結固定、−20℃のクリオスタットで10μの連続切片を作成し、組織化学的検索を行なった。他に、舌、食道、上腕二頭筋も採取し検討した。

〔結　　果〕

これまで報告してきたようにDMDでは何れの筋でも著しいジストロフィー変化を認めた。横隔膜については検索し得た14例中14例の全例に両側性にセントラル・コア構造がみられ、左右差は見られなかった（写真1）。横隔膜のセントラル・コア変化については、肢帯型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、ウルリッチ型先天性筋ジストロフィーでも両側性にみられた。

第2肋間筋と第7肋間筋を比較すると、DMDでは例外なく肉眼的にも第7肋間筋は色調が黄色を帯び、筋の変性が高度であることが推定された。組織学的にもこの事実は確かめられた。（写真2）

第5肋間筋の前後左右の比較では、一部の症例で背部で筋線維変性萎縮が軽度であった症例も認められたが、一定の傾向はみられなかった。前後左右の比較では殆んどの肋間筋にセントラル・コア変化を観察した（表2）。セントラル・コア変化を認めなかったのは、標本中に筋線維が見られない場合のみであった。筋緊張性ジストロフィーの症例では背部にコアが見られなかった。肢帯型筋ジストロフィーやウルリッチ型先天性筋ジストロフィーでは前後左右全ての第5肋間筋にコア構造を認めた。福山型先天性筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳卒中の症例では第5肋間筋にはセントラル・コア変化は認められなかった。表の斜線は検索しなかった事を示す（写真3）。

DMDでは殆んどの症例で脊柱変形を伴っており、生前のX-Pと比較してみたが、側彎の方向とセントラル・コアの出現には一定の関係は見い出せなかった。

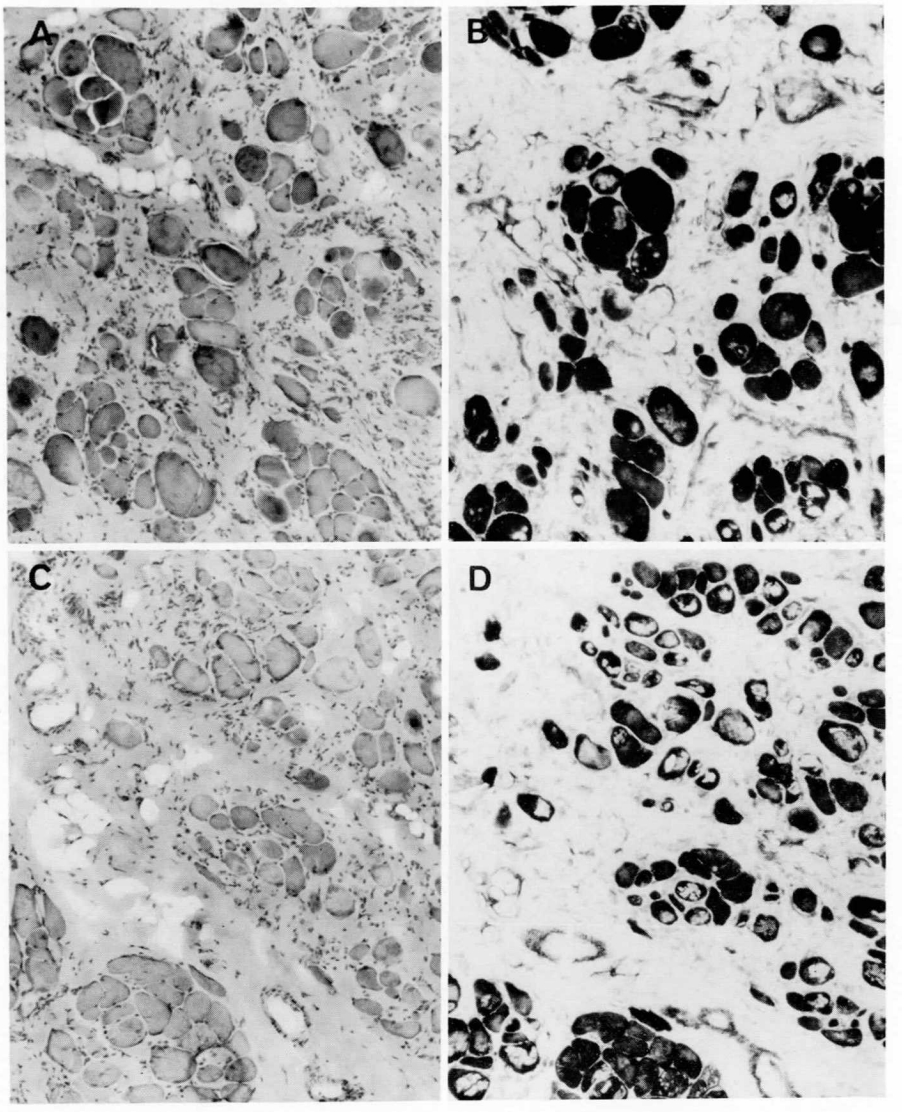


写真1

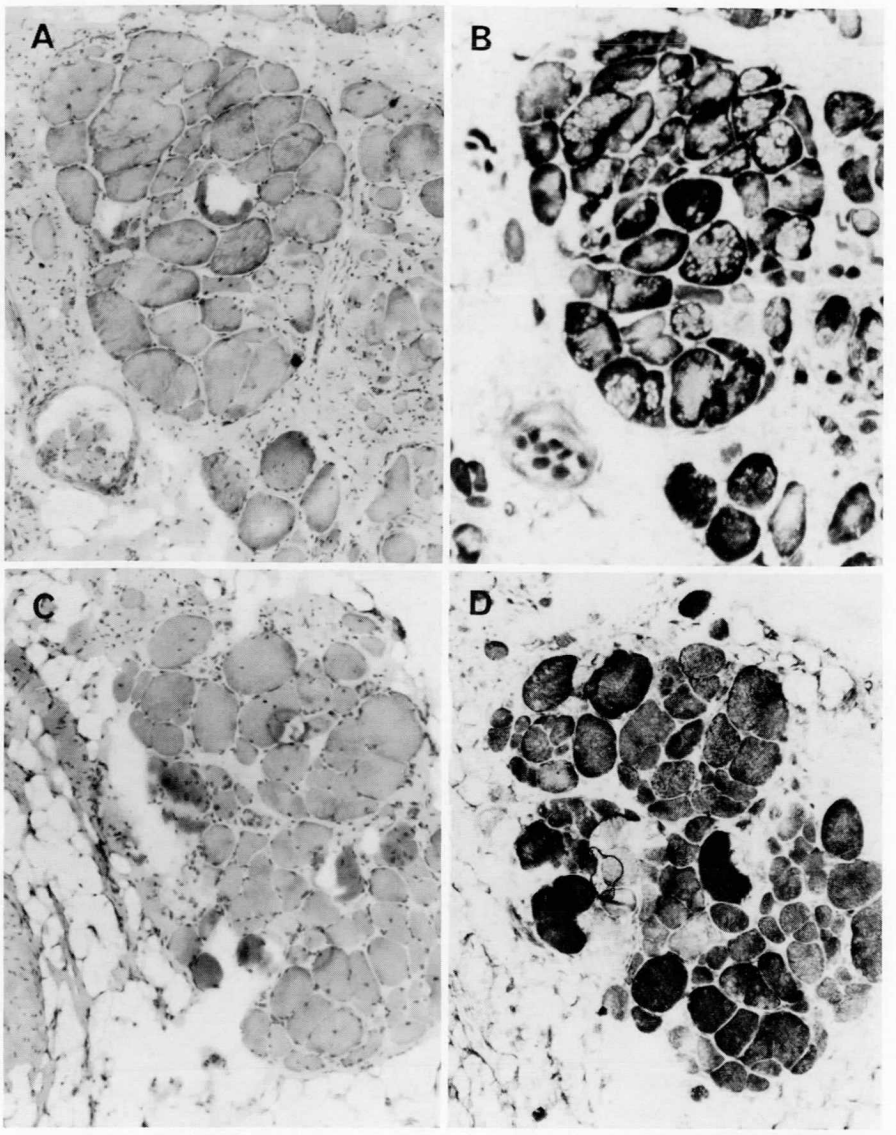


写真2

表2　呼吸筋におけるセントラル・コア変化

病名	年令	横隔膜 右	左	助間筋 II	VII	V 右前	後	左前	後
DMD 15名	18±3歳	14/14	14/14	7/7	5/6	13/14	3/10	14/14	11/12
L−G	27	+	+	+	+	+	+	+	−
筋緊張性ジストロフィー	60	+	+	−	／	+	−	+	−
FCMD	15	+	+	／	／	−	−	−	−
Ullrich型CMD	14	+	+	+	+	+	+	+	+
ALS	65	−	−	−	−	−	−	−	／
Parkinson	79	−	−	−	−	−	−	−	−
脳卒中	79	−	−	−	−	−	−	−	−

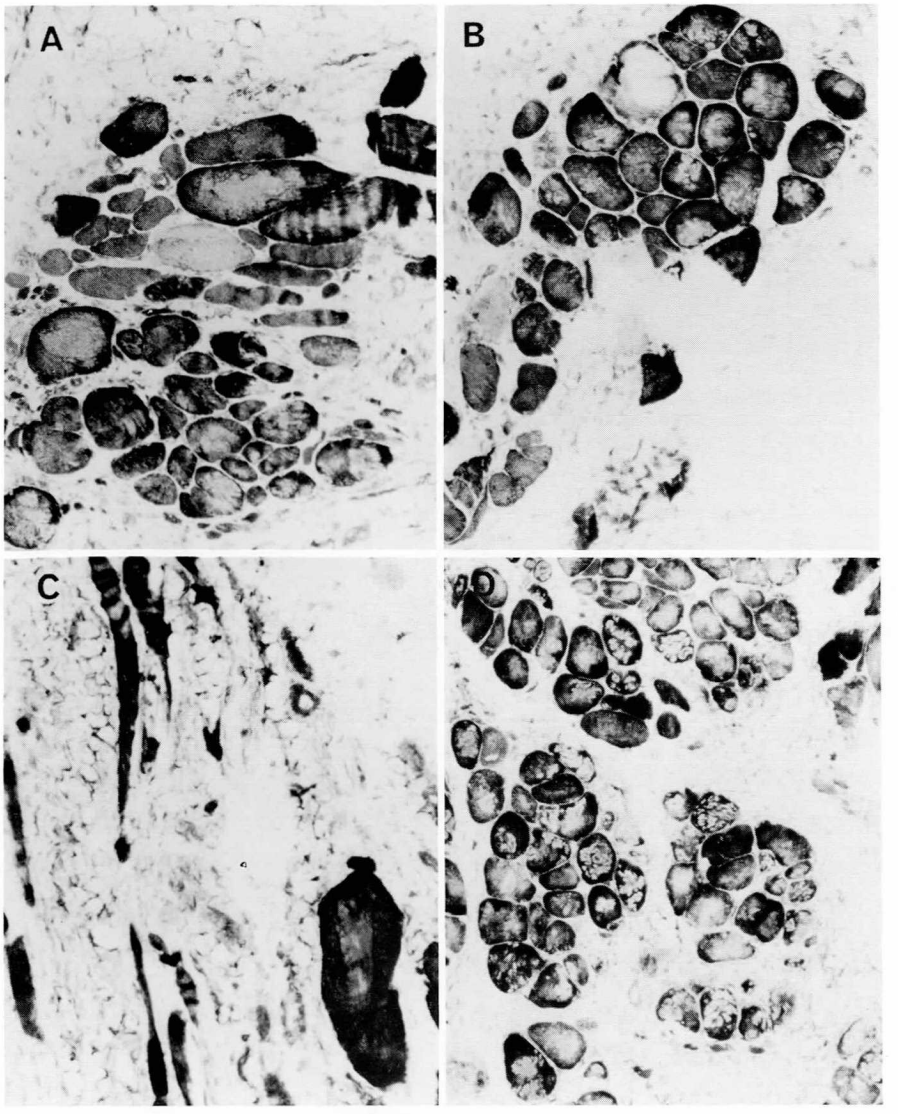


写真 3

〔考　　察〕

本研究班ですでに報告したように、DMD剖検時に採取した呼吸筋以外の筋ではセントラル・コア変化は出現せず、このコア構造は、HE染色やトリクローム染色で均一な構造として観察され、ATPaseやNADH-TR染色では陰性に染色される。電顕的には、コア部でミトコンドリア、筋小胞体を欠き、高倍率で観察すると、Z帯と同様の電子密度を持つ物質で満たされ、筋原線維の崩壊による産物と推定している。数例では横隔神経も観察したが、光顕的には特に異常はみられなかった。

DMDの呼吸筋にコア構造が何故出現するかは明らかではないが、今回の検討で、前後・左右・上下などの部位による出現の差を見ないことは、少くとも脊柱変形による二次性変化である可能性は否定できるのではないかと考えられる。

〔結　　論〕

DMD 15例と神経筋疾患7例の呼吸筋を、左右・上下・前後で採取し組織化学的に検討した結果、DMDではセントラル・コア構造の出現には部位による差がないことを報告した。

〔文　　献〕

1）井上満、石原傳幸ら：Duchenne型筋ジストロフィー症における横隔膜の組織化学所見、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55年度研究成果報告書、1981、P98

2）井上満、石原傳幸ら：Duchenne型筋ジストロフィー症における横隔膜の電顕所見、同上、昭和56年度研究報告書、1982、P142

3）井上満、石原傳幸ら：Duchenne型筋ジストロフィー症における肋間筋の組織化学的検討、同上、昭和57年度研究報告書、1983、p．366

PMD剖検心の検討 —臨床経過との関連—

国立療養所原病院　　亀尾等
升田慶三
三好和雄

〔緒　　言〕

国療原病院において、PMD収容開始以来死亡した患者は65名で、内訳はデュシャン型55名、先天性4名、肢帯型3名、筋緊張型1名、その他2名である。この中、剖検を行ったのはデュシャン型17名、先天性福山型3名、筋緊張型1名、肢帯型1名の計22例である。

前回迄、剖検心については、臨床所見とくに心電図、ベクトル心電図、心機図等の所見と病理学的所見との相関を比較検討して来た。

今回はデュシャン型に焦点を絞り、死亡例55名の入院中の臨床データーの経年的変化を調べ、剖検心については、定量的な計測を行い、同一デュシャン型における心病変の差を検討した。

尚今回は、これ迄過去4年間の定期的に測定した免疫グロブリン値の検討も行った。

〔方　　法〕

対象は当院PMD病棟開設以来、昭和58年10月1日迄に死亡したデュシャン型55名について、入院より死亡迄の身長、体重、胸囲、肺活量、CPK（江橋、杉田原法）、脊柱変形の程度、心胸廓比、機能障害度、心電図所見等の推移をグラフ上に記録し、これと剖検心の中、横断切片を作製した13例について、心の下方1／3の面での切片を写真撮影後、MOP-IOを用いて、心周経、左右心室、中隔の厚さ、左右心室および中隔の面積、左右心室腔面積ならびに肉眼的な線維化の面積を、左右心室内外側、中隔の左室および右室より、左右乳頭にわけて計測した。

〔結果および考察〕

PMD患者の身長、体重、肺活量については、正常男子と同程度に発達するもの、PMDの平均よりも有意に高値ないし低値を示すものにわかれるが、その割合は（表1）の通りである。肺活量については、障害度と%VCの関係では（表2）に示す通りである。これは大体年令とも相

表1

	大	中	小
身　長			2
体　重			6
V　C	8		1
身　長＋体　重			2
身　長＋V　C	6		1
体　重＋V　C	8		5
身長＋体重＋VC	8	1	3

表2

障害度別	%VC
1度	69.6 ± 24.5
2〃	60.7 ± 15.9
3〃	62.1 ± 20.1
4〃	48.2 ± 15.6
5〃	51.7 ± 15.0
6〃	42.6 ± 14.2
7〃	31.3 ± 15.4
8〃	19.7 ± 9.4

関するが、歩行の状態では、55名中24名は入院時すでに歩行不能で、この中10名は、入院後、長下肢装具の使用で、起立、歩行訓練を暫く行っている。肺活量の低下は、身長の伸びの止る1～3年前からすでにはじまっている。

血清CPKは、機能障害度の進展と共に降下していくが（表3）、肺活量の降下がはじまる時期よりも早いようである。

%VCとCPKの関係は（図1）の通りである。この表から見る限りでは対数曲線が考えられるが、16歳以降からはほぼ直線的な関係に見える。CPKの降下については、（図2）のように3つの相があるものが多く、これは筋実質の減少と共に、運動量との関係が大きいと考えられる。機能障害度では患者の日常生活場面での機能状態を見て決めることとなるが、各患者の運動量は、残存筋力と共に、性格、生活環境等の影響も大きい。

表3

障害度別	C.P.K
1度	939.4 ± 274.6
2〃	783.3 ± 243.0
3〃	698.7 ± 277.9
4〃	513.0 ± 172.7
5〃	388.3 ± 146.9
6〃	286.0 ± 149.1
7〃	193.3 ± 140.6
8〃	110.1 ± 75.5

これは病棟開設当初の頃の入院で、家庭内で動きの少なかった子供が、入院して運動量が増加すると、CPKも一過性に上昇している。

又、急性疾患で絶体安静を強いられた時、数百単位も一様に下降し、元気になり再び以前の生活にもどると、臥床前の値近く迄復帰している事実等から推定される。3相の中、第1相は歩行可能で、全身的に動きは活発で、やがて歩行が出来なくなる迄、第2相は歩行は不能でも、上半身等、全体的に見ればかなり動く量の多い時期、第3相では、自力での運動量が著明に減少する時期と考える。

（表4）は第1相から第2相への移行年令を示す。

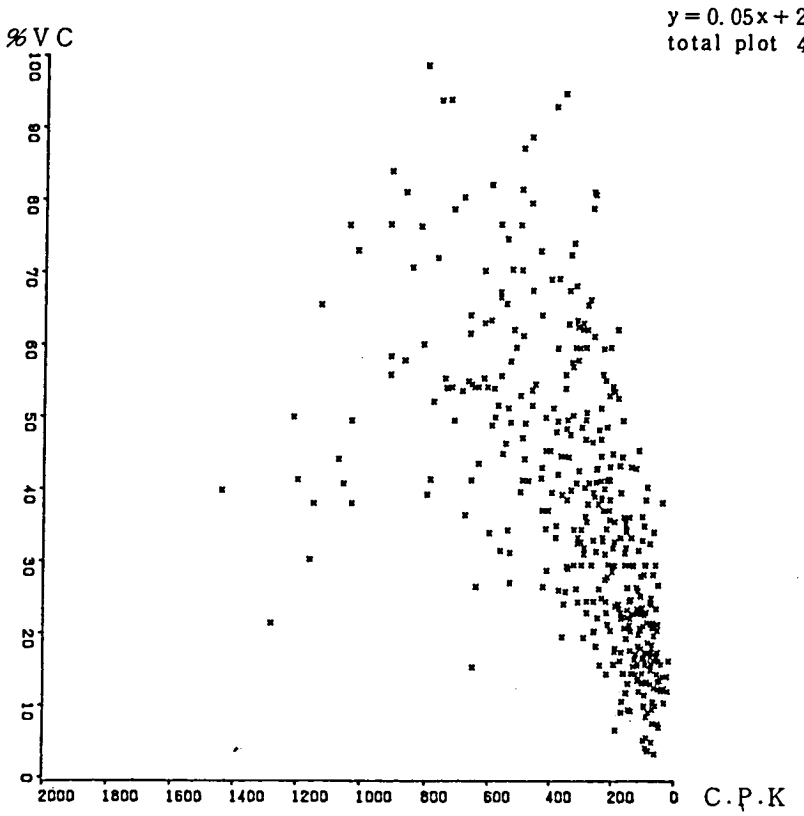


図1

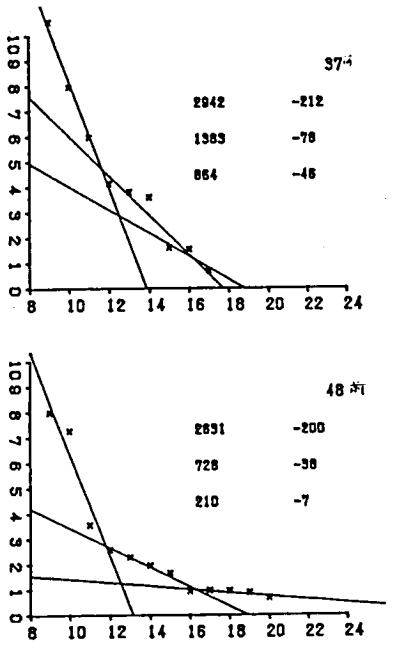


図2

表4　C. P. K. の急速下降から第2相への転換年令

	10才	11才	12才	13才	14才	15才
やせ	1	1	2	2		
普通			4	5	1	
肥満		3	7	2	1	1

表5

死　亡　時	心電図所見	異常発現時期
16オ	+++	9オ
16オ	++	11オ
16オ	+	8オ
17オ	+++	8オ
17オ	+	13オ
17オ	±	16オ
18オ	++	10オ
18オ	++	16オ
19オ	+++	9オ
19オ	+++	13オ
20オ	+	14オ
20オ	+	15オ
21オ	+++	10オ
22オ	+++	11オ
22オ	±	
23オ	++	13オ
23オ	++	20オ

（表5）は剖検例の心電図異常の発現年令である。

剖検心の計測では、各部位別の測定値は（表6）の通りで、統計処理の結果、（表7）の如き部位に高い相関関係があった。

心筋線維化の部位別の程度は（表8）の通りである。

これ迄、剖検心の検討として、肉眼的に判定していた一覧表の中に、数値の計測後、平均値より有意の差のあるものを、大、小で記入した。肥大、拡張は厚さの増加、腔の拡大の意味である。各症例の左側が肉眼的に判定したもの、右側が測定値より有意の差のあるもの、右側の記入のないものは、大体標準内におさまるものである（表9）。

心所見の特徴的なものとされる心筋の線維化の程度については、各症例間の程度の差は少いものが多く、又、比較的高年迄活気のある生活を送った例では軽かった。

右室壁が厚く、右腔が拡張気味の2例は、発達もよく、肺活量もある時期正常者なみに上昇し、その下降も緩徐で、性格も活発、声も大きく、知能もよいと云う傾向を見た。左室壁厚く、左腔も拡張気味で、心重量増加の症例は、体格よく若年で心不全で死亡している。心重量軽く、心室壁も薄く、心室の拡張もないようなタイプは、身長、体重共平均以下、CPKも13～14歳で第3相の低値安定期に入っており、これらは病棟開設当初入院のものに多く、入院時すでに歩行して

表6　剖検心横断面測定値

		mm又はmm^2
1	年　令	19.07才
2	右室面積	149.7 ± 106.7
3	中隔 〃	256.246 ± 143.394
4	左室 〃	558.4 ± 196.0
5	〃 厚さ	5.5 ± 1.1
6	中隔 〃	5.5 ± 1.5751
7	右室 〃	1.8 ± 0.6
8	全周 〃	213.8 ± 54.8
9	左室腔面積	992.3 ± 447.8
10	右　〃	616.5 ± 259.5
11	線維化面積中隔左室より	9.1 ± 9.7
12	〃　右　〃	12.2 ± 9.9
13	〃　合計	21.3 ± 17.8
14	〃　左室前壁	17.7 ± 15.5
15	〃　側	41.6 ± 23.6
16	〃　後	43.8 ± 25.6
17	〃　左室合計	99.1 ± 52.0
18	〃　右室	5.4 ± 4.3
19	〃　左乳頭	26.7 ± 20.7
20	〃　右乳頭	10.6 ± 9.2
21	〃　乳頭合計	37.3 ± 27.2

表7

相関係数の高いもの
（危険率　1％）

1.	中隔面積と右室腔面積	r = 0.877
2.	中隔面積と右室厚さ	r = 0.870
3.	中隔線推化左室よりと左室乳頭線推化	r = 0.861
4.	全周と右室腔面積	r = 0.842
5.	中隔線推化左寄よりと右室腔面積	r = 0.802

表8　心筋線維化率

	左室%	中　隔	右　室
1	19.0	4.9	6.0
2	20.0	2.7	4.1
3	9.5	17.0	0
4	16.4	17.1	0
5	19.3	11.0	2.0
6	10.7	2.2	8.0
7	14.5	1.7	12.0
8	25.5	4.5	8.0
9	29.8	25.1	3.0
10	36.4	10.3	4.0
11	16.1	2.1	15.0
12	13.2	9.1	0
13	3.7	6.1	0
平均	18.0	8.7	4.7

表9

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
年令 年月		16.4	16.6	17.2	17.6	18.0	18.8	19.1	19.4	20.2	21.11	22.0	22.11	23.0
障害度		8	6	8	8	8	7	8	8	8	8	8	8	8
%FVC		12	100	47	6	41	18	6	28	16	13	10	29	7
胸廓変形		＋＋	−	−	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋	±	＋＋	±	±
脊柱側彎		＋＋	0°	0°	＋＋	69°	＋＋	73°	77°	＋＋	4°	＋＋	7°	22°
心肺係数		34	43.3	56	51	45.5	42	51	55.5	41	62	37	52.5	48
身長 cm		140	144	158	143	145	140	149	140	160	145	132	149	155
体重 kg		13	38	36	25	24	21	23	23	20	25	14	58	24
心重量 g		150	455	400	200	250	180	270	360	180	400	140	460	305
肥大	右室	−	＋	＋	−	−大	−	＋	−	−小	＋	−	±	＋大
肥大	左室	−	＋大	＋大	＋	−	−小	＋	＋	−	＋	−	＋大	＋
肥大	中隔		大							小	大	小		大
拡張	右室	−小	＋	＋	−	−	＋	−	＋	−小	＋＋大	−小	＋＋大	＋＋
拡張	左室	−	＋＋	＋大	−	−	−小	＋	＋＋	＋小	＋＋大	−	＋	＋
線維化の程度 右室	前壁	＋	−	＋小	−小	−	＋大	＋大	＋大	＋小	＋大	−大	−小	−小
線維化の程度 右室	後壁	＋＋	＋	＋	＋	−	＋	＋	＋	−	＋＋	−−	±	±
線維化の程度	心室中隔	＋	＋小	＋大	＋＋大	＋	＋小	＋小	＋小	＋＋大	＋	＋小	＋	＋
線維化の程度 左室	前壁	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋	＋＋	＋	±	±
線維化の程度 左室	側壁	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋大	＋＋小	＋	＋小
線維化の程度 左室	後壁	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋
線維化の程度 左室	下壁	＋	−	＋	＋＋	−	−	＋	＋＋	＋	＋＋	−	−	−

いない。

最後に免疫グロブリンIgA IgG IgMについては、季節的測定値の生存例と死亡例の比較で、IgAの場合、死亡例で平均318.1±152.6 μg/dl、 生存例で248.1 ± 100.3 μg/dlで有意水準2.5%以下で差がある。又分布についても、有意水準2.5%以下で差が認められ、死亡例で高値を示すものが多く、生存例では正常もしくは低値を示すものが多いと云う結果が出た。

〔結　　語〕

デュシャン型剖検心所見と臨床検査所見の経過との関連を検討した。

① CPKの下降は運動量との関係が大きい。

② 心筋線維化の程度には、個人差は比較的少く、これの軽いものは臨床経過がよい。

③ デュシャン型の筋病変に影響を与える因子については、心については、今回は見出し得なかった。

〔参考文献〕

1）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、四国医学雑誌、31（4）、295—310、1950

2）関口守衛他：二次性心筋疾患と特発性心筋症類縁疾患、日本臨床、38（5）179—198、1980

3）岡田了三：肥大型心筋症の病理、病理と臨床、1（4）、532—538、1983

4）所沢　剛他：拡張型（うっ血型）特発性心筋症、病理と臨床、1（4）、539—548、1983

5）杉浦　浩：筋ジストロフィーの心筋所見、病理と臨床、1（4）、580—588、1983
6）木村　恒他：進行性筋ジストロフィー症食餌基準、筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究班、1979

心筋および骨格筋に急性壊死を認めた
—慢性アルコール中毒症の一剖検例 —

徳島大学　第1病理　檜澤一夫
愛知医科大　中央検査部　林　活次
徳島大学　第1病理　布村進作
徳島大学　第2病理　赤木　郷
東迎高意

〔目　　的〕

横紋筋より成る心筋・骨格筋には同様のアルコール障害が加わると考えられており、心筋においてはアルコール性心筋症、Beer drinker's myocardosis[1]などと呼ばれている。又骨格筋における筋症も多種に渡っている[2]。

私共は今回剖検により心筋および骨格筋に急性横紋筋壊死を認めた症例を経験した。アルコールによる急性横紋筋壊死はその基盤に慢性障害の存在が示唆されており、両横紋筋の病理学的所見よりアルコールによる急性・慢性障害の検討を試みた。

〔症　　例〕

患者：43歳，男性

家族歴：特記すべきものなし

既往歴：30歳頃より日本酒1日1升以上飲んでおり，37歳で肝障害・腹水を指摘され，40歳で肝生検にて小結節性肝硬変と診断されている。この間筋肉痛・腫脹などの急性筋性状は無く、筋萎縮，心電図異常も指摘されていない。

現病歴：(Fig 1) 昭和58年6月5日，日本酒2升以上飲酒後，翌6日早朝半昏睡の状態で発見され救急入院。当日意識は回復したが，乏尿・浮腫・筋痛が出現し，BUN・クレアチニンの上昇があり尿毒症のため腹膜透析が開始された。その後上記症状は持続し，肺炎の合併により全経過19日で死亡した。

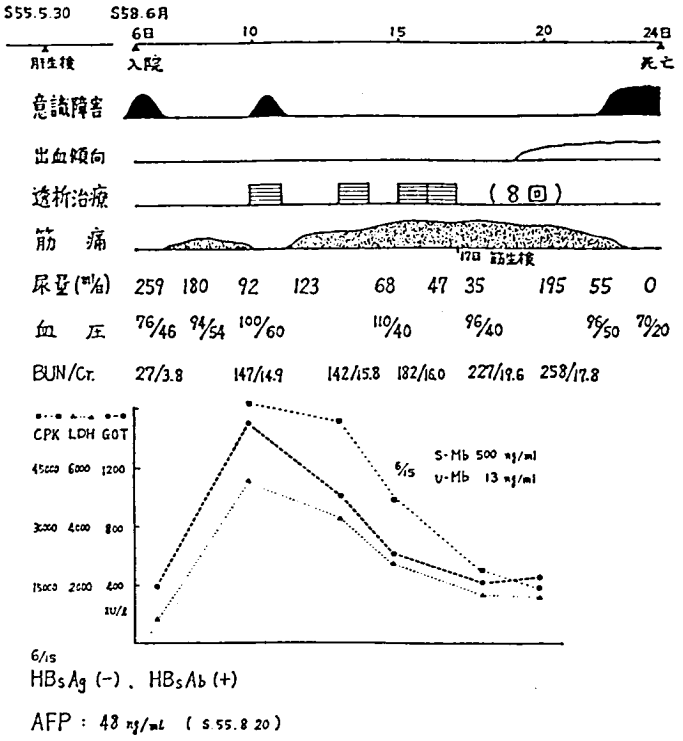


Fig. 1　臨床経過表

入院時所見：半昏睡，低体温，血圧73/48，脈拍112／分整，呼吸32／分不整，深部反射はすべてやや減弱。病的反射は認めなかった。

検査所見：(6/6) 血液化学ではGOT374U，GPT20U，LDH928U，BUN42.3mg/dl，クレアチニン4.2mg/dl，血液ガスはPaO_2 76.7mmHg，$PaCO_2$ 20.5mmHg，pH6.926，BE 27.4mEq/L。末梢血では白血球18800/mm^3であった。(6/10) CPK 67560U，GOT1640U，GPT18U，LDH5360

U, BUN147.3mg/dl, クレアチニン14.9 mg/dl, 白血球10600であった。(6/15) CPK 38550 U, 血中Mb 500 ng/dl 以上, 尿中Mb 13ng/dl,BUN 182mg/dl, クレアチニン 16.0mg/dl。心電図では左室肥大, 不完全左脚ブロックを認めた。

筋生検：大腿四頭筋で急性期(6/17)に行なわれた。軽度の筋線維の大小不同, 散在性の急性筋壊死を認め, type2B 線維の萎縮, type1 線維内での脂肪滴増加, type2 線維の PAS 反応の低下が観察された(Fig. 2, 3, 4, 7)。

剖検所見：心重量は550 g で左室求心性肥大を認めた。心外膜下筋層には砂状黄白色硬化巣が散見されたが明瞭な線維化・瘢痕巣はなく, 冠状動脈の硬化, 狭窄像も認められなかった。心内膜および心外膜に点状出血を見るものの, 心外膜炎, 心嚢水腫の所見は認めなかった。組織学的には急性像として心筋線維は断裂し, 筋壊死, 石灰沈着に陥いり軽度ながら線維芽細胞・組織球の増殖も認めた(Fig.5)。慢性像としては筋線維の大小不同, 樹技状分岐, 小範囲での pericellular fibrosis, 血管周囲性線維化(Fig.6), 筋線維内での脂肪滴増加, PAS 陽性物質の沈着, 核の腫大・大型化が認められた。骨格筋は肉眼上著変は認められなかったが, 組織学的には筋線維の大小不同, 空胞変性, 壊死, 石灰沈着, 喰食, 再生像が採取した骨格筋により種々な程度に認められた。大腿四頭筋は生検時のそれに比して, 筋壊死, 石灰沈着が進行し, 筋線維直径のヒストグラムでも type2 線維のみならず type1 線維でも萎縮が認められた(Fig.7)。胸鎖乳突筋では

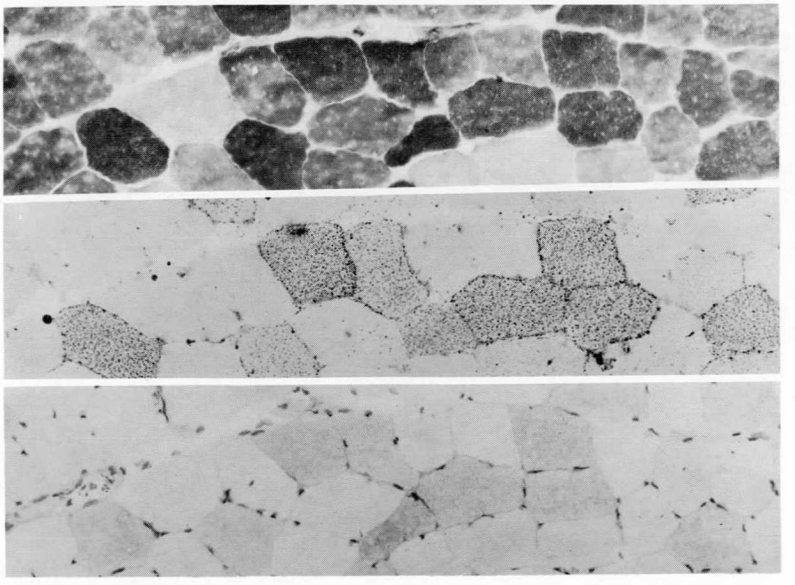


Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 2－4　生検筋の連続切片。2. ATPase 前処置 pH 4.6, 3. Oil-red-O, 4. PAS type 1 線維に脂肪滴の増加を type 2 線維に PAS 活性の低下を認める。

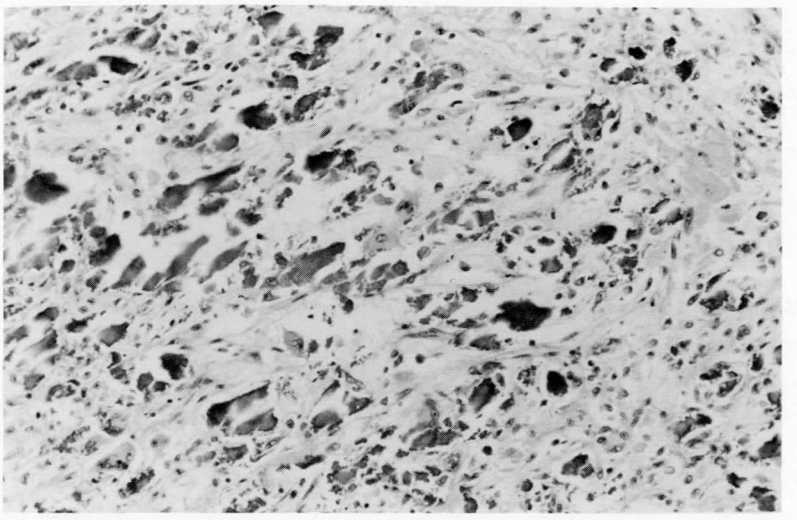


Fig. 5　剖検時採取した左室心外膜下筋層における急性所見

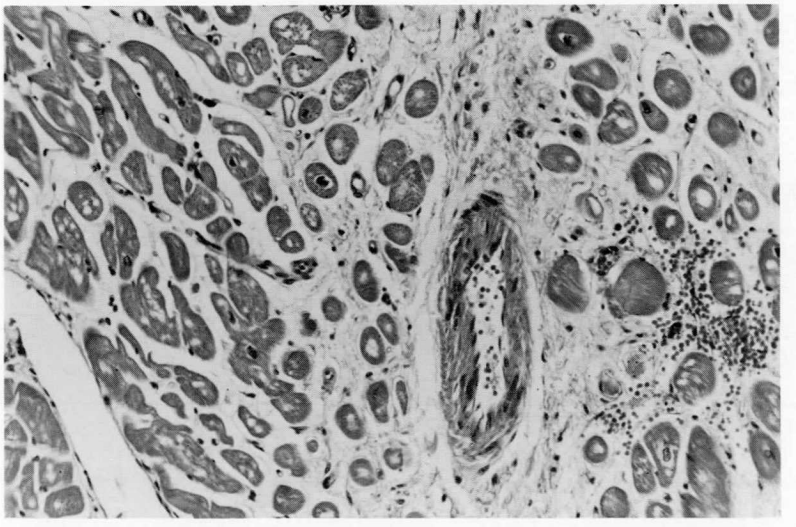


Fig. 6　剖検時採取した左室心内膜下筋層における慢性所見

small angulated fiber が散見されたが小径線維群は認められなかった。この筋肉では変性壊死が進行しておりATPase　pH4.3では筋線維型分類が困難であり，大半の筋線維で活性の低下が認められた。最も壊死が広範であった腸腰筋では多数の筋線維は著しく腫大，石灰沈着をおこし，大半の萎縮筋線維も変性・壊死に陥いっていた（Fig. 8）。この筋肉でのMb染色は全般に染まりが弱く，まばらであり，特に腫大筋線維は一部局所で濃染するものの著明な染色性の低下を認

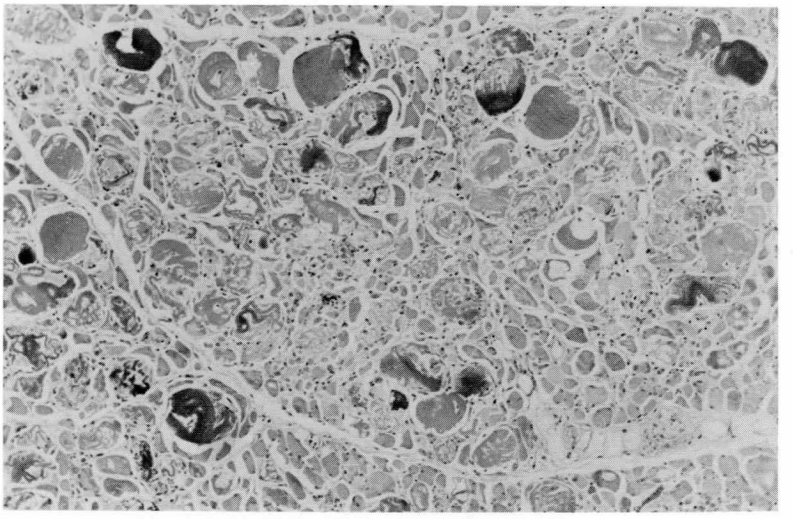


Fig. 7　剖検時採取した腸腰筋の急性変化

めた。眼球運動障害は認められなかったが，上直筋では筋線維の大小不同，一部肥大筋線維は混濁腫脹，空胞変性，壊死像を示し，筋核は腫大活性化され数個の中心核を有する筋線維も多数認められた。剖検筋では筋中の末梢神経は光顕では異常を認めず，endomysium の結合織の増加・脂肪増加は気づかれなかった。血管閉塞像も認められなかった。その他の臓器の所見としては腎（400 g，380 g）は腫大し，皮質の肥厚，腎盂粘膜の出血を認め，組織学的には下部尿細管に多量のミオグロビン円柱と尿細管上皮の壊死，脱落が見られ，いわゆる下部尿細管ネクローゼの所見であった。肝（1750 g）は黄緑色で硬く，割面では径 3 ㎜以下のびまん性結節状を呈し，右葉後面には部分的に被膜を有する分葉状の赤褐色調で壊死傾向の高度な結節を認めた。組織学的には小結節性であり pericellular　fibrosis，マロリー小体も認められ，肝硬変の原因にアルコールの影響が示唆された。右葉の結節は索状型肝細胞癌であった。

本例は慢性アルコール中毒を基礎に大量飲酒後急性横紋筋壊死，腎不全，心不全をおこし，肺炎を合併し死亡した。剖検診断は次のごとくである。

剖　検　診　断

1．アルコール性筋症及び心筋症
　（横紋筋壊死，石灰化，左心肥大）
2．ミオグロビン尿性急性腎不全，腎盂腎炎
3．小結節型肝硬変症＋肝癌
4．気管支肺炎，肺水腫
5．真菌性前立腺尿道炎（カンジダ症）

6．出血性素因（橋，小脳，腎盂，胃腸管）

7．慢性うっ血脾

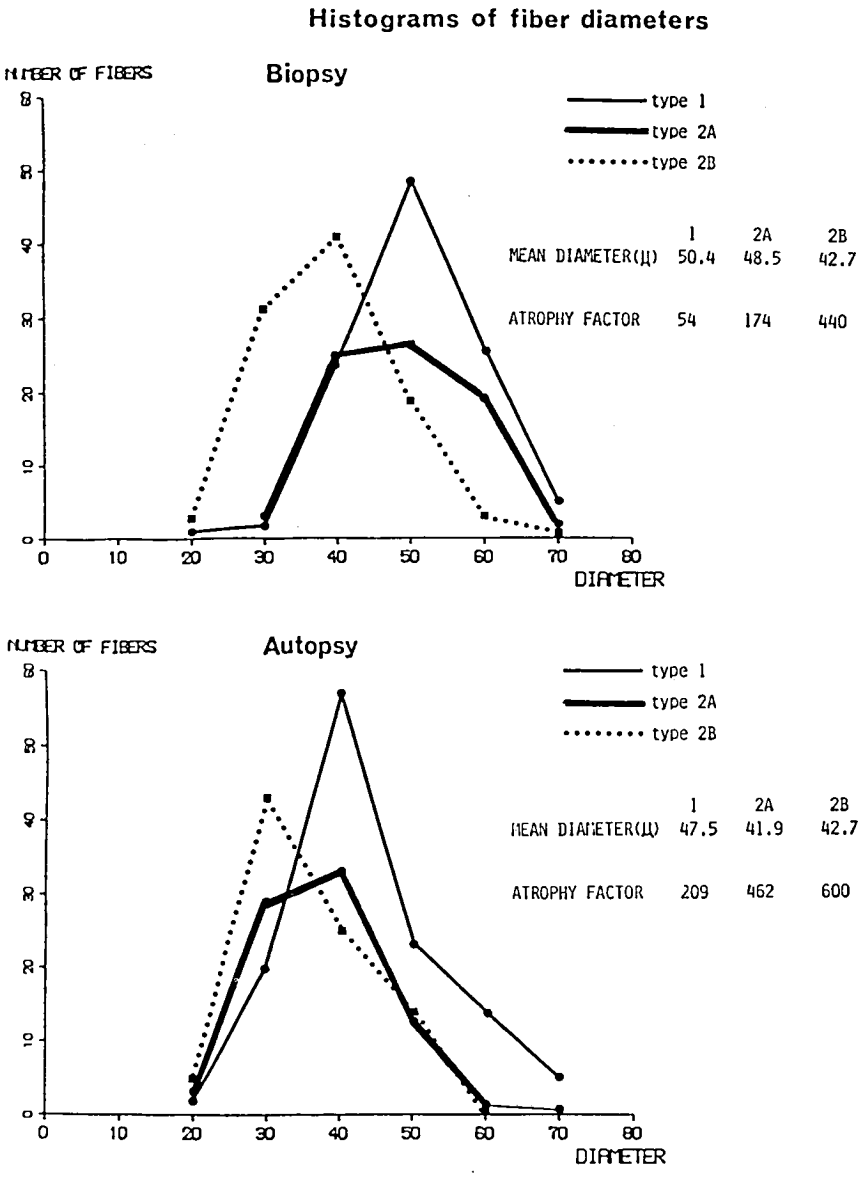


Fig. 8　大腿四頭筋、ヒストグラムの推移

（考　　察）

アルコール常用者に発症する心筋症はアルコール性心筋症と呼ばれているが、臨床的に特異的な所見は無く，原因不明の心筋肥大・拡張を主としたものを病歴を加味して診断されているのが現状である。今回私共は心筋のみならず骨格筋にも急性筋壊死を認めた剖検例を経験したが，心筋における急性所見としては心筋線維の断裂，筋融解，石灰沈着，線維芽細胞および組織球の増殖像である。又慢性所見としては筋線維の大小不同，筋線維内の脂肪滴やPAS反応陽性物質の増加，血管周囲性線維化，小範囲のpericellular fibrosis, 樹枝状分岐などが見られており，慢性アルコール障害が心筋にすでに及んでいたことが示唆された。本例では入院後不完全左脚ブロックが認められていたが，刺激伝導系には筋壊死，石灰沈着の所見はなく間質の軽度の浮腫を認めるのみであった。Seneviratne[3]，Erlenborn等は慢性アルコール中毒患者で急性骨格筋壊死に急性心筋症を伴ない，発作前に見られなかった刺激伝導系障害を呈した症例を報告し，追跡調査でも伝導系障害は長く認められており，この系において変性・壊死が起こっていたものと推測している。

一方慢性アルコール中毒患者が過度の飲酒後，四肢近位筋に筋肉痛・腫脹を来たし筋生検で急性筋融解を，生化学検査でCPK，アルドラーゼ，GOT等の上昇を認め，一部では急性腎不全に陥いる疾患は急性症候群[4]と分類されている。その他慢性アルコール中毒に伴なう筋症には発症が潜在性で数ヵ月の経過を経て四肢近位筋の筋力低下を呈する慢性症候群，症状が無く筋電図，生化学検査で異常所見を呈する無症候性筋症，alcoholic polyneuropathyの存在も認められている。

今回急性期に行こなわれた筋生検でtype2B線維の萎縮，type1線維内の脂肪滴増加，type2線維内でのPAS活性の低下が認められた。Slavin等[5]は慢性アルコール中毒患者の筋生検でtype2B線維の萎縮，筋線維内のトリグリセライドの増加を報告しており，本症例でも心筋のみならず骨格筋においてもすでにアルコール障害が加わっていたと考えられる。Perkoff等[6]は慢性アルコール中毒患者の生検筋でphosphorylase欠損を示した症例を報告しており，又電顕によりグリコーゲンの異常沈着を認めた報告もある。本例ではphosphorylaseは正常で，PAS反応はむしろ低下しており，電顕所見でもグリコーゲンの減少を認めている。この原因は不明であるが，アルコールもしくはその代謝産物としてのアセトアルデヒドがグリコーゲンの合成を抑制したか，グリコーゲンの分解を亢進させたとも考えられる。しかし本例ではイノバン（ドーパミン）が使用されており，epinephrineによるphosphorylase活性推進のための二次的な現象かもしれない。

生検筋と同部位の剖検筋では急性筋壊死は進行しており，type2Bのみならず2A，1にも著明な萎縮が見られ，また広範な筋壊死を認めた腸腰筋ではMb染色で高度な染色性の低下も観察

されている。以上の様に病初期ではミトコンドリアに富んだtype1線維内での脂肪滴増加を見るものの，形態的にはミトコンドリアに著変はなく，嫌気的解糖系酵素活性が強力なtype2線維に萎縮およびPAS活性低下を認めた。さらに病期の進行とともに非選択的筋線維萎縮，壊死巣の拡大を認めた事実はアルコール障害は解糖系経路をまず障害し，次いでミトコンドリア内での酸化的リン酸化反応によるATPの合成[7),8)]，小胞体でのCa輸送，ミクロゾームの蛋白合成に及ぶとも考えられる。

アルコールによる急性横紋筋壊死は骨格筋のみならず心筋にも認められ，かつ大部分は慢性障害を基盤に起こっている。本例でも心筋・骨格筋ともに慢性障害と考えられる所見を認めている。急性骨格筋壊死に伴なう急性心筋症の報告は少なく，剖検により両者の急性横紋筋壊死を確認した報告はほとんどない。

（ま と め）

43歳の男性で，過度の飲酒後半昏睡になり，筋肉痛・乏尿・腎機能不全を示し尿毒症に陥いり，肺炎を合併し死亡した。30歳頃よりの持続する飲酒歴があり，40歳で小結節性肝硬変と診断されていた。筋生検では急性変化として散在性筋壊死を認め，その上にtype2B線維の萎縮，type1線維内の脂肪滴増加，type2線維でのPAS活性低下を認め，前二者は慢性変化と考えられた。剖検筋では心筋・骨格筋ともに急性筋壊死，石灰沈着を認め，心筋でも慢性障害像が散見されており，急性横紋筋壊死の基盤にアルコールの慢性障害の存在が強く示唆された。

（文 献）

1） Wellmann, K.F.: Beer drinkers myocardosis, Am. J. Clin. Pathol., 50：444, 1968・

2） Ekbom, K., Hed, R., et al.: Muscular affections in chronic alcoholism, Arch. Neurol., 10：449, 1964.

3） Seneviratne, B.I.B.: Acute cardiomyopathy with rhabdomyolysis in chronic alcoholism, Brit. M.J., 4：378, 1975.

4） Hed, R., Lundmark, C., at al.: Acute muscular syndrome in chronic alcoholism, Acta Med. Scand., 171：585, 1964.

5） Slavin, G., Martin, F., et al.: Chronic alcohol excess is associated with selective but reversible injury to type 2B muscle fibers, J. Clin. Pathol., 36：772, 1983.

6） Perkoff, G.T., Hardy, P., et al.: Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism, N. Engl. J. Med., 274：1277, 1966.

7） Song, S.K., Rubin, E.: Ethanol produces muscle damage in human volunteers, Science,

175 : 327, 1972.
8) Rubin, E., Katz, A.M., et al.: Muscle damage produced by chronic alcohol consumption, Am. J. Pathol., 83 : 499, 1976.

進行性筋ジストロフィー症における平滑筋の病理学的検索

愛知医科大学付属病院　中央臨床検査部　林　活次
杉浦　浩
愛知医科大学第一病理　花之内基夫

進行性筋ジストロフィー Duchenne 型は骨格筋の一次的な疾患とされているが、心筋の線維化が高頻度にみられることはよく知られている。一方平滑筋について、1908年 Bunting [1] が胃平滑筋線維の消失と結合織の浸潤がみられることを初めて報告して以後、Bevans [2]、Nothacker [3]、Hubos [4] らが胃腸管及び膀胱の平滑筋の病変を報告している。

我々は以前、DMD 9 例の全身諸臓器を検索した際、胃 2 例、大腸 2 例、膀胱 1 例に平滑筋線維の変性と膠原線維の増生を認め報告した [5]。

〔目　　的〕

胃、大腸及び膀胱にみられる平滑筋線維の変性や膠原線維の浸潤を連続的に追跡して、筋束や血管との関係を調べ、その特徴や成因について検討した。

〔検索材料〕

DMD 症例の通常切片において平滑筋に線維化のみられるものの中から、胃幽門部 2 例、大腸

3例、膀胱4例を選び、各々200枚の連続切片を作製し、5枚毎にAzan染色を行なった。

〔結　　果〕

組織学的に胃の幽門部筋層は中輪、外縦の2層から成る。今回連続切片として選んだ2例ともほぼ同様の所見が得られた。即ち、中層に比し外層は明らかに薄く、筋線維は離開して結合織の侵入がみられる。中層はH.E.染色で全体に淡明な筋線維と好酸性の筋線維がみられ、後者は大小の集団をなしてまだらに散在している　(図1)。2例中1例の中層に好酸性の筋線維の中に、Azan染色で青紫色に染る変性筋がみられ、PASにて陽性を示す　(図2.3)。

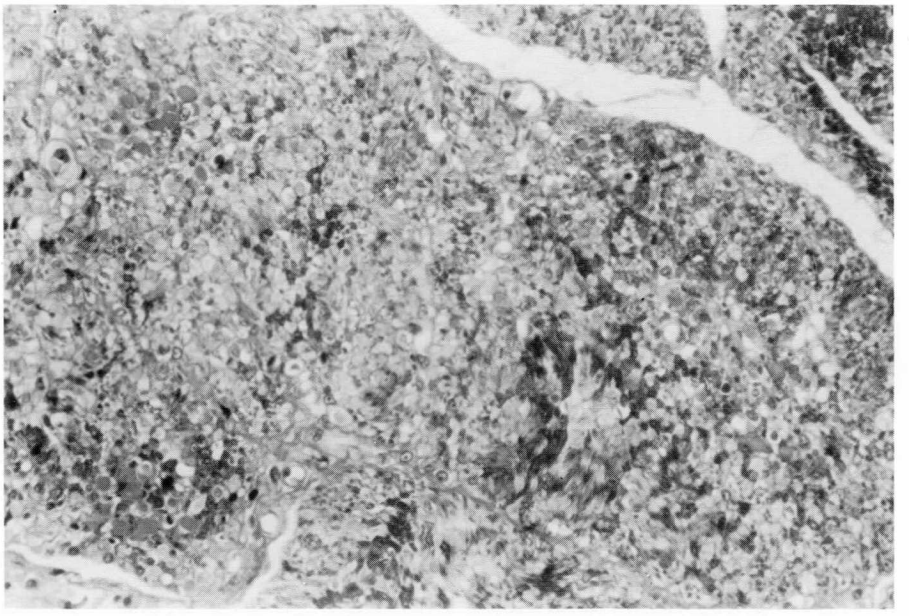


図1：胃幽門部中輪筋にみられる淡明な筋線維の中に好酸性の筋線維が散在してみられる。(Azan ×100)

大腸：筋層は内輪層と外縦層の2層からなり、2例は腸管を縦断した切片で、輪状層は筋の横断面がみられる。横断面には好酸性の筋線維の中に腫大した淡明な線維がやや集簇してみられる。好酸性を示す筋線維の中に硝子化した線維がみられ、この部分の間質はAzanで青染し、結合織が増生している様にみえる。外縦層は筋の縦断面で、淡明な線維の中にほぼ一定の間隔で竹の節の如く結節状をした硝子様部分が、筋束内に並列してみられ、同部に一致して青染する間質がみられる　(図4)。また前者の淡明な部分には細顆粒状あるいは粗顆粒状の物質がみられる(図5)。以上のことから2層は、同じ変化を横断面と縦断面の別の方向から見ていると考えられる。しかし、これらの筋線維の中にPAS陽性のものは見られず、標本作製過程でのアーチフ

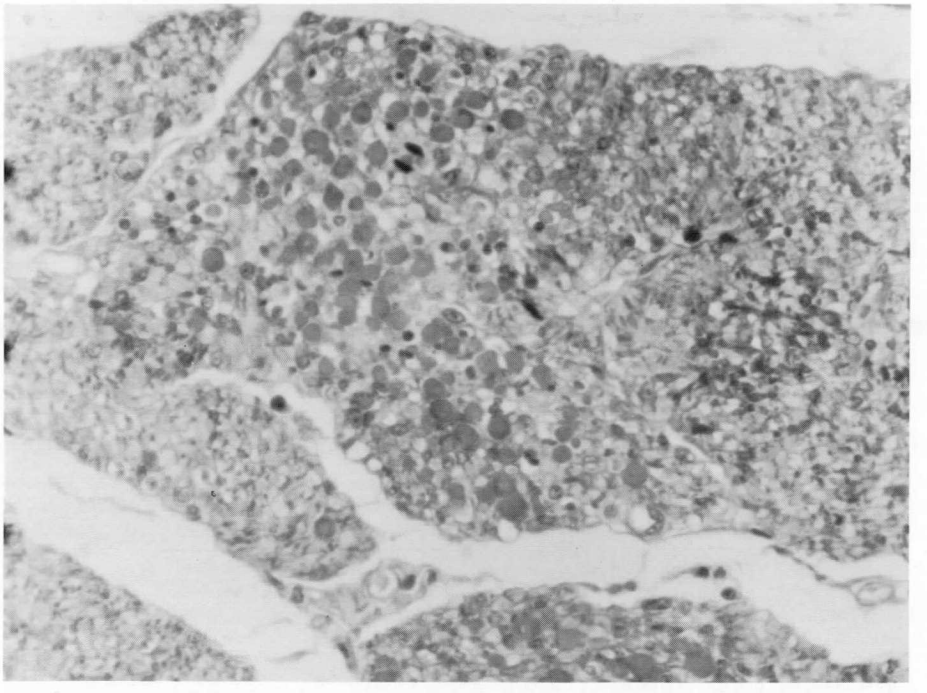


図2：胃中層の好酸性の筋線維の中にみられたAzanで
青紫色に染る硝子様変性を示す筋線維。（Azan ×200）

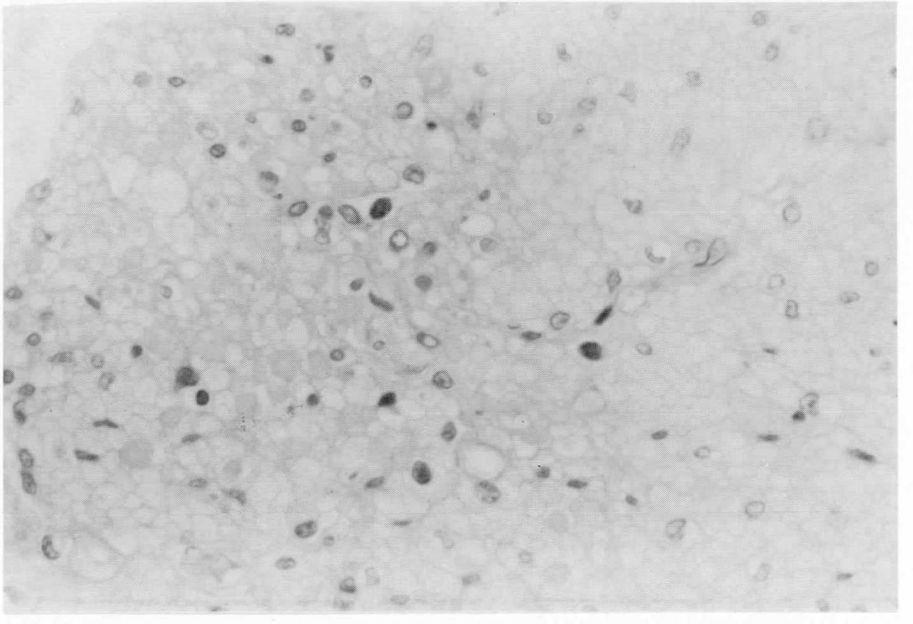


図3：同筋線維はPAS陽性を示す。（PAS ×200）

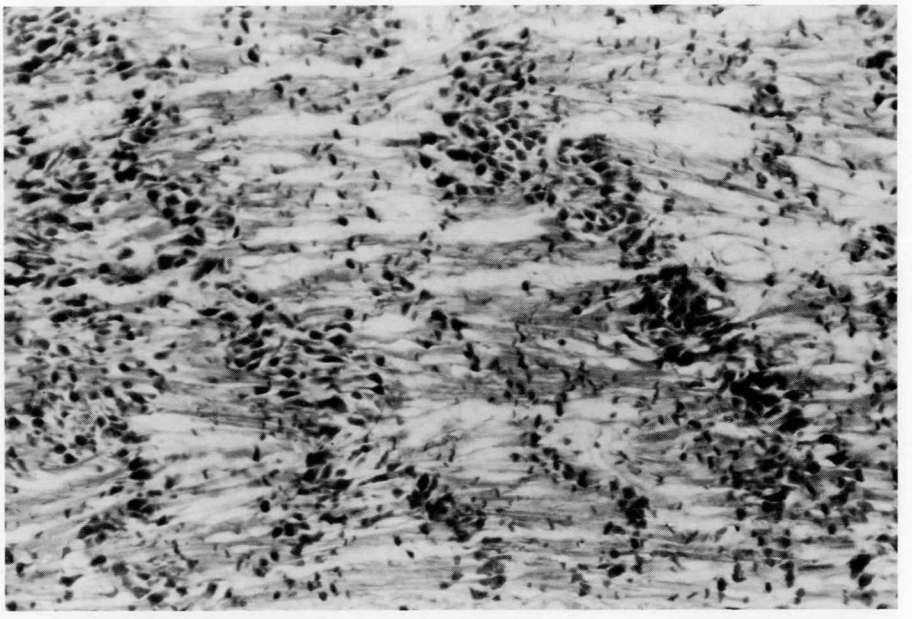


図4：大腸外縦層の縦断面で淡明な筋線維に竹の節の如く、結節状の硝子様部分がみられる。（Azan ×100）

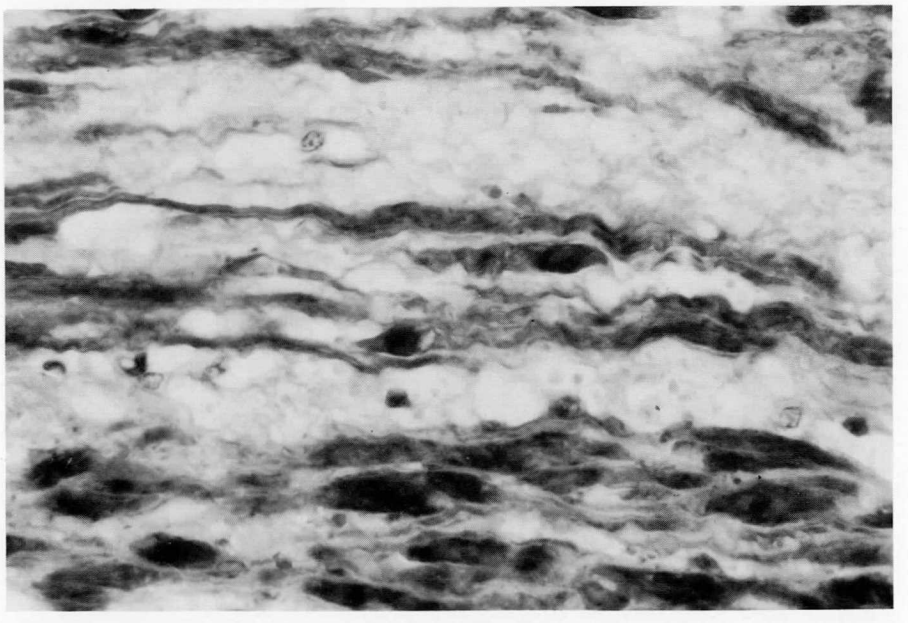


図5：同部にみられる筋形質の細顆粒状および粗顆粒状の変化で、PASは陰性。（Azan ×400）

ァクトと考えている。また別の1例は腸管の横断切片で、内輪層では縦断された筋線維間に結合織が増加し、すだれ状を示す　(図6)。外縦層の横断面に同様の所見がみられる。この外層の硝子様変化を示す筋の中に、Azanで青紫色に染り、PAS陽性の変性筋がみられる　(図7.8)。膀胱は内縦、中輪、外縦の三つの筋層からなるが、切出す方向が一定しない為に、三層の区別が必ずしも明らかでない例もある。内層、中層、外層のいずれの筋層においても、筋束の一部分に結合織がみられるものから、筋束全体に広がるものまで、連続的に移行がみられる　(図9.10)。一方縦断面では血管の周辺で筋束内に結合織が多くなり、血管が通過する部分では筋束は中断される　(図11.12.13)。

平滑筋線維の変性

平滑筋線維の胞体がエオジンに淡染する明調なものと、好染する暗調なものが症例によって種々の割合にみられる。またエオジンに好染するものの中には光沢を持つ、いわゆる硝子様の変化がみられ、この硝子様変化の中には、HEでは区別が困難であるがAzanで青紫色に染り、PAS陽性を示す変性筋が一部に認められる。また明調な筋線維に細顆粒状あるいは粗顆粒状の物質をみることがある。また間質結合織の増加とともに、細かく波状を呈する萎縮筋がみられる。以上の淡明化や硝子化による腫大や萎縮によって筋束内には筋線維の大小不同がみられる。

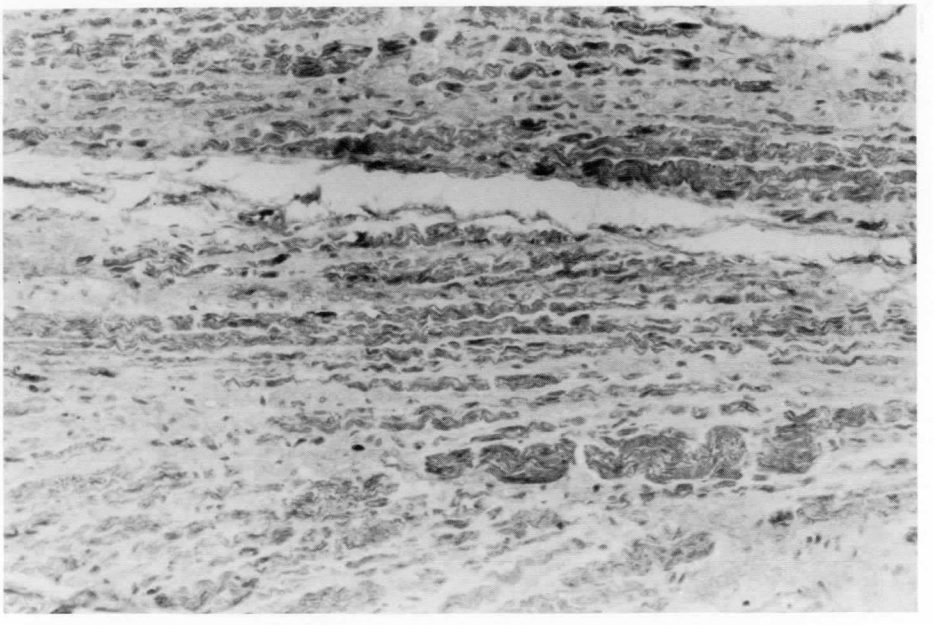


図6：大腸内輪層の縦断面で筋線維が萎縮し細かい波状をなし、間質に結合織の増生がみられ、筋線維はすだれ状を示す。(Azan ×100)

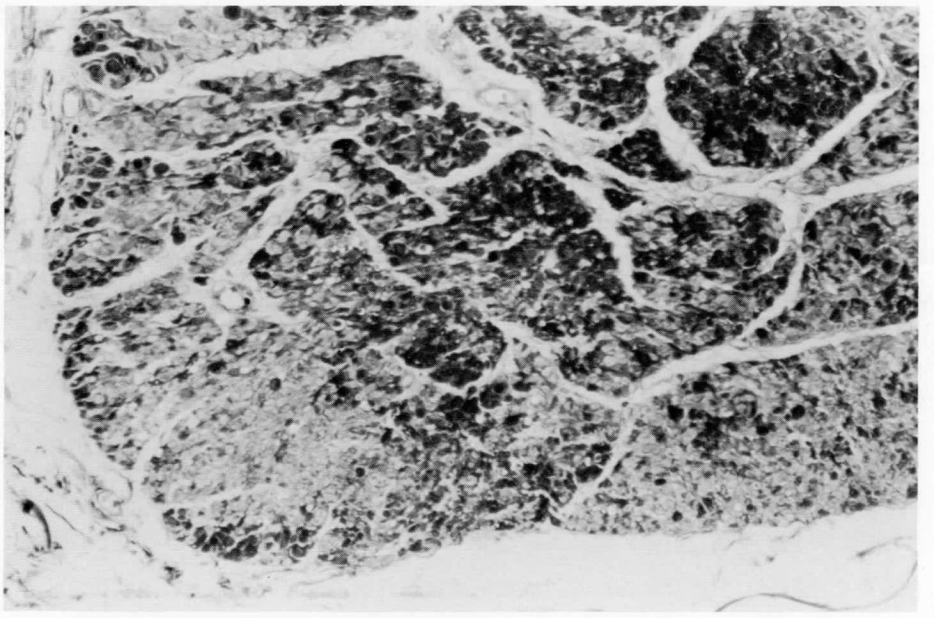


図7：大腸外縦層の横断面で硝子様変化を示す筋束の中にAzanで青紫色に染る変性筋がみられる。（Azan × 200）

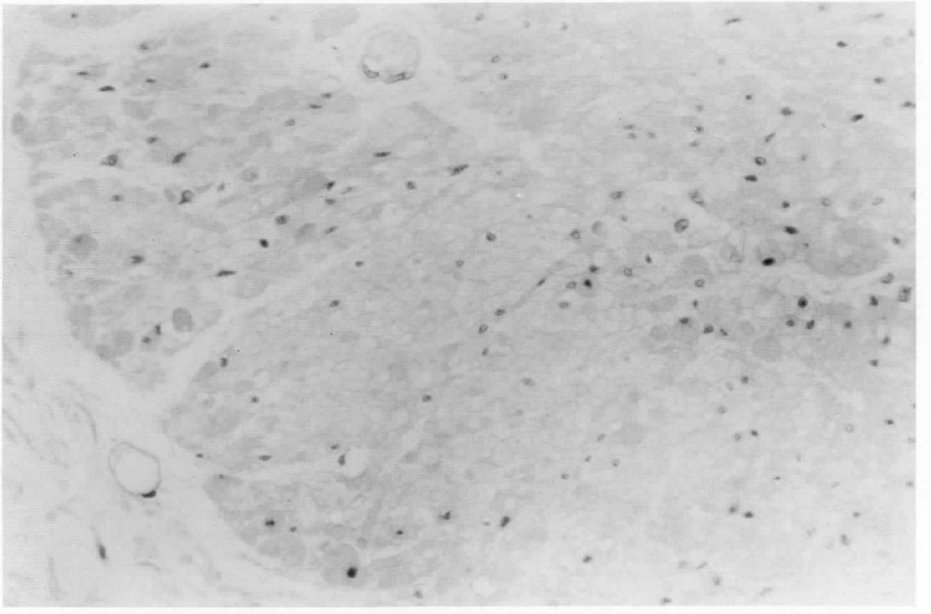


図8：同変性筋はPAS陽性を示す。（PAS ×200）

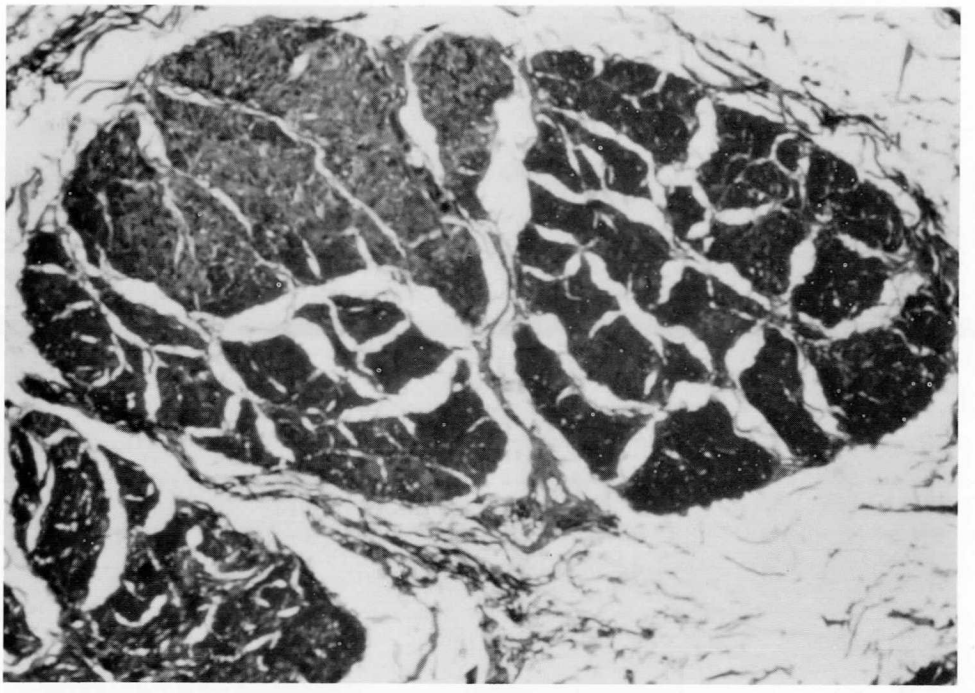


図９：膀胱内縦層の横断面で筋束の一部に結合織の増生がみられる。（Azan ×20）

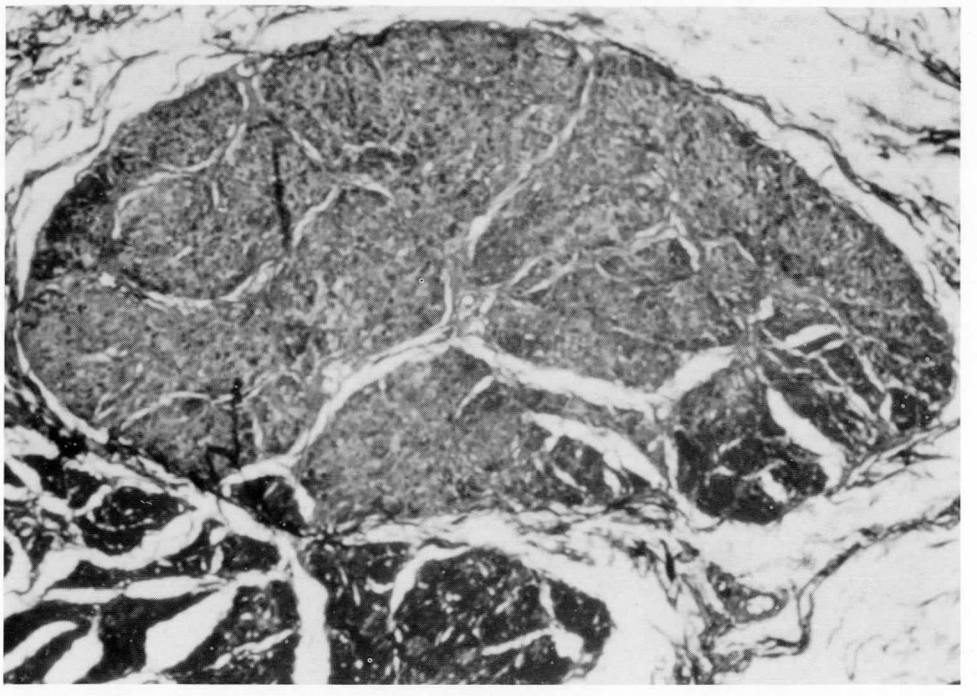


図10：同部の連続切片で、筋束全体に結合織の増生がみられる。（Azan ×20）



図11：膀胱筋層の縦断面では一部に結合織の増生がみられる。（Azan ×20）

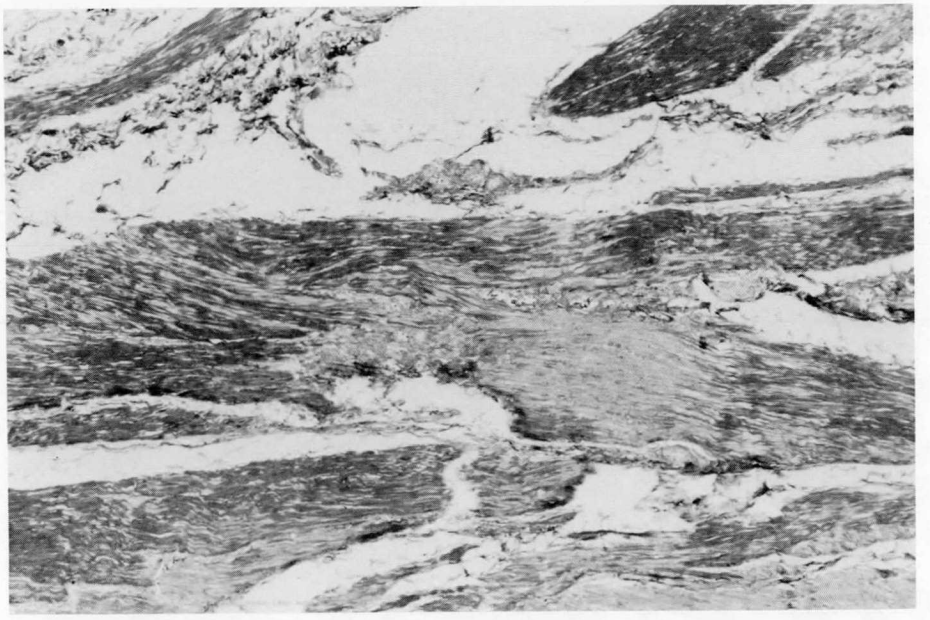


図12：同部の連続切片で、結合織はさらに増加し血管の通過がみられる。（Azan ×20）

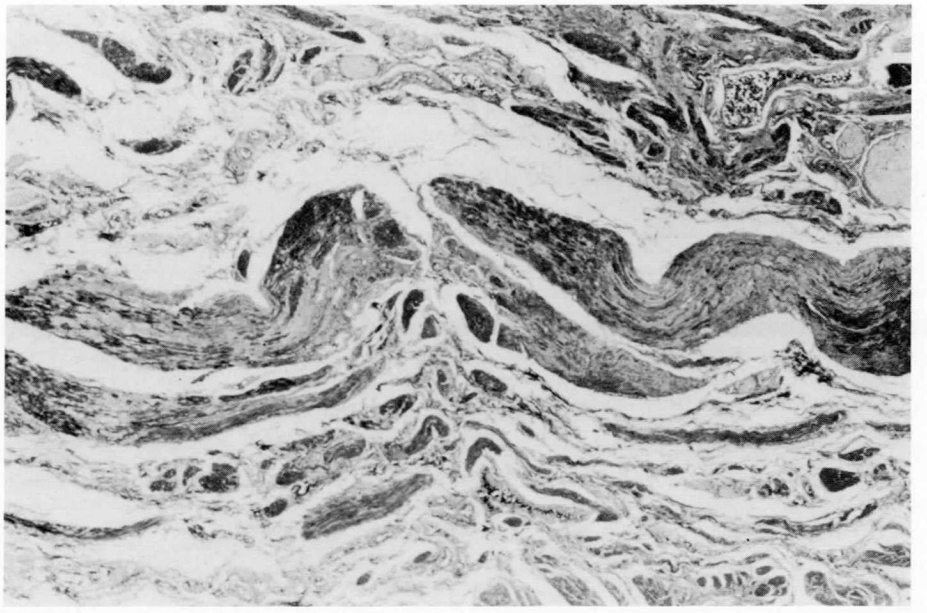


図13：膀胱筋の縦断面で血管の通過する部分では筋束の中断がみられる。（Azan. ×20）

その他の変化

末梢神経：各症例について神経叢を観察した。胃では筋層間及び外層に、大腸では筋層間に、膀胱では筋束間に神経叢が目立ってみられた。神経叢内の神経線維には特に変化が見られないが、膀胱と1例の大腸では神経線維間質がMyxomatousで、大型で泡沫状の胞体持つ組織球と思われる細胞がしばしばみられた（図14）。一方神経細胞の中に、HE染色でエオジンに淡染しPASで弱陽性、Azanで青染するほぼ円形で境界明瞭な、時に同心円状の渦巻様の構造がみられる類澱粉小体と類似した小体が、胃2例、大腸2例に認められた（図15. 16）。

血管系の変化：細動脈には明るく腫大した平滑筋細胞が胃を除く、膀胱、大腸の全例にみられた（図17）。一方小静脈中膜の平滑筋細胞の腫大と内膜下の膠原線維の増生により内膜の肥厚がみられる。一部小動脈の内膜下にも線維性肥厚がみられる（図18）。

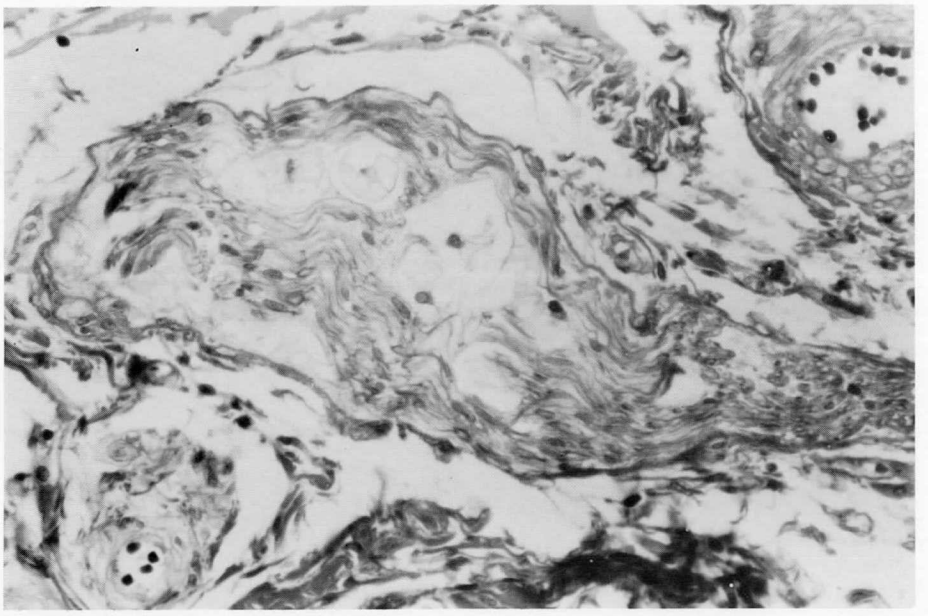


図14：大腸及び膀胱の神経叢内に大型で泡沫状の組織球の浸潤がみられる。（Azan. ×200）

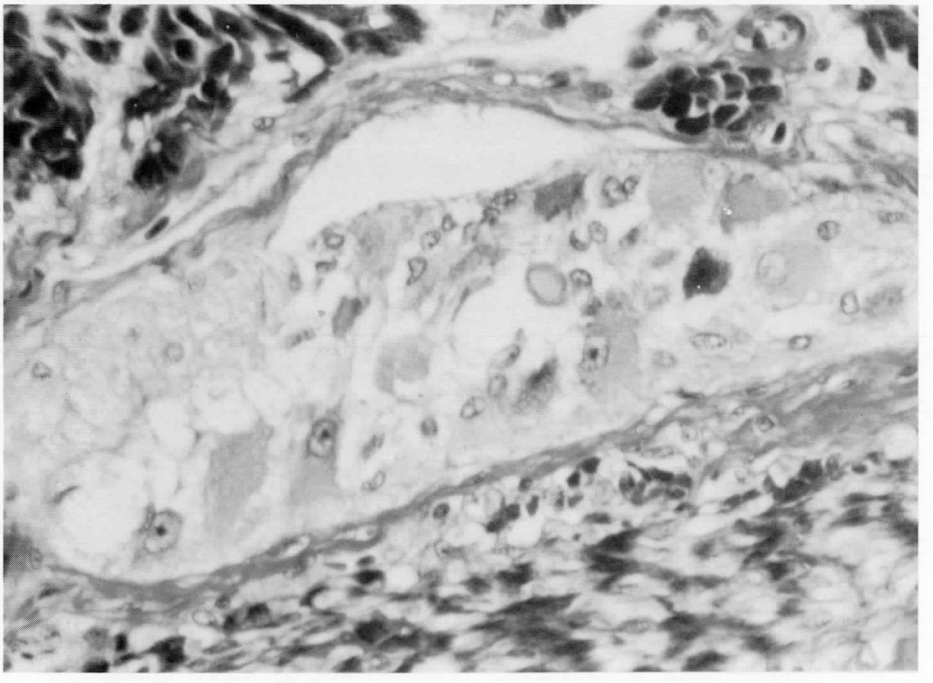


図15：胃アウエルバッハ神経叢内の神経細胞内にAzanで青染しPAS弱陽性の類澱粉小体に類似した小体が認められる。（Azan. ×200）

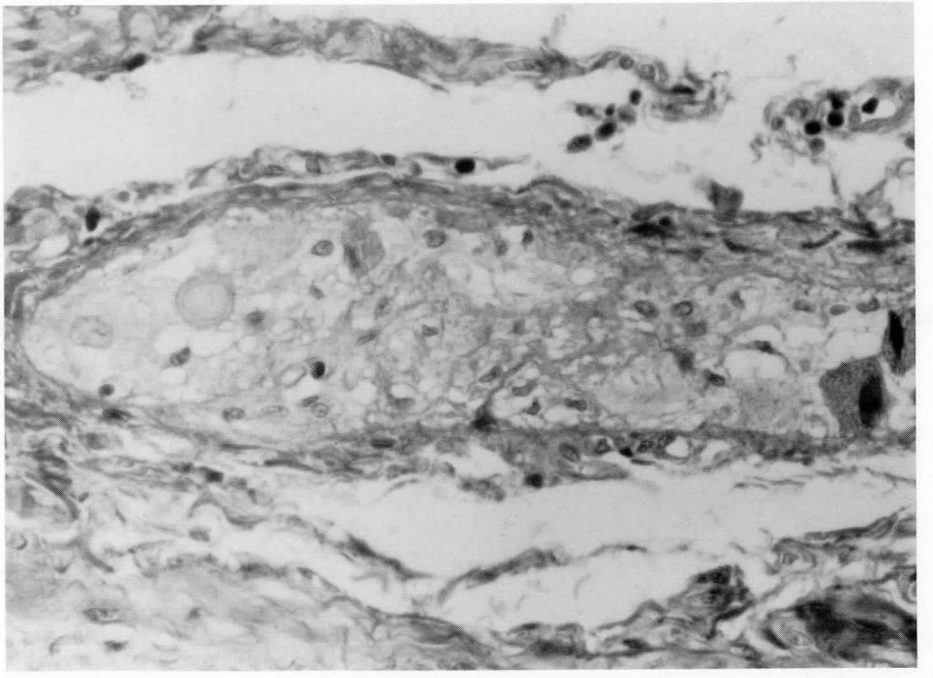


図16：胃アウエルバッハ神経叢内にみられる類澱粉小体様の小体で、同心円状の構造がみられる。（Azan.× 200）

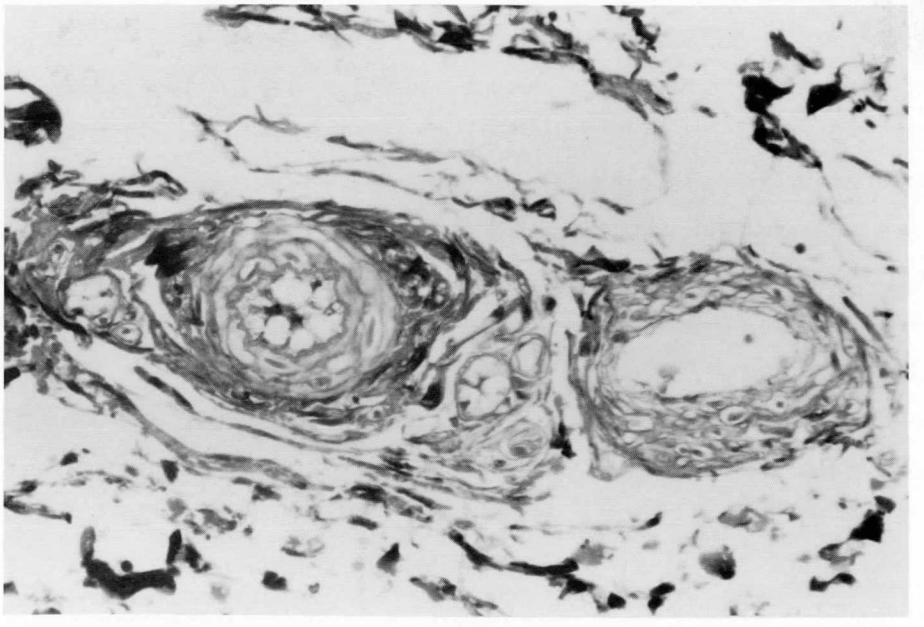


図17：膀胱粘膜下の細動脈平滑筋細胞の淡明化と腫大がみられ、小静脈壁に結合織の増生をみる。（Azan.× 200）

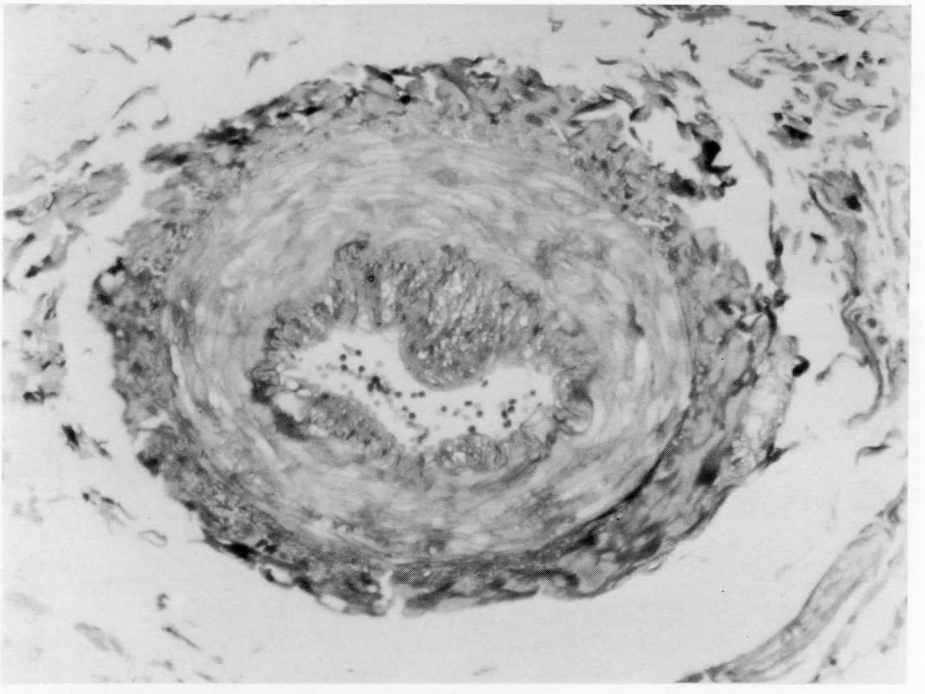


図18：膀胱漿膜下の小動脈内膜下の線維性肥厚。（Azan. ×100）

〔考　　察〕

筋ジストロフィー症の平滑筋の変化は、Bunting[1]以後いくつかの論文が出されているが、その所見は必ずしも一致していない。Bunting[1]は胃において多くの筋束内に筋線維の消失と結合織の浸潤がみられ、少数の筋線維は肥大し、一方多くは空胞化していると記載している。Bevans[2]は胃腸管の平滑筋に浮腫と筋の大小不同、筋線維の萎縮と消失がみられる。時に小線維化巣をみる。Nothacker[3]は1例の膀胱に筋層の軽度肥大がみられ、筋束は全体にあるいは部分的に結合織に置換される。この瘢痕では線維が既存の平滑筋線維に平行して配列する。筋線維には軽度の大小不同をみる。Huvos[4]は消化管の筋層内に脂肪織の浸潤がみられ、空腸では結合織の増生がみられる。筋線維には大きさと形に明らかな不同や斑状の壊死、好酸性変性がみられる。桧沢ら[6]は20剖検列の検索から、消化管平滑筋線維の胞体の好酸性の増加及び低下、空胞化、核濃縮などの変化が高頻度にみられるとしている。我々はBevans[2]の言う浮腫やHuvos[4]の脂肪織の浸潤を認めていない。しかしその他の所見については各報告者が記載しているのと、ほぼ同様の所見を認めている。骨格筋や心筋と平滑筋における筋線維の変化はHEよりもAzanによって仔細な変化までとらえることができる。筋の硝子様変化は正常対照例を含め、平滑筋においてよくみられる。また筋形質の粗顆粒状あるいは細顆粒状の変化もよくみられ、こ

れらの変化と間質の結合織の増生とはよく符合してみられる。しかし骨格筋や心筋においては、紋が消失し貪食される状態の筋線維はPAS陽性を示すのに対し、平滑筋では硝子様にみえる大部分の筋はPAS陰性で、ごく一部に陽性筋をみるのみで、硝子様変化をそのまま変性とみなすことには疑問がある。これら硝子様変化の中にはHEでは区別がつかないが、Azanで青紫色に染り、PAS陽性を示す筋線維が胃と大腸の各1例にみられた。これは骨格筋や心筋でみられた硝子様変化に類似する変化とみられる。また筋束の中に網目状に膠原線維が増生し、さらに筋束全体が膠原線維によって置換される変化は大腸、膀胱でよくみられるが、この中にはPAS陽性の筋はみられない。またこの部分が筋束の中断、即ち血管が通過する周辺にあたることから、これは平滑筋の構造によるもので、病変とは言えないと考えている。そこでこれらの変化と平滑筋の正常構造との十分な検討がなされる必要がある。末梢神経についての病変を指摘した論文は少ないが、Huvos[4]はアウエルバッハ神経叢が食道と胃の壁でよく目立ってみられ、これは各神経細胞の腫大によるとしている。大腸、膀胱でみられた神経間質のMyxomatousな変化や腫大した組織球様細胞の出現は正常対照例の膀胱や大腸でもみられ特に意味のある病変とは思われない。一方神経細胞内に類澱粉小体がみられたが、この類澱粉小体は成人以後の髄膜下や白質の血管周囲によくみられ、末梢神経では老人性変化としてみられるが病的意義は少ない[7]と記載されている。

正常対照とした少数例には認められなかったこと、本症患者は若年者であることなど、さらに十分な対照例による検索が必要である。血管系の変化では、小動静脈の中に血管内膜下の線維性肥厚や中膜平滑筋細胞の腫大がみられる。これらはDMDにおける諸臓器の血管系にみられる変化と同様のもので、一連の病変と考えられる。

〔ま と め〕

DMDにおける平滑筋の変化を明らかにするため、胃2例、大腸3例、膀胱4例を選び、連続切片を用いて、筋の変性や線維化巣の拡がりを検索した。胃と大腸の各1例に骨格筋や心筋でみられた硝子様変性と類似する変化がみられ、大腸、膀胱では筋束内への膠原線維の増生がみられた。しかし平滑筋の構造についての知見は十分でないこと、腸管などの平滑筋は死後変化を受け易いことなどの問題があり、平滑筋の病変を理解する為には、多数の正常例を対照とした慎重な検討が必要と考える。

〔文　　献〕

1) Bunting, C.H.: Chronic Fibrous Myocarditis in Progressive muscular dystrophy. Am.J. Med.Sci. 135：244, 1908

2) Bevans, M.: Changes in the musculature of the Gastrointestinal tract and in the Myocardium in Progressive muscular dystrophy. Arch.Pathol. 40 : 225, 1945

3) Nothacker, W.G. and Netsky,M.G.: Myocardial lesions in Progressive muscular dystrophy. Arch.Pathol. 50 : 578, 1950

4) Huvos, A.G. and Pruzanski,W.: Smooth Muscle Involvement in Primary Muscle Disease II . Progressive Muscular Dystrophy. Arch.Pathol. 83 : 234, 1967

5) 杉浦　浩、　花之内　基夫　他：進行性筋ジストロフィー（DMD）の病理組織学的検索. 最新医学.　30 : 2054, 昭50 (1975)

6) 桧沢　一夫、　伊井　邦雄　他：進行性筋ジストロフィー症における肺病変、および消化管平滑筋の変化　－20剖検例の病理組織学的検索－
厚生省神経疾患研究　筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究（斑長、祖父江　逸郎）　昭和55年度　研究成果報告書. p 313

7) Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N.: Greenfield's Neuropathology, 3rd ed, Edward Arnold, Edinburgh, p691

福山型先天性筋ジストロフィー症とDuchenne型筋ジストロフィー症の生検筋におけるCa染色による検討

東京女子医科大学　小児科　福山幸夫
陶山亜理子
矢部記代子　杉江秀夫
杉江陽子　大沢真木子
鈴木暘子

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMD）の病因は、今日なお明らかではないが、1975年Mokri and Engelらにより始めて膜異常説が提起されて以来注目を集めている。Engelらは、1975年DMDの生検筋におけるCa染色に成功し、Ca陽性線維が対照に比し明らかに高頻度に出現することより、発症機序におけるCaの重要性を示唆した。

福山型先天性筋ジストロフィー症（以下F-CMD）は、本邦に特に多く見られ、DMDと筋病理所見上極めて類似し、その筋変性過程はDMDと同様の経過を経るものと推察される。

そこで、今回我々は、F-CMDとDMDの生検筋に対し、Ca染色を施行し、Ca陽性線維の出現率を算出し、Ca陽性線維出現率と生検時年齢、血清CPKとの関連性の有無を検討した。

〔対　　象〕

症例は、当科に入院し筋生検を施行されたF-CMD男児6例、女児5例の計11例と、DMDは、男児のみ10例であった。年齢分布は、生検時年齢で、F-CMD 4ヵ月～4歳8ヵ月（平均1歳6ヵ月）、DMDは、7ヵ月～10歳7ヵ月（平均4歳6ヵ月）である。

〔方　　法〕

筋生検は、左大腿四頭筋で開放筋生検、又は針生検を用いて行い、アセトンドライアイスで凍結後、クリオスタットで10μの厚さに連続凍結切片を作成し、組織化学的染色を行った。Ca染色は、Engelらが行ったKashiwaの方法を一部改変して用い、又連続切片のHE染色を作成し、

光学顕微鏡400倍にて観察した。CaとHE染色について、同一視野と思われる箇所3ヵ所を写真にとり、筋線維500ヶ以上を数え、その中で明らかなCaの赤色沈着を認める線維の割合を算出し、Ca陽性線維出現率とした。（Ca陽性線維出現率%＝$\frac{\text{Ca陽性線数}}{\text{総筋線維数（500ケ以上）}}$×100）

筋標本周辺部は、人工産物的に出現するCa陽性線維が多く見られるため、観察より除外した。

〔結　　果〕

Ca陽性線維は、比較的標本全体にびまん性に出現し、Caの沈着は、筋線維周辺部に濃染し、リング状、デルタ状、ドーム状、又はびまん性に染出された。又、F-CMD, DMDにおける染色性の差異は認めなかった。

1）Ca陽性線維出現率は、F-CMDにおいて、最低0%～最高26%（平均9.17±3.28%）であり、DMDでは、最低0%～最高18%（平均5.53±2.09%）であり、他種の神経、筋疾患や健常人ではほとんど認めないことより、明らかに高値を示した。又、F-CMD, DMDにおけるCa陽性線維出現率には有意差は認めなかった。

次に、両疾患におけるCa陽性線維出現率と生検時年齢、血清CPKとの関連性を検討した。

2）F-CMDにおけるCa陽性線維出現率と生検時年齢との関係。生検時年齢が長ずるに従い、Ca陽性線維出現率は、高値を示した。$p<0.01$（$r=0.68$）で、有意に正の相関を認めた。なお、生検時年齢を1歳で分けた場合、1歳以上でCa陽性線維出現率は高値を示し、1歳以下で低値をとった。

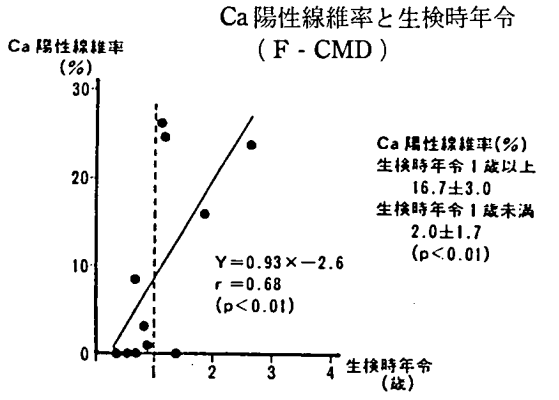


図1

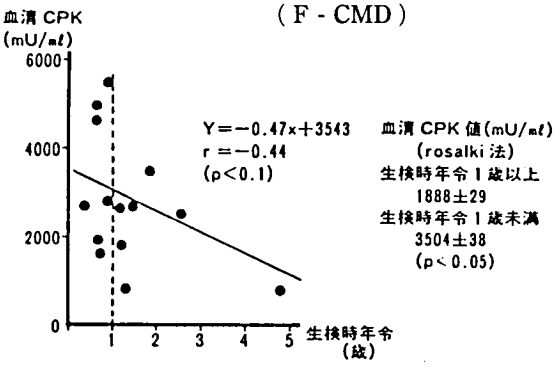


図2

3）F-CMDにおける生検時年齢と血清CPK（Rosalki法）との関係。生検時年齢

が長ずるに従い、血清CPKは低くなる傾向を示したが、r＝−0.44、p＜0.1より有意な相関は得られなかった。なお、生検時年齢を1歳で分けた場合、p＜0.05により有意に1歳未満で血清CPKは高値であった。

4）F-CMDにおけるCa陽性線維出現率と血清CPKとの関係。Ca陽性線維出現率が高値をとるに従い、血清CPKは低値をとり、r＝−0.57(p＜0.05)より有意に負の相関を呈した。以上、F-CMDにおいては、生検時年齢が長ずるに従い、Ca陽性線維は有意に高頻度に出現し、逆に血清CPKは低下傾向を示し、両者は負の相関を呈した。

5）DMDにおけるCa陽性線維出現率と生検時年齢について、生検時年齢が長ずるに従い、Ca陽性線維出現率は高値をとる傾向にあ

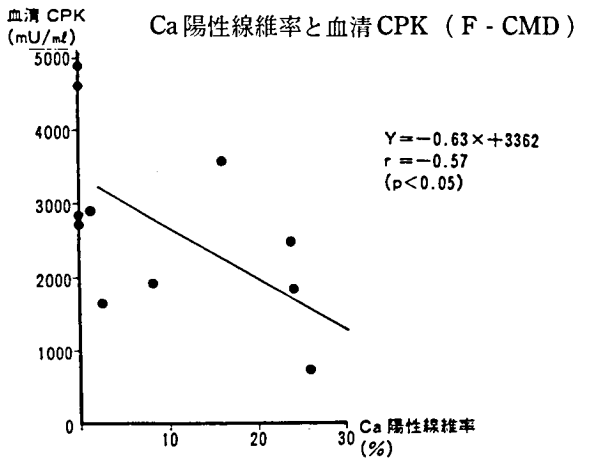


図3 Ca陽性線維率と血清CPK（F-CMD）

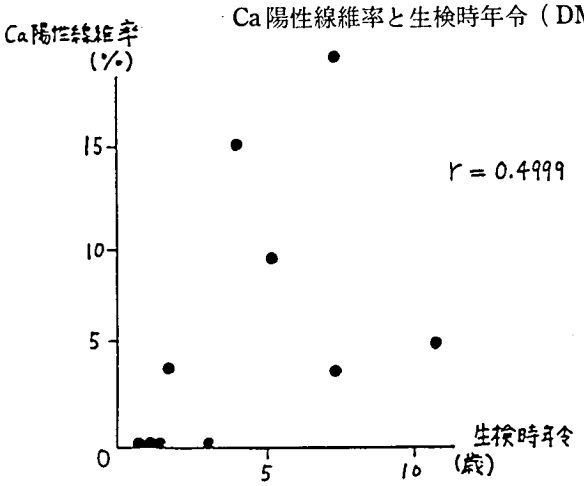


図4 Ca陽性線維率と生検時年令（DMD）

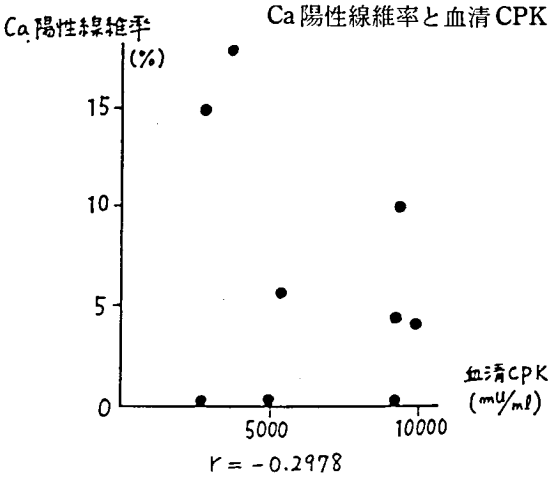


図5 Ca陽性線維率と血清CPK（DMD）

ったが、r＝0.4999にて有意差は認めなかった。

6）DMDにおけるCa陽性線維出現率と血清CPKとの関連性の検討では、r＝−0.2978により、相関性は認めなかった。

7）DMDにおけるOpaque fibreの出現率とCa陽性線維出現率との相関性は認めなかったが、Ca陽性線維はOpaque fibreに特に多く染まる傾向にあった。

〔考　　按〕

筋ジストロフィー症の病因として、膜異常が現在有力である。すなわち、筋形質膜異常により、Caイオンの筋細胞内過剰流入が起こり、その結果、Ca依存性中性プロテアーゼ（CANP）の活性化、筋線維の変性壊死が惹起されると推論するものである。筋線維内のCa沈着が、筋ジストロフィー症に認められることは、本症の病態発現に関与するCaの重要性を示唆している。

我々の今回の検索では、Ca陽性線維は、F-CMDの11例中7例（64%）、DMD 12例中6例（60%）にみられた。Ca陽性線維出現率は、F-CMDでは、平均9.17±3.28%、DMDでは平均5.53±2.09%であり、Bakerら（1982年）の10.0±5.6%に近い値をとっており、他種の神経筋疾患、健常者ではほとんど認めないことより、両疾患において高頻度に出現した。

又、F-CMDにおいて加齢に伴いCa陽性線維は有意に増加し、DMDにおいても同様の傾向を認めた。Bakerらは、DMDの生検筋に対し筋肉内Ca含有量を化学的に測定し、筋肉内Ca含有量と年齢、病勢とは無関係であったと述べているが、一方Ca陽性線維出現率をみると年齢の経過に伴い高値をとる傾向がみられる。

又、F-CMDでは、従来の報告同様加齢に伴いCPKは低下し、CPKとCa陽性線維出現率は負の相関関係を呈した。しかし、DMDにおける年齢に伴うCPKの推移は、一定した関係を示さず、おそらく症例数が少なく、CPK値の変動が大きいためと思われるが、従ってCPKとCa陽性線維出現率との関係も一定した傾向を認めなかった。ここで、F-CMDにおけるCPKとCa陽性線維出現率との負の相関性について考察する。CPKは低分子のため膜欠損部より極めて早期に血中へ漏出する。ところで、一般に正常安静時筋細胞内Ca濃度は、10nM～1μMであり、膜異常に伴いCaの筋細胞内過剰流入が起こり、その結果1～2 mMの極めて高濃度の筋細胞内Ca貯留により、始めてCa染色により陽性となる。このようなCa染色の感度の点より、上記のような結果をもたらしたものと考える。

今回、DMDにおけるOpaque fibreの出現率とCa陽性線維出現率との関連性は認めなかったが、やはり、Opaque fibreにCa陽性が多く、Bodensteiner（1978年）らは、Opaque fibreの40%内外がCa陽性であると述べ、埜中らもOpaque fibreの多くがCa陽性であったと報告している。

〔ま と め〕

1）Ca染色をF-CMD 11例、DMD 10例の生検筋に対し施行し、Ca陽性線維出現率は、平均F-CMDでは9.17±3.28%、DMDでは、5.53±2.09%であり、健常人に比し明らかに高値であった。又、両疾患での有意差は認めなかった。

2）F-CMDにおいて

生検時年齢が長ずるに従い、Ca陽性線維出現率は有意（$p<0.01$）に高値をとり、逆に血清CPKは低下傾向を示し、両者は負の相関性を呈した（$p<0.05$）。

3）DMDにおいて

加齢に伴いCa陽性線維出現率は高くなる傾向を示したが、有意差は認められなかった。生検時年齢と血清CPK, Ca陽性線維出現率と血清CPKの関係は、一定した関連性は認めなかった。

〔参考文献〕

1）Bodensteiner JB, Engel AG: Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies: A study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. Neurology (Minneap.) 28 : 439, 1978

2）Bertorini TE, Bhattachavya SK, et al: Muscle calcium and magnesium content in Duchenne muscular dystrophy. Neurology (Ny) 32 : 1088, 1982

3）Kar NC, Pearson CM: A calcium - activated neutral protease in normal and dystrophic human muscle. Clin Chim Acta 73 : 293, 1976

4）Kashiwa HK, Atkinson WB: The applicability of a new Schiff base, glyoxal bis (2-hydroxyanil), for the cytochemical localization of tonic calcium. J Histochem Cytochem 11 : 258, 1963

5）Mokri B, Engel AG: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology 25 : 1111, 1975

6）埜中征哉，杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症の筋病理—Opaque線維を中心として—。神経進歩 4 : 718, 1980

7）Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type - Clinical, genetic and pathological considerations -. Brain Dev 3 : 1, 1981

8）Carpenter S, Karpati G: Duchenne muscular dystrophy. Plasma membrane loss initiates muscle cell necrosis unless it is repaired. Brain 102 : 147, 1979

9）Cullen MJ, Fulthorpe JJ: Stages in fiber breakdown in Duchenne muscular dystrophy.

An electron-microscopic study. J Neurol Sci 24 : 179, 1975
10) 勝沼信彦：筋ジストロフィーとプロテアーゼーカテプシン群とそのインヒビターを中心に一。神経進歩24 : 814, 1980
11) 今堀和友：CANP と E-64. 神経進歩24 : 807, 1980
12) Nonaka I, Sugita H, et al: Muscle histochemistry in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement. Muscle Nerve 5 : 102, 1982
13) 杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症の発生病理の解明と新治療法の開拓。脳と発達15 : 100, 1983

先天型筋ジストロフィー症（福山型）の3剖検例の検討

国立療養所宇多野病院　西谷　裕
板垣泰子
神戸中央市民病院　吉岡三恵子
京都大学　南風原英之

先天性筋ジストロフィー症福山型（以下CMDと略）の剖検例はすでに20数例を数えている。その脳病変の程度は症例によりかなり相違があるといわれているが、我々も現在までに3例の剖検例を経験し、その所見にかなりの差を認めたので比較検討を行った。

〔症　例〕

3症例の家族歴、臨床所見は表1のごとくである。症例1、2はほぼ同程度の重症度であったが症例2ではかなり頻回の痙攣発作が観察されていた。症例3は頸定もせず有意語もなく重度の

Table 1) Clinical and Laboratory Findings in 3 Cases.

	Case 1 (13Y F)	Case 2 (13Y F)	Case 3 (11Y F)
Family History	Parents:Cousins Cousin:CMD	(-)	Sister:CMD
Motor Development	Crawl:4Y	Sitting:6M	Head Control (-)
Convulsion	(-)	(+)	(+)
D.Q. (P-V)	2	10	-
E.E.G.	-	Spike Waves at lt-T	S-W-C at F,T
CT Scan	Mild Cortical Atrophy	Cortical Atrophy Ventricular Asymmetry	Cortical Atrophy Ventricular Dilatation (Low Density Area:6Y)
Ophthalmological Finding	(-)	Optic N. Atrophy	Optic N. Atrophy
CK Level	300-700 IU/L	350-650 IU/L	300-1400 IU/L

CMDで、6才時のCTscanでは脳室周囲の低吸収域が認められているが、本院入院後のCTでは認めていない。2才頃より痙攣発作があったとの事であるが、6才本院入院後は脳波上棘徐波が頻発していたが臨床的には確認の困難な事もあり不明である。

〔剖検所見〕

1．大脳

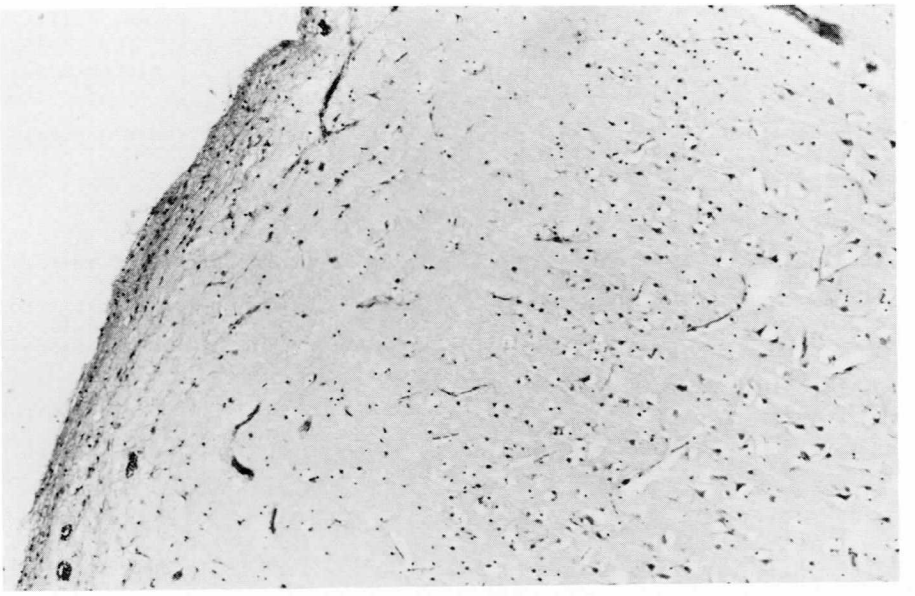
症例1では脳回の形式はほぼ正常と思われたが、一部前頭葉で不規則な凹凸を認めた。症例2では前頭葉と頭頂葉、側頭葉の一部に小多脳回を認めた。症例3では側頭葉を中心に無脳回または厚回様であり、他は全域に脳回の異常を認め小多脳回を呈していた。

3例とも軟膜の肥厚と血管の増生があり、皮質表層のグリオージスが認められ出血巣が点在していた。脳溝は高頻度に癒着がみられグリオージスと血管の増生が著明であった。

髄鞘染色では脳表に切線状の有髄線維を認めそれらは症例1、2、3の順で頻度、量ともに多くなっていた（図1）。特に症例3においては前頭葉、頭頂葉、側頭葉で厚く層状をなし小円形細胞が多く認められた（図2）。これらの有髄線維は皮質内方に向って下降する傾向がみられ、血管周囲にそって白質方向に向うものや、白質よりの「ふき出し状」のミエリンと関係をもつと思われる箇所も認められた。症例3においては前頭葉、頭頂葉、側頭葉において皮質内に多くの有髄線維を認めたが、それらは方向性に乏しく血管の走行に伴って配列方向が変化しているように思われた（図3）。

症例2の1部、症例3の後頭葉において白質と皮質の中間に層状に髄鞘染色される部分が認め

a）



b）

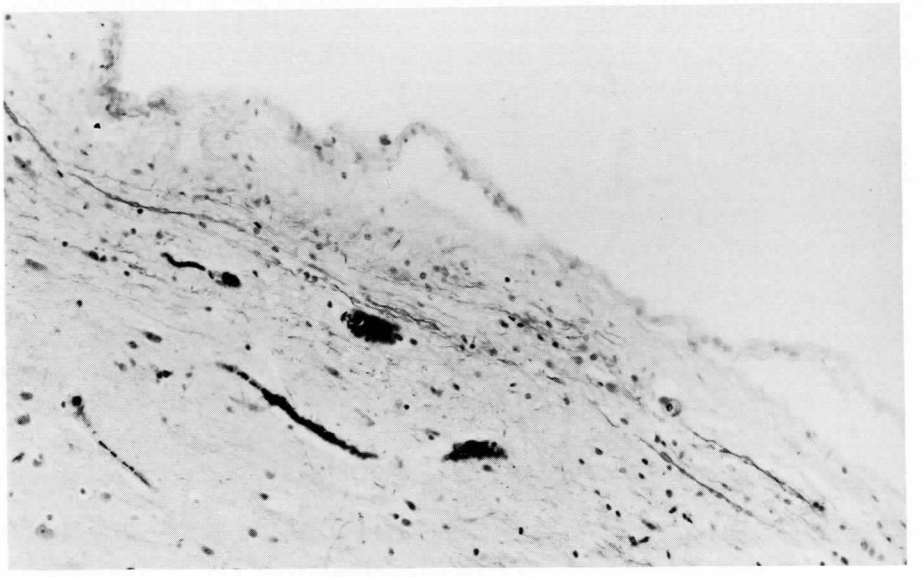


図1）軟膜下のグリオージス、切線方向に有髄線維と小円形細胞が認められる。

a）症例1（中心前回）LFB ×100

b）症例2（前頭葉）K - B ×200

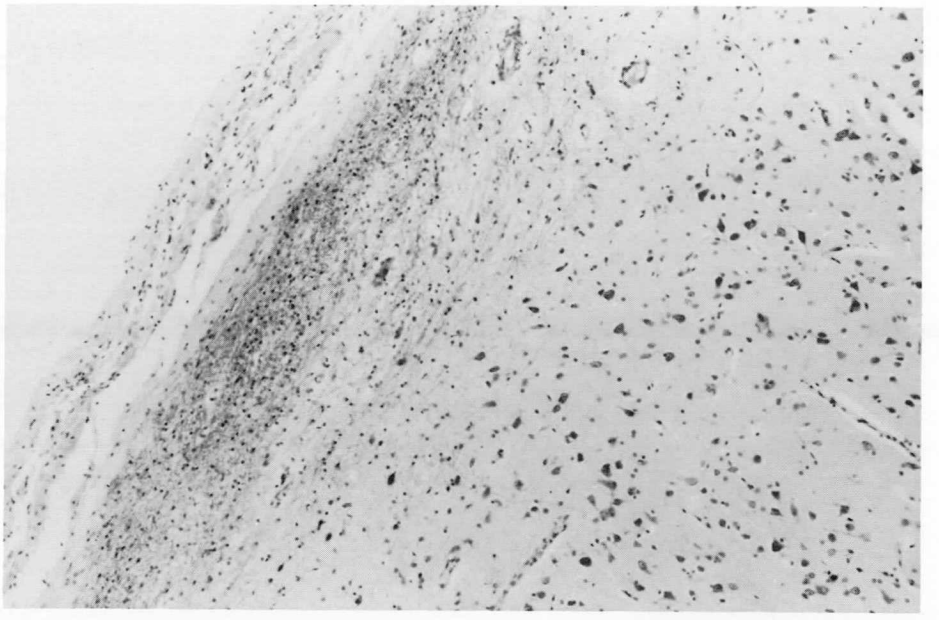


図2）皮質表層に厚い切線線維を認める。
一部は平行に下降している。
例3（前頭葉）LFB ×40



図3）皮質内におけるミエリン線維。
血管と関連をもちながら白質方向に向う傾向あり。
症例3（側頭葉）LFB ×40

られた（図4）。

皮質の細胞構築は症例1においてはほぼ保たれていると思われたが、前頭葉の一部で1～3層で乱れを認めた。症例2では小多脳回の部位においては層構造に乱れがあり特に表層に強かった。後頭葉では比較的層構造が判別出来たが一層はあつく細胞成分を多く認めた。症例3では後頭葉でやや層形成らしきものが認められ分子層の判別が可能であったが他は全く細胞配列に規則性は認められなかった。



図4）皮質内に髄鞘染色にて淡染する層状の輪を認める。この部位では分子層が存在する。症例2（後頭葉）LFB ×40

白質は脱髄は認めなかったが症例3においてはU fibreの形成が不良であった。3例とも毛細管の拡大と周囲のグリオージスがあり症例3において特に著明であった。

2．小脳

症例1は正常、症例2では四角小葉の一部に小多脳回、症例3では全体に脳回形成の異常があり一部渦巻状を呈していた。症例3では分子層内に多数の細胞成分を認めた。歯状核は3例とも正常であった。

3．脳幹

3例ともに表層のグリオージスと血管増生及び出血巣を認めた。錐体路は症例1では正常、症例2では淡明化しており症例3では低形成、走行異常が認められた。

4．脊髄

表層のグリオージスと血管増生があり、症例1では錐体路、前角細胞の形成は正常、症例2では錐体路は淡明化して頸髄では前角細胞数の減少を認めた。症例3では錐体路は著しく低形成で、前角細胞は各レベルで数の減少を認めた。また後正中溝の形成不全が認められた。

〔考　　察〕

症例1、2においては軟膜、血管、分子層を中心とした表在性の変化が主体であり、症例3においてはそれらの変化に加えて大脳から脊髄にいたる広範囲な形成障害が中心となっている。しかし3例を単一疾患とするならばやはり表在性の変化を共通所見として考えるべきであろうと思われる。それは感染による可能性を全く否定する事は出来ないと思われるが、軟膜、皮質表層の血管形成異常（persistent fetal vasculization）による二次的変化とも考えられる。

皮質表層の切線方向の有髄線維の存在に関しては今までの報告例でもその存在が多く認められているが、我々の例においても他の所見と量的に比例してその存在が認められた事は何らかの意味をもつものと思われる。それらは通常出生後消退するといわれているが、我々の所見からむしろ白質のミエリン、皮質内血管と関連をもちながら下降し表層部分より消失していく傾向が伺われた。それらの下降がある程度規則性をもって行われていると思われる後頭葉では皮質細胞の層形成は良好で方向性の乏しい部分や残存したままの部分では層形成はなされないように思われた。

皮質細胞構築の形成に関しては胎性早期に脳室壁のmatrix層よりの神経細胞の遊走によるといわれているが、それらの他に胎生4ヶ月～7ヶ月頃に一過性に大脳表層に外顆粒層の存在する事が知られている。これらの細胞は下降しグリア細胞、神経細胞の一部を形成するといわれている。この外顆粒層の役割に関しては殆んど不明であるが、脳室壁よりの細胞遊走とも相互に関連し合う可能性は充分考えられ、また小脳における外顆粒層と同様脳回形成に何らかの意味をもっとも考えられ、これらの検討も今後必要かと思われた。

また症例1においては形態学的変化のみでは患児の知能障害を説明する事は困難と思われ脳代謝からの生化学的探索も必要と思われた。

〔文　　献〕

1）Fukuyama Y, Osawa M, et al : Congenital Progressive Muscular Dystrophy of the Fukuyama Type-Clinical, Genetic and Pathological Considerations. Brain Dev 3 : 1, 1981

2）Brun A : The Subpial Granular Layer of the Foetal Cerebral Cortex in Man. Its Ontogeny and Significance in Congenital Cortical Malformations. Acta Path Microbiol Scand (Suppl) 179 : 7, 1965

3）Mares V and Lodin Z : The Cellular Kinetics of the Developing Mouse Cerebellum. The

Function of the External Granular Layer in the Process of Gyrification. Brain Res 23 : 343, 1970

4) Friede R L : Developmental Neuropathology. Springer-Verlag. Wien, New York, 1975

病理組織および剖検例の検討
（無脳症児剖検筋の組織化学的検討）

熊本大学附属病院小児科　　三　池　輝　久
大　谷　宜　伸

〔目　　的〕

中枢神経系が神経筋単位の発育に大きな影響を持つであろうことは充分予想されることであり、事実中枢神経系疾患々者の生検筋に様々な変化が認められることが知られている。先天型筋ジストロフィー症福山型（以下FCMD）においては筋のジストロフィー変化に加えて、中枢神経系の異常が著明でありけいれん、知能障害、水頭症等の異常を伴っており、胎生期における感染等による中枢神経障害が一次的な病変であり、筋の変化はそれに基づく二次的な変化ではないかという仮説も議論されている[1) 2)]。今回私達は無脳症児における筋の発育について組織化学的に検討し、FCMDにおける中枢神経一次障害説に対して何らかの説明となる情報が得られるか否かを検討する目的で本研究を行った。

〔対象と方法〕

対象は表1に示したが、32週から37週までに出生した無脳症児5例で、32週の治療的人工流産

児1例、37週の水頭症を伴う児1例、39週のCHDを伴うDown児1例も同時に観察した。

剖検筋は主に腸腰筋より採取し、頸部筋、上腕二頭筋も各1例から得た。液体窒素、イソペンタンで凍結した筋の10μm切片を作成し、ATPase（pH 4・2、4・6、Routine）を主体とした組織化学的染色を行った。

Table 1　Summary of ATPase stains

	Large type 1	Normal 1	2C	2B	2A
Case 1 (32W)	+	-	++	+	-
Case 2 (32)	+	+?	++	+?	-
Case 3 (37W)	+	+	++	+	+
Case 4 (37W)	+	±	+	+	+
Case 5 (37W)	+	+	+	+	+
Case 6*(32W)	+	-	++	-	-
Case 7**(37W)	+	+	+	+	-
Case 8***(39W)	+	+	+	+	-

*therapeutic abortion, **hydrocephalus,
***Down's syndrome with CHD

MAterials

Case 1	32W	1300gm	M	Iliopsoas
Case 2	32W	1450gm	F	Iliopsoas
Case 3	37W	1550gm	F	Iliopsoas
Case 4	37W	1790gm	M	Biceps
Case 5	37W	2010gm	M	Iliopsoas
Case 6*	32W	?		Biceps
Case 7**	37W	?		Iliopsoas
Case 8***	39W	1715gm	M	Iliopsoas Biceps

*therapeutic abortion, **hydsocephalus,
***Down's syndrome with CHD

〔結　　果〕

NADH、MAG、Cytochrome—C—Oxidaseは、対象例8例全てに正常に認められ、non—specific esteraseでは32週無脳児を含めて、神経筋接合部の存在が認められた。acid—phospataseは全例に比較的強い活性がびまん性にみられた。AMPDAは37週で陽性（32週は施行せず）、PFK、phosphorylaseは活性低下を認めたが、剖検筋であるためと考えられた。

ATPaseの結果は表2に示した。32週無脳児では、少数の大型タイプ1線維とそれより小径のタイプ2B及び2C線維より成り（図1）、人工流産児では、タイプ2線維は全て2C線維と思われる（図2）。37週無脳児では、比較的明らかな線維径の大小不同が一例にみられた（図3）が、各線維タイプの分別は進んでおり、タイプ1線維は大径及び正常径のものがみられ、タイプ2Bと共にタイプ2Aの存在が確かめられた。他の2例では、大小不同は著明ではなく（図4）、タイプ2Aの存在も認められたが、タイプ1線維は少数の大径線維のみであった。37週水頭症児では、タイプ1線維は大径のものとそれより小径のものとが認められ、タイプ2線維は2Bと2Cより成っていてタイプ2Aは認められなかった（図5）。39週Down児では、タイプ1線維は少数の大径線維及び少数の小径線維があり、タイプ2線維は2Bと2C線維から成っていて、その比はほぼ1：1であった（図6）。

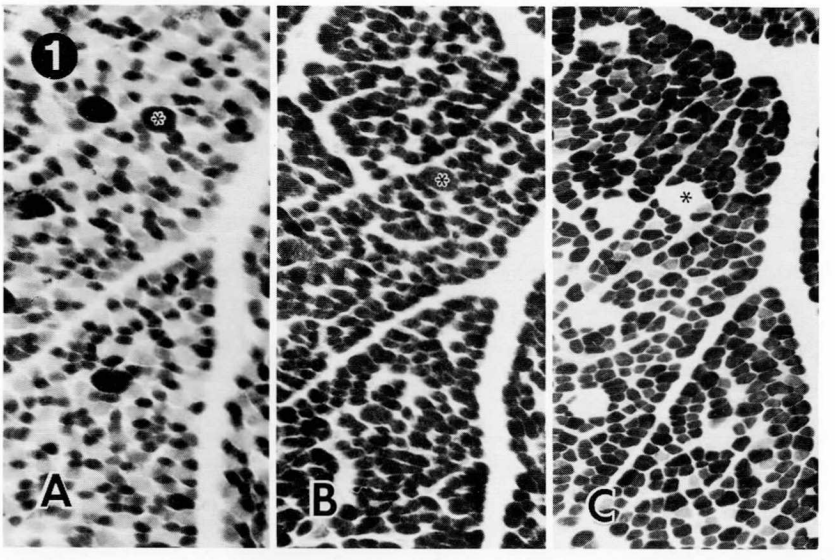


図1
32週無脳児。大径のタイプ1線維（星印）とタイプ2B及び2C線維がみられ2A線維は存在しない。

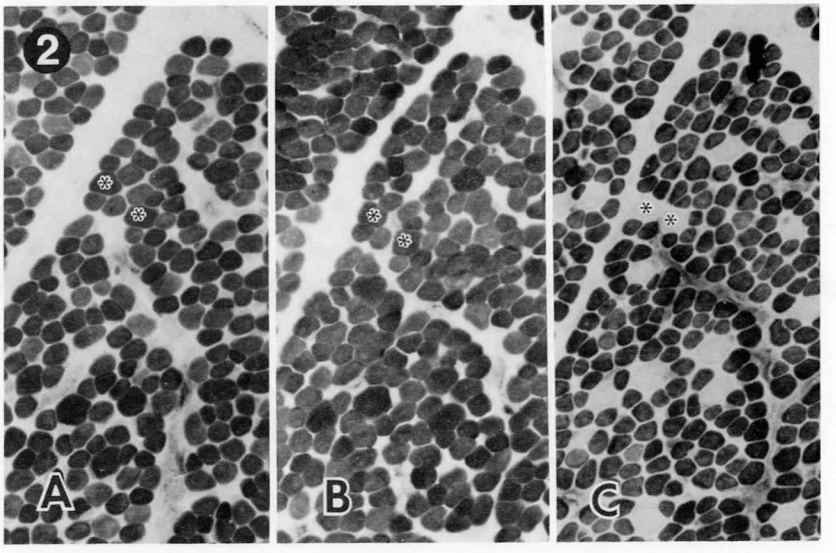


図2
32週人工流産児。大径のタイプ1線維（星印）がみられるがタイプ2線維は全て2Cで占められる。

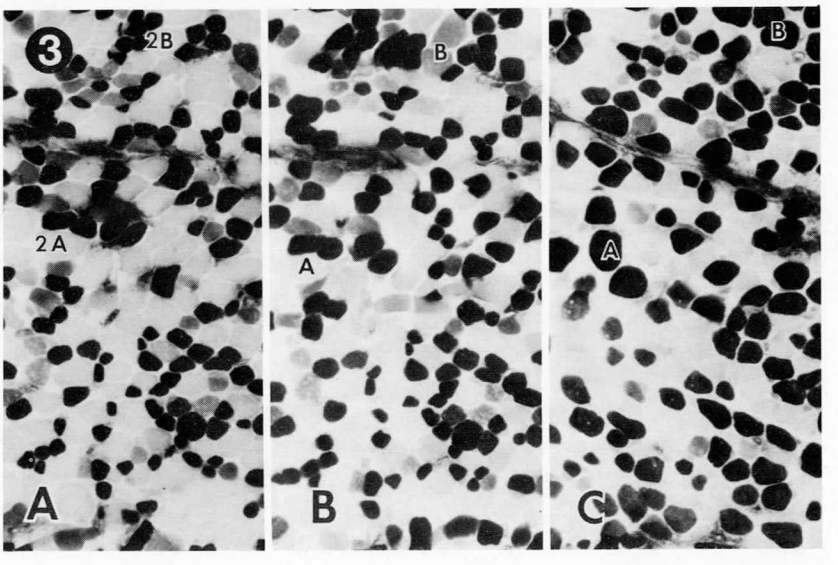


図3
37週無脳児。大小不同が著しい。タイプ1線維は大径、正常径共にみられ2B、2A線維も区別される。

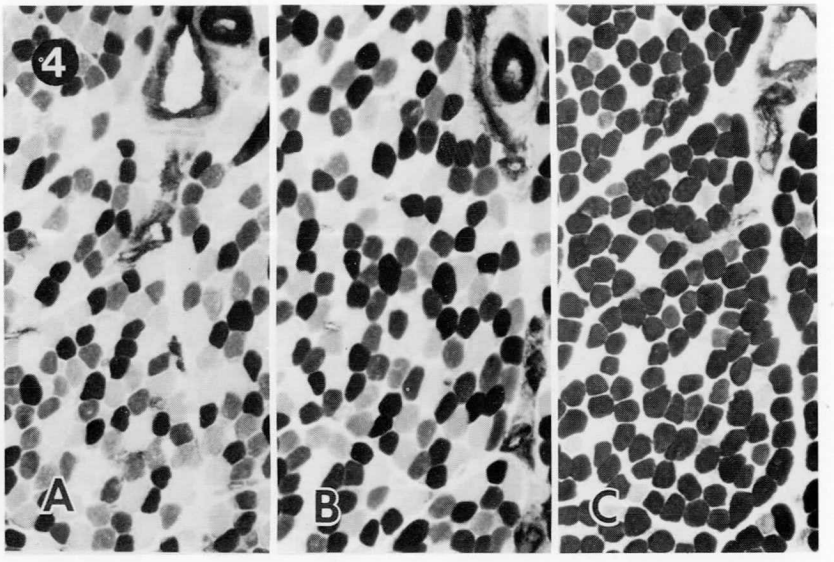


図4
37週無脳児。タイプ1線維はほぼ大径のもので占められるが、タイプ2線維は2A、2Cで占められ、2B線維は少ない。

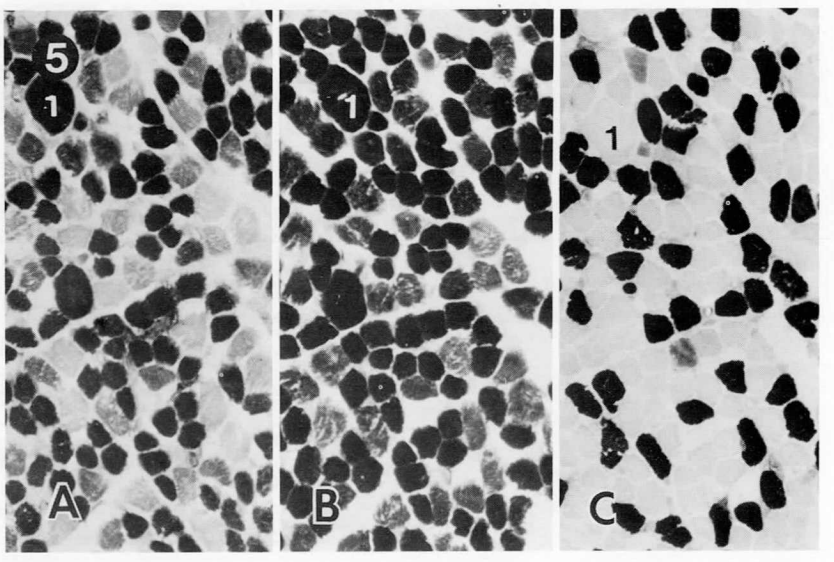


図5
37週水頭症児。タイプ1線維は大径正常径共にみられ、タイプ2線維は2B及び2Cよりなる。

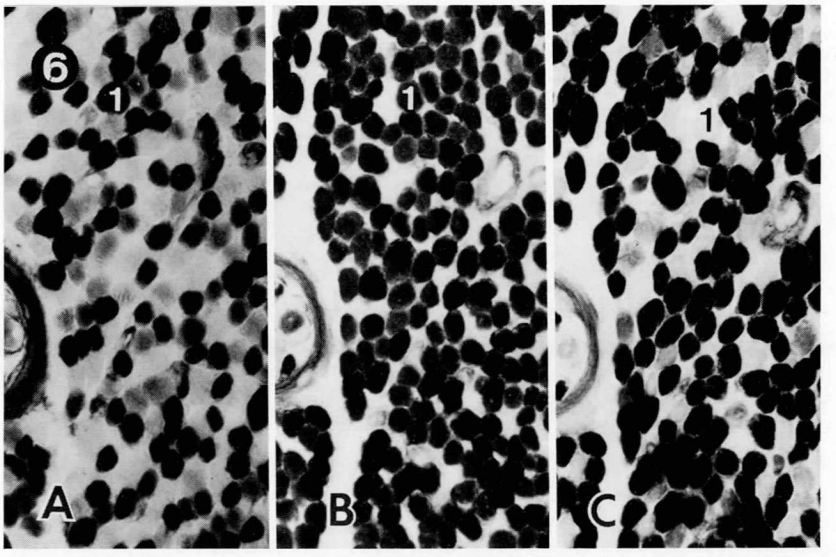


図6
39週Down児。タイプ1線維はほぼ大径線維のみであり、タイプ2線維は2C及び2Bで構成されている。(1：タイプ1線維) A：4.2, B：4.6 C：Routine 320×

〔考　　察〕

胎生期におけるヒトの骨格筋の発育に関しての組織学的研究はいくつかみられるが[3)4)5)]、特にColling—Saltinは胎生期12週から42週までの86例の胎児について詳細に報告しており[5)]、筋線維の分化は胎生20週を過ぎて始まり、これは大型のタイプ1線維の出現により確認されるという。この時期についてDubowitz[3)]も20週から26週と報告しているが、Fenichel[4)]は少し早く15〜20週としている。その後、新しい線維タイプが出現するのは30週以後まで待たねばならず、31週から37週にかけてタイプ2A、2Bが明らかになりはじめ、タイプ1は大径のものと正常径のものとが区別されるようになるという[5)]。今回、私達の報告では無脳症児5例全てほぼこのColling—Sの報告に添った筋の発育分化を示しており、無脳症児における神経筋単位の発育は、中枢神経系の関与を必要とせず、独自に進んでいることが示唆された。ただ、Colling—Sの報告では胎生30週以後タイプ2Aがむしろ2Bよりも優位であったとされており、私達の症例（無脳症児5例、他3例を含めて）における態度と若干の相違が認められる。つまり、私達のこの研究では2Bが先行し、次に2Aが分化して来ることが示唆されている。この点に関しては症例数も少ないので結論をさけたいが、岡田等[6)]はラット筋線維の発育・分化に関する組織化学的研究の中で、未分化のタイプ2C線維からまずタイプ1線維が分化し、タイプ2線維の分化はまず2B、次にこの一部が2Aへと分化していくことを明らかにしている。以上のことから、無脳症

児において、骨格筋線維の分化はほぼ正常に進行していると結論できると思われるが、無脳症児の線維径が他の症例に比し全体的に小径であることや、37週無脳児1例に著明な線維径の大小不同が認められた点は、今後、検討を要すると思われる。

今回の無脳児剖検筋の組織化学的検討では、FCMDの中枢神経障害一次説を支持するような所見は得られなかったが、無脳症発生終末時点は2～5週の早期胎生期といわれており、FCMD中枢神経障害が胎生5ヶ月前後とされていることから、この両者を同じレベルに置いて議論するには危険性があると思われる。一方、胎生5ヶ月ではまだ筋線維の分化は第一段階に入る時であり、筋の分化が起る前の中枢神経障害と考えれば、この両者にある程度の共通性があると考えてもよいかもしれない。今後、症例数を増やして検討したい。

〔結　　論〕

① 無脳症児において、中枢神経の欠損にもかかわらず、骨格筋の分化はほぼ正常に進行する。

② 無脳症児剖検筋において、FCMD中枢神経障害一次説を支持するようなジストロフィー様所見は認めなかった。

〔文　　献〕

1) Kamoshita S, Konishi Y et al : Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. Arch Neurol 33 : 513, 1976.

2) 三宅捷太、後藤彰子ら：水頭症と後頭部皮膚洞を伴った先天性筋ジストロフィー症の一剖検例。脳と発達9：212, 1977。

3) Dubowitz V : Histochemistry. Enzyme histochemistry of developing human muscle. Nature 211 : 884, 1966.

4) Fenichel GM : A histochemical study of developing human skeletal muscle. Neurology 16 : 741, 1966.

5) Colling-Saltin AS : Enzyme histochemistry on skeletal muscle of the human foetus. J Neurol Sci 39 : 169, 1978.

6) 岡田理美、埜中征哉ら：ラット筋線維の発育・分化に関する組織化学的研究. 神経内科15：363, 1981.

筋強直性ジストロフィーにおける脳病変の病理組織学的研究

国立療養所下志津病院　斎藤敏郎
村上俊一
水谷俊雄

〔目　　的〕

筋強直性ジストロフィーはしばしば中枢神経病変を示すことはよく知られているが[1,2]、未だその病理学的な検索は充分とは言えない。今回我々は筋強直性ジストロフィー2剖検例の脳を病理学的に詳細に検索する機会を得たので、その所見につき報告する。

〔対　　象〕

生前に筋強直性ジストロフィーと診断された2剖検例の脳。参考例としてDuchenne型筋ジストロフィー16剖検例および福山型先天性筋ジストロフィー2剖検例の脳。

〔方　　法〕

剖検にて得られた脳を15%ホルマリンにて充分固定後、先ず肉眼的観察を行い、その後前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、間脳、大脳辺縁系、中脳、橋、延髄および小脳の各部より少くとも一箇以上の小型ないしは大型のパラフィンブロックを作製し、HE, KB, Bodian, Holzer, Golgi（小脳のみ）などの染色を行った。

〔結　　果〕

症例1。41歳女性。子供の頃より筋強直性の徴候あり。それに加えて白内障、糖尿病、心電図異常などにより1974年、34歳時に筋強直性ジストロフィーの診断が下された。1981年8月末に突然右の片マヒを発症し、約1箇月後に突然の心停止にて死亡した。1981年9月初めのCTスキャン（図1）では、左大脳半球に大きなlow densityの領域および両側側脳室の中等度の拡張がみとめられた。脳脊髄液および脳波検査は行われなかった。

剖検では、脳重1,000gで外表所見としては左大脳半球の頭頂葉より側頭葉にかけて、軽度の

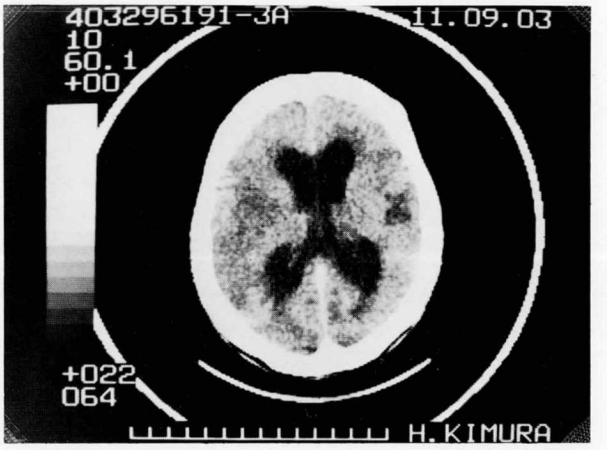


図1。左大脳半球内の大きなlow densityの領域および側脳室の中等度の拡張。症例1、左片マヒ発症4日後の脳のCTスキャン。

腫脹および蜘蛛、軟膜の軽度の混濁がみとめられた。大脳の前額断では、側脳室および第Ⅲ脳室の中等度の拡張、左頭頂葉前部より島葉、前障、被殻、内包、側頭葉（T_1およびT_2）におよぶ比較的新しい梗塞（約6×6×3㎝大）（左房心耳壁在血栓よりの塞栓症による）、左大脳半球の軽度の腫脹、透明中隔嚢胞および両側性の海馬アンモン角の奇型がみとめられた（図2）。なお、小脳および脳幹には肉眼的には著変はみとめられず、中脳水道も通常通り開いていた。

顕微鏡的には、大脳脳半球の梗塞部の神経細胞は著明な変性・壊死を示していたが、梗塞部位より離れた大脳皮質の神経細胞は、極く軽度の虚血性変化を示していた。さらに、深部皮質での大型神経細胞の小集団の形成または孤立性の大型神経細胞の存在、および皮質分子層内の皮質表面に対して平行して走る有髄線維がみとめられた。視床では、外側核後核内の極く少数の神経細胞の細胞質内に好酸性の小体がみとめられた（図3）。脳室の脈絡叢の上衣細胞には著変はみられなかったが、上衣細胞下の間質には小さな石灰化巣が散見され（図4）、さらに第Ⅲ脳室壁に

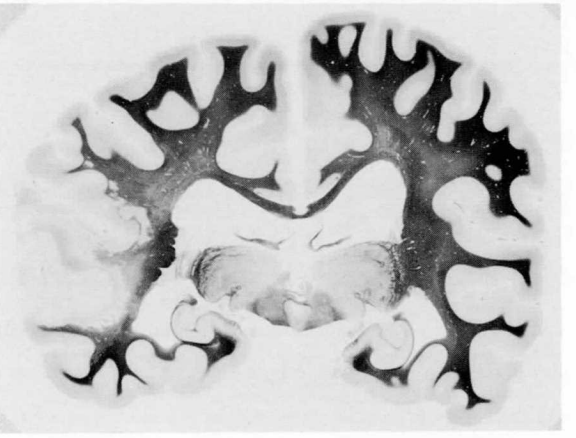


図2。両側側脳室の著明な拡張、透明中隔嚢胞、左右の海馬アンモン角の奇型、および左頭頂葉および側頭葉に主座をおく大きな脳梗塞。症例1、外側膝状体を通る大脳の前額断，KB，×0.83。

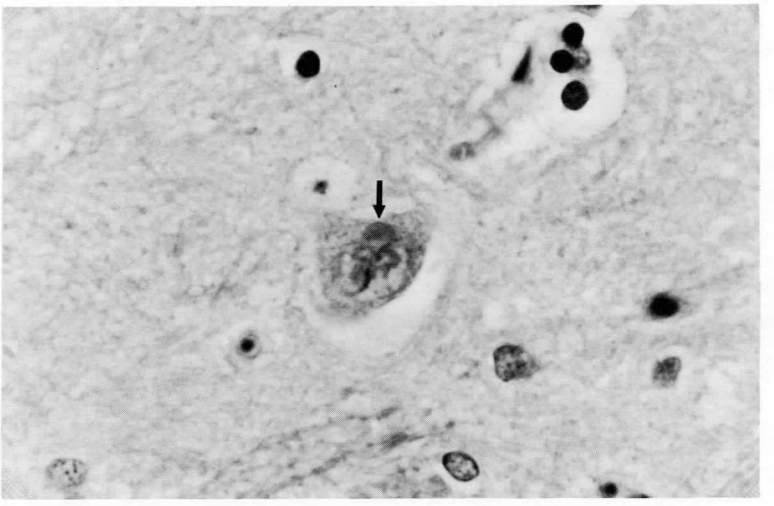


図3。神経細胞胞体内の好酸性の小体（矢印）。症例1、右視床外側核（後核）、HE，×1056。

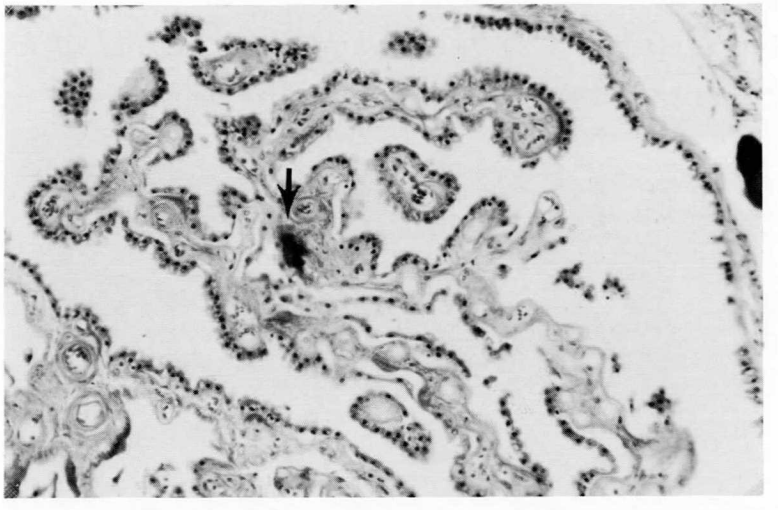


図4。上衣細胞に著変はみとめられないが、上衣細胞下の間質に小さな石灰化巣（矢印）あり。症例1、第Ⅲ脳室脈絡叢、HE、×160。

隣接の脳組織内に局所性の石灰化がみとめられた。小脳では、パラフィン切片による観察では、皮質の神経細胞に軽度の虚血性変化がみとめられ、一方Golgi法による観察では、有棘性末梢枝等に著変はみとめられなかった。なお、視床下部の病変の有無については、さらに検索中である。

症例2。46歳女性。子供の頃より筋強直性の徴候あり。1962年、34歳時に筋強直性ジストロフ

ィーと診断された。1974年9月東大病院入院時には、四肢の筋萎縮、免疫学的異常、内分泌機能の異常、縦隔腫瘍および左胸水がみとめられた。1975年1月、縦隔鏡検査を行った3日後に突然の心停止が起った。蘇生術により心拍の再開あるも意識は戻らず、縦隔鏡検査後1週間にて死亡した。

剖検脳の重量は965gでやゝ軽いが、大脳半球には軽度の腫脹および蜘蛛、軟膜の軽度の混濁が広範囲にみとめられた。大脳の前額断では、皮質表層の広範囲の層状壊死、大脳基底核および脳幹部の多数の手指頭大までの比較的新しい軟化巣、および症例1と同様の海馬アンモン角の奇型がみとめられた。小脳では皮質の軽度の混濁がみとめられた。

顕微鏡的には、大脳皮質の神経細胞の著明な虚血性変性、壊死が広範囲にみとめられ、軟化巣内の神経細胞にも同様の変化がみとめられた（図5）。症例1と同様に、大脳皮質内の大型神経細胞の小集団および孤立性の大型神経細胞が散在性にみとめられ、さらに、症例1と同様の大脳皮質分子層内の有髄線維も散見された。小脳皮質の顆粒層内神経細胞およびプルキンエ細胞には、著明な虚血性変性・壊死が広範囲にみとめられた。なお、脳の広範囲の虚血性変化のため、視床核内神経細胞の細胞質内における好酸性の小体の有無の観察は困難であった。視床下部については、さらに検索中である。

なお、症例1および2には四肢に主座を置く著明な筋萎縮がみとめられ、顕微鏡的には筋強直性ジストロフィーとしてほゞ典型的な骨格筋病変がみとめられた。

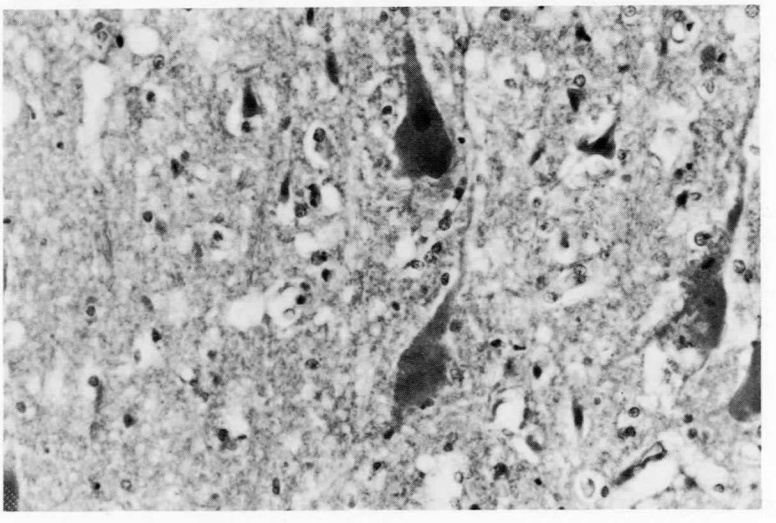


図5。神経細胞の著明な虚血性変化。症例2、左帯状回深部皮質、HE、×697。

〔考　　察〕

筋強直性ジストロフィーには、しばしば自発性の欠如、人格変化、知能低下、嗜眠性などの精神症状が発現することはよく知られている[1)2)]。これらの精神症状は、骨格筋の病変の程度と相関を示すと言う[2)]。今回、我々が検索した2剖検例の骨格筋病変は、広範囲且つ著明なものであったが、生前に上記の如き精神症状は指摘されていなかった。筋強直性ジストロフィー患者の中枢神経系の検査所見としては、脳波異常[3)]、PEG[4、5)]およびCTスキャンによる脳室拡張[1)]、脳脊髄液蛋白濃度の上昇[4)]などが知られている。PEGによる脳室拡張の所見と骨格筋病変の程度との間に、ある程度の相関がみとめられると言う[4)]。

筋強直性ジストロフィーの剖検脳の肉眼的観察では、ときに軽度の形態異常（前頭葉の奇型、脳室の拡張[6)]など）が報告されているが、通常は著変のみとめられないことが多いと言う[1)]。今回検索した2例には、1例の脳室の拡張、および2例の海馬アンモン角の奇型がみとめられた。後者については、既に報告されているかどうかを調査中である。

顕微鏡観察では、視床核の神経細胞胞体内に好酸性の小体がしばしばみとめられることが報告されている[6,7)]。その出現頻度は、10ないし35%[6)]、3ないし5%[7)]などさまざまである。この好酸性の小体の出現と筋強直性ジストロフィーにおける精神症状との間には、密接な関係の存在が示唆されると言う[6)]。なお、この好酸性の小体の電顕所見は、小胞体腔で囲まれた細線維状構造[6)]、交互に平行に走行する濃線および淡線および淡線の集簇像[7)]など、報告者によりかなりの違いがあり、その微細形態については、将来さらに検討を要する。今回の2症例の中の1例において、視床核内の極く少数の神経細胞胞体内に好酸性の小体がみとめられたが、正常老人でも1%以下の神経細胞に同様の小体がみとめられると言われており[6)]、症例1の好酸性の小体の意味付けは慎重でなければならない。

また、筋強直性ジストロフィーの大脳皮質については、皮質の層構造の乱れ、髄質内の異所性神経細胞[6)]、などが報告されている。我々の2症例の大脳皮質においては、神経細胞の配列の若干の乱れおよび分子層内の脳表面に平行に走行する有髄線維の2つの所見がみとめられた。前者については、対照例との慎重な比較が必要であると同時に胎生期における皮質内神経細胞の移動の異常の可能性につき、考察が必要であろう[6)]。後者については、Duchenne型筋ジストロフィー[8)]および福山型先天性筋ジストロフィー[9)]においても観察されているが、正常人でも多少みとめられており、それらの有髄線維の出現の意義については、さらに検討を要する。

最近、Golgi法を用いた神経細胞の形態の観察が盛んになってきた[10)]。今回の症例1の小脳皮質内プルキンエ細胞について、Golgi法による染色標本の観察を行ったが、現在までの観察結果では、細胞体、樹状突起幹、有棘性末梢枝などに著変をみとめていない。今後、大脳皮質および視床核の神経細胞についても、Golgi法による観察を試みてみたい。

〔ま と め〕

筋強直性ジストロフィー2剖検例の脳を病理学的に検索した。脳梗塞または虚血性変化の他に、脳室の拡張、海馬の奇型、視床核の神経細胞胞体内の好酸性の小体、大脳皮質の層構造の極く軽度の乱れ、または大脳皮質分子層内の脳表面に平行に走行する有髄線維、などの所見がみとめられた。それらの所見の筋強直性ジストロフィーにおける意義につき考察した。

〔文　　献〕

1) Harper, P. S. : Myotonic dystrophy. W. B. Saunders, Philadelphia, London &-Toronto, 1979, p139.

2) Roses, A. D. et al : Myotonic muscular dystrophy. In "Handbook of Clinical Neurology, Vol. 40", Vinken, P. J. et al (ed.), North-Holland, Amsterdam, New York & Oxford, 1979, p485.

3) Barwick, D. D. et al : Electroencephalographic studies in hereditary myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiat 28 : 109, 1965.

4) Refsum, S. et al : Pneumoencephalographic changes in dystrophia myotonica. Acta Psychiatr Scand 34 (suppl. 37) : 98, 1959.

5) Refsum, S. et al : Dystrophia myotonica. Neurology 17 : 345, 1967.

6) Culebras, A. et al : Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. J neurol Sci 19 : 319, 1973.

7) Wiśniewski, H. M. et al : Ultrastructure of thalamic inclusions in myotonic dystrophy. J neurol Sci 24 : 321, 1975.

8) Murakami, T. : Abnormalities of the brain in Duchenne progressive muscular dystrophy. IXth International Congress of Neuropathology, Vienna, September, 1982 (Abstract B5-7).

9) Murakami, T. et al : Congenital muscular dystrophy associated with micropolygyria-report of two cases. Acta Path Jpn 25 : 599, 1975.

10) Fujisawa, K et al : The human Purkinje cells. A Golgi study in pathology. Acta Neuropathol (Berl) 56 : 255, 1982.

プロジェクトV

治　　療

DMDに対するNicardipineの効果

国立療養所　西多賀病院　神経内科
佐藤　元
名取徳彦　菱沼民生
鴻巣　武　綿貫貞夫
同　内科
山田　満

〔目　　的〕

現在PMDの病因は、筋線維の形質膜に欠損部があり、そこからCaイオンが大量に細胞内に流入し、CANPが活性化される事により、筋線維の変性壊死がおこると考えられている。故にCa^{++}拮抗剤にてCaイオンの流入を抑制すれば、筋線維の変性壊死の進行を抑制できるはずであると考え、Ca^{++}拮抗剤をPMD患者に投与し、その有効性について検討したので報告した。

〔対象および方法〕

対象D型17名、L-G型3名、年令は9才から40才までの男子。平均年令17.6±9.8才、Ca^{++}拮抗剤は、すでに市販されており、その作用や副作用についても十分検討がなされており、比較的副作用が少ないnicardipineを用いた。対象に明らかな心不全症状が認められない事を確認し、nicardipineを1日40—60mg経口投与した。投与期間は最も短い症例で8ケ月、最も長い症例では2年8ケ月であった。投薬の有効性はADL, CPK, 握力を指標にして判定した。

〔結　　果〕

ADL（図1）は、L-G型では不変であったが、D型では投薬にもかかわらず全例経過とともに低下し、進行を止める事はできなかった。しかしADLの低下を止める事はできなくとも、その低下の進行を幾らかでも緩徐になし得たか否かについて検討する目的で、比較的他に比して進行が緩徐と思われた16才以下の11名に対象をしぼり、nicardipine投与6ケ月後のADLの変化を、age matchさせたnicardipine非投与群と比較検討した。進行の程度を、投与前後のADLの勾配によってあらわし、図2の如く、点線でかこまれた範囲が非投与群をあらわした。投与群の中で、非投与群に比し有意に進行が緩徐な例は図の如く、1例も見られなかった。CPKは図3の如く、

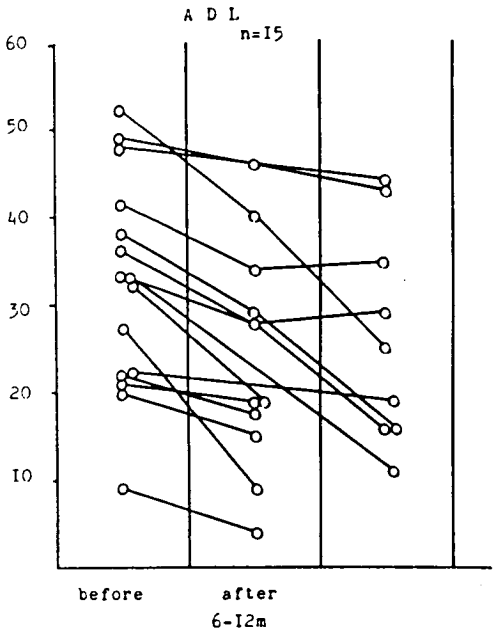

A D L
n=I5
60
50
40
30
20
I0
before
after
6-I2m

図1

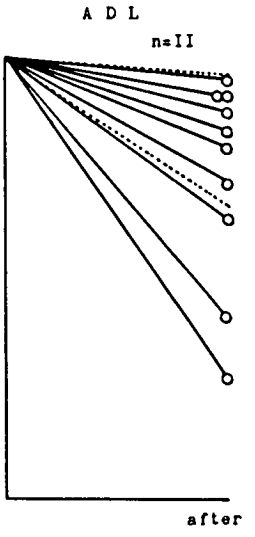

A D L
n=II
after

図2

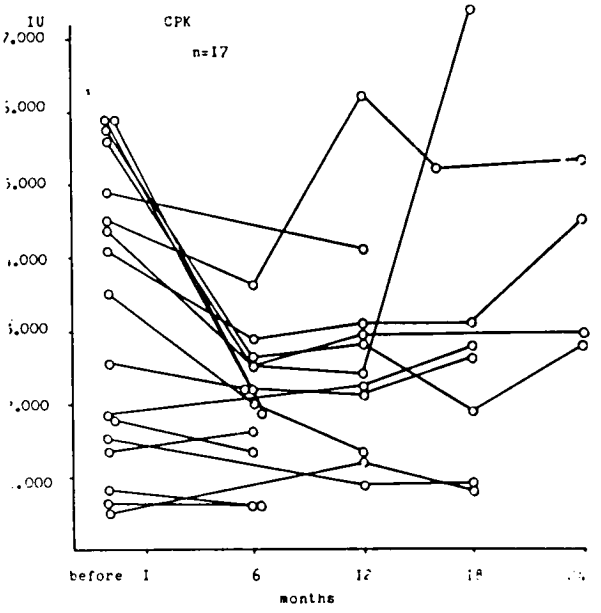

IU
CPK
n=I7
before
I
6
months

図3

変動が著しく評価が困難であった。13才以下の全症例にて6ケ月後に著明な減少が認められたが、それ以後は一定の傾向が認められなかった。L-G型3名は不変であった。握力は感度アップ改良型デジタル筋力計にて測定した。投与後握力は図4の如く、13才以下の6症例に増加の傾向が認められた。しかしD型の自然経過において、13—14才頃に一時期、握力が増加する事が今までの研究によって知られており[1]、果してこの経過が自然経過なのか、それともnicardipine投与による結果なのかを明らかにする目的で、握力が増加した6症例の経過を、図5の如く、木村らの縦線[1]で示した自然経過群と比較検討した。6症例のうち自然経過と考えられる以上の握力増加を認めたのは3例であり、9才、11才、12才の症例であった。nicardipineの副作用は、20名中8名に見られ、顔面紅潮が5名、胃部不快感が1名、下肢熱感が1名、動悸が1名であったが、いずれも軽症で、一過性であった。

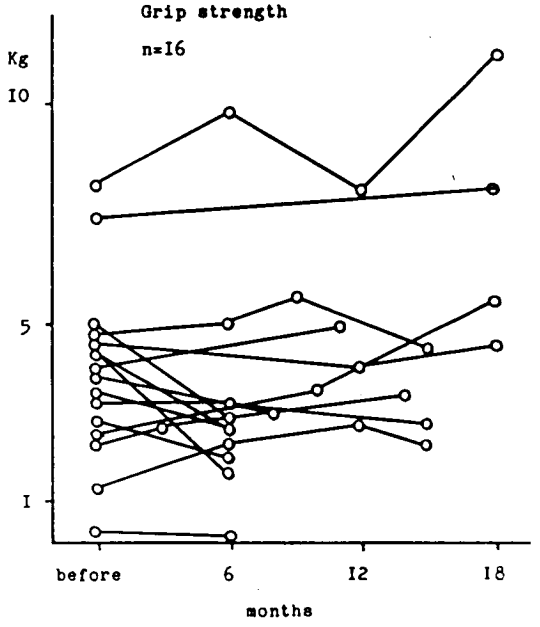


図4

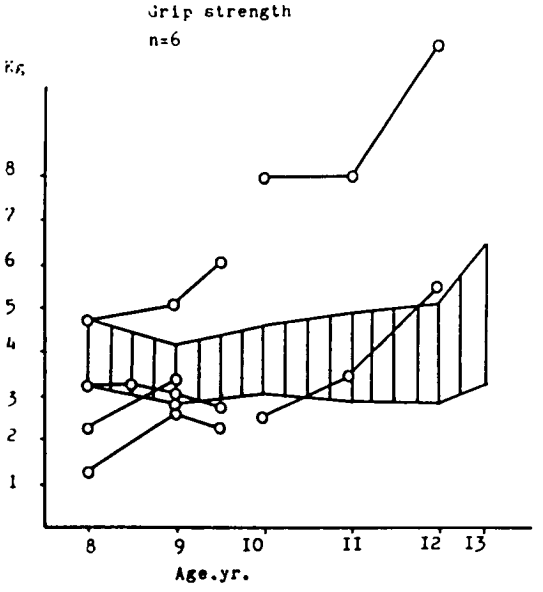


図5

〔考　　察〕

Ca^{++}拮抗剤をPMDの発生機序仮説にもとづき、D型患者に投与し、有効である事の報告は、幾つかある。1982年Emeryらは[2]、D型患者の少年にverapamil 40mgを一年間経口投与し、ergometryを指標にして、効果を認めた事を報告している。同年Bhattacharyaらは[3]、

dystrophic hamsters に diltiazem を経口投与し、diltiazem が心筋のみでなく骨格筋の Ca のとりこみをも抑える事を報告している。同年井形、三吉野は[4]、D型患者に対する Ca^{++} 拮抗剤の効果についての全国調査をおこない、その結果D型患者93名に Ca^{++} 拮抗剤を投与（diltiazem 投与例63名、nicardipine 投与例23名、verapamil 投与例7名）で、その中で有効と考えられた症例は4名であり、diltiazem が2名、nicardipine が2名で、しかも4名ともあまり進行していない軽症例であった事を報告している。以上の事から今回我々は、Ca^{++} 拮抗剤として比較的副作用がすくなく、井形、三吉野らの報告で有効と考えられた nicardipine をえらび、最も長い症例では2年8ケ月にわたり、その有効性について検討した。ADL 評価では、nicardipine はその進行を止める事も、緩徐にする事もできなかった。CPK は、13才以下の症例にて投与6ケ月後に著しい CPK の減少が認められたが、その後は変動が著しく評価が困難であった。握力は、13才以下の症例にて2年以上にわたる握力の増加が認められた。D型では、加令とともに筋力は徐々に低下するが、しかし10代前半期には身体的な成長過程にともなって一時期握力が増す事が知られており、そのピークは13才と考えられている[1]。nicardipine 投与によって握力の増加が認められた症例は、いずれも13才以下の成長過程にあり、しかもピークに近い年令である事から考え、この結果が投与によるものであるか否かの判定は、慎重にしなくてはいけない。以上の事より現時点での nicardipine の効果については、はっきりと断言できず、今後更に有効の可能性があると考えられる13才以下の症例を対象に、感度アップ改良型デジタル筋力計を用いて、握力を指標に継時的に測定し、身体的な生長過程のピークと考えられる13才以後の握力の経過が、nicardipine の有効性を判定するにあたって重要と考えられる。更に、Ca^{++} 拮抗剤は種類によって薬理作用が少しずつ異なっており、二剤の併用する事により、あらたな効果をあげうる可能性がある。

〔ま と め〕

20名の PMD 患者に nicardipine を投与し、最も長い症例では2年8ケ月にわたり、その有効性を検討した。ADL, CPK では、はっきりとした有効性を確認できなかったが、13才以下の全症例にて握力の増加が認められた。しかしこの結果が自然経過なのか、又は投薬による結果なのかの判定は困難であった。今後更に13才以下の症例に対象をしぼり、年単位で経過を追う事が有効性の判定に重要と考えられる。

〔文　　献〕

1）木村　恒，渡辺昭吉，松下　登ほか：体力に関する研究．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究，昭和55年度研究成果報告書．p．413, 1981.

2) Emery, A.E.H., Skinner, R., Howden, L.C., Matthews, M.B. : Verapamil in Duchenne muscular Dystrophy. The Lancet, March 6 : 559, 1982.

3) Bhattacharya, S.K., Palmieri, G.M.A., Bertorini, T.E., Nutting, D.F. : The Effects of Diltiazem in Dystrophic Hamsters. Muscle & Nerve, 5:73-78, 1982.

4) 井形昭弘，三吉野産治：Duchenne型筋ジストロフィー症に対するカルシウム拮抗剤の効果（第二報）．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．p．68, 1983.

Duchenne型筋ジストロフィー症患者の心機能に対するCoenzyme Q_{10}の効果

国立療養所新潟病院内科　高沢直之
新潟大学脳研　神内　宮谷信行
新潟大学　1内　矢沢良光
林千治
柴田昭
新潟大学　神内　宮武正

〔目　　的〕

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症においては、その根本的治療法が確立されていない現段階では、呼吸機能ないし心機能の低下が、患者の予後を大きく決定する要因となっている。我々は、従来より、心エコーおよび心機図を用いて、患児の心機能についての検討を行なっており[1]、これまで、心筋障害が進展すると左室後壁に局所異常運動の生ずること[2]、さらに、

昨年は、胸郭の扁平化が心臓の血行動態に変化を与えることを報告した。

本年は、このジストロフィー心筋の機能低下に対し、心筋代謝賦活剤として各種の心疾患に用いられている Coenzyme Q_{10}（以下 CoQ_{10}）が何らかの効果を示すか否かについて検討した。

〔方　　法〕

ジギタリス等の強心剤や利尿剤の投与をうけていない、11才から23才までの筋ジストロフィー患者30名を対象とした。患者を無作為に二群に分け、A群18名には、CoQ_{10} 30mgを2ケ月間投与し、その前後に、心エコーおよび心機図、血圧、脈拍の測定を実施した。一方B群12例には、特に薬剤を投与することなく、同時期に2ケ月の間隔で同様に検索を行なった。心エコーおよび心機図の検査および計測は、薬剤投与の有無を知らされていない同一の医師が行なった。A群の平均年令は15.4才、B群は16.5才で、機能障害度は、A群6.3、B群6.4とほぼ同一であった。

〔結　　果〕

Ejection Fraction (FF) は CoQ_{10} 投与によって有意に改善する傾向を示し、一方、薬剤投与をうけていないB群には有意の変化はみられなかった（図1）。Fractional shortening (FS) も

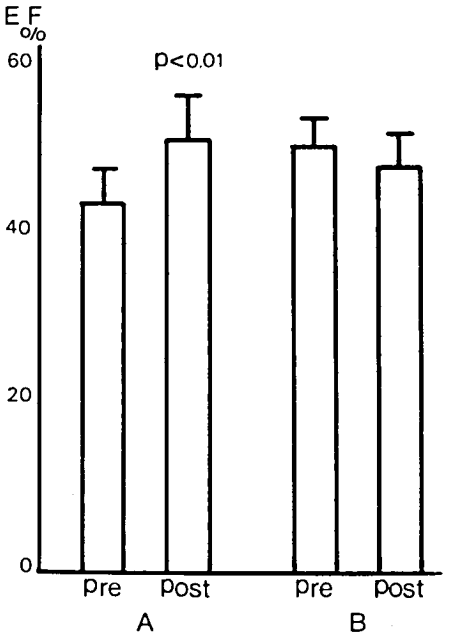


図1　CoQ_{10} の Ejection Fraction (FE) に対する効果、A：投与群，B：非投与群

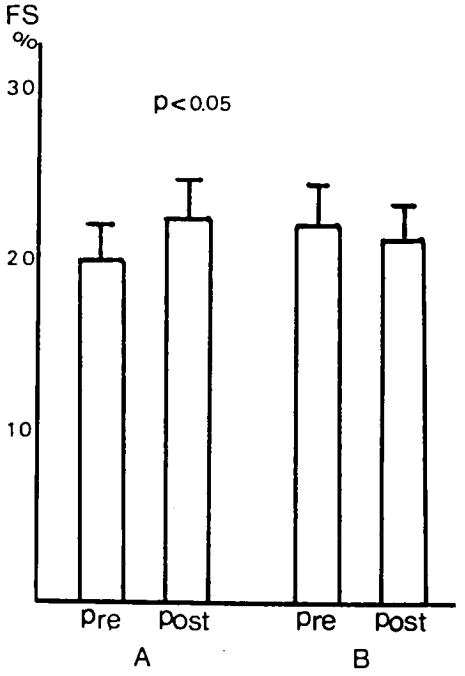


図2　Fractional shortening (FS) に対する効果

同様にA群では5％の危険率で改善の傾向がみられた（図2）。平均左室周囲短縮速度m-Vcfも同様の傾向を示した（図3）。一方、左室拡張期径や左房径などには有意の変化はみられなかった。PEP/ETはA群では全く変化がなく、B群では増悪する傾向を示したが（図4）、統計学的には有意の変化ではなかった。この間、脈拍には変化がなかったが、血圧はA群で上昇する傾向を示した。以上示したようにCoQ_{10} 30mg 2ケ月投与により、投与群では心機能が若干改善する傾向を示したが、CoQ_{10}投与群と非投与群について群間検定を行なうと、A群とB群の間には各項目ともすべて有意の差は認められなかった。一方、図2からも明らかなように、A群には投与前から心機能低下例が多く含まれていたので、次にFSが10%以下、即ち心機能がかなり低下しているものを除いたA群15例、B群11例を対象に再度検定を行った。FSは、A群において改善の傾向はみられるものの、統計学上有意ではなかった。一方、EF, mVcfは有意の改善傾向を示した（図5）。PEP/ETは、B群で上昇、血圧はA群で上昇の傾向を示したが、いずれも統計学上有意ではなかった（図6）。群間検定では、PEP/ETが、非投与群でやや増悪の傾向を示したが、やはり有意の変化ではなかった。

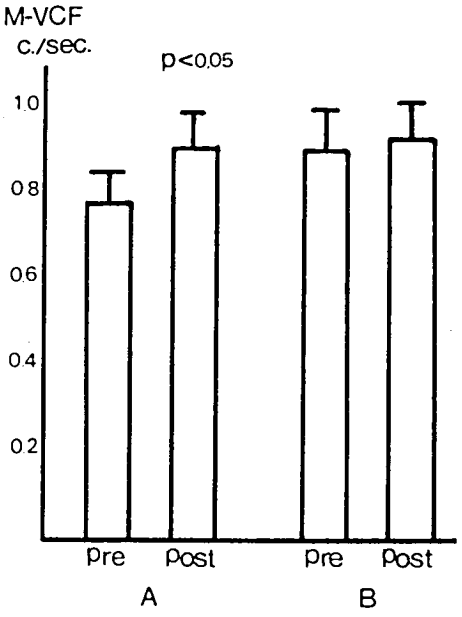


図3　平均左室周囲短縮速度m-Vcfに対する効果

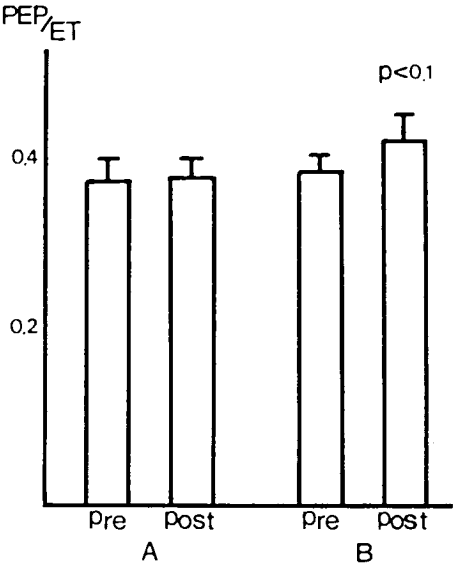


図4　PEP/ETに対する効果

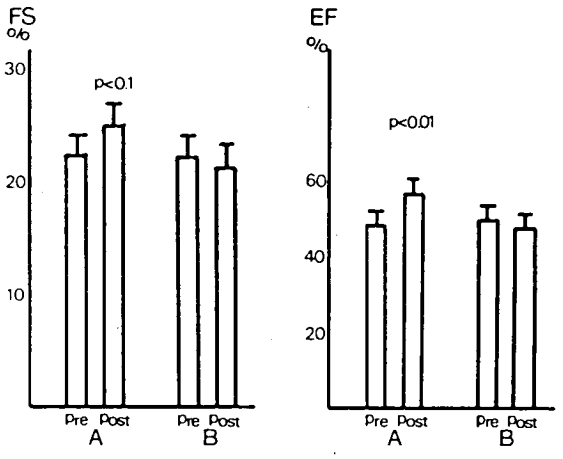


図5　軽度心機能低下群に対するCoQ$_{10}$の効果

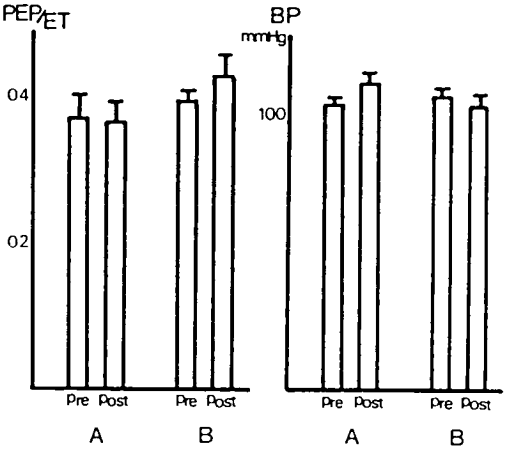


図6　軽度心機能低下群に対するCoQ$_{10}$の効果

〔考　　察〕

CoQはミトコンドリア電子伝達系の一構成成分で、各種心疾患において、その心筋中のCoQの低下が証明されており、現在CoQ$_{10}$は心筋代謝賦活剤として広く使用されている。ジストロフィー症においても、骨格筋および心筋の機能改善を目的にCoQ$_{10}$の投与が試みられており、昨年本班会議にて松尾らもCoQ$_{10}$の大量投与による心機能の推移を検討し、統計学的有意の効果は認めなかったものの、心機能低下抑制効果の可能性を指摘している。

我々も、今回できるだけdouble blindに近い形でCoQ$_{10}$のジストロフィー心筋に対する効果を検討したが、投与群、非投与群の間に、有意の違いは見出せなかった。

しかし投与群における投与前後の比較ではEFなどに有意の改善もみられており、心機能低下の程度や時期によっては効果を示すことも期待された。

〔文　　献〕

1）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。—心エコー所見と予後との検討—。神経内科，15（6）：590—592, 1981.

2）矢沢良光，宮谷信行ら：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における左室壁の局所異常運動について（第1報）。超音波医学，8（4）：300—304, 1981.

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症心機能低下に対するコエンザイムQ10の抑制効果—第2報

国立療養所川棚病院
松尾宗祐
宇都宮俊徳　森　秀樹
小川政史　玉川文雄
森　健一郎
長崎大学第3内科
奥　保彦　橋場邦武

〔目　　的〕

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症（以下DMD症と略す）では、骨格筋の萎縮変性や呼吸機能の低下とともに心機能も低下して、しばしば心不全が死因となることは、諸家の報告にみられるごとくであり、我々も本研究報告会で心機能低下の自然経過について報告してきた。

今回は、この心機能低下を抑制する可能性について、心筋代謝賦活剤として虚血性心疾患など

に用いられているコエンザイムQ10（以下CoQ10と略す）を用いて検討した。CoQ10を60mg／日投与して、心機能の変化を観察し、前回（昭和56年度報告書）は約1年間の結果を第1報として報告したが、今回は約2年間の検討を行なったので、第2報として報告する。

〔対　　象〕

対象は、国立療養所川棚病院に入院中のDMD症33例で、全例男、年令は7～24歳、平均15.9歳、骨格筋の機能障害度は2～8度、平均5.8度である。これらの症例を、CoQ10投与群21例と非投与群12例に分けた。投与群の年令は平均16.4歳、機能障害度は平均5.9度であり、非投与群の年令は平均15.1歳、機能障害度は平均5.3度であり、両群間に年令および機能障害度の有意差を認めない。CoQ10は一日量60mgを継続して投与し、他のビタミン剤などの投与量や運動量などについては一定していない。

〔方　　法〕

これらの対象患者について、昭和56年7月、10月、57年6月、58年9月に、以下の検査を施行した。仰臥位安静状態で、フクダ電子製ポリグラフを用いて心音図、心機図（頸動脈波）を、東芝製断層心エコー図装置SSH－11Aを用いて心エコー図を、日本光電製色素希釈式心拍出量計算装置を用いて心拍出量を、それぞれ計測して心機能の評価を行なった。

以上の計測値より、心収縮能を表わす心機図における前収縮時間（PEP）と駆出時間（ET）の比PEP／ETや、心エコー図における心内径や左心室後壁の収縮拡張速度比D／Sなどを計算した。この値により、変動値などについてT検定やχ^2検定を用いて、統計学的有意差の検討を行なった。

〔結　　果〕

1．臨床経過

図1に示すごとくCoQ10投与群は、2年間に21例中、生存18、死亡3例であり、生存例は骨格筋機能障害度が平均6.9度となり、平均1.2度上昇して、死亡例は全例障害度は8度で死因は呼吸不全であった。CoQ10非投与群は、2年間に12例中、生存9、死亡3例であり、生存例は骨格筋機能障害度が平均6.0度となり、平均1.6度上昇して、死亡例は全例障害度は8度で死因は呼吸不全であった。

死亡率は、CoQ10投与群で14.3%（3/21）であり、CoQ10非投与群では25.0%（3/12）であった。しかし、χ^2検定では統計学的有意差を認めなかった。骨格筋機能障害度の進行は、CoQ10投与群は平均1.2度で、CoQ10非投与群は平均1.6度で、CoQ10投与群で弱干その進行が

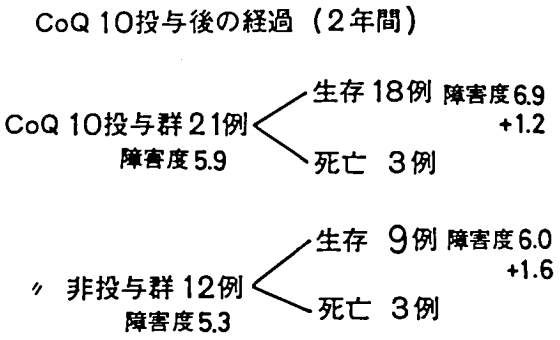


図1．CoQ 10投与後の経過（2年間）

少なかったが、統計学的有意差は認めなかった。

2．PEP/ETの変動

心機図のPEP/ETは心収縮能を表わし、その上昇は心機能の悪化を表わす。図2に示すごとく、各例においては測定毎のバラツキがあり必ずしも一定の傾向を示さない症例もあるが、2年目の変動値で比較するとCoQ 10投与群は平均－0.008であるのに対し、CoQ 10非投与群では＋0.011であり、CoQ 10投与群ではPEP/ETの上昇が抑制される傾向にあった。1年目の変動値は、CoQ 10投与群で平均＋0.038であるのに対し、CoQ 10非投与群では＋0.018であった。しかし、2年目および1年目の値は、両群間に統計学的有意差を認められなかった。

3．D／Sの変動

我々の以前よりの検討では、心エコー図指標の中で左心室後壁の収縮拡張速度比D／Sが最も

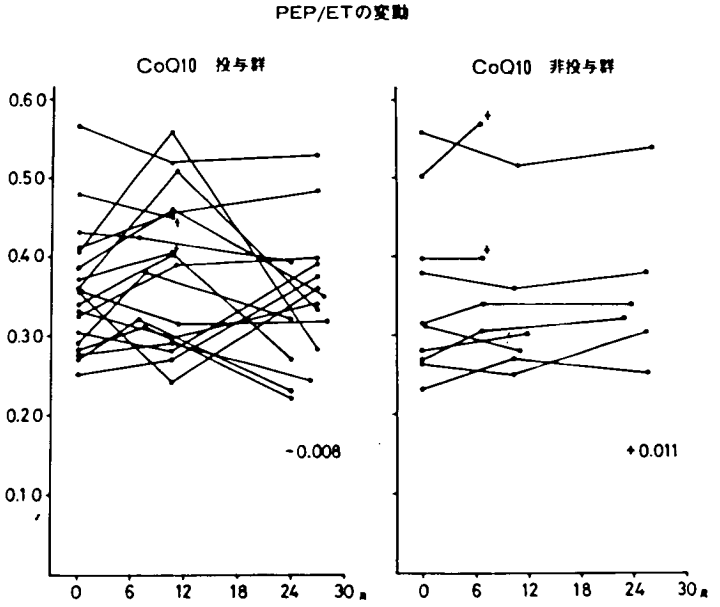


図2．PEP/ETの変動

鋭敏な指標と考えられたので、この値の変動について検討した。D／Sは、その上昇が左心室拡張期コンプライアンスの低下すなわち拡張機能の悪化を表わし、その低下は拡張機能の改善を表わしている。

図3にみられるごとく、D／Sも各症例において測定毎のバラツキがあり必ずしも一定の傾向を示していないが、2年目の変動値で比較すると、CoQ10投与群では平均+0.073であるのに対し、非投与群では平均+0.133と上昇傾向が強かった。また、1年目の変動値はCoQ10投与群では平均−0.041であるのに対し、非投与群では平均+0.091と上昇傾向が大であった。しかし、症例数が少ないためか統計学的有意差は認められなかった。

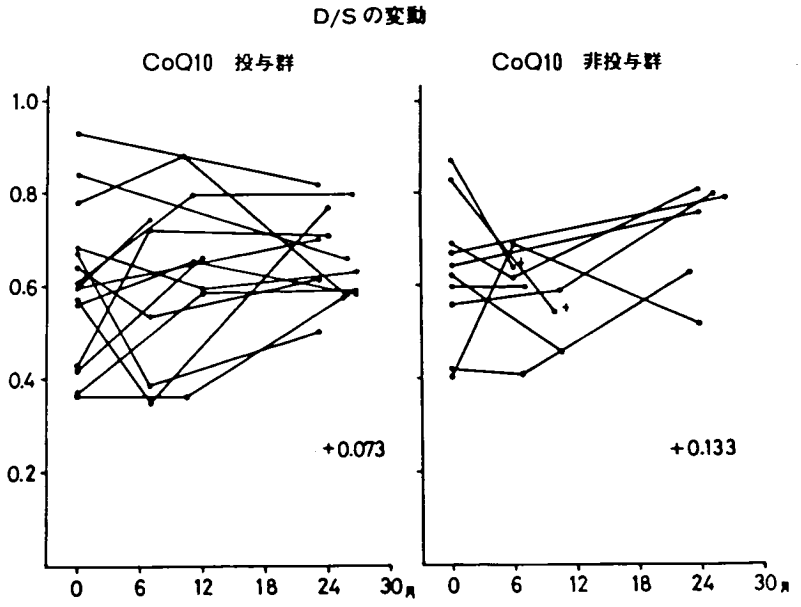


図3．D／Sの変動

4．一回心拍出係数の変動

分時心拍出量を心拍数と体表面積で除した一回心拍出係数の約1年間の変動を検討した。CoQ10投与群では不変の例が多く平均+0.4ml／min／㎡であるのに対し、CoQ10非投与群では低下している症例が多く、また、その値が大きく平均では−2.1ml／min／㎡であった。CoQ10投与群で、一回心拍出係数の低下が抑制される傾向にあったが、例数が少ないためか両群間には統計学的有意差は認められなかった。

〔考　　察〕

DMD症では、正常者に比べて急速に心機能が低下してくることは、諸家の報告にもみられる

ごとくであり、我々の以前の検討でも明らかである。特に、心機図より計測されるPEP/ETや、心エコー図より計測されるD／S、心拍出量測定より計測される一回心拍出係数は、心機能を表わす良い指標と思われ、急速に悪化してくることが認められている。しかし、この心機能低下を予防ないし抑制せしめるような治療法は、骨格筋に対するのと同様に確定したものはなく、ATPやビタミン剤などが投与されているにすぎない。

CoQ10は、虚血性心疾患や心不全などに対して心筋代謝賦活剤として用いられており、細胞内のミトコンドリアの電子伝達系に作用する。本剤は、ほとんど副作用もなく長期投与が可能であり、DMD症の心機能低下に対しても一部では使用されており、その報告もみられるが効果については確定した結論がない。

心機図のPEP/ETは心臓の収縮能を表わして、心拍出量と負の相関を示すが、PEP/ETは2年間でCoQ10投与群が非投与群に比べて若干上昇が抑制される傾向にあったものの、平均では統計学的有意差を認めず、CoQ10の効果は不明瞭であった。

心エコー図のD／Sは、左心室後壁の拡張期コンプライアンスを表わす。DMD症では、病理学的に左心室後壁から心筋変性が始まって心筋全体へ拡大してゆくことが認められており、D／Sはこの左心室後壁の心筋運動を表わす指標であると考えられる。CoQ10投与群では非投与群に比べて、統計学的有意差を認めなかったものの、D／Sの上昇傾向が抑制される傾向にあり、心筋変性の進行を若干抑制している可能性が考えられた。

一回心拍出係数は、分時心拍出量を心拍数と体表面積で除した値である。DMD症では、頻脈によって分時心拍出量を保持していることが認められており、この一回心拍出係数が心収縮能を表わす良い指標と考えられる。一回心拍出係数の1年間の検討では、CoQ10投与群で、統計学的有意差を認めなかったものの、非投与群に比べてその低下を抑制する傾向にあった。

今回の約2年間の検討では、統計学的有意差は認められなかったものの、CoQ10投与は心機能低下を抑制する傾向にあった。特に、心筋変性が最初に始まると考えられている左心室後壁のD／Sは、CoQ10投与群でかなり抑制されていた。

DMD症は、確定された治療法がまったくない難病であり、しばしば心不全がその死因となるが、CoQ10の60㎎投与は、若干、心機能低下を抑制する傾向がみられ、副作用がほとんど認められないことを考慮すると、本症に有用な薬剤ではないかと考えられた。また、CoQ10は心筋のみではなく骨格筋に対しても、その変性を抑制する作用も考えられているので、この点についてもさらに検討する余地があると思われる。

〔ま と め〕

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の心機能低下を抑制ないし予防する可能性について検討す

るため、CoQ 10を60mg／日投与して、2年間の心機能の変動を比較した。心機図のPEP/ETと心エコー図のD／Sは、統計学的有意差は認めなかったものの、CoQ 10投与群で上昇が抑制される傾向にあった。一回心拍出係数も、統計学的有意差を認めなかったものの、CoQ 10投与群で低下が抑制される傾向にあった。

DMD症に対する確実な治療法がない現在、CoQ 10は若干心機能低下を抑制する傾向が認められ、副作用がほとんどないことを考えると、有用な薬剤と思われた。

Debrancher deficiency myopathyにおける食事療法の試み

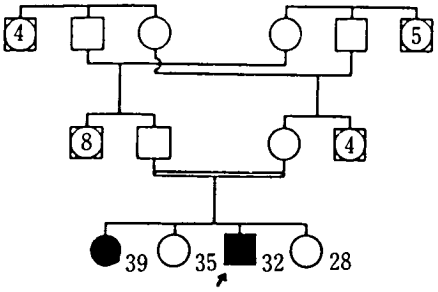
鹿児島大学病院内科　井形昭弘
山野隆
納光弘
鹿児島大学病院栄養　立川倶子

〔目　　的〕

Ⅲ型筋糖原病すなわちDebrancher deficiency myopathy以下DDMは、筋肉内のamylo－1.6－glucosidaseまたはoligo－1.4－1.4－glucantransferaseに欠損によっておこるmyopathyで、成人発症例は、世界で約20例[1)~10)]が確認され、本邦では、我々の経験した4例[6)~8)]と、昨年、本会議で高橋先生が報告した1例[9)]を含め、7例が報告されている。その治療法に関しては、Slonimら[11)]の肝、筋型小児例で高蛋白食が有効であったという報告をみているのみで、確立されたものはなく、特に筋型成人のDDMでは、これまで、全く治療に関する報告をみていない。我々は、本疾患に食事療法を試みたため、その結果を報告する。

〔方　　法〕

対象は、32歳男性で、すでに報告してある文献[8]の第2症例であり、両親が二重いとこで、姉が同疾患である（図1）。22歳で発症し、32歳の現在では、杖歩行がかろうじて可能である。過去4年間、低糖質、高蛋白、高脂質食（1日3回分食の後、1日6回分食に変更した）にて食事療法中である。身長161cm、体重45kgで、筋萎縮は末梢側に優位ではあるが近位側にも認められ、知能は正常、感覚も正常、深部反射は低下または消失しており、肝は触知しない。検査所見として、50g GTTは正常、神経伝導速度は正常、針筋電図では、neurogenicとmyogenicの混合型である。前腕阻血負荷試験では、とくに絶食無しに行なうと乳酸は正常の上昇をみるが、24時間絶食後に行なうと、乳酸の上昇はほとんどなく、flat patternを示す（図2）。また、左大腿四頭筋の生検によるPAS染色で筋線維内のglycogenの増加がみられる（図3）。酵素生化学分析にて（表1）、生検筋では、glycogen含量が増加しており、β-amylolysisにより、glycogenの外側核の長さがコントロールのものに比べ約1／3と短く、Phosphorylase limit dextrinに特有な、構造上の異常も認められる。Phosphorylase, β-glucosidaseは正常であるが、



家系図

図1.

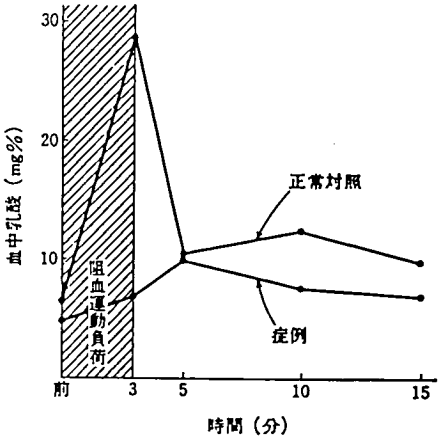


図2　24時間絶食後の前腕阻血負荷試験

Debranching enzyme activityについては、limit dextrinの消化能も、^{14}C-glucoseによるincorporation能のいずれも著明に低下している。赤血球のDebranching enzyme activityも低下しているが、肝臓におけるglycogen含量は正常で、Debranching enzyme activityの著明な減少も認めず、本症例は、muscle typeのDebrancher deficiencyと診断される。

方法1）まず、3種類の食事について検討した。すなわち、常食（糖質60%、蛋白15%、脂質25%）、低糖質1日3回分食（各エネルギー比　45%、20%、35%）　低糖質1日6回分食各



図3．本症例の左大腿四頭筋凍結切片PAS染色。筋鞘膜下にPAS陽性物質の異常な増加を認める。（×700）

表1

Biochemical Data

		patient	controls(n=6)	
<Muscle>				
Glycogen concentration		23.9	8.09±3.48	mg/g.w.w.
β-amylolysis		11.0	31.2±2.5	%
Phosphorylase	a	16.2	47.7±13.2	μmol/min/g prot.
	total (a+b)	60.8	78.0±21.1	
α-glucosidase	pH 4.0	2.13	2.81±1.78	n mol/mg prot.
	pH 7.0	3.76	2.91±1.51	
Debrancher activity				
(1) Limit dextrin		0.08	1.82±0.46	n mol/min/mg prot.
(2) Incorporation		13.1	143.6±31.5	units/g prot.
<Erythrocyte>				
Debrancher activity				
Incorporation		22	133±28	units/g Hb.
<Liver>				
Glycogen concentration		33.5	30.6～31.7	mg/g prot.
Debrancher activity				
Incorporation		1.58	3.56～7.88	units/g prot.

2000 Cal/day、1週間投与であり、摂食時間は、3回食が、8：00、12：00、17：00で、6回食は、10：00、15：00、21：00　を加えた。指標は、各期の7日目における血糖値日内変動とした。採血時間は、3回食では、食前と食後1時間、2時間で、6回食では、食前と食後1時間とした。

方法2）、次に、Ⅰ期からⅥ期にかけて5種類の食事を実施した（表2）。Ⅰ期は、従来継続していた食事で、低糖質、高蛋白、高脂質1日6回分食、2000 Cal/day、2週間で、Ⅱ期以後は、それぞれ3週間で行ない、Ⅱ期は、高糖質、高蛋白、低脂質6回分食2000 Cal/dayである。Ⅲ期は、Ⅰ期と同じで、Ⅴ期は1800 Cal/dayで、他の条件はⅠ期と同じである。Ⅵ期は、超高蛋白質6回分食とした。蛋白中の各アミノ酸の比率は普通食とほぼ同じにし、摂食時間は、方法1）に従った。指標としては、各期の最終日における食前、食後1時間の血糖値、各種脂質（T.C.: total clolesterol T.G.:triglycericde LDH-cholesterol HDL-cholesterol）の日内変動、及び、各期における筋力評価を用いた。また、Ⅲ～Ⅵについては、50 g GTT, ICGも加えた。

表2

食事区別		Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	Ⅴ期	Ⅵ期
実施週数		2	3	3	3	3	3
食事回数		6	6	3	6	6	6
エネルギー	kcal	2000	2000	2000	2000	1800	1800
たんぱく質	g	100	100	100	100	90	115
脂質	g	78	22	22	78	70	50
糖質	g	225	350	350	225	205	225
エネルギー比 たんぱく質	%	20↑	20↑	20↑	20↑	20↑	25↑↑
エネルギー比 脂質	%	35↑	10↓	10↓	35↑	35↑	25→
エネルギー比 糖質	%	45↓	70↑	70↑	45↓	45↓	50→
エネルギー	kcal/kg	44	44	44	44	40	40
たんぱく質	g/kg	2.2	2.2	2.2	2.2	2.0	2.6

〔結　　果〕

方法1）では（図4）、低糖質1日6回分食において、血糖値が、低いレベルでしかも最も平担化していた。

方法2）では（図5）、血糖値の日内変動が、Ⅲ期の高糖質3回食において最も大きく、予想通り、Ⅴ期の低糖質6回食において最も平担化した。また、Ⅲ期では、一過性に50 g GTTが境界型を示し、ICGの悪化をみた。筋力は、各期でそれ程著明な変化は認めなかったが、自覚的にも他覚的にも、高糖食のⅡ、Ⅲ期にやや低下し、低糖食のⅠ、Ⅳ、Ⅴ期にやや改善を認めた。尚、超高蛋白食のⅥ期では、むしろ筋力は低下の傾向を示した。脂質中最も変動を示したのは（図6）、破線で示すtriglycerideで、その基礎値がⅡ、Ⅲ期の高糖食で高値を示している。HDL-cholesterolは逆に、やや低値を示しているようだが、有意の差は無いと考えた。

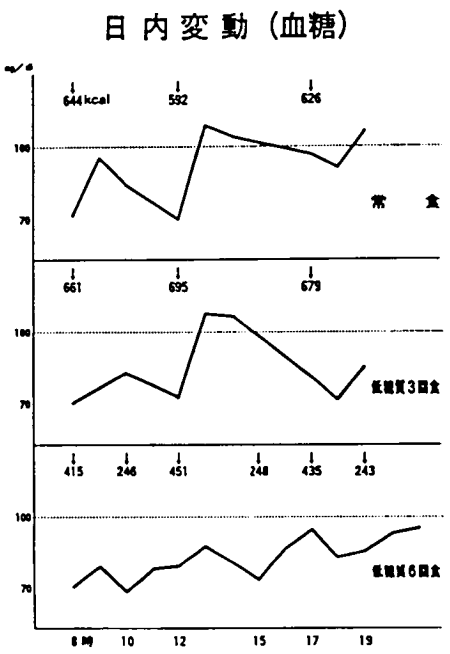


図4　日内変動（血糖）

各期別臨床経過

エネルギー kcal		2000(分6)	2000(分6)	2000(分3)	2000(分6)	1800(分6)	1800(分6)
エネルギー比	たんぱく質 %	20 ↑	20 ↑	20 ↑	20 ↑	20 ↑	25 ↑↑
	脂　質 %	35 ↑	10 ↓	10 ↓	35 ↑	35 ↑	25 →
	糖　質 %	45 ↓	70 ↑	70 ↑	45 ↓	45 ↓	50 →
ICG %				32.5	3.3	2.5	
50g OGTT				IGTパターン	正　常	正　常	正　常
血糖日内変動 mg/dl							
筋力							
食事区別		I 期	II 期	III 期	IV 期	V 期	VI 期

図5　各期別臨床経過

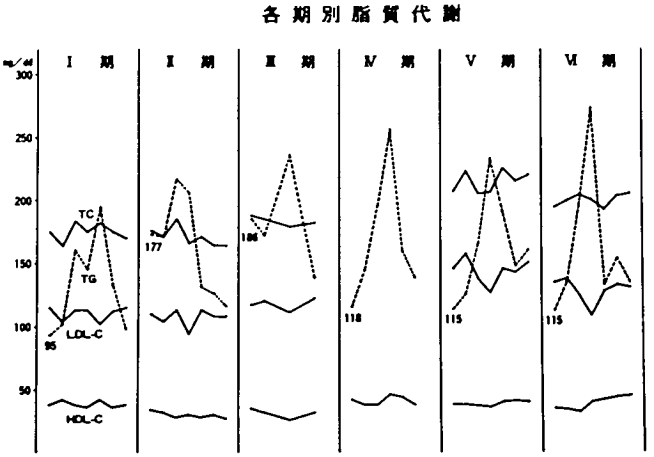


図6　各期別脂質代謝

〔考　　察〕

本症例に対する食事療法の我々の考え方について述べるが、Debranching enzymeは、Phosphorylase によって分解された glycogen を更に分解する酵素で、正常人では、図7のように血糖値の増加減少に反応して、glycogenの分枝が絶えず変化し、増大減少をくり返していると考えられるが、DDMの筋肉ではglycogenの合成のみが可能で、枝切りが出来ないため異常に大きなクリコーゲンが筋肉内に蓄積すると考えられる。これを予防するためには、第1に、糖質のエネルギーを低下させ、低糖質、高蛋白、高脂質食とすること、第2に、1日中の血中glucoseレベルを比較的低め、かつ平担化することの2点を目標として、これに最も適合する食

事法を試みた。その結果、本症例の場合、1日の運動量、体重等を考慮し、1800 Cal/day（40 Cal／kg）が適当で、その内容としては、低糖食、高蛋白、高脂質1日6回分食が、最もこの条件を満たした。また、高蛋白になり過ぎると、逆に脱力が強くなることも確認された。尚、6回食中3回は、間食とし、エネルギー比率をやや少なめにし、患者の負担を軽減した。

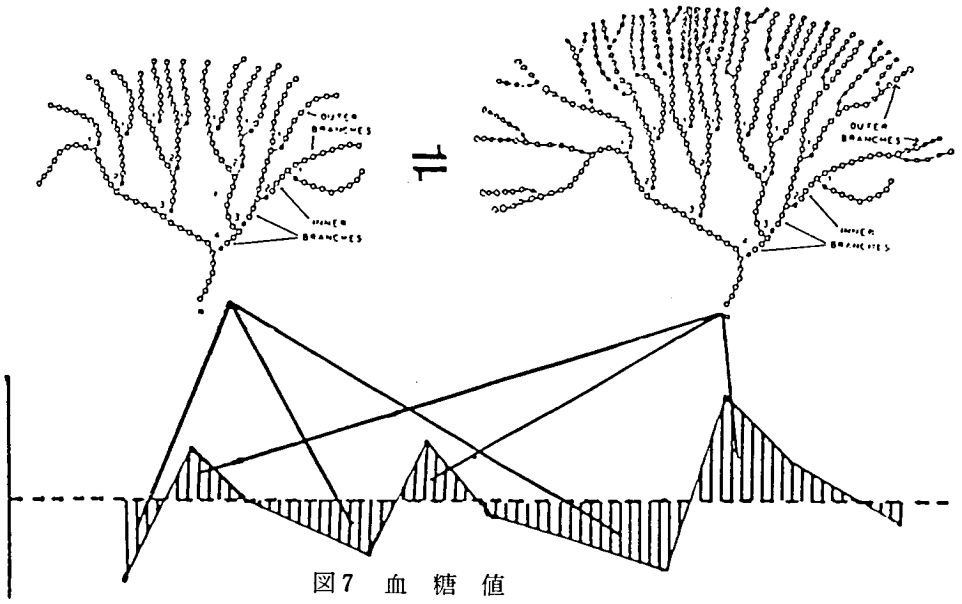


図7　血　糖　値

〔ま　と　め〕

1．Ⅲ型筋糖原病の食事療法について、回数及び内容（エネルギー比）を変えて検討した。

2．血糖値の日内変動、筋力、肝機能、脂質代謝を目安とした。

3．糖質45%、蛋白質20%、脂質35%の低糖、高蛋白、高脂質、1日6回分食が最も良好であった。

以上、従来これと云った対策のあまり無かった筋疾患の有力な治療法の一つを提案した。

〔文　　献〕

1）Oliner,L. et al: Myopathy associated with glycogen deposition resulting from generalized lack of amylo 1.6-glucosidase Clin. Res. 9:243 1961

2）Brunberg,J.A. & William,F.M. : Type Ⅲ glycogenosis: an adult with diffuse weakness and muscle wasting, Arch. Neurol:25:171 1971

3）Murase,T. etal.: Myopathy associated with tupe Ⅲ glycogenosis,J. Neurol. Sci., 20:287 19

73

4）DiMauro,S. etal.: Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults, Ann. Neuvol. 5:422. 1979

5）Bröker,H.J. etal.: Glycogenose durch Amylo-1.6-glucosidase-Mangel Myopathie als Leitbefund im Erwachsenenalter Sehweiz. Med Wschr., 111:854 1981

6）法化図陽一ら：特異な筋症状を呈した成人型type Ⅲ glycogenosisの1例（会）、臨床神経、22：566、1982

7）納　光弘ら：Debrancher deficiency myopathy：3家系4症例の臨床的、病理学的、生化学的検討（会）、臨床神経、22：1159、1982

8）納　光弘ら：Inclusion body myositisの筋病理を呈したdebrancher deficiency myopathyの同胞例、代謝19、10：65、1982

9）高橋桂一、他：筋脱力を主訴とするlimit　dextrinosis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P 470. 1983

10）宇川　義一ら：Adult onset type Ⅲ glycogenosisの1例、臨床神経、23：661. 1983

11）Slonim AE, et al.: Reversal of debrancher deficiency myopathy by the use of high protein nutrition. Ann Neurol 11:420.1982

プロジェクトⅥ

症例および実験的研究

近位筋の弱力と興味ある生検組織所見を呈した一症例

国立療養所兵庫中央病院
高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院　神経内科
苅　田　典　生　　陣　内　研　二
大阪医科大学　第一内科
小　西　慎　吾

〔はじめに〕

中年期に発症する筋疾患は、多発性筋炎をはじめとして種々の代謝性疾患や中毒性疾患等、多数の鑑別を要する疾患が挙げられる。これらの疾患の組織所見は非常に疾患特異性の高いものから非特異なものまで様々であり全てが診断と直結するものではない。しかしそれらが、疾患に対する病因解明の過程の中で重要な示唆を与える場合も少くないと思われる。我々は今回、中年期に発症し近位筋の弱力と高CPK血症を呈した症例で、診断は未確定ではあるが、興味ある組織所見を観察したので報告する。

〔症　　例〕

55歳。男性。

主訴：四肢の筋力低下。

家族歴：特記すべきものなし。血族結婚なし。

既往歴：昭和50年頃糖尿病を指摘されているが、自覚症がない為放置。

現病歴：生来健康であったが、昭和57年11月頃より階段登行時の下肢の倦怠感と、重量物の挙上困難を自覚する様になった。症状は漸時増悪する為、昭和58年1月本院外来受診、精査目的で昭和58年2月本院へ入院した。この間、患者は筋肉痛や知覚障害は自覚せず、薬剤等の服用歴はない。飲酒は2合／日程度。喫煙は約40本／日であった。

入院時現症：身長161.6cm。体重47kg。血圧124/72 mmHg。脈拍72／分、整。右顔面に赤褐色の母斑を認める。心肺に異常所見なく、肝脾腫もない。全身的な骨格の異常もみられなかった。神経学的には、両側上下肢で、近位筋優位な5⁻～4／V程度の筋力低下と、筋萎縮、及び四肢の腱反射の減弱化を認めたが、筋肉の圧痛はなく、筋トーヌスも正常と思われた。脳神経、小脳機

能、温痛触覚の障害はなかったが、振動覚の軽度の低下がみられた。

検査所見：赤血球430万。白血球7600。血小板24.7万。GOT 209 KU、GPT 169 KU、LDH 1317 WU、CPK 1650 IU（正常値10～100）と各酵素の上昇を認めた。CPKのアイソザイム分析ではMM 88%、MB 7%、BB 0%で、MMとMBの間に異常帯（5%）がみられた。ChEは0.65△pHと正常下限であり、ALP、γ-GTP、LAPはいずれも正常であった。脂質、蛋白質、血糖、電解質、甲状腺機能にも異常はなく各種自己抗体も全て陰性であった。尿中クレアチニンは705mg／日。尿中クレアチンは、595mg／日。阻血下前腕運動負荷試験は正常の反応を示した。心電図でも異常はなく、脳波は10 Hzの全汎性α波。脳CTでも明らかな異常はみられなかった。

筋電図では被検筋全体に低振幅短持続電位などの筋原性変化が観察され、上腕二頭筋では叩打時ミオトニー放電もみられた。

昭和58年2月左上腕二頭筋で筋生検を行った。この時同時に測定した筋肉のacid maltase活性は正常のむしろ3～5倍程度の上昇を示した。新鮮凍結切片で行ったHE染色（図1）では、筋線維の大小不同傾向と核の増加を伴い小さく萎縮した線維が散在性にみられた。著明な細胞浸潤や脂肪変性、筋線維の空胞化はみられなかった。Gomori trichrome変法（図2）でも同様の所見が得られ、ragged red fiberはみられず、PAS染色、oil red O染色のいずれでも陽性物質の沈着はなかった。図3は、ATPase pH 4.2による染色であるが、萎縮線維とそうでない線維の間にfiber typeによる差はみられなかった。

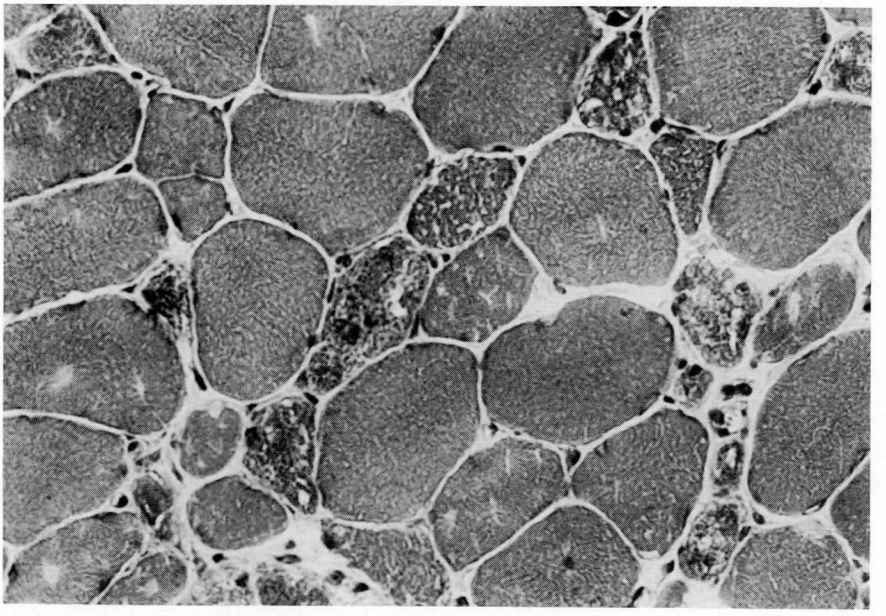


図1　HE染色、×280

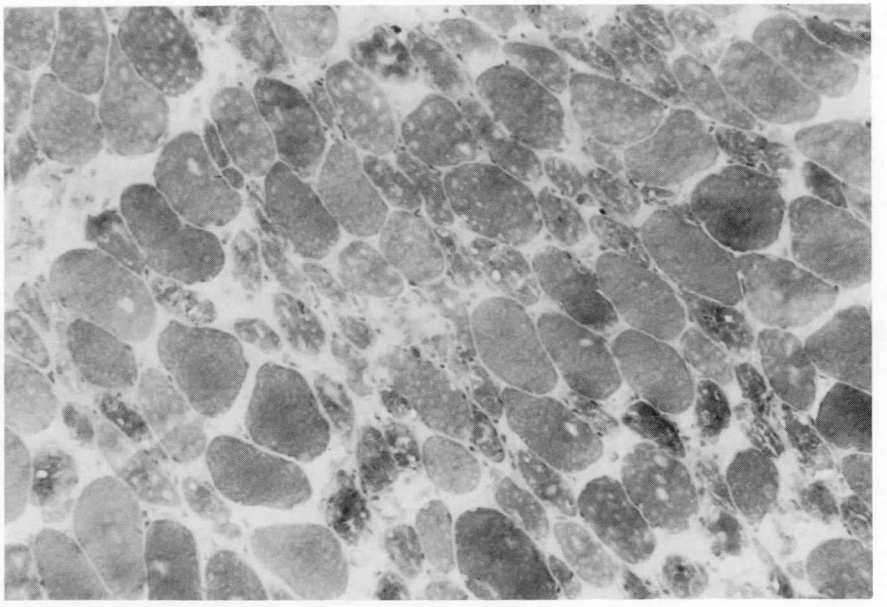


図2　Gomori trichrome染色変法、×140

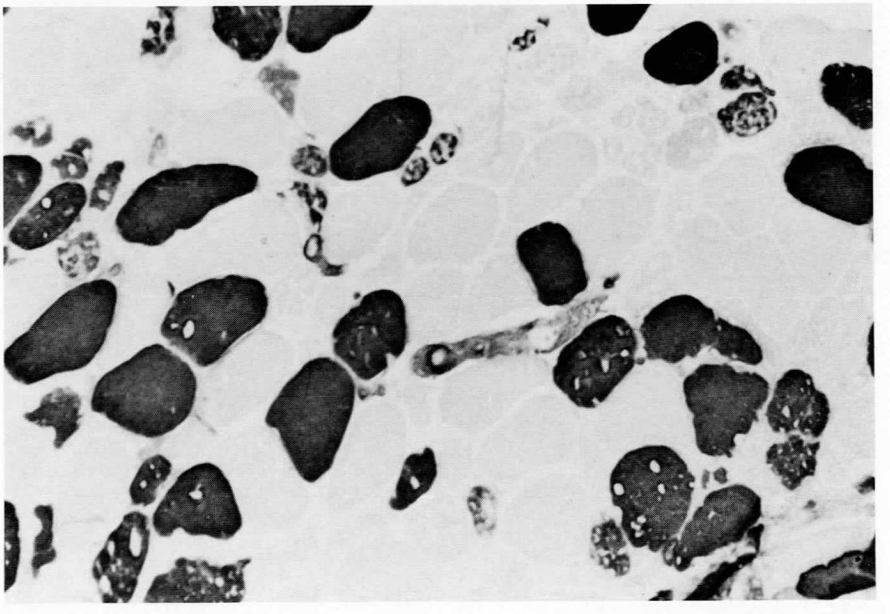


図3　ATPase（pH4.2）染色、×140

電顕による検索では光顕と同様、比較的正常な筋構造を保っている線維と変性萎縮した線維が混在しており、萎縮線維内には筋鞘膜下や筋原線維間のいたるところに、直径100～250nm程度のdense bodies等が密に集積しているのが観察された（図4）。この集積物を強拡大で観察するとmyelin body や granular materialなども存在しており（図5）、これらが一層の膜様物でとり囲まれているのが明らかな部分もあった（図6）。障害の強い線維では、これらの集積物が顕著となる他、筋原線維構造も崩壊し（図7）、別の部分では、個々のdense bodies等が癒合し小空胞にとり囲まれていた。一部にはexocytosisにより、これらの集積物が細胞外へ排出されている部分も観察された。



図4　electron micrograph

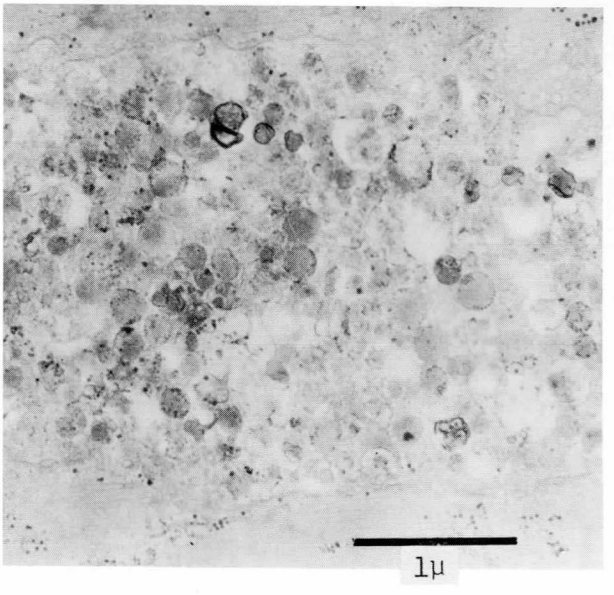


図5　electron micrograph

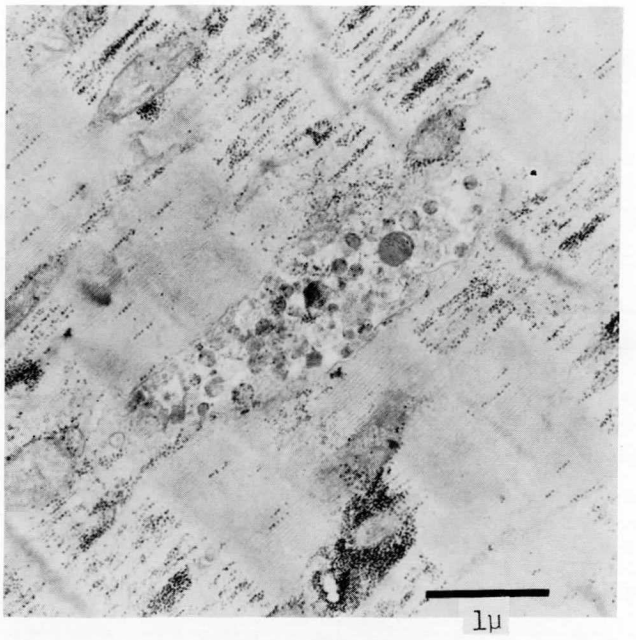


図6　electron micrograph

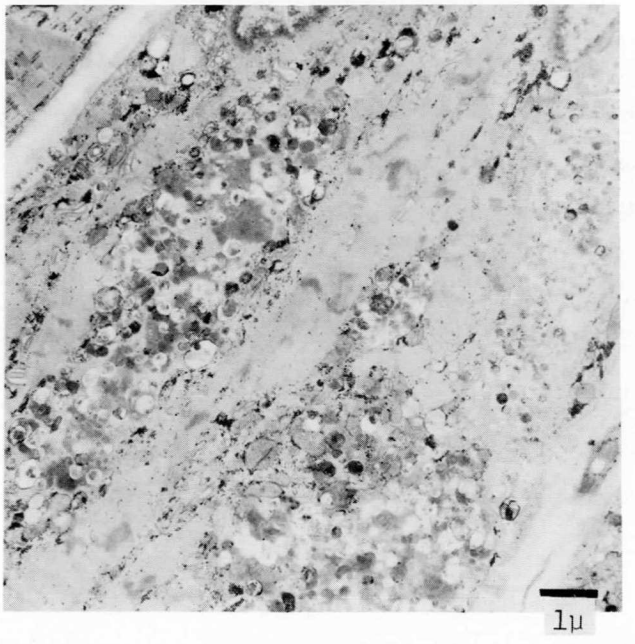


図7　electron micrograph

〔考　　案〕

本症例の臨床的特徴は、中年期に発症した近位筋優位の筋力低下と筋萎縮である。検査所見から筋原性疾患と思われるが、その代表的疾患である多発性筋炎は炎症反応がなく、各種自己抗体も陰性であったことから、可能性は少ないと思われる。障害筋の分布は肢帯型やベツカー型の筋ジ

ストロフィー症とも共通する点があるが、発症年令が極めて遅く遺伝歴もなく、組織学的にもこれら疾患に合致するとは思われなかった。筋電図では叩打時のミオトニー放電もみられたが、把握ミオトニーは生じず、臨床的に筋緊張性ジストロフィー症とも異っている。他に筋電図上ミオトニー放電を有し、しかも組織学的に本例と近似した所見を呈する疾患としてはPompe病があるがacid maltase活性の低下のないことから否定される。また、阻血下前腕運動負荷試験が正常でPAS陽性物質の沈着がないことより、その他の糖原病の可能性も少い。患者は農業従事者でありMalathion, Baycid, Dipterex等の有機燐剤の使用歴がある。この種の低毒性有機燐剤による中毒で筋力低下を来す症例も散見されるが[1)2)]、いずれも神経原性であり、本例の様に明らかな筋障害を呈する農薬中毒の報告は、見当らなかった。

本症例の組織学的特徴は、fiber typeに関係のない散在性の筋線維の萎縮像であり、電顕的に観察される筋鞘膜下や筋原線維間のいたるところに沈着した異常な集積物である。これらは水解小体により自家融解される過程を示している様に思われるが、クロロキン中毒の場合に報告されているautophagic vacuole[3)4)]と相似している。しかし、クロロキンの服用歴がないばかりではなく、電顕的にも本例の小径のdense bodiesが密に集積する様相は明らかに異なるものと思われた。autophagic vacuoleはクロロキン中毒の他、ビンクリスチン中毒や、多発性筋炎、筋緊張性ジストロフィー症、Pompe病など様々の疾患で観察され、二次水解小体と考えられている構造物である。本例に於ける異常な構造物も形態的に相違はしているが、筋線維の内蓄積物がautophagic なprocessを受けている状態と考えるのが妥当と思われ何らかの代謝疾患、もしくは中毒性疾患の可能性が高いのではないかと思われる。現在のところ、本症の病因は未に解明されていないが、我々の検索し得た範囲では同様症例の報告がなく、興味ある組織所見と思われたのでここに報告すると共に、今后もさらに検索と症例の集積が必要と思われる。

〔ま と め〕

中年期に発症した近位筋優位な筋力低下と高CPK血症を呈し、電顕組織に於てsmall dense bodiesの集積など特異な所見を示した一症例を報告した。

〔文　　献〕

1）川沢修平、野田昌作ら：Myeloneuropathyを呈したDipterex中毒症、神経内科13：538 1980

2）吉田宗平、広瀬和孝ら：低毒性有機燐剤慢性中毒によるMyeloneuropathy（筋萎縮性側索硬化症型）の一例。臨床神経23：101、1983

3）Hughes, J.H., Esiri, M. et al: Chloroquine Myopathy. Quart. J. Med. 40:85,1971

4) Macdonald, R D., Engel, A.G. : Experimental chloroquine myopathy. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 29:479,1970

咽頭筋麻痺、rimmed vacuoles を伴った distal myopathy の 1 例

国立療養所再春荘　神経内科
安　武　敏　明
宇　山　英一郎　　橋　本　洋一郎
寺　本　仁　郎　　岡　元　　宏
熊本大学第一内科
熊　本　俊　秀

〔はじめに〕

近年、rimmed vacuole を伴う distal myopathy の症例が多数報告されており[1)－6) 10) 11) 12) 17)]、Welander の症例[7)]に代表される Sweden 型と比較すると、臨床および病理学的にいくつかの異なった特徴を有することが知られている。一方、rimmed vacuole を伴った oculopharyngodistal myopathy（OPDM）も報告されており[8) 9)]、distal myopathy および oculopharyngeal muscle dystrophy との病因機序における共通性も注目されている。最近、我々は rimmed vacuole を伴い、臨床的に distal myopathy と OPDM の中間型と考えられる 1 例を経験した。これまでこのような型の報告はなく、両疾患をつなぐ貴重な症例と思われたので報告する。

〔症　　例〕

患者：63歳、男性。精米業（M_2—63）

主訴：歩行障害、飲水時むせやすい。

既往歴：20歳時肋膜炎。

家族歴：近親結婚はない。父方の祖母に同様の症状を認めるが、詳細は不明である。

現病歴：37歳頃より両足趾、39歳頃より両手指に力が入りにくくなり、40歳頃には鼻声も加わり、飲水時むせやすくなってきた。この頃より軽い四肢表在知覚の低下と四肢遠位筋の萎縮も出現した。その後筋脱力・萎縮は次第に近位部にも及び、55歳には起立・歩行不能となった為昭和53年4月18日当院へ入院した。

現症（63歳時）：一般身体所見では、身長152cm、体重47.5kg、皮膚、心、肺、腹部には理学的異常はない。神経学的所見では、意識は清明で知能は正常。脳神経系では眼瞼下垂はなく、瞳孔、眼球運動にも異常はない。言語は鼻声で、軟口蓋は発声時でも全く挙上しない。筋萎縮と脱力は、両側胸鎖乳突筋と四肢遠位筋で著明であり、四肢近位筋と肩甲周囲筋にも軽度〜中等度みられる（図1）。深部腱反射はすべて消失し、四肢に軽微な痛覚と振動覚の低下を認める。ミオトニー現象や筋線維束攣縮はみられない。

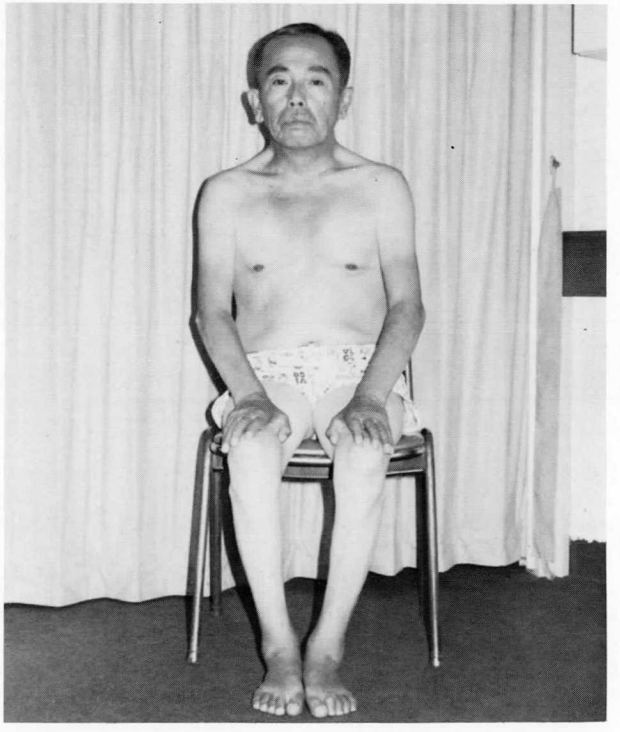


図1　症例の全身像を示す

検査成績：血液生化学でCPKが171 IU/l（8～80）と中等度上昇し、GOT, GPT, LDH, Aldolaseが軽度上昇した他は異常はない。末梢神経の伝導速度は運動・感覚とも正常であった。針筋電図では、unitの脱落はなく、low amplitudeであり、short duration potential、干渉波を形成しやすい、いわゆる筋原性変化を認めた。一部の筋ではfibrillationがみられ、脱神経の所見もみられた。Myotonic dischargeはない。

筋生検：左大腿直筋で行なった。基本構築はよく保たれ、endomysium, perimysium connective tissueのproliferationはない。筋線維の大小不同がみられ、しばしばsmall angulated fiberが散見される。萎縮線維は、type Ⅰおよびtype Ⅱ共に認められるが、ややtype Ⅰ優位である。筋線維には、中心核やfiber splitling等をしばしば認めるが、最も目立つ所見は、Gomori-trichromeで赤紫色に、H-E染色でbasophilicに濃染する物質を入れたrimmed vacuoleが散見されることである（図2）。DPNHではmoth-eaton fiberがみられ、萎縮線維はしばしばDPNHに濃染する。PASでは、筋線維内に増強がみられる線維も散見されるが、subsarcolemmalや筋鞘内に著明に濃染することはない。炎症性反応もみられない。また、type groupingおよびdominancyもみられない。以上の所見よりrimmed vacuoleを伴ったmyopathyの病理像と判断された。

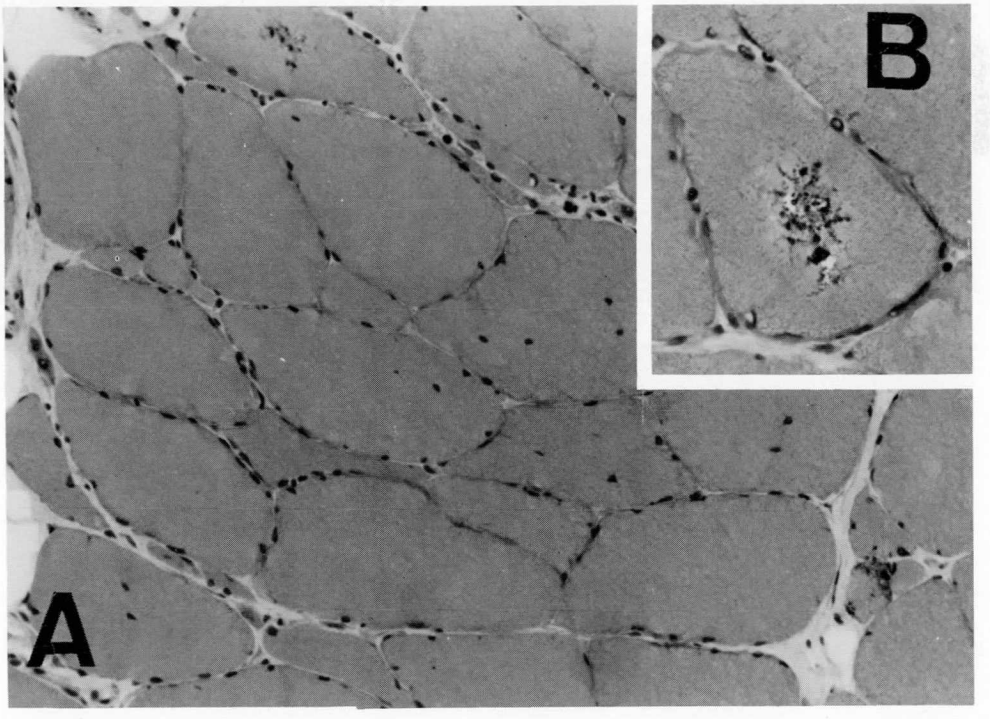


図2　症例の大腿四頭筋、H．E．染色A：×170　B：×293。Bは典型的rimmed vacuoleを示す。

電顕では、しばしばintermyofibrillar spaceの拡大、筋原線維の粗髪化などがみられ、また、subsarcolemmal spaceおよびintermyofibrillar spaceのglycogenの増加が認められた。さらに種々のvacuolesも散見され、その中に dense membranous structure, glycogenなどheterogenous substanceを入れるものもみられる。全体として glycogenosome の形成が目立つ。また、vacuoleの周辺には、わずかだがfilamentousな構造物を稀に認めた（図3）。

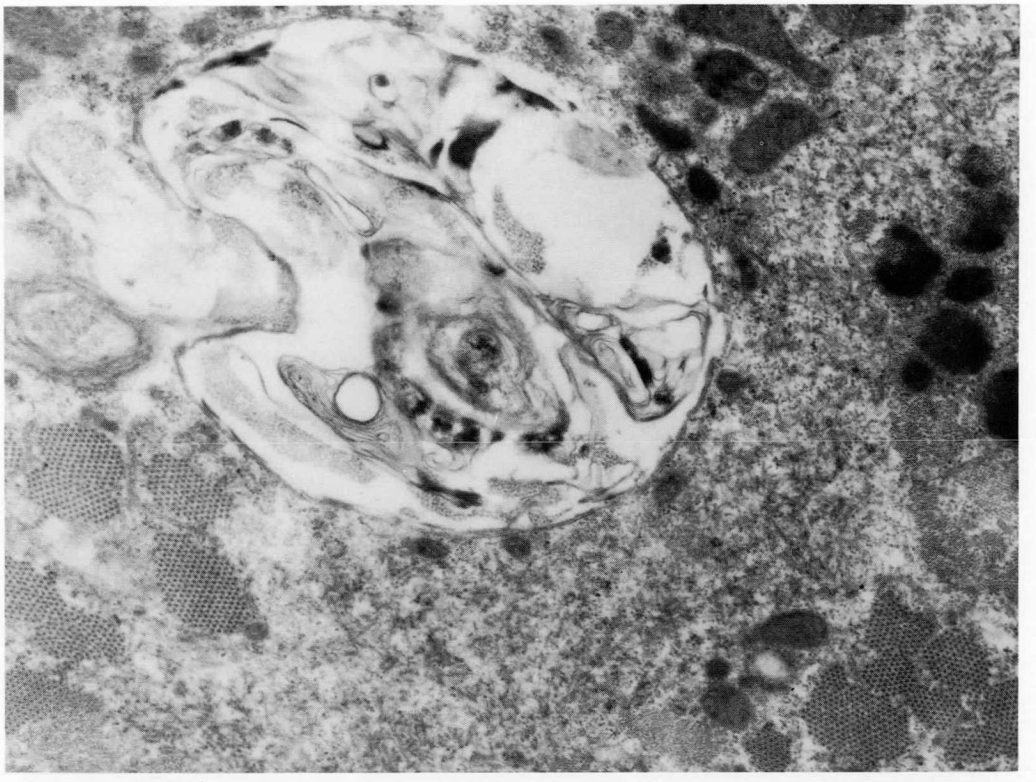


図3　大腿四頭筋（電顕×20000）autophagic vacuoleを示す。

〔考　　案〕

本症例は、37歳頃より両下肢に始まる四肢遠位筋の萎縮が徐々に進行し、約26年の経過にて四肢近位筋、胸鎖乳突筋、咽頭筋にも筋障害が及んだ、家族歴を有するミオパチーの1例である。本症例で特異な点は、侵された筋肉の分布からみて、従来のdistal myopathyあるいはOPDMのいずれにも合致しないことと、筋線維にrimmed vacuoleがみられたことである。

Hereditary late-onset distal myopathyは1951年Welanderがclinical entityとして最初に確立

して以来[7]、現在まで多数の家族例、孤発例が報告されているが[1)-6)10)11)12)17)]、臨床的に障害筋の分布にかなり多様性がみられ、その疾患にはかなりのheterogenesityがあるものと思われる。事実、Kratz & Broohe[10]は1978年に遺伝性のdistal myopathyの診断基準として8項目を提唱し、そのcriteriaに基づき、従来distal myopathyとして報告された症例について検討し、definite, probable, possible, unlikelyの4群に区分し、これまでdistal myopathyの診断下に報告された症例にかなりの多様性があることを示した。そのdefinite caseの筆頭にWelanderのSwedish typeがあげられるが[7]、彼女らが報告した72家系249例のほとんどは小手筋に障害が初発し、多くは四肢遠位部のみに障害を認める。しかし、なかには近位部にも及ぶものもあり、35例には軀幹近位筋の萎縮がみられ、さらに6例には外眼筋障害、1例には胸鎖乳突筋障害もみられている。このことは、distal myopathyは必ずしも四肢遠位部に限局せず、しばしば近位筋も障害されることを示唆している。ただ、自験例の如く、咽頭筋障害を伴った例は全くみられていない。

ところで最近、筋線維にrimmed vacuoleを伴うdistal myopathyが多数報告されており[1)-6)11)12)17)]、特にその病因機序の面で注目されている。これらの症例の臨床的共通点は、筋障害が下肢遠位筋に初発し、しばしば経過と共に四肢近位筋や頸部筋にも障害がみられることが多く、CPKは正常もしくは軽度上昇をみる程度にとどまることである。また、古川らは[1]筋線維にrimmed vacuoleを伴い、両側胸鎖乳突筋の萎縮をきたした孤発例を経験し、1902年に最初にdistal myopathyの診断名の下に報告されたGowersの症例を筋緊張性ジストロフィー症とする一般の見方に反論し、かかる例を〝Gowers型distal myopathy〟として報告している。基本的には、この〝Gowers型distal myopathy〟の臨床的特徴は、前述したrimmed vacuole型distal myopathyとよく類似している。さらに、このrimmed vacuole型distal myopathyでは、その筋病理所見の特徴として、rimmed vacuoleの他にしばしば小群集萎縮などの神経原性変化を混在し、病変が線維束単位にみられることも報告されている[6)12)]。自験例でも筋萎縮は下肢に初発し、四肢遠位筋のみならず、近位筋や胸鎖乳突筋にもみられ、筋電図上は筋原性変化を主体とし、一部に軽度神経原性変化がみられた。また、筋生検にて少数ながらrimmed vacuoleを認め、さらにangulated fiberの小群集などの所見がみられたことから、いわゆる〝rimmed vacuole型distal myopathy〟あるいは〝Gowers型distal myopathy〟に極めてよく類似した病像を呈している。しかし、自験例では著明な咽頭筋麻痺を伴っている点で、それらとは明らかに異なっている。我々が調べ得た限りでは、咽頭筋障害を伴ったdistal myopathyの報告は1例もない。

一方、Satoyoshiらは[13]、常染色体優性遺伝で40歳以降に発症し、眼瞼下垂、外眼筋・咽頭筋障害、四肢遠位筋萎縮をきたすものを、OPDMとして報告した。本症は極めて稀な疾患で、本邦ではこれまで里吉らの症例以外は5例の報告しかみない[14)15)16)]。ただ以前にもOPDMと

考えられる症例の報告はいくつかみられる[18]。これらの症例の1つ1つはいずれも遺伝性、発症年齢、経過などが異なっており、OPDMもdistal myopathyと同様に臨床症状はかなり多様性に富んでいる。しかし、全例に共通していえることは、程度の差はあるが、眼瞼下垂あるいは眼球運動障害がみられることである。これに対し自験例ではかかる眼症状を全く欠いており、明らかにOPDMとは異なる臨床像を呈している。また、OPDMの中にも筋病理所見上、筋線維にrimmed vacuoleを伴ったものがみられ、ときにangulated fiberの小群集萎縮所見など、rimmed vacuole型distal myopathyと極めて類似した筋病理像を呈するものもみられ、大変興味深い。

以上より、本症例は臨床・病理所見上の特徴からはdistal myopthyとOPDMの中間型が最も考えられた。近年、Fukuharaらは、臨床上、父親がoculopharyngeal muscle dystrophyで、息子がdistal myopathyであり、筋病理所見上いずれもrimmed vacuoleがみられた興味ある1家系を報告し、両者の病因機序における共通性を示唆した。これらの症例はoculopharyngeal muscle dystrophyとdistal myopathyをつなぐものとして、極めて意義のある症例と思われるが、本症例はこれに対してOPDMとdistal myopathyをつなぐものとして極めて意義のある症例と思われた。このような中間型が存在することは、両者の間に病因機序において、共通する因子が存在する可能性が示唆されるものと思われる。

最後に、rimmed vacuoleを伴なう疾患のうち、inclusion body myositis[19]及びdebrancher deficiency myopathy[20]は自験例と特に鑑別を要するが、前者とは筋組織上、炎症細胞浸潤が全くみられなかったこと、また、後者とは臨床像及び病理組織学的所見が異なっていることで鑑別された。

〔文　　献〕

1）Markesbery, W.R., Griggs, R.C., etal.: Late onset hereditary distal myopathy, Neurology, 24: 127, 1974.

2）Kumamoto, T. Fukuhara, N. et al: Distal Myopathy. Histochemical and Ultrastructural Studies., Arch Neurol, 39: 367-371, 1982.

3）Fukuhara, N. Kumamoto, T.,: Rimmed Vacuoles, Acta Neuropathol (Berl), 51:229-235. 1980.

4）Nonaka, I, Sunohara, N. et al: Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (Myeloid) body formation, J. Neurol. Sci., 51:141, 1981.

5）水沢英洋、中野今治ら；筋線維に高度の空胞変性を伴ったdistal myopathyの1病型、神経内科、12：40、1980.

6）吉良潤一、片山盛夫ら；空胞変性を認めた若年成人発症の distal myopathy—6症例の検討—、臨床神経、22：594、1982.

7）Welander, L: Myopathia distalis tardia hereditaria, Acta. Med. Scand, 141 (Supple 265), I, 1951.

8）内野誠、山村善教ら；筋線維に著明な空胞変性とミエリン様構造物（Myelin figure）の増加を認めた oculo-pharyngo-distal type myopathy の1例、臨床神経、19；602、1979.

9）宇川義一、栗崎博司ら；著明な rimmed vacuole を認めた oculopharyngodistal myopathy の1例、神経内科、17：71、1982.

10）Kratz, R. &Brook, M.H.: Distal myopathy. In Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, North Holland, Amsterdam, 1979, Vol. 40, p.471.

11）古川哲雄、小田嶋奈津ら；Gowers型 distal myopathy の再評価、神経内科、16：576、1982.

12）豊倉康夫、井上聖啓ら；筋線維束からみた rimmed vacuole を伴う distal myopathy の筋病変、「筋ジストロフィー症の発生機序に関する臨床的研究」昭和57年度厚生省研究報告書、p．225.

13）Satoyoshi, E & Kinoshita, M.: Oculopharyngodistal myopathy, Report of four families, Arch. Neurol. 34;89, 1976.

14）森松光紀、平井俊策ら；oculopharyngodistal myopathy の1家系、臨床神経、16：434, 1976.

15）佐々木清博、森浩郎ら；Distal myopathy—4症例の検討—、臨床神経、9；627、1969.

16）Goto, I., Kanazawa, Y. et al: Oculopharyngeal myopathy with distal and cardiomyopathy, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 40;600, 1977.

17）Andreus, PJ: Ocular myopathy, A case report. Boston Med. Quariterly, 12:48, 1961.

18）Fukuhara, N., Kumamoto, T., : Oculopharyngeal muscular dystrophy and distal mypathy: Intrafamilial difference in the onset and distribution of muscular involvement, Acta Neurol. Scandinav., 65: 458. 1982.

19）佐藤猛、安野みどり：いわゆる「封入体筋炎」における筋鞘核内封入体の特異性、昭和57年度厚生省研究報告書、p 264.

20）納光弘、中川正法ら：Inclusion body myositis の筋病理を呈した debrancher deficiency myopathy の同胞例、代謝、vol 19。No.10、p 1321、1982.

Emery - Dreifuss Muscular Dystrophyの一例

国立療養所筑後病院
岩下　宏　佐藤　宏
酒井徹雄　馬渡志郎
九州大学第一内科
前田泰宏　藤野武彦
九州大学神経内科
石本進士

〔緒　言〕

Emery - Dreifuss Muscular Dystrophyは、1979年Rowlandら[1]の提唱以来、その特徴的な臨床像から内外で幾つかの報告が見られるが、今回我々もその孤発例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症例は、48才、男性。現病歴は、出生・発育は正常であったが、小児の頃から走る事が苦手であった。12才頃から、両側の肘関節の運動制限、下肢の脱力に気づき、階段の昇降に不自由を感ずるようになった。以後、漸次四肢筋肉のやせ、肘関節拘縮、頸部運動制限が進行し、22才の時アキレス腱延長術をうけている。23才の時某医より心電図異常を指摘され、34才で胸痛発作、心停止になったというが詳細は不明である。38才から起立不能となり以後車椅子生活となっている。昭和54年8月当院入院。既往歴に特記すべき事なく、家系内に神経筋疾患は見られない。

入院時現症.: 身長155cm、体重36.3kg。血圧130/80、脈拍46/分、不整。頸部、胸背部に運動制限（特に前屈制限）があり、胸部聴診にて心尖部でLevine Ⅲ°の収縮期雑音を聴取する。神経学的所見では意識は清明で、知能も正常。脳神経系では口輪筋の軽度の脱力を認める。筋萎縮は肩甲上腕下腿に特に著明な分布を示し、上肢挙上不能、起立不能と著明な筋力低下を認める（図1）。関節は90°以上の伸展不能で、足関節、膝関節にも拘縮があり下肢は内反尖足を呈している（図2）。腱反射はすべて消失し、感覚系はすべて正常であった。検査所見では、一般検査はすべて正常で、CPK、LDH等血清酵素もすべて正常であった。筋電図では、右大腿四頭筋で、低振幅、短持続時間の筋原性変化を認め、左第一背側骨間筋では安静時軽度のFibrillation, Positive sharp waveがみられ、随意収縮にて8 mVの高振幅電位がみられた。以上より神経原性変化と筋原性変化との混在と判断した。神経伝導速度は正常。左大腿四頭筋生検では、HE染

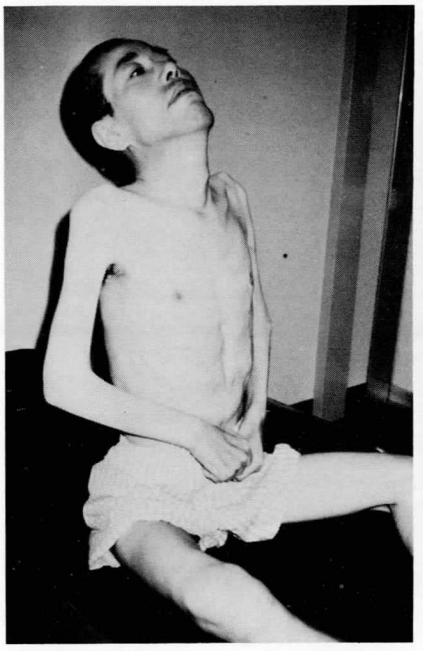


図1



図2

色で筋構築は比較的良く保たれ、筋線維の大小不同、中心核の増加、軽度の Endomysial connective tissue の増加が見られた（図3）。ATP ase 染色では軽度の type grouping が見られ（図4）、NADH 染色で motheaten change を特に type I fiber に認め（図5）、病変の主体は筋原性変化であった。胸部X線では CTR 72%と心拡大があり、特に左房・左室の拡大が見られた。心電図は、P波を認めず、結節性調律で心拍数は56、右軸偏位を認めた（図6）。 His 束心電図では、A波を認めず、右心房における興奮性の消失があり、心房停止の状態で His 束が pacemaker となっていた。心エコーにて、左房・左室の拡大が見られ、明らかに Ejection Fraction の低下が見られるが、心筋の厚さは正常であった。うっ血型心筋症に似た収縮不全の状態であった。M mode scan にて僧帽弁閉鎖不全が見られた。心筋生検も施行したが線維化が強く、非特異的所見であった。

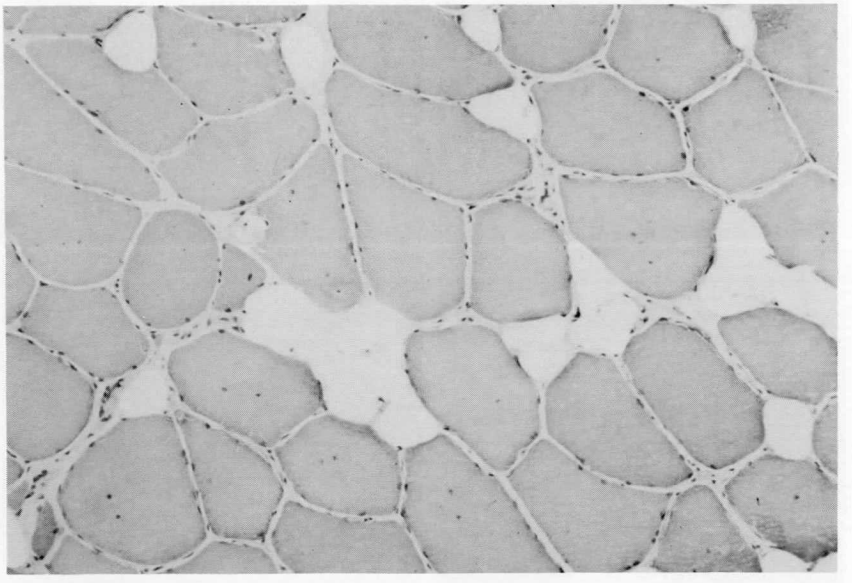


図3　左大腿四頭筋生検像（HE ×100）

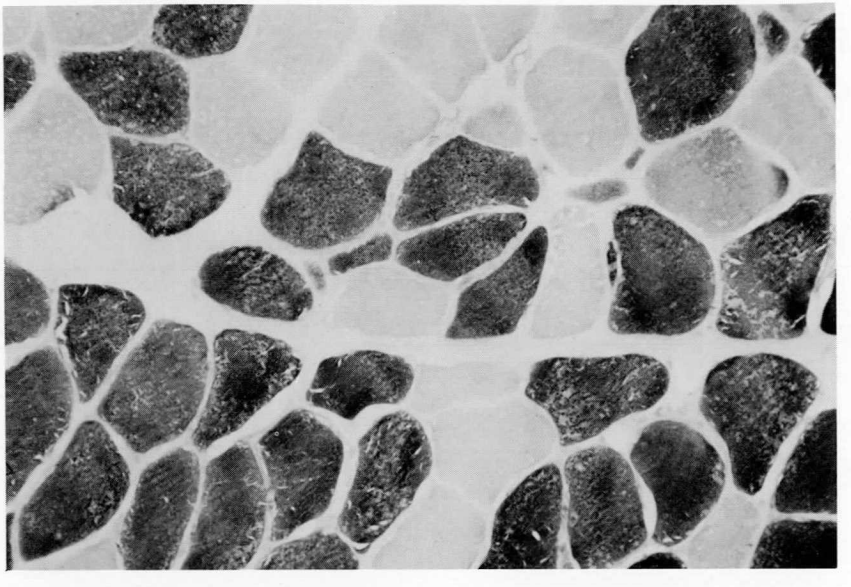


図4　ATPase 染色（pH 9.4）×100

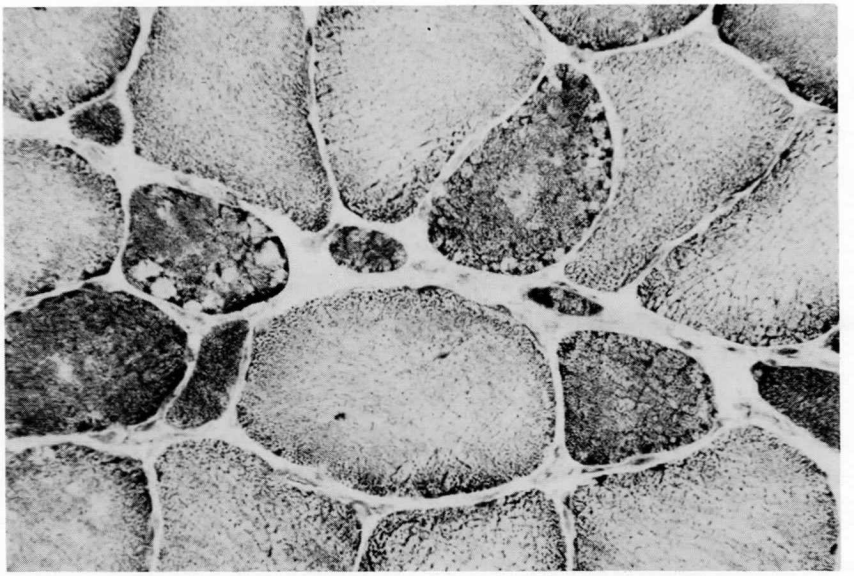


図5　NADH染色×200

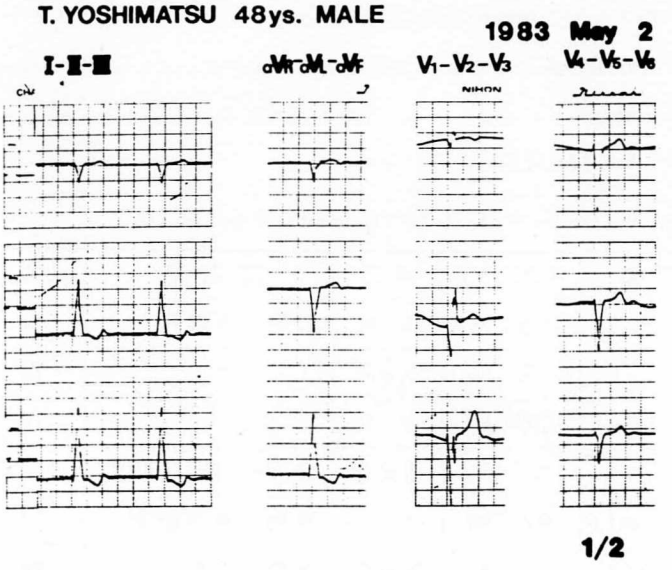


図6　心電図

〔考　　案〕

1961年Dreifuss と Hogan [2] はX染色体性遺伝で良性の経過をとる進行性筋ジストロフィー症の一家系を報告し、1966年Emery と Dreifuss [3] は同一家系を再検討し、早期からの関節拘縮と心異常を伴う点をDuchenne型、Becker型との鑑別点とした。以来同様の家系例[4)~7)]、孤発例[8)~9)]が報告された。1979年Rowland [1] らは従来の報告を総括し、1）性染色体性劣性遺伝あるいは孤発例では男性、2）早期からの肘関節及び頸部拘縮、3）上腕下腿型筋萎縮、4）緩徐な進行、5）末期には恒久的心房停止に至る心伝導系障害を特徴とする症候群を Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy（以下本症）と呼ぶことを提唱した。

本例は、検査した時点で発症から三十数年経過し、筋萎縮の程度も強く検査できうる筋肉が限られていたという問題点はあるが典型的な本症と考えられる。

本症における筋萎縮については従来より、その本態かdystrophyか、神経原性か議論のあるところである。Rowland [1] らは、筋生検で、large group atrophy が見られない点、Thomas [5] らの剖検例で、腓腹筋萎縮が著明にもかかわらず、坐骨神経が正常であったという事などから、myopathy であると主張している。

欧米例については、調べ得たかぎりで筋電図筋生検を行った19例中17例が筋原性変化で、残り2例が神経原性変化が主体であった。本邦例については、馬渡らの報告以来本例も含め8例の報告があるが（表1）、神経原性変化を伴った例が多く、特に工藤らの14才の剖検例では脊髄の詳細な検討の結果、前角細胞の巣性の変性脱落、gliosis を認めたとの報告をしている。また、心房停止という稀な心伝導系異常に対し、突然死が多く報告されていることから、早期からの pace-maker 植込みが提唱されているが[7) 12)]、本例も自覚症状はないがその適応と考えた。しかし、患者本人の希望もあり現在は施行していない。

表1　Emery - Dreifuss Muscular Dystrophy の本邦報告例

報告者	年齢・性	遺伝	筋萎縮	筋電図	筋生検
馬渡（1973）	18　M	X-R	肩甲・下腿型	N	N＋M
	15　M	X-R	〃	N	N＋M
早原（1974）	20　M	X-R	〃	N	N＋M
栗山（1977）	31　M	孤発例	顔面・上腕・下腿型	N＋M	N＋M
栗山（1981）	34　M	X-R	肩甲上腕下腿型	M	M
工藤（1982）	14　M	孤発例	肩甲下腿型	N	—
池川（1982）	26　M	孤発例	上腕下腿型	N	N
本　例	47　M	孤発例	肩甲上腕下腿型	N＋M	M

N：神経原性変化，M：筋原性変化

いずれにせよ、本症は臨床的に幾つかの特徴的な症候を有する一疾患単位と考えられるが、本態がdystrophyが否かについては今後、剖検例の脊髄病変の検討、或いは生化学的アプローチが必要と思われる。

〔結　　語〕

48才男性で、僧帽弁閉鎖不全、左心系収縮不全を伴った典型的と思われるEmery　Dreifuss muscular dystrophyの孤発例を報告し、併せて、若干の文献的考察を加えた。

〔文　　献〕

1）Rowland LP, Fetell M et al : Emery Dreifuss Muscular Dystrophy. Ann Neurol 5 : 111 - 117, 1979.

2）Dreifuss FE, Hogan GR : Survival in X - chromosomal muscular dystropy. Neurology (Minneap) 11 : 734 - 737, 1961.

3）Emery AEH, Dreifuss FE : Unusual type of benign X - linked muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 29 : 338 - 342, 1966.

4）Rotthauwe HW, Mortier W et al : Neuer Typ einer recessiv X - chromosomal vererbten Muskeldystrophie : Scapulo - humero - distale Muskeldystrophie mit fruhzeitigen kontraktruen und Herzrhythmusetorungen. Humangenetik 16 : 181 - 200, 1972.

5）Thomas PK, Calne DB et al : X - linked scapuloperoneal syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 35 : 208 - 215, 1972.

6）Camman R, Vehreschild T et al : Eine neue Sippe von X chromosomaler benigner Muskeldystrophie mit Fruhkontrakturen (Emery - Dreifuss). Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz) 26 : 431 - 438, 1974.

7）Waters DD, Donald O et al : Cardiac features of unusual X - linked humeroperoneal neuromuscular disease.N Engl J Med 293 : 1017 - 1022, 1975.

8）Caponnetto S, Pastorini C et al : Persistent atrial standstill in a patient affected with facioscapuloperoneal muscular dystrophy. Cardiologia 53 : 341 - 350, 1968.

9）Baldwin BJ, Talley RC et al : Permanent paralysis of the atrium in a patient with facioscapulohumeral muscular dystrophy. Am J Cardiol 31 : 649, 1973.

10）Mawatari S, Katayama K : Scapuloperoneal muscular atrophy with cardiopathy. An X - linked recessive trait. Arch Neurol 28 : 55 - 59, 1973.

11）早原敏之，岡本繁ほか：脊柱可動性低下と心電図異常を伴う神経原性肩甲下腿型筋萎縮症の

1例. 神経内科 1 : 545-551, 1974.
12) 栗山勝, 大内穣ほか：関節拘縮と心障害を伴った肩甲下腿型筋萎縮症の1例. 臨床神経17：575-580, 1977.
13) 工藤英昭, 谷野定之ほか： Emery-Dreifuss I型筋萎縮症における脊髄病変. 脳と発達, 14：363-369, 1982.
14) 荒木淑郎, 池川慎一ほか：Emery - Dreifuss muscular dystrophyの一例. 厚生省「筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究」昭和57年度報告書, p 97-102, 1982.

筋緊張性筋ジストロフィー症とクラインフェルター症候群との合併例

国立療養所西多賀病院　神経内科　　佐藤　元
　　名取徳彦
国立療養所西多賀病院　検査科　　中川原寛一

筋緊張性筋ジストロフィー症（MD）は、遠位筋優位の筋萎縮、筋力低下、ミオトニー、白内障、舌、睾丸萎縮、心筋障害、知能障害、内分泌障害等を呈する全身性、進行性の常染色体優性の遺伝性疾患である。一方クラインフェルター症候群（K症候群）は、2個以上のX染色体と1個あるいはそれ以上のY染色体を同一細胞内にもつ性染色体異常の疾患であり、両者の合併例は非常にまれであり、我々が調べ得た限りでは、現在まで4例が報告されているにすぎない[1)]。今回我々は、MDとK症候群との合併例を経験し、その家族に高頻度にfragile siteを認めたので若干の考察を加え報告する。症例：34才男性、独身、主訴は四肢の筋力低下、

家族歴：両親は血族結婚ではなく、3人兄弟の3男で、3人ともMDに罹患、既往歴：27才過呼吸症候群、31才胆石症にて手術、母親の妊娠中、分娩時異常なく、出産時母親の年令は32才、父親の年令は39才であった。歩行開始は2才、小児期より走るのが遅く、知能低下が認められた。20才手指の開閉困難出現、21才上、下肢遠位部の筋力低下も出現し、昭57年7月精査のため当科入院。入院時現症：身長173.5cm、体重63kg、下肢長く細長型、白鳥様頸部、軽度女性化乳房、陰毛乏しく小睾丸で、大きさ2ml、歯牙欠損、高口蓋が認められた。神経学的所見：IQ64、鼻声、白内障、前頭禿、顔面、頸部、四肢の筋力低下、握力は右5kg、左7kg、四肢遠位部、顔面、頸部の筋萎縮、筋緊張低下、深部腱反射減弱、ミオトニー、左半身のヒステリー性知覚鈍麻が認められた。症例の全身像（図1）で、下肢が長く、睾丸が小さい。入院時検査所見：（図2）CPK、LDHの上昇。IgG、IgAの低下、血清LH、FSHの上昇、血中テストステロン、尿中17-KS、ゴナドトロピンの低下が認められた。EMGでは、myotonic discharges を認めた。筋生検では、筋原性変化、睾丸生検では、精細管の著明な萎

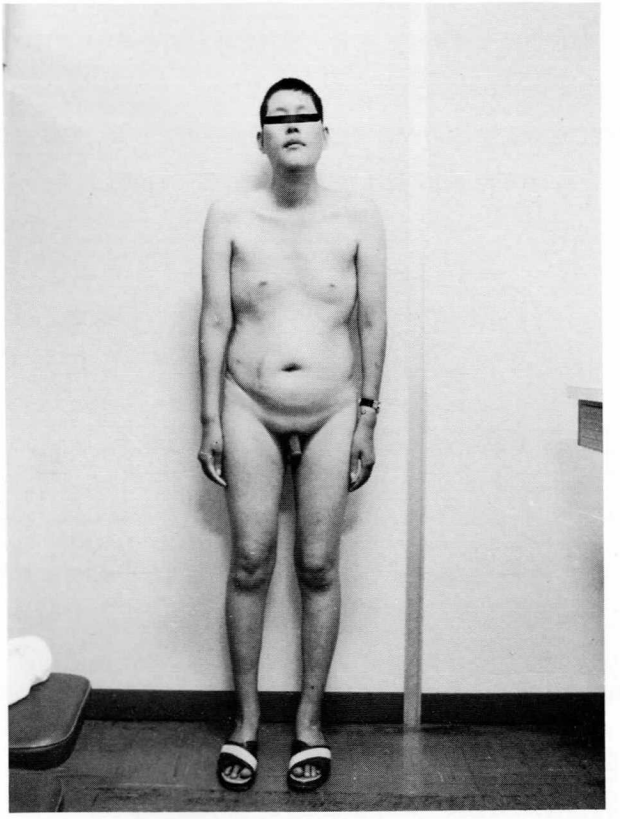


図1

Laboratory deta on admission

RBC	411x10⁴/mm³	Fe	79 ug/dl
Hb	12.2 g/dl	BS	86 mg/dl
Ht	40.5 %	U-creatine	451 mg/day
TP	6.7 g/dl	IgG	668 mg/dl
alb	58.6 %	IgA	64 mg/dl
TC	149 mg/dl	IgM	108 mg/dl
γ-globulin	12.4%	BUN	19.9mg/dl
GOT	35 IU/L		
GPT	23 IU/L	LH	48 mIU/ml
LDH	586 IU/L	FSH	70 mIU/ml
CPK	352 IU/L	testosterone	
Na	141.9mEq/L		0.5ng/ ml
K	4.8mEq/L	17KS	1.7 mg/day
Cl	107.6mEq/L	17OHCS	3.2 mg/day
Ca	9.7 mg/dl	thyroid	normal

図2

縮と硝子化を認めた。症例の家系図（図3）では、症例の兄、2人ともに、筋萎縮、筋力低下、ミオトニー、小睾丸を認め、更に長兄には白内障、次兄には禿を認めた。3人の中で、長兄の症状が一番軽く、知能低下も認めず、次男、三男と年令がさがるにつれて症状が重くなる傾向を認めた。母親には、白内障のみ認めた。父親は45才時、ノイローゼにて自殺、母親の話では、筋力低下、筋萎縮、歩行障害等のMDの症状はなかったとの事。母親の弟II-13に未婚で、知能低下を認める。以上のうちで染色体を検査し得た人は、母親、母親の兄弟1人、兄弟3人で、

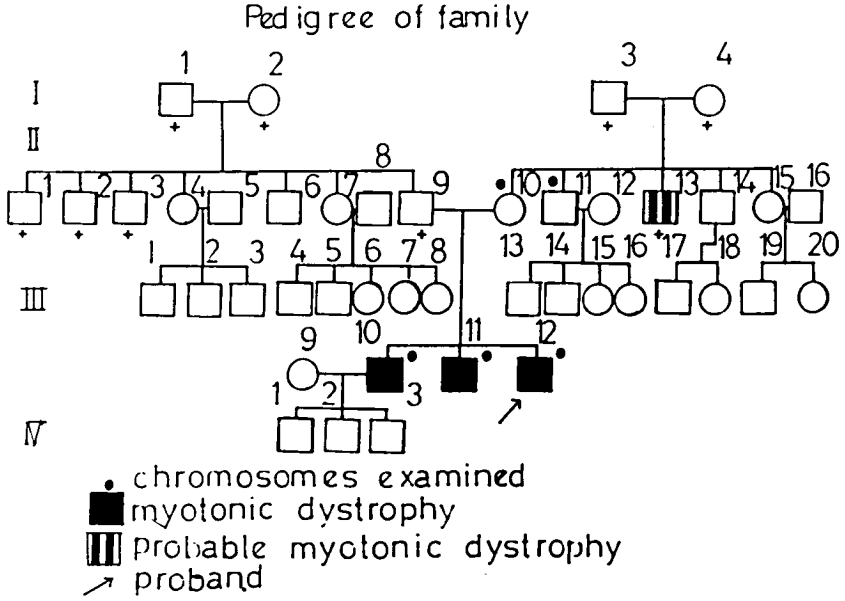


図3

計5人である。方法：培地RPM 1-1640に20% FBS、2% PHAを加えたものを用い、更にfragile site検査のため、Medium-199に10% FBS、2% PHAを加え、pH7.6に調整した培地を使用した。結果：（図4）本症例は、46XY／47 XXYのモザイクで、46XYが20個、47 XXYが18個であり、 Xクロマチンは陽性であった。長兄には、Xq27、28にisochromatoid gapを認めた。母親には、4、10番染色体長腕にsingle chromatoid gapを認めた。症例、次兄には、fragile siteは認められなかった。

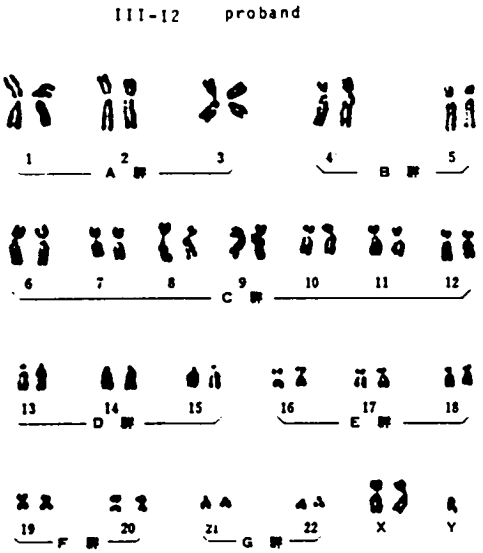


図4

〔考　　察〕

MDの染色体異常については、今までFitzgeraldとCaugheg[2]による過剰な小さいacrocentric chromosomeの存在、又MuttonとGross[2]によるchromatoid and isochromatoid breaksの高頻度の出現等の報告があるが、その数は少なく、MDにおける染色体異常の存在の有無は明らかではない。本症例は臨床所見、筋電図、その他の検査成積から典型的なMDと診断されるが、一方性染色体異常、下肢が長く細長型の体型、軽度女性化乳房、睾丸の精細管硝子化、高口蓋、血清FSH、LHの高値、尿中17KS、テストステロンの低値とK症候群の特徴をもちあわせもっており、両者の特徴を有する症例と考えられる。本症例の性染色体異常は、46XY／47XXYのモザイクであり、現在その成立機序は2つの場合が考えられている[3]。第1に 47XXYとして受精後に初期卵分割の段階で、X染色体を1つ消失し46XYが混在した場合、第2に正常な受精卵が、第2回以降の卵分割の際におけるX染色体の不分離によっておこる場合とが考えられている。即ち染色体の不分離は、母親又は父親の減数分裂における場

合と受精後の卵分割によっておこる場合とがあり、本症例の場合も両親どちらの異常でもおこりえる。その不分離の原因は不明であるが、出産時の母親の高年令も1つの重要な要因と考えられている。本症例は3人兄弟の3男であり母親の年令が最も高い時の子供であり、母親の兄弟に未婚、知能低下と何らかの染色体異常を考えさせる症例が存在する事から、不分離の原因は母親側にある可能性が高いと考えられる。更にG染色法では、染色体の構造異常は認められなかったが、葉酸欠乏培地を用いる事によって染色体の脆弱性部分と考えられているfragile siteが母親と長兄に見い出された事は、なお一層この可能性を支持するものと考えられる。現在fragile siteの意義は充分に明らかではなく、普通の培地では出現せず、特殊な培地を使用する事によって初めて出現する事から、染色体の構造異常というよりは、むしろ質的な機能異常と考えられている。本症例の家系について考えて見ると、兄弟3人とも典型的なMDであり、MDの遺伝形式が常染色体優性であることから、母親に白内障のみが認められた事はMDの不全型と考えられる。故に本家系はMDの一家系であり、しかもK症候群合併例を有すると考えられる。このようにMDの一家系に性染色体異常であるK症候群の合併と、高頻度に染色体の脆弱性部分と考えられているfragile siteの出現が見られた事はMDと染色体との関係を強く示唆するものである。現在MDの病因は不明であるが、今後染色体の検索をおこなう事が、MDの病因の解明にもつながる重要な点と考えられる。まとめ；MDとK症候群との稀れな合併例について報告し、更にその家系に高頻度にfragile siteが見い出された事より、MDの染色体検索の重要性を指摘した。

〔文　　献〕

1）Thomas D. Bird. : Myotonic dystropy associated with Down syndrome. Neurology, 31 : 440 - 442, 1981.

2）里吉営二郎，豊倉康夫：筋肉病学．p 418, 1973.

3）外村晶：染色体異常．p 92, 1978.

筋ジストロフィー鶏及び正常鶏の後根神経節及び交感神経節の神経成長促進因子に対する反応性の加齢にともなう変化について

東京都立神経病院
椿　　忠雄
東京都神経研　神経生化
堀　　真一郎　大谷幸子

〔目　　的〕

横紋筋に対する交感神経の直接支配が報告されている[1、2]が、筋ジストロフィー発症との関連は未だ不明である。筋ジストロフィー鶏については、筋ジストロフィー鶏の鶏胚（11～12日齢）の横紋筋の培養で、正常鶏由来のものに比べ変性をおこしやすく、交感神経節（鶏胚13～14日齢）の併置培養による筋細胞に対する培養維持効果は、筋ジストロフィー鶏由来の交感神経節でも、正常鶏由来のものと同様であったことから、筋ジストロフィー鶏では、横紋筋自身に脆弱性が存在すると報告されている[2]。一方、林ら[3]の報告では、孵化直後から9週齢までの骨格筋中の神経成長促進因子様免疫活性は筋ジストロフィー鶏と正常鶏との間には差がなく、更に、鶏胚（8及び14日齢）の後根神経節の神経成長促進因子（以下、NGFと略す）によるneurite outgrowthは、最大反応に要するNGFの濃度には差があるものの、反応性には筋ジストロフィー鶏及び正常鶏共にほぼ同程度である。私達は、筋ジストロフィー鶏における交感神経の役割を明らかにするため、NGFに対する後根神経節及び交感神経節からのneurite outgrowthをよりどころとして、反応性の異常が明らかになる時期を検索した。

〔方　　法〕

ニューハンプシャー種413系の筋ジストロフィー鶏卵及び同種412系の正常対照鶏卵を孵卵機中で孵卵し、孵卵を開始して5日以後の受精卵を使用した。後根神経節は胸部及び腰部と区別して使用した。交感神経節は第6頸椎から第2胸椎にかけて椎骨横突起の間に介在する左右3個ずつ計6個を使用した。摘出した神経節はEagle MEM（ペニシリン，ストレプトマイシン及びファンギゾン含）に鶏血漿（33%）及びThrombin (25 units/ml)を含む培養液中で37℃24～36時間培養後鏡検し、神経節からの神経突起の増生及び伸長（neurite outgrowth）を観察した。

2.5S NGFは成熟雄顎下腺より Bocchini & Angeletti[4] の方法に Cozzari[5] らの改良を

加味して抽出精製した高純度のものである。

〔結果および考察〕

1．後根神経節のNGFに対する反応性

後根神経節よりのneurite outgrowthは培養液中のNGFの濃度に依存する。正常鶏（412系）の9日胚の後根神経節よりのneurite outgrowthはNGFの濃度を3.8～7.5 ng/mlに上げたときほぼ最高となり、濃度を更に上げた場合には逆に抑制がみられる（図1）。neurite outgrowthにおけるNGFの濃度に対する依存性は、筋ジストロフィー鶏（413系）の9日胚の後根神経節

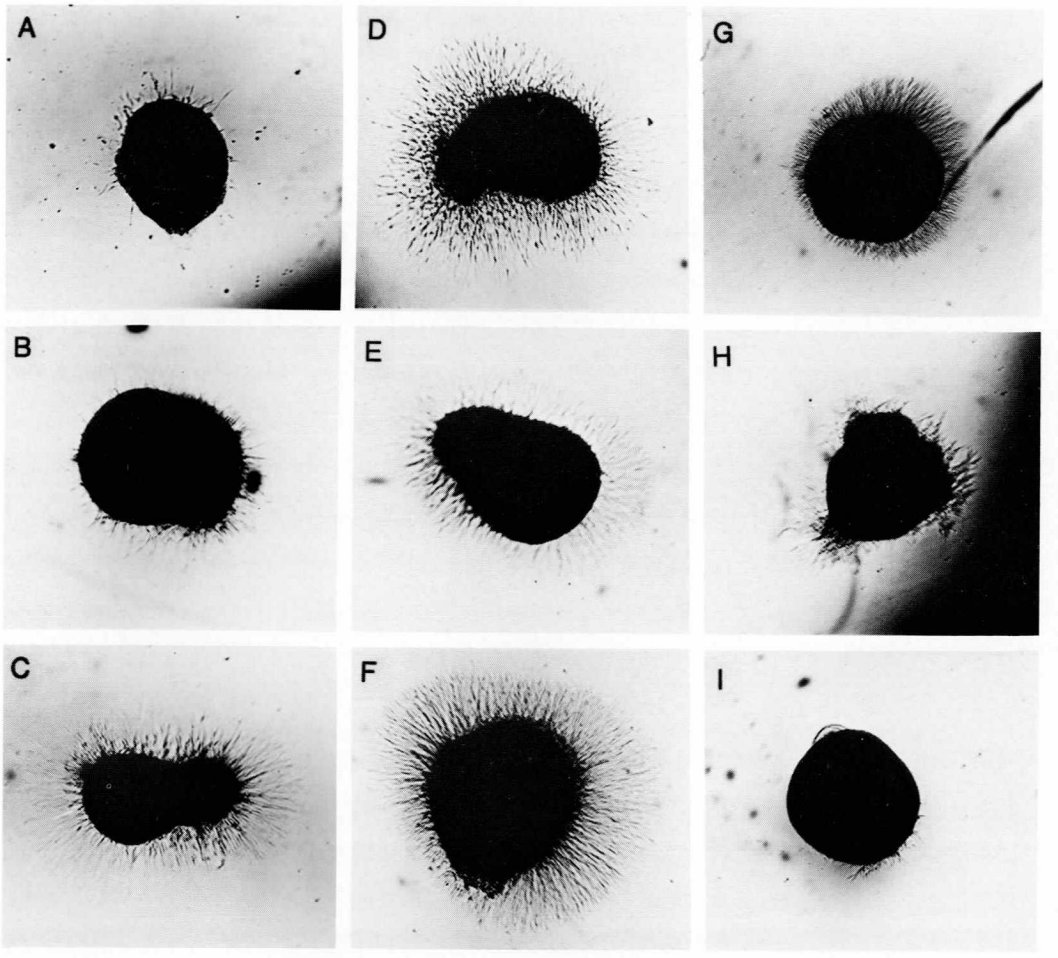


Fig. 1 Neurite outgrowth from 9 days embryo dorsal root ganglion of normal chicken(line412). NGF concentration: A; 0 ng/ml, B; 0.47, C; 0.94, D; 1.9, E; 3.8, F; 7.5, G; 15, H; 30, I; 60. Neurite outgrowth was observed after 26 hours incubation at 37℃.

でも、正常鶏と同様であり（図2）、NGFの至適な濃度及びneurite outgrowthの程度は、正常鶏のものとの間に有意な差は認められなかった（図1、図2）。後根神経節からのNGFに依存するneurite outgrowthを5日胚から孵化後6日目にわたって検索したところ、いずれの日齢においてもNGFの濃度が3.8～7.5 ng／mlの間で最も強いneurite outgrowthを観察した。NGFの至適濃度でのneurite outgrowthは5日胚から13日胚で最も強く、14日胚以後からは、徐々にneuriteの増生能が低下してきた。孵化後2日の神経節でも、なおneuriteの増生能を保持していたが、それ以後6日にかけてneuriteの増生能は著しく低下した（図3）。なお、加齢に伴う後根神経節の反応性の変化は、筋ジストロフィー鶏でも正常鶏と同様であり、両者の間に有意の差

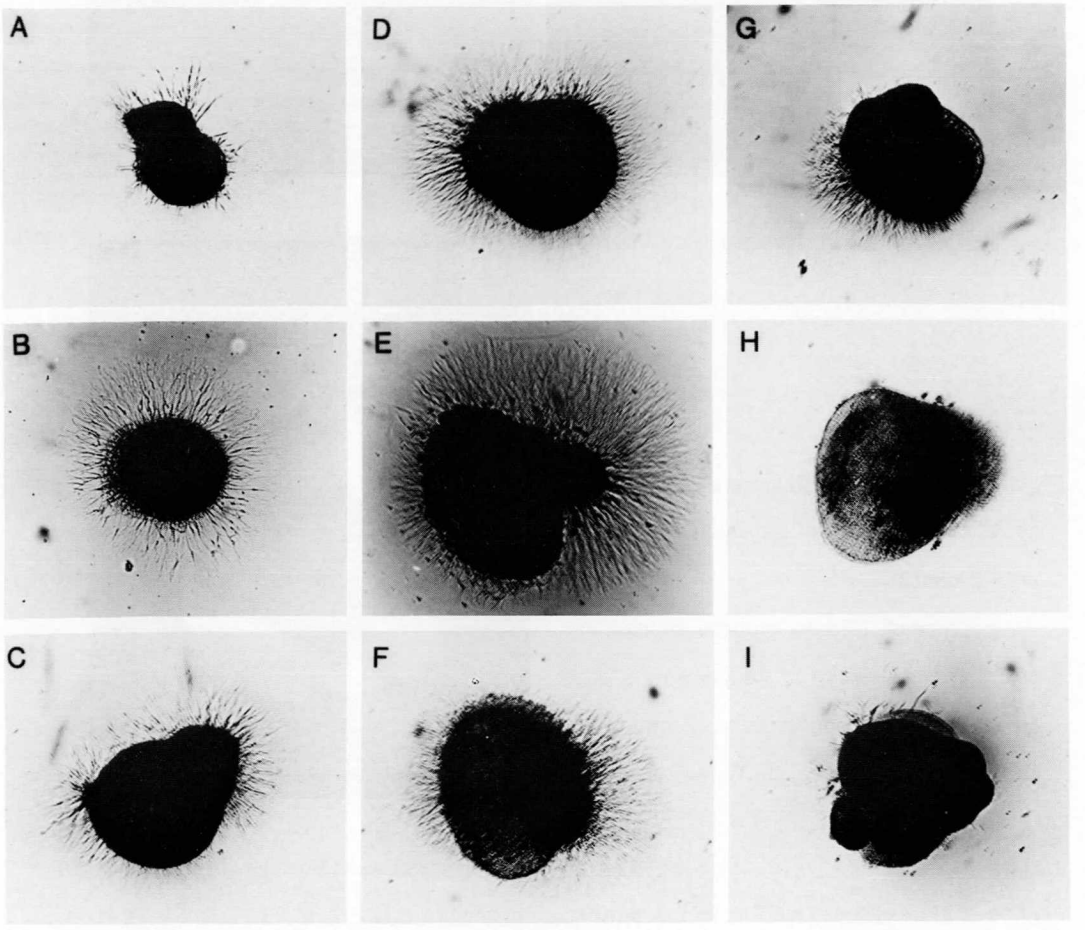


Fig. 2 Neurite outgrowth from 9 days embryo dorsal root ganglion of muscular dystrophy chicken (line 413).

NGF concentration: A; 0 ng/ml, B; 0.47, C; 0.94, D; 1.9, E; 3.8, F; 7.5, G; 15, H; 30, I; 60.

Neurite outgrowth was observed after 26 hours incubation at 37 ℃.

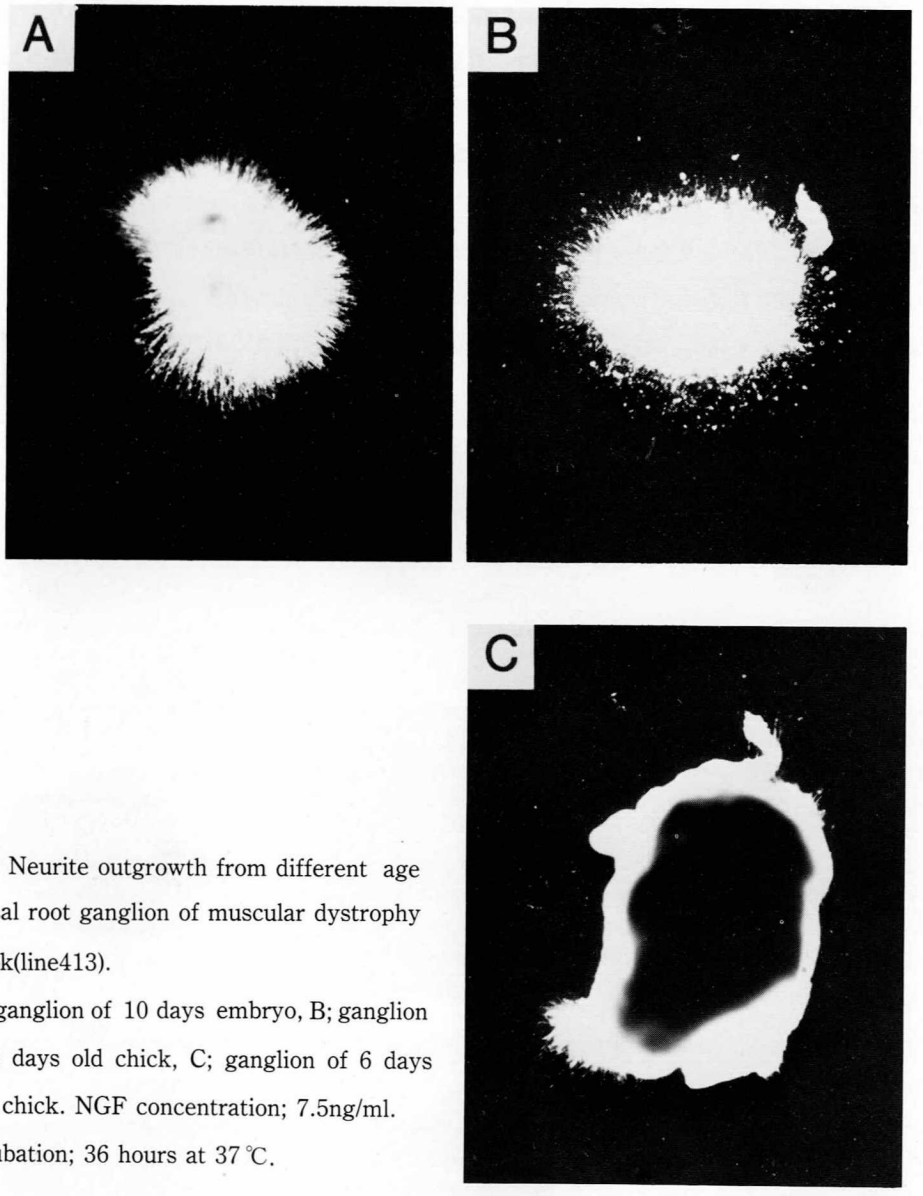


Fig.3 Neurite outgrowth from different age dorsal root ganglion of muscular dystrophy chick(line413).
A; ganglion of 10 days embryo, B; ganglion of 2 days old chick, C; ganglion of 6 days old chick. NGF concentration; 7.5ng/ml. Incubation; 36 hours at 37℃.

は認められなかった。更に、胸部後根神経節と腰部後根神経節（図1、図2は腰部由来の後根神経節を使用）の間でのNGFに対するneurite outgrowthの反応性を比較したが、両者の間にNGFの至適濃度及びneurite outgrowthの程度において有意の差は認められなかった。

2．交感神経節のNGFに対する反応性

交感神経節よりのneurite outgrowthもNGFの濃度に依存して観察される。NGFの至適濃度は後根神経節と同様3.8〜7.5 ng／mlであり、正常鶏と筋ジストロフィー鶏との間に差はなかっ

た。NGFによる交感神経節からのneurite　outgrowthは孵化後2日目の鶏においても増生及び伸長共によく保持されていた（図4）。至適濃度のNGFに対する反応性は孵化後2日までは正常鶏と筋ジストロフィー鶏との間に差はなかった。孵化後6日の正常鶏の交感神経節ではneuriteの増生能は著しく減少しているものの、なお、NGFによるneuriteの伸長は観察されたのに、筋ジストロフィー鶏ではNGFのいかなる濃度においても、neuriteの増生及び伸長共に

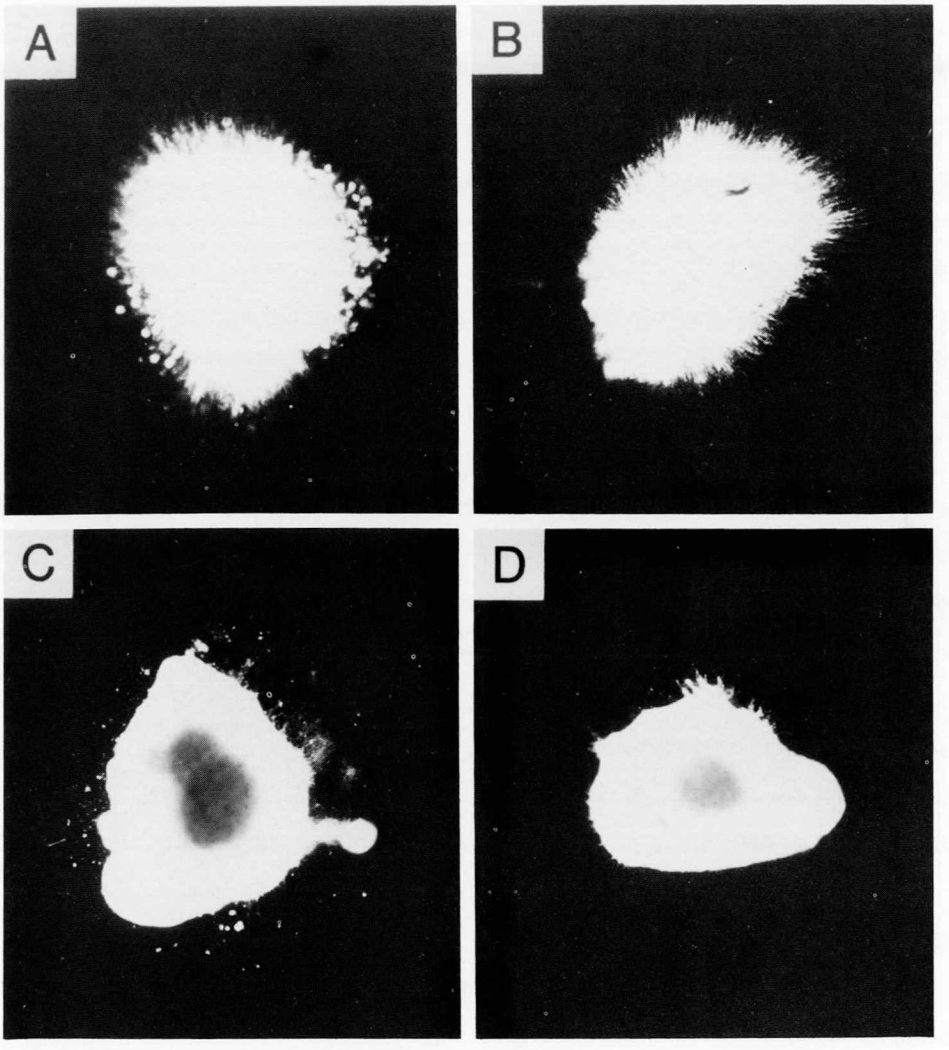


Fig. 4 Neurite outgrowth from sympathetic ganglion.
A; 2 days old normal chick (line 412) ganglion, B; 2 days old muscular dystrophy chick (line 413) ganglion, C; 6 days old normal chick ganglion, D; 6 days old muscular dystrophy chick ganglion. NGF concentration; 7.5 ng/ml. Incubation; 37℃ for 36 hours.

ほとんど消失していた（図4）。これらの結果は、筋ジストロフィー鶏と正常鶏との間に、Flapping test、体重、胸巾及び骨格筋の組織像等において、個体差はあるものの多くの場合、孵化後1週間ぐらいは差が認められず、2週間ぐらいから差が明瞭になることを考え合せるならば、筋ジストロフィーの発症の時期に先行して、交感神経節のNGFに対する反応性が低下していることを示すものである。

交感神経節の骨格筋の機能保持に対する役割は未だ不明の点が多く今後の検索が期待されるが、骨格筋中のNGFの含量が正常鶏と筋ジストロフィー鶏との間に差がない[3]ことからして、筋ジストロフィー鶏の交感神経節のNGFに対する反応性が正常鶏に比較して、早い時期に低下することが、筋ジストロフィー鶏の筋ジストロフィー発症を明らかにする上で、何らかの意味をもっている可能性は否定出来ない。

〔ま と め〕

1. 正常鶏（412系）及び筋ジストロフィー鶏（413系）の後根神経節及び交感神経節からのNGFに依存したneurite outgrowthを日齢をおって検索した。

2. 後根神経節及び交感神経節からのneurite outgrowthに対するNGFの至適濃度は正常鶏及び筋ジストロフィー鶏共に3.8～7.5 ng／mlであった。

3. 後根神経節からのneurite outgrowthの能力は正常鶏及び筋ジストロフィー鶏の間に差はなく、加齢に伴う変化においても差はなかった。

4. 交感神経節からのneurite outgrowthの能力は孵化後2日までは正常鶏及び筋ジストロフィー鶏共に保持されていて両者の間に差はなかったが、孵化後6日の正常鶏ではNGFによるneuriteの増生能は減少しているものの、なお保持されているのに比し、筋ジストロフィー鶏ではneuriteの増生能及び伸長能共に著しく減少していた。

以上、筋ジストロフィー鶏において、個体間の差はかなりあるものの筋ジストロフィー発症に先行して、交感神経節におけるneurite outgrowthの能力の著しい減少があることを示唆した。

〔文 献〕

1. Crain, S.E.& Peterson, E.R.: Development of neuronal connections in culture. Ann.N.Y. Acad.Sci.,228:6, 1974.
2. Kobayashi, T., Tsukagoshi, H. & Shimizu, Y.: Trophic effects of sympathetic ganglia on normal and dystrophic chicken skeletal muscles in tissue culture. Experimental Neurol., 77: 241, 1982.
3. 林恭三、古川昭栄、井村裕夫、大井長和、西谷裕：筋ジストロフィーチキンDorsal root

ganglia のnerve growth factorに対する反応性ならびに筋肉中のnerve growth factorに対する反応性ならびに筋肉中のnerve growth factor-like immunoreactivityレベル。「筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究」昭和54年度研究報告書 p．51

4．Bocchini, V. & Angeletti, P.U.: The nerve growth factor: Purification as a 30,000 molecular weight protein. Proc.Natn.Acad.Sci.U.S.A., 64: 787, 1969.

5．Cozzari, C., Angeletti, P.U., Lazar, J., Orth, H.&Gross, F.: Separation of isorenin activity from nerve growth factor (NGF) activity in mouse submaxillary gland extracts. Biochem. Pharmacol., 22:1321,1973.

筋ジストロフィー症における染色体の研究

国立療養所西多賀病院　佐藤　元
中川原寛一　酒井京子
鴻巣　武　名取徳彦

〔目　的〕

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）の成因解明のため、DMD患者末梢血リンパ球の染色体を姉妹染色分体交換（SCE）[1~3]及び染色体脆弱性試験（Fragile）[4]により分析したので報告する。

〔対　象〕

SCE：健常人50名、DMD患者68名を選び分析した。

Fragile：DMD 6症例で内訳として、症例1のIQ45、症例2のIQ124、症例3のIQ92、症例4のIQ35、症例5のIQ23、症例6のIQ93である。この時のコントロールとして健常人10例を分析した。

〔方　　法〕

1）SCE検査はRPMI—1640培地に牛胎児血清20% PHA—M 2%を加え72時間培養する。またBrdUの添加は培養終了24時間前に加え、操作は暗所で行う。

2）Fragile検査はEagle—MEMから葉酸を除いたFA—MEM培地に牛胎児血清10% PHA—M 2%を加えた培地で72時間培養する。

〔成　　績〕

SCE検査

1）SCE頻度

健常人のSCE頻度4.35±0.55～17.0±1.36 SCEs/cell, DMDのSCE頻度4.8±0.44～18.8±1.42 SCEs/cellであった。

2）染色体グループ（A～G群）別のSCE出現頻度

染色体グループ別の平均SCE出現頻度は、表1に示す如く、t検定の結果、D群染色体に有意であった。さらに個々の染色体を短腕と長腕に区分し、分布を調べたところ、DMDがコントロールよりもSCE切断点高頻度を示す染色体は9番、11番染色体の短腕部、15番、16番、17番、18番染色体の長腕部であった。また本症のX染色体上でSCEの頻度（%）を分染法により確認したところ、図1に示したように、DMDではXp21とXp22の境界部かXp22の部位に22.7%、コントロールでは2.6%と、早期複製部位で違いがみられた。また図2に6番染色体のSCE頻度を示してある。多少DMDの6q12～14で高い傾向を示している。

表1　AVERAGE SCE IN CHROMOSOME GROUPS

DMD/CONTROL:	A group	= 40/35.9 SCEs/cells
	B group	= 24.1/21.8 SCEs/cells
	C group	= 64.9/58.8 SCEs/cells
►	D group	= 23.7/17.2 SCEs/cells
	E group	= 7.9/6.3 SCEs/cells
	F group	= 0.86/0.94 SCEs/cells
	G group	= 2.57/1.59 SCEs/cells

t-test (P< 0.025)

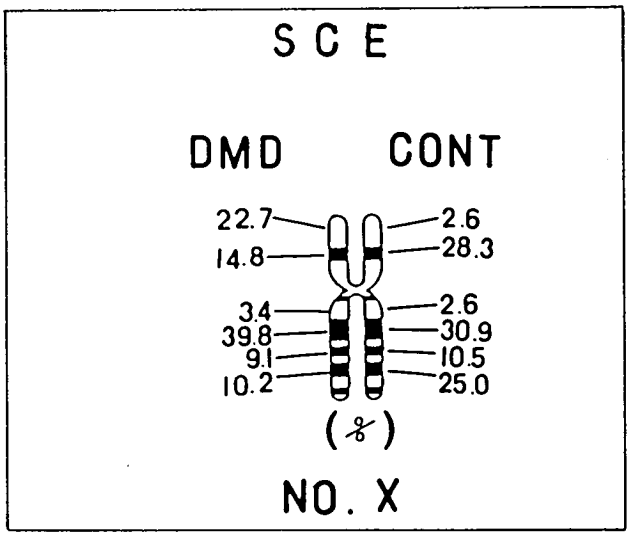


図1

Fragile 検査

1） Gap の頻度

図3に Fragile 検査を行った時のもので、Gap の総数を%であらわしたものを示す。DMD の IQ 23～45の群と IQ 92～124の群、それにコントロール群で Gap 頻度に差のあることがわかる。

2） Fragile site

表2に、同一部位で2%以上の頻度で生じたものを Fragile としたときの染色体部位を示してある。コントロール群で全くみられず、DMD 群にのみみられた。これをさらにわかりやすく、

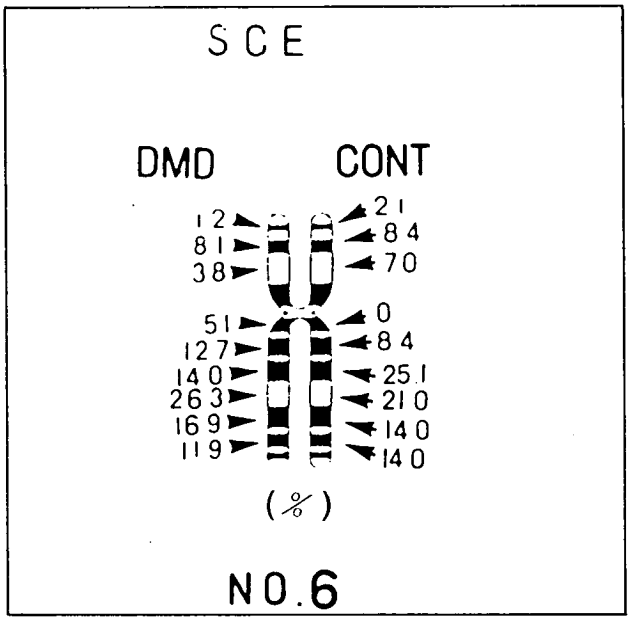


図2

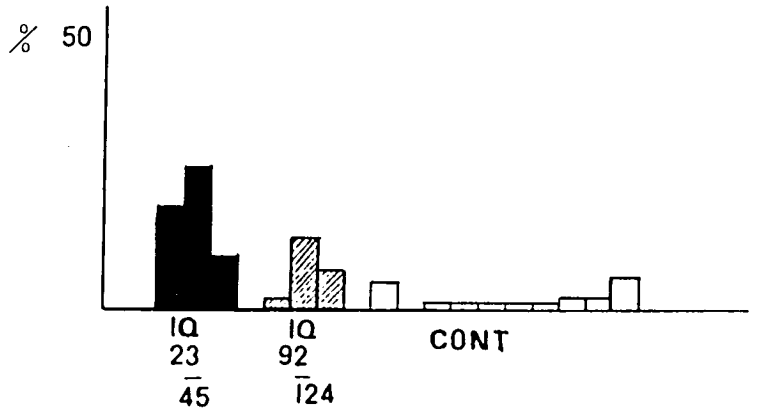


図3

表2　Fragile site

Case 1 (IQ=45)	:	6q12 or13 (2 %). 4q21 (4 %). 10q11 (2 %).
Case 2 (IQ=124)	:	6q12 or13 (5 %).
Case 3 (IQ=92)	:	6q12 or13 (2 %).
Case 4 (IQ=35)	:	6q12 or13 (6 %). 5p15 (2 %). 2q31 (2 %). 6q21 (2 %). 8q13 (4 %).
Case 5 (IQ=23)	:	1q2 (10 %). 2q1 (2 %). 6q12 or13 (2 %).
Case 6 (IQ=93)	:	3p21 (3 %). 6q12 or13 (2 %). 1p2 (2 %). 4q12 (2 %). 11q24 (2 %).

Normal case	
case 1	
case 2	
case 3	
case 4	
case 5	negative
case 6	
case 7	
case 8	
case 9	
case 10	

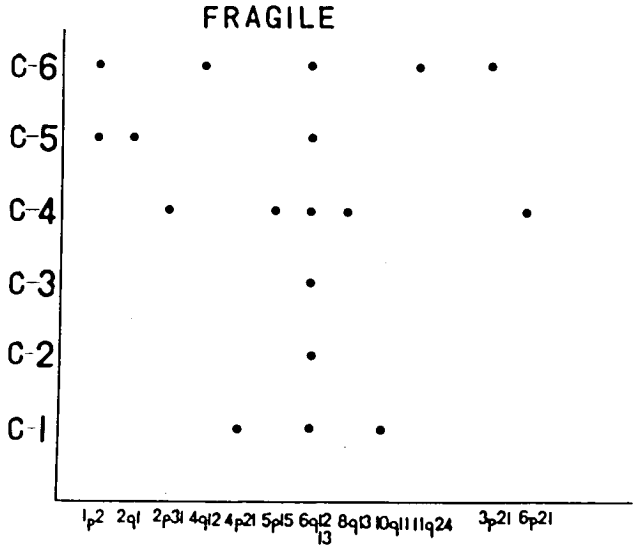


図4

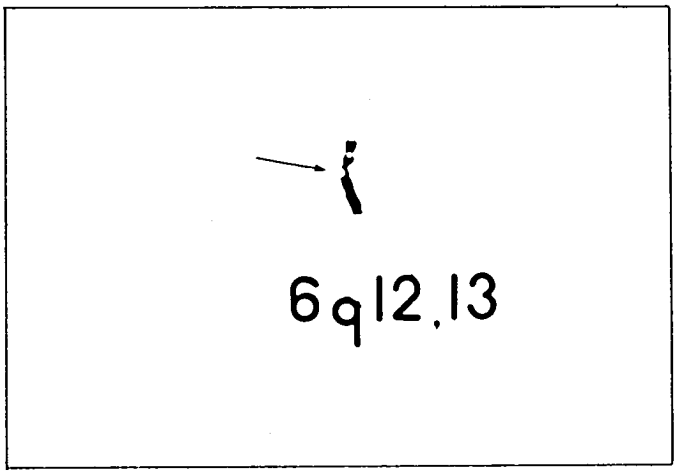


図5

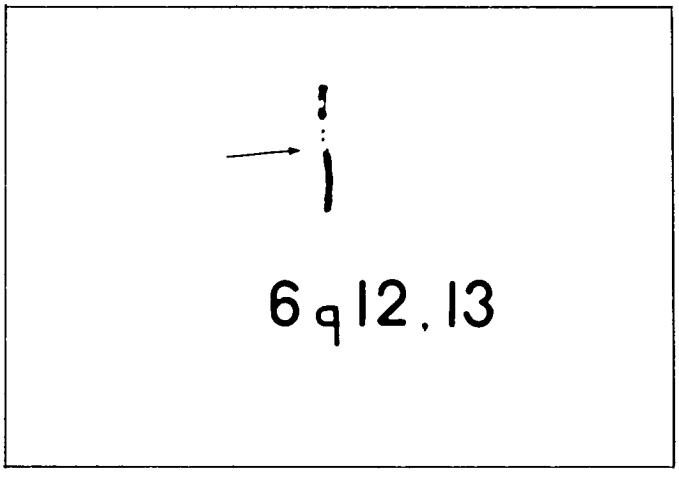


図6

図4に示す。Y軸にDMDの症例を、X軸にFragile染色体をあらわした。DMDに共通なFragileはFragile 6 q 12 or 13であった。図5、6にFragile染色体像を示す。

〔考　　察〕

SCE頻度をみると健常人との間に大きなちがいはなく、さらに、染色体グループ別にSCEの頻度を比較してもX染色体を含めたC群に異常はみられなかった。しかし、D群ではt検定の結果、有意であった。また、健常人のSCE出現頻度はCrossen[5]やMorgan[6]、Galloway[7]らの報告と一致し、信頼性の高いことが裏づけられる。

個々の染色体でのSCE頻度は9番、11番染色体の短腕、15番、16番、17番、18番染色体の長腕部位にDMDで高値を示し、特にD群15番染色体にSCE頻度が高い。しかし、本症は伴性劣

性遺伝型式であり、当然ながらX染色体に変異が予想される。そこで、さらに染色体バンド区分ごとにSCE切断点を検索した。これによるとXp21と22の境界部かXp22の部位にDMDとコントロール群でみられ、DMDリンパ球の染色体（遺伝子レベル）で複製時期に何らかの障害を推測した。このため、DNA合成の阻害を行い（葉酸不含培地で培養）DMD患者リンパ球の染色体脆弱性を調べた。その結果、Gapの頻度はコントロール群よりも高く、知能低下をきたしているDMDではさらに高い傾向がある。また、同一部位に2％以上の頻度で生じたGapをFragileとした場合、コントロール群では全くFragileはなく、DMDのIQによる差もみられなかった。ただし、DMDに共通にみられるFragile siteが6 q 12 or 13であり、DMDに特有なFragile siteではないかと推測する。しかしながら、症例数が不足なことや、他の疾患との比較を行っていないので断定できないと考えている。

今後、充分な検索を行い、本疾患の成因解明を目指したい。

〔ま と め〕

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の染色体分析を、SCE、Fragile検査で検索した。

1）SCEの頻度について異常はなかった。

2）染色体グループ別によるSCE頻度でD群に有意であった。

3）個々の染色体でSCEを調べた結果、9番、11番染色体の短腕部、15、16、17、18番染色体の長腕部に高かったが本症の遺伝型式からX染色体に変異が予想しやすい。よって、X染色体のSCE分布を調べたところ、Xp21と22の境界部かXp22の部位にSCE切断点が高頻度であった。

4）Fragile検査でDMDにGapの頻度が高く、さらにDMD症例（6症例）全てにみられたFragileは6 q 12 or 13であった。

もし、これが本疾患に特有の脆弱性部位であれば、成因解明の一助に結びつくものと考える。

〔文　　献〕

1. Perry,P.& Wolff,S. :Nature. 251 :156—158. 1974.
2. Korenberg,JR& Freedlender, EF. : Chromosoma. 48: 355—360, 1974.
3. Crossen, PE., Pathak, S. & Arrighi, FE. : Chromosoma. 52 :: 339—347, 1975.
4. Sutherland,GR : Am J Hum Genet. 31:136—148, 1979.
5. Crossen, PE., Drets,ME., Arrighi,FE.,& Johnston,DA.: Hum Genet. 35:345—352,1977.
6. Morgan, WF & Crossen, PE.: Hum Genet.38:271—278,1977.
7. Galloway,SM & Evans, HJ.: Cytogenet.Cell Genet. 15 : 27-29, 1975

骨格筋におけるErabutoxin b結合部位について

広島大学医学部　第三内科　　鬼頭昭三
十河正典　糸賀叡子
荒川留美子

〔目　　的〕

ヒト筋ジストロフィー症において、運動神経末端部の形態学的異常が、一部において、報告されている[1)2)]。現在までのところ、その多くの研究は、Choline esterase(ChE) 染色を用いるか、もしくは、長鎖神経毒である α—Bungaro toxin(BT) の、^{125}I または、HRP 標識物質を用いた研究である。私達は、アミノ残基62個の短鎖神経毒であるErabutoxin(Eb) を、HRP 標識化し、神経筋接合部における、Eb結合部位を観察し、またChE染色との比較を数量的に行なったので報告する。

〔方　　法〕

Eb は、東北大学、田宮教授より御提供頂いたものを使用した。HRP 標識化については、Nakane and Kawaoi[3)]、Ishikawa and Shimada[4)] の方法に準じて行なった（Fig 1、2）。

Conjugation of HRP to Eb

HRP(5 mg)/1 ml of 0.3M $NaHCO_3$ (pH 8.1)

Added 0.1 ml of 1% dinitrofluorobenzen
in absolute ethanol

↓ stirred for 90 min at room temperature

Added 1 ml of 0.05M $NaIO_4$

↓ stirred for 30 min at room temperature

Added 1 ml of 0.16M ethylene glycol

↓ stirred for 1 hr at room temperature

Dialyzed against 0.1M sodium carbonate buffer
(pH 9.4) at 4°C

↓

Fig. 1

Added Eb(11 mg)/1 ml of 0.1M sodium carbonate buffer

↓ kept for 50 min at room temperature

↓ cooled

Added $NaBH_4$(5 mg) in 1 ml of the cold 0.1M sodium carbonate buffer

↓ kept for 2 hr at 0°C

Dialyzed against 0.01M acetate buffer (pH 5.4) at 4°C

Fig. 2

即ち、HRP（Sigma社）5 mgを、0.05M $NaIO_4$で活性化し、Ethylene glycolで反応を止め、0.1M sodium carbonate buffer(pH9.4)中で、一晩透析した。次に、この溶液に対し、大過剰量のEb 11mgと室温中で、50分間反応させ、冷却後、$NaBH_4$（5 mg）を加えて還元し、0.01M acetate buffer(pH5.4)下において、透析した。Ebは、塩基性タンパクである為、強酸性イオン交換SephadexであるSP—Sephadexを用いて分取した。これは、石川[5]によると、Ebは、NaCl濃度0.1M、HRPは、同0.02Mで溶出してくるという実験結果を利用した方法である。SP—Sephadexによる溶出条件について、Fig. 3に示す。NaCl濃度は、0—0.2Mまで増大させる濃度勾配をとった。溶出パターンを、Fig. 4に示す。主なpeakが5つあり、P 1は、void volumeとして溶出された大分子量のものである。また、P 5はNaCl 0.1Mで溶出したnative toxinである。P 2、3、4について、マウスに0.6ml筋注し、生物活性を調べた。その結果、生物活性は、P 3、4にあった。次にこのP 3、4について、HRPの酵素活性を調べたところ、P 3に強く、この分画を以下の実験に用いた。

chromatographed on SP-Sephadex column (2.4x30 cm)

buffer; 0.01M acetate buffer (pH 5.4)

flow rate; 12 ml/hr

gradient; 0-0.2M NaCl

fraction size; 5 ml

read the absorbance of the fractions at 280 nm and 403 nm (Fig.1)

Fig. 3

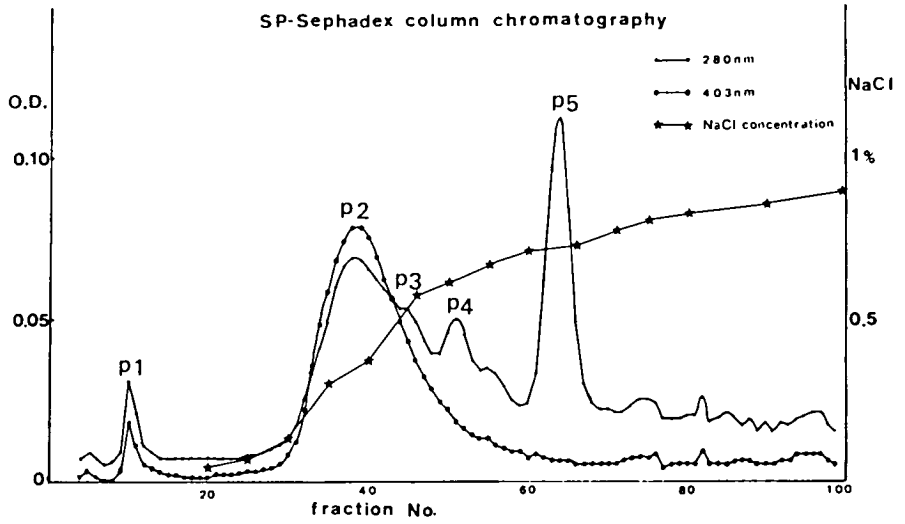


Fig. 4　SP—Sephadexによる溶出パターン

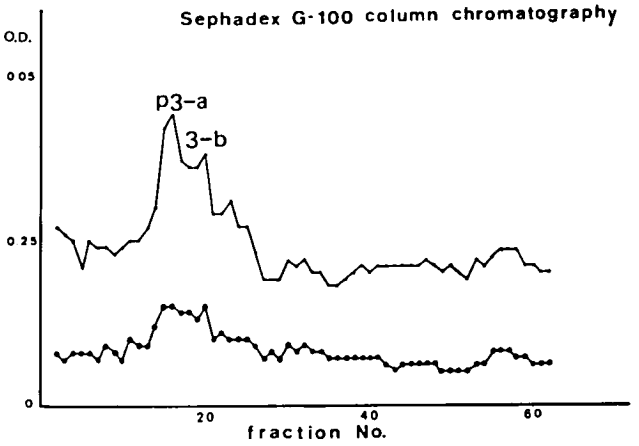


Fig. 5　Sephadex G—100によるP 3の溶出パターン

P 3を、Sephadex G—100により再分画するとFig. 5のような結果を得た。主なpeakが3つあり、55—60番目のpeakは、SP—Sephadexで分離しえなかったnative toxinである。P 3—aは、分子サイズから考えると、HRP対Ebが、1対2で結合した物質と推定され、生物活性は、ない。P 3—bが、HRP—Ebが、1対1に対応した物質である。

実験動物としては、Wistar系雄性ラットをエーテル麻酔下で、脱血死させ、肋間筋を採取し、ドライアイス・アセトンを用いて、未固定のまま凍結した。このブロックを、厚さ20 μmの

cryostat section とし、標本を作成した。Moist chambar 中において、上記の標識物質と室温下で、3時間 incubate させ、DAB 発色を50分間、行なった。

また、脱神経ラットの作成については、坐骨神経を、大腿中央部付近で、結紮切断し、断端を皮下に埋めた。一週間後、同様にして標本とした。

Choline esterase 染色は、Koelle 法を用いて行なった。

〔結果および考察〕

光顕レベルでの所見を示す。ラット肋間筋における HRP—Eb 結合部位である。筋細胞周囲の一部に、結合部位が認められる。（Fig. 6、7）

連続切片における HRP—Eb 結合部位（Fig. 8—A）と ChE 染色（Fig. 8—B）の所見を示す。

連続切片ではあるが、厚さ20 μm の標本なので、必ずしも、部位は一致していない。その為、画像解析装置（IBAS II）を用いて、連続切片における HRP—Eb 結合部位と ChE 染色部位とを、数量的に比較した。というのは、最近、Fambrough [6] らの Ach—esterase に対するモノクローナル抗体によって、免疫組織化学的に染め出される Ach—esterase 存在部位と、従来の古典的な ChE 染色部位は、一致していると、彼らは、報告しており、この実験結果からすると古典的な ChE 染色が、Ach—esterase のマーカーとして再認識されているからである。以上より、

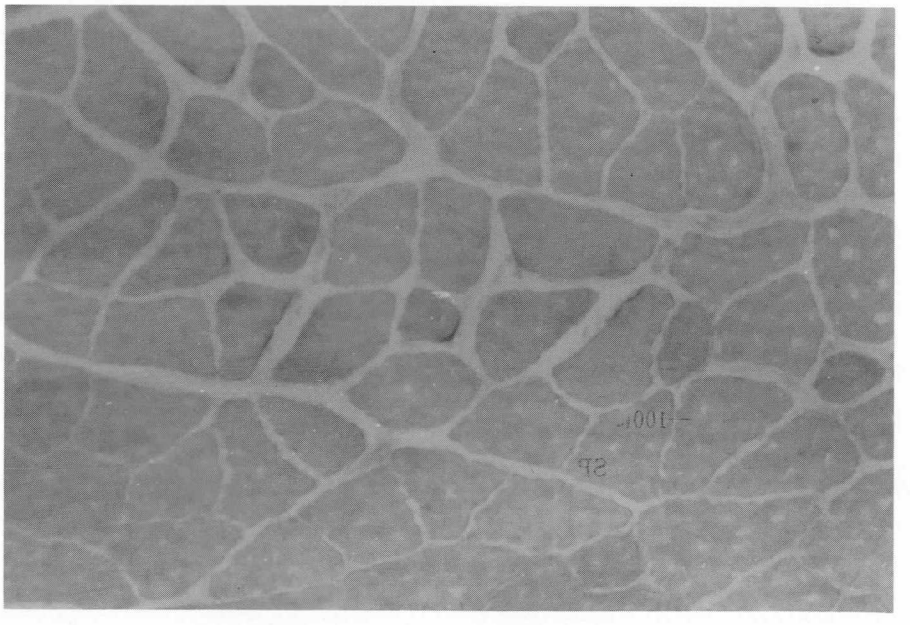


Fig. 6　ラット肋間筋における HRP—Eb 結合部位を示す（×200）

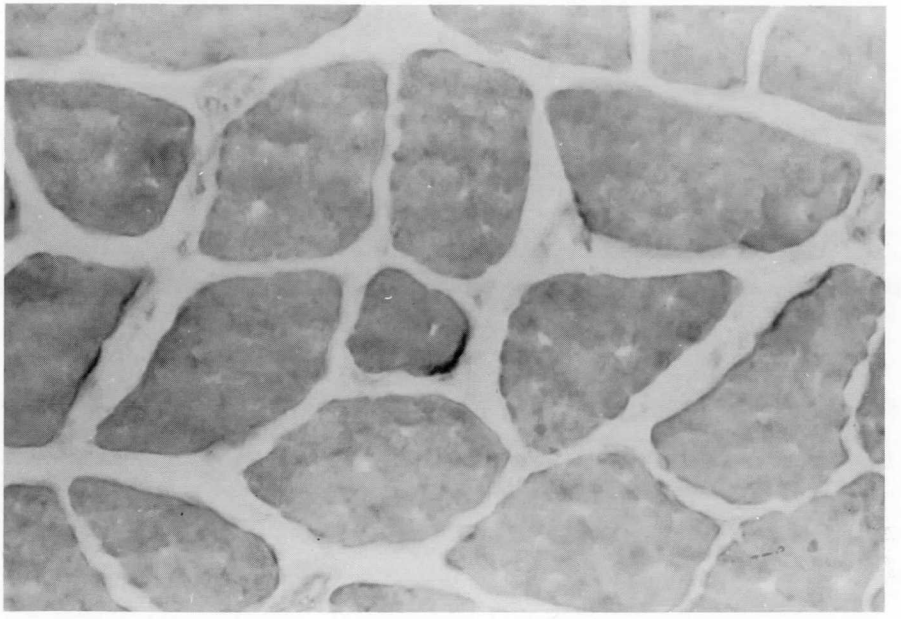


Fig. 7　同強拡大（×400）

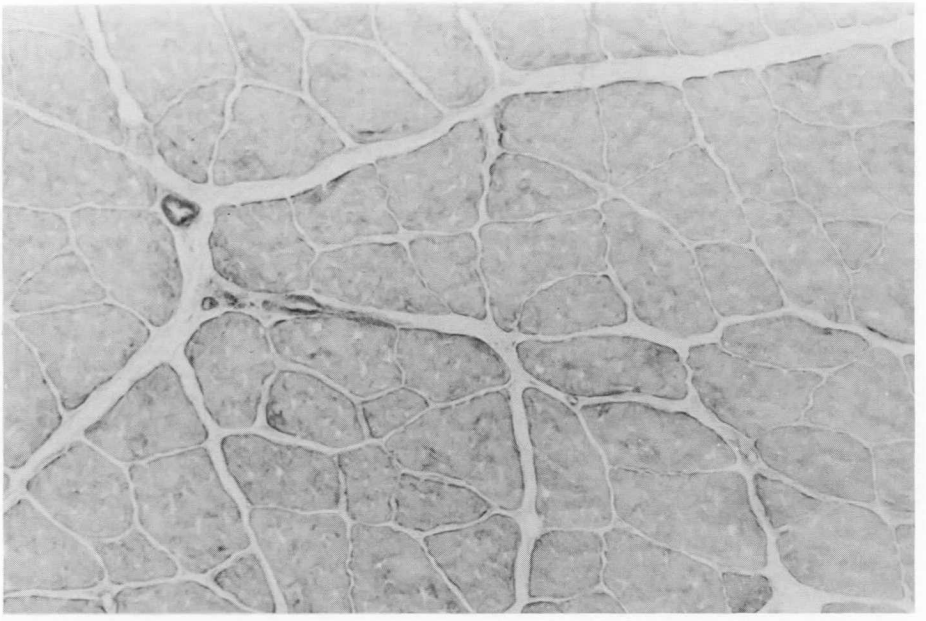
HRP—Eb結合部位と、ChE染色部位を比較する事は、意義あると考えた。

Table 1に示すように、HRP—Eb標本では、一視野中、Eb結合部位が平均15ヵ所、ChE染色では、同じく平均19ヵ所で、大きな変化はみられなかった。

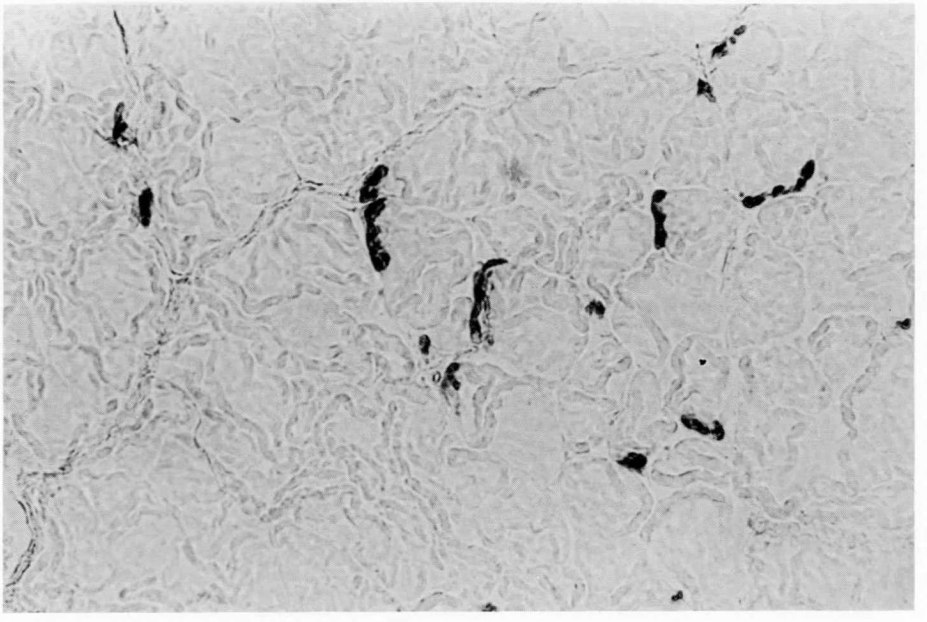
次に、脱神経筋について、Eb結合部位を調べた（Fig. 9、10）。

脱神経側に、一部、光顕上elongationがみられたが、対照側のEb結合部位と、画像解析装置を通して比較すると、部位数、面積とともに、有意な差はなかった（table 2）。この事は、中沢ら[7]のHRP—BTを用いた報告と一致していた。

今後、脱神経後1ヵ月以上にわたる脱神経筋や各種疾患モデル動物、ヒトの筋肉でHRP—Ebを用いた検索を進めていく予定である。



Fig．8－A



Fig．8－B　連続切片におけるEb結合部位（A）とChE染色部位（B）　（×100）

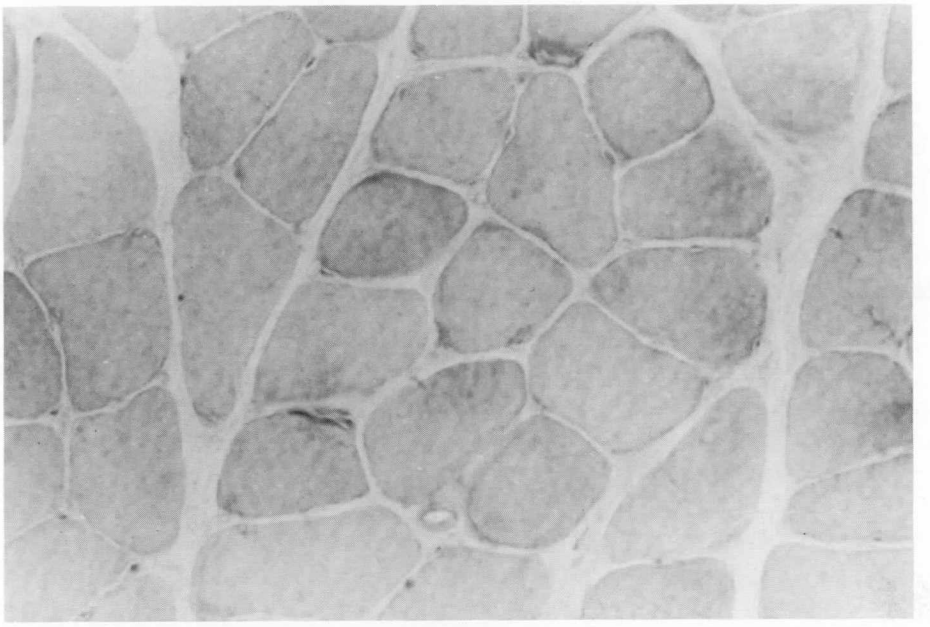


Fig. 9

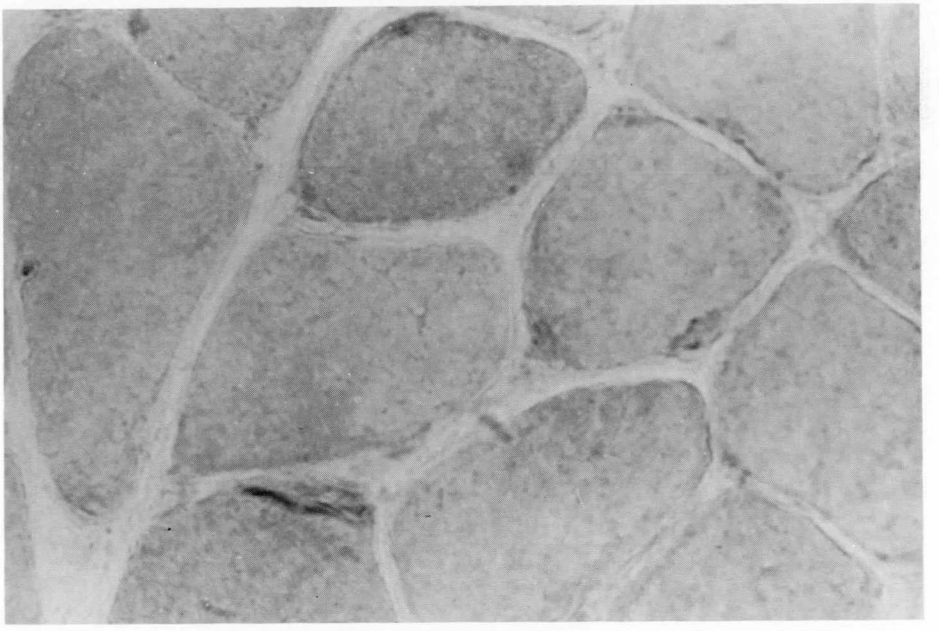


Fig. 10

Fig. 9、10　脱神経後1週間のラット腓腹筋におけるEb結合部位

Table 1．画像解析装置を用いたEb結合部位とChE染色部位の一視野あたりの数量的比較

HRP-Eb

```
IDENT.NR. 000000 00 01 ..... .................
Y1-K     VERS. 5.30
IDENT.NR  000000 00 01  CHANNEL  1  COUNT   11
-----------------------------------------------
PARAMETER        LAST X          SUM          MEAN

AREA          6810.269     44008.26     4000.751
PERIMET.       298.433      2349.31      213.573
POINT            3.000        39.00        3.545
PT/AREA           .000       166.67       15.152
```

ChE stains

```
IDENT.NR. 000000 00 01 ..... ..... .....
Y1-K     VERS. 5.30
IDENT.NR  000000 00 01  CHANNEL  1  COUNT    7
-----------------------------------------------
PARAMETER        LAST X          SUM          MEAN

AREA          4781.659     15066.16     2152.308
PERIMET.       314.154      1098.61      156.944
POINT            6.000        35.00        5.000
PT/AREA           .001       133.35       19.051
```

Table 2．脱神経側と対照側とのEb結合部位の面積の画像解析装置における比較

Denervated

```
IDENT.NR. 000000 00 01 ..... ................ ................ .......
Y1-K     VERS. 5.30
IDENT.NR  000000 00 01  CHANNEL  1  COUNT    8   EC1   0   EC2   0
-----------------------------------------------------------------
PARAMETER        LAST X          SUM          MEAN       S.DEV.

AREA              5.630       102.03       12.754       12.228
PERIMET.         13.417       159.15       19.893        9.122
```

Control

```
IDENT.NR. 000000 00 01 ..... ................ ................ .........
Y1-K     VERS. 5.30
IDENT.NR  000000 00 01  CHANNEL  1  COUNT    8   EC1   0   EC2   0
-----------------------------------------------------------------
PARAMETER        LAST X          SUM          MEAN       S.DEV.

AREA              6.150       104.04       13.005        6.982
PERIMET.         14.716       162.60       20.325        5.156
```

〔文　　献〕

1）Jerusalem F, Engel AG et al: Morphometric study of motor end plate fine structure. Brain. 97 : 123, 1974

2）Howe PRC, Livett BG et al:Increased binding of α−bungarotoxin in dystrophic mouse muscle. Exp.Neurol. 51 : 132, 1976

3）Nakane PK,Kawaoi A : Peroxidase-labelled antibody. J. Histochem. Cytochem. 22 : 1084, 1974

4）Ishikawa Y, Shimada Y: Staining of acetylcholine receptors at the adult mouse and embryonic chick neuromuscular junctions Acta Histochem.Cytochem. 15 : 583, 1982

5）私信

6）Fambrough DM, Engel AG et al: Acetylcholine esterase of human erythrocytes and neuromuscular junctions. Proc.Natl. Acad.Sci. 79 : 1078, 1982

7）中沢、森他：実験的脱神経筋とVitamine E欠乏ラットにおける運動終板の形態学的変化およびacetylcholine receptorの局在について、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

筋ジストロフィー症胸筋における病因の研究

－遺伝子操作法の応用による病変の検討について－

愛媛大学医学部整形外科　野島元雄
今治県立病院　内科　塩坂孝彦
愛媛大学医学部　生化第2　澄田道博
愛媛大学医学部　衛生　濱田稔
愛媛大学医学部　生化第2　奥田拓道

私達は、進行性筋ジストロフィー症又は筋ジストロフィー症が遺伝子の何らかの異常によって引き起こされる遺伝子病であることより、最近、開発された遺伝子組み換えの技術の応用により、その病態の解析が可能になるものと考え、本症の病因解析の一方法を考察した。そして、一部実験的に追究しているので現在まで得られた知見を報告する。

筋ジストロフィー症がもつ異常な遺伝子は転写RNAを通じて蛋白質になることより、病態としての筋原線維、筋細胞の崩壊をきたすものと考えられる。そこで、従来、表現型としての蛋白質の解析は十分なされ、浜田[4]らのアデニレイト・キナーゼのように筋ジストロフィー症で異常をきたす蛋白質は報告されているが、しかしながら、病因の原因となる異常遺伝子と直接結びつくかまだ明らかにされていない。そこで、私達は転写RNAの段階で個々の転写RNAの表現量の差により筋ジストロフィー症に特異的な遺伝子の解析を行った。この方法の利点は、細胞全体での遺伝子発現（gene expression）状態の把握が可能であること、又、それより転写異常遺伝子を用いて構造遺伝子の解析が出来ることである[1－3]。

〔実験計画〕

実験計画の概略は図1に示す。特徴は

①筋ジストロフィー症の転写RNA量を個々の転写RNAに分離して解析すること

②筋ジストロフィー症に特徴的な転写RNAを分離し増幅すること。

③筋ジストロフィー症に特徴的な転写RNA遺伝子を用い染色体DNAの解析を行うことである。

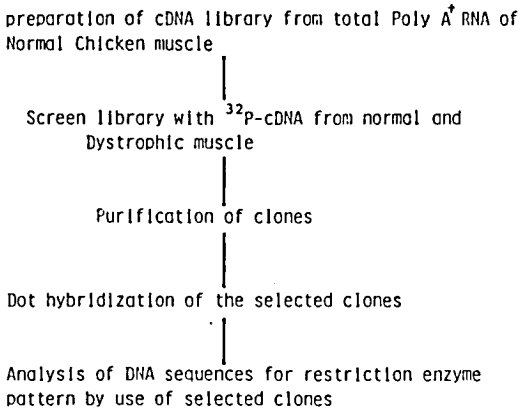


Fig.1

混在する転写RNAの情報を単一情報に分離

方法としては、図2に示すように筋ジストロフィー症又は正常細胞よりフェノール・プロテネースKを用いて全体RNAを分離し、オリゴd（T）セルロースによるアフィニティ・カラムで転写RNAを調整した（写真1）。この転写RNAには種々の遺伝情報が入っている。そこで、図3に示す方法でこれらの転写RNAを相補的DNAにして、制限酵素（PST, 1）で切断したプラスミドに組み込み、大腸菌の中にトランスフォームし、寒天培地に播くことにより、多数のコロニーを作ることが出来る。この一つ一つのコロニーにはそれぞれ転写RNAの単一の情報が入っている。すなわち、この操作により種々の入り混った情報を単一の情報の群に分離することが出来る。このような状態を相補的DNA　library（図書館）と呼ぶ。これらの大腸菌に相補的DNAが組み込まれたプラスミドが入っているかどうかは、薬剤耐性の違いで解かる。最初のプラスミドはテトラサイクリンとアンピシリンの二つの抗生物質に耐性があるが相補的DNAが組み込まれたプラスミドは相補的DNAがプラスミドのアンピシリン抵抗性部位に挿入されているためアンピシリン感受性に変っている。（写真2）

筋ジストロフィー症に特異的に表現される転写RNAの分離

方法としては図4のコロニー・ハイブリダイゼーション法が一般的である。図4に示しているように寒天培地上にニトロセルロース膜を置き、その上に相補的DNAの入ったプラスミドを含む大腸菌のコロニーをスタンプする。それと同じものを二つ作り、一晩培養の後、アルカリ処理で大腸菌を融解と同時に単鎖DNAにし、高塩濃度下でその単鎖DNAをニトロセルローズ膜に結合させ、その後^{32}P標識した正常又は筋ジストロフィー症の転写RNAとハイブリダイゼーションした。コロニーに含まれるプラスミドの相補的DNAと構造が一致するRNAはそのコロニー

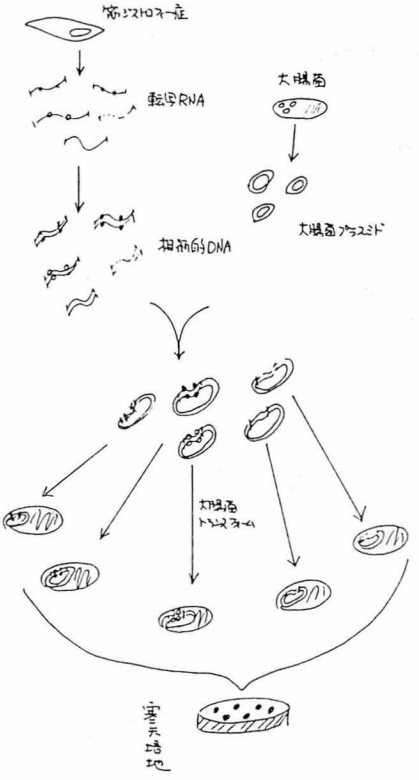
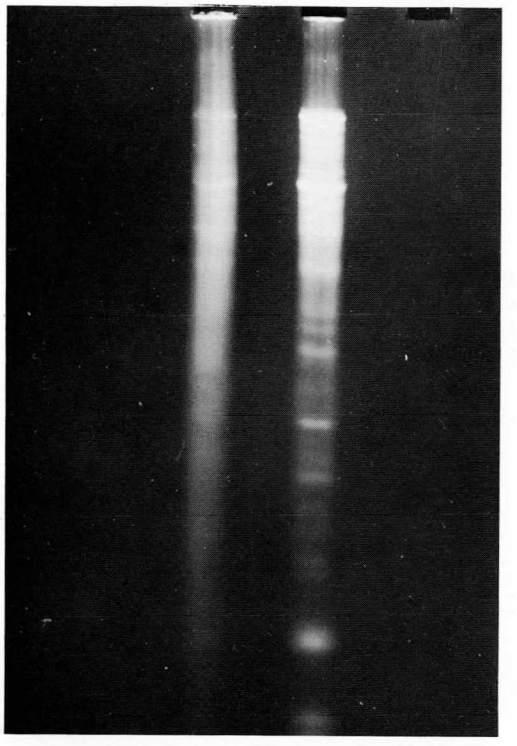


Fig.2　転写RNAの単離法

m—RNA　T—RNA



picture 1

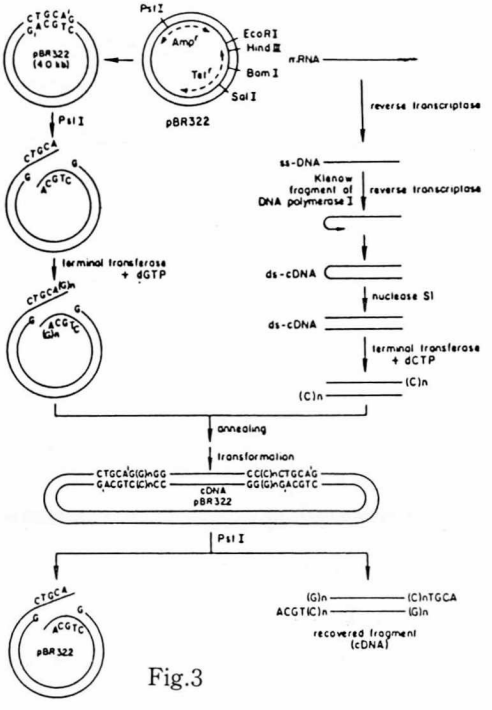


Fig.3

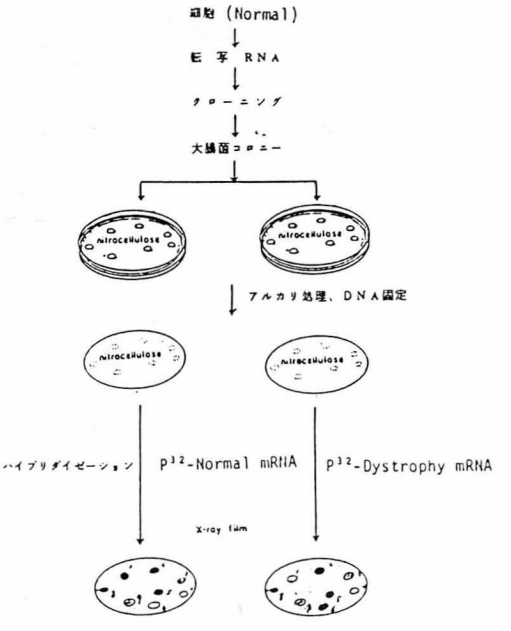
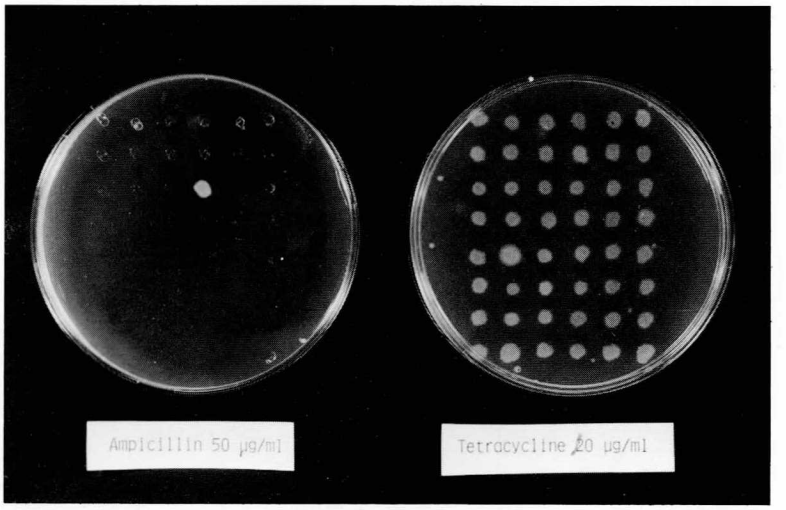


Fig.4



picture 2

の存在する部位に集まりオートラジオグラフィーで黒い点を作る。その濃度の差により個々のRNAに対する転写量が明らかになる。そこで筋ジストロフィー症と正常細胞の間の転写RNA量を比較することが出来、筋ジストロフィー症に特異的に転写される又は全く転写されない遺伝子を握えることが出来る。それをさらに詳しく、両者の転写量を比較したい時は、コロニー・ハイブリダイゼーション法で両者の間に差の出たコロニーよりプラスミドを分離精製し、そのプラスミドをニトロセルロース上に一定量（種々の段階の量で）塗布し、そして再び^{32}P標識の転写RNAとハイブリダイゼーションすること（Dotハイブリダイゼーション法）より定量的に比較出来る。このような、筋ジストロフィーに特徴的に転写量の変わる遺伝子は筋ジストロフィー症の病因に重要な働らきをすることは明らかであり、その遺伝子の染色体DNAを詳細に解析することにより重要な手がかりを得ることが出来るものと考える。

筋ジストロフィー症遺伝子の解析

以上の方法で、筋ジストロフィー症に特異的に転写量の変化する転写RNAが得られたら、その相補的DNAが組み込まれたプラスミドを用い、図5に示す方法で染色体DNAの解析を行うことが出来る。この方法は、筋ジストロフィー症又は正常細胞のDNAを調整して、各種制限酵素（DNAの特定の塩基配列で切断する酵素）を用い、それらのDNAを処理し、アガロース・ゲル電気泳動を用い、その処理したDNAを分析する。電気泳動後サザーン・トランスファー法を用いアガロースゲル中のDNAをニトロセルロース膜に転移し、先程分離した筋ジストロフィー症に特異的な相補的DNAの入ったプラスミド（あらかじめ、ニックトランスレーション法で^{32}Pで標識されている）とハイブリダイゼーションする。その結果、図5（b）に示すように染

遺伝病スクリーニング法

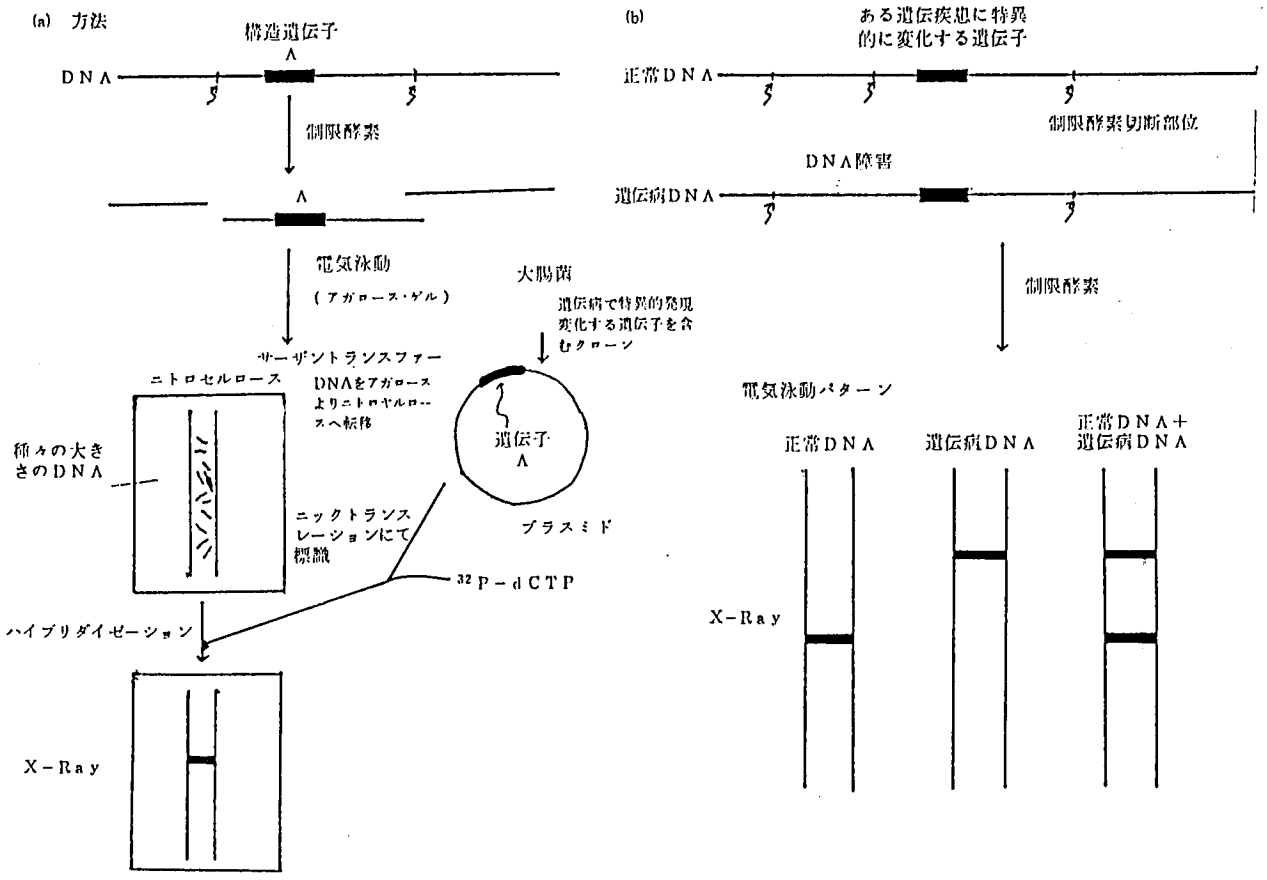
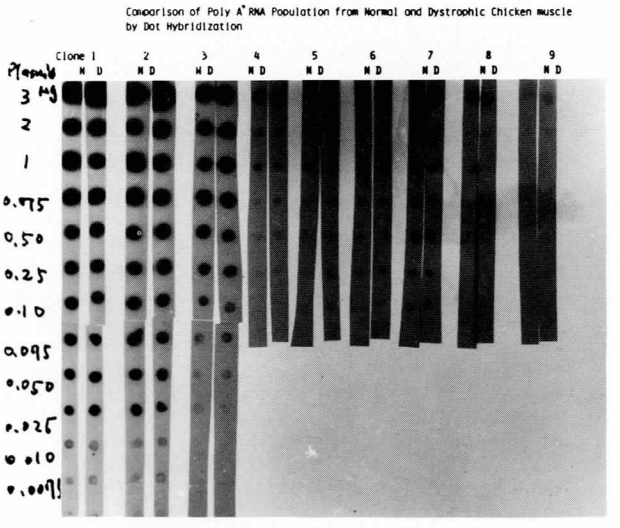


Fig.5

色体DNAの塩基構造の異常があれば制限酵素による切断位置がづれ、染色体DNA上の異常を迅速かつ簡便に握えることが出来、胎児での段階での染色体DNAの異常を指摘出来る。

現在までの結果

このような計画を立て、筋ジストロフィー症の病因を把握することを試みている。実験的には材料の入手が出来易すいという点で、筋ジストロフィー症チキンを用いた。その胸筋より転写RNAを調整し、その相補的DNAを大腸菌プラスミドに組み込むことが出来、約2200のコロニーを得ることが出来た。比較的小さなlibraryであるが、筋ジストロフィー症に特徴的に変化する転写RNAをスクリーングした。コロニー・ハイブリダイゼーションの方法ではあまり有意な差は見い出されなかったが筋ジストロフィー症で比較的優位に転写すると思われる9つのクローンを分離した。そして、Dot・ハイブリダイゼーションを行った結果は写真3で、この結果では、筋ジストロフィー症に特徴的なクローンは見い出されなかった。



picture 3

〔考　　案〕

筋ジストロフィー症をはじめとして、種々の遺伝子が関与すると思われる疾患に対する遺伝子操作法を用いる解析は進んできた。私達の方法は、まず筋ジストロフィー症に対し、特徴的に転写RNA量の変化する遺伝子を単離することにより筋ジストロフィー症の病因を明らかにする試みである。筋ジストロフィー症に認められる筋組織の崩壊は、ある崩壊を促進するような物質が多く作られる結果か、又は筋に対して必要なある蛋白質の欠損によるものか不明である。そこで、

まず最初は筋ジストロフィー症の組織の転写RNAより相補的DNAを作製することにより、筋ジストロフィー症に特異的に表現される転写RNAの分離を試みたが私達の調べた中では筋ジストロフィー症に特異的に表現される遺伝子を把握することは出来なかった。しかし、私達の作ったlibraryが比較的小さいことより、筋ジストロフィー症に特異的に転写される遺伝子の存在を否定するものではない。が、正常組織で転写され、筋ジストロフィー症では転写がみられない遺伝子のgene expressionの異常による場合も想定し、現在、正常細胞よりの転写DNAを用い相補的DNA libraryの作製を行っている。

このような、実験を現在ニワトリを材料に行っているが、将来的には、ヒト筋組織での実験で、筋ジストロフィー症の早期診断に役立てたい。

〔あとがき〕

このような、実験計画を早く実験的に明らかにして、一日も早く筋ジストロフィー症の病因を明らかにし、治療の手がかりが得られんことを切望する。

〔References〕

1. Shiosaka T and Saunders GF : Differential Expression of Selected Genes in Human Leukemic Leukocytes, Proc. Natl. Acad. Scl. USA 79 : 4668, 1982.
2. Gusella JF, Tanzi R et al : The use of Restriction Fragment Length polymorphisms to Map the Huntington's Disease Gene, Bunbury Report 14, Cold Spring Harbor Lab. 261, 1983.
3. White RL, Barker D et al. : Approaches to Linkage Analysis in the Human, Bunbury Report 14, Cold Spring Harbor Lab. 235, 1983.
4. Hamada M et al. ; An Aberrant Adenylate kinase Isoenzyme from the Serum of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy, Biochim. Biophys. Acta 660 : 227, 1981.

ヒト各種神経筋疾患の生検筋におけるAMP deaminase活性

愛媛大学医学部　整形外科　小児科
野島元雄
長尾秀夫　森本武彦
佐野のぞみ　高橋貢
羽原心治　貴田嘉一
松田博

〔目　　的〕

AMP deaminaseは筋肉のエネルギー産生系と密接な関係をもつ酵素と考えられている。私達は本会において、数回にわたって骨格筋中のAMP deaminase活性について報告してきた。これまでは正常ラット・チキンの骨格筋，除神経ラット・チキンの骨格筋，ジストロフィーチキンの骨格筋について研究してきたが、このたび少数例ながらヒト神経筋疾患の生検筋についてAMP deaminase活性を測定し、若干の知見が得られたので報告する。

〔対象および方法〕

表1は実験に用いたヒト神経筋疾患患者の一覧表である。症例1, 2は先天性筋ジストロフィーで、症例1は福山型（FCMD）、症例2は非福山型で松本らの報告例に類似していたので松本型（MCMD）とした。症例3から8まではDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）である。症例9はWerdnig-Hoffmann病（WH）で症例10は筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。症例11-は皮膚筋炎（DM）、症例12は筋原性多発性関節拘縮症候群（AMC）、症例13は良性筋緊張低下症（BCH）である。これらのなかで高度の組織学的変化を示した症例1（FCMD）と症例9（WH）には星印をつけた。DMDは筋生検年令の若い順に並べた。独歩開始年令がDMDのなかで症例5のみが遅れていたが、この症例は他のDMDより組織学的変化も高度であった。CPKについては正常上限が70で、筋ジストロフィーと皮膚筋炎では上昇し、DMDのなかでは年令とともに低下の傾向がみられた。組織学的所見は特に高度な変化を示した症例1と9について記述する。症例1のFCMDでは基本構築の乱れが著明で、著しい大小不同・線維化が認められた。症例9のWHでは基本構築は維持されていたが、group atrophyが顕著であった。なお筋生検は原則として大腿四頭筋を用いた。対照筋は外科手術時に下肢より採取した筋肉を用いた。

筋肉に30倍量の0.5M KClを含むTris-HCl緩衝液を加えてホモジナイズし、30分間撹拌して、粗ホモジネートとした。一部は10,000gで30分間遠心し上清部分を上清分画、沈渣部分は3回洗浄後に沈渣分画として用いた。これらの酵素液に10mM AMPと50mM Imidazole-HCl緩衝液を加えて37℃で10分間反応させ、産生されたIMP量を分光光度計で測定してAMP deaminase活性を算出した。なお蛋白質量の測定にはLowry法を用いた（図1）。

表1　対象症例

Case Number	Sex	Age at admission	Age at walk	CPK in serum (IU/l)	Diagnosis
1*	M	6M	(-)	1798	F-CMD
2	F	1Y4M	(-)	380	M-CMD
3	M	1Y1M	1Y2M	13400	DMD
4	M	2Y4M	1Y3M	21400	DMD
5	M	3Y2M	2Y4M	8547	DMD
6	M	4Y11M	1Y7M	7200	DMD
7	M	5Y6M	1Y	2879	DMD
8	M	9Y8M	1Y	1990	DMD
9**	M	5M	(-)	30	WH
10	M	74Y	1Y	36	ALS
11	M	6Y	1Y	4460	DM
12	F	7M	(-)	20	AMC
13	F	3Y	1Y6M	28	BCH

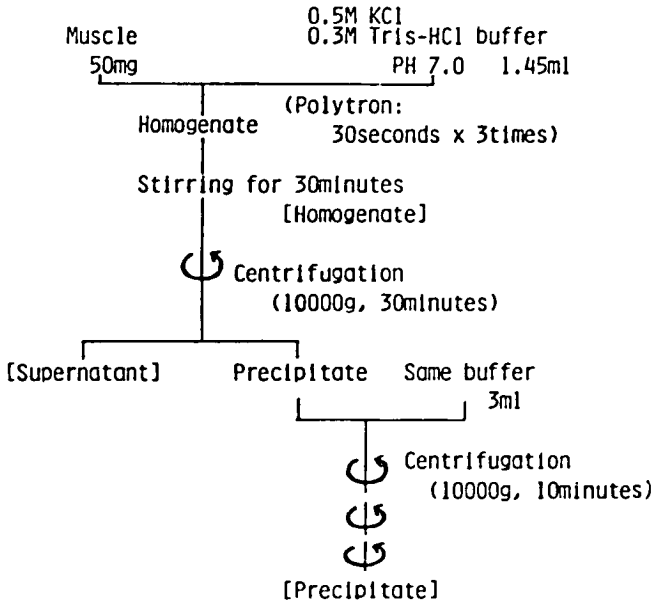


図1　筋肉抽出液の作製法

〔結　　果〕

粗ホモジネートのAMP deaminase活性は症例1のFCMDでは0.28 U/mg proteinと低値を示したが、症例2～8のMCMDやDMDではほぼ正常に近い値であった。症例9のWHでは0.16 U/mg proteinと明らかに低値で症例10～13のALS, DM, AMC, BCHでは正常あるいはやや高い値であった（図2）。

上清分画のAMP deaminase活性は症例1のFCMDでは0.36 U/mg proteinと正常に比し低値を示し、症例2～8のMCMDやDMDでは正常範囲あるいはやや高値であった。症例9のWHでは0.20 U/mg proteinと低値で、症例10～13のALS, DM, AMC, BCHは正常範囲あるいはやや高値であった（図3）。

沈渣分画のAMP deaminase活性は症例1のFCMDでは0.11 U/mg proteinと低値を示し、症例2～8のMCMD, DMDでは正常または低値を示すものがあった。症例9のWHでは0.02 U/mg proteinと低値で、症例10～13のALS, DM, AMC, BCHはほぼ正常範囲であった（図4）。

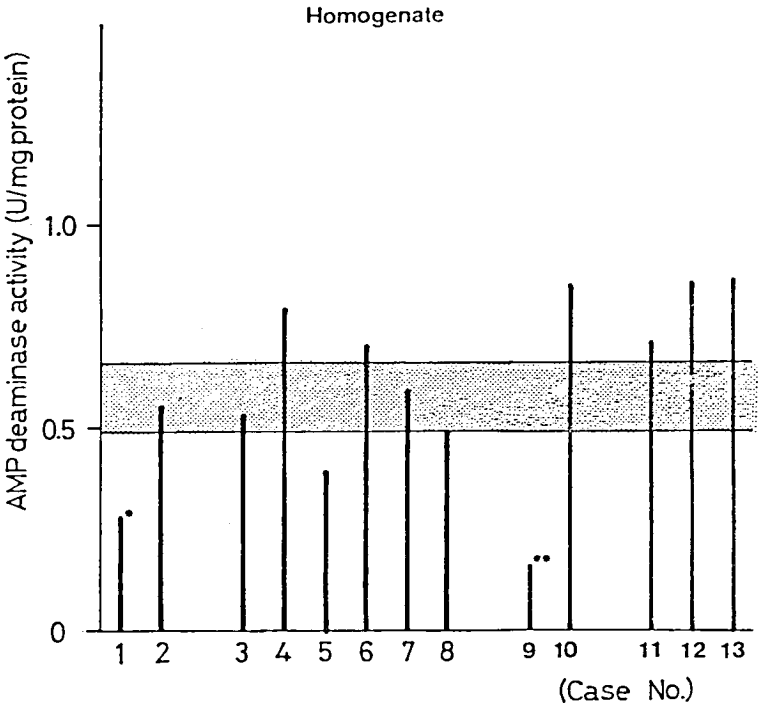


図2　ヒト生検筋の粗ホモジネートのAMP deaminase活性
黒の領域は平均値±標準偏差を示す

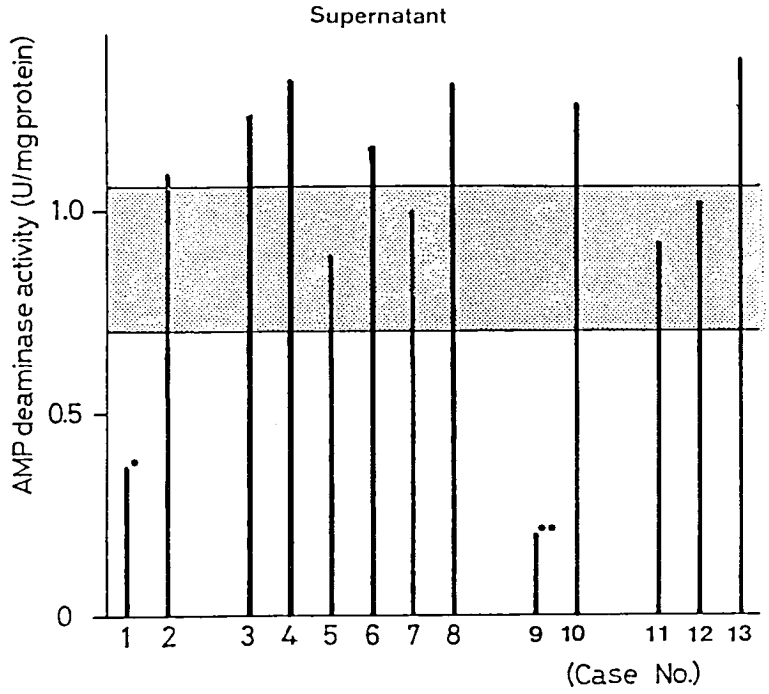


図3　ヒト生検筋の上清分画のAMP deaminase活性。
黒の領域は平均値±標準偏差を示す

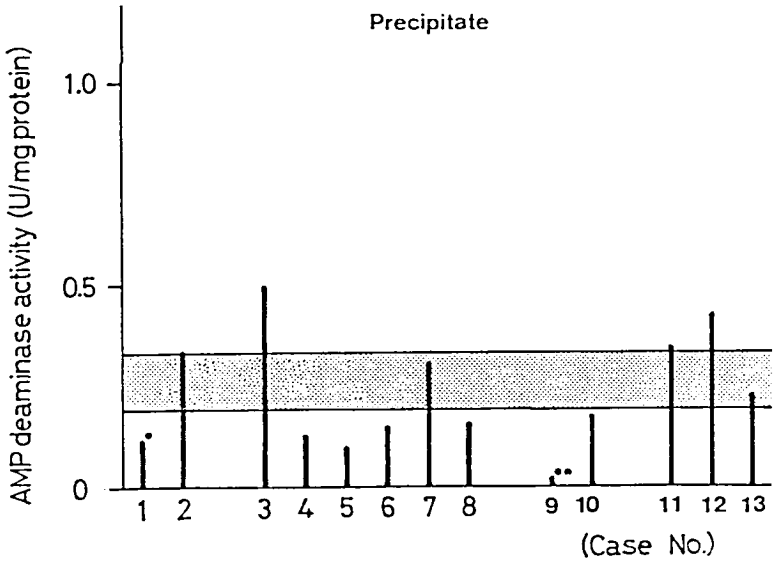


図4　ヒト生検筋の沈渣分画のAMP deaminase活性。
黒の領域は平均値±標準偏差を示す

〔考　　察〕

0.5 MKCl 在在下で得られたホモジネートを遠心すると、局在が明らかとなっているミオシン結合性AMP deaminase は上清分画中にあり、沈渣分画中には膜結合性の AMP deaminase が存在する可能性が考えられる。図5はミオシン結合性AMP　deaminase と膜結合性AMP deaminase と模式図にしたものである。これを用いて今回の実験結果を検討してみる。まずDMD の早期生検例のように軽度の組織学的変化しか存在しない場合には、膜結合性の AMP deaminase が膜から分離して沈渣分画の活性は低下し、上清分画の活性が上昇する。しかし、FCMD や WH のような高度の組織学的変化があるものではミオシン結合性の AMP　deaminase も崩壊してくるために、沈渣分画に加えて上清分画の活性も低下し、それらの総和である粗ホモジネートの活性も低下してくる。従って、組織学的変化の重症度と AMP deaminase 活性の低下は平行し、この変化は筋原性疾患と神経原性疾患で差がみられなかった。

今後はさらに症例数を増して統計学的検討を行ない、私達の仮説を立証する予定である。

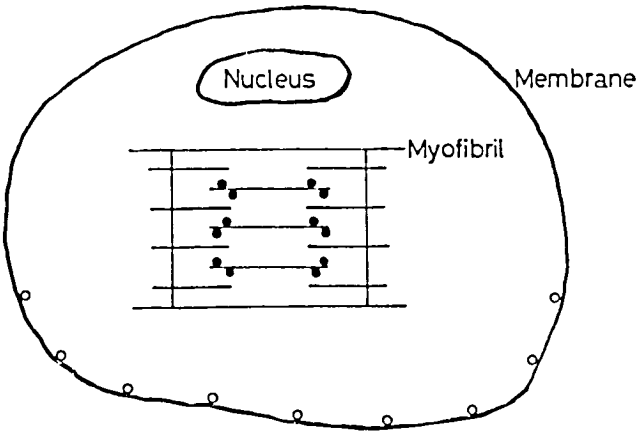


図5　筋肉の模式図

○ミオシン結合性の AMP deaminase

●膜結合性の AMP deaminase

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究
—ラット除神経筋におけるタウリンの特異的増加—

国立療養所東高知病院　谷　淳吉
国立療養所刀根山病院　姜　進
大阪大学薬学部薬理学教室　岩田平太郎
馬場明道　小原健男

〔目　的〕

タウリンは生体内各臓器に広く分布するアミノ酸であるが、特に骨格筋、心筋ではその含量は他のアミノ酸に比して著しく高い。中枢神経系における抑制性神経伝達物質、調節因子としての役割[1]、心筋におけるカルシウム代謝との関連[2]などタウリンの生理的役割を示唆する結果も得られているが、現時点でもその詳細は不明と言った方が正しいと思われる[3]。骨格筋についても、遺伝的に筋萎縮を伴う動物の骨格筋のタウリン含量が高いこと[4]、進行性筋ジストロフィー症においてタウリンおよびグリシンの尿中排泄量の増加や骨格筋のタウリン含量の低下が認められている[5,6]。又、ラット骨格筋の筋小胞体でのカルシウムの取込みがタウリンの共存下に増大すること[7]も知られており、骨格筋の機能に何らかの関連をもつ可能性が強い。

すでに我々は筋ジストロフィー症の病態発現と含硫アミノ酸代謝の関連性を知る目的で筋ジストロフィーマウスにおけるタウリンの挙動について検討してきた。その結果、筋ジストロフィーマウス骨格筋においてタウリンが著しく減少していること、放射性タウリンを用いた検討から、筋ジストロフィーマウスの骨格筋ではタウリンの取込みが有意に増加していることなどを明らかにしてきた。これらの知見は骨格筋の病態発現に伴い骨格筋のタウリンが変化することを示している。これらの点を明確にする目的で、本研究においてラット除神経筋におけるタウリンの挙動について検討した。

〔方　法〕

実験にはS.D.系雄性ラット（4週令）を用いた。除神経はエーテル麻酔下に後肢のcommon peroneal nerveを外科的に数mm切除することにより行なった。術後4、7、14、28日に支配筋であるextensor digitorum longus (EDL)筋を採り、そのアミノ酸含量を島津高速液体クロマトグ

ラフィーアミノ酸分析システムを用い定量した。放射性タウリンの骨格筋への取込みは、[^{3}H] タウリン（12.8 Ci/mmol）50 μCi/kg を腹腔内投与した後3、6、12、24時間に動物を断頭しその骨格筋中の放射活性を測定することにより行なった。摘出後、骨格筋は氷冷した生理食塩水にて洗浄し、NCS 1 mlを加え50℃に加温し、完全に溶解したのちエタノール・トルエンシンチレーター10mlを加え液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。

〔結　　果〕

実験開始後正常EDL筋はその週令に伴い重量が増加し、4週後には約2倍の値を示した。一方、除神経筋では術後、週令に応じた筋重量の増加はなく対照筋と比べると術後2週で40%、4週で60%の減少を示していた。同様に、湿重量あたりの蛋白量も除神経筋では約20%減少がみられた。Table 1にEDL筋のタウリン含量の変化を示した。正常筋では、グラム湿重量あたり約20 μmolと高い数値を示し、又、週令に応じて変化しなかった。一方、除神経筋では術後4日から2.5倍もの著明なタウリン含量の増加がみとめられた。この増加は術後28日まですべてにおいてみとめられたが、28日後のものはその増加が小さくなっていた。データには示していないが、グリシン、アラニン、アスパラギン酸については、除神経による変化はみられなかった。グルタミン酸については術後14, 28日において約2倍の増加がみられたが、4, 7日においては変化がみられなかった。又、これらのアミノ酸の正常筋での含量はタウリンの場合に比べ1/3～1/30と非常に低いものであった。Table 2にトレーサー量の放射性タウリンを腹腔内に投与した後のEDL筋への放射活性の移行を示した。正常筋では投与後12時間でほぼ定常レベルに達していた。除神経後4日のEDL筋では定常レベルに達する時間は正常筋とほぼ同じく12時間位であったが各時間共に取込まれる放射活性が3倍も増加していた。

Table 1. Effect of denervation on taurine content in extensor digitorum longus (EDL) muscle of rat

Days	Taurine content (μmol/g wet wt)	
	Control	Denervated
4	18.73 ± 0.55	50.34 ± 4.19
7	20.13 ± 0.56	48.99 ± 1.43
14	21.29 ± 1.15	40.61 ± 2.51
28	18.91 ± 0.93	29.02 ± 1.11

Table 2. Uptake of [^{3} H] -taurine into EDL muscle 4 Days after denervation

Time (hr)	[^{3}H]-Taurine (dpm × 10^{3})	
	Control	Denervated
3	38.7 ± 2.3	124.9 ± 9.4
6	40.8 ± 4.9	153.0 ± 21.2
12	51.8 ± 5.8	170.1 ± 14.8
24	53.7 ± 3.8	192.7 ± 14.1

〔考　　察〕

本研究により二つの点が明らかとなった。ひとつは除神経筋において、筋の萎縮が顕著になる以前の比較的早い時期からタウリン含量が著しく増加すること、他はその増加が筋へのタウリンの取込みの増大を伴っていることである。除神経筋でのタウリンの増加が萎縮が顕著でない初期（術後4日）から著明にみとめられること、又、他のアミノ酸については変化しないかむしろ減少する傾向にあることを考えると、このタウリンの変化はきわめて特異的なものと考えられる。更に、骨格筋でのタウリンの取込みについては、除神経により取込みの初速度が増加していることならびにプラトーのレベルが上昇していることから細胞内プールも増大していると推測される。

除神経により支配骨格筋細胞にみられる変化としては、エネルギー代謝の低下[8]をはじめとして全体的にその活性（機能）が減少する傾向にある。その点からみると今回のタウリンの挙動に関する知見はきわめて興味深い。

Huxtableら[7]は骨格筋小胞体の調製に際し、メディウムに15 mM程度のタウリンを添加しておくと小胞体の収率が良くなること、又、Ca^{++}の取込み能が少しではあるが有意に増加することを報告している。従って、これらの知見を併せて考えると、骨格筋の病態とそれに伴う機能変化にタウリンが関与している可能性が示唆される。

〔文　　献〕

1．Mandel P, Pasantes-Morales H: Advances in Biochemical Psychopharmacology, vol. 15, eds. Costa E, Giacobini E et al, Raven Press, New York, 1976, pp. 141.

2．Chovan JP, Kulakowski EC et al : Taurine enhancement of calcium binding to rat heart sarcolemma. Biochim. Biophys. Acta 551: 129, 1979.

3．馬場明道：中枢神経系におけるtaurineの中枢薬理. 日薬理誌81：1, 1983.

4. Wilson BW, Peterson DW et al : Free amino acids of developing skeletal musculature of normal and genetically dystrophic chickens. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119: 104, 1965.
5. 吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症のアミノ酸尿について．臨床薬理12：197, 1972.
6. 吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症の筋遊離アミノ酸およびニンヒドリン陽性関連物質．臨床薬理13：759, 1973.
7. Huxtable R, Bressler R: Effect of taurine on a muscle intracellular membrane. Biochim. Biophys. Acta 323: 573, 1973.
8. DuBois DC, Max SR: Effect of denervation and reinnervation on oxidation of [6-^{14}C] glucose by rat skeletal muscle homogenate. J. Neurochem. 40: 727, 1983.

正常ならびにDuchenne型進行性筋ジストロフィー症 Adenylate Kinase Isozyme分子種と諸性質の比較

愛媛大学医学部　整形外科　野島元雄
愛媛大学医学部衛生　濱田稔
愛媛大学医学部生化第2　澄田道博
奥田拓道
愛媛大学医学部衛生　渡辺孟

〔目　　的〕

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（DMD）の成因を解明するために、生化学的指標を確立することが本研究の初期の目的である。

筆者らは、ヒトDMD患者血清中において、正常者血清中に存在するAdenylate Kinase (AK)分子種とは別に、酵素化学的にヒト肝AK分子種に類似の諸特性を有するAberrant Form分子種の存在を確認して報告[1]した。このAberrant Form分子種の諸性質を明らかにするために、その精製と、さらに正常なヒト骨格筋、肝、赤血球および血清中のAK分子種との酵素化学的、物理化学的、タンパク質化学的ならびに免疫化学的比較を試みており、得られた興味ある2、3の知見について述べる。

〔方　　法〕

1．酵素活性測定ならびに動力学解析：

酵素活性測定および動力学解析はHamada, Kubyの方法[2,3]に従い、Cary, Model 219を用いて30℃において測定と解析を行った。

2．超遠心分析：

超遠心分析は久保田商事Demonstration Centerの好意によりMOM 3170-b超遠心分析装置を使用し、分析を行った。沈降定数、$S^{\circ}_{20,w}$の測定は0.05 M Tris (Cl), pH 7.4 (containning 0.15M NaCl, 4mM Mercaptoethanol, 1mM EDTA)に透析後の酵素標品を、ダブルセクターセルを使用して、60,000 rpm，20℃で行った。また、沈降平衡法による分子量の測定は20,000 rpmで8M尿素の共存あるいは非共存下に20℃にて行った。

3．ゲル濾過法：

精製酵素のnativeな状態における分子量のゲル濾過法による測定はShim-Pack HSG-30Wカラム（7.9mmø×25cm）を支持体として、島津液体クロマトグラフLC-4Aを用いて25℃で行った。0.2M硫酸ナトリウム含有0.01Mリン酸カリウム緩衝液（pH7.0）を平衡化用緩衝液として、流速1.0mL/min, 30℃にて分析を行った。分子量標準試料としてMyosin (M. W. =205,000), β−Galactosidase (116,000), Phosphorylase b (97,400), Creatine Kinase (86,000), Bovine Serum Albumin (66,000), Ovalbumin (45,000), Carbonic Anhydrase (29,000)を用いた。

4．電気泳動法：

AK Isozyme分子種の電気泳動による分別、および純度検定はHamadaらの報告[1]に従ってアガロースゲルフィルム（コーニング社製、ユニバーサルタイプ）を用いて行った。サブユニットの検出はWeber, Osbornの方法[4]に従った。

〔結果および考察〕

1．Adenylate Kinase Isozymeの分離ならびに精製：

ヒト正常骨格筋ならびに肝酵素の精製と諸性質については、昨年度の本研究報告書に、また、その詳細に関する報告は文献[3,4]に記載した。

DMD患者血清から正常者に存在するAK分子種およびAberrant Form分子種の分離・精製を試み、その精製過程を表1に示した[5]。この結果から、さきの本報告同様にBlue Sepharose

表1 Purification of Duchenne Dystrophic Serum Adenylate Kinase

(Step)	Volume (ml)	Protein (mg)	Total Activity (mUnits)	Specific Activity (mUnits/min/mg)	Yield (%)
I. Serum	100.0	8,800	1,688	0.192	(100)
II. Am_2SO_4 Fractionation (0.35-0.85 sat.)	25.0	2,000	965	0.483	57.17
III. Heat Treatment (60°C)	22.3	1,164	906	0.773	53.25
IV. Blue Sepharose CL-6B Column Chromatography					
(0-1 M NaCl Linear Gradient)	1.0*	5.82	718.1	123.36	42.49
	1.2**	1.30	137.4	105.73	8.14
V. AG-Hexane ATP affinity Column Chromatography					
0.3 M NaCl Eluate*	1.7*	3.00	581.9	191.82	34.06*
0.5 M NaCl Eluate**	1.5**	1.00	189.34	189.34	11.20**

* Normal Serum Adenylate Kinase Species
** Dystrophic Serum Adenylate Kinase Species

CL—6Bカラムクロマトにより NaCl 濃度勾配溶出を行って、正常 AK 分子種、ついで Aberrant Form 分子種の溶出分離が可能となった。さらに、両者はつぎの Agarose-Hexane-ATP アフィニティカラムクロマトによって、それぞれ電気泳動的に単一のタンパク質として精製された。常在および Aberrant Form 分子種の比活性値はそれぞれ192, 189 mU/min/mg で両者は略々同一の比活性値を示すことが分かった。この場合、DMD 血清中における 2 つの分子種の存在比はほゞ 3 : 1 で、最初に報告したホスホエノールピルビン酸や、ジアデノシンペンタホスフェートなどの阻害剤による活性阻害の実験のさいに得られた比に殆んど一致することが分かった。

2．Adenylate Kinase Isozyme 分子種のゲル濾過による純度検定および分子量測定：

得られた 4 種の AK Isozyme 分子種の native な状態における分子量を決定するために Shim—Pack HSG—30W を支持体として、高速液体クロマトグラフによるゲル濾過を行った。何れも単一のピークであるところから単一のタンパク質として純化されていることが判明した。分子量マーカータンパク質との retention time の比較の結果は図 1 に見られる通りである。つまり、正常血清中に常在の AK 分子種の分子量が87, 000であるのに対して、Aberrant Form 分子種のそれは98, 000であることが見出された。一方、骨格筋ないし、肝酵素のそれはそれぞれ、21, 700と

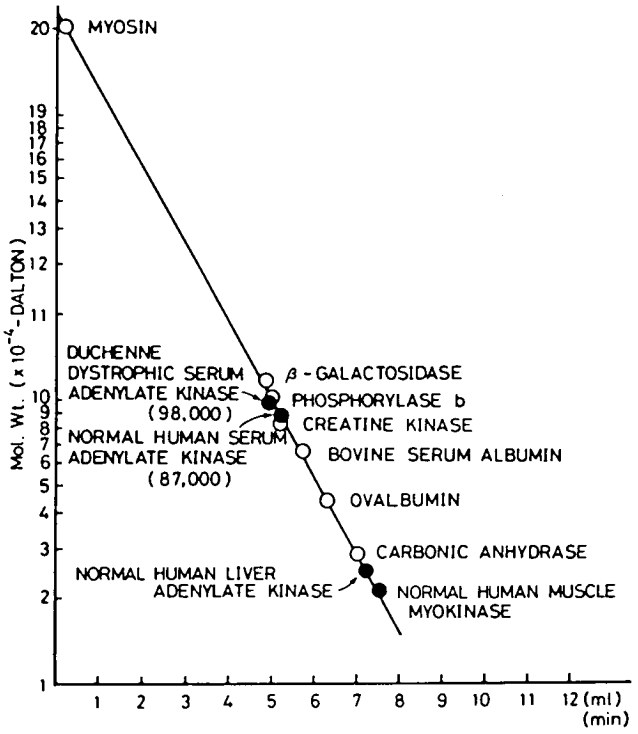


図 1　Gel Filtration for Proteins by Shim-pack HSG-30W HPLC

26,500であった。特に、この肝酵素標品はKubyらの方法[4]によって全肝より共沈、DEAE—Cellulose；Phospho-Cellulose；ATP—Agarose Affinity；Sephacryl S—200 Gel Filtrationのクロマト操作、およびCrystallizationの段階を経て得られたものであるが、さきに報告したヒト肝Mitochondria画分より分離精製した肝酵素標品[3]と同一の分子量であることが判明し、同一起源である可能性が高い。

3．動力学解析：

動力学解析の結果は表2にまとめた。同一条件下における動力学的パラメーターの比較であるが、binary complexの基質の解離定数（$k_1;k_2;k_6;k_7$）およびternary complexのそれら（$k_3;k_4;k_8;k_9$）の差異はあるが、傾向としては同じオーダーの定数が得られ、反応機序として何れの酵素isozymeも二基質逐次型反応であることが分かった。特に$V_{max}^{Forward}$および$V_{max}^{Reverse}$を比較すると、正常な骨格筋、赤血球、血清酵素はATP生成に利した逆反応の最大反応速度（V_{max}^{Rev}）が大きく、正常肝およびDMD Aberrant FormはADP生成の正反応速度が大きく、さきに報告した結果[4]とよく一致することが分かった。

表2　Values for Derived Kinetic Parameters at pH 7.4, 30℃, and 0.16(1/2)

Defined Kinetic Parameters	Defined Intrinsic Dissociation Constant	Defined Equilibrium	Normal Human				DMD	
			Muscle	Liver*	Serum	Erythro-cyte	Serum Aberrant Form	Erythro-cyte
			(M)					
K_1	(K_{MgATP}^{2-})	E·MA ⇌ E + MA	$4.4_5\times10^{-5}$	$1.1_9\times10^{-5}$	$2.6_0\times10^{-5}$	$4.9_0\times10^{-5}$	$4.9_8\times10^{-5}$	$6.2_5\times10^{-5}$
K_2	(K_{AMP}^{2-})	E·B ⇌ E + B	$5.5_8\times10^{-5}$	$5.6_0\times10^{-5}$	$6.7_3\times10^{-5}$	$5.4_3\times10^{-5}$	$6.8_0\times10^{-5}$	$6.3_0\times10^{-5}$
K_3	(K_{AMP}^{2-})	E·MA·B ⇌ E·MA + B	$3.7_5\times10^{-4}$	$2.3_5\times10^{-4}$	$1.8_3\times10^{-4}$	$5.4_7\times10^{-4}$	$1.8_3\times10^{-4}$	$4.0_3\times10^{-5}$
K_4	(K_{MgATP}^{2-})	E·MA·B ⇌ E·B + MA	$6.5_2\times10^{-4}$	$5.0_0\times10^{-4}$	$3.9_5\times10^{-4}$	$7.7_2\times10^{-4}$	$4.8_5\times10^{-4}$	$4.0_3\times10^{-5}$
K_6	(K_{ADP}^{3-})	E·C ⇌ E + C	$8.4_9\times10^{-5}$	$1.6_8\times10^{-5}$	$1.7_6\times10^{-5}$	$3.8_4\times10^{-5}$	$7.1_0\times10^{-5}$	$1.0_5\times10^{-4}$
K_7	(K_{MgADP}^{1-})	E·MC ⇌ E + MC	$6.1_5\times10^{-5}$	$5.2_5\times10^{-5}$	$3.9_7\times10^{-5}$	$3.4_0\times10^{-5}$	$3.8_9\times10^{-5}$	$9.0_4\times10^{-5}$
K_8	(K_{MgADP}^{1-})	E·MC·C ⇌ E·C + MC	$3.1_9\times10^{-5}$	$3.1_8\times10^{-5}$	$2.3_7\times10^{-5}$	$1.3_8\times10^{-5}$	$2.2_8\times10^{-5}$	$2.9_4\times10^{-5}$
K_9	(K_{ADP}^{3-})	E·MC·C ⇌ E·MC + C	$3.7_8\times10^{-5}$	$1.0_2\times10^{-5}$	$1.6_6\times10^{-5}$	$2.0_4\times10^{-5}$	$4.5_3\times10^{-5}$	$3.8_0\times10^{-5}$
$V_{max}^{forward}/Et$ ($\mu mole\cdot min^{-1}\cdot mg^{-1}$)		E·MA·B ⇌ E·MC·C	$1.0_0\times10^{3}$	$1.0_4\times10^{3}$	2.6_7	$1.1_0\times10^{2}$	9.5_9	$1.3_0\times10^{2}$
$V_{max}^{reverse}/Et$ ($\mu mole\cdot min^{-1}\cdot mg^{-1}$)		E·MC·C ⇌ E·MA·B	$3.7_4\times10^{3}$	$6.3_7\times10^{2}$	8.8_0	$5.1_2\times10^{2}$	7.0_6	$2.2_8\times10^{2}$

Ks denotes an intrinsic dissociation constant of the particular substrate from the binary complex.
Ks denotes a dissociation constants of the particular substrate from the ternary complex.
* Hamada, M. et al. J. Biol. Chem. 257, 13120-13128 (1982).

4．物理化学的定数の比較：

4種の分子種の物理化学的定数の比較を表3に示した。骨格筋酵素の沈降定数は2.2S、肝酵素では2.4S、正常血清酵素では5.6S、DMDのAberrant Form分子種のそれは5.8Sであった。分子量はGel Permiation、沈降平衡法ともによく一致し、骨格筋酵素は21,500、肝酵素は25,500、血清正常分子種で87,000、DMDのAberrant Form分子種では98,000であった。

表3　Physico-chemical Properties of Adenylate Kinase Isozymes

	Normal Human			DMD
	Muscle	Liver	Serum	Serum Aberrant Form
1) $S^{\circ}_{20,w}$ pH 7, 20°C 0.16(Γ/2)	2.2S	2.4S	5.6S	5.8S
2) Mol. Wt. (c̄ 8M UREA)	22,000	25,450	86,000 (21,700)	97,000 (24,700)
3) Gel Permiation Shim-Pack HSG-30W	21,500	25,500	87,000	98,000
4) SDS-PAGE	21,700	26,500	86,000	97,000

ラウリル硫酸ナトリウム（SDS）共存下のポリアクリルアミドゲル電気泳動法（PAGE）では、骨格筋および肝酵素ともにmonomer enzymeであることが判明したが、血清酵素は正常で21,500、また、SDS, PAGEによってAberrant Formは25,000のsubunitのほかそれらの2,3量体も検出され、完全なmonomer subunitにまで解離されなかった。しかし、8M尿素共存下の低速沈降平衡法を行うと、正常分子種の分子量が21,700、DMDのAberrant Form分子種で24,700の分子量が得られたことから、血清酵素はnativeな状態では両者ともにTetramer enzymeである可能性が示唆されたものと考えられ、さらに確認を進めている。

血清酵素のこのような存在様式は酵素活性に対する一種の制御機序と考えられる。CytosolないしMitochondria局在酵素に比較して、比活性値が極めて低いことが血清中での本酵素の何らかの生理的意義に関連しているものと考えられる。赤血球のヌクレオチドプールやアデニンヌクレオチド代謝関連酵素活性との相関について今後検討を試みたい。

特にAberrant Form分子種の起源が未だ不明で、筋肉細胞の変性崩壊に伴うMitochodriaからの漏出であるのか、DMD骨格筋におけるMitochondria型のAKが異所性に産出されて血中に遊出しているか否かは現段階ではその機序は不明であるが、今後の発症、病勢の進展との関連で血中に消長するAberrant Formの活性の動態に注目したい。さらに胎児型との比較をはじめ、mRNAやDNAレベルでの構造や機能の差異を明らかにしたい。

5．機械的振盪による影響：

TCS社製Hemo-Shake, Model 250を用いmechanical shakingの各isozyme分子種の活性におよぼす効果を検討した。図2にその時間経過を示したが、経過時間毎に残存活性を測定してプ

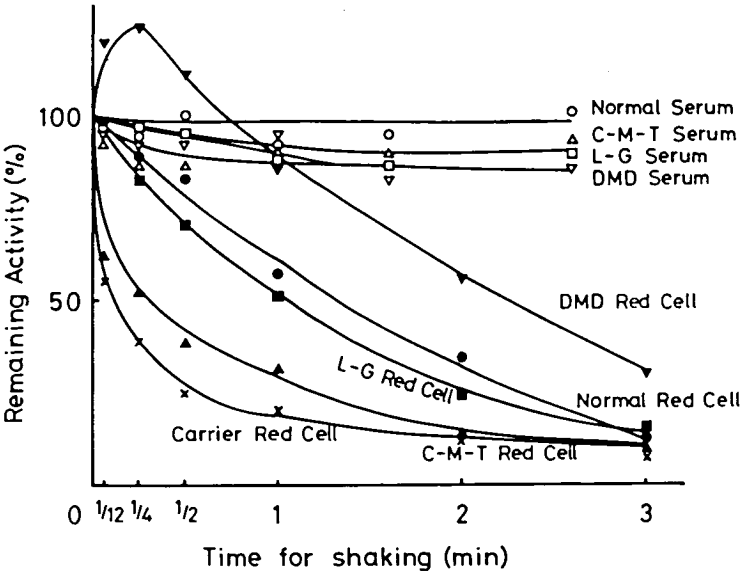


図2　Adenylate Kinase

ロットしたものである。今回は全く予備的な実験として血清そのものと、蒸留水で溶血させた溶血液（41倍希釈）について実験を行った。赤血球のAdenylate Kinase活性は正常、Limb—Girdle (L—G) 型、Charcot- Marie- Tooth (C—M—T)型、およびCarrierにおいて3分間のShakingによって約15%にまで失活がみられた。なかでも、Carrierのそれの失活の速度は最も速く、Inactivationの半減期（$T_{1/2}$）はそれぞれ70 sec, 50 sec, 15 sec, および5 secであった。正常とL—G typeはほぼ同じ$T_{1/2}$であり、また、C—M—T, DMD女子Carrierの場合は前者より一層速やかに失活する傾向がうかがえた。しかし、これに反して、DMD赤血球Adenylate Kinase活性はむしろshakingの初期に一過性に活性の上昇がみられ、$T_{1/2}$は正常の約2倍に長くなり、このようなshakingと云う機械的なstressに多少insensitiveであることがわかった。この事実は赤血球酵素のコンフォメーションやポリメリゼーションの差異にもとずくものと推定されるので、データは示していないが、0.1% 3－〔(3—chelamidopropyl) dimethylamino〕—1—propanesulfonate (CHAPS)やDodecyloctaethylene glycolmonoether ($C_{12}E_8$)などの界面活性剤や、Antifoam剤（SM557）を共存させてshakingすると完全にprotectされるし、失活後にこのような阻止剤を添加することによって活性が70%以上回復することが分かった。Antifoam剤は酵素活性に対するprotection効果も低く、失活した活性の回復効果も同様に悪いことが示された。以上の結果がDMD赤血球酵素にspecificか否か、今後詳細な検討を試みてみたい。

さらに血清酵素で比較すると、何れもmechanical shakingに対し、僅かな失活が見られたにすぎず、さきに述べたように血清中のtetramerenzymeがこのようにinsensitiveであることは、

その存在様式や多様性を見る上で興味深く思えるので、温和な解離条件下での解離会合実験による活性の変動や病態との関連を検討したい。

また、血清および赤血球Creatine Kinaseに関しても同様の実験を試みているが、DMD, C—M—T, やCarrierなどの場合、同じ速度で同様に失活して、差異が見られなかった。Adenylate Kinaseも含めて血清そのものを試料としている為か、血清Creatine Kinaseも3分間のshakingで僅か10%以内の失活しか観察されなかったので、血清中のアルブミン濃度の影響など今後、より詳細な検討を進めてみたいものである。

今回、筋ジスの、特にDMDのscreeningにこのmechanical shakingが有用な可能性が示唆されたので、臨床応用できるように計りたい。

〔ま と め〕

1．DMD血清中に存在するAberrant FormのAdenylate Kinase分子種は正常者血清中に存在する分子種同様にTetramer Enzymeとしての存在様式を有することが分かった。

2．DMD血清中に出現するAberrant Form Adenylate Kinaseは短時間のmechanical shakingに比較的にinsensitiveであることから、病型のscreeningに応用し得る可能性が示唆された。

〔文　　献〕

1）Hamada, M. et al.: An Aberrant Adenylate Kinase Isoenzyme from the Serum of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. Biochim. Biophys. Acta, 660:227-237 (1981)

2）Hamada, M. & Kuby, S.A.: Studies on Adenosine Triphosphate Transphosphorylase XIII. Kinetic Properties of the Crystalline Rabbit Muscle ATP-AMP Transphosphorylase (Adenylate Kinase) and a Comparison with the Crystalline Calf Muscle and Liver Adenylate Kinase. Arch. Biochem. Biophys., 190: 772-792 (1978)

3）Hamada, M. et al.: Adenosine Triphosphate-Adenosine-5'-monophosphate Phosphotransferase from Normal Human Liver Mitochondria. Isolation, Chemical Properties, and Immunochemical Comparison with Duchenne Dystrophic Serum Aberrant Adenylate Kinase. J. Biol. Chem., 257:(21) 13120-13128 (1982)

4）Hamada, M. et al.: Journal Studies on Adenosine Triphosphate Transphosphorylase. Human Isoenzymes of Adenylate Kinase; Isolation and physicochemical Comparison of the Crystalline Human ATP-AMP Transphosphorylases from Muscle and Liver. J. Biol. Chem., 258:(3) 1901-1907 (1983)

5）Hamada, M. et al.: Studies on the Adenylate Kinase Isoenzymes from Normal Human and Duchenne Dystrophic Serum and Erythrocytes. J. Biol. Chem. in Preparation

Duchenne型筋ジストロフィー症における呼吸不全と呼吸管理の実際

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班

班長　祖父江　逸郎教授

心肺機能臨床病態解析班編

プロジェクトリーダー　松　尾　宗　祐

目　　次

序 …… 名古屋大学教授　　班長　祖父江　逸　郎

Duchenne型筋ジストロフィー症の病態生理 …… 1
国立療養所東埼玉病院　　石　原　傳　幸

Ⅰ　定義…… 1
Ⅱ　臨床症状…… 2
Ⅲ　検査所見…… 4
1．血液検査…… 4
2．筋電図…… 5
1）針筋電図…… 5
2）伝導速度測定…… 6
3．脳波…… 6
4．CT検査…… 6
5．知能検査…… 7
Ⅳ　筋ジストロフィー症の病理所見…… 7
1．筋病理所見…… 7
2．病理所見…… 7
Ⅴ　進展過程…… 10
1．心機能について…… 10
1）心電図…… 10
2）心機図…… 12
3）ベクトル心電図…… 12
4）心エコー図…… 13
5）24時間心電図検査…… 13
Ⅳ　合併症…… 14
1．咬合不全…… 14
2．胃拡張…… 15
3．便秘…… 16
4．膵機能検査…… 16
5．尿路感染症…… 16
6．自然気胸…… 16

7．頑癬…… 17
8．骨折…… 17
9．その他の合併症…… 17

Duchenne型筋ジストロフィー症における呼吸不全…… 24
国立療養所川棚病院　松　尾　宗　祐

I　Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全の成因…… 24
II　呼吸不全の分類…… 24
1．呼吸不全の分類とDMD症呼吸不全の位置…… 24
2．Duehenne型筋ジストロフィー症呼吸不全のstage分類…… 25
1）筋力低下よりみるCampbellの分類…… 25
2）中島の呼吸不全stage分類…… 25
III Duchenne型筋ジストロフィー症における肺機能障害…… 26
1．死亡例の死亡原因ならびに身体的背景…… 26
1）死亡原因…… 26
2）死亡例の身体的背景…… 27
2．肺機能…… 27
1）肺気量分画…… 27
2）換気機能を規制する因子…… 28
3）死亡例の肺気量分画…… 29
4）血液ガス成績…… 30
5）死亡例の血液ガス成績…… 30
3．運動負荷と血液ガスの応答…… 31
1）換気諸量の動態…… 31
2）血液ガスの動態…… 31
4．DMD症呼吸機能障害のまとめ…… 32
IV　Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全の対策…… 34
1．基本的考え方…… 34
2．呼吸不全対策…… 35

Duchenne 型筋ジストロフィー症呼吸不全の治療 …… 37
鹿児島大学医学部第三内科　中　島　洋　明

はじめに …… 37
Ⅰ　呼吸不全の主要症状 …… 37
Ⅱ　呼吸不全の検査項目とその方法 …… 38
Ⅲ　呼吸不全の stage 分類 …… 41
Ⅳ　呼吸不全の stage 別治療方法 …… 44
Ⅴ　呼吸不全の進展過程と予後 …… 48
Ⅵ　呼吸不全の管理上の問題点とその対策 …… 49
1．心機能障害の管理 …… 49
2．CO_2 ナルコーシス …… 49
3．O_2 吸入療法 …… 49
4．かぜ症候群と上気道炎、肺炎 …… 50
5．気道確保 …… 50
6．人工呼吸器の適応とその合併症 …… 50
7．急性胃拡張症 …… 51
Ⅶ　患者・家族の心理的問題と対策 …… 51
1．患者の心理的問題と対策 …… 51
2．家族への指導 …… 52
3．後療法 …… 53
おわりに …… 53

Duchenne 型筋ジストロフィー症呼吸不全の看護 …… 56
国立療養所刀根山病院　山　根　恭　子　他

はじめに …… 56
Ⅰ　症状 …… 56
Ⅱ　看護 …… 57
1　各段階の看護のポイント …… 57
第 1 段階 …… 57
症状の観察 …… 57
生活行動範囲 …… 57

a） 日常生活 57
b） 食事 57
c） 排泄 57
d） 清潔 59
訓練 59
精神的援助 59
第2段階（前期） 59
症状の観察 59
生活行動範囲 59
a） 日常生活 59
b） 食事 59
c） 排泄 59
d） 清潔 60
訓練 60
精神的援助 61
第2段階（後期） 61
症状の観察 61
生活行動範囲 61
a） 日常生活 61
b） 食事 61
c） 排泄 61
d） 清潔 61
訓練 61
精神的援助 63
第3段階 63
症状観察 63
生活行動範囲 63
a） 日常生活 63
b） 食事 63
c） 排泄 64
d） 清潔 64
訓練 64

精神的援助 64
第4段階 64
2　看護手順 64
1）　呼吸訓練 64
①腹式呼吸 65
②発声練習 65
2）　体位ドレナージ 65
①必要物品 65
②手順 65
③留意点 65
3）　呼吸管理の実際 66
①用手補助呼吸 66
②人工呼吸器 66
a　必要物品 66
b　前準備 67
c　方法 67
d　留意点 67
4）　その他看護機材の整備 67
①カットダウン 68
a　必要物品 68
b　方法 68
c　留意点 68
②救急薬品 68
おわりに 69

筋ジストロフィー症の肺理学療法 69
国立療養所徳島病院　武　田　純　子　他

はじめに 69
Ⅰ　肺理学療法に必要な評価 69
Ⅱ　筋ジストロフィー症肺理学療法の主な項目 71
Ⅲ　肺理学療法の実際 71

1．呼吸訓練…… 71
2．脊柱胸郭変形の予防…… 72
3．胸郭可動性の維持…… 73
4．排痰訓練…… 75
5．舌咽呼吸…… 79
6．間欠的陽圧呼吸…… 81
おわりに…… 82

Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全管理のまとめ…… 84

国立療養所西別府病院　三吉野　産　治

序

進行性筋ジストロフィー症は四肢、軀幹筋の筋萎縮、筋力低下を主体とするが、病態としては骨格筋だけでなく内臓諸臓器にも障害のあることが指摘されており、ことに心肺機能の障害は最も大きな課題として注目されている。本症の剖検例においても著明な心、肺の病変がみられ、本症の重要な死因となっている。ことに本研究班における最近の臨床統計によると呼吸不全による死亡例の頻度が高率となってきている。本症におけるこうした側面を重視し、本研究班では早くからプロジェクト研究「臨床病態解析」の中の重要な柱の一つとして心肺機能をとりあげ、検討を進めてきた。

心肺機能はもともと一体的なもので、心臓と肺の両者の相関においてとりあげるべきものであるが、実際の臨床では、それぞれの面で特有な病態もあり、それに対応するための治療と管理についての専門的立場からの問題指摘もある。したがって、呼吸不全について臨床の実際における当面する諸問題に対応するための手だてをまとめておくことは極めて有用なことである。このような主旨にもとずいて、本研究班では心肺機能のプロジェクトリーダー松尾宗祐先生にこのテーマをまとめていただくようお願いしたところ、多くの方々の絶大なご協力により今回「Duchenne型筋ジストロフィー症における呼吸不全と呼吸管理の実際」が完成した。

内容は、進行性筋ジストロフィー症の一般的な病態生理にはじまり、呼吸不全の病態・治療・看護・肺理学療法など、呼吸不全を中心とした広範なテーマについて、要領よく、分り易くまとめられている。筋ジストロフィー症病棟に働く医師・看護婦その他関係者すべてに極めて有用であると確信する。広く利用していただくよう本報告書に集録することにした。この内容が実際の臨床で広く役立ち、本病に悩んでおられる人々に少しでも貢献することを心から希望する。

立派な内容をおまとめいただいた松尾宗祐先生をはじめご協力いただいた諸先生に深甚の感謝の意を表する次第である。

昭和59年3月

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班

班長　祖父江　逸　郎

Duchenne型筋ジストロフィー症の病態生理

国立療養所東埼玉病院

石　原　傳　幸

Duchenne型筋ジストロフィー症の病態生理

国立療養所東埼玉病院
石　原　傳　幸

I　定義

筋ジストロフィー（progressive muscular dystrophy）は遺伝性で進行性筋力低下を示すミオパチー（myopathy）と定義される。このミオパチーの概念を理解するためには運動単位（motor　unit）の概念を理解しなければならない。運動単位は図1のように脊髄前角に存在するα運動ニューロン（下位運動ニューロン）とその軸索とそれが支配する筋線維、およびその接点である神経筋接合部よりなる[1)]。W. Erbは、運動ニューロンに起因する筋力低下を主徴とする疾患群を筋萎縮症（muscle　atrophy）と定義した。従って、筋萎縮症とは下位運動ニューロンの異常に起因しており、これを神経原性と呼ぶ。神経原性でなく筋形態異常や筋機能異常を来たした疾患をミオパチーと総称する。筋ジストロフィーはミオパチーの代表的疾患である[2)]。ここで明らかになるように筋ジストロフィーとは病因で定義された疾患単位ではない。しかし将来、筋ジストロフィーの分類から病因が明らかになった疾患がとりのぞかれ、全く違った分類になるであろう。

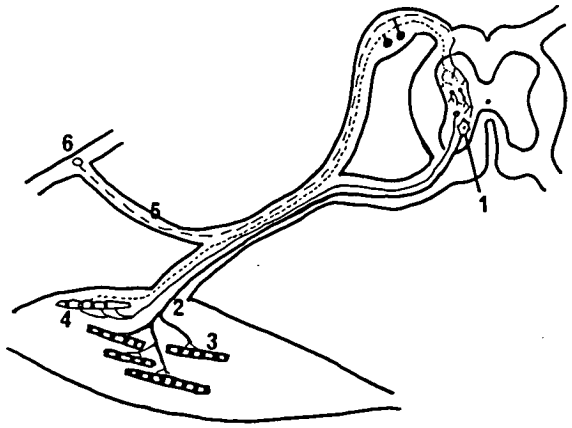


図1．運動単位（Motor unit）

脊髄前角のα運動ニューロンとその軸索および筋線維を一括して運動単位という。

1：脊髄前前角α運動ニューロン。　　4：筋紡錘

2：運動神経軸索　　5：知覚神経

3：筋線維　　6：皮膚

本症の分類は、表1に示す1969年WaltonとGardner-Medwinによるものが一般に使われている[3]。この分類は遺伝形式により分類されているが、注意しなければならないのは、日本では常染色体優性遺伝の末梢性ミオパチーは一例も報告されておらず、常染色体劣性型（三好型）が報告されているだけであることと、常染色体劣性の先天性筋ジストロフィーの特殊型として福山型先天性筋ジストロフィーが報告されていることである。

表1．筋ジストロフィーの分類

1）性染色体劣性遺伝型
　悪性型（Duchenne型）ジストロフィー
　良性型（Becker型）ジストロフィー
2）常染体劣性遺伝型
　肢帯型ジストロフィー
　先天型ジストロフィー
　小児型ジストロフィー
3）常染色体優性遺伝型
　顔面肩甲上腕型ジストロフィー
　遠位型ミオパチー
4）特殊型
　眼筋ジストロフィー
　眼筋咽頭ジストロフィー

II　臨床症状

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の初発症状は、生後1年以内にみられることはない。生後1年以内に診断がつくのは、兄弟がDMDである場合や、他の病気で偶然に高CPK血症に気づき検査を進めた場合のみである。歩行開始はやや遅れるが、2歳までには、ほとんどの症例が歩行能を獲得する。歩行開始後も、転倒しやすい、高い所から飛び降りられない、駆けられない、階段昇降が拙劣であるなどの症状がみられ、3歳頃までに異常に気づく場合が殆んどである。

歩行は動揺性歩行（waddling gait）であり、両下肢を広く開き、腹を突き出し、爪先立ちで歩行する。歩行の際、上半身が左右に揺れ鴛鳥様歩行とも呼ばれている。①腰椎前彎、②尖足位、③下肢内旋の3つの要素により起こる状態であると考えられ、野島は筋電図学的に検索し、「まず尖足、腰椎前彎位で膝関節を安定させ、次に残存する軀幹筋を使い、支持脚側に上体を傾斜し体重を移し、その支持脚を軸として身をねじり、遊脚肢を前方に振り出すように歩行する。遊脚肢の振り出し、接地に脚が内旋するのは腸腰筋が股関節を内旋位にして上半身を支持するためである」と述べている[6]。

歩行期には有名な登はん性起立（Gowers´ sign）をみる。これは他の病気でも、股関節や膝関節の伸筋力低下があればみられ、我々健常人でも重い荷物を背負って起き上がろうとする時によく経験することである[7]。

腓腹筋の仮性肥大は、Bonsettによれば生後15ケ月頃でもみられることがあるという[8]。仮性肥大は現在真性肥大と考えられているが、一般に腓腹筋仮性肥大は6歳頃より10歳頃によく見られる。これ以後の障害の進展は表2の8段階障害度表や表3の厚生障害度分類に記載される順に進展して行く。自然歴では歩行能力喪失時期は9歳といわれているが、リハビリテーション、装具歩行により歩行可能期は延長出来、筆者の病棟では11歳まで延長している。更に手術療法を組み合わせると14歳頃まで歩行可能になるという[9]。車椅子への移行期には、患者自身は歩きたいが筋力の上からは歩行が無理になり、その結果精神的に不安定となり、喧嘩などの問題行動をひき起こす例が少なくない。

歩行不能となり車椅子に乗車すると、一部の症例では脊柱変形（側彎、後彎）を呈してくる。脊柱変形は、歩行可能な段階では、存在したとしても非構築性であるといわれており、車椅子乗車後数ケ月で、構築性の本格的脊柱変形として現われてくる場合が多いようである。脊柱変形は呼吸機能を著しく阻害する可能性があり、DMDで30歳頃まで延命できるような場合は側彎がない事実が経験的に知られていることなどから脊柱変形は非常に恐れられており、DMDのリハビリテーションの主目的は、側彎の予防、すなわち歩行能力の維持にあったといっても過言ではない。脊柱変形について和田は210例のDMDを調査し93%に側彎をみたとし、12歳頃より側彎の程度が増強し、%肺活量は側彎が強い程低下していたと報告した[10]。

WilkinsらはDMDでの脊柱変形には2つの進展過程があるとした。第1は早期から過進展位に固定し殆ど変形をみないタイプ、第2は進行性の変形（後彎、後側彎、側彎）がみられるタイプである。彼らは又、第1のタイプでは平均19.3歳と長命であることを述べている[11]。

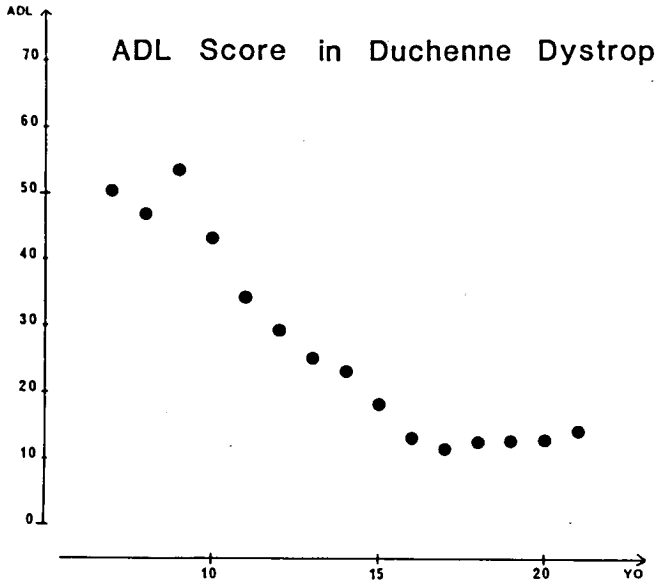


図2．ADLと年令の関係
縦軸はADL、横軸には年令を示す。

ADLについては、経過と共に寝返り、四つ這いが不能となり、坐位保持が出来なくなる段階で、心不全や呼吸不全で死亡する例がみられるようになる（図２）。

Ⅲ　検査所見

筋生検所見については次の項で述べ、肺機能検査については次章で述べるのでそれらを除き述べることとする。

1　血液検査

1949年Sibleyらが血清中Aldolaseが筋ジストロフィー症で高値であることを見い出して以来[12]、血清酵素測定が筋ジストロフィー診断に重視されるようになり、1959年江橋らにより血清C（P）K活性上昇が報告された[13]。しかしCKにはいくつかの測定法があり、正常値が各施設により異なり、施設間の比較が困難であるという難点があるが、現在最も鋭敏な血清酵素としてルチーンに測定されている。

CKを含む血清酵素は筋細胞に由来するものと信じられているが、筋疾患における高値を示す機序は明らかではない。筋膜の異常により血中に漏出すると仮定しても、GOT、GPTは正常の数倍しか上昇しないのに、CKでは100倍程度にもなりうる事実から、何らかのactiveな選択が行なわれていると見るべきであろう[14]。血清CKは、出生時にすでに1000～ 3000ｕといわれ、その後徐々に下降し未期には正常値に近づく（図３）。出生時よりCKは高値であることから、ドイツでは新生児期にスクリーニングを行ない患者の早期発見を行なっている[15]。CKは

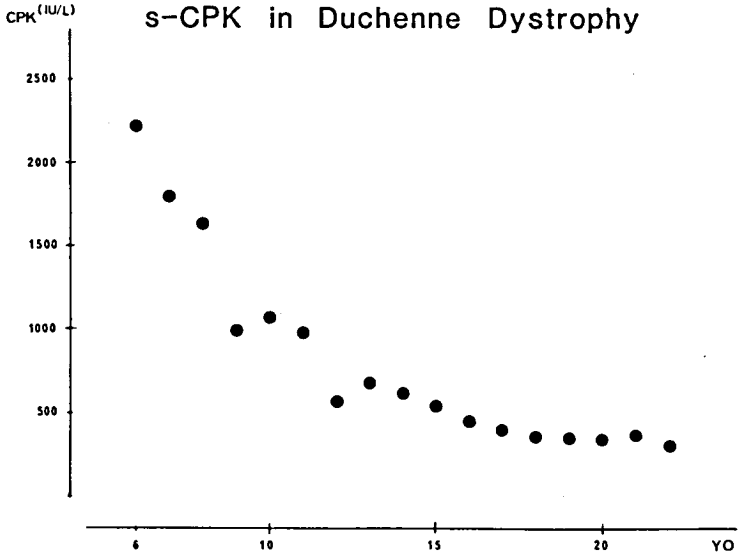


図３．年令と血清CPK値の関係
（血清CPK値の正常値は60単位以下）

保因者でも高値をとり、保因者の約70%が血清CK高値であることから保因者のスクリーニングにも使われ、現在最も鋭敏な保因者検出法と考えられている。CKのアイソザイムにはMM、MB、BB（骨格筋型、心筋型、脳型といわれている）の3型があり、DMDではMM型が著明に増加する。血清酵素としては他にLDH、GOT、GPT、HBDなどが上昇するが、前述した通りCK程の著増はみられない。

最近はこれらの血清酵素の他に、ミオグロビン（Mb）の定量が行なわれるようになってきている。ラジオイムノアッセイの普及により可能になったのであるが、CKとは異なり、DMDでのMb量は筋炎やミオグロビン尿症に比し低いといわれる。保因者の中でCKは正常でありながら、Mbは上昇している例もあり、保因者発見に有力な手段になる可能性を有している[17]。

血清の電解質バランスは平衡を崩しやすい状態にあるとはいえず、末期に呼吸不全の症例で進行性の低Cl血症を見ることが多い。これは呼吸性アチドーシスで血漿CO_2が増加すると、pHを一定に保持するためにHCO_3が増加し、代償的にClが低下するためである。しかし、DMDの総K濃度が低下しているという報告もあり、筋崩壊の強度な本症では、輸液の内容によっては電解質バランスの平衡が崩れる危険を有していると考えられ、経口摂取が不能で輸液のみに依存している症例では注意を要することはいうまでもない。

本症では血清クレアチンは増加、クレアチニンは低下しているが、一般にはクレアチンやクレアチニンは、血中濃度が高くなると尿中に排泄され、腎障害のない場合血中濃度が高くなることはない。したがってクレアチン代謝異常をみるのは血中濃度の変動よりも、尿中排泄量の変動の方が重要である。1937年Milhoratらは筋ジストロフィー患者で大量のクレアチン尿がみられることを発見している（creatine diabetes）。正常では尿中で殆ど0であるが、DMDでは1日に500～1000㎎程度の排泄がみられ、尿中クレアチニンは減少する。又、正常人にクレアチンを与えても、尿中クレアチンの排泄をみることはないが（尿細管で再吸収を受けるため）、筋ジストロフィー患者では経口投与したクレアチンが尿中に排泄されるという事実もみつかっている[17]。

血中血色素量が低値を示す例は約10%あり、血清鉄は平均68μg／dl程度で低く、栄養性貧血と考えられている[18]。

2　筋電図

1）　針筋電図

DMDでは勿論、いわゆる筋原性変化を呈する（図4）。その特徴は随意収縮時には振幅が小さく、持続時間が短く、多相性のNMU(MUP)がみられ、干渉波形が正常であることである。このようないわゆる筋原性所見は筋炎や他のミオパチーにもみられるため、前記の血液酵素検査と同じく筋肉病変の存在を推定できるだけであり、筋肉の質的病変については、筋生検を含む特殊

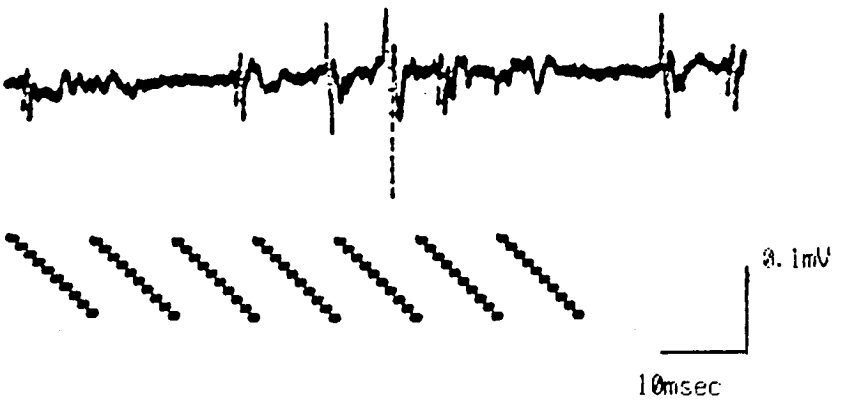


図4：いわゆる筋原性変化を示すNMU、(9歳DMD、上腕二頭筋)

検査を行なわなければ不明である。

2) 伝導速度測定

本症における末梢神経伝導速度は正常だとする報告[19]と、異常だとする報告がみられる[20]。筆者も上下肢で測定してみたところ、対照群に比べ有意に低下していた[21)22)]。但し、DMDでは皮膚温が低下しており、この影響が無視できず、神経伝導速度低下が一次性変化かどうかは疑問であり、皮膚温をもコントロールした検討は未だ行なわれていない。しかし後述する脳波変化や、末梢神経伝導速度の低下は、本症の神経原説[23]の有力な基盤となっている。

3 脳波

1968年NakaoらはDMD80例のうち60%で、棘波、棘徐波結合、δ波の出現、6&14サイクル陽性棘波などの異常を発見し、脳波所見に全く異常がなかったものは11%にすぎなかったと報告している[20]。1971年Kozickaらは52例のDMDでEEG検査を行ない、異常は56%で異常なしは31%であったと述べている[24]。

4 CT検査

最近CT Scanの普及に伴ない、本症での頭部CTの異常所見が報告され注目を集めている。平瀬は大脳皮質の著明な萎縮を示す兄弟例を報告している。さらに彼らは60%の症例で大脳半球脳溝拡大をみたと報告している[25]。他に脳室拡大やクモ膜下腔拡大を呈する症例も報告されて

きている[26]。

頭部CTの他に筋のCT Scanも注目を浴びていて、1982年にはBluckeとBaertによる成書が既に出版されている。彼らは全身CT Scanで身体各部を計測し、主にBecker型筋ジストロフィーを含む神経筋疾患での経験を記載しており、筋肉病変の進行具合は筋により異なることを述べている。最近、筋生検結果と他の検査所見を組み合わせて検討した研究報告がしばしばみられるが、筋生検で採られた筋は全体のほんの一部であり、それが全身筋の所見の代表と考えることは不合理である。しかしこの筋CTは筋病変の程度を把握する有力な方法になりうるのではないかと考えられる[27]。

5 知能検査

知能低下を合併したDMDの症例は、すでにDuchenneが1868年に報告したが、その症例を経験したため彼は最初本症は神経原性疾患であると考えていた。

ビネー式知能検査では、DMDは平均76±14（対照92±14）と低いことが報告され[24]、WISCでは92例のDMDで言語性IQが平均84.2、動作性IQが平均92と特に言語性IQに低下がみられたと報告されている[28]。

Ⅳ 筋ジストロフィーの病理所見

1．筋病理所見

DMDにおける筋肉病変の特徴は、初期には筋線維の大小不同、中心核線維の増加と壊死及び再生線維の増加、Opaque fiberの出現、組織化学的にはⅡC線維の増加がみられる[29]（図5）。ⅡC線維の増加は活発な再生を反映するものと考えられている。Opaque線維は、通常の他疾患の生検筋の中にもみられるが、DMD筋には全線維の1％を越える場合が多く、種々の染色で濃染しhyperreactive線維とも呼ばれている。このOpaque線維がDMDにおける筋細胞崩壊の第1歩ではないかとする説が提唱され注目をあびている[30) 31]。

これらの変化は、1歳以下の症状が未だない段階でもみられ、年令の進行と共にⅠ型線維優位、ⅡB線維消失が見られるようになり、更に進行すれば筋線維は消失し、脂肪織浸潤や結合織増加が著明となる。剖検時に採取した筋では著しい筋線維の消失がみられるが、残存した筋線維の中には必ずといっていい位再生線維がみられるのである。

2．病理所見

DMDの最初の剖検所見は1847年にPartridgeによりなされ、その当時より筋原性疾患と考えられていた。

骨格筋だけでなく心筋にも病変がみられることは19世紀より知られていた。心筋の病理に関して発知らは、骨格筋では脂肪化が強いのに比し心筋では線維化が強いという相違があり、筋線維

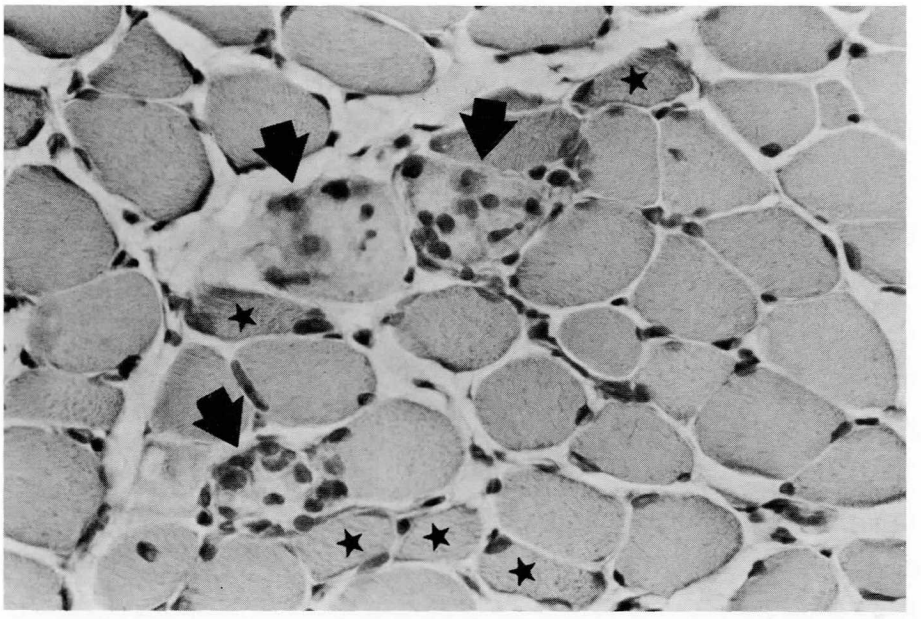


図5－a．5歳のDMD患者にみられた壊死線維（矢印）と再生線維（星印）

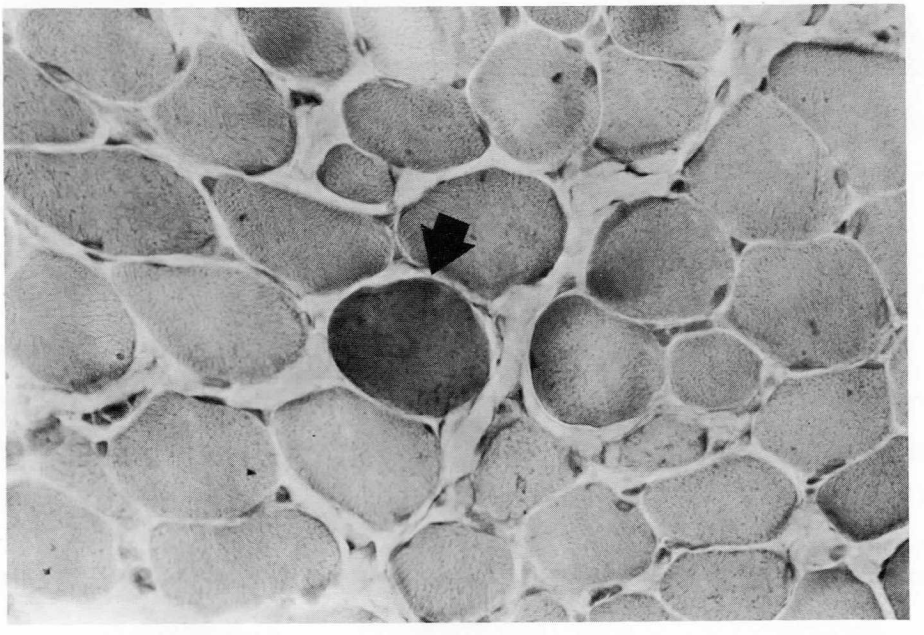


図5－b．同一症例にみられたOpaque線維（矢印）

化は左室の後側壁に最も強くみられ、左室全周におよぶ症例もみられたと報告した[33]。自験16例では、全例に心筋線維線維化がみられ、電顕的には、ミトコンドリアの著明な増加がみられた[34]。

呼吸筋に関しても、DMD横隔膜筋で、著明な筋線維の消失、結合織の増加などのジストロフィー変化がみられるが、筆者らが組織化学的に検討したところ26例全例で、I型線維優位とセントラル・コア変化をみた。このセントラル・コア変化はDMDの殆どの症例の肋間筋にも出現したが他の骨格筋にはみられなかった。電顕的には、セントラル・コア部分で筋原線維は消失しており筋原線維の崩壊物と思われる物質で満たされている[35][36]（図6）。

肺については、肺炎以外で死亡した症例をも含め殆どの症例でうっ血がみられ、出血や硬塞も報告されている。桧沢らはうっ血の原因は、呼吸筋の変化、心病変、胸廓変形であると考えている。肺組織自体にはDMD特有な組織学的変化はない[37]。

消化管異常の有無に関しても、本世紀初頭より議論されてきたところである。消化管平滑筋に浮腫や萎縮、或いは空胞化などがみられるとする説[37][38]もあるが一般には本症は横紋筋の病気であり平滑筋には異常がないとされている[39]。胃拡張で死亡する症例も報告されているが、これについては後に述べる。その他消化器関係では膵出血が注目されている。筆者の剖検例41例中

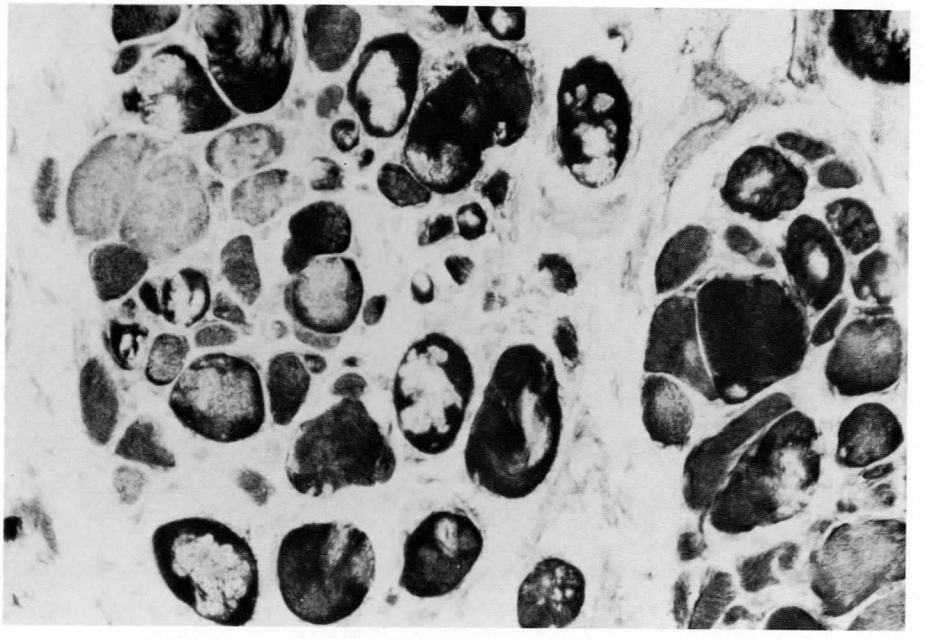


図6．剖検時に採取した横隔模筋のNADH-TR染色。DMDの横隔模筋には全例で図のようなセントラルコア変化がみられる。

にも1例膵尾部の出血性壊死を伴った症例があるが、生存中は無症状で剖検で初めて判明し驚いた記憶がある。林らは14例のDMDを検索し、腺房中心細胞の増生、膵小葉間のうっ血、脂肪細胞の成熟障害などがしばしばみられたと報告している[40]。

筆者らは、本症で高率に前立腺肥大（腺性肥大）がみられることを報告しているが本態は明らかではない。

中枢神経系に関しては、1962年Rosmanらが知能低下のある3例と知能低下のない4例の病理所見を比較し、知能低下のない4例では異常所見をみなかったが、知能低下のあるDMDではpachygyriaや顕微鏡的なheterotopiaをみたと報告している[41]。これに対し、1969年Dubowitzらは、21例の本症で中枢神経系には一定の異常は所見がなかったと報告している[42]。一方1978年に村上は、Rosmanらのいうように知能低下例にheterotopiaをみたものの、これは正常脳でも認められる所見であり意義付けは難かしいと報告し、その他13例中8例に下オリーブ核のグリオーシスを発見したが、その意義についても不明であると報告している[43]。

V　進展過程

DMDには不全型又は頓坐型はないという特徴があり、一たん発症すればスピードの差はあるが必ず死に至る病気である。厚生省筋ジストロフィー班の最近集計した124例の死亡平均年令は17.7歳であり、10年程前よりは数年の生命延長が認められたと報告している[44]。筆者の病棟では31歳の症例もおり、30歳台までの生存も決して不可能ではない。

進展過程に関しては1969年Bonsettが43名の症例を経過観察しまとめた表が有名である[45]。日常生活動作の障害を目安とした障害度分類には各種あり、一般に使われるのは、8段階分類又は10段階分類（表2, 3）であり、和式生活用の障害度分類も作成されている（表4）。上肢の障害度分類については、松家の9段階法が使われている[46]（表5）。各種の分類については、それぞれ一長一短があり、詳細な点は松家、上田の論文を参照して頂きたい[47]。

本症の進展過程については三吉野の作成した表がよく参照されている[48]（表6）。表の如く本症の最終的な死因は呼吸不全や心不全であることが多いといわれている。呼吸不全については本書の中心テーマであり他の章で詳細に触れられるので、以下にDMDにおける心機能および心不全について述べることとする。

1　心機能について

1）　心電図

心電図の変化については、従来多数の報告がある。洞性不整脈や洞性頻脈、V_1の高いR波、四肢誘導やV_5～V_6の深いQ波が出現することが一般に知られ、Perloffは左室側壁の線維化に起因するのではないかと推定している[49]。筆者はI誘導のR波高が病状の進行（障害の進

表2．Swinyardによる8段階分類

障害度1度：腰椎前彎があって，歩行はやや動揺性であるが，ひとりで階段をあがることができる。
障害度2度：腰椎前彎があって，歩行はかなり動揺性で階段を上るのに介助を必要とする。
障害度3度：腰椎前彎高度で，歩行はひじょうに動揺性で，もはや階段を上ることはできない，だが椅子から立ち上がることはできる。
障害度4度：腰椎前彎きわめて高度，歩行もきわめて動揺性で，もはや椅子から立ち上がることができない。
障害度5度：車椅子を与えれば，姿勢よく座っていることができるし，運転，日常生活動作に支障をきたさない。歩行は不能。
障害度6度：車椅子を動かすことはできるが，日常生活動作には介助を必要とする。
障害度7度：車椅子を動かすことはできるが，姿勢が悪く，背もたれを必要とする。
障害度8度：寝たきりで，全介助を要する。

表3．機能障害表（厚生省による）

記号	種　類	番号	程　　度
Ⅰ	動揺性歩行	1	介助者なしに階段昇降
		2	階段昇降時に介助要
		3	階段昇降できない
		4	普通の椅子より立上る
		5	普通の椅子より立上れない
Ⅱ	歩行不能	6	坐位では正しく姿勢を保ち上肢の日常動作ができる
		7	しかも四つ這いに這うことができる
		7	坐位では正しい姿勢を保つことができる
		8	上肢の日常生活やや困難肘で這うことができる。坐位姿勢をとるにはback－support が必要
		9	上肢日常生活は殆んど不能，這えない
Ⅲ	bed patient	10	介助者なしには活動不能

表4．Duchenne型筋ジストロフィーの障害段階（和式生活用）

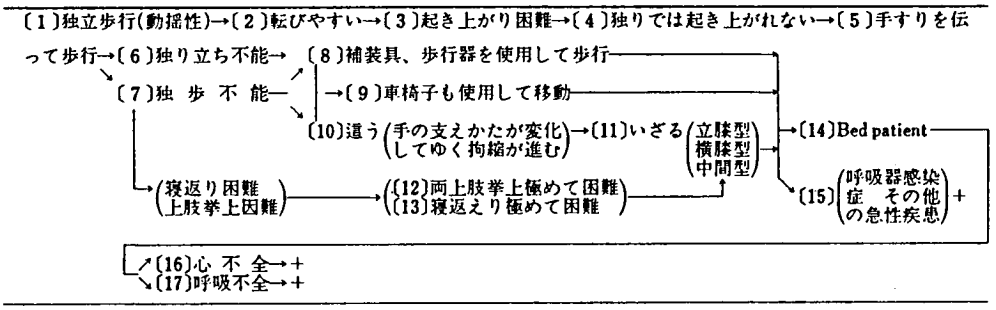
段階1：歩行可能，介助なく階段昇降可能（手すりも用いない）
段階2：階段昇降に介助（手すり，手による膝おさえなど）を必要とする。
段階3：階段の昇降不能，平地歩行可能，通常の高さの椅子からの立上り可能。
段階4：平地歩行可能，椅子からの立上り不能
段階5：歩行不能，四つ這い可能
段階6：四つ這い不能だが，それ以外の這い方可能（いざりなど）。
段階7：這うことは出来ないが，自力で座位保持可能。
段階8：ベッドに寝たままで体動不能，全介助。　　（上田による）

表5．上肢機能障害の9段階分類

1）．500ｇ以上の重量をきき手に持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する。
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後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。

（松家による）

表6．進行性筋ジストロフィー症進行過程の模式図



※1.順序がとばされることはない　2.各段階の進行速度はゆっくりであるが確実　（三吉野，1972）
3.各段階の移行は実際にはきめこまかいdisabilityがつみかさなって進行してゆく

行？）につれて小さくなることを目安としているが、この点については批判を待ちたい。

2）　心機図

共同研究者の田村は、左室機能を反映するといわれるPEP/ET、ICTなどが障害度の進行と共に進行性に悪化することを報告し、PEP/ETが0.53以上の症例では半年以内に心不全症状が発現するとした[50]。諸家の報告も障害度の進行と共にPEP/ETが増加することを報告しており、心機能の把握には大変有効な検査法である（図7）。

3）　ベクトル心電図

ベクトル心電図でのQRS環の右前方偏位はEKGのV_1のR波増高に一致する所見といわれRonanらは右室拡大によるのではなく左室後側壁の心筋線維化によるものと推論した[51]。しかし谷村らは心筋線維化だけでなく胸廓の扁平化に伴う心周囲の容積導体の変化にも原因を求めている[52]。一方IshikawaらはQRSベクトルのX、Y、Zスカラー値を経年的に記録し、X軸スカラー値（R_x）が障害度の進行と共に低下することを報告している。彼らはこれを左室壁の起

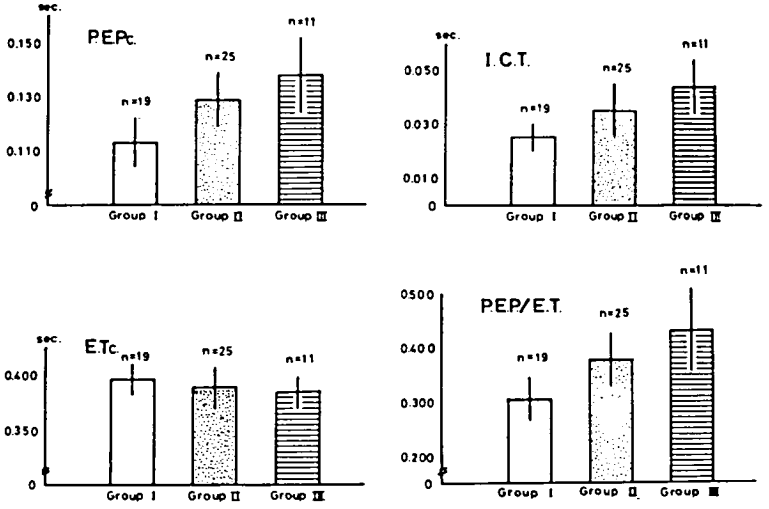


図7．DMDをⅠ：歩行可能群、Ⅱ：車椅子上独立群、Ⅲ：重症群の3群にわけ心機図を施行すると図のように障害の進行と共に各パラメーターが増悪して行くことがわかる。

電力の低下が原因であると考えた。更に本症のEKG上よくみられる異常Q波に長期間変化をみないことから、異常Q波はDMDの心病変を把握する上で重要な所見ではないと報告した[53]。

4） 心エコー図

1975年Kovicらは22名の筋ジストロフィー患者（DMDは3名）、先天性ミオトニー、脊髄性筋萎縮症患者などで心エコー図を記録し、SEVM（収縮期心内膜最大収縮速度）とDEVM（拡張期心内膜最大拡張速度）を算出した。SEVMには他疾患群と有意差がなかったものの、DEVMでは筋ジストロフィー群で他群に比し有意な低下をみたと報告した[54]。1978年Ahmadらは13人のDMDで心エコー図を施行し、収縮期のパラメーターは異常なかったがDEVMがコントロール群よりも有意に低下していることを報告した[55]。1981年Ishikawaは75例のDMDでDEVMとejection fraction (EF)が障害度の進行と共に有意に低下することを報告している[56]。このようにDEVMはDMDの心機能を評価する上で重要なパラメーターになりうるのではないかと考えている。

SanyalらはDMDに僧房弁逸脱症がみられたことを報告しているが（20例中11例に合併）[57]、平田らは超音波断層法では僧房弁異常運動はみられたが、僧房弁逸脱症はみられなかったと報告した[58]。

5） 24時間心電図検査

DMDにおける不整脈の発生は病棟でしばしば経験することであるが、三吉野らは本症で長時

間心電図記録を行ない、①脈拍の日内変動は障害度の進行と共に大きくなること、②終日臥床患者で期外収縮が頻発すること、③さらに完全房室ブロックを示す症例が存在する事実は不整脈による急死の可能性を示唆していると報告した[28) 29)]。このことは今後更に検討する必要があろう。筆者の病棟でも1日に900個以上の期外収縮を示す症例があった。この不整脈の発生原因については不明であるが、野村らは22例の心刺激伝導系を検索し、洞房結節、房室結節、His束に著変なく、末梢伝導系線維に半数の症例で線維化をみたと報告している。

前記のように非観血的な手段による心機能の測定が盛んに行なわれ、心機能障害の存在は明らかになってきた。しかしDMDにおいては心不全死は決して多いものではなく、筆者の病棟で1981年以降死亡した19例のうち、うっ血性心不全死は3例（16%）のみであった。これまで心不全死が多いと思われていた理由は、第1に剖検すると本症の心筋の変性と線維化が全症例で顕微鏡的だけでなく肉眼的にも発見されることであろう。第2には種々の心機能の非観血的検査法によるパラメーターが進行性に低下して行くことである。第3には本症末期には頻脈を呈する症例が多く心不全の反映ではないかと思われていたことなどが挙げられよう。しかしごく最近心不全は比較的頻度が少ないのではないかと考えられる事実がみつかってきている。

観血的心機能検査法（心カテ）は1960年代まで盛んに行なわれ、本症の心カテによる成績も数は少ないが報告されている[49) 62) 63) 64) 65)]。前述した非観血的検査法の普及と共に近年本症では殆ど行なわれていない状況にある。我々はDMDにおける心機能の実態を知るため、最近Swan-Ganzカテーテルにより右心系の機能を検討している。未だ例数が少なく決定的なデータではないが、呼吸不全で死亡する症例の末期には、肺動脈楔入圧、心係数などの異常を見ず、左心系には異常がないという感触を得ている。ただし肺動脈高血圧症を合併する症例が比較的多いようであり、右心系の異常を今後注目して行く必要があるのではないかと考えている。

Ⅵ　合併症

DMDの主要死因については呼吸不全と心不全が主要であることは前に述べたので、この項では、その他の合併症について述べる。

1　咬合不全

本症における咬合不全は古くから注目されていたが、1972年に行なわれた三吉野の全国調査では反対咬合、下顎前方突出による門歯の衝突、開咬などがみられ、そのうち開咬は約半数の患者に見られたという。

咬合不全発生原因は開口筋（顎二腹筋、舌骨上筋および下筋など）と閉口筋（咬筋、前側頭筋、内、外翼突筋）の変性程度の差であると考えられる。すなわち前者より後者の変性程度が強いためと三吉野は結論している。さてこの咬合障害からは、構音障害と咀嚼障害が引き起こされるこ

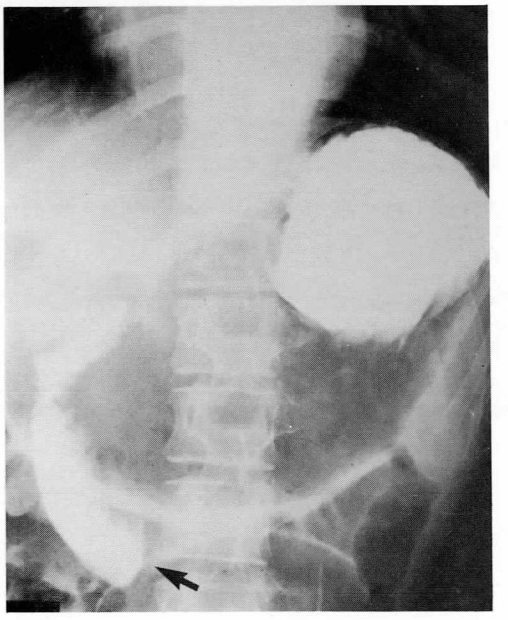
とが考えられる。後者は末期で十分な栄養摂取が出来なくなり全身状態への悪影響を及ぼす可能性があり重要である、咬合障害を合併した症例では、きざみ食やミンチ食などを工夫して与えることが必要である[66]。

2．胃拡張

筋ジストロフィーに急性胃拡張を併なうことは以前より報告されていた。1945年 Bevans はその原因として胃平滑筋の浮腫と萎縮を挙げた。しかし筆者は、不幸にして死の転帰をとった症例を検討した結果、本症に必発の腰椎前彎により誘発された上腸間膜動脈症侯群であると結論し、



図8



① 急性胃拡張で死亡した症例の剖検写真。胃だけではなく十二脂腸より上部が著明に拡張していた。

② 生前の胃透視写真、矢印の部分でバリウムの停帯がみられた。剖検時にはこの部より上部の十二脂腸および胃の拡張がみられた。この部分は上腸間膜動脈が十二脂腸より前方を走っており、腰椎と上腸間膜動脈により十二脂腸が挟まれて起こる上腸間膜動脈症候群が胃拡張の原因と考えている。

姿勢変換の重要性を強調した。ただし、胃拡張の原因として空気嚥下症、消化器系の機能障害、自律神経障害の関与も否定はできない。日常、腹部レ線写真に胃内のガス量が増加しているが全く無症状である症例に時々遭遇する。我々は本症では胃拡張が潜在性に存在する可能性があることも発表している。

本症は特に障害度の進行した患者にみられ、臨床症状は頻回の呕吐である。禁食にし電解質液を輸液しただけで回復する場合もあるが、多くの例ではマーゲンゾンデにより胃液の持続吸引を行なう必要がある。適切な治療が行なわれれば、殆ど100%救命可能である[67]（図8）。

3．便秘

DMDにおける便秘の合併は高頻度であり、筆者の病棟では約半数が便秘を合併し、その内1/3程度が便秘に対する何らかの投薬を受けている現状である。その原因は、腹筋や横隔膜筋萎縮による怒責（いきみ）が不充分になるためであると考えられる。

便秘に対しては、規則正しい食事、植物線維の多い食物を食べること、排便の習慣をつけることなどである。病棟では、朝冷水を飲ませ腹部をマッサージして便通を促かすようにしている。投薬としては各種下剤を用いているが、少量づつしか排便できず、イレウスの状態へと進行し呕吐を繰り返す症例もあり、3日間以上便秘した場合は積極的に浣腸を行なっている。

4．膵機能障害

乗松・中島らは膵外分泌機能検査（PFDテスト）を行ない、健常人と有意差をみており、この結果は筋萎縮による蛋白需要量低下による二次的現象という可能性もあるが[68]、病理学的にも出血、出血性壊死、腺房中心細胞の増生や膵小葉内うっ血、脂肪細胞の成熟障害などがしばしばみられると林らが発表しており、臨床的な症状をみることは殆どないにしても膵機能障害については留意すべきである[69]。

5．尿路感染症

障害度が進行した症例では、排尿に長時間を要する場合が少くない。我々の病棟では尿路感染症を合併した症例で、排尿時間と排尿量の関係を調査したところ、尿路感染症を合併した患者では時間あたり排尿量が小さいことが判明した。膀胱機能には著変をみなかったが、膀胱平滑筋障害や自律神経障害の関与も否定はできない。筋萎縮に起因する怒責か困難であるため排尿障害が一層目立つと考えているが、本症における前立腺肥大が排尿時間の延長に関係している可能性も否定はできない[70]（図9）。

6．自然気胸

本症においてはまれに自然気胸を合併することが知られており、深津らは4例[71]、筆者らは2例の自然気胸を呈した症例を報告している。本症の自然気胸の特徴は自覚症状が軽く偶然発見されることが多いことである。筆者は、これは肺が破れても胸廓運動が小さいため漏出する空気

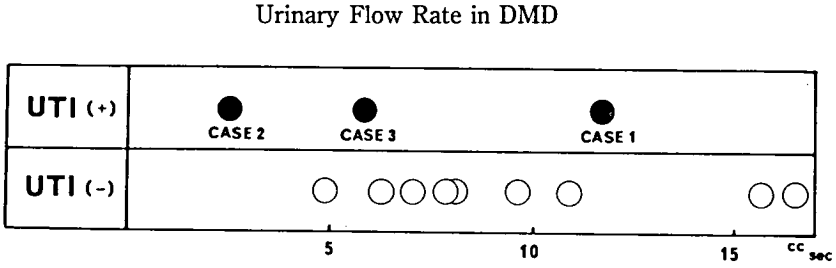


図9．高卒後患者で測定した排尿率。正常では20cc/sec程度であるがDMD患者では低下がみられる。特に上段の尿路感染症を伴なう患者では排尿率が低下が著しい。（case 1は尿路結石を伴っていた。）

が少しづつたまるためではないかと推論している。自覚症状がなく、突然チアノーゼ、呼吸困難で発症する場合もある。このように発見された時はすでに長期間経過しているため、保存的療法だけでは治癒は望めず胸腔内への長期間ドレーン留置が必要である。

7．頑癬

本症では一日中車椅子で暮らすため通気性が悪く、入浴も自由に出来ないため陰部が不潔になり頑癬を合併する場合が多いと考えられているが、この他にDMDの皮膚に何らかの障害が存在する可能性も否定は出来ず詳細は不明である。特に夏期には増悪する。陰部の清潔に留意し、下着の交換や入浴回数の増量に心がけるべきである。治療には抗真菌剤を使用する。

8．骨折

DMDでは筋力低下のため骨の二次性萎縮を来たし骨折が起きやすい準備状態になっており、約10%の患者が何らかの骨折を経験している。井上らの調査では、13歳頃に多く大腿部顆上骨折が8割を占めており、歩行中よりも坐位バランスを崩した場合に多いという[72]。

9．その他の合併症

本症では包茎をみる場合が多く嵌頓包茎が時々みられる。嵌頓包茎は包皮口部がゴムバンドをかけた様に冠状溝をしめつけて包皮が復帰しなくなった状態をいう。これは包茎の包皮を無理に翻転した為起こることが多い。発見がおくれなければ徒手整復可能である。亀頭を押しながら包皮を伸ばして包皮口を亀頭上を越えて整復すればよい。

〔文　献〕

1．Lewis, DM & Ridge, AP : The anatomy and physiology of the motor unit. In "Disorders of Voluntary Muscle." (edited by J.N. Walton), Churchill Livingstone.

Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1981, PP 1-49.

2. Rowland, LP & Layzer, RB : Muscular dystrophies and related disorders. In "Clinical Neurology." (edited by Baker, AB) Harper & Row Publishers. New York, 1971, Vol 3, Chap. 37. PP 5-6.

3. Brain & Walton, JN : Progressive muscular dystrophy. In "Diseases of the Nervous System." 7th ed. Oxford University Press, London, New York and Toronto, 1969, PP 843-851.

4. 三好和夫、岩朝勝、川井尚臣ほか：Distal Myopathyの遺伝・臨床型、自験7家系14症例とわが国文献例についての成績、臨床神経、14：963

5. Fukuyama, Y., Kawazura, M. and Haruna, H. : A Peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Paediatria Universitatis Tokyo, 4:5-8, 1960.

6. 野島元雄：進行性筋ジストロフィー症の歩行、理学療法と作業療法、2：329～336、1968.

7. 遠藤寿男：進行性筋ジフトロフィー症の筋動力学的研究、一起立歩行障害（登攀性起立、腰椎前彎増強及び尖足歩行）の解析と「バネ付下肢装具」の考案—。中部日本整災誌、10：989-1025、1967.

8. Bonsett, C. : The pseudohypertrophic muscular dystrophy pattern. In "Studies of Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy. Chapter 5., Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA 1969, PP. 39-49.

9. 石原傳幸、杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー、起立、歩行、姿勢の異常（上田、武内、豊倉編）南江堂、東京、1981、PP. 169～189.

10. 和田 昇：進行性筋ジストロフィー症に於ける脊柱変形の研究。一特に側彎を中心として一。四国医誌32：185～202、1976.

11 Wilkins, KE & Gibson, DA : The patterns of spinl deformity in Duchenne muscular dystrophy., JBJS 58A; 24-32, 1976.

12. Sibley, JA & Lehninger, AL : Aldolase in serum and tissues of tumor-bearing animals, J. Nat. Cancer Inst. 9 : 303-309, 1949.

13 Ebashi, S., Toyokura, Y., Momoi, H. & Sugita H. : High creatine phpsphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy patients. J. Biochem. (Tokyo), 46 : 103-104,1959.

14. 杉田秀夫、石浦章一：筋ジストロフィー、神経精神薬理、2：577～583、1980.

15. Sheuerbrandt, G. : Screening for the early detection of Duchenne muscular dystrophy. In "Muscular Dystrophy Research. Advances and New Trends." (edited by Angelini, C,

Danieli, GA & Fontanari, D.) ICS 527, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980, PP. 157-166.

16. 三好和夫、川井尚臣、佐々木尚子他：進行性筋ジストロフィー症の遺伝・臨床型と生化学的指標としてのクレアチン・キナーゼとミオグロビン、日本臨床、35：9～14、1981.

17. 古川哲雄、杉田秀夫：クレアチン、クレアチニン。—その数値をどう読むか—。日本臨床、29：245～249、1971.

18. 木村恒、新山喜昭、岡田和子：筋ジストロフィー症の人たちの養護のしおり。—健康と栄養—、筋ジストロフィーの療護に関する臨床社会学的研究班、1980、PP. 139～142.

19. Goodgold, J. & Eberstein, A. : Electrodiagnosis of Neuromuscular Diseases. 2nd ed. Chapter 8. Myopathy. The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1977, PP146-171.

20. Nakao, K., Kito, S., Muro, T. et al : Nervous system involvement in progressive muscular dystrophy, Proc. Aust. Ass. Neurol. 5 : 557-564, 1968.

21. 石原傳幸、井上満：Duchenne型筋ジストロフィー症の上肢神経伝導速度について、脳波と筋電図、5：65、1977.

22. 石原傳幸、井上満：Duchenne型筋ジストロフィー症の末梢神経伝導速度について、臨床神経、17：911、1977.

23. Mc Comas, AJ, Sica REP & Currie, S. : Evidence for a neural factor in muscular dystrophy. Nature (Lond.) 226 : 1263-1264, 1970.

24. Kozicka, A., Prot, J. & Wasilewski, R. : Mental retardation in patients with Duchenne progressive muscular dystrophy. J. neurol. Sci. 14 : 209-213, 1971.

25. 平瀬努、内野誠、吉田理他：著明な大脳皮質萎縮を伴ったDuchenne型筋ジストロフィーの兄弟例、神経内科、18：393～395、1983.

26. 福山幸夫、大澤真木子、中田恵久子他：筋ジストロフィー症の頭部コンピューター断層撮影所見、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（班長：祖父江逸郎）昭和55年度研究成果報告書、1981、PP. 176～183.

27. Blucke, JAL & Baert, AL : Clinical and Radiological Aspects of Myopathies. CT Scanning. EMG. Radioisotopes. Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, New York, 1982.

28. 習田敬一、河野慶三：心理障害、生活指導の研究、厚生省心身障害研究、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和50年度研究成果報告書、1976、PP. 72～74.

29. Nonaka, I., Takagi, A. & Sugita, H. : The significance of type 2C muscle fibers in Duchenne muscular dystrophy. Muscle & Nerve, 4 : 326-333, 1981.

30. 埜中征哉、杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症の筋病理、—Opaque線維を中心として—。神経研究の進歩、24：718～728、1980.

31. Schmalbruch, H. : Contracture knots in normal and diseased human muscle fibers. Brain, 96 : 637-645, 1973.

32. 豊倉康夫、古川哲雄：進行性筋ジストロフィー症に関する古典から、筋肉病学（豊倉、里吉編）、南江堂、1973、PP．363～386.

33. 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。Duchenne型DMP 60剖検例の検討、四国医誌、31：295～310、1975.

34. 井上満、花田徹野、石原傳幸他：進行性筋ジストロフィーの心筋病理所見、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィーの臨床病態および疫学的研究（班長、祖父江逸郎）、昭和55年度研究成果報告書、1981、PP．294～296.

35. 石原傳幸、井上満、埜中征哉他：横隔膜筋にCore構造と認めたDuclenne型筋ジストロフィーの1例、神経内科、12：495～497、1980.

36. 石原傳幸、杉田秀夫、埜中征哉他：Duchenne型筋ジストロフィーにおける呼吸筋の組織化学的検討、第24回日本神経学会総会：1983、京都.

37. 桧沢一夫、伊井邦雄、森住啓：進行性筋ジストロフィー症における肺病変、および消化管平滑筋の変化。—20剖検例の病理組織学的検索—。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55年度研究成果報告書、1981、PP、313～320.

38. Bevans, M.: Changes in the musculature of the gastro-intestinal tract and in the myocardium in progressive muscular dystrophy. Arch. Path. 40 : 225-238, 1945.

39. Dubowitz, V : The muscular dystrophies. In 〝Muscle Disorders in Childhood〞, W.B. Saunders. London, Philadelphia, Tronto, 1978, PP 32.

40. 林活次、杉浦浩、花之内基夫：進行性筋ジストロフィー（DMD）における膵臓の病理組織学的検索、厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究報告書、1982、PP．294～300.

41. Rosman, NP & Kakulas, B. : Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study. Brain, 89: 769-788, 1966.

42. Dubowitz, V. & Crome, L. : The central nervous system in Duchenne muscular dystrophy. Brain, 92 : 805-808, 1969.

43. 村上俊一、飯田政雄：Duchenne型DMPにおける中枢神経病変。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、1979、PP．187～192.

44. 向山昌邦、桧沢一夫、林活次：筋ジストロフィー症剖検登録票の集計報告、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。
45. Bonsett, CA : The pseudohypertrophic muscular dystrophy pattern, Part 1. In 〝Studies of pseudohypertrophic muscular dystrophy.〞 Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA, 1969, PP. 29-38.
46. 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.
47. 上田敏、間嶋満、大川弥生：下肢機の経過とその評価。—disability stageの再検討を中心に—。総合リハビリテーション、11：253～257、1983。
48. 三吉野産治：進行性筋ジストロフィー。小児内科、12：2561～2566、1980.
49. Perloff, JK, de Leon, AC & O, Doherty, D. : The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. Circulation 33 : 625-684, 1966.
50. 田村武司：私信、1983.
51. Ronan, Jr., JA, Perloff, JK, Bowen, PJ et al. : The vectorcardiogram in Duchenne's Progressive muscular dystrophy. Am. Heart J. 84 : 588-596, 1972.
52. 谷村英彦、石部義孝、奥村満磨他：進行性筋ジストロフィー症（Duchenne型）のベクトル心電図。心臓8：1209～1216、1976.
53. Ishikawa, K., Yanagisawa, A., Ishihara, T. et al. : Sequential changes of orthogonal electrocardiograms in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Am. Heart J. 98 : 73-82, 1979.
54. Kovic, RB, Fogelman, AM, Abbasi, AS et al. : Echocardiographic evaluation of posterior left ventricular wall motion in muscular dystrophy. Circulation 52 : 447-454, 1975.
55. Ahmad, M.. Sanderson, JE, Dubowitz, V. et al. : Echocardiographic assessment of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. Brit. Heart J. 40 : 734-740, 1978.
56. Ishikawa, K., Kanemitsu, H., Ishihara, T. et al. : Echocardiographic study of the Duchenne type of progressive muscular dystrophy. Jap. Circ. J. 45 : 295-301, 1981.
57. Sanyal, SK, Leung, RKF, Tierney, RC et al : Mitral valve prolapse in children with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Pediatrics 63 : 116-123, 1979.
58. 平田俊吉、四倉正之、平田二紀代他：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症に高頻度に認められた僧房弁異常運動について。J. Cardiography 10 : 1061-1070, 1980.
59. 三吉野産治、松岡輝樹、矢永尚士他：DMD患児24時間心電図とその経過。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54年度研究成果報告書、1980、PP. 166～169.

60. 西原重剛、三吉野産治、矢永尚士：進行性筋ジストロフィー症の長時間心電図記録法による検討。厚生省心身障害研究。進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和52年度研究成果報告書、1978、PP．77～78.

61. 桧沢一夫、野村日出夫：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の刺激伝導系の病理組織学的研究。厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、昭和55年度研究成果報告書、1981、PP．297～302.

62. Gailani, s., Danowski, TS & Fisher, DS : Muscular dystrophy. Catheterization studies indicating latent congestive heart failure. Circulation 17 : 583-588, 1958.

63. Lisan, P., Imbriglia, J. & Likoff, W. : Myocardial disease associated with progresiive muscular dystrophy. (A report of 2 cases). Am. Heart J. 57 : 913-920, 1959.

64. Perloff, JK, Roberts, WC, de Leon Jr, AC et al : The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. Am. J. Med. 42 : 179-188, 1967.

65. Wahi, PL, Bhargava, KC & Mohindra, S. : Cardiorespiratory changes in progressive muscular dystrophy. Brit. Heart J. : 533-537, 1971.

66. 三吉野産治：進行性筋ジストロフィー症の合併症とその管理。小児看護6 ：56～62、1983.

67. 井上満、石原傳幸、田村武司他：筋ジストロフィー症における胃拡張の成因について。厚生省神経疾患研究委託費。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究。昭和54年度研究成果報告書、1980、PP．265～267.

68. 乗松克政、中島洋明、谷口博康他：進行性筋ジストロフィー症の膵機能について。厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、昭和54年度研究成果報告書、1980、PP．270～276.

69. 林活次、杉浦浩、花之内基夫：進行性筋ジストロフィー（DMD）における膵臓の病理組織学的検索。厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究報告書。1982、PP．294～300.

70. 井上満、石原傳幸、吉村正也他：筋ジストロフィーにおける尿路感染症について。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56年度研究成果報告書、1982、PP．199～201.

71. 深津要、陸重雄、小長谷正明他：進行性筋ジストロフィー症患者における自然気胸の発生について。厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、昭和55年度研究成果報告書、1981、PP．220～223.

72. 井上満、窪田冊子、大野美佐子他：DMD児の骨折予防に関する看護研究、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究。昭和53年度研究成果報告書、1979、PP．256～257.

Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸不全

国立療養所川棚病院

松　尾　宗　祐

Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸不全

国立療養所川棚病院　　松尾宗祐

I　筋ジストロフィー症Duchenne型の呼吸不全の成因

筋ジストロフィー症のなかで一番多いDuchenne型（以下DMD症と略す）は最も重症であり、下肢から全身に及ぶ骨格筋の進行性筋原性萎縮が主軸となり、症候的には幼児期に発症し、まず尖足が現われ、次いで歩行障害・脊柱側彎・不良肢位・体位をきたし、ついには高度な運動障害に陥り、病状進行の終末は呼吸不全により死亡する。

このDMD症の呼吸不全を理解するためには、その呼吸機能障害がどのような機構により紹来されるのか知ることが重要である。

呼吸器及び呼吸運動制御系の呼吸中枢から胸郭・肺にいたる過程は、呼吸中枢（延髄）→脊髄前角→脊髄神経→呼吸筋→胸郭・肺へといたる。この過程のなかでDMD症の呼吸機能障害は、呼吸筋の筋原性萎縮によるものである。

DMD症の呼吸不全は、肺に障害がなく呼吸運動を制御する系列の呼吸筋の筋原性萎縮による換気量の低下が、そのガス交換の障害に関与している。したがって肺胞低換気がDMD症呼吸不全の本態である。

II　呼吸不全の分類

1　呼吸不全の分類とDMD症呼吸不全の位置

呼吸不全の診断基準については、厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班（班長横山哲朗教授）では、昭和56年度研究業績に次のように明記してある。

I室内空気吸入時の動脈血O_2分圧が60 TORR以下となる呼吸障害、またはそれに相当する呼吸障害を呈する異常状態を呼吸不全と診断する。

II呼吸不全を動脈血CO_2分圧が45 TORRを越えて異常高値を呈するものと然らざるものとに分類する。

III慢性呼吸不全とは呼吸不全の状態が少くとも1ケ月間持続するものをいう。

呼吸不全をこのように動脈血CO_2分圧によって分類することは、呼吸不全の動態を考察するうえにも、その対策を構ずるうえにも重要である。

Croftonも呼吸不全を

Respiratory failure

with low PaO_2 and normal or low $PaCO_2$

Respiratory failure

with low PaO_2 and raised $PaCO_2$

と動脈血 CO_2 分圧によって分類している。

DMD症における呼吸不全は、PaO_2 の低下、$PaCO_2$ が上昇する肺胞低換気がその本態であり後者に分類される。

2　呼吸不全のstage分類

DMD症の慢性進行性の経過のなかで、呼吸筋力低下の程度を充分に把握し、そのstage分類をおこなうことは、これら呼吸不全の予防ならびに対策上重要である。

1）呼吸筋力低下よりみるCampbellの分類

呼吸筋としては、いわゆる胸郭を形成し直接的に呼吸運動に関与する筋と、間接的に関与する筋に大別されるが、呼吸筋全体の機能的重症度についてCampbellは次の3段階に分類している。

Ⅰ度—換気予備能力を低下せしめない筋力低下

呼吸筋の予備能力が大きいために、筋力低下があっても臨床的に肺機能検査上、換気障害として把握しがたいもの

Ⅱ度—換気予備能力を減少せしめるが、安静時換気障害を起こさない筋力低下

努力性呼吸あるいは咳などの場合、呼出力および呼気量の減少がみられる。したがって肺活量（VC）、深吸気量（IC）、予備呼気量（ERV）、最大換気量（MVV）、全肺気量（TLC）などの減少及び努力性呼気・吸気圧の減少が認められるが、換気量は減少しない。

Ⅲ度—安静時換気障害をおこす筋力低下

安静時においても呼吸数の増加、浅い呼吸がみられ、上記の肺気量の著明な減少、換気量の減少を認める。また動脈血ガス分析では PaO_2 の低下、$PaCO_2$ の上昇がみられる。

これはDMD症の筋力低下の病状把握に容易であり有用である。

2）中島のDMD症呼吸不全のstage分類

中島らは、表1に示すようにDMD症の呼吸不全について、そのstageを4期に分類している。

これをCampbellの分類と比較すると、Campbellの分類Ⅲ度（呼吸不全期）を更に臨床症状、換気量、血液ガスの成績を加えて、呼吸不全初期（Ⅱ期）、呼吸不全末期（Ⅲ期）に分けたものであり、筋ジストロフィー症患児の呼吸障害の実状にマッチしたものであり、その呼吸不全対策に看護に有用なstage分類である。

しかし、DMD症の末期において中島の呼吸不全分類Ⅰ期（潜在性呼吸不全）よりⅡ期にかけての時期に、PaO_2 が60 TORR以下の呼吸不全とされないにも拘らず、$PaCO_2$ が46 TORR以上になる症例が多数みられる。即ち前述の呼吸不全の定義を逸脱してくる PaO_2 61～74 TORRグループの症例を準呼吸不全としてとらえ、十分に観察検討しておくべき必要がある。

表1　DMDの呼吸不全のステージ分類

1期（潜在性呼吸不全）
易疲労感
%VC　30～40%
1回換気量　200ml前後
血液ガス分析　正常

Ⅱ期　呼吸不全期（初期）
早朝時の頭重感、チアノーゼ
右心不全（頸静脈怒張、
Ⅱ誘導P波の増強）
%VC　20%以下
1回換気量　150～200ml
血液ガス分析　正常下限～軽度異常（pHは正常）

Ⅲ期　呼吸不全（末期）
傾眠、昏迷、下顎呼吸、チアノーゼ
1回換気量　150ml以下
血液ガス分析　PO_2↓、PCO_2↑で、明らかな呼吸性アチドージスを呈す

Ⅳ期　急性増悪期
喘鳴、咳嗽、チアノーゼ、冷汗、喀痰、呼吸困難
（感染、誤飲等により誘発）

動脈血が正常値の状態から呼吸不全へ直接に進展する、いわゆる急性呼吸不全を除いて、準呼吸不全という病態が呼吸不全の前駆状態であるとすれば、今後更に準呼吸不全の病態（臨床病態、血液ガスなど）を明かにすることが呼吸不全の治療看護のスタートになるものであろう。

（※　mmHg≒TORR）

Ⅲ　DMD症における呼吸機能障害

呼吸筋力低下による呼吸機能障害を把握するためには、換気機能・血液ガスを測定することが第一である。

自験例55例について肺機能を経年的に観察し、その間に23例の死亡例があり、これらの症例も加えてDMD症における呼吸機能障害の病態について述べる。

1　死亡例の死亡原因ならびに身体的背景

1）死亡原因

死亡例23例の死亡原因について表2に示した。病勢進行による死亡を呼吸不全としたもの（以下呼吸不全群と略）11例（47.8%）、気道感染など肺病変による呼吸不全死亡（以下気道感染群と略）7例（30.4%）、心不全としたもの（以下心不全群と略）5例（21.7%）で、呼吸器系異常による呼吸不全死亡例は18例（78.2%）で、DMD症死亡原因の80%は、臨床的には呼吸不全

とけてとらえられている。(表2)

表 2　死亡例の死因別分類

区分 / 年令	呼吸不全群 (11例)	気道感染群 (7例)	心不全群 (5例)
～15	1/11 (9.1%)	4/7 (57.1%)	3/5 (60.0%)
16～20	4/11 (36.4%)	3/7 (42.9%)	2/5 (40.0%)
21～	6/11 (54.5%)	0/7 (0.0%)	0/5 (0.0%)
計	11/23 (47.8%)	7/23 (30.4%)	5/23 (21.7%)

2) 死亡例の身体的背景

呼吸筋の筋原性萎縮により換気機能は低下するが、その他の身体的背景について死因別に検討したのが表3である。この成績から病状の進行とともに骨格筋の筋萎縮は、体重の減少、ADLの低下、脊柱側彎の増強をきたし、その結果高度の運動障害に陥り、更に換気量が低下し、ついには呼吸不全に至る(表3)。

表3　DMD死亡例の身的背景

	年　令	身　長 (m)	体　重 (kg)	ADL	側　彎	CTR
呼吸不全群	22.1±4.0	1.53±0.06	22.5±4.3	5.2±5.0	33.5±15.3	0.44±0.06
気道感染群	15.3±2.1	1.48±0.08	25.4±7.7	7.4±5.6	16.9±13.8	0.42±0.07
心不全群	14.6±2.6	1.53±0.11	28.1±7.0	27.8± 27	9.0±6.0	0.59±0.09

2　肺機能

自験例55例を障害度(和式生活用)により8群に分け検討した肺機能成績を表4に示した。

1) 肺気量分画

障害度Ⅰ—Ⅳ度群(歩行可能群)は%VC、%MVVなど各成績ともほぼ正常であり、Campbellの分類のⅠ度に相当する。

Ⅴ—Ⅷ度群(歩行不能群)は障害度が進むほど%VC, %MVVが低下し、換気量(VE)はⅧ度群(bed patient)で有意に低下するが、正常値内に保たれ、Campbellの分類のⅡ度に相当する。

表4　障害度と肺機能

指標＼障害度	Ⅰ—Ⅳ度 17例	Ⅴ度 15例	Ⅵ度 13例	Ⅶ度 6例	Ⅷ度 4例
年　令　(才)	10.5± 2.5	12.7± 3.5	18.4± 3.5	16.0± 5.1	20.3± 1.5
胸椎側彎(度)	4.6± 6.1	8.9± 8.2	16.2± 9.0	18.2±12.2	42.3± 5.8
%VC　(%)	75.2±12.2	61.2±13.3	50.4±10.6	37.5±16.2	26.8±12.4
$FEV_{1.0}$%(%)	98.4± 3.3	98.6± 3.7	98.3± 3.6	97.8± 4.7	100.0± 0
%MVV (%)	72.4±13.5	59.9±18.7	51.2±13.4	35.7± 8.9	31.0± 5.1
IC/VC (%)	68.7± 4.3	65.1± 4.4	65.2± 4.9	68.8± 6.9	75.8± 2.6
IC/ERV	2.21±0.38	1.91±0.31	1.93±0.39	2.36±0.80	3.23±0.82
V_E (L/min)	8.2± 1.0	7.7± 1.5	8.9± 1.5	6.9± 1.8	4.9± 1.1

深吸気量・肺活量比（IC/VC%）、深吸気量・予備呼気量比（IC/ERV）は、Ⅰ—Ⅳ度群の略正常値よりⅤ—Ⅵ度群で低下、Ⅶ度群では正常値となり、Ⅷ度群では逆に上昇する。この比の低下は呼気より吸気の障害が強いことを示す。すなわち、障害度の進行とともに早期に吸気の障害（深吸気量の減少）が認められ、それから呼気の障害（予備呼気量の減少）が加わってくる（表4）。

2）換気機能を規制する因子

呼吸筋を含む骨格筋の萎縮により、脊柱側彎・胸郭変形・不良肢位・体位をきたしついには高度の運動障害に陥る。これらの変形が換気機能へ及ぼす影響について、DMD症換気機能障害の指標として最も適切である%VCとの関係を検討した（図1、2、3）。

ADL、障害度、脊柱側彎との間に、図1、2、3、に示したようにいずれも有意相関があり、脊柱側彎、不良肢位本体は胸郭可動性の制限をきたし、更に換気量を低下させる。慢性経過の過程で不良肢位体位の予防・矯正を計り、胸郭可動性を維持させることが重要である。

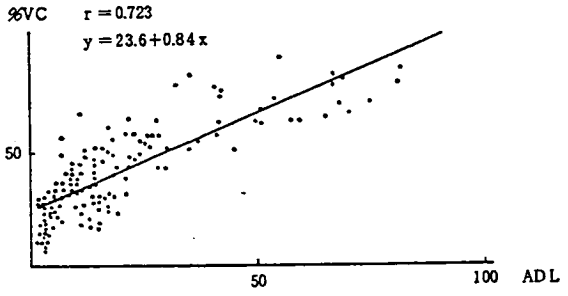
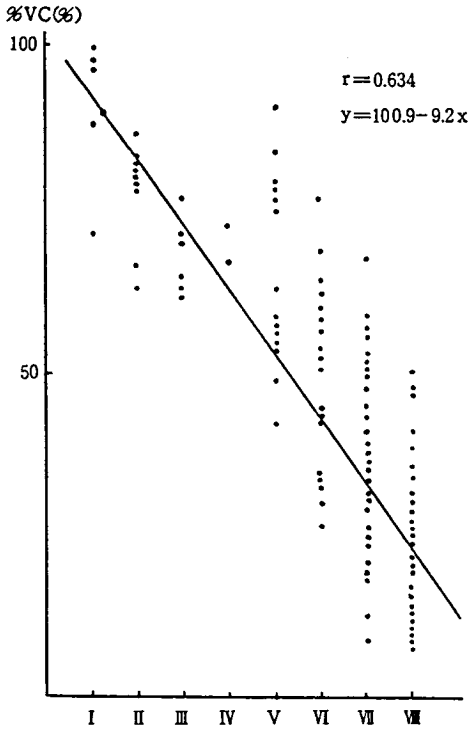


図1　%VCとADLの相関



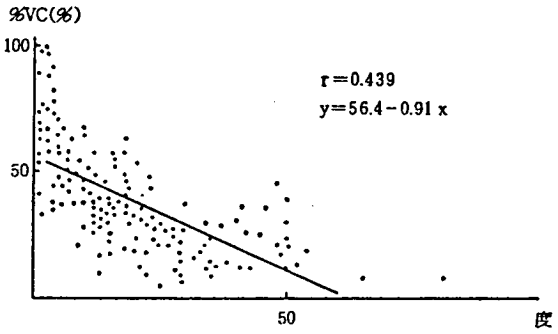


図3　%VCと脊柱側彎の相関

図2　%VCと障害度の相関

3）死亡例の肺気量分画

死亡例について、死亡の約8ケ月から1年前に測定された肺機能成績を死因別に表5に示した。

呼吸不全群の肺機能は、肺活量（VC）0.33±0.09ℓ、肺活量比（%VC）11.7±3.5%、1回換気量（VT）0.29±0.08ℓで、気道感染群・心不全群に比べ有意に低下し、又1回換気量と肺活量との間に差がみられない。呼吸数は30.7±4.9回／分と他群に比べ有意に増加している。

表5　死亡例の換気機能（前回測定）

	f	VT(ℓ)	VE (ℓ/min)	VC(ℓ)	%VC	FEV 1.0%
呼吸不全群	30.7±4.9	0.29±0.08	8.6±2.0	0.33±0.09	11.7±3.5	97.6±3.6
気道感染群	20.9±2.8	0.45±0.04	9.3±0.63	0.67±0.23	25.5±7.4	95.7±2.8
心不全群	19.4±1.3	0.48±0.06	9.2±1.1	0.96±0.38	36.0±23.9	98.6±1.6

分時換気量（VE）は、各群とも正常値内にある。

これらの成績から呼吸不全群は肺活量を1回換気量とする呼吸に加えて、呼吸数の増加により分時換気量を維持する予備能力の欠如した換気機能を示した。

4）血液ガス成績

障害度別に血液ガス成績を表6に示した。血液ガス成績は肺気量、最大換気量が低下しても、呼吸数の増加により分時換気量を維持する代償が働いている間は、略正常値に保たれるが、障害度の進行とともに$PaCO_2$は上昇の傾向があり、Ⅰ—Ⅳ度群の$PaCO_2$の低値は幼児期の血液ガス採取時にみられる苦痛・不安によるhyperventilationの結果である。障害度が進み呼吸筋力低下が軽い時は、かえって一過性のalkalosisとなる。呼吸器感染症、身体的、精神的負担、病状の進行などの原因で代償がくずれ肺胞低換気に陥った時、$PaCO_2$の上昇、PaO_2が低下し呼吸性acidosisへと移行する。

表6　障害度と血液ガス

障害度 / 指標	Ⅰ—Ⅳ度 17例	Ⅴ度 15例	Ⅵ度 13例	Ⅶ度 6例	Ⅷ度 4例
pH	7.41±0.03	7.40±0.02	7.40±0.01	7.40±0.03	7.38±0.01
PaO_2 (mmHg)	90.2±5.8	83.5±6.1	80.8±5.5	76.3±3.8	73.3±4.5
$PaCO_2$ (mmHg)	36.8±1.3	37.9±2.2	37.5±1.4	37.3±1.0	40.3±2.2
A—aDO_2 (mmHg)	15.5±5.4	20.8±6.2	24.1±4.7	28.6±3.6	28.4±6.7
SaO_2(%)	96.4±1.2	95.5±1.2	95.1±0.7	94.4±1.4	93.6±1.0

5）死亡例の血液ガス成績

死因別に血液ガス成績をみると、呼吸不全群、気道感染群とも全例$PaCO_2$の上昇、PaO_2の低下、pHの低下するrespiratory acidosisの症例である（表7）。

心不全群は、ほぼ正常値内に保たれる。

表7　死亡例の血液ガス（死亡時）

	pH	PaO_2	$PaCO_2$	$AaDO_2$
呼吸不全群	7.233±0.031	46.8±4.2	77.9±3.9	10.1±1.61
気道感染群	7.268±0.044	50.2±10.8	65.3±11.1	20.8±3.2
心不全群	7.392±0.027	79.1±3.7	42.5±4.9	19.7±2.3

血液ガスの変化は、呼吸数の増加により分時換気量を維持する代償が働いている間は、病状がかなり進展しても変動がみられず、むしろ呼吸不全発症の指標となる。又換気量の指標である$PaCO_2$の変動が重要である。

3　運動負荷と換気・血液ガスの応答

呼吸筋力が低下したDMD症患児の運動負荷に対する換気・血液ガスの動態について検討をおこなった。これは、DMD症の患児に対し、学校教育やできるだけ生きがいのある生活をさせるように努め、一方では筋力低下を防ぐため、又不良肢位体位の矯正のためrehabilitationが行こなわれている。これらの療育生活のなかで、様々な形で、いわゆる身体的・精神的なload（負荷）が患児にかかっているが、どの程度のloadをどの程度の肺機能障害児まで compensation（代償）できるのか、すなわちどの時期からどの程度のloadが load-compensationを凌駕するのかを示唆するものである。

患児は歩行を含めた運動障害があるため、年令・体重を考慮した一定の運動負荷を与えることができない。そこで患児の障害度に合わせた坐位からの立上り、いざり歩行などの運動を負荷し、その前後の脈拍の20%内外の増加を目安として負荷量を決め、16例について運動負荷試験を行った。

測定項目は、負荷前並びに負荷直後にSpirometerによる換気量の測定、負荷前と直後、5、10、15分後にそれぞれ動脈血ガスの測定を行った。

換気量の深さ（VT）と呼吸数（f）の安静時から運動負荷直後への変動を定量的に表現するためf/V_Tを計算し△f/VTとして表わした。△f/VTが高値を取るもの程速く浅い呼吸に変ったことが表現される。対象児を%VCで区分し、%VC＞60%群（9例）　60%＞%VC＞40%群（7例）に区分しその成績を、又経時的動脈血ガスの変動を表8に示した（表8）。

1）換気諸量の動態

呼吸数（f）は運動負荷後60%〉%VC＞40%群で有意に増加した。

分時換気量（VE）は運動負荷により両群ともそれぞれ有意に増加した。

f/VTは運動負荷により%VC＞60%群では、有意に低下した。

これらの結果から、%VC＞60%群では運動負荷による分時換気量の増加を、呼吸数の増加でなく1回換気量（VT）を増す遅く深い呼吸様式によって、60%＞%VC＞40%群では、1回換気量の増加より呼吸数を増加する速く浅い呼吸様式によって維持することが判かる。

2）血液ガスの動態

pHは運動負荷により60%＞%VC＞40%群で有意に低下した。

$PaCO_2$は運動負荷後 60%＞%VC＞40%群で有意の上昇がみられた。

PaO_2は運動負荷により60%＞%VC＞40%群で有意に低下した。

表8　運動負荷試験成績

指標＼区分		%VC＞60%群 9例	60%＞%VC＞40%群 7例
Puls	R	85.4± 6.4	83.8± 9.9
	E	100.0± 6.5	99.7+13.2
f	R	21.7± 3.5	20.4± 4.3
	E	24.6± 5.1	26.7± 4.7
V_T (L)	R	0.57±0.17	0.60±0.16
	E	0.78±0.18	0.74±0.24
V_E (L/min)	R	12.4± 3.8	11.7± 2.2
	E	19.1± 5.2	18.4± 4.5
f/V_T	R	40.1±12.1	38.6±17.9
	E	32.5± 8.9	40.8±18.9
pH	R	7.41±0.11	7.39±0.09
	E	7.39±0.11	7.33±0.06
PaO_2(mmHg)	R	88.1± 4.0	80.1± 4.2
	E	90.9± 4.2	73.3± 8.6
$PaCO_2$(mmHg)	R	38.0± 0.9	39.0± 1.9
	E	40.2± 1.9	43.4± 3.3
$A\text{-}aDO_2$ (mmHg)	R	16.2± 4.2	22.9± 3.1
	E	10.8± 4.2	24.6± 5.5
SaO_2(%)	R	96.2± 1.4	94.9± 1.5
	E	96.3± 1.3	92.3± 3.0

（R…安静時　E…運動負荷）

安静時より運動負荷後のf/VTの変化分と動脈血PaO_2および$PaCO_2$の変化との関係を図4、5、6に示した。△f/VTとPaO_2の間に有意の逆相関があり、△f/VTと$PaCO_2$の間に有意の順相関があり、運動負荷により浅く速い呼吸に変化するもの程$PaCO_2$が上昇し、PaO_2が低下した。

運動負荷により浅く速い呼吸様式に変化する60%＞%VC＞40%群の運動負荷後の換気・血液ガスの応答は、運動負荷に対応する呼吸中枢刺激に答えられない呼吸筋力の低下を表わしているものであり、換気に用いられる筋の仕事量は最もエネルギーを消費する pattern をとっている（図4、5、6、）。

4　DMD症呼吸機能障害のまとめ

経年的に観察し得たDMD症の肺機能・血液ガス成績並びに運動負荷試験等の成績から、DMD症呼吸機能障害の病態は下記のように要約される。

1）DMD症の肺機能障害は、病状の進行にともなう胸郭を形成する呼吸筋の筋力低下による換気機能の低下であり、はじめは吸気筋力の低下、深吸気量の減少が認められ、それから呼気筋力の低下、予備呼気量が減少する。末期は肺活量を1回換気量とする呼吸に加え、呼吸数の増加により分時換気量を維持するという予備能力の全く欠如した呼吸がみられ、終末は呼吸不全（肺

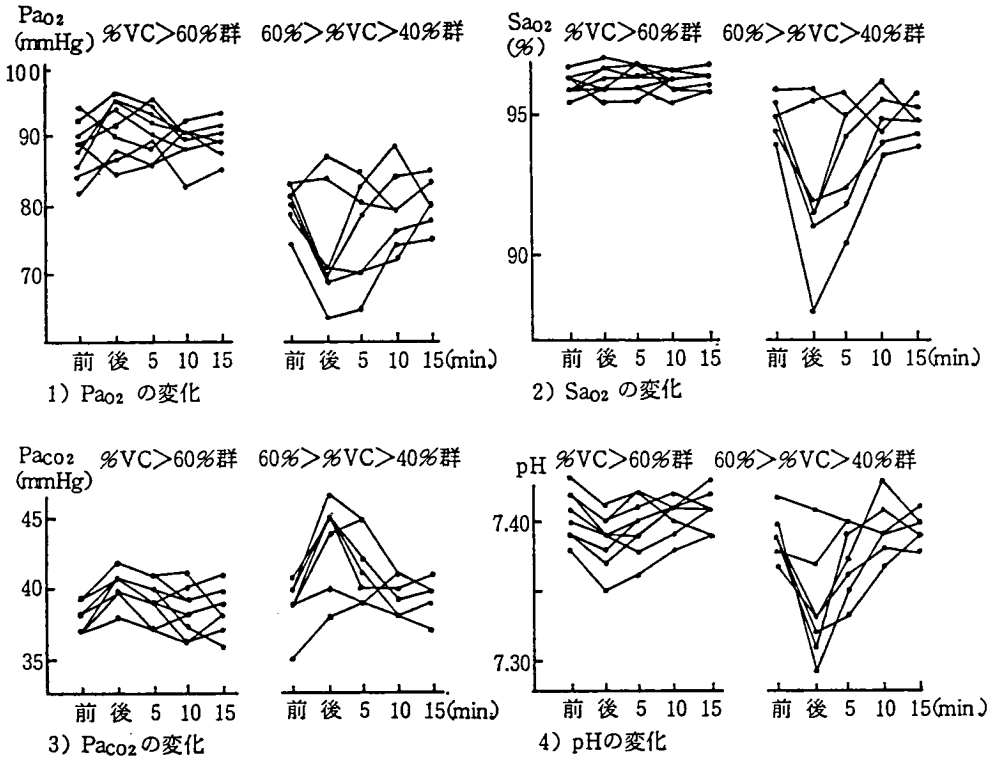


図4　動脈血ガスの経時変化

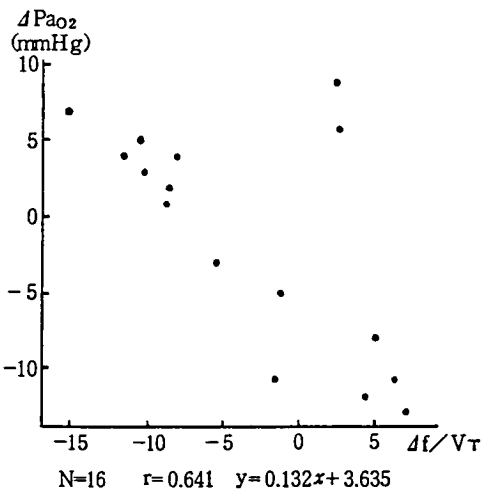


図5　△f/V_T と PaO_2 の関係

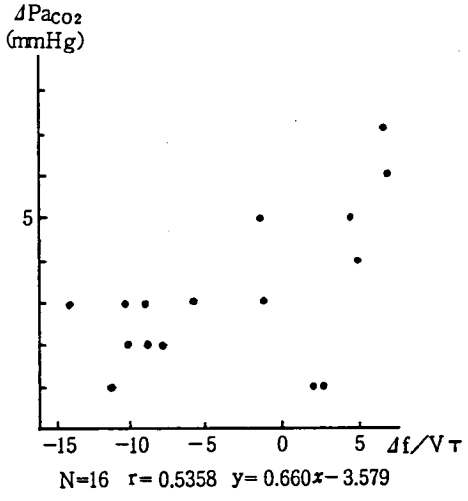


図6　△f/V_T と $PaCO_2$ の関係

胞低換気）に至る。

運動負荷試験の成績から、60%＞%VC＞40%群の運動負荷に対応する呼吸様式（負荷に対し、浅く速い呼吸様式)は、換気に用いられる呼吸筋の仕事量の最もエネルギーを消費する仕事様式であり、呼吸筋の萎縮しているDMD症においては、筋の疲労をきたしやすく、容易に呼吸不全へ移行することが推測される。

2）全身に及ぶ骨格筋の筋原性萎縮は、脊柱側彎、不良肢位・体位となり、著しい運動障害をきたし胸郭運動が制限され、換気量は更に低下する。

3）血液ガスの面からは、換気量の低下を呼吸数の増加により分時換気量を維持する代償が働いている間は、著しい異常が認められないが、代償がくずれ換気量が低下すると呼吸不全へ至る。換気量の表現である$PaCO_2$の変動は、DMD症呼吸不全発症の、又呼吸管理の際のその効果判定の指標となる。

4）DMD症呼吸不全の呼吸管理にあたり、呼吸不全の前段階としての準呼吸不全をどのように規定したらよいのか、すなわち%VCの値を、$PaCO_2$の値を、PaO_2の値をどの位置に規定するのか、これを規定することがDMD症呼吸不全における呼吸管理のスタートになるものと考えられる。

各検査の成績から準呼吸不全の基準を%VCと血液ガスの面から次のように推測する。

%VC：30%＞ %VC＞20%

PaO_2：74mmHg＞ PaO_2＞ 60mmHg

$PaCO_2$：59mmHg＞ $PaCO_2 \geq$ 45mmHg

Ⅳ　DMD症呼吸不全の対策

1　基本的な考え方

1）DMD症の呼吸機能障害は、慢性進行性不可逆性の呼吸筋力低下によるものであり、肺胞低換気による呼吸不全はその終末像である。

2）疾病経過が終末に進むにしたがい、嚥下困難などによる誤飲の結果、気道感染や気道閉塞などの急性増悪をきたし死亡する症例がみられる。

3）DMD症における呼吸不全を惹き起す場合として、(1) 肺病変による呼吸不全（急性増悪)、(2) 肺胞低換気による呼吸不全（終末像）の2つに大別して考える必要がある。

終末像としての肺胞低換気による呼吸不全に対し人工呼吸器の装着は、絶対適応であるがそれからの離脱は全く期待できず、長期に亘り患者自身やその家族への精神的・経済的負担が問題となるので、あらかじめ考慮しておかねばならない。一方人工呼吸器からの離脱や回復の可能性を有する急性増悪による呼吸不全に対しては、人工呼吸器などによる積極的な治療がおこなわれね

ばならない。

以上の3点からDMD症呼吸不全に対する基本的な考え方としては、DMD症の呼吸不全は慢性進行性・不可逆性の呼吸筋力低下による呼吸障害であり、肺胞低換気はその終末像であることから、その経過の過程で気道感染や気道閉塞などによる急性増悪をできるだけ予防し、又積極的に対処し不慮の死をさけ、自然経過としての終末像を迎えさせることにある(表9)。

表9　死亡例の死因別治療

	人工呼吸	調節酸素療法	抗生物質	強心剤
呼吸不全(11例)	1/11 (9.1%)	10/11 (90.9%)	4/11 (36.4%)	6/11 (54.5%)
気道感染(7例)	6/7 (85.7%)	1/7 (14.3%)	7/7 (100.0%)	4/7 (57.1%)
心不全(5例)	0/5 0.0%)	3/5 (60.0%)	2/5 (40.0%)	5/5 (100.0%)

2　呼吸不全対策

DMD症における呼吸不全の基本対策としては、呼吸不全に陥る前の予防対策が最も重要であり、予防対策は後述されるが呼吸不全に陥った場合は直ちに呼吸管理を行こなわねばならない。

肺胞低換気による呼吸不全は、酸素の摂取、炭酸ガスの排泄の両者が障害され、酸素吸入療法は酸素の摂取は改善されるが、炭酸ガスの排泄は改善されず、両者の改善のために換気の改善が第一に行こなわれる手段である。

分時換気量(VE)、肺胞換気量(VA)、死腔換気量(VD)の間に次の関係がある。

$VE = VA + VD$

$VA = VE - VD$

この式から肺胞換気量(VA)を改善するには、

1)直接VAを増加させる(気管支拡張剤の使用、体位ドレナージなど気道の浄化を計る)

2)VEの増加を介してVAを増加させる(人工呼吸器、用手補助呼吸など機械呼吸)、

3)VDを減少させてVAを増加させる(気管切開はVDを約50%減少せしめる)などの方法があるが、その実際については、DMD症呼吸不全の治療として中島により次項で詳述される。

〔文　献〕

1) Campbell, E.J.M : The Respiratory Muscles. pp. 100, LLoyd-Luke Ltd, 1958

2）松尾宗祐他：筋ジストロフィー症Duchenne型の肺機能．医療．30, 945, 1976
3）松尾宗祐：進行性筋ジストロフィー症における呼吸不全発症の現状と、その慢性経過時の対策．医療，30, 861, 1976
4）松尾宗祐他：DMD症呼吸不全の臨床的研究（第1報）．医療，34, 343, 1980
5）松尾宗祐：筋ジストロフィー症Duchenne型死亡例の検討．厚生省呼吸不全調査研究班昭和56年度業績 28, 1982
6）松尾宗祐：筋ジストロフィー症Duchenne型における呼吸不全とその対策．医療，37, 474, 1983
7）松尾宗祐他：DMD症心肺機能障害における total O_2 delivery について．厚生省神経疾患委託研究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57年度業績報告，1983
8）宇都宮俊徳、松尾宗祐：デュシエンヌ型筋ジストロフィー症における心肺機能障害の関連性について．厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班昭和57年度業績．1983
9）藤田昌宏他：進行性筋ジストロフィー症剖検例の病理学的検討．医療，33, 245, 1979
10）井上満、花田徹野、石原傅幸他：進行性筋ジストロフィー症の心筋病理所見、厚生省神経疾患委託研究．筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学研究昭和55年度業績報告，pp 294～269. 1981
11）横山哲朗：総括報告書、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班昭和55年度研究業績 p 1～6，1981
12）Crofton J et al : Respiratory Diseases 3rd ed. Blackwell, Dxford.1981
13）Sykes MK etal : Respiratory Failure 2rd ed. BLackwell, Oxford, 1978
14）中島洋明他：Duchenne muscular dystrophy における呼吸不全の管理について．厚生省神経疾患委託研究筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究昭和56年度研究報告，P. 145, 1982
15）田村昌士他：神経筋疾患における呼吸不全とその対策．日本胸部臨床，34, 560, 1975
16）村上慶郎他：成人PMDのGlossopharyngeal Breathing (GPB)の研究．厚生省神経疾患委託研究進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究昭和51年度研究報告．p 45. 1977
17）松家豊他：進行性筋ジストロフィー症に対する肺理学療法．厚生省神経疾患委託研究筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究昭和56年度研究報告．p 173, 1983
18）Dail C.W. : 〝Glossopharyngeal Breathing〞 by paralyzed patient, California Med. 75, 217～218, 1951

Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全の治療

鹿児島大学医学部第3内科

中　島　洋　明

Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全の治療

鹿児島大学医学部第3内科
中島洋明

はじめに

Duchenne muscular dystrophy (DMD)の呼吸不全は、上田式ADLではstage 7～8の患者に発症する。呼吸障害は徐々に進行するため、一般のADLに比べ、病状の変化をとらえにくいため、呼吸不全の管理は不充分なものにならざるを得なかった。今回は、DMDの呼吸不全の主な症状と呼吸機能のdataから、4つのstageに分け、各stageに合理的に対応できる治療方法を工夫することにより、呼吸不全の管理を容易なものにした。また呼吸管理を行う上で、DMDの特有の問題や人工呼吸器の適応について述べる。

Ⅰ．呼吸不全の主要症状
Ⅱ．呼吸不全の検査項目と方法
Ⅲ．呼吸不全のstage分類
Ⅳ．呼吸不全のstage別治療方法
Ⅴ．呼吸不全の進展過程と予後
Ⅵ．呼吸不全管理上の問題点とその対策
1）．心機能障害の管理。2）CO_2ナルコーシス。
3）．O_2吸入療法。4）．かぜ症候群と上気道炎、肺炎。5）．気道確保。6）．人工呼吸器の適応とその合併症。7）．急性胃拡張症。
Ⅶ．患者、家族の心理的問題とその対策。

Ⅰ．呼吸不全の主要症状

DMDの呼吸不全は、肺胞低換気に基づく低酸素血症と高炭酸ガス血症の双方を伴って出現する（anoxia with hypercapnea）。Filleyによれば低酸素血症と炭酸ガス血症の主要症状として、低酸素血症は、頭痛、運動機能や判断の障害、昏迷・意識消失、低血圧、頻脈、チアノーゼ、血管拡張に伴う温い四肢であり、高炭酸ガス血症は、頭痛、めまい、傾眠、昏睡、冷汗、縮瞳、乳頭浮腫、高血圧、羽ばたき振戦である。高炭酸ガス血症は、脳血管を拡張させるため、頭痛をきたし、交感神経を刺激するため、冷汗、縮瞳、高血圧をきたす。DMDでは心筋変性により心筋収縮力は低下しているため、交感神経が刺激されても血圧上昇は僅かである。従って高炭酸ガス

表1．筋ジストロフィー症の呼吸不全の主症状

1．頭痛、頭重感（早朝時）	4．冷　汗
2．傾眠（朝の寝覚めが悪い）	5．全身倦怠感
3．早朝時のチアノーゼ	6．頻　脈

血症においても血圧上昇は軽度でありしかもかなり末期に出現する。

DMDにおける呼吸不全の症状は、表1に示したごとく、1）早朝時の頭痛、頭重感、2）傾眠（朝の覚醒が悪い）、3）早朝時のチアノーゼ（early morning cyanosis）を爪床部、口唇、舌の尖端部、耳介後部に認める。4）全身倦怠感判断力の低下。5）頻脈。6）冷汗であり特に1）～3）は早朝時（午前3～5時）に認め易い。これはREM睡眠に関連して、低換気や無呼吸をきたすことによると考えられている。全身倦怠感や頻脈は、心筋障害による心不全でも出現し得る。右心機能障害は、低酸素血症やアチドーシスに続発する肺血管抵抗の増大によっても増悪し、頸静脈の怒張が認められることがある（肺性心）。心電図上、II pの増高傾向は、定期的な心電図検査により見い出し易い。呼吸不全と心機能障害は、互いに呼応しながら、DMD末期の臨床症状を形成し、唾液や痰の分泌亢進も認められる。末期のDMDでは、障害されない筋肉はないと云ってよい程、あらゆる筋肉の障害をきたし、発語障害や咀嚼障害、嚥下障害も認められる。食餌摂取の低下は、低栄養をきたし易いが、低栄養は呼吸不全を更に悪化させる要因となる。最終的には、低酸素血症と高炭酸ガス血症により、身体の機能は徐々に低下し、死に至るのが自然経過である。自然経過以外に、肺炎や窒息、心機能障害により急性増悪をきたして、死の転帰をとる事も多い。

II　呼吸不全の検査項目とその方法

必要な検査項目は表2にかかげた。呼吸機能検査、胸部X線撮影、心電図は、年に1～2回の定期検査を行う。血液ガス分析は、最も重要な指標であり、1ケ月に1回の定期検査と必要に応

表2．DMDの呼吸不全の検査項目

1）．末梢血液、尿、血液生化学検査、血清電解質。

2）．呼吸機能検査

換気量（一回換気量、分時換気量）%肺活量、フローボリームカーブ。

3）．動脈血ガス分析

4）．胸部X-P、心電図

じて、随時行う。血液ガスはDMDでは、日内変動があるので、定期検査は、採血時刻を一定にしておく。血液ガス分析ができない時は、健常人の静脈血（PO_2：40 torr）と患者動脈血の色調と比較することにより、PO_2を推定する。

呼吸機能検査

spirography

普通Benedict-Roth型の呼吸計が用いられ、肺気量分画の諸量（残気量を除く）の測定と努力性呼出曲線ができる。検査は坐位で行う。知能低下の著明な例では信頼性に欠けることがあり、この場合、被検者の状態を観察して判断することが必要である。

a）. 肺活量（図1）

一回の吸入または、呼出により肺から出入し得る最大のガス量を云い、量大吸気の状態から最大呼気によって呼出されるのが普通である。性、年令、身長によって異なるので、それらを加味した予測値に対する実測値の比である%肺活量が評価に使われている。正常値は80～120%と幅があり、経過をみる場合は10%以上の変動を有意とする。よく使われるBaldwinの予測式は、

男子：肺活量ml＝［27.63－（0.112×年令）］×身長cm

女子：肺活量ml＝［21.78－（0.101×年令）］×身長cm

変形の著明なDMDにおける身長の測定は、体軸から求める方法と、左右指棘間距離を代用する方法がある。いづれも一長一短がある。前者は、身長によく対応するが、測定者によってかなり差が生ずるため、double　checkをする必要がある。後者は身長に一致する訳ではないが、相関があり、測定が容易である。

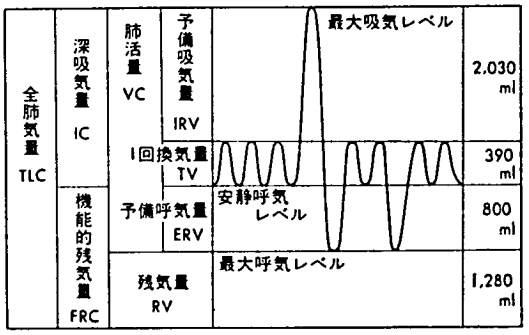


図1．肺気量分画（数字は正常値の例）

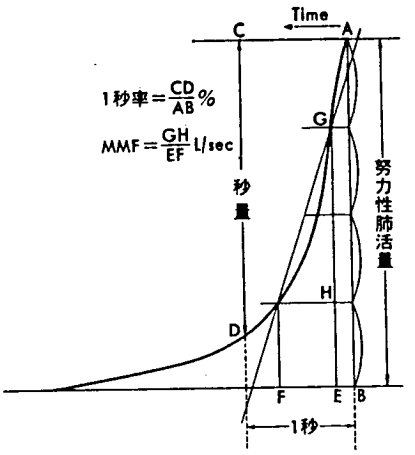


図2　努力性呼出曲線

b）．一秒率は、DMDでは、多くは正常である。最大吸気位から最大呼気位まで最大の速度で呼出したガス量を努力性肺活量（FVC）、または強制呼気量（FEV）という。FEVのうち最初の一秒で呼出される量を時限肺活量の一秒量という。一秒量（$FEV_{1.0}$）のFVCに対する比を一秒率（$FEV_{1.0}$％）と云う。

c）．一回換気量（tidal volume）

一般の呼吸機能検査は、末期の患者では困難となるので、Wrightの respirometer で測定するとよい。肺活量も測定できる。bed side でマスクをつけ、坐位もしくは臥位で測定する（写真1）。10回呼吸された平均値を一回換気量として求め、合わせて呼吸数を記載する。マスクの当て具合いや患者の恣意により、データは変動するので、一回換気量は数日間の平均値を求めるとよい。一回換気の推移を図3に示す。

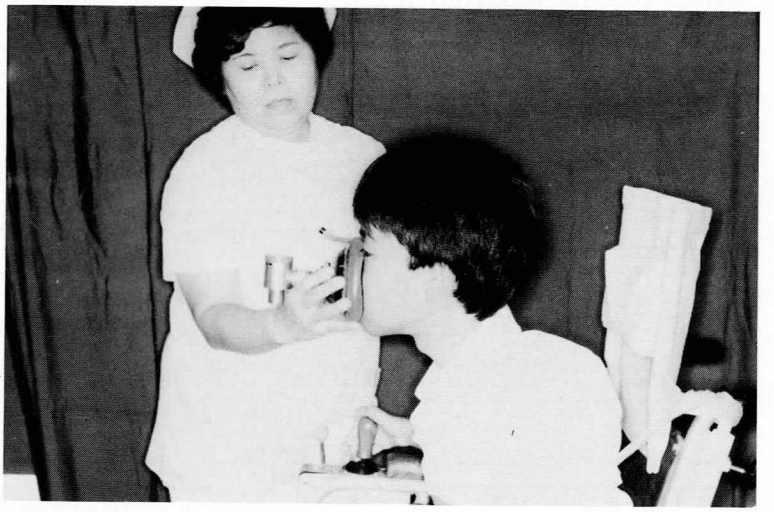


写真1．Wrighteの respirometerによる一回換気量の測定

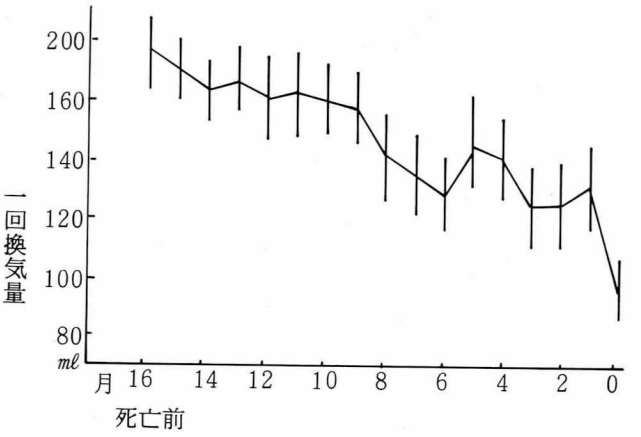


図3．一回換気量の推移

症例　DMD(S.H)、18歳で死亡。多くの例で死亡前4～5ケ月目に換気量が一時的に僅かに増加することがある。代償機転が働いているものと思われる。

動脈血ガス分析

ヘパリン処理した5 ccの注射筒を21Gの注射針を使用するが、気泡を除去しておく。氷を入れた小膿盆、ゴム栓、消毒液、沈子を用意する。大腿動脈もしくは上腕動脈より3 cc採血し、ヘパリンをよく混ぜて、氷で冷やして提出する。30分以内に測定する。

血液ガス分析値からガス交換の効率を算定し、肺実質の障害があるか否かを知るために、肺胞気動脈血O_2分圧較差（$AaDO_2$）を求めるとよい。$AaDO_2$は以下の式で簡単に求められる。

$AaDO_2 = P_AO_2 - PaO_2$ ……①

（P_AO_2：肺胞気O_2分圧、PaO_2：動脈血O_2分圧）

$$P_AO_2 = P_IO_2 - P_ACO_2 \left(F_IO_2 + \frac{1 - F_IO_2}{R}\right) \quad \cdots\cdots ②$$

（P_IO_2：吸気O_2分圧、P_ACO_2：肺胞気CO_2分圧、R：呼吸商、F_IO_2：吸気O_2濃度）

日常臥床上空気吸入時には、$F_IO_2 = 0.209$、P_B（大気圧）$= 760$ torr、$R = 0.8$、$P_ACO_2 = PaCO_2$と考えると、②の式は以下の式となる。（47：飽和水蒸気圧、ただし、37℃のとき）

$$P_AO_2 = 0.209 \times (760 - 47) - PaCO_2 \left(0.209 + \frac{1 - 0.209}{0.8}\right) = 149 - 1.2\,PaCO_2 \quad \cdots\cdots ③$$

①と③より$AaDO_2 = 149 - 1.2\,PaCO_2 - PaO_2$となる。

$AaDO_2$の正常値は、8～20 torrである。$AaDO_2$とガス分析値よりみた呼吸不全の病態像は、表3のごとくとなる。

表3．血液ガス分析と$AaDO_2$からみた換気障害の臨床的特徴
（分献[6]より一部改変して引用）

	PaO_2	$PaCO_2$	$AaDO_2$	病態像
1)	→	→	→	正　常
2)	↗	↓	→	肺胞過換気
3)	↓	↑	→	肺胞低換気
4)	↓	↑	↗	肺胞低換気＋肺実質障害
5)	↓	→	↑↑	肺実質障害

→：正常　↗：軽度上昇　↑：高　↑↑：著高　↓：低下

Ⅲ　呼吸不全のstage分類

呼吸不全をステージ別に3期に分け、急性増悪期と合わせて4型について、その臨床症状の特徴と検査成績の概略を述べる（表4）。

Ⅰ　期

表4．呼吸不全のstage分類

stage 1

1）．運動負荷による易疲労性

2）．副症状：発汗過多、腹部症状（便秘、腹部膨満、胃部不快感）を時々訴える。

3）．頻脈（90～100回／分）

4）．呼吸機能は％VCは30％前後、一回換気量は、平均200ml以下。

5）．動脈血ガス分析値は正常範囲。

stage Ⅱ

1）．早朝時の傾眠（朝の寝覚めが悪い）、頭重感、全身倦怠感、顔色不良。（Ⅱ—A）

2）．早朝のチアノーゼ（ealy morning cyanosis）や呼吸困難。（Ⅱ－B）

3）運動負荷によるチアノーゼ。（Ⅱ—B）

4）．睡眠中の下顎呼吸、鼻翼呼吸（Ⅱ—B）

5）．副症状：排便困難、腹部膨満、精神不安。早朝時の尿、便失禁。発汗過多。

6）．頻脈（110回／分以上）。呼吸数増加（25回／分以上）。

7）．心電図上Ⅱpの増高傾向

8）．呼吸機能は、％VCは20％以下。一回換気量：180ml以下

9）．動脈血ガス分析値は、明らかな異常が認められ、特にPCO_2の上昇。

stage Ⅲ

1）．傾眠：チアノーゼを日中でも認め、臥床状態となる。

2）．副症状：流涎、食欲不振、排尿・排便障害、急性胃拡張症、尿・便失禁を時々認める。発汗過多。

3）．頸静脈の怒張、心電図上のⅡpの増高、胸部X線上肺うっ血を認める。

4）．呼吸数増加（平均30回以上）血圧上昇

5）．動脈血ガス分析値で、呼吸性アチドーシスを呈する。

急性増悪期（カゼ症喉群、肺炎による場合）

1）．発熱、咳嗽、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、食欲不振

2）．動脈血ガス分析値で、PO_2低下、PCO_2は正常～上昇、$AaDO_2$の上昇を認める。

臨床症状は、運動負荷やストレスによる易疲労を認める程度である。夜間の体位変換が多くなり、6回以上は、異常と考えられる。

呼吸機能では、%VCは30%前後と著るしく低下し、一回換気量も200ml前後と減少している。動脈血ガス分析値は、正常下限にある。

呼吸不全の症状以外に、発汗過多、頻脈（90～100回/分）、腹部症状（便秘、腹満、胃部不快感を訴えるようになる。

Ⅱ　期

臨床症状は、主に早朝に出現する、朝の寝覚めが悪い。朝、うとうとする（傾眠）頭痛、倦怠感を訴え、顔色は不良であるが、日中には消失する（Ⅱ—A期）

その後、更に進行すると、早朝時（午前3～5時）に、チアノーゼを、舌尖端部、爪床部、口唇に認めるようになり（early morning cyanosis）、呼吸困難を訴える。傾眠中に、しばしば、下顎呼吸、鼻翼呼吸、肩呼吸を認めるようになる。これらの症状も午前中はよくなるが、運動負荷によりチアノーゼが出現したりする。午後～夜間にかけてやや悪化し、顔色不良、傾眠、倦怠感を訴える（Ⅱ—B期）

一回換気量の減少に対して、呼吸数を増やすことにより分時換気量を維持しようとする。そのため呼吸数は増加し、25回/分以上を脈拍は110以上を呈するものが多い。心電図上、以前のものと比較して、明らかなⅡpの増高傾向が認められる。

その他、副症状として、排便困難、腹部膨満、急性胃拡張症、胃部不快をしばしば訴え、時に誤嚥や、早朝に尿、便失禁を認めることがある。精神的不安が強まり、不眠、いらだち、抑うつ、心気症的傾向が目立ってくる。

胸部X線上、肺うっ血の像が認められ、%VCは20%以下、一回換気量は、180ml以下を呈するものが多い。血液ガス分析では、pHの低下、PCO_2の上昇、PO_2の低下が認められ、特にPCO_2の上昇は、45 torr以上を呈するものが多い。その後の経過はPO_2が時に変動しながら低下するのに比べ、PCO_2は確実に上昇を示していく。

Ⅲ　期

呼吸不全のterminal stageである。顔色不良、チアノーゼや呼吸困難、傾眠傾向、下顎呼吸、鼻翼呼吸が早朝のみならず、日中にも認められ臥床状態となる。夜間の体位変換が、著るしく増え、20回を越えるものもあり、呼吸数も30回を越えるものが多い。食事も困難となり嚥下に伴うaerophagiaにより腹部膨満、急性胃拡張症を認める。頸静脈怒張や肺うっ血、心電図のⅡpの増高が更に目立ってくる。

一回換気量は、患者の死腔量に近づき、150ml前後を呈するものもある。血液ガス分析では、明らかな呼吸性アチドーシスを呈しpH、7.32以下、PO_2 70 torr以下。PCO_2 55 torr以上を呈す

るものが多い。DMDの呼吸不全期の血圧は、収縮期圧で110㎜Hg前後にある。高炭酸ガス血症による高血圧は軽度であり、死亡前数日前より認められ、150㎜Hg程度を示すことが多い。

副症状として、流涎、食欲不振、異常発汗、背部痛、排尿、排便障害、急性胃拡張症、尿、便失禁を認める。

急性増悪期

Ⅰ～Ⅲのいづれのstageからも移行しうる。原因としては、かぜ症候群、肺炎、心不全、誤嚥による気道閉塞、特発性気胸がある。

多くは、かぜ症候群に続発する呼吸器感染症である。沈下性肺炎も好発するが、左下葉、右下葉、右中葉にみられる。

臨床症状は、全身倦怠感、食欲不振、発熱、咳嗽、喘鳴、胸痛、呼吸困難を主徴とする。DMDでは、咳、喘鳴は呼吸筋の障害のため強くなく、咳ができないため呼吸困難を訴えることがある。聴診上、ラ音は、低換気のため聴取しにくいことがある。従って診断上、胸部X線撮影は、早期になされなければならない。前述のごとく、血液ガス分析値と、$AaDO_2$から肺炎による肺実性障害か肺胞低換気か、両者の混合したものかを鑑別する。

特発性気胸は、東埼玉療養所では、DMDの7％に出現したと石原は報告しており、決して稀なものではない。

Ⅳ　呼吸不全のstage別、管理方法（表5、図4）

Ⅰ　期

臨床症状がなく、全身状態が良好であれば普通の生活をさせる。呼吸機能の低下があることを認識させ、無理な行動は避けるように指導する。全身倦怠感、顔色不良、食欲不振がみられた場合、低張性電解質の補液を行い、2～3日の安静をとらせ、その間はvital signのチエックを行う。遅くとも、この時期より、腹式呼吸（横隔膜呼吸）やIDSEPによる訓練を行う。

Ⅱ　期

Ⅱ-Aの時期には、腹式呼吸による換気を促し、口頬筋の筋力が比較的保たれている場合にはGlossopharyngeal breathing（GPB）咽頭呼吸を試みてもよい。Ⅱ-Bでは、ポータブルIPPB（間歇的陽圧呼吸）、装置を使用してもよい。この装置は、小型モーターで駆動するもので、家庭用にも使用できる簡便なものである。IPPBでは、①無気肺の防止、②最大吸気レベルの確保、③肺、胸郭のコンプライアンスを維持する効果がある。DMDでは、胸郭の弾性が低下するため、残気量が増加し、呼気も不充分であるため、CO_2 retentionをきたし易い。この場合、breathing exerciseとして行われている、患者の下部胸郭（両季助部）を、両手で呼気に合わせて圧迫する用手呼吸を行うとよい（写真2）。溺死者の蘇生に用いられる「人工呼吸法」に順じた方法でも

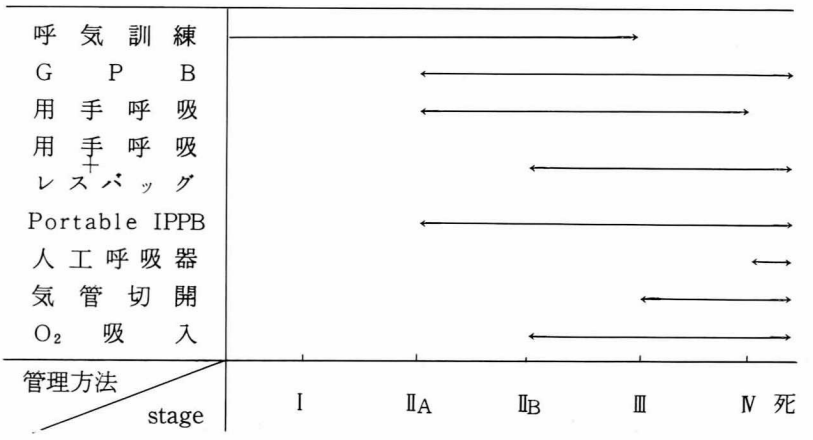


図4．呼吸管理の要約

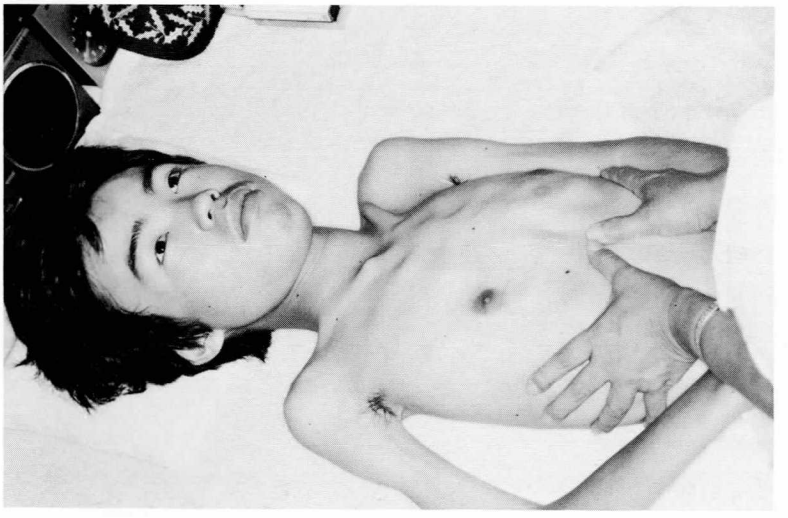


写真2、用手呼吸

よいが、患者の自発呼吸のリズムに合わせる事が大切である。間歇的に用手呼吸を行うと、リズムを取り易く、術者の疲労も少い。20回を1クールとして、1～3クール行う。この方法で1クール行った前後の血液ガス分析の結果を表5に示す。換気量は増加し、PO_2、PCO_2の改善も軽度みられるが、何よりも、自覚症状の改善が顕著であった。IIA、IIBに適応となる。O_2吸入は、強いて行うとすれば、IIBより適応となるが、低流量で行う（CO_2吸入療法の項参照）。

全身倦怠感、食欲不振が強い場合、右心機能障害もあるため、低張性電解質の補液と、フロセマ

表5．各ステージにおける呼吸不全の管理

Ⅰ期	状態像の観察のみでよく、日常生活は可。全身倦怠感の強い時、安静を2～3日命ずる。
	呼吸機能の低下を認識させる。
	呼吸訓練（腹式呼吸、IDSEPの使用）
Ⅱ期	日常生活は徐々に規制
	vital signのcheck
	夜間～早朝にintensive care
	腹式呼吸、GPB
	portable IPPB
	用手呼吸
	controlled oxygen therapy
Ⅲ期	ベッド上安静
	intensive care
	controlled oxygen therapy
	用手呼吸
	用手呼吸＋レスバッグの併用
	人工呼吸器による補助呼吸
	補液（低張性電解質液）
	ジギタリス、利尿剤の投与
	栄養管理
Ⅳ期	intensive careが必要
	誘発因子に対する治療
	喀痰の除去（水分補液、去痰剤投与、ネブライザー吸入、体位ドレナージ、トラヘルパー使用）
	GPB
	補液（低張性電解質）
	抗生剤の投与
	栄養管理
	気道確保、人工呼吸器装着

イド、セジラニッドの投与を行う。バイタルサインのチェックを行い、日常生活は除々に制限する。ICUもしくは観察室への移動を考慮するが、夜間はICUへ、日中は病室へ帰すような段階的な移動を考えてもよい。

このstageから、心理的ケアーが重要となってくる。なお不安に対する鎮静剤の投与は好ましくない。特に夜間は禁忌である。

Ⅲ　期

胸郭の可動域は一段とせまくなり、用手呼吸は徐々にその効果を減じ、逆に息苦しさを訴える例もあり、一方、用手呼吸への精神的依存度が高まり、頻回に要求する例がある。低換気が高度で、呼吸困難を伴う場合、レスバッグ（アンビューバッグ）で強制吸気を、用手呼吸で強制呼気をさせる方法も有効である（写真3）。一時的ではあるが、呼吸賦活剤（ジモルホラリン、トキサプラム）が奏効することがある。アシドーシスに対してメイロン静注も行われるが、効果は一過性である。死腔量を減少させ、有効換気を増やすため気管切開を試みるのもよいが、この場合、コミニュケーションの確保に留意しなければならない。この時期は、理論的には人工呼吸器による呼吸管理を行わなければ改善できない(人工呼吸器の適応とその合併症の項攻参照)。O_2吸入は、低流量で慎重に行う。

低栄養は呼吸不全を悪化させるので、栄養管理に留意する。咀嚼、嚥下障害があるため、刻み食や流動食を経口的に与える。食事による疲労を避けるため、食事に1時間以上要するようであれば、経管栄養に切り換えることが必要な場合もある。1日1000 calの投与が必要である。

この時間も鎮静剤の投与は禁忌である。

急性増悪期

急性増悪をきたす原因を除去し、主要症状への対策を行う。このstageではintensive careが必要である。誤嚥や喀痰による気道閉塞には、体位ドレナージ、吸引、内視鏡下における吸引に

表6．用手呼吸による血液ガスの変化症例、20歳

	用手呼吸前	後
1回換気量	133ml	220ml
呼吸数	26	26
pH	7.26	7.27
PCO_2	82	79
PO_2	46	55
HCO_3	37	37
BE	6	6
O_2sat	73	82

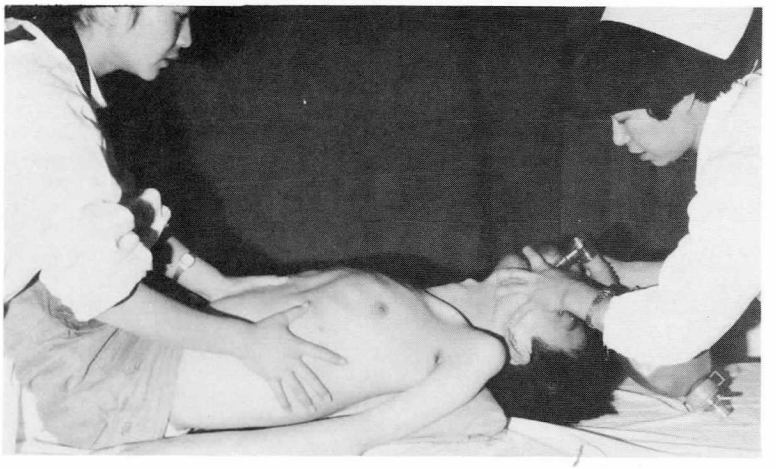


写真３、用手呼吸とアンビューバッグによる強制換気

よる除去を行う。嚥下性肺炎には、嫌気性菌に抗菌を有する抗生剤（リンコマイシン、グリンダマイシン、セファマイシン、等）の投与を行う。肺炎の場合には、補液、抗生剤の投与を早期より行い、排痰を促進するため去痰剤の投与、ネブライザー吸入、体位ドレナージ、喀痰吸引の他、高濃度のO_2吸入を行う（O_2吸入療法の項参照）。この時期は、呼吸不全が急速に増悪して死の転帰をとるため、①トラヘルパー挿入による喀痰吸引、②気管切開により換気や喀痰の吸引を容易にする。③気管内挿管もしくは、気管切開の上、人工呼吸器を装着するかのいづれかを選択しなければならない。

気道感染がある場合、咳をしようとしても呼吸筋の障害があるため咳ができず、そのため呼吸困難を訴えることがある。この場合、GPBを行うとよい。

Ⅴ　呼吸不全の進展課程と予後

各stageにおける進展過程は、図５のごとくとなり、Ⅰ→Ⅱ→Ⅲ→死が、自然経過である。Ⅳ期を経過して死に至らしめることは、出来る限り避けなければならない。

各stageが死亡前、何ケ月に位置するかをおおまかに示すと、Ⅰ期は２年～１年、ⅡA期、１年～６ケ月、ⅡB期、６ケ月～３ケ月、Ⅲ期が、２ケ月以内となる。自然経過による平均死亡年令は、約20歳である。

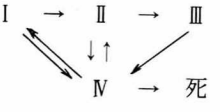


図５．DMDの呼吸不全の進展過程

Ⅵ　呼吸不全の管理上の問題点とその対策

DMDの呼吸不全の管理を行う上で、日常問題となる事柄の中から、特に重要と思われる、7つの項目について概略する。

1．心機能障害の管理

DMDでは、心筋にも高度の変性をきたし、心機能障害を末期には呈する。呼吸不全自体も右心機能障害をいくつかの機序を介して増悪させる。一般に心不全に伴う主要徴候は、呼吸困難、頻脈、動悸、不整脈、浮腫、消化器症状（腹部膨満、食欲不振、消化不良）、頸静脈の怒張、異常発汗、チアノーゼがみられる。この中で、DMDでは、浮腫を認める例は、少ないように思われる。これらの症状は、呼吸不全でも多くみられるもので、両者は程度の差はあれ、overlapしていると考えられる。しかし心筋自体は、かなり代償機転を有していること、「潜在性心不全」を呈し始める12～13歳頃より歩行不能になることから、心臓への負担が軽減するため、心機能障害を主な原因として死亡する例は、呼吸不全に比べ少い傾向がある。

治療としては、ジギタリスを投与するが、ジギタリスは、障害度の軽い例は、ともかく、末期の例では反応が弱く、さりとて増量を企てると、容易にジギタリス中毒をきたすことがあり、DMDの様な、心筋の変性の進んだ例では、ジギタリスに対する安全域が狭いことに留意しなければならない。ジギ中毒を避けるなら、血中濃度を測定しながら、投与量を決定するが、一般的には、成人の維持量の1／2量と利尿剤の併用を行い、緩徐な効果を期待するのがよい。カリウム剤や利尿剤についても、安全域が狭いと考えられる。DMDでは、生体内の総カリウム濃度は低下しており、そのため、カリウムの過剰投与や喪失に対して予備能が失われているからである。従って補液を行う場合、低張性電解質液が好ましく、5％糖液をむやみに投与すべきではない。治療薬としてはcoenzyme-Qは副作用が少なく、作用が緩徐であることから、よく用いられる。O_2吸入療法については、別項で述べる。

2．CO_2ナルコーシス

慢性呼吸不全の例で、CO_2ナルコーシスをきたす誘因としては、1）．上気道感染、2）．呼吸中枢抑制剤の投与、3）．高濃度O_2吸入、4）．心不全の合併があげられる。上気道感染、心不全については、別項で述べた。鎮静剤、睡眠剤は、夜間の不眠や不安に対して投与されるが、呼吸中枢を抑制し、CO_2ナルコーシスをきたすため、stage Ⅱの後期～Ⅳ期に致る例ではすべて禁忌である。O_2吸入療法は次項で述べる。CO_2ナルコーシスをきたす上記の誘因は、常に避けるように留意しなければならない。

3．O_2吸入療法

DMDのような慢性呼吸不全の例では、低O_2血症に対する「慣れ」が生じ、各組織にも抵抗性があるので、早期からO_2吸入を行う必要はないが、いずれは、低O_2血症やアチドーシスは、

肺血管抵抗を増加させ右心不全を招く要因となるため、O_2吸入を行う必要が生じてくる。この場合CO_2ナルコーシスを防止する必要から、DMDのO_2吸入療法は、以下の方法で行う。肺胞低換気のみの場合は、0.5ℓ／minで開始、20～30分毎に、呼吸状態やガス分析の値をみながら、徐々に減じて0.1～0.2ℓ／minを維持する。この場合、0.1ℓ刻みの微量酸素流量計を用いるとよい。肺胞低換気に肺炎を伴っている場合には、0.5ℓ／minより開始し徐々に1ℓ→2→4→6ℓ／minと増量し維持量を決める。PO_2が60～90 torrになるようにcontrolする事が大切である（controlled oxygen therapy）。

4．かぜ症候群と上気道炎、肺炎

筋ジス病棟では、人の出入りが多いため、かぜに罹患し易い。かぜ症候群では、上気道炎や二次感染による肺炎により、呼吸不全が悪化するため、むしろ積極的な治療を行う。発熱には、安静と水分補給を行い、39℃以上の場合に、解熱剤を投与する。鼻汁に対する抗ヒスタミン剤は、痰を粘稠にするのでひかえる。咽頭、喉頭痛や膿痰をきたす場合には、抗生剤の投与を行う。

DMDでは、排痰が困難な上に、気道内の痰により、無気肺をきたすことがあるので、呼吸不全の増悪を防ぐ上で、排痰は特に重要である。補液による水分補給と、去痰剤の静注、ネブライダー吸入下で体位ドレナージを積極的に行い、この場合tappingやvibratorにより排痰を促す。吸引器による痰の吸引も有効であるが、患者はこれを非常に嫌う。体位ドレナージは他の項で述べられるが、痰の貯留した気管支の分画に対応した体位をとるにしても、DMDでは成書に記載された体位が、そのままではとれないことがあるので、マットや枕をうまく使って安楽な体位を工夫する。主気管支から咽頭に致る部位にある痰をとる場合には、右に凸の側彎であれば、左側臥位で上体を低くするのが最も楽である。

5．気道確保

DMDの気道確保は困難な場合がある。その理由は、巨舌、頸椎前彎による咽頭、喉頭の解剖学的変化、開口障害により、喉頭の展開ができず、挿管も不可能となる例があるからである。その場合、経鼻挿管もしくは、気管切開に踏み切った方がよい。DMDでは、気管の発育の悪い例があるので、成人の患者と云えども、気管カニューレや気管チューブは、小児用のものもあらかじめ用意しておいた方がよい。

6．人工呼吸器の適応とその合併症

DMDで人工呼吸器を装着すると離脱が不可能となり、長期に装着される例が多い。長期になればそれだけ、人工呼吸器による合併症も増加してくる。人工呼吸器による合併症として、①．気管内チューブや切開部からの感染、②．グラム陰性桿菌や緑膿菌・真菌の感染、③．皮下気腫、④．気胸、⑤．．カフによる気管の壊死、穿孔、出血、⑥．無気肺、⑦．酸素中毒、⑧．コミニュケーションの障害による精神的外傷etcである。人工呼吸器をDMDに装着する場合、これら

の合併症を熟知しておかなければならない。酸素中毒に対しては、人工呼吸器をair-compressorで駆動させ oxygen blender により酸素濃度を微調整するとよいが、装着期間は、これにより更に延長する。人工呼吸器合併症を考える時、DMDへの人工呼吸器の装着は、個々の症状によっても異なるが、慎重に検討してから行うことが患者、家族と医師との信頼関係を保つ上で重要である。適応としては、慢性呼吸不全の増悪例で、 1）肺炎、誤嚥、喀痰による気道閉塞をきたした場合、 2）人工呼吸器の離脱の可能性を有しているもの（例えば% VCが30%以上で1回換気量が200ml以上あるもの）、 3）抗生物質投与、喀痰吸引、体位ドレナージや用手呼吸、レスバッグ（アンビューバッグ）によって患者の苦痛を除去できない場合、の3つのうち、2つ以上を満足する場合が適応と考えられる。 従って、 呼吸不全Ⅲ期からⅣ期へ移行した場合や、stage Ⅰ→Ⅱ→Ⅲ期への自然経過の例では、適応は少ないと云える。

7．急性胃拡張症

急性胃拡張症は、DMDには比較的よくみられる症状であり、このものは横隔膜や腹式呼吸の動きを抑制し、呼吸困難をきたし得る。胃拡張をきたす原因としては、1）aerophagia、2）消化管平滑筋とその自律神経の障害、 3）胸、腰椎前彎に伴う上腸間膜動脈症候群の3点が考えられる。急性胃拡張症に対しては ①坐位をとらせ、腹部を押さえて、げっぷを出させる。②絶食にし補液を行う。③胃ゾンデを挿入して胃内容物の吸引すること、により徐々に改善する。

Ⅶ．患者、家族の心理的問題とその対策

1．患者の心理的問題

DMDの心理的特性については、1）知能低下、2）神経症的傾向、3）依存性が高く、自己をコントロールする能力が未発達であり、4）身体的・精神的苦痛に対する耐性が低いことが知られている。

呼吸不全の各ステージ別に、患者の心理的反応を述べて、その対策を概説する。

1）、呼吸不全Ⅰ期

患者は、「いづれは自分も死ぬであろう」ことは認識しているが、未だ漠然としている。とにかく、今までの事を続け、あるいはやりとげようとするし、最後のチャンスに賭けようとする。疲労感を訴えた場合、安静としかるべき治療を行うが、患者は「医師は何でも、おおげさに物を言う……」と、反発し、自分の症状を無視しようとする。この場合、状態をよく説明し、回復したら安静加療を解き、 あくまでも一時的処置であることを納得させる。 呼吸筋の機能が低下している事を認識させた上、医師の指示に従えば、安心して、日常の活動に復することができることを保証する。

2）、呼吸不全Ⅱ期

患者は、自分のいろいろな症状が、呼吸不全の症状に対応していることを具体的に認識し始める。医師・看護婦によるバイタルサインのチェックは強化され、患者の病棟内での活動や学習、自由行動に対して、徐々に細かい規則が加えられるため、不満、反発が生じ、自分の身体に対する自信喪失、仲間からの孤立感、死の不安、抑うつ、いら立ち、攻撃的反応や心気症的傾向がみられ、幻想的世界に引き込んだりする。「あの時…したのがいけなかった」という、後悔の念に似た愚痴を職員にこぼしたり、友人へ攻撃的になったりする。IIBになると、死への不安がより現実のものとなり、生への欲求と死への不安の二律背反の間にあり、心理的には、最も不安定な時期にある。

対策としては、とにかく患者の苦痛や訴えを根気よく聞いてやることが大切であり（共感）、間違っている事もいきなりたしなめたりせず、自分が患者であったらどうするかを常に考えながら対応する。患者の意志や行動を支持することも必要である。例えば、病棟内での患者の行動や日常活動も段階的に縮少を図りながら、何らかの形で継続させ、患者の意欲をそこなわないようにする。また医師や看護婦の治療や処置が病気の進行をくい止める上で、合理的であり有効であることを認識させ、肯定的な患者自身の現在の考えや行動はそれにプラスになると評価する（保証）。これらの共感、支持、保証は、末期患者のカウンセリングに役立つと云える。患者の生い立ちや病棟での生活を写したアルバムをみながら、過去を振り返り、互いに共鳴すること（回想）により、心理的な安定を取り戻すことも一つの方法である。

3）呼吸不全III期

身体的苦痛や呼吸困難、傾眠状態がひっきりなしにみられ、一方、心身の活動は著しく低下し、苦痛からのがれようと、患者の要求はめまぐるしく変化し、時に真意をおしはかれないこともある。このstageは、最早どんな治療でも改善は困難となり、心理的ケアーは、その重要性を一層増してくる。医師は、毎日患者の顔を見、手を握って、励ますことも生命を永らえさせうることに自信を持つべきである。患者は「死」を意識しながらも、「生」への望みを完全に捨てる訳ではない。

末期のケアーには、一貫した対応が必要である。職員間で、充分検討し、対応を選択しなければならない。末期患者の「死の臨床」については、従来より充分検討されているとは云えない。医療側は、ともすれば、vital signのチェックやemergencyへの対応には熱心であるが、末期患者の心理的問題については、従来より避けて通りたい意識があることと、医療側は人により、問題のとらえ方にかなり差があり、 これらの点が、積極的な対応を阻害する要因ともなっていた。この点を解決する方法として、「死の臨床」における、全人的ケアーを求めるバリント方式のグループワークが最近注目されている。

2．家族への指導

筋ジスの親も患者であるとよく云われる。筋ジスのような先天性疾患を持った親の心理的反応はDrotarにより、以下のごとく説明される。1）病名を告げられた時のショック。それを否定するための病院を転々とし、やはりそれが真実であることを悟った後の2）失意、悲しみを何処へぶつけようもない怒り、そしてその後の3）病気を止むを得ないものとして受け入れる認容へと変化する。この認容は、親には苦しく永い過程であるが、その後、4）この子供のための、親として何をなすべきかを考える再建へたどりつくことが重要である。患者が呼吸不全に移行する前に、この再建がなされておかなければならないが、再建は人によって様々であり、筋ジス病棟へ長期に入院させた事について、職員には打ち開けにくい後悔の念も残っている。「親なのだから当然……すべきである」という考え方には、「親も患者である」という考え方が欠落しており、医療の一人よがりに終りかねない。

患者の療養について、年に1回、「医療相談日」を設け、医師、看護婦、理学療法士、指導員、保母と両親を混じえて、詳しい話し合いを行い、問題点や疑問点の解決に努め、できるだけ親の希望を汲み上げるようにする。これにより、親の再建に協力できるであろう。呼吸不全期には、その管理方法や心理的問題について、親との充分な話し合いや連絡がなされなければならない。

3．後療法

患者が死亡することによる家族の精神的外傷（悲しみ反応）について早期より治療が必要である。シュナイドロンは、死後72時間以内に、キュブラー・ロスは、急死例であれば1ケ月後が好ましいとされるが、医療側の準備と、初7日をすぎてから行うとすれば、やはり、1ケ月位が妥当であろう。シュナイドロンは、「話し合うこと、浄化作用、解釈、再保証、指示、時にはおだやかな対決」など、精神療法と共通した方法を提示している。患者の入院時代のアルバムや文芸品、看護記録を振り返りながら、患者の生きた意義について話し合い、患者と親の苦闘の歴史に深く共感することにより、親の心は癒されるであろう。

〔おわりに〕

呼吸不全のstage分類の中で、%VC、一回換気量、血液ガス分析値について、かなり具体的な数字をあげて、分類を試みたが、日によって変動し、個体差もあり、一定した枠の中に収まるものではなく、数字は、あくまでも目安にすぎないことを強調したい。

筋ジストロフィー症には、根本治療がない現在、対症療法が主であるが、患者の希望のない苦しみを少しでも改善するため、いろいろな工夫や試みがなされるべきである。

mechanical ventilationについては、欧米では、IPPBの他に、①rocking bed、②plastic wrap ventilation、③pneumobelt（間歇的腹部陽圧呼吸）が試みられているが、本邦では、③に共通した、体外式人工呼吸器の応用が試みられている。今回の治療方法は、現時点においては、

有用な方法と考えているが、呼吸管理については、未だ進歩の余地が広く残されており、それらの研究成果を踏まえて、管理方法が年々改訂されていくことを願っている。

〔文　献〕

1）長野準、芳賀敏彦：呼吸不全の診断と治療、金原出版、東京、1973。

2）Filley, G. F. : Pulmonary insufficiency and respiratory failure, Lea & Febriger. philadelphia, 1967.

3）Irwin M. siegel.: The management of muscular dystrophy : A clinical review, Muscle & Nerve 1 : 453、1978.

4）松尾宗祐：DMP呼吸不全の臨床的研究（第1報）、医療、34：343、1980.

5）Inkley, S.R., Oldenburg, F.C. and Vignos, P.J.(1974), 'Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy Related to Stage of Disease, Amer.J. Med., 56、297-306.

6）中島洋明ほか：進行性筋ジストロフィー症の自律神経機能、厚生省、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班、昭和53年度報告書、p.160. 1978.

7）三吉野産治：夜間集会、筋ジストロフィーに関する問題点と治療、脳と発達、13：261、1981.

8）Eliot A Philipson,Colin E Sullivan : Respiratory control mechanisms during NREM and REM sleep. sleep apnea syndrome. p47. Alan R. Liss, Inc 1978.

9）廣谷速人訳、Irwin. M. Siegel：筋疾患の管理—診断・治療マニュアル、医歯薬出版、1980。

10）吉利　和：新内科診断学、金芳堂、京都、1981、p.460.

11）小林　一、河合　忠、塚本玲三：血液ガス—わかりやすい基礎知識と臨床応用、医学書院、東京、1980、p.111.

12）中島洋明、中里興文、ほか：Duchenne muscular dystrophy (DMD)の呼吸不全の管理について、厚生省神経疾患研究委託、筋ジストロフィー症の疫学・臨床及び治療に関する研究、昭和56年度研究報告書、1982、p.145.

13）浜田泰三、小林誠、ほか、PMD患者の咀嚼機能について、厚生省心身障害研究、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究、昭和52年度研究報告書、1978、p31。

14）石原傳幸、他：自然気胸を併発した筋ジストロフィー症の2例、第35回国立病院療養所総合医学会講演抄録集、1980、p. 470.

15）松尾宗祐：進行性筋ジストロフィー症肺機能障害の呼吸機能訓練—IDSEP使用の試み、基礎と臨床、14：483、1980.

16）C.R. Houser & D.M. Johnson,: Breathing exercise for children with pseudohypertrophic

muscular dystrophy, Physical Therapy, 51 : 751、1971.
17) 三吉野産治：進行性筋ジストロフィー、小児内科、12：2561、1980.
18) 村上慶郎、岡崎　隆ほか、：成人PMDのGlossopharyngeal Breathing (GPB)の研究、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和51年度研究報告書、1977、p. 45.
19) 皆内康広、ほか：Duchenne型筋ジストロフィー症の心エコー図による左心機能の検討、厚生省進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和51年度研究成果報告書、1977、p. 77.
20) 河野慶三、向山昌邦：Duchenne型PMD末期患者の治療—心不全対策、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和51年度研究報告書、1977、p. 80
21) 古川哲男：Duchenne型筋ジストロフィー症に関する遺伝生化学的研究、臨床神経、7：539、1967.
22) Bevans, M. : Changes in the musculature of the gastrointestinal tract and in the myocardium in progressive muscular dystrophy. Arch Path, 40 : 225、1945.
23) 石原傳幸、田村武司、井上　満：筋ジストロフィー症における胃拡張の成因について、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、昭和54年度研究成果報告書、1973、p 153.
24) Michael A. Alexander et al : Mechanical ventilation of patients with late stage Duchenne muscular dysrophy : Management in the home. Arch. phys. Med. Rehabil. 60 : 289、1979.
25) Lawrence T. Tapt. : the care and management of the child with muscular dystrophy. Develop. Med. Child Neurol. 15 : 510、1973.
26) 池見酉次郎、永田勝太郎編：死の臨床—わが国における末期患者ケアの実際、誠信書房、東京、昭和57年
27) 納　光弘、中島洋明、他：筋疾患の治療と患者管理、臨床看護、7(1)：1640、1981.
28) 稲元昭子、真渕富士子ほか：進行性筋ジストロフィー症児の末期の精神的援助についての一考察、小児看護、6：22、1983.
29) 佐藤　元、川村昭一、DMP患者の死を通しての一考察、厚生省筋ジストロフィー療護に関する臨床社会的研究、昭和55年度研究成果報告書、p. 354、1980.
30) 高橋　滋：先天奇形児であることを両親に話すことについて、小児内科、9：1418、昭和52年

Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全の看護

国立療養所刀根山病院

山根恭子　田中時子

朝岡幸江　大田美知枝

Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全の看護

国立療養所刀根山病院
山根恭子
田中時子
朝岡幸江
大田美知枝

はじめに

筋ジストロフィー症デュシェンヌ型（以下DMD症と略す）の呼吸不全は、十分な換気を保つようにすればその効果は良好で、呼吸管理の意義は大きい。患者の状態は変化しやすく、自覚症状を十分に表現出来ないことが多いため、重症化して気づくことが多い。そのため看護には、わずかな変化も見逃がさない厳しい観察力が要求される。

I　症状

DMD症に於ける呼吸不全の初期から末期の主要症状は、中島氏による呼吸不全の分類をその指標とする（表1）。

表1　中島氏によるDMDの呼吸不全

I期（潜在性呼吸不全）
　易疲労感
　　%VC　30～40%
　1回換気量　200ml前後
　血液ガス分析　正常

II期呼吸不全期（初期）
　早朝時の頭重感、チアノーゼ
　右心不全（頸静脈怒張、II誘導P波の増強）
　　%VC　20%以下
　1回換気量　150～200ml
　血液ガス分析　正常下限～軽度異常
　（pHは正常）

III期呼吸不全（末期）
　傾眠、昏迷、下顎呼吸、チアノーゼ
　1回換気量　150ml以下
　血液ガス分析　PO_2↓、PCO_2↑で明らかな呼吸性アシドーシスを呈す

IV期急性増悪期
　喘鳴、咳嗽、チアノーゼ、冷汗、喀痰、呼吸困難
　（感染、誤飲等により誘発）

主な症状は、チアノーゼ、頭痛、頭重感、白色泡沫痰、咳嗽、喘鳴、呼吸困難であるが、第1段階から徐々に症状が増悪する。

急性増悪期を第4段階とし、感染や誤飲により誘発されることが多い。

II 看護

呼吸不全の起因を考慮した場合、早期からの適切な日常生活指導や呼吸訓練は、直接延命につながる。動脈血ガス分析や症状観察により、呼吸機能を把握し、患者個々に適した対策が立てられることが必要である。

第1段階から第3段階の中島氏の呼吸不全の分類に合わせた各期に於ける看護をまとめてみると次のようになる(表2・3参照)。

1 各段階の看護のポイント

1) 第1段階

① 症状の観察

運動後の疲労感がある。直接な訴えとして出てこないことが多い。呼吸器感染の予防が最も基本となるため、病室の温度、湿度、換気の調整を全季節にわたって行う。特に登下校時の寒冷や、レクリエーション時の外気による咽頭の刺激をさける工夫が必要である。動脈血ガス分析は、医師に協力を得て年に2回行ってもらい、呼吸不全を早期に知る。又、個人別経過表を作成しておけば、的確にその推移を知ることが出来る。

② 生活行動範囲

a 日常生活

規則正しい生活の指導をする。レクリエーション、学校行事及び病棟行事には積極的に参加させ、有意義で変化のある生活を送らせる。出来る限り外泊もさせ家族との触れ合いを大切にする。車椅子生活

b 食事

食事は他患者と共に食堂でさせ、出来るだけ集団の中で楽しく食事を摂らせるようにする。偏食傾向の強い患者には、家族と協力してその指導にあたる。バランスのとれた栄養を十分摂らせ体力をつけさせる。

c 排泄

DMD症の患者は便秘傾向になり易いので、規則正しい排便習慣を養い便秘予防として、朝の冷水や牛乳の飲用も効果がある。

排便時の環境も大切で、プライバシーを守り、安楽な体位のための便坐の高さ、型、自助具の工夫も必要である。

表2　各段階における症状

分類	1　段　階	2段階　前期	2段階　後期	3　段　階
ガス分析	正常 { pH, PCO_2, PO_2 }	正常下限 { pH, PCO_2, PO_2 }	軽度異常 { pH, PCO_2, PO_2 }	異常 { pH, PCO_2, PO_2 }
%VC	30～40％	20～30％	20％以下	測　定　不　能
1回換気量	200 mℓ前後	150～200 mℓ	150～200 mℓ	150 mℓ以下
症状	運動時のみ易疲労感	早朝チアノーゼ(+)→日中消失 頭痛、頭重感 ——→ 覚醒が悪い ——→ 白色泡沫痰	動作時にもチアノーゼ(+) ——→白色泡沫痰の増量 頸静脈怒張 ——→ 低体温 ——→ P100以上 ——→ 浅表性呼吸 ——→	チアノーゼ 傾眠傾向の増強 浮腫、動悸、呼吸困難、狭心痛

表3

生　活　指　導　基　準				
	1段階　普通生活可	2段階前期 普通生活可	2段階後期 日常生活制限	3段階　安静臥床
	車椅子生活	車椅子生活 出来る範囲独自で行い、過労をさける	疲労しない範囲で行動（E車） 症状の好転時は 生活行動緩和 ADL拡大徐々に	安楽な体位の工夫
食事	食　堂	食　堂	食堂orベッドサイド	ベッドサイドかベッド上全介助
排泄	トイレ	トイレ	トイレorポータブル	ベッドサイドでポータorベッド上
清潔	入　浴	入　浴	入浴orシャワー浴 洗髪可	入浴禁、全身、部分清拭、洗面介助
訓練	徒手機能訓練 ——→ 深呼吸　4クール／日 1クール10～20回 舌咽呼吸 ——→	——→	——→（症状安定時） 深呼吸　2クール／日 （用手補助呼吸） ——→	
レク	自　由	自　由	サークル活動状能に応じ可、TV、ラジオ可	——→（気分良好時）
面会	制限なし ——→	——→	——→	禁止 付添可
睡眠	夜間8時間	夜間8時間	夜間8時間、昼間1回30～1時間仮眠	夜間8時間 昼間1～2回の仮眠
学校	登校可 ——→	——→	他覚症状なければ登校可	欠　席

d　清潔

入浴は浴室で行う。成長期で分泌がさかんなため、週2回は行うようにする。

③　訓練

肢体機能訓練として、四肢、体幹の自動介助運動・伸張運動・姿勢矯正により筋力維持と変形予防に努める。これと並行して腹式呼吸、発声訓練などの呼吸訓練を行う。理学療法士と協力して、舌咽呼吸の指導を開始する。早期からの訓練の重要性を認識させ、又、意欲を持たせるために訓練カードを自分でつけさせるなどの方法もある。

④　精神的援助

動作は不自由であるが、種々のレクリエーションに参加することは出来る。積極的に色々な行事を計画し、参加させることによって精神的な充実感、達成感を経験させ、苦しみや不安をそれらの中で解消させることも必要な事である。

2）　第2段階前期

①　症状の観察

早期にチアノーゼが出現するようになると軽い頭痛、頭重感が起ってくる。又、目覚めが悪くなり、動作の不自由さは増強し、起床後の身支度などが緩漫となる。

感染にきわめて弱くなることから、第1段階以上に感染防止に留意する。動脈血ガス分析は頻回に行なってもらう。患者の訴えをよく聞くと共に、その他の症状観察も十分に行う。

②　生活行動範囲

a　日常生活

日常生活の規制は、状態に合わせて行うが患者の気持ちを尊重し、過労にならないように調整することが大切である。あまり規制を厳しくすると不安感を起すこともあるので、注意する。レクリエーションの後は、就寝を早めにして疲労を残さないようにする。車椅子生活

b　食事

食堂での食事が可能である。障害の進行に伴い、動作が制限され水分摂取量が減少する。水分不足は排痰、体液バランスに影響を与え、呼吸不全の症状を増悪させる。食事時間以外の、特に入浴後、運動後、夜間の水分摂取を計画にとり入れる。食事の形態は、食べ易いようなむしり食とし、果物なども1回量に切って食卓に出す。食事量のチェックを十分に行い、栄養状態を良好に保たせる。

c　排泄

便秘に注意する。坐位保持がむずかしくなり、筋力低下のために怒責がしにくくなり、排泄時間が延長する。排泄時の安楽を十分に考慮し、変形に合わせ、背もたれや、肘置きなどの工夫をする。

d　清潔

第1段階と同じであるが、疲労や心負担を考え、全身を石鹸でよく洗ってから最後に浴槽に入れる。長時間の入浴はさける。

③　訓練

肢体機能訓練は、第1段階と同じであるが、患者の状態にあわせて徐々に介助量を増やし、過度の運動負荷が加わらないようにする。

深呼吸は、早朝・就寝時・更衣時・運動前後に行なわせる。特に起床時の深呼吸は重要な呼吸管理の一つであり、早朝チアノーゼが深呼吸によって消失する。しかし、早朝の深呼吸の励行は、患者の眠気のためにしばしば中断することが多いが、必要性を十分に自覚させ習慣づける。家族への指導も並行して行う（表4参照）1段階から始めた舌咽呼吸が会得出来たか、否かは、メジャーで胸郭の広がりを測定する。時に空気を呑み込むということが胃拡張を起こすのではないかという不安を持つ患者がいるため、腹部症状を観察しながら不安感の除去にあたる。又、会得者から患者間にそのコツを指導してもらうのも効果的である。

表4　家族の方へのお願い

1）毎日『起床時』・毎食前・就寝時に各15回づつ深呼吸をゆっくりと行いましょう。
※特に朝は口唇の色・爪の色が紫色や黒っぽくなる事があるのでぬかさないよう本人へ問いかけ行いましょう。

2）日昼、時間があれば、10分程度『腹式呼吸』の練習をしましょう。
※おなかに本などを重りにして、のせてゆっくりとおなかで呼吸させて下さい。
（重さは本人が良いという重さで）

3）本人が息苦しい、しんどいと訴えた時は、横にさせ、深呼吸を行うか、家族の人の両手を胸の下に置き呼吸に合わせはく時に力を入れ押え、吸う時は力を抜いて下さい。
20回程し、顔色が良くなれば一時休め様子をみて下さい。

〈吸う〉おなかをふくらませる



〈はく〉ゆっくりと口をつぼめて出す



腹式呼吸



胸を押える方法

④ 精神的援助

意志の尊重を行う。生活の規制は必要最低限とし、出来るだけ自由にさせ、神経質にならないようにする。家庭の暖い雰囲気が患者の気持ちをやわらげるので、状況の許す限り、外泊をさせる。サークル活動にも参加させる。

3） 第2段階後期

① 症状の観察

動作時にチアノーゼが起ってくる。深呼吸ではチアノーゼが消失しなくなる。白色泡沫痰が多くなり、頸静脈の怒張も起ってくる。祛痰困難による窒息に注意し、動作前後のバイタルサインのチェックを十分に行い、その変化を知る。症状のチェックカード（表5を参照）の利用を開始し、把握につとめる。

動脈血ガス分析は、状態に応じ適宜指示される。体位ドレナージを開始し、併せて薬剤噴霧の管理を行う。

② 生活行動範囲

a 日常生活

車椅子から電動車椅子に移行する。

症状の好転時には行動制限をゆるめ、ADLも介助とする。与えられた時間の中で、患者の意志を十分にくみ取り、出来る限りの日常生活の参加をさせるが決して無理をさせない。サークル活動も介助を多くし、疲労を少なくする。行動制限のある時は、テレビ、ラジオが唯一の娯楽となるため、出来るだけの配慮を行い気分転換をはかる。

b 食事

咬合不全、巨舌のために、咀嚼時間が長くなり、上肢の挙上がむずかしくなるため食事時間が延長する。この頃から食事はむしり食から小口切り食にし、患者の希望をとり入れて変えて行く。

c 排泄

坐位の保持困難はますます強まるので、ベットサイドで排泄を行う方が良いが、患者に適合する便座があれば、観察を十分に行い、トイレでさせても良い。

d 清潔

シャワー浴が望ましいが、冬期には保温も考え短時間の入浴をさせる。洗髪も素早く行う。入浴後のバイタルサインのチェックは必ず行い、用手補助呼吸を行いガス交換をはかる。入浴時間は混雑時をさける。

③ 訓練

この段階では、運動負荷の加わるような訓練は行なわない。四肢、特に上肢の伸張訓練により変形防止に努める。手指の伸張訓練は残存機能を生かす上で重要である。

表5　チェックカード

月　日　患者名（　　）わかば1

チェックポイント	6時（起床時）	10時	15時	18時	21時	備考
T						食事摂取量
P・HR（数・性状）						
R（数・性状）						朝
BP						
チアノーゼ部位	口・爪・全	口・爪・全	口・爪・全	口・爪・全	口・爪・全	
顔色	良・不良	良・不良	良・不良	良・不良	良・不良	昼
皮膚の色	良・不良	良・不良	良・不良	良・不良	良・不良	
四肢の冷感						夕
発汗						
動悸						
呼吸困難						
浮腫の部位						
頸静脈怒張						
胸痛・胸部圧迫感						
痰の性状						
意識障害						
脱力感						
疲労感						
腹部症状						便、性状
排尿量／トータル						
経口水分量／トータル						
輸液量／トータル						

	朝	昼	夕
バイタルサインチェックの結果、次のケアーについて独自で行なったか、介助を要したか。	更衣（介助・独自） 洗面（介助・独自） 食事（介助・独自） 排泄（トイレ・ポーター・Bed） 入浴　シャワー浴・清拭 訓練（出席・欠席） 登校（出・欠） 車イス生活（　）時間 Bed生活（　）時間	食事（介助・独自） 登校（出席・欠席） 訓練（出席・欠席） 車イス生活（　）時間 Bed生活（　）時間	食事（介助・独自） 洗面（介助・独自） 車イス（　）時間 テレビ 読書 野球
O_2吸入時間・量・方法	1 深呼吸しながら吸入 時間（　）量（　/min） 2 O_2吸入のみ 時間（　）量（　/min）	1 深呼吸しながら吸入 時間（　）量（　/min） 2 O_2吸入のみ 時間（　）量（　/min）	1 深呼吸しながら吸入 時間（　）量（　/min） 2 O_2吸入のみ 時間（　）量（　/min）
ケアー後の一般状態の反応	P（HR） R チアノーゼ 動悸 顔色 呼吸困難	P（HR） R チアノーゼ 動悸 顔色 呼吸困難	P（HR） R チアノーゼ 動悸 顔色 呼吸困難

深呼吸は最低1日20回をクールとして、2クール行う。用手補助呼吸は深呼吸と並行して行う。

④　精神的援助

この時期の患者は、一寸した症状の変化や看護者の処置に対し敏感になり、不安感を抱くようになる。患者は情緒不安定となり、看護者の一言一句、一挙一動に反発したり、激怒したり、緘黙となったりする。スタッフ間は統一した態度で受容につとめ、患者の希望や訴えをよく聞き、出来る限りの配慮を行う。家族の面会時には、患者の精神状態や希望等の情報交換を行い、家族に対しては、その心理状態、患者の病状理解度を把握するように努めると共に、医師からは啓示的に病状説明をくり返し、納得、受容できるように配慮し、精神援助を効果的に行い、悔いを残さないよう働きかけてゆくことが大切である。

4）　第3段階

①　症状の観察

チアノーゼが常時出現し、傾眠傾向となる。浮腫、動悸、呼吸困難が強まる。換気不全の改善のために、O_2療法、用手補助呼吸や、AMBUバックの使用が始まる。O_2吸入は低い濃度（0.5 l/min）くらいから始め（0.3 l/min）程度で維持する。CO_2ナルコーシスの症状に注意する。状態により、IPPBやレスピレーターの使用も始められる。又、心機能障害も出現するため、水分出納、与薬の管理が大切になる。緊急時を想定し、素早い行動が取れるように日常から対策、準備しておく。消化器合併症にも留意し、胃拡張等の症状の観察も行う。動脈血ガス分析は適宜行われる。

②　生活行動範囲

a　日常生活

生活は安静臥床が中心となるため、ケースに応じた安楽な体位の工夫を行う。体位交換も頻回となるので、安楽を第一とした生活をおくらせる。

b　食事

ベッド上での坐位は、関節の拘縮や筋力の低下のために困難となる。又、臥床のままでの食事摂取は窒息の危険性が高い。そのため車椅子による安定を考慮した体位で食事を摂らせる事が多い。が運動負荷面から考えれば早期より臥床したまま食事する練習も必要である。独自摂取は疲労が激しくなるため適宜介助を行う。食事内容も小口切り食からきざみ食とし、必要に応じ少しづつ与え、回数を増す。家族にも協力を依頼し、好きな食べ物、味付けとする。ベット臥床のまま摂取させた場合は、食後必ずファーラ位とし嚥下性肺炎を予防する。又食事により口腔分泌がさかんになり痰量が増える。患者の状態観察、喀痰の性状観察が必要となる。食事摂取状態に応じて経管栄養、経静脈栄養が行われる。

c　排泄

症状が緩和している時は、普段から使い慣れた方法でさせるが、それが無理な場合ベッド上で行う。排泄時間の短縮を考慮して、緩下剤や坐薬の使用などの処置がとられる。

d　清潔

入浴禁止で、ベッドでO_2吸入を行いながら全身及び部分清拭を行う。口腔内や陰部の清潔には特に気をつける。

③　訓練

ベッド臥床のまま、手指の伸張訓練を行い、循環の促進を目的として、四肢の他動運動を行う。深呼吸と並行して用手補助呼吸を行う。

④　精神的援助

呼吸不全初期における精神的援助は、意志の尊重であり、末期には死への不安の除去が主になる。症状の進行のため、患者の不安はいっそうつのり、死への恐怖・苛立ち、焦躁感が著明となる。特に日常接する看護者には感情の表出が露骨になり、暴言をはいたり、頻回の体位交換を要求し、看護者はベッドサイドに釘づけになる。この期にはインテンシブケアを行い、少しでも患者の要求に応えてあげられるようにし、苦痛を軽減させる事が大切である。末期時の看護は何にも増して忍耐強さが要求され、死戦期にある患者と共に闘うような姿勢でのぞまなければならない。家族の理解を深めることも重要で、症状説明はもとより、時に患者のそばに付添って貰うなどの配慮も必要である。若年者の死の受容は、ほとんど不可能と言われており、末期における患者の心理状態を受容することが、看護の真髄をきわめることにもなる。又、長期にわたる場合、行動の制限から来るストレスを解消させるよう、病室へのテレビ持ち込み、ラジオ、他患者の面会の配慮も必要である。

5）　第4段階

適切な救急体勢が取られるよう、レスピレーター等必要な器械、器具の準備や使用方法を習熟しておく。

2　看護手順

1）　呼吸訓練

リハビリテーションは、理学療法士によって行なわれるが、介助面で看護婦も接する場合が多い。早朝、就寝時等に行う呼吸訓練は看護婦が担当する。呼吸訓練には、深呼吸、舌咽呼吸法、腹式呼吸、発声練習があり、ここでは病棟で行える簡単な方法だけを述べる。

①　腹式呼吸

患者を仰臥位とし、砂のうを腹部にのせ、そのままの状態で腹式呼吸をゆっくりと、10回行わせる。「123」と号令をかけ、鼻で吸わさせ、「123」と口をつぼめさせてゆっくりはかせる。この時腹部が十分に膨んでいるかどうか観察する。砂のうの重さは腹式呼吸が可能な重さとする（約

1～3 kgの間）砂のうを戴せたまま発声練習を行うのも効果がある。

② 発声練習

1日に2～3回、深呼吸させ「アー」と大声を出させ持続時間の測定を行う。

2） 体位ドレナージ

DMD症の場合、呼吸筋の萎縮により、最大呼気量の低下が著しく、そのため気道内の分泌物の喀出能力が減退し、痰の性状も粘稠となり気道に密着して喀出困難となる。又、自力での喀出はできても、回数が多くなるために疲労し、体力を消耗する。体位ドレナージは、気道内分泌物の除去、無気肺、肺炎、気道閉塞などの肺合併症の予防のため、呼吸管理上重要なポイントとなる。

① 必要物品

枕数個（殿部挙上及び体位保持に使用）痰コップ ティシュペーパー 吸引器 舌圧子 聴診器 ネブライザー吸入器 バイブレーター お茶 水

② 手順

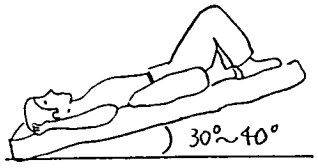
a 患者をベッドに移動する。ベッドはギャジを使用した方が効果的、安全である。

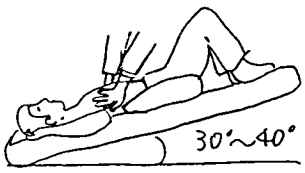
b 左右側臥位にし、殿部を30°前後高くする。手による叩打法（タッピング）や、バイブレーターによる振動法を併用すると効果がある。この時独自の喀出が困難な場合は、看護者が患者の前胸部に手のひらを置き、患者の呼吸運動に合せ、呼気時に圧迫する。同時に「アー」「エー」など発声させて、声門を開かせ痰の喀出を容易にするなどの指導をする（図1を参照）。

c 痰の性状を観察し、痰コップへ喀出困難時は吸引する。看護者が圧迫して吸引できない時は、患者にチューブを持たせ行う事もできる。

d 仰臥位でも、同じ方法で痰を喀出させる。医師の指示でネブライザー吸入も行う。

e 体位ドレナージの合間に水分の補給をする。出来れば暖かい白湯を飲ませた方が気道が拡







※肺気管支の分泌物の貯留しやすい領域が最も高くなるような体位をとらせる。

図1 体位ドレナージ

張し、かなり効果的である。

f　不安感の除去を行う。(必ず付添う)

g　朝・夕の2回行う。朝のみ施行の場合は、10～20分間状態観察しながら継続する。

③　留意点

a　呼吸不全の患者は障害度7～8度が多いため独自での体位保持がむずかしい。又、変形や拘縮、るいそうのある場合が殆んどであるため、必ず施行時の安全を考慮し、看護者が付添う。

b　DMD症の場合疾の貯留は主に背部であるため、腹臥位による体位ドレナージが好ましい。が、長時間の体位保持がむずかしく、疲労度が高いためDMD症には適しない。

変形に合せた安楽な体位の調整を行う。

c　聴診により効果を確認しながら行う。低換気にある患者の吸引は、間歇的に短時間で素早く行う。

d　湿度は加湿器等を使用し、60～65%とする。DMD症の患者は健康者より寒さを感じやすいため温度にも留意する。

e　急性の気管内の炎症がある時は、炎症が広がる恐れがあるので状態を充分に把握したうえで行う。急を用しない限り行わないほうがよいとされている。

3)　呼吸管理の実際

初期に於ける換気不全は、深呼吸の励行によるが、末期では患者の呼吸に合わせた、AMBUバックの使用や、用手補助呼吸、器械的な人工呼吸器が開始される。

①　用手補助呼吸

用手補助呼吸はレスピレーターに較べると患者とのコミニュケーションが最後迄もて、精神的援助が行い易いが、症状の進行に併い患者の用手補助呼吸への依存度が高まり、看護者がひとときも離れられなくなり、看護者の疲労は増強し、長期間続けることは職員側の腱鞘炎、関節痛などの健康問題がある。

a　方法(図2を参照)

肋骨下を患者の呼吸に合わせて圧迫する。

20回を1クールとし3クール位で症状が好転する場合が多い。るいそうや胸部前屈などの変形患者の場合、胸をはさみ込む感じで圧迫する。圧のかけ方はその患者によって加減する。

②　人工呼吸器

DMD症呼吸不全患者へのレスピレーター使用は、従来は急性の呼吸器疾患を併発した場合や、第1段階の潜在性の呼吸不全などの離脱が可能な場合に使用されることが多かったが、最近では末期の呼吸不全患者にも使用されるようになった。DMD症呼吸不全患者のレスピレーター使用は、意識のある患者に長期間行うことが多いため、その精神的援助が特に重要な看護のポイント

※るいそうの著明な場合

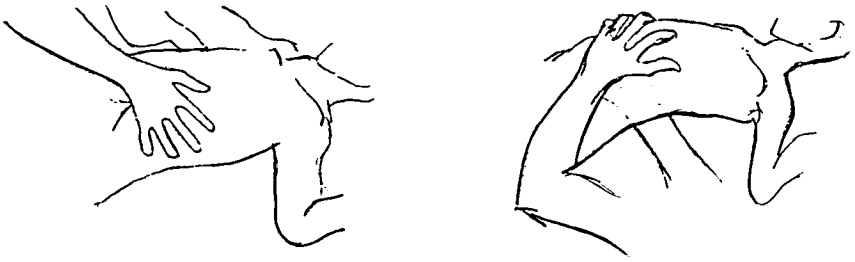


図2　介助呼吸

となる。又、最近では挿管の必要のない体外的な人工呼吸装置が開発されつつある。(徳島病院松家氏による体外コルセット型呼吸器)

a　気管内挿管及びレスピレーター

a)　必要物品

気管内チューブ(成人男子8㎜～9㎜　12歳6.5㎜　8歳6.0㎜　6歳5.5㎜　5歳5㎜　且しDMD症の場合は成人者でも6.5㎜～5.5㎜の使用頻度が高いので多めに準備しておく)

スタイレット　喉頭鏡(大・小)　バイトブロック(大・小)　注射器5・10・20ml数個　コッヘル　布絆創膏　ハサミ　キシロカインゼリー　エアウェイ　AMBUバック　レスピレーター(ネブライザー、ジャバラなどの付属品)

b)　前準備

気管内チューブは25㎝の長さに切り、スタイレットとセットしておく。カフ圧を確認しておく。レスピレーターは、OXYGENに接続、作動を確認する。

c)　方法

患者を頭部後屈法又は下顎挙上法とする。喉頭鏡を渡す。

気管内チューブを渡し、キシロカインゼリーをつけ、挿入されたら注射器でカフ圧に空気を入れる。

バックを接続し、空気を送り込み聴診し挿入が確認されたらバイトブロックとチューブを布絆創膏で固定する。レスピレーターと接続し、医師の指示を受けて圧の確認をする。

施行中、一人の看護者は患者のバイタルサインのチェックを行い状態変化の把握する。

d)　留意点

脈拍、呼吸状態(胸郭のふくらみ　呼吸パターン　異常音)を常に観察する。患者の呼吸とレスピレーターがあっているかチェックする。あっていなければ医師に連絡、指示を受ける。レスピレーターと気管内チューブの接続のはずれ、カフ漏れに注意する。

気道内吸引は無菌的に手早く、十分奥まで入れてから吸引する。間隔は30分～2時間で1回の操作時間は20秒ぐらいにする。(吸引カテールは、最深部まで入れ、数mm引き戻したのち陰圧をかけ始める)

吸気ガスの十分な加湿を行う。

二次感染症に注意する。

意志の疎通が妨害されるため処置時には、必ず話しかけながら思いやりのある看護をする。もし患者が意識がある場合は、筆談や、いくつかの短文のカードを作り訴えをよく聞き意志の疎通をはかるなどの考慮する。

4) その他の看護器材の整備

① カットダウン

a 必要物品

スキントレイ カットダウンセット(縫合セット) メス 縫合糸(00か001) IVHカテーテル(Fr16) 0.5%キシロカイン液 5・10・20ml注射器 21・23G針 指示された輸液剤 輸液セット 延長チューブ スタンド 無影燈 滅菌手袋・穴あき包布1枚 包布2枚 イソジンゲル軟膏 絆創膏 生食20ml 3本 剃毛セット

b 方法

必要時部位の剃毛をする。

指示された輸液をセットに接続する。

カットダウンセットを開き医師の使い易いようテーブルと包布を使用し並べる。

滅菌手袋を渡し、皮膚消毒の介助をする。

包布を渡し、局所麻酔の介助をする。

静脈切開が行なわれ、血管内にカテーテルが挿入され縫合固定されたら輸液セットに接続する。

輸液の注入状態をみて適下数を調整する。

切開部位を消毒し、イソジンゲル軟膏を塗布したエアストリップで保護する。

c 留意点

血液の逆流・凝固に注意する。

感染に注意し、適宜・輸液セット・ガーゼ交換する。

局所部位の皮膚の状態を観察する。

③ 救急薬品

1週間に1回は点検する。

薬品内容は、常に医師と相談し保管する。

救急時は上記のトレイといっしょに持ち出せる様にセットしておく。

おわりに

DMD症の呼吸不全管理は、単発、集中的なものだけでなく、患者の生涯に於ける長い期間においての根気よい援助の連続である。患者（家族を含む）指導の徹底と看護技術の向上が患者の延命につながることを十分認識し、看護にあたることが大切である。

〔参考文献〕

1）特集・進行性筋ジストロフィー症：小児看護VOL．6　NO．1　1983

2）天羽敬祐監修：ICUの患者管理，へるす出版VOL．9，NO7, 1983

3）天羽敬祐監修：呼吸器管理のすべて，へるす出版，ＶＯＬ．7，NO14, 1981

4）焦点／呼吸不全の管理とケア，看護技術，VO126，NO9, 1980

5）吉利和総監修，稲田豊責任編集：呼吸管理ハンドブック、メヂカルフレンド社，1981

6）厚生省心身障害研究進行性筋ジストロフィー症臨床的研究班看護研究部会編：進行性筋ジストロフィー症看護基準，1977, 3月

7）筋ジス療護に関する臨床社会学的研究班班長、中島敏夫：進行性筋ジストロフィー症食餌基準，1979, 1月

筋ジストロフィー症の肺理学療法

国立療養所徳島病院

武田純子　白井陽一郎

松家豊

筋ジストロフィー症の肺理学療法

国立療養所徳島病院
武田純子
白井陽一郎
松家豊

はじめに

進行性ジストロフィー症（PMD）では横隔膜、肋間筋などの変性萎縮、脊柱・胸郭変形により、呼吸筋の筋力と胸郭の可動性の低下をきたし、進行性の拘束性換気障害をおこし呼吸不全に移行する。また、痰の喀出力の低下により喀痰の貯留がおこり、肺合併症をおこしやすくなる。PMD患者に対する肺理学療法の目的は、呼吸筋力の維持、脊柱、胸郭変形の予防と増悪防止、胸郭の可動性の維持、気管内分泌物貯留の防止と排泄をはかることであり、また、代償呼吸法の習得などにより、肺機能障害の進行をできる限り遅らせ、肺合併症を予防することにある。PMDに日常行なわれる肺理学療法には、深呼吸、発声訓練、腹式呼吸訓練、徒手胸郭伸張法、排痰訓練などがあり、特殊なものとして、舌咽呼吸法、人工呼吸器による補助呼吸を挙げることができる。これらの訓練のあらましと、その実際について述べる。

Ⅰ．肺理学療法に必要な評価

PMD患者に対して肺理学療法により呼吸効率を高め、適切な呼吸管理をすすめていくために必要な評価としては次のものがある。

1．呼吸障害の進行度の把握

肺機能を知るため、肺活量とくに%肺活量が最も良い指標であるが、進行すると換気量、呼気ガス、血液ガス所見などの検査を参考にしなければならない。臨床症状としては中島の分類[1)]が用いられる（他章参照）。

2．脊柱・胸郭変形の種類、タイプ、程度

3．喀痰の性状、量

4．呼吸器疾患の合併の有無（例、感染症、自然気胸）

5．その他：筋力（呼吸補助筋、腹筋などを含めた）、鼻咽頭疾患の有無、舌（巨舌）、胃腸等消化器疾患の有無、心機能障害、末梢循環障害、心理的障害

大体以上の様な諸事項について熟知した上で、患者の病態を十分把握し、肺理学療法の方針を立てる必要がある。

Ⅱ．PMD肺理学療法の主な項目

PMD肺理学療法のプログラム決定には患者の障害に応じて各種の方法が選択される。その方法として、独自で、自力介助で、あるいは器具などを用いるが以下に列記する。

1．一般的な呼吸訓練

①発声訓練

②口すぼめ呼吸（風車吹き、ローソク吹き、瓶吹きなど）

③深呼吸

④腹式呼吸訓練

⑤吸気訓練

⑥抵抗呼吸訓練

⑦IDSEP（Increased Dead Space Expiratory Pressure）

2．徒手胸郭伸張法

3．用手胸郭圧迫法（介助呼吸、用手補助呼吸）

4．排痰訓練

5．舌咽呼吸法（Glossopharyngeal breathing, GPB）

6．人工呼吸器の応用、間欠的陽圧呼吸（Intermittent Positive Preassure Breathing, IPPB）

Ⅲ．肺理学療法の実際

1．呼吸訓練

一般的な呼吸訓練として行なわれる以下の訓練は、呼吸筋の筋力維持と効率的な呼吸法の体得を主な目的として行なわれる。

①発声訓練は、呼吸筋の筋力維持の最も手軽な方法といえる。これは、できるだけ長く声を続ける努力をさせるもので、患者に理解されやすいため年少の頃から毎日実施できる。

②口すぼめ呼吸は、呼気をのばす方法で、ピンポン玉吹き、風車吹き、ローソク吹きなど、簡単な訓練器具が好んで用いられる。この方法は深い呼吸パターンが得られ、気道内圧の上昇によって肺換気量を増加させる。

③深呼吸は、深くゆっくり行うと横隔膜呼吸を助長する。また胸鎖乳突筋などの呼吸補助筋の運動ともなる。腹筋の影響をとり除いた肢位（両膝屈曲位）で行うとより効果的である。PMDでは吸気筋力の低下が先行することからして、日常の訓練に是非とり入れて良い。

④腹式呼吸は、横隔膜の筋力維持と、肺底部の換気の促進となる。また深い呼吸を促すので換気効率が向上する。患者自身の手を胸部と腹部に置いてその動きを感じとらせたり、術者が患者の腹部に置いた手で適当な圧迫を加える。即ち、呼気から吸気のはじめにかけて圧迫を加え、

呼気の介助と吸気に対する抵抗を行う。前述の発声訓練も腹式呼吸の習得を助ける。息を完全に吐ききると腹式呼吸によって吸気するようになるためである。この腹式呼吸の要領が習得できたなら、患者の肺活量に応じて1～3 kgの砂のうを腹部に乗せて訓練する。（図1）また、この腹式呼吸で、head down positionをとることは、横隔膜の運動を増強するよい方法である。

⑤吸気訓練として最大吸気を努力さすための練習器がある。深呼吸と同様、肺胞虚脱を防ぎ呼吸機能の向上改善となる。市販のUniflo，Triflo などがある。これらは流量を目でとらえることができるので便利である。（図2）



図1．腹式呼吸訓練

⑥用手抵抗呼吸訓練は吸気時に胸郭を圧迫して抵抗を加える方法で、呼吸筋力の維持・強化に有用である。この抵抗呼吸訓練とか、IDSEPなどは比較的肺活量の大きい、即ち筋力の比較的ある患者の訓練に対して有効である。

⑦IDSEP（図3）は、再呼吸法の一種で、筒によって機械的死腔を増加させ、CO_2再吸入による$PaCO_2$上昇で呼吸中枢を刺激し、換気量を増大させる。同時に呼気相へ陽圧をかけ肺胞での有効換気量を増加させる作用がある[2)3)]。松尾によると、分時換気量の増加がみられPMDに有効であると報告されている[2)]。しかし%VC低下の著しい場合は不適である。吸気訓練、IDSEP．IPPBなどは、肺をふくらます訓練であり、同時に胸郭運動による筋力の維持と可動性を保つことができる肺理学療法として極めて有用な手段である。

2．脊柱・胸郭変形の予防

病勢が進行すると、筋力が低下とともに脊柱の変形が出現する。大体12～13歳頃である。この

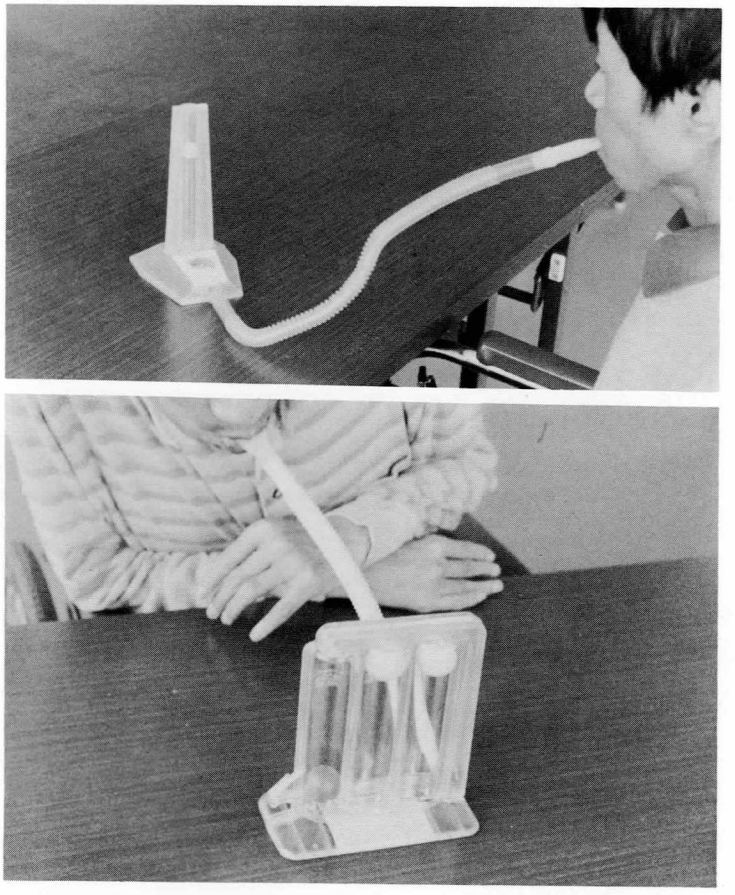


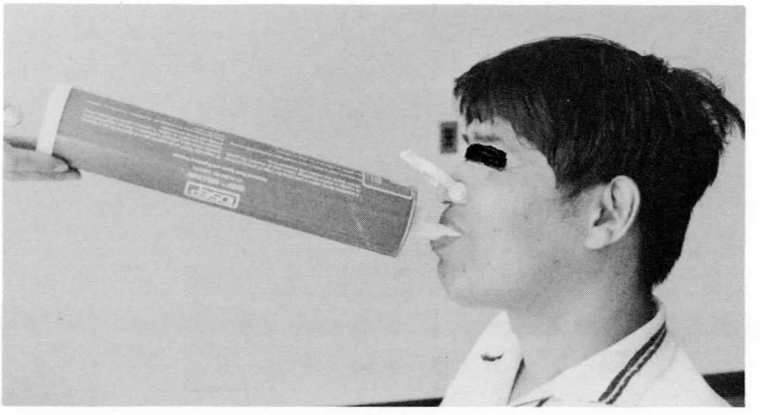
図2．ユニフロー（上）、トリフロー（下）

（住友ベークライトKK.医療機器）

脊柱変形は胸郭変形をともない肺機能を低下させる[4]（図4）。　この変形の予防、あるいは対策としては、運動療法を主とし、また、装具療法をとりいれている。装具としては歩行用装具、体幹装具などを適応し、日常の姿勢管理を十分にする必要がある。その詳細については省略する。

3．胸郭の可動性の維持

呼吸筋の変性萎縮、呼吸運動の減少、胸郭変形などにより、胸郭の可動域が減少してくるので、その対策として自動的、他動的に胸郭をストレッチし、その可動性を維持する必要がある。徒手胸郭伸張法や、用手胸郭圧迫法がこの目的で実施されるが、簡単には深呼吸を日課とするだけでも効果がある。この他、舌咽呼吸法、体外式人工呼吸装置、IPPBなども胸郭の伸張によりその弾性を保ち可動性を維持することになる。



●マウスピース
患者が口にくわえ，周囲からでなくIDSEP
からのみ呼吸するように作られている。

●エアースペース
1ℓ（960cc）の死腔があり，
CO_2再呼吸の役割をもつ。

●ワンウェイヴァルブ
自由に呼吸出来，呼気の時は閉
じるように出来ている。

●サブキャップ
必要に応じてO_2等の補給が
出来るようになっている。

●ノーズグリップ
マウスピースを通じてのみ呼吸
するようにし，鼻からの呼吸は
一切行なわない為に使用する。

●ピーププレート
患者が15cm水柱圧以上で呼出するとヴァルブ
が開き，15cm以下で閉じる。終末呼気圧が大
気圧よりも大きい状態に保たれるので，呼吸
の終りの時点で肺は再び完全に膨脹した状態
になる。

図3．IDSEP　（科薬抗生研）

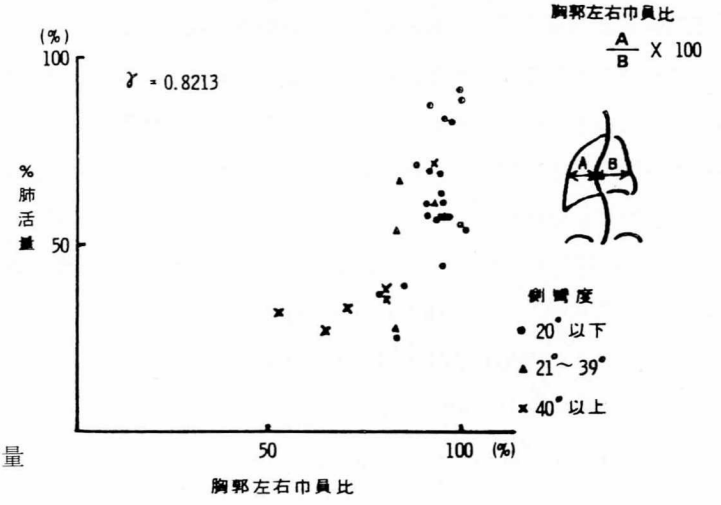


図4．胸郭変形と%肺活量

①徒手胸郭伸張法は、Rancho Los Amigos Hosp. の方法[5]（図5）に準じて行うが、個々の患者の体幹変形の状態を把握した上で、効果的な手技を選ぶ。側彎の進行を予防する目的では、特に体幹の捻転とけん引を重点的に行う。

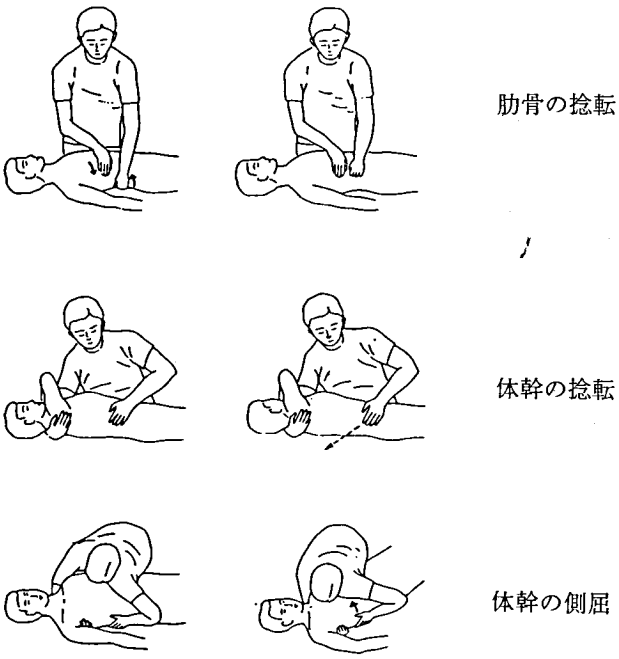


図5．　徒手胸郭伸張法　（Rauclio Los Auigos Hosp. 1958[5]より引用）

②用手胸郭圧迫法（介助呼吸）は、末期患者の呼吸困難に対する補助呼吸として実施される用手補助呼吸と同様の手技であるが、これを胸郭の mobilization を目的として、比較的早期より訓練として取り入れて実施する。その要領は、患者に深呼吸をさせながら呼気にあわせて両手で胸郭を包みこむように圧迫する（図6－a）。また、この時両拇指で上腹部を押し上げるようにすれば、横隔膜の動きも助けられる（図6－b）。用手胸郭圧迫法は、排痰に対しても非常に効果的である。しかし、気胸のある場合には訓練としては行なわない。用手圧が集中しないように圧迫する手は指を広げ、痛みや息苦しさがないか、患者の訴えに注意しながら行う。

③その他のものとして、現在開発中の体外式人工呼吸装置[6]は、陰圧によって胸郭を動かすものであるから、胸郭に対する強力な mobility 効果がある。後述する舌咽呼吸、IPPB なども mobility の維持改善に役立つ。

4．排痰訓練

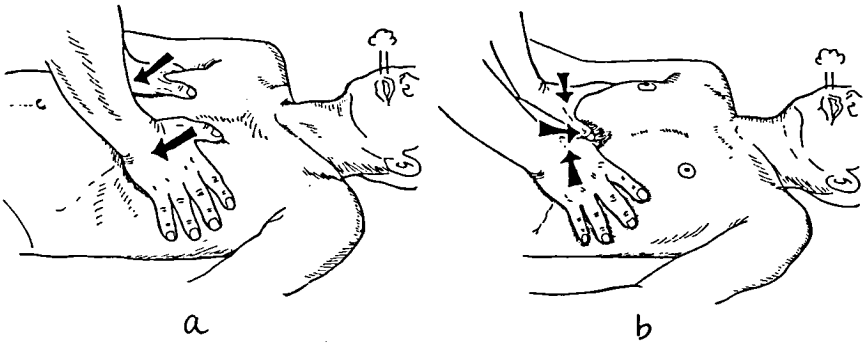


図6．用手胸郭圧迫法　　（安間、大橋「頸髄損傷の肺理学療法」より引用）

肺活量が減少し効果的な咳によって痰を喀出することが困難になってくると気道閉塞のための重大な問題を引きおこす。肺理学療法としての排痰訓練では、日常末期患者に対して気管内分泌物の貯留の防止と除去を目的として行う。この実施にあたっては、喀痰の性状、量、貯留部位、患者の体力や肺活量をあらかじめ知っておく必要がある。一般にPMD末期患者の痰は、無色の泡沫状痰であるが、非常に粘調になっている場合もある。分泌物の貯留部位は、触診または聴診によって確認するが、経験的には、下肺野の背側への貯留が多く、側彎がある場合には凸側への貯留が多い。

体位排痰法は、気管支の走行に沿って重力により痰が流出しやすい体位をとるドレナージ方法である。PMD患者では、体力的にみて、これらの体位をとらせるのに無理がある。このような場合、何カ所かの肺区域の排痰ができる中間的な体位として側臥位をとらせるのが良い。体力的に許せば、側臥位で軽度頭下位にした体位、半腹臥位などをとらせるとより有効である。体位排痰法をより効果的にするための補助手技として、軽打法（cupping, clapping）、振動法（vibration）、用手胸郭圧迫法などを併用する。軽打法、振動法は、胸壁を通して気道内分泌物に振動刺激を与えることによってその粘度を下げ、気道からはずれやすくする。振動法には用手法と電動バイブレーターによるものとがある。用手法では、術者は両手を患者の胸壁に図7のように当て肩から手までの筋肉を緊張させると同時に細かく震わせ、振動を加えながら呼気にあわせて圧迫する。しかし、用手法では術者の上肢の疲労が強く長時間の実施は困難であるので、電動バイブレーターを併用することが効果的である。（図8）軽打法では、術者は手掌をカップ状にして胸壁をたたく。（図9）これは胸壁と手掌の間の空気がクッションの役をして表面への刺激を少なくするためであって、ポコポコと音がするようなたたき方が良い。1分間に150～200回程度、両手で交互にリズミカルにたたく。肩、肘、手などの力を抜いて柔らかにすることが大切

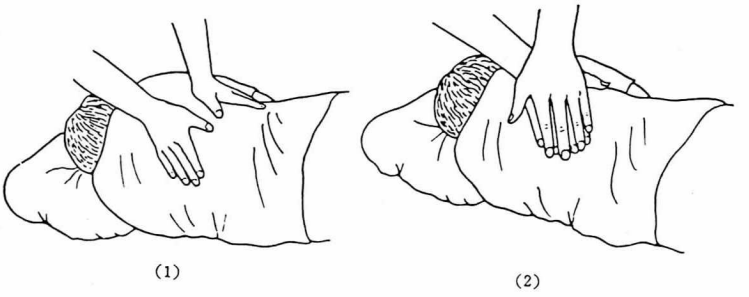


図7．振動法（用手法）　　（末次勧「肺の理学療法」、呼吸療法入門より引用。）



図8．排痰訓練：
電動バイブレーターの使用



図9．排痰訓練：
軽打法（cupping）

である。

PMD患者では痰の喀出力が弱いので、気管や喉頭へ流れ出した痰を完全に排出することが困難な場合がある。したがって用手胸郭圧迫法によって呼吸を介助し、排出を促すと良い（図10）。また、分泌物が多い時には、この用手胸郭圧迫法だけを行っても多量の痰が排出されるようになる。とくに、分泌物が多く喀出力が弱いような場合にはいきなり排痰訓練のための体位をとらさず、まず用手胸郭圧迫法によっていくらかの痰を排出させてから上述の体位排痰法を実施しないと、多量の痰が気管内にあふれ出したようになるので危険である。また、側臥位をとるのも苦痛な場合には、坐位や仰臥位での用手胸郭圧迫法に振動法や軽打法を併用して排痰させることもある。



図10. 排痰訓練：用手胸郭圧迫法

排痰訓練は、一般に就寝前と起床時をふくんでの1日2回以上実施することが望ましい。なお、食事の前後は、吐気を伴ったり食欲が減退するのでさける。排痰体位をとらせた上、患者に腹式呼吸をさせれば補助手技を併用しなくても排痰効果はある程度得られる。この場合術者は患者から離れることができるが、目は離さないようにすることが大切である。

気管支の繊毛活動を活発に保ち、分泌物の粘性が高まるのを防ぐためには、気道の湿潤化が必要である。室内の湿度低下を防ぎ、排痰訓練の際は適度な水分を前もって摂取させるとよい。また必要ならば、訓練に先立って、喀痰溶解剤、気管支拡張剤、水分などの吸入療法を実施することもある。

排出される痰の処理方法であるが、排痰用ドレナージ台やベッドの工夫（兵庫中央病院）[7]

ベッドサイドでの吸引器の利用（図8～10）[8]、などが良い方法である。これは吸引器の付属チューブを患者自身に持たせ口腔内分泌物の吸引を行なわせる。

5．舌咽呼吸法（Glossopharyngeal Breathing, GPB）

本法は、横隔膜や肋間筋などの主要呼吸筋が麻痺した状態でも可能な随意的代償呼吸法で、最初1951年にDailら[9]によってpolio患者に用いられた。この方法は、舌と咽頭、喉頭をポンプのように動かして肺に空気を送りこむ。その一吸い、すなわちone-strokeは、図11に示したように4段階からなっている。one-strokeは、約0.6秒を要し、平均60mlの空気を吸うことができる。10～20 strokes分の空気を肺にためこんだのち、呼気は胸郭、肺の弾性で一気に行なわれる。このような呼吸を1分間に5～10回行なう。

GPBのスパイログラムと胸郭運動曲線によって肺および胸郭の拡張が十分行なわれていることがわかる（図12）。なお、表に示したようにGPBの実施によって肺活量の増大がみられる[8)10)]。

GPBの利点は、肺機能面では、(1)肺活量の増大をはかり換気量を増大する。また動脈血ガスの正常化をはかる。(2)肺を拡張し、胸郭の可動性を維持する。(3)咳を強くし、痰の喀出を容易に

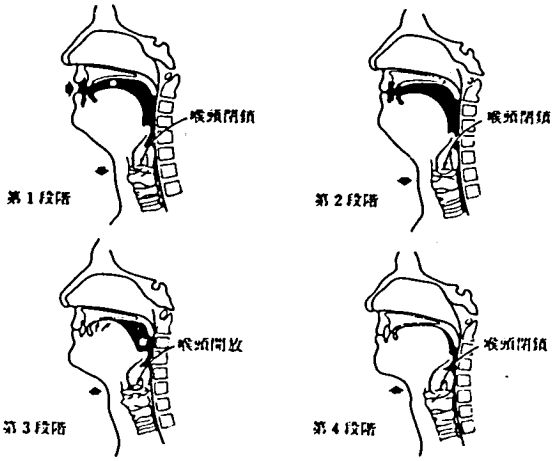


図11　第1段階で舌、下顎を下げ、口腔と喉頭腔いっぱいに空気を吸う。第2段階で口を閉じ、軟口蓋を挙上して空気を捕える。第3段階で下顎、口腔床、喉頭を挙上する。同時に、舌を動かして喉頭より空気を気管へ押し込む。第4段階で、できるだけ多量の空気を押し込んだ後喉頭を閉じ、次の呼吸運動に移る。

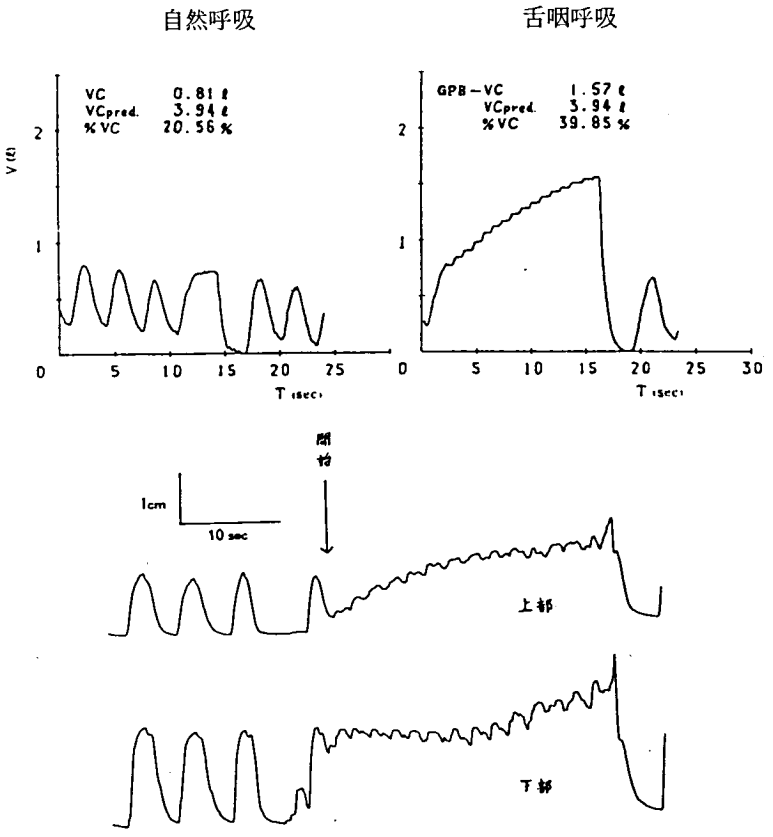


図12. 舌咽呼吸のスパイログラムおよび胸郭運動曲線

する。生活面では、(1)入浴時や食後の息苦しさの減少、(2)自力排便を容易にする。(3)大きな声が出せる。(4)人工呼吸器の必要な患者でもこれに頼ることなく、また、これから離れる時間が持てる。など、PMD患者の肺理学療法として極めて有効な方法である[8) 11) 12) 13)]。

GPBの指導には、本法のスライドや映画を用いた集団での学習会、スパイロメーターを用いたバイオフィードバック訓練などが試みられる[10)]。自然呼吸では十分息を吸った上にGPBを試みるようにすると空気のはいっていくのが分かりやすい。本法を習得のための条件としては、呼吸障害が比較的軽度（%VCが20〜30%）で習得までの訓練に耐え得ること。患者の理解力が優れていて十分なmotivationがあること。GPBに必要な筋、特に舌および口腔周囲の筋力が十分に保たれていて息もれなどをおこさないことなどである。外観上の問題や習得のための困難さが普及およびmotivationの低下の原因になっている[13)]。そこでGPBに対する正しい理解と継続的

な根気強い指導が重要である。Dailらによると、健常者より患者の方が習得できやすく、習得できた患者の約半数は他の患者に習ったり、自分で自然に覚えたりしていて特別な指導プログラムを必要としなかったと述べている[11]。GPBが可能になれば、これによる肺の拡張訓練を行い、また定期的に肺活量を測定しその上達をはかっていかねばならない。

6．間欠的陽圧呼吸（Intermittent positive pressure breathing, IPPB）

吸気量を増大させる目的で吸気相に陽圧をかける方法で、従圧式ベンチレーターが使用される。本来は呼吸不全の治療改善をはかるものであるが、換気量増加のための呼吸訓練としても有用で、肺のふくらまし、胸郭mobilityの維持となる。コンプレッサーによって作動し、予め吸気の陽圧がセットされる。末期にみられる呼吸困難、早期チアノーゼの改善に10～20分間の併用は効果的である。気胸のある時は禁忌である（図13）。

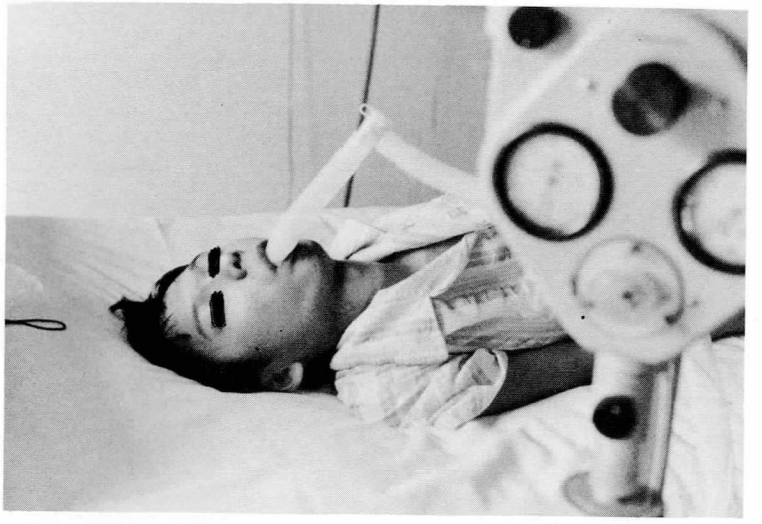


図13. IPPB

表　舌咽呼吸習得者の肺活量

症　例	年　令	stage	肺　活　量（%肺活量）	
			自然呼吸	舌咽呼吸時
O　K	24	8	0.25ℓ（6.35）	1.18ℓ（29.95）
T　H	27	8	0.81（20.56）	1.57（39.85）
K　A	19	7	1.23（30.15）	1.87（45.83）

おわりに

PMDの肺理学療法の目的、理論、方法とその実際、および効果について述べた。進行性疾患であることを考慮して、これら種々の訓練が早期からの一連の肺理学療法として組立てられ実施されることが望ましい。また日常の生活の中でも声を出す機会を多くして、呼吸筋の廃用性萎縮を防がなくてはならない。患者をとりまく職種のすべてのスタッフが、この点で理解と協力しあうことが呼吸管理をすすめていく上で重要なことを強調したい。

肺理学療法を普及徹底することは、PMDの心肺機能障害の解明、治療と相まってPMD治療の一手段として患者の延命に貢献されることになる。

〔引用文献〕

1）中島洋明他：Duchenne muscular dystrophyにおける呼吸不全の管理について．昭和56年度厚生省神経疾患研究．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報告書，145～151, 1982

2）松尾宗祐：進行性筋ジストロフィー症肺機能障害の呼吸機能訓練—IDSEP使用の試み—基礎と臨床，14, 159～161, 1980

3）山本敬雄他：リハビリテーションにおける呼吸器入門(6)（脊髄損傷における呼吸機能障害とその管理），総合リハ，8, 475～480, 1980

4）松家豊他：進行性筋ジストロフィー症患者の脊柱変形と肺機能．医療．27, 692～697, 1973

5）Rancho Los Amigos Hospital Physical Therapy Deparment : Guide for chest stretching and Breathing Re-education Techniques, 1958

6）松家豊他：筋ジストロフィー患者に対する体外式人工呼吸器の開発．昭和57年度厚生省神経疾患研究．筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究報告書．211～215, 1983

7）新光毅他：末期症状における看護ケアの試み．体位性ドレナージによる排痰訓練の効果．昭和54年度厚生省神経疾患研究．筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究報告書．225～226

8）松家豊他：筋ジストロフィー患者に対する肺理学療法、昭和57年度厚生省神経疾患研究．筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究報告書．209—211, 1983

9）Dail C. W. 〝Glossopharyngeal Breathing〟 by Paralyzed Patient. Califovnia Med, 75, 217～218, 1951

10）松家豊他：進行性筋ジストロフィー症に対する肺理学療法．昭和56年度厚生省神経疾患研究．筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究報告書．173～175. 1982

11）Dail C. W. et al : Clinical aspects of glossopharyngeal breathing ; report of use by one

hundred of post poliomyelitic patients. JAMA, 158, 445～449, 1955.

12) Feigelson C; I.,et al : Glossopharyngeal breathing as aid to the coughing mechanism in the patients with chronic poliomyelitis in a respirator. New Eng. J. Med., 254, 611～613, 1956.

13) Dail C. W. et al : Usefullness of Glossopharyngeal Breathing from the Viewpoint of the patient. Arch. Phys. med., 37, 7～11, 1956

〔参考文献〕

三好正堂：米国における重症神経疾患のリハビリテーション—特に呼吸管理—. 総合リハ. 3, 586～592, 1975

三好正堂：神経筋疾患による呼吸不全のリハビリテーション. 総合リハ. 4, 633～639, 1976

Dail C. W.: Respiratory aspects of Rehabilitation in Neuromuscalar Conditions. Arch. Phys. med. 46, 655～675, 1965

石原傳幸：Duchenne型筋ジストロフィー症の心肺不全対策. 総合リハ. 4, 277～281, 1983

長野準他：呼吸療法入門. 医学書院. 東京. 1981

Gaskel D. V. et al : The Brompton Hospital guide to chest Physiotherapy. 芳賀敏彦監訳：ブロンプトン病院の胸部理学療法. 医学書院. 東京. 1980

山村秀夫監修. 美濃部暁編；呼吸管理ハンドブック. 日本メディカルセンター. 東京. 1983

安間治和・他：頸髄損傷の肺理学療法、理・作・療法. 16, 321～326, 1982

Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全管理のまとめ

国立療養所西別府病院

三吉野　産　治

Duchenne型筋ジストロフィー症呼吸不全管理のまとめ

国立療養所西別府病院
三吉野　産　治

〔まとめ〕

進行性筋ジストロフィー症が、世に知られてからすでに一世紀を超えている。その間に、さまざまの治療法や、原因究明へのアプローチがなされてきたが、今日なお、その根本的な治療につながる方法も、原因も不明であると言わざるを得ない。

昭和39年10月、国の政策医療、難病対策の一環として、進行性筋萎縮症の収容が開始されてから、我国ではすでに19年を迎えた。この間に、主として進行性筋ジストロフィー症のなかでもDuchenne型筋ジス（以下DMD）の患者は、その進行も早く、年月と共に、末期に至れば、呼吸不全、心不全、そしておこる呼吸器感染症などにより、平均年令17～18歳をピークに死亡する入院患者が増加して行った。

松尾らは4年間の全国主要施設における死亡例の検討を行ない、38例中病勢進行による死亡を呼吸不全36.8%、心不全23.7%、気道感染39.5%とし、呼吸器異常による死亡は76.3%であり、DMD死亡の原因は臨床的には75%が呼吸不全としていることからも、今回の呼吸不全に対する管理手引書は、極めて有用であり参考とすべきものであるが、実際の応用に当って2～3考察を加えてみたい。

Ⅰ．人工呼吸器の装着をすべきかどうか、

中島らが提唱した、呼吸不全のStageで、第Ⅳ期に担当する、急性増悪期が、多くは、誤嚥による感染、あるいは細菌、ウイルスによる感染によっておこるものであって、この時期は、DPDの進行過程 stageが軽い時に起ったものほど、抗生剤の使用が強力に実施され、その他の祛痰剤、輸液、胸郭のTappingなどに、補助呼吸、O_2吸入が救命の上では有効であり、且人工呼吸からの離脱も可能であり、期間も短いことが多い。しかし、呼吸筋の萎縮、側彎の合併により進行していった患者が、特に問題となる。

まず、病態生理学的には、stageの進んだものほど呼吸に関する諸要因の回復したがい低下が存在している。すなわち、呼吸運動を司る筋群は、通常、主として肋間筋および横隔膜によっている。努力性呼吸の場合には、腹筋群や斜角筋、上後鋸筋、胸鎖乳突筋、大胸筋、小胸筋、前鋸筋、鎖骨下筋がその程度に応じて参加してくる筈である。DMDの場合、進行が進むにつれて、エマージェンシイの際に参加すべき筋群がまず冒されてしまっている。肋間筋もまた変性萎縮はまぬがれない、三吉野は特に剖検により第二肋間筋と第七肋間筋では、最も呼吸運動に関与して

いると思われる胸郭の下部の筋が強く冒されていたとし、しかも、外肋間筋と内肋間筋では、肋骨を挙上し胸郭を広げる外肋間筋よりも、肋骨を下方へ下げ胸郭を縮少するように働く内肋間筋の変化が強く、ほとんどが脂肪におきかえられていた。つまり、はじめ吸気の筋力が低下し、次いで呼気の筋力が低下する事をうらづけたものである。また、血液ガス分析で慢性の$PaCO_2$の上昇に対する呼吸中枢の興奮に呼吸筋が応答できない状態でもあろう。これは悪循環である。呼吸中枢のCO_2に対する興奮性はどうなっているのであろうか、さらに、本症にしばしばみられる脊柱の変形は、側彎、前彎あるいはstrait back spineなどを惹起する、特に頻度の多い胸腰椎に頂点をもつ右突Cカーブ型の場合、椎体は突出側に対して、椎体前面は左方へ、後面棘突起は右方への捻転を生ずる結果、胸郭は楕円形の歪みを生じ、肋骨の走行も、右側ではより水平に近くなり、左側では急傾斜を示すと同時に、脊柱は右に偏位し、胸骨は左にずれる。胸厚の左右差と、内腔のバランスも非対称形を呈し、凸側は正常より過伸展を、凹側は屈曲に伴って短縮し、凸側肺は過膨張を、凹側肺は縮少して無気肺の傾向を示してくる。この様な、肋間筋のジストロフィー性の変化に加えて、側彎に伴う胸郭変形が加味され、ますます本症の重大な呼吸障害が起ってくる。側彎もまた重大な二次的な重症化因子となり、側彎はそれ自体、呼吸に対して悪影響を及ぼすものである。

II．このような末期状態において人工呼吸器の装着がおこなわれる時、最も問題になることは、装着が長期化し、離脱が困難になることである。この離脱困難となる理由には、もう一つ、患者の人工呼吸器への依存であり、自ら努力して呼吸をしなくなってしまうこともしばしばみられる。

去る57年3月「ワークショップ」で「筋ジストロフィー症呼吸不全管理の実際」がとりあげられ、筋ジス病棟に勤務する医療側スタッフにとって大きな研修成果をあげることができたと思うが、そのなかでの討論にもあった事である、感染やその他の原因で、急性の呼吸不全に対して人工呼吸を実施することについて、大かたの者は否定することはなかったが、末期になった患者に対する施行は、気管内チューブの挿入であれ、気管切開による方法であれ、議論はわかれて一致をみなかった。

DMD患者が末期になって招来する慢性呼吸不全は、肺の感染症を予防し、抗生剤の投与を行ない、気道を確保し、気管内挿管、気管切開などと人工呼吸器の使用、適当な酸素濃度の使用、電解質、PHの改善などに努力を払っても、このような手技はあくまでも対症療法でしかないならば、かえって人工呼吸を行うことに伴っておこる患者の心理的、肉体的苦痛、患者家族の心労、経済性の問題などを考えると、実施すべきではないとする考えかたと、呼吸管理も、生命を維持する上では、呼吸不全によっておこる肺のガス交換、生理的な異常、さらに心拍出量の低下、浮腫、人体の組織の低酸素状態、高CO_2の招来につながってゆく悪循環を絶ち、完全に近い形でのすぐれた呼吸管理を心理面や、看護面からも十分に行ない、1日でも長く生きてゆけるように

努力すべきであると言う考えかたとである。

前者の考えかたに立って、自然の進行にまかせて手をこまぬいて只じっと自然経過にゆだねるか、一日でも生命の尊さに延命をはかる努力をかさねるか、医の倫理と、社会通念との谷間での苦悩は何人にも、明解な答はないのではなかろうか。

Ⅲ. 昭和39年10月から19年余り、筋ジス病棟にかかわっていた所に立ってみると、まず第1に、患者の意志と家族への心の通いあうリレーショシップを持っておきたい。第2に、主治医として、医療スタッフとしての、生命感を自分なりに持っていること、第3に、自らの最善を患者の為につくすこと。などをふまえて、患者の活動を妨げないレスピレーターの開発に医学全体の進歩に努力することが必要と考える。

最後に、今後の医学の進歩、文明の進歩により、本症の基本的な治療法、原因の究明が一日も早く到来する事が最も必要である。その日の来る時までは、この手引書が、第1線の医療の場で、十分活用される事を望むものである。

〔文　　献〕

1．松尾宗祐ほか、臨床病態像の解折、A、心肺機能—筋ジストロフィー症Duchenne型死亡例の検討、筋ジストロフィー症の疫学・臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究報告書、P30～36. 1981。

2．三吉野産治、進行性筋ジストロフィー症の合併症とその管理、小児看護、6、1、p56～62. 1983。

3．仲田　祐、呼吸不全に対する根本対策を、呼と循環、24-2、p 3、1976。

4．諏訪　邦夫、「悪循環」としての急性呼吸不全、同上、25、7、p15～21、1977

5．松尾　宗祐ほか、ワークショップ「筋ジストロフィー症呼吸不全管理の実際」、筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究成果報告書、p373～375、1982。

6．三好　正堂、神経筋疾患による呼吸不全のリハビリテーション、綜合リハ、4、8,. p33～39. 1976。

経　　過

経　　過

◎ 研究課題の決定

昭和58年5月31日　医発第541号　厚生省医務局長通知

課　題　名　　筋ジストロフィー症の疫学、臨床及び治療に関する研究

主任研究者　　名古屋大学医学部教授　祖父江　逸　郎

◎ 神経疾患研究委託事業申請書提出方通知

昭和58年6月18日

◎ 神経疾患研究委託事業申請書提出

昭和58年7月15日

◎ 神経疾患研究委託事業計画書提出方通知

昭和58年10月5日

◎ 研究委託契約の締結

昭和58年10月12日

◎ 神経疾患研究委託事業計画書提出

昭和58年10月20日

◎ 幹事、プロジェクトリーダー会開催

昭和58年10月28日　18.00－20.00

東京都千代田区霞ヶ関3－2－5　東海大学校友会館

◎ ワークショップ開催

昭和58年10月29日　10.00－17.00

東京都千代田区霞ヶ関3－2－5　東海大学校友会館

テーマⅠ：筋ジストロフィー症の進展の指標　テーマⅡ：筋ジストロフィー症の遺伝対策

◎ 委託研究費配布

昭和58年11月1日

◎ 昭和58年度研究班会議開催

昭和58年12月1日　9.10－17.40

12月2日　9.30－17.35

班員会議同時開催

東京都千代田区平河町　日本都市センター

◎ 研究委託事業一部変更契約の締結

昭和58年12月

◎ 研究成果報告書提出方通知（期限　昭和58年12月10日）

◎ 決算報告書提出方通知（期限　昭和59年2月29日）

昭和58年度研究班組織一覧

昭和58年度　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班組織一覧表

班　長
祖父江　逸　郎

幹　事
椿　　忠　雄
福　山　幸　夫
西　谷　　裕
桧　沢　一　夫
井　形　昭　弘
三吉野　産　治
谷　　淳　吉（運営幹事）

監　事
板　原　克　哉

事務局
国立療養所刀根山病院
事務部会計課会計班長
（畠　中　　智）

- Ⅰ　筋ジストロフィー症の疫学的研究
  - A　Duchenne 型の疫学および遺伝学　　プロジェクトリーダー　椿　忠雄／中里興文
  - B　先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究　　プロジェクトリーダー　福山幸夫
- Ⅱ　機能障害の進展過程と臨床評価の基準化　　プロジェクトリーダー　福山幸夫／高柳哲也
- Ⅲ　臨床病態解析
  - A　臨床病態解析（心肺機能）　　プロジェクトリーダー　松尾宗祐
  - B　臨床病態の解析（運動機能）　　プロジェクトリーダー　松家豊／野島元雄
  - C　臨床病態の解析（免疫及び自律神経機能）　　プロジェクトリーダー　西谷裕／高橋桂一
  - D　臨床病態解析（内分泌代謝）　　プロジェクトリーダー　松永宗雄／満間照典
- Ⅳ　病理組織および剖検例の検討　　プロジェクトリーダー　桧沢一夫／林活次
- Ⅴ　治　　療　　プロジェクトリーダー　三吉野産治／井形昭弘

厚生省神経疾患研究委託費

昭和58年度　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（祖父江班）班構成

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
83−03−01	班長	祖父江　逸郎	名古屋大学医学部 第一内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町65	052−741−2111	教授
83−03−02	幹事	椿　忠雄	東京都立神経病院	182	東京都府中市武蔵台2−6−1	0423−23−5111	院長
83−03−03	〃	福山幸夫	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区市谷河田町10	03− 353−8111	教授
83−03−04	〃	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	副院長
83−03−05	〃	桧澤一夫	徳島大学医学部 第一病理	770	徳島市蔵本町3丁目18−15	0886−31−3111	教授
83−03−06	〃	井形昭弘	鹿児島大学医学部 第3内科	890	鹿児島市宇宿町1208−1	0992−64−2211	教授
83−03−07	〃	三吉野産治	国立療養所西別府病院	874	大分県別府市大字鶴見町4548−58	0977−24−1221	院長
83−03−08	運営幹事	谷　淳吉	国立療養所東高知病院	781 −01	高知市池65	0888−47−0217	副院長
83−03−09	監事	板原克哉	国立療養所宮城病院	989 −22	宮城県亘理郡山元町高瀬字合戦原100	02233−7−1131	院長
83−03−10	班員	篠田　実	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	院長
83−03−11	〃	松永宗雄	弘前大学医学部附属脳卒中研究施設神経内科部門	036	弘前市在府町5	0172−33−5111	教授
83−03−12	〃	秋元義己	国立療養所岩木病院	038 −13	青森県南津軽郡浪岡町 大字女鹿沢字平野155	017262 − 4055	院長
83−03−13	〃	佐藤　元	国立療養所西多賀病院	982	仙台市鈎取字紅堂13	0222−45−2111	院長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
83−03−14	班員	青柳昭雄	国立療養所東埼玉病院	349−01	埼玉県蓮田市大字黒浜4147	0487−68−1161	院長
83−03−15	〃	斉藤敏郎	国立療養所下志津病院	284	千葉県四街道市鹿渡934−5	0434−22−2511	院長
83−03−16	〃	高澤直之	国立療養所新潟病院	945	新潟県柏崎市赤坂町3−52	02572−2−2126	院長
83−03−17	〃	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	副院長
83−03−18	〃	向山昌邦	国立武蔵療養所神経センター	187	東京都小平市小川東町2620	0423−41−2711	室長
83−03−19	〃	松谷功	国立療養所医王病院	920−01	金沢市岩出町二− 73	0762−58−1180	院長
83−03−20	〃	古田富久	国立療養所長良病院	502	岐阜市長良1291	0582−32−7574	院長
83−03−21	〃	林活次	愛知医科大学附属病院中央検査部	480−11	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21	05616−2−3311	教授
83−03−22	〃	松岡幸彦	名古屋大学医学部第一内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町65	052−741−2111	助手
83−03−23	〃	満間照典	愛知医科大学第4内科	480−11	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21	05616−2−3311	助教授
83−03−24	〃	飯田光男	国立療養所鈴鹿病院	513	三重県鈴鹿市加佐登町658	0593−78−1321	院長
83−03−25	〃	姜進	国立療養所刀根山病院神経内科	560	大阪府豊中市刀根山5−1−1	06−853− 2001	医長
83−03−26	〃	高橋桂一	国立療養所兵庫中央病院	669−13	兵庫県三田市大原1314	07956−3−2121	副院長
83−03−27	〃	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	教授

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
83−03−28	班員	真野行生	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	助教授
83−03−29	〃	福井茂	国立療養所西奈良病院	630	奈良市七条町西浦789	0742−45−4591	院長
83−03−30	〃	藤野道友	国立療養所松江病院	690	松江市上乃木町483	0852−21−6131	院長
83−03−31	〃	亀尾等	国立療養所原病院	738	広島県佐伯郡廿日市町原926	0829−38−0111	院長
83−03−32	〃	鬼頭昭三	広島大学医学部第3内科	734	広島市霞1−2−3	082−251−1111	教授
83−03−33	〃	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	08832−4−2161	副院長
83−03−34	〃	宮尾益英	徳島大学医学部小児科	770	徳島市蔵本町3−18−15	0886−31−3111	教授
83−03−35	〃	野島元雄	愛媛大学医学部整形外科	791−02	愛媛県温泉郡重信町大字志津川	08996−4−5111	教授
83−03−36	〃	岩下宏	国立療養所筑後病院	833	福岡県筑後市大字蔵数515	09425−2−2195	院長
83−03−37	〃	松尾宗祐	国立療養所川棚病院	859−36	長崎県東彼杵郡川棚町、大字下組郷2005−1	09568−2−3121	院長
83−03−38	〃	橋場邦武	長崎大学医学部第3内科	852	長崎市坂本町7−1	0958−47−2111	教授
83−03−39	〃	安武敏明	国立療養所再春荘	861−11	熊本県菊池郡西合志町大字須屋2659	09624−2−1000	荘長
83−03−40	〃	荒木淑郎	熊本大学医学部第1内科	860	熊本市本荘1−1−1	0963−63−1111	教授
83−03−41	〃	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	院長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
83−03−42	班員	中里興文	国立療養所南九州病院 大分医科大学第三内科	899 −52	鹿児島県姶良郡加治木町木田1882	09956−2−2121	医長
83−03−43	〃	川平稔	国立療養所沖縄病院	901 −22	沖縄県宜野湾市我如古867	09889−8−2121	医長
83−03−44	〃	阿部正隆	岩手医科大学医学部 整形外科	020	盛岡市内丸19−1	0196−51−5111	助教授
83−03−45	〃	宮内光男	国立療養所徳島病院	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地1354	08832−4−2161	院長
83−03−46	〃	近藤喜代太郎	東京都神経科学総合研究所	182	東京都府中市武蔵台2−6	0423−25−3881	参事研究員
83−03−47	協力班員	安田徳一	放射線医学総合研究所	260	千葉市穴川4−9−1	0472−51−2111	室長
83−03−48	〃	上田敏	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部	113	東京都文京区本郷7−3−1	03−815−5411	講師
83−03−49	〃	間野忠明	名古屋大学医学部 附属環境医学研究所	464	名古屋市千種区不老町	052−781−5111	教授
83−03−50	〃	石川富士郎	岩手医科大学 歯学部歯科矯正	020	盛岡市内丸19−1	0196−51−5111	教授
83−03−51	公募班員	三池輝久	熊本大学医学部小児科	860	熊本市本荘2−2−1	0963−63−1111	講師
83−03−52	〃	箭原修	旭川医科大学神経内科	078 −11	旭川市神楽町神楽岡3−11	0166−65−2111	助手
83−03−53	〃	畑野栄治	広島大学医学部整形外科	734	広島市霞1−2−3	082−251−1111	助手

経理事務担当者		畠中智	国立療養所刀根山病院 事務部会計課	560	大阪府豊中市刀根山5−1−1	06−853−2001	会計班長

事務局

大阪府豊中市刀根山5丁目1番1号

国立療養所刀根山病院 会計課　気付

兵庫県多紀郡丹南町大沢新115

国鉄福知山線篠山口駅前

森本誠文舎印刷所　納

電話丹南07959 ④ 1151 番代