60

厚生省神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究

昭和60年度研究報告書

班長　西谷　裕

昭和61年3月

目　次

総括研究報告書　　班長　西谷　裕　1

分担研究報告

臨床・CT・NMR

Rigid spine syndrome の一症例……5
国立療養所兵庫中央病院　高橋桂一

上腕，大腿の伸屈筋間に著明な所見の解離を示した
近位筋優位の rimmed vacuole myopathy の1例……10
東京大学神経内科　川井　充

形態的に異常ミトコンドリアと rod bodies を同時に認める6症例の検討……18
国立療養所南九州病院　福永秀敏

糖原病Ⅱb型（Pompe：late infantile form）の1例
——副甲状腺機能亢進症を合併せる例の筋病変を中心に——……22
弘前大学脳研神経内科　松永宗雄

進行性筋ジストロフィー症における下肢骨格筋 CT 所見の検討……26
国立療養所長良病院　山田重昭

小児神経筋疾患の筋病変について
——骨格筋 CT と組織学的所見の対比——……31
愛媛大学整形外科　野島元雄

緩徐な経過をとる Werdnig-Hoffmann 病の大腿筋 CT 像……37
国立療養所西奈良病院　岩垣克己

進行性筋ジントロフィー症における NMR-CT.
——筋肉 T_1 時間について——……43
国立療養所下志津病院　中野今治

^{31}P, ^{1}H-NMR spectroscopy の筋疾患への応用——技術的検討……48
東京大学神経内科　川井　充

代謝性ミオパチーの NMR spectroscopy……51
東京大学神経内科　川井　充

筋緊張性ジストロフィー症赤血球における水交換時間の研究……56
国立療養所新潟病院　桑原武夫

プロジェクト I 遺伝・疫学

I-A Duchenne 型筋ジストロフィー

Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝疫学に関する研究……61
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に罹患した兄の診断時期と弟の誕生時期……66
北海道大学医学部公衆衛生学　近藤喜代太郎

I-B 先天性筋ジストロフィー

福山型筋ジストロフィー症の眼科的所見——昭和58年度全国調査資料による——……69
東京女子医科大学小児科　福山幸夫

福山型先天性筋ジストロフィー症の眼所見について……74
東京女子医科大学小児科　福　山　幸　夫
先天性筋ジストロフィー症の中枢神経系障害,
特に非福山型の症例について……80
神戸市立中央市民病院小児科　吉　岡　三恵子
福山型先天性筋ジストロフィー症 ——延髄以下における錐体路の
走行とそれに関連した脊髄の形態について——……85
国立療養所下志津病院　中　野　今　治

I-C 筋緊張性ジストロフィー

筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学
——全国アンケート調査第1報——……91
国立療養所宇多野病院　斎　田　恭　子
筋緊張性ジストロフィー症13例の臨床的検討
——先天型を中心として——……98
国立療養所八雲病院　南　　良　二

I-D　早期発見法の開発

DNA を用いた遺伝病解析の方法論 …… 103
京都大学医化学教室　本　庶　　佑
Ornithine transcarbamylase 遺伝子の DNA多型を利用した
Duchenne muscular dystrophy の保因者診断の試み…… 108
国立療養所川棚病院　渋　谷　統　寿
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の染色体異常について…… 113
国立療養所西多賀病院　佐　藤　　元

プロジェクト II 臨床病態

II-A　心肺機能

多要因よりみた心肺機能の分析…… 117
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の呼吸機能の検討
——横隔膜誘発電位と胸郭変形について——…… 120
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男
Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の肺機能の経年推移
——多変量解析による DMD 予後の判定—— …… 125
国立療養所川棚病院　渋　谷　統　寿
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における
体外式陰圧人工呼吸器の効果・血行動態について…… 128
国立療養所東埼玉病院　石　原　傳　幸
DMD 症における運動負荷テスト…… 132
国立療養所原病院　亀　尾　　等
筋ジストロフィー症における経皮ガスモニターの有用性について…… 136
国立療養所八雲病院　南　　良　二

胸郭変形に伴った DMD患者．無気肺の一症例…… 142
国立療養所西別府病院　三吉野　産　治
市販陰圧人工呼吸器（Emerson 社 Chest Respirator）による
ネマリンミオパチー児の呼吸管理…… 144
東京女子医科大学小児科　福　山　幸　夫
筋ジストロフィー症患者の日常生活の心機能…… 148
国立療養所岩木病院　秋　元　義　巳
Duchenne 型筋ジストロフィー症の Holter 心電図による不整脈の検討
（特に，夜間睡眠中の洞性頻拍について）…… 152
国立療養所川棚病院　渋　谷　統　寿
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における
心筋障害の経時的核医学的検討…… 156
国立療養所宮崎東病院　井　上　謙次郎
心プールシンチグラフィーによる筋ジストロフィー患者心機能の評価
第２報：LVEF 及び RVEF の検討を中心に …… 160
国立療養所沖縄病院　大　城　盛　夫
筋ジストロフィー症の血中レニン・アンジオテンシン系
――心機能との関係――…… 164
国立療養所刀根山病院　姜　　進
筋ジストロフィー症の心臓病変 Emery-Dreifuss 筋ジストロフィーを中心に …… 169
国立療養所筑後病院　岩　下　　宏

II-B　運動機能

運動機能障害の解析…… 175
愛媛大学整形外科　野　島　元　雄
Becker 型筋ジストロフィーの等速度運動における
膝関節屈曲・伸展の筋力測定…… 184
奈良県立医科大学神経内科　高　柳　哲　也
総合運動計測システムを使用した筋ジストロフィー症患者の歩行分析…… 189
広島大学整形外科　畑　野　栄　治
デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症の脛骨および腓骨発育について…… 195
広島大学整形外科　畑　野　栄　治
筋ジス患者の作業時における表面筋電図（第２報）…… 199
国立療養所箱根病院　村　上　慶　郎
DMD 患者の筋収縮機構の検討 ――誘発筋電図法による考察―― …… 202
国立療養所岩木病院　秋　元　義　巳

II-C 内分泌・生化学

Myotonic dystrophyにおける内分泌異常 …… 205
京都大学第２内科　井　村　裕　夫
Myotonic dystrophy にみられる糖代謝異常の発生機序に関する研究…… 208
京都大学第２内科　井　村　裕　夫

ヒト赤血球中に存在する Carbonic Anhydrase Ⅲ 様物質について…… 212
岐阜薬科大学生物　林　恭三
各種神経筋疾患における Carbonic Anhydrase Ⅲ について…… 215
国立療養所宇多野病院　西谷　裕
Carbonic Anhydrase Ⅲ（CA-Ⅲ）のヒト骨格筋における局在について
——免疫電顕による検討——…… 219
国立療養所札幌南病院　島　功二
筋ジストロフィー症の血中ピペコール酸の測定…… 223
国立療養所西別府病院　三吉野　産治
筋萎縮性疾患における尿中遊離アミノ酸の検討…… 225
国立療養所松江病院　笠木重人
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における脂質過酸化と
その消去機構の変動について ——赤血球膜及び血漿中過酸化脂質，
coenzyme Q_{10} 及び α-tocopherol の測定——…… 229
国立療養所原病院　亀尾　等
筋ジストロフィー症における赤血球異常…… 233
国立療養所医王病院　松谷　功
筋ジストロフィー症鶏骨格筋におけるカルシウム・
カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素の検索…… 237
熊本大学第一内科　荒木淑郎
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究
——ラット骨格筋中のタウリン動態に及ぼす神経刺激の効果——…… 241
国立療養所東高知病院　谷　淳吉
筋ジストロフィー患者血中の CK 結合性免疫グロブリン …… 244
国立療養所兵庫中央病院　高橋桂一
沖縄本島にみられる感覚障害を伴う神経原性筋萎縮症における生化学的研究…… 250
国立療養所沖縄病院　大城盛夫

II-D 神経・免疫

筋ジストロフィー症における中枢神経及び免疫異常に関する研究
——文献的検索を中心に——…… 255
熊本大学第一内科　荒木淑郎
ミオパチーにおけるF波の検討…… 261
東京都立神経病院　廣瀬和彦
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における
後脛骨神経刺激による脊髄，大脳 SEP の表皮上記録…… 266
国立療養所宮崎東病院　井上謙次郎
筋ジストロフィー症の VEP の検討…… 270
国立療養所再春荘病院　安武敏明
ヒトの骨格筋支配の交感神経活動について（第2報）
筋交感神経活動の加齢による変化…… 273
名古屋大学環境医学研究所第6部門　間野忠明

生検骨格筋における免疫組織化学的検討
——進行性筋ジストロフィーを中心に—— …… 280
名古屋大学神経内科　松　岡　幸　彦
正常筋と Duchenne 型筋ジストロフィー症筋細胞のクローニング …… 285
東京都立神経病院　廣　瀬　和　彦

プロジェクト III　障害の進展過程と治療法の開発

筋ジストロフィー症例のデータベースの開発 …… 293
鹿児島大学第三内科　井　形　昭　弘
筋ジストロフィー，デュシャンヌ型の脊柱側弯 …… 299
国立療養所徳島病院　松　家　　豊
筋緊張性ジストロフィー症の赤血球の浸透圧脆弱性と
変形態におよぼすタウリンの影響 …… 307
国立療養所道北病院　桑　島　　核
デュシャンヌ型 PMD へのベスタチン投与における
尿中3-メチルヒスチジンの測定 …… 312
国立療養所宇多野病院　斎　田　恭　子

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剖検例の登録と福山型症例の神経病理学的研究 …… 315
国立武蔵療養所神経センター　向　山　昌　邦
Duchenne 型筋ジストロフィー腹直筋の組織化学的検討 …… 319
国立療養所東埼玉病院　石　原　傳　幸
DMD subclinical stage における毛細血管内皮細胞の変化 …… 322
熊本大学小児発達学　三　池　輝　久
筋緊張性ジストロフィー罹患諸筋の病理学的相違について …… 326
愛知医科大学第四内科　佐　橋　　功
筋病理上脂肪増加を示した筋萎縮性疾患の臨床的橋討 …… 332
鹿児島大学第三内科　井　形　昭　弘
筋疾患における Dathepsin B, H の局在と意義 …… 337
徳島大学第一病理　檜　澤　一　夫
骨格筋再生に及ぼす神経支配の影響
——type 特異的抗ミオシン抗体による免疫組織化学的検討—— …… 342
徳島大学第一病理　檜　澤　一　夫
PMD の病理組織学的研究 ——生検筋の電顕的観察—— …… 347
国立療養所原病院　亀　尾　　等
走査型電子顕微鏡による衛星細胞および神経筋接合部の観察（第２報） …… 350
愛媛大学整形外科　野　島　元　雄

ワークショップ

骨格筋の映像化とその臨床応用

CA-Ⅲ の筋組織内分布 …… 355
国立療養所札幌南病院　島　　功　二

筋ジストロフィー症血清中の CA-Ⅲ …… 360
国立療養所宇多野病院臨床研究部　太 田 光 照
筋ジストロフィー症における血清 CA-Ⅲ について
——creatine kinase (CK) および muscle-
specific enolae (MSE) との比較検討—— …… 364
名古屋大学医学部神経内科　杢 野 謙 次

筋ジストロフィー症と Carbonic Anhydrase III

神経・筋疾患の骨格筋 CT …… 373
東京大学神経内科　川 井 充
筋 CT の臨床応用 ——Duchenne 型筋ジストロフィーでの検討—— …… 380
国立療養所西奈良病院　堀 川 博 誠
骨格筋の超音波診断とその応用…… 386
北海道大学脳神経外科神経内科部門　田 代 邦 雄
筋ジストロフィー症の骨格筋の画像診断…… 395
鹿児島大学第三内科　納 光 弘

総括研究報告書

班　長　西　谷　　裕
国立療養所宇多野病院　副院長

筋ジス第3班は，発足第2年目に入って，前年度に引き継いで全国の国立療養所の医師と大学，研究所の専門家との共同作業による10のプロジェクトを柱として総合的に筋ジストロフィー症の病態，原因の解明，治療法の開発を目標として努力している。本年度は各プロジェクトを中心にして，75課題の演題が発表され臨床，および基礎両面における活発な研究が行なわれ広範な調査の結果が報告された。以下に各プロジェクトの第2年度の業績を中心に紹介し今後の展望について簡単に述べる。

I-A　遺伝・疫学，Duchenne 型筋ジストロフィー

昭和59年度には筋ジストロフィー症の遺伝相談の実際的なガイドブック（プロジェクト代表三吉野産治，起草委員長　近藤喜代太郎　A4版65頁）が発行された。この仕事は祖父江班時代から集積された膨大なデータを踏まえて，実際に筋ジストロフィー症の遺伝相談の経験に富む研究者の分担執筆による我が国で初めての試みであり，現時点における最も適切なガイドブックといえる。本年度はこれをうけて，療養所はじめ第1線の臨床医のあいだでの具体的な啓発の方法が検討された。とくに，筋ジストロフィー協会が，我が国ではややもするとタブー視されていたこの種の問題に対して，終始積極的な支援をされたことには深甚な敬意を表したい。

I-B　遺伝・疫学，先天性筋ジストロフィー

福山らは，福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）と諸外国の類似病型（Santavuori 病，muscle, eye and brain disease や Walker Warburg 症候群）の比較検討の結果に基づいて FCMD の眼科所見を詳細に検討した。全国調査資料369例中18例（4.9％）に視神経萎縮，網膜異常などの眼科的異常を認めた。またこれらの症例では，とくに CT 異常（100％）脳波異常（76％）髄液異常（18％）が母集団となる FCMD 全体の場合の異常陽性率（CT：49.5％，脳波：43.3％，髄液：1.4％）に比して明らかに高頻度に中枢神経異常を合併していることを明らかにした。さらに，福山らは，自験 FCMD 例37例中5例（13.5％）の網膜の発生異常を示唆する特異的な病巣を認めたことは注目に値する。

I-C　遺伝・疫学，筋緊張性ジストロフィー

本邦における筋緊張性ジストロフィー（My-D）の分布，障害の現況，合併する他の遺伝疾患の有無を把握することを目標にして，昭和60年3～8月にかけ全国アンケート調査を行った。解答率は36％で，得られた764例（男466，女295）の年令は40～44才にピークがあった。近親結婚は5.2％，家系内発生は36.6％であった。臨床症状はミオトニア，筋力低下，筋萎縮を認め，26％に視力障害，41％に知能低下がみられた。先天幼小児発症例は42％あり，処女歩行遅延13例，知能低下35例がみられた。死亡は40～60才台にピークがあり死因としては心不全，肺炎が多かった。これらの全国調査データを基礎にしてさらに詳しい筋緊張性ジストロフィーの遺伝・疫学的解析を行う予定である。

I-D　遺伝・疫学，早期発見法の開発

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）は常染色体優性遺伝を示しその原因遺伝子座は第19染色体上で補体第3成分（C3）とアポリポ蛋白（Apo-CII）の遺伝子に連鎖していることが判

明している。本庶らは密接に連鎖したDNA断片を単離することを目的に以下の実験をおこなった。

MyD好発4家系（構成員15名のうち患者11名）の構成員の高分子量DNAを収集し，ヒトC3cDNAとMyD遺伝子との間でのRFLPsを利用した連鎖検定（Lod score法）が試みられた。今後さらに有効なデータを得るためにはさらに多くの家系を集める必要がある。

また，ヒト高分子DNA由来のライブラリーからRFLPsを検出できるDNAマーカーを単離しRFLPsを4種類に分類することができた。

さらに，MyD遺伝子により近いDNA断片を単離する目的で家族性C3欠損症をヒトC3 DNAをプローブとして検索したが，大きな遺伝子の変異は認められなかった。これはアガロスゲル電気泳動では確認できないような小さな遺伝子の変異あるいはC3遺伝子以外のC3蛋白の発現に関与する遺伝子の異常と考えられた。

一方，Duchenne型MyDの遺伝子座はX染色体単短腕上Ornithine transcarbamylaseのそれに近接している。渋谷らは正常コントロールおよびDMDの1家系を対象にして種々の制限酵素を用いて日本人集団での家系の頻度を検討した。今後RFLPsを利用したDMDの出生診断のためには，基礎データの蓄積が必要であろう。

II-A　臨床病態，心肺機能

肺機能については，ピドスコープとEMGによる分析，無気肺の発生，多変量解析による呼吸不全の進行要因の分析が取り上げられた。肺機能の分析についても，経皮ガスモニターによるPMD患者の血液ガス分圧の継続的観察や運動負荷テストによる肺予備能力の検査などが試みられ，末期患者での体外式陰圧人工呼吸装置（Emerson社 chest respirator）の延命効果が右心カテーテル法により検索され，ネマリンミオパチー児についての使用経験が報告された。

心機能についてはDMD患者の日常生活における多面的な心機能の観察，Holter心電図による睡眠中の不整脈の検討，Tl心筋シンチグラフィーを用いた心筋障害の経年的変化，心プールシンチグラフィーによるLVEFおよびRVEFなどが検討された。またDMD症例に高レニン，高アルドステロン，高アンギオテンシンI血症が認められた。筋ジストロフィー症の剖検例の心刺激電導系の病理所見がコントロール疾患と比較して検討された。

以上，筋ジストロフィー症のターミナルステージにおける心肺機能の問題を核医学，Holter心電図，生化学などの新しい方法論を用い，さらに体外式陰圧人工呼吸器などの治療効果と対応させながら，心肺機能を新しい観点からアプローチしようとするプロジェクトの成果がようやく実りつつある。

II-B　臨床病態，運動機能

Duchenne型MyDの初期軽症期における運動機能の推移について19施設の協力により93症例について3年近くの追跡調査がまとめられた。その結果，上肢9段階機能障害度は年令とよく相関した。個々の筋力についてみると頸屈曲，肩伸展，股内転筋などの筋力が発症初期より著明に減弱することが明らかとなった。機能障害度の進展に関しては，とくにIICステージの通過時間に注目して観察すると，その期間が比較的短い群（平均5.1か月）と長い群（平均17か月以上）とがみられ，前者は後者に比して，1日の起立，歩行時間が長かった。

下肢筋力の概括的総和が50%以上で歩行が不能となったものと，50%以下でも歩行可能であったものとの間には，股，膝，足の各関節可動域の程度に大きな差があることが確かめられた。その際，膝屈曲拘縮の存在，その程度の差異が歩行能に少なからず影響することも認められた。

II-C　臨床病態，内分泌・生化学

筋緊張性ジストロフィー（MyD）に合併する内分泌，代謝異常のうちとくに高インシュリン血症をとりあげ，筋ジス第3班班員へのアンケート調査を行なった。17施設よりMyD 128症例，Duchenne 31例，Becker 7例，L-G 15

例，FSH 5例が認められた。MyD では基礎インスリン濃度は大部分が正常であったが，ブドウ糖負荷に対して約67%が，高インスリン反応を呈し，インスリン抵抗性の存在が示唆された。この高インスリン血症の程度は筋肉の萎縮や筋力低下の程度からみた疾患の重症度や病期間とも関係がなかった。上記の所見にも拘らず，MyD では著明な糖代謝異常を呈するものは少く，糖尿病の合併は9.4%にすぎなかった。このような多数例についての総括的な調査検討は恐らく世界でも始めてのデータと思われる。

II-D 臨床病態，神経・免疫

本プロジェクトは，昨年度の筋ジストロフィー症における中枢神経異常，免疫異常に関するアンケート調査の結果を踏まえて，この領域に関する過去10年間の文献を検討し，feasible study を行った。その結果，以下の点が問題となった。

① Duchenne 型 PMD の知能障害(36%)が一次的なものか，二次的なものかについてはIQ 低下，脳波異常(28.4%)，CT 異常(24.7%)などの結果とも照合して，中枢神経系にもなんらかの異常を示唆する報告もみられるので今後の解明を要する。② MyD では，中枢神経系，免疫系ともに異常が指摘されており広範な全身性の膜異常としての病態が解明されつつある。③ 先天性筋ジストロフィーでは広範な中枢神経系の異常が明らかになっているが，免疫系の検討はほとんどみられない。

今後，本プロジェクトでは，Duchenne 型 MyD に焦点を絞って，知能障害，脳波異常，CT 異常の関連性並びに免疫系の異常に関する調査研究を行うことを予定している。

III 障害の進展過程と治療法の開発

全国の国立療養所筋萎縮症患者施設での筋ジストロフィーカルテの統一をはかり，その定期的な記載をもとに障害の進展過程と新しい治療法の開発に対応することを目的にしたデータベースの作成を本プロジェクトの第1目標にしている。

本年度は，基礎調査票記載のための入力項目を検討し終り，医療情報システム開発センターの協力によりソフトウエアの作成を依頼した。さらに，プロジェクト班員施設より45例のサンプルを入力し，障害進展度と年令との関連などを検討し，このシステムの有効性が確立された。今後は関係機関の協力による継続的なデーターの入力の努力が必要である.

本年度の治療薬の試みとしては，筋緊張性ジストロフィーに対するタウリン，およびDuchenne PMD に対するベスタチン投与についての基礎的な検討が行われた。

IV 病理組織および剖検例の検討

これまで，本研究班班員の所属施設から登録された筋ジストロフィー症剖検例は217例で，その内訳は，Duchenne 176例，Girl Duchinne 2例，福山型17例，MyD 7例，LG 7例，FSH 1例，その他7例であった。昭和55年1月以後の死亡例（58例）の死亡年令は，19.96±3.90才で，昭和49年末迄の死亡例（63例）のそれが17.81±3.68才であるのと比べ寿命の延長を認めた。死因については，最近の症例では肺炎，気管支炎などの呼吸器感染症が8.3%，49年以前の25.4%に比べて減少し，呼吸不全が，9.5%から37.5%と増加していることが明らかとなった。

今後は全国施設より寄せられた福山型 CMD の剖検例についての詳細な病理組織学的検討を進める予定である。

臨床・CT・NMR

Rigid spine syndrome の一症例

班　員　高橋桂一
国立療養所兵庫中央病院

研究協力者　妻鹿治行
国立療養所兵庫中央病院神経内科

牛窪滋樹
国立療養所兵庫中央病院整形外科

松本　明
神戸大学放射線基礎医学

小西慎吾
大阪医科大学第一内科

目　的

典型的な rigid spine syndrome（RSS と略）の一症例を報告し，その概念の整理と治療の試みについて述べる。

症　例　16才男。

主訴：尖足，歩行困難，脊椎の前屈困難。

現病歴：満期安産。歩行開始は14ケ月。3才頃より転倒しやすく，筋ジストロフィー症の診断を受けた。7才より尖足歩行が目立ち，10才頃より首の後屈位および脊椎の伸展位が目立ってきた。これらの症状が増強し，60年2月当院を受診し入院した。

家族歴，既往歴：特記すべきものなし。

現症：身長 160 cm，体重 30 kg。顔はやゝ縦長で高口蓋をみとめた。首は伸展位をとり前屈の著しい制限がある。両足関節の尖足位拘縮が著しく，かろうじて10m程度の歩行は可能。筋萎縮は外観上びまん性で中等度（図1）。筋力は頸屈筋，伸筋群ともに2。上腕二頭筋4，手根屈筋群4，握力は右 23 kg，左 30 kg。大腿外転，内転は3＋，足背屈4，腹直筋3＋，背筋群3，他は概ね4＋乃至5－。腱反射はアキレス腱以外すべて低下。病的反射なし。知覚正常。協調運動正常。

検査所見：一般検血は正常。検尿は蛋白(－)，糖(－)，ウロビリノーゲン正常。尿中クレアチン 198 mg/日。クレアチニン 523 mg/日。hydroxyproline 62.5 μmole/日。肝機能，内分泌系正常。Na，K，Cl，Ca，P 正常。50 g 経口ブドウ糖負荷試験正常。空腹時ピルビン酸，乳酸正常。前腕虚血試験正常。肺機能：% VC 51.2%，% FVC 54.6%。筋電図 myopathic pattern。運動神経伝導速度：後脛骨神経 右 39.5，左 40.2，腓骨神経 右 35.0，左 40.2 m/sec。知覚伝導速度正常。血清 CK 451 IU（MM 91%，MB 4%），LDH 473 Wrób. U（I 22.9

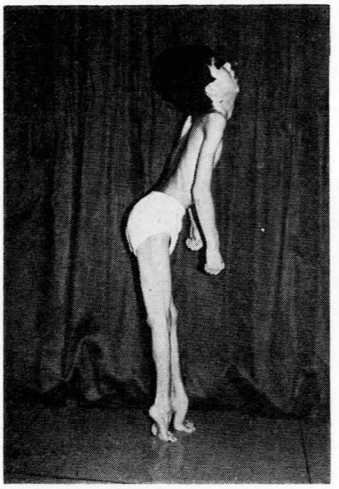


図1　全身像

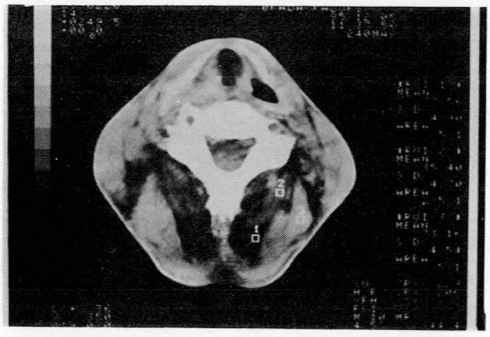


図2　頸椎6のレベルの CT 像（本文参照）

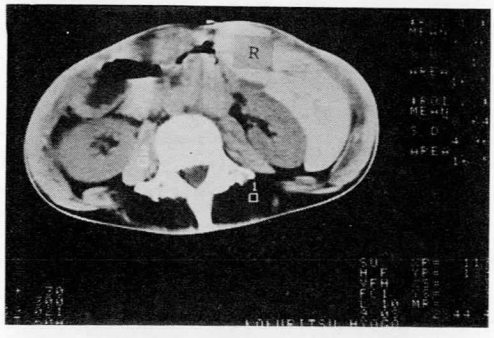


図3　臍のレベルの CT 像（本文参照）

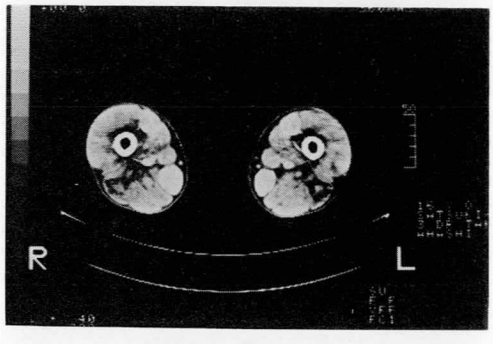


図4　大腿（大転子と外側顆の中点）の CT 像（本文参照）

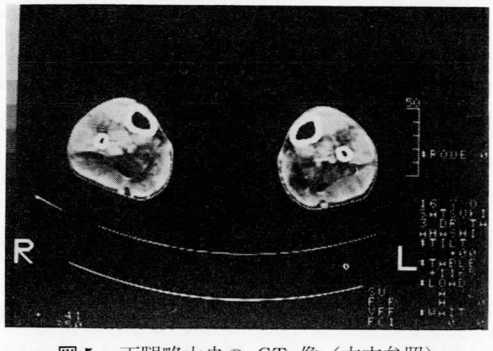


図5　下腿略中央の CT 像（本文参照）

%，II 50.3%，III 23.9%，IV 1.0%，V 1.7%）。ミオグロビン 210 ng/ml（<60 ng/ml）。

心電図，心エコー正常。脳波正常。IQ は WISC（Revised）で動作性 111，言語性 89，全99。CT：脳は正常。筋肉の CT で極めて特徴ある所見がみられた（図2〜5）。即ち頸伸筋群，傍脊柱筋の著明な低吸収像がみられた。前者の CT 値は −77.6，後者のそれは −80.0 であった．これに比し大腰筋はよく保たれていた（CT 値 78.6）。大腿では二頭筋の短頭が低吸収を示した。下腿では腓腹筋に比しヒラメ筋の低吸収像が著明で，拘縮と関連すると考えられた。通常のX線では高口蓋と著しい頸椎後彎，扁平胸と脊椎の側彎および生理的彎曲の消失がみられた。

筋生検は左大腿四頭筋で行なった。筋線維の大小不同，部分的壊死と貪食細胞の浸潤，脂肪変性がみられた（図6）。Ragged red fiber はなかった。I 型線維の小径化を認めた（図7）。II A や II B 線維の欠損はみられなかった。図8にヒストグラムを示す。Brooke らに従って算

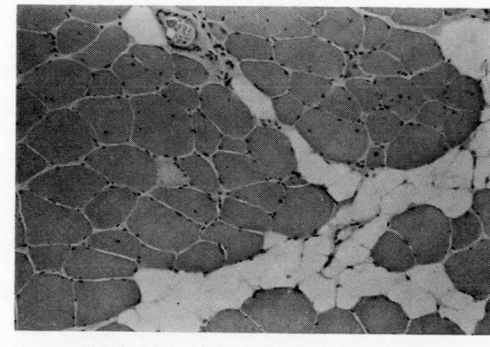


図6　HE 染色（×100）（本文参照）

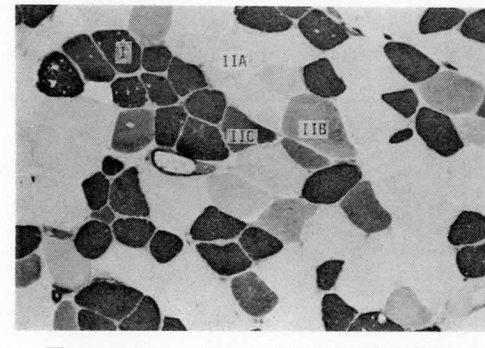
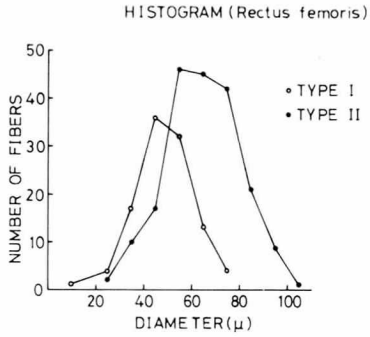


図7　ATPase pH 4.2（×100）（本文参照）



	Type I	Type II
Fiber proportion (%)	36	64
Mean diameter (μ, ±SD)	48.2±10.9	64.5±15.3
Variability coefficient	226 (<250)	237 (<250)
Atrophy factor	262*(<150)	26 (<150)
Hypertrophic factor	26 (<150)	161 (<400)

* exceeds the normal limit.

図8 筋線維径ヒストグラム
(分析方法は文献1参照)

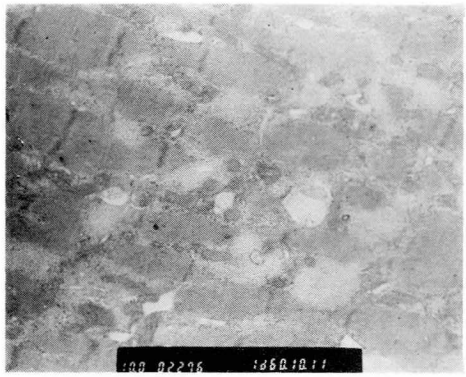


図9 電顕 (×9,000) (本文参照)

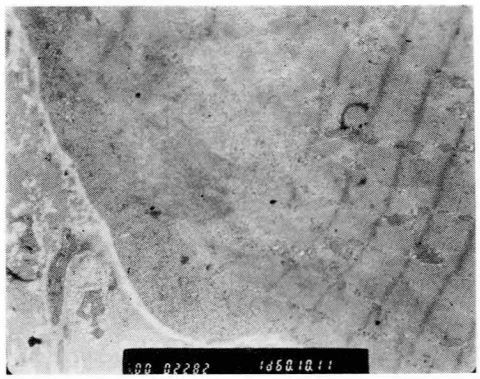


図10 電顕 (×6,000) cytoplasmic body. Z band との移行がうかがわれる。

出した atrophic factor は有意にI型の萎縮のあることを示している。II型線維の一部に肥大がみられるが有意でない。(同図脚注)。

電顕では筋原線維の構築が乱れ，筋原線維間に小空胞，lipid body が散在し，SR の拡大，ミトコンドリアの変形がみられた(図9)。

また一部に筋原線維の構築が消失し cytoplasmic body が認められた(図10)。

筋生検時に皮膚線維芽細胞の培養を行なった。本症例の線維芽細胞は正常対照に比し集簇傾向がみられた。

60年7月16日 両アキレス腱の延長術を施行し，ADL の改善をみた。

考　察

RSS は1970年 Dubowitz が報告して以後十数例の報告があるが，Emery-Dreifuss muscular dystrophy (E-D と略) との異同や，rigid spine を伴なう他の疾患との混同など問題が残されている[1~12]。

これ迄の報告をみると，比較的若年発症で男に多く，頸および背部の前屈制限が主症状で，側彎，関節拘縮を示し，進行は緩徐な myopathy で家族歴を欠くものが多いのがその特徴である。この症例もその典型といえる。E-D と混同されて報告されている例もあるが E-D に関しては 1970年 Rowland らが症例報告を行なって，孤発例はあるとしても伴性劣性遺伝で，肘と首の拘縮は小児期より始まり，上腕二頭筋や三頭筋が肩甲帯筋より先に侵され，下肢では遠位筋の方が先に侵されること，進行は遅く，心臓の伝導障害を伴なうことを特徴とする一つの entity であることを強調している[13]。

RSS の筋の CT 所見の報告はこれ迄にない。こゝに示したように軀幹伸展筋群の著明な低吸収〔CT 値で −77.6 (頸)，−80.0 (傍脊柱)〕を示し脂肪変性を示唆する。大腿や下腿においても，特徴的な選択的病変を示す所見が得られた。ヒラメ筋の著明な低吸収像はI型線維の小径化とあわせ，赤筋系の選択的病変を示唆する。この症例の尖足は主にヒラメ筋の病変によるものと考えられる。

表1には，これ迄報告された RSS の症例の

表　1

Author	(year)	Age y (onset)	Sex	Serum CK	Histology (examined muscle)
Dubowitz	(1970)	20 (3)	M	?	線維径大小不同，中心核，部分的壊死 貪食細胞浸潤 (Biceps). perimysial および endomysial fibrosis. (Brachialis). fiber type 正常.
	(1970)	5 (1)	M	160 IU	径不同，peri & endomysial fibrosis 著明 (neck extensor).
	(1978)	(4)	M	360 IU	間質の結合織増殖，変性所見 (傍脊柱筋).
	(1978)	(7)	M	105～387 IU (<70)	間質結合織増殖，変性所見 (傍脊柱筋). 径大小不同 (肢筋).
Seay	(1977)	18 (7)	M	16 U/l (40±20)	径大小不同，中心核. type I atrophy. type I predominance. IIB 減少. 結合織増生なし.
Goebel	(1977)	17 (4)	M	208 U/l	間質結合織増殖，筋線維壊死，貪食細胞浸潤 (傍脊柱筋). type I atrophy & predominance, IIB 欠損 (肢筋). filamentous body.
Goto	(1979)	16 (6)	M	102 IU (<20)	両タイプ線維の径不同，軽度の peri & endomysial fibrosis (Biceps).
Prost	(1979)	28	F	111 285 U/l	径不同，貪食細胞を伴う壊死，中心核，空胞化. fibrosis (−). type I fiber atrophy & predominance (Deltoid).
Goto	(1981)	13 (6)	M	230 U/l (<70)	両タイプ線維の径不同. peri & endomysial fibrosis 軽度. 中心核，空胞変性，貪食細胞増加. membranous whorls & abnormal filaments.
上原	(1982)	13 (5)	M	207 U/l (<70)	両タイプ線維の径不同，結合織増加，壊死線維 (−). IIB 線維減少. IIC 線維増加 (Biceps). 径不同中等度，endomysial fibrosis. type I predominance. IIA 減少. IIB 欠損. IIC 増加 (Latissimus dorsi). 径不同，中心核，結合織増加，rimmed vacuole. type I fiber predominance.
Vogel	(1982)	15	F	sl. ↑	径不同，endomysial fibrosis (頸筋). 径不同，中心核増加. type I fiber predominance, IIB 欠損 (Brachialis). 肥大と小円型線維，中心核，線維化，脂肪侵潤 (傍脊柱筋). Z-disk streraming, core-tagetoid lesion.
北村	(1982)	24(16)	F	1048 IU (24-140)	中心核，type I fiber atrophy (Quadriceps).
三杉	(1983)	4 (1)	M	2 μ/l (<20)	径不同，type I fiber atrophy & predominance. (Rectusfemoris).
福井	(1983)	15 (6)	M	262 IU (30-70)	径不同，中心核，結合織増加，ring fiber. cytoplasmic body. rod 様構造.
Serratrice	(1984)	15	M	116 U (<50)	両タイプ線維の径不同 (peronier lateral).
		14	M	200 U (<50)	両タイプ線維の径不同，壊死なし，perimysial fibrosis (Biceps).

CK 値と組織学的所見を列挙した。CK 値は軽度から中等度上昇例が多いが，正常のもの，極めて高値のものもみられる。組織学的所見ははじめに Dubowitz は間質の線維化を強調したが，その後の報告では type I atrophy や predominance を示すものがかなりあり，IIA 線維の減少や IIB 線維の欠損する症例も報告されている[3,7,8]。

我々の症例ではⅡA，ⅡBの欠損はなく，Ⅰ型線維の小径化が大腿四頭筋で証明された。Ⅰ型優位はなかった。各報告をみて言えることは，生検部位が種々であり，部位により所見が異なることである[7,8]。このことは臨床像からも，また我々の得たCT所見の特徴からも容易に理解される。むしろ本症の特徴であろう。Gotoらはタイプ選択性のないことを強調している[5]。福井らは電顕でcytoplasmic bodyやrod様構造がみられた症例を報告した[11]。我々の症例でもcytoplasmic bodyがみられZ-bandからの連続性をうかがわせる所見が得られた。Vogelらは Z-bandのstreamingといわゆるcore-targetoid lesionを報告した[8]（表1）。これらはむしろ非特異的な所見と考えられ，本症に特異的な電顕所見は未確定である。

治療に関しては本例では腱延長術を施行し歩行の改善を得た。対症的ではあるが拘縮軽減と筋力増強を目的としたリハビリテーションプログラムを実施中であり，薬物療法の可能性についても検討中である。

rigid spineを示す疾患としてはDuchenne dystrophy, Emery-Dreifuss dystrophy, congenital dystrophy, 中枢障害とmypathyを伴なう症例，arthrogryposis, myosclerosisなどが報告されている。RSSとして種々の病因のものが混同されて報告されていることも事実である。一方我々の症例と極めて類似した一群が存在することも確かである。個々の症例の詳細な検討をつみ重ねることで，この一群が一つのentityか否かが明らかになると期待される。

まとめ

16才の典型的なrigid spine syndromeの男性例を報告した。大腿四頭筋の生検でtype Ⅰ fiber atrophyがみられた。X線CTで特徴的な所見が得られ，診断上極めて有用であった。治療の試みについても述べた。

文献

1) Dubowitz V, Brooke MH: Rigid spine syndrome. in Muscle Biopsy: A Modern Approach, WB Saunders, London 1973, pp. 368-371.
2) Seay AR, Ziter FA et al: Rigid spine syndrome: a type I fiber myopathy, Arch Neurol, **34**; 119, 1977
3) Goebel HH, Lenard GH et al: Fiber type disproportion in the rigid spine syndrome, Neuropädiatrie, **8**; 467, 1977
4) Goto I, Nagasaka S et al: Rigid spine syndrome, J Neurol Neurosurg Psychiatry, **42**; 276, 1979
5) Goto I, Muraoka S et al: Rigid spine syndrome: Clinical and histological problems, J Neurol, **226**; 143, 1981
6) Prost A, Mussini JM: syndrome de la colonne raide: une observation, Rev Rheum Mal Osteoartic, **47**; 49, 1980
7) 上原真理子，原　明郎ら：強直性脊椎症候群（rigid spine syndrome）の一例：骨格筋の組織学的，組織化学的所見を中心として，神経内科，**16**; 50, 1982
8) Vogel P, Goebel HH et al: Rigid spine syndrome in a girl, J Neurol, **228**; 259, 1982
9) 北村久美子，高津成美ら：Rigid spine syndrome: type 1 筋線維萎縮を示した1女性例，臨床神経，**22**; 628, 1982
10) 三杉信子，井沢淑郎ら：Rigid spine syndromeの1例，整形．災害外科，**26**; 431, 1983
11) 福井律子，石本進士ら：Rigid spine syndromeの1例，臨床神経，**23**; 531, 1983
12) Serratrice G Pellissier JF et al: Le syndrome de la colonne vertébrale rigide et ses frontières nosologiques, Press Med, **13**; 1129, 1984
13) Rowland LP, Fetell M et al: Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Ann Neurol, **5**; 111, 1979

上腕，大腿の伸屈筋間に著明な所見の解離を示した近位筋優位の rimmed vacuole myopathy の1例

班　員　川井　充
東京大学神経内科

研究協力者　山田広樹，鎌倉恵子
東京大学神経内科

はじめに

Rimmed vacuole は1973年に Dubowitz らによって oculopharyngeal muscular dystrophy に特徴的な病理組織学的所見として記載された[1]。今日では本所見は疾患特異性はなく，rimmed vacuole 型遠位性ミオパチー，糖原病Ⅲ型，クロロキンミオパチー，神経原性筋萎縮症など他の疾患でも出現するとされている[2~4]。これらの中で rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーは特異な筋障害の分布から近年本邦において注目され，一疾患単位とすべきか否かが論議されている。その筋障害の分布の特徴は遠位筋優位であるとともに大腿部の伸屈筋間に著明な障害程度の解離（屈筋優位の障害）を示すことである[5]。最近我々は病理組織所見として rimmed vacuole を認め，大腿部の伸屈筋間に同様の著明な所見の解離を示しながら，遠位筋が殆ど障害されていないミオパチーを経験し，rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーという疾患概念の妥当性について考察する上で重要な症例と考えたので報告する。

症　例

症例：T. S. 43歳男性。東大神内33636-85。

主訴：歩行障害，上肢挙上困難。

家族歴：両親はいとこ婚であるが，親族に神経筋疾患を認めない。

生育歴および既往歴：仮死にて出生。頸定10カ月，処女歩行2歳半，1語文1歳半，2語文4歳と精神運動発達遅滞あり。3歳まで熱性痙攣あり。中学校の特殊学級に在学中は運動機能の異常を指摘されたことはなく，卒業後は重量物を運搬する仕事に従事した。

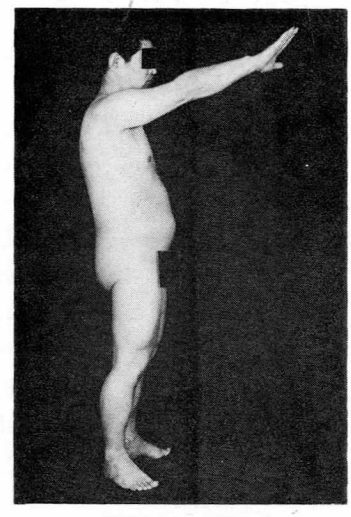


図1　患者側面像

現病歴：1973年（31歳）下肢筋力低下のため上記の仕事に困難を感じるようになった。1980年（38歳）下肢筋力低下が進行し，仕事をやめた。1983年（41歳）上肢挙上困難出現。1985年10月4日，精査のため入院した。

入院時現症：一般内科学的には特記すべきことなし。神経学的には以下の諸筋に左右対称の筋力低下および筋萎縮を認めた（括孤内は6段階徒手筋力テストの評価を示す）。上肢帯筋群（3），上腕二頭筋（2），傍脊柱筋（2），臀筋

群（0〜1），大腿内転筋群（1〜2），大腿屈筋群（2）。前腕および下腿から遠位の諸筋には筋力低下および筋萎縮は認めなかった。また上腕三頭筋と大腿四頭筋もよく保たれており，上腕および大腿の伸屈筋間に著明な所見の解離を認めた。翼状肩甲あり，Gowers 徴候陽性。深部腱反射は，上腕二頭筋反射が両側で著明に減弱していたが，他の上肢の腱反射は軽度亢進し，

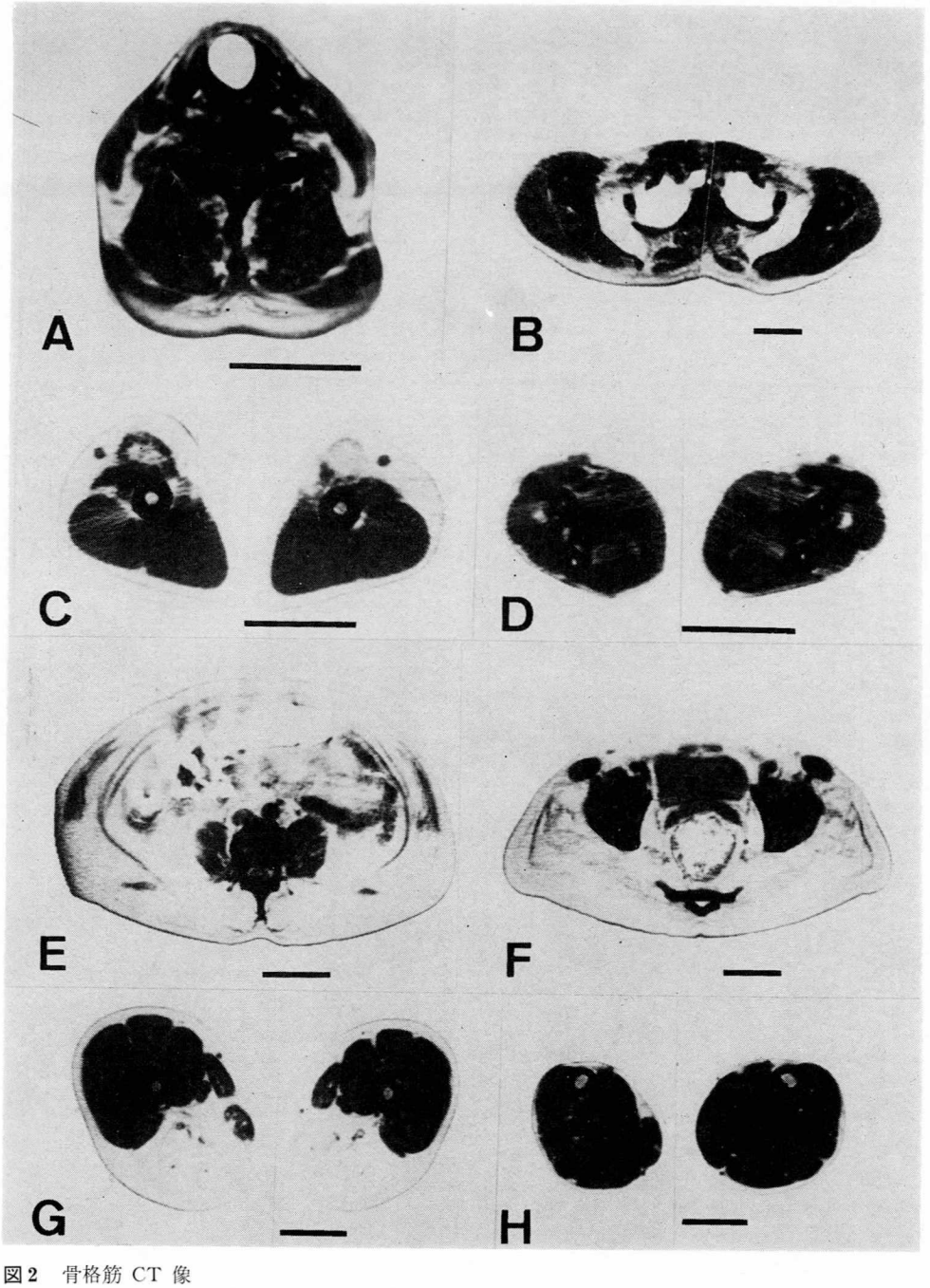


図2　骨格筋 CT 像
A．甲状腺を通る高さ。　B．三角筋を通る高さ。　C．上腕中央部。　D．前腕最大径部。
E．第三腰椎の高さ。　F．恥骨結合より 2〜3 cm 上方。　G．大腿中央部。
H．下腿最大径部。　棒線は 5 cm を示す。　本文参照。

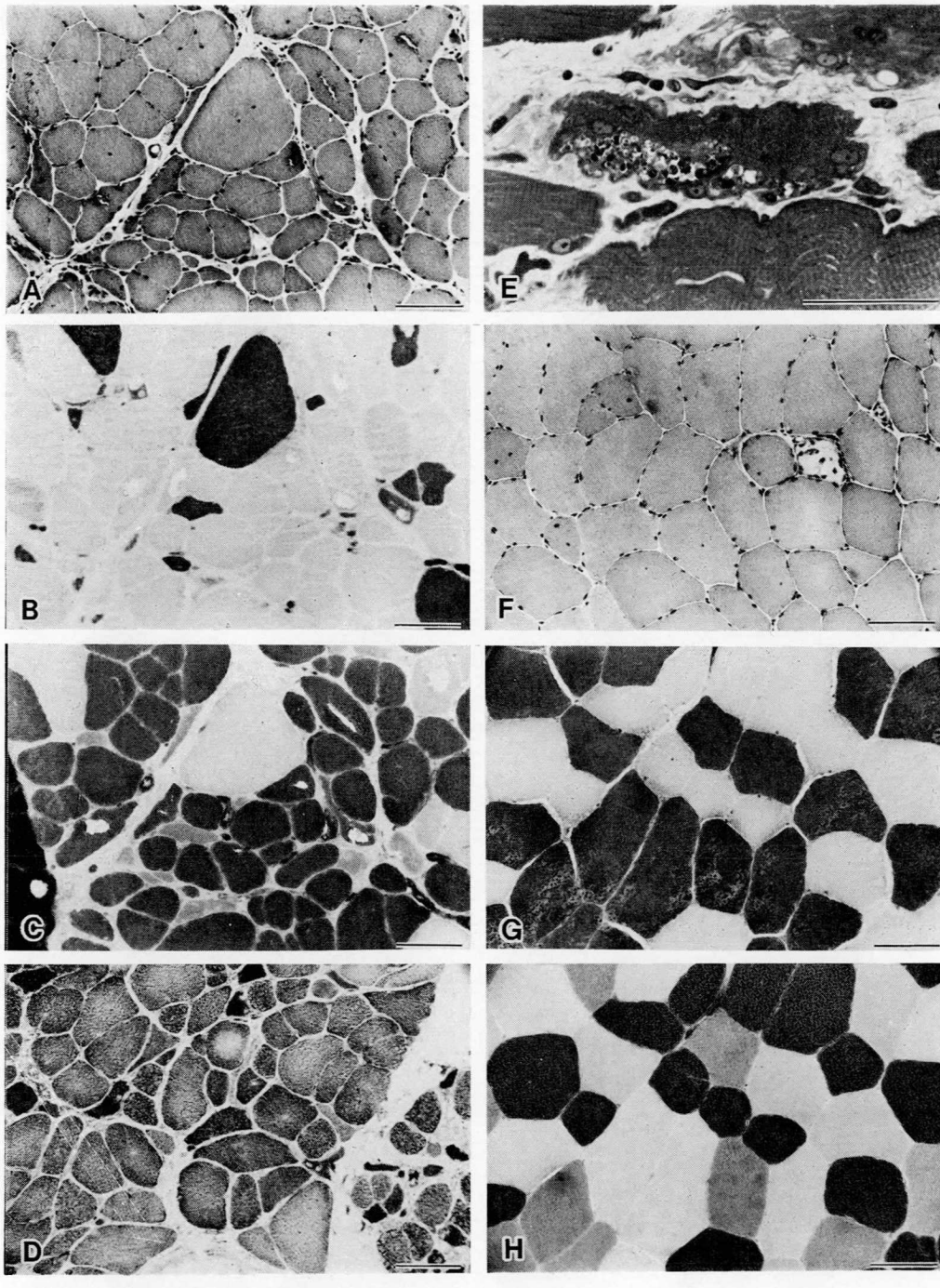


図 3　筋生検所見（光学顕微鏡）

A～E は左上腕二頭筋。　F～H は左大腿直筋。
A．H & E 染色。　B．ATPase 染色，pH 10.9 前処理。　C．ATPase 染色，pH 4.6 前処理。
D．NADH tetrazolium 染色。　E．Epon 包埋，toluidine blue 染色。　F．H & E 染色。
G．ATPase 染色，pH 10.9 前処理。H．ATPase 染色，pH 4.6 前処理。E 以外は凍結切片。
棒線は 100 μm を示す。　本文参照。

下肢では膝蓋腱反射が両側で亢進していた。Babinski 徴候，左側で陽性。協調運動障害と知覚障害，膀胱直腸障害はみられなかった。

検査所見：血清 CPK 500～960 U/l（正常値 50～190 U/l）。筋電図，上腕二頭筋のように障害の強い諸筋では，short duration, low amplitude polyphasic unit potential が多くみられた。筋力低下のみられない諸筋では，正常の unit potential が多かった。時に high amplitude, long duration, polyphasic unit potential がみられた。運動神経および知覚神経伝導速度は上下肢とも正常。髄液は細胞数 1/mm^3，蛋白 104 mg/dl，Queckenstedt 圧上昇なし。骨X線写真で，傍脊柱靱帯の石灰化が脊柱の全長にわたって認められ，ankylosing sclerotic hyperostosis と診断された。脊髄腔造影および metrizamide を用いた脊髄の CT では，第4頸椎の高さで骨化した後縦靱帯により脊髄の圧迫が観察され，深部腱反射の亢進，Babinski 徴候および髄液の蛋白増加はこれによるものと考えられた。上肢阻血運動負荷試験で正常の乳酸値の増加をみた。

骨格筋 CT：肉眼的な骨格筋の形態の変化および全身的な筋の障害の分布を知るため，骨格筋の CT 撮影を行った。方法は著者らが既に発表したものと同じである[6]。結果を図2（A～H）に示す。頸部はほぼ正常（A）。肩甲帯では肩甲下筋の脂肪化が著明である（B）。上腕では上腕二頭筋の萎縮と脂肪化がとくに右側で著明である。上腕筋，上腕三頭筋はよく保たれている（C）。前腕は正常（D）。腹部では外腹斜筋の一部を残して腹壁の諸筋はほぼ完全に脂肪で置換されている。傍脊柱筋も完全に脂肪化されている。これに対して大腰筋はよく保たれている（E）。腰帯部では大臀筋，中臀筋，小臀筋は完全に脂肪化している。縫工筋はよく保たれている（F）。大腿では大腿四頭筋，縫工筋は正常。大腿屈筋群（半腱様筋，半膜様筋，大腿二頭筋長頭）および大腿内転筋群（長内転筋，大内転筋）は完全に脂肪で置換されている。大腿二頭筋短頭，左の薄筋は比較的よく保たれている（G）。下腿では軽度の筋の断面積の左右差を認めるが，各部の形態および CT 値は正常である（H）。

筋生検所見：障害の高度な左上腕二頭筋と障害の極めて軽度な左大腿直筋で筋生検を施行した。

(1) 光学顕微鏡所見：上腕二頭筋では筋線維の大小不同，中心核増多を認め，散在性に肥大線維および splitting fiber がみられる。H & E 染色で周囲が好塩基性に，Gomori trichrome 染色では周囲が赤染する rimmed vacuole を多数認める。結合組織は増生している（図3－A）。散在性に壊死線維と myophagia が認められる。しかし炎症性細胞浸潤は全くみられなかった。

ATP 染色では type 1 fiber predominance と type 1 fiber atrophy を認め，rimmed vacuole がみられるのは主として type 1 fiber であった（図3－B, C）。NADH tetrazolium 染色では中心部に活性のないいわゆる targetoid fiber を認め，他にも中心部に活性のやや弱い線維が多数みられた（図3－D）。PAS 陽性物質の蓄積はなかった。Epon 包埋 toluidine blue 染色で rimmed vacuole の部分を観察すると，多数の濃染する顆粒が認められた（図3－E）。また rimmed vacuole には acid phosphatase および cathepsin B, L の活性が認められた（cathepsin B, L の免疫組織学的検索は徳島大学第一病理学教室，伊井邦雄助教授によるものである）。

大腿直筋の組織学的変化は極めて軽度で，筋線維の大小不同と軽度の中心核増多を認め，ごく少数の壊死線維が観察されるが，rimmed vacuole は全くみられず，間質の増生も認めない（図3－F）。NADH tetrazolium 染色で中心部が淡染する線維が多い。ATPase 染色では小径の線維は主として type 1 fiber である（図3 G, H）。

(2) 電子顕微鏡所見：上腕二頭筋（図3－E の rimmed vacuole のみられる細胞）を透過型電子顕微鏡で観察した。筋鞘膜下および筋原線維間に無数の myeloid body を認める。大部分の筋原線維はよく保たれている。また異常な核を処々に認める（図4－A）。その部分をさらに拡大して観察すると，核膜が断裂し，核の内

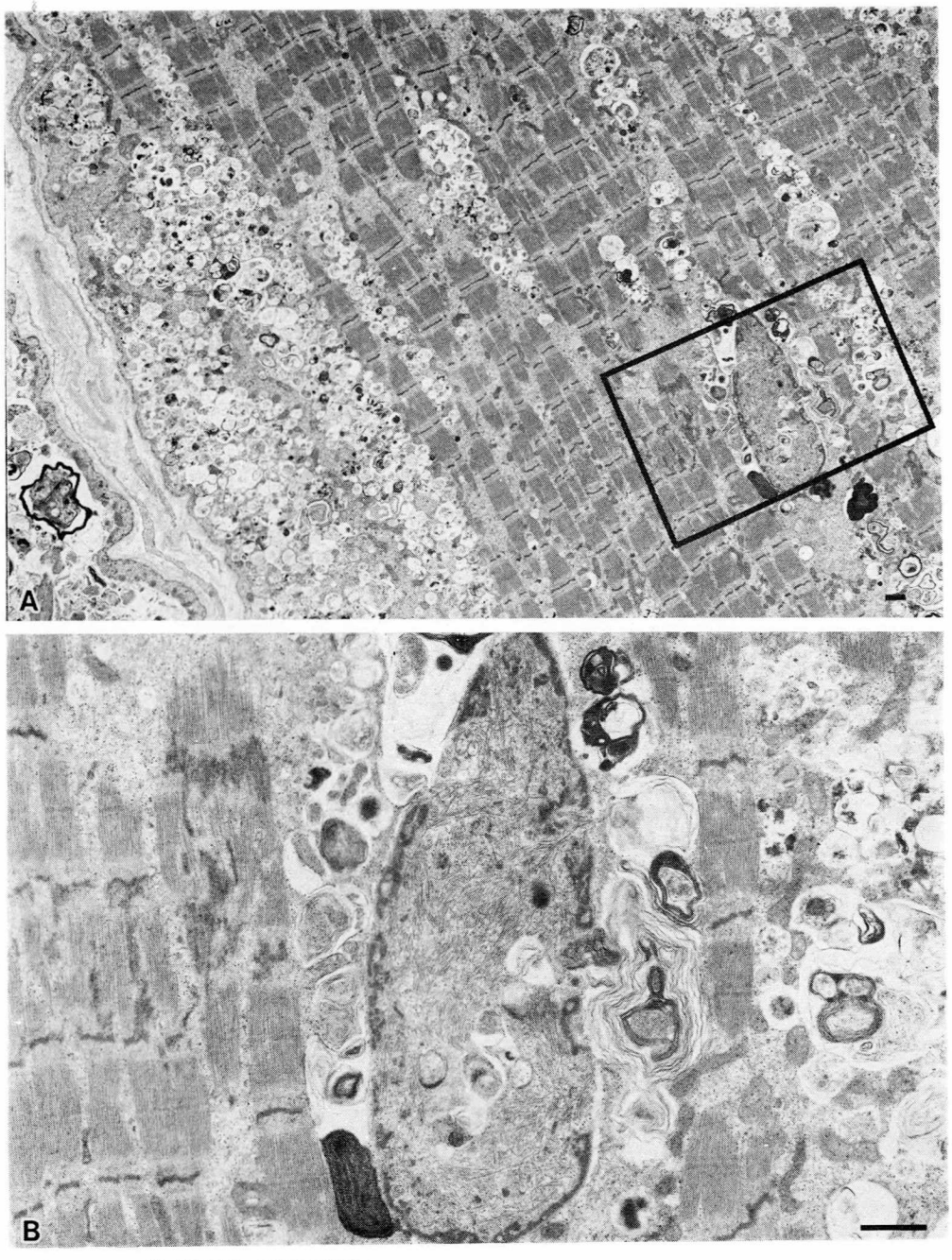


図4-A, B 筋生検所見（電子顕微鏡）

図3-E の細胞を観察した。グルタールアルデヒド・パラホルムアルデヒド混合溶液による固定。ウラン・鉛二重染色。BはAの枠内を拡大したもの。棒線は 1.0 μm，本文参照

部に多数の myeloid body と線維の蓄積が認められた（図4-B）。核内の線維の直径は 150～200 nm であり（図4-C），同様の線維構造は細胞質にも認められた。T-tubules のいわゆる honeycomb proliferation も観察された（図4-D）。

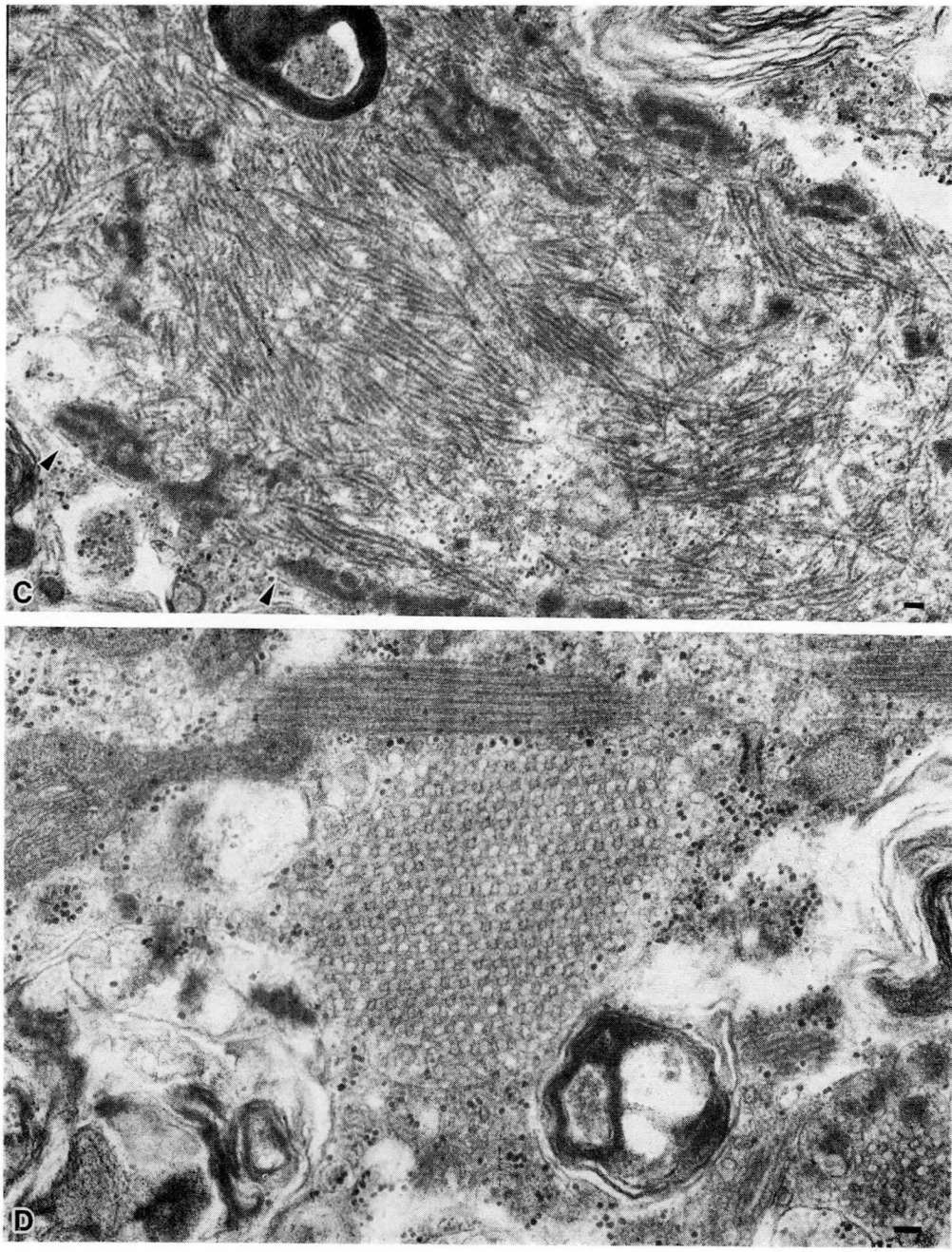


図4-C, D　筋生検所見（電子顕微鏡）
Cの arrow head は断裂した核膜。　棒線は 0.1 μm，本文参照

考　察

本症例の臨床的特徴は次のように要約できる。① 30歳頃発症の進行性の疾患。② 特異な筋障害の分布（体幹筋，臀筋，上腕および大腿の屈筋群に強い障害がみられる）。③ 病理組織学的に多数の rimmed vacuole と核内および細胞質内に filamentous inclusion body を認める。炎症性細胞浸潤を認めない。遠位筋が全く障害されていないという点を除いて，これら

の特徴はすべて，近年本邦で注目されている rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーのそれと一致している。

Rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーは1978年に水沢らによって提唱された遠位性ミオパチーの一病型であり[7]，一疾患単位とすべきか否かが論議されている。発症年齢は20歳台が多く下肢遠位部の筋力低下と筋萎縮で発症し，下腿および大腿において屈筋優位の筋障害の分布をとることが特徴のひとつとされている[5]。最近，全身の筋障害の分布を知る目的で骨格筋の CT 撮影が行われるようになり，下腿部における伸屈筋間の所見の解離は当初考えられていたほど普遍的なものではなく，症例によりかなりの差異があること，本症を特徴づける所見は大腿部において屈筋群や内転筋群が高度に障害されていても大腿四頭筋はよく保たれるという点であることが明らかとなった[6,8]。また電子顕微鏡所見も詳しく調べられるようになり，我々の症例と同様の核内あるいは細胞質内封入体が確認されている[9~11]。このような流れの中で我々の症例を考えると，本症例は決して遠位性ミオパチーとは呼べないが，これまでの rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーの spectrum の中でとらえることが可能であるといえよう。典型的な rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーの症例でも，CT を用いた最近の研究で比較的早期から傍脊柱筋や大腿屈筋群の脂肪化，萎縮が著明であることが明らかとなっており[6,8]，「遠位性」という語にとらわれるとこの疾患の本態を見誤る危険が大きい。

次に本症例と封入体筋炎との関係について論じたい。封入体筋炎は rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーと類似点が多く，その異同が常に問題となってきた疾患である。1967年 Chou が6年の経過で全身の筋力低下と嚥下障害をきたした66歳の男性を報告し，生検筋に炎症細胞浸潤と核内および細胞質内の線維性封入体を記載した[12]。封入体の微細構造が myxovirus の nucleocapsid に類似していることから慢性筋炎の原因が slow virus infection である可能性を示し注目を集めた。Chou の症例には rimmed vacuole は記載されていない。その後 1970年 Carpenter らは30歳の時下肢筋力で発症し，rimmed vacuole を有する chronic myopathy の女性に同様の核内および細胞質封入体を記載した[13]。炎症細胞浸潤は認めなかった。1971年 Yunis らは18歳の時下肢筋力低下で発症した26歳の女性の生検筋に炎症細胞浸潤と rimmed vacuole，核内および細胞質封入体を認め，上記二症例と合わせて封入体筋炎という概念を一疾患単位として提唱した[14]。しかし炎症性変化の有無や rimmed vacuole の有無についてこれら3症例は異っており，障害筋の分布や年齢も様々である。核内と細胞質内に線維性の封入体を認める chronic myopathy はすべてこの概念の中に入れられることになった。現在までに約40例の報告がなされている。Rimmed vacuole は多くの症例に記載されているが記載のないものもある。障害筋の分布は遠位筋優位のもの，近位筋優位のもの，全身性のもの，嚥下障害を伴うものなど様々である。四肢とくに大腿部の伸屈筋間の所見の解離については殆ど記載がされていない。Yunis らの症例では上腕二頭筋が正常で上腕三頭筋の障害が強く，大腿内転筋の障害が強いのに大腿四頭筋がよく保たれていたこと[14]，Bulcke らの骨格筋 CT のモノグラフに慢性筋炎として掲げられている大腿部の CT 像に我々の症例や，rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーと全く同じ所見（大腿四頭筋がよく保たれ，内転筋群と屈筋群に高度の萎縮脂肪化がみられる）が確認できたこと[15]から伸屈筋間の所見の解離を示す症例も存在する可能性があり興味深い。発症年齢は3歳から81歳にわたり，20歳台と60歳前後に2つのピークがある。若年発症と高年発症の比はおよそ 3：7 である。このように封入体筋炎は漠然とした概念で，臨床的にも病理学的にも様々な病態を含みうるものである。線維性封入体の確認された rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーやこれと似た我々の症例も rimmed vacuole のない症例とともにこの概念の中に入れられてしまう可能性がある。また炎症性細胞浸潤が全くみられない症例も筋炎の名で呼ぶところに無理があろう。

我々の症例の位置づけは現在のところ明らかではないが，rimmed vacuole degeneration を

呈するミオパチーの一型で rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーと類似の症例として理解するのが最も妥当な考え方であろう。

まとめ

(1) 上腕，大腿の伸屈筋間に著明な所見の解離（屈筋優位の障害）を示した近位筋優位の rimmed vacuole myopathy の1例を報告した。

(2) Rimmed vacuole degeneration を呈するミオパチーの一型として理解するのが妥当であると考えた。

文　献

1) Dubowitz V, Brooke MH: Muscle biopsy: A modern approach, Saunders, London, 1973. p. 231

2) Fukuhara N, Kumamoto T et al: Rimmed vacuoles, Acta Neuropathol (Berl), **51**; 229, 1980

3) 田辺　等，内潟雅信ら：筋病変における rimmed vacuole ないしはその類似所見について，厚生省神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究（三好班）昭和57年度報告書，1983, p. 237

4) McDonald RD, Engel AG: Experimental chloroquine myopathy, J Neuropathol Exp Neurol, **29**; 479, 1970

5) 水澤英洋，豊倉康夫：遠位性ミオパチー，神経内科，**20**; 555, 1984

6) 川井　充，中野今治：骨格筋 CT——神経・筋疾患の新しい画像診断法，CT 研究，**6**; 485, 1985

7) 水澤英洋，中野今治ら：筋線維に高度の空胞変性を伴った distal myopathy の一病型，神経内科，**12**; 40, 1980

8) 国本雅也，川井充ら：Rimmed vacuole 型 distal myopathy の2家系3症例——臨床像を裏づける共通した筋肉 CT 所見——（会），臨床神経，**25**; 95, 1985

9) Nonaka I, Sunohara N et al: Familial distal myopathy with rimmed vacoule and lamellar (myeloid) body formation, J Neurol Sci, **51**; 141, 1981

10) 中西孝雄，葛原茂樹：Filamentous inclusion, tubulomembranous inclusion と rimmed vacuolar degenation 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発症機序に関する臨床的研究（三好班）昭和57年度研究報告書. 1983年　p. 237

11) Matsubara, S. Tanabe H: Hereditary distal myopathy with filamentous inclusions, Acta Neurol Scand, **65**; 363, 1982

12) Chou S: Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis, Science, **158**; 1453, 1967

13) Carpenter S, Karpati G et al: Virus-like filaments and phosphlipid accumulation in skeletal muscle, Study of a histochemically distinct chronic myopathy, Neurology, **20**; 889, 1970

14) Yunis EJ, Samaha FJ: Inclusion body myositis, Lab Invest, **25**; 240, 1971

15) Bulcke JAL, Baert AL: Clinical and radiological aspect of myopathies, Springer-Verlag, Berlin, 1982, p. 101

形態的に異常ミトコンドリアと rod bodies を同時に認める6症例の検討

班　員　福永秀敏
国立療養所南九州病院神経内科

研究協力者　納　光弘，中川正法
中原啓一，井形昭弘
鹿児島大学第三内科

坂下　泉，鮫島久美
国立療養所南九州病院神経内科

目　的

1978年，我々は[1] 臨床的には眼筋麻痺を伴うミオパチーの症例で，筋生検にてミトコンドリアの異常を伴ったネマリンミオパチーの男性例を報告した。1979年には種々の先天性ミオパチー症例で，筋病理学的に多種の形態異常を合併する症例をまとめた[2]。そしてその後の症例の蓄積で，筋線維内に異常ミトコンドリアと rod bodies の両者を認める類似症例を6例経験したので，疾患としての位置付けを含めて検討する。

症　例（表1）

症例は男性4例，女性2例である。年齢は1例が8歳と若いが他は31歳から53歳となっている。家族歴では2例で血族結婚（症例1でいとこ結婚，症例6でふたいとこ結婚）がみられ，その同じ2例では同胞内発症をみている。症状は幼少時よりいわゆる slender な体型で，筋力低下ないし眼瞼下垂などの症状が5歳頃より20歳頃にかけて出現（症例6では2歳頃，転び易いことに気付かれている）し，その後極めて緩徐に進行している。臨床的には6例とも全身のびまん性の筋萎縮（slender な体型）がみら

表1　症　例

症例	性別	年齢	家族歴	発症年齢と臨床経過	
1	男	35	いとこ結婚 姉 (+)	10才 25才	眼瞼下垂，緩徐進行性 四肢筋力低下
2	女	31	(−)	6才	かけっこが特に遅い 緩徐進行性
3	女	34	(−)	小児期よりかけっこが特に遅い 緩徐進行性	
4	男	46	(−)	18才	筋力低下出現 緩徐進行性
5	男	53	(−)	小学校	上肢筋力低下 緩徐進行性
6	男	8	血族結婚 弟 (+)	2才	転びやすい

表2　筋病理学的変化

症例	ミトコンドリアの異常	ネマリン小体	fiber type の異常
1	+	++	異常なし
2	+	++	type 1 線維　95%
3	+	+	type 1 線維　95%
4	+	++	type 1 線維　99%
5	+	+	type 1 線維　90% 以上
6	+	++	type 1 線維のみ

れ，症例1，3，5では，眼瞼下垂や眼球運動障害などがみられたことが注目される。その他，症例1で dysmorphic face，高口蓋，歯冠不整，脊柱側彎，関節拘縮，症例4で rigid spine，聴力低下，関節拘縮，症例5で難聴，症例6では外反股などの合併症がみられた。CK 値は全例正常範囲内にあり，針筋電図では，2例で筋原性，神経原性の混在した所見で，他の4例では筋原性変化を示した。なお運動神経伝導速度は測定した4例では全例正常であった。

筋生検

筋生検は isometric に施行し，組織化学的，電顕的観察を行った。その特徴を要約すると（表2），(1) 症例1と症例2は基本的には筋原性，神経原性両者の混在する所見であったが，他の4例では筋原性変化を示した。(2) fiber type に関しては，症例1では type 1 線維がやや小さい傾向にあったが，fiber type の異常はみられなかった。ところが，症例2から症例6の5例では fiber type の著明な異常が認められ，いずれも type 1 線維が圧倒的に優位であった。すなわち症例2，3で95%，症例4で99%，症例5で90%以上，症例6では全て type 1 線維により占められていた（図1）。(3) すべての症例で ragged red fiber 様の筋線維の異常がみられたが，いわゆるミトコンドリアミオパチーの時認められる ragged red fiber

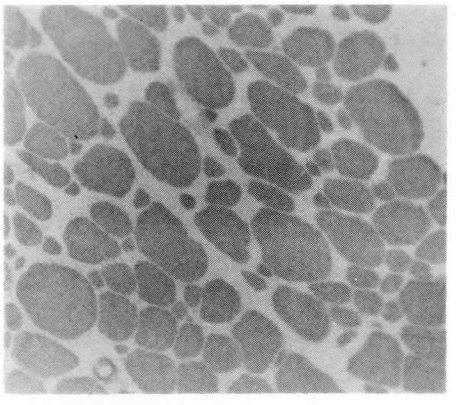


図1　筋線維はすべて Type I 線維である。症例6の ATPase（pH 10.4）染色，×100

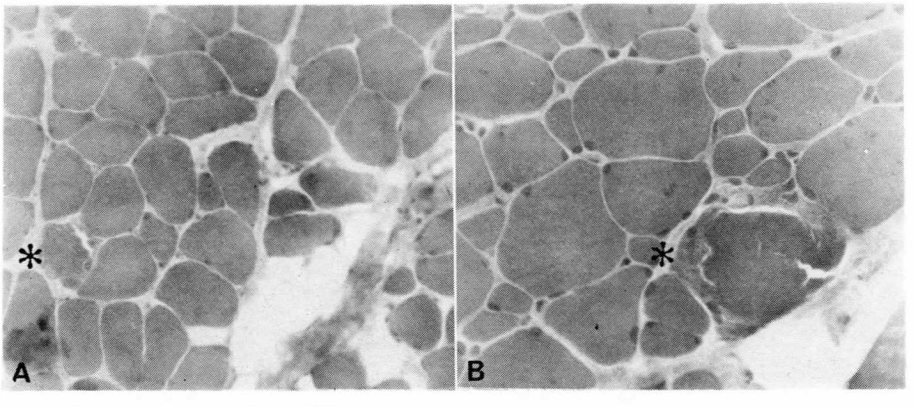


図2　ragged red fiber（*）と rod bodies，
A：症例4，B：症例6，いずれもトリクローム染色　A，×100　B，×200

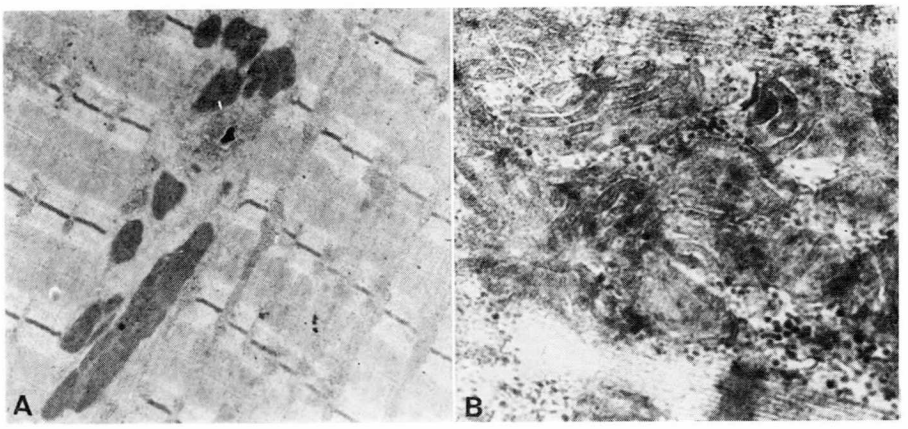


図3　rod bodies（A）とミトコンドリアの集積（B），A，×20,000　B，60,000

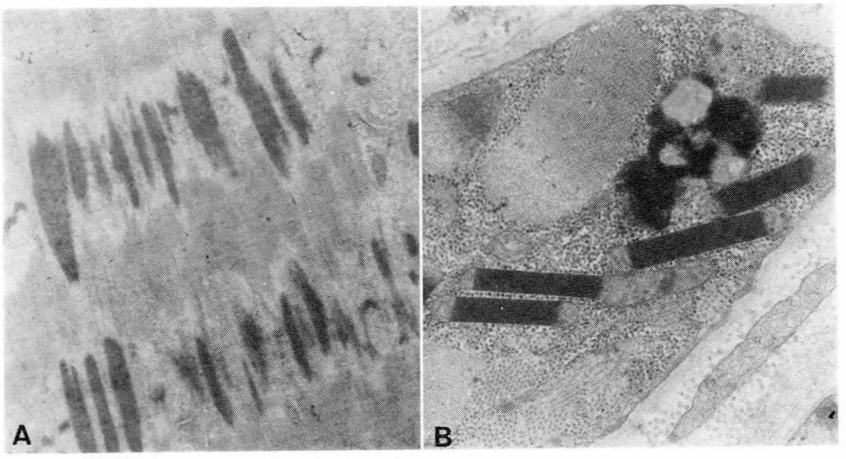


図4　rod bodies（A）と封入体を含む異常ミトコンドリア（B），
A，×28,000　B，43,000

の頻度より低かった（図2）。(4) rod bodies もすべての症例で認められたが，特に症例1，2，4，6の各症例では多数の rod bodies を認めた。(5) 電顕的観察では，periodicity を有する rod bodies と，巨大なミトコンドリアの集積や結晶様封入体を有する異常ミトコンドリアを認めた（図3）。

生化学的分析

生検筋のミトコンドリアの酵素活性とチトクローム量を2症例で測定した。症例4ではいずれの酵素活性も平均値より高く，症例5はほぼ平均値間にあったが，今回は症例数も少ないため，今後多症例で検討する予定である。

考　察

形態学的にミトコンドリア異常と rod bodies を同時に認める症例の報告は文献的には少ない。まず1978年に我々がネマリンミオパチーとしての臨床症状に加えて眼筋麻痺が認められ，また形態学的に多数の rod bodies とミトコンドリアの異常を伴った症例を報告した（図4）。そして1980年 Kornfeld ら[3] は，4歳男児の非進行性の筋力低下を認める症例でネマリン小体とミトコンドリアの異常例を報告している。1984年，田中ら[4] は，10歳の女児例でネマリンミオパチー様の臨床像で，筋生検で rod bodies と異常ミトコンドリアの合併例を報告してい

る。そしてこれらの筋病理学的な異常ミトコンドリアと rod bodies の合併例を，ミトコンドリアミオパチーとネマリンミオパチーの合併例と考えるかは議論のあるところである。しかし筋生検における rod bodies の出現頻度に比し，異常ミトコンドリアの出現頻度が少ない点から，ネマリンミオパチーにみられた異常ミトコンドリアと解釈する方が，現時点では適当と考えられる。ただ我々の 3 例では眼瞼下垂や眼球運動障害などミトコンドリアミオパチーでよくみられる症状の伴っていたことは興味深い点である。単に病因的立場からは，筋線維の fiber type の異常が 6 例中 5 例でみられたことは，neurogenic な関与の可能性もある。いずれにせよ今後ミトコンドリア酵素活性など生化学的検索もより重要と思われる。

ま と め

筋病理学的に rod bodies とミトコンドリア異常を同時に認める 6 例について検討を加えた。

文　献

1）福永秀敏，納　光弘ら：眼筋麻痺とミトコンドリアの異常を伴ったネマリンミオパチーの 1 例．臨床神経，**18**；35，1978

2）Fukunaga H, Osame M et al: New pathological findings of various congenital myopathies. The Proceedings of the Annuual Meeting of Muscular Dystrophy Research Group, 1978, 1979, Tokyo, p. 58

3）Kornfeld M: Mixed Nemaline-mitochondrial "Myopathy". Acta Neuropathol (Berl), **51**; 185, 1980

4）田中　可，吉本雅昭ら：異常ミトコンドリアを伴った nemaline myopathy の 1 例．脳と発達，**16**；476，1984

糖原病 Ⅱb型 (Pompe: late infantile form) の1例

——副甲状腺機能亢進症を合併せる例の筋病変を中心に——

班　員　松永宗雄
弘前大学脳研神経内科
研究協力者　神成一哉，馬場正之
落合　滋，柏村英明
武部和夫
弘前大学第三内科

要　旨

12才時初発，現在16才の糖原病 Ⅱb型 (late infantile form) の男子例において，筋電図，筋組織学，酵素化学的所見について検索した。筋電図では pseudomyotonic discharge が誘発され，最大収縮時の干渉波は 5 mV に達したが，個々の unit は低電位であった．筋生検（三角筋）では光顕的に筋線維の大小不同，著しい空胞化を呈する筋線維のモザイク状の出現がみられ，空胞中にはトルイジンブルーに対し metachromasia を呈する顆粒が充満，凍血切片での PAS 染色に対し陽性であった。電顕では筋線維の種々の段階の変性を認め，比較的良好に構造の保たれた線維内に，膜に囲まれた glycogen の蓄積や，autophagic vacuole の形成がみられた。

3回施行された阻血下運動負荷試験にて常に乳酸の上昇は全くみられなかった。本例は肝障害の他，副甲状腺腫に基く副甲状腺機能亢進症の合併がみられた。

緒　言

筋病変を呈する糖原病として Ⅱ型及び Ⅴ型，すなわち Pompe 病や McArdle 病などが知られているが，いずれも我が国では報告が少ない。今回我々はⅡb型糖原病に原発性副甲状腺機能亢進症を合併した非常に稀な1例を経験したので，これを報告する。

症例：17才，男性。

主訴：易疲労感，歩行時の呼吸困難。

家族歴：父に漏斗胸を見るが，特に神経筋疾患の者はいない。血族結婚はない。

現病歴：満期正常分娩で生下時異常はなかった。処女歩行は20カ月と遅延していた。学童期にはクラスでいつも最低身長で，体育は人についていけなかった。知能発達は正常。8才及び11才時に軟口蓋裂の手術を受けている。8才時に肝機能障害を指摘された。昭和56年8月より歩行時の易疲労感を自覚するようになり，徐々に増悪してきた。57年1月18日には登校中呼吸困難となり歩行不能となった。近医を受診し，進行性筋ジストロフィー症を疑われ当科を紹介され入院となった。

入院時現症：身長 133 cm，体重 23 kg。顔面表情筋の萎縮のためミオパチー様顔貌である。胸部に軽度の側彎と漏斗胸あり。呼吸は胸腹型でチアノーゼなし。第2肋間胸骨右縁に Levine 3度の収縮期雑音を聴取した。肝を 1.5 横指触知した。四肢腱反射の減弱があり，筋トーヌスは低下していた。病的反射なし。全身骨格筋，特に近位部の筋力低下と萎縮を認め，Gowers 徴候が陽性だった。構音は鼻声だが，嚥下障害はなかった。その他脳神経系に異常なし。小脳

表1　入院時検査成績

末梢血：正常	GOT：252 U/L	Na：144 mEq/L
尿：正常	GPT：124 U/L	K：4.2 mEq/L
便：正常	AlP：124 mEq/L	Cl：99 mEq/L
総蛋白，蛋白分画：正常	LDH：517 U/L	Ca：11.7 mg/dl
腎機能：正常	T. Bil：1.2 mg/dl	P：3.4 mg/dl
	D. Bil：0.2 mg/dl	T. Chol：258 mg/dl
	TTT：2.2 U/L	TG：126 mg/dl
	ZTT：3.6 U/L	

系，知覚系には異常なし。

入院時検査成績：肝機能障害，高コレステロール血症，高カルシウム血症，CPK の高値をみた（表1）。胸部X線では心肥大はなく，心電図上も伝導障害や心筋障害を示唆する所見はなかった。肺活量は 380 ml，%肺活量 15.8 %と著明な拘束性換気障害を呈した。

入院後の経過：57年5月頃から呼吸困難が増強し，気管切開を施行，人工呼吸器による補助呼吸を開始した。この頃より血清カルシウム上昇，リン低下が急速に進行し（血清カルシウムは最高 14 mg/dl まで上昇），血清C末端 PTH は 0.9 ng/ml と高値を呈した。頸部 CT 及びシンチグラフィーにて右下副甲状腺の腫大がみられ，原発性副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症と考えられた。57年10月29日頸部の手術を行ない，重量 0.7 g の腫瘍を摘出した。組織像は adenoma の所見であった。術後 Ca, P, C 末端 PTH とも正常範囲となり，その後は現在まで特に変動をみていない。呼吸困難は腫瘍の摘出後軽減し，現在は夜間のみ人工呼吸器を装着し，昼間は時々自力でアンビューバックを押して補助呼吸を行なうところまで回復している。

一方，Ca 代謝異常とは別に筋萎縮，肝機能障害の存在から糖原病などの全身性代謝異常疾患を疑い種々の検査を行なった。

グルカゴンープロプラノロール負荷試験，ぶどう糖負荷時の血中乳酸値の変動などを調べたが，特に異常はなかった。阻血下運動負荷試験は計3回施行したがいずれも血中乳酸値は上昇しなかった（表2）。

上腕二頭筋から導出した筋電図では電極の動きによって容易に pseudomyotonic discharge が誘発された。最大随意収縮時の干渉波はしばしば 5 mV に達するものはあったが，個々の運動単位は spiky な低電位多相性の波によって占められており，筋原性変化を示していた（図1）。

58年2月右三角筋より筋生検を施行した。光

表2　前腕阻血下運動負荷試験

(Lactate：mEq/L)

57. 5. 6.						
Minutes	0	2.5	4.5	6.5	10.5	17.5
Lactate	3	3	2.9	2.4	2.2	2.2
58. 3.24.						
Minutes	0	2	4	6		
Lactate	0.6	0.6	0.6	0.6		
58.10.18.						
Minutes	0	2	4	7	10	
Lactate	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	

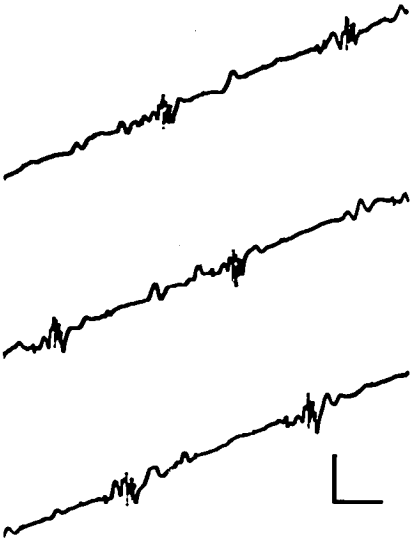


図1　最大随意収縮時の筋電図

顕像では，筋線維は大小不同を呈し，著しい空胞を有する筋線維がモザイク状に散在していた。縦切片においては空胞が個々の筋線維の全長にわたっている像がみられた。中心核の軽度増加はあったが結合組織増生や細胞浸潤はほとんどなかった（図2，3）。空胞中にはトルイジンブルーに対して metachromasia を呈する顆粒が充満し，それらは凍結切片での PAS 染色に対し陽性反応を示した。すなわちこの顆粒内

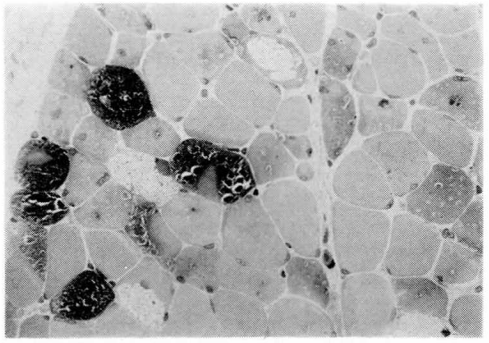


図2　光顕像（HE 染色）

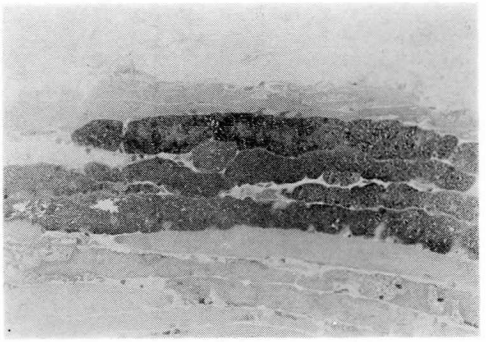


図3　光顕像（HE 染色，縦切片）

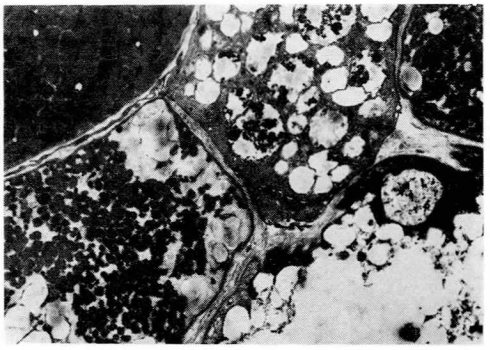


図4　電顕像（×2,900）

表3　α-glucosidase activity in urine

	pH 4.0	pH 6.5	
Patient	0	22	
Control	40	15	(n mol/ml/hour)

にはグリコーゲンが蓄積しているものと考えられた。電顕像では筋線維の変性は種々の程度を示し，比較的よく構造の保たれた筋線維内には，膜に囲まれた glycogen の蓄積や autophagic vacuole の形成がみられた（図4）。

以上の所見より糖原病II型を疑い，尿中 α-glucosidase 活性を調べたところ，中性 α-glucosidase 活性は正常であったのに対し酸性 α-glucosidase 活性は全く欠如していた（表3）。この所見により本例は糖原病II型であり，発症年令，経過などからそのうち type IIb の late infantile type であると診断された。

考　察

II型糖原病（Pompe 病）は lysozomal enzyme である酸性 α-glucosidase の欠損症で[1]，発症年令によって臨床症状が異なり，一般にIIa型（乳児型）とIIb型（幼児型と成人型）に分類されている[2]。本例はIIb幼児型の範疇に入るものと考えられるが，そのなかでも発症年令が比較的遅く，やや成人型に近い症例である。

筋電図における pseudomyotonic discharge の出現や筋生検における多数のグリコーゲン顆粒の存在はII型糖原病の特徴的な所見であり，本例は典型的II型糖原病であるといえる。しかしII型糖原病に加えて原発性副甲状腺機能亢進症という2つの稀な疾患が合併していて病態が複雑となったため診断が困難であった。我々の調べ得た範囲では過去に両疾患を合併した症例の報告はなく，今回の合併も偶然のものと考えられる。

一般に原発性副甲状腺機能亢進症による筋病変はびまん性の非特異的筋萎縮や空胞変性がみられるとされているが[3]，本例の筋組織においては病変は糖原病による変化が主体であって，原発性副甲状腺機能亢進症による変化は殆ど観

察されなかった。しかし血清 Ca の急速な上昇時に呼吸困難が増悪し，腺腫摘出後に症状が改善していることなどから，高 Ca 血症が筋脱力の症状を増悪していたものと考えられた。

また本例で注目すべき点として阻血下運動負荷試験にて血中乳酸値が上昇しなかったことが挙げられる。筋力低下のある患者に対して阻血下運動負荷試験を行なう場合運動負荷が往々にして不十分となるといわれているため，我々は2回目，3回目の再検査時には患者の手が完全に動かなくなるまで運動させた。しかしそれでもなお血中乳酸値の上昇はなく，本例については阻血下運動負荷試験で血中乳酸値が上昇しなかったとみなしてよいと考えられる。これまでのⅡb型に対する本試験の報告は非常に少なく，乳酸値の変動に関しては上昇する[4]，変化なし[5]，などと見解の一致を見ていない。中川ら[6]は幼児型と成人型の中間に位置する症例での同試験において control 群の約60%までしか乳酸値の上昇をみなかったとしており，in vivo における嫌気性解糖系が十分に機能していない可能性を指摘している。Ⅱb型に対する阻血下運動負荷試験は今後さらに症例の積みかさねによる検討が必要であろう。

筋組織所見に関し御教示戴いた国立武蔵神経センター 埜中征哉先生に深謝する。

文　献

1) Hers HG : Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease), Biochem J, **86**; 11, 1963

2) Engel AG, Gomez MR et al: The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. Neurology (Minneap), **23**; 95, 1973

3) Bischoff A & Esslen E: Myopathy in hyperparathyroidism. Neurology, **15**; 64, 1965

4) Hudgson P, Gardner-Medwin D et al: Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency. Brain, **91**; 435, 1968

5) 垂井清一郎：糖原病，新内科学大系第46巻 中山書店，東京，1979，p. 309

6) 中川正法，中里興文ら：筋型 Acid Maltase 欠損症幼児型と成人型の中間に位置する1症例．臨床神経，**22**; 57, 1982

進行性筋ジストロフィー症における下肢骨格筋 CT 所見の検討

班　員　山田重昭
国立療養所長良病院

研究協力者　西村正明
国立療養所長良病院小児科

要　旨

筋ジストロフィー症51例の下肢骨格筋 CT 所見につき検討した。

Duchenne 型では，薄筋，後脛骨筋が保たれるのが特徴で，障害の進行に伴い，CT 値の低下がみられた。福山型では，より早期に CT 値の低下がみられたが，これは典型的福山型においてより著明であった。悪性肢帯型では，同年齢の Duchenne 型に対し，薄筋の障害がやや強くみられた。

これらより，神経筋疾患における骨格筋 CT 所見は，筋病変の客観的評価，経過観察に有用で，さらに臨床診断の参考となることが示された。

神経筋疾患における骨格筋 CT 所見は，客観的評価，経過観察に有用といわれ[1~4]，本研究班においても，各疾患における所見の特徴[4]，臨床所見との相関[5]などが報告されている。今回，私たちは筋ジストロフィー症における下肢骨格筋 CT 所見を，特に障害度による変化，各型間の比較を目的として検討した。

対象および方法

対象は，当院入院中もしくは外来通院中の筋ジストロフィー症51例である（表1）。内訳は，

表1　Material

	Duchenne	(M)LG	FCMD	atyp FCMD	Myotonic D
7 y	1	1	1	1	1
8～10	5		1	1	
11～13	5	1	1	2	
14～16	6				
17～19	8		1		
20～22	3				
23↑	11				1
stage	1	1			1
	3	1		1	
	2				1
	0				
	2				
	15		2		
	8		2	3	
	8				
total	39	2	4	4	2

Duchenne 型 39 例（うち女性 1 例），典型的福山型 4 例，非典型的福山型（福山型Ⅲもしくは Ⅳ型）[6] 4 例，悪性肢帯型が疑われるもの 2 例，筋緊張性ジストロフィー症 2 例である。年齢分布，上田分類による障害度は表 1 に示す如くである。

これらの症例について，その大腿中央部および下腿最大径部を CT/T 8600 Yokogawa にて横断，観察し，大腿部においては，大腿四頭筋，縫工筋，薄筋，内転筋（大および長内転筋），半膜様筋および半腱様筋，ならびに大腿二頭筋の平均 CT 値および面積を，内臓された画像解析プログラムにより各筋をトレースして算出した。

また下腿においても同様に前頸骨筋，長指伸筋，腓骨筋，後脛骨筋（指屈筋を含む），ヒラメ筋および腓腹筋の平均 CT 値，面積を算出し，各型，年齢，障害度によってまとめ，比較検討した。

結　果

図 1 に Duchenne 型，典型的福山型，非典型的福山型の症例を示す。図 1 a は Duchenne 型，8 歳，stage Ⅱ の患児の CT 像である。

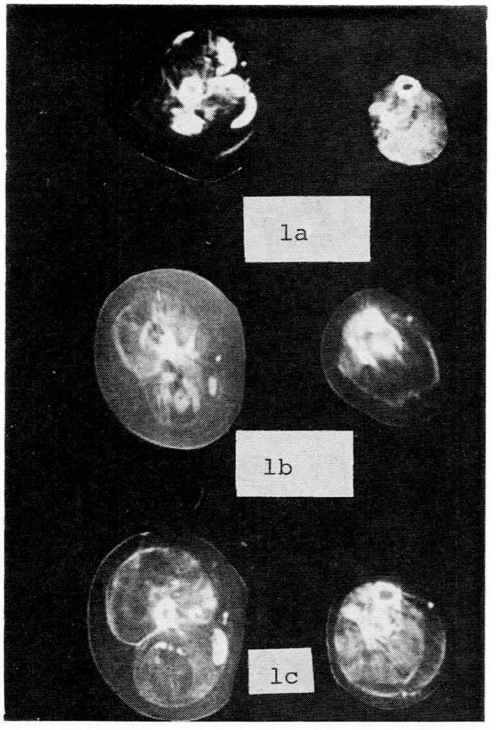


Fig. 1 1a　Duchenne 型，8 歳，stage Ⅱ の症例の大腿，下腿における CT 所見を示す。
1b　典型的福山型，10歳，stage Ⅶ の症例の CT 所見を示す。
1c　非典型的福山型，9 歳，stage Ⅶ の症例の CT 所見を示す。

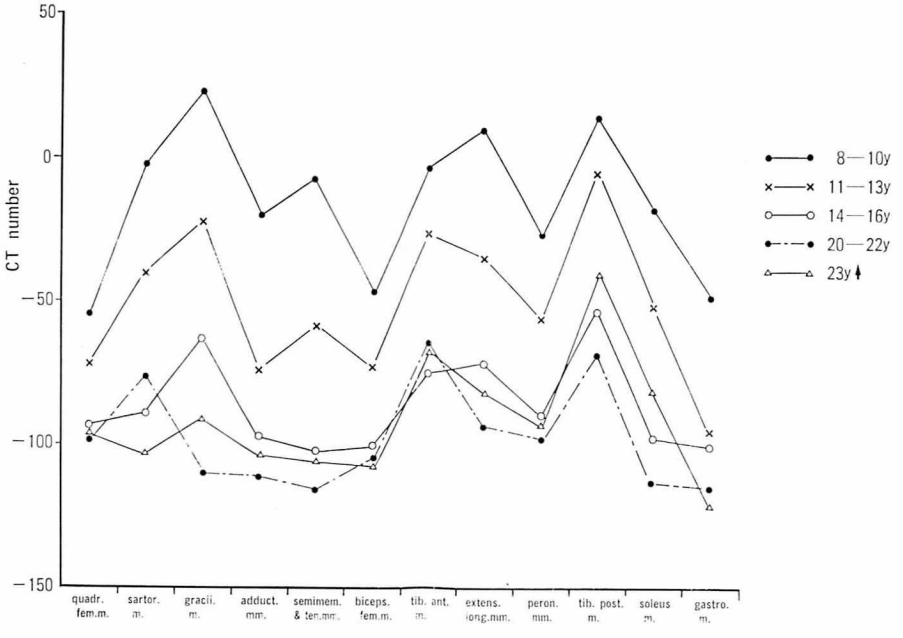


Fig. 2　Average CT number in Duchenne muscular dystrophy

大腿四頭筋，内転筋，二頭筋，腓腹筋において筋が広範不規則な低吸収域によっておきかえられているのがみられ，脂肪浸潤が著明と考えられる。しかし薄筋はほぼ正常に保たれているのがわかる。また全体として下腿より大腿の障害が著しいことがわかる。図1bは10歳，典型的福山型 stage Ⅶ の患児の CT 像であるが，大腿，下腿各筋とも筋膜が比較的高吸収域で残るほかは，全体に低吸収域となっている。図1cは9歳，非典型的福山型，stage Ⅶ の患児の CT 像である。この症例においても図1bとほぼ同様の所見であるが，大腿においては薄筋，下腿においては後脛骨筋，指伸筋の障害がより軽度であった。

これらの結果をまとめたものが図2，3，4である。図2は Duchenne 型における各筋 CT 値の年齢による変化を示したものである。縦軸に平均 CT 値，横軸に大腿および下腿の各筋をとってある。Duchenne 型においては，8～10歳の症例では大腿四頭筋，大腿二頭筋，腓腹筋の平均 CT 値が低く，薄筋がほぼ正常に保たれることがわかる。14歳以上になると，大腿各筋は −100 前後の CT 値で変化が少なくなり，下腿についても，後脛骨筋を除き，CT 値は著明に低下する。図3は同様に，障害度の変化と各筋 CT 値の変化を Duchenne 型についてまとめたものである。Stage Ⅱ，Ⅲ では，薄筋，後脛骨筋がよく保たれていることがわかり，歩行不能となる stage Ⅴ では，大腿四頭筋，縫工筋，内転筋，半膜様筋，半腱様筋，腓腹筋の CT 値の低下が著明であった。

図4は Duchenne 型と福山型を比較したものであるが，8～13歳の典型的福山型（stage Ⅵ ないし Ⅶ）では，各筋の平均 CT 値は Duchenne 型 stage Ⅶ とほぼ同様であり，同年齢（8～13歳）の Duchenne 型よりはるかに低値であった。非典型的福山型においては，典型的福山型よりは高く，同年齢の Duhenne 型よりは低値であった。

図5aは悪性肢帯型の疑われる10歳，stage Ⅱ の症例の CT 所見であるが，大腿四頭筋，内転筋などの障害は同年齢の Duchenne 型の患児とかわらないが，薄筋の障害が Duchenne 型よりは強いと思われた。

図5bに示す筋緊張性ジストロフィー症の4歳 stage Ⅲ の患児では，大腿四頭筋，内転筋の障害に加えて，半膜様筋，半腱様筋の障害が著明であった。

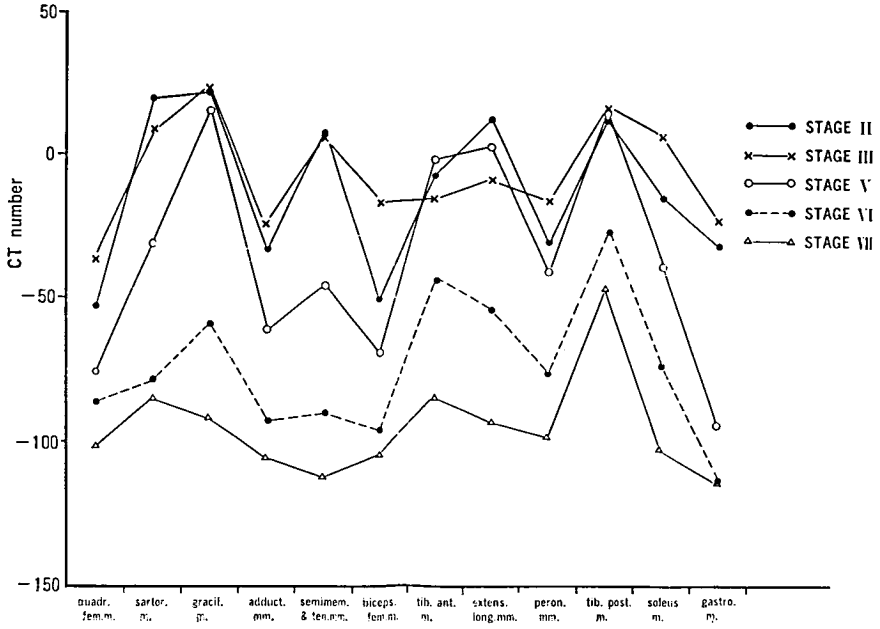


Fig. 3 Average CT number of each muscle in Duchenne muscular dystrophy

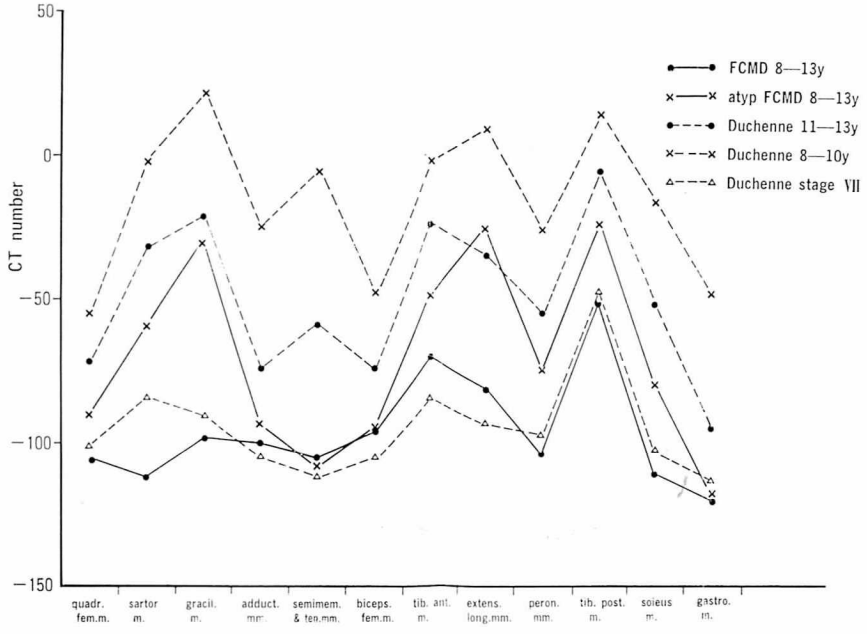


Fig. 4 Comparison of average CT number among FCMD, atypical FCMD and Duchenne type muscular dystrophy

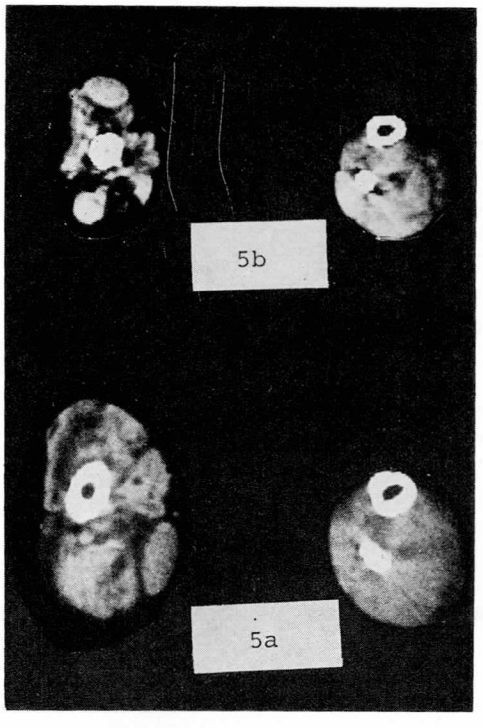


Fig. 5 5a 悪性肢帯型の疑われる10歳，stage II の症例の CT 所見を示す。
5b 筋緊張性ジストロフィー症，4歳，stage III の症例の CT 所見を示す。

考　察

Duchenne 型筋ジストロフィー症では薄筋，後脛骨筋がよく保たれること，また種々の制約（CT 値は機種ごとで異なること，各筋の外周のトレースは時期が進行すると容易でないこと）はあるが，同一機関内では骨格筋 CT 所見は，筋変性の有力な客観的評価および経過観察の手段となること[1-5]が確認された。

また福山型筋ジストロフィー症では，同年齢の Duchenne 型と比べ，はるかに CT 値が低く，臨床像と相関すると考えられた。さらに非典型的福山型（福山らのいうIII，IV型）においては，典型的福山型より CT 値は高く，同年齢の Duchenne 型よりは低いことが示され，臨床像からこの両者を鑑別しがたいとき鑑別の一助となりうると考えられた。ただしこの研究では，症例数も少なく，即断はさけたい。

同様に，孤発例においては Duchenne 型と悪性肢帯型（Duchenne 型と類似の経過をたどる常染色体劣性遺伝型）を臨床的には区別しえないことも多く，このような場合，大腿 CT における薄筋の保たれ方が1つの指標になりうる

のではないかと考えた。すなわち我々の悪性肢帯型と疑われる症例では，薄筋の障害が同年齢の Duchenne 型よりは強かったためである。例数が少なく，各施設で検討願えれば幸いである。

まとめ

各種筋ジストロフィー症に骨格筋 CT 検査を施行し，その客観的評価，経過観察における有用性，また各型の特徴的所見につき検討した。これまでの報告での所見が確認されるとともに，非典型的福山型および悪性肢帯型の臨床診断における参考所見となりうる可能性が示唆された。

文　献

1）O'Doherty DS. Schellinger D et al: Computed tomographic patterns of pseudohypertrophic muscular dystrophy: preliminary results. J Comput Assist Tomogr, **1**; 482, 1977

2）Stern LM, Caudrey DJ et al: Progression of muscular dystrophy assisted by computed tomography. Dev Med Child Neurol, **26**; 569, 1984

3）Hawley RJ, Schellinger D et al: Computed tomographic patterns of muscles in neuromuscular diseases. Arch Neurol, **41**; 383, 1984

4）中野今治：骨格筋 CT スキャンの筋萎縮診断への応用．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班昭和59年度報告書．p. 177

5）岩垣克己：Duchenne 型筋ジストロフィー下肢筋 CT 像の定量的解析．筋ジストロフィー症の疫学病態および治療開発に関する研究班昭和59年度報告書，p. 181

6）福山幸夫：早期乳児期発症の進行性筋ジストロフィー症の分類について，筋ジストロフィー症の病因究明に関する研究班昭和50年度報告書，p. 126

小児神経筋疾患の筋病変について

——骨格筋CTと組織学的所見の対比——

班　員　野島元雄
愛媛大学整形外科

研究協力者　長尾秀夫，森本武彦
羽原心治，高橋　貢
永井宏尚，松田　博
愛媛大学小児科

要　旨

神経筋疾患の診断における骨格筋 CT の有用性を検討する目的で Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) における骨格筋 CT 所見の年齢的変化，福山型先天性筋ジストロフィー，Werdnig-Hoffmann 病および非特異的精神薄弱にともなう floppy infant の骨格筋 CT の鑑別における有用性，および骨格筋 CT 所見と同じ部位の組織学的所見を比較検討して以下の結果を得た。

(1) 骨格筋 CT による神経筋疾患の診断には大腿の CT 断面が最も有用である。とくに DMD においては最も早期から全例に低吸収域が認められた。

(2) floppy infant の鑑別診断には腰帯と下腿の CT 断面が役立つ可能性がある。

(3) 筋生検には骨格筋 CT で軽度の低吸収域がみられる部位が適当である。

目　的

神経筋疾患の診断における骨格筋 CT の有用性を検討する目的で Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) における骨格筋 CT 所見の年齢的変化，福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD)，Werdnig-Hoffmann 病 (WH) および非特異的精神薄弱 (MD) にともなう floppy infant の骨格筋 CT の鑑別における有用性，および骨格筋 CT 所見と同じ部位の組織学的所見を比較検討した。

方　法

対象とした症例の年齢，性別，運動機能障害度 (ADL)，血清 CK 値および診断名を表1に示した。疾患の内訳は DMD 10例，FCMD 3例，WH 3例の合計16例である。正常対照には MD で一過性の floppy infant の症状を呈した3例，整形外科的疾患の5例の合計8例，年齢は0才から14才までのものを用いた。骨格筋 CT の記録には General electric 8800 scanner を使用し，slice 幅は 10 mm で撮影，window は 500 Hounsfield units (HU) として写真を作製した。CT 断面は肩帯は胸骨上縁，上腕は上腕中央部，腰部は臍部，腰帯は鼠径靭帯の中央部，大腿は大腿中央部，下腿は下腿最大径部の6断面である。

CT 断面における障害度は筋全体の面積に対する肉眼的低吸収域のしめる割合によって5つの stage に分類した。Stage 1 は低吸収域を認めない。Stage 2 は小さな低吸収域を認めるが筋全体の面積の5％以下である。Stage 3 は明らかな低吸収域を認めるが筋全体の面積の5～20％である。Stage 4 は低吸収域が筋全体の面積の20～40％である。Stage 5 は低吸収域が

表1　対　象　症　例

Case	Age (years, months)	Sex	Activity of a daily life	CK (IU/*l*)	Diagnosis
1	3Y 2M	M	1	4.500	DMD
2	3Y 2M	M	1	9.360	DMD
3	4Y 2M	M	1	4.608	DMD
4	5Y 4M	M	2	4.872	DMD
5	5Y 9M	M	2	7.248	DMD
6	6Y 9M	M	2	6.930	DMD
7	8Y 5M	M	3	7.150	DMD
8	9Y 0M	M	5	1.512	DMD
9	9Y 9M	M	5	1.900	DMD
10	15Y 2M	M	7	850	DMD
11	6M	M	8	1.798	FCMD
12	8M	F	7	3.014	FCMD
13	12Y11M	F	8	1.244	FCMD
14	1Y 6M	M	7	32	WH
15	3Y 0M	M	8	39	WH
16	5Y 2M	F	6	68	WH

年令は骨格筋生検時年令。
ADL は厚生省班会議の8段階分類。
CK の正常値12〜70 IU/*l*。
診断名の略は
Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD).
福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD),
Werdnig-Hoffmann 病 (WH) である。

筋全体の面積の40%以上を占めているものとした。CT 値も参考にしたが，stage 1 と stage 2 は 70〜40 HU, stage 3 は 40〜20 HU, stage 4 は 20〜−20 HU, stage 5 は−20 HU 以下を示した。

結　果

(1) DMD 症例1〜10 までの 10 例における骨格筋 CT の年齢による変化（図1）。

肩帯および上腕のそれぞれ3筋は上肢挙上が

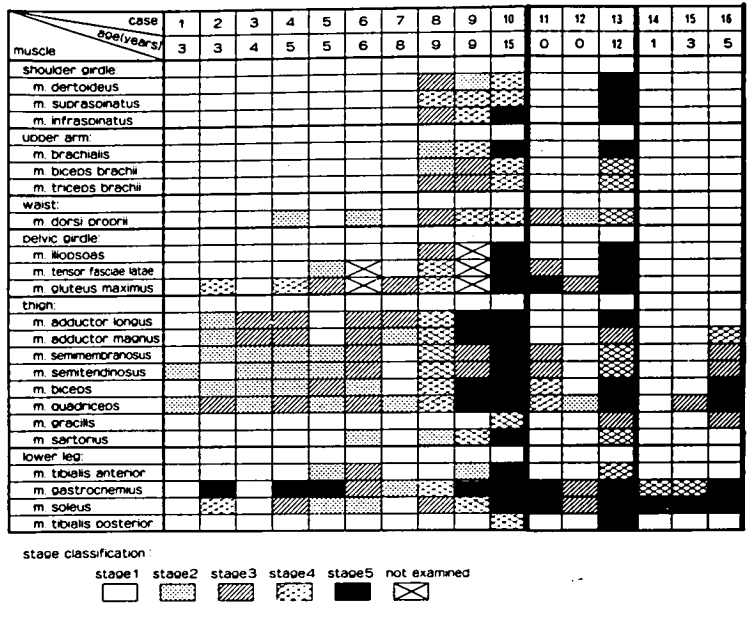


図1　各筋における骨格筋 CT 所見の障害度。
stage classification は低吸収域の程度を示す。

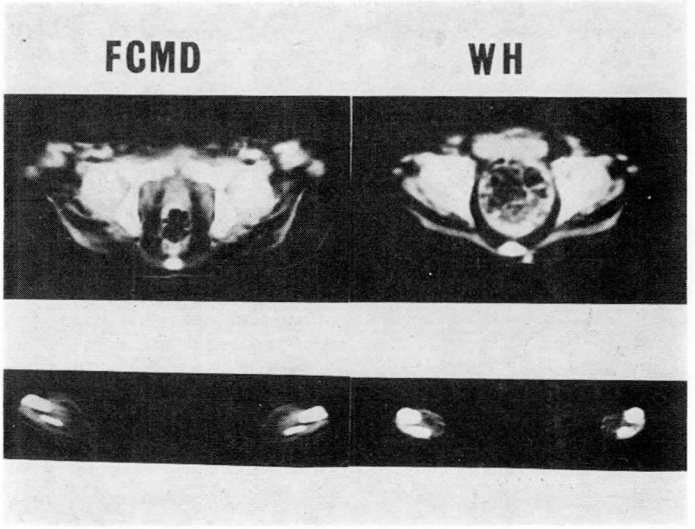


図2　FCMD（症例 11）と WH（症例 14）の骨格筋 CT。
上段は腰帯，下段は下腿の CT 断面を示す。

困難となる9才になってから CT 上に低吸収域が出現した。腰部の固有背筋は5，6才の症例でも一部に変化がみられたが，明らかな変化は9才頃より出現した。腰帯の3筋については大臀筋に早期より変化のみられる症例が多く，低吸収域の範囲も広く大臀筋全体が一様に低吸収を示していた。しかし，3才と4才の2例においては低吸収域はみられなかった。他の2筋については9才頃より明らかな変化を認めた。大腿の各筋は縫工筋と薄筋を除き早期より変化がみられた。とくに大腿四頭筋は全例に何らかの変化が認められた。この CT 断面における低吸収域の出現様式は虫くい状，縞状，びまん性など多彩であった。下腿では腓腹筋やヒラメ筋に早期より変化がみられ，腓腹筋の変化がヒラメ筋の変化より高度であった。ただし3才と4才の各1例ではこれらの筋に変化はなく，8才の1例においても軽微な変化がみられたにすぎなかった。前脛骨筋の変化は5才，6才の症例で軽度に認められたが，8才，9才の症例でも変化のないものがあった。後脛骨筋は15才の1例を除き変化を認めなかった。

(2) FCMD, WH および MD にともなう floppy infant の骨格筋 CT の比較（図1）。

FCMD（症例11〜13）の CT 所見は DMD とほとんど同様の変化を示し，発症年齢が異なるのみであった。WH（症例14〜16）の低吸収域は初期には下腿のみに認められ，年齢とともに大腿にまでおよんだが大臀筋には変化がみられなかった。図2は症例11の FCMD と症例14の WH の腰帯と下腿の CT 断面である。腰帯の CT 断面において，FCMD は大臀筋が細くなり，しかも明らかな低吸収域を示していたが，WH では大臀筋の著明な著縮がみられたが低吸収域は認められなかった。下腿の CT 断面においては FCMD, WH ともに腓腹筋とヒラメ筋の低吸収域を認めた。ところが MD にともなう floppy infant の骨格筋 CT では腰帯や下腿の筋が軽度に細くなっていたが低吸収域は認められなかった。

(3) 骨格筋 CT と同部位の筋肉の組織学的所見。

図3－a では大腿四頭筋に一部低吸収があり，stage 2 の DMD（症例1）である。矢印の部分の筋生検をした。図3－b において，筋線維は軽度の大小不同を示し，opaque 線維を多数認め，結合組織の増加も認めたが脂肪の浸潤は軽度しかみられなかった。

図4－a では大腿四頭筋に縞状の広範な低吸収域を示し，stage 4 の DMD（症例8）である。矢印の部分の筋生検をした。図4－b において筋線維の数は著しく減少し，大小不同も高

図 3-a　DMD（症例 1）の大腿の骨格筋 CT。
大腿四頭筋は stage 2 である。
矢印は筋生検部位を示す。

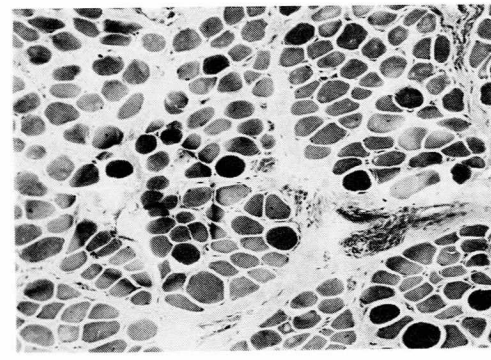


図 3-b　大腿四頭筋の hematoxylin-eosin stain。

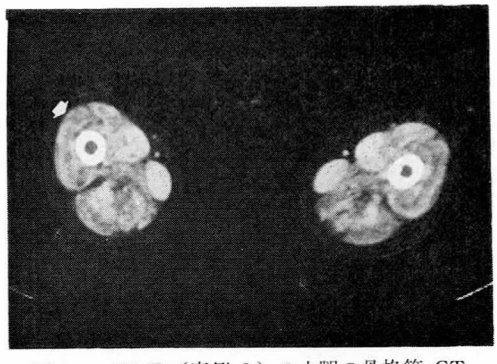


図 4-a　DMD（症例 8）の大腿の骨格筋 CT。
大腿四頭筋は stage 4 である。
矢印は筋生検部位を示す。

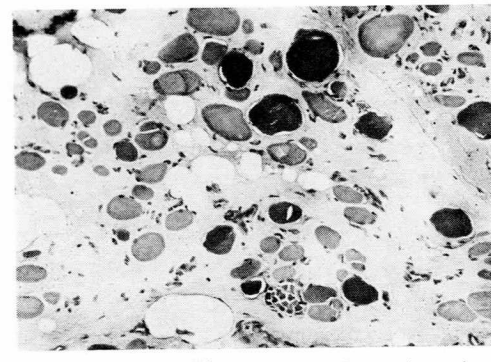


図 4-b　大腿四頭筋の hematoxylin-eosin stain。

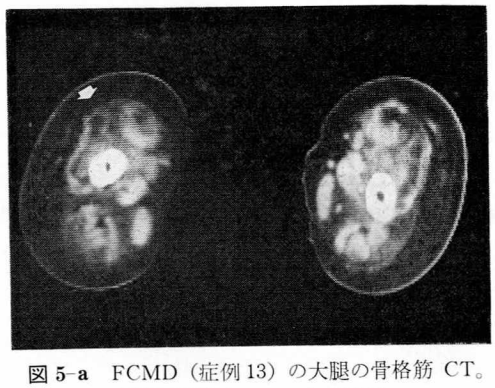


図 5-a　FCMD（症例 13）の大腿の骨格筋 CT。
大腿四頭筋は stage 5 である。
矢印は筋生検部位を示す。

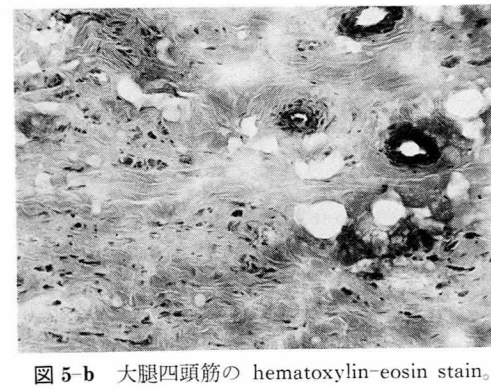


図 5-b　大腿四頭筋の hematoxylin-eosin stain。

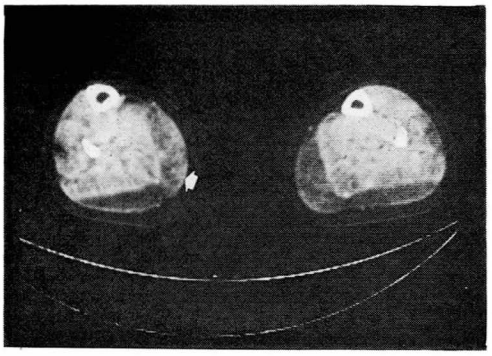


図 6-a DMD（症例9）の下腿の骨格筋 CT。
腓腹筋内側は stage 5 である。
矢印は筋生検部位を示す。

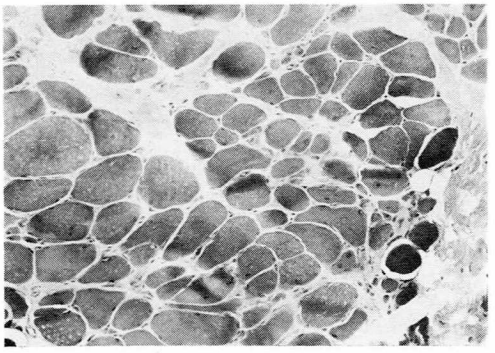


図 6-b 腓腹筋の hematoxylin-eosin stain。

度で opaque 線維も多数存在した。さらに結合組織が著しく増殖し，筋線維は島状に散在していた。また脂肪の浸潤もみられた。

図5-a ではすべての筋が著しく低吸収のため各筋の境界は区別できなくなっている stage 5 の FCMD（症例13）である。矢印の部分の筋生検をした。図5-b において，筋線維は全くみられず，脂肪を一部含む結合組織のみが得られた。なお診断は胸骨舌骨筋でおこなった。

図6-a では仮性肥大した腓腹筋内側がびまん性，一部虫くい状の低吸収域を示し stage 5 の DMD（症例9）である。矢印の部位の筋生検をした。図6-b において，筋線維の数と大きさはたもたれているが，大小不同は明らかに認められ結合組織の増加もみられた。しかし，脂肪の浸潤は軽度であった。

考　察

DMD の骨格筋 CT については O'Doherty ら[1] が報告して以来いくつかの報告がみられる。しかし，現在までに各骨格筋の CT 上の変化を年齢と対比して検討した報告はない。本研究により，DMD の骨格筋 CT の変化は大腿四頭筋に最も早期から出現し，しかも全例に何らかの変化が認められたことより，診断上には大腿四頭筋を含む大腿の CT 断面の所見が最も有用であると思われた。大臀筋の変化は腓腹筋やヒラメ筋の変化とほぼ一致して早期から出現し，腰帯や下腿の CT 断面も診断に補助的な役割を果しうるものと思われた。

Floppy infant の骨格筋 CT については，大岩ら[2] が先天性筋ジストロフィーにおいて下腿三頭筋が最も高度に，また大腿四頭筋でも CT 値の低下を認めたと報告し，Torch ら[3] はWH の1例において低吸収域を認めたと報告している。本研究では floppy infant の代表的な疾患である FCMD, WH および MD の骨格筋 CT を検討した。FCMD では大臀筋と下腿三頭筋に低吸収域がみられ，WH では大臀筋には低吸収域がなく，下腿三頭筋のみに低吸収がみられ，MD では大臀筋，下腿三頭筋ともに低吸収域を認めなかった。従って，floppy infant の鑑別診断には腰帯と下腿の CT 断面が役立つ可能性がある。

骨格筋 CT 所見と筋生検により得られた組織学的所見の比較により，骨格筋 CT 上の変化が軽度の低吸収域しかもたない筋でも組織学的には明らかな病変がみられた。従って，筋生検の部位は骨格筋 CT 上の低吸収域が軽度な骨格筋が適当であり，高度の低吸収域をもった筋の組織所見では診断が不能である可能性がある。

文　献

1）O'Doherty, D. S., Schellinger, D. and Raptopulos, V: Computed tomographic patterns of pseudohypertrophic muscular dystrophy : preliminary results. J. Comp. Ass. Tomogr., **1**;

482, 1977.
2) 大岩　昇，加藤友義，安藤恒三郎，毛利篤子，横井喜久代，松本　博：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
3) Torch, WC, Reno, NV: Computerized tomography of muscle: A useful technique in the differential diagnosis and study of infantile hypotonia and a variety of neuromuscular disorders in children and adults. Ann. Neurol., **8**; 233, 1980

緩徐な経過をとる Werdnig-Hoffmann 病の大腿筋 CT 像

班　員　岩垣克己
国立療養所西奈良病院

研究協力者　堀川博誠
国立療養所西奈良病院神経内科

小長谷正明，真野行生
高柳哲也
奈良県立医科大学神経内科

尾辻秀章
奈良県立医科大学放射線科

要　旨

緩徐な経過をとる Werdnig-Hoffmann 病患者5例（男3例，女2例，年齢6～22歳）の大腿の筋 CT 像を検討した。発症後5～6年の2例では，筋の断面積は著しく縮小していたが，筋の density は正常あるいは軽度の低下を示した。発症後20～22年の3例では，さらに筋障害が進行し，長内転筋のみが比較的残存していた。以上の CT 所見は，先ず脱神経により筋線維が萎縮し，次に筋線維が破壊され脂肪に置換されることをあらわしていると推定された。また進行例における長内転筋の残存は，本症の前角細胞の脱落が一様でない可能性を示唆すると考えた。

はじめに

CT scan の発達普及により，神経筋疾患での筋障害過程が非観血的に把握することが可能となり，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）をはじめ各疾患で検討がなされ，選択的に障害される筋や，筋束内での障害病変の広がりの変遷が描出されている[1)~10)]。

乳児期に発症する脊髄性筋萎縮症である Werdnig-Hoffmann 病は，急性の経過をとる予後不良な型と[11),12)]，比較的緩徐な経過をとる型（本報告書では chronic WH と略す）[13),14)]との2亜型があることが，知られている。臨床および病理面から本症の筋障害程度の把握が試みられているが，CT を用いて種々の筋障害程度を同時に検討した報告は乏しい。

今回，我々は chronic WH 5例に大腿の筋 CT をおこない，筋障害の進展を検討したので報告する。

対象と方法

対象は，国立療養所西奈良病院に入院中の chronic WH 病5例（男3例，女2例）で，年齢は6～22歳である。発症は0～15ヶ月で，全例，処女歩行はない（Table 1）。筋力測定にて，5例とも，上肢では近位筋優位の筋力低下がみられた。下肢では股関節内転力が他に比べ残存しており，さらに症例1，2では膝関節屈曲力も比較的残存していた。（Table 2）。

CT 装置は，横河メディカルシステム社の CT/T 8600 を用い，スキャン時間 9.6秒，スライス厚 10 mm，使用電圧 120 kV，使用電流 150 mA として，一定の条件下でスキャンをおこなった。CT 像は右大腿骨を小転子と内側顆の間で4等分した近位の4等分点で撮影し，

Table 1 The presentation of 5 cases of chronic Werdnig-Hoffmann disease.

Case	Age	Sex	Family history	Onset	Sitting	Standing	ADL*
1	6 y.	M	sporadic	15 m.	possible	impossible	wheel-chair
2	7 y.	M	sporadic	11 m.	possible	impossible	wheel-chair
3	20 y.	F	sister of case 5	4 m.	possible	impossible	wheel-chair
4	21 y.	F	consanguinity (Parents are cousin)	10 m.	possible	impossible	wheel-chair
5	22 y.	M	brother of case 3	0 m.	impossible	impossible	electric wheel-chair

* activities of daily living

Table 2 The neurological findings of 5 cases of chronic Werdnig-Hoffmann disease.

	Case									
	1		2		3		4		5	
Muscle strength*										
Deltoid	−3	−3	+g	+g	−3, 4	−3, 4	−3, 4	−3, 4	−4	−4
Pectoralis major	+g	+g	−3, 4	−3, 4	−4	−4	−4	−4	−4	−4
Biceps brachii	−3	−3	−3	−3	−3	−3	−3	−3	−4	−4
Triceps brachii	−3	−3	+g	+g	+g	+g	−g	−g	−3, 4	−3, 4
Wrist flexors	−2	−2	−3	−3	−3	−3	−3	−3	−g	−g
Wrist extrensors	−2	−2	−3	−3	−3	−3	−3	+g	−g	−g
Grasping power (kg)	2.6	1.4	1.6	2.0	1.2	1.2	2.0	1.1	0.3	0.1
Hip flexors	−4	−4	−4	−4	−4	−4	−4	−4	−4	−4
Hip extrensors	−3, 4	−3, 4	−3	−3	−4	−4	−4	−4	−4	−4
Hip adductors	−3	−3	−2, 3	−2, 3	+g	+g	+g	+g	−g	−3, 4
Hip abductors	−3, 4	−3, 4	−3, 4	−3, 4	−4	−4	−4	−4	−4	−4
Quadriceps femoris	−g	−g	−g	−g	−4	−4	−4	−4	−4	−4
Hamstrings	+g	+g	+g	+g	−4	−4	−4	−4	−4	−4
Ankle plantar fletors	+g	+g	−g	−g	−3, 4	−3, 4	−g	−g	−4	−4
Ankle dorsifiexors	+g	+g	−g	−g	−3, 4	−3, 4	−g	−g	−4	−4
Muscle-stretch reflexes	absent		absent		absent		absent		absent	
Fasciculation of limbs	−		−		−		−		−	
Atrophy of tongue	−		+		+		+		+	
Fasciculation of tongue	+		+		+		+		+	

* Grading of muscle strength and weakness in Mayo Clinic

window level 0, window width 400 で画像化した。さらに障害程度を定量的に把握するため，CT 装置に内蔵された画像解析プログラムにより，固定可能な筋の平均 CT 値および断面積を測定した。

また正常対照として，4 例の男性にも同様の方法で CTscan をおこった。

結　果

正常対照の大腿 CT 像では，いずれの症例においても，各筋の筋内 density は一様であり，また筋の違いによる density の差は認めら

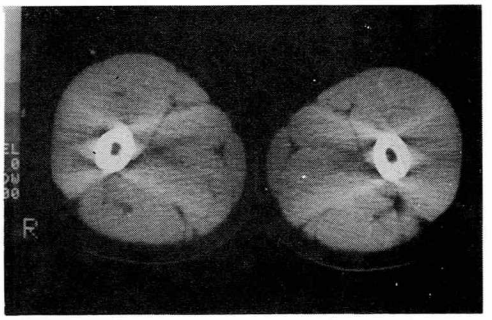


Fig. 1-1 The thigh CT image of normal male aged 16 years old.

The density of muscles are homogeneous and there are few low density areas among the individual muscles.

れなかった（Fig. 1-1）。

Chronic WH の大腿 CT 像では，経過5～6年の症例においては，筋の断面積が著しく縮小し，各筋間は開大し，各筋が島状に描出されていた。筋の density は正常あるいは軽度の低下を示し，筋内に斑状や虫喰い様の低吸収域がみられた。筋膜下ないしは各筋間に低吸収域の増加を認めた。皮下組織は正常対照に比べ著明に増加していた。筋により障害程度が異なり，大腿屈筋群および股関節内転筋群，特に

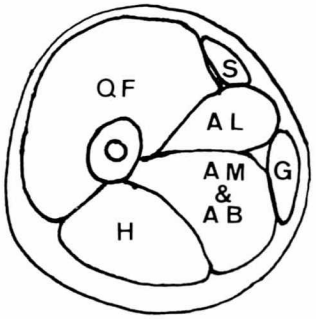


Fig. 1-2 The schematic drawing of normal cross-sectional anatomy of thigh. QF : Quadriceps femoris muscle, H ; Hamstring muscles, AM ; Adductor mugnus muscle, AB ; Adductor brevis muscle, AL ; Adductor longus muscle, S ; Sartorius muscle, G ; Cracilis muscle.

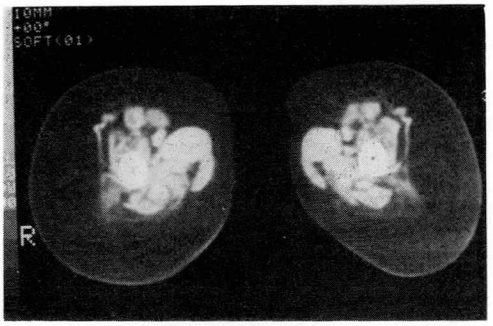


Fig. 2-1 The thigh CT image of case 1 (6 year-old boy).

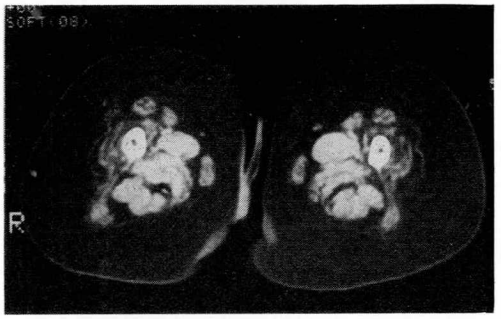


Fig. 2-2 The thigh CT image of case 2 (7 year-old boy).

The hamstring muscles and the adductor muscles, especially adductor longus muscle, are less affected than the quadriceps femoris muscle.

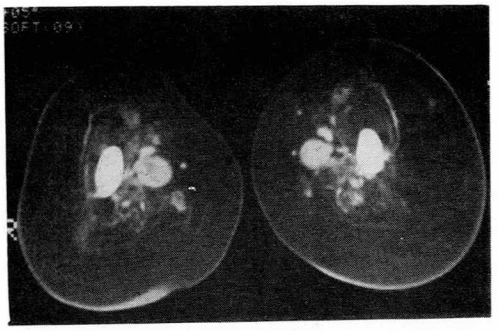


Fig. 3-1 The thigh CT image of case 3 (20 year-old female).

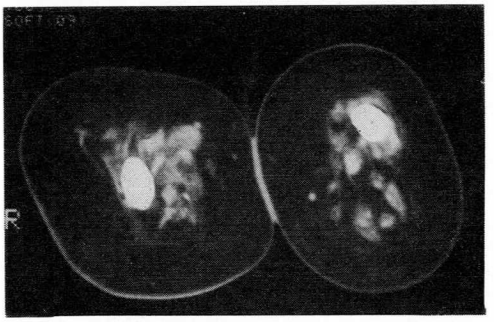


Fig. 3-2 The thigh CT image of case 4 (21 year-old female).

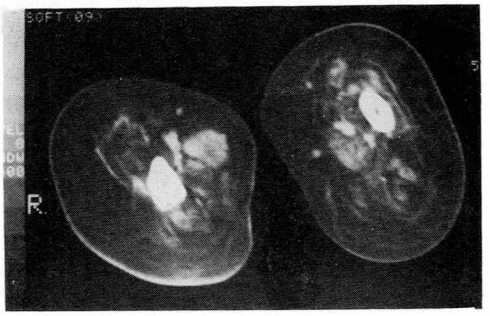


Fig. 3-3 The thigh CT image of case 5 (22 year-old male).

Only adductor longus muscle can be identified.

The other muscles are unable to be identified because of severe atrophy with extremely low density.

Table 3 The average CT number and cross-sectional area of adductor longus muscle.

Case	Right		Left	
	CT number	Area (cm^2)	CT number	Area (cm^2)
1	44.4	1.8	38.6	1.6
2	35.4	2.4	33.8	3.9
3	4.3	2.3	9.8	1.9
4	9.0	1.7	—	—
5	−0.2	3.1	−21.8	2.5
Control (n=4)	47.5±7.3	13.3±3.4	50.0±8.9	12.9±2.2

長内転筋は大腿四頭筋に比べその程度が軽度であった。筋の障害が強くなるほど，筋内での斑状あるいは虫喰い様の低吸収域が増大していた(Fig. 2-1, Fig. 2-2)。

20〜22年の経過例の大腿 CT 像では，筋の density は低下し，筋膜と思われる高吸収域の線状陰影が入り乱れており，大部分の筋の同定は不可能であった。長内転筋の density は比較的保たれており，同定が可能であった (Fig. 3-1, Fig. 3-2, Fig. 3-3)。

CT 像上，比較的残存していた長内転筋の平均 CT 値と断面積の測定結果を Table 3 に示す。正常対照の長内転筋の平均 CT 値は，左右それぞれ 50.0±8.9 (M±SD), 47.5±7.3 (M±SD) で，断面積はそれぞれ 12.9±2.2 (M±SD), 13.3±3.4 (M±SD) cm^2 であった。Chronic WH の長内転筋の平均 CT 値は，5〜6年経過例では，33.8〜44.5 と正常範囲内あるいは軽度低下していた。Chronic WH の長内転筋の断面積は 1.6〜3.9 cm^2 で，正常対照と対比すると，著明に減少していた。

なお症例4では脊柱変形が著しく，CT による左長内転筋の描出が十分でなかったので，その平均 CT 値および断面積は計測できなかった。

考　察

今回の検討では Chronic WH の大腿筋 CT 像の特徴として，筋の断面積が著しく縮小し，各筋が島状に残存していることを認めた。筋の density は正常あるいは軽度低下を示し，筋内に斑状や虫喰い様の低吸収域がみられた。各筋の間ないしは筋膜下に低吸収域の増大を認め，これらは CT 像上，皮下組織と同じ density を有していることから，主に脂肪組織が増生したと推定される。個々の筋の障害度は大腿屈筋群や股関節内転筋群が大腿四頭筋に比べて軽く，障害進行過程が一様ではないことが伺われた。特に長内転筋は長期経過例においても他の筋に比べ density の低下は軽度で脂肪浸潤が少なく，また筋線維の萎縮はみられるが筋線維構造は比較的保たれているものと推測された。

一方，幼児期に発症し，歩行不能に陥った後は，Chronic WH と類似の症状を示す DMD の検討では，我々は以下のような CT 上での特徴を認めている[15]。(1)病初期には筋の断面積の縮小は軽度で，筋内に斑状や虫喰い様の低吸収域を認める。(2)筋障害が進行してゆくにしたがい，筋内の低吸収域が融合して大きくなり，断面積も徐々に縮小してくる。末期には筋全体が低吸収域に置換される。(3)薄筋や縫工筋は進行例でも他の筋に比べ density の低下が軽度である (Fig. 4)。すなわち，筋 CT 像からみた筋障害の進行のしかたは，chronic WH では筋の断面積が縮小した後に density が低下し，DMD では density の低下が生じ徐々に断面積が縮小することが推定される。このことは筋障害過程の両疾患内での質的差異をあらわしていると考えられる。筋病理像から考えると，chronic WH においては筋により障害の遅速はあるにせよ，先ず脱神経により個々の筋線維が萎縮し，次に筋線維の破壊が生じ脂肪組織に置

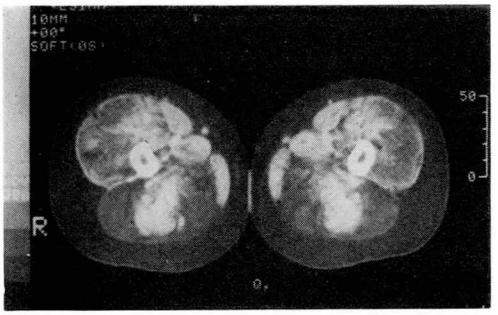


Fig. 4 The thigh CT image of a 10 year-old patient with Duchenne muscular dystrophy. The density is severely decreased but the cross-sectional area is relatively spared as compared with chronic Werdnig-Hoffmann desease.

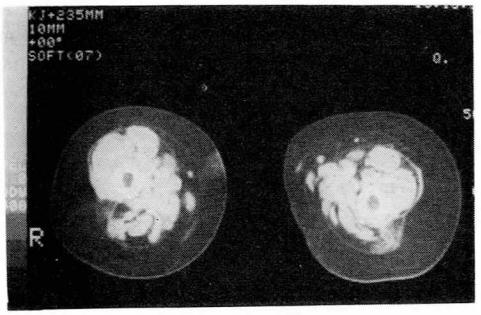


Fig. 5 The thigh CT image of a 10 year-old patient with paraplegia due to intramedullary cord tumor. He has been suffering for a year. All muscles are generally atrophied with patchy and linear low density areas.

換されるためと推定される[16]。一方 DMD においては早期より筋線維の変性・壊死が生じ，筋組織内で脂肪組織が増生するためと推定される[17]。

今回対象とした5例の chronic WH の筋力は，いずれも上肢では近位部優位の低下を示し，下肢では股関節内転力が他の下肢筋力に比べ，比較的強かった。Gardner-Medwin ら[18]は股関節内転力の比較的残存している症例がしばしば観察されることを報告しており，今回明らかにした長内転筋の残存はこれと一致する所見と考えられる。しかしながら，股関節内転に関与する他の筋である大内転筋や短内転筋は長期経過例では著しく障害され，同一機能の筋群内でも変性進行過程に差異がみられた。このことは本症の前角細胞の脱落が一様でない可能性を示唆する。一方，脊髄髄内腫瘍のためパラプレジアとなり1年が経過した10歳男児例の大腿筋 CT 像 (Fig. 5) では，筋内に点状や線状の低吸収域がみられ，ほぼ一様に各筋が萎縮しており，脊髄前角細胞が全体に高度に侵されていると推測される。脊髄の前角細胞には somatotopia が存在することが知られており[19]，脊髄での障害部位が限局している灰白髄炎では，限局性の筋萎縮が CT 上で確認されている[20]。Chronic WH においても，長内転筋を支配する第3，4腰髄の前角細胞の一群が他の部位に比べ比較的残存しているものと推定され，筋 CT 像と脊髄の病理所見との対比が必要である。

文　献

1) O'Doherty DS, Schellinger D et al: Computed tomographic patterns of pseudophypertrophic muscular dystrophy: Preliminary results. J Comput Assist Tomogr, **1**; 482, 1977

2) Termote JL, Baert A et al: Computed tomography of the normal and pathologic muscular system. Radiolgy, **137**; 439, 1980

3) Bulcke JA, Crolla D et al: Computed tomography of muscle. Muscle & Nerve, **4**; 67, 1981

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) Jiddane M, Gastaut JL et al: CT of primary muscle diseases. AJNR, **4**; 773, 1983

6) Jones DA, Round JM et al: Size and composition of calf and quadriceps muscles in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci, **60**; 307, 1983

7) Grindrod S, Tofts P et al: Investigation of human skeletal muscle structure and composition by X-ray computerized tomography. Eur J Clin Invest, **13**; 465, 1983

8) Hawley, RJ, Schellinger D et al: Computed tomographic patterns of muscles in neuromuscular disease. Arch Neurol, **41**; 383

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

10) Bulcke JAL, Baert A: Clinical and radio-

logical aspects of myopathies. Spinger-Verlag, Berlin 1982, p. 3

11) Pearn JH, Wilson J : Acute Werdnig-Hoffmann disease. Acute infantile spinal muscular atrophy. Arch Dis Child, **48**; 425, 1973

12) Pearn JH, Carter CO et al: The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy. Brain, **96**; 463, 1973

13) Dubowitz V: Infantile muscular atrophy. A prospective study with special reference to a slowly progressive variety. Brain, **87**; 707, 1964

14) Pearn JH, Wilson J : Chronic generalized spinal muscular atrophy of infancy and childhood. Arrested Werdnig-Hoffmann disease. Arch Dis Child, **48**; 768, 1978

15) 堀川博誠，小長谷正明ら：Duchenne 型筋ジストロフィー下肢筋 CT 像の定量的解析．一筋力および血清 CK 値との対比一．臨床神経，**25**; 1277, 1985

16) Kakulas BA, Adams RD : Diseases of muscle, 4th ed, Harper & Row Pub. Philadelphia 1985, p. 733

17) Schmalbrach H: The muscular dystrophies. in Skeletal muscle pathology, ed by Mastaglia FL, Walton J, Churchill Livingstone, Edinburgh 1982, p. 235

18) Gardner-Medwin D, Hudgson P et al: Benign spinal muscular atrophy. Arising in childhood and adolescence. J Neurol Sci, **5**; 121, 1967

19) Ghez C: Introduction to the motor systems. in Principles of neural science, ed by kandel ER, Edward Arnold, London 1981, p. 271

20) Torch WC, Reno NV : Computerized tomography of muscle: A useful technique in the differential diagnosis and study of infantile hypotonia and a variety of neuromuscular disorders in children and adults. Ann Neurol, **8**: 233, 1980

進行性筋ジストロフィー症における NMR-CT.

——筋肉 T_1 時間について——

班　員　中野今治
国立療養所下志津病院神経内科

研究協力者　松村喜一郎
国立療養所下志津病院神経内科

川井　充
東京大学脳研神経内科

青木芳朗
放射線医学総合研究所病院部

池平博夫，福田信男
舘野之男
放射線医学総合研究所臨床研究部

要　旨

年令1～14才，subclinical stage～stage 7にわたる Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）患者20例と，正常小児12例に筋肉 NMR-CT を施行し，下肢を中心に各筋肉の縦緩和時間（T_1）を測定した。1）正常小児では筋肉 T_1 時間は加令に伴い低下した。2）DMD では筋肉 T_1 時間は病初期に正常より高値を示したが，進行とともに正常より低下した。3）DMD における筋肉 T_1 時間の低下は筋肉間で差があり，大臀筋で最も高度，縫工筋と薄筋で最も軽度であった。正常小児における加令に伴う筋肉 T_1 時間の低下の原因として，筋肉組織の含水量の低下と筋肉組織の細胞レベルでの成熟が重要と考えられる。また DMD 病初期の筋肉 T_1 高値の原因として再生筋線維の増生が，進行期の T_1 低値の原因としては筋肉の脂肪組織による置換が重要と考えられる。

はじめに

NMR-CT は X線-CT 同様のすぐれた画像を与えるだけでなく，被検組織に関する in vivo での物理化学的な情報も提供する新しい検査法として注目されている。我々は Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）とその正常対照群を対象に NMR-CT を行ない，筋肉 T_1（縦緩和）時間を用いた定量的分析を施行したので報告する。

目　的

DMD における筋肉 NMR-CT の有効性の検討。特に筋肉 T_1 時間測定による定量的分析の意義。

対　象

年令1～14才，subclinical stage～stage 7（上田による機能障害度）[1] にわたる DMD 患者20例（全員男子）と，年令3～13才にわたる正常対照男子12例を対象とした。DMD 患者は病歴，臨床症状，血清 CPK 値，筋電図，筋肉X線-CT，筋肉生検所見などより診断の確実な症例，正常対照群は神経筋疾患を持たない，副腎皮質ステロイド未使用の喘息患者である。

方　法

1．旭 MarkJ-NMR-CT を使用し次の条件で施行した。1）静磁場強度 0.1 Tesla（常伝導），共鳴周波数 4.5 MHz，2）パルス系列として，くり返し時間（Tr）＝1000 ms，回復時間（Td）＝300 ms で saturation recovery（SR）と inversion recovery（IR）を交互に 256 回 spin warp し，次式より T_1 時間を計算する。

$$T_1 \fallingdotseq T_1\ (Td,\ Tr) = Td/\ln\left(2SR(Tr)/(SR(Tr)-IR(Td,\ Tr))\right)$$

測定 matrix 256×256，表示 512×512 にて T_1 像を得た。

2．撮影部位として，川井らの方法[2] により恥骨結合より 2.5 cm 上，大腿中央部，下腿最大径部の 3 スライスを選択し，大臀筋内側部（glu），大腿四頭筋の vastus lateralis（guad），内転筋群（add），縫工筋（sar），薄筋（gra），腓腹筋（gas）の T_1 値を測定した。T_1 値の測定は筋肉の大きさにより，関心領域として 10×10 pixel または 5×5 pixel の pixel value の平均と SD を得た。各筋肉の同定には同時期に施行したX線-CT および NMR-CT，SR 像も参照した。

3．正常対照群，DMD 群の年令別に各筋肉 T_1 値の平均を求め比較検討した。

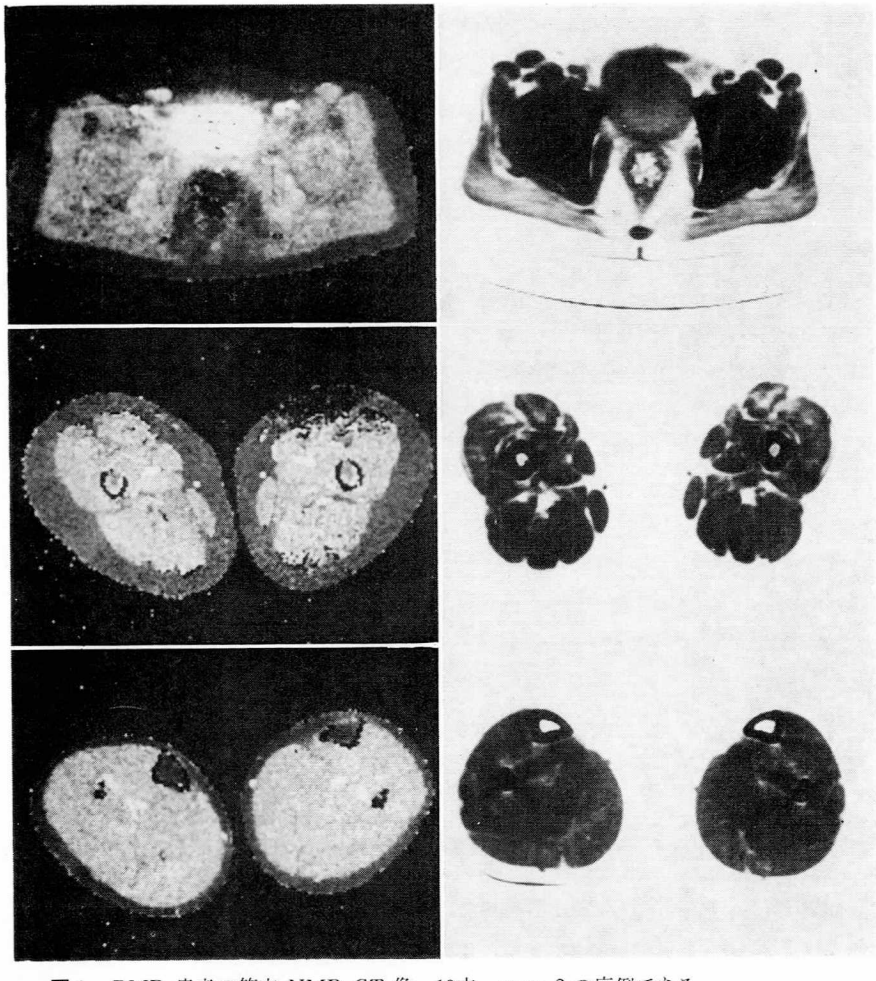


図1　DMD 患者の筋肉 NMR-CT 像。10才，stage 2 の症例である。
左列が NMR-CT T 1 像，右列が X線-CT 像，上段より臀部（恥骨結合より 2.5 cm 上），大腿中央部，下腿最大径部のレベルである。これらより glu，quad，add，sar，gra，gas の各筋肉は明瞭に同定される。

表1　正常対照群の年令別筋肉 T_1 値 (ms, 平均 ± SD)

年令別 (平均±SD)	例数	glu	guad	add*	sar*	gra*	gas	全筋肉の平均
3～6才 (4.8±1.1)	4	279±16	278±7	278±6	280±6	281±8	274±5	278±9
7～10才 (8.3±0.8)	4	264±11	272±8	270±6	277±5	269±8	267±9	270±9
11～14才 (12.3±0.8)	4	259± 9	272±6	260±8	259±9	260±6	264±7	262±9

* 正常者における add, sar, gra の3筋は，相対的位置関係より同筋と想定して測定したデータも含む。

結　果

10才，stage 2 の DMD 患者の NMR-CT 像を図1に示した。左列が NMR-CT，T_1 像，右列が同時期に施行したX線-CT 像である。

(1) 表1に正常対照群の年令別筋肉 T_1 値を示した。正常対照群を年令別にⅠ群：3～6才，4例，Ⅱ群：7～10才，4例，Ⅲ群：11～14才，4例に分けた。各年令別グループ内では筋肉による T_1 値の差はなく，全筋肉の平均はⅠ群：278±9 ms，Ⅱ群：270±9 ms，Ⅲ群：262±9 ms であり，Ⅰ群とⅡ群，Ⅱ群とⅢ群との間にはともに $p<0.001$ で有意差を認めた。表2は正常対照群の各例別の全筋肉の T_1 平均値であるが，T_1 平均値と年令との間には $r=-0.891$ ($p<0.001$) と強い負の相関関係を認めた。なお当施設における皮下脂肪の T_1 値は193±35 ms (162例) であった。

(2) 表3に DMD 患者の年令別筋肉 T_1 値を示した。3～14才の DMD 患者19例を正常対照群と同様にⅠ群：3～6才，4例，Ⅱ群：7～10才，10例，Ⅲ群：11～14才，5例に分けた。各筋肉についてみると glu はⅠ群ですでに 269±20 ms と低下し，加令に伴いさらに低下して，Ⅲ群では 185±13 ms と皮下脂肪と同レベルとなった。Quad, add はⅠ群では各々295±13 ms ($p<0.01$)，300±11 ms ($p<0.001$) と正常より高値を示したが，10才ころより急速に低下しⅢ群では各々 217±19 ms，200±19 ms と正常以下となった (ともに $p<0.001$*)。一方 sar と gra はⅠ群では各々 304±14 ms ($p<0.01$*)，291±15 ms，Ⅱ群では 284±22 ms，287±16 ms ($p<0.01$*)，Ⅲ群では 284±45 ms，

表2　正常対照群の各例別の全筋肉 T_1 平均値 (ms, 平均 ± SD)

症例	年令 (才)	全筋肉の T_1 平均値
1	3	286±11
2	5	278± 3
3	5	277± 5
4	6	273± 9
5	7	279± 6
6	8	267± 7
7	9	268±11
8	9	265± 4
9	11	258± 8
10	12	266± 8
11	13	261± 8
12	13	264± 9

表3　DMD 患者の年令別筋肉 T_1 値 (ms, 平均 ± SD)

年令別 (平均±SD)	例数	glu	guad	add	sar	gra	gas
3～6才 (4.0±0.7)	4	269±20	295±13	300±11	304±14	291±15	301±19
7～10才 (8.3±1.0)	10	211±35	270±31	260±31	284±22	287±16	280±23
11～14才 (12.7±1.4)	5	185±13	217±19	200±19	284±45	278±32	250±44

表4　DMD 患者の各筋肉の T_1 値と年令との相関関係〔相関係数（有意水準）〕

筋肉	全症例	年令10才以下の症例
glu	−0.760 (p<0.001)	−0.741 (p<0.001)
guad	−0.793 (p<0.001)	−0.614 (p<0.001)
add	−0.815 (p<0.001)	−0.627 (p<0.01)
sar	な　し	な　し
gra	な　し	な　し
gas	−0.400 (p<0.02)	な　し

278±32 ms であり，全年令にわたって正常より高値を維持した。Gas はⅠ群では 301±19 ms (p<0.05*)，Ⅱ群では 280±23 ms (p<0.05*) と正常より高値を示したが，10才ころより低下し，Ⅲ群では 250±44 ms と低値を示した。表3より明らかなように quad, add はⅡ群内でのばらつきが大きく，7～10才の年令間でのこれらの筋肉の障害程度の個人差が著明であった。同様に sar, gra はⅢ群内でのばらつきが大きかった。（有意水準について，無印は Student's t-test, * 印は Welch's test による）。

(3) DMD の各筋肉 T1 値と，年令との関係を表4に示した。全症例と10才以下の症例に分けて検討したが，glu は全症例では r=−0.760, 10才以下の症例では r=−0.741（ともに p<0.001），quad は各々 r=−0.793, r=−0.614（ともに p<0.001），add は各々 r=−0.815 (p<0.001)，r=−0.627 (p<0.01) であり，T_1 値と年令との間には強い負の相関関係を認めた。一方 sar, gra はいずれの場合にも全く相関関係を認めず，gas は全症例の場合のみ r=−0.400 (p<0.02) と弱い負の相関関係を認めた。

考　察

正常対照群では筋肉 T_1 値は加令に伴い低下したが，このような報告は現在まで見当らず，本報告がはじめてである。その原因としては，第一に筋肉組織の含水量そのものの低下[3]，第二に筋肉組織の細胞レベルでの成熟が重要である。この第二の要因は，成熟に伴う筋肉細胞内の生体高分子の量的増加，高次構造の変化などによる細胞内水分子の mobility の低下をその機序として作用するものと考えられる[4]。

本研究において DMD 群では筋肉 T_1 値は病初期には正常より高値を示したが，これは納らの報告[5]と一致している。また animalmodel として Chang ら[6]，宮武，桑原ら[7]は各々 dystrophy chicken, dystrophy hamster の筋肉 T_1 高値を報告している。DMD 病初期の筋肉 T_1 高値の原因としては，1）筋肉組織の含水量増加[6]，2）再生筋線維の増生[8]，3）変性筋線維の存在などが重要である。このうち 2）の要因は，成熟段階にある正常な筋肉細胞の場合と同様の，再生筋線維内生体高分子の未熟性を，3）の要因は，変性に伴う筋肉細胞内の生体高分子の量的減少，高次構造の変化などによる水分子の mobility の増加をその機序としているものと考えられる。一方 DMD 進行期での筋肉 T_1 値の低下は，本疾患における組織学的ならびにX線-CT 所見[2]などからも，筋肉の脂肪置換によるものと考えられる。

本来共鳴周波数には非依存性であるはずの water proton の T_1 値が生体組織内では共鳴周波数依存性を示し，また実際生体組織の T_1 値が bulk water のそれより低値をとる原因には諸説がある。現在の所，water proton の mobility に関する two component fast diffusion model が上記の点をよく説明するものとして支持されている[9]。今後我々は Fullerton らの理論式を応用し筋肉組織の結合水分画（BWF）を計算し，これを用いることによって筋肉 T_1 時間の解釈における水分子の mobility の問題をより単純化，明確化し検討する予定である。また DMD 群の進行期における筋肉 T_1 値低下の筋肉間での差，selectivity の問題も今後に残された課題である。

結　論

NMR-CT による imaging を利用した筋肉 T_1 時間の測定は，定量的検査法として DMD の診断に有効である。本方法は特に従来のX線-CT では困難だった筋肉の初期変化の検出に効力を発揮するものと考えられる。

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）川井　充，国本雅也ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれに基づく病期分類．臨床神経，**25**；578，1985

3）Hazlewood CF, Nichols BL: Changes in muscle sodium, potassium, chloride, water and voltage during maturation in the rat: an experimental and theoretical study. Johns Hopkins Med, **125**; 119, 1969

4）Hazlewood CF, Nichols DC et al: On the state of water in developing muscle: a study of the major phase of ordered water in skeletal muscle and its relationship to sodium concentration. Johns Hopkins Med, **128**; 117, 1971

5）納　光弘，岡田明彦ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の骨格筋の超音波，X線-CT，NMR（MRI）画像に関する研究，ならびにその carrier detection への応用．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究，昭和59年度研究報告書，1985，p. 74

6）Chang DC, Misra LK et al: Nuclear magnetic resonance study of muscle water protons in muscular dystrophy of chickens. J Cell Physiol, **107**: 139, 1981

7）宮武　正，桑原武夫ら：核磁気共鳴による筋ジストロフィー症の研究：(1)筋の発育に伴う proton 緩和時間ならびにナトリウム量の変化．厚生省神経疾患研究委託費，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年度研究報告書，1983，p. 214

8）荒木淑郎，内野　誠ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋変性壊死機構に関する形態並びに生化学的検討．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究 昭和59年度研究報告書，1985，p. 283

9）Fullerton GD, Cameron IL et al: Frequency dependence of magnetic resonance spin-lattice relaxation of protons in biological materials. Radiology, **151**; 135, 1984

^{31}P, ^{1}H-NMR spectroscopy の筋疾患への応用
―技術的検討

班　員　川井　充
東京大学神経内科
研究協力者　伊藤正光，吉川宏起
東京大学放射線科

要　旨

全身用 MR により，^{1}H 及び ^{31}P のスペクトルを表面コイル法により得，臨床応用への基礎的検討を行った。適当な TR, RF power を設定すれば，有用なデータが得られることが確認された。表面コイル法では，位置を補正して情報を読み取る必要があると考えられた。^{1}H に関しては，slice selection 法により，情報を限局化することができた。これら in vivo chemical shift の解析により，生体内のエネルギー代謝の情報を得ることができ，筋肉疾患への応用も可能となった。

目　的

従来，筋肉疾患の NMR による研究は，TMR (Topical Magnetic Resonance) 法を用いて，主に，Oxford の Radda, Gadian や Pennsylvania の Chance らによって行われてきた。これらは，いずれも直径 20 cm 余に，足や腕を入れて，焦点磁場法により高エネルギーリン酸の代謝情報を in vivo で得ようとするものであった。最近，臨床用 MR の開発が進み，特に超電導型の MR は各組織をもはっきり識別できる，有力な診断装置となりつつある。

1.5 テスラの装置では画像のほかに，スペクトルの型で，^{1}H や ^{1}P の情報を得ることも可能である。われわれは，全身用 MR を用い，^{1}H や ^{31}P のスペクトルを得ることに成功し，これらの核種の生体内分布や動態をつかむことができた。この装置による方法は，MRI の普及に伴い，容易に行える検査であり，筋肉の疾患の評価に有効であると考えられる。本研究は，骨格筋の ^{1}H と ^{31}P のスペクトルを得るための最適条件を求めることを目的とする。

方　法

使用した装置は，超電導型 MR Magnetom (Siemens 社) で，表面コイル法により ^{1}H と ^{31}P のスペクトルを得た。磁場強度は，1.5 テスラ（1万5千ガウス），共鳴周波数は ^{1}H で 64 MHz, ^{31}P で 26 MHz である。表面コイルは2ターン，直径約 8 cm のものを用いた。(一般に半径の範囲が信号をつかむ大きさとされている)。

1）RF 出力と信号強度

H_3PO_4 と TPP (triphenyl phosphate) を 17 mm はなしておいたファントムを用い，表面コイルの RF 出力 (Transmitter の中の Attenuator の dB 数) を変化させたときの NMR 信号強度との関係を調べた（図1）。次に健常

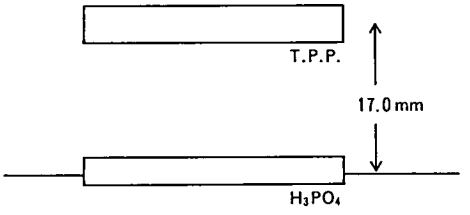


図　1

者の大腿部に表面コイルをおき，同様に両者の関係を調べた。

2）くりかえし時間（TR: repetition time）と信号強度

TR 値をかえた時の PCr（クレアチンリン酸）と ATP の信号強度との関係を調べた。

3）表面コイルの位置と信号強度

水とチーズを用い，表面コイルからの距離と信号強度の関係を調べた。

4）信号の局在化

^{1}H について，表面コイルと磁場勾配を併用（slice selection 法）して，測定領域を限局化する方法を検討した。

結　果

1）ファントムにおいて，TRA の出力を変えると，PCr および Pi（無機リン）の信号強度は 2～3 のピーク値をとって変動した（図2）。健常者においても同様の結果が得られた（図3）。

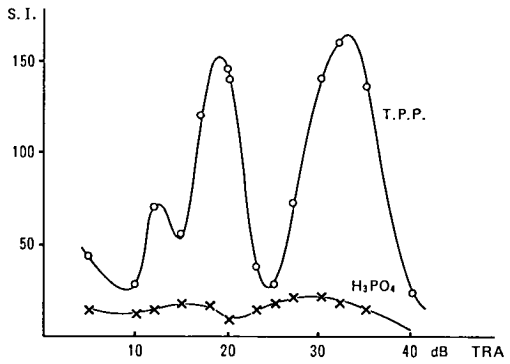


図　2

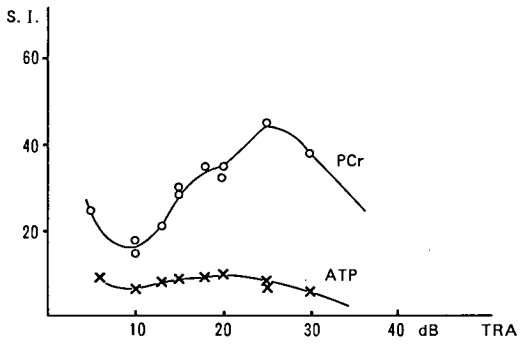


図　3

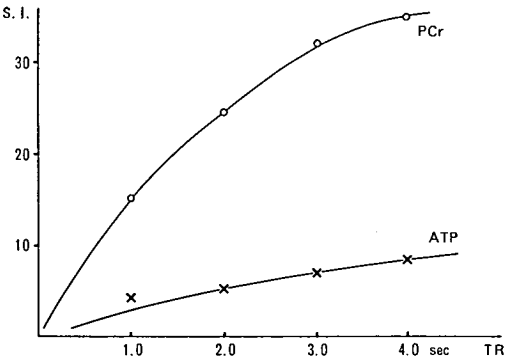


図　4

2）PCr の信号強度は，TR が2秒をこえるあたりから飽和しはじめ，T1 はほぼ2.0秒と求められた。（図4）

3）信号強度はコイルの位置から遠ざかるにつれて指数関数のような形で減衰した。

4）^{1}H-NMR については，スライスの選択による信号の局在化ができるが，骨格筋に応用する時は，皮下脂肪の影響が混入することが問題であった。

考　察

1)～4）で検査したことは，いかに短い時間に，臨床的に有益なスペクトルを得ることができるかということである。4）の localization については，画像を選択する場合の選択励起の方法を応用したものであるが，この方法の研究は緒についたばかりであり，まだ臨床的に使えるには程遠いと思われる。

1）のRF power について，実際に信号を得る場合に，power を設定する必要があることが示された。この現象の説明には，たとえば RF パルスが 90°，270°，とそろった時に信号強度が最大値を示すことがあげられる。

2）の TR の設定に関しては，やはり短い TR で，十分な情報が得られることが必要とされるが，TR，2.0秒より飽和しはじめた。TR 10.0秒の full recovery を行ったあとでもデータ上はそれほど変化のないことが示された。

3）の表面コイルによる情報は，位置により，信号強度が exp の関数として変化し，それを考慮に入れて，情報を読みとる必要があると考

えられた。

4）については，たとえば任意の小さな voxel よりの情報をスペクトルの形で得られれば，この上ないが，現在（1985年12月）での方法は次のとおりである。

^{1}H——slice selection

^{31}P——slice selection by magnetic gradient (DRESS)

rotating frame method

これらはいずれもある面の情報をスペクトルにしたものである。^{1}H の一例を示す。頭の例であるが，表皮に近いところでは，fat の信号が多く，脳室系では，water の信号が多い。これらの結果が筋疾患に応用できるかどうか，表面の皮下脂肪の多い場合，この影響をどう補正できるか，今後の研究にまつところが多い。

以上より，^{31}P のスペクトルに関しては，TR を2秒とすると，積算回数128回，測定時間4分で臨床的に有用な情報が得られることがわかった。

まとめ

臨床的に有用なスペクトルを得るための条件（RF 出力，TR，積算回数）を設定した。これにより，適当なパラメーターを設定すれば，骨格筋の ^{1}H, ^{31}P-NMR spectvoscopy を得ることができることが示された。

文　献

1）飯尾正宏 編　NMR イメージング：医学書院，1982

2）I. Hoult, J. Magn, Reson., **34**; 425, 1979

代謝性ミオパチーの NMR spectroscopy

班　員　川井　充
東京大学神経内科
研究協力者　相沢仁志
東京大学神経内科
伊藤正光，吉川宏起
東京大学放射線科
松村喜一郎，中野今治
国立療養所下志津病院神経内科

はじめに

1974年 Hoult らがラットの摘出骨格筋からリンの NMR spectrum を得るのに成功して以来[1]，^{31}P-NMR spectroscopy は骨格筋のエネルギー代謝と pH を動的に解析する手段として用いられるようになった。1980年代になると，ヒト四肢骨格筋の ^{31}P-NMR spectroscopy を in vivo で行うことが可能となり，これを用いてミトコンドリアミオパチーや糖原病をはじめとするいわゆる代謝性ミオパチーのエネルギー代謝の研究が行われるようになった[2~9]。しかし本邦ではヒト骨格筋を対象とする in vivo の研究は行われていない。

最近我々は超電導 NMR-CT 装置を用い，in vivo ^{31}P-NMR spectroscopy の臨床応用に成功した[10]。本検査を糖原病Ⅲ型（debrancher enzyme deficiency）およびミトコンドリアミオパチー（partial cytochrome C oxydase deficiency）の患者に施行したところ，これらの疾患のエネルギー代謝を解明する上で意味のある所見を得たので報告したい。

対象と方法

〔対象〕 次の2名の代謝性ミオパチー患者を対象とした。

症例1，33歳男，糖原病Ⅲ型。1973年 Murase らにより報告されたのと同一症例[11]。

症例2，23歳男，ミトコンドリアミオパチー（partial cytochrome c oxydase deficiency）。赤林らにより近く報告の予定[12]。

対象として32歳健康男性を用いた。

〔方法〕 超電導 NMR-CT（Magnetom, Siemens 社）を用い，表面コイル法により以下の条件で ^{31}P-NMR-spectroscopy を行った。磁場強度 1.5 Tesla，共鳴周波数 26 MHz，表面コイル直径 8 cm，繰り返し時間 2.0 秒，積算回数 256 回。

この方法により得られた生体筋の spectrum およびそれぞれのピークの帰属を図1に示す。この spectrum から次の2つのパラメータを求

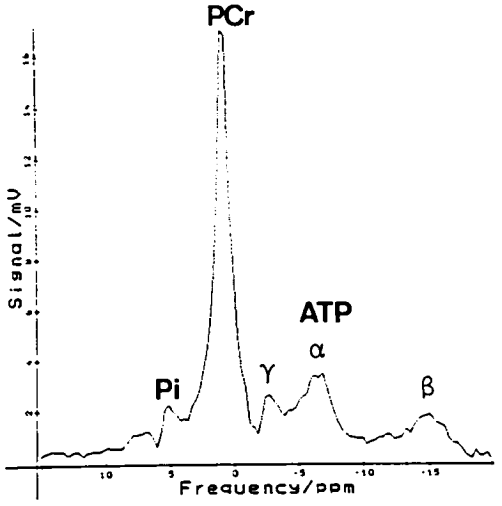


図1　骨格筋の ^{31}P-NMR スペクトル

めた。

① Pcr/Pi：クレアチンリン酸（Pcr）と無機リン酸（Pi）のピークの部分の積分（即ち面積）の比。

② 筋の pH：Pcr と Pi の chemical shift の差から筋の pH を求めた。換算には Garlick らのデータを使用した。我々の方法では chemical shift の読みとりおよび pH への換算の際，最終的に pH±0.1 程度の誤差が混入することは覚悟しなければならない。Pi のピークがなだらかであったり，小さくて不明瞭であったりすることがしばしばあり，このような場合は pH の測定を断念した。

患者および32歳健常者に対して以下の運動負荷試験を行い，その前後の spectrum を経時的に測定した。

①エルゴメーターを用いた下肢運動負荷——大腿伸測で測定。運動負荷症例 1，2 ともに 50 W 3分，対照健常者 115 W 3分。

②前腕の阻血運動負荷（血圧計のマンシェットによる 2分間の完全阻血）——症例 1 のみ——前腕屈側で測定（この時被検者は装置の中で不自然な上肢の位置を余儀なくされるため手のしびれを訴えた。従って阻血解除後も上腕の血流は必ずしも充分ではなかった可能性がある。しかし患者と健常者は全く同じ条件で測定を行っているので，両者の間での比較は可能であると考えられる）。

結　果

(1) 糖原病Ⅲ型

①安静時の所見：大腿部の測定で pH が 7.3 で健常者の 7.0 に比して高かった以外は患者と健常者の間に明らかな差は認められなかった。

②エルゴメーターによる下肢運動負荷（図 2 および図 3 参照）：健常者では運動負荷による Spectrum の変化はみられず，Pcr/Pi は一定の値をとった。これに対して患者では運動負荷量は対照健常者の半分以下であるにもかかわらず，運動後の Pi が著明に増加し，Pcr/Pi は低値をとった。Pcr/Pi の回復には約 20分を要した。Pcr/Pi の回復の時間的経過は脱力の回復の時間経過とほぼ一致していた。患者，健常者ともに ATP には明らかな変化はみられなかった。

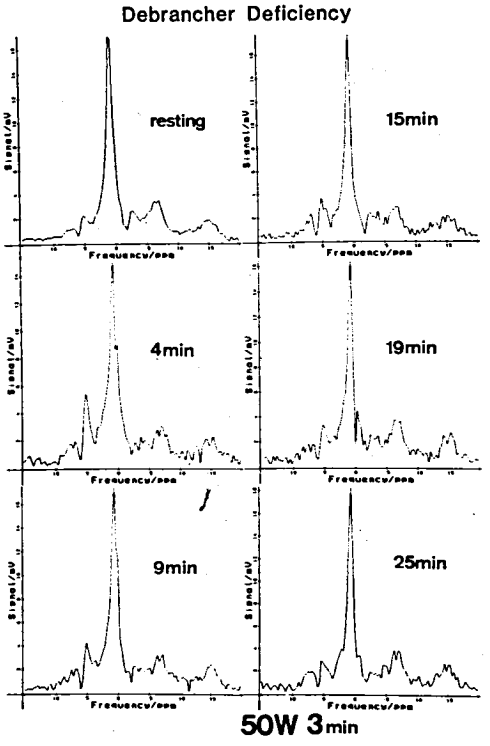


図 2　症例 1 の下肢運動負荷試験 (1)

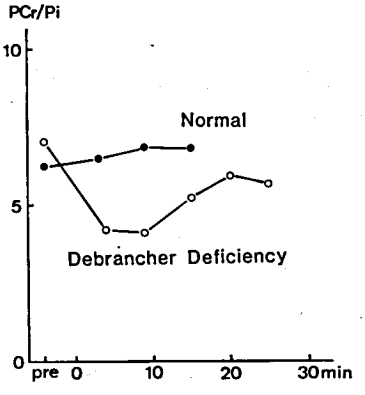


図 3　症例 1 の下肢運動負荷試験 (2)

③阻血運動負荷（図 4 参照）：健常者では負荷後静脈血の pH は7.35から7.24に低下し，回復に約10分を要した。同時に行った静脈血乳酸値は運動負荷後明らかな上昇を示した。骨格筋の pH は運動負荷後 7.0 から 6.5 に低下し，その後静脈血の pHよりおそい経過で回復した。こ

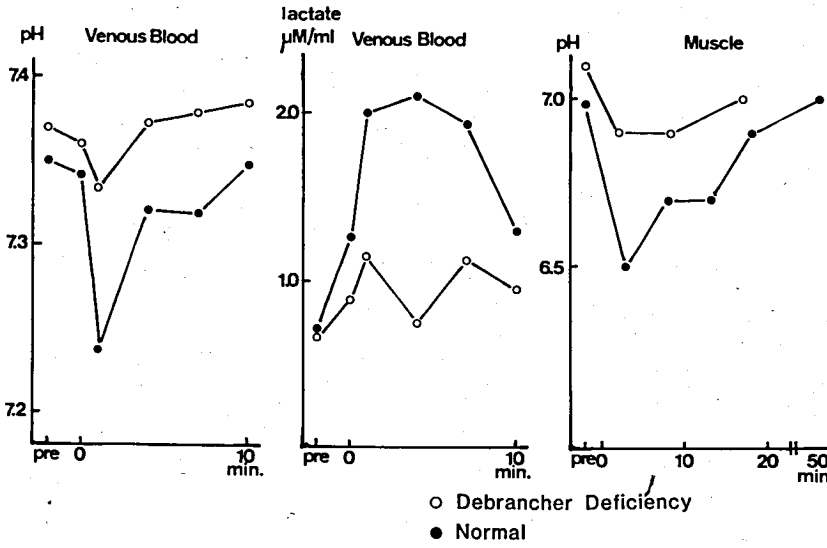


図4　症例　の上肢阻血運動負荷試験

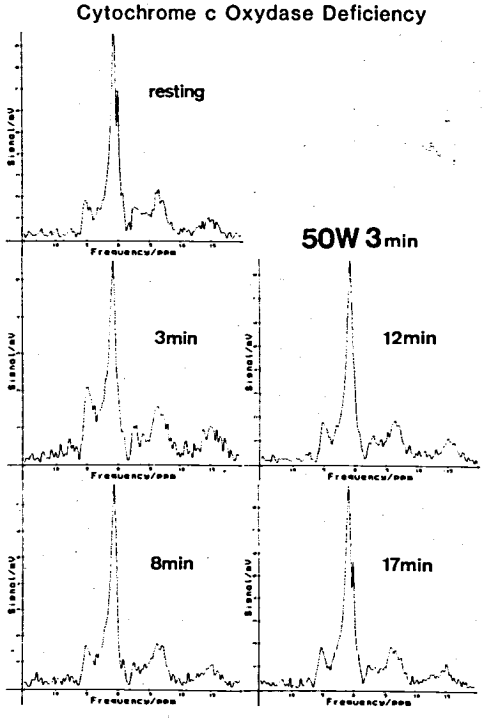


図5　症例2の下肢運動負荷試験　(1)

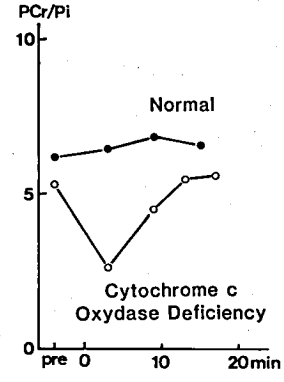


図6　症例2の下肢運動負荷試験　(2)

れに対して患者では静脈血および骨格筋の pH の低下はごく軽度で，静脈血乳酸値の上昇も明らかでなかった。患者，健常者とも ATP にははっきりした変化は認められなかった。

(2)　ミトコンドリアミオパチー

①安静時の所見：大腿部の測定で pH が6.8で健常者より低かった以外は，健常者との間に明らかなパターンの相違はみられなかった。

②エルゴメーターによる下肢運動負荷（図5および図6参照）：糖原病Ⅲ型の患者と同様に，運動後 Pi が著明に増加し Pcr/Pi は低値をとった。Pcr/Pi の回復には約12分を要した。ATP には明らかな変化を認めなかった。

考　察

^{31}P-NMR spectroscopy は，エネルギー代謝に重要な役割を果しているリン化合物の動態に

関する in vivo の情報をもたらすものであり，これにより種々のミオパチーにおける骨格筋のエネルギー代謝の異常を明らかにすることができる。これまでの研究は主に Oxford の Radda らと Pennsylvania の Chance らの2つのグループによって行われてきた。これらは TMR あるいは TMR と表面コイル法を組み合わせた方法によるものであり，我々のような NMR-CT 装置を用いた研究は殆ど行われていない。NMR-CT 装置による方法は，TMR と比較して均一な磁場が得にくい欠点はあるが，画像用の装置をそのまま用いることができるため，臨床応用が容易であり，将来超電導 NMR-CT の普及にともない容易に行える臨床検査のひとつとなっていくことが期待される。

本研究で得られた知見は，糖原病Ⅲ型およびミトコンドリアミオパチーのエネルギー代謝について考える上で極めて興味深い。第一に，両疾患とも運動負荷により Pcr/Pi が著しく低下するのは，筋収縮に ATP が充分に利用できず，クレアチンリン酸をエネルギー源としていることを示している。運動の結果生じたクレアチンとリン酸をクレアチンリン酸に戻すにもやはり ATP が必要であり，その回復には症例1の糖原病Ⅲ型は約20分，症例2のミトコンドリアミオパチーは約12分を要することがわかった。このような所見はミトコンドリアミオパチーに関しては既に報告されており，他に糖原病Ⅴ型（phosphorylase deficiency）糖原病Ⅶ型（phosphofructokinase deficiency）で報告がある。健常者ではこのような Pcr/Pi の低下を検出できなかった理由は，ATP の供給が良好であるため我々が行った程度の運動負荷ではクレアチンリン酸をエネルギー源として利用する必要がないか，あるいは利用されたとしても短時間のうちに回復してしまうかのいずれかであろう。さらに負荷量を増し，運動中あるいは運動直後の測定を行えば，Pcr/Pi の低下が認められる可能性は充分にあると思われる。

第二に症例1の糖原病Ⅲ型では，阻血運動負荷後，筋および静脈血の pH の低下が著しく軽度であることが重要である。健常者では乳酸が著明に増加するのに対して，症例1では乳酸値の変化は殆どみられなかった。このことは嫌気的条件下でも解糖系が充分に働いていないことを意味している。Ross らは phosphorylase deficiency や debrancher deficiency では筋の pH は阻血運動負荷でむしろ増加するとしており，その原因としてクレアチンリン酸が分解される時，H^+ が消費されることをあげている。我々の debraucher deficiency の患者では，このような筋のアルカリ化は認められず，pH はむしろ減少する傾向にあった。このことは解糖系が極めて不充分ながら機能している可能性を示唆している。一方症例2のミトコンドリアミオパチーでは安静時すでに骨格筋の pH は 6.8 と低値である。症例2が常に lactic acidosis を呈していることと対応する所見である。いずれにせよ阻血運動負荷後の筋の pH の変化はエネルギー代謝の block がどのレベルに存在するかを示す重要な所見であると考えられる。

本邦における ^{31}P-NMR spectroscopy の臨床応用の研究は緒についたばかりであり，技術的にも改善されなければならない点が少なくない。今後の発展が期待される。

まとめ

1）Debrancher enzyme deficiency (DD) と partial cytochrome c oxydase deficiency (CCOD) の症例に ^{31}P-NMR spectroscopy を施行した。

2）DD, CCOD ともに運動負荷後の Pcr/Pi の低下とその回復の遅延がみられた。

3）DD では阻血運動負荷後の pH の低下が少なく，CCOD では安静時の pH が低値であった。

文　献

1）Hoult DI, Busby SJW et al: Observation of tissue metabolites using ^{31}P nuclear magnetic resonance. Nature, **252**; 285, 1974

2）Chance B, Eleff S et al: Mitochondrial regulation of phosphocreatine/inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: A gated ^{31}P NMR study. Proc Natl Acad Sci USA, **78**; 6714, 1981

3) Ross BD, Radda CK et al: Examination of a case suspected McArdle's syndrome by ^{31}P nuclear magnetic resonance. N Engl J Med, **304**; 1338, 1981
4) Gadian D, Radda G et al: Examination of myopathy by phosphorus nuclear magnetic resonance. Lancet 774, 1981
5) Edwards RHT, Dawson MJ et al: Clinical use of nuclear magnetic resonance in the investigation of myopathy. Lancet 725, 1982
6) Chance B, Eleff S et al: ^{31}P NMR studies of control of mitochondrial function in phosphofructokinase-deficient human skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci USA, **79**; 7714, 1982
7) Radda GK, Bore PJ et al: ^{31}P NMR examination of two patients with NADH-CoQ reductase deficiency. Nature, **295**; 608, 1982
8) Radda GK, Bore PJ et al: Clinical aspects of ^{31}P NMR spectroscopy. Br Med Bull, **40**; 155, 1983
9) Arnold DL, Taylor DJ et al: Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Ann Neurol, **18**; 189, 1985
10) 川井　充，伊藤正光ら：^{31}P, ^{1}H-spectroscopy の筋疾患への応用——技術的検討．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究（班長，西谷裕），昭和60年度研究報告抄録集
11) Murase T, Ikeda H et al: Myopathy associated with type III glycogenosis. J Neurol Sci, **20**; 287, 1973
12) 赤林　朗，中瀬浩史ら：in preparation
13) Garlick PB, Radda GK et al: Studies of acidosis in the ischaemic heart by phosphorus nuclear magnetic resonance. Biochem J, **184**; 547, 1979

筋緊張性ジストロフィー症赤血球における水交換時間の研究

班　員　桑原武夫
国立療養所新潟病院神経内科

研究協力者　大野享男
新潟大学分析センター

西沢正豊
国立療養所新潟病院神経内科

湯浅龍彦，宮武　正
新潟大学脳研究所神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）の病因としての全身の膜異常の傍証を得るため，^{1}H-NMR を用い，MyD 患者赤血球膜の水透過性を検討した。

270 MHz のフーリエ変換型 NMR spectrometer を用い，ヘパリン加血液に等量の塩化マンガン溶液（30 mM, 300 mOsm, pH 7.30）を混和し，37°C にて Carr-Purcell-Meiboom-Gill（CPMG）法で水の proton spin-spin 緩和時間（T_2）を測定した。

MyD 患者の赤血球の見かけの緩和時間 T_2 は 5.83±0.11，対照群は 5.00±0.16 msec で MyD 群で有意に延長していた。（$p<0.005$）

以上の結果は MyD 患者の赤血球膜の水透過性が低下していることを表わしており，MyD 患者の赤血球膜に何らかの異常が存在することを示していると思われる。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）の病因として筋肉のみならず赤血球を含めた全身の膜の異常を示唆する報告が多い[1~7]。

しかしながら，MyD の赤血球膜に関しての実験の多くが洗滌赤血球あるいは赤血球ゴーストを用いてのものであり，このことがその報告の多くに異説が唱えられることの原因の一つになっているものと思われる。

核磁気共鳴（NMR）を用い，Mn^{2+} のような paramagnetic ion を血液中に添加することによって赤血球膜での水交換を非破壊的に観測できることが Conlon ら[8]により明らかにされて来た。Ashley ら[9),10]はこの方法で Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の赤血球膜での水交換が遅延することを報告した。

我々は本法を用い MyD 患者赤血球膜の水交換時間の測定を試みたので報告する。

材料と方法

対象は MyD 5例と同年齢対照群5例である。ヘパリン加血液 0.5 ml に 30 mM 塩化マンガン（$MnCl_2$）溶液 0.5 ml を混和し，5分間の温度平衡後に計測を行なった。

採血は早期空腹時に肘静脈より行ない，測定は採血後3時間以内に行なった。測定時温度は 37.0±0.1°C，$MnCl_2$ 溶液は pH 7.30，300 m Osm に調整した。

水の proton spin-spin 緩和時間（T_1）は 270 MHz のパルス・フーリエ変換 NMR spectorometer を使い，Carr-Purcell-Meiboom-Gill（CPMG）法で測定した。

Mn^{2+} イオン添加後の血液の T_2 の経時変化を調べるため，コントロールの血液で $MnCl_2$ 添加後12分，35分，65分の3点で NMR 計測を行なった。

結　果

コントロールの血液の $MnCl_2$ 添加後の T_2 の経時変化は図1に示す如くであった。すなわち，$MnCl_2$ 添加後20分以内では T_2 に大きな変動を認めなかった。

MyD 患者赤血球の見かけの緩和時間 T_2obs は 5.83±0.11，対照群は 5.00±0.16 msec であった（$p<0.005$）。（図2）

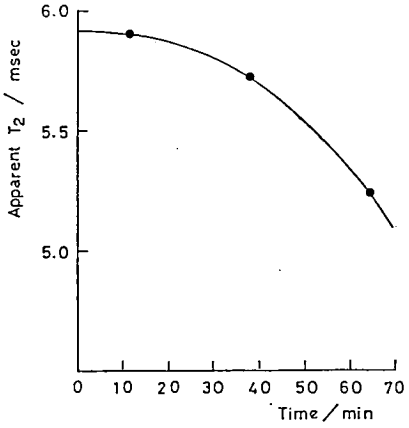


図1　Apparent T_2 dependence of normal blood on time after adding the Mn^{2+} solution of pH 7.3 at 37°C.

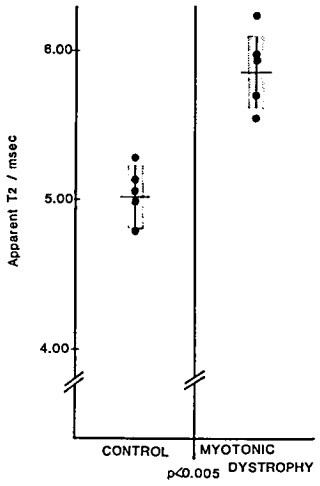


図2　Distribution plot of apparent T_2 of erythrocytes doped with Mn^{2+} solution at 37°C.

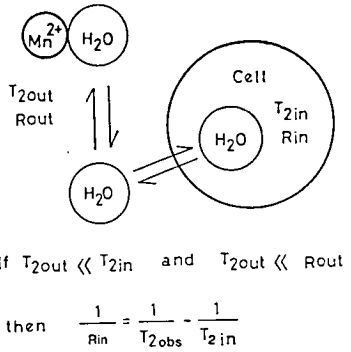


図3　Schematic drawing of erythrocytes doped with Mn^{2+} solution.

図3に Mn^{2+} 添加血液のシエーマを示す。ここで T_2 obs はこの系で実測される T_2 で見かけの緩和時間を示し，T_2 in, T_2 out はそれぞれこの系で赤血球膜を通しての水交換が無いと仮定した時の赤血球内外の T_2 を示す。R in, R out はそれぞれ赤血球内外の水滞在時間を示す。

細胞外に paramagnetic ion である Mn^{2+} イオンが存在すると細胞外の水は Mn^{2+} イオンの近くに接近するたびに緩和し易くなり，T_2 out が短かくなる。

こうして次の二式

$$T_2\,\mathrm{out} \ll T_2\,\mathrm{in} \qquad (1)$$

$$T_2\,\mathrm{out} \ll R\,\mathrm{in} \qquad (2)$$

が成立し，以下の近似式が成立する[8]。

$$1/R\,\mathrm{in} = 1/T_2\,\mathrm{obs} - 1/T_2\,\mathrm{in} \qquad (3)$$

すなわち式(3)より T_2 in がわかっていれば T_2 obs を測定することによって R in，すなわち，赤血球内の水の滞在時間が求められる。

今回の結果は式(3)より，MyD 患者赤血球の T_2 in と R in のうちいずれか（あるいは双方）が対照群より延長しているということである。しかしながら，もし T_2 in が延長していると仮定すると，T_2 in が最長で生理食塩水の T_2 である 3 sec. になったとしても，今回の両群間の T_2 obs の差は説明できない。

正常の T_2 in は文献上は 140 msec とされている[8]が，Mn^{2+} イオンを添加した結果，対照

群の方が MyD 群よりも Mn^{2+} イオンの細胞内への浸入が激しく，対照群の T_2 in が MyD 群よりも更に短縮する様なことが起るとすると MyD 患者赤血球の T_2 obs が対照群のそれよりも延長する。

しかしながら，本実験の Mn^{2+} 添加から実験完了までの10分間では，図1に示される如く Mn^{2+} イオンの細胞内流入の影響は除外し得る。

以上より MyD 患者の赤血球の見かけの緩和時間 T_2 obs が延長しているのは R in，すなわち，赤血球内の水滞在時間が延長しているためと結論づけられる。

MyD 赤血球内の水滞在時間を長くしている因子について考慮すべき因子に pH がある[11]。

Morariu ら[11] は水滞在時間は pH に依存していると報告している。現在，我々は 37°C での pH 依存性の詳細なデータは持って居ないが，今回我々が得た結果を pH の違いで説明しようとすると MyD 群では細胞内 pH が 0.5〜0.1 程度酸性である必要がある[12]。しかしながら，現在のところの様な pH の違いを報告した例は認められない。

また，細胞内体積あたりの膜表面積が減少している場合も滞在時間が延長する。しかしながら，この条件を満たすためには MyD 患者の赤血球が球形であることが必要になる。このような報告も認められない。

以上の検討より MyD 患者の赤血球内水滞在時間が延長しているのは膜での水交換時間が対照に比し有意に延長している，すなわち，膜での水透過性が低下しているためと思われる。

膜での水透過性低下の原因についての詳細は明らかではないが，Benga ら[13] は，Na-K ポンプの様な能動輸送を阻害してもこの透過性は変化せず，赤血球膜の蛋白成分を変性させることにより水透過性が低下したと報告している。

今回得た結果は，MyD 患者赤血球膜で蛋白成分の質的異常が存在する可能性を示したものと思われる。

まとめ

1．筋緊張性ジストロフィー症赤血球の水交換時間を測定した。

2．筋緊張性ジストロフィー症赤血球の水交換時間は対照群に比し延長していた。

3．これは赤血球膜の質的な異常に起因すると思われた。

文　献

1) Roses, AD, Appel SH: Protein kinase activity in erythrocyte ghosts of patients with myotonic muscular dystrophy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **70**; 1855, 1974.

2) Butterfield DA, Chesnut DB et al: Electron spin resonance studies of erythrocyte from patients with myotonic muscular dystrophy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **71**; 909, 1974

3) Butterfield, DA, Roses AD et al: A comparative electron spin resonance study of erythrocyte membrane in myotonic muscular dystrophy. Biochemistry, **13**; 5078, 1974

4) Roses AD, Appel SH: Muscle membrane protein kinase in muotonic muscular dystrophy. Nature, **250**; 245, 1974

5) Roses AD, Appel SH: Phosphorylation of component a of the human erythrocyte membrane in myotonic muscular dystrophy. J. Membrane Biol, **20**; 51, 1975

6) Hull KL Jr, Roses AD: Stoichemistry of sodium and potasium transport in erythrocytes from patients with myotonic muscular dystrophy. J. Physiol., **254**; 169, 1976.

7) Wakayama Y, Hodson E et al: Freeze fructure study of erythrocyte plasma membrane in human neuromusclar disease. Neurology (Cleveland), **29**; 270, 1979

8) Conlon T, Outhred R: Water diffusion permeability of erythrocytes using an NMR technique. Biochim. Biophys. Acta, **288**; 354, 1972

9) Ashley DL, Goldstein JH: Nuclear magnetic resonance evidence for abnormal water transport in Duchenne muscular dystrophy eruthrocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun., **100**; 364, 1981

10) Ashley, DL, Goldstein, JH: In vitro erythrocyte water transport in Duchenne muscular dystrophy.: An NMR investigation. Neurology (Cleveland), **33**; 1206, 1983.

11) Morariu VV, Pop VI et al: Effects of temperature and pH on the water exchange through erythrocyte membranes.: Nuclear magnetic resonance studies. J. Membrane Biol., **62**; 1, 1981

12) 大野享男：未発表データ

13) Benga G, Pop V I et al : Water exchange through erythrocyte membranes. : Nuclear magnetic resonance studies of inhibitors and of chemical modification of human membranes. J. Membrane Biol., **76**; 129, 1983

Ⅰ．遺伝・疫学

A. Duchenne 型筋ジストロフィー

Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝疫学に関する研究

班　　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院
研究協力者　福　山　幸　夫，大　沢　真木子
東京女子医科大学小児科
近藤喜代太郎
北海道大学公衆衛生学
南　　良　二
国立療養所八雲病院
向　山　昌　邦
国立武蔵療養所神経センター
高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院
笠　木　重　人
国立療養所松江病院
亀　尾　　等
国立療養所原病院
安　武　敏　明
国立療養所再春荘病院
井　形　昭　弘
鹿児島大学第三内科

はじめに

遺伝性疾患に対する対応は，疾病の性質，重症度，治療法の有無，社会通念の変遷，国民性などの社会的背景，地域の状況等によっても異なる。進行性筋ジストロフィー症についてもDuchenne 型（DMD）をはじめとする各病型の遺伝に関する問題には多くの関心がよせられているが，優性的立場からの画一的な対応はできない。

オーストラリアなど先進的な外国では積極的な遺伝相談によって，DMD 患者の発生に対する措置がなされている。我国でも，DMD の疫学および遺伝学に関する研究は進んでいるが，患者および患者家族の悩みである遺伝問題への実際の対応はまだ十分とは言えない。

すなわち，治療と予防は疾病対策の車の両輪であるが，筋ジスは療育面が充実した一方で，予防対策は殆どかえりみられないできた。その理由は単純ではないが，遺伝の問題をタブー視した我国の実情が影を落している。

しかしこの状況は，徐々に変わりつつあり，DMD に限ってみても，患者家族のなかに，遺伝に関しての正しい知識を得たい，次の子供の発生を予防したい，子女の結婚について助言を得たいなどの希望が多くなっている。これを受けたかたちで，療養所をはじめとする第一線の臨床医家の間にも，遺伝対策の具体的充実をはかる重要性が討議され，「遺伝相談は好むと好まざるとにかかわらず，行わざるを得ない」との認識が成立した。

そこで実際に遺伝相談を実施する場合，欧米のような積極的でビジネスライクな保因者告知や，発病確率の説明は，我国の実情と合致せず，また遺伝相談の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もっとも

よく形成されている筋ジス施設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，患者や家族の態度をよく見極めて対応するなど，個別的な配慮が必要である。しかし，この分野の活動は従来，筋ジス施設にひろく行われていなかったので，一定の指針となるようなマニュアル作製の要望が出され，プロジェクトⅠ-Aの仕事として，このプロジェクトのなかに設けられた起草委員会があたり，委員会代表である近藤喜太郎が，Ⅰ-A代表 三吉野，委員笠木重人，大沢真木子とともに起草し，プロジェクトⅠ-A構成員と，各筋ジス施設長の意見を求め，臨床の第一線で使いやすいような内容をもったガイドラインを作製した。

内　容

内容について紹介すると表1に示す目次にあるように構成されている。

序および緒言には，それぞれ由来と目的とについて，西谷班長および著書らがしるしてある。

Ⅰ　国立療養所における筋ジストロフィー症の遺伝対策の実績と問題点。

ここで「遺伝対策」とは，遺伝性疾患を単に診察するだけでなく，その成因である遺伝の問題を考察し，患者・患家の希望に応じて将来の発生予防に役立てることを指している。結婚・出産は個人の自由であり，また原則として児の健否によらないことなので，これは「遺伝相談」genetic counselling と言うかたちをとって行われる。

さて実際に，筋ジスについて，治療に当る誰もが日常接する遺伝の問題に対する患者へのアプローチは，事例ごとに多様であることがよく体験されており，西別府において DMD 患児の家族，とくに母親に面接した結果，遺伝に対して指導，相談をもって貰いたいなどの重要な示唆がなげかけられている。

これに対する筋ジス病棟の担当医55名の対応のしかたは（椿ら，1982）積極的に本症の遺伝性を指摘する医師が回答の 65.3％を占めてお

表　1

目　次

序

緒　言 …… 1

Ⅰ　国立療養所における筋ジストロフィー症の遺伝対策の実情と問題点 …… 4
　A．筋ジストロフィー症の遺伝相談 …… 4
　B．遺伝の問題に対する患家の受止め …… 5
　C．遺伝の問題に対する医師の意見 …… 9
　D．今後の問題点 …… 10

Ⅱ　筋ジストロフィー症の遺伝 …… 12
　A．分類 …… 12
　B．Duchenne 型筋ジストロフィー症 …… 12
　　1．頻度 …… 13
　　2．臨床的特徴 …… 13
　　3．診断 …… 18
　　4．遺伝形式 …… 19
　　5．突然変異 …… 21
　　6．クローン化 DNA を用いた遺伝子分析 …… 22
　　7．Lyon の仮説 …… 24
　C．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症 …… 25
　D．肢帯型筋ジストロフィー症 …… 25
　E．先天性進行性筋ジストロフィー症 …… 26
　F．遠位性ミオパチー …… 28

Ⅲ　筋ジストロフィー症の保因者 …… 30
　A．家系図による判断 …… 30
　B．検査による保因者診断 …… 32
　C．CPK 測定方法の問題点と保因者検出率 …… 34
　D．DNA 多型との連鎖による判断 …… 37
　E．孤発患児の近親で，保因者検査の正常な場合の判断 …… 37
　F．検査結果の告知とその後の対応 …… 39

Ⅳ　筋ジストロフィー症の遺伝相談 …… 41
　A．目的と意義 …… 41
　B．事例ごとの遺伝形式の判定 …… 43
　C．近親者の発病確率 …… 45
　D．Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝相談 …… 46

Ⅴ　Duchenne 型保因者の男子胎児の中絶 …… 48
　A．羊水穿刺と染色体の分析 …… 48
　B．選択的男子胎児中絶 …… 51
　C．中絶に代るべき方法 …… 54

Ⅵ　今後の問題 …… 55
　A．患家の啓蒙 …… 55
　B．遺伝相談の実施 …… 56
　C．ハイリスク家系の登録 …… 56

引用文献 …… 57

表2　遺伝形式からみた各種の進行性筋ジストロフィー症の特徴

病名	萎縮筋	近位・末梢	発症年齢（歳）	初発症状	進行	仮性肥大	知能障害	血清 CPK 値 患者	血清 CPK 値 保因者	備考
常染色体優性遺伝										
・a 顔面肩甲上腕型	顔面，肩甲，上腕（前頸骨筋）	近位	10～30	上肢挙上困難（懸垂不能），閉眼不充分，口笛不可	緩徐	－	－	→～↑	→	天寿
・a 肩甲下腿筋型	肩甲，下腿	上肢：近位 下肢：末梢	10～40	下垂足	緩徐			↑～↑↑		
遅発性肢帯型（近位筋型）	腰帯，大腿四頭筋	近位	10代後半～30	階段昇降困難，走行困難	緩徐	－		→		
末梢性ミオパチー										
成人発症（Welander）	上肢	末梢	40～60	手の小筋肉の萎縮	緩徐			↑↑・→		スウェーデン
乳児期発症	下肢	末梢	2	下垂足，第五指伸展制限	緩徐			↑↑・→		
常染色体性劣性遺伝										
？大腿四頭筋ミオパチー	大腿四頭筋		20～50					↑		
肢帯型（肩甲上腕：Erb）	肩甲，上腕	近位	10～30	上肢挙上困難（肩甲骨固定不能）	中等度	－	－	↑↑・→		
肢帯型（Leyden-Möbuis）	腰帯	近位	10～30	ころびやすい	中等度	－～＋	－	↑↑・→		
悪性肢帯型（三好）	腰帯	近位	1～ 5	ころびやすい，走れない，跳躍不能	急速	－～＋		↑↑・→		
末梢性筋ジストロフィー症（三好）	下肢（腰帯，上肢）	末梢	12～25	つま先立ち不能	中等度	－		↑～↑↑	→～↑	
・・末梢性ミオパチー（rimmed vacuole）	下肢（腰帯，上肢）	末梢	20歳前後	下垂足（踵歩き不能），つま先立ち不能・階段昇降困難	中等度	－	－	↑		rimmed vacuole myeloid body
先天性進行性筋ジストロフィー症（福山型）	全身性	近位＞末梢	0～8カ月	哺乳力・啼泣力微弱，運動発達の遅れ，歩けない	緩徐～中等度	＋～－	＋＋	↑↑・→	→	幼児死亡あり30歳頃まで生存可
・・先天性進行性筋ジストロフィー症		近位	1歳未満	哺乳力・啼泣力微弱，運動発達の遅れ	緩徐～中等度	＋～－	－～＋	↑↑↑・→ または ↑・→	→	
伴性劣性遺伝										
Duchenne 型（古典型）	腰帯	近位	1～3（0～6）	独歩の遅れ，ころびやすい走れない，跳躍不能	急速	＋＋	±	↑↑↑・→	2/3で↑	10代後半60歳頃まで生存可
Becker 型（良性伴性劣性型）	腰帯	近位	5～15	走るのが遅い，下腿の痛み	中等度	＋＋	－	↑↑↑・→	2/3で↑	心障害なし
・b ？早期に関節拘縮を伴う良性型（Dreifuss）	腰帯・下腿・上腕（40代に顔面）	近位	4～ 5	アキレス腱短縮，肘関節拘縮，階段昇降困難	緩徐	－	－	↑↑・→	ときに↑	心障害（不整脈，徐脈）
・b 肩甲下腿筋型	上腕・下腿	上肢：近位 下肢：末梢	5～10	肘関節拘縮，アキレス腱短縮・後頸筋拘縮（首の前屈不能）		－		↑↑・→	→	心障害（不整脈，徐脈）
・伴性優性遺伝										
？女性にのみ出現する遺伝性ミオパチー（男児は致死）	腰帯（肩甲帯）	近位	20	尖足歩行・動揺性歩行・階段昇降困難	緩徐	＋		↑↑		

CPK 値：→～↑　範囲を示す。　↑・→：経過による変化を示す。　・・まだ疾患として確立されていない。遺伝的に異質なものを多く含む。
・a 同志および・b 同志の異同が論じられている。　？：その疾患の筋ジストロフィー症としての存在に疑問がもたれているもの。
この他，眼型（単優），眼咽頭型（単優 Victor ら，単劣 Fried ら）などがあるがまだ異質なものを含み，疾患単位として確立されていない。

り，筋ジス開設当事とは大きく異なってきている。さて，34.7%の説明をしないとする理由の大半は，患家の実益がなく，また医師側からの対応策がないと考えられた為である。

II 筋ジストロフィーの遺伝

神経筋疾患には遺伝学上重要な疾患が多く，とくに DMD は著明な伴性劣性疾患として知られている。しかし筋ジストロフィーには多数の型があり，それぞれ遺伝形式が異なっている。表2はこの点から関連疾患を一括したものである。本章では筋ジスの遺伝形式を簡潔に紹介し，個々の症例の診断と遺伝形式の判断に当って，家族歴の詳細な検討が重要であることを強調したい。そして1～7にわたる基本的な理解に資するための解説をなし，C，D，E，F に関連する疾患像をあげている。

III 筋ジストロフィーの保因者

病的遺伝子の正常保因者 normal carrier とは，病的遺伝子を保有しているにもかかわらず，表現型がほぼ正常である個体を指す。保因者自身は健康者だが，保有する病的遺伝子を子孫に伝える可能性をもっているので，遺伝対策の重要な対象となる。本章では，主として DMD 型の保因者について，家系図による判断，検査による保因者診断，保因者や家族への対応などについて述べている。表3には，女子保因者を検出する主な方法について示してある。

IV 筋ジストロフィーの遺伝相談

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，専門的助言を与え，希望する措置を講ずることである。本症の場合，相談の場は，国療筋ジス施設，カウンセラーは診療担当医であることを想定している。クライエントは原則として両親など，保護者である。表4には筋ジスで主に問題になることについて例示され，B項以下D項まで目次に従って詳細に述べられている。

V Duchenne 型保因者の男子胎児の中絶

羊水による出生前診断は多くの遺伝性・先天性疾患の予防に有用である。現在，DMD は出生前に診断できないが，X-R の疾患は男子のみを侵すので，保因者の妊娠で胎性を決め，男子胎児を選んで中絶すれば発生を予防できる。この場合，男子胎児の 1/2 は発病し，1/2 は正常なので，本法では正常児も同数が犠牲になるが，それでも無差別的な中絶よりは理論的，人道的に勝れ，保因者が患児を確実に回避しつつ正常の実児（女）をもつ道を開くものである。そして A項以下 C項まで具体的に解説している。

VI 今後の問題

上記のように，DMD を中心に，筋ジスの遺伝に関する広範な問題について，現在の知見，実態を述べ，国立療養所における遺伝対策の参

表3 Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の女子保因者を検出する主な方法

(1) 骨格筋に直接関連した検査：
- 1 臨床的診察所見（筋力テスト，仮性肥大）
- 2 骨格筋生検（光顕，電顕，筋の生化学分析）
- 3 筋　電　図
- 4 心　電　図

(2) 骨格筋以外の細胞についての検査：
- 1 赤血球（形態的，生理学的，生化学的異常）
- 2 リンパ球（B-Cell の Capping 低下）

(3) 血清を用いる検査：
- 1 Creatine phosphokinase (CPK)
- 2 Aldolase
- 3 LDH
- 4 Pyruvate kinase
- 5 Myoglobine
- 6 Hemopexine

(Harper, 1982 より引用)

表 4

筋ジスで主に問題になることは：
- 1）診断，病型などの臨床的問題
- 2）対象事例ごとの遺伝機構の判定
  (AD？ AR？ XR？ の新突然変異？ XR で保因母を通した発症？)
- 3）近親者の保因者診断と対策
- 4）近親者の発病確率の推定
- 5）XR 保因者の男子胎児の中絶

考に供した。この章では，これらの諸点に基いて，実際に対策を進める場合の問題点について考察する。さて遺伝対策は各療養所の診療行為そのものであり，実施するかどうか，その方法の決定は本来各施設の独自の問題である。従って以下の諸点も，前述と同様に，学問的立場から，プロジェクトⅠ-Aとしての考えかたを述べたものにすぎない。

A．患家の啓蒙

以前と異なり，最近の患家は筋ジスの遺伝性についての知識をかなり有しており，守秘の条件でその詳細を知る希望を示すのが通例である。診療のなかでこの希望を満たすことが遺伝対策の第1歩である。

昭和58年10月29日の拡大プロジェクトⅠ-A会議での討論には，患家向けの小冊子の製作も提案され，これには，東埼玉病院，石原により担当され，草案が作られており，61年度に向けて，プロジェクトⅠ-Aの課題として実行中である。

B．遺伝相談の実施

遺伝相談を実施する場合は，つぎのような具体的な問題が生ずることが予想される。1）遺伝相談の場の設定，2）カウンセラーの選定，3）遺伝相談，保因者検査，4）男子胎児中絶を希望した場合，その実施，5）記録保持と登録

C．ハイリスク家系の登録

ハイリスク登録，High-risk（または At-risk）registry とは，種々の遺伝性疾患の患者，保因者をふくむ家系を登録し，継続的に活用するシステムである。B-5）で述べた，遺伝相談とくに，前向的相談を組織的に行うためにはハイリスク登録が必要となる。

以上，手引書の概要について述べ，報告する。

Duchenne 型筋ジストロフィーに罹患した兄の診断時期と弟の誕生時期

班　員　近藤喜代太郎
北海道大学医学部公衆衛生学

研究協力者　藤木慶子
順天堂大学眼科

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の遺伝相談は，前向的（保因女性の初回の妊娠から対象とする）と，後向的（患児の母の次回の妊娠から対象とする）に分けられる。しかし近年，1夫妻当りの産児数が減じ，また出産間隔がみじかくなって，後向的遺伝相談の有効性が減じつつある。

本報の目的は，DMD の兄の診断時期と弟の誕生時期の関係を分析し，後向的遺伝相談の有効性と問題点を検討することである。

材料，方法，結果

プロジェクト I-A は17施設の協力を得て675例の DMD を集め，各例63項目，153カラムを使用して資料を電算機に収納した。その分析結果の一部は昭和57年度以降の研究報告書にのべられている[1,2]。

今回，この資料から，患児の誕生時期を原点として，その診断時期 X_1（年），次位同胞（性は不問）の誕生時期 X_2（年）を抽出した。

X_1, X_2 が年単位でともに得られたのは284組であった。表1はこれらにおける X_2-X_1 の分布である。最頻度は－3才で，これを中心になだらかな一峰性分布を示した。

次位同胞誕生前に診断確定（$X_2-X_1 \geqq 0$）したのは 69（24.3%）だが，出生前診断の可能性のため1年の余裕をみると（$X_2-X_1 \geqq 1$）36（12.7%），2年の余裕をみると 16（5.6%）であった。

なお，X_1 の分布は全例について当班の昭和57年研究業績集 pp. 4-15 に示されている[1]。

表1　兄の DMD 診断時期（X_1）と次位同胞の誕生時期（X_2）の関係

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

考　察

DMD の前向的遺伝相談は，保因女子をあらかじめ検出し，婚前または結婚直後に相談の機会を与える。そのためには，

1）患児の診断がその女子近親の保因者検査と連動する。

2）保因者検査の結果が適切なかたちで患家に告知され，所側にも記録される。

3）この記録に基いて，将来の適当な時期に患家または本人に遺伝相談の機会が与えられる。

などの条件が前提となる。1), 2) は担当医の個人的努力でも相当程度，対応できるが，3）では，過去の記録に基いて，全国のどの療養所でも，その時点のどの担当医によっても行われる必要がある。これは個人では対応できず，中央化された「家系登録システム」が前提となる[2)]。

一方，後向的遺伝相談では，すでに患児を生んだ母の次回の妊娠からが対象となる。この型の相談例は過去には多く，プロジェクトⅠ-Aの資料でも，筋ジス担当医の体験した事例の大半がこれである。しかし最近は1夫妻当りの産児数が減じて，1.8 程度となり，第2児以下が1人弱，しかもその 1/2 は女児であるから，後向的相談の該当児が激減した。さらに，子育てを早く終えて「社会復帰」したいという女子が増すなどの情勢があり，また，DMD の診断が6才頃に，つまり次位同胞の誕生後に確定する[1)]，という実情を考えると，これらの該当児の相当数において，遺伝相談が時期的に手遅れとなる可能性がある。本研究の目的はこの可能性を量的に把握することである。

表1に示したように，X_2-X_1 は広範に分布し，後向的遺伝相談，とくに出生前診断の対象となり得るのは高々 12.7％にすぎないことが示された。

このように，我国では，後向的遺伝相談は該当児が減じた上に，そのごく一部しか対象にならないことが示された。このことは，DMD で遺伝相談を有効に行なうためには，前向的方法を主体にすべきことを明示するものである。この点は現在，当班で検討されている。

ただ，前向的遺伝相談は，外国での例をみても 100％完全とはならず，後向的相談の必要性を駆逐するには至らない。後向的相談の有効性を高める，現状で可能な唯一の方法は「新生児スクリーニング」による DMD の超早期診断である。この分野は欧米，とくにドイツでは進んでいるが，国情の異なる我国ではまったく試みられていない。現在，私共は北海道衛生部の助力を得てこの企画が道内に実施できるかどうか，検討している。

文　献

1）椿　忠雄ほか：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，病態および治療開発に関する研究，昭和57年度研究報告書，pp. 4—15，1983

2）近藤喜代太郎ほか：Duchenne 型筋ジストロフィー症の資料の解析と家系登録の可能性．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和58年度研究報告書，pp. 192-201，1984

Ⅰ．遺伝・疫学

B. 先天性筋ジストロフィー

福山型筋ジストロフィー症の眼科的所見

——昭和58年度全国調査資料による——

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

研究協力者　陶　山　亜理子，大　沢　真木子
東京女子医科大学小児科

西　谷　　裕
国立療養所宇多野病院

宮　尾　益　英
徳島大学小児科

三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

吉　岡　三恵子
神戸市立中央病院小児科

要　旨

福山型筋ジストロフィー症（以下 F-CMD）の疾病分類に際し，近年，本症との異同が論議されている Santavuori 病，(Muscle, eye and brain disease), Walker-Warburg synd はいずれも発生異常に基づく多彩な眼異常をその特徴とする。そこで今回，昭和58年度 CMD の全国調査の際，眼底異常有りとの回答があった福山型 18例（6.1%）を対象に，眼科的所見，CT 所見についての個別調査を行い，その内容を分析し，上記疾患との比較検討を行った。その結果，F-CMD では，視神経萎縮とその疑いを高頻度に認めたが，眼異常の程度は比較的軽症であり，又，他疾患で特徴的な小眼球，緑内障等は皆無であった。又，その他の臨床像においても相違がみられた。次に，F-CMD の中で，眼底異常の有無による症例間の臨床比較を行った。眼底異常合併例で，EEG, CT 異常，痙攣等中枢神経症状はより高頻度に認め，又運動機能障害もより重度である傾向を示した。しかし，少数例のため，今後，症例数の集積が必要である。

目　的

本プロジェクトチームでは，先天性筋ジストロフィー症の遺伝，疫学的基礎資料の蒐集，分析をその主な目的としている。CMD の中でも，本邦に特に多くみられる F-CMD は，1臨床単位としてすでに確立されているが，近年類似症状を示す2，3の近縁疾患との異同が論議されている。すなわち，フィンランドより報告のある Santavuori 病（muscle, eye and brain dis.), Walker-Warburg syndrome, それとほぼ一致すると考えられる cerebro-oculo-muscle syndrome 等である。これらはいずれも，筋のジストロフィー変化と中枢神経障害に加え，発

Table 1　対象症例
—昭和58年度全国調査資料より—

福山型先天性筋ジストロフィー症：296例	
(F-CMD)	(M : F＝1 : 1.2)
・眼底異常 (+)：18（6.1%）	(M : F＝1 : 1)
・眼底異常 (−)：91（30.7%）	
・未　検　：73（24.7%）	
・不　明　：114（38.5%）	

生異常を含む多彩な眼異常をその特徴とする。一方，F-CMDにおいても，昭和58年度全国調査の際，眼底異常有りと回答した例が，福山型296例中，18例（6.1％）と少なからず見られた。そこで今回，これらを近縁疾患とF-CMDの関連性を論ずるために，眼底異常を有するF-CMDにおける眼所見及びCT所見内容の分析，又，眼底異常合併及び非合併F-CMD間の臨床像の差違を比較検討した。

方法及び対象

昭和58年度CMD全国調査では，全国の大学病院小児科，祖父江班所属の国立療養所を昭和52年～57年に受診したCMDを対象にアンケート調査を実施し，福山型296例を含む計360例の回答が得られた。その際，眼底異常有りが18例にみられ，全例福山型であった。そこで，今回，眼底異常有りと回答されたF-CMDを対象に，その詳細な眼所見，CT所見の内容を問う個別調査を実施し，その内容を検討した。又，眼底異常合併及び非合併F-CMD間の運動機能，中枢神経症状について，昭和58年度全国調査の際回収済みの調査用紙に基づき，その比較検討を行った。

結　果

1．出生年度別患者出生数

眼底異常合併F-CMDは，昭和51年，52年，53年に各3例，54年に2例，その他各1例であり，F-CMD全体における眼底異常合併例の年度別出生割合は，特に集積性はみられなかった。

2．現住所別患者数

京都7例，東京4例，福岡2例，香川，佐賀，熊本，埼玉各1例であった。

3．F-CMDにおける眼科的所見（Table 2）

眼底異常有りの18例の集計結果はTable 2の如くである。視神経萎縮確定及び疑い例が14例（78％）と最も高頻度で，次に近視6例（33％）と多く，両者の合併が4/18例にみられた。その他，白内障，黄斑変性・偏位，網膜剥離，網脈絡膜炎，網膜色素変性，色調変化，視神経形成異常が各々少数例にみられた。

Table 2　眼底異常(+) F-CMDにおける眼所見（n＝18）

〔眼底異常〕			
視神経	視神経乳頭萎縮	10	14（78％）
	〃　萎縮疑い	4	
	〃　形成異常		1（5.5％）
黄斑	黄斑偏位		2（11％）
	黄斑変性（初期）		1（5.5％）
網膜	網脈絡膜炎		1（5.5％）
	網膜剥離		1（5.5％）
	網膜血管走行異常		1（5.5％）
	網膜色調変化		4（22％）
	豹紋状眼底		3（17％）
〔その他の眼所見〕			
白内障			2（11％）
近視			6（33％）
眼位の異常			3（17％）
先天性眼振			3（17％）
眼球運動制限			1（5.5％）
異常眼球運動			1（5.5％）
遠視性乱視			1（5.5％）

Table 3　眼底異常(+) F-CMDにおけるCT所見（n＝18）

1. 脳室拡大	14（78％）
2. 白質低吸収	10（56％）
3. 水頭症（V-P shuunt）	1（5.6％）
4. 硬膜下血腫	1（5.6％）

発生異常を示唆するものから，異常眼球運動など中枢性の発達障害に起因すると思われるものまで多彩であった。一方，緑内障や小眼球，角膜混濁や視神経欠損など，上記の近縁疾患において特徴とされる所見は皆無であった。しかし，今回は眼底異常を有する症例を対象としたため，前眼部異常は，調査より逸脱している可能性もある。

4．眼底異常合併F-CMDにおけるCT所見（Table 3）

未検1例を除く全例に異常が見られ，脳室拡大（78％），白質低吸収（56％），脳室拡大＋白質低吸収（47％）であった。これは，従来のF-CMDにおけるCT所見の報告と内容，頻度共ほぼ一致する結果であったが，

その程度においては未検討であり，今後より詳細な分析が必要である。一方，滑沢脳や小脳欠損など他の中枢神経奇形は1例もみられず，又4歳半の男児例で，V-P shunt 施行水頭症が1例にみられた。

5．中枢神経症状と眼異常（Table 4）

眼異常と中枢神経障害との関連性をみるために，頭部 CT 異常，EEG 異常，痙攣の有無について，眼底異常合併及び非合併例間で比較した。EEG 異常有り，痙攣有りの例が，眼底異常合併例に各々94％と有意に高率に，又 CT 異常も全例にみられ，中枢神経障害が眼底異常合併例において，より高度であることを示唆した。

6．運動機能と眼異常（Table 5）

運動機能障害と眼異常との関連性をみるために，最高運動機能レベルとその平均獲得年齢を眼底異常合併及び非合併例間で比較した。全て未獲得，すなわち寝たきりが，眼底異常合併例において23％（4例）と非合併例の5％に比較し高率であった。定頸，座位保持の平均獲得年齢も，眼底異常合併例が3歳8カ月であるのに対し，非合併例は1歳11カ月と，年齢が高い傾向を示した。運動機能と眼異常の程度については，眼底異常合併例において，装具歩行，独歩が各々1歳半にて可能例が1例ずつ見られたが，それらの眼所見は視神経軽度蒼白，屈折異常など比較的軽症であった。一方，寝たきり，定頸のみなど機能障害より強い例では，視神経萎縮確定など視力障害も高度である傾向がみられた。

7．各臨床項目についての比較（Table 6）で

Table 4 眼底異常合併及び非合併 F-CMD における中枢神経症状の比較

	頭部 CT 異常	EEG 異常	痙　攣	精　薄	水頭症	髄液異常
眼底異常 (+)	100％	94％	94％	100％	5.6％	14.2％
(n＝18)	(17/17)	(16/17)	(16/17)	(18/18)	(1/17)	(1/6)
眼底異常 (−)	85％	56.6％	41％	71％	3％	8.3％
(n＝278)	(130/153)	(112/198)	(113/278)	(197/278)	(7/278)	(4/48)

Table 5 最高運動機能レベルとその平均獲得年齢

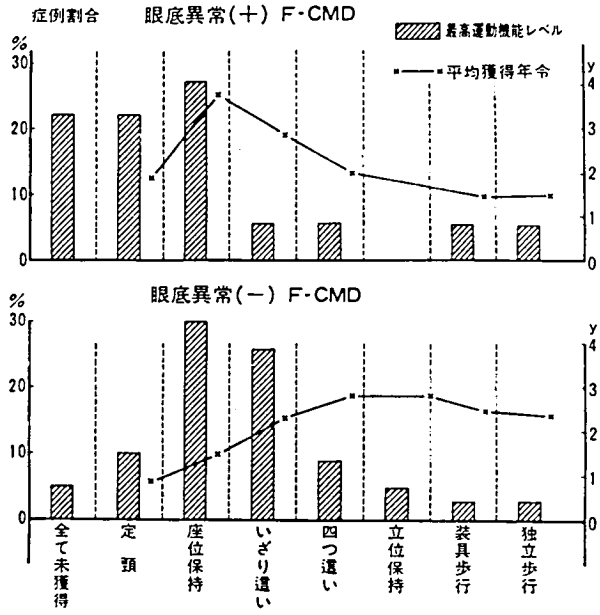


Table 6 眼底異常合併及び非合併 F-CMD における臨床比較

	性別 (M : F)	年令	妊娠分娩歴異常	関節拘縮	筋萎縮	仮性肥大	家族内発症
眼底異常 (+) (n=18)	1 : 1	2 y 8m～20 y 1m (平均 7 y 6m)	50%	100%	94%	50%	17% (同胞 100%)
眼底異常 (−) (n=91)	1 : 1.2	9m～28 y (平均 9 y 10m)	62%	92%	91%	58%	20% (同胞 98%)

Table 7 Ophthalmological findings

	F-CMD n=18	Walker-Warburg Syndrome n=19	MEB-disease n=10
Optic n. atrophy			
(established	10 78%	—	7 70%
(susp.	4	—	
hypoplasia, dysplasia	1 5.5%	6 32%	—
coloboma	—	5 26%	7 70%
Macular degeneration	1 5.5%	—	—
Retinal detachment	1 5.5%	12 63%	—
dysplasia	—	8 42%	—
Chorioretinitis	1 5.5%	—	—
Choroidal hypoplasia	—	—	1 10%
Corneal opacity	—	12 63%	—
Ab. of iris	—	13 68%	—
Microphthalmos	—	11 58%	—
Glaucoma	—	—	8 80%
Cataracts	2 11%	12 63%	2 20%
Myopia	6 33%	—	8 80%

Table 8

	Walker-Warburg syndrome	MEB disease (Santavuori)
Pts. (n)	5	9
Age	8 d～3½ y (m=10m)	12m～10 y (m=4 y 8m)
M : F	2 : 3	8 : 1
Cause of referral	cong. hydrocephalus severe neurological dysfunction	severe visual failure poor psychomotor develop. hypotonia
Motor develop. delay	+++	++
MR	+++	+
CT or PEG	marked hydrocephalus (V-P shunt : done) hypoplasia of the cerebellum	sl. hydrocephalus
EEG	N. D.	ab.
CPK	N. D.	150～1500 U (50≧)
Neuropathology	severe ab. of cortical gyration absent lamination of the cortex severe structual anomaly	N. D.
Prognosis	lethal (a few days to 3½ years)	survival (except for one)
Inheritance	AR. susp.	AR. susp.

は，性別，最終観察時年齢など大差は認められなかった。

考　察

F-CMDは常染色体性劣性遺伝であり，臨床的に1臨床単位をなすものと現在認められており，他の筋ジストロフィー症とは一線を画している。しかし，非福山型との鑑別，あるいはその周辺疾患との異同が，疾病分類上新しい課題として提起されつつある。その中で，今回特徴的な眼異常と筋，脳病変を有し，かねてより論議されている MEB disease, (Santavuori 病), Walker-Warburg syndrome との異同について，主にその眼科的所見に注目し，比較検討した。これらの眼科的所見は，Table 7 の如く，各々特徴的所見を異にし，Walker-Warburg syndrome では，小眼球，網膜剝離，異形成，MEB disease では，前房奇形に起因する緑内障，視神経欠損など，いずれも発生異常を主体とするのに対し，F-CMD では，むしろ視神経萎縮が目立つ所見であった。この視神経萎縮，乳頭軽度蒼白は，中枢性視覚路障害による2次的な病変，すなわち中枢神経系が1次的障害部位である可能性も考えられる。又，その他の臨床所見では，Walker-Warburg syndrome では生直後より急速に進行する水頭症等重篤な神経合併症を有し，極めて予後不良であり，一方，MEB 病では，重篤な視力障害で気付かれ，筋症状は軽度である。以上より，これら2疾患は，F-CMD と同じスペクトラムの延長線上に位置する可能性は否定できないものの，その臨床像にはかなり違いが見られる。

次に，眼底異常の有無による F-CMD 間の臨床比較では，EEG 異常，CT 異常，痙攣有りの例が眼底異常合併例において高率であり，中枢神経障害と眼異常との関連性が示唆された。運動機能との関連も，眼底異常有りの例に障害程度が強い傾向がみられ，このように F-CMD の中でも重症度と眼異常との関連がみられた。

今回，対象症例が18例と少数のため，予備的な集計結果の報告にとどまったが，今後眼科的検索をルチーンに実施すること，又剖検例は，眼病理にも注意を向ける必要のあることが重要と思われた。

福山型先天性筋ジストロフィー症の眼所見について

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

研究協力者　大　澤　真木子，岡　田　典　子
鈴　木　暘　子，宍　倉　啓　子
中　田　恵久子，斉　藤　加代子
平　山　義　人
東京女子医科大学小児科
堤　　篤　子，大　井　いく子
伊　藤　景　子，内　田　幸　男
東京女子医科大学眼科

目　的

Santavuori 病 (MEB)[1,2]，cerebro-oculo-muscular 症候群[3]，Walker-Warburg 症候群[4~6] は脳と筋の症状の他に眼症状を有する為，福山型先天性筋ジストロフィー症 (FCMD)[7~9] との異同が論じられている。これらの疾患と FCMD の関係を明確にするための一資料を得る為に，FCMD の眼所見を検討する。

対　象

対象は，女子医大小児科通院中の眼科的検索を施行し得た FCMD 38例で，福山分類[7] の I 型32例（男 13例，女 19例），III・IV型女 6 例である。検査時年齢は 6 カ月から14歳 7 カ月（平均 3 歳 3 カ月）であった。

結　果

I．眼科的所見：

眼科的異常がなかったのは17例47.2%で，残りの53%は何らかの異常を示した。しかし小眼球症，角膜混濁，緑内障を呈した例は皆無であった（表 1）。

1．眼位眼球運動：I 型では眼位の異常を 4 例13%，異常眼球運動を 4 例13%に，III・IV型では前者を 2 例33%に認めた。

2．角膜：睫毛内反による表層角膜炎を 5 例13.9%で認めた。角膜混濁，小角膜を呈した例は皆無であった。

表 1　FCMD の眼所見

FCMD			I 型 陽性率	%	III・IV型 陽性率	%
眼位の異常			4/32	13	2/6	33
異常眼球運動			4/32	13	0/6	0
視力	近視	強度	1/13	7.6 } 53.8	0/3	0
		軽度	6/13	46.2	3/3	100
	遠視		5/13	38	0/3	0
白内障			2/32	6	1/6	17
眼底	乳頭蒼白		1/32 (6/32)	3.1 (17**)	0/6	0
	乳頭境界不鮮明		2/32	6.25	0/6	0
	黄斑偏位		1/32	3.1*	0/6	0
	網膜の丸い病巣		5/32	15.6	0/6	0
	豹紋状眼底		3/32	9.4	0/6	0

角膜混濁・虹彩の異常・前房の異常・緑内障・硝子体遺残・小眼球症は 1 例もなし
**やや蒼白を含む
*新生児仮死の為保育器収容，網膜の増殖性変化ありその後の二次的変化と思われる。

3．水晶体：視力測定が不能で，屈折については skiascopy でⅠ型13例，Ⅲ型3例のみで検討した。この16例全例で屈折異常を認めた。Ⅰ型では－14Dの強度近視1例を含む近視を14例中7例50％（近視5例，近視性乱視2例）に認めた。一方Ⅲ・Ⅳ型では軽度近視を3例（近視2例，近視性乱視1例）を認めた。

細隙燈検査でのみ認められる程度の軽度の白内障をⅠ型では2例6％で，Ⅲ・Ⅳ型では1例17％で認めた。

4．眼底所見：乳頭蒼白を1例3.1％（乳頭やや蒼白を6例17％），乳頭境界不鮮明を2例6.25％，黄斑偏位を1例3.1％，網膜の丸い病巣を5例15.6％，豹紋状眼底を3例9.4％に認めた。

Ⅱ．明らかに異常な眼科的所見：

前述の項目でやや特異と思われた所見は，異常眼球運動と網膜の“丸い病巣”である。

1．異常眼球運動：4例で水平方向の先天性眼振を認めた。この内1例では視神経萎縮を伴っていた。2例では初期には追視を認めなかったが，成長と共に追視が出現してきた。

2．網膜の丸い病巣（図1）：“丸い病巣”は5例（男2，女3）で認めた。これは，眼底の比較的周辺で認められ，注意深い検索を要した。眼底の周辺に認められ，大きさは乳頭とほぼ同大もしくはやや小さく，円形ないし楕円形で，その周囲を白い混濁がとりかこんでいる。このような“丸い病巣”が各症例で数個ずつ認められた。

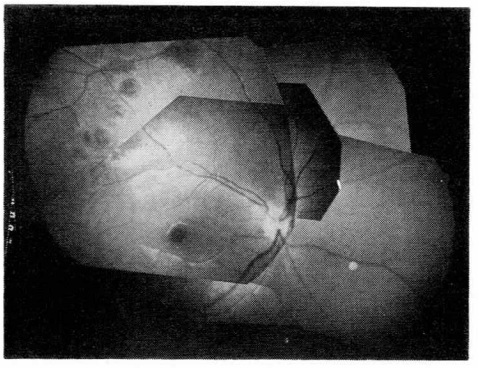


図1　耳側上方（図では左上）に，白色の混濁で囲まれた円形ないし楕円形の病巣（8ケ）を認める。その大きさは乳頭とほぼ同大もしくはやや小さい。血管は透見してみえる。（この病巣は他の症例でも周辺部にみられた。）乳頭および黄斑部は正常である。

3．やや特異的な眼所見を呈した他の眼科的所見（表2）：まず“丸い病巣”を呈した例の眼所見についてみると，乳頭蒼白を呈したのは5例中1例，やや蒼白まで含めると5例中4例80％であった。ERG は3例でa波とb波の振幅の軽度低下が認められた。

1例（DH）は両所見を有していた。この例では乳頭も蒼白であり，－14Dの強度近視があった。蛍光眼底では網膜血管からの蛍光漏出は無かった。

他の眼振を示した例では，乳頭がやや蒼白なものが1例あった。初期に追視が無く成長と共に追視の出現を見た DI 例は，VEP を

表2　特異的眼所見を呈した他の眼所見

	視力			網膜					白内障
	追視	屈折	眼振	視神経乳頭	黄斑輪状反射	中心窩反射	周辺	ERG	
TK	＋	弱度遠視性乱視	－	やや蒼白	正常	正常	丸い病巣	正常	——
MK	＋	中度近視性乱視	－	やや蒼白	正常	正常	丸い病巣	正常	——
ES	＋	遠視性乱視	－	正常	正常	正常	丸い病巣	ほぼ正常	後嚢直下軽度
TS	＋	中度近視性乱視	－	やや蒼白	不規則		丸い病巣	ほぼ正常	——
DH	－→＋	最強度近視	＋	蒼白	——	正常	丸い病巣	ほぼ正常	——
YO	＋	弱度遠視性乱視	＋	やや蒼白	正常	正常	正常	正常	——
DI	－→＋	中度近視性乱視	＋	正常	正常	正常	正常	正常	——
YO	＋	弱度近視	＋	正常	正常	－→＋	正常	／	——

緑内障，小眼球症は一例もなし

10か月，1歳，1歳9か月と VEP を施行しているが，その波形が徐々に改善を示していた。

4．やや特異的眼所見を呈した例の臨床（表3）："丸い病巣" を示した5例では，頭部CTで白質の低吸収域と脳室拡大が100％に認められた。発達指数は12～74に分布していた。

この5例の検査時年齢は6カ月～2歳3カ月（平均1歳3.6カ月）であったが，1例の女児を除きいずれも定頸の遅れがあり，早期より筋緊張低下の強い症例であった。最終観察時年齢2歳3カ月～5歳8カ月（うち1例は死亡）で，最高運動機能をみると前述の女児ではいざり這い，6歳2カ月の男児で坐位保持可だが，2歳過ぎても定頸もないのが2例，5歳すぎても定頸のみの例が1例あった。また家族歴では両親の近親婚や同胞発症を示す例は1例もなく，妊娠中の異常が3例で認められた。

5．特異的眼所見を示さない例との比較：臨床症状を，FCMD で特異的眼所見を示さない他のⅠ型30例，Ⅲ・Ⅳ型と比較した（表4）。

表3　特異的眼所見を呈した例の臨床

	頭部CT		DQ	最高運動機能	最終観察年齢	家族歴		妊娠中の異常	流産歴
	白質低吸収域	脳室拡大				近親婚	同胞発症		
TK	＋	＋	54	いざり	4：00	－	－	切迫流産	――
MK	＋	＋	40	すべて未	＋2：00	－	－	中毒症	――
ES	＋	＋	12	すべて未	2：02	－	－	――	S1X A1X
TS	＋	＋	54	定頸	5：04	－	－	高位破水	――
DH	＋	＋	74	座位保持	6：02	－		貧血	――
YO	＋	＋	52	立位保持	12：01	－	－	――	S1X
DI	－	＋	22	座位保持	3：08	－		――	A1X
YO	＋	＋	97	座位保持	1：01	－		感冒 出血	――

表4　特異的眼所見の有無別臨床比較

臨床 ＼ 特異的眼所見の有無			有（Ⅰ型）				無			
			眼底		眼振		Ⅰ型		Ⅲ・Ⅳ型	
			頻度	％	頻度	％	頻度	％	頻度	％
両親の近親婚			0/5	0	0/3	0	2/24	8.3	1/6	17
同胞発症			0/4	0	0/0	0	3/12	25	0/4	0
患児妊娠中の異常			3/5	60	1/3	33	7/24	29	4/6	67
母の流産歴	自然		1/5	20	1/3	33	5/24	21	1/5	20
	人工		1/5	20	1/3	33	2/24	8	3/6	50
頭部CT	白質低吸収域		5/5	100	2/3	67	12/23	52	2/3	67
	脳室拡大		5/5	100	3/3	100	16/23	70	3/6	50
発達指数（DQ）			46.9		57.0		42.3		53.3	
運動機能獲得月齢**	レベル*	1	11.1±11.6		6.0± 2.2		5.5± 2.3		3.4±1.33	
		2	29.5±24.1		17.5±13.4		13.6± 6.2		8.8±2.0	
		3	28				29.5±16.3			
		4	34				39.4±25.1			
		5			18.0				18.8±5	

* 上田による先天型筋ジストロフィー症の運動機能レベル
** 未獲得例を除く

家族歴では，特異な眼所見を有しない FCMD では近親婚または同胞発症があるが，前述のやや特異な眼所見を有する例では認めなかった。

妊娠中の異常や流産歴では特異な眼所見有の例も無の例も同様の頻度で，発達指数も差がなかった。

頭部 CT 所見では特異な眼所見有の例が白質の低吸収域も脳室拡大も高率であったが，有意差は認められなかった。

運動機能獲得歴については，上田分類の各レベルを獲得した年齢をみると，特異な眼所見無のIII・IV型群が最も早く，I型群，眼底に“丸い病巣”有りの群の順であった。“丸い病巣”を示す症例の運動機能は悪い傾向があることが示唆されたが，例数が少ないため有意差はなかった。

III. MEB, Walker-Warburg 症候群と FCMD の眼所見の比較検討結果（表5）:

文献から判明した MEB, Walker-Warburg 症候群の眼所見と今回得られた FCMD のそれを比較したところ表5のような結果であった。MEB[1)2)] の特徴は視力障害，緑内障であり，眼底所見はそれに基く2次的なものと述べられている。また Walker-Warburg 症候群[5)] では角膜混濁，虹彩の異常，前房の異常，小眼球症，網膜剝離が特徴的所見といわれている。これに対し FCMD では眼底の“丸い病巣”，眼振が主な所見であり，緑内障，虹彩の異常，前房の異常，小眼球症などは認められておらず，この3者間の眼症状はやや質が異なっていた。

考　案

MEB, cerebro-oculo-muscular 症候群あるいは Walke-Warburg 症候群はいずれも脳・筋・眼症状を有しており，FCMD における眼症状が注目される。

Helsinki から Santavuori ら[1)], Raitta ら[2)] は，先天性筋ジストロフィー症と精神発達遅延，シャント術を必要としない程度の水頭症，脳波異常と眼の異常（眼振や眼球運動障害を伴う重度の視力障害，前房の奇形による先天性緑内障・白内障・網膜の異常）を呈する例を“muscle, eye and brain disease”として報告した。

表5　Santavuori 病, Walker-Warburg 症候群の眼症状と FCMD のそれとの比較

	Santavuori		Walker-Warburg		FCMD			
					I 型		III・IV型	
	対象例数	陽性率 %	対象例数	陽性率 %	対象例数	陽性率 %	対象例数	陽性率 %
視力障害	13	100%						
異常眼球運動	10	90*			32	9	6	33
先天性強度近視	14	71 } 100			13	8 } 54	3	0
〃 軽度近視	14	29			13	46	3	100
遠視					13	14	3	0
角膜混濁			19	63	32	0	6	0
虹彩の異常			19	68	32	0	6	0
前房の異常			10	52	32	0	6	0
緑内障	11	73					6	0
白内障	10	20*	12	63	32	6	6	17
硝子体遺残			19	37	32	0	6	0
小眼球症			11	58	32	0	6	0
眼底 視神経蒼白	10	70	19	32	32	3(17)	6	
視神経乳頭欠損			19	26	32	0	6	0
網膜形成不全	10	90	19	42	32	15**	6	0
網膜剝離			19	63	32	0	6	0

* Raitta. et al (1978)　　**網膜の“丸い病巣”

Santavuori の報告[1]は抄録のみで，その脳病理所見の詳細は不明であるが，常染色体劣性遺伝が推測されている。この疾患の眼所見の最も本質的なものは脳の発達障害に基づく中枢性の眼振と眼球運動協調障害と発生異常による眼の構造異常であり，前房の奇形による緑内障が重要である[2]。白内障は2例のみで認められている。

2番目には，米国により報告された[3] Cerebro-oculo-muscular 症候群——臨床的には奇形様顔貌，反射消失と筋緊張低下，発育障害，眼症状を呈し，予後不良で1歳未満に死亡する。水頭症と無脳回を呈し，筋はジストロフィー症所見を呈する。脳病理所見では，嗅球・脳梁・前交連・小脳虫部が無形成であり，他に小脳の小多脳回・皮質の無脳回（小多脳回もあり）——である。彼らは本症を FCMD の重症な一亜型と提唱している。一方脳と眼病変が Dambska のそれとほぼ一致する Walker-Warburg 症候群の筋病理を検討し，ジストロフィー症様の所見を認めたという報告[6]がある。この Dambska の報告疾患は，Walker-Warburg 症候群とほぼ一致すると考えられる。Walker-Warburg 症候群の眼の異常は，むしろ小眼球症，角膜混濁，前房の形成不全である[5]。

これに対し FCMD では，以上検討の結果その注目すべき眼所見はむしろ網膜の発生異常と思われるような眼底変化，視神経萎縮および眼振であり，緑内障や小眼球症，角膜混濁などは認めなかった。今回我々が報告した眼所見のデーターの一部[10] や review[9] は既に報告済みであるが，このやや特異的と思われる眼底の“丸い病巣”と同じであろうと推測される所見については，千々岩らの症例[11,12]では不正形の網脈絡膜萎縮巣として，三島ら[13]の症例では gyrate atrophy として報告されている。我々の経験例では“丸い病巣”は FCMD の I 型のみに認められたが，三島ら[13]の症例は歩行・立ち上がり可能で（Gowers 徴候を示すと記されている）IIIないしIV型と思われ，また興味深い。文献的に見ても[10~14] FCMD では緑内障の報告はない。MEB では網膜・脈絡膜の異常はむしろ緑内障や近視に伴う二次的変化と考えられ，FCMD の眼所見とは本質がやや異なる。三島らの例[13]が左眼で眼球陥没，眼球癆，網膜剝離を示すと述べられており，Walker-Warburg 症候群の特徴的眼の異常である小眼球症・網膜剝離との関連が問題となるが，少なくとも FCMD における眼の異常の発生過程と Walker-Warburg 症候群のそれとは異なる可能性が強いと思われた。FCMD では，その注目すべき眼所見はむしろ網膜の発生異常と思われるような眼底変化，視神経萎縮であり，緑内障の報告はない。MEB では網膜・脈絡膜の異常はむしろ緑内障や近視に伴う二次的変化と考えており，FCMD とは眼所見の本質がやや異なる。

結　語

1．FCMD I 型32例，III・IV型6例の眼所につき検討した。I 型では特異な眼所見として眼振が4例13%に，眼底の周辺部の丸い病巣が5例15.6%，視神経萎縮が1例3.2%に認められた。また強度近視が1例あり，屈折について検討した I 型14例，III・IV型2例の全例で近視または遠視など屈折の異常が認められた。

2．特異的眼所見を呈した例と眼科的正常例において臨床の比較検討を行なった所，眼底異常を有する例の方がやや重症な傾向があった。

3．MEB や Walker-Warburg 症候群と FCMD の眼異常所見の発生頻度などを比較検討したが，前2者で高率に発現するといわれている所見は FCMD では特に得られなかった。

文　献

1）Santavuori P, Leisti J, et al: Muscle, eye and brain disease: A new syndrome. Neuropadiatrie 8 (Supplement) 553, 1977

2）Raitta C, Lamminen M, et al: Ophthalmological findings in a new syndrome with muscle, eye and brain involvement. Acta Ophthalmol, **56**; 465, 1978

3）Dambska M, Wisniewski K, et al: Cerebro-oculo-muscular syndrome: a variant of Fukuyama congenital cerebromuscular dystrophy. Clin Neuropathol, **1**; 93, 1982

4) Walker AE: Lissencephaly. Arch Neurol Psychiatry, **48**; 13, 1942
5) Bordarier C, Aicardi J, et al: Congenital hydrocephalus and eye abnormalities with severe developmental brain defects: Warburg's syndrome. Ann Neurol, **16**; 61, 1984
6) 高田邦安，高島幸男ら：Walker-Warburg 症候群は福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の重症型か？ 脳と発達，**17**; 269, 1985
7) Fukuyama Y, Osawa M, et al: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-Clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev., **3**; 1, 1981
8) 大沢真木子，鈴木陽子ら：先天型進行性筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝・臨床・病理，神経研究の進歩，**24**; 702, 1980
9) 大沢真木子，福山幸夫：進行性筋ジストロフィー症，日本小児神経学会卒後教育委員会編，小児神経学の進歩第12集，東京：診断と治療社，1983
10) 提 篤子，亀山和子ら：福山型先天性筋ジストロフィー症の眼底変化について．眼科臨床医報，**77**; 1438, 1983
11) 千々岩妙子，西村みえ子ら：先天性筋ジストロフィー症（福山型）の眼所見—2症例についての検討—．臨眼，**36**; 21, 1982
12) Chijiiwa T, Nishimura M, et al: Ocular manifestations of congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). Annals of Ophthalmology, **15**; 921, 1983
13) Mishima H, Hirata H, et al: A Fukuyama type of congenital muscular dystrophy associated with atypical gyrate atrophy of the choroid and retina. A case report. Acta Ophthalmologica, **63**; 155, 1985
14) Honda Y, Yoshioka M: Ophthalmological findings of muscular dystrophies: A survey of 53 cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, **15**; 236, 1978

先天性筋ジストロフィー症の中枢神経系障害，特に非福山型の症例について

班　員　吉岡三恵子
神戸市立中央市民病院小児科

研究協力者　板垣泰子
国立療養所宇多野病院小児科

中野省三，片岡健吉
奥野武彦
京都大学小児科

黒木茂一，水江日出成
神戸市立中央市民病院小児科

要　旨

先天性筋ジストロフィー症と診断される症例の中で，血清 CPK の上昇や知能障害がない点から，Zellweger 等の重症型に属すると考えられる三症例について，中枢神経系を含め臨床的検討を行った。症例は男2名，女1名で，生下時から筋緊張低下及び関節拘縮が3例中2例にあり，筋萎縮は乳児早期から全例に認められた。運動発達は全例で遅延し，2例では関節拘縮の進展が早く，経過は進行性，他の1例では非進行性であった。痙攣はなく，家族歴でも血族結婚，家系内発症はない。血清 CPK は正常ないし軽度上昇，筋電図では2例で筋原性変化を認めた。知能は2例で正常，1例で軽度の遅滞があった。頭部 CT では1例に大脳白質の高度のびまん性低吸収域を認めた。Zellweger の重症型に福山型に多い白質低吸収域を認めたことは，この型についても今後，福山型との異同が問題にされるべきと考えた。

目　的

先天性筋ジストロフィー症（以下，CMD と略）という疾患名は，生下時又は乳児早期から筋緊張低下及び筋力低下を示し，筋生検で筋ジストロフィーに類似の高度の病理所見を認める一群の乳児に対して広く用いられている[1]。欧米では Batten[2] の報告以来，CMD という疾患名のもとに数多くの報告があるが，その臨床像は多種多様であり，疾患概念に関しては未だ議論の多い所である。我国においては福山型が一疾患単位として確立されているが，その病像は欧米でいう CMD とはかなり異っている[3]。福山等[4] は本研究班において，昭和52年1月から57年12月末までに全国大学病院小児科および国立療養所を受診した CMD 患者のアンケート調査を行い，福山型277例，その他の型52例，病型未確認例15例，病型不明16例の計360例を集めている。これによると我国の CMD は福山型とそれ以外の型の割合が約3対1となり，我国の CMD の内の約25％は福山型以外であると考えられる。しかし，福山型以外の CMD に関する報告は，埜中等[5,6] 及び三嶋等[7] の他には数少なく，多くの症例については病型についての確定診断がつけられていない。我々は最近，Zellweger 等[8] のいう重症型に属すると考えられる症例を経験したので報告する。

方　法

最近8年間に神戸市立中央市民病院小児科，

京大及び国立療養所宇多野病院小児科を受診した患者の中に，CMD の定義を満足させ，且つ血清 CPK の上昇がないか，ごくわずかであり，知能障害が明らかでない点から，福山型とは区別される3症例があった。これらの症例について，家族歴・現病歴の聴取，神経学的検査，筋電図・心電図・胸部X線・脳波・頭部 CT の検査，筋肉酵素を中心とした血液生化学的検査及び生検筋又は剖検筋の病理学的検査を行った。筋肉の部位については，症例3では既に板垣ら[9]が報告しているように，剖検時に上腕二頭筋，肋間筋，腕橈骨筋，腓腹筋，横隔膜において検索し，症例1及び2では夫々右及び左の大腿四頭筋の生検筋について調べた。

結　果

三症例の個人歴について述べてみると，妊娠期間中は症例2の母親が蛋白尿を認めた他は他の2例の母親には著変なかった。胎動も三症例において，他の兄弟の時と比し特に弱いとは思われなかったという。いずれの例も満期安産で出生したが，症例2と3では臍帯てん絡があり，症例3では仮死も認められた。生下時体重はいずれも正常範囲内であったが，新生児期については症例1で哺乳微弱が認められた。3症例の臨床的特徴は表1に示す通りである。男2名，女1名で，生下時より筋緊張低下及び関節拘縮が2名に認められ，先天性多発性関節拘縮症の病像を示している。この2例ではその後，関節拘縮が次第に他の関節にも拡がっているが，他の1例は2才8カ月の現在も関節拘縮を認めていない。しかしこの例を含め全例に筋萎縮は著明で，乳児早期より既に明らかとなっている。仮性肥大は全例になく，脊柱側彎は2例に存在していた。運動発達は全例で遅延し，症例1では1才頃には出来ていた寝返りが8才頃には不可能となり，症例3においても一旦獲得した歩行能力を6才で失っている。以上の2例では全体としての経過は進行性と考えられたが，他の例は非進行性と思われる。痙攣の既往は全例になく，家族歴においても血族結婚，神経筋疾患の家系内での発症は認められていない。症例1の現症を図1に示す。筋萎縮は全身に著明で，近位部，遠位部で差を認めず，顔面筋罹患を伴う。関節拘縮は全身に高度であるが，可動域では2－3程度の筋力があり，自発運動は可能であった。眼球運動は正常で，眼瞼下垂はなかったが，顔は細長く，高口蓋を示

表1　Clinical Findings of 3 Cases of SCMD

	1 (R.M.)	2 (T.Y.)	3 (M.Y.)
Age at biopsy or necropsy	9y6m	2y7m	15y
Sex	M	M	F
Hypotonia since birth	+	−	+
Contractures since birth	+	−	+
Contractures appearing later	+	−	+
Muscular atrophy	++	+	++
Pseudohypertrophy	−	−	−
Scoliosis	+	−	+
Motor Development			
Head control	9m	3m	3m
Sat	9m	6m	
Stood	−	23m	60m
Walked with support	−	17m	
Walked without support	−	17m	36m
Convulsion	−	−	−
Family history	−	−	−
Course	Progressed	Stationary	Progressed

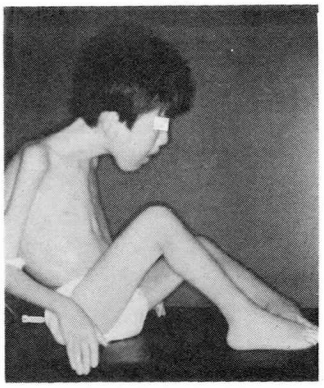


図1　症例1の全身像
全身のびまん性筋萎縮と
関節拘縮を示す。

し，鳩胸を認める等，異形症を示した。同様の所見は症例2においても認められた。主な検査成績を表2に示す。血清 CPK 値は症例2で軽度の上昇を認める他はすべて正常範囲内であった。しかし，現在正常値を示す症例1及び3においても，幼少期には軽度の上昇を示しており，年令と共に次第に低下し，正常化する傾向を示している。筋電図は2症例において，多相性，低電位を主体とする筋原性変化を呈し，運動神経伝導速度は症例1において，3才5カ月及び9才6カ月の2回の検査で，共に軽度低下していた。眼底は検査した2症例において異常なく，知能検査では症例2においてのみ，軽度の遅滞を認めた。脳波は2例で正常，頭部 CT では症例1において，大脳白質に高度のびまん性低吸収域を認めた（図2）。

生検又は剖検による筋の病理学的検査では全例に筋線維の大小不同，中心核及び壊死を認め

表2　Laboratory Findings of 3 Cases of SCMD

	1 (R.M.)	2 (T.Y.)	3 (M.Y.)
Serum CPK (15～140 IU/L)	32	199	42
EMG	Myopathic	N	Myopathic
MCV	low	N	N
Fundus oculi	N	N	n. d.
IQ (WISC) or DQ	95	78	93
EEG	N	n. d.	N
Cranial CT	diffuse low density in the white matter	N	n. d.

key : N＝Normal,　n. d.＝not done

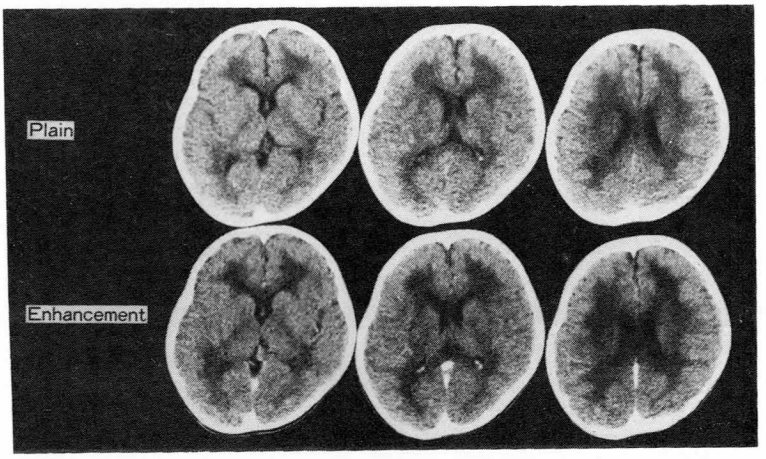


図2　症例1の頭部 CT 像
大脳白質に高度のびまん性低吸収域を認める。
Enhancement は受けていない。

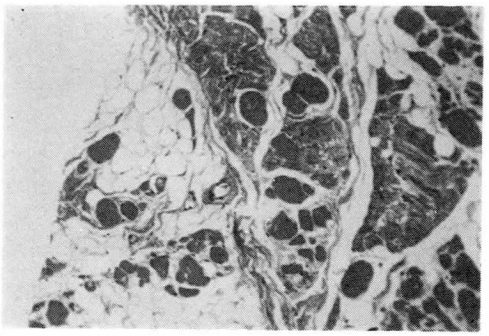


図3　症例1の右大腿四頭筋の生検像。筋線維の大小不同，中心核及び壊死が認められる。perimysium, endomysium への結合織の増殖がみられ，脂肪織化も高度である。 HE 染色×100

たが，phagocytosis は症例3の上腕二頭筋，肋間筋でわずかにあった程度である。再生像は症例2において多数認められたが，症例1，3ではほとんどなかった。3例とも横紋は比較的よく保たれていたが，基本構築の乱れが目立つ部位では消失していた。全症例において，perimysium, endomysium への結合織の増殖が認められ，筋一次束の破壊は軽度（症例2）から高度（症例1）なものまであったが，症例3では採取筋によりかなりの差がみられた。脂肪織化は症例1，3において，全体にかなり高度であったが，細胞浸潤はどの症例にも認められなかった。図3 に症例1の組織像を示す。

考　察

ここに述べた3症例は生下時又は乳児早期に筋緊張低下及び筋力低下を示し，組織学的には筋ジストロフィーに類似の所見を呈しており，CMD と診断される。しかし，福山型 CMD とは異り，血清 CPK 値の上昇はあっても極く軽度にとどまり，知能障害もほとんど認められていない。これらの点から，これら3症例は Zellweger 等のいう重症型に最も近いものと考えられる。3症例の内2例は先天性多発性関節拘縮症の像を呈し，1例は一時期歩行能力を獲得してはいるものの，関節拘縮の進展と共に歩行も不能となり，全体の経過からみれば緩徐進行性である。Zellweger の重症型は，知能障害や痙攣といった中枢神経症状のないことから，これまで中枢神経系障害については余り注目されていない。しかし，今回我々は重症型の3症例の内1例に，大脳白質のびまん性低吸収域を認めた。同様の所見は Nogen[10] 及び Egger 等[11]が，やはり重症型と考えられる症例においてすでに報告している。Egger 等の症例の中にはこの低吸収域が年令と共に進行しているものもあり，剖検ではこの部分に小脱髄巣を広範囲に認めている。更に大脳の一部及び小脳に小多脳回を認めており，福山型の脳との類似性を伺わせる所もある。一方，Nogen の報告した姉妹例では，白質低吸収域は年令と共に変化していない。我々が以前，福山型の19症例について，頭部 CT 所見の経過観察を行った所では，白質低吸収域は年令と共にむしろ軽減していく傾向がみられた[12]。この点，Egger 等の報告と異っているが，症例を増して重症型についても更に検討する必要があると考えられる。

最近，福山型の疾病分類学に関し，フィンランドから報告例のある Santavuori 病[13]や米国からの報告がある Cerebro-oculo-muscular 症候群（Dambska[14]）や Walker-Warburg 症候群[15]と福山型との異同が論じられている。今回我々が報告した重症型についても，その頭部 CT 所見に異常を認めるもののあることから，福山型との異同が問題にされるべきと考えられる。今後，我国における福山型以外の CMD について，その病型分類を明らかにするとともに，中枢神経系についても詳細に検討し，福山型との異同を明らかにすべきと考える。

ま と め

Zellweger の重症型に属する3症例について，中枢神経系を含め臨床的検討を行った。頭部 CT で1例に福山型に多い大脳白質低吸収域を認めたことから，この重症型についても今後，福山型との異同が問題にされるべきと考えた。

文　献

1）Dubowitz V: Congenital muscular dystrophy. in Muscle disorders in childhood, ed. Dubowitz V, p. 59, 1978. W. B. Saunders, London

2) Batten FE: Three cases of myopathy, infantile type. Brain, **26**; 147, 1903
3) Fukuyama Y, Haruna H et al: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Paediatr Univ Tokyo, **4**; 5, 1960
4) 福山幸夫，西谷　裕ら：先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究．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，p. 92
5) 埜中征哉，三池輝久ら：先天性筋ジストロフィー症（良性型）の一例．脳と発達，**4**; 316, 1972
6) 埜中征哉，上野留夫ら：Ullrich 型先天性筋ジストロフィー（Kongenitale, atonisch-sklerotische Muskeldystrophie）の臨床的及び筋組織学的検討．脳と発達，**6**; 48, 1974
7) 三嶋一弘，三吉野産治ら：Ullrich 型先天性筋ジストロフィー症（Die Kongenitale atonisch-sklerotische Muskeldystrophie）の1剖検例について．脳と発達，**5**; 530, 1973
8) Zellweger H, Afifi A et al: Severe congenital muscular dystrophy. Amer J Dis Child, **114**; 591, 1967
9) 板垣泰子，坂本吉正ら：多発性関節拘縮を示す先天性筋ジストロフィー症（重症型）の剖検例．臨床神経，**22**; 896, 1982
10) Nogen AG: Congenital muscle disease and abnormal findings on computerized tomography. Develop Med Child Neurol, **22**; 658, 1980
11) Egger J, Kendall BE et al: Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophies. Develop Med Child Neurol, **25**; 32, 1983
12) Yoshioka M, Okuno T et al: Congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). Repeated CT studies in 19 children. Comput Tomogr, **5**; 81, 1981
13) Santavuori P, Leisti J et al: Muscle, eye and brain disease: A new syndrome. Docum Ophthal Proc Series, **17**; 393, 1978
14) Dambska M, Wisniewski K et al: Cerebro-oculo-muscular syndrome: a variant of Fukuyama congenital cerebromuscular dystrophy. Clin Neuropath, **1**; 93, 1982
15) Bordarier C, Aicardi J et al: Congenital hydrocephalus and eye abnormalities with severe developmental brain defects: Warburg's syndrome. Ann Neurol, **16**; 60, 1984

福山型先天性筋ジストロフィー症

——延髄以下における錐体路の走行と それに関連した脊髄の形態について——

班　員　中野今治
国立療養所下志津病院神経内科

研究協力者　後藤　順
国立療養所下志津病院神経内科

栗崎博司
国立療養所東京病院神経内科

岩田　誠
東京大学脳研神経内科

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の4剖検例で錐体交叉の有無に着目して延髄以下の皮質脊髄路の走行と脊髄の形態について検索した。1例では橋下部および延髄下部の連続標本を作製した。錐体路と見なされる線維束は2例では延髄の正常に近い部位に認められた。他の1例では両側の錐体路が，もう1例では一側が主として深部の下オリーブ核門近傍に存在した。後2者では下方に追跡しても錐体交叉が見られず，錐体路はそのまま厚い前索へと移行した。側索は薄く，頸髄ではそこに周辺部からの陥凹が認められた。その陥凹は前2者にも存在した。前2者のうち1例では錐体交叉を認めたが，その線維束は通常よりも遙かに少なかった。他の1例では頸髄前索の厚さに明らかな左右差が有り，一部は交叉している事を示していた。以上より，1）FCMD では錐体交叉を欠くばあいがあり，2）交叉してもその程度は弱いことが予想された。

はじめに

福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の中枢神経病変としては大脳，小脳の小多脳回と錐体路の走行異常とが良く知られている。小多脳回については詳しく研究され，報告も少なくないが[1~6]，錐体路の走行異常に関してはこれまでのところ詳細な検索はなされていない。今回，我々は FCMD の4剖検例において延髄と脊髄での錐体路の走行とそれに関連した脊髄の形態について検索したので報告する。

症例と方法

症例は臨床的にも病理学的にも FCMD と診

図1　対照例の椎体交叉。
下部 Goll 核のレヴェルで大量の線維が交叉している。
KB 染色，×2

断された4例（症例1＝12歳男，症例2＝12歳女，症例3＝14歳男，症例4＝19歳男）である。症例3，4の大脳皮質病変については以前に報告されている[4]。

それぞれの症例の脳脊髄の各部分からブロックを切り出し，HE，LFB-PAS，KB その他の染色標本を作製した。症例1は以下に述べるように特に詳細に検索した。まず，延髄から頸髄上部にかけて連続的にブロックを作製し，多数の標本を検索した。その検索の後，錐体交叉の高さに相当すると思われる延髄下部（図1）の2ブロックを厚さ10ミクロンで連続的に薄切し10枚目毎に LFB-PAS 染色を施して観察した。橋の高さでの交叉の有無を検索するため橋下部の1ブロックでも同様にして連続切片を作製した。

結　果

4例全例で大脳と小脳に小多脳回が認められた。症例1では左大脳半球前頭葉白質の相当広範な部分に軟化巣を認めたが，大脳脚には淡明化は無く，皮質脊髄路は保持されていた。

症例1で，延髄の錐体路と思われる線維束は左右とも主として深部の，下オリーブ核門の間に位置していた（図2A）。症例3では，一側は同様に下オリーブ核門の部分に在り，他側は

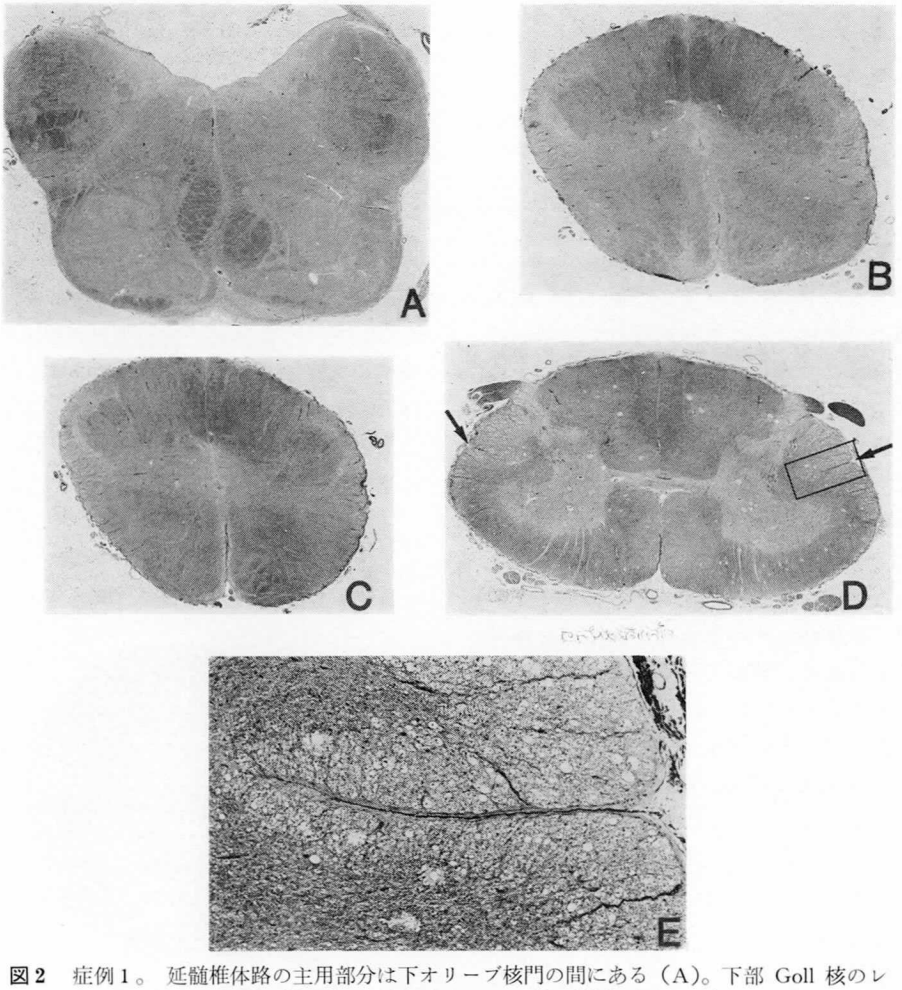


図2　症例1。延髄椎体路の主用部分は下オリーブ核門の間にある（A）。下部 Goll 核のレヴェル（B，C）でも椎体交叉は認められない。第6頸髄（D）の前索は左右とも厚く側索は小さい。側索には陥凹が見られる（矢印）。この陥凹に沿って後脊髄小脳路の線維束が深く入り込んでいる。E：Dの枠の部分を拡大したもの。
A，B，C，D：LFB-PAS 染色，E：Bodian，A，B，C：×2.4，D：×2.6，E：×40

下オリーブ核腹側でほぼ正常の部位に存在した（図３Ａ）。症例２（図４Ａ），症例４（図５Ａ）では錐体路は左右とも延髄の正常に近い部位に存在した。この場合，正常に見られるような延髄錐体の腹方への張り出しは殆ど無く，偏平になっていた。

症例間に差は有るものの延髄錐体路と考えられる部分の断面積は正常よりも小さいように見えた。症例３で，下オリーブ核の腹側に存在する側の錐体路などは特にその感が強かった。正常の延髄錐体路は，複数の線維束が密に集合してできている。しかし，今回検索した FCMD 例の中にはそれを形成する線維束が互いに離れておりその間には弓状核（Nucleus arcuatus）が割り込んでいる場合もみられた（図３Ａ，４Ａ）。

症例１と３では錐体路を下方に追跡して，錐体路が交叉する下部 Goll 核のレヴェルに達しても錐体交叉は認められなかった（図２Ｂ，Ｃ，図３Ｃ，Ｄ，Ｅ）。更に下方に追って行くと，

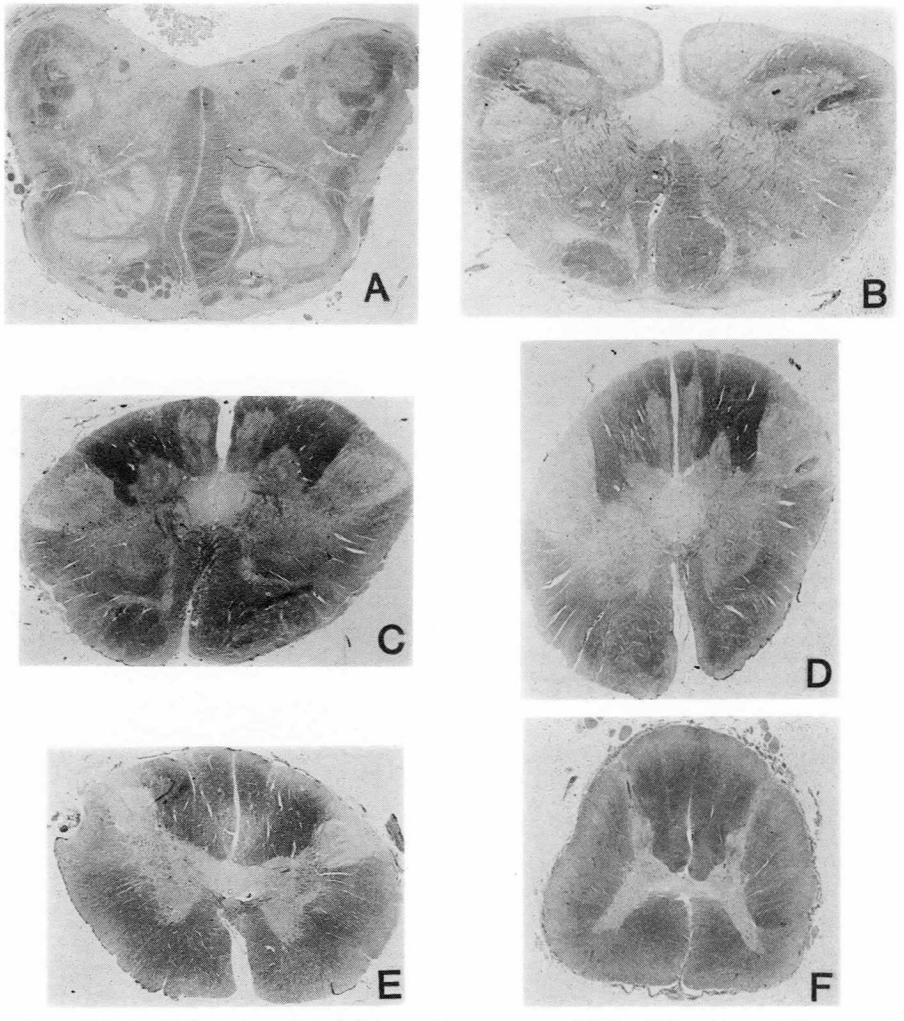


図３　症例３：延髄（Ａ）の錐体線維束は一側ではオリーブ核門の部位に在り，他側ではほぼ正常に近い所に位置する。この側の錐体路の断面は正常より小さく見える。すこし下のレヴェル（Ｂ）でもこの関係は殆ど変わらない。中部 Goll 核（Ｃ）および下部 Goll 核（Ｄ）のレヴェルおよびその直下の頸髄レヴェル（Ｅ）においても錐体交叉は認められない（Ｅにおいては極く少量の線維が交叉しているのが見られる）。胸髄（Ｆ）では前索が厚く側索が薄く，胸髄の断面は独特の形状を呈している。
LFB-PAS,　Ａ：×1.5,　Ｂ，Ｃ：×2.1,　Ｄ，Ｅ：×2.3,　Ｆ：×2.6

錐体路の線維束はそのまま頸髄前索へと移行した（図２B，C，図３D，E）。頸髄や胸髄の前索は厚く，側索の錐体側索路が走るべき部分は小さく薄くなっていた（図２D，３F）。

頸髄の側索には，血管を伴って辺縁部から入り込むスリット状の陥凹が存在し，症例１において目立っていた（図２D）。これは通常は見られない構造である。この陥凹は数髄節にわたっており，上下に長い溝をなしているものと考えられた。頸髄側索の辺縁部は厚い髄鞘を有する太い軸索から成る後脊髄小脳路が走っている。この上行路の線維束がこの陥凹に沿って，あたかも押し込まれるように側索深部に入りこんでいた（図２D）。厚い髄鞘が artifact としてほどけ，空隙を形成したため，髄鞘染色ではこの部分は一見変性しているかのように淡明に見えた。このことを念頭に置いて，症例１で錐体路が走るべき頸髄側索の部分を見ると，ここには後脊髄小脳路以外の線維が非常に少ないことが分かる。胸髄の断面も正常とは異なった形状を呈していた（図３D）。

症例３では，延髄を下方に辿ると Goll 核の

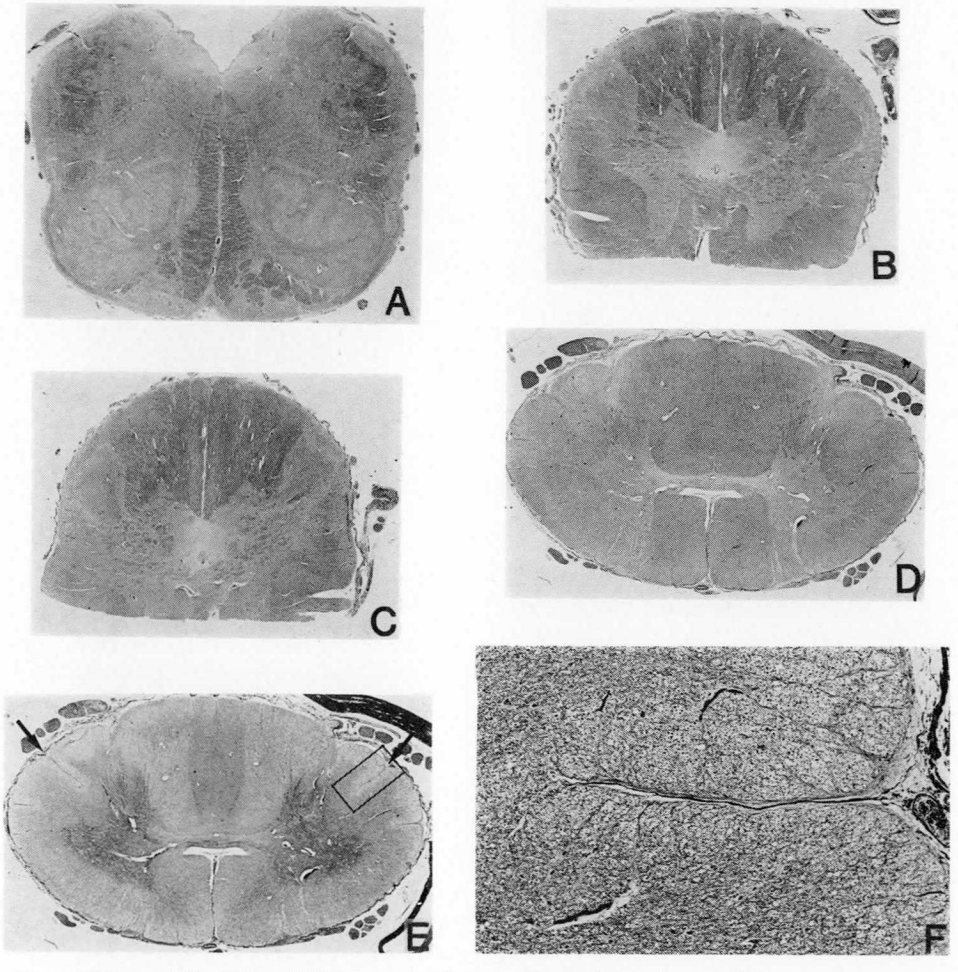


図４　症例２：延髄（A）の錐体路はほぼ正常に近い所に位置するが，その線維束はバラバラに走っている。その断面積の全体は正常より可成り小さいように見える。標本の腹側部分が切れているが，下部 Goll 核の二つのレヴェル（B，C）では交叉線維が認められる。しかし，この交叉線維の量は対照に比べて遙かに少ない。頸髄（D）では前索が厚く，側索には陥凹（矢印）が在る。鍍銀染色（E）で見るとこの陥凹に沿って後脊髄小脳路の線維が入り込んでいるのが良く分かる。　F：Eの枠の部分を拡大したもの。
A, B, C, D: LFB-PAS,　E, F: Bodian,　A: ×1.6,　B, C, D, E: ×2.3,　F: ×40.

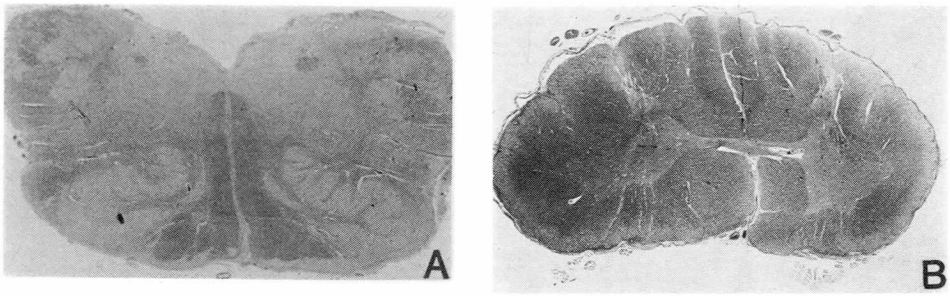


図5　症例4：延髄（A）の錐体路はほぼ正常の位置に在り，しかもその線維束は比較的密に集まっている。しかし，それでも正常に見られるような延髄錐体の腹方への張り出しは明らかではない。頸髄（B）の前索は左右とも厚いが，特に一側の厚さが目立つ。これと反対側の側索は薄く，陥凹が認められる。もう一方の側索にも多少浅いが陥凹が見られる。本例では下部 Goll 核レヴェルの標本は検索出来なかった。　A：KB，×1.8，　B：HE，×2.3.

レヴェルで錐体路の交叉線維が認められたが，その量は通常のものより遙かに少なかった（図4B，C）。実際，頸髄では前索は厚く，錐体路が走るべき側索の部分には上述したような辺縁部からのスリット状の陥凹が認められた（図4D，E）。この場合にも，やはりこの陥凹に沿って後脊髄小脳路の線維束が入りこんでおり，このことは鍍銀軸索染色で明らかに確認出来た（図4D，E）。

症例4では下部 Goll 核のレヴェルの標本が無く，錐体交叉の有無の確認は出来なかった。しかし，頸髄では左右の前索が通常よりも厚く，特に一側は異様に厚くなっていた。この異様に厚い前索と反対側の側索は薄く，しかもそこにはスリット状の陥凹が存在した（図5D）。これよりは浅いが，もう一方の側の側索にも陥凹が認められた。

考　察

錐体路の線維束は通常延髄の下部で交叉することは良く知られている。しかし，交叉の割合は個人差が強く，その90％が非交叉という場合もある[7,8]。非交叉線維が多い場合には必然的に前索は厚くなり側索は薄くなって，脊髄は特徴的な形を呈するようになる。

また，錐体側索路の線維が少ない時には頸髄側索に辺縁部からスリット状の陥凹が存在する[7]。そして，この陥凹に沿って後脊髄小脳路の線維束が深部に入り込んで上下に走っている。亀山らの症例でも錐体側索路の線維が少ない場合には頸髄側索に陥凹が存在している。今回検索した FCMD の4例では程度の差はあれ，頸髄にこの陥凹が観察された。したがって，もし上記の Flechsig の観察の逆，即ち頸髄側索に上述の様な陥凹が在れば錐体側索路の線維束は少ないということが成り立つならば，錐体交叉の見られた症例2や交叉の有無を確認出来なかった症例4においても，錐体側索路を走る線維つまり交叉線維は多くはないと考えられる。このことが FCMD で報告されている側索の低形成[6]の一因をなしているのであろう。

では錐体路はどのレヴェルで交叉するのか？一つの可能性は Mestrom[9] が脳卒中の1例で示唆したように延髄より上，即ち橋の高さである。症例1では橋のブロックを多数作り，かつ橋下部のブロックでは連続切片を作製して検索したが明らかな交叉は確認出来なかった。他の3例でも同様であった。しかし，橋底部の横走線維と紛らわしい形で交叉している可能性はまだ否定できない。

もう一つは，錐体前索路一般について言われるように脊髄を下降しながら，脊髄前交連を介して徐々に交叉して行く可能性である。今後検討すべきことと思われる。

しかし，錐体前索路は同側性に終わるとの考えもある。非交叉線維が20％を越える場合には同側性片麻痺を生ずることが多いとの報告[8]が有り，FCMD 患者が何らかの原因で片麻痺を起こした場合にそれが同側性であるか否か興味のあるところである。

次に，錐体側索路の線維が少ない時，何故頸髄にこのような陥凹が生ずるのか？これについては全く分かっていない。著者らの検索した範囲ではこの陥凹については Flechsig 以後，錐体側索路の線維量との関係で記載しているのは Verhaart et al[10] のみであり，彼らはこれを dorsolateral accessory sulcus と呼んでいる。彼らも，この sulcus の存在は錐体路の交叉線維が少ないことを示すものと考えている。

ヒトの錐体交叉欠如例の報告は稀であり，著者らの知る限りでは現在までに6例を数えるのみである[10~13]。このうち Zenner の症例[11] は大脳のグリオサルコーマと同側の片麻痺を起こした例であるが病理学的な検索は十分ではない。錐体交叉を欠く疾患として最も多く報告されているのは encephalocele である[10]。Verhaart et al は encephalocele に生ずる錐体交叉欠損の機序について発生学的な見地から説明を試みている[10]がその根拠は薄弱である。

何れにしても，それぞれ脳の奇形を有する FCMD と encephalocele において錐体交叉を欠く場合が少なくないということは，非交叉の機序を解明する上での一助になるものと思われる。

文　献

1) Murakami T, Konishi Y et al: Congenital muscular dystrophy associated with micropolygyria—Report of two cases. Acta Pathol Jpn, **25**; 599, 1975

2) Kamoshita S, Konishi Y et al: Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. Arch Neurol, **33**; 513, 1976

3) 小笠原嘉祐，伊藤勝三ら：先天性筋ジストロフィー症に合併した大脳，小脳の小多脳回（Mikropolygyrie）について。脳と神経，**28**; 451, 1976

4) 飯田政雄，岩田　誠ら：福山型先天性筋ジストロフィー症の脳病変の成り立ちについての一考察。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。p. 385, 1980

5) Takada K, Nakamura H et al: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). J Neuropathol Exp Neurol, **43**; 395, 1984

6) 佐藤順一，坂本皓哉ら：先天性筋ジストロフィー症——特に福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）について——．病理と臨床，**3**; 962, 1985

7) Flechsig P: Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen auf Grund entwickelungs-geschichtlicher Untersuchungen. Wilhelm Engelmann, Leipzig 1876, p. 265, 281

8) 亀山正邦，萬年　徹ら：錐体交叉の variation の臨床病理学的意義．臨床神経，**3**; 444, 1963

9) Mestrom LHJ: Varieties der pyramide kruising. Thesis, Amsterdam, 1911 (quoted from 10)

10) Verhaart WJC, Kramer W: The uncros sed pyramidal tract. Acta psychiat neurol scand, **27**; 181, 1952

11) Zenner P: Ein Fall von Hirngeschwulst in der linken motorischen Sphare, linkseitiger Lahmung, Abwesenheit der Pyramidenkreuzung. Neurl, Zbl, **17**; 202, 1898

12) Verhaart WJC: Case of encephalocele posterior with sagittal dissection of cerebellum. Psychit Neurol Bl, **39**; 629, 1935

13) Verhaart WJC: Intermedial encephalocele with aberrant fronto-pontine and pyramidal bundles. Psychiat Neurol Bl, **41**; 358, 1937

Ⅰ. 遺伝・疫学

C. 筋緊張性ジストロフィー

筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学

——全国アンケート調査　第1報——

班　　員　斎　田　恭　子
国立療養所宇多野病院
研究協力者　松　岡　幸　彦
名古屋大学神経内科
松　永　宗　雄
弘前大学神経内科
向　山　昌　邦
国立武蔵療養所神経センター

要　旨

日本における筋緊張性ジストロフィー症患者の分布，障害の現況，合併する他の遺伝疾患を把握する目的で，昭和60年3月～8月にかけ全国のベッド数400床以上の国公立，私立病院内科・神経内科・小児科1,600ケ所にアンケートを送り調査した。回答率は36％であった。症例は764例（男466例，女295例）で患者の年令は40～44才にピークがあり，46都道府県に分布している。近親結婚は5.2％，家系内発生は36.6％，発病年令は0～79才に及ぶ。臨床症状は90％以上の者にミオトニー，筋力低下，筋萎縮，26％に視力障害，41％に知能低下がある。障害度では14％に寝返り不可または困難，27％に平面歩行困難がある。検査では，ECG 異常41％，IgG 低値27％，耐糖能異常20％，インスリン異常23％，FSH 異常12％である。先天・幼小児発症例は42例あり，処女歩行遅延13例，知能低下35例がみられた。死亡は40～60才台にピークがあり，死因は心不全による突然死，肺炎の順であった。

目　的

筋ジス第3班の遺伝・疫学部門の中で，昨年度より筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学プロジェクトが開始され，我々は今年度より，日本における筋緊張性ジストロフィー症患者の分布，障害の現況，合併する他の遺伝疾患の有無等を把握する為，全国的なアンケートによる調査を行った。今回はその中間報告として，データの単純な集計報告を行いたい。

方　法

昭和60年3月より8月にかけて，先ず日本全国のベッド数400床以上の国公立，私立の大学及び一般病院の内科・神経内科・小児科計1,600ケ所に葉書によるアンケートを送り，過去5年間における筋緊張性ジストロフィー症患者の有無をたずねた。この第1次アンケートの回答率は，36％であった。この中で，過去に本症患者を診察した経験のある179施設，1007例に対して第2次調査として，各症例についての詳細なアンケート調査を実施した。そのうち129施設より764例についての回答を得た。第2次調査の回答率は72％であった。表1は調査に使用した筋緊張性ジストロフィー症の診断基準である。ミオトニア，筋力低下，筋萎縮の全てを持つ者を確実症例とした。調査項目は，氏名，性別，年令，住所，職業，家系内発生数と内容，近親結婚の有無，発病年令，臨床症状と徴候，障害度，検査所見，合併症，先天・幼小児

調　査　表

筋緊張性遺伝疫学プロジェクト

＊ 該当するものにはマルをし，必要事項には記入をして下さい。

1．氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　性別（男・女）　年齢（　　才）

2．住所　現住所　　都道府県　　市　M.T.S.　年　月　日生

区　　町　　番地

本籍地　　都道府県　　市

区　　町　　番地

3．職業　本人＿＿＿＿＿＿＿＿又は，保護者＿＿＿＿＿＿＿＿

4．家系内発生（　　人）

（祖父，祖母，オジ，オバ，イトコ，父，母，兄弟，子供，孫，甥，姪）

近親結婚　（有・無）

5．発病年齢　（　　才）

6．臨床症状及び徴候

1）筋緊張症状（ミオトニア）　2）筋力低下

3）筋　萎　縮　4）ミオパチー様顔貌

5）鼻　　声　6）白　内　障

7）視力障害（近視等を除く）　8）早期頭髪脱毛（若ハゲ）

9）知能低下　10）筋電図学的ミオトニア

11）Slit-lamp 検査によるレンズ白濁

7．障害度（1．可　2．難で要支持　3．不可　4．不明　のいずれかにマルをつけて下さい）

昭和　　年　　月現在

寝　返　り（1. 2. 3. 4.）	坐　位　保　持（1. 2. 3. 4.）
四　つ　這　い（1. 2. 3. 4.）	椅子から起立（1. 2. 3. 4.）
平　面　歩　行（1. 2. 3. 4.）	階　段　昇　降（1. 2. 3. 4.）
衣　服　着　脱（1. 2. 3. 4.）	手ぬぐいを絞る（1. 2. 3. 4.）
お箸で食べる（1. 2. 3. 4.）	ボタンをとめる（1. 2. 3. 4.）

8．検　査（行なっている場合はお書き下さい。）

CK　（　　，貴院における正常値　　）

心　電　図　（正常・異常・未検）

血清 IgG レベル　（低値・正常値・未検）

糖負荷テスト　（正常・異常・未検）　前　値（　　）

1時間（　　）

2時間（　　）

血清インシュリン値（正常・異常・未検）　前　値（　　）

1時間（　　）

2時間（　　）

FSH　（正常・異常・未検）

脳 CT スキャン　（正常・異常・未検）

脳　波　（正常・異常・未検）

頭蓋単純写　（正常・異常・未検）

9．合併症（本症にもとづくもの以外のもののみをお書き下さい）

遺伝性家族性疾患　（有・無・不明）

有の場合，病名＿＿＿＿＿＿＿＿

免疫異常　（有・無・不明）

具体的に＿＿＿＿＿＿＿＿

胆　石（有・無・不明）

糖尿病（有・無・不明）

10．先天一幼小児発症の場合（次のものがある場合はマルをして下さい）

1）患児妊娠・出産時

胎動微弱　　呼吸または哺乳力微弱

尖　足　　多発性関節拘縮

先天奇形　　有の場合，具体的に＿＿＿＿＿＿＿＿

母の他児周産期死亡　　母の流産　　死産

2）患児の定頸（　　才）　　処女歩行（　　才）

知　能（正常・低下・不明）

11．死亡例について

死因＿＿＿＿＿＿＿＿　年齢（　　才）

表1　診　断　基　準

① ミオトニア（筋緊張）症状
② 筋力低下
③ 筋　萎　縮
④ ミオパチー様顔貌
⑤ 鼻　　声
⑥ 白　内　障
⑦ 早期頭髪脱毛
⑧ 知能低下

確実症例とは：①，②，③ のすべてを持つ者。

疑いのある症例とは：

1．家系内（子，孫，親，兄弟姉妹，従兄弟等）に確実症例があり，かつ ④，⑤，⑥，⑦，⑧ のいずれかの徴候を一つ以上持っている者。

2．①，②，③，④ のうちいずれかの徴候を一つ以上の症状に ⑤，⑥，⑦，⑧のいずれかの徴候が併存する者。

発症例，死亡例についてである。症例は764例で，男性466名，女性295名で男女比は約1.5で男子に多くでている。不明は3名で，重複は26名であった。

結　　果

図1の如く患者の調査時の年令は男女とも40才台前半にピークがあったが10才以下の小児も約2％あった。現住所による患者分布では，46都道府県に散らばっていた。

図2は，人口や医療施設数等を考慮に入れずに単純にその分布をみたものである。黒で示された北海道，東京，愛知，大阪，兵庫に40名以上，次いで斜線で示された地方に30名以上，更に点で示された所に20名以上の集積があった。一部を除き概ね人口数に比例している傾向がみられる。

図3は患者の発症時の年令分布をみたもので，男女とも20才台，30才台にピークがみられる。しかし少数ではあるが，60才台，70才台の発症も報告されている。遺伝についての調査では，近親結婚は全症例の5.2％にみられ（あり32例，なし583例，不明149例），これは一部重複している家系も含まれていると考えられるが今回は詳しい家系図を調べていないのでデータが実際より多くでている可能性がある。家系内での患者発生は36.6％にみられた（あり422例，なし244例，不明98例）。その内訳を推量してみると，母方遺伝によると思われる者18％，76例，父方遺伝によると思われる者19.9％，84例と近似していた。また，患者の父母に発症がなく世代の飛び越しがあると思われる者は，14.2％，60例であった。

図4は患者の臨床症状及び徴候の頻度をみたものである。早期頭髪脱毛を除いては男女間で臨床症状の頻度に大きな差はみられなかった。

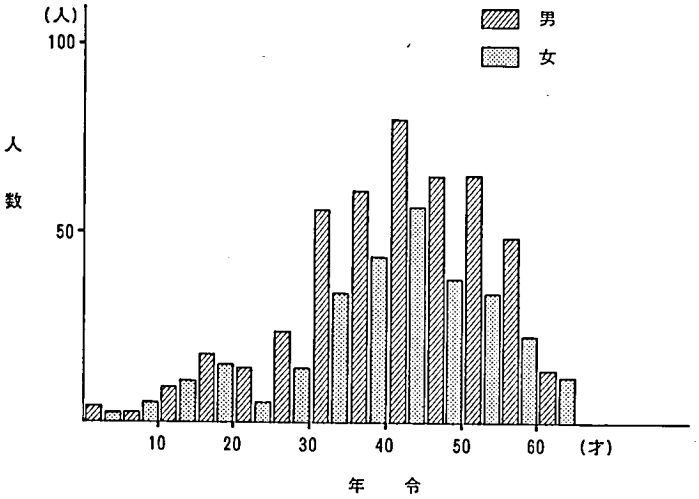


図1　調査時年令分布

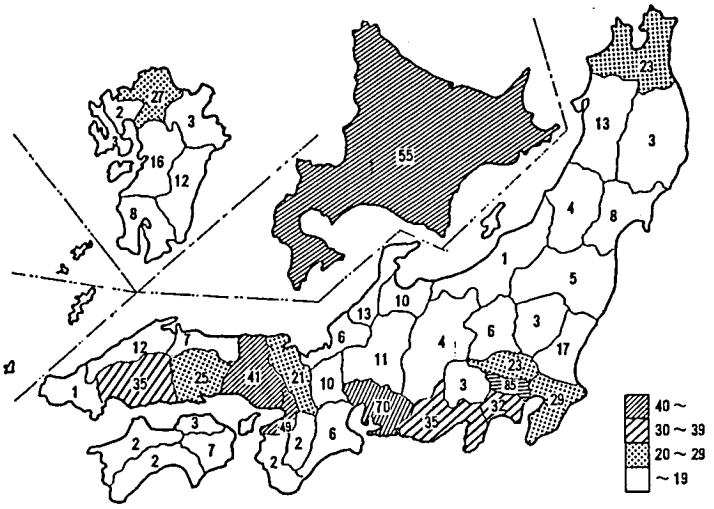


図2　疾患分布（単位：人）

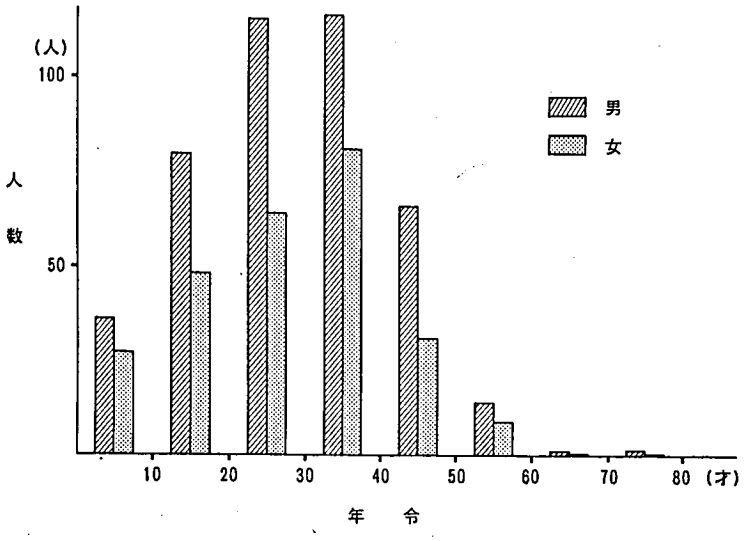


図3　発病年令

白内障が50%以上の者に，視力障害が26%に，また知能障害が41%の症例にみられることは，筋力低下による身体障害に加え，本症患者の生活の困難さを示すものと思われる。

図5は，患者の障害度を可，要支持，不可と大きく分けて調べたものである。記載なしと未検を除いた症例の14%（全症例の13%）に寝返りの不可または困難，27（22）%に平面歩行，27（25）%に階段昇降の不可または困難があった。上肢の機能では微細な日常的機能を廃絶していると思われる者が約5%にみられた。また衣服の着脱に助けを必要とする者は約25%にみられた。

次に検査についてみると（図6），CK値の上昇（正常値の2倍以上）を示す者65（57）%，ECGの異常50（41）%，IgG低値40（27）%，耐糖能異常が35（20）%，インシュリン値異常が54（28）%，FSH異常が23%，頭蓋X線異常を示す者が23%にみられた。

合併症の有無をみると，図7の如く遺伝性家

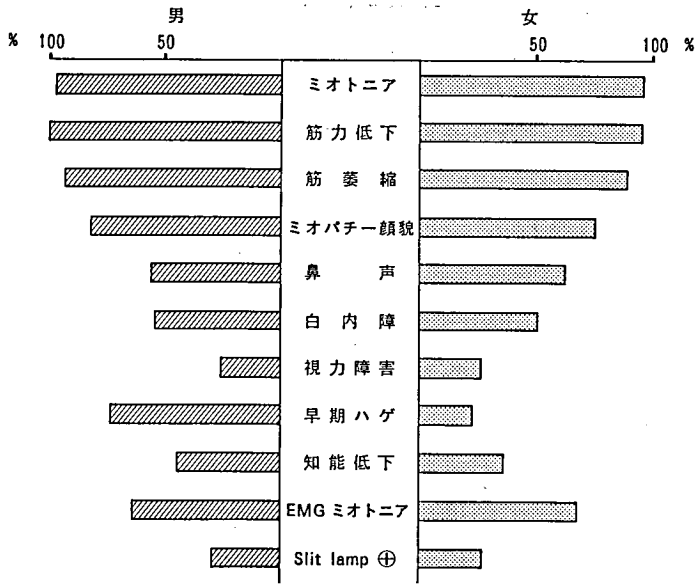


図4　臨床症状及び徴候

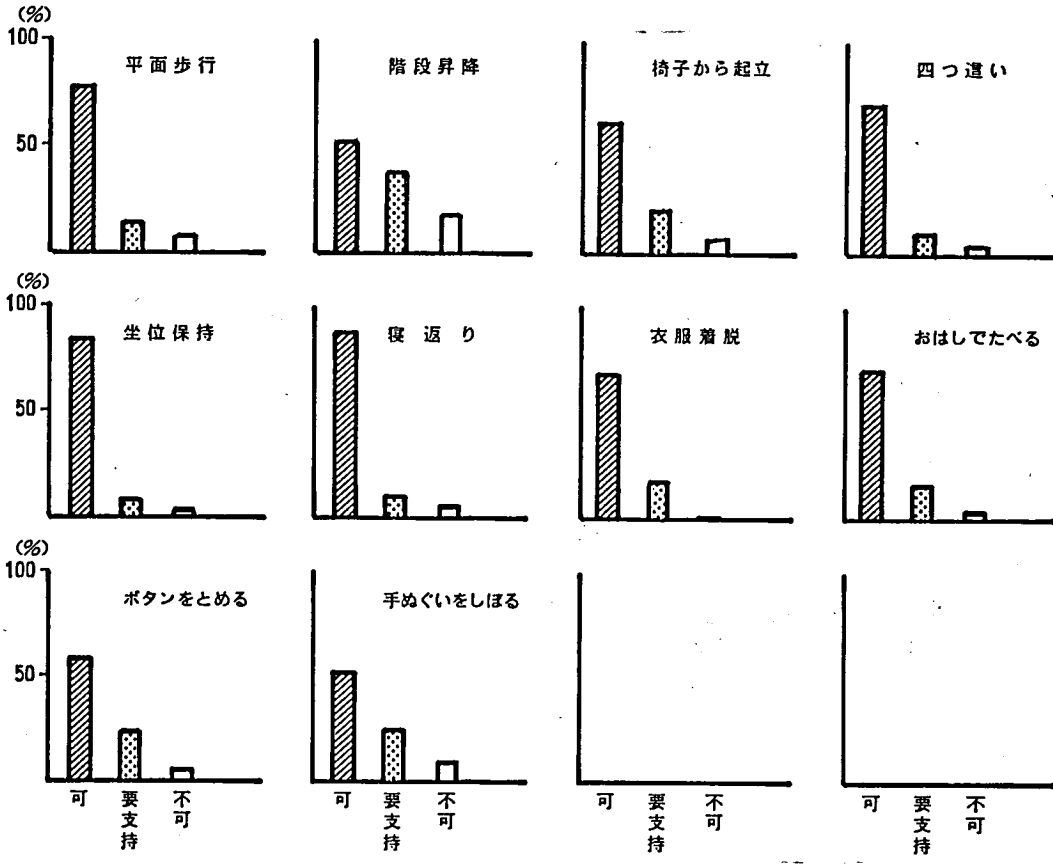


図5　障　害　度

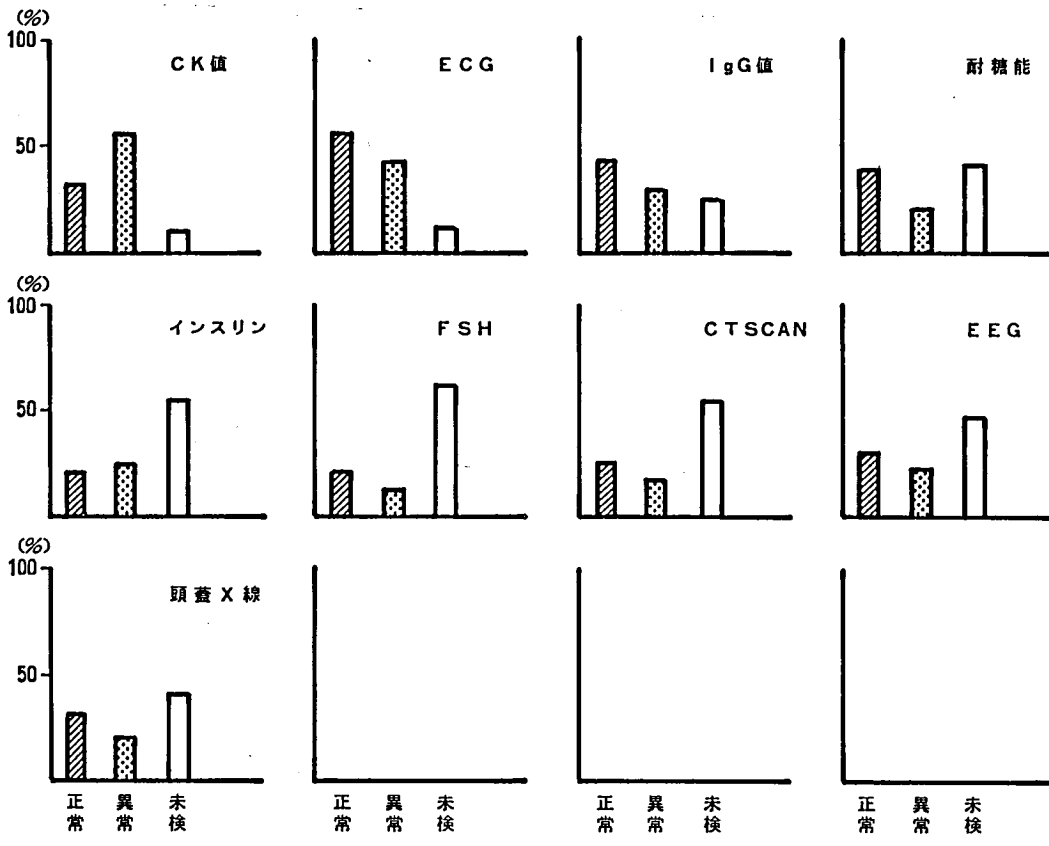


図6 検査所見

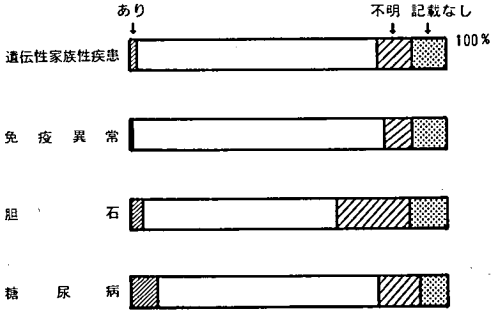


図7 合併症

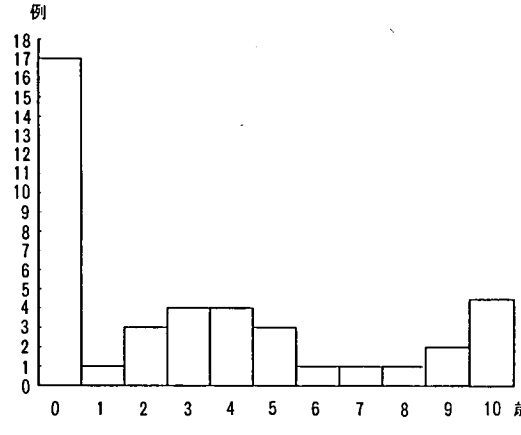


図 8

族性疾患がある症例は2.8 (2.2) %，免疫異常がある者3.5 (1.4) %，胆石のある者4%，糖尿病のある者8.4%であった。

先天性または幼小児発症例（図8）は42例であり，患児の発病年令分布は0才即ち先天型が多く，17例あり，以後10才迄に広く分布していた。これら患児の出産時の状態は，呼吸，哺乳力微弱が17例で，仮死4例，尖足5例があった。また患児の母に流産歴のある者4例，死産

表2　定頸の時期

～3カ月齢	6例
～6　〃	11例
～12　〃	4例
その他	3例
計	24例

表3　処女歩行の時期

～1才	2例
～1才半	17例
～2才	8例
～3才	5例
その他	2例
計	34例

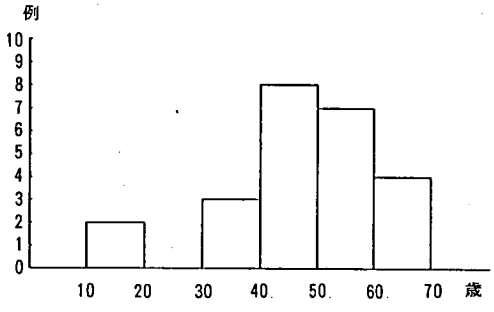


図　9

歴のある者5例，胎動微弱8例，微弱陣痛2例であった。

定頸の時期は半数以上が6ヶ月から1年以上に遅れていた（表2）。処女歩行は34例中15例が2才以上になっていた（表3）。知能低下は記載のある39例中35例にみられている。正常は2例であった。

次に，死亡例についての調査では，764例のアンケート中24例にみられ，図9に示される如く40才，50才台にそのピークがみられたが，10才台や30才台にも2～3例認められた。死因をみると（表4），最も多いものは突然死で，これは心不全によると思われている。続いて肺炎，気管支炎や呼吸不全があった。

表4　死　因（筋緊張性ジストロフィー）

突然死（心不全）	7例
肺炎・気管支肺炎	5例
呼吸不全	3例
事故死（交通事故，溺死）	2例
心筋梗塞	1例
肝　炎	1例
敗血症	1例
脳梗塞	1例
が　ん	1例
不　明	2例
計	24例

まとめ

以上が，今回の日本で初めて行われた全国的規模における筋緊張性ジストロフィー症患者調査のアンケート集計である。回答率が36%と大変低いが，本疾患の凡その実態を知る上で大変有意義なデータであると考えられる。

筋緊張性ジストロフィーは，恐らく非常に限局された遺伝子の異常により惹起され，脳，筋肉，水晶体，生殖器官等多くの臓器異常を起し，何らかの形質膜リセプターに異常がある可能性が考えられている。発症も先天型から70才台に分布し，その臨床像も様々である。

今後，このデータを基礎にしてさらに詳しい解析や未解答ケースの蒐集を行いたい。

最後に，この紙上をおかりして全国各地の先生方に，御熱心な御協力を頂きましたことに心より御礼申し上げます。

筋緊張性ジストロフィー症13例の臨床的検討

―― 先天型を中心として ――

班　員　南　　良二
国立療養所八雲病院
研究協力者　若井周治，永岡正人
藤林伸助
国立療養所八雲病院
東舘義仁，舘　　延忠
札幌医科大学小児科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（Myotonic Dystrophy，以下 MyD），先天型10例および成人型3例の臨床像および検査所見を検討した。先天型 MyD では生下時高率に floppy infant であり，初期にはミオトニア，白内障は認めないか軽度であった。先天型10例中9例で母親が軽症の成人型 MyD であり，先天型 MyD の診断では特に母親の診察が重要と思われた。先天型 MyD では全例に知能障害を認めた。頭部 CT 異常の程度との相関を認めたことより，先天型 MyD の中枢神経障害では生直後の hypoxia の影響も考慮する必要があろう。Hypersomnia，bradycardia などの自律神経系の異常を示す症例，あるいは内分泌，代謝系の異常を示唆する症例を認めたことより，先天型 MyD においても早期よりこれらを含めた全身的な検索と管理が必要と思われた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（Myotonic Dystrophy，以下 MyD）は，種々の合併症を呈する多系統疾患であり，一般に成人型と生下時より hypotonia を示す先天型とに分類されている。今回，著者らは，当科における MyD の臨床像および検査所見を先天型を中心に検討した。

対象および方法

対象は臨床経過および症状，家族歴より先天型あるいは成人型 MyD と診断した13例である。内訳は先天型10例（男7例，女3例，年齢3～26歳，平均12.1歳），成人型3例（男1例，女2例，年齢40～42歳，平均40.7歳）であった。すべての症例につき下記に示した事項につき検索しその概要をまとめた。

新生児期の状態，家族歴，筋症状，白内障の有無，知能検査，一般臨床所見，血清 CK，血清 IgG，甲状腺機能検査，副甲状腺ホルモン，ブドウ糖負荷テスト，末梢神経伝導速度，筋電図，心電図，脳波，頭部 CT scan，筋組織像。

結　果

新生児期の状態，家族内罹患者，筋症状，白内障の有無，知能検査の概要を表1に示した。先天型では10例中9例が生下時より hypotonia を示し，7例で哺乳困難を示した。新生児仮死の既往は4例に認めた。全症例で家族歴は陽性であった。先天型10例中9例で母親が MyD であり，1例は父親が MyD であった。明らかなミオトニアは先天型10例中6例に認め，い

表1 臨床像の概略（I）

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age Sex	3 M	6 F	6 M	7 F	11 M	14 M	15 M	16 M	17 M	26 F	40 F	40 F	42 +
Neonatal state											N	N	N
hypotonia	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+			
feeding difficulty	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+			
asphyxia	−	−	+	+	+	+	−	−	+	+			
fetal movement ↓	−	−	+	?	+	+	−	−	?	?			
Affected in family	mother	mother elder brother	mother	mother	mother maternal grand father	mother	father paternal uncles	mother younger sister	mother	mother brother	children	brothers	brothers
Myotonia	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muscular atrophy													
limbs	±	±	+	++	±	+	±	+	±	±	+	+	±
steocleidrn	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+
Myopathic face	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±
Malocclusion	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−
Cataracta	−	−	−	+	±	−	±	±	±	+	+	+	++
Mental retardation	60	78	Impossible	42	74	↓	44	35	59	↓	85	60	82

M : male　F : female　N : normal

表2 臨床像の概略（II）

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age Sex	3 M	6 F	6 M	7 F	11 M	14 M	15 M	16 M	17 M	26 F	40 F	40 F	42 M
Tendon reflex PTR	↓	→	↓	↓	↓	→	↑	↑	→	→	↓	↓↓	↓
Tendon reflex ATR	↓	→	↓	→	↓	→	↑	↑	→	→	→	↓↓	↓
Talipes equinus	±	±	+	+	+	++	±	++	+	+	−	−	±
Hypersomnia	−	−	−	−	+	+	++	+	±	++	±	−	−
Bradycardia	−	−	±	−	+	+	+	+	+	+	±	−	−
Other clinical symptoms or Past history	otitis media				otitis media	sensory deafness	torticollis pyloric stenosis	ichthyosis				urinary incontinence	infertility

M : male　F : female

表3 検査所見の概略 (I)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age Sex	3 M	6 F	6 M	7 F	11 M	14 M	15 M	16 M	17 M	26 F	40 F	40 F	42 M
Serum CK (IU/*l*)	N	146	173	341	298	N	140	300～1000	300～700	244	79	167	134
IgG (mg/d*l*)	1179	1300	1408	652	800	NT	854	982	884	1352	1800	1400	932
T_3, T_4, TSH	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
TRH test	N	excess TSH secretion	N	N	N	NT	excess TSH secretion	excess TSH secretion	N	N	N	N	N
PTH	NT	NT	N	N	N	NT	N	N	N	N	NT	N	N
GTT sugar	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
GTT insulin	N	N	N	increased insulin response	increased insulin response	increased insulin response	increased insulin response	increased insulin response	increased insulin response	increased insulin response	N	increased insulin response	N

M: male F: female N: normal NT: not tested

表4 検査所見の概略 (II)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
NCV	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
EMG	NT	MD	MD	MD	MD	MD	MD	MD	MD	MD	MD	MD	MD
ECG	N	N	N	N	sinus bradycardia 1° A-V block	N	PQ elongation sinus bradycardia	sinus bradycardia	sinus bradycardia 1° A-V block	sinus bradycardia 1° A-V block paroxysmal supra-ventricular tachycardia	1° A-V block	1° A-V block	1° A-V block
EEG	N	N	slow wave	N	N	N	low voltage	low voltage	low voltage	low voltage	mild low voltage	N	N
CT scan	N	mild ventricular dilatation	mild brain atrophy skull deformity	mild ventricular dilation brain atrophy temporal area low density skull deformity	N	mild ventricular dilatation brain atrophy	mild ventricular dilatation brain atrophy temporal area low density	mild ventricular dilatation brain atrophy	ventricular dilatation brain atrophy	ventricular dilatation brain atrophy bilateral basal ganglia calcification	ventricular dilatation	N	mild ventricular dilatation

N: normal MD: myotonic discharge NT: not tested

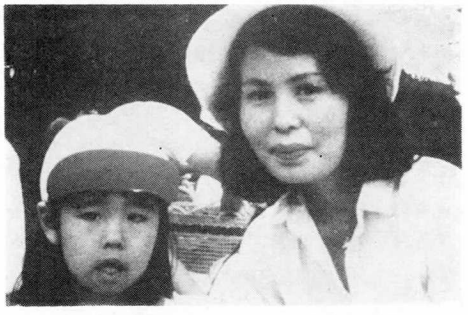


図1　症例2および11の母娘例の顔

ずれも11歳以上の症例であった。7歳以下の症例ではミオトニアは非常に軽度であった。四肢遠位筋群および胸鎖乳突筋の萎縮は全例に認めた。先天型では初期の運動発達の遅れが著しい例程，萎縮，筋力低下が強い傾向がみられた。Myopathic face は先天型で全例に認め，上口唇の逆V字型が特徴的であった。図1に症例2および症例11の顔写真を示した。先天型 MyD の症例2で特徴的な myopathic face を認める。咬合不正は6歳以上の先天型全例に認めたが成人型では認めなかった。白内障は先天型10例中7歳以上の6例に認めた。成人型では全例に認めた。精神発達遅滞は先天型全例に認め，IQ は35から78の範囲であった。成人型でも軽度の知能低下を全例に認めたが，その程度は先天型に比し軽度であった。

腱反射，尖足，過眠状態，徐脈，その他の臨床所見および既往歴の概要を表2に示した。

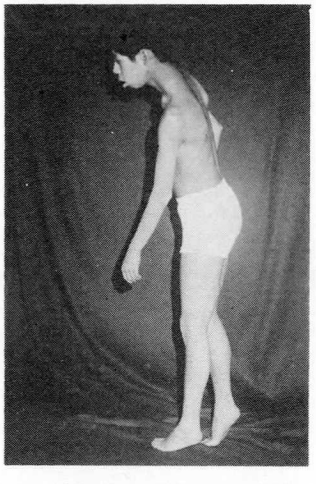


図2　症例8，著明な尖足を認める。

深部反射は，先天型では4例が低下，3例が正常，2例が亢進を示した。内反尖足は程度の差こそあれ先天型全例に認めた。2例でアキレス腱の拘縮による著明な尖足歩行を示した（図2）。1分間60回以下の徐脈を示す症例は先天型7例，成人型1例に認めた。先天型では11歳以上の症例に目立った。その他の臨床所見として，先天型では，斜頸，幽門狭窄の既往が1例，滲出性中耳炎の既往が2例，感音性難聴，生下時より認める全身の ichtyosis，持続する頸部痛をそれぞれ1例に認めた。

血清検査，内分泌，代謝系検査の概要を表3に示した。血清 CK 値は，先天型，成人型ともに正常あるいは軽度上昇を示したが，大きな変動を示す症例も認められた。血清 IgG 値は，先天型では低下1例，正常の下限4例であった。成人型は全例正常であった。甲状腺ホルモンは先天型，成人型ともに正常値であったが，TRH 負荷 test では，先天型3例で TSH の過反応を示した。ブドウ糖負荷試験では，インシュリンの過反応を先天型7例に認めたがいずれも7歳以上の症例であった。

電気生理学的検査および頭部 CT scan の結果を表4に示した。末梢神経伝導速度は先天型成人型ともに全例正常範囲であった。EMG では全例に myotonic response を認めた。ECG では，先天型5例，成人型全例に何らかの異常を認めた。I° A-V block，sinus bradycardia が主な所見であった。先天型1例で supraventricular tachycardia の既往を認めた。EEG では先天型5例，成人型1例で明らかな low vo-

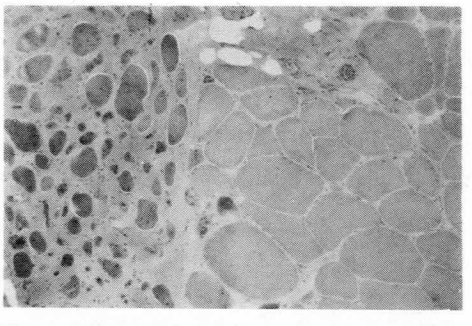


図3　症例8，modified Gomori trichrome 染色，×200．筋線維束単位での atrophic change を認める。

ltage を認めた。頭部 CT scan では，先天型8例，成人型2例で何らかの異常を示した。主な所見は脳室の軽度拡大と脳実質の atrophy であった。先天型で側頭葉の低吸収域を2例に，両側基底核の石灰化を1例に認めた。

筋生検像では，多くの症例で非特異的な筋原性変化が主体であったが，時に small angular fiber, pyknotic nuclear clump, 尖足の著明な症例の前脛骨筋では group atrophy 等の神経原性変化を示唆する所見も認められた（図3）。

考　按

今回の著者らの結果をまとめると，先天型 MyD では，新生児期に高率に一過性呼吸不全，hypotonia, 哺乳困難などの症状を呈し，筋面筋罹患，内反尖足等を合併することが臨床的特徴としてあげられる。また，従来の報告にもあるように[1,2]，大部分の症例で母親が軽症の MyD であり，患児は hypotonia の強い一時期を乗り切ると運動機能は次第にある程度の改善を示す傾向がみられた。成人型 MyD と異なり先天型では初期にはミオトニア，白内障は認めないか，あっても極く軽度であり，それゆえ新生児期に明確な診断が下されていない症例が多く，先天型 MyD の診断にあたっては，家族歴の聴取および母親の診察がとりわけ重要と思われた。

知能低下は先天型 MyD の全例に認め，成人型に比べ重度であった。先天型では知能障害と CT 異常の程度にかなりの相関が認められ，かつ深部反射の亢進を示す症例もあることから，先天型 MyD の中枢神経障害では，本症が本来持つ中枢神経病変に加え，生直後の呼吸不全による hypoxia の影響も考慮する必要があろう。

Hypersomnia[3] および bradycardia は11歳以上の症例に高率に認め，両者の程度に相関関係を認めた。またこれらの症状を示す症例は脳波上 low voltage を示す傾向があることから，何らかの自律神経系の異常が考えられ興味深い。

成人型で従来より報告されているブドウ糖負荷によるインシュリン過反応，潜在性の甲状腺機能異常[1] を示す先天型 MyD の小児例が確認された。小児例におけるこれらの異常は比較的早期より出現しており，先天型 MyD においても内分泌系を含めた早期よりの全身的な検索と管理が必要であろう。

結　論

1）先天型 MyD では生下時高率に floppy infant である。
2）先天型 MyD ではミオトニア，白内障は5歳以前には認めないか軽度であった。
3）先天型 MyD の診断では特に母親の診察が重要である。
4）先天型 MyD の中枢神経障害では生直後の hypoxia の影響を考慮する必要がある。
5）Hypersomnia, bradycardia 等の自律神経系の異常を示す症例が認められた。
6）先天型 MyD においても成人型同様，早期よりの内分泌，代謝系の検索が必要である。

文　献

1）Roses AD, Harper PS et al: Myotonic muscular dystrophy. in Handbook of clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, vol 40. Diseases of Muscle Part I, North-Holland Pub Co, Amsterdam 1979, p. 485
2）Sarnat HB, O Conner T et al: Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate. Arch Neurol, **33**; 459, 1976
3）Phosmister, JC, Small JM: Hypersomnia in dystrophia myotonica. J Neurol Neurosurg Psychiat, **24**; 173, 1961

Ⅰ．遺伝・疫学

D. 早期発見法の開発

DNA を用いた遺伝病解析の方法論

班　員　本　庶　　佑
京都大学医化学教室
研究協力者　三　木　哲　郎，名　倉　　潤
大阪大学医学部第4内科
高　井　新一郎，立　石　秀　郎
西　庄　　勇，元　村　和　由
大阪大学医学部第2外科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（MyDy）は，常染色体性優性遺伝の形式で遺伝する疾患である。その原因遺伝子（MyDy 遺伝子）は，第19染色体上に存在すると考えられている。MyDy 遺伝子を単離するため次のような研究を行なった。

①MyDy 好発家系の構成員の高分子量 DNA を収集し，ヒト C3cDNA と MyDy 遺伝子との間で RFLPs を利用した連鎖検定を行なった。しかし，家系数が少なく有効なデータは得られなかった。

②ヒト高分子量 DNA 由来のライブラリー（プラスミドあるいはファージ）から，RFLPs を検出できる DNA マーカーを単離した。RFLPs は幾つかの種類に分類された。

③MyDy 遺伝子により近い DNA 断片を単離する目的で，家族性 C3 欠損症をヒト C3cDNA を使って遺伝子レベルで解析したが，大きな欠失は認められなかった。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MyDy）は，常染色体性優性の遺伝性疾患であり，その原因遺伝子（MyDy 遺伝子）は，第19染色体の補体第3成分（C3）遺伝子とアポリポプロテイン CII（apo-CII）遺伝子に連鎖していることが判明している[1,2]。今後さらに密接に連鎖した多型性を示す DNA 断片を単離すれば確実な発症前診断が可能となる。また，MyDy 遺伝子そのものを単離すれば病態の解明に役立つとともに治療法開発に貢献できると考えられる。私たちは，MyDy 遺伝子を単離するために次のような研究を行なっている。

①MyDy の好発家系を全国的規模で集め，MyDy 遺伝子と RFLPs (restriction fragment length polymorphisms) を検出できる DNA マーカー（断片）との間で連鎖検定を行なう。

②C3 遺伝子あるいは apo-CII 遺伝子よりさらに MyDy 遺伝子に近い遺伝子を単離するために，独自に RFLPs を検出できる DNA マーカーをクローニングする。また，そのクローニング方法を開発する。

③家族性 C3 欠損症の解析。欠失部位が大きければ，MyDy 遺伝子により近い DNA 断片，あるいは MyDy 遺伝子そのものをクローニングできる可能性がある。

方　法

①MyDy の好発家系の患者及び構成員から10～20 ml を採血する。まず 5 ml から単核球を分離し，Epstein-Barr (EB) ウイルスで形質転換しBリンパ芽球とする。株化した細胞は，高分子量 DNA の供給源として利用する。残りの5～15 ml の白血球から，直接フェノール

法で高分子量 DNA を抽出する。次に高分子量 DNA を各種制限酵素で切断後，アガロースゲルにて電気泳動し，Southern 法でニトロセルロースフィルターに移す。MyDy 遺伝子と連鎖があるといわれている C3cDNA をニックトランスレーションにて ^{32}P 標識しプローブとして，フィルター上の DNA とハイブリダイズする。オートラジオグラフィー後，出現したバンドを解析する。連鎖検定には，二世代の資料から lod score を算出する Morton の逐次検定法を利用する。

②RFLPs を検出できる DNA 断片を単離するためには，まずハプロイドあたり数コピー以下の DNA 断片をクローニングする。次に，正常人の高分子量 DNA を種々の制限酵素で切断し，クローニングした DNA 断片をプローブとしてハイブリダイゼーションを行ない，RFLPs が検出できるかどうか調べる。実際の方法は，正常人の高分子量 DNA を Hind III で切断後 2－4 kb の断片をアガロースゲルより抽出する。これらの断片を pUC 18 の Hind III サイトに ligation し，ライブラリーを作成する。同様の方法で pBR 322 の Hind III サイトにクローニングしたライブラリーや Maniatis の作成したファージライブラリーも利用する。pUC 18 のライブラリーの場合は，ヒト全 DNA をプローブとしてこのライブラリーをスクリーニングしてハイブリダイズしないクローン（くり返し配列を含まないクローンである）を単離する。これらの単離したクローンを，小量（5 m*l*）で培養し，プラスミド DNA を得る。このプラスミドを Hind III で切断し，ベクターと分離して，インサートのあることを確認し，再びヒト全 DNA をプローブとした場合ハイブリダイズしないことを確かめる。このようにして単離したクローンは，数コピー以下の DNA 断片である。別に，正常人12名の高分子量 DNA を Msp I, Taq I, EcoR I, Hind III で切断し，アガロースゲル電気泳動後ニトロセルロースフィルターに移しておく。そして，数コピー以下のクローンを ^{32}P で標識し，フィルター上の DNA とハイブリダイゼーションさせて，オートラジオグラフィー後出現するバンドに多型性が出現するかどうか調べる。その後，二世代以上の家系を使ってこの DNA の多型性がメンデルの法則に従って遺伝しているかどうか確める。

③本邦で報告されている家族性 C3 欠損症は2家系ある[3)4)]。うち1家系の患者及び母・姉の末梢血白血球より高分子量 DNA を抽出した。別に，B リンパ球を EB ウイルスで形質転換しリンパ芽球の株化とした。高分子量 DNA を各種制限酵素で切断後，アガロースゲルで電気泳動し，ニトロセルロースフィルターに移し，ヒト C3cDNA をプローブとして，ハイブリダイゼーションを行い，C3 遺伝子の欠失の有無を検討した。

結果および考察

①MyDy の好発家系を，現在までに 4 家系（構成員 15名，うち患者 11名）集めた。C3 の cDNA は，Sac I, Taq I, Bgl II で RFLPs を検出できると報告されている[1)]。2家系について，これらの制限酵素で RFLPs の出現を調べた。図1に示すように，ある家系では Sac I 切断でのみバンドの多型性を認めた。ところが，二世代の分離状況が全員 A_1A_2 タイプのヘテ

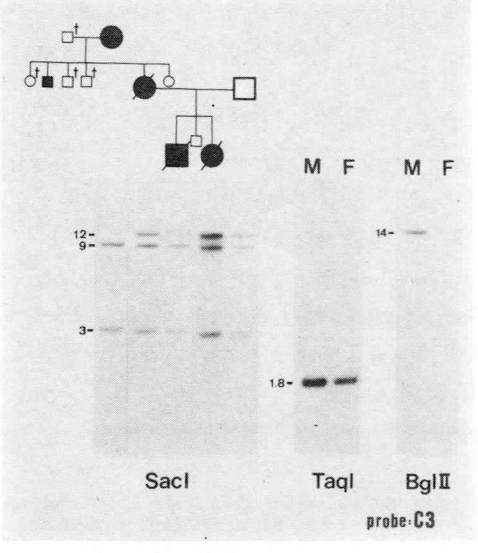


図1 MyDy 好発家系の1例
Sac I 切断で 12 kb は A1 型
9 kb と 3 kb は A2 型対立遺伝子
■●：患者　M：母親　F：父親

ロ接合体であるため，lod score は算出できなかった。また別の家系でも，やはり Sac I 切断で多型性を認めたが，患者が A_1A_1 タイプのホモ接合体であったため，lod score は算出できなかった。このように，好発家系の規模が小さい場合は，対立遺伝子が2種類ではデータとならない場合が多い。今後多くの対立遺伝子が検出される DNA 断片や，多くの制限酵素で RFLPs が検出できる DNA 断片などを利用して解析する必要がある。また，C3 遺伝子以外に apo-C II 遺伝子も MyDy 遺伝子とさらに密接に連鎖しているとの報告があり[2]，この遺伝子断片でも同様に解析する必要がある。

以上の解析法を使い，日本の MyDy も欧米と同じく C3 遺伝子と apo-C II 遺伝子に連鎖しているかどうか確認する必要がある。

②RFLPs を検出できる DNA 断片を単離する方法は，C3 あるいは apo-CII 遺伝子よりさらに MyDy 遺伝子に近い DNA 断片をクローニングする際必要となる。今回は，第19染色体に限らずすべての染色体から RFLPs を検出できる DNA 断片を得るため，pUC18 を中心にクローニングを試みた。くり返し配列のない単一コピーの DNA 断片を45個単離した。そのうち7個（16%）で RFLPs が検出できた。これは，他で報告された効率と大差なかった[5]。したがって，RFLPs の出現を調べる制限酵素は Msp I, Taq I, EcoR I, Hind III の4種で充分であると考えられた。表1は，主に pUC 18 を利用して単離したクローンを示す。RFLPs の種類は表2の如く大きく分けて2種類あり，その1種類はさらに3種に分けられると考えられる。今回私たちが単離したクローンを分類すると，I-① タイプは OS-1, OS-3, OS-4, OS-6, OS-8, OS-9 であり，I-② タイプは OS-5 であり，I-③ タイプは OS-2 である。II タイプは OS-7 であり，図2に示す如く8人の正常人を Taq I, EcoR I, Hind III, Msp I の制

表1 独自で単離した多型性 DNA マーカー

LAB. SYMBOL	CLONE (kb)			NAME	ENZYME	ALLELES		
	NAME	VECTOR	SIZE			LENGTH (kb)		FREQUENCY
OS-1	P 1-1	pBR 322	1.5	A1	Taq I	5.2		6.34
				A2		3.6	1.6	0.66
OS-2	#118	Ch 4A	4.0	A1	Hind III	7.4		0.38
				A2		3.8		0.62
				B1	Taq I	11.0		0.40
				B2		6.0		0.60
OS-3	#119	Ch 4A	2.0	A1	Taq I	6.0		0.62
				A2		5.4		0.38
OS-4	#148	pBR 322	1.0	A1	Taq I	8.6		0.42
				A2		6.7		0.58
OS-5	pUC 18-3	pUC 18	2.0	A1	Msp I	9.4		0.35
				A2		8.0		0.21
				A3		6.2		0.44
OS-6	pUC 18-15	pUC 18	3.0	A1	Teq I	10.1		0.17
				A2		8.0	6.7	0.83
OS-7	pUC 18-27	pUC 18	4.4		Msp I	7-10		Several
					Taq I	4- 7		Several
					EcoR I	6- 9		Several
					Hind III	4- 7		Several
OS-8	pUC 18-32	pUC 18	4.0	A1	Taq I	10.1		0.42
				A2		9.0		0.58
OS-9	pUC 18-43	pUC 18	5.0	A1	Taq I	9.8		0.48
				A2		8.0		0.52

表2　RFLPs の種類

I　点突然変異による RFC Ps(制限酵素切断の認識部位の変異)

① 制限酵素は1種類で対立遺伝子2つ
A1/A2

② 制限酵素は1種類で対立遺伝子3つ以上
(例)　A1/A2/A3

③ ①，②のような制限酵素が2つ以上
(例)　A1/A2，B1/B2

II　遺伝子欠失あるいはそう入による RFLPs
(例)　A1/A2/A3……
B1/B2/B3……
C1/C2/C3……

限酵素で切断し，OS-7 をプローブにしてハイブリダイゼーションすると多型性を示した2つの対立遺伝子の制限酵素切断の断片長はいずれも同じであった。したがって，OS-7 の場合図の下部に示すような短いくり返し配列の増減による (insertion/deletion) RFLPs と考えられた。このようなタイプの多型性は，インスリンや H-ras 発癌遺伝子の前後に認められている[6,7]。またコピー数が多い場合は，バンドの多型性で個人の識別が可能となり法医学の分野で注目されている[8]。私たちも，将来コピー数の多い DNA 断片で好発家系の親子鑑定を行なう予定である。ある1つの DNA 断片で RFLPs を多く出すためには，出現するバンドの数を増すことが1つの方法である。これには2つの方法があり，Ⓐプローブの長さを長くすること。実際にコスミドを使った方法が開発されている[9]。次にⒷ1つのプローブのコピー数が多い場合，すなわち数10～数100コピーのくり返し配列の場合に一度にたくさんの RFLPs が検出される可能性がある。MyDy の好発家系を解析する場合は，第19染色体長腕に限局する DNA 断片をまず単離する必要がある。今回の私たちの解析した家系のように規模の小さい場合は，DNA 断片のうちII—②，③タイプの RFLPs を検出できる DNA 断片を選ばなければならない。表1の DNA 断片のうち，OS-4 はヒト，マウス雑種細胞を用いた解析から第18染色体に存在していることが判明した[10]。今後この OS-4 は国際的な遺伝子バンクに登録する予定である。

③患者の両親がイトコ結婚であるため，患者は異常遺伝子をホモ接合体でもち，姉と母は血

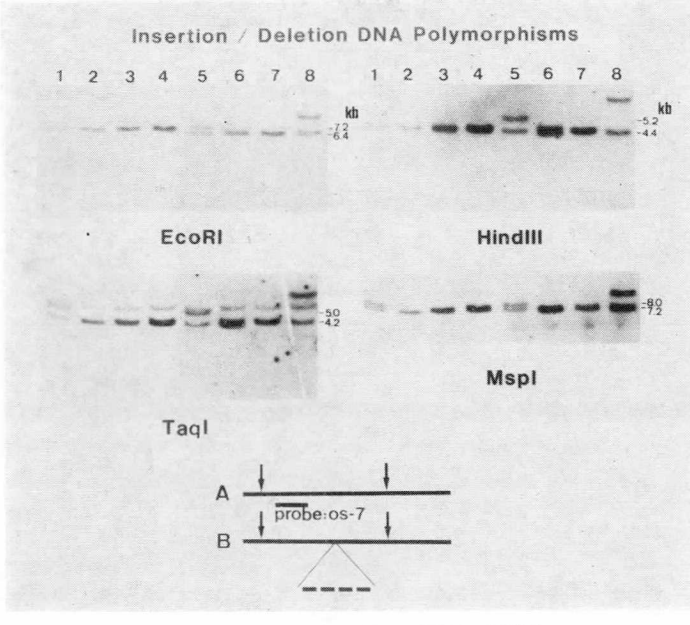


図2　OS-7 で認められた DNA 多型性

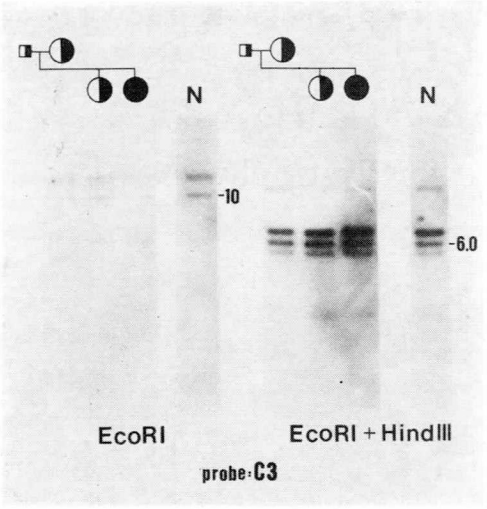


図3 家族性 C3 欠損症
●：患者　N：正常人

中 C3 濃度の測定により異常遺伝子をヘテロ接合体でもっていることが判明していた。患者，母親，姉の3人の高分子量 DNA を種々の制限酵素で切断し，ヒト C3 遺伝子をプローブにしてハイブリダイズして検索したが，大きな遺伝子変異は認められなかった。(図3) これは，アガロースゲルの電気泳動では認められないような小さな遺伝子の欠失・そう入，あるいは C3 蛋白の発現に関与する遺伝子の異常と考えられた。

まとめ

MyDy 好発家系を利用した連鎖検定を行うためには，さらに多くの家系を集める必要がある。また C3 遺伝子や apo-CII 遺伝子よりさらに原因遺伝子に近づくためには，本邦の好発家系のデータに，欧米の好発家系のデータをつけ加える必要も出てくるであろう。また，Duchenne 型筋ジストロフィー症の原因遺伝子の解析では染色体異常が利用されたが[11,12]，同様に MyDy でも，染色体異常が存在するならば MyDy 遺伝子の単離に応用されるべきである。

最後に，MyDy の好発家系収集に協力して下さった鹿児島大第三内科納光弘先生，家族性 C3 欠損症の家系収集に協力して下さった神奈川県立こども医療センター兵頭行夫先生，そしてヒト C3cDNA を分与して下さった G. Fey 博士に感謝致します。

文　献

1) Davies KE, Jackson J, et al: Linkage analysis of myotonic dystrophy and sequences on chromosome 19 Using a cloned complement 3 gene probe. J. Med. Genet, **20**; 259, 1983
2) Pericak Vance MA, Yamaoka L, et al: Tight linkage of APOC2 with myotonic dystrophy on Chromosome 19 Cytogenet. Cell Genet, **40**; 721, 1985
3) Sano Y, Nishimukai H et al: Hereditary deficiency of the third component of complement in two sisters with systemic lupus erythematosislike Symptoms. Arthritis Rheum, **24**; 1255, 1981
4) 兵頭行夫，小菅啓司：補体系成分の欠損と臨床，臨床免疫，**13**; 23, 1981
5) Cooper DN, Schmidtke J: DNA restriction fragment length Polymorphism and heterozygosity in the human genome. Hum. Genet, **66**; 1, 1984
6) Bell GI, Karam JH, et al: polymorphic DNA region adjacent to the 5'end of the human insulin gene. Proc. Natl. Acad. Sci, **78**; 5759, 1981
7) Krontiris TG, DiMartino NA, et al: Unique allelic restriction fragments of the human Ha-ras locus in leukocyte and tumor DNAs of cancer patients. Nature, **313**; 369, 1981
8) Jeffreys AJ, Wilson V. et al: Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. Nature, **314**; 67, 1985
9) Litt M, White RL: A high polymorphic locusin human DNA revealed by cosmid-derived probes. Proc. Natl. Acad. Sci., **82**; 6206, 1985
10) Tateishi H, Nishisho I: An anonymous single copy chromosomal 18 probe associated with a fequent RFLP. Nucleic Acids Res. in Press
11) Monaco AP, Bertelson CJ: Detection of deletions spanning the Duchenne muscular dystrophy locus using a tightly linked DNA segment. Nature, **316**; 842, 1985
12) Ray PN, Belfall B, et al: Cloning of the dreakpoint of an X; 21 translocation associated with Duchenne muscular dystrophy. Nature, **318**; 672, 1985

Ornithine transcarbamylase 遺伝子の DNA 多型を利用した Duchenne muscular dystrophy の保因者診断の試み

班　員　渋谷統寿
国立療養所川棚病院

研究協力者　陣野吉広，亀井　勉
新川詔夫
長崎大学原研遺伝
金沢　一
国立療養所川棚病院神経内科
長瀧重信
長崎大学第1内科

要　旨

ラット OTCcDNA をプローブとして DNA 多型による DMD 保因者診断を試みた。

日本人一般集団（男性9例，女性9例）の検索で，制限酵素 Msp I で 6.8 kb/6.2 kb の DNA 多型が検出され，ヘテロ接合体は9例中2例（22%）であった。また 4.1 kb/4.0 kb の DNA 多型が Taq I によって検出された。アレルの出現頻度は 0.89/0.11 であった。Bam HI では多型は見出されなかった。またバンドのパターンも欧米と大きく異なっていた。これらの結果から，日本人集団と欧米人集団ではアレルの出現頻度のみならず検出されるバンドのパターンにおいてもかなり相異が存在することが明らかにされた。

DMD 3家系において多型を検索したが1家系で Taq I による多型が検出された。このほか別の家系で Msp I により保因者診断を行なった。

はじめに

Duchenne muscular dystrophy (DMD) は性染色体劣性の遺伝形式をとる致死性の疾患である。多くの研究にもかかわらず原因は明らかにされておらず，有効な治療法も見出されていない。現在のところ出生前診断は実際上不可能で，性別を診断するにとどまっている。

近年 DNA の側面からのアプローチが試みられ多くの期待を集めている。その1例として DMD 遺伝子座の近傍の遺伝子の DNA 多型による出生前診断ないしは保因者診断が欧米ではかなり進められている。しかし日本での DMD の DNA 診断に関する報告は未だ無い。

我々は ornithine transcarbamylase (OTC) 遺伝子の DNA 多型を利用して DMD の DNA 診断を試みた。

方　法

DMD 患者家族及び近縁関係のない正常男性9例及び女性9例の末梢血より抽出した DNA 10 μg, OTC 遺伝子に関して高頻度に DNA 多型を生じることの知られている制限酵素 Msp I, Bam HI 及び Taq I で切断して 0.8%アガロースゲルで電気泳動を行なった後，Southern ブロット法により DNA をゲルからニトロセ

ルロースフィルターにトランスファーした。ニトロセルロースフィルターを減圧下に 80°C で2時間 baking した後，5×SSC/50%ホルムアミド/5× Denhardt 液/50 mM 燐酸ナトリウム（pH 6.5)/150 μg/ml 大腸菌 DNA の組成液で 42°C 12〜24時間インキュベートしてプレハイブリダイゼーションを行なった。ハイブリダイゼーションはラット OTC の cDNA クローン，pOTC-1[1] より Hind Ⅳで切り出した insert DNA を ^{32}P でラベルしてプローブとし，5×SSC/50% ホルムアミド/1×Denhardt 液/20 mM 燐酸ナトリウム（pH 6.5)/150 μg/ml 大腸菌 DNA の組成液に 1 lane 当り 1×10^6 cpm 加えて 42°C で36〜48時間インキュベートして行なった。ハイブリダイゼーション後のフィルターの洗浄は 2×SSC/0.1% SDS 液で室温15分2回，0.1× SSC/0.1% SDS 液で50°C 1時間2回行なった。このフィルターを増感紙の存在下に −80°C で4日〜10日間X線フィルムに感光させてオートラジオグラフィーを行なった。

結　果

1）日本人一般集団での Southern ブロットハイブリダイゼーションの結果を図1に示した。Msp I では 6.8 キロベイス（kb)，6.2 kb，5.2 kb，3.4 kb，2.2 kb 及び 2.0 kb のバンドが検出された。しかし Rozen らの報告[2] にある 17.5 kb，5.1 kb 及び 4.4 kb のバンドは検出されなかった。また 6.8 kb と 6.2 kb のバンドは多型になっており，これらの出現頻度は男性9例及び女性9例の計 27×染色体中 6.8 kb が 4（14.8%)，6.2 kb が 23（85.2%）であった。また女性9例中2例（22%）がヘテロ接合体であった。Taq I では 1.5 kb から 4.6 kb にわたって7本のバンドが検出され，4.1 kb のバンドと 4.0 kb のバンドが多型になっていた。男性9例におけるこれらの出現頻度は 4.0 kb

表1　Frequency of each RFLP in the Japanese population

		female (9)	male (9)	total	heterozygote
Msp I	6.8	2	2	4	2/9 (22%)
	6.2	16	7	23	
Taq I	4.1		8	8	
	4.0		1	1	
Bam HI	—	—	—	—	0

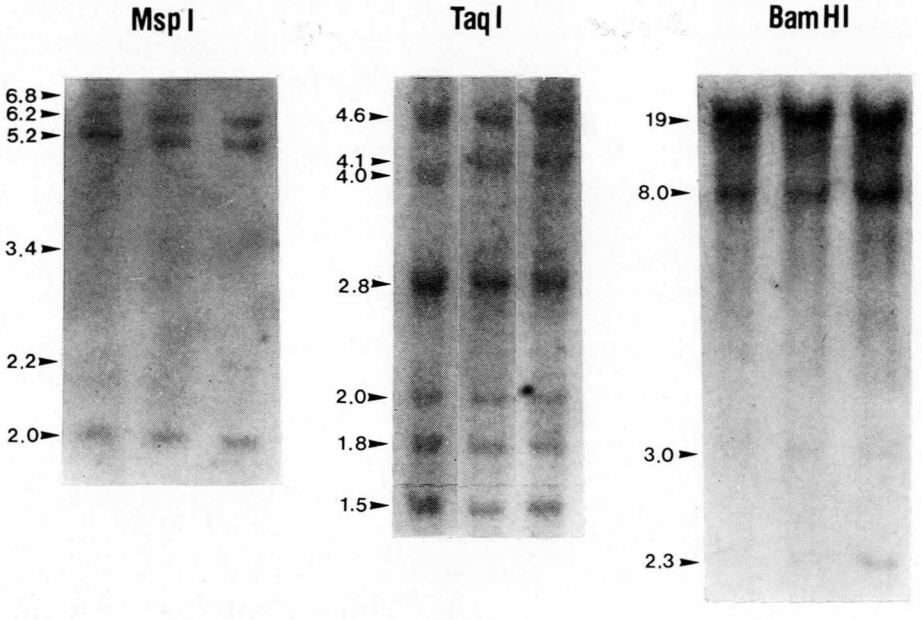


図1　日本人一般集団における DNA 多型の検索。
検索した18例ないし9例のうち3例ずつを示した。DNA 切断に用いた制限酵素を各パネルの上に示している。各パネル左端の数値はバンドの大きさ（kb）を示す。

が 11%，4.1 kb が 89% であった。Bam H I では 19 kb と 8.0 kb のはっきりしたバンドのほかに 3.0 kb と 2.3 kb のうすいバンドが検出された。これらのパターンは調べられた18例ですべて同じで多型は検出されなかった。

これらの結果を表1にまとめた。

2）DMD 家系での多型の検索

図2に示した DMD 家系3家系について，一般集団で多型の検出された Msp I 及び Taq I で多型を検索した。MspI では図3に示された

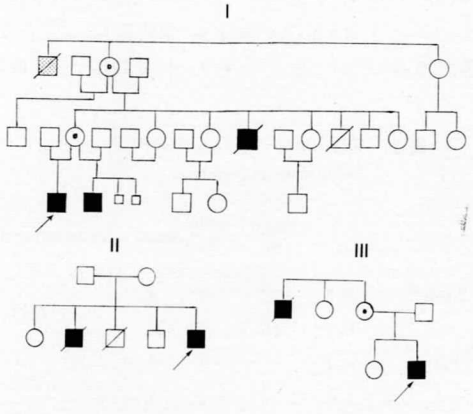


図2　DMD 家系図。
■ は DMD 患者，▨ は DMD 患者と思われる者，⊙ は保因者を示す。
発端者は矢印で示した。

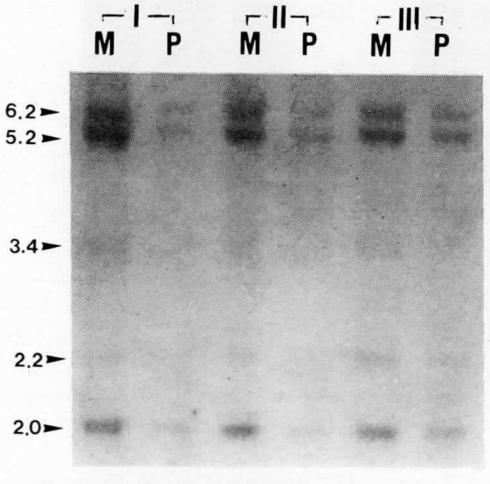


図3　DMD 家系の多型の検索 (1)。
制限酵素 Msp I について検索した。
Mは母，Pは患者を表わす。I，II，IIIは図2で示された DMD 家系を示す。

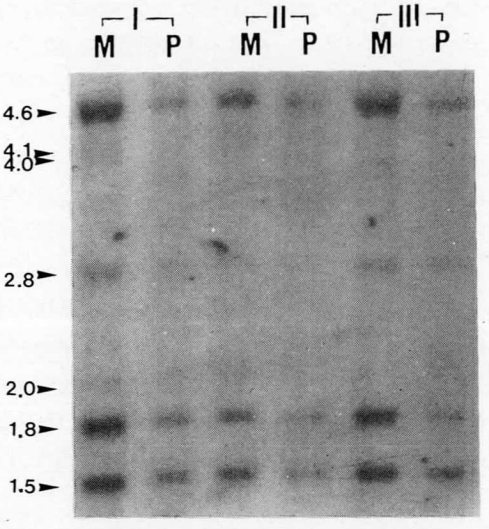


図4　DMD 家系の多型の検索 (2)。
制限酵素 Taq I について検索した。
記号は図3と同じ。

ように，発端者の母は3家系とも 6.2 kb のホモ接合体となっていた。Taq I では家系1の発端者の母が 4.1 kb/4.0 kb のヘテロ接合体となっているようだったがバンドがうすく，現在追試確認中である（図4）。

3）保因者診断をなし得た1例（図5）

5人兄弟のいとこのうち3人（図5，III-1, 3, 5）が DMD である妊婦（図5，III-6）より保因者診断を求められた。CK は 160 u. と軽度の上昇を示し，妹（図5，III-7）は 1340 u. と著明な高値であった。胎児は 46, XY の核型を示した。発端者の母からは血液が得られなかったが，発端者及び妊婦の両親から血液が得られ，これら4例について Southern ブロット解析を行なった。妊婦の母は Msp I で 6.8 kb/6.2 kb のヘテロ接合体で，発端者は 6.2 kb のバンドを示した。妊婦の父には 6.8 kb のバンドが検出され，妊婦は 6.8 kb のホモ接合体であった。これらの結果は 90% 以上の確率で妊婦が保因者でないことを示唆する（後述）。

考　察

DMD 保因者診断の目的でX染色体が単離された遺伝子ないしは DNA 断片は多数あるが，OTC 遺伝子は DMD 遺伝子座にかなり近接し

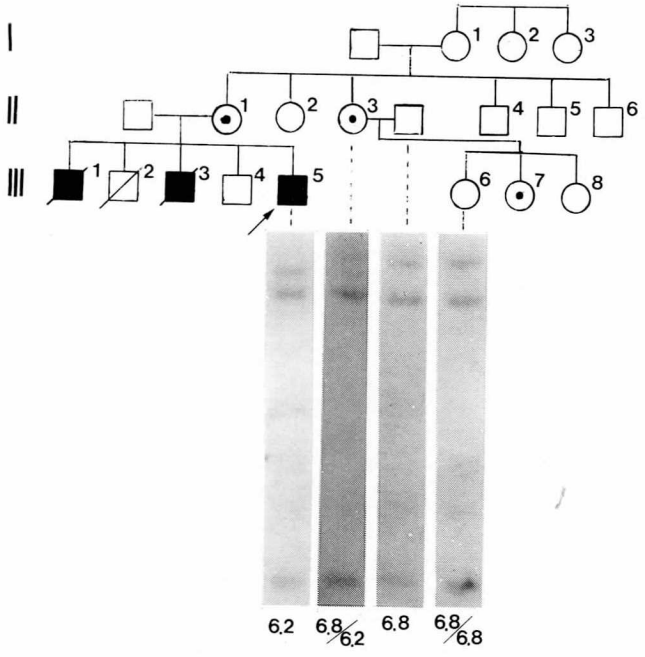


図5 保因者診断の実例。
制限酵素 Msp I の多型の連鎖を調べたもの。記号は図2と同じ。
各 lane の下の数は 6.2 kb/6.8 kb のバンドに関する遺伝子型を示したもの。

て存在し，DMD 保因者診断の最も信頼性あるプローブの1つである[3]。すでに OTC cDNA をプローブとした保因者診断の報告は幾つかあるが[4,5]，DNA 多型を得る為の酵素としてはもっぱら Msp I 及び Bam H I を利用している。Rozen らの報告によれば Msp I で一般女性集団の 69% にヘテロ接合体が検出されるという[2]。これに対し日本人女性では，検索した数が少ないが，ヘテロ接合体の女性は9例中2例，22%であった。またヒトの OTC cDNA を用いた Southern ブロットハイブリダイゼーションではラットの cDNA を用いたそれから得られるバンドに加え 17.5 kb, 5.1 kb 及び 4.4 kb のバンドが検出されている[2]。17.5 kb のバンドは OTC 遺伝子の 3′ 部分に由来することが知られているが，恐らく両者の差はラット cDNA とヒト cDNA で相同性の低くなっている遺伝子の 5′ 及び 3′ 部分によるものと思われる。しかしその他のバンドは，計測上大きさに幾らか違いはあるがパターンは全く同じで本質的な差は無く，ラット cDNA がプローブとして充分に利用できることを示している。一方 Bam HI では 18 (16) kb と 5.2 (5.4) kb のバンドが多型になっており[3]，ヘテロ接合体の検出率は 50% と報告されている (Fox et al) が，我々の結果はこれらと全く異なり 18 (16) kb のバンドは検出されず，代わりに 8.0 kb, 3.0 kb 及び 2.3 kb のバンドが調べられた18例中全例に検出された。これは欧米人と日本人という遺伝的に隔絶された集団の差によるものと思われ当然有り得ることである。Taq I に関しては 11% のヘテロ検出率であったという学会報告 (Fox et al.) 以外に詳しいデータがないが，我々のアレル出現頻度から計算によって得られたヘテロ検出率は20%で充分に匹敵し得るものである。

これら一般集団の検索から得られた結果は日本人集団と欧米人集団間で，ヘテロ検出率のみならずバンドのパターンまで相異があることを明瞭に示し，端的には日本人集団での OTC 遺伝子の DNA 多型を利用した DMD 保因者診断の困難性を示唆するものである。反面，ラッ

トOTCcDNAが充分利用できるものであることも示し，多型を生じる他の制限酵素を見出すことにより診断率を上げることができると思われる。更に検索を進めて行く必要がある。

このような基礎データのもとにDMD家系3家系について保因者診断を試みた。家系1のみ発端者の母にTaq Iで多型を見出し得た。この家系についてはTaq Iを用いて保因者診断や交叉率算出の為の連鎖解析が可能と思われる。

保因者診断の強い要望のあった別の家系で保因者診断の実際を行なった。依頼者は6.8/6.2 (kb) のDNA多型を示すバンドのうち6.8/6.8 (kb) のホモ接合体であった。父は6.8 kbのヘミ接合体，母は6.8/6.2 (kb) のヘテロ接合体，いとこのDMD患者は6.2 kbのヘミ接合体であった。この6.2 kbのバンドを生じるX染色体上のDMD遺伝子がdefectiveになっていると考えられ，もしこのDMD遺伝子が祖母より代々遺伝されてきたものであればこの母は保因者の可能性がある。しかし依頼者は母から6.8 kbを生じるX染色体を受けついでおり，もしDMDとOTC遺伝子間で交叉が無ければこの依頼者は保因者でないと診断される。OTCを利用したこれまでの報告から集められた46例のうち3例，6.5%に交叉が認められた[3~5]。従って90%以上の確率でこの依頼者は保因者でないと診断することができる。

最近相次いでDMD遺伝子そのものの一部かごく近傍のDNA断片を含んでいると思われるクローンが単離された[6,7]。このDNAをプローブとして利用することにより保因者診断は極めて正確になされ，またDMD遺伝子もここ1～2年のうちに明らかにされるものと思われる。しかしこのクローンが多くの施設で利用されるようになるのはその後になると思われ，この間OTC cDNAや他の近傍のDNAを利用して行かざるを得ない。10%という誤診率は患者家族のものにとって極めて高いものであり充分安心を与えるものではない。これに対しDMD遺伝子をはさみ込むような二つのプローブを利用することにより正確性を増すことができる。現在我々はこのようなDNAとしてDMD遺伝子より遠位側のDNAクローンを入手手配中である。

最後に，ラットOTC cDNAを供与下さいました熊本大学医学部遺伝研の森正敬教授ならびに熊本大学医学部小児科の羽田明先生に深謝いたします。

文　献

1) Takagi M, Miura S, et al: Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA for rat ornithine carbamoyltransferase precursor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **81**; 7412, 1984

2) Rozen R, Fox J, et al: Gene deletion and restriction fragment length polymorphisms at the ornithine transcarbamylase locus. Nature, **313**; 815, 1985

3) Dorkins H, Mandel JL, et al: Segregation analysis of a marker localized Xp21.2-Xp21.3 in Duchenne and Becker muscular dystrophy families. Hum. Genet., **71**; 103, 1985

4) Davies KE, Briand P, et al; Gene for OTC: characterization and linkage to Duchenne muscular dystrophy. Nucleic Acids Res., **13**; 155, 1985

5) Brown CS, Thomas NS, et al: Genetic linkage relationships of seven DNA probes with Duchenne muscular dystrophy. Hum. Genet., **71**; 62, 1985

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

7) Ray PN, Belfall B, et al: Cloning of the breakpoint of an X; 21 translocation associated with Duchenne muscular dystrophy. Nature, **318**; 672, 1985

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の染色体異常について

班　員　佐藤　元
国立療養所西多賀病院

研究協力者　小野寺　宏，鴻巣　武
山本克哉，佐久間博明
中川原寛一，八木　深
酒井京子
国立療養所西多賀病院

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）の染色体異常については未だ十分に解明されてはいないが，最近X染色体における脆弱部位の存在が明らかになり，病因解明への手がかりとして注目されている。前回の班会議（S. 59）に於いて，我々は DMD 患者について染色体脆弱性検査を行った結果，常染色体にも hot-spot が高頻度に出現する事を報告した。しかし，従来の分染法による染色体脆弱性試験及び姉妹染色体分染法では，得られる染色体バンドの情報が限られており，更に高解像度の染色体分染法を使用して解析を進める必要があった。そこで，今回我々は分裂頻度が高く観察に適した高精度染色体分染法（High Resolution Chromosome Banding；HRB と略）を開発し，本法を用いて DMD 患者のX染色体バンド分析を行った。

対象及び方法

DMD 患者22名（13〜20才，男子，平均年令16.09才）を対象とした。

高精度染色体分染法は，酒井らの臭化エチジウム法によった[1]。即ち，ヘパリン加末梢血0.2 ml を 5 ml の FA-MEM 培地（5％牛胎児血清と2％ PHA・M を含む）内で37℃にて96時間培養する。培養終了 5〜6時間前に BrdU を終濃度 10 μg/ml となるように加える。培養終了1〜2時間前に AMD または臭化エチジウムを終濃度5〜10 μg/ml となるように加える。同時にコルセミドを終濃度0.04〜0.06 μg/ml となるように加える。培養終了後低張処理（0.075 M KCl にて30分間）を行ったあと固定処理（メタノール：酢酸＝3：1）を行う。染色は，a）BrdU-AG 法による高精度複製バンドの染色と，b）0.03％トリプシン処理によるギムザ染色の2法によった。

X染色体の分析は検鏡及び写真撮影により行った。尚，分析には 550 から 800 バンド期の染色体を使用し，X染色体のバンド数，バンド位置，バンド間距離について検討した。一部の染色体については，Zeiss 社の画像解析装置 IBAS 2 システムにより，バンド濃度の定量的デンシトメトリーも行った。

結果及び考察

図1に示した様に，従来法と比較すると HRB 法の場合，認識可能なバンド数がはるかに多く，DMD の染色体異常が存在すると考えられている Xp 21 も更に多くのバンドに分離している。

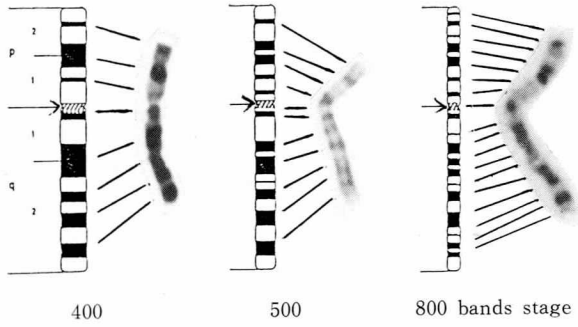


図1　各バンド期でのX染色体マッピング。(健常者)
(矢印は動原体位置を示す)

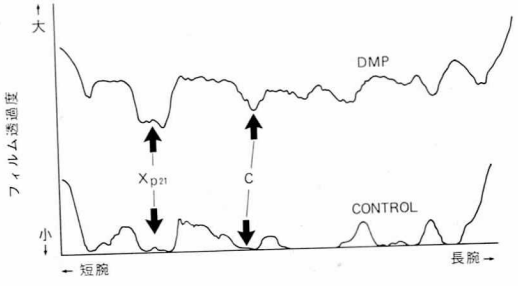


図2　800 バンド期の X 染色体デンシトメトリー (Zeiss 社 IBAS2 による)
C；動原体。
DMP 患者と健常者の間で明らかな差異は認められない。

図2に画像解析装置によるデンシトメトリーの結果を示す。

今回検討した22名の DMD 患者では，Xp 21 における相対濃度，X染色体バンド総数，バンド間相対距離の異常は明らかでなかった。

HRB は，1981年の ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) において3つの分染パターンが提示されたが，これは前期又は前中期染色体では，通常の検査で用いられる中期染色体でみられるよりもはるかに多くのバンドの識別が可能である事を用いたものである。得られる情報量は2000～3000バンドまでと言われている。しかし，HRB を使用しても小さな範囲での欠失，転座，重複，逆位等の異常が発見できない可能性は否定できない。今回我々が使用した分染法は，前期，前中期染色体頻度が25%と高く，表1に示した他法と比較して分裂頻度が高いため染色体解析に適している。

今回は 800 バンド期迄の染色体を分析したが，更に早期の染色体についても検討を加える必要があろう (染色体がきわめて長いため重なりが多く同定が極めて煩雑となるが)。

既に我々は，姉妹染色体分染法や脆弱部位染色法等を用いて DMD の染色体異常について報告しているが，HRB 法による更に詳細な検索が必要であると考えている。

結　語

分裂頻度の高い (25%) 高精度分染法を開発し，画像解析装置を使用して Duchenne 型筋

表1　High Resolution Chromosome Banding (HRB)

		前期，前中期染色体頻度	バンド数
1	アメソプテリン同調培養法　Yunis et al.	12.5%	360～1300
2	1 の 改 良 法	13.8%	360～1700
3	BrdU 同調培養法		
4	池内らの臭化エチジウム法	10.0%	360～ 850
5	西多賀病院の方法　Sakai et al.	25.0%	360～2000

ジストロフィー患者（DMP）のX染色体異常について検討した。その結果，

1）300～800 バンド期では転座等の異常は認められなかった。

2）前期，前中期染色体では，バンド数，距離，パターン，濃度の異常は認められなかった。

文　献

1）酒井京子：高精度分染法について．染色体検査学会雑誌，Vol. 3；pp. 30～35，1985

Ⅱ．臨床病態

A. 心肺機能

多要因よりみた心肺機能の分析

班　員　飯田光男
国立療養所鈴鹿病院

研究協力者　柳本眞市，太田兼吉
国立療養所鈴鹿病院

目　的

進行性筋ジストロフィーの予後およびターミナル・ステージでの問題はやはり心肺機能につきるといっても過言ではない。特に重症型である Duchenne 型筋ジストロフィー症においては常に古くて新しい問題であり，常に念頭において，機器および薬物の進歩に伴なって絶えず更新し，研究していく態度が必要であろう。

そこで，昨年度この心肺機能問題のプロジェクト・リーダーとなって以来，過去および現在の業績および問題点をつぶさに見直してみたところ，心肺機能とは言うものの，心機能の方面より，あるいは肺機能方面よりと，単一の方面あるいは単一の面からのみの研究が大部分を占め，心・肺両面よりすなわち多面的な方面・手段を用いての研究は極めて少ない。また時間系列をも考慮に入れたものとなると肺機能に僅かに見られるべきのみであって，極めて心ぼそい過去の姿であった。

今回は現在までの問題の扱い方，現時点での問題のとり上げ情況，さらに今後の問題について分析を行ない，若干の成果をえたので報告する。

方　法

現在筋ジス第3班は西谷班長の下，四つの大きな目標を樹てて研究が行われ，疫学・病態および治療開発に関して日夜大きな努力が払われている。そして，A，心肺機能のプロジェクトはII，臨床病態の中に組み込まれ，報告者をリーダーとして，十数名で構成され，心肺機能に関する種々の問題を取扱っている。

そこで，新しく昨年度より西谷班になってから，如何に取り上げた問題の内容に変化がみられたか，また本年初頭に持たれたプロジェクト・ミーティングの内容を一応説明し，ついで本年度研究報告より若干の目につく問題点を浮きぼりにして，心肺機能の将来の研究分野について言及してみることとする。

結　果

表1には，昭和59年度および昭和60年度に研究報告の行われたテーマを，肺機能・心肺機能・心機能の三分類によって分けてみたものである。すると肺機能では昭和60年度では肺機能と体外式陰圧人工呼吸器に関する演題が突出していた。心肺機能に関しては，両年度共にほとんど差が無いと云ってもいい状態であった。更に心機能に関しては核医学的研究，経年（時）的な心不全の研究が両年度に亘ってみられた。これよりみても，心肺機能両面よりの研究は機器的にみても，まだグローバルな面よりみてもかなり困難なテーマということが出来，相変らず肺機能の問題が前面に押し出されているニュアンスがあった。勿論，前述の目的に述べたように，リーダーの意図を明瞭にするために，60年1月25日（筋ジス総合班会議前日）に心肺機能プロジェクトミーティングを行ない，表2にみるような主要な問題を作成した。肺機能に関しては，一般的肺機能検査を重視し，治療面にしては Phrenic nerve 刺激，体外式陰圧

表1　班会議の発表演題内容（心肺機能）

プロジェクト II　臨床病態　II-A 心肺機能 演題

	昭和59年度	昭和60年度
演題数	16	14
* 肺機能		
検査法	1	0
肺機能	0	3
血液ガス	1	1
CT 像	1	0
体外式陰圧人工呼吸器	0	2
* 心肺機能		
心肺機能	2	1
末梢循環	1	0
運動負荷	0	1
* 心機能		
不整脈	1	1
エコー図	1	0
核医学	3	2
右心カテーテル	1	0
心不全（経年的・予後）	2	3
ジギタリス効果	2	0

表2　心肺機能プロジェクトミーティング（60. 1. 25）

肺機能	心機能
early stage でのデータ分析	
一般的肺機能検査	核医学
末梢循環	
	不整脈
	右心カテーテル（右心不全）（左心不全，valve）
phrenic nerve 刺激	血管拡張剤
体外式陰圧レスピレーター	ジギタリス　による効果
若年者 Ca きっ抗剤による効果	
剖検例による検索	

レスピレータの使用に際しての諸問題をとり上げ，心機能に関しては核医学的検索，以前からの不整脈・右心カテーテルによる検索，治療面では血管拡張剤・ジギタリスによる効果が大きなテーマとして取り上げた。また両面に亘るものとして，early stage でのデータ不足，末梢循環若年者における Ca 拮抗剤の効果がとり上げられ，剖検例による検索が極めて重要なことが再認識されていた。これよりみても，昭和60年度における研究はこの線に沿って，かなり強力に行われたことが明らかであった。

本年度に関して細部に亘ってみてみると，肺機能については精力的な仕事が多く，胸部変形の問題がとり上げられ，呼吸筋萎縮と共に話題となっていて，ピドスコープと EMG による分析（鈴鹿），無気肺の発生（西別府），多変量解析による呼吸不全の進行要因の分析（川棚）が行われている。肺機能分析にも方法の進歩がはかられ，経皮ガスモニターによる DMD 患者の血液ガス分圧の継続的観察（八雲）や運動負荷テストによる肺予備能力の検査（原）などが試みられ，きめ細かい研究が行われている。末期患者において，最近体外式陰圧人工呼吸器が導入され，延命効果が認められつつあるが，さらにその際の血行動態を右心カテーテル法により検索して，かなりの効果のあること（東埼玉）をみたり，ネマリンミオパチーでの自宅使用でも好結果をみている（東京女医大）し，筋ジス第4班ではこの使用に際して，看護側でも大きな問題を提供している。

心機能の面からは，DMD 患者の日常生活の心機能を follow-up している（岩木）が，変化は正常人との相似が問題になっており，疾患の進行度との関係を今後注意深くみていく必要があろう。睡眠中の不整脈は以前からよく check されているが，まだ継続されていて（川棚），やはり重要な問題で DMD の予後にも直接つながってくる。そして心筋障害の核医学的な継続的な検索を続けていたり（宮崎東），心刺激伝導系の組織学的な検索（筑後）では His 束などの線維化，脂肪沈着を認め，心筋症の合併も認めていて，重要な所見である。心機能との相関より高レニン，高アルドステロン，高アンギオテンシン I 血症の重要性（刀根山）をも明らかにされようとしている。

以上，肺機能，心機能などの単一な面よりの報告のみならず，多方面からしかも chronological な面からの追究もなされつつある現況である。

考　察

前述のように，心肺機能は筋ジストロフィー症，特に DMD の命運を決する問題であるだけ

に，古くより研究されており，みるべき業績も多い。特に肺機能については今は亡き松尾（川棚）が昭和58年度本研究班の報告書にて極めて優れた仕事を提出している。しかしながら，昨年度の本プロジェクト・ミーティングにても問題になったように，early stage でのデーターの乏しいことなどもやはり一つの weak point となっている。この点は心機能方面の研究ではより明瞭であり，Holter 心電計で detect される不整脈，或は核医学的検索にて明らかになる心筋変化にのみ，注意がいき，いわゆる長期的，経時的な変化についての研究は，困難性もあって乏しいと言いうる。しかし，本年度報告演題はプロジェクト・ミーティングの影響もあってか，グループの方針に沿ったものが多く，極めて力強い思いがしている現況である。

特に肺機能，心機能共に early stage より，chronological に長期間に亘っての follow-up を続けていくことにより，治療面での初期対応もよく理解出来るようになるであろうし，また心肺機能のかゝわりも明瞭となることを考えている。この点より肺機能では血液ガス分析の重要性，心機性ではホルター心電図，核医学的な follow-up の重要性が強調されて来ているといいうる。しかしながら，両方面の研究といえども，問題を小さく限定することは極めて危険であり，wide-global な面で促えながら，しかも問題をしぼり込んで行く努力がなされなければ，大きな pit-fall へ陥入ることになる。

更に治療面においても，電気生理学的な面より，リハビリテーションの面より，またジギタリス・ベスタチンなどの面よりと多岐に亘り，近い将来，standard 的な手引も必要となろう。

表3　心肺機能における今後の課題

1．各種の methodology による心不全の断面的更には経年的変化の追求
2．体外式陰圧人工呼吸器に関する諸問題
3．基本的には心肺機能検査の再検討

以上，各方面よりみて心肺機能研究についてはいい方向へ行っていると考えている。

最後に，今後の方針として筋ジス第3班班会議当日にプロジェクト・ミーティングを開き，表3に今後の課題が掲げてあるが，今後，1．心不全の chronological study，2．体外式陰圧人工呼吸器の諸問題，3．基本的な検査方式の検討を問題としてとりあげ，特に，1，2については全国的な規模にて研究を進めたいと考え，来年度の大きな課題としている。

まとめ

心肺機能に関する諸研究を通じて，特に古くて新しいこの問題について，多方面より検討を加え，特に early stage でのデーター不足，諸検査の再検討，体外式陰圧人工呼吸器の問題，心不全については経時的な検討を今後重点的な課題とすることとしたい。

文　献

1）西谷　裕：筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，厚生省神経疾患研究委託費　昭和59年度研究報告書，昭和60年3月
2）西谷　裕：筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，厚生省神経疾患研究委託費　昭和60年度班会議プログラム研究報告抄録集，昭和60年12月

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の呼吸機能の検討

——横隔膜誘発電位と胸郭変形について——

班　員　飯田光男
国立療養所鈴鹿病院

研究協力者　柳本眞市，印東利勝
国立療養所鈴鹿病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症45例について，横隔膜誘発電位と胸郭変形の指標である側彎度およびピドスコープによる背部接地パターンを記録し，呼吸機能との関連を検討した。

横隔膜誘発電位の潜時は % VC と，振幅は % VC, PO_2 および PCO_2 と相関があり，これらは DMD の呼吸機能の指標と考えられる。また，横隔膜誘発電位の振幅は，血清 CK および機能障害度と相関を示し，筋の障害度の把握に有用であると思われる。

脊椎側彎度は，従来の報告と同様に %VC と相関を示した。ピドスコープの背部接地面については，%VC および横隔膜誘発電位の振幅の低下に伴い，対称性の消失と背部接地割合の減少が認められた。脊椎側彎度およびピドスコープによる背部接地面の変化は，呼吸機能の評価に有用であると推察される。

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(DMD) 患者は呼吸筋力の低下に胸郭変形が加わり，末期に呼吸不全に陥る。このため正確な呼吸機能の評価が必要である。呼吸に大きく関与する横隔膜の機能については，DMD について多くの報告がある[1,2,3,9]。なかでも横隔膜誘発電位は，横隔膜障害の指標として有用であると言われている[2,3,9]。また，胸郭変形は DMD の多くの患者に認められ，呼吸機能障害の増悪要因と考えられている[4,5]。今回，我々は横隔膜誘発電位の潜時と振幅を一般の呼吸機能検査および機能障害度と比較し，さらに胸隔変形が呼吸機能に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

対象は国立療養所鈴鹿病院に入院中の DMD 45例（男性，年齢7歳から24歳，平均14.4歳）である。横隔膜神経刺激により横隔膜誘発電位を記録し，その潜時と振幅を計測した。横隔神経刺激は，被験者を仰臥位とし胸鎖乳突筋後縁にて持続時間 0.2 msec，電圧 supramaximum とし，同側の 6 から 8 肋間においた表面電極（電極間距離 3 cm）により横隔膜誘発電位を記録した。測定機器は日本光電のニューロパックⅡを使用した。潜時と振幅をスパイログラム，動脈血ガス，血清 CK および障害度と比較検討した。胸郭変形の指標として，Cobb 法による脊椎側彎度およびピドスコープによる背部接地パターンを記録した。背部接地パターンは，45例のうちローレル指数が 78 から 117 の 12 例を対象として，被検者をピドスコープ上に仰臥位とし，その接地パターンをポラロイド写真に記録した。さらに，全背部面積に対する接地面

積の割合を求めた。

結　果

DMD の横隔膜誘発電位の潜時と振幅の平均±SD は各々 6.64±0.73, 441±290 であり，障害の進展に伴い潜時の延長と振幅の低下を認めた（図１）。ピドスコープによる背部接地面については，障害の進行および %VC の低下とともに，接地面の対称性の消失と全背部に対する接地面積の減少をみた（図２）。DMD の横隔膜誘発電位の潜時は，%VC と有意の相関（$r=-0.43$, $p<0.005$）を示したが，他の計測値と関連がなかった。振幅は%VC, PO_2, PCO_2, 血清 CK および機能障害度と有意の相関（%VC: $r=0.73$, $p<0.001$, PO_2: $r=0.41$, $p<0.01$, PCO_2: $r=-0.62$, $p<0.001$, CK: $r=0.64$, $p<0.001$, 機能障害度: $r=-0.66$, $p<0.001$）を認めたが，FEV_1% とは明確な相関をみな

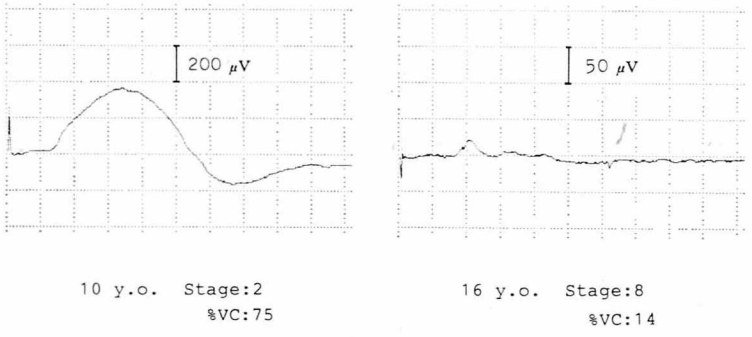


図１　横隔膜誘発電位

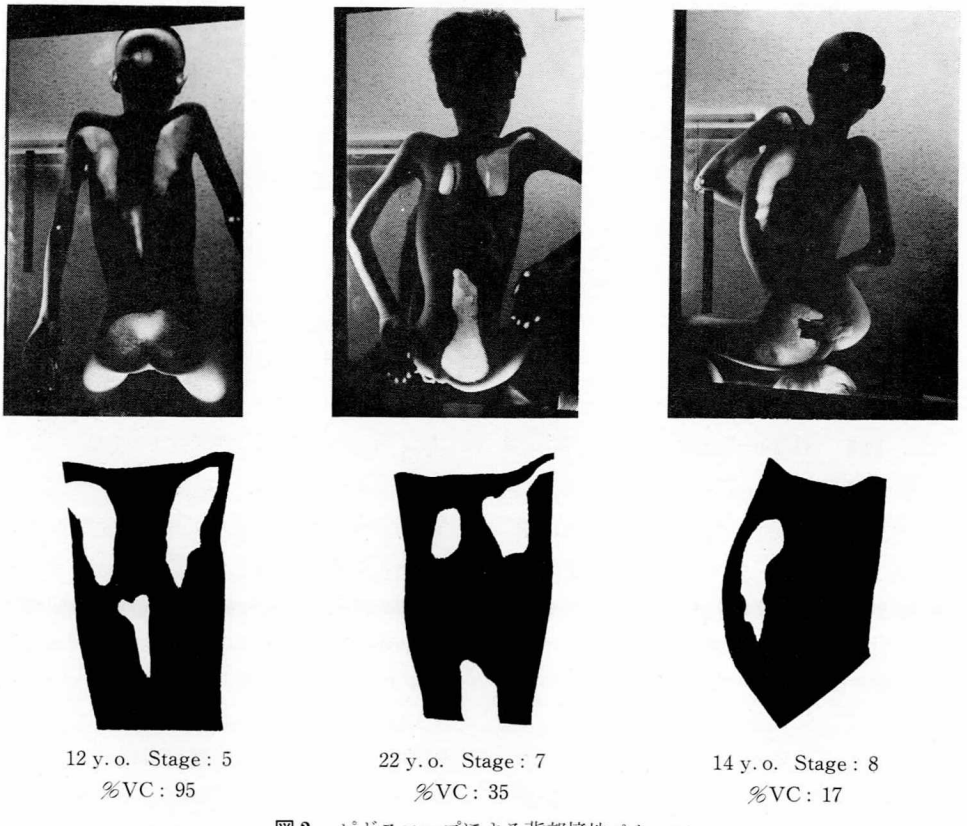


図２　ピドスコープによる背部接地パターン

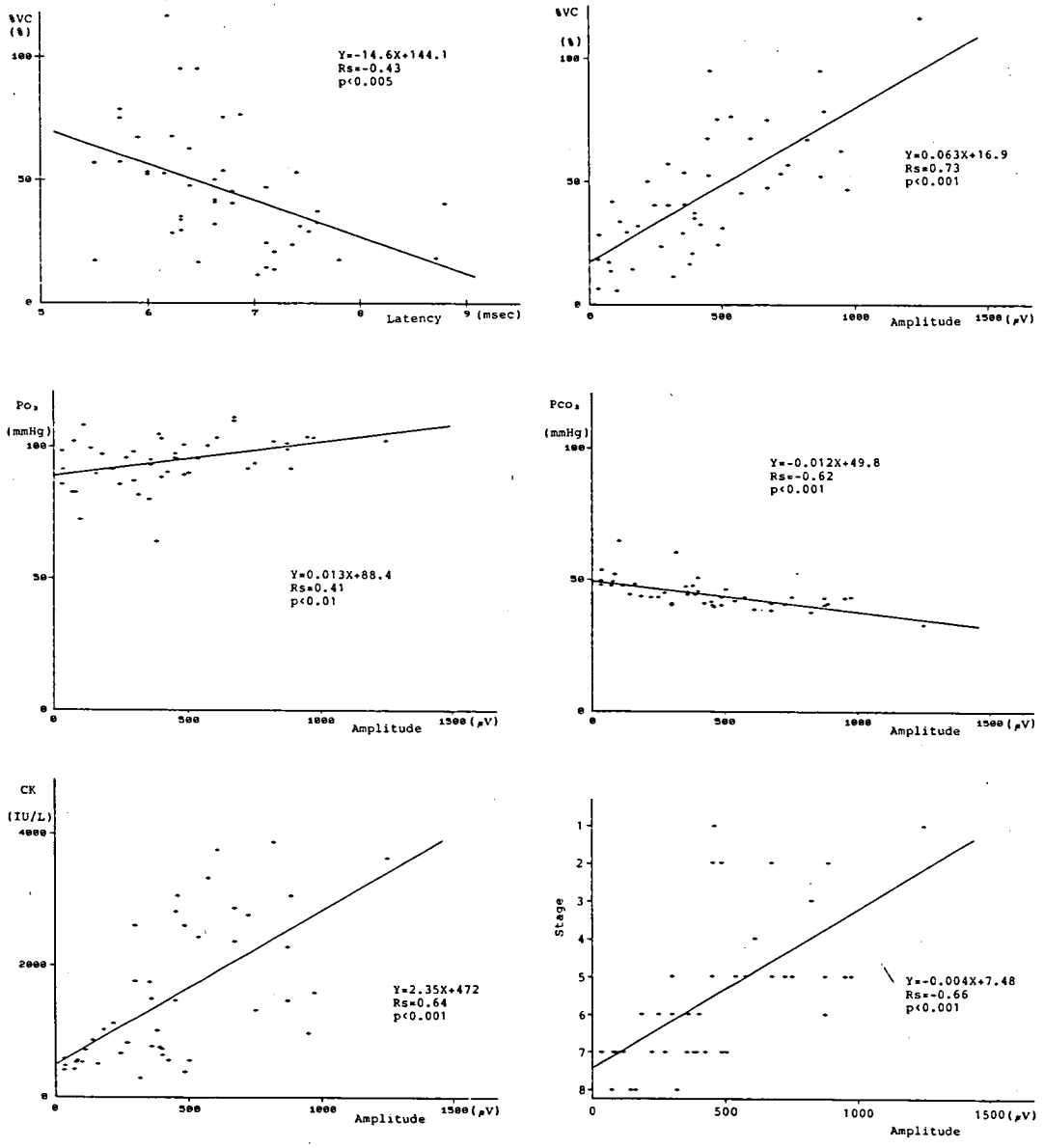


図3 横隔膜誘発電位の潜時と振幅の % VC, Po_2, Pco_2, CK および障害度との関係

かった（図3）。側彎度は %VC と有意の相関（r＝−0.43, p<0.001）をみたが，横隔膜誘発電位の振幅とは関連がなかった。ピドスコープの背部接地割合は，%VC および振服の低下に伴って減少する傾向にあった（図4）。

考　察

Duchenne 型筋ジストロフィー症における横隔膜誘発電位については，潜時の延長と ADL および % VC の低下との関連が報告されている[2,9]。今回の検討では，正常コントロールとの比較は行っていないが，従来の報告[1,2,6]では正常例の平均潜時は 6.8 msec〜8.4 msec とされており，今回の検討では2例で 8.80 msec, 8.72 msec と明らかな延長を示した。潜時は横隔神経伝導時間，神経筋接合部における興奮伝導時間および筋内興奮伝導時間の総和である。DMD の末梢運動神経伝導時間（MCV）は正常

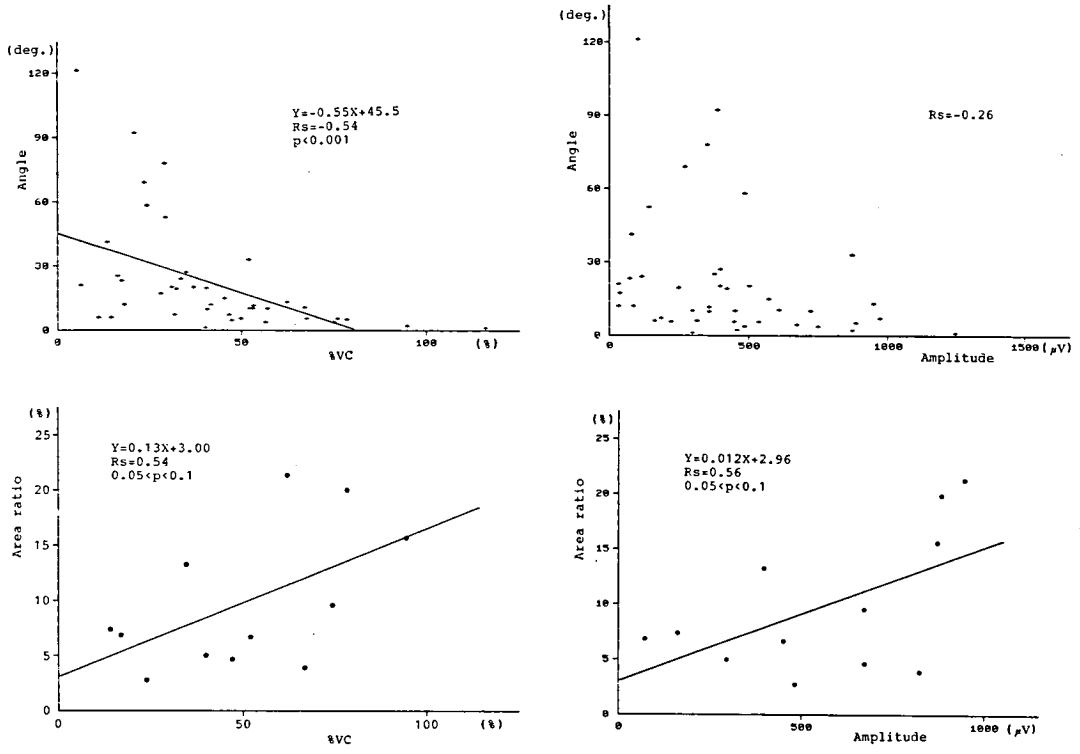


図4　脊椎側彎度とピドスコープによる背部接地割合の％VC および横隔膜誘発電位の振幅との関係

であるという報告があり[7]，横隔神経の MCV の低下は考えにくいが，潜時と年齢および身長とは正の相関があると言われており[3,8]，横隔神経の長い例では刺激点より横隔膜の神経筋接合部までの刺激伝導時間が長くなると思われる。また，DMD においては筋の崩壊とともに再生が行われており，筋および神経筋接合部の改変による興奮伝導遅延が推定され，以上の結果として潜時の延長が認められたと思われる。潜時は，従来の報告と同様に ％VC と相関を示し，横隔膜の障害を反映しているものと思われる。

振幅については，ADL，％VC との相関が報告されており[3]，今回同様な結果を得た。振幅は測定部におけるインピーダンスに影響され，肥満により振幅は低下するという報告がある[9]。今回，我々はローレル指数により肥満の振幅に与える影響について検討したが，明らかな傾向は認められなかった。振幅の低下は，横隔神経刺激により活動する横隔膜の筋線維数の減少を推定させ，筋障害度の指標と考えられている血清 CK および機能障害度と相関を示したことより，横隔膜は四肢の筋と同様な障害の進展を示すものと思われる。

横隔膜誘発電位は，被験者の努力を必要とせず，また侵襲も少ないため反復して実施でき，経過を追うことが可能である。このため，DMD の呼吸機能および障害度の評価に有用と考えられる。

胸郭変形については，呼吸循環機能との関連が報告されている[4,5]。胸郭変形が呼吸のコンプライアンスを増加させることにより，拘束性呼吸障害が増悪し，さらに心血管系を偏位させ，循環動態に悪影響をおよぼすとされている。今回，Cobb 法により求めた脊椎側彎度と％VC の相関を認めたことは，従来の報告[5]を支持するものと思われる。ピドスコープは，蹠の接地パターンの測定に用いられているが，我々の調べ得た範囲では，背部接地の状態をみた報告はない。背部接地パターンは，皮下脂肪の状態すなわち肥満により変化すると思われ，肥

満の高度な症例では，胸郭変形が皮下脂肪によりマスクされ，ピドスコープの背部接地パターンに現われてこない可能性がある。このため，今回はローレル指数により肥満度を一定にした症例について検討した。背部接地面の対称性の消失および接地割合の減少は，脊椎の変形と拘縮の反映と思われ，呼吸機能の低下と関連していた。ピドスコープは簡便な検査であり，被験者に対する侵襲がなく，横隔膜誘発電位と同様に，呼吸機能の定量的指標として有用であると推定される。

文　献

1）松尾宗祐，森健一郎ら：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，昭和57年度研究報告書，p. 189，1982

2）安武敏明，寺本仁郎ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の横隔神経伝導時間の検討，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58年度研究報告書，p. 412，1983

3）名取徳彦，佐藤　元：デュシェンヌ型進行性筋ジストロフィー症における横隔膜誘発活動電位の研究（会），臨床神経，**25**；1417，1985

4）和田正士，亀尾　等ら：進行性筋ジストロフィー症デュシャンヌ型の側彎について，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. 159，1982

5）祖父江逸郎，西谷　裕：筋ジストロフィー症の臨床，医歯薬出版，東京，p. 169，1985

6）Moosa A：Phrenic nerve conduction in children. Develop Med Child Neurol, **23**；434，1981

7）宗行　彪：筋ジストロフィーおよび強直性筋ジストロフィーにおける運動および知覚神経伝導速度と知覚神経活動電位，神経内科，**7**；431，1977

8）Gowrie M, Ganapathy GR：Phrenic nerve conduction time in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **48**；245，1985

9）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，昭和57年度研究報告書 p. 327，1982

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の肺機能の経年推移

——多変量解析による DMD 予後の判定——

班　員　渋谷統寿
国立療養所川棚病院
研究協力者　小川政史，金沢　一
長郷国彦
国立療養所川棚病院

要　旨

当院で過去13年間に死亡した DMD 64例の死亡時年令分布は15才前後をピークとする群と20才以降に死亡する群に大別されることに注目し，DMD の予後の判定に判別分析を応用した。当院に入院した DMD 患者を予後良好群(19才以上生存した群，17名）と予後不良群（18才以下で死亡した群，20名）に分け，これらの患者の12才時における8項目の臨床データ（身長，体重，ADL，JC，%VC，胸椎側彎度，CTR，CPK）より得られた判別式は F＝－4.0132＋0.0311 (ADL)＋5.3974 (身長)＋0.0469 (体重)－0.8590 (VC)＋0.0468 (%VC)＋0.0161 (側彎度)－18.3051 (CTR)＋0.0002 (CPK) であり，判別の境界値は 0.0736，正判別率は 86.5% で，CTR の寄与が最も大であった。我々の得た判別式を用いると，12才時の基礎的臨床データからかなりの確率で予後を判定することが可能である。

目　的

松尾ら[1] は進行性筋ジストロフィー症 Duchenne 型 (DMD) の経年推移を観察し，その呼吸生理学な natural history を報告してきた。すなわち DMD では，成長するに従い呼吸筋萎縮，胸郭変形が進行し %VC が低下するため肺胞低換気型の呼吸不全により大部分が死亡する。これらの結論の元となるデータ解析は，基礎統計，及び一次相関係数により行なわれてきた。今回我々は，DMD の死亡時年令分布が15才前後をピークとする群（予後不良群）と20才以降に死亡する群（予後良好群）に大別されることに注目し，これまでのデータ解析に新たに多変量解析の概念を導入することにより，DMD の呼吸不全の進行要因をより多面的に把握することを試みるとともに，早期に対策の必要な群（予後不良群）を判別することを試みた。

対象と方法

当院で昭和47年以降13年間に死亡した DMD 64例の死亡時年令分布は15才前後をピークとする群と20才以降に死亡する群に大別される (Fig. 1) ことに注目し，DMD の予後の判別に多変量解析のうち判別分析を応用した。判別分析の目的は，個体に関する複数個の計測値に基づいて，その個体が初めからあたえられている二つの群の何れに属するかを判定したい場合に，その最適な割当の方式をみつけることである。当院に入院した DMD 患者を予後良好群(19才以上生存した群，17名）と予後不良群（18才以下で死亡した群，20名）に分け，これらの患者の12才時における8項目の臨床データ（身

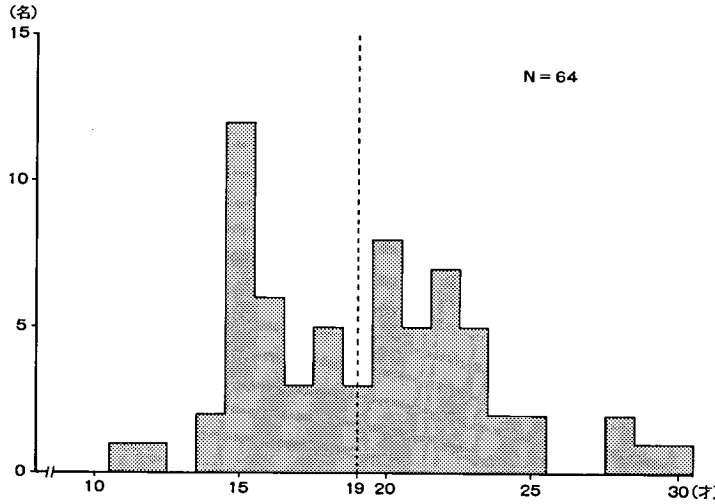


Fig. 1 DMD 死亡時年令分布

長，体重，ADL，VC，%VC，胸椎側弯度，CTR, CPK）をパーソナルコンピューターで処理し多変量解析（判別分析）を行い判別式を求めた。この判別式に各個の症例をあてはめて総合評価を行なった。身長には指極間距離を代用して肺機能標準値を算定した。標準肺活量は18才までは Stewart の式，19才以上は Baldwin の式を用いて %VC を算定した。

結　果

Table 1 に示すごとく，12才時における8項目の臨床データは身長，CPK を除く全てのデータで，予後良好群に比べて予後不良群がやや劣っていた。37名より得られた8項目のデータ

Table 1 12才時における各変数の平均値

	予後良好群 (N=17)	予後不良群 (N=20)	全体 (N=37)
身　長　(m)	1.39±0.08	1.39±0.08	1.3
体　重　(kg)	30.1±6.9	27.3±7.0	28.6
ADL	38±22	22±13*	30
V　C　(*l*)	1.49±0.35	1.13±0.31**	1.3
%VC　(%)	67.2±18.1	50.3±13.9**	58.4
側彎度　(°)	6±5	13±18	10
CTR	0.42±0.03	0.46±0.04**	0.45
CPK　(mU/m*l*)	507±323	405±249	452

MEAN ± SD　　* $p<0.05$　　** $p<0.01$

Table 2 判　別　式

$$F = -4.0132 + 0.0311\,(ADL) + 5.3974\,(身長) + 0.0649\,(体重) - 0.8590\,(VC) + 0.0468\,(\%VC) + 0.0161\,(側彎度) - 18.3051\,(CTR) + 0.0002\,(CPK)$$

判別の境界値　　F = 0.0736

判別因子の寄与度　　CTR > ADL > VC > 体重　の順

Table 3 判別テスト

第1群 症例	(予後不良群) 判別	第2群 症例	(予後良好群) 判別
(1)	1	(21)	1
(2)	2	(22)	2
(3)	1	(23)	2
(4)	2	(24)	2
(5)	1	(25)	2
(6)	1	(26)	2
(7)	1	(27)	1
(8)	1	(28)	2
(9)	1	(29)	2
(10)	1	(30)	2
(11)	1	(31)	2
(12)	1	(32)	2
(13)	1	(33)	2
(14)	1	(34)	2
(15)	1	(35)	2
(16)	1	(36)	1
(17)	1	(37)	2
(18)	1		
(19)	1		
(20)	1		

正判別率＝86.49％
1：予後不良群　2：予後良好群

から計算された判別式（Table 2）によると，判別の境界値（F）は0.0736であり，これ以上のF値は予後良好群，これ以下のF値は予後不良群に判別された。判別に寄与する因子は得られた一次元ベクトルの値より，CTR＞ADL＞VC＞体重の順であった。37症例の判別結果では予後不良群では2例，良好群では3例が誤って判別されているが，全体では86.5％と高い正判別率であった（Table 3）。

考　察

DMDの多くが呼吸不全により20才前後で死亡することはこれまでの報告で明らかであるが，我々の施設にも見られるように，15才前後で死亡する群が存在する。松尾ら[2]はDMDの死亡例の死因別分類を行い，呼吸不全死亡例は20才以上に多く，心不全死亡例は15才以下に多いことを既に報告している。DMDの病因が未だ充分明らかでなく根本的療法が無い現在，出来るだけ早く早期死亡群（予後不良群）を識別し，早期にその対策を講ずることがDMDの予後を改善させる一つの方策である。DMDの場合，心機能評価のための観血的検査が困難なため，心機能異常の発症時期，経年変化などに関しては不明な点が多い。ところが近年，心エコー図法や，アイソトープを用いた心筋イメージング法が応用され，心筋壁運動不良域，低灌流域，壊死巣などを非観血的に視覚的に描出することが可能となった。その結果，心合併症の発症時期には個体差が大きく，10〜12才程度でも著しい心筋病巣の見られる例がある一方，18才以上でも殆んど心筋に異常の見られない例も報告されている[3]。これらのことは，DMDの予後に心機能が大きく関っていることを示している。

我々の得た判別式を用いると，12才時の基礎的臨床データ（身長，体重，ADL，VC，％VC，胸椎側彎度，CTR，CPK）からかなりの確率（86.5％）で予後を判定することが可能である。得られた判別式からは，CTRの寄与が最も大であり，前述のように予後不良群の多くが心不全を合併して死亡する事実を考え合わせると，詳しい心機能評価を幼少時より行い，早期にその対策を講ずることの重要性が示唆される。

まとめ

1）当院でのDMDの死亡時年令分布は，15才前後をピークとする群（予後不良群）と20才以降に死亡する群（予後良好群）に大別された。
2）12才時の8項目の臨床データを用いて予後に関する判別分析を行った。
3）その判別式の正判別率は86.5％であり，CTRの寄与が最も大であった。

文　献

1）松尾宗祐：DMD症呼吸不全の臨床的研究（第1報），医療，**34**；343，1980
2）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，p. 28，1982
3）小国弘量，大沢真木子ら：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，心臓，**17**；1263，1985

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における体外式陰圧人工呼吸器の効果・血行動態について

班　員　石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

研究協力者　津谷恒夫，儀武三郎
半谷満太郎，青柳昭雄
国立療養所東埼玉病院

要　旨

DMD の末期患者は，呼吸不全で死亡することが多い。近年，その治療に体外式陰圧人工呼吸器（CR）が誘入され，徐々に普及して来た。しかし，その効果については，十分な検討がなされていない。そこで，呼吸不全を呈した末期患者4例に対し，右心カテーテル法を施行し，血行動態に対する CR の効果について検討した。CR 装着1時間後では，4例中2例が呼吸不全の改善を認め，1例が不変，1例が悪化した。その血行動態は呼吸不全の改善および不変の3例において，心拍数および肺動脈圧が減少し，逆に悪化した症例では増大した。また，心拍出量は4例中3例に低下を示したが，全例が正常範囲であった。

CR は適切な調節呼吸を行うことにより，PO_2 の上昇，および肺動脈圧の減少をもたらし，右心不全への進行を遅らせる効果がある。したがって，CR は呼吸不全を有する DMD 患者に対し，有用な治療法であると考えられた。

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）の末期患者は，呼吸筋の障害による呼吸不全で死亡することが多い。近年，体外式陰圧人工呼吸器（CR）は，その対策として導入され，延命効果が認められることより，徐々に普及して来た。しかしながら，その効果については，十分な検討がなされていない。そこで，我々は CR を使用していた末期患者に右心カテーテル法を施行し，CR の効果，特に血行動態に対する CR の効果について検討した。

対象及び方法

対象は呼吸障害度分類の呼吸不全末期[1]を呈し，CR を使用していた DMD 末期患者4例で，年令は19才23才，平均22才であった。方法は Swan-Ganz カテーテルを留置し，CR の装着前と装着1時間後において，動脈血ガス分析，血圧（BP），心拍数（HR），肺動脈圧（PAP），肺動脈楔入圧（PCWP），および熱希釈法による心拍出量を測定し，比較検討した。また，PAP および HR については，装着前，装着30分後，60分後，さらに CR 除去30分後に測定し，その経時的変化を調べた。

CR は Emerson 社製と試作中の人工呼吸器2種を用い，装着時の自発呼吸に適合するように呼吸回数を決め，さらに，10～20 cm 水柱の陰圧を加え施行した。

結　果

全例において，CR 装着前の動脈血ガス分析は PO_2 が 40 mmHg 以下，および PCO_2 が 70 mmHg 以上であり，その血行動態は平均 PAP が 38 mmHg 以上の肺高血圧症を呈していた。また，PCWP は4例中3例が正常で，心拍出量より求めた心係数（CI）は全例が正常

表1　対　象

Case	Age (yrs.)	Stage	PAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	CI (1/min/m²)	PO_2 (mmHg)	PCO_2 (mmHg)
1	19	8	68/27	7	4.5	37.5	81.6
2	20	8	49/33	11	4.5	39.4	71.4
3	22	8	65/31	24	4.7	31.2	83.8
4	23	8	60/36	9	4.5	32.6	84.4

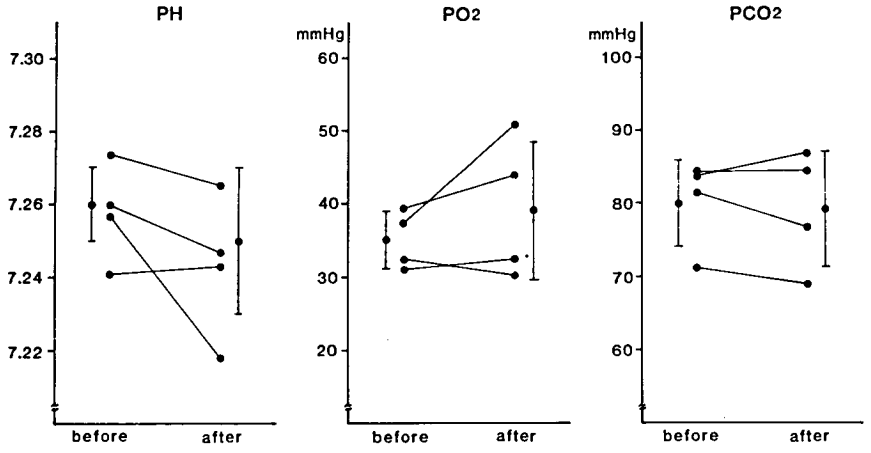


図1　動脈血ガス分析に対する CR の効果

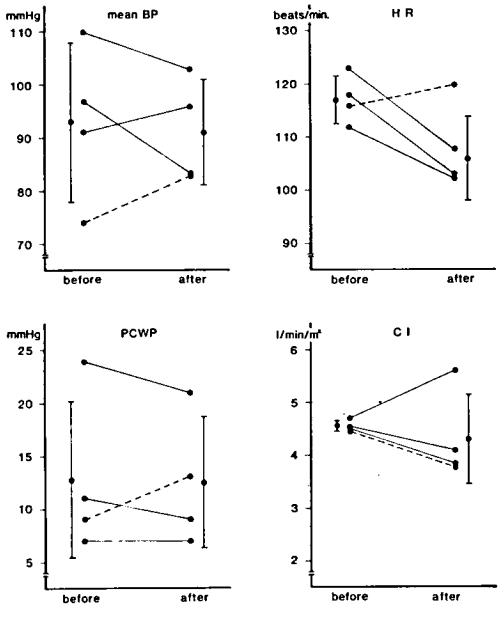


図2　Hemodynamic effect of chest respirator
破線は CR により呼吸不全が増悪した症例

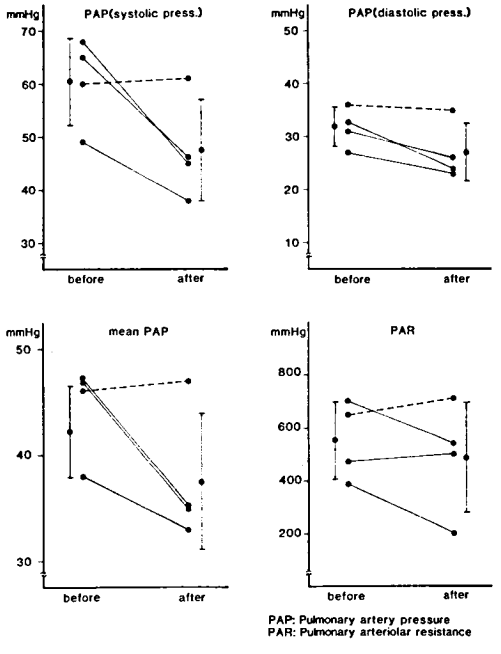


図3　Hemodynamic effect of chest respirator
破線は CR により呼吸不全が増悪した症例

範囲であった（表1）。

CR 装着1時間後における動脈血ガス分析では，4例中2例が呼吸不全の改善を認め，1例が不変で，1例が悪化した。また，pH は4例中3例に低下傾向を示した（図1）。

CR 装着1時間後における血圧は4例中2例が低下し，PO_2 の悪化した症例（破線）を含む2例が上昇した。HR は呼吸不全の悪化を示した症例を除き，平均118/分から104/分に減少した。PCWP は4例中2例が低下し，1例が不変で，呼吸不全が悪化した症例（破線）は逆に上昇した。CI は PCWP が高値を呈した症例が増大し，他の3例が減少した。しかし，その値は全例が正常範囲であった（図2）。

PAP は4例中3例が低下し，平均 PAP が各々47から 35 mmHg, 38から 33 mmHg, 47

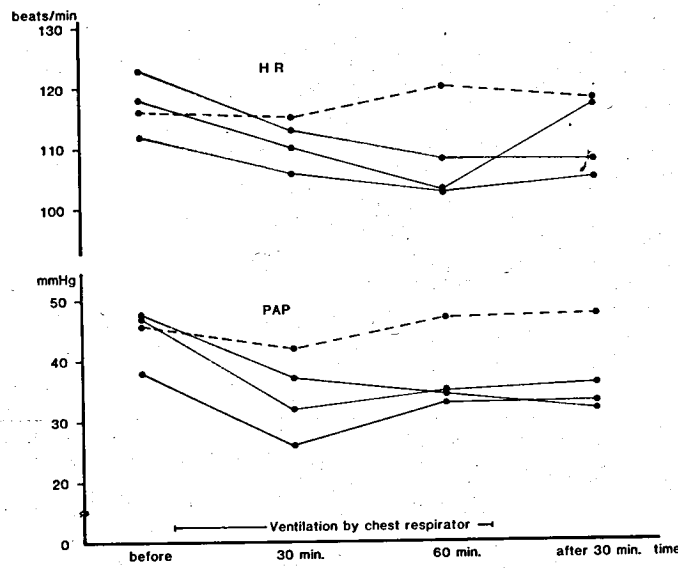
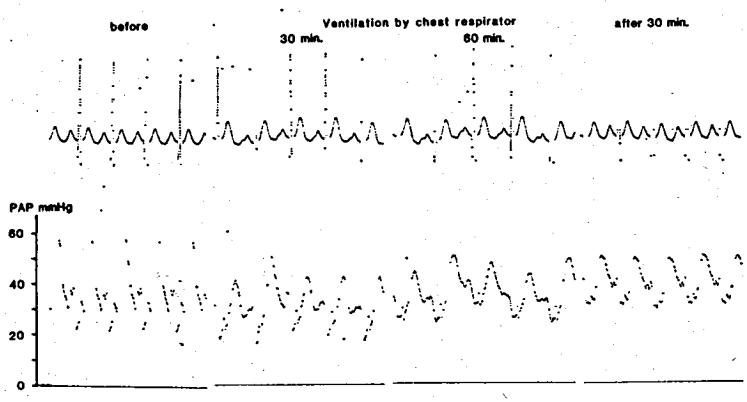


図4　Hemodynamic effect of chest respirator（経時的変化）



BP	mmHg	106/84	102/84	112/84	118/80
HR	beats/min	118	110	103	117
PCWP	mmHg	7	7	7	8
meanPAP	mmHg	47	32	35	38
CI	l/min/m²	4.5	3.5	4.1	4.2
PAR	⊕	704	564	543	532
PH		7.26		7.25	7.27
PO2	mmHg	37.5		50.1	43.2
PCO2	mmHg	81.6		76.7	85.3

⊕: dyne/sec/cm⁵/m²

図5　症　例（Case 1）

から35 mmHgに減少し，特に収縮期圧が著明に低下した。また，肺小動脈抵抗（PAR）は4例中2例が低下し，2例が軽度ながら上昇傾向を示した。（図3）CRにより PO_2 が悪化した症例（破線）は，BP, HR, PCWP, PAPおよびPARの上昇を示し，血行動態の増悪を認めた。また，CRの効果について，HRと平均PAPを経時的に見た場合，装着30分後で全例が減少し，最も低値を示した。（図4）

次に実例を提示する。この症例はCR装着により PO_2 が37.5から50.1 mmHgに上昇し，PCO_2 が81.6から76.7 mmHgに低下した。その血行動態はBP, HR, PAP, CIおよびPARが減少し，CR装着30分後に最も低値を示した。（図5）

考　察

呼吸不全を伴うDMD患者に対するCRの効果は，少数ながら報告され，その有用性が認められている[2,3,4]。しかしながら，その血行動態に対するCRの効果については，調べ得た限り報告されていない。

DMD末期患者の血行動態は，低酸素血症により，肺高血圧症を起たし，右心不全を起たすと考えられている[5,6]。その肺高血圧症を有する患者に対し，CRは肺胞低換気を改善させ，PO_2 を上昇，PAP及びHRを減少させた。また，そのPAPの変動は，PO_2 の変化により左右された。さらに，左心系の指標であるBP, PCWP, およびCIに対する効果は，少数例で判定できなかったが，悪影響は認められなかった。したがって，CRは呼吸不全を有するDMD患者に対し，PO_2 および肺高血圧を改善させ，右心負荷を軽減させることより，右心不全への進行を遅らせる効果があり，有用な治療法と考える。

しかし，CRの効果は，装着時間の延長により，必ずしも良い効果をもたらすとは限らず，逆に血行動態に悪影響を与える場合がある。その原因の一つとして，患者の疲労や睡眠により自発呼吸数に変化を起たし，CRの呼吸回数に適合し得ない，いわゆるfightingが生ずるためと考える。従って，CRの効果は自発呼吸と調節呼吸との適合に大きく影響されるため，今後，自発呼吸に適合しうる人工呼吸器の開発が望まれる。現時点では，CRを長時間使用する場合には，適切な調節呼吸を行うために，呼吸回数を調節する必要があると考える。

最後に，今回，4例と症例が少なく，十分な検討ができず，左心不全におよぼす影響，装着時期及び使用時間の問題，陰圧の強さ等の問題点があり，今後，さらに症例を蓄積して検討する必要があると思われる。

文　献

1）石原傳幸，津谷恒夫ら：Duchenne型筋ジストロフィー末期動脈血ガス分析所見の自然歴について，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年度研究報告書，87-89, 1985

2）O'Leary J, King R et al: Cuirass ventilation in childhood neuromuscular disease. J. pediat., **94**; 419-421, 1979

3）Curran FJ: Night ventilation by body respirators for patients in chronic respiratory failure due to late stage Duchenne muscular dystrophy. Arch. phys. Med. Rehabil., **62**; 270-274, 1981

4）儀武三郎，石原傳幸ら：体外式陰圧人工呼吸器を使用して，筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究，研究成果報告書，492-494, 1985

5）青柳昭雄，四倉正之ら：DMD末期にみられた肺高血圧症について，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和58年度研究報告書，295-296, 1984

6）石原傳幸，津谷恒夫ら：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における右心カテーテル所見について，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年度研究報告書，96-98, 1985

DMD 症における運動負荷テスト

班　員　亀尾　等
国立療養所原病院

研究協力者　徐　海源
国立療養所原病院呼吸器科

唐川武典
国立療養所原病院小児科

古谷　磨
国立療養所原病院検査技師

升田慶三
国立療養所原病院神経内科

はじめに

DMD 症では近位筋細胞の変性と壊死により hip 及び shoulder girdles atrophy となり，運動障害が進行し，運動負担が更に大きくなる。又初期から心筋呼吸筋も侵されて心不全及び呼吸不全により死亡する例が多く見られる。今回我々は文献を参照しながら運動負荷テストを施行し，心肺の予備機能を検討し日常指導の資料とした。

対象と方法

患児は国立療養所原病院に入院中の DMD 児24例とし健康な小学生18例を正常対照群とした。表1は平均年令，身長及び体重を平均値±S. D. で表示した。

方法としては両群とも廊下を3～5往復距離約240～400メートルをできるだけ速く移動させた。この際 ECG モニターを装着して安静時の心拍数（HRto），運動中の心拍数（HRt_1～t_7）及び運動後1分までの平均心拍数（HRt_8）を記録した。

又両群は運動前後の換気諸量 VC(%)，FEV(%)，MVV，MV，f，VT＝MV/f などを測定した。なお9名の患者については %VC>60（5名）と %VC<60（4名）の2群に分けて運動前後の動脈血ガスを分析した。

結果と考察

表Iの如く，患者群の平均 HRt_8＝89.6±8.0 は正常群の平均 HRt_0＝90.5±6.8 に比べてほとんど差がみられないが DMD 児は加令により心拍数が増加し，逆に正常人の方では加令と共に心拍数が減少する傾向にある。DMD 症における心筋力の減少，交感神経の興奮が増大して心拍数の増加を招来すると考えられる。運動開始30秒間の心拍数上昇勾配係数 $\%\triangle HRt_1 = \left(\frac{HRt_1 - HRt_0}{HRt_0}\right) \times 100\%$ は患者群＝32.2±11.8 %正常群＝35.3±8.3% となり，患者群の方がやや低下した。最大心拍数 HRmax は患者群＝140.8±13.0 正常群＝156.4±11.8 となり，正常群の方が患者群の方より明らかに高い，つぎに，運動後1分までの心拍数回復勾配係数

表I　調査対象

	平均年令（才）	平均身長（cm）	平均体重（kg）
患者群	12.5±2.2	140±9.7	35.9±8.5
正常群	10.5±0.5	137±4.2	31.6±3.4

表II　結　果

指標＼区分		患者群	正常群
例数		24	18
HRto		89.6± 8.0	90.5± 6.8
%△HRt_1		32.2±11.8	35.3± 8.3
%△HRt_8		26.3± 7.0	20.8± 6.3
HRmax (Beats/min)		140.8±13.0	156.4±11.8
%△HRmax		58.4±18.6	75.2±12.1
VC(%)	R	1.57±0.43 (66%)	2.22±0.19 (102%)
	E	1.54±0.40 (63%)	2.18±0.20 (100%)
MV (l/min)	R	10.6± 3.1	20.3± 5.3
	E	11.6± 3.0	18.3± 4.4
f (回/分)	R	26.9± 5.7	30.7± 8.0
	E	32.4± 8.1	27.4± 6.4
VT=MV/f	R	0.36±0.04 (1)	1.68±0.17 (1)
	E	0.38±0.11 (1)	1.69±0.18 (1)
f/VT	R	85.7±31.5	51.8±23.1
	E	97.2±37.6	45.1±18.1
MVV/BSR ($l \cdot min^{-1} \cdot m^2$)	R	32.9± 8.7	62.8± 6.6
	E	33.5±10.8	56.0± 8.6

(R：安静　E：運動)

$\%\triangle HRt_8 = \left(\frac{HRm - HRt_8}{HRm}\right) \times 100\%$, は($HRm = \frac{1}{7}\sum_{i=1}^{7} \times HRt_i$) 患者群＝26.3±7.0% 正常群＝20.8±6.3% となり，運動後の心拍数については患者群の方が正常群に比べて速かに回復した。

表IIの如く運動前後の換気諸量についてはVC (%), VT, MVV, MV などの変化は両群に差異は認めない。呼吸数 f の変化は患者群＝26.9±5.7 (前)→32.4±8.1 (後) 正常群＝30.7±8.0 (前)→27.4±6.4 (後) となり，f/VT の変化も 患者群＝85.7±31.5 (前)→97.2±37.6 (後) Plus で 正常群＝51.8±23.1 (前)→45.1±18.1 (後) Minus となった患者は MV を維持するために f の増加が必要なのに対して，VT へ深さに十分な換気のできる正常群の方では f 及び f/VT の増加が必要ではないと考えられる。

運動前後の動脈血ガスの結果を表IIIに示した。運動負荷により浅い速い呼吸になるため $PaCO_2$ が上昇し，% VC<60 の群では PaO_2＝94.8±3.2 (前)→91.5±1.5 (後) と低下する。これは有効換気量の減少の結果と考えられる。

表 III

指標＼区分		% VC>60%群 5例	% VC<60%群 4例
PaO_2	R	95.2±3.2 torr	94.8±3.2 torr
	E	95.4±4.1	91.5±1.5
$PaCO_2$	R	32.2±2.3	32.2±2.5
	E	35.0±2.4	35.9±3.4

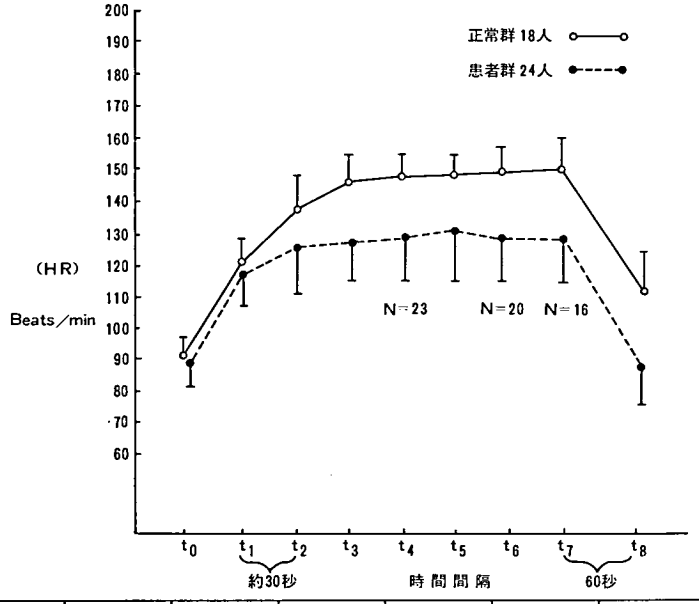
(R＝安静　E＝運動)

表IV　運動負荷による心室性期外収縮 (VPCs) 及び ST 変化の出現率

群＼指標	VPCs	ST↓	ST↑
正常群	5例 (28%)	0例 (0%)	0%
患者群	9例 (38%)	2例 (8%)	0%

表IVは運動負荷による心室性期外収縮及び ST の変化の出現率である。運動中 ST 低下をきたのは正常群0例，患者群2例であり，運動負荷を行うことにより心予備能の評価もしくは冠動脈攣縮を起こしうる狭心症が患者群では可

能性が大きいのではないかと思考される。最近注目されているのは DMD 症における僧帽弁逸脱症候群では運動負荷による不整脈の発生頻度が高くなる。正常人では運動負荷による不整脈の発生（機序はまだ不明点が多いが）頻度は10〜30%位と言われており，一方器質性心疾患がある患者ではその頻度は30〜50%位と言われている。



群＼時間	HR t_0	HR t_1	HR t_2	HR t_3	HR t_4	HR t_5	HR t_6	HR t_7	HR t_8
正　常	90.5 ± 6.8	121.8 ± 6.6	137.8 ± 10.4	145.4 ± 11.1	146.6 ± 11.5	147.7 ± 10.7	148.1 ± 10.3	149.9 ± 11.5	112.8 ± 13.0
患　者	89.6 ± 8.0	118.5 ± 11.5	124.8 ± 13.4	127.8 ± 12.9	128.4 ± 13.7	131.0 ± 15.1	128.5 ± 12.9	127.1 ± 11.7	88.1 ± 10.0

Fig. I

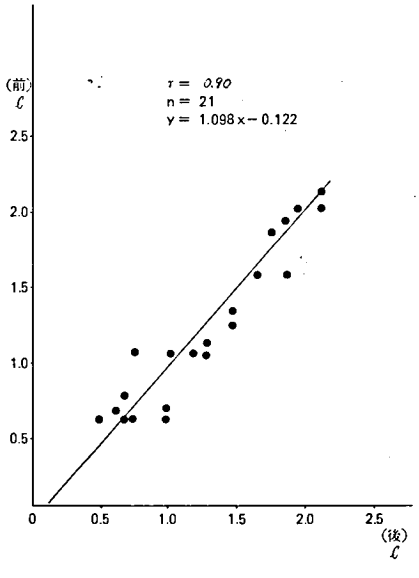


Fig. II　1秒量 FEV $\frac{\text{運動前}}{\text{運動後}}$の相関直線

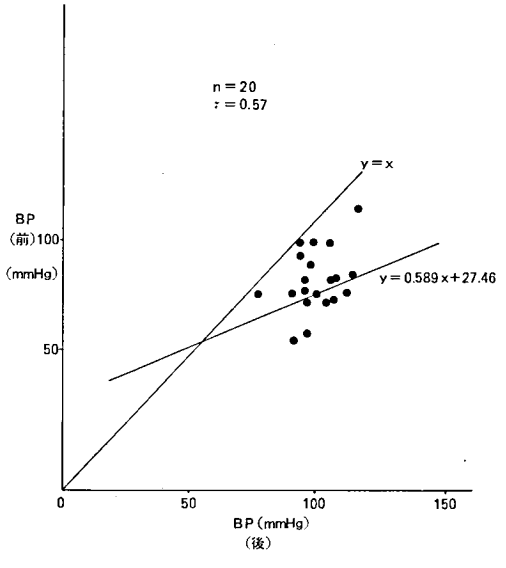


Fig. III　平均血圧＝$\frac{\text{収縮期血圧＋拡張期血圧}}{2}$

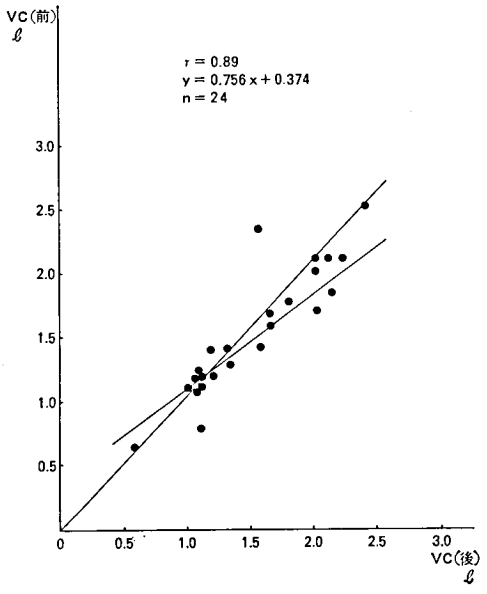


Fig. IV 肺活量の運動前/運動後の変化と相関

次に Fig. I に示したのは運動時間及び心拍数のグラフである。両群は安静時の心拍数には差を認めないが運動負荷をかけると差が出てきた。Fig. II に示したのは運動前後の EFV の相関直線 $y=1.098x-0.122$ である。その変化は認めなかった。Fig. III に示したのは運動前後の血圧の相関直線 $y=0.589x+27.46$ である。Fig. IV に示したのは運動前後の VC 変化である。図のように有意な変化を認めなかった。

おわりに

運動負荷テストの評価に対しては三つの要因があり，①運動形式②運動時間③運動強度などが考えられる。DMD 児の運動負荷量は正常人の運動負荷量に比べて需要時間が長い強度も弱い，これは DMD 症では運動耐量（exerise tolerance）が低下したため，心肺の予備能力が減少しているためと思われる。Perloff らは DMD 児は常に安静時心頻脈（Resting Tachycadir）の存在状態が心筋萎縮による低心拍出量の代償と一定の心拍出量を維持する機構と指摘した。この年令の DMD 児は tachycardia と言えないが心筋力の減少により代償的な頻脈の発生を起してきた。

結　語

DMD 児の運動負荷量の決定に標準形式の作製は仲々困難である。Ronald Socklov らは電動車測器（electrically beraked ergometer）を使って運動負荷テストをしたが又 mice の実験では treadmill running をいろいろな工夫したが我々は個々を対象として障害の進展に合せて指導すべきであり心肺機能の予備能力の測定は今後とも必要不可欠と思われる。

文　献

1）祖父江逸郎，西谷　裕：筋ジストロフィー症の臨床，昭和60年3月30日第1版，p. 172-174,

2）Carroll JE, Brook MH, and Schumate JB: Bicycle ergometry and gas exchange measurements in neuromuscular disease. Arch. Neurol., **36**; 457-461, 1979

3）Lewis SF, Taylor WF, Graham RH, Pettinger WA, Schutte JE, and Blomquist CG: Cardiovascular responses to exercise as function of absolute and relative workload. J. Appl. Physiol., **54**; 1314-1323, 1983

4）Scott OM, Hyde SA, Goddarlt C, Jones R, and Dubowitz V: Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy. Physiotherapy, **67**; 174-176, 1981

5）Sockolov, RB, Irwin RH, Drenendorfer and Bernauer EM: Exercise perfermance in 6- to 11-year old boys with Duchenne muscular dystrophy. Arch. Phys. Med. Rehab., **58**; 195-201, 1977

6）Vignos PJ and Watkins MP: The effect of exercise in muscular dystrophy, JAMA, **197**; 121-126, 1966

筋ジストロフィー症における経皮ガスモニターの有用性について

班　員　南　良二
国立療養所八雲病院
研究協力者　永岡正人，若井周治
藤林伸助
国立療養所八雲病院
東舘義仁
札幌医科大学小児科

要　旨

進行性筋ジストロフィー症，特に Duchenne 型の呼吸筋の機能低下による慢性の呼吸不全が見られ，死亡原因の多くを占める。そこで新生児においてよく用いられている経皮ガスモニターを大人の進行性筋ジストロフィー症にも役立てられないか，動脈血と経皮による O_2 および CO_2 のガス分圧を測定し比較検討した。

その結果，連続観察という点については，とくに酸素や，レスピレーターの使用に際し，時間的に変動する経皮ガスモニターの値から，条件設定を変えることが可能であり，非常に有用と思われた。

また，単一の経皮ガスモニターのデータから，動脈血のガス分析と同じ様な活用をすることには，現時点においては無理があるようであるが，単純に PaO_2 や，$PaCO_2$ を推測することは価値があると思われた。

目　的

進行性筋ジストロフィー症，特に Duchenne 型の呼吸筋の機能低下による慢性の呼吸不全が見られ，死亡原因の多くを占める[1]。そこで，一般に呼吸不全において動脈血のガス分析が大きな手掛りとなる[2,3]。

しかし，末期においては，経時的な血液ガスの観察が必要な場合が多い。血液ガスの連続計測法には，連続採血モニタリング，血管内モニタリング，ポンプシャントモニタリング，経皮モニタリングなどがある[4]。

そこで新生児においてよく用いられている経皮ガスモニターを大人の進行性筋ジストロフィー症にも役立てられないか検討した。

対象および方法

動脈血と経皮による酸素および二酸化炭素の分圧の相関を調べるために，国立療養所八雲病院に入院中の進行性筋ジストロフィー症（PMD）患者11歳から31歳まで15名について，橈骨動脈からヘパリン採血を行い CORNING 168 pH/Blood Gas Analyzer にて酸素および二酸化炭素のガス分圧（PaO_2, $PaCO_2$）を測定した。それと前後して RADIOMETER TCM 222 経皮ガスモニターで，同じく酸素および二酸化炭素のガス分圧（$tcPO_2$, $tcPCO_2$）を3回測定しその平均値を経皮ガスモニターの値とした。経皮ガスモニター分析は，計測点を原則として右鎖骨下部とし，電極温度を O_2, CO_2 とも 43°C に設定，激しい運動，入浴，食事後一時間以内を避けた。

また control として30歳以下の成人職員7名についても経皮ガス分析装置でモニターしながら，橈骨動脈の採血を行った。

この，動脈血のガス分析値と経皮によるガス分析のデータを比較し，その較差および相関係数を求めた。

また，肺胞気動脈血 O_2 分圧較差（$AaDO_2 = 149 - 1.2\,PaCO_2 - PaO_2$）[5] を算定し，経皮ガス分析からも，ガス交換の効率を知ることができるか検討した。

さらに，Duchenne 型57名について，経皮ガス分析を3回行い，その変異係数を調べ，1回換気量，分時換気量，肺活量，年齢，体重との関係も調べ $tcPO_2$ および $tcPCO_2$ に影響を与える要因，および呼吸機能との関係を見てみた。

結　果

control を含めた22名の PaO_2 と $tcPO_2$ の相関係数は0.87，PMD 15名についても0.87であり，有意な相関を示した（図1）。control を含めた $PaCO_2$ と $tcPCO_2$ の相関係数は0.74で，PMD については，0.84でともに有意な相関を示した（図2）。

PaO_2 と $tcPO_2$ の較差は，control を含めると平均 12.6 $tcPO_2$ が低く，PMD だけでは11.5低かった。逆に $PaCO_2$ と $tcPCO_2$ では

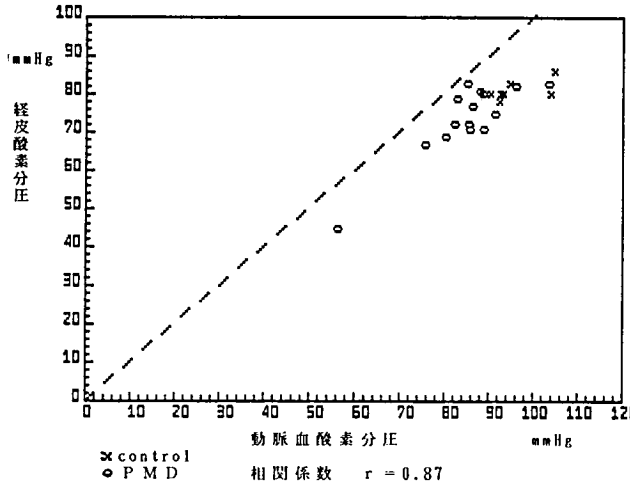


図1　動脈血酸素分圧と経皮酸素分圧の相関

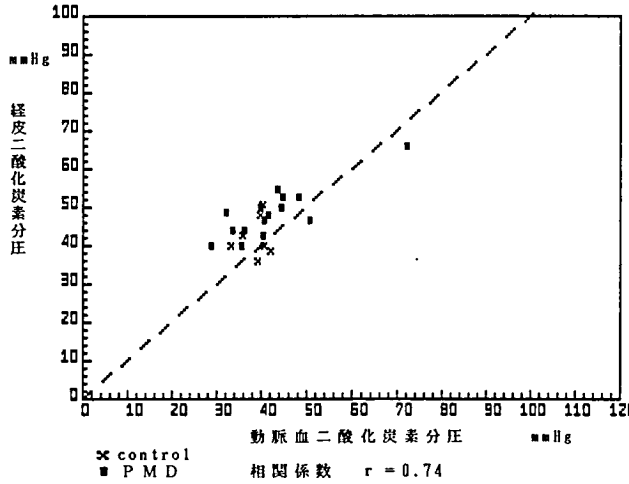


図2　動脈血二酸化炭素分圧と経皮二酸化炭素分圧の相関

表1　動脈血と経皮によるガス分圧一覧

	No.	性	年齢	PaO_2	$tcPO_2$	PO_2 の差	$PaCO_2$	$tcPCO_2$	PCO_2 の差
正常対象	1	女	18	104.8	86	18.8	33.4	40	− 6.6
	2	男	21	103.9	80	23.9	39.4	36	3.4
	3	男	22	94.8	83	11.8	40.4	51	−10.6
	4	男	27	93.2	80	13.2	39.9	48	− 8.1
	5	男	25	92.6	80	12.6	35.9	43	− 7.1
	6	男	25	92.4	78	14.4	42.1	39	3.1
	7	男	25	90.5	80	10.5	40.8	40	0.8
平均	n＝7		23	96.0	81	15.0	38.8	42.4	− 3.6
筋ジストロフィー症	10	男	13	103.7	83	20.7	33.7	44	−10.3
	11	男	11	96.1	82	14.1	28.7	40	−11.3
	12	男	13	91.6	75	16.6	36.2	44	− 7.8
	13	男	27	89.1	71	18.1	41.7	48	− 6.3
	14	男	17	88.8	80	8.8	39.9	50	−10.1
	15	男	18	88.1	81	7.1	40.4	43	− 2.6
	16	男	18	96.4	77	9.4	48.2	53	− 4.8
	17	男	26	85.8	71	14.8	44.8	53	− 8.2
	18	男	22	85.7	72	13.7	32	49	−17
	19	男	12	85.3	83	2.3	35.6	40	− 4.4
	20	女	22	83	79	4	40.8	47	− 6.2
	21	男	31	82.5	72	10.5	50.7	47	3.7
	22	男	25	80.5	69	11.5	43.5	55	−11.5
	23	男	19	75.9	67	8.9	44.5	50	− 5.5
	24	男	16	56.3	45	11.3	72	66	6
平均	n＝15		19	85.2	74	11.5	42.2	49	− 6.9
全体平均	n＝22		21	88.7	76	12.6	41.1	47	− 5.5

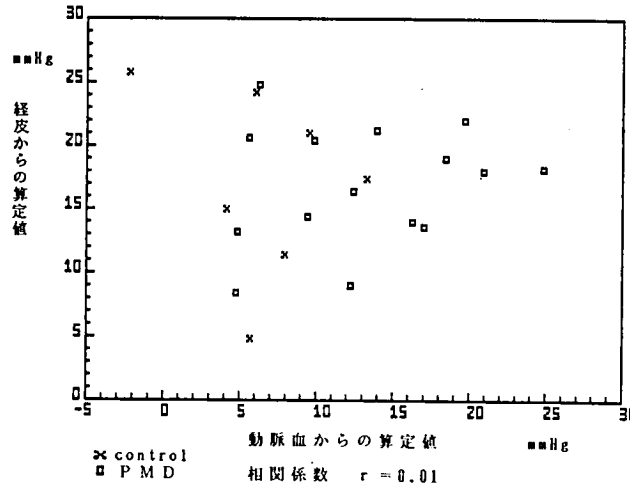


図3　動脈血および経皮からの肺胞気動脈血酸素分圧較差の算定値
($AaDO_2 = 149 - 1.2\ PaCO_2 - PaO_2$)

表2　経皮ガスモニターの値と各種相関

	$tcPO_2$（3回の平均）			$tcPCO_2$（3回の平均）			$tcPO_2$ 変異係数		$tcPCO_2$ 変異係数	
年　齢	***	−0.42	N=57	****	0.48	N=57	−0.21	N=57	−0.11	N=55
体　重		−0.09	N=57		0.15	N=57	0.02	N=57	−0.15	N=55
肺活量		0.16	N=54	**	−0.35	N=54	0.03	N=54	−0.17	N=52
一回換気量		0.15	N=51	*	−0.31	N=51	0.27	N=51	0.07	N=49
分時換気量		0.18	N=51	***	−0.43	N=51	0.26	N=51	0.05	N=49

* $p<0.05$　** $p<0.01$　*** $p<0.005$　**** $p<0.001$

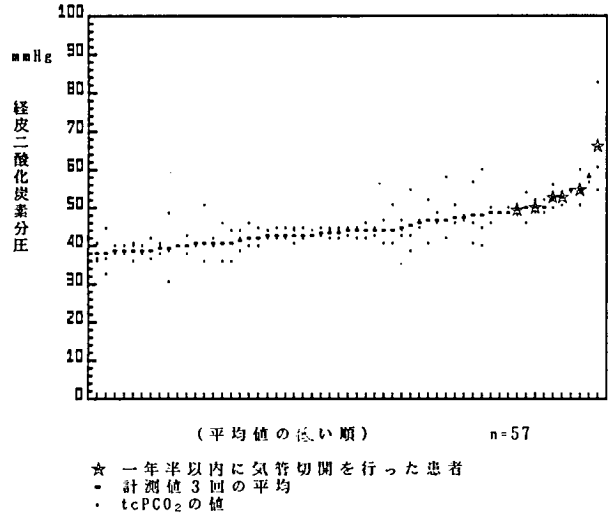


図4　経皮ガスモニターによる二酸化炭素分圧の測定値

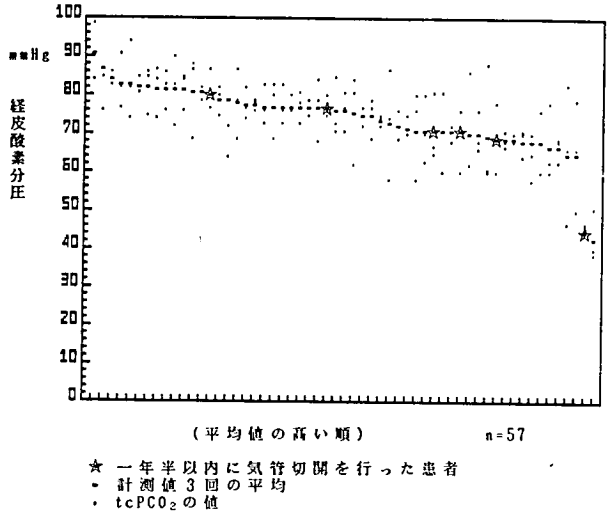


図5　経皮ガスモニターによる酸素分圧の測定値

control を含めると平均 5.5 $tcPCO_2$ が高く，PMD だけでは 6.4 高かった（表1）。

$AaDO_2$ の動脈血から得られた値と経皮ガスモニターから得られた値を比較すると，全く相関は見られなかった（図3）。

Duchenne 型57名の経皮ガス分析では，$tcPO_2$ は年齢と負の相関があり，体重，肺活量，1回換気量，分時換気量とは有意な相関は見られなかった。$tcPCO_2$ については，年齢とは正の相関がみられ，肺活量，1回換気量，分時換気量とは負の相関が見られた（表2）。

一方 $tcPO_2$, $tcPCO_2$ の変異係数については，年齢，体重との相関は見られなかった。

測定時より，1年半の間に気管切開を必要としたものについて見ると，$tcPCO_2$ はみな高い値を示したが（図4），$tcPO_2$ については必ずしも低い値ではなかった（図5）。

考　察

呼吸不全における血液ガスの分析は，必要不可欠なものであるが，動脈からの採血には限度がある。その点経皮ガスモニターは連続観察に適し，さらに患者に対する侵襲がほとんどなく，操作も簡便である。

経皮ガスモニターは，現在新生児や幼児において広く活用されており[6~8]，有効な検査手段となっている。今回のデータからは，経皮ガスモニターの値に影響を及ぼす因子，例えば皮下脂肪の厚さなどは明らかにはできなかったが，一般に血圧，皮膚の血流，皮膚の温度，電極の貼付部位，皮膚の厚さなどの影響を大きく受けることが考えられ[9]，測定値をそのまま動脈血のガス分析値として捉えるのは問題がある。

現在，ICU[10] を含めて，大人における経皮ガスモニターの活用が，加温プレートを大きくするなどの電極の改良[11]，データの補正式[12] などにより，数多く試みられている。

今回我々は，PMD の患者，とくに Duchenne 型に経皮ガスモニターを応用し，どのくらいまで必要なデータが得られるのか調べた。その結果，連続観察という点については，とくに酸素や，レスピレーターの使用に際し，時間的に変動する経皮ガスモニターの値から，条件設定を変えることが可能であり，非常に有用と思われる。ただし，経皮ガスモニターの酸素の値は動脈血より低く，また二酸化炭素の値は高く表示されることを念頭において，動脈からの採血も比較のために必要であると考える。

また，単一の経皮ガスモニターのデータから，動脈血のガス分析と同じ様な活用をすることには，現時点においては無理があるようであるが，Duchenne 型において年齢と $tcPO_2$ とは負の相関，また $tcPCO_2$ と年齢とは正の相関がみられ，肺活量，1回換気量，分時換気量とは負の相関がみられたこと，そして，今回の $tcPCO_2$ が高い値を示したものは，その後1年半以内に気管切開を迫られたり，現在明らかな呼吸不全があるものであることなどから，単純に PaO_2 や，$PaCO_2$ を推測することは価値があると思われる。

最近においては，$tcPO_2$ と $tcPCO_2$ の単一電極も開発され，今後さらに精度の良い経皮ガスモニターが開発され，患者に負担をかけずにしかも簡便に正確なガス分圧の測定が可能になると思われる。

文　献

1）松尾宗雄祐：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；474-481，1983

2）吉良枝郎：呼吸器障害の臨床，永井書店，大阪，p. 52，1984

3）吉田　稔，有富貴道：PaO_2，肺機能検査法と評価 呼吸，1；58-62，1982

4）荻原文二：血液ガスモニタリング法の開発と応用，臨床病理，32；1065-1075，1984

5）中島洋明：Duchenne 型筋ジストロフィー症呼吸不全の治療，昭和58年度祖父江班研究報告書，41，1984

6）渡辺　勇，他：新生児における経皮的炭酸ガス分圧連続測定の検討，第1報，非加温電極と加温電極の比較一，日本新生児学会雑誌，18；407-414，1982

7）Bhat R, Kim WD et al: Simultaneous tissue pH and transcutaneous carbon dioxide monitorring in critically ill neonnates. Crit Care Med, 9; 744-749, 1981

8）Lofgren O: Continuous transcutaneous oxygen

monitoring in the fetus during labor. Crit Care Med **9**; 689-701, 1981

9) 山内逸郎：経皮酸素分圧測定法—特に Radiometer 社 TCM1 について—，臨床麻酔，**4**; 457-471, 1980

10) Spannbrucker N, Vogel F: Transcutaneous blood gas monitoring of adult patients in an intensive care unit for internal medicine. In: Huch R, Huch A ed., Continuous Transcutaneous Blood Gas Monitorring, Marcel Dekker Inc, New York p. 797, 1983

11) Steinacker JM, Wodick RE: Transcutaneous measurement of arterial PO_2 in adults./design of an improved electrode. In: Huch R, Huch A ed., Continuous Transcutaneous Blood Gas Monitorring, Marcel Dekker Inc, New York p. 133, 1983

12) 荻原文二：血液ガスの経皮測定電極，医用電子と生体工学，**21**; 524-530, 1983

胸郭変形に伴ったDMD患者．無気肺の一症例

班　　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

研究協力者　松葉佐　　正，松　本　真　一
高　島　健　二
国立療養所西別府病院小児科
松　浦　憲　司
国立療養所西別府病院外科

要　旨

5才時にDMDの診断をうけた16才の男性が急速に呼吸困難に陥った。胸部X線で右中下葉無気肺の所見があり，気管支ファイバースコープ・CTにより脊椎骨が右主気管支を圧迫したために生じたものであることが判明した。DMDの進行例では胸郭変形の結果気管支狭窄が起こっている可能性があり，そのために無気肺を生ずることも十分考えられる。

本　文

症例：T.Y.，16才，男

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：正常妊娠による出生後，正常な発育を示していた。4才頃より次第に上下肢の筋力低下が進行した。5才時に当院を受診してDMDの診断をうけ，7才時に就学と訓練療法のため当院に入所した。12才頃より車椅子の生活となったが著変なく経過していた。

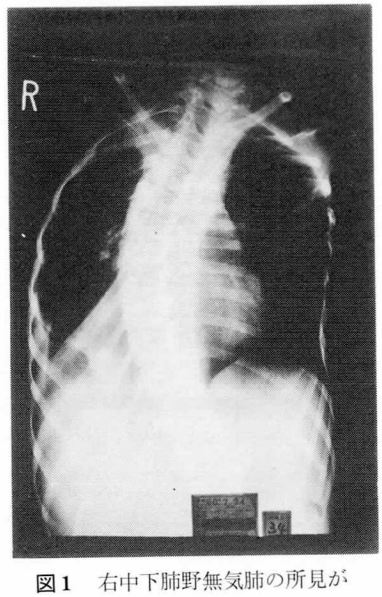


図1　右中下肺野無気肺の所見がみられる。

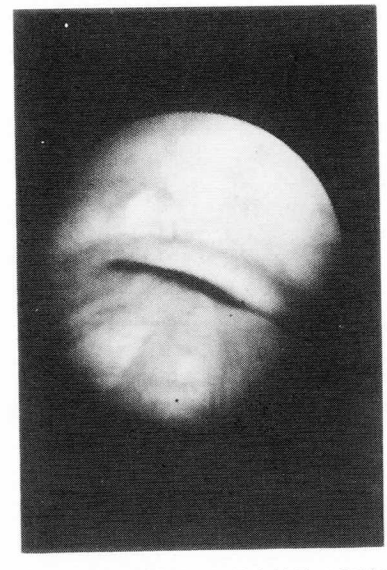


図2　右主気管支。気管支軟骨の変形と膜様部の圧迫の所見がみられる。炎症所見は著明ではない。

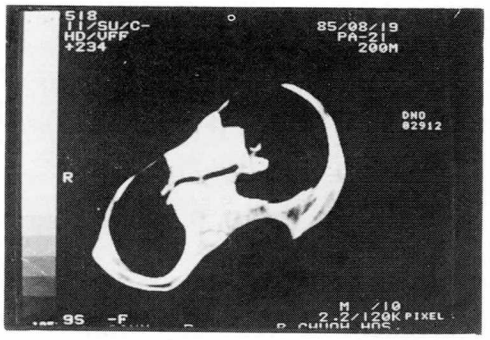
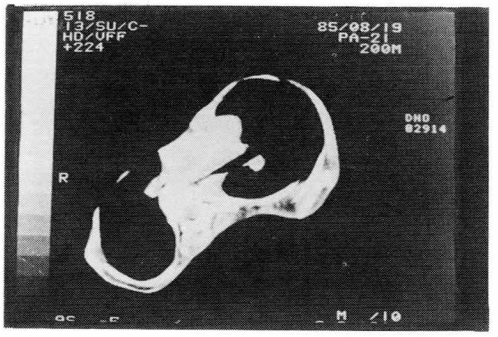


図3　A：気管分岐部。右主気管支が狭窄している。



B：気管分岐部の1 cm 下部。右主気管支が脊椎骨によって圧迫され閉塞している。

現症：昭和60年7月，頭重感と咽頭痛・喀痰の排出困難を訴えた。対症療法にて経過観察したところ，翌日，鼻翼呼吸がみられた。聴診上，右中肺野以下の呼吸音は消失し，胸部X線写真で右中下肺野無気肺の所見がみられた（図1）。動脈血ガス分析で pH 7.279，PO_2 56 mmHg，PCO_2 42.3 mmHg，HCO_3 19.2 mEq/l，BE −6.8 mEq/l と，低酸素血症と代謝性アシドーシスの所見がみられた。O_2 投与を開始し，異物または分泌物による気管支閉塞を疑って気管支ファイバースコピーを施行した。気管分岐部までは正常所見であったが，右主気管支は高度に狭窄し気管支ファイバーの挿入は不可能であった（図2）。左主気管支は正常所見であった。O_2 投与と体外式レスピレーターの使用により呼吸困難は軽快し，胸部 CT スキャンを施行した（図3）。胸郭変形が著しく，右側に偏位した脊椎骨により右主気管支が圧迫されて狭窄を生じていた。

経過：患者の呼吸状態は次第に改善し，約1カ月半後に O_2 中止，2カ月半後には体外式レスピレーターを中止した。

考　按

筋ジストロフィー症で胸郭変形をきたす例は少なくないが，本症例では胸郭変形が原因と思われる無気肺が生じた。患者は12才頃車椅子の生活に移行して以来，脊柱の前彎と側彎が次第に進行し，それに伴って %VC が低下してきた。特に昭和59年4月に30%で12月に10%，60年7月初めには7%に低下した。一方呼吸状態に大きな変化はなく，60年3月の胸部X線写真では発症時と同程度の胸郭変形がありながら肺野に異常はみられなかった。60年7月の発症の前後では体温の軽度上昇（37.1°C→37.5°C）と白血球数の軽度増加（4000/m^3→8700/mm^3）がみられた。これらと臨床症状とから，軽度の上気道感染症が狭窄した気管支の閉塞をひきおこしたと考えられる。

胸郭変形の著しい筋ジス患者では気管支狭窄が生じている可能性があり，この症例のように無気肺を生ずることもあり得ると思われる。%VC の測定および胸部 CT スキャンが早期発見に役立つであろう。

市販陰圧人工呼吸器 (Emerson 社 Chest Respirator) によるネマリンミオパチー児の呼吸管理

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

研究協力者　池　谷　紀代子，梶　山　　通
平　沢　恭　子，杉　田　記代子
大　沢　真木子，宍　倉　啓　子
鈴　木　暘　子
東京女子医科大学小児科

要　旨

我々は，睡眠中に高度な呼吸不全を呈した7歳女児のネマリンミオパチー例を経験した。本児は，5歳前頃から呼吸器系の易感染性と，感染時の呼吸不全のため，入院と気管内挿管による呼吸管理をくりかえしていたが，7歳すぎから，非感染時にも睡眠中の換気不全が出現して，日常的に人工呼吸器を必要とする状態になった。この例に対し，米国で市販されている陰圧型人工呼吸器（Emerson 社 Chest Respirator）を使用したところ，著明な換気不全の改善が得られ，自宅療養が可能となった。現在患児は，自宅で夜間のみ同呼吸器を使用し，日中は元気に通学している。

目　的

ネマリンミオパチーは，1963年 Shy らの報告[1] 以来，先天性，非進行性の疾患とされてきた。しかし，近年その一部に，乳幼児期に高度な呼吸筋の筋力低下を示し，重篤な呼吸不全に陥って人工呼吸が必要となった例が報告され，療育上大きな問題となってきている。我々は，睡眠中高度な換気不全を呈したネマリンミオパチーの7歳女児例を経験し，米国市販の陰圧型人工呼吸器を使用して，自宅療養を試みた。

方法と結果

米国で市販されている陰圧型人工呼吸器（Emerson 社 Chest Respirator）を，睡眠中換気不全を呈したネマリンミオパチー患者に使用し，著明な臨床効果を得て，自宅療養が可能となった。

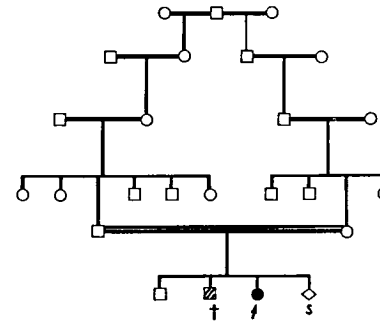


図1　家　系　図

症例：7歳3カ月，女児。

主訴：頭痛，意識障害。

家族歴：両親の祖父母が異母兄弟。筋緊張低下を指摘され，1歳5カ月時に化膿性髄膜炎で死亡した同胞がある。

既往歴：胎動微弱あり，周生期，乳児期特に異常なし。

現病歴：頸定4カ月，処女歩行は1歳6カ月とやや遅れがあるが，知能面は正常であった。5歳前頃より呼吸器系の易感染性と，感染時の意識障害が出現，しばしば呼吸管理が必要となって入院をくり返すようになった。精査を希望して当科を受診し，筋生検の結果ネマリンミオパチーと診断された。リハビリテーション等をうけるが効果はなく，6歳6カ月頃の平常時，動脈血炭酸ガス分圧（$PaCO_2$）は60 mmHg前後で，呼吸器感染時には80〜90 mmHgまで上昇した。7歳頃より非感染時にも睡眠中は換気不全の状態となって，昭和59年8月12日（7歳3カ月），入院となった。

現症：全身の筋萎縮，脊柱側彎が著明で，顔面は蒼白，口唇にチアノーゼを認めた。呼吸数36，呼吸音は聴取しうるが微弱で，胸郭の動きはほとんど見られなかった。傾眠状態で，呼名で開眼するが，揺りおこして深呼吸を指示してもできない状態であった。脈拍130，肝を3横指触知した。仮性肥大なし，両側膝蓋腱反射，アキレス腱反射は消失していた。

検査所見：血算，検尿，CPK，アルドラーゼを含めた血液生化学異常なし。CRP陰性。動脈血ガス分析で，$PaCO_2$ 91.6 mmHg，PaO_2 29.5 mmHgと，著明な高炭酸ガス，低酸素血症を認めた。胸部レ線上異常陰影なく，心電図では右胸部誘導でR型を示した。終夜記録も含め脳波は正常で，睡眠パターンの異常は認められなかった。筋生検では，ネマリン小体とtype 1線維優位を認めた。（図2）

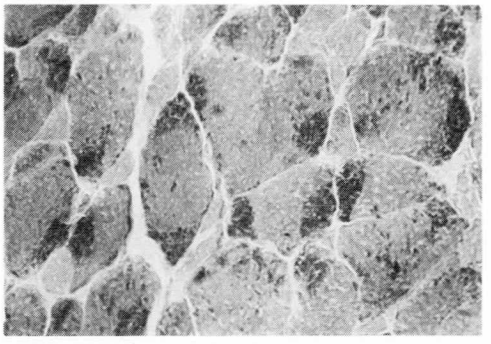


図2　大腿四頭筋生検（5歳0カ月）　Gomori Trichrome 変法染色。×400
筋線維中のネマリン小体と type 1 線維優位が見られる。

入院後の経過（図3）：気管内挿管とBear II人工呼吸器による呼吸管理で，臨床症状は改善された。しかし，離脱はなかなか困難で，夜間は人工換気を必要とする状態が続いていた。そのため会話も経口的食事摂取もできず，退院も不可能で，患者及び家族に与えるストレスは非常に大きかった。覚醒時には呼吸器による補助なしでもいられるため，挿管を必要としない呼吸器ならば，患児の生活行動範囲を広げられると思われたので，陰圧型人工呼吸器を使用して

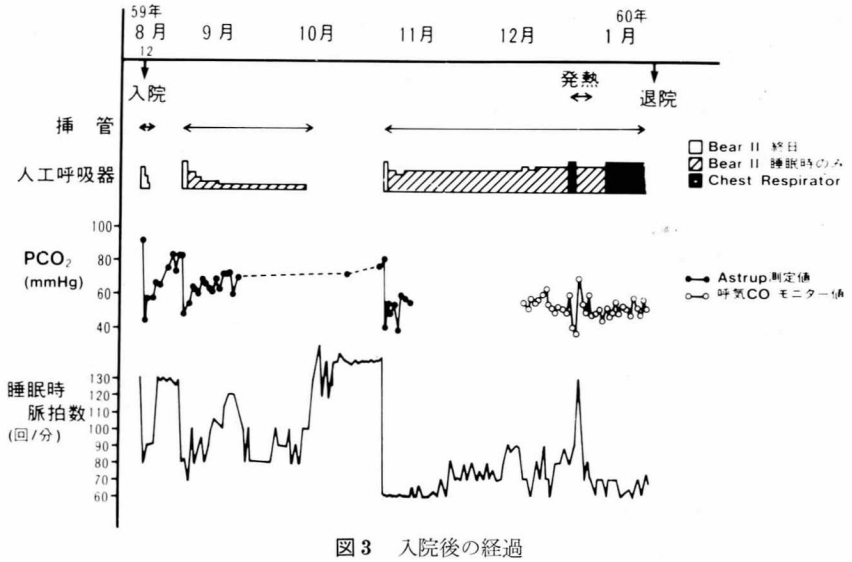
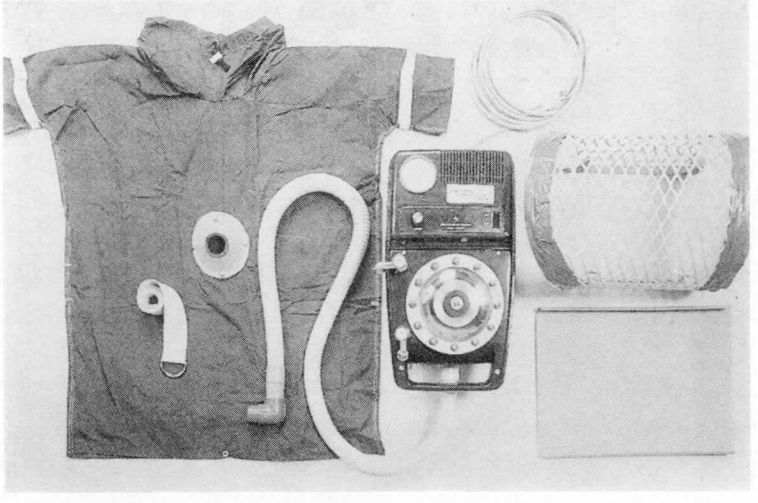


図3　入院後の経過

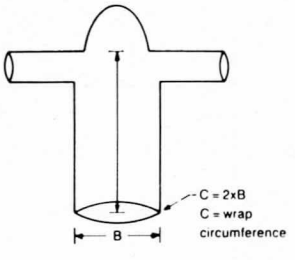
表1　幼児期に呼吸不全が顕在化したネマリンミオパチー例

報告者	報告年	性	診断時年令	臨床症状	転帰
Kulakowski S	1973	♂	6歳	新生児仮死，筋緊張低下，歩行開始3歳 呼吸器感染頻回	6歳3カ月 気管支炎，肺炎にて死亡
Battin J	1975	♀	4歳	出生時呼吸障害，哺乳困難 歩行開始1歳6カ月	4歳11カ月 呼吸障害にて死亡
山本ら	1984	♂	5歳	新生児仮死，筋緊張低下 歩行開始1歳6カ月 運動会練習後，急激に呼吸不全が顕在化	気管切開 夜間のみ人工呼吸器使用
石橋ら	1985	♀	2歳	哺乳力不良，筋緊張低下 歩行開始1歳8カ月	気管切開 夜間のみ人工呼吸器使用



WRAP

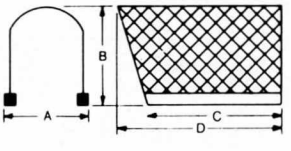
		A	B	C
333-0007	infant	31"	32"	64"
333-0008	child	35"	29"	58"
333-0003	medium (adult)	44"	44½"	89"
333-0009	large adult	49"	44½"	89"



GRID

		A*	B	C	D
333-0011	small	9"-13"	10"	9½"	14"
333-0012	medium	11"-15"	1'½"	11½"	17"
333-0013	large	13"-17"	13"	13½"	20"

*Note: Dimension "A" is variable.
The grid can be stretched for a given patient.



BACKPLATE

図4　米国 Emerson 社製 Chest Rcspirator とその分解図

みることにした。直接米国より Emerson 社の Chest Respirator をとりよせ試用したところ，大きなトラブルもなく，陰圧約 20 mmHg，換気回数 17～20回/分の条件で $PaCO_2$ は 40～50 mmHg を保ち，臨床症状も著明に改善した。現在，特に合併症もなく，夜間のみ家庭で呼吸器を使用して，毎日元気に普通学級に通学している。

考　案

最近，乳幼児期に呼吸不全症状を呈してくるネマリンミオパチー症例が報告され[2,3]，この疾患の経過観察上大きな注目を浴びている。これらの症例では，他部位に比べて特に呼吸筋の筋力低下が著しく，このため呼吸器系の易感染性や睡眠中の換気不全を呈したものである。換気不全が存在する限り，人工呼吸器を使用せざるをえないが，神経筋疾患では，いったん使用するとほとんど離脱不可能なことが多い。人工呼吸器には，挿管チューブ等を介して直接気道に空気を送りこむ陽圧型と，「鉄の肺」様の，胸部に陰圧をかけて空気を流入させる陰圧型の二種がある[4]。換気の確実性という面では前者が優れており，後者には，分泌物貯留や肺実質病変があると換気効率が低下すること，使用中の診察が難しいこと，年少児の場合，時に体温低下をおこすことがあるといった欠点がある。しかし，陰圧型はより生理的呼吸に近く，挿管や気管切開を必ずしも必要としないため安全性が高く，会話や食事摂取も可能で，慢性呼吸不全患者に著しく適している[4,5]。我国では従来陽圧型がほとんどであったが，最近陰圧型が試作されて，その効果が報告されている[4,5,6]。米国では，種々の市販品が呼吸器センターや家庭で使用されているという[7]。我々の使用した Chest Respirator は，plate, grid, ポンチョ型の wrap とポンプより成り，身体にあわせて plate, grid, wrap を選べるようになっている。ポンプは小さく，電気掃除機程度の大きさで，家庭用電源で十分作動する。毎分20回，20 mmHg の陰圧がかかるよう調節したところ，自験例では10分程度で $PaCO_2$ が 70 mmHg 前後から 40～50 mmHg まで低下し，十分な効果が得られた。wrap の密閉性が低下すると陰圧がかからなくなるので，wrap にマジックテープをとりつけたり，冬期には寒さを訴えるので，着衣を増やしたり毛布をかけたりする必要があった。家庭で用いるには騒音が大きく，特に我国の住宅事情では，重要な問題である。しかし，肺実質に病変がなく，慢性換気不全を呈する患者に対し，同呼吸器は家庭で簡単に使用でき，きわめて有用と思われた。

ま と め

睡眠中に高度の換気不全を呈した7歳3カ月のネマリンミオパチー女児例を経験した。この例に対し，米国市販の陰圧人工呼吸器を使用したところ，著明な臨床効果が得られて現在自宅療養中である。慢性呼吸不全症状を呈する神経筋疾患々者に対して，同呼吸器はきわめて有用と思われる。

文　献

1）Shy GM, Engle WK et al: Nemaline myopathy A new congenital myopathy, Brain, **86**; 793, 1963

2）山本崇晴，神谷典男ら：重篤な呼吸不全をきたした nemaline myopathy の1例，脳と発達，**16**; 47, 1984

3）石橋俊秀，宮尾益知ら：重篤な呼吸不全を呈したネマリンミオパチーの1幼児例，脳と発達，**17**; 565, 1985

4）佐尾山信夫：胴鎧型陰平型人工呼吸器試作とその応用，四国医誌，**39**; 520, 1983

5）松家　豊，新田英二ら：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，筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究　57年度報告書，211, 1983

6）松家　豊，森本訓明ら：コルセット式体外陰圧人工呼吸器の開発，筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究　56年度報告書，170, 1982

7）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**; 33, 1976

筋ジストロフィー症患者の日常生活の心機能

班　員　秋元義巳
国立療養所岩木病院

研究協力者　五十嵐勝朗，黒沼忠由樹
小出信雄
国立療養所岩木病院小児科
中道静郎
国立療養所岩木病院内科
尾崎俊行
弘前大学第一生理
吉村教皙
弘前大学第2病理

要　旨

国立療養所岩木病院に入院中の Rusk-上田分類[3] でⅣ—Ⅴ度の筋ジストロフィー症患者30名について臥位，坐位での心機能を非観血的方法で検討した。

その結果，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，心拍出量，一回拍出量，総末梢抵抗が平均値で臥位と坐位とでいずれも有意差は認められなかった。

以上のことから Rusk-上田分類[3] でⅣ—Ⅴ度の筋ジストロフィー症患者では体位変換により心機能に変化がないことがわかった。

今後は臨床症状が進行するにつれてどうなっていくかを経時的に検討していく。

はじめに

日常生活においては臥位，立位，坐位，運動などがおこなわれる。このような体位変換により心機能が変化するということは容易に想像される。筋ジストロフィー症患者（以下 PMD と略す）の自立歩行不能になった患者の日常生活の大部分が車椅子の生活である。ということは臥位と坐位がほとんどである。そこで PMD での日常生活の心機能を検討するにあたり，まず体位の面とくに臥位と坐位を中心に血圧を主としてそのほか心拍出量，総末梢抵抗などを非観血的方法で求めて検討した。

対　象

対象は国立療養所岩木病院に入院して車椅子の生活をしている Rusk-上田分類でⅣ—Ⅴ度の PMD 男女あわせて30名である。

方　法

患者に血圧測定の意義と検査内容を説明して十分な理解を得たうえで安静状態でベット上に背臥位とし，そのあと坐位，再び背臥位とし，その状態で脈波・コロトコフ音記録計（パラマ製）で動脈血圧を測定した。内蔵されている

Table 1　SV. CO. TPR の算出方法

$$SV^{cc}=5Q^{cc}.V^{mm/sec}/5+3\phi\pi^{2\cdot mm^2}V^{mm/sec}.26667$$

$$C.O^{l/min}=SV\times HR$$

$$TPR=\overline{Pa}-\overline{P}_{Ra}{}^{mmHg}/CO^{sec}\times 1332^{dyne/sec/cm}$$

Q：flow　φ：diameter　V：velocity

computer が心拍数，一回拍出量，心拍出量，総末梢抵抗などを算出した。これらの算出方法の一部は Table 1 の式で求めた。また得られた data から平均値を求め，それをもとに検討を加えた。なお測定時間は午後2時から4時頃までとした。室温は 20～22°C とほゞ一定であった。

成　績

1）収縮期血圧（systolic pressure, SP）

Fig. 1 の通りである。臥位が 110，坐位が 109 mmHg で両者間に有意差はない。

2）拡張期血圧（diastolic pressure, DP）

Fig. 2 の通りである。臥位が 69，坐位が 71 mmHg で SP の場合と同様に両者間に有意差はない。

3）心拍数（heart rate, HR）

Fig. 3 の通りである。臥位が 78，坐位が 81/分 と坐位でやゝ上昇しているが両者間に有意差はない。

4）心拍出量（cardiac output, CO）

Fig. 4 の通りである。臥位が 4.33，坐位が 4.32 *l*/min でこれも両者間に有意差はない。

5）一回拍出量（stroke volume, SV）

Fig. 5 の通りである。臥位が 72，坐位も 72/回と全く同量である。

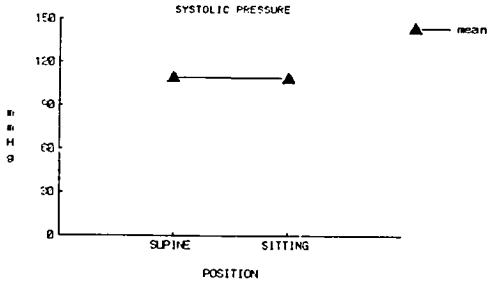


Fig. 1 supine 110 mmHg, sitting 109 mmHg

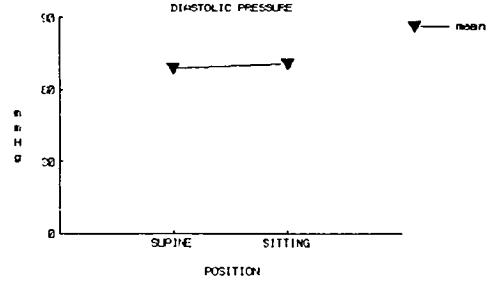


Fig. 2 supine 69 mmHg, sitting 71 mmHg

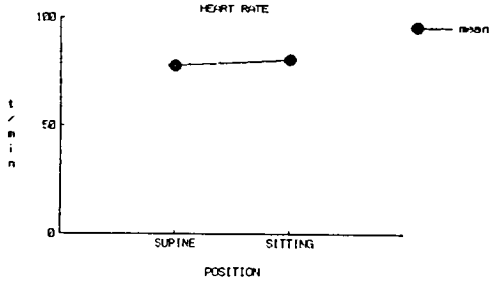


Fig. 3 supine 78/min, sitting 81/min

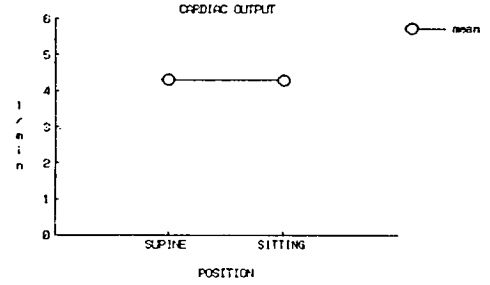


Fig. 4 supine 4.33 *l*/min, sitting 4.32 *l*/min

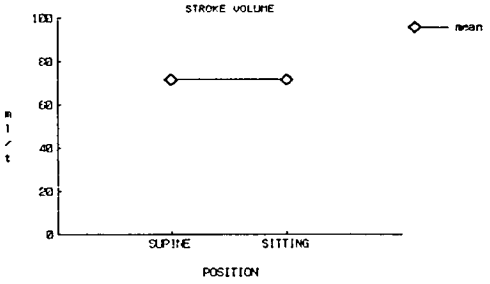


Fig. 5 supine 72 *l*ml/t, sitting 72 ml/t

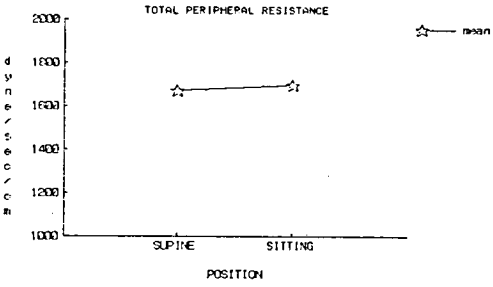


Fig. 6 supine 1673 dyne/sec/cm^{-5}, sitting 1699 dyne/sec/cm^{-5}

6）総末梢抵抗（total peripheral resistance TPR）

Fig. 6 の通りである。臥位が 1673，坐位が 1699 dyne/sec/cm^{-5} でありこの両者間に有意差はない。

考　察

生理学的には，体位変換により心機能に変化がおこることは知られている[1)2)]。例えば，臥位から坐位または立位になると一過性に静脈還流が減少するために心房内圧が低下し，そのため Starling の法則から CO が低下する。2次的に TPR が上昇する。

PMD では体位変換により CO や TPR がどう変化するのか，さらに臨床的に病状が進行した場合にはそれらがどうなるのかを知ることはこれら PMD を follow up していく場合に非常に大切なことである。

脈波・コロトコフ音記録計に関しては著者らが sphygmomanometer やほかの自動血圧計と同時測定によりよい相関があることを確認しており，また脈波・コロトコフ音記録計で得られた CO と断層心エコー図の同時測定で得られた CO との間もよい相関があることを確認している。

今回の data では SV, CO, TPR などで臥位と坐位の体位変換で有意な差が認められなかった。それぞれに得られた data の平均値での TPR が対照として測定した健康人に比較して上昇しているがそれ以外ではいずれも健康人の値とほぼ同じ範囲内である。どうして TPR が上昇しているのか興味ある問題である。PMD で下肢がいつも冷感があるがこのことと何らかの関係があるのかもしれない。今後さらに検討していきたい。

被験者はいずれも Rusk-上田分類で Ⅳ—Ⅴ度の PMD であり，体位変換によりそれぞれのパラメーターに変化がないということは，(1) PMD では体位変換により心機能に影響をおよぼさないのか，(2)生体が反応しないのかのいずれかゞ考えられる。まず(1)の影響をおよぼさないとすればその理由として長い間車椅子の生活をしているうえに下肢を動かさないことによることが推察される。一方(2)の反応しないということに関しては各々の症例で臥位，坐位そして臥位にした時に血圧の動揺が観察されるために必ずしもそうとはいえない。そこで Rusk-上田分類でⅣ～Ⅴ度のいわゆる下肢を動かさない患者では臥位から坐位への体位変換では心機能には変化がないといえよう。

臥位と坐位で心機能の変化を検討しようとした理由はさらにもう一つある。それは PMD で臨床症状が進行していき，末期になると背臥位より坐位の方が呼吸が楽であるという事実を考慮したものである。当然のこととして重症化するにつれて Rusk- 上田分類でⅥからⅧ度へと進行していく。このようになった時の心機能の変化を知るための基準となるべき data にしようとした。

一般的に心不全が進行すると起坐呼吸となるがこれは坐位をとることにより CO が減少し肺うっ血をおさえるためであると説明されている[4)]。PMD の末期では臥位と坐位で CO，などの心機能に変化があらわれるかどうか，これらを知ることにより PMD における心不全の病態生理を知ることができさらに治療にも役立つ。

PMD の臨床症状の進行は緩徐であり年単位である。経時的に心機能を検討することにより他覚的に病状の進行を把握していきたい。

ま と め

(1)国立療養所岩木病院に入院中の Rusk-上田分類でⅣ～Ⅴ度の PMD 30名について臥位，坐位での心機能を非観血的方法で検討した。

(2)SP, DP, HR, SV, CO, TPR は平均値で臥位と坐位とでいずれも有意差は認められなかった。

(3)いずれも臥位で SP, DP, HR, SV, CO は健康人と同じ範囲内であり，TPR だけが健康人より上昇していた。

(4)TPR が上昇している理由として PMD ではいつも下肢の冷感があるがそれと関係があるのかもしれない。

(5)PMD では臥位と坐位との体位変換で心機能に変化がないことがわかった。

(6)今後は臨床症状が進行するにつれて起坐呼吸

を好むようになるがこうなっていく過程をも研究していく。

文　献

1) Guyton A: Basic human physiology W. B. Saunders Co., Philadelphia 1971

2) Berne R: Cardiovascular physiology The C. V. Mosby Co., 1977

3) 祖父江逸郎編：筋ジストロフィー症の臨床，医歯薬出版 KK，1985

4) 五十嵐勝朗：筋ジス患者の心機能面からの経過観察，第79回日児青森地方会抄録，1985，弘前

Duchenne 型筋ジストロフィー症の Holter 心電図による不整脈の検討

(特に，夜間睡眠中の洞性頻拍について)

班　員　渋谷統寿
国立療養所川棚病院
研究協力者　森　秀樹，奥　保彦
宇都宮俊徳，厨　平
橋場邦武
長崎大学第3内科
金沢　一
国立療養所川棚病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の夜間睡眠中6時間（午前0～6時）の総心拍数とこの間の洞性頻拍について検討し，次にこの洞性頻拍の特徴と心肺機能との関係についても検討した。対象は本症患者17例で，方法は Holter 心電図を用い，次に心機能として心エコー図による指標（左室拡張末期係数，左室駆出率，左室後壁 D/S 比）を，また，呼吸機能として %VC, PaO_2, $PaCO_2$ を用いた。なお，健常群として年令を対比させた心肺機能障害のない11例を用いた。夜間6時間の総心拍数は健常群より有意に多く，骨格筋機能障害度の強い例程，この総心拍数は多かった。洞性頻拍は健常群では一例もみられなかったが，本症患者では，①一過性型（1～5分）が7例（41.2%），②持続型（5分以上）が6例（35.3%）であった。また，③洞性頻拍が認められないものが4例（23.5%）あった。呼吸機能は③→①→②と有意に悪化する傾向がみられたが，心エコー図による各指標との間には一定の関係は認められなかった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）では骨格筋機能障害のみならず心肺機能障害が発生し，これが死亡原因になることは知られている。われわれは従来より，DMD 例の心拍数や不整脈などと心肺機能との関係について，Holter 24時間心電図法を用いて検討してきた。この結果，DMD 例の24時間総心拍数は健常例よりも有意に多く，かつ心機能障害よりも肺機能障害の程度に強く相関し，また DMD 例にみられる心室性期外収縮の重症度は，逆に，肺機能よりも心機能障害の程度と相関することが判明した。

今回，われわれは，労作に影響されない夜間睡眠中の心拍数変動および，この心拍数変動と心肺機能との関係について検討した。

対象と方法

対象は国立療養所川棚病院に入院中の DMD 例17例で，年令は16～25才（19.2±2.9才）であり，骨格筋機能障害度はⅣ～Ⅷ度の範囲にあった。健常対象群として心肺機能障害が認められない11例（年令16～25才，19.3±3.2才）

を用いた。なお，15才以下の小児例では元来心拍数変動が大きいため今回の検討から除外した。

方法は，全例に Avionics 社製カルジオコーダーを装着し，24時間心電図記録を行い，特に夜間睡眠中と確認された午前0時から6時までの6時間総心拍数を求め，次に，カルジオスキャナーから得られた心拍数トレンドグラムを用いて，毎分100拍以上で少なくとも1分以上続く洞性頻拍の発現状況を検討した。この洞性頻拍は心電図の実記録から確認されたものである。さらに，左心機能として，心エコー図から左室拡張末期係数（mm/m²），左室駆出率（%），および左室後壁の拡張速度と収縮速度との比（D/S 比）を求め，また呼吸機能として %VC（%），PaO_2（mmHg），$PaCO_2$（mmHg）を測定し，これらと洞性頻拍の発現状況との関係を比較検討した。

結　果

1）夜間睡眠中6時間の総心拍数は DMD 例では平均29,660拍で，健常群の平均20,049拍より有意に多かった。（図1）

次に，DMD 例の骨格筋機能障害度と夜間6時間の総心拍数との関係では，障害度Ⅷの例の心拍数は障害度ⅥおよびⅦの例よりも有意に多いものであった。（図2）

2）一方，夜間6時間にみられる洞性頻拍について，これの一回の持続時間が少なくとも1分以上で5分以内のものを一過性型洞性頻拍とし，これ以上長く続くものを持続型洞性頻拍として，心拍数トレンドグラムで検討を行った。

図3に心拍数トレンドグラムを示す。最上段は健常例（18才男性）で，睡眠中の基本的心拍

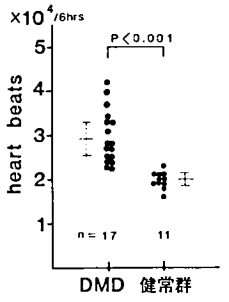


図1　夜間6時間総心拍数
（午前0時～午前6時）

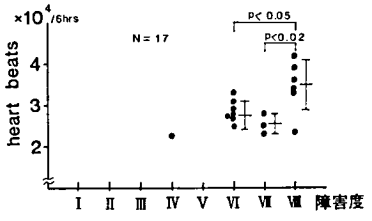


図2　夜間6時間の総心拍数と
骨格筋機能障害度の関係

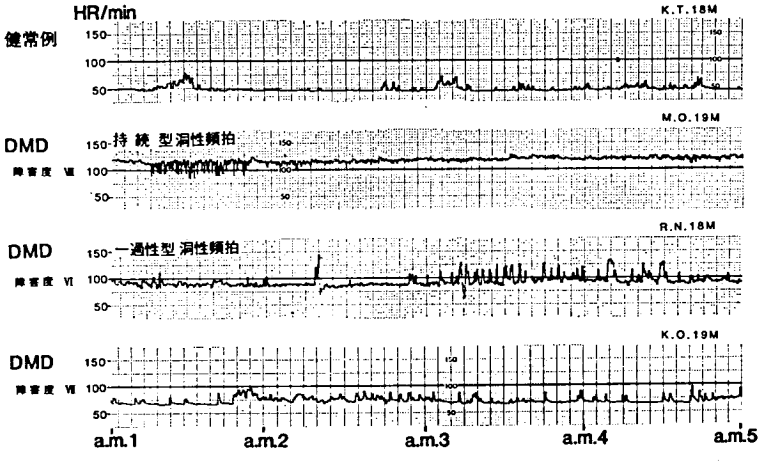


図3　夜間の毎分心拍数のトレンドグラム
注：二段目の症例は持続型洞性頻拍
三段目の症例は一過性型洞性頻拍　を呈している。

数は約50拍/分であり，心拍数が100拍/分以上の洞性頻拍は認められなかった。二段目は障害度Ⅷの DMD 例（19才男性）で，睡眠中にかかわらず持続的に洞性頻拍を呈していた。三段目は障害度Ⅵの DMD 例（18才男性）で，短時間の100拍/分をこえる洞性頻拍が一過性に反復して出現していた。最下段は障害度ⅧのDMD 例（19才男性）であるが，洞性頻拍は認められなかったが，睡眠中の基本的心拍数は約70拍/分で，最上段の健常例よりも多かった。

次に，洞性頻拍は DMD 17例のうち持続型が6例（35.3%），一過性型が7例（41.2%）で計13例（76.5%）にみられたのに対して，健常群では1例もみられなかった。（表1）

表1　夜間6時間の洞性頻拍

	洞性頻拍有り 持続型	洞性頻拍有り 一過性型	無　し	Total
DMD	6 (35.3%)	7 (41.2%)	4 (23.5%)	17
健常群	0	0	11 (100%)	11

表2に，各 DMD 症例の夜間6時間における洞性頻拍の出現回数と持続時間を示す。症例1～6の持続型では，症例1，2で5時間以上連続的に持続する洞性頻拍がみられ，症例3～6で，1分以上5分以内の一過性型の他に，5分以上の種々の持続する洞性頻拍が認められ

表2　夜間6時間の洞性頻拍の出現回数と持続時間

	症　例 No	1回の洞性頻拍持続時間 1～5 min	～10 min	～20 min	～1 hrs	～5 hrs	～6 hrs
持続型洞性頻拍 N＝6	1						1
	2						1
	3	4				1	
	4	41			1		
	5	43			1		
	6	49	2	4			
一過性型洞性頻拍 N＝7	7	62					
	8	45					
	9	30					
	10	11					
	11	5					
	12	3					
	13	2					

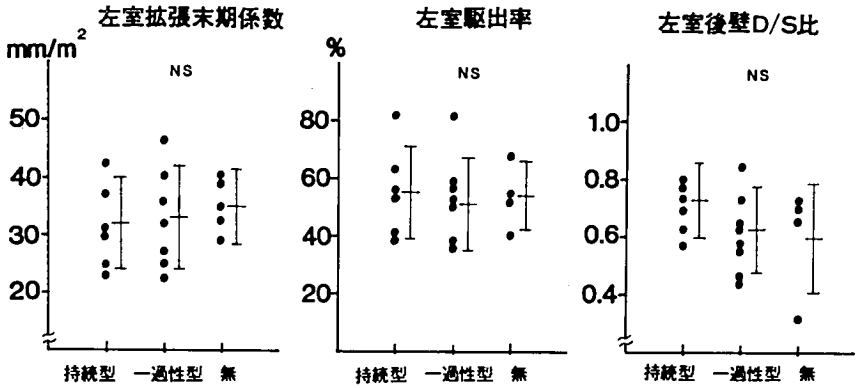


図4　洞性頻拍の各タイプと心エコー図による左心機能

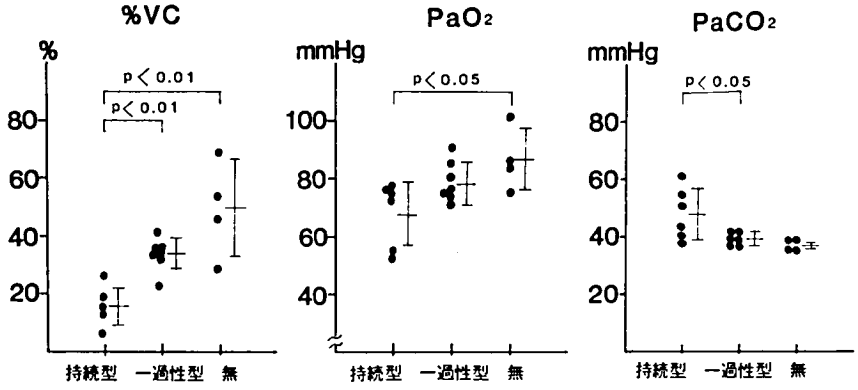


図5　洞性頻拍の各タイプと呼吸機能

た。症例7～13では，1～5分の一過性型洞性頻拍のみ認められ，その出現回数は2～62回（平均22.6回）であった。

3）次に DMD 例において，洞性頻拍の持続型，一過性型の各タイプと洞性頻拍の無い例について，それぞれ心肺機能との関係を検討した。

図4は，心エコー図による左心機能との関係をみたもので，左室拡張末期係数，左室駆出率および左室後壁 D/S 比は，洞性頻拍の持続型，一過性型そして洞性頻拍の無い群との間において有意な差は存在しなかった。一方，肺機能については図5に呈示したように，% VC, PaO_2, そして $PaCO_2$ ともに，洞性頻拍の無い群から一過性型，次に持続型へと悪化する傾向が有意に認められた。

結　語

今回の DMD 例の夜間睡眠中の総心拍数も，以前われわれが報告した24時間総心拍数と同じく，健常例よりも有意に多く，また骨格筋障害度の進行と共に増加する傾向がみられた。

次に，DMD 例では夜間睡眠中にも洞性頻拍を多くの例で認め，これらの洞性頻拍には長時間持続するものや，短時間一過性に反復するものがみられた。また，洞性頻拍の認められない DMD 例よりも，一過性型さらに持続型洞性頻拍の順に，呼吸機能が障害される傾向が認められたが，左心機能との対比では，明らかな傾向はみられなかった。

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋障害の経時的核医学的検討

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院院長

研究協力者　小　野　誠　治
国立療養所宮崎東病院放射線科

杉　本　精一郎，諸　冨　康　行
国立療養所宮崎東病院内科

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMP：n＝10）に対し，約1年の間隔を置いて ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーを施行し，DMP における心筋障害の経時的核医学的検討を行なった。その結果，第1回目（昭和59年8～9月施行）にすでに低灌流域が存在したものが6例あったが，第2回目（昭和60年9～10月施行）には新たに1例低灌流域が出現し，さらに第1回目に低灌流域が存在していた6例のうち4例（66.6%）に低灌流域の範囲が増大していることがわかった。

以上のことより，DMP の心筋障害はわずか1年の経過のうちにも進行していることが明らかとなり，さらにこの経過を ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーにて観察し得ることが示唆された。

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMP と略す）は，骨格筋の崩壊，消失に起因する骨格筋障害に加え，心筋でも細胞変性，線維化を主体とした心筋障害を伴い，心不全で死の転帰をとる例が多い。従来より臨床的に心筋障害の程度を把握する手段として，心電図，ベクトル心電図，心エコー図が広く用いられてきたが，近年の心臓核医学の急速な発達により心筋の障害部位，範囲の直接的かつ視覚的把握が可能なものとなった。

今回われわれは，DMP 自験例に対し約1年の間隔を置いて ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを施行し，DMP の心筋障害の経時的核医学的検討を行なった。

対象と方法

1．対象

対象は国立療養所宮崎東病院入院中の DMP 10症例で，年齢は昭和60年10月現在で10～21歳，骨格筋機能障害度は厚生省筋ジス研究班分類で Ⅱ°～Ⅷ° で，その分布を表1に示す。

2．検査方法

安静時に ^{201}Tl CL 3～4 mCi を静注，約10分後より Planar 像を正面，左前斜位 30°, 60° および左側面の4方向より撮影，その後直ちに

表1　対　象
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症　10例
年齢および機能障害度

年　齢	機能障害度*			
	Ⅱ	Ⅴ～Ⅵ	Ⅶ～Ⅷ	Total
10～13歳	3	1		4
14～17歳		3	2	5
18～21歳			1	1
Total	3	4	3	10

（* 厚生省筋ジス研究班分類による）

SPECT (Single Photon Emission CT) を施行した。

使用装置は，回転型ガンマカメラ (Siemens 社製 ZLC 7500) および低エネルギー用平行多孔型コリメータ (LEAP) を用い，核医学データ処理にはシンチパック 70A (島津社製) を用いた。

3．検討項目

(1) 定性的評価

第1回目 (昭和59年8～9月施行) と第2回目 (昭和60年9～10月施行) の Planar 像および SPECT 像での defect 部位すなわち低灌流域の部位の比較検討を行なった。

(2) 定量的評価

第1回目，第2回目ともに低灌流域の存在した症例について，肉眼的かつ SPECT 像上の同一 slice 面での circumferential profile analysis を施行し，低灌流域の範囲の比較検討を行なった。

結　果

1．定性的評価

結果を表2に示した。第1回目にすでに左室心筋に低灌流域を認めたものが10例中6例あったが，全例ともに14歳以上かつ機能障害度 V° 以上であった。低灌流域の部位は，後壁が6例，下壁，前壁が4例および側壁が3例であった。

第2回目にも，第1回目に低灌流域が存在した症例および部位すべてで低灌流域が存在したが，1例のみ新たに低灌流域の出現を認めた。

2．定量的評価

結果を表3に示した。第1回目にすでに低灌

表2　定性的評価

Case No	Age	Stage	Hypoperfusion area					
			Apex	Sept	Ant	Lat	Int	Post
1	10	II						
2	10	II						
3	11	II						
4	11	V						
5	14	V						○
6	15	VI				○	○	○
7	15	VII			○	○		○
8	16	VII			○		○	○
9	16	VI	○		○		○	○
10	21	VIII	○		●	○	○	○
No. positive cases			2		4	3	4	6

○: Both 1st & 2nd study, ●: Only 2nd study

表3　定量的評価

Case No	Age	Stage	Hypoperfusion area					
			Apex	Sept	Ant	Lat	Inf	Post
5	14	V						○
6	15	VI				●	○	●
7	15	VII			○	○		○
8	16	VII			○		○	●
9	16	VI	○		○		●	●
10	21	VIII	○		●	○	●	●

○: no change, ●: increased hypoperfusion area

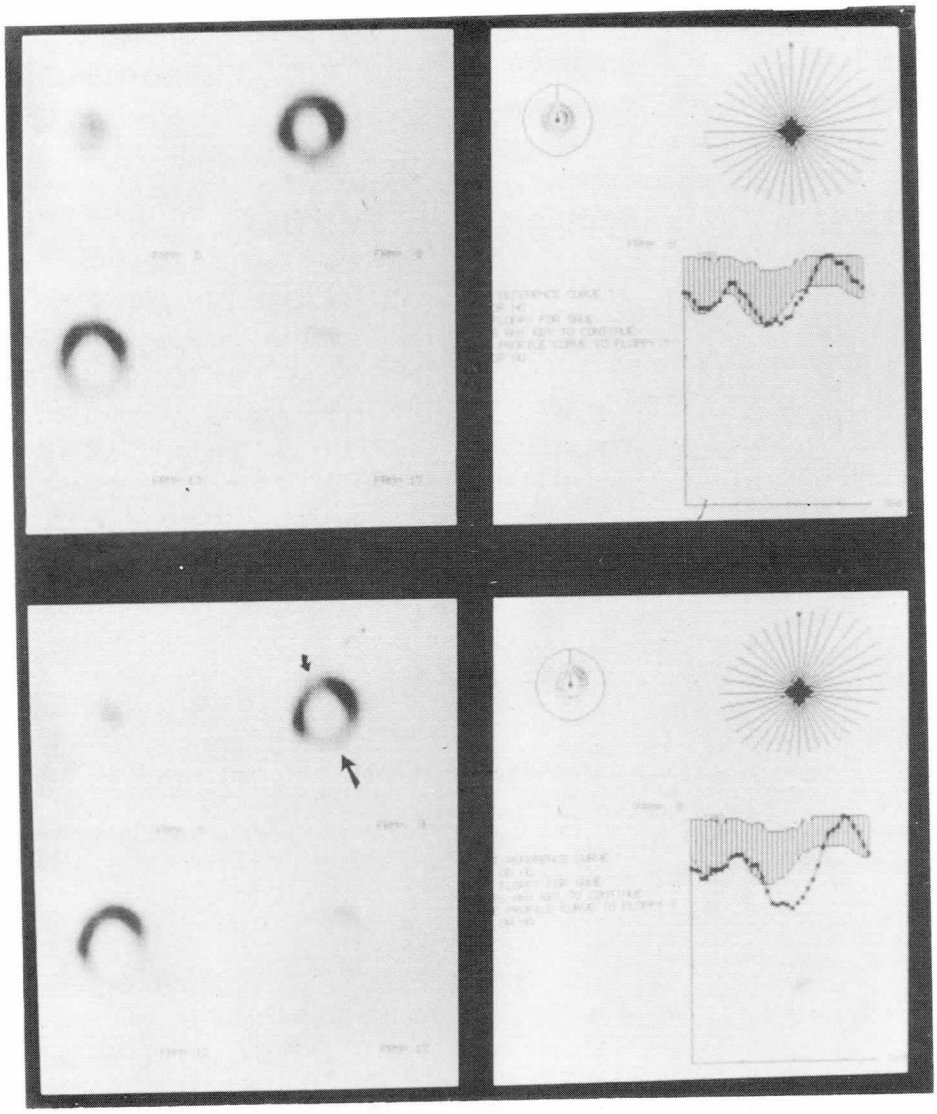


図1　上段：第1回目／下段：第2回目　の SPECT 像および circumferential profile analysis

流域が存在した6例中4例に，その範囲の増大を認めた。部位別では特に後壁，側壁，下壁および前壁の順に多かった。

3．症例

〔症例10〕 21歳　男性　機能障害度 Ⅷ°

第1回目の ^{201}Tl 心筋シンチにてすでに，心尖部，側壁，下壁および後壁に低灌流域を認めていたが，第2回目には前壁に新たな低灌流域の出現を認め，さらに下壁および後壁では，わずか1年の経過のうちにおいても低灌流域の範囲の増大を認めた。

なお本症例の ^{201}Tl 心筋シンチ SPECT 像（左室短軸断層像）および同一 Slice 面での circumferential profile analysis を図1に示した。上段が第1回目，下段が第2回目である。

考　察

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症に心筋障害が生じることは古くから知られている。病理学的には，本症の心筋病変は心筋細胞の変性や萎縮，線維化が主体であることも近年明らかとなった。しかしながら DMP の臨床上最

も重要なことは，この心筋障害をいかに早くかつ正確に把握することができるかである。この手段として従来は，心電図，ベクトル心電図，心エコー図などが用いられてきたが，いずれも非直接的なものであり最近急速に発達した心臓核医学，特に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーは，心筋病変を画像として直接的に把握できるため期待されるところとなった。

以上の観点からわれわれは，前回（昭和59年度）DMP 自験例14例に対して ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーを施行し，14例中10例（71%）に心筋変性，線維化を示唆する低灌流域を認め，その部位として左室後壁，下壁，側壁および前壁の順に多いことを述べた[1]。この結果は Bevans[2], Frankel ら[3], 杉浦[4] の病理学的には DMP の心筋病変は左室後壁および側壁に多いとする報告にほぼ一致し，Perloff ら[5]，河合ら[6] の DMP 症例における ^{201}Tl 心筋シンチグラム上，低灌流域は左室後側壁に多いとする報告とほぼ同様のものであった。したがって，^{201}Tl 心筋シンチグラム上の低灌流域は，病理学的に認められる心筋病変を画像として直接的に表わし得る可能性が極めて高いとの印象を受けた。

そこで今回われわれは，DMP の心筋障害が進行性のものとするならば，^{201}Tl 心筋シンチにてその病態把握が可能性なのではないかと考え，約1年の間隔を置いて経過を観察し得た自験例10例に対し2度の ^{201}Tl 心筋シンチを施行した。結果は前に述べたが，Planar 像のみでは河合ら[6] の報告と同様に，特に明らかな変化は認められなかったものの，SPECT 像およびより客観性を高める目的にて施行した circumferential profile analysis を追加することにより，定性的評価として，わずか1年の経過のうちにも新たな低灌流域が出現したものが1例あった。また定量的評価として，既存の低灌流域の範囲の増大を認めたものが，6例中4例あった。このことは，DMP の心筋障害は左室後壁，下壁より生じ，そこを中心としてしだいにその病変の範囲が広がってゆくことを示唆するようであり，さらに別の見地から言うならば，わずか1年の経過のうちにも DMP の心筋障害は確かに進行しており，^{201}Tl 心筋シンチではその把握が可能であることを物語った。

まとめ

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症10例に対して，約1年の間隔を置いて ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーを施行し次の結果を得た。

1．左室心筋壁に低灌流域を有するものは6例（60%）あり，いずれも14歳以上かつ機能障害度 V° 以上であった。
2．低灌流域は，後壁，下壁，前壁および側壁の順に頻度が高かった。
3．約1年の経過のうちに新たな低灌流域が出現したものが1例あった。
4．約1年の経過のうちに既存の低灌流域の範囲の増大したものが4例あった。

文　献

1）井上謙次郎，陣之内正史ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋障害の核医学的検討——^{201}Tl 心筋 SPECT による定性的および定量的評価—．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年度研究報告書，105～108，1985
2）Bevans M: Changes in the musculature of the gastrointinal tract and in the myocardium in progressive muscular dystrophy. Arch Path, **40**; 225～238, 1945
3）Frankel KA, Roseer RJ: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: Epimyocardial fibrosis. Human Path, **7**; 375～386, 1976
4）杉浦　浩：筋ジストロフィー症の心筋所見，病理と臨床，**1**; 580～588, 1983
5）Perloff, JK, Henze E et al: Alterlations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. Circulation, **69**; 33～42, 1984
6）河合直樹，山本秀平ら：Thallium-201 心筋灌流像による Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心筋線維化病変の評価，核医学，**20**; 1433～1440, 1983

心プールシンチグラフィーによる筋ジストロフィー患者心機能の評価

第2報：LVEF 及び RVEF の検討を中心に

班　員　大城盛夫
国立療養所沖縄病院

研究協力者　末原雅人，吉留宏明
藤山二郎
国立療養所沖縄病院神経内科

勝山直文
琉球大学医学部放射線科

目　的

昨年来，我々は Duchenne 型筋ジストロフィー症患者(以下 DMD) に対して RI-angiography を中心とする心蔵核医学的検査を行い，本症の心肺機能障害評価法としての有用性を検討してたが，今年度は対象例を増して RI- angiography の First-Pass 法によって右室駆出率 (以下 RVEF)，平衡時法によって左室駆出率 (以下 LVEF) を算出し，年齢，ステージ，肺活量，%肺活量などとの相関を検討したので報告する.

方　法

対象は沖縄病院入院の DMD 患者21名で，あわせて筋緊張性ジストロフィー症3名も参考例として検討した (表1).

患者は感染症などの合併症のない時期の午後にスズピロリン酸静注約30分後，20～30 mCi の Tc-99m を右側肘静脈又は外頸静脈より用手急速静注し，RAO 25～45° の角度より20～50 msec の間隔で300スライスを採取し First-Pass 法の data とした. それより不整脈を除去しマルチゲートイメージに編集して右房，右室，肺動脈が弁別しうる最大拡張時のフレームを選び右室のみを囲むような関心領域を設定し，その time activity curve histogram より安定した4～5心拍を選び RVEF を求めた. 関心領域は5回反復設定しその平均を最終データとした.

左心系の解析データは RI 注入20～30分後に LAO 25～45° で600心拍を採取し，平衡時マルチゲートイメージの拡張終期フレームに関心領域を設定して LVEF の算出，収縮期時間パラメーターの一つである収縮前期／左心駆出時間比 (PEP/LVEF) の測定等を行なった. RVEF と同様，関心領域を5回反復設定して最終データとした.

更に，平衡時マルチゲートイメージより左心室を8分画して部分駆出率の算出，フーリエ級数によるフェーズ分析も行い空間的，時間的収縮異常の検出を試みた.

表1　対　象　者

Duchenne Muscular Dystrophy	21名
Stage	II(1)　III(1)　V(2)　VI(7)　VII(3)　VIII(6)
Age	16.1±5.6 Yr.
Myotonic Dystrophy	3名
Age	45, 47, 53 Yr.

結　果

以上によって求めたDMD患者のRVEFは低年齢よりの低値例が多く34.4±5.1%と低下を示した．年齢との相関をみるとR＝−0.391の相関係数が得られたが危険率は10%であり強い相関とはいえなかった（図1）．LVEFは46.9±6.6%で年齢との相関をみるとr＝−0.574の負の相関係数が得られ危険率1%で有意であった（図2）．上田式ADL分類によってLVEF及びRVEFの変化を示したものが図3である．各ステージごとの症例数が少なく統計学的検定は加えていないが障害度の進行に伴うLVEFの低下傾向は示されているが，RVEFに関しては各ステージの間に殆ど差が認められていない．しかしながらLVEFとRVEFの間には2.5%の危険率でr＝0.488の相関係数が得られた（図4）．

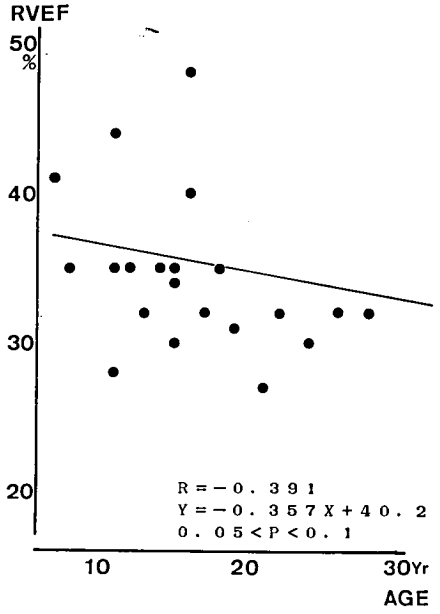


図1　RVEF/AGE

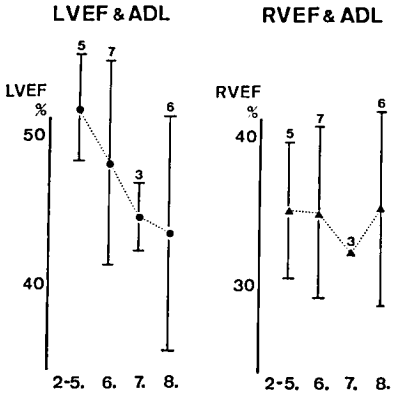


図3

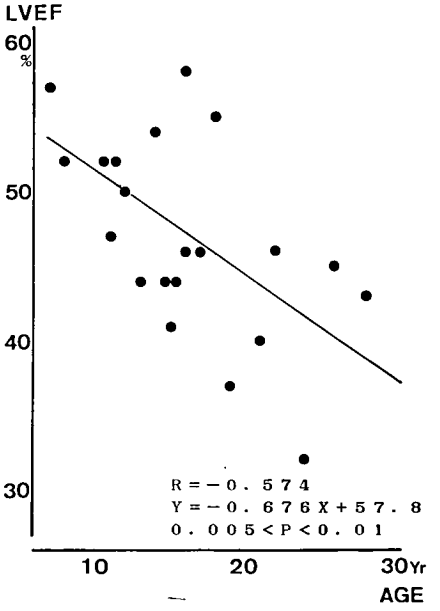


図2　LVEF/AGE

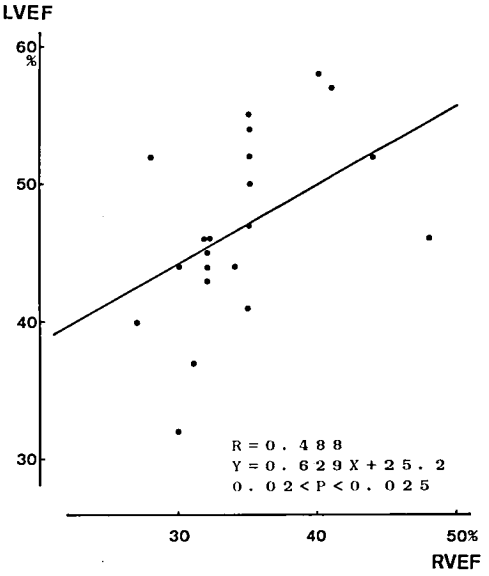


図4　LVEF/RVEF

昨年度も検討した LVEF とPEP/LVEF の間には危険率0.5%で r ＝－0.875の有意の相関が認められた（図５）．なお白抜きは，３例の Myotonic D. で回帰直線の算出には加えていない．ほぼ同時期に測定した肺活量 VC，及び% VC と RVEF，LVEF との関係も検定したが有意の相関は得られなかった．

左心室８分画部分駆出率は撮影が一方向だけだったこともあり中隔，大動脈弁に接する部分での駆出率の低下が多くの症例に共通して認められたのみであった（図６）．図７ａは24才，上田式 ADL 分類ステージ８，LVEF 32%，RVEF 30% であった患者のフーリエ級数によるフェーズ解析の位相ヒストグラムであるが心室領域での位相角のバラツキが増大し，又図７ｂの振巾イメージ（右上が振巾イメージ，左右下段が位相イメージ，左上が全イメージの合計を表わす）では，中隔及び後位後壁の振巾の低下と左室後壁での位相角のおくれが認められた．今回はこれらの異常を数量化していないが他の症例でも LVEF の高度の低下例と，フェーズ解析の異常例はよく一致していた．

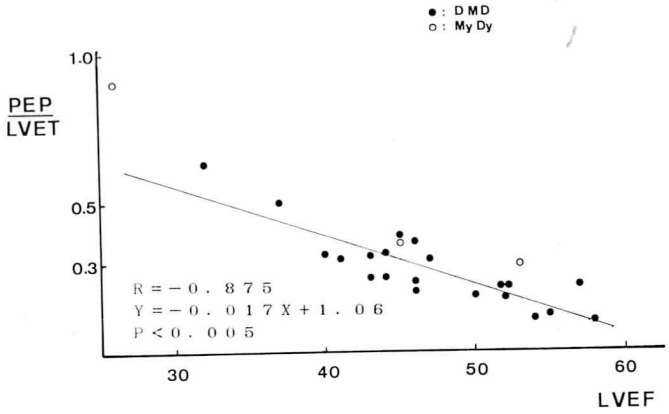


図５　PEP/LVET & LVEF

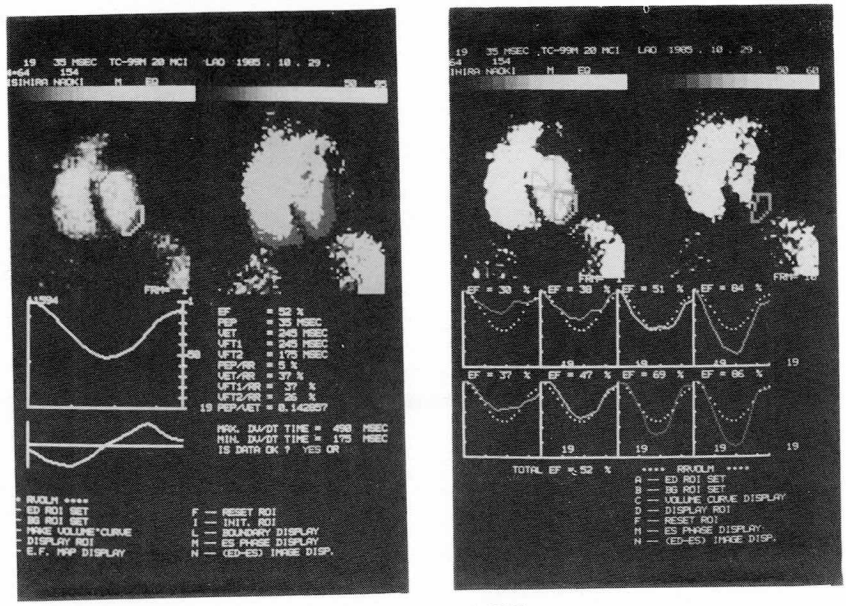


図６　Regional ＥＦ

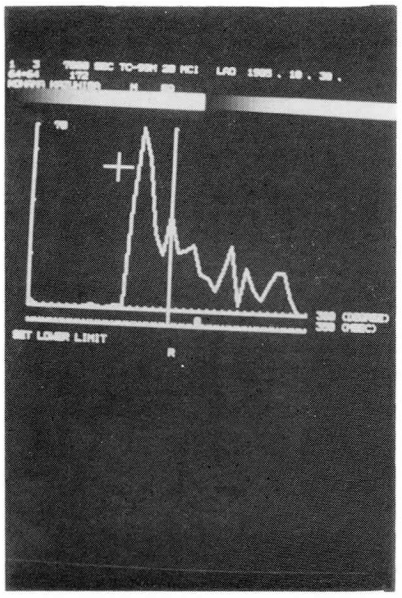


図7a
Phase Analysis Histogram

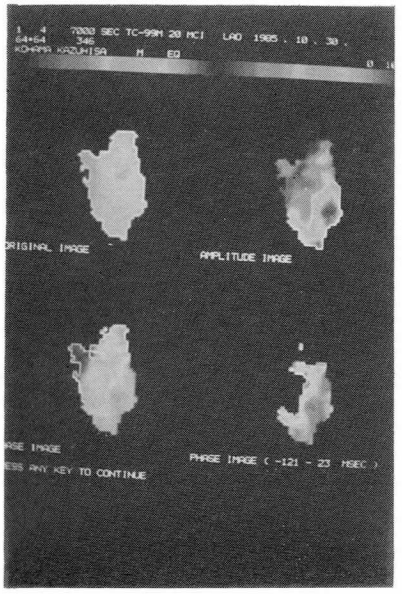


図7b
Phase Analysis Image

考　按

今回の検討で LVEF の年齢，ステージ進展に伴う悪化は昨年の少数例の結果からも予想されたことであったが，DMD 患者の左心機能評価における RI-angiography 平衡時法の有用性は確認された．しかしながら右心機能を評価すべく算出した RVEF は予想に反し，患者の年齢やステージと充分な相関が得られなかった．その原因として技術上の問題，即わち First-Pass 法における bolus 注入速度，及び BG の設定が適切であったか否かをもう一度検討する必要がある．解析例の中には右心室の time activity histogram が所謂 imcomplete mixing pattern を示した例もあり，これらが原因で RVEF 値を低く算出している可能性は否定できない．しかし石原らは，DMD 患者において心不全は，呼吸不全に基く右心不全がより重要であるという見地より，末期 DMD 患者の右心カテーテル検査により肺動脈圧，右心駆出率がレスピレーターによる呼吸条件の是正で，改善した例を報告している．今回の data で RVEF が LVEF より早期から，高度に低下していた点に関しては，より検査精度を上げる必要がある．今回測定した肺活量 VC，及び%VC と RVEF，LVEF との間には有意の相関は得られなかったが他の呼吸パラメーターとの関係も検討したい．その上で右心不全が左心不全に先立って出現するという事が確認できれば，心不全症状に対するステージごとのよりきめ細かな対応が可能となると期待される．最後に今回は数量化できず不充分であったが，フーリエ級数によるフェーズ解析も局在する hypokinesia, dyskinesia の検出に有効であると思われた，フーリエ級数を高次化することによってより詳細に検討したいと思う．

筋ジストロフィー症の血中レニン・アンジオテンシン系

——心機能との関係——

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

研究協力者　槇　永　剛　一，塚　本　美　文
国立療養所刀根山病院神経内科

上　田　英之助，前　倉　亮　治
木　村　　亮
国立療養所刀根山病院循環器科

目　的

進行性筋ジストロフィー症の末期治療では呼吸不全と心不全の管理が最も重要な問題になる。心機能の判定には，一般に心電図，胸部X線像，心エコー検査などが有用とされているが，体の変形や肥満等で充分な情報が得られない症例にしばしば遭遇する。今回，私達は鬱血性心不全患者治療中に，血中レニン活性，アルドステロン高値症例を認めた。そこで，血液学的な検索で，心不全の評価ができないかどうか考え，心不全時の2次性高アルドステロン血症の利用について検討した。

対象と方法

① 対象は当院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症患者（以後 DMD と略す）のうち，強心剤，利尿剤の投与を受けていない34名である。年令は6～25才，平均14.9才，上田の分類による障害度は2度～8度，平均6.4度。早期空腹時，臥位での血中レニン活性，アルドステロン値を測定した。

② 心機能とレニン，アルドステロン系の関係を検索するため，前述の DMD 34例のうち障害度6～8度の患者，各々3名，計9名を無作為に選び，心エコー検査を行うと共に，レニン，アンジオテンシンⅠ・Ⅱ，アルドステロン，Angiotensin Converting Enzyme (ACE)，PSP 15分値，動脈血液ガス分析を施行した。心エコー検査で得られた PEP/LVET（駆出前期/左室駆出期）と ICT（等容収縮期）と各検査値との関係を検討した。

結　果

① 34名の血中レニン活性は，平均 5.4 ng/ml/hr で正常上限 3.0 よりも高く，軽症の患者数は少ないものの，進行につれて平均値は

表1　Duchenne 型筋ジストロフィー患者34名のレニン，アルドステロン値

	障害度	No	平均値	標準偏差
Renin (ng/ml/hr) 正常値 0.3～3.0	……	34	5.40	2.86
	2	2	4.55	2.62
	4	1	1.60	……
	5	4	2.15	0.57
	6	8	5.75	2.49
	7	11	5.33	2.37
	8	8	6.79	2.57
Aldo-sterone (ng/dl) 正常値 2.0～14.0	……	34	15.31	8.56
	2	2	5.60	1.84
	4	1	4.00	……
	5	4	9.77	8.86
	6	8	13.85	2.37
	7	11	14.40	4.33
	8	8	24.73	10.56

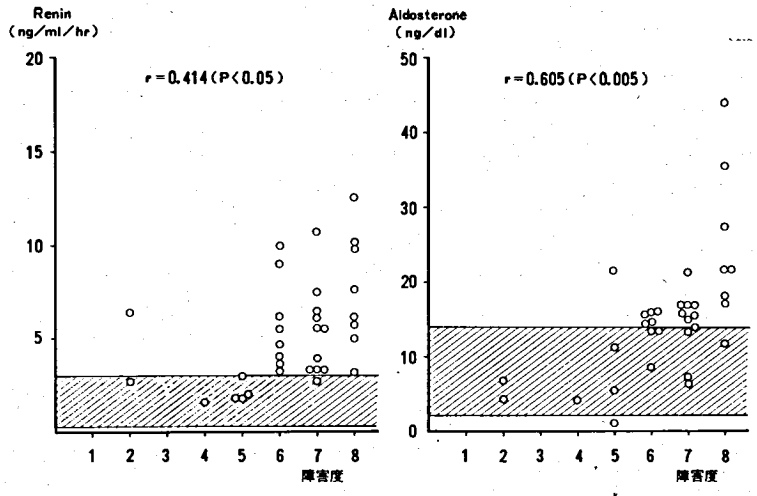


図1 障害度とレニン，アルドステロンとの関係（斜線部は正常範囲を示す）

表2 障害度，年令，Renin, Aldosterone 間の偏相関係数

	障害度	年令	Renin	Aldosterone
障害度	……			
年令	0.640***	……		
Renin	0.414*	0.386*	……	
Aldosterone	0.605***	0.408*	0.551***	……

* $p<0.05$　　*** $p<0.005$

増大している。アルドステロンは，平均 15.3 ng/dl で正常上限よりもやや高く，障害度の進展につれて値は増加し，特に障害度8度では平均24.73と，高値を示した（表1）。

レニン，アルドステロン値と障害度の関係を検討すると，レニンは5度以下ではほとんどが正常値を示したが，障害度6以上は，大半が異常値を示した。2度の症例で1名，レニン高値を示したのは，採血の技術的困難さによるものではないかと考えた。一方，アルドステロン値は障害がすすむにつれて高値を示し，障害度との相関係数は0.605であった（図1）。

障害度と年令，レニン，アルドステロン値間の偏相関係数では，障害度と年令は0.640と高い相関傾向を示し，次いで，アルドステロンと障害度が高い相関係数を示した（表2）。

レニン，アルドステロン値の相関関係及び障害度との関係を検討すると，障害度2度，4度，5度例は，ほとんどの症例がアルドステロン正常域にあり，レニン，アルドステロン両者とも高値例は，6度以上の症例に多いことがわかる（図2）。

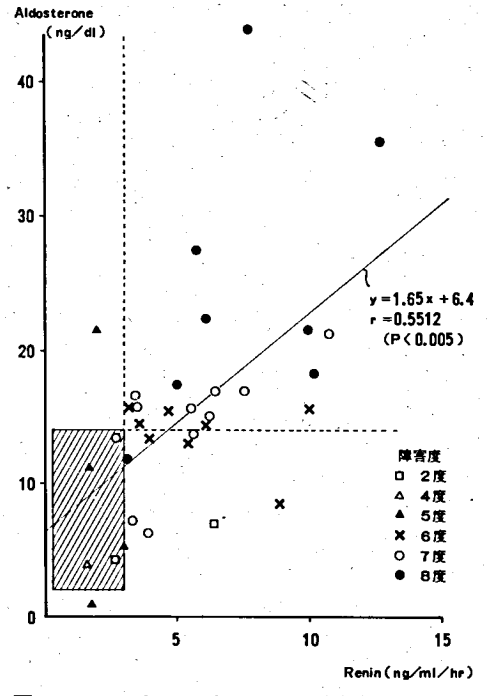


図2 レニンとアルドステロンの関係及び各障害度との関係（斜線部は正常範囲を示す）

② 心機能とレニン，アルドステロン系の関係の検索では，PSP 15分値は全例正常で，腎機能は異常がないものと考えた。動脈血ガス分析

表3　DMD 9症例の各検査値

	平均 ± 標準偏差	最小値	最大値
年　　令 (才)	14.8 ± 2.7	10	17
収縮期血圧 (mmHg)	101.1 ± 9.8	87	113
拡張期血圧 (mmHg)	73.0 ± 7.9	61	84
レ ニ ン (ng/ml/hr)	7.7 ± 4.5	2.9	15.2
アンジオテンシン I (pg/ml)	986.8 ±688.5	215	2270
アンジオテンシン II (pg/ml)	46.9 ± 16.6	23	68
アルドステロン (ng/dl)	18.3 ± 13.8	4.9	51.6
A C E (U/ml)	10.8 ± 3.0	6.5	15.8
PEP/LVET	0.436± 0.120	0.2	0.64
I C T (msec)	42.2 ± 16.0	20	70

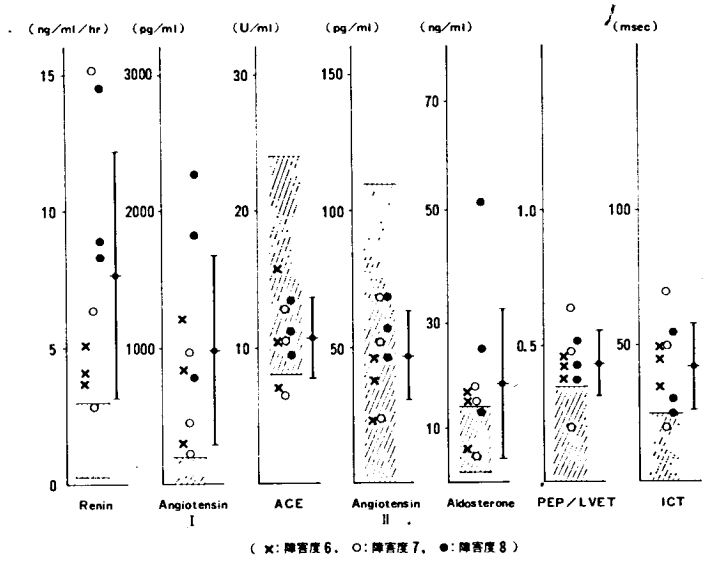


図3　各障害度と レニン, アンジオテンシン I・II, ACE, アルドステロン, PEP/LVET, ICT 値 (斜線部は正常範囲を示す)

表4　Duchenne 型 PMD 9名の心エコーと各因子間の偏相関係数

偏相関係数	年令	障害度	Renin	AT-I	AT-II	Aldosterone	ACE	PEP/LVET	ICT
年　　令	……								
障 害 度	0.582	……							
レ ニ ン	0.759*	0.598	……						
アンジオテンシン I	0.503	0.524	0.593	……					
アンジオテンシン II	0.873***	0.558	0.675*	0.321	……				
アルドステロン	0.461	0.531	0.361	0.101	0.581	……			
A C E	0.368	0.034	0.060	−0.125	0.402	0.241	……		
PEP/LVET	0.700*	0.048	0.286	0.038	0.636	0.058	0.697*	……	
I C T	0.384	−0.180	0.021	−0.213	0.265	−0.288	0.583	0.890***	……

* $p<0.05$　*** $p<0.005$

では，pO_2 73.9～116.2 mmHg（平均 92.8），pCO_2 は，35.6～47.3 mmHg（平均 43.0）で，著明な呼吸不全はないものと考えた。アンジオテンシンⅠは，正常値 200 pg/m*l* 以下であるが，全体に，高値を示し，data のバラツキを示した（表3）。

9名中，PEP/LVET 又は，ICT の正常例は2名で，残り7例はいずれも左心機能の低下を示した。レニンは1例を除き高値，アンジオテンシンⅠは全例高値を示した。アンジオテンシンⅡは全例正常で，アンジオテンシン変換酵素が，やや低値にあることから，アンジオテンシンⅠ高値はアルドステロン値に大きな影響を与えていないものと考えた（図3）。

各因子間の偏相関係数では，心機能を示す PEP/LVET と ICT 値の間には 0.890 の有意な相関を認めた。これらの心エコー DATA 値と他の因子間では，PEP/LVET と ACE 値，PEP/LVET と年令の間にそれぞれ 0.697，0.700 の有意な相関係数が得られた。が，他は特に有意な結果は得られなかった。他の因子間では，年令とレニン，年令とアンジオテンシンⅡ，レニンとアンジオテンシンⅡ間に相関を認めた（表4）。

さらに障害度の軽い3名を加えた計12例で，同様の検討を加えたところ，PEP/LVET とアンジオテンシンⅡの間に 0.668，レニンとアンジオテンシンⅠ・Ⅱ間でそれぞれ 0.611，0.645 の有意な相関を認めたが，年令とレニン，年令とアンジオテンシンⅡ，年令と PEP/LVET，ACE と PEP/LVET 間の有意な相関は消失した。

PEP/LVET 又は，ICT 正常群3例と異常群9例で各因子平均値の統計学的検討を行ったが，症例数が少ないせいか，有意の差は認められなかった。

考　察

筋ジストロフィー症の心機能についての検討は，現在まで数多くなされてきたが，レニン・アルドステロン系との関係についての研究はほとんどない。現在のところ，DMD 末期の hypercapnea によると考えられる低 Na 血症とレニン，アンジオテンシン系との関係が，松谷ら[1]により言及されており，また尿中アルドステロン量が正常者と差異を認めないという Garst ら[2]の報告を見出した程度である。

一般に鬱血性心不全で，二次性高アルドステロン血症が認められることはよく知られている。私達が臨床で利用できる指標は，体の変形，呼吸機能の悪化，その他の理由により頻回に検査できないものが多い。今回，鬱血性心不全 DMD 患者に高レニン活性，高アルドステロン血症者が多いことより，現在生活上特に制限を加えたり，抗不整脈剤，ジギタリス製剤，利尿剤の投与をうけていない DMD 患者でのレニン，アルドステロン系を検討した。その結果，6～8度の重症例が多く，4度以下の軽症例が少ないため，DMD 全体について言及できないが，障害度高度例に血漿レニン活性高値，高アルドステロン血症，高アンジオテンシンⅠ血症を認めた。PSP 15分値が正常等の検査結果から，これらの結果が腎機能低下によるものとは考えにくく，心機能および疾患自体に関与する可能性を考えた。

心機能の検討で，右室系エコー値の使用が望ましかったが，体の変形等で全例の描出が困難で，比較的容易に得られた左室系の PEP/LVET，ICT 値を検討に用いた。今回の対象例では，6度以上例が多く，ほとんどの例が PEP/LVET，ICT 値の異常を示した。このため心機能異常群と正常群との比較は困難であった。今後，障害度の軽い症例を加えて検討する予定である。

レニン，アンジオテンシン，アルドステロン系の検査値は，小児でばらつきやすい。採血時の状態，興奮等による変動が最も問題となる。特に今回，アンジオテンシンⅠ値の標準偏差が大きく，今後測定法等を検討する必要があるものと考えた。また，同一症例での追跡調査により，検査値の妥当性，再現性を検討する必要があると思われた。

ま と め

1．Duchenne 型筋ジストロフィー症例におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロ

ン系と心機能との関係を検討した。

2．DMD 症例，特に障害高度例に，高レニン・高アルドステロン・高アンジオテンシンⅠ血症が認められた。血中アンジオテンシンⅡは全例正常範囲であり，Angiotensin Converting Enzyme は低値の傾向を示した。

3．心エコー検査で，PEP/LVET 値，ICT 値とレニン，アルドステロン，アンジオテンシンⅠ・Ⅱとは明瞭な相関を示さなかったが，障害度6～8度の運動機能障害高度例では，ACE がやや相関傾向を示した。心機能正常群と異常群の間には明らかな差異を認めず，今後，症例数を増やして検討する必要があると考えた。

4．レニン・アンジオテンシンⅠ・アルドステロンの高値は心機能によるもの，及び疾患の本態に関係する可能性があるものと考えた。

文　献

1）松谷　功，宮丸直子：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59年度研究報告書，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―アンジオテンシン系との関係について，p. 310～314，1984

2）Garst, JB, Vignos, PJ, Hadaday M and Matthews DN: Urinary Sodium, Potassium and Aldosterone in Duchenne Muscular Dystrophy. J, Clin Endocrinol Metab, 44; 185～188, 1977

筋ジストロフィー症の心臓病変
Emery-Dreifuss 筋ジストロフィーを中心に

班　員　岩下　宏
国立療養所筑後病院
研究協力者　原　英夫，馬渡志郎
国立療養所筑後病院
古賀　誠
九州大学脳研病理
福田圭介
福岡大学第2内科

要　旨

Emery-Dreifuss 筋ジストロフィー（以下E-D型と略）を含む筋ジストロフィー症例の心臓を病理学的に検討した。

E-D 型では心房系が著しく筋拡張しており，洞結節・房室結節を含め心房筋はほぼ完全に脂肪組織で置換されていた。これと対照的に心室筋病変は多発性線維化瘢痕巣の形を取っていたが，特に左心室後壁から心室中隔にかけて心内膜下に強く，これら病変が心電図上の著しい伝導障害に対応すると考えられた。

E-D 型以外では洞結節・房室結節・心房筋に著変なく，筋緊張性および Duchenne 型の一部に His 束内への脂肪浸潤を認めた。

心室筋内線維化巣を Duchenne 型，福山型先天性，肢帯型および筋緊張性の一部に認め，左心室後壁から側壁にかけて，中間層から心外膜寄りに強い例が多かった。しかし少数例ではむしろ心内膜下や心室中隔に強く，これら症例では心電図上伝導障害が記録されている例が多いことが指摘された。

目　的

筋緊張性ジストロフィー，Duchenne 型進行性筋ジストロフィーをはじめとして，筋ジストロフィー患者に心電図上調律異常を呈する症例があることはよく知られている。なかでも心房波停止を伴なう Emery-Dreifuss 筋ジストロフィー（以下 E-D 型と略）はその極型の1つと考えられ[1,2]，心伝導障害の本態の追求のために，刺激伝導系を含めた心臓の形態変化の検索は重要と思われる。しかし，E-D 型の心臓の病理学的検討の報告は少なく，また充分でない[3]。

私共は E-D 型の1例を剖検する機会を得て，心臓病変を中心に検索し，現在までに経験した他の型の筋ジストロフィー例と比較検討した。

材料と方法

国立療養所筑後病院で死亡し，剖検された筋ジストロフィー症例は，E-D 型1例のほか，Duchenne 型9例，福山型先天性2例，肢帯型5例，筋緊張性2例があった。これら症例の年令構成は表1に示した。

患者の心電図所見を再検討する一方，病理学的に心重量をチェックし，肉眼的に詳細に観察した。心室壁は水平面の全周を，刺激伝導系は Lev らの方法[4]に従って洞結節および房室結節を切り出し，H & E，エラスティカ・ワンギーソン，アザン染色を行ない，光顕で観察した。

結　果

E-D 型1例の臨床については昭和58年度の本班会議ですでに発表されている[1]ので，簡単に述べる。

本例は死亡時50才男子の孤発例で，12才頃より肩胛上腕下腿型の筋萎縮，脱力で発症し，23才時心電図異常を指摘され，34才時心停止発作を経験した。入院後の心電図では右軸偏位，P波を欠く結節性調律，完全右脚および左脚後肢ブロック（QRS 巾0.16秒），右心室肥大疑いと診断された。

剖検では心重量が380 g と増加しており，両側とくに右心房の拡張が顕著であった（図1）。心房壁は紙様に菲薄化し，割面はやや黄色であった。

両側心室も拡張し，それに伴なって僧帽弁および三尖弁の閉鎖不全が示唆された。心室壁の水平断面では，中隔後部から後壁，前壁などを中心とする線維化が認められた（図2）。冠動脈の硬化は比較的軽かった。

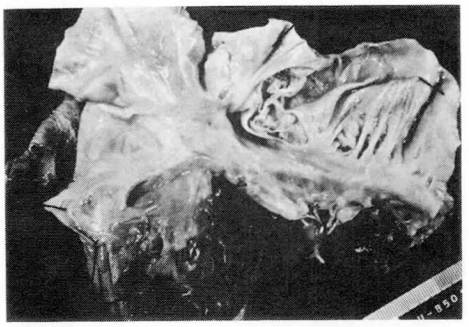


図1　Emery-Dreifuss 筋ジストロフィー例の右心房の高度拡張と壁の菲薄化。

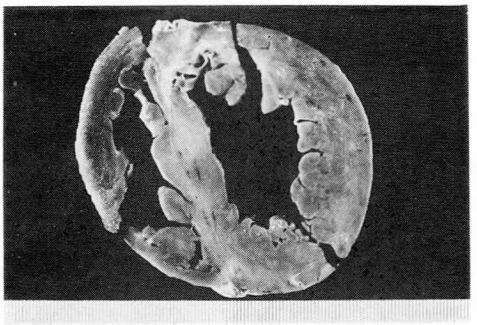


図2　心室の水平断面，後壁～中隔，前壁などに線維化が見られるが，後壁～中隔では心内膜下に強い。

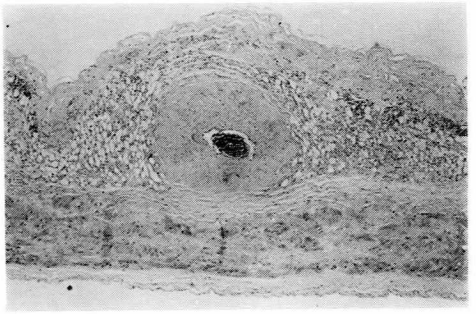


図3　洞動脈周囲の洞結節部を含め心房筋は脂肪組織で置換されている。（H & E，×83）

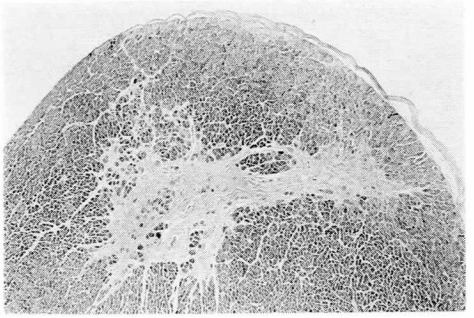


図4　乳頭筋など心内膜下に線維化巣が目立つ。（アザン，×34）

組織学的に心房壁の心筋線維はほとんど完全に消失し，洞結節と房室結節を含め脂肪組織で置換されていた（図3）。

心室壁では多発性線維化巣が心室中隔，左室後壁，側壁および前壁に確認され，特に心内膜下や乳頭筋内に目立った（図4）。心外膜下の線維化巣は後壁および前壁の一部に限られた。左心室壁より軽いが，右心室壁でも主に心内膜下に線維化巣が観察された。脂肪浸潤は明らかでなかった。

刺激伝導系のうち，His 束および脚自体の変化は明らかに出来ていないが，His 束近傍の心室筋はかなり広汎に線維化しており，その中に残存する心筋線維は萎縮性もしくは好酸性化していた。

E-D 型を含めて，私共の経験した筋ジストロフィー症例の病理学的所見を表1にまとめた。

E-D 型を除けば，洞結節および房室結節に明

表1　筋ジストロフィーの病型と心臓組織所見

疾患名		症例数	心房筋変性	His 束脂肪浸潤	左脚変性	心室筋内線維化巣
Emery-Dreifuss 型	50才	1	1	0	0	1
Duchenne 型	14～23才	9	0	2	0	7
福山型先天性	13～15才	2	0	0	0	1
肢帯型	26～66才	5	0	0	1 (石灰沈着)	2
筋緊張性	58～64才	2	0	2	1? (脂肪浸潤)	1

表2　心電図異常と心臓組織所見の対比

心電図異常	病型	心房筋変性	His 束脂肪浸潤	左脚変性	心室筋内線維化巣	
洞頻脈	福山型先天性	−	−	−	++	(外膜側)
洞徐脈	Duchenne 型	−	−	−	++	(外膜側＞内膜側)
同	同	−	−	−	++	(外膜側)
心房細動	筋緊張性	−	+	+? (脂肪浸潤)	−	
結節性調律＋脚ブロック	Emery-Dreifuss 型	++	−	−	++	(中隔・内膜側＞外膜側)
房室ブロック (I度)	筋緊張性	−	+	−	+	(中隔)
同	Duchenne 型	−	−	−	++	(中隔・内膜側＞外膜側)
不完全右脚ブロック	同	−	+	−	−	
同	同	−	+	−	−	
同	同	−	−	−	+	(中隔)
同	肢帯型	−	−	+ (石灰沈着)	−	
異常Q波 (I, aVL)	Duchenne 型	−	−	−	++	(中隔・内膜側)
—	Duchenne 型	−	−	−	++	(外膜側≒内膜側)
—	同	−	−	−	++	(外膜側＞内膜側)
—	肢帯型	−	−	−	++	(外膜側≒内膜側)
—	同	−	−	−	+	(中隔・外膜側)

らかな変化を指摘できなかった。

His 束内への脂肪浸潤を筋緊張性ジストロフィー2例と Duchenne 型2例に認め，うち筋緊張性1例では左脚へも続いていた。

肢帯型1例（52才）の左脚の特殊心筋に軽度の石灰沈着が認められた。他に脚の線維の空胞変性や脂肪浸潤が疑われた例が若干あったが，有意の所見か否かはっきりしなかった。

心室筋内の線維化巣を Duchenne 型7例，福山型先天性1例，肢帯型2例，筋緊張性ジストロフィー1例に認めた。何れもその分布は後壁から側壁にかけて目立ったが，Duchenne 型1例では強い線維化が心室中隔に及んでいた。多くの例では心室壁の中間層から心外膜下にかけて強かったが，Duchenne 型2例ではむしろ心内膜下や乳頭筋内に線維化巣が目立った。

心電図上異常を指摘された12例と，心電図は異常なかったが心室筋内線維化巣を確認できた4例について，心電図所見と組織所見を表2に抜粋した。

心電図で何らかの伝導障害が指摘された例では，心室筋内線維化巣を含めると全例に何らかの病変を確認できた。他方，心電図で伝導障害を指摘されていない例にも心室筋内多発性線維

化巣が見出された。しかし，前者では心室筋内線維化がむしろ心室中隔や心内膜下に強い傾向が指摘された。

考　按

E-D 型症例の心臓には，心電図上の伝導障害に対応する著明な形態変化が確認された。すなわち，心電図上の心房波の欠如に一致して，心房筋はほぼ完全に消失し，脂肪組織によって置き換えられていた。洞結節および房室結節部も同様であった。

このように心房筋が脂肪組織によって置換されているのとは対照的に，心室筋病変は多発性線維化瘢痕巣の形を取っており，質的に明らかに異っていた事が特記される。

また本例では，心室筋内線維化巣が心室中隔後部，心内膜下や His 束近傍などの刺激伝導系に近い部分に強調されていた点が注目された。

His 束や脚自体はほぼ正常に認められた。従って，心拍動の調律は His 束付近で行なわれていたと推定された。

E-D 型と対比する目的で，私共の経験した他の型の筋ジストロフィー症例の心臓病変をまとめてみた結果，Duchenne 型，福山型先天性，肢帯型および筋緊張性ジストロフィー例では，心房筋・洞結節・房室結節に変化は明らかでなかった。

His 束では特殊心筋自体の変性ははっきりしなかったが，内部への脂肪浸潤を筋緊張性ジストロフィーと，Duchenne 型の一部に認めた。この所見は特異的な変化ではなく，虚血などによっても出現するが，心電図上の伝導障害に対応しうる所見かもしれない[5]。

脚では特殊心筋線維への軽い石灰沈着を1例に認めたが，加令に伴なう非特異的変化と考えられた。他に，脚の特殊心筋線維の空胞変性や，周囲への脂肪浸潤が疑われた例が若干あったが，心電図上の伝導障害との対応は認められなかった。

心室筋内多発性線維化巣を Duchenne 型，福山型先天性，肢帯型，筋緊張性ジストロフィーの一部症例に認めた。そのうち多くの例で線維化巣は主に左心室後壁や側壁に局在し，また心室壁の中間層から心外膜側にかけて強いという従来の報告[6,7,8,9]に一致していた。

しかし，むしろ心内膜側や心室中隔に線維化が強い例が Duchenne 型や筋緊張性ジストロフィーに少数あり，これらの症例では心電図上伝導障害が記録されている例が多かった。すなわち，刺激伝導系近傍の心室壁に線維化巣がある事が，刺激伝導系にも何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

結　論

E-D 型を含む筋ジストロフィーの心臓病変を病理学的に検討した。E-D 型のみで洞結節・房室結節を含めて心房筋がほとんど脂肪組織に置換されていた。

これとは対照的に，心室筋病変は多発性線維化巣の形を取っており，E-D 型1例と Duchenne 型および筋緊張性ジストロフィーの一部症例に認められた。このうち心内膜側，心室中隔，His 束近傍など刺激伝導系の近くに線維化巣が目立つ症例に，心電図上の伝導障害が多い傾向が指摘された。

文　献

1）岩下　宏，佐藤　宏ら：Emery-Dreifuss muscular dystrophy の1例，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班」昭和58年度研究報告書，p. 547

2）Rowland LP, Fetell M et al: Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Ann Neurol, **5**; 111, 1979

3）Takahashi K, Nakamura H et al: Scapuloperoneal dystrophy associated with neurogenic changes. J Neurol Sci, **23**; 575, 1974

4）Lev M and Bharati S: A method of study of the pathology of the conduction system for electrocardiographic and His bundle electrogram correlations. Anat Rec, **201**; 43, 1981

5）Kennel AJ, Titus JL et al: Pathologic findings in the atrioventricular conduction system in myotonic dystrophy. Mayo Clin Proc, **49**; 838, 1974

6）発知紀一：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, 1975

7) Frankel KA and Rosser RJ: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. Hum Pathol, **7**; 375, 1976
8) Nomura H and Hizawa K: Histopathological study of the conduction system of the heart in Duchenne progressive muscular dystrophy. Acta Pathol Jpn, **32**; 1027, 1982
9) 杉浦　浩：筋ジストロフィーの心筋所見，病理と臨床，**1**; 580, 1983

Ⅱ. 臨床病態

B. 運動機能

運動機能障害の解析

班　　員　野　島　元　雄
愛媛大学整形外科

研究協力者　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

恒　石　澄　恵，角　　典　洋
喜多岡　健　二，松　田　芳　郎
玉　井　研　一，長　野　洋　司
愛媛大学整形外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の，初期軽症期における運動機能の推移を，協力19施設及び自験例を含む93症例について，3カ月～34カ月にわたり検討した。その結果，

1）機能障害度（厚生省研究班制定），上肢9段階機能障害度（松家）は共に，一応年令とよく相関する。

2）筋力は，頸屈曲，肩伸展，股内転筋力が初期より著明に減弱する。

3）拘縮は，初期より病勢の進展に伴い，頸伸展拘縮，前腕回内拘縮，股屈曲内転拘縮，膝屈曲拘縮，足関節背屈制限をきたすことを認めた。

4）機能障害度の進展に関しては，特にⅡc通過期間に注目して観察すると，その期間が比較的短い群（平均5.1カ月）と，長い群（平均17カ月以上）とがみられた。前者では後者に比し，1日の起立，歩行時間が長いことを認めた。

5）拘縮と歩行能との関係では，下肢筋力の概括的総和が50％以下であるが，歩行が不可能な群と，50％以下残存するが歩行が不能な群とでは，下肢すなわち，股・膝・足関節の拘縮の程度に著明な差があることが確められた。この際，膝屈曲拘縮の存在，その程度の差異が歩行能に少なからず影響することも認めら

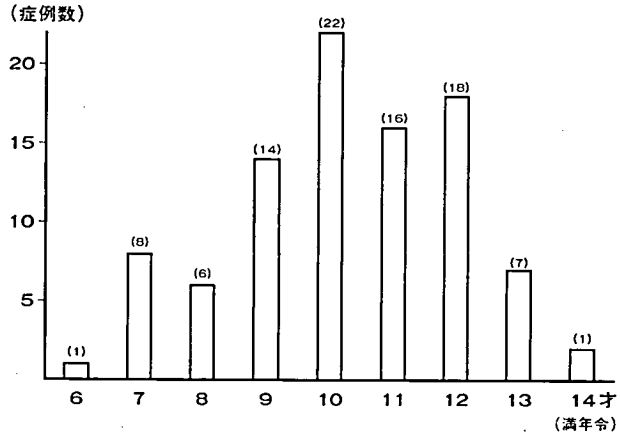


図1　症　例

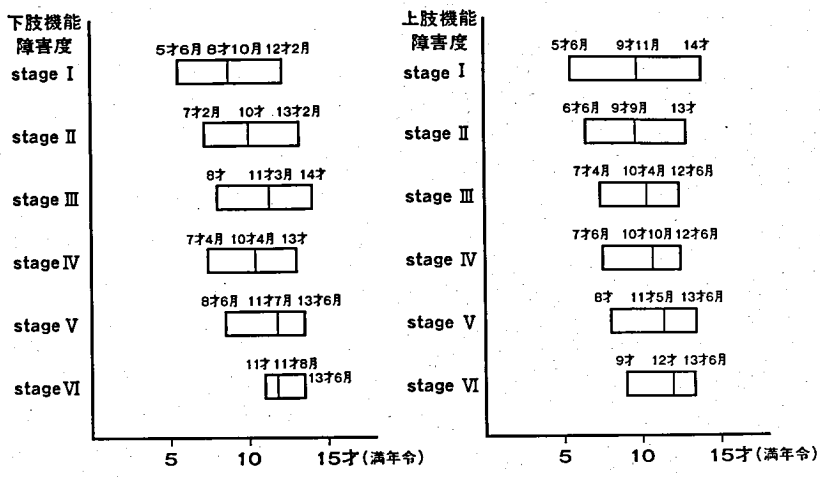


図2　機能障害度各ステージと年令との関係

れた。

目　的

進行性筋ジストロフィー Duchenne 型の運動機能障害の進展に関し，初期，軽症期を主体に病態の推移を検討する。

方　法

協力並びに当該施設を含め，19施設，93症例を対象とし観察結果を集積し，最短3カ月，最長2年10カ月の，以下の運動機能の推移を検討した。1）機能障害度（厚生省研究班制定），2）上肢9段階機能障害ステージ[1]，3）筋力，4）拘縮・変形，5）動作（起立，這行）様態，6）ADL，7）CPK，肺活量などを具体的な項目としてあげ，観察結果を半年毎に検討した。

結　果

1）調査開始時，stage Ⅰa～Ⅳbまで，当初の対象例83例は93例に増加した。機能障害度（stage）は，上述対象に関し上記観察期間に進展し，Ⅰa～Ⅶにわたった。年令は6才6カ月～14才に及び，10才～12才代が約2/3を占めた（図1）。

2）対象例のステージと年令に関しては，ステージⅠは平均（以下，ステージ，平均を略す）8才10カ月，Ⅱは10才，Ⅲは11才3カ月，Ⅳは10才4カ月，Ⅴは11才7カ月，Ⅵは11才8カ月と，最高年令が14才に及ぶ1例を含むⅢを除いて，一応年令との相関を認める。昭和60年度報告の松家らの上肢機能障害度に関しても，上肢ステージⅠで9才11カ月，Ⅱで9才9カ月，Ⅲは10才4カ月，Ⅳは10才10カ月，Ⅴ

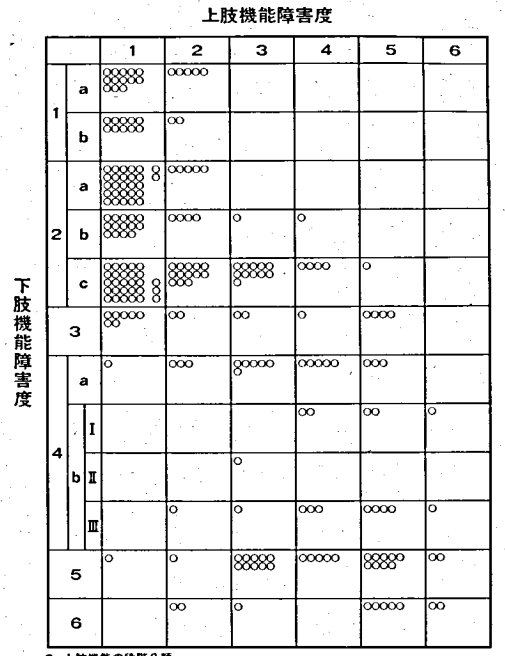


図3　機能障害度

は11才5カ月，Ⅵは12才と，一応年令と相関する。Ⅰは5才6カ月～14才に及んだ（図2）。

この上肢，下肢機能障害度の関連は図3の如くで，ステージの進展に従って，両者の間には明らかな相関を欠く様相がみられた（図3）。

3）筋力は Daniels[2] の徒手筋力テストにより，5段階に評価した。頸，上下肢の3大関節の屈伸筋群を主体に，頸部，上肢は上肢機能ステージとの関連において，下肢は厚生省班会議のステージとの関連において検討した。

a）頸部では屈曲筋力の低下が初期より著明である。伸展筋力の減弱の程度は比較的軽い。b）肩関節では，屈曲，伸展，外転筋力とも，初期より低下するが，特に伸展筋力の減弱は著明である（図4）。c）肘関節では，初期より屈伸筋とも障害されるが，その減弱の程度はstage Ⅴまでは比較的軽く，Ⅴで屈伸筋力は3，伸展筋力は3弱と評価される。d）前腕回旋筋力はステージⅥにおいても3.5程度残存する。回内，回外筋力の減弱の程度には，ほとんど差を認めない。e）手関節では，掌屈，背屈筋力とも，減弱の程度は軽く，また両筋力に，ほとんど差異はみられず，ステージⅥでも3.5程度の筋力を示している（図5）。

下肢の筋力に関しては，f）股関節では，初期より内転，伸展筋力が著明に障害され，ステージⅣで1.5程度となる。これに比べ，外転筋力，屈曲筋力は減弱の程度はやや軽く，特に

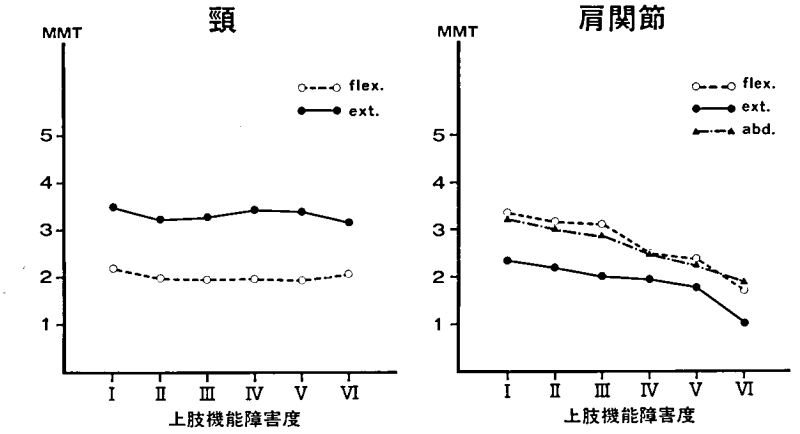


図　4

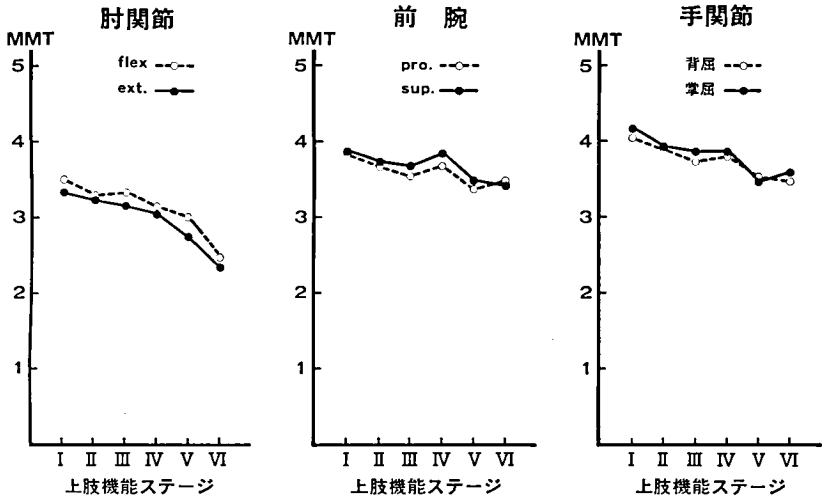


図　5

屈曲筋力はステージVIでも2程度残存する（図6）。g）膝関節では，伸展筋力はステージVで2弱となるが，屈曲筋力は減弱の程度が軽く，Vでも3を示している。h）足関節では，股，膝関節に比べ，筋力減弱は軽く，ステージVでも3内外の筋力が残存し，その程度は底屈筋力の方が大きい。底屈筋力はステージとの明らかな相関を欠くが，これには関節拘縮の関与が察せられる。背屈筋力は漸減し，ステージVで3弱に達する（図7）。

以上を通じ，下肢筋力に関しては，股関節内転筋，次いで伸展筋が初期よりやや著明に減少する。膝では，伸展筋力は初期よりしだいに低下し，ステージIIbで3以下となるが，屈曲筋力は比較的保たれ，ステージVまでは3以上残存する。足関節では，筋力の減弱は近位関節よ

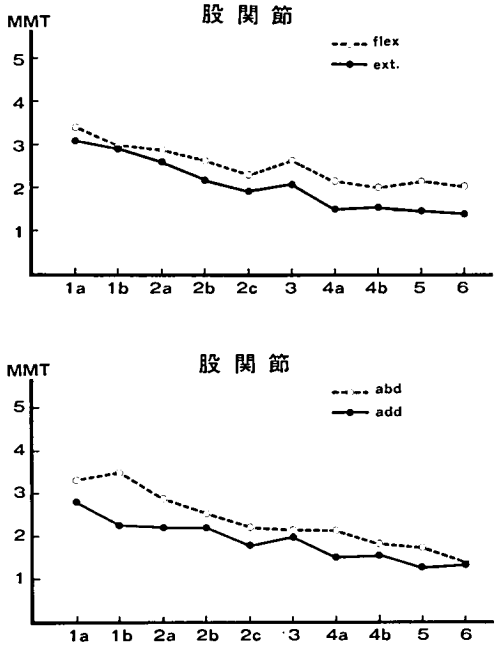


図 6

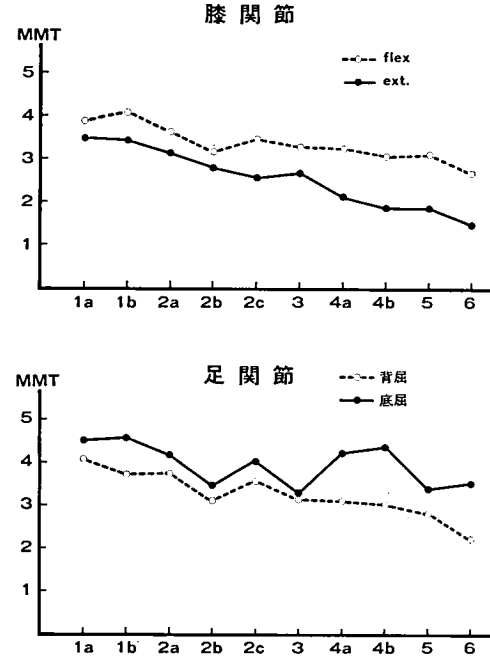


図 7

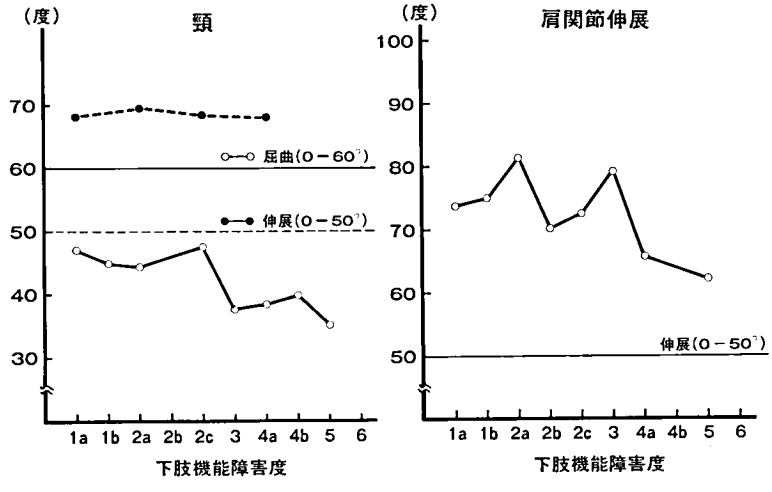


図8 関節拘縮

りはやや軽度で，特に底屈筋力の程度は軽いことが確かめられた。

4）拘縮，変形に関して，まず前者に関して頸部，上下肢3大関節につき，主要な運動域を他動的に評価した。a）頸部では初期より屈曲は制限され，伸展は過度にわたる傾向があり，屈曲域の制限はステージの進展と共に大きくなる。b）肩関節では，その可動域がステージとの相関にやや欠けるが，全体として過伸展の様相を示す（図8）。c）肘関節では，屈曲制限は認めない。伸展は，初期よりステージVに至っても過伸展のものと，これに反し伸展制限が漸次強くなるものとがある。d）前腕は，回内はステージとの明らかな相関を欠くが，回外はステージVI以後，制限を認めるようになる。e）手関節では，背屈は過度にわたる。ステージVまででは，掌屈制限は認めなかった（図9）。f）股関節では，屈曲は過度にわたる例が約

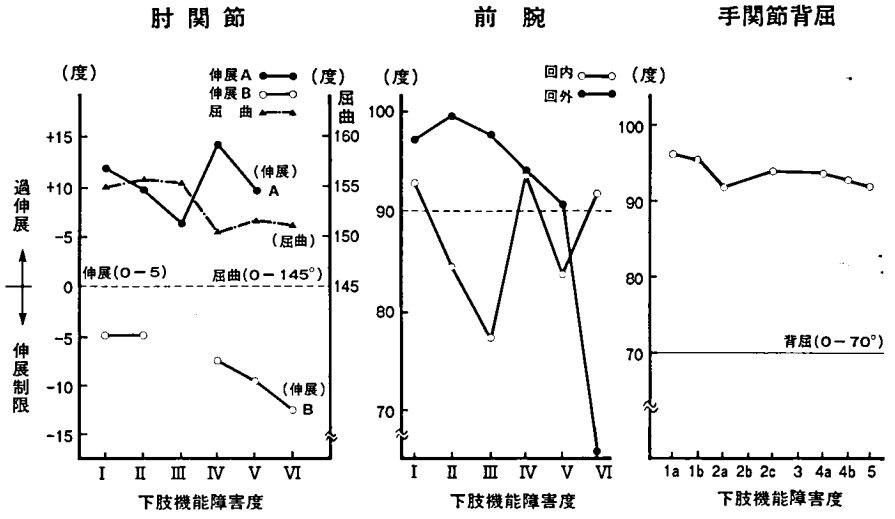


図9　拘　縮

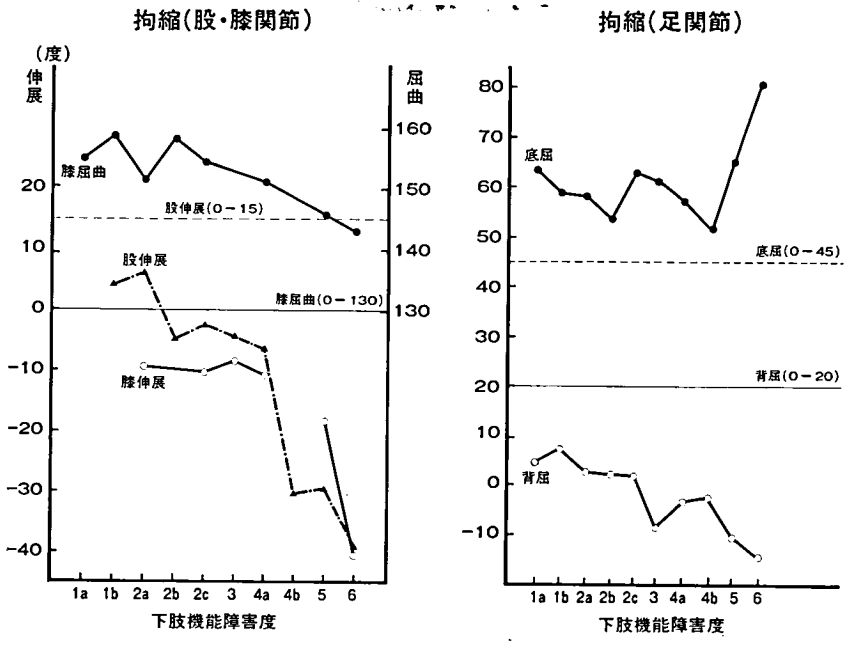


図　10

1/3 の症例にみられ，その可動域は 140°〜149° 程度である。伸展は逆に，初期より制限がみられ，ステージⅣからⅤにかけて急速に拘縮の度を増す。g）膝関節では，屈曲は，ステージとともにその可動域を減じるが，Ⅵでもなお過度にわたる。伸展は初期より制限がみられ，ステージⅤからⅥにかけて急速に拘縮が進行する。h）足関節では，初期より背屈制限，底屈は過度である。背屈制限はステージの進展とともにその度を増す（図10）。

躯幹の変形に関しては，i）脊柱側彎が19例にみられた。初期の胸椎型，ステージが進むと胸腰椎とも含まれるようになる。構築性のものは3例である。可撓性を失った例は，ごく少数であった（表1）。ii）手指の変形はステージの進展とともに増加する。Swan Neck 変形はⅡcよりみられた（図11）。

5）動作様態について，i）起立動作は初期より2の項（手で膝をおさえて立つ）を示し，病期の進展とともに，5の項へと変化してゆくが，物につかまっても立ち上がれなくなった症例も，その 2/3 は，立たすとなお歩行が可能で

表1　側　彎

		非構築性	構築性
1	a		
	b		
2	a	○	
	b	○	
	c	○	
3		○○○	○
4		○	○
5		○○○○○	○
6		○○○	
7		○	

表2　下肢機能障害度と起立動作

下肢 Stage		1	2	3	4	5	6
1	a	⊗⊗○○○	⊗⊗⊗⊗⊗	○			
	b		⊗⊗⊗⊗⊗	○○			
2	a	○	⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	⊗⊗⊗○○	○○		
	b	○	⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	⊗○○○○	○○		
	c		⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	⊗⊗⊗⊗⊗	⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	○
3			○○	○	⊗⊗⊗⊗⊗⊗	○	○
4	a		○		○○○	⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	○
	b				○	⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	○○
5						⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗⊗	⊗○○○○
6						○○	○○○
7						○	

起立動作
1. 手を使わない　はずみ ⊞ ⊟
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 ⊞ ⊟
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

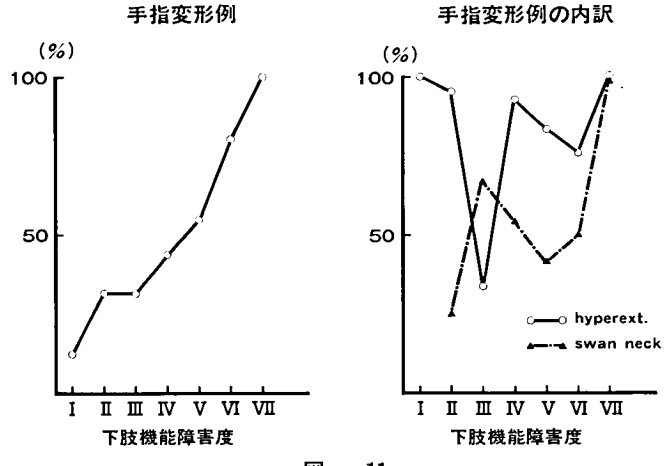


図　11

あった（表2）。ii）這行動作は，①指前方，②指外方，③指外方で90°以上後方，と3大別して観察したが，ステージの進展とともに，しだいに指が外転し，Ⅲからは指前方例はほとんどなくなることが認められた（表3）。

7）ADL は9項目について調査したが，下肢ステージとよく相関する。初期より障害されるのは，ズボン，シャッの着脱，片足で立つ，起き上がって坐る動作であった（表4）。

8）CPK・肺活量等；i）CPK は初期よりステージⅡbにかけ著明に上昇するが，以後下降する。ii）肺活量は年令とともに増加するが，各年令とも Steward の肺活量予測値より低く，8才で予測値の77.6%，9才で71.1%，10才で72.1%，11才，12才で66.7%，13才で65.8%であった（図12）。iii）身長，体重は各年令

表3　下肢ステージと這行

		這行	1	2	3	不可
1	a		●●●

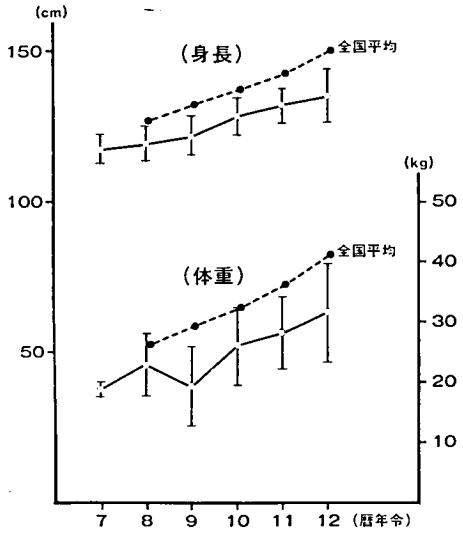


図13 身長と体重

とも男子全国平均を下まわることが認められた(図13)。

9）障害度の推移に関して；93例中50例に関しては，3カ月～34カ月にわたり，その障害度の推移を観察した。これらの症例のうち，特にステージⅡc通過期間を追究することができたものに関して13例をみると，その平均通過期間は，10.3カ月である。これらはその期間が長きにわたる平均17カ月以上のA群と比較的短く，平均5.1カ月のB群とがみられた。この2つの群ではⅡcにおける1日の起立・歩行時間がA群では5時間25分，B群では3時間と差を認めた。この通過期間に関しては，さらに他のステージの通過を含め，検討を必要とすると考えられる（図14)。

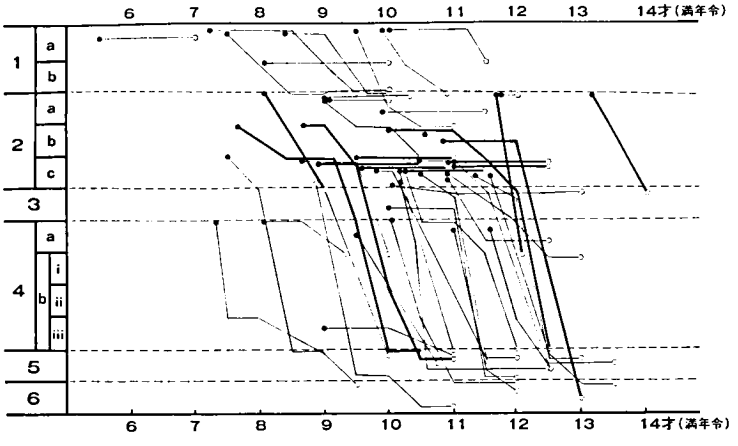
考　察

93例の3年近くに及ぶ運動機能障害の進展に関し，最も問題となる筋力については，図18の如く，頸では屈曲が，上肢では肩伸展，次いで外転が障害され，下肢では股関節内転が初期より障害され，次いで伸展，外転筋力が減弱するが，膝屈曲，足関節底屈筋力は比較的よく残存

表5 93症例の筋障害の推移

	障害が初期より著明な筋群	障害が初期では著明でない。ある時期より急速に進展する筋群	障害の進展の比較的緩徐な筋群	障害の進展が全経過を通じてきわめて緩徐な筋群
頸	屈曲筋			伸展筋
肩関節	伸展筋	屈曲・外転（Ⅳより）		
肘 〃		屈曲・伸展（Ⅵより）		
前　腕			回内・回外	
手関節			背屈・掌屈	
股 〃	内転筋	伸展・外転（Ⅱbより）	屈　曲　筋	
膝 〃		伸展（Ⅱbより）	屈　曲　筋	
足 〃		背屈（Ⅱbより）		底屈筋

（分類は濱の報告による）



Stage Ⅱc通過期間における比較

	症例数	平均通過期間	stage Ⅱcにおける1日の起立・歩行時間	stage Ⅱcにおける1日の坐位時間
A	7例	17月以上	5時間25分	9時間25分
B	6例	5.1月	3時間	7時間15分

図14 症例別障害度の推移

することが確められた。表5に湊ら[3]による分類を用い，その概要を示す。

拘縮については，従来から論議される前腕の回内回外拘縮は，今回の調査では，初期には回外拘縮，歩行停止後，回内拘縮となることを認めた。しかし，回内可動域の拘縮度は，ステージとの明らかな相関を欠く。また肘関節の伸展に関しては，ステージが進展しても，過伸展の状態を保つものと，初期より伸展制限があり，しだいにそれが強くなっていくものとがみられた（図9）。一方，下肢では，歩行能に関与すると思われる股関節伸展，膝伸展，足関節背屈は，ステージの進展とともに，拘縮の程度を増す（図10）。すなわち，下肢のこれらの拘縮の進展の様相は，ステージとよく相関するが，上肢特に肘関節，前腕では必ずしも明らかでない。このことは前述，筋力の項で示したように，上肢筋力は上肢ステージで表わしたほうが，その障害度が，よりステージと相関すること，また上下肢の機能障害度が明らかな相関を欠くこと（図3）と考えあわせて，上肢と下肢とでは時期だけでなく，その障害度そのものに差があるためと考えられる。

Spencer[4] によれば，下肢筋力の概括的総和が半減すると，歩行不能に至るとされている。下肢の拘縮に関し，筋力と歩行不能との関係を検討すると，表6のように，下肢筋力の概括的総和が50%以上でも，歩行が不能となったもの（症例数6）と，50%以下でも歩行が可能であるもの（症例数12）とがみられた。この両者において，各関節可動域に大きな差を認めるとともに，さらに，膝屈曲拘縮の有無により（有するもの4例，無いもの8例）膝に拘縮がなければ，股，足関節のより大きな拘縮の存在にもかかわらず，歩行不能であるものも少なくないことが確められた（表6）。

表6　筋力・拘縮と歩行能との関係

			股関節伸展		膝関節伸展		足関節背屈	
			左	右	左	右	左	右
A	歩行不能 下肢筋力＞50%		−32	−33.8	−16.8	−21.8	−10.2	−15.8
B	歩行可能 下肢筋力＜50%	a	−7.5	−12.5	−10	−6.25	−2.5	−2.5
		b	−23.4	−23			−8.4	− 6.8

まとめ

1）DMP 93例の3年近くにわたる運動機能の推移を報告した。

2）筋力の評価に関して，上肢の筋力に関しては，上肢ステージに基く分類によるものが適当と考えられる。

3）機能障害度の進展に関し，特にⅡcを中心に比較的急速に進行する症例群と，緩除な群を認めた。

4）拘縮と歩行能との関係において，膝屈曲拘縮の有無が，歩行能に少なからず影響することが認められた。

【協力施設】 国療八雲病院，岩手医大整形外科，国療西多賀病院，国療新潟病院，国療医王病院，国療東埼玉病院，国療下志津病院，国療宇多野病院，奈良県立医科大学神経内科，国療兵庫中央病院，国療松江病院，国療原病院，国療徳島病院，国療筑後病院，国立西別府病院，国療川棚病院，国療宮崎東病院，国療南九州病院。

御協力いただいた各施設，先生方に深謝いたします。

文　献

1）祖父江逸郎，西谷　裕：筋ジストロフィー症の臨床．医歯薬出版，東京，110，1985.

2）Daniels, L., Williams, M., Worthinghom, C.: Muscle testing, Techniques of manual examination second edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1956.

3）湊　治郎：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」（山田憲吾班長）昭和47年〜昭和53年，研究業績，運動機能障害，74〜100，1978.

4）Spencer, G, E.: Orthopaedic care of progressive muscular dystrophy. J. Bone Joint Surg., **49A**; 1201, 1967.

Becker 型筋ジストロフィーの等速度運動における膝関節屈曲・伸展の筋力測定

班　員　高柳哲也
奈良県立医科大学神経内科
研究協力者　森本　茂，堀川博誠
真野行生
奈良県立医科大学神経内科
吉田洋一
榊原みのり会病院

要　旨

Becker 型筋ジストロフィー（以下 BMD）3例において，等速度運動による膝関節伸展屈曲 torque を，Cybex II machine を用い測定評価した。ステージ分類は，IIc 1名，IIb 2名である。BMD では，伸筋屈筋共に正常より torque は小さく，角速度が速くなるにつれて torque が低下する傾向は正常群と同様にみられ，その低下の程度は，伸筋に強かった。高速角速度時に評価されるのは，より phasic な筋と推定され，本症ではより phasic な筋の障害が強いと運動学的にも考えられた。Peak torque が得られる膝関節角度は，正常より BMD では屈曲側であった。Reciprocal contraction time は，正常より延長しているが，同時記録した関節角度の変化から考えると，運動方向変換自体に時間がかかる要素より，変換後の運動が設定された角速度に達するのに要する時間が延長していることの要因が大きいと考えられた。

目　的

筋力の評価は，神経疾患のいろいろな研究において重要なポイントとなる。筋ジストロフィーでの病勢把握には，ADL と機能障害の評価，および筋力の定量が従来なされてきたが，今回我々は，Becker 型筋ジストロフィーにおいて isokinetic contraction 等速度収縮[1,2] を検討して，膝関節屈曲伸展筋力の評価を行った。

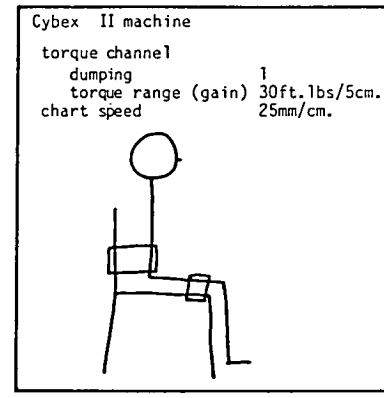
対象と方法

対象は，Becker 型筋ジストロフィー年齢16歳・26歳・28歳の男3例である。ステージ分類は，それぞれIIc，IIb，IIbである（表1）。

表1　対　象

Becker muscular dystrophy:

case	age (year old)	stage
1	16	IIc
2	26	IIb
3	28	IIb



図表1　方　法

方法は，被検者を腰掛け坐位にし，腰部および右大腿部をベルトで測定用椅子に固定し，右膝関節軸に Cybex II[1,2] のダイナモ軸が一致するように，アダプターを右下腿でベルト固定する（図表 1）。最大の力で努力するように指示し，膝関節伸展屈曲を連続して 4 回行い，その内の最大の peak torque 値を成績とする。等速度運動のスピードは，10 rpm，20 rpm，30 rpm，40 rpm で行い，症例によってはさらに細かくスピード設定をして測定する。また，peak torque の得えられる関節角度と，reciprocal contraction time[3,4] についても検討する。28 歳と 30 歳の男 2 名の正常対照群（N群）においても同様の方法で測定をする。

Cybex II の torque channel は，dumping 1, torque range (gain) 30 ft. lbs/5 cm, chart speed 25 mm/cm で行い，N群では，torque range を 180 ft. lbs/5 cm で行う（図表 1）。

結　果

N群では，角速度 30 rpm 以下で，常に伸展 torque が屈曲 torque より大きく，角速度が遅

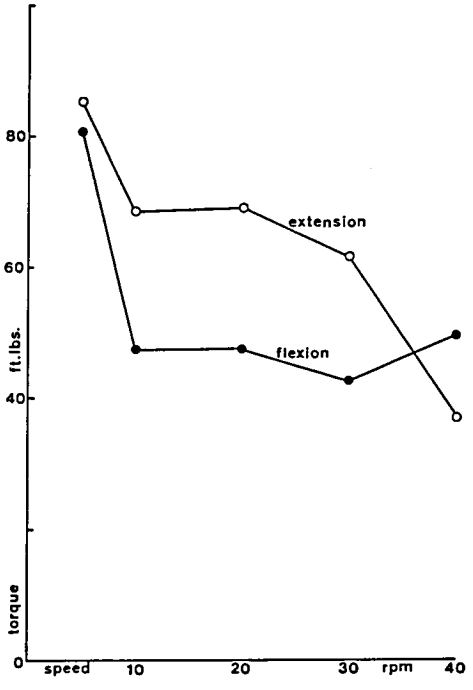


図 1　各角速度による膝伸展・屈曲トルク：正常例

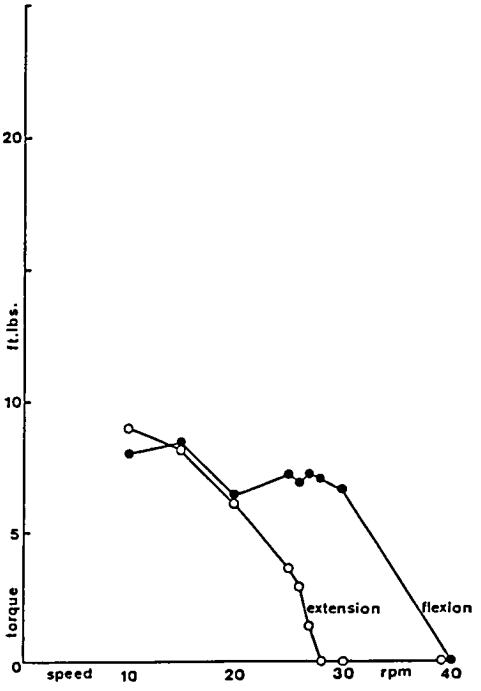


図 2　各角速度による膝伸展，屈曲トルク：BMD 症例 1.

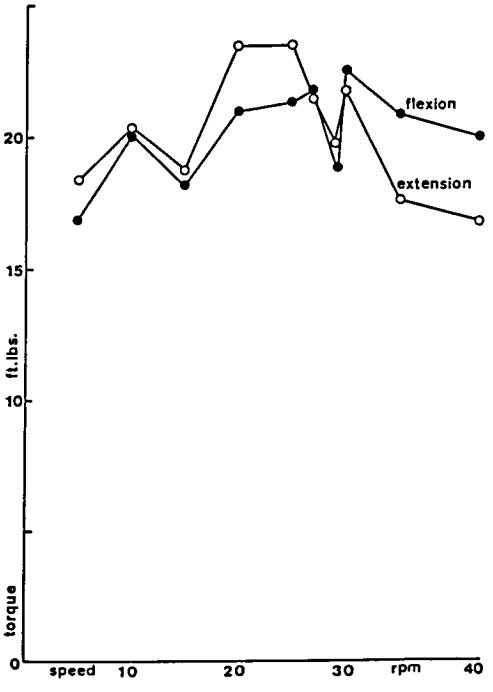


図 3　各角速度による膝伸展，屈曲トルク：BMD 症例 2.

いほど伸展屈曲 torque 共に大きい傾向がある（図1）。

症例 1 では，10 rpm 時においてのみ伸展 torque が 屈曲 torque に勝っているが，15 rpm でその力関係が逆転し，屈曲 torque が優位となる。25 rpm では，伸展 torque はより小さくなり，28 rpm では測定不能となる。屈曲 torque も 40 rpm で測定不能となる。全体としては，角速度が遅いほど，伸展屈曲共に torque が大きい傾向があり，正常パターンと同様である（図2）。

症例 2 では，25 rpm 以下の角速度で伸展 torque が優位であるが，30 rpm 以上で屈曲 torque が優位となる（図3）。

症例 3 では，15 rpm 以下の角速度で伸展 torque が優位となり，25 rpm 以上では伸展屈曲共に測定不能となる。全体としては，角速度が遅いほど伸展 torque，屈曲 torque 共に大きい傾向がある（図4）。

伸展 torque と屈曲 torque の比（伸展 torque/屈曲 torque）をとると，N群では，1.2 から 1.5 の間に位置するが，BMD 群では，症例3の角速度 10 rpm での測定以外すべてで 1.2 以下となっている（図5）。

伸展屈曲それぞれの peak torque が得られる膝関節角は，N群では伸展屈曲いずれも 30°

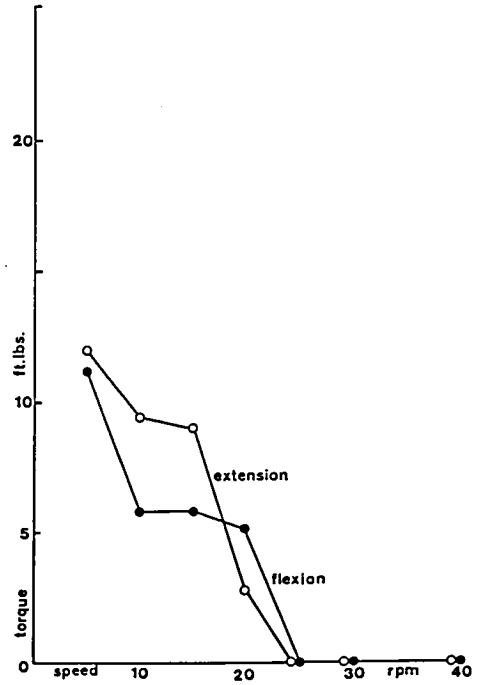


図4　各角速度による膝伸展，屈曲トルク：症例3

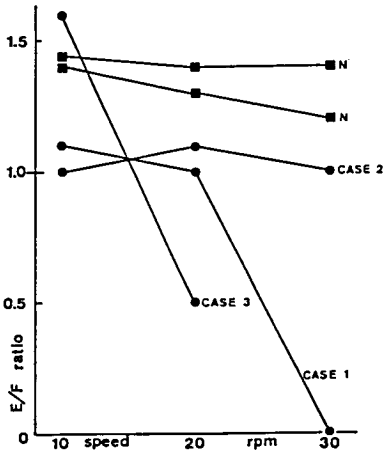


図5　伸展トルク・屈曲トルク比

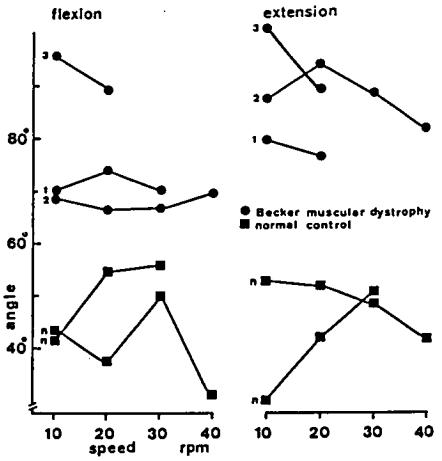


図6　ピークトルクの得られる膝関節角度

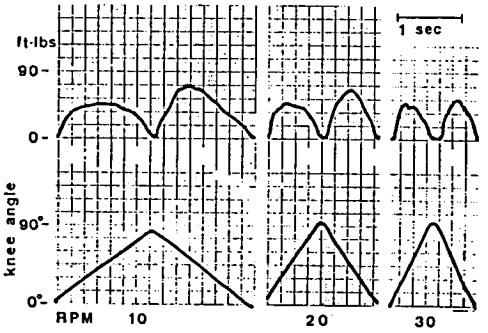


図7　サイベックス：正常例

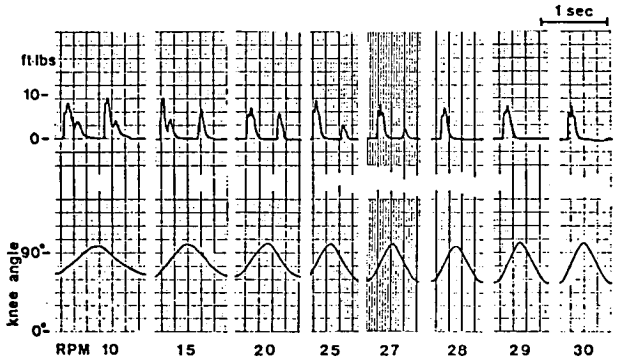


図8　サイベックス：BMD 症例1

から 60° であるが，BMD 群では，全症例で伸展屈曲共に 60° 以上である（図6）。

伸展動作から屈曲動作に移る変換時間 reciprocal contraction time は，N群では，0〜50 msec であるが，BMD 群では，約 200 msec 存在する場合がある。また，Cybex II での torque 曲線は，BMD 群では，N群でみられない2〜3峰性を呈する場合が多い（図7，8）。

考　察

筋ジストロフィーの病勢を表すスケールとして，筋力評価，ステージ分類などがあり，なかでもステージ分類は非常に有用であるが，十分に定量されたものではない。筋ジストロフィーの筋力測定に Cybex machine を用いて行った報告は，国外で見られるものの[5] 国内ではほとんどない。現在のところ，等速運動による筋力評価は Cybex machine が最も一般的であり，1関節での連続伸展屈曲の peak torque 測定と，peak torque の得られる関節角度測定を，今回我々は Becker 型筋ジストロフィー3例に行った。

膝関節伸展屈曲 peak torque は，24 ft. lbs 以下で，正常人の 1/4〜1/9 で，具体的な数値を出すことができた。Becker 型筋ジストロフィーでは，伸展 torque が屈曲 torque に対して 1.2 と正常より小さく，これは膝関節に関しては伸筋群がより早期に筋力低下をきたすか，あるいは屈筋群と共に筋力低下をきたすが屈筋群よりも急速に筋力低下をきたすためか，または生活環境が伸筋に対してより屈筋に対して廃用症候群を起こしにくい状態にしているのかもしれない。今回の我々の伸展 torque・屈曲 torque 比の正常人での結果は，従来の報告[6] とほぼ同じであった。

Cybex では，角速度 5 rpm，10 rpm というような低速角速度時に測定されるのはより tonic な筋，30 rpm，40 rpm，のような高速角速度時に測定されるのはより phasic な筋とも考えられ，Becker 型筋ジストロフィー症例 1，3のように角速度が速くなるにつれて，torque が低下し測定不能になるのは，本症では phasic な筋により障害が強いためと推定される。

Peak torque が得られる膝関節の角度が正常の 45° 前後に比較して，60°〜90° と屈曲位に偏っていたのは，もともと重力に抗するのがやっとである筋力のものが対象であり，検査ポジションが腰掛け坐位であったためかもしれず，それを否定するためには，重力要因を取り除いた側臥位で筋力測定をしなくてはならない。しかし，Cybex machine と被検者とのセッティングに困難が生じ，特別な固定具が必要となる。

Reciprocal contraction time が記録紙上 200 msec 存在する場合があるが，これは同時記録した膝関節角度の変化から判断すると，膝の伸展から屈曲への運動方向の変換に要している時間ではない。すなわち，方向の変換は比較的スムーズになされているが，方向の変換後 Cybex に設定されている角速度にまで到達するのに，時間がかかっていると考えられる。

筋力測定を行う時非常に難しい問題として，その被検者，被検筋が最大作業[7] 以上の動作を

行っているか，最大作業能力に大脳上位中枢がかけている抑制をどこまで一定して取り除くかということがある。そして，この問題は，結果を左右することになる。今回我々は，測定時にこのような問題を少しでも解消するために，できるだけ被検者に最大作業以上の力を出させるよう努力した。

一般に筋力というと，muscular strength（筋力），muscular power（筋パワー），muscular endurance（筋持久力）の3つを総括しており，それぞれの意味は異なっている。Muscular strength は，瞬発的一時的最大筋力であり，一般の筋力計で大体測定されうるもの，muscular power は，瞬発的運動の示す最大の大きさ，単位時間あたりの仕事率，投球距離などで，muscular endurance は，筋の耐久性反復回数などである[7]。今回，我々は torque 値を検討し主として muscular strength について検索したが，さらに muscular power および muscular endurance についても今後に研究を進めたい。

まとめ

1．Becker 型筋ジストロフィー3例において，Cybex II machine を用い，等速度運動による膝関節伸展屈曲の筋力測定評価をした。
2．Peak torque は，伸展屈曲とも正常の 1/4～1/9 に低下していた。
3．伸筋群の torque は，屈筋群より減弱が大きく，速い角速度の測定ではその傾向はより著しくなる。
4．Peak torque は，伸展屈曲共に 60°～90° で得られ，正常より屈曲した位置である。
5．Reciprocal contraction time は，記録紙上延長していた。

文　献

1）大井淑雄：アイソカイネティックエキサイズの理論と実際．第1回運動療法研究会誌，1975, p. 3
2）後藤民男：Isokinetics とサイベックス．体育の科学，**32**；715, 1982
3）島田　孝，谷岡　淳ら：Isokinetic exercise の概念と exercise machine の応用．理・作・療法，**10**；237, 1976
4）嶋田智明：等運動性訓練の理論と実際．理・作・療法，**13**；515, 1979
5）Barbara J. DE Laterur, Ruth M. Giaconi: Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med., **58**; 26, 1979
6）渡辺慶寿，大井淑雄ら：Cybex Machine を用いた Isokinetic Exercise による筋力測定．体育学研究，**23**；281, 1978
7）宮沢多恵子，石川友衛：筋力の生理学．理学療法 **2**；3, 1985

総合運動計測システムを使用した筋ジストロフィー症患者の歩行分析

班　員　畑野栄治
広島大学整形外科

研究協力者　升田慶三，徐海源
三好和雄，亀尾等
国立療養所原病院
片山昭太郎，黒瀬靖郎
竹本正瑞，梅野好正
津下健哉
広島県立リハビリテーションセンター
伊藤宏司
広島大学工学部

目　的

人の歩行に関する研究の歴史は古くは紀元前までさかのぼるといわれており，片麻痺や正常歩行に関する報告は枚挙に遑がない。一方，進行性筋ジストロフィー症の静的な姿勢の研究は多々あるが，動的な歩行の研究は非常に少ない。最近では医用電子機器の発達などによって定量的，動的な歩行研究がある程度可能となっており各種疾患に応用され始めている。今回私達は歩行をできるだけ多角的に捉えるための総合的な分析システムを開発し，主として筋緊張性ジストロフィー症（以下 MyD と略す）の患者に利用する機会をえたので報告する。

方　法

使用したシステムは床反力計4台（圧電材料として水晶の円板を用いた Kistler 社製のフォースプレートを使用），赤外線発光素子セルスポットを用いた三次元運動解析サブシステム，足圧分布計測サブシステム，3方向 VTR カメラによる映像記録サブシステム，及び電算情報処理系により構成される。全てのデータはアナログ処理され X-Y プロッターにより22項目に渡って表記される。表示は①床反力3分力波形，②リサージュ波形，③スティックピクチャー，④3次元空間変位波形，⑤関節角度変化，⑥筋電図波形などである。これらのパラメーターのうち，床反力，足圧分布，3次元運動解析，筋電図計測は同一時間軸で計測した。また計測に際しては左右5回の連続歩行を収録し，患者には出来るだけ自然歩行をさせた。

今回解析を行った症例の内訳は MyD 4名（34才，43才，55才，61才の男性），Kugelberg-Welander 1名（18才男）と肢帯型筋ジストロフィー症1名（18才男）の合計6名である。著者自身（症例 HE）の歩行時の波形を正常コントロール群とした。

下記の結果の項目では MyD 全症例の歩行の特徴を，図2から図5では症例 SM（55才男性の MyD 例。機能障害度は厚生省筋ジス研究班制定のステージ4，筋力は大腿四頭筋 3^{-}，前脛骨筋 3^{-}，ハムストリング4，股関節屈筋4である）の歩行解析の記録を供覧する。

歩行解析を行う時はショートパンツをはき裸足となる。三次元運動解析のために図のごとく耳の前部，肩峰，腰部，大腿骨大転子直上，膝関節，足部の外側の踵骨部と第5趾 MP 関節部に周期的に赤外線を発する小さな発光ダイオードを貼布し，それらの位置を3方向からのカメラで感受する。筋活動の記録のために大腿直筋（RF），大腿二頭筋（BF），前脛骨筋（TA），腓腹筋（GA），股関節内転筋（ADD）の筋腹上に表面電極を装着する。背中に負っているバッグの中には発振器が入っている。

図1　症例 SM（55才）

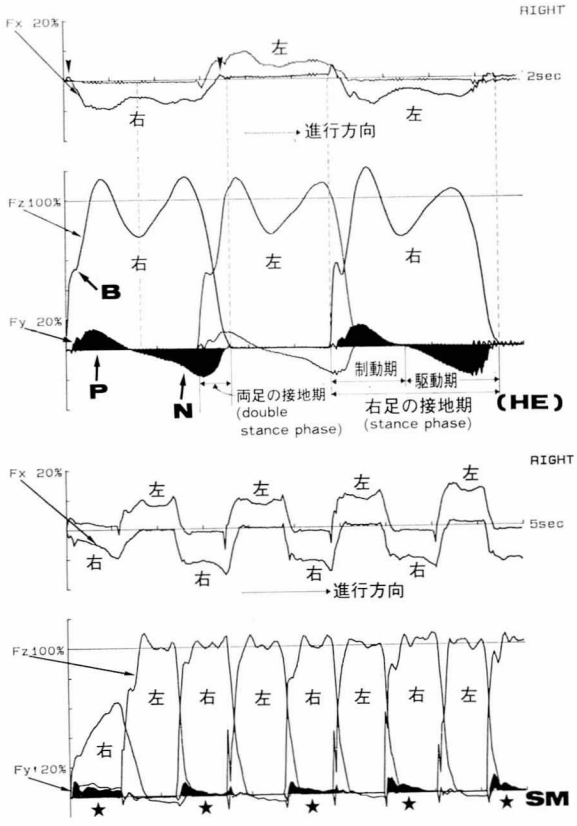


図2-a：正常の波形（症例 HE）

縦軸には床反力の体重に対する百分率，横軸には歩行周期をとっている。図の中の右および左はそれぞれ右足，左足の stance phase の波形である。Fx には stance phase の初期と末期に内側方向に作用する小さな波形があり（▼で示す），その他は2峰性の緩やかな波形となっている。Fy は制動期（Pで示す）と駆動期（Nで示す）の2つの波から構成されており Fy=0 のときが midstance phase に相当する。Fz は深い谷をもつ急峻な2峰性の波形からなっており，第1峰の前に小さなノッチ（Bで示す）を有する。

図2-b：症例 SM の波形.

右足接地時の Fx には2峰性の波形，そして Fy には負の成分すなわち駆動期が認められない。Fz はどちらかといえば3峰性であり，峰の間の谷が非常に浅くなっている。

図2　床反力3分力波形

結　果

Ⅰ．床反力3分力波形

Stance phase 時の水平分力（Fx）は大きくなり，緩やかな2峰性の波形が消失し，stance phase 初期と末期での内側方向の小さな波形が観察されないことが多い。垂直分力（Fz）は小さくなっており通常急峻な2峰性をなす波形は3峰性になったりあるいは2峰間の谷が浅くなっている。前後分力（Fy）の波形については制動期の時間が駆動期の時間よりも長くなり，なかには駆動期がほとんど消失しかかっているものがある（図2）。

Ⅱ．スティックピクチャー

歩幅が小さく，膝関節と足関節の動きがアンバランスでダイナミックでない。4例中2例では stance phase 中期で膝関節は過伸展，足関節は底屈しており，swing phase での足先の床離れが不良である（図3）。

Ⅲ．3次元空間変位波形

正常では頭部，肩，腰部などの体幹は小さなサインカーブを描きながら横揺れを起こすが，MyD の患者では大きな不規則なカーブを描くものがある。前後方向では swing phase の度に膝関節より末梢部は体幹より前方に出てしかるべきであるが，前傾前屈姿勢をとっている MyD の2症例では常に体幹より後方にある。正常歩行でも約5cm の範囲内で腰部より頭側は上下運動を起こすが，MyD ではさらに大きな揺れを示す症例がある。

Ⅳ．筋電図波形

波形のバラツキが大きくて正確な特徴をつかみにくい。正常では heel contact から foot flat に移るまでの期間に前脛骨筋は遠心性収縮による最大の筋放電量を示すが，MyD 例では前脛骨筋筋力低下による足部の急速な降下を防止するためにむしろ正常より活発であることが多い。腓腹筋の最大活動時は stance phase の前半に移っている（図4）。

Ⅴ．足圧分布

MyD では前脛骨筋の筋力低下が優位におこることが多いために heel contact とほとんど同時に前足部も床に接する症例が2例観察された。また heel off 後の駆動期に観察されるはずの前足部外側から内側部への体重移動が不完全である（図5）。

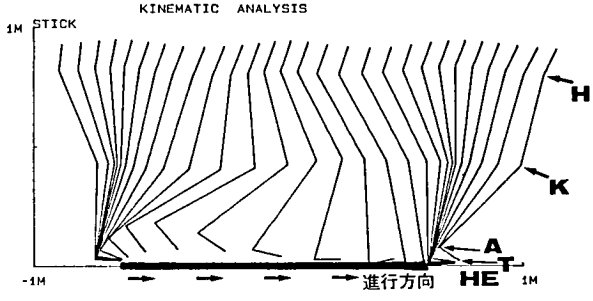


図3-a：正常例.
横軸の太線は swing phase を示す。従ってこの図では stance phase→swing phase→stance phase の過程を示しており，略語 H，K，A，T はそれぞれ股関節，膝関節，足関節，足先を表わす。正常では各関節はダイナミックに動いており，stance phase の間膝関節は屈曲している。swing phase での足先は床から十分に上がっている。

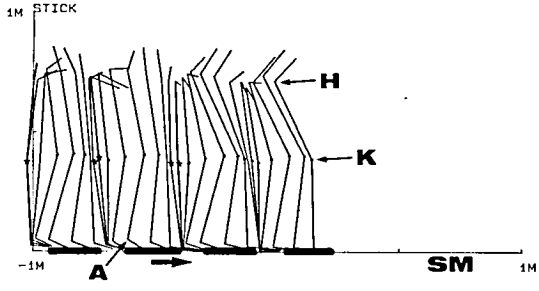


図3-b：症例 SM 例。
図3-a とほぼ同じ距離を歩くのに4倍の歩数を要している。股関節は stance phase で大きく屈曲し，swing phase では屈曲角度が減少している。stance phase のほぼ中間で膝関節は過伸展となり（膝関節の位置に星印で示している）足関節は底屈位をとっている。swing phase 時の足先は床の上を這うかのように移動している。

図3　スティックピクチャー

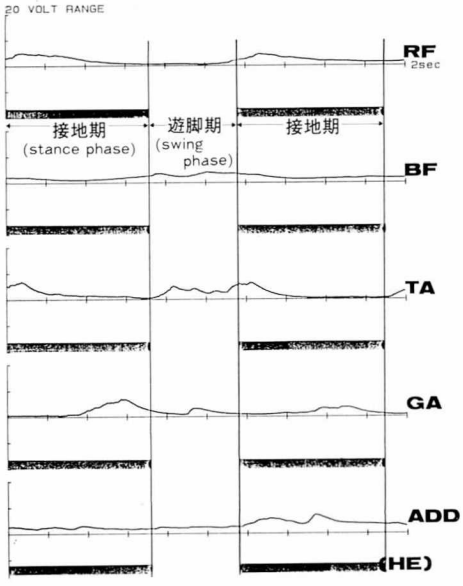


図4-a：正常例の EMG.

太い横線は stance phase を示す。大腿直筋(RF)は stance phase の初期，大腿二頭筋(BF)は stance phase 末期から swing phase，そして stance phase の初期にかけて，前脛骨筋(TA)は swing phase から stance phase の初期，腓腹筋(GA)は stance phase の後半に筋活動が活発である。

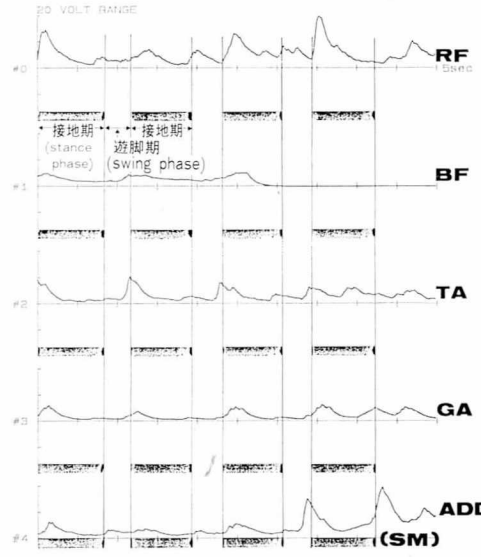


図4-b：症例 SM の EMG.

stance phase の初期の RF の筋活動は正常よりもむしろ活発であり，swing phase 時にも筋放電が認められる。TA の活動は swing phase で少し弱いが，stance phase の初期ではむしろ活発となっている。GA は，stance phase の前半で最も筋活動が活発になっている。

図4　EMG 波形

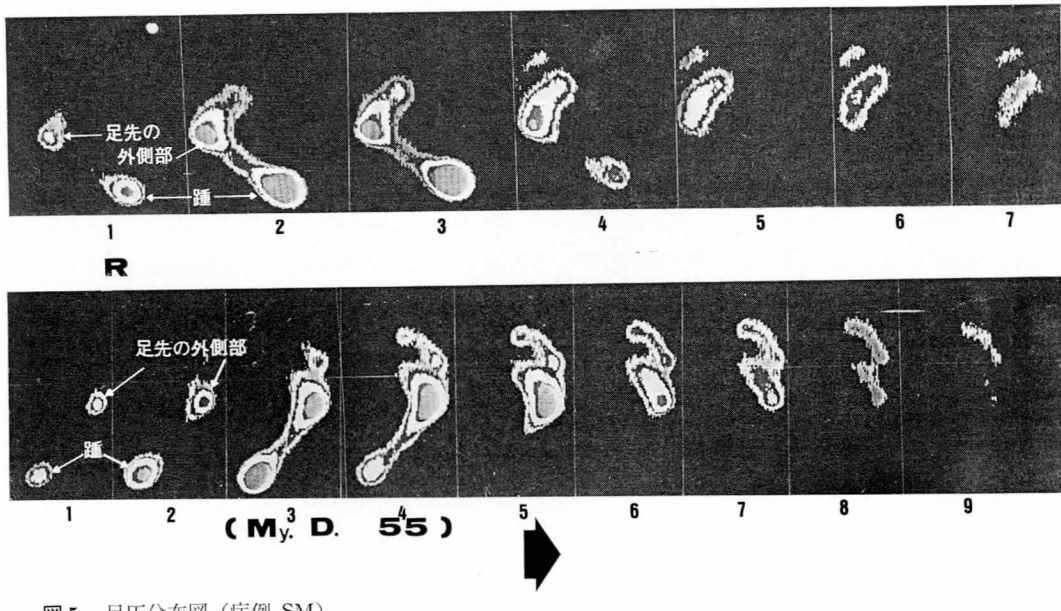


図5　足圧分布図（症例 SM）

上段が左足，下段が右足のフートプリントである。両足とも番号1で示すように踵が接地する時点ですでに前足部も接地している。番号5から9で示すように heel off を過ぎても体重は前足部外側から内側の MP 関節部にスムーズに移動していない。

考　察

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の姿勢および歩行の研究については多くの報告がありすでに本報告書にも掲載されている。真野[1]らは歩行足跡および重心動揺の計測を行い，飯田ら[2]はフォースプレートを使用して姿勢保持機能を客観的に評価することを試みている。筋動力学的研究としては古くは遠藤[3]，最近では古田ら[4]の研究もあるが，これらはパラメータの数が比較的に少なくて姿勢や歩行を多角的に捉えているとは言い難い。従って Duchenne 型筋ジストロフィー症についても，今後は私達が開発した総合運動解析システムなどを用いて姿勢や歩行などについて多角的に研究する必要がある。歩行解析についての情報がより少ない MyD においてはその必要性がなおさら痛感される。しかしこの総合運動計測システムにも問題がないわけではない。第1に設備が非常に高価であること，その他同一被検者でも環境や歩行スピードなどの変化によってデータのばらつきが大きくなること[5,6,7]，えられた結果を客観的に評価し診断や異常歩行の正確な評価に直ちに結びつけることが不可能であることなどである。土屋[8]は歩行分析システムのチェックポイントとして①異常歩行の原因を体系化できるかどうか，②診断の正確さ，③訓練効果の評価，④全国的な同一レベルでデータの比較が可能かどうか，⑤カルテとしての記録のし易さはどうか，⑥システムの維持が容易かどうかを挙げている。現在これらの全ての要件を満足する歩行解析システムはまだ開発されておらず，私達も現在のシステムに改良を加えるべく努力中である。以下，それぞれのパラメーターについて検討を行ってみる。

Fx，Fy，Fz はそれぞれ測方安定性，体重心の前後移動，荷重性を表わしておりこの3分力波形による解析方法は歩行の力学的特性をより詳細に表わすので最もよく利用されている。Fz，Fy は被検者の体重，歩行速度，歩幅などによる変化をかなり受けるが[9,10,11,12]，一定のパターンの波形を示すので Fx よりは利用価値が高いとされている。しかし林[13]は力積などを求めれば Fx でも定量的解析に応用できると述べている。今回私達も力積あるいは力積と体重の百分率について評価し一定の傾向が認められたものの，やはり同一被検者の中でもデータのバラツキが大きいようであった。床反力3分力波形の分析を行う方法ではいくら正確に歩行状態を記録しても，被検者には比較的小さなフォースプレート上を歩行するように命じるためにこれにうまく合わせようという意識がどうしても働きその結果，自由歩行が規制されるきらいがある。ここで MyD 症例の床反力波形についてみると，Fx は大きい傾向にありこれは林[13]の主張する側方安定性獲得の表現とみなすことができる。駆動に関与する下腿筋群の筋力低下のために Fy の駆動成分が減少し，また片脚起立での支持性の低下のために重心を完全に片足に移動することができないので Fz が減少している。

正常な歩行では膝関節は midstance phase で約15〜20度屈曲するために重心点の上下運動は余り起こらない。しかし今回対象とした MyD の4例のうち2例は前脛骨筋の筋力低下のために下垂位をとっており，また大腿四頭筋の筋力低下のために膝関節は midstance phase で過伸展位，足関節は底屈位をとっていた。swing phase での膝関節屈曲，足関節背屈が十分でないために足先と床との距離が小さく，何とかやっと遊脚肢を前方に移動しているという感じである。

最後に足圧分布についてみると正常歩行では足圧分布は踵，前足部の外側そして内側（特に第1，2中足骨骨頭部）へと移動するが，MyD では踵と前足部外側がほとんど同時に床に着く症例が2例あった。下腿筋群特に前脛骨筋の筋力低下のために heel strike 時の遠心性収縮力が足部に対して十分に作用しないためである。一方，下腿三頭筋の筋力低下は heel off から toe break にかけての前足部の足圧低下を起こしている。

以上，MyD の歩行解析の結果について検討を行ってきたが，何しろまだ症例数が4例と非常に少なく，また私達の総合運動計測システムにも改良を加えるべき点も多々あるので，本論

では MyD の歩行特徴を列記することは困難である。

まとめ

筋緊張性ジストロフィー症4例の歩行解析の結果を報告し，今後の問題点についても言及した。

文　献

1）真野行生，豊島英徳ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能，立位能について．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報告書，昭和53—54年度，77-83.

2）飯田政雄，斎藤　篤ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の姿勢保持の機能低下客観的評価．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報告書，昭和55年度，60-64.

3）遠藤寿男：進行性筋ジストロフィー症の筋動力学的研究．中部整災誌，**10**；989-1025, 1967.

4）古田富久，桑原英明ら：進行性筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図所見について（その2）立位体重心動揺の経時的変化について．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究報告書，昭和55年度，59-60.

5）Yang FJ, Winter AD: Electromyographic Amplitude Normalization Methods: Improving Their Sensitivity as Diagnostic Tools in Gait Analysis. Arch Phys Rehabil **65**; 517, 1984.

6）Luhtanen P, Komi VP: Force-, Power-, and Elasticity-Velocity Relationships in Walking, Running, and Jumping. Eur J Appl Physiol, **44**; 279, 1980.

7）Chao YE, Laughman KR et al: Normative of Knee Joint Motion and Ground Reaction Forces in Adult Level Walking. J Biomechanics, **16**; 219, 1983.

8）土屋和夫：義肢装具のチェックポイント，医学書院，東京，1977, p. 180.

9）岩井　昂：Force Plate の臨床応用について—異常歩行の床反力—．総合リハ，**2**；317, 1974.

10）小住兼弘，岩井　昂ら：各種歩行における床反力のパターンについて．整形外科，**24**；995, 1973.

11）松木　康：歩行の研究とくに個体差について．中部整災誌，**9**；751, 1966.

12）奥村信二：正常歩行の床反力解析．日整会誌，**57**；309, 1983.

13）林　承弘：床反力における側方分力の定量的解析—正常歩行，大腿義足歩行に関して—．日整会誌，**57**；1911, 1983.

デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症の脛骨および腓骨発育について

班　員　畑野栄治
広島大学整形外科
研究協力者　升田慶三，徐　海源
三好和雄，亀尾　等
国立療養所原病院

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）の骨のX線学的特徴については約80年前から報告があるがそのほとんどは大腿骨や上腕骨についての記述であり，脛骨および腓骨の両下腿骨はどちらかと言えば余り注意を払われてきていなかった。しかし，Kaufmann(1963)[1]は腓骨前後径が増大していることを初めて報告し，油井[2]（1970）は，より詳細に脛骨および腓骨径を測定した結果，脛骨前後径が小さくなっているので見かけ上腓骨前後径が大きくなっているような錯覚を起こすのであると説明し，Kaufmann の説に異論を唱えている。今回の私達の研究の目的は両者のどちらかに軍配を上げることではない。骨の横径成長には筋肉の張力が関係している。DMD においては筋肉の大きさと筋張力が必ずしも相関しているとは言い難いが，今回の研究では主として腓腹筋の仮性肥大の程度と脛骨および腓骨の横径，前後径との関係について研究を行った。また腓腹筋の仮性肥大の程度を外見上からあるいは X-P 像から表わし年令や機能障害度との関係についても調査したので報告する。

方　法

対象とした DMD 患者の最低および最高年令はそれぞれ9才，27才で平均15.5±4.2才である。10才以下が2名，10才以上15才未満が24名，15才以上20才未満が22名，20才以上が7名である。機能障害度（厚生省筋ジス研究班制定）は障害度2，3の4名，1名を除き他の全員は歩行不可能の5以上で障害度5，6，7，8がそれぞれ4，15，12，9名であり平均障害度は6.2±1.7となる。これら患者の両下腿骨の正面および側面 X-P をとり，ノギスにて脛骨の最小径と腓骨の最大径を0.1 mm の単位まで測定した。側面像での腓腹筋の最大幅と脛骨最小前後径の百分率をとり，この値を腓腹筋の X-P 上での仮性肥大の程度とした（図1）。一方，外見上からも腓腹筋の仮性肥大の程度を著明，中等度そして軽度からなしの三つに分類しまずこれら二通りの腓腹筋の仮性肥大の評価法を比較した。その上で脛骨径，腓骨径と患児の年令，機能障害度および腓腹筋の仮性肥大の程度との関係について調査を行った。

結　果

I．腓腹筋の仮性肥大について

A．X-P 上の仮性肥大の程度と外見上の仮性肥大の程度の関連性について

X-P 上での仮性肥大の程度が5から6に属している患児の外見上での仮性肥大は，軽度から著明なものまで幅広く含んでいるが統計学的には両者の間に有意の正相関関係が証明された（危険率5％以下）（図2）。

B．外見上の仮性肥大の程度と年令および機能障害度の関係について

仮性肥大が軽度，中等度，著明の時の年令はそれぞれ 17.1±2.8 才，14.4±3.8 才，14±3.4 才となり，一方機能障害度はそれぞれ 7.0±1.4, 5.8±1.6, 5.1±1.8 となり，両者の間にはそれぞれ危険率 5 %以下，1 %以下で有意の相関が認められた。

C．X-P 上での仮性肥大の程度と年令および機能障害度との関係について

年令との間では有意の負相関関係が証明されたが（危険率 1 %以下），機能障害度との相関は

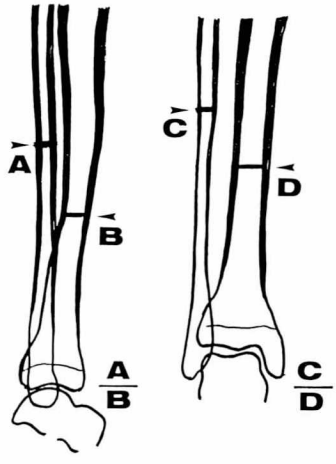


図 1-a

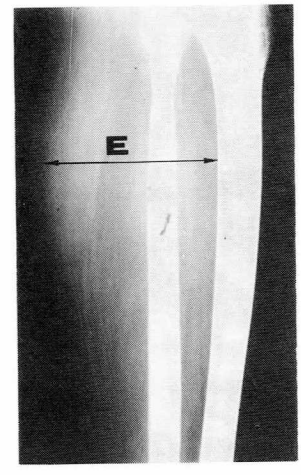


図 1-b

図 1　X-P 像での計測方法

1-a：脛骨および腓骨径。
左側は下腿の側面像，右側は正面像。A，C および B，D はそれぞれ腓骨の最大径，脛骨の最小径を現わす。A/B，C/D はそれぞれ側面像および正面像での腓骨脛骨径比である。

1-b：X-P 上での腓腹筋仮性肥大の評価方法。
腓腹筋の最大前後径 E を図 1-a の B で割った値 E/B で表わす。

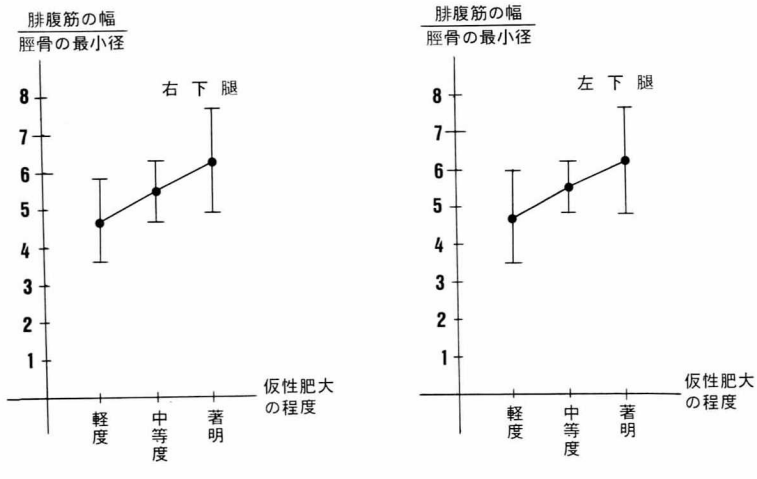


図 2　外見上での仮性肥大の程度と X-P 像での仮性肥大の程度との関係。
横軸には外見上での仮性肥大の程度，縦軸には E/B の値をとっている（M±S.D.）。

認められなかった。

D．正面 X-P 像での腓腹筋最大横径と年令および機能障害度の関係について

年令との間では有意の相関がないが，機能障害度との間では両側下腿とも有意の負相関関係が証明された（危険率5％以下）。

E．側面 X-P 像での腓腹筋最大横径と年令および機能障害度との関係

まず年令との関係であるが両者の間には危険率5％以下で左右下腿とも有意の負相関が認められ，機能障害度との関係では右側で危険率5％以下，左側で危険率1％以下で有意の負相関関係が証明された。

F．仮性肥大の程度の左右差

側面 X-P 像での腓腹筋の最大横径は右側で6.3±1.3 cm，左側で6.4±1.3 cm となり有意の差が認められない。また正面 X-P 像での腓腹筋最大横径は右側で7.8±2.2 cm，左側で7.5±1.7 cm となりこれも有意の差が証明されない。

II．脛骨および腓骨径について

A．年令との関係について

脛骨最小横径B，Dは左右とも年令と有意の正相関を示す（危険率1％以下）。一方，腓骨径Aと年令との間には左右とも有意の相関が証明されないが，腓骨径Cとの間には右側で危険率1％以下，左側で危険率5％以下で有意の正相関関係が証明された。

B．機能障害度との関係

正面 X-P 像での脛骨径D，腓骨径Cと機能障害度との間には有意の相関関係は認められない。しかし側面 X-P 像での腓骨径Aおよび脛骨径Bとの間には左右ともそれぞれ危険率5％以下，1％以下で有意の負相関関係が証明された。

C．外見上の仮性肥大の程度との関係

右側および左側の腓骨径 A のみがそれぞれ危険率1％以下，5％以下で有意の相関を示した。

D．X-P 上での仮性肥大の程度との関係

仮性肥大の程度と両側の腓骨最大横径C，両側の脛骨前後径 B および右側脛骨最小横径 D は有意の負相関関係を示した。しかし両側腓骨最大前後径 A および左脛骨最小横径 D と仮性肥大との間には有意の相関関係が証明されなかった。

E．左右差について

X-P 正面像での腓骨最大横径Cは右側で9.1±1.7 mm，左側で9.1±1.8 mm，一方脛骨最小横径Dは右側で15.6±2.3 mm，左側で15.5±2.3 mm となり左右差が認められない。側面 X-P 像での腓骨最大前後径 A は右側で11.5±2.0 mm，左側では11.4±2.2 mm，脛骨最小横径 B は右側で13.4±2.3 mm，左側で13.3±2.2 mm となり左右差が証明されなかった。

III．腓骨脛骨径比（A/B，C/D）について

A/B，C/D は年令および機能障害度と有意の相関が認められない。X-P 上での仮性肥大の程度は左下腿の C/D と有意の負相関を示し（危険率5％以下），左右のA/Bとは有意の正相関関係を示す（危険率1％以下）。一方，外見上での仮性肥大の程度は右下腿の A/B とのみ有意の正相関関係（危険率5％以下）を示す結果となった。

考　察

DMD には骨ジストロフィー症といわれる位特徴的な骨病変がよく観察される。最もよく知られているのは大腿骨の変化で，大腿骨骨幹部の太さは手指骨や中手骨位にまで細くなっていることがしばしばある。成長期の骨横径の発育は筋肉の張力に刺激されて起こるので，この時期に筋力の低下を起こすような疾病があると長管骨は髄腔だけでなく皮質の幅も狭くなるいわゆる求心性骨萎縮が生じる[3]。

しかし Kaufmann (1963)[1] は腓腹筋に仮性肥大をきたす DMD では脛骨および腓骨横径には変化がないのに，腓骨前後径はむしろ大きくなっていることを指摘し，これを新しい X-P 所見であると発表している。これに対して 油井 (1970)[2] は腓骨の発育形態はほとんど正常であるが，脛骨前後径の発育障害があるために見かけ上腓骨前後径が大きくなっているような錯覚を起こすのであると反論している。脛

骨の発育障害は骨幹部前後径だけでなく長径にも観察され6才後半より著明になると述べているが，今回の私達の調査では脛骨の最小前後径および最小横径とも年令と共に有意の成長増加を示していた。また腓骨の最大横径も年令と共に有意の増加を示したが，前後径については年令との間に有意な相関関係が認められなかった。この腓骨前後径と有意の相関を示したのは外見上の仮性肥大の程度とであり，X-P 上での仮性肥大の程度との間には特に相関関係が認められなかった。仮性肥大の評価法によってこれだけの差が出現したのはそもそも非連続的な外見上での仮性肥大の分類法を相関関係にあてはめたためであり，順位差検定を利用すべきであったと反省している。Kaufmann[1] は A/B が正常では 0.5～0.7 となるが DMD では 0.75～1.08 であったと述べている。一方 油井[2] の計測では正常例で 0.53～0.75, DMD 例では 6 才後半から急速に高値になるが 1.00 を越えることはない。私達の症例についてみると右側の A/B は 0.76～1.00 で平均 0.86±0.08，左側では 0.84～0.97 で平均 0.90±0.06 となり腓骨脛骨比は前二者と同様に確かに大きくなっていた。油井[2] は多くの測定点を定めて計測を行っているが，大きな長管骨の大小を論じる場合は決してこれだけでは十分でないと思う。DMD の脛骨および腓骨の発育についての詳細をもっと明らかにするためにさらに研究を続けていきたい。

まとめ

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症患者55名の各年令および機能障害における脛骨，腓骨径を測定し，さらに腓腹筋の仮性肥大の程度と脛骨および腓骨径の関連性について検討を行った。

文　献

1) Kaufmann HJ: A new roentgen findings in psuedohypertrophic muscular dystrophy. Amer J Roentgenol, **89**; 970, 1963
2) 油井俊平：進行性筋ジストロフィー症のX線学的研究. 臨床神経, **10**; 65, 1970
3) Lewitan A, Nathanson L: The roentgen features of muscular dystorphy. Amer J Roentgenol, **73**; 226, 1955

筋ジス患者の作業時における表面筋電図
（第 2 報）

班　員　村 上 慶 郎
国立療養所箱根病院

共同研究者　稲 永 光 幸，岡 崎 隆
林 英 人，斉 藤 有
国立療養所箱根病院

目　的

表面筋電図のパワー・スペクトラム上での低周波領域へのシフトを，疲労現象をとらえる有効な手段として考え，様々な日常的場面でのデータを検討してみたが，結局，動作が一定していない場面では，シフトの解釈が困難であることを確認する結果となった。そこで再度，より実験的な作業場面での解析に立ち戻って検討を加えてみた。

方　法

測定動作：「目打ち」による voluntary な紙の打ち抜き動作で，作業量は，圧センサーで電気的に連続記録。最大の力で圧センサー上の紙に力を加えていく事態を 100% MVC とし，60% MVC の2種類を測定した。測定時間は1分間で1分間の休みを入れ，各々2回ずつ測定。

測定筋群：橈側手根伸筋群（E. C. R.）及び橈側手根屈筋群（F. C. R.）の2筋群。表面筋電図の記録及び解析方法は，前回報告時とほぼ同じである。

対象患者：進行性筋ジストロフィー症肢帯型（LG）5名，筋強直性ジストロフィー症（MD）5名，対象群としての健常者5名である。

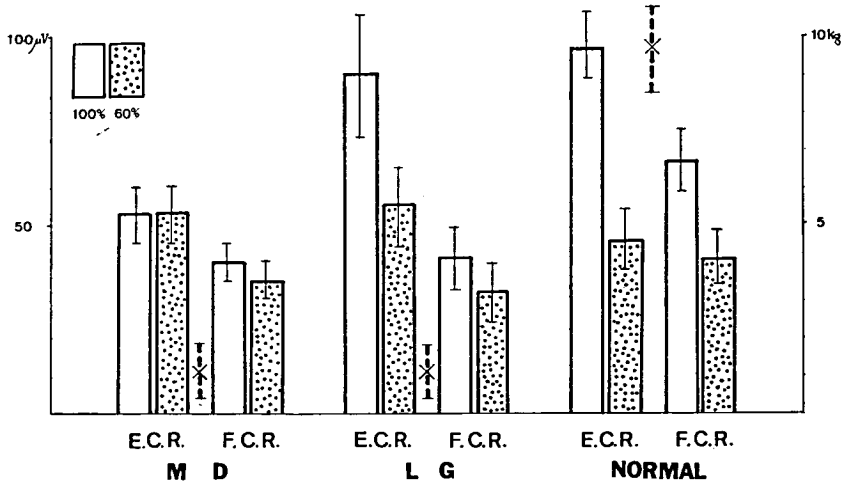


Fig. 1 Integral EMG

結果及び考察

積分筋電図（Integral EMG）の平均値は Fig. 1 に示す通りである。目打ちの先端にかけられた力を作業量としてみると，健常者群（9.65±1.20 kg）と患者群（LG：1.23±0.8 kg，MD：1.35±0.7 kg）では当然の差が見られるが，放電量についてみると，LG と MD の間に顕著な差がみられる。100％ MVC と 60％MVC を比較すると，LG では健常者群とほぼ同じパターンであるが，MD においては 100％ MVC と 60％ MVC との間に差がほとんどみられない。E. C. R. では 100％ MVC で 53.0±1.5 μv，60％で 53.6±1.5 μv と同値である。

MDにおける放電量と作業量の間の不一致の理由としては，一応 Myotony 現象をあげることができよう。本測定事態は voluntary なリズムを持った目打ち動作（等張性収縮）であり，Myotony の影響が大きいと考えられる。この点を確認するためには，静的な収縮（等尺性収縮）時における EMG の測定が必要となってくる。両方のデータを比較検討することによって，Myotony の状態を数量的にとらえる可能性も考えられる。

次に平均パワー周波数（MPF）を比較してみると，Fig. 2 の通りで，全体的にみると，患者群の方が MPF の値が高い傾向にある。100％ MVC と 60％ MVC で比較すると，ここでも LG は MPF の値自体は高いが，健常者群と同様に，少なくとも 100％ MVC において MPF が高くなっているが，MD では，E. C. R. で逆転しており（100％ MVC：92.62±17.35 Hz，60％ MVC：94.28±17.34 Hz），F. C. R. では 70.40±9.72 Hz，70.74±11.99 Hz と全く差がない。

MPF のシフトについて 1 分間の測定時間を前半と後半に分けて検討してみたところ，少なくともどちらかの筋群において低周波領域へのシフトがみられたケースは，100％ MVC では，健常者群，LG において 5 例中 4 例で，MD では 3 例である。Fig. 3 及び Fig. 4 は，この低周波領域へのシフトの例である。しかし，逆に高周波領域へのシフトを示した例もあり，健常者に 1 例，LG に 2 例，MD に 1 例みられた。一方 60％ MVC では低周波領域へのシフトは減って各群共に 1 例ずつであり，逆に高周波領域へのシフトを示す者が，健常者群で 2 例，LG で 3 例，MD で 5 例となった。MD では全ての対象患者において，少なくともどちらかの筋群が高周波へのシフトを示したことになり，IEMG の結果と合わせ興味深い結果となっている。

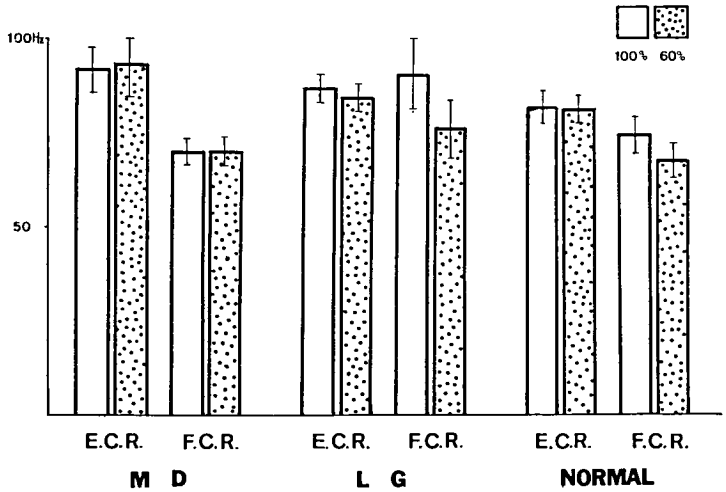


Fig. 2 Mean Power Frequency

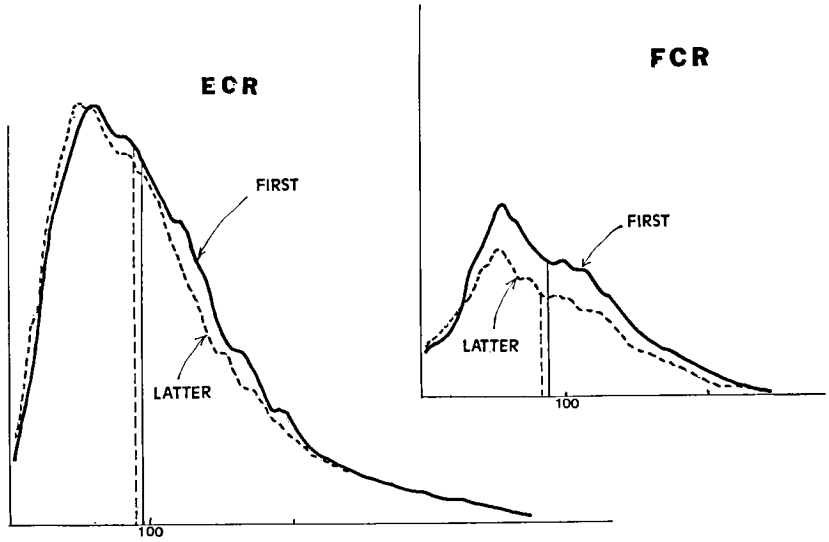


Fig. 3 MD 47m stage 2

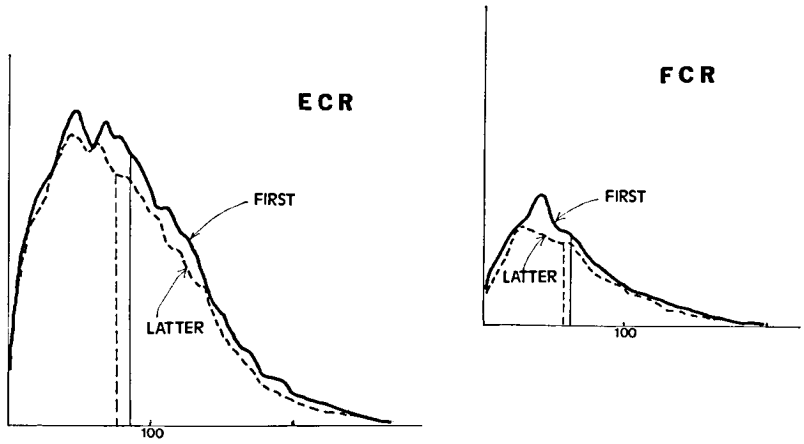


Fig. 4 LG 50 f stage 7

まとめ

1．MPF のシフトは，最大筋力の発生時(100% MVC) においてはかなり短時間に生じていることが再確認された。

2．MPF のシフトは，60% MVC においては，一定の傾向がみられず，1．と合わせて考えると，シフトを疲労現象として利用する場合，統制された事態の中でその特徴を検討することが不可欠であることが再確認された。このことは逆に，短時間の測定において，その筋群の疲労の程度をチェックできる可能性を含んでいるが，どのような測定場面をセットしたらいいか今後の課題である。

3．MD において，IEMG, MPF に LG とは異なる傾向がみられた。これは Myotony 現象によるものであろうと一応考えられるが，本データでは不十分であるので，Myotony 現象の定量的測定方法をさぐる意味からも，今後検討していきたい。

DMD 患者の筋収縮機構の検討

——誘発筋電図法による考察——

班　員　秋元義巳
国立療養所岩木病院

研究協力者　石川富士郎，亀谷哲也
三浦廣行，八木實
中野廣一，清野幸男
鈴木尚英，村田賢司
金野吉晃，佐藤勤一
千葉晃揮，鈴木裕子
中野錦吾，小原恵美子
斉藤祐一，永井雅純
永野弘之
岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

緒　言

これまでの研究[1,2,3,4,5]から，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ていた。

この筋機能障害の実態を明らかにするために，咀嚼筋の等尺性筋収縮時の筋電図について分析した結果，DMD 患者では，筋力の発生にあたって spike 放電の頻度が増加していた[6)7)8)]。これは，筋線維の変性によって静止膜電位が脱分極状態にあり，spike 放電の閾値が低下しているためと考えられた。

研究目的

従来の研究結果から，spike 放電の頻度が増加しても筋収縮力の増加が認められないことは，本症患者では，筋の収縮機構のアクチン，ミオシン，トロポニン系に異常があるために運動機能の障害をひきおこしているものと推察された。

そこで，本研究ではこの点に注目し，筋収縮機構を誘発筋電図法を応用して検討した。

研究方法

対象は国立療養所岩木病院に入院中の DMD 患者8名である。コントロールとして歯列咬合にとくに異常を認めめない健常者2名を選んだ。

本研究では，マイオモニターを用いて咬筋神経を経皮的に刺激することによって咬筋の誘発電位を得た。マイオモニターは，duration 1.5 msec, amplitude 11～22V の pulse を interval 1.5 sec で発生する。

筋電位導出電極と刺激電極との距離は 40 mm に設定した。

筋張力の測定は，防水型ストレンゲージ（共和電業 KFW）を上顎臼歯部咬合面に装着し，誘発電位と同時に顎運動として記録した。

得たデータは，誘発電位をトリガーとして10ストロークを日本光電製 ATAC-350 を用いて

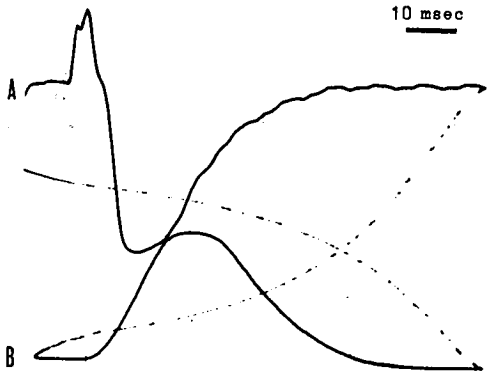


図1　誘発電位（A）と筋張力曲線（B）

表1　誘発電位と筋張力との時間差
msec（SD）

	立ち上がり時	ピーク時
健　常　者	9.0 (1.4)	22.0 (2.8)
D　M　D	14.0 (1.1)	38.1 (4.0)

平均加算し，誘発電位と筋張力との時間差を，立ち上がり時とピーク時について計測した（図1）。

研究結果

誘発電位と筋張力の発生との時間差は，健常者で，立ち上がり時 9 msec（SD 1.4），ピーク時 22 msec（SD 2.8），DMD 群でそれぞれ，14 msec（SD 1.1），38.1 msec（SD 4.0）と DMD 群で健常者に比べて時間差が大きい傾向を示していた（表1）。

考　察

従来，DMD 患者における刺激伝導系は，病態の進行の高度なものを除いては，異常は殆ど認められないことが報告されている[9]。今回得た DMD 患者での筋電位と筋張力の発生にみられる時間差の延長は，本症患者の筋収縮機構に関して，刺激が到達するという電気現象には特に異常はなくても，刺激に反応して生じる筋収縮という筋組織に固有のエネルギー発生機構に異常があることを裏付けるものと考えることができる。この点に関しては，今後筋電図学的に認められる所見と病態の進行との関連性を明らかにして行きたい。そしてこれらの所見に基いて本疾患の推移を捉えると同時に筋機能の病態の変化を解明することで，治療法を探りだす糸口を追求して行きたいと考えている。

文　献

1）森山武雄，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー症患者の咬筋機能についての研究．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究，昭和53年度研究報告書，88--91，1979
2）木村　要，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬合形態と口腔機能との関連に関する累年的研究，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和55年度研究報告書，208-211，1981.
3）木村　要，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬合形態と口腔機能との関連に関する累年的研究．厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和56年度研究報告書，152-155，1982.
4）三浦廣行，中野廣一ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬筋筋電図に関する研究，岩医大歯誌，**7**；194-202，1982.
5）秋元義巳，石川富士郎ら：DMD 患者の歯・顎・顔面形態と咀嚼筋機能との関連に関する累年的研究厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和58年度研究報告書，347-352，1984.
6）三浦廣行，亀谷哲也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における咀嚼筋機能に関する研究．脳波と筋電図，**13**；81，1985.
7）秋元義巳，石川富士郎ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋筋電図にみられる silent period の変化に関する累年的研究，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年度研究報告書，190-193，1985.
8）三浦廣行，亀谷哲也ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋機能に関する検討．臨床脳波，**28**；1986，印刷中
9）中川武久：進行性筋ジストロフィー症の誘発筋電図学的研究．名市大医誌，**20**；740-753，1970.

Ⅱ．臨床病態

C. 内分泌・生化学

Myotonic dystrophy における内分泌異常

班　員　井村裕夫
京都大学第2内科
研究協力者　高橋桂一
国立療養所兵庫中央病院
姜　進
国立療養所刀根山病院
葛谷英嗣
京都大学第2内科

要　旨

Myotonic dystrophy に合併する内分泌・代謝異常のうち，今年度は高インスリン血症をとりあげ，その頻度，臨床的，病因的意義を明らかにする為調査を行った。筋ジス第3班の班員名簿をもとに調査票を送付し，myotonic dystrophy 128症例があつまった。Myotonic dystorophy では基礎インスリン濃度は大部分が正常であったが，ブドウ糖負荷に対して約67%が高インスリン反応を呈し insulin resistance の存在が示唆された。この高インスリン血症の頻度は筋肉の萎縮や筋力低下の程度からみた疾患の重症度や罹患期間とも関係がなかった。Insulin resistance にもかかわらず，myotonic dystrophy では著明な糖代謝異常を呈するものは少なく，糖尿病の合併は9.4%であった。今回の調査では，Duchenne, limb-girdle, Becker, facioscapulohumeral についても，あわせて調べたが，症例数が少なく一定の結論は得られなかった。

はじめに

Myotonic dystrophy における内分泌・代謝異常として，①高インスリン血症，②性腺機能低下症，③下垂体ホルモンの分泌異常があげられる。このうち高インスリン血症はインスリン標的細胞の細胞膜の異常に基くインスリン作用障害が原因として推測されている。そこで本年度は myotonic dystrophy に伴う高インスリン血症をとりあげ，その頻度，臨床的あるいは病因的意義を明らかにするため調査を行った。また，Duchenne, Becker, limb-girdle, facioscapulohumeral の進行性筋ジストロフィーについても，myotonic dystrophy と同様の異常が存在しているかをみるためあわせて調査した。

方　法

筋ジス第3班の班員名簿をもとに，調査票を送付し，myotonic dystrophy の症例について，臨床症状とともに，糖代謝異常の有無，ブドウ糖負荷試験の際の血中インスリン濃度を調べた。Duchenne, Becker, limb-girdle, facioscapulohumeral についても同様の調査を行った。

結果・考察

17施設より回答が得られ，128例の myotonic dystrophy の症例（男性75，女性53）が集った。ブドウ糖負荷試験の結果が記入されていたものは69例で，そのうち51例で血中インスリン濃度が測定されていた。図1，上段はこれらの症例について，ブドウ糖投与前の血中インスリン濃度，下段はブドウ糖（50～100 g）投与後30，60，120分における血中インスリン濃度の和（$\sum$ IRI）を示している。基礎インスリン濃

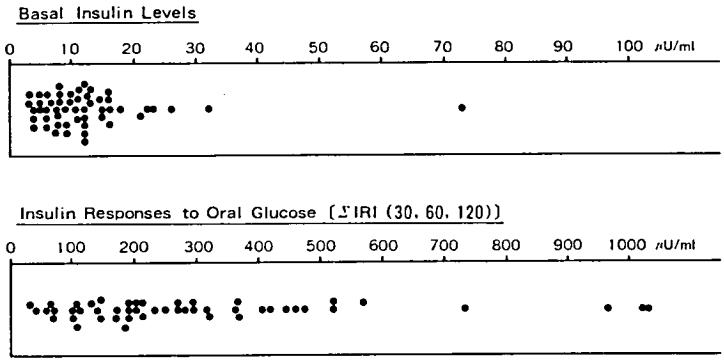


図1 MYOTONIC DYSTROPHY : Serum Insulin Concentrations

表1 MYOTONIC DYSTROPHY における高インスリン血症の頻度

Basal Insulin		
～20 μU/ml	46 cases	(88.5%)
21～40	5	(9.6)
41～	1	(1.9)
ΣIRI (30, 60, 120)		
～150 μU/ml	17 cases	(33.3%)
151～300	17	(33.3)
301～	17	(33.3)

度は 3～73 μU/ml, Σ IRI は 30 μU/ml と低値のものから，1000 μU/ml 以上と著しく高値のものまで幅広く分布した。これらの成績をまとめると，表1の如くなった。基礎インスリン濃度は大部分が正常で，21 μU/ml 以上の高値を示すものは11.5%にすぎなかった。一方，Σ IRI は，150 μU/ml 以下と正常ないし低値のもの17例，151～300 μU/ml と軽度から中等度上昇例17名，301 μU/ml 以上の著明な上昇例17名であった。このように myotonic dystrophy では基礎インスリン濃度は正常であることが多いが，ブドウ糖負荷に対する反応は過剰を示し，その頻度は軽度のものを含むと約67%となった。この高インスリン反応を，インスリン作用障害によるものと考えると，insulin resistance は myotonic dystrophy にかなり高頻度にみられる異常といえる。筋肉はインスリンの主要な標的臓器であるので，myotonic dystrophy にみられる insulin resistance が筋肉の萎縮と関連して起っている可能性がある。そこで，筋肉

表2 MYOTONIC DYSTROPHY : 筋萎縮・筋力低下の程度と高インスリン血症

筋萎縮，筋力低下の程度	(症例数)	Σ IRI (30, 60, 120) μU/ml		
		～150	151～300	301～
軽 症	(23)	30%	35%	35%
中等度	(9)	33	22	44
重 症	(6)	50	33	17

表3 MYOTONIC DYSTROPHY : 罹病期間と高インスリン血症の頻度

罹病期間	(症例数)	Σ IRI (30, 60, 120) μU/ml		
		～150	151～300	301～
～ 5 yr	(4)	50%	25%	25%
～10	(10)	40	30	30
～15	(9)	44	11	44
～20	(6)	17	50	33
20～	(5)	40	20	40

の萎縮の程度や筋力の低下の程度から，myotonic dystrophy の患者を軽症，中等症，重症の3群に分け，高インスリン血症との関連をみた。筋肉の萎縮は主治医の判定により分類し，筋力の低下の程度は，起立・歩行・階段の昇降のそれぞれが，自力で可能か，介助を要するか，あるいは全くできないかで分類した。症例数も少なく，また重症度の分類がかならずしも正確にいっていない可能性もあるが，表2に示すように，myotonic dystrophy が重症になると Σ IRI は高値を示すよりむしろ減少する傾向がみられた。表3には myotonic dystrophy の

罹病期間と高インスリン血症の頻度との関係を示したが，両者の間に一定の関係はみられなかった。以上のことから，myotonic dystrophy にみられる insulin resistance は筋肉の障害と関連しておこっている可能性は少ないと考えられる。

次に，myotonic dystrophy で insulin resistance の存在が，実際，糖代謝にどの程度影響を与えているかを調べた。表4は128例における糖代謝異常の頻度を示すが，糖尿病を有するもの，あるいはブドウ糖負荷試験で糖尿病型のものは12例（9.4%），境界型は17例（13.3%）といずれも頻度は高くなかった。このように myotonic dystrophy では insulin resistance があっても，糖代謝異常をきたすことはそれ程多くないといえる。ただ128例中，ブドウ糖負荷試験の結果が記入されていたものは，69例であったので，糖代謝異常がないとされていたものの中にも，境界型や軽症糖尿病が含まれている可能性はある。糖尿病を合併した12例のうち，インスリン治療は1名，経口血糖降下剤の投与は5名であった。今回の調査では，myotonic dystrophy に伴う糖尿病の臨床的特徴を明らかにするため，糖尿病の患者についてはさらに，糖尿病性合併症，すなわち，網膜症，腎症，神経症の有無についても調べたが，症例数が少なく解析の対象からはずした。

表4　MYOTONIC DYSTROPHY における糖代謝異常の頻度

128 cases* (M 75, F 53)

な　し	89 cases	(69.5%)
境 異 型	17	(13.3)
糖尿病型	12	(9.4)
不　明	10	

* GTT 施行例　69 cases

表5は，今回 myotonic dystrophy とあわせて調査した進行性筋ジストロフィーの成績を示す。これらの疾患における糖代謝異常の頻度であるが，Duchenne では31例中1列のみに糖尿病型の耐糖能異常がみられた。limb-girdle では15例中5例と高率に異常を認めたが，症例数が少ないのでその意義は明らかでない。Becker では7例中1例が糖尿病型を呈した。これら進行性筋ジストロフィー症例でブドウ糖負荷試験時，血中インスリン濃度が測定されていたものは，わずか6例であったが，高インスリン血症を呈するものはなかった。

表5　進行性ジストロフィーにおける糖代謝異常

		糖尿病型	境界型	正常型
Duchenne	(31 cases)	1	0	30
Limb Girdle	(15)	5	0	10
Facioscapulohumeral	(5)	0	1	4
Becker	(7)	1	0	5

Myotonic dystrophy にみられる糖代謝異常の発生機序に関する研究

班　員　井村裕夫
京都大学第2内科
研究協力者　筧　隆子，葛谷英嗣
吉政康直，山田和範
京都大学第2内科
西谷　裕
国立療養所宇多野病院

要　旨

Myotonic dystrophy における insulin resistance の原因を探索するため，EBvirus transformed lymphocyte を用いてインスリン結合活性を測定した。次いで transformed lymphocyte より WGA-agarose によって部分精製したインスリンリセプターを用いてインスリン結合活性・リセプターカイネース活性を測定した。transformed lymphocyte のインスリン結合は，細胞を用いた場合も WGA 分画を用いて調べた場合も特異結合は正常と差がなかった。リセプターカイネース活性は，インスリン非添加時は正常であったが，インスリン刺激時の活性は正常に比してやや低下傾向がみられた。

はじめに

Myotonic dystrophy はブドウ糖やグルカゴン等の分泌刺激に対し高インスリン血症を呈し insulin resestance の存在が示唆される。インスリンリセプターは α・β の2つのサブユニットに分けられ，α サブユニットにはインスリン結合部位，β サブユニットにはリセプターカイネース活性部位が存在する。インスリン受容体異常症 type A やレプリコニズム等の genetic な insulin resistance の原因として，インスリン結合の低下や，インスリンがリセプターと結合した後のインスリン signal 伝達の first step として考えられてきているリセプターカイネース活性の低下が存在することが報告され始めた[1,2]。

そこで我々は myotonic dystrophy の insulin resistance の原因にリセプターの genetic な異常が関与しているかどうか，EBvirus transformed lymphocyte を用いて検討してみた。

方　法

Myotonic dystrophy の患者6名を対象とした。患者の年令は38〜57才（平均±SE，46.3±2.8）で肥満を有するものはなかった。1例で糖尿病を合併し経口糖尿病剤の投与を受けていた。患者の末梢血より得たリンパ球を B 95-8 細胞由来の EB virus 浮遊液にて transform し，実験には growth curve 上，late log phase にある細胞を用いた。リンパ球のインスリン結合率の測定は Saviolakis らの方法[3]に準じて行ない，incubation は pH 7.6，20°C，90分とした，インスリンリセプターの WGA-agaiose による精製は，細胞約 0.8×10^9 個を1％ Triton X-100 を用い，4°C にて可溶化し 12万 g で遠心し可溶化リセプター分画を得た後，さらに WGA-agarose affinity chromatography で部分精製した（WGA 分画）。WGA 分画のインスリン結合率測定は Grunberger らの方法[4]

によった。incubation は pH 7.6, 4°C, 18時間とした。

インスリンリセプターのカイネース活性はインスリンリセプターの β サブユニットの自己リン酸化によってみた。即ち, WGA 分画リセプターをインスリン (0〜10^{-6}M) とともに 4°C, 18時間 preincubate し, 3mM Mn^{2+}・〔γ−^{32}P〕ATP を加え 22°C, 15分間リン酸化を行なわせた。反応を停止させ, SDS polyacrylamide gel electrophoresis を行なった後, autoradiography を施行した。又 gel より β サブユニットを切り出し, 液体シンチレーションカウンターで測定しリン酸化を定量的に測定した。

結　果

Myotonic dystrophy の FBS は 72〜112 mg/dl (91.6±7.0 mg/dl), 75g OGTT の結果, 糖尿病型1名・境界型1名・正常型4名であった。空腹時血清インスリン濃度は正常 (11.2±1.7 μU/ml) であったが糖尿病の1例を除くすべてでブドウ糖負荷時に高インスリン血症を呈した。

Fig. 1 はリンパ球の binding competition curve を示す。特異結合・及び親和性の指標である ID_{50} (最大結合の50%となるインスリン濃度) とも正常と差は認められなかった。しかし, 特異結合の低い症例を1例認め, それは親和性の低下によるものであった。

Fig. 2 は WGA 分画の binding competition curve を示す。同様に特異結合, ID_{50} とも正常と差はなく, リンパ球にてインスリン結合低下を示した症例は, WGA 分画においても親和性の低下傾向を示した。

Fig. 3 は自己リン酸化の容量反応曲線であ

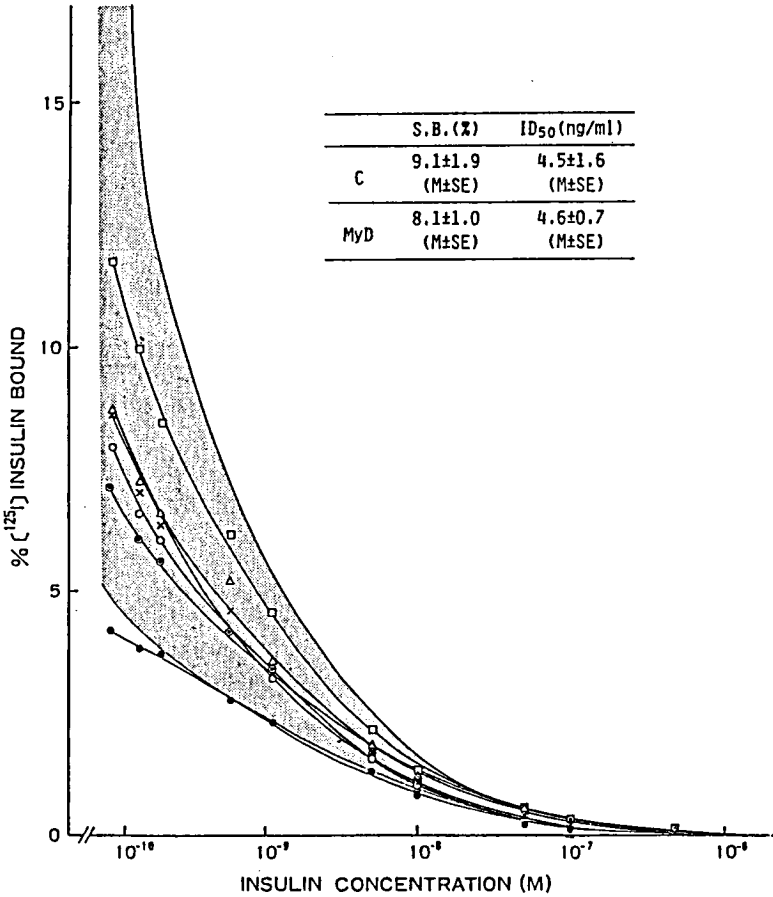


Fig. 1 Binding Competition Curve of Cultured Lymphocytes

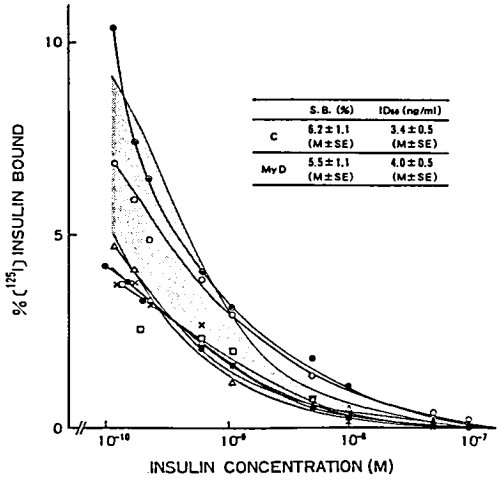


Fig. 2 Binding Competition Curve of WGA-purified Insulin Receptor

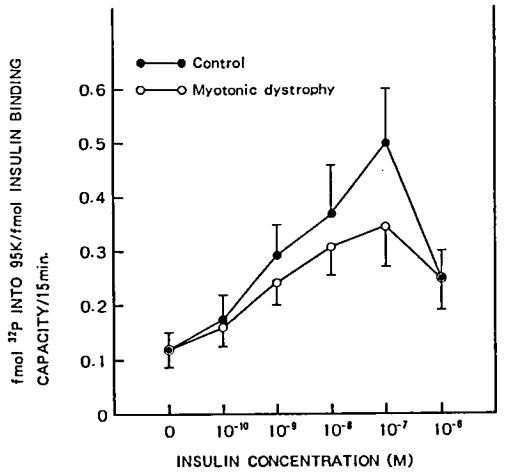


Fig. 3 Dose Response of Insulin-stimulated Autophosphorylation of WGA-purified Receptor

る。結果は，1分子のリセプターに1分子のインスリンが結合すると仮定して Scatchard 解析より求めた insulin binding capacity 当りに結合した ATP で表わした。インスリン非添加時では (0.12±0.03 vs. 0.12±0.02) が正常と差は認めなかったが，インスリン刺激による最大反応は (0.36±0.06 vs, 0.57±0.10, $p>0.1$) と myotonic dystrophy で低下傾向を示した。インスリン結合で低下を示した症例は正常であった。

考　察

リンパ球を EB virus で transform すると細胞膜にインスリンリセプターが発現してくる。従って EB virus transformed lymphocyte を用いると，赤血球，単球の場合と違って in vivo の種々の環境因子が取り除かれ genetic なリセプター異常検索が可能となる。今回 myotonic dystrophy の患者より得た transformed lymphocyte においてインスリン結合は6例中5例で正常と差がなくインスリン結合活性に関して genetic な異常は検出されなかった。しかし，1例で親和性低下のためにインスリン結合の低下しているという結果を得た。以前我々は myotonic dystrophy 患者の培養線維芽細胞のインスリン結合は親和性が低下していることを報告した[5]。培養線維芽細胞は transformed lymphocyte と同様に環境因子を取り除いた状態でインスリン作用をみることができ，この結合低下は細胞膜の genetic defect に基くインスリンリセプター異常によるものではないかと推論した。今回の transformed lymphocyte を用いた場合とは異なった成績である。この理由は明らかではないが，筋細胞以外の組織の膜異常の報告はさまざまであり，リンパ球には膜異常が発現されなかったためかもしれない。又，lymphoblast という未分化細胞には，膜分化過程に生じてくる可能性のある膜異常が出現しなかったためかもしれない。

一方，myotonic dystrophy 患者の β サブユニットのリセプターカイネース活性はインスリン非添加時では正常と差はみられないものの，インスリン刺激時には活性の低下傾向がみられた。しかし有意差はなく，明らかなリセプターカイネース活性低下の認められる，いわゆるインスリン受容体異常症 type C 程の活性低下は認められなかった。従って，in vivo における insulin risistance の原因をカイネース活性低下のみに結びつけることは困難であるが，一因子として関与している可能性は示唆された。

文　献

1) Grunberger G, Zick Y et al: defect in phosphorylation of insulin receptors in cells from an insulin-resistant patient with normal insulin binding. Science, **223**; 932, 1984

2) Taylor SI, Sammels B et al: decreased insulin binding in cultured lymphocytes from two patients with extreme insulin resistance. JCEM, **54**(5); 919, 1982

3) Saviolakis GA, Harrson LC et al: the binding of ^{125}I-insulin to specific receptors in IM-9 human lymphocytes. JBC, **216**(10); 4924, 1981

4) Grunberger G, Comi RJ et al: tyrosin kinase activity of the insulin receptors of patients with type A extreme insulin resistance: studies with circulating mononuclear cells and cultured lymphocytes, JCEM, **59**(6); 1152, 1984

5) 井村裕夫，葛谷英嗣ら：myotonic dystrophy の insulin resistance 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疫学，病態および治療開発に関する研究」昭和59年度研究報告書，p. 205

ヒト赤血球中に存在する Carbonic Anhydrase Ⅲ 様物質について

班　員　林　恭三
岐阜薬科大学生物
研究協力者　太田光熙，太田潔江
森　史よ
国立療養所宇多野病院臨床研究部
西谷　裕
国立療養所宇多野病院

要　旨

赤血球中に，骨格筋カルボニックアンヒドラーゼ（CA）Ⅲと同一の蛋白が微量含まれることを明らかにした。赤血球 lysate より従来より知られている CA アイソエンザイムであるB，C，Aを精製し，CA Ⅲとの生化学的，免疫学的性質を，i）抗 CA Ⅲ 抗体との交差反応性，ii）蛋白のもつ等電点，iii）分子量，iv）CA インヒビターであるアセタゾールアミドに対する感受性，などの面から検討を加えた。その結果，赤血球中には，主要な CA-B が 10.6 mg/g ヘモグロビンの濃度で含まれるのに対し，CA Ⅲは 136 μg/g ヘモグロビンと算出され，CA アイソエンザイムの中では最も微量であるものの，CA Ⅲは必ずしも骨格筋特異的酵素でないことが示された。また，溶血血清試料で CA Ⅲ陽性を示す事実も，赤血球中に CA Ⅲが存在することにより，説明可能と考える。

目　的

カルボニックアンヒドラーゼ（CA）は，赤血球，腎臓やその他胃液分泌細胞などに存在し，とくに赤血球では，アイソエンザイムⅠ（B）やⅡ（C）が主要な成分であり，骨格筋特異的 CA Ⅲ とは免疫学的性状が異なることから，CA-B やCと CA Ⅲ は全く別種の蛋白と考えられている。しかしながら，赤血球破壊のみられる溶血検体を試料として CA Ⅲ 量を測定すると明らかな陽性値を示すことから，溶血質中には，CA Ⅲ assay 系を妨害する因子（CA Ⅲ 様蛋白と考えられる）が存在することが当初より指摘されていた。このような妨害因子の本体を明らかにするため，ヒト赤血球を出発材料として，高濃度に存在する CA-B やCとともにこの因子を精製し，その生化学的性質の検討を行った。

方　法

正常人10人より得た赤血球を生食にて充分洗浄後，蒸留水にてその lysate を調製した。Armstrong らの方法により，lysate を DE-AE-Sephadex A-50（2.2×15 cm）を用いて分画し，硫安分画により濃縮した。各画分をさらに等電点クロマトグラフィーを用いて，CA アイソエンザイムに分画精製した。CA Ⅲ 様物質の同定は，筋肉より調製した抗 CA Ⅲ 抗体を用いた RIA 法により行った。ヘモグロビン（Hb）量はヘモキット「ロッシュ」により算出した。

結果および考察

見かけ上，溶血を認めない正常人血清に，正常人より得た lysate を，Hb 量に換算して

0.063〜2.0 mg/ml の範囲で加えたときの血清中 CA III 量として算出される結果を図1に示した。

Hb 0.25〜0.5 mg/ml の検体は見かけ上弱溶血，0.5〜1.0 mg/ml の範囲では強溶血とみなされる。CA III の正常上限値を 35〜40 ng/ml に設定すると，血清中の Hb を定量しなくても，少なくとも見かけ上溶血が確認できる試料を省けば，偽陽性例は除外できると考えられる。

ところで，市販のヒト赤血球 CA 標品（B：C＝10：2）（GCC 社）を用いて筋 CA III 抗体との交差反応性を検討した。図2にその結果を示した。これらより，市販の CA 標品とは約1％の割合で交差反応性を示すことがわかった。このことは，我々の調製した筋 CA III に赤血球アイソエンザイムB，Cなどが微量含まれていた結果を反映するものか，CA-B，C がこれまでの報告とは異なり，弱いながらも筋 CA III と免疫学的交差性をもつのか，あるいは CA 標品中に筋 CA III 様蛋白が微量含まれていることによるものか，その何れかと考えられた。そこで，この問題を解決するため，赤血球より CA アイソエンザイムを精製し，筋 CA III との比較検討を行った。

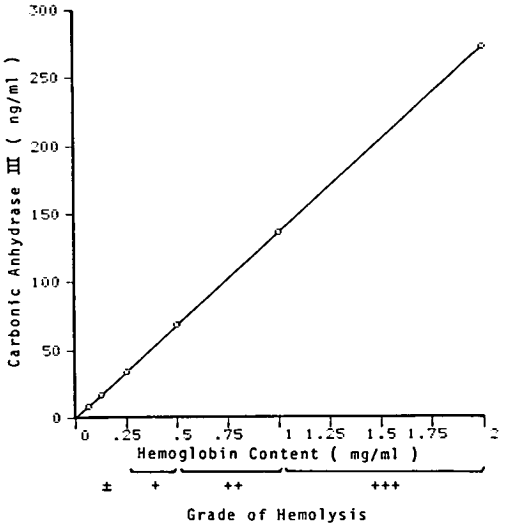


図1 Effect of Hemolysis

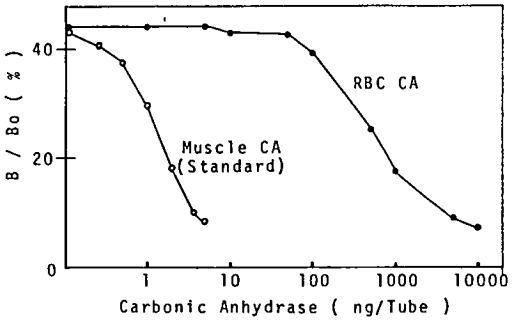


図2 Standard Curve of Carbonic Anhydrase

赤血球 lysate について，まず，DEAE-Sephadex A-50 によるクロマトグラフィーを行った。結果を図3に示す。低イオン濃度で徐々に溶出される CA 酵素活性は，赤血球中の主要な活性であるアイソエンザイム B や C で，0.15 M Tris で溶出される画分に，CA アイソエンザイムAと妨害因子としてふるまう CA III 様蛋白が含まれていた。それぞれを等電点クロマトグラフィーにより最終的に分画した。表1に CA アイソエンザイムの Hb 当たりの収量，比活性および分画されてくる等電点をまとめた。

CA アイソエンザイムのうち，蛋白量的には80％以上を CA-B が占め，Hb g 当たり 10.9 mg，比活性も中程度の 1120〜1333 W. A. Units/mg である。次に多いのが CA-C で，比活性は最も高く，Hb g 当たり 1.6 mg 含まれていた。CA-A は最終的には均一にまで精製できなかった。CA III 様蛋白は，Hb g 当たり RIA 法から算出して 136 μg 含まれると推定されたが，蛋白化学的には純化が不充分であった。また比活性も，おおよそ 64〜92 W. A. Units/mg と最も低かった。等電点カラムで溶出される各アイソエンザイムの pI は，CA-C が 8.0〜8.2，B が 7.9〜8.0，CA III 様蛋白が 7.6〜7.8，CA-A 7.5〜7.6 の範囲と，相互に異なり，さらに，赤血球 CA III 様蛋白は，比活性や等電点の面から，骨格筋より精製した筋 CA III と全く同一の性質を示すことが明らかとなった。さらに赤血球 CA III 様蛋白の分子量を確かめるため，Shodex 802.5 を用いて HPLC を行ったところ，筋 CA III 標準品，筋ジストロフィー症患者血清，赤血球由来 CA-B＋C と赤血球 lysate 中の CA III は，全く同一の挙動を

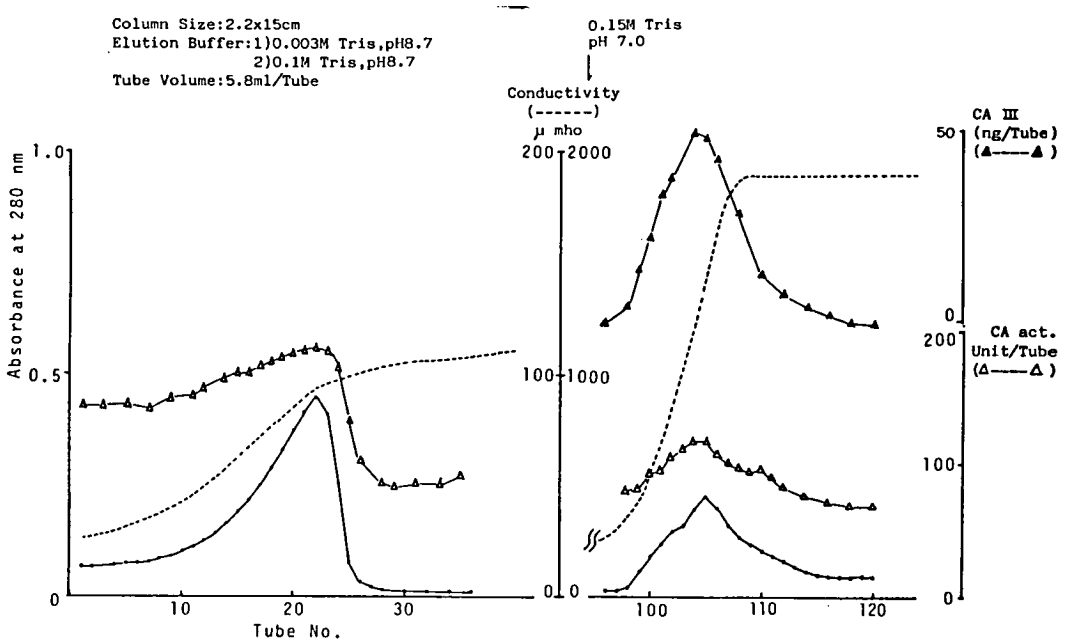


図3　DEAE-Sephadex A-50 Column Chromatography

表1　Carbonic Anhydrases in Red Blood Cell

Carbonic Anhydrase Isoenzymes	CA A	CA B	CA C	CA III
Contents (mg/g Hb)	(0.22)	10.9	1.6	0.136
Specific Activity (W. A Units/mg)	475	1120－1333	5560－8640	64－92
pI	7.5－7.6	7.9－8.0	8.0－8.2	7.6－7.8

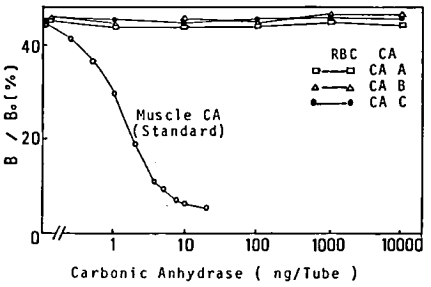


図4　Crossreactivity between Muscle CA III and Red Blood Cell CA

とった。さらに，ここで得られた CA-B, C, A と抗 CA III 抗体との免疫学的交差反応性を確認すると（図4），ヒト赤血球 CA-A, B, C とは，測定した濃度範囲では全く交差反応性はみられず，筋 CA III とのみ反応した。以上のことを総合して考えると，赤血球 lysate 中には生化学的，免疫学的に CA III と同一の蛋白が微量含まれると結論できよう。さらに，CA インヒビターであるアセタゾールアミドに対する感受性を比較すると，CA-C>CA-B>CA-A>CA III の順に抵抗性を示し，CA III が最も感受性が低く，50%の阻害を示すアセタゾールアミドの濃度は，CA-C に対して約500倍の値を示し，アイソエンザイムの中で CA III が最も感受性が低いという従来の報告と一致した。

以上より，赤血球 lysate 中に存在する妨害因子は，筋 CA III と同一であることが，他の CA アイソエンザイムとの生化学的，免疫学的比較より推定され，CA III が必ずしも骨格筋特異的ではないことがわかった。現在，本物質の生化学的特性をさらに検討中である。

各種神経筋疾患における Carbonic Anhydrase Ⅲ について

班　員　西谷　裕
国立療養所宇多野病院
研究協力者　太田光熙，太田潔江
坂手真輝恵，森　史よ
国立療養所宇多野病院臨床研究部
板垣泰子
国立療養所宇多野病院小児科
林　恭三
岐阜薬科大学生物

要　旨

各種神経筋疾患血清中の carbonic anhydrase (CA) Ⅲ の定量を行い，CK と比較検討した。Progressive muscular dystrophy (PMD) では，CA Ⅲ は全例，CK は96%が異常高値を示し，両者とも年齢，重症度が進むに従い明らかに低下した。ただし，血清中では異常高値を示すこれら PMD の尿中 CA Ⅲ 量は正常域にあった。Myotonic dystrophy (MyD) では，血清中 CA Ⅲ 全例陽性ながらも PMD に比し低レベルで，年齢，重症度との相関もなく，CA Ⅲ の面から，両疾患の筋病変の差が示唆された。また PMD 患児の母親で CK 陽性を示した10例では，9例が CA Ⅲ 陽性を示したことから，CA Ⅲ の測定は，CK とともに carrier 判断の上で有力なマーカーになり得るものと考えられる。1～2年の間隔で経時的測定を行った PMD, MyD, polymyositis, ALS では，大半は CA Ⅲ と CK の並行した変動がみられたが，逆相関例もあり，今後，両者の動態の差について，臨床像の面から検討が必要である。

目　的

Carbonic anhydrase (CA) Ⅲ は，筋病変における新しい診断学的マーカーとして期待される酵素である。すでに著者らは，progressive muscular dystrophy (PMD) 患者血清中に，ヒト筋肉より調製した CA Ⅲ 及びその抗体を用いた二抗体 RIA 法により CA Ⅲ の定量を行い，全例が陽性，しかも異常高値を示すことを明らかにしている[1]。今年度は，対象症例数，疾患群を増やすとともに，一部については経時的な測定を行い，血清中 creatine phosphokinase (CK) 値との比較検討を行った。また，PMD 患者の一部については，尿中 CA Ⅲ 量の検討も合わせて行った。

方　法

(1) CA Ⅲ の測定 (RIA 法)：既報[1] に準じて行った。すなわち，ヒト大胸筋より Nishita ら[2] の方法を一部改変して分離精製した CA Ⅲ を標品とし，これを CFA とともに家兎に免疫することにより特異抗血清を調製した。^{125}I-CA Ⅲ は，クロラミンT法により作製した。被検血清量は 0.5～10 μl，被検尿量は50,

100 μl とし，100倍希釈正常家兎血清（希釈 buffer: 10 mM phosphate buffer, pH 7.0+0.5% BSA）にて34,375倍希釈した抗 CA III 抗血清 50 μl, 及び buffer を加え，total 量250 μl で 4°C 一晩 incubation を行った。次に，^{125}I-CA III 25 μl（約 2 ng）を加えて 4°C 一晩 incubate したのち，第2抗体を加えて 37°C 2時間後，得られた沈殿中の放射活性を測定し，標準曲線より CA III 量を算出した。

(2) 血清中 CK の測定: Mercotest CPK（メルク社）により 25°C で行い，正常上限値を 80 IU/L とした。

結果及び考察

(1) PMD, myotonic dystrophy (MyD) における血清中 CA III 量

コントロール群77例について血清中 CA III の測定を行った結果，年令差，男女差は認められず，これらの平均値 (24)+2SD(14) より，38 ng/ml を正常上限値とした。

表1は，PMD 84例（Duchenne 55例，Congenital 17例，L-G 12例）について CA III, CK を測定したときの，陽性例数，平均値，SD である。すでに本年度ワークショップでも報告したように，CA III は全例が陽性を示し，その平均値は 565 ng/ml と，正常平均値の 20倍以上にもなる著しく高い値を示した。またそのレベルは，低年齢群，軽症群で最も高く，加齢，重症度のステージが進むに従い，明らかに低下することが認められた。これらの傾向は，CK においても同様であった。

これに対し，MyD 46例における CA III は，全例陽性を示すものの，その平均値 (SD) は 149 (96) ng/ml と PMD に比してかなり低い上に，年齢，罹病期間，重症度との関係も明らかではなく CA III の面から，PMD と MyD の筋病変の機構の差が示唆された。

また，PMD 患児の母親のうち CK 陽性を示した10例を carrier と推定し，CA III 量の測定を行った（表1）。1例を除く9例が陽性を示したが，CA III, CK とも患者群のレベルに比して著しく低く，それぞれの平均値 (SD) は，121 (69) ng/ml, 319 (178) IU/L と患者群の 1/5 程度であった。これらの carrier のうち，家系図の明らかな9例を，Thompson らの分類により，definite（3例），probable（1例），possible（5例）の3つのカテゴリーに区別し，CA III, CK レベルについて検討した結果が図1である。両レベルとも，carrier のカテゴリーとは明らかな関係を示さなかった。

Carrier の検出については，種々の検査法の中でも，簡便で検出率の高い（約70%）CK 測定が広く用いられているが，CK 値は運動負荷，性別，年齢，妊娠などの影響により，高低両側に変動することが知られており，carrier かどうかの判断上，確定困難な場合が多いとい

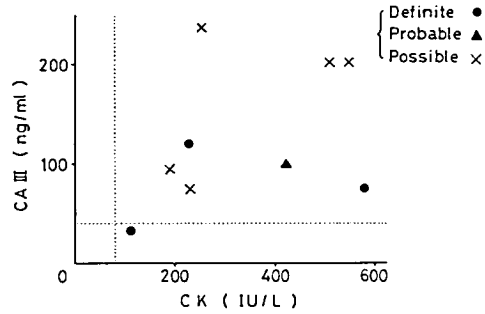


図1 Serum CA III and CK in PMD Carriers

表1 Levels of Serum CA III and CK in Progressive Muscular Dystrophy

			CA III (ng/ml)			CK(IU/L)		
		Case No.	Positive	Mean	S. D.	Positive	Mean	S. D.
P M D	Total	84	84	565	457	81	1389	1282
	Duchenne	55	55	640	517	54	1574	1386
	Congenital	17	17	444	214	17	1108	911
	Limb-Girdle	12	12	393	353	10	937	1113
P M D	Carrier	10	9	121	69	10	319	178

う欠点を抱えている。今回，CA Ⅲ，CK をともに検討した carrier は10例のみで例数も少なく何とも云えないが，CA Ⅲ は上記のような問題点は少ないと考えられることから，CA Ⅲ の測定は CK に代わり，あるいは両者を併用することによって，有力な判断基準をもたらす可能性が推定された。今後，家系単位での検索が必要と考えられる。

(2) PMD における尿中 CA Ⅲ 量

Duchenne 15例，Congenital 5例の計20例（血清中 CA Ⅲ 量は2例不明，18例は74～1245 ng/m*l* で，平均値 (SD)527 (288) ng/m*l*) の尿中に CA Ⅲ 量の定量を行った。正常群14例の平均値 (SD) は 5.6 (1.6) ng/m*l* であるのに対し，PMD では3例のみ，12 ng/m*l* 付近の若干高目の値を示したものの，平均値(SD) は 7.1 (3.0) ng/m*l* であり，正常群とは有意な差は認められず，Heath ら[3] の報告した Duchenne 10例での結果と一致した。また血清中，尿中 CA Ⅲ 量の間には相関性はなく，CA Ⅲ の腎臓での再吸収，あるいは尿細管での degradation 等の可能性が考えられた。

(3) 各種神経筋疾患における CA Ⅲ, CK の経時的変動

図2は，Duchenne 10例について，約1～2年の間隔で CA Ⅲ，CK の同時測定を行った結果である。2例に若干の逆相関を認めるが，残りの8例はほぼ並行して変動しているのが観察される。うち7例ではとくに，年を追って，すなわち加齢とともに両者が明らかに減少していく傾向が認められ，筋病変の進行による筋肉量の低下，臥床状態の増加による運動量の低下を反映しているものと思われた。これらの傾向は，Congenital 2例，L-G 4例についての検討でも，ほぼ同様であった。また，MyD 5例では1例のみ逆相関を示した。Polymyositis 2例，ALS 7例においては（図3），polymyositis の1例，ALS の1例を除いては，非常によく相関して変動している様子が観察された。

このように各種神経筋疾患において，1～2年の間隔でみれば，その大半は CA Ⅲ と CK は類似した動態を示すと云えよう。しかし，一部には明らかに逆相関を示す例もあることや，本年度ワークショップで報告したように，ALS, SPMA においては CA Ⅲ の陽性率が CK を明らかに上回ったことは，両測定法の鋭敏度の違いや，CA Ⅲ，CK の分子量の差（CA Ⅲ＜CK）による漏出時期，量の違い，あるいは各病態の差違等によるところなのかも知れない。今後，両者の動態をめぐって，とくに臨床像と

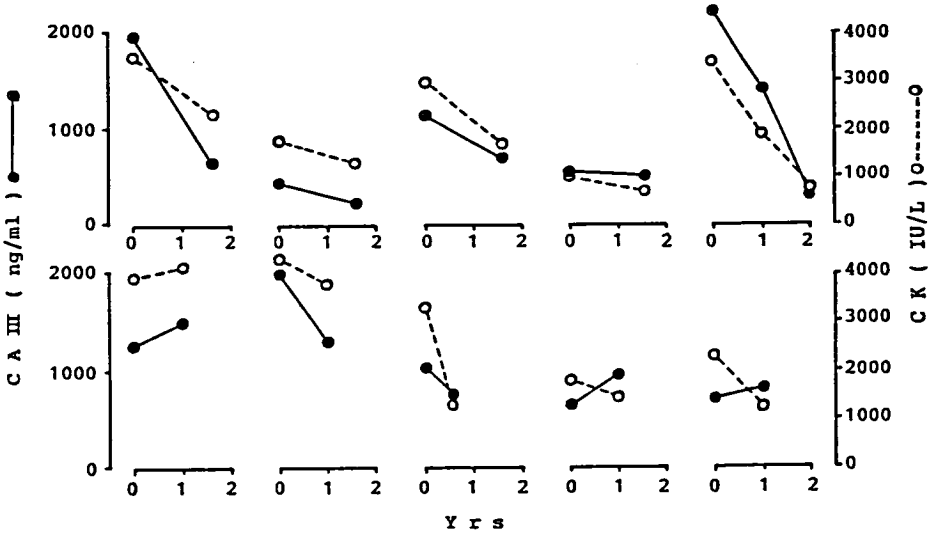


図2 Change of SerumCA Ⅲ and CK Levels in PMD (Duchenne)

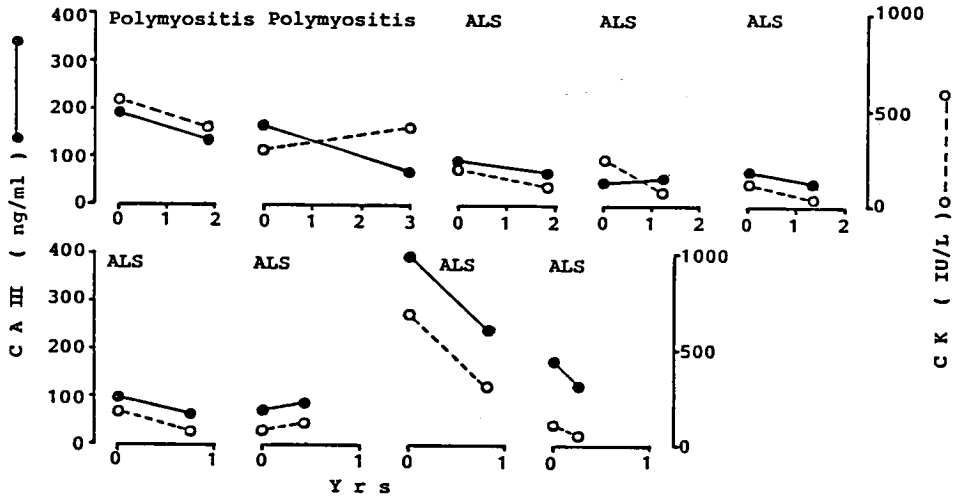


図3　Change of Serum CA Ⅲ and CK Levels in Neuromuscular Diseases

の関連の面で詳細な検討が必要と考える。

文　献

1）太田光熙，坂手真輝恵ら：筋疾患における血清carbonic anhydrase Ⅲ の定量とその診断学的意義．医学のあゆみ，**134**；113，1985

2）Nishita T, Deutsch HF : Isolation of equine muscle carbonic anhydrase in crystalline form. Biochem Biophys Res Commun, **103**; 573, 1981

3）Heath R, Jeffery S : Radioimmunoassay of human muscle carbonic anhydrase Ⅲ in dystrophic states. Clinica Chimica Acta, **119**; 299, 1982

Carbonic Anhydrase Ⅲ (CA-Ⅲ) のヒト骨格筋における局在について

—— 免疫電顕による検討 ——

班　員　島　功二
国立療養所札幌南病院神経内科
研究協力者　松本昭久
国立療養所札幌南病院神経内科
森若文雄，田代邦雄
北海道大学脳外科神経内科部門

要　旨

1）抗 CA-Ⅲ 特異抗体（IgG）より Fab' fraction を作製した。

2）Wilson & Nakane の方法にて HRP 標識抗 CA-Ⅲ 抗体（Fab'）を調製し，Direct immunoper-oxidase 法にて，正常骨格筋に免疫電顕の凍結切片法を施行した。

3）ペルオキシダーゼ反応産物は，主として Type 1 fiber の Sarcoplasm 中，1 band region に認められミトコンドリアや Triad 内には，認めなかった。

はじめに

骨格筋に特異的に多く存在する炭酸脱水素酵素アイソザイムⅢ型（CA-Ⅲ）は筋ジストロフィーをはじめとする筋疾患で血清中，高値を示し新しい筋疾患マーカーとなりうることが，明らかとなった[1,2,3,4,5]。我々は，CA-Ⅲ が，骨格筋中，Type 1 fiber により多く局在することを，酵素抗体法や微量定量組織化学的方法を用いて証明し，CA-Ⅲ が Type 1 fiber 異常をより良く反映するマーカーとなりうる可能性について検討を進めて来た[6,7,8]。

CA-Ⅲ は，筋疾患において血清中高値を示すことや，種々の生化学的手法によるデータから赤筋の可溶性蛋白分画中に多く存在する cytosolic enzyme と考えられているが，免疫電顕法で，直接その細胞内局在に関して検討した報告は見られていない。CA-Ⅲ の生理的役割に関して不明な点が多いこともあり，細胞内局在を検索することは，有意義と思われたので，今回は，免疫電顕法にて CA-Ⅲ の正常ヒト骨格筋内局在を検討した。

材料と方法

〈材料〉筋生検にて得られた上腕二頭筋標本中，光顕レベルで正常と判定されたもの（35y/0, ♂）を使用した。

〈方法〉CA-Ⅲ の精製，特異抗体の作成とその検定，光顕レベルでの酵素抗体法の詳細に関しては，既に報告したので省略する。

1）抗 CA-Ⅲ 特異抗体（IgG）より Fab' 分画の調製：20 mg IgG よりペプシン消化（20 hrs）後，2ME 存在下で lodoacetamide を加え SH 基をアセトアミド化し，Sephadex G 100 にてゲル口過して分離した（Fig. 1）。

2）Fab'-HRP の調製：Wilson & Nakane の過ヨウ素酸々化法を用いて行なった（Fig. 2）。コントロールに使用した正常家兎 IgG よりの Fab'-HRP も同様にして精製した。

3）電顕酵素抗体法の手技と概略：ヒト生検筋標本を採取後，直ちに PLP 固定液にて2時間，浸漬固定し，その洗浄はショ糖加 PBS で

20 mg a-CA-III (IgG, affinity purified)
|— 1 ml 0.05 M acetate buffer pH 4.5
|— 0.3 ml (1mg/ml) Pepsin
20 hr incubation at 37°C
|— 0.2 ml 0.5 M $NaHPO_4$, titrated to pH 7-7.5 by 0.1 NNaOH
|— 2 ME (7 μg/ml), 0.1 M as final concentration
1 hr 4°C with stirring
|— lodoacetamide 0.12 M as final concentration
1 hr 4°C with stirring
|
Sephadex G-100 for separation of Fab'

Fig. 1 Preparation of Fab' fraction from a-CA-III antibody (IgG)

Peroxidase 2mg in 0.5 ml H_2O
|— 0.1 ml 0.1 M $NaIO_4$
AT R. T.* 20 min
|
Dialyze against 1 mM acetate buffer, pH 4.5 (4°C 2 hr)
|— 1.5 ml (2 mg) Specific CA-III Antibody (Fab')
|— 0.01 ml 1 M Carbonate Buffer' pH 9.5
AT R. T. 2HR
|— 0.1 ml $NaBH_4$ (0.4 mg)
AT 4°C 2HR
|—0.1 ml 1 M Tris-HCL, pH 7.0
AT 4°C 2hr
|
Sephacryl S-200

* Room Temperature

Fig. 2 Labelling of CA-III Antibody with Peroxidase (Wilson and Nakane's method)

ショ糖の傾配を用いて施行，5％グリセリン，20％ SUCROSE-PBS 溶液で1時間処理した後，液体窒素内で冷却したアイソペンテンで急速凍結した。クリオスタットにて，−30°C 下で6 μ の凍結切片を作製し，30分間風乾後，これに，HRP 標識抗 CA-III 特異抗体（Fab'）を用いて，既に報告した酵素抗体直接法を施行した。対照試験として HRP 標識正常家兎抗体（Fab'）と，HRP 標識抗 CA-III 特異抗体（Fab'）を，それに対応する精製した CA-III を加えて吸収したものを使用した。また，block test としては，無標識抗 CA-III 特異抗体を，HRP 標識抗 CA-III 特異抗体（Fab'）との反応の前に前処理として使用した。反応終了切片を1％グルタールアルデヒドで再固定後 PBS で充分洗浄し1％ DMSO 加 DAB 溶液に30分間浸漬，ついで DAB-H_2O_2 溶液で発色，2％オスミウム酸で2時間，後固定，エタノール系列による脱水後ゼラチンカプセルに満たした Epok 812 樹脂にて包埋，LKB ミクロトームで超薄切片を作製，無染色のまま HITACHI 8 型電顕にて観察した。

Fig. 3 に，今回の免疫電顕の手技の実際を示した。

結　果

調製した HRP 標識抗 CA-III 特異抗体（Fab'）は，ELISA による検討で十分な抗体力価が認められ，その希釈倍率より算定して ×20, ×40, ×80 の抗体希釈で Incubation を施行し，×40 で最も良好な結果を得た。

無染色超薄切片（700Å）をフイルターで絞

Muscle biopsy sample
|
Fix in PLP fixative, 2 hr.
|
Wash in PBS-sucrose (10-20%), 4 hr each
|
Treat with 20% sucrose, 5% glycerin-PBS, 1 hr
|
Freez in Isopentene cooled with liquid N_2
|
Cryostat cut section (6 μ)
|
Air dry, 30 min
|
Wash in PBS-10% sucrose, 5 min×3
|
10% Normal Rabbit Sera, 15 min
|
Wash in PBS-10% sucrose, ×1
|
HRP-a-CA-III (Fab'), ×40, 4°C, 12 hr in moist chamber for incubation
|
Wash in PBS-10% sucrose extensively over 6 hr
|
Refixation with 1% glutaraldehyde, 4°C, 10 min
|
Wash in PBS, 5 min, ×5
|
Incomplete DAB solution with 1% DMSO, 30 min
|
DAB-H_2O_2 solution, 5 min
|
wash in cold PBS, 5 min ×3
|
Postfixation with 2% OsO_4 2hr, RT
|
Wash in cold PBS, dehydrated with graded alcohol & Epok embedding using gelatin capsle

Fig. 3 Direct Immunoperoxidase Method for electronmicroscopic study of CA-III

り径を縮小して検鏡すると，凍結融解によると思われる超微細構造の破壊が一部認められるものの，この手技においては，ほぼ妥当と思われる超微形態像が観察された。Osmium-black による黒い沈着物は，細胞質可溶性部分（Cyotosol）に認められ（Fig. 4），縦断像では，1-band region に diffuse に認められ，全体として横紋を呈してみえた。ミトコンドリアや Triad 内には，検鏡しえた範囲では，Osmiun-black による沈着物は，認めなかった（Fig. 5）。また筋細胞膜外の血管結合織中にも認められなかった。光顕レベルでの Type 1 fiber と Type 11 fiber の濃淡の差は，電顕レベルでは 1 band region の沈着物の濃度差によるものと考えられた。また，対照試験では，1 band region の Osmium-black 沈着はなく本染色による CA-III の特異性が確かめられた。

考　察

CA-III が，骨格筋中，筋線維内の細胞質可溶性部分（特に 1 band region）に局在することが，確かめられたが，これは，従来の CA-III の生化学的精製過程から得られたデータや筋ホモジネートの連続ショ糖傾配遠沈法により得られた細胞分画中 Cytosolic fraction に CA-III は，検出され Myotochondrial, microsomal fraction 中からは，検出されなかったという報告（Moyle, S., Carrter, N., et al. Vth international Congress on Neuromuscular diseases, Marseille, 1982）と一致する。

なぜ，1 band region に多く局在するかは，不明であるが，生成された炭酸ガスの facillitative diffusion による Transport と関連があるのかもしれない。または，細胞内微細構造物間の透き間に細胞質可溶性成分のひとつとし

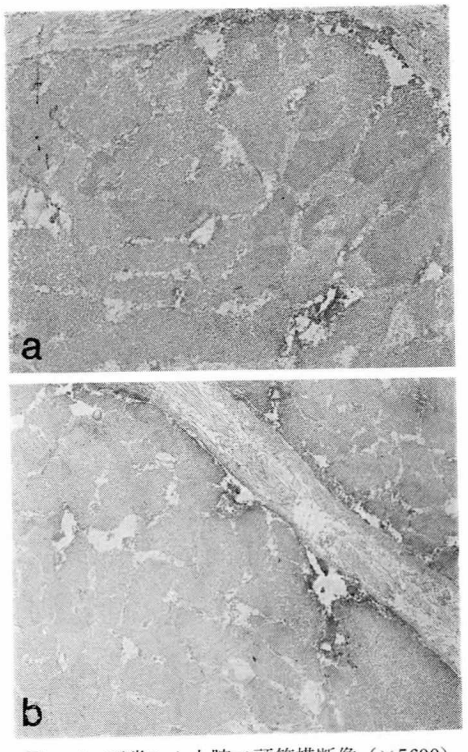


Fig. 4 正常ヒト上腕二頭筋横断像（×5600）
Osmium-black の沈着物は，細胞質可溶性部分に認められる。筋鞘核や，結合織中には認められない。（a，b）

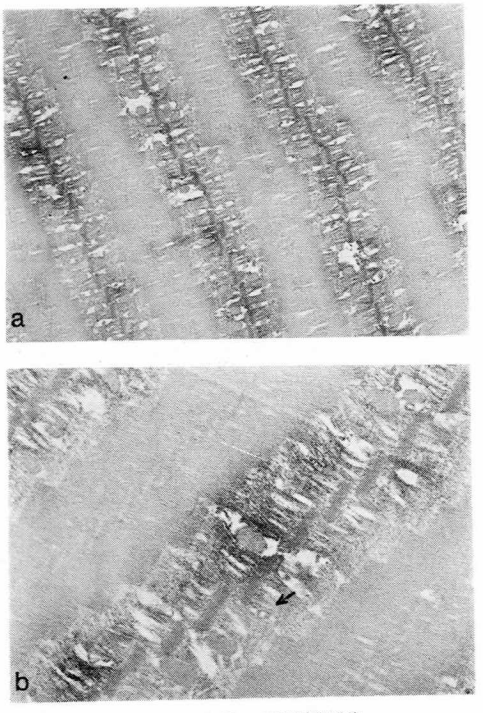


Fig. 5 正常ヒト上腕二頭筋縦断像
a．Osmium-black の沈着物は，主に I-bandregion に diffuse に認められ横紋を呈してみえる。（×5600）
b．ミトコンドリアや Triad（矢印）内には沈着物は認めない。（×7800）

て，単に受動的に存在している結果として認められたのか今後の検討が待たれる。

文　献

1）Carter, N., Jeffery, S. et al.: Characterization of human carbonic anhydrase III from skeletal muscle, Biochem. Genet., **17**; 837, 1979

2）Heath, R., Jeffery, S. et al.: Radioimmunoassay of human muscle carbonic anhydrase III in dystrophic states, Clinical Chimica Acta, **119**; 299, 1982

3）島　功二，田代邦雄，他：ヒト筋型 Carbonic anhydrase アイソザイムIII（CA-III）の radioimmunoassay（第一報）. 臨床神経，**23**; 892, 1983

4）Shima, K.: Human muscle carbonic anhydrase III（CA-III）-Purification, immunohistochemical localization in the human skeletal muscle and its clinical application to the neuromuscular diseases. 北海道医学雑誌，**59**; 98, 1984

5）Hibi, N., Shima, K.: Development of a highly sensitive enzyme immunoassay for serum carbonic anhydrase-III., J. Neurol. Sci., **65**; 333, 1984

6）Shima, K., Tashiro, K., et al: Carbonic anhydrase III immunohistochemical localization in human skeletal muscle. Acta Neuropathol., **59**; 237, 1983

7）田代邦雄，島　功二ら：Carbonic anhydrase III（CA-III）の人骨格筋における局在について，筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究三好班，昭和57年度研究報告書，p. 126

8）田代邦雄，島　功二ら：凍結乾燥切片を用いた微量定量組織化学—CA-IIIの筋繊維レベルでの定量化の試み—．筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究，三好班，昭和59年度研究報告書，p. 87

筋ジストロフィー症の血中ピペコール酸の測定

班　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院
研究協力者　江　田　伊勢松
国立療養所西別府病院

目　的

筋ジストロフィー症の原因は多くの生化学検討にもかかわらずいまだ不明である。我々は先に筋緊張性ジストロフィー症を主たる対象として血中ピペコール酸を定量したが上昇は認めず，若干の低値を示すことを報告した。さらにDuchenne 型筋ジストロフィー症の患者が有意の低下を示すことを指摘した。今回，我々はDuchenne 型および福山型筋ジストロフィー症の患者測定数を増やすことにより，その内容を検討したので報告をする。

対象および方法

正常対照は表1に示すとおり5歳から51歳までの30名である。内訳は男20名，女10名で年令は16.2±13.5である。患者群では筋緊張性ジストロフィー症10名（36.4±14.1），Duchenne 型筋ジストロフィー症18名（11.4±4.6），福山型筋ジストロフィー症10名（16.0±5.0），肢帯型筋ジストロフィー症3名（41.7±9.3）を測定した。方法は全て既に報告したものに準じた（中島ら，医学のあゆみ，1985）。

表1　【対　象】

	男	女	総計	年令
(1) 正常対照群				
全対照例	20名	10名	30名	16.2±13.5才
4～19才	16	9	25	11.0± 3.6
20～62才	4	1	5	42.0±15.7
(2) 筋ジストロフィー群				
Duchenne 型	18名	0名	18名	11.4± 4.6才
福山型	4	6	10	16.0± 5.0
筋緊張型	4	6	10	36.4±14.1
肢帯型	1	2	3	41.7± 9.3

結　果

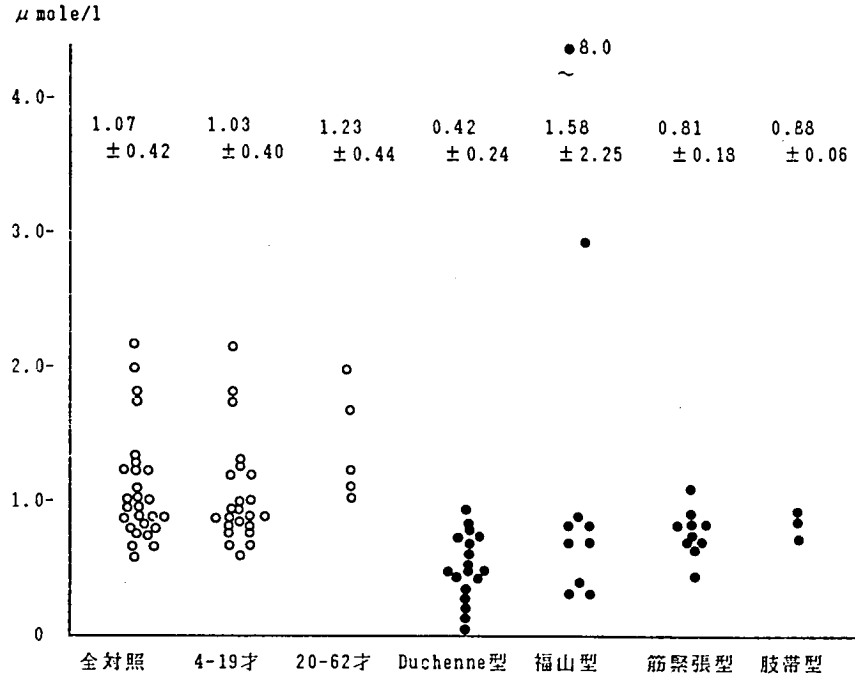
図1に示すごとく，正常対照者の血清又は血漿ピペコール酸値は 1.07±0.42 μmole/l であった。患者群では Duchenne 型筋ジストロフィー症が 0.42±0.24 μmol/l と極めて低値を示し $p<0.001$ の有意を認めた。その他のジストロフィー症では筋緊張性ジストロフィー症が 0.81 ± 0.18，福山型筋ジストロフィー症が 1.58 ± 2.25，肢帯型筋ジストロフィー症が 0.90±0.05の値を示した。極めて低値を示したDuchenne 型筋ジストロフィー症の患者を外来および入院患者別に，又年令（進行度）別に分けて検討したが，表2に示すごとく相関性は認められなかった。

考　察

血中ピペコール酸はリジンよりの代謝産物であり，いくつかの疾患で高値を示すことが知られている。Zellweger 症候群はその代表疾患であり，血中ピペコール酸の高値，極長鎖脂肪酸

表2　Duchenne 型筋ジストロフィー症の PA 値

	総数(名)	年令(才)	PA値 (μ mole/L)
病棟入院	11	13.0±5.2	0.44±0.12
外来通院	7	9.0±2.9	0.44±0.35
7－9才	9	8.0±1.2	0.41±0.25
10－19才	9	14.9±4.5	0.48±0.21



Each value (μmole/l) is the mean ± SD

図1 Pipecolic acid concentration

の異常，プラスマローゲンの異常低値が指摘されている。そこでプラスマローゲンの異常の指摘のある筋緊張型に焦点をおき血中のピペコール酸を測定したが異常高値は認めず，むしろ若干の低値を認めた。今回の結果よりは Zellweger 症候群と筋緊張性ジストロフィー症の異常代謝経路は異なるであろうとしかいえない。しかし初期の目的に反して，Duchenne 型筋ジストロフィー症に異常低値を認めた。その原因を知るため，患者を外来および入院別に，さらに年令（進行度）別に分けて検討したが，有意差は認められなかった。このことは Duchenne 型筋ジストロフィー症の血中ピペコール酸低値はその療育環境（栄養など）や疾患の進行性の関与は少ないということを意味していると思われる。今後はさらに症例を増やすとともに，血中ピペコール酸に影響を及ぼす因子等を検討していきたい。

筋萎縮性疾患における尿中遊離アミノ酸の検討

班　員　笠木重人
国立療養所松江病院小児科
研究協力者　安藤雅史，汐田まどか
国立療養所松江病院小児科
石井尚吾
鳥取大学脳神経小児科

目　的

種々の筋萎縮性疾患における尿中遊離アミノ酸分析について，既にいくらかの報告がなされている。尿中アミノ酸のうち 3-メチルヒスチジン（以下 3-MeH と略）は骨格筋の構成蛋白質に含まれるメチルアミノ酸のひとつであって，骨格筋構成蛋白の異化により血中に遊離しそのまま代謝を受けず，蛋白質合成へ再利用されることもなく，腎尿細管で再吸収されずそのまま尿中に排泄される。このことより，3-MeH は骨格筋の volume を推測する parameter として，あるいはクレアチニン当りの排泄量から骨格筋蛋白の異化の程度をうかがい知る parameter として，臨床応用が検討されている。

我々は昭和58年度に尿中 3-MeH 排泄量を筋の volume の parameter として筋原性及び神経原性の筋萎縮症において検討し報告した。その後同一対象群について経時的に約1年半検討したのでその結果を報告する。

対象と方法

当院入院中の以下の患者を対象とした。デュシャンヌ型筋ジストロフィー（以下 DMD と略），14名。福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD），7名。その他の筋原性疾患，3名。Werdnig-Hoffmann（W-H），4名。以上とは別に筋萎縮が著明でない麻痺性疾患として，家族性痙性対麻痺（FSP），2名をくわえた。合計30名。正常対照群として5～25才の男女各10名ずつ計20名につき検討した。観察期間は昭和58年8月から昭和60年2月までの1年半で，この間3～6カ月に一度の頻度で，24時間蓄尿を行ないその一部につきアミノ酸分析を行なった。尚，今回の研究においては厳密な食事制限は行なわず，比較的肉類等の少ない献立の日に採尿した。

アミノ酸分析は昭和58年度の報告と同様に実施した。研究期間中アミノ酸分析装置（日立835型）は常時 running しており，2週に1回の頻度でアミノ酸標準液を流し精度管理を行なっていた。

結　果

筋萎縮性疾患において障害の進行度を表現する為に現在既に日常臨床において応用されている生化学的 parameter として Creatine Phospho-Kinase（CPK）と24時間尿中クレアチニン排泄量がある。それらの値の変化を対象群においてまず検討し，図1・図2に示した。

CPK は DMD において障害度の進行とともに持続的に減少している。しかし CPK 上昇が著明でない筋原性疾患や，CPK が正常範囲である W-H では，CPK は進行程度の指標として期待出来ない。

24時間尿中クレアチニン排泄量は，筋萎縮性疾患において一般に障害早期より異常に低値となり，それ以後の障害程度進行をとらえにくくなっている。

図3に 3-MeH 排泄量の経過を示した。各症

例は観察期間中に3～5回測定を行なったが，この間とくに学童期の小児患者については著明な身体発育を示した症例があった為，体表面積当りに換算して1日3-MeH排泄量をあらわした。年令変化と 3-MeH 排泄量変化との関連につき検討した。正常対照群は全ての年令にわ

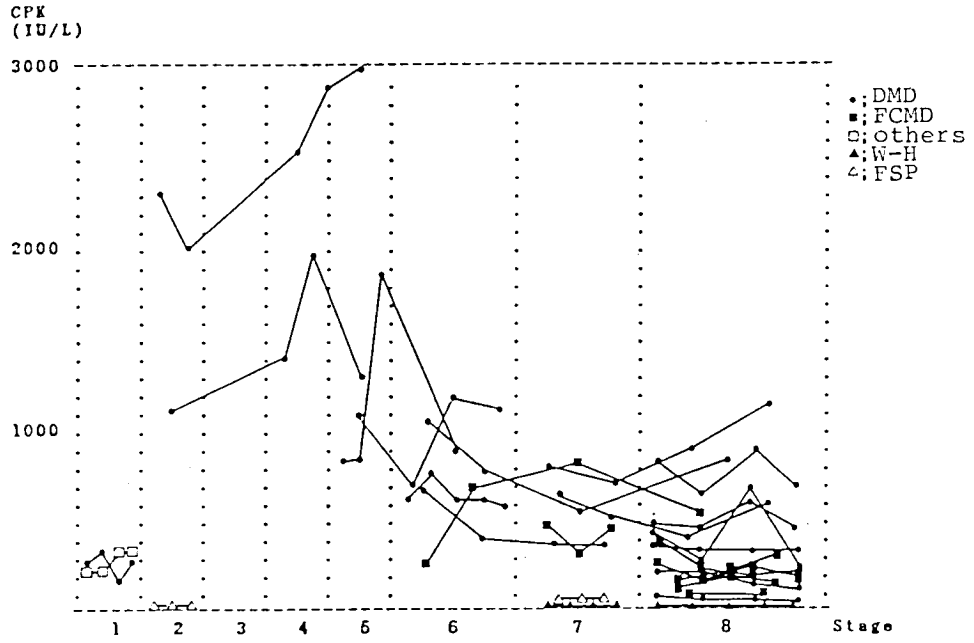


Fig. 1 Creatine Phosphokinase and Stage

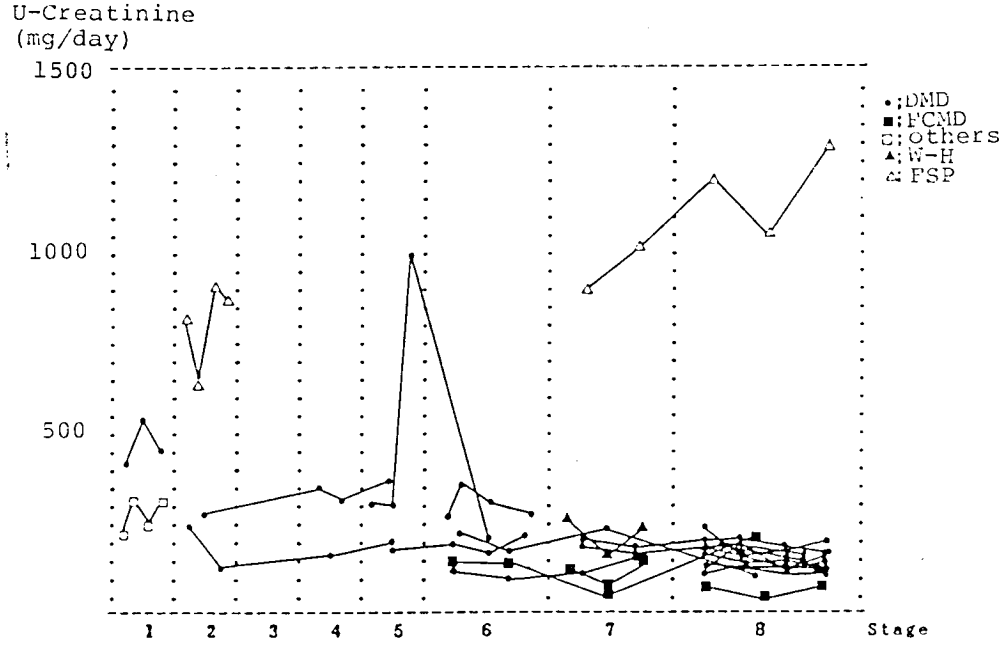


Fig. 2 Urinary Creatinine Excretion and Stage

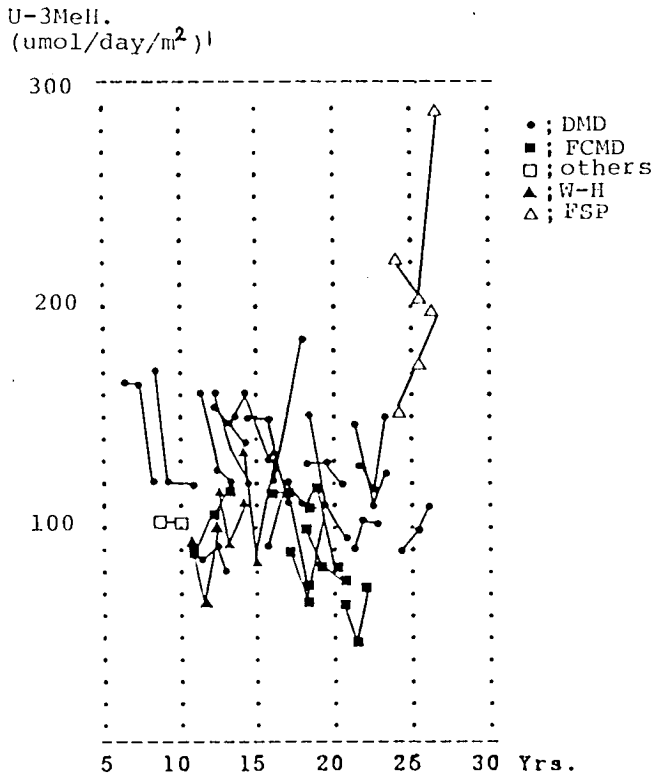


Fig. 3 Urinary 3-Methylhistidine Excretion and Age

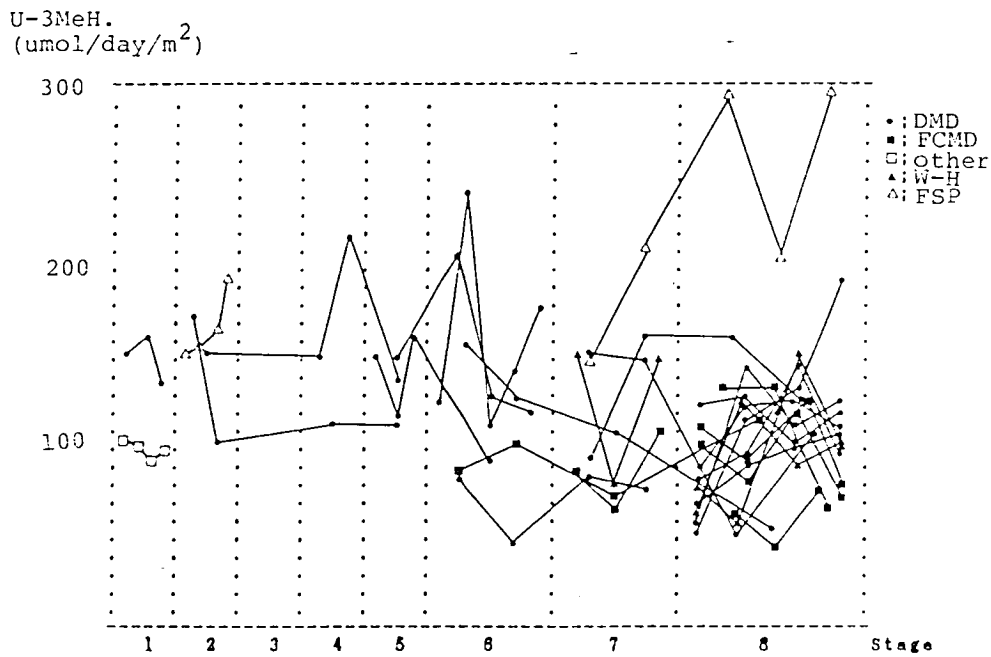


Fig. 4 Urinary 3-Methylhistidine Excretion and Stage

たり 200 μmol 前後の範囲で一定した値を示した。

対象群では，全体的な傾向として年令が増加するに伴なって 3-MeH は低下している。FSP のような筋萎縮を示さない麻痺性疾患においては低下しない。しかし，個々の症例をみると，3-MeH 排泄量の経時的変化は増減まちまちであった。

次に1年半の経過の中で運動機能障害が進行し，8段階分類においてより重症の stage に進んだ症例が10例あった。stage が進行しなかった症例を含め，8段階の機能障害度分類と 3-MeH 排泄量の関連を検討し図4にまとめた。DMD につき各 stage での 3-MeH 平均値を算出すると Stage 2〜4 までは 150 μmol. 前後で一定であるが，Stage 5〜8 の各々の平均値が，140.0, 131.5, 120.0, 107.3と徐々に低下している。3-MeH 排泄量が Stage 4 まで減少せず，その後徐々に減少して来るこのような pattern は昭和58年度の測定結果の報告と同様であり，そのことを更に経時的なデータにより裏付けたものである。個々の症例において特に障害度が変わるときに 3-MeH の低下があらわれないか仮説として考え検討したが，一部の症例をのぞき増減さまざまであった。FCMD 群や W-H 群では観察当初より障害度は Stage 7〜8 の重度群にはいっており，排泄量の変化は不明瞭となった。

考　按

今回種々の筋萎縮性疾患において24時間当り尿中 3-MeH 排泄量をみた。統計学的考按が不十分であるが，特に DMD において，運動機能障害の進行と共に 3-MeH 排泄量は減少した。しかし8段階分類法に準じて検討すると Stage 4 までは減少はあまり目立たず，機能障害が増悪し Stage 5 以降になると徐々に減少した。このことは機能障害が軽い段階では，身体発育の伸びと，筋蛋白の異化の亢進とによって，3-MeH 排泄量は減少せず，その後著明な筋の volume の減少によって排泄量が減少してくると考えた。このように，3-MeH は筋の volume を推測する指標になり得ると考えた。また今回は検討しなかったが，クレアチニン当量による 3-MeH 排泄量の経過をみることにより，筋蛋白の異化の亢進状態をみる parameter として，どのような変化をしていくか検討してみたい。

次に，個々の症例に着目した場合，特に障害度が観察期間中に進行し増悪した症例において明瞭な経時的な低下傾向が予想したようには認められなかった。この原因のひとつに食事の問題があろう。我々は動物性蛋白摂取の比較的少ない献立の日に24時間蓄尿を試みた。しかし 3-MeH 尿中排泄量の絶対量が少ないだけに少量の肉食によっても測定値が影響を受けると考えた。

以上，骨格筋由来と考えられる 3-MeH や他のメチルアミノ酸の分析を行ない検討することによって，筋の volume や筋の異化の程度を推測することが可能になると考える。それらは今後治験が活発になると予想される治療薬の効果判定の生化学的 parameter として応用出来るのではないかと考え，更に検討していきたい。

文　献

1) Long C. L., Haververg L. N. et al: Metabolism of 3-Methylhistidine in Man. Metabolism, **24**; 929, 1975

2) Mckeran R. O., Halliday D. et al: Increased myofibllar protain catabolism in Duchenne muscular dystrophy measured by 3-methylhistidine excretion in the urine. J. N. Neuros. Psych., **40**; 979, 1977

3) Griggs R. C. Moxley R. T. et al: 3-Methylhistidine excretion in myotonic dystrophy. Neurology, **30**; 1262, 1980

4) 井上良一：神経原性および筋原性筋萎縮を伴う疾患における蛋白代謝．臨床神経，**20**; 510, 1980

5) 溝渕睦彦：筋ジストロフィーマウスの筋蛋白代謝 ―メチルアミノ酸を指標として―．臨床神経，**23**; 436, 1983

6) 藤野道友，石井尚吾，笠木重人，竹下研三：PMD における遊離アミノ酸分析の検討．（厚）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，p. 403, 1984

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における脂質過酸化とその消去機構の変動について

―― 赤血球膜及び血漿中過酸化脂質, coenzyme Q_{10} 及び α-tocopherol の測定 ――

班　員　亀尾　等
国立療養所原病院
研究協力者　三好和雄, 升田慶三
国立療養所原病院
川崎　尚
広島大学生化学第一

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下, DMD と略す）の筋組織において, 過酸化脂質の上昇と活性酸素関連諸酵素の活性の上昇および coenzyme Q_{10} の低下が知られている。coenzyme Q_{10} については血清濃度も低下していると報告されている。また, α-tocopherol と coenzyme Q_{10} には抗酸化作用および生体膜構造維持に関与していることが知られている。

一方, DMD の赤血球が浸透圧に対して脆弱性を示すことが知られている。我々は, これに関連して, 赤血球において過酸化脂質の上昇と α-tocopherol と coenzyme Q_{10} の低下があり, 脂質が過酸化され, 生体膜障害が生じているのではないかと推定し, 赤血球膜における内在性 α-tocopherol と coenzyme Q_{10} および過酸化脂質を, また赤血球の catalase と glutathione reductase 活性を測定したが, DMD 群と対照群で有意差は認められなかった。

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下, DMD と略す）の原因については, 神経説, 血管説及び筋原説（特に膜異常説）がある[1]。現時点では, aldolase の遊出, 電子顕微鏡による所見より, 局所的に断裂している筋細胞膜の存在[2], 変性筋細胞への Ca の蓄積などより, 膜異常説が有力である[1]。筋細胞以外の赤血球膜についても異常があるのではないかと考えられ, 浸透圧に対する脆弱性[3], 細胞膜のリン脂質の構成成分の組成の異常[4], ouabain により Na, K-ATPase が抑制されないこと[5] などが報告されている。

他方, 筋細胞の変性過程に細胞毒性の強い活性酸素の関与により, 脂質が過酸化され, 生体膜障害が生じることを示唆する報告[6,7] がある。さらに, DMD の筋肉中の coenzyme Q_{10}（以下, Co Q_{10} と略す）が低いとの報告[8] と血清においても Co Q_{10} が低下しているとの報告[9] がある。Co Q_{10} 及び α-tocopherol（以下, α-Toc と略す）には抗酸化作用および生体膜構造維持に関与していることが知られている[10,11]。

そこで, 我々は, DMD の赤血球膜においても, CoQ_{10} と α-Toc が低下しているのではないかと推定し, これらの低下と, 赤血球の浸透圧に対する脆弱性との関連を検討する目的で, 内在性 CoQ_{10} と α-Toc 及び過酸化脂質を測定した。また, 活性酸素関連諸酵素のう

ち，catalase と glutathione reductase についても検討した。

方　法

10歳前後の DMD と同年代の健康男子各々5例を対象とした。採血は早期空腹時に行い，血漿分離後，Hanahan ら[18] の方法に基づき，等張の Tris buffer (pH 7.6) にて赤血球を3回洗浄後，20 mOsM の Tris buffer (pH 7.6) にて溶血させ，その後3回洗浄して，赤血球ゴーストを作製した。血漿と赤血球ゴーストの CoQ_{10} と α-Toc は，Ikenoya ら[12] の方法に従い，HPLC を用い測定した。過酸化脂質は，赤血球ゴーストについては真杉・中村法[13]で，血漿は八木法[14]で，thiobarbituric acid-reactive products として malon dialdehyde (MDA) をスタンダードとして蛍光測定した。赤血球の catalase は，3回生理食塩水で洗浄後，蒸留水で溶血させ，Cohen ら[15] の方法に従い，残存した過酸化水素を過マンガン酸カリウムと反応させ，残った過マンガン酸カリウムを分光光学的に測定し，消費された過酸化水素量を求めた。Glutathione reductase は，EGR キット（東京田辺）を用いた。赤血球ゴーストの蛋白量は Lowry法[16] により測定した。

結　果

血漿の Co Q_{10} は，コントロール群 0.46±0.08 μg/ml に比べ，DMD 群は0.34±0.06 μg/ml と有意に ($p<0.05$) 低かったが，過酸化脂質及び α-Toc については両群の間に有意差を認めなかった (Table 1)。赤血球のゴーストについては，過酸化脂質，α-Toc 及び CoQ_{10} ともに，両群の間に有意差は認められなかった (Table 2)。赤血球の catalase 及び glutathione reductase 活性についても，両群の間に有意差を認めなかった (Table 3, 4)。

考　察

DMD の赤血球の膜化異常があるか否かについては，いまだ結論がでていない[1]。異常があると報告されているものに，浸透圧に対する脆弱性がある[3]。しかし，この原因については余り検討されていない。筋肉及び血清中の CoQ_{10} が DMD で低下している[8,9] ことより，赤血球膜においても，CoQ_{10} の含有量が低下して

Table 1 The level of malondialdehyde and the concentration of α-tocopherol and coenzyme Q_{10} in plasma

	malondialdehyde (nmol/ml)	α-tocopherol (μg/ml)	coenzyme Q_{10} (μg/ml)
control (n=5)	3.23±0.60	8.72±1.06	0.46±0.08
D M D (n=5)	3.54±0.60	7.95±1.86	0.34±0.06*

(mean±S. E.)　(* $p<0.05$)

Table 2 The level of malondialdehyde and the content of α-tocopherol and coenzyme Q_{10} in erythrocyte ghost

	malonldiahyde (nmol/mg protein)	α-tocopherol (ng/mg protein)	coenzyme Q_{10} (ng/mg protein)
control (n=5)	0.51±0.04	292.2±54.8	27.60±3.30
D M D (n=5)	0.50±0.04	264.9±31.2	24.69±4.45

(mean±S. E.)

Table 3 Catalase activities of erythrocyte lysate

	catalase activity (nmol/min/gHb)
control (n=5)	116±15
D M D (n=4)	125±21

(mean±S. E.)

Table 4 Glutathione reductase activities of erythrocyte lysate

	glutathione reductase activity (μmol/min/gHb)
control (n=4)	8.34±1.38
D M D (n=5)	9.39±1.39

(mean±S. E.)

いることが推定され，CoQ_{10} が生体膜構造維持に関与している[10]ことを考えると，これが，浸透圧に対する脆弱性と何らかの関係があるのではないかと考えられた。また，筋肉で報告されているように，赤血球においても活性酸素が関与し，脂質の過酸化による膜系の障害を生じて，浸透圧の脆弱性をひき起こすことも想定され，赤血球膜に含有される過酸化脂質及び抗酸化作用をもつとされる CoQ_{10} と α-Toc を測定した。しかし，赤血球膜においては，過酸化脂質，CoQ_{10} 及び α-Toc ともにコントロール群と DMD 群に有意差はなく，また，活性酸素関連諸酵素のうち，catalase 及び glutathione reductase 活性にも有意差を認めなかった。また，Burri ら[17] によると，赤血球の SOD 活性は DMD で低く，glutathione peroxidase 活性には有意差はないと述べている。しかし，SOD の低下についての意義については不明である。

従って，筋肉において報告されているような，脂質の過酸化の亢進はないと考えられる。赤血球の脆弱性については別な観点よりの検討が必要と思われる。

また，血漿 CoQ_{10} が低いことについての理由は現在不明である。この血漿中 CoQ_{10} の減少については，食事内容あるいは腸管よりの吸収等の栄養面での検討も必要と考える。

まとめ

1．赤血球膜において，過酸化脂質，CoQ_{10} 及び α-Toc の含量に有意差は認められなかった。

2．赤血球の catalase 及び glutathione reductase 活性にも有意差は認められなかった。

3．血漿においては，CoQ_{10} は有意に低下していたが，α-Toc 及び過酸化脂質には有意差を認めなかった。

文　献

1）杉田秀夫：進行性筋ジストロフィーの成因．日本医事新報，**3209**；3，1985

2）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

3）Fisher ER, Silvestri E et al: Increased erythrocytic osmotic fragility in pseudohypertrophic muscular dystrophy. JAMA, **236**; 955, 1976

4）Kolofoutis A, Jullien G et al: Erythrocyte phospholipids in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Chim. Acta, **74**; 85, 1977

5）Brown HD, Chattopadhyay SK et al: Erythrocyte abnormality in human myopathy. Science, **157**; 1577, 1967

6）Kar NC, Pearson CM: Catalase, superoxide dismutase, glutathione reductase and thiobarbituric acid-reactive products in normal and dystrophic human muscle. Clin. Chim. Acta, **94**; 277, 1979

7）水野美邦，大田恵子：ジストロフィー鶏発症早期における活性酸素関連諸酵素の異常について（第3報）．厚生省「筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究」昭和58年度研究報告書，53，1984

8）Folkers K, Littarru GP et al: Survey and new clinical studies on coenzyme Q in human muscular dystrophy. Inc J Vitam Nutr Res, **42**

(1); 139, 1972

9) 松尾宗祐，宇都宮俊徳ら：デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の心肺機能低下に対するユエンザイムQ10の抑制効果—第3報—．厚生省「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究」昭和59年度研究報告書：313, 1985

10) Katsikas H, Quinn PJ: The distribution of ubiquinone-10 in phospholipid bilayers. Eur. J. Biochem., **124**; 165, 1982

11) McCay PB, King MM: Its role as a biological free radical scavenger and its relation ship to the microsomal mixed-function oxidase system. in Vitamin E, ed by Machlin LJ, Marcel Dekker, New York 1980, p. 289

12) Ikenoya S, Takada M et al: Studies on reduced and oxidized Ubiquinones. I. Simultaneous determination of reduced and oxidized Ubiquinones in tissues and mitochondria by high performance liquid chromatography. Chem. Pharm. Bull., **29**(1); 158, 1981

13) 真杉文紀，中村哲也：Sodium dodecylsulphate 可溶化による肝チオバルビツール酸値とビタミンE，薬物によるその変動．ビタミン，**51**; 21, 1977

14) 八木國夫：過酸化脂質の測定．臨床検査，**23**; 115, 1979

15) Cohen G, Dembiec D et al: Measurement of catalase activity in tissue extracts. Anal. Biochem., **34**; 30, 1970

16) Lowry OH, Rosebrough NJ et al: protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol. Chem., **193**; 265, 1951

17) Burri BJ, Chan SG et al: Blood levels of peroxide dismutase and glutathione peroxidase in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Chim. Acta., **105**; 249, 1980

18) Hanahan DJ, Ekholm JE: The preparation of red cell ghosts (membranes) in Methods in enzymology, ed by Colowick SP et al. vol. 31. Acadimic Press Inc, London 1962, p. 168

筋ジストロフィー症における赤血球異常

班　員　松谷　功
国立療養所医王病院

研究協力者　本家一也
国立療養所医王病院・小児科

高井　弘，浅井謙治
国立療養所医王病院・検査科

要　旨

筋ジストロフィー症患者の赤血球について滲透圧脆弱性，自己溶血性，赤血球寿命を検討した。滲透圧脆弱性は食塩水濃度勾配を用いた赤血球抵抗試験により試べたが，Duchenne 型(DMD)，筋緊張性ジストロフィー（MyD）の赤血球は共に，有意（$p<0.005$）に脆弱性が亢進していた。自己溶血試験は，ヘパリン加血液及び脱線維血液についてグルコース無添加，添加での48時間 37°C 静置での溶血度で測定したが，DMD, MyD 共に自己溶血性が亢進しているとの結果は得られなかった。赤血球寿命については MyD 4名について ^{51}Cr 標識法により測定した。見かけの半寿命はそれぞれ20.1日，16.4日，13.0日，19.9日と正常28〜38日に比べ，4名共にかかなり短縮していた。

目　的

進行性筋ジストロフィー症の赤血球異常については，1967年 Brown ら[1] の報告以来，数多くの報告がある。その中で，形態[2]，滲透圧脆弱性[3] 等の物理的異常が明らかにされ，近年では細胞膜についての生化学的な異常を中心に検討がなされている。しかし，これら患者の赤血球が生理的にどのような特徴をもっているのかについての報告はみあたらない。本研究では，この点について自己溶血性，赤血球寿命を中心に検討した。

対象及び方法

1．赤血球の滲透圧脆弱性の検討

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）5名，筋緊張性ジストロフィー（以下 MyD）6名の赤血球について検討した。対象患者の平均年令は DMD 9.8才，MyD 50.3才で MyD の1名に軽度貧血がみられた。また，血清鉄は 50 mg/dl 以下の患者がそれぞれ1名に認められた（表1）。滲透圧脆弱性は Ribiére 法，すなわち，食塩水濃度勾配中での溶血開始点と溶血終了点を試べた。なお，正常成人5名の赤血球を対照とした。

表1　Clinical Features of the Patients in This Study

Diagnosis	Age(Yr)	RBC($\times 10^4$/mm^3)	Hb(g/dl)	Hct(%)	S-Fe(mg/dl)
DMD(n=5)	9.8(4-14)	490.4(455-515)	14.1(12.5-15.3)	41.2(36-46)	132(50-170)
MYD(N=6)	50.3(44-57)	399.7(320-440)	12.4(9.7-14.1)	37.8(30-42)	84.2(48-145)

Data are expressed as means (raange).

2．自己溶血性の検討

DMD 患者5名，MyD 患者5名のヘパリン加血液，あるいは脱線維血液について，グルコース無添加及び添加の条件で48時間 37°C 静置後の溶血度を測定した。なお，正常成人4名の血液を対照として用いた。

3．赤血球寿命の検討

MyD 患者4名について自家赤血球寿命を ^{51}Cr 標識法[4] により測定した。また，これら患者の網状赤血球数，血清ハプトグロビン，血清ビリルビンも測定した。

結　果

1．赤血球の滲透圧脆弱性

図1に示すように DMD 患者，MyD 患者の赤血球は共に対照に比べ高濃度の食塩水で溶血が始まり終了した。すなわち，これら患者の最小抵抗及び最大抵抗食塩水濃度は共に対照に比べ有意（$p<0.005$）に高値を示し，MyD でこの傾向が強かった（表2）。

2．自己溶血性

ヘパリン加血液を用いた自己溶血試験では DMD のグルコース無添加条件でやや溶血度の高い傾向がみられたが，対照と比べて有意差は得られなかった。MyD でも対照との差はみられなかった（図2）。また，DMD について脱線維血液についても調べたが，対照と差はなかった（図3）。

3．赤血球寿命

MyD 患者4名の赤血球の見かけの半寿命は，それぞれ，20.1日，16.4日，13.0日，19.9日と正常値28日～38日に比べ，かなり短縮していた。なお，これら患者の全例で間接ビリルビン値は正常，1例に血清ハプトグロビンの低値を認めた（表3）。

考　察

筋ジストロフィー症は細胞膜異常に基づく疾患と考えられており，赤血球についても種々の検討がなされている。以前より報告されている

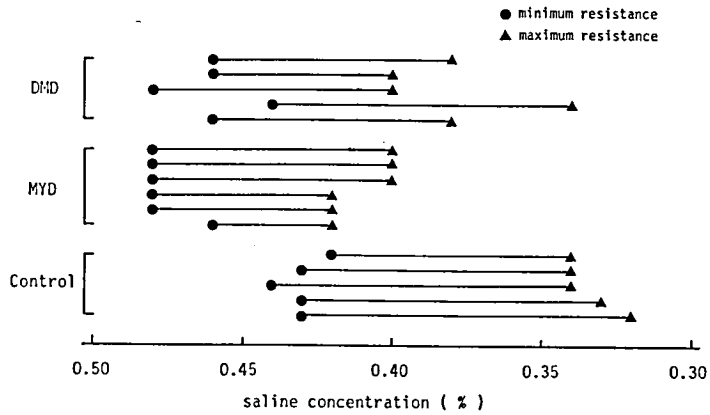


図1　Erythrocyte Osmotic Fragility

表2　Erythrocyte Osmotic Fragility

	saline concentration, %	
	minimum resistance	maximum resistance
DMD (N=5)	0.460±0.014*	0.380±0.024*
MYD (N=6)	0.477±0.008*	0.410±0.011*
Control (N=5)	0.430±0.007	0.334±0.009

Results are expressed mean±SD.
* $p<0.005$ for defferences from controls.

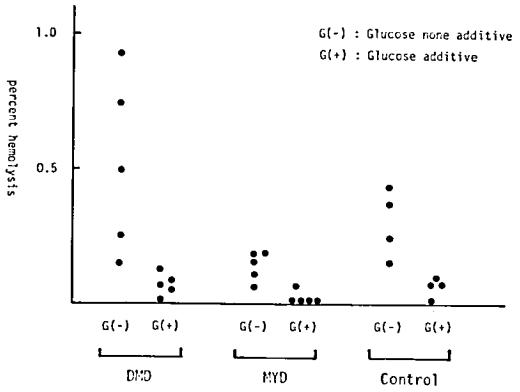


図2 Auto Hemolysis Test (48 hours) using Heparinized Blood

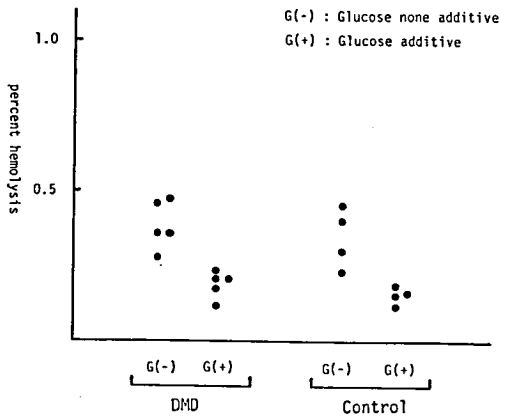


図3 Auto Hemolysis Test (48 hours) using Defibrinated Blood

表3 51-Cr RBC Survival Studies and Features of 4 Patients with MYD

Patient No.	T1/2 51-Cr (days)	RBC ($\times 10^4$/mm^3)	Hb (g/dl)	Hct (%)	Reticulo. (%)	S-Fe (mg/dl)	Haptoglobin (mg/dl)	I-Bil. (mg/dl)
1	20.1	409	14.1	41.8	7	145	145	0.77
2	16.4	320	9.7	30.1	7	48	160	0.18
3	13.0	437	13.8	40.7	6	95	113	0.33
4	19.9	440	13.5	41.1	10	84	57	0.26
normal range	28-38					70-180	100-200	0.2-0.8

T1/2 51-Cr : Apparent half survival time.

ように，本研究においても赤血球の滲透圧脆弱性は DMD, MyD 共に亢進しており，この傾向は新しい赤血球でも古い赤血球でも同様にみられると考えられた。赤血球の滲透圧脆弱性の亢進している疾患として代表的なものは遺伝性球状赤血球症であるが，この疾患も赤血球膜異常に基づくものと考えられている。現在，本症には Na^+ の透過性亢進や，解糖，リン脂質の代謝亢進などの異常が認められるものの，むしろ二次的変化とみなされており，一次的異常は膜蛋白にあると推察されている[5]。一方，DMD においても Rose ら[6]，吉岡等[7] により赤血球膜蛋白の異常が報告されており，筋ジストロフィー症の赤血球膜蛋白について，さらに検討していく必要がある。

自己溶血試験では DMD, MyD 患者の赤血球とも異常はみられなかったが，このことは赤血球細胞内エネルギー代謝には異常がないことを示唆していると考えられるが，今後 Ca^{++} 添加など条件を変えてさらに検討したい。

MyD 患者において赤血球寿命が，黄疸をきたす程ではないが，かなり短縮しており，赤血球回転が亢進しているものと考えられた。そして，これら患者赤血球の脆弱性がこの一つの要因と考えられた。一方，MyD 患者における胆石症の合併がよく知られているが，赤血球回転の亢進が一因になっている可能性も考えられた。最近，タウリン等の薬剤が MyD 患者に投与され，その有効性が論じられているが，これら薬剤の赤血球寿命への影響も検討していく必要があると思われた。

今回，DMD 患者では赤血球寿命を測定しなかったが，これら患者の赤血球の生理的特徴を調べていくためにも，今後検討したい。

まとめ

1）DMD, MyD 患者の赤血球は共に滲透圧脆弱性が亢進しており，とくに MyD でこの傾向が強くみられた。

2）DMD, MyD 患者の血液について自己溶血性を調べたが，DMD のヘパリン加血液で溶血度の高い傾向がみられたが有意差は得られなかった。また，MyD 患者血液についても自己溶血性の亢進はみられなかった。

3）MyD 患者4名について自家赤血球寿命を ^{51}Cr 標識法により測定した結果，4名全てで短縮していた。

文　献

1）Brown HD, Chattopadhyay SK et al: Erythrocyte abnormality in human myopathy. Science, **157**; 1577, 1967

2）Matheson DW, Howland JL: Erythrocyte Deformation in Human Muscular Dystrophy. Science, **184**; 165, 1974

3）Fisher ER, Vester ESJ et al: Increased Erythrocyte Osmotic Fragility in pseudohypertrophic Muscular Dystrophy. JAMA, **236**; 955, 1976

4）Necheles: J. Lab. & Glin. Med. **42**; 358, 1953

5）横山　雄：新小児科学大系，小児血液病学 I，中山書店，東京，1980, p. 229

6）Roses AD, Herbstreith B et al: Increased phosphrelated components of erythrocyte membrane sectrin band 2 with reference to Duchenne muscular dystrophy. J. Neurol. Sci., **30**; 167, 1976

7）吉岡三恵子：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の赤血球膜主要ポリペプチドの電気泳動による分析．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58年度研究報告書，p. 144, 1984

筋ジストロフィー症鶏骨格筋におけるカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素の検索

班　員　荒木淑郎
熊本大学第一内科
研究協力者　佐藤　宏
熊本大学第一内科
福永浩司，宮本英七
熊本大学第一薬理

要　旨

筋ジストロフィー鶏，対照鶏骨格筋においてカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素であるbキナーゼ，多様な機能をもつカルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素（MCPK）の活性並びにカルモデュリン量を測定した。

bキナーゼ活性は，基礎活性が筋ジストロフィー鶏骨格筋において有意に低下していたが，全活性では差がなかった。すなわち，筋ジストロフィー鶏骨格筋では，bキナーゼの酵素蛋白質に質的相違のあることが示唆された。

MCPK 活性，カルモデュリン量は，両者に有意差を認めなかった。

目　的

筋ジストロフィー症では，カルシウム調節機構の異常が指摘されているが，一方，細胞内カルシウム調節機構としてカルシウム（Ca^{2+}）・カルモデュリン（CaM）系の存在が知られている。昨年度，本班会議において我々は，筋ジストロフィー鶏骨格筋における Ca^{2+}-CaM 依存性蛋白質リン酸化酵素の一つであるミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）の活性を測定し，筋ジストロフィー鶏骨格筋では重量当りの蛋白量の減少にもかかわらず MLCK 活性は上昇傾向にあることを報告した[1]。本年度は MLCK 以外の Ca^{2+}-CaM 依存性蛋白質リン酸化酵素であるホスホリラーゼbキナーゼ（bキナーゼ）並びに最近脳での研究が進んでいる，Multifunctional CaM dependent protein kinase（MCPK）[2,3] の活性を測定し，同時に CaM 量の定量も行い若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は，筋ジストロフィー鶏（line 413），対照鶏（line 412），各5羽。週齢は8～10週齢のものを用いた。方法は，図1に示す様に鶏骨格筋（浅胸筋）を約20gとり，5倍量の0.25Mショ糖溶液にてホモジナイズ後，遠沈し，上清は−20°C に保存し，bキナーゼ活性測定並びに CaM 量を測定した。沈殿はさらに0.5％ Triton X-100 溶液にて可溶化し，遠沈後，溶出分画を CaM 親和性カラムにかけ MCPK を部分精製した。

bキナーゼ活性は，pH 7.5 と pH 8.5 の溶液の条件で，ホスホリラーゼbを基質とし，Ca^{2+}，CaM を加え，^{32}P でラベルした ATP を用い，incubation time 30分で測定した。MCPK の活性は基質として牛脳より精製した微小管蛋白を用い，同様に Ca^{2+}, CaM, ^{32}P でラベルした ATP の存在下で10分間 incubation 後，シンチレーションカウンターにて測定した。なお CaM 量は松井らの方法[4] により鶏砂嚢平滑筋ミオシン軽鎖キナーゼを用いた。

Meterials : Dystrophy chicken (Line 413)
Control chicken (Line 412)
Age : 8…10 weeks.

Methods : Chicken skeletal muscle (about 20g)
↓ homogenized with 5 vols of buffer : 0.25M sucrose, 20mMTris-HCL, pH 7.5, 2mM EDTA, 2mM EGTA, 1mM DFP
↓
Cenrtifuged 100,000g for 50min at 4°C

Supernatant
↓
Strored in 20°C
Assay for phosphorylase b Kinase
Assay for calmodulin

Pellet
↓ homogenized with buffer including 0.5% Triton X-100
↓
Centrifuged
↓
DEAE cellulose column
↓
Calmodulin affinity cloumn
↓
Assay for multifunctional CaM - dependent protein Kinase.

図1 Experimental procedures

表1 Phosphorylase B Kinase Activities in Chicken Skeletal Muscle

pH. 7.5	N	phosphorylase b kinase activities pmol/mg/min.
Control chicken	(4)	0.59±0.045
Dysrtophy chicken	(5)	0.26±0.01*
pH. 8.5	**N**	**pmol/mg/min.**
Control chicken	(4)	1.51±0.08
Dystrophy chicken	(5)	1.62±0.07**

* : $p<0.005$. ** : not significant
Values are means ± S. E.

結　果

bキナーゼ活性は，pH 7.5 の条件では，筋ジストロフィー鶏が 0.26±0.01 Pmol/mg/min，対照鶏で，0.59±0.045 Pmol/mg/min と筋ジストロフィー鶏が有意に低下していた。しかし，pH 8.5 の条件では，有意差はみられなかった。（表1）図2に，CaM 親和性カラム後の MCPK 活性を示した。上図が対照鶏，下図が筋ジストロフィー鶏，実線が Ca^{2+}，CaM 存在下，破線は CaM 非存在下である。MCPK の比活性をみると，対照鶏で 4.04±0.95 nmol/mg/min，筋ジストロフィー鶏で 4.09±0.72 nmol/mg/min と両者に有意差はみられなかった。（表2）CaM 量は，対照鶏，筋ジスト

表2 Multifunctional Calmodulin-Dependent Protein Kinase (MCPK) Activities in Chicken Skeletal Muscle

	N	nmol/mg/min.
Control chidken	(4)	4.04±0.95
Dystrophy chicken	(4)	4.09±0.72

Values are means±S. E.

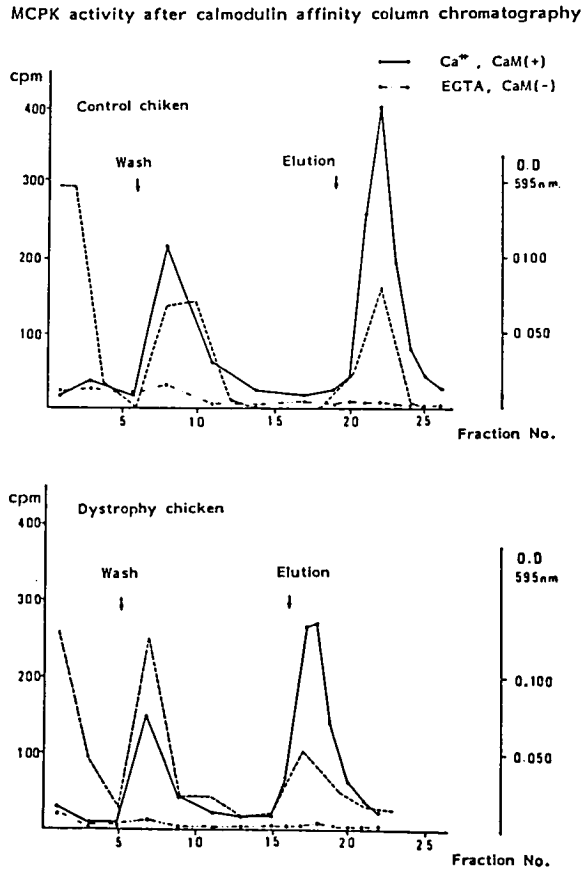


図2　MCPK activity after calmodulin affinity column chromatography

表3　Calmodulin Level of Cytosol Fraction from Chicken Skeletal Muscle

	N	μg/mg protein
Control chicken	(5)	0.68±0.08
Dystrophy chicken	(6)	0.60±0.16

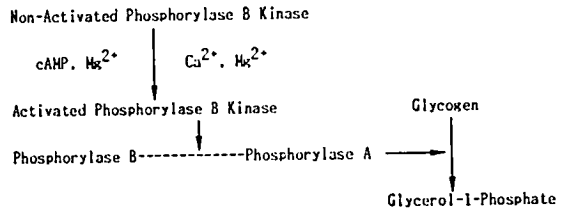
Values are means±S. E.

ロフィー鶏各々，0.68±0.08 μg/mg/protein 0.60±0.08 μg/mg/protein と両者に差はみられなかった。（表3）

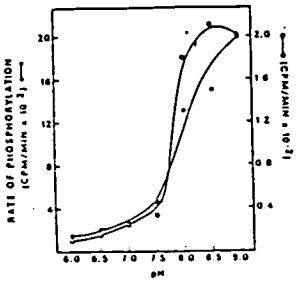
考　案

bキナーゼは，サイクリックAMP依存性蛋白質リン酸化酵素によるリン酸化及び Ca^{2+} 存在下での自己リン酸化により活性化され，活性化されたbキナーゼは，ホスホリラーゼbをaに転換し，glycogenolysis を制御している。bキナーゼのリン酸化（Ca^{2+} 存在下での自己リン酸化）の pH 依存性をみると，pH 8.5 付近で peak がみられる[5]。（図3）すなわち，pH 7.5 の条件下ではbキナーゼの基礎活性値を，pH 8.5 の条件下では全活性値をみていることになると考えられる。筋ジストロフィー鶏骨格筋において，pH 7.5 の条件ではbキナーゼ活性が低下し，pH 8.5 の条件では対照と差がなかったことは，筋ジストロフィー鶏骨格筋のbキナーゼの酵素蛋白質に質的相違の存在することを示唆する所見と考えられる。

最近，脳組織における Multifunctional Ca M dependent protein kinase[2,3] が注目され，



The pH Dependence of the Phosphorylation of Phosphorylase Kinase



(Wang et al. 1976)

図3 Phosphorylase B Kinase

同様の酵素が肝臓，心臓，骨格筋など諸臓器に存在していることが示されている[6]。今回，Ca^{2+}による細胞内調節に関与していると考えられる本酵素を筋ジストロフィー鶏骨格筋において部分精製し，活性を比較したが，対照鶏との間に差はみられなかった。

筋ジストロフィー症骨格筋におけるカルモデュリン量については，1983年 Klamut ら[7] が，Dystrophy hamster を用い検討し，対照との間に差がみられなかったことを報告しているが，今回，筋ジストロフィー鶏でのカルモデュリン量にも差はみられなかった。

文　献

1）荒木淑郎，佐藤　宏他：筋ジストロフィー症骨格筋におけるカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素の検索．厚生省「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究」昭和59年度報告書，p. 219-222, 1984

2）Fukunaga K, Yamamoto H et al: Purification and characterization of a Ca^{2+} -Calmodulin-Dependent Protein Kinase from Rat Brain. J. Neurochem, **39**; 1607-1617, 1982

3）Fukunaga K, Yamamoto H et al: Multiple specificities of Brain Ca^{2+} and Calmodulin-Dependent Protein Kinase for substrate. Life Sci, **30**; 2019-2024, 1982

4）Matsui K, Higashi K et al: Hormone treatments and pregnancy alter myosin light chain kinase and calmodulin levels in rabbit myometrium. J. Endocr, **97**; 11-19, 1983

5）Wang J. H, Stull, J. T et al: A study on the Autoactivation of Rabbit Muscle phosphorylase kinase. J. Biol. Chem, **15**; 4521-4527, 1976

6）宮本英七：環状ヌクレチオドとカルシウムの作用調節機構．蛋白質・核酸・酵素，**29**; 1279-1285, 1984

7）Klamut H, J., Lin C. H et al: Calmodulin content and Ca^{2+} Activated Protease Activity in Dystropic hamster muscles. Muscle & Nerve, **6**; 436-441, 1983

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

―― ラット骨格筋中のタウリン動態に及ぼす神経刺激の効果 ――

班　員　谷　淳吉
国立療養所東高知病院

研究協力者　姜　進
国立療養所刀根山病院

岩田平太郎，馬場明道
金　奉基
大阪大学薬学部

要　旨

ラット extensor digitorum longus (EDL) 筋において支配神経によりタウリンの取込みが調節されている可能性が示唆されたので，今回筋のタウリン含量及び取込みに及ぼす神経電気刺激の効果を検討した。急性高頻度刺激によりEDL 筋，soleus (SL) 筋及び gastrocnemius (GC) 筋の3つとも投与後15～60分で30%前後の取込み増加を示し，急性低頻度刺激ではEDL 及び GC 筋では12%，SL 筋では20%の取込み増加がみられた。慢性低頻度刺激により，1週間後では3筋とも有意な変化は認められなかったが，2週間後に EDL 筋で45%の有意なタウリン含量増加がみられ，4週間後ではEDL 及び GC 筋において有意な増加がみられた。慢性高頻度刺激により，1週間後で筋重量に変化は認められなかったが，EDL 筋におけるタウリン含量は有意に増加した。

目　的

タウリンは骨格筋に高濃度存在するアミノ酸で生化学的，電気生理学的に骨格筋の機能に影響を与える。電気生理学的には骨格筋を過分極させ活動電位の持続を減少させる[1]。又，摘出骨格筋の刺激に対する応答も抑制する[2]。一方，生化学的には他の組織で立証されているように，筋小胞体のカルシウム取込みを増強する作用が知られている[3]。このようにこれらの知見は骨格筋においてタウリンが何らかの機能的役割をもつことを示唆しているが，骨格筋におけるその動態についても不明の点が多い。

骨格筋の病態とタウリンとの関連については，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，グリシンの尿中排泄が増加し，筋タウリン含量が低下することがみとめられている[5,6]。すでに我々は筋ジストロフィー症の病態と含硫アミノ酸代謝の関連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，その骨格筋中の含量が減少することならびに取込み能が増加することなどを明らかにしてきた。また，ラット骨格筋中のいくつかのアミノ酸のなかでタウリンのみが除神経によって著明に増加すること[7]，更に，骨格筋，特に白筋において支配神経によりタウリンの取込みが調節されている可能性を示した[8]。

一方，神経の慢性的な電気刺激により，その支配筋の生理，生化学的性質が変化することが知られている。そこで本研究において神経による筋タウリン動態の調節機構を知る目的で，筋のタウリン取込み及び含量に及ぼす神経刺激の効果を検討した。

方　法

急性刺激：SD 系雄性ラットの4週齢のものをウレタン麻酔（1.2 g/kg i. p.）下，気管にカニューレを通し人工呼吸（90回/分，0.5〜0.6 ml/回）させながら左側坐骨神経を露出させ，白金電極により高及び低頻度に分けて電気刺激しながらラットの頸静脈に〔^{14}C〕-タウリン（25 μCi/kg）を投与後，経時的に筋を採り筋重量を秤量後その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。高頻度刺激：50 Hz，1 msec duration，3 sec ごとに 60 msec のトレインパルス。低頻度刺激：10 Hz，1 msec duration，3 sec ごとに 300 msec のトレインパルス。尚電圧は，最大収縮が得られる値を用いた。慢性刺激：pentobarbital. Na 麻酔（40 mg/kg i. p.）下にテフロン被膜のステンレス線を左側の坐骨神経にゆるく接触するように植え込み，線は皮下を通して背の上部に歯科用セメントで皮膚に固定したミニソケットに連結した。ラットは 6×6×17 cm の箱に入れ，プラグの線をかみ切らない程度に身動きできる状態にし，電極を植え込んだ翌日から電気刺激を行った。条件：10—18時，週6日間。赤筋パターンには 10 Hz 0.2 msec duration を 3 sec ごとに 1 sec ずつ。白筋パターンには 100 Hz，0.2 msec duration を 3 sec ごとに 1 sec ずつ。刺激電圧は可変抵抗により動物5匹が同時に不快感を示さない最大を用い，毎日調整した。

タウリン含量は，全ての実験において最後の刺激を与えた1時間後に筋を採取し，高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

結　果

骨格筋は生理学的に白筋，赤筋とに分類される。そこで白筋である EDL 筋，赤筋である SL 筋，中間タイプの GC 筋を用いて電気刺激によるタウリンの動態について検討した。急性高頻度刺激により EDL，SL，GC とも〔^{14}C〕-タウリン投与後 15〜60 分において30%前後の取込み増加を示した（図1）。この増加は d-ツボクラリン前処置によって抑制された。急性低頻度刺激によっても EDL 筋，GC 筋で12%，SL 筋で20%の取込み増加がみられた。次に慢性低頻度刺激によるタウリン含量の変化を検討した（図2）。1週間後では3筋とも有意な差を示さなかったが，2週間後には EDL 筋で45%の増加がみられた。又4週間後では EDL 筋と GC 筋で有意な増加がみられた。慢性高頻度刺激を行った場合，1週間後で筋重量に対しては有意な変化が認められなかったが，EDL 筋で有意なタウリン含量の増加がみられた。

考　察

骨格筋に白筋・赤筋の2つの型が存在し，生理学的にも生化学的にも異なった側面を有していることは周知のことである。神経支配が筋型の分化において重要な因子となっており，除神

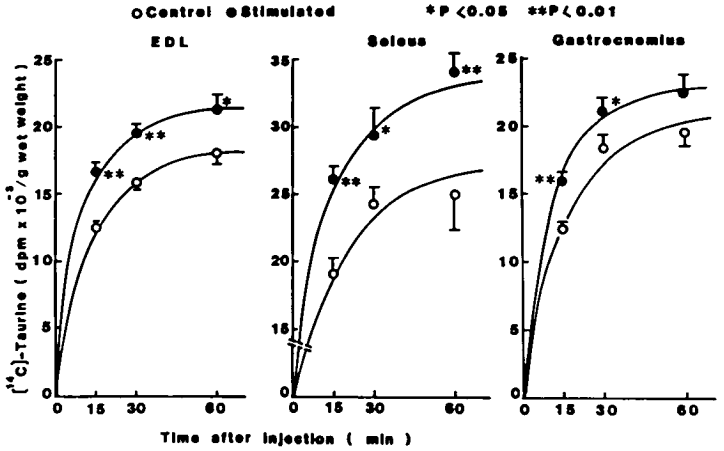


図1 急性電気刺激による骨格筋への〔^{14}C〕タウリンの取込み

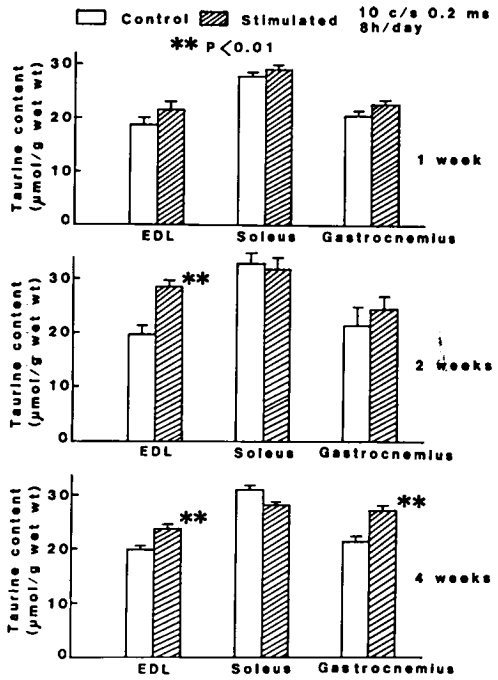


図2　慢性電気刺激による骨格筋タウリン含量の変化

経が骨格筋の部分的な"脱分化"をおこすことも知られている[9]。骨格筋とタウリンの動態をこの観点から述べると，白筋ではその取込み活性，プール共に赤筋に比べて著明に低いこと，更に除神経により各々の値が赤筋レベルに近づくという"脱分化"が生じると言える。

今回，電気刺激による骨格筋へのタウリンの取込みを検討したが，急性電気刺激においてはEDL 筋，SL 筋ともそのタウリン取込み活性が増加し，しかもそれは刺激の頻度に依存していなかった。又，この急性電気刺激の効果はd-ツボクラリン前処置により消失した。これらのことより，急性電気刺激による取込み増加は筋の収縮に依存した非特異的なものであると言える。一方，慢性電気刺激の効果についてその低頻度刺激についてはEDL 筋で長期間の刺激によりタウリン含量の増加がみられた。このことは，EDL 筋の支配神経を赤筋の支配神経の刺激頻度で長時間刺激することにより，部分的な筋の脱分化がタウリン動態においても生じた結果であると考えられる。しかしながら，逆に慢性高頻度刺激においてもEDL 筋で同様の変化がみられたことは上述の推論に矛盾する。これらの点については，慢性の高頻度ならびに低頻度刺激によりどの程度の筋の脱分化が生じるかを明確にする必要がある。

骨格筋のタウリン動態に関する以前の知見[7,8]を考えあわせると，その神経性調節について，白筋のみにみられる長期的抑制作用と，短期的な筋収縮による非特異的促進作用の2つがあると推論される。

文　献

1) Gruener R, Bryand H: Excitability modulation by taurine: Action of axon membrane permeabilities. J. Pharmacol. Exp. Ther., **194**; 514, 1979

2) Lehman A, Hamberger A: Inhibition of cholinergic response by taurine in frog isolated skeletal muscle. J. Pharm. Pharmac., **36**; 59, 1984

3) Huxtable R, Bressler R: Effect of taurine on a muscle intracellular membrane. Biochim. Biophys. Acta, **323**; 573, 1973

4) Wilson BW, Peterson DW, Lilyblade AL: Free amino acids of developing skeletal musculature of normal and genetically dystrophic chickens. Proc. Soc. Exp. Bio. 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) Iwata H, Baba A: Specific increase of taurine in denervated skeletal muscle. in Teurine biological actions and clinical perspectives, ed by Oja SS, Ahtee L, Kontro P, Paasonen MK, Alan R. Liss Inc. New York 1985, p. 397

8) 谷　淳吉，姜　進，岩田平太郎，馬場明道，金奉基：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EDL 筋における除神経によるタウリンの増加機作，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年度報告書，p. 216, 1985

9) Margreth A. Salviati G, Ki Mauro S, Truati G: Early biochemical consequences of denervation in fast and slow skeletal muscles and their relationship to neural control over muscle differentiation. Biochem. J., **126**; 1099, 1972

筋ジストロフィー患者血中のCK結合性免疫グロブリン

班　員　高橋桂一
国立療養所兵庫中央病院
研究協力者　戸沢辰雄，林　景子
兵庫医科大学中検

要　旨

筋ジストロフィー症と CK 結合性免疫グロブリン（CK-Ig）の関連性を明白にするため，61例の筋ジストロフィー患者の CK-Ig を免疫学的な方法で検出し，その成績を一般疾患患者群と健常者群での成績と比較検討した。44%（27例）の患者に CK-Ig を検出した。CK-Ig のクラスは23例が IgA，3例が IgA+G，1例が IgG であった。他の2群での成績との対比から筋ジストロフィー症での CK-Ig の検出率は著しく高く，CK-Ig のクラスは IgA に著しく偏っていることが判明した。CK-Ig は筋ジストロフィーの病型とは関係なく検出されたが，若年患者ほど高頻度に検出された。

検出例の総 CK 活性は非検出例のそれよりも高値（$p<0.05$）であった。ゲルろ過法で全検出例に CK・CK-Ig 複合体による高分子化 CK を認めたが，これらの CK. IgA, CK・IgA+G 複合体の形成は他疾患でもみられることから，高 CK 活性に伴う非特異現象と推定した。

はじめに

血中酵素が免疫グロブリンと結合し複合体として流血中に存在する現象は，現在までに LDH, amylase, ALP, CK, AST (GOT), ALT (GPT), AcP, LAP でしられている。

CK 結合性免疫グロブリンは1978年に金光ら[1]により発見された。1982年に CK 結合性免疫グロブリン検出例が五味[2]により全国集計され，その過半数例が悪性新生物患者であったことから，CK 結合性免疫グロブリンは悪性新生物との関連から注目された。しかし，池田[3]らにより筋ジストロフィー症の多数の CK 結合性免疫グロブリン例が報告された。そして，林ら[4]，板垣・西谷[5]により筋ジストロフィー患者で高率にこれが検出されることが確認された。また，林ら[6]により一般疾患患者のスクリーニング調査から CK 結合性免疫グロブリンに疾患特異性が乏しいことも判明した。

今回，筋ジストロフィー症と CK 結合性免疫グロブリンの関連性を明白にする目的で，筋ジストロフィー患者61例を含む72例の神経・筋疾患患者の CK 結合性免疫グロブリンを検索し，その成績を18,345例の大学病院の一般疾患の外来・入院患者と1,590名の大学・病院教職員の健常者での成績と比較検討した。

方　法

CK 結合性免疫グロブリンの検出とそのクラス，タイプの同定は酵素免疫電気泳動法[7]，酵素免疫電気向流法[8]，酵素免疫混合法[9]で行った。CK・免疫グロブリン複合体の検出は Sephadex G-200（ファルマシア社）カラムゲルろ過法で行った。CK 活性染色試薬はイアトロセット CPK-S（ヤトロン社）を使用した。抗血清は抗 γ, α, μ, κ, λ 鎖抗体（DAKO 社）を用いた。

成　績

1．一般疾患患者群および健常者群における CK 結合性免疫グロブリンの成績

出現頻度は一般疾患患者群で0.39%（71例），

健常者群で0.38%（6例）であった。年令別頻度は10才代の高頻度を除くと年令とともに増加した（Fig. 1)。CK 結合性免疫グロブリンのクラスは一般疾患患者群では54%，健常者群では全例がG，タイプは夫々52%，50%が κ＋λ であった（Table 1)。CK 結合性免疫グロブリン例の国際疾別分類による疾患群別の例数は多い順に循環器系疾患，新生物，ついで消化器系疾患と筋・骨格・結合織疾患であった。疾患群別の CK 結合性免疫グロブリンのクラス頻度は循環器疾患だけが IgA 例が IgG 例よりも多かった（Fig. 2)。免疫グロブリンのクラスと総 CK 活性（IU/L）の関係では，総 CK 活性（平均±標準偏差）は IgG＋A 例が 1631±1033 で最も高く，ついで IgA 例が 893±631，IgG 例は 49±36 であった。IgG＋A 例と IgA 例の活性間に $p<0.05$ の有意差が，両例と IgG 例の活性間には夫々 $p<0.001$ の有意差があった。

2．筋ジストロフィー症患者における CK 結

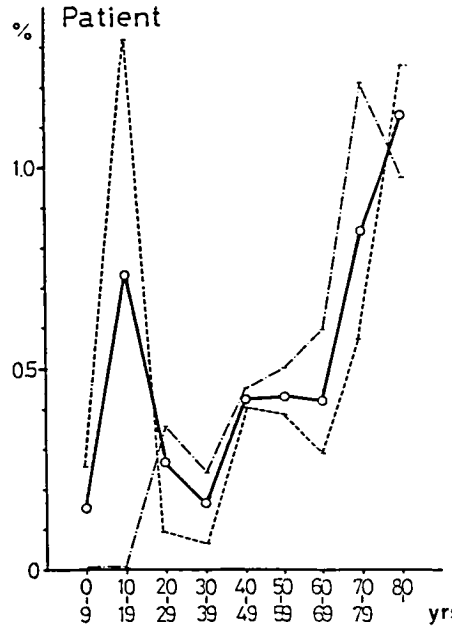


Fig. 1 一般疾患患者群における CK 結合性免疫グロブリンの年令別検出頻度.
- -：男性例，—·：女性例，—：全例

Table 1 筋ジストロフィー患者，一般疾患患者と健常者における CK 結合性免疫グロブリンのクラスとタイプ別頻度

Muscular dystrophy

	κ	λ	κ & λ	Total
IgG	0	0	1(4%)	1(4%)
IgA	4(14%)	2(7%)	17(63%)	23(85%)
IgG & IgA	0	0	3(11%)	3(11%)
Total	4(14%)	2(7%)	21(78%)	27(100%)

Miscellaneous diseases in the general hospital

	κ	λ	κ & λ	Total
IgG	17(24%)	12(17%)	9(13%)	38(54%)
IgA	4 (6%)	1(1%)	18(25%)	23(32%)
IgG & IgA	0	0	10(14%)	10(14%)
Total	21(30%)	13(18%)	37(52%)	71(100%)

Healthy (Hospital staff)

	κ	λ	κ & λ	Total
IgG	1(17%)	2(33%)	3(50%)	6(100%)
IgA	0	0	0	0
IgG & IgA	0	0	0	0
Total	1(17%)	2(33%)	3(50%)	6(100%)

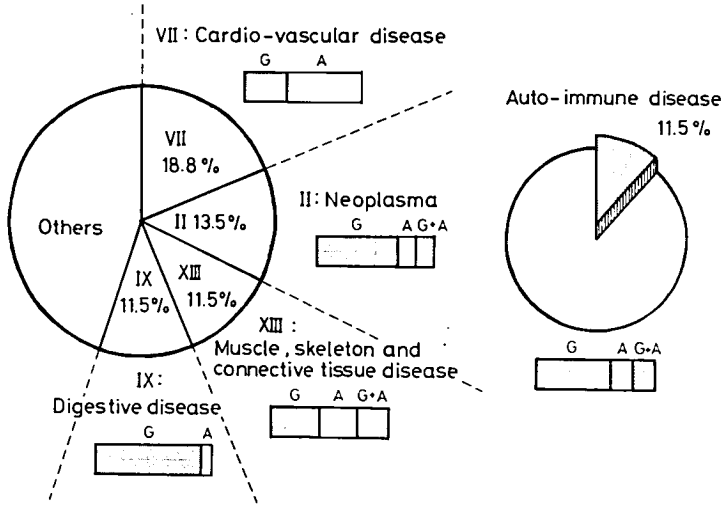


Fig. 2 一般疾患患者群における CK 結合性免疫グロブリン検出例の疾患と疾患別 CK 結合性免疫グロブリンのクラス分布.

Table 2 筋ジストロフィー患者と対照筋神経疾患患者における CK 結合性免疫グロブリンの検出成績

	(Incidence of CK-Igs)
Muscular dystrophy	
Duchenne type	(24/52)
Limb-girdle type	(2/3)
Quadriceps type	(1/1)
Fascio-scapulo-humeral type	(0/2)
Becker type	(0/1)
Myotonic dystrophy	(0/2)
Control diseases	
Spinal progressive muscular atrophy	(0/6)
Friedreich disease	(0/1)
Glycogen Storage disease III	(1/1)
Myopathy with Vit.D deficiency	(0/1)
Polymyositis	(0/1)
Cardiomyopathy	(0/1)

合性免疫グロブリンの成績

1）病型と検出頻度

筋ジストロフィー患者全例では44%（27例）の出現頻度であった。そして検出例は全例男性であった。病型別患者数と検出例数を表示した(Table 2)。この成績では FSH 型，Becker 型と Myotonic dystrophy に検出例はなかったが，一般疾患患者群の中に Myotonic dystrophy の IgA 例が1例含まれ，後日追加検索した FSH 型の1例が IgG+A であったことから，病型にかかわらず CK 結合性免疫グロブリンは検出されると考えた。対照の神経・筋疾患患者の検出例は1例だけであった。

2）年令別検出頻度

5～9才の100%を最高に一般疾患患者群とは逆に年令が進むにつれ低下した。対照の神経・筋疾患患者では少くとも若年令ほど高頻度である成績はえられなかった（Fig. 3)。

3）CK 結合性免疫グロブリンのクラス，タイプ

検出法により同定結果が違う例があったが(Table 3)，信頼性が最も高い免疫混合法（IP

Table 3 筋ジストロフィー患者の CK 結合性免疫グロブリンの検出法別の検出成績と総血清 CK 活性

Case	Age	Type of PMD	CK activity (IU/L)	CK linked immunoglobulin by IPR	ES	IEP	Molecular size of CK-Ig complex
Ta	6	D	2923	GA-κλ	GA-κλ	GA-κλ	G-M
HK	7	D	1596	GA-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
Kn	9	D	2473	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
MK	9	D	2095	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
KK	9	D	2637	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
Tr	9	D	2810	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
TK	9	D	1880	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
Om	9	D	2099	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
Me	10	D	3094	GA-κλ	GA-κλ	GA-κλ	G-M
Uy	10	D	2236	A-κλ	A-κλ	A-κ	G-M
Tn	12	D	1781	A-κλ	A-κλ	A-	G-M
Sh	12	D	2490	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
Ft	12	D	2409	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
My	12	D	1129	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
Am	12	D	1723	A-κ	A-κλ	A-κλ	G-M
NK	12	D	2050	A-κλ	A-λ	A-κλ	G-M
Mt	13	D	1169	A-κλ	A-κλ	A	G-M
Ky	13	D	1776	A-κ	A-κλ	A-κλ	G-M
Im	15	D	986	A-κ	A-κλ	A-κλ	G-M
Hm	18	D	539	A-κλ	A-κλ	A-κ	G-M
TK	19	D	423	A-λ	A-λ	A-	G-M
Nm	19	D	836	G-κλ	GA-κλ	GA-κλ	G-M
FK	22	D	424	A-κλ	A-κλ	A-λ	G-M
Tt	23	Q	502	A-κ	A-κλ	A-κ	G-M
Fa	27	D	874	A-λ	A-λ	A	G-M
Oy	45	L	1646	A-κλ	A-κλ	A-κλ	G-M
Sy	48	L	535	A-κλ	κλ	A	G-M

D : Duchenne, L : Limb-girdle, Q : Quadriceps
IPR : Immunoprecititin reaction in free liquid media, ES : Electro syneresis,
IEP : Immunoectrophoresis.

R）の結果でクラス，タイプを決定した。IgG 例が1例だけあったが，他の2法ではともに IgG+A 例であったことから，IgG+A 例である可能性は否定できなかった。再検査が必要である。一般疾患患者群と健常者群での成績と対比し IgA への偏位は特徴的であった（Table 1)。

タイプは κ+λ が78%で圧倒的多数であったが，他の2群でも κ+λ が最も多かった。ゲルろ過法により CK・免疫グロブリン複合体による高分子化 CK を G-M 分画に全例で認めた。

4）検出例の血清総 CK 活性

総 CK 活性（IU/L）の平均±標準偏差値は IgG+A 例が 2538±820，IgA 例が 1600±823 であった。両者の間に有意差はなかったが，夫々と CK 結合性免疫グロブリンを検出しなかった例の活性，460±69 の間には $p<0.05$ の有意差があった。

考　察

酵素結合性免疫グロブリンは自己抗体の可能性が示唆されてはいるが，未だ結論には至っていない。複数の酵素結合性免疫グロブリンを同

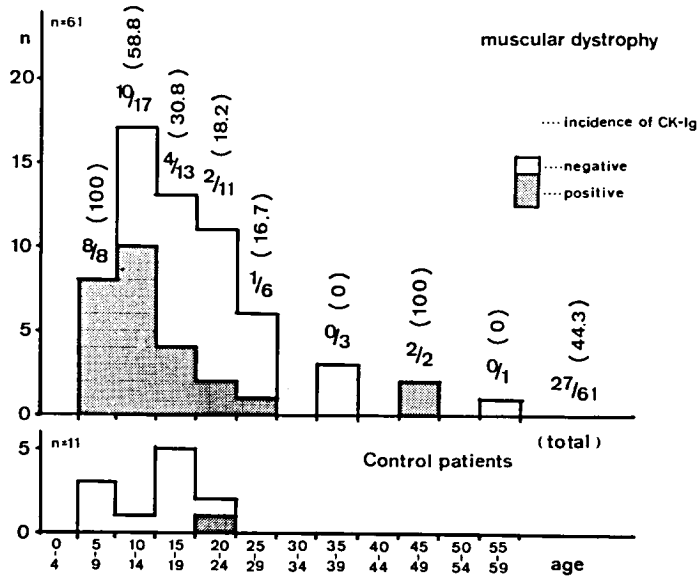


Fig. 3 筋ジストロフィー患者における CK 結合性免疫グロブリンの年令別検出成績.

時に検出する例が高率に存在する事実から，これらの出現背景には共通性があると推定できる。しかし，重複する酵素結合性免疫グロブリンは例外を除き IgG であること，酵素結合性 IgG 例と IgA 例の疾患に差がみられることから，戸沢[10]は自己抗体の地位はえられていないが，酵素結合性 IgG の出現背景に免疫異常の関与している可能性があるが，酵素結合性 IgA の出現には異なる背景を考える必要があると推定している。酵素結合性 IgG の出現を自己免疫現象として説明できる臨床的例証として潰瘍性大腸炎で ALP, LDH, CK 結合性 IgG が高率に出現する成績[10]がある。一方，酵素結合性 IgA の出現を自己免疫現象として説明しにくい例証として，まず，筋ジストロフィー症における CK 結合性 IgA の成績があげられる。他にも，急性心筋梗塞患者にも高率に CK 結合性 IgA が検出される成績，10才代の一般疾患患者に高率に検出された CK 結合性免疫グロブリンの87%が CK 結合性 IgG+A か IgA であり，その15%の例が筋ジストロフィー症であったが，50%の例が高 CK 活性の外傷患者であった成績も同様の例証である。これらの例証と総 CK 活性と CK 結合性免疫グロブリンのクラスの関係の成績，急性心筋梗塞例での CK 結合性 IgA は CK 活性の低下とともに検出されなくなる成績から，CK 結合性 IgA の出現背景に高 CK 活性が考えられる。

板垣と西谷[5]は筋ジストロフィー患者における CK・IgA 複合体の形成を非特異反応と推定したが，他疾患でもみられる現象であることから，これらの高 CK 活性に伴う CK・IgA, CK・IgA+G 複合体の形成が非特異反応である可能性は濃厚であると推定した。

文　献

1）金光房江，片山信子ら：免疫グロブリンに結合した CPK. 臨床病理，**26**補；78, 1978

2）五味邦英：CK 結合性免疫グロブリン. 生物物理化学，**26**；429, 1982

3）池田寿美世，田丸祐康ら：CPK 結合性免疫グロブリンの経験. 臨床病理，**30**補；185, 1982

4）林　景子，戸沢辰雄ら：進行性筋ジストロフィー患者における CK 結合免疫 globulin. 生物物理化学，**27**；263, 1983

5）板垣泰子，西谷　裕：神経筋疾患における creatine-kinase 結合性免疫グロブリン. 臨床神経学，**24**；463, 1984

6）林　景子，戸沢辰雄ら：CK 結合免疫 glob の出

現頻度と疾患の関連性．生物物理化学，**28**；142，1984
7）杉田　収，屋形　稔：酵素免疫電気泳動法による検出．生物物理化学，**27**；299，1983
8）長嶺光隆：免疫電気向流法による検出．生物物理化学，**27**；311，1983
9）戸沢辰雄：免疫混合法による検出．生物物理化学 **27**；325，1983
10）戸沢辰雄：潰瘍性大腸炎と酵素結合性免疫グロブリン．医学のあゆみ，**136**；366，1986

沖縄本島にみられる感覚障害を伴う神経原性筋萎縮症における生化学的研究

班　員　大城盛夫
国立療養所沖縄病院

研究協力者　吉留宏明，末原雅人
藤山二郎
国立療養所沖縄病院神経内科

目　的

我々は前年度までに沖縄県において他の神経原性筋萎縮症とは区別すべき疾患単位を形成していると考えられる特異な神経原性筋萎縮症の存在を報告してきたが，今回本症と考えられる新しい症例を追加して17例の臨床症状の特徴・家族性などについて改めて報告するとともに，そのうち15例について各種の検査結果を検討し，特に白血球において数種のライソゾーム酵素を測定して他の疾患群と比較し，本症に特徴的と思われる所見を得たので報告する．

方　法

前年度は9例の本症例を報告したが，今回は8例を加えて17例とした．（表1）これらについて臨床症状の比較を行ったが，ほぼ同様の症状を呈しており，特徴的なことは初発年令が1例を除いて30才台後半から50才台後半の中高年期に発症していること，ほぼ全員に感覚障害が自覚的あるいは他覚的に存在し，筋電図検査及び神経生検所見で必ず末梢神経障害の所見が認められることである．臨床所見をまとめると表2の通りとなるが，これは前年度報告したものと同じである．（表2）

17例についてその家系図と出身地の分布を示した．（図1）本症患者はいずれも沖縄本島出身者であり，その殆んどが那覇市・具志川市・沖縄市の3つに集中している．それぞれの家族で家系図を遡ってみると，いずれも琉球王国第三尚王朝にいたるというが，沖縄では家系図を新造した時代があり，古い戸籍も先の大戦等で失われているので確認することは難しい．

本症例17例のうち15例でそれぞれ諸種の血液生化学的検査を行い，同様に行った Kugerberg Welander 病8例及び HMSN 3例の平均値と比較してみた．15例は各の家系の平均値で記してある．（表3）

一般生化学に加え，上記の3群と Duchenne

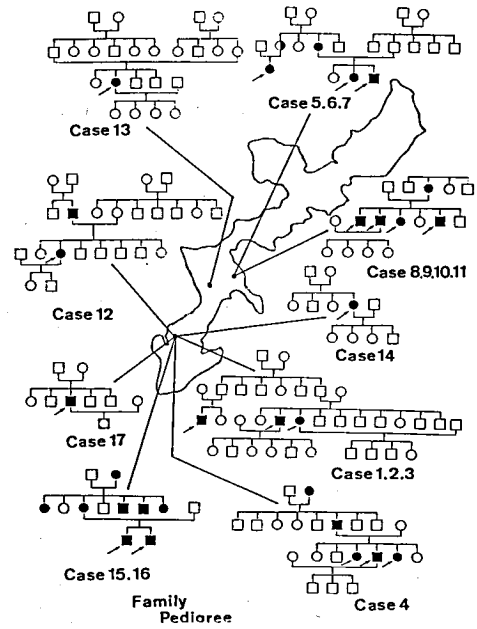


図1

表 1

症例	性	年齢	遺伝	初発年齢	歩行不能出現時期	感覚異常出現時期(自覚的)	萎縮筋分布 上肢	萎縮筋分布 下肢	fascicu-lation 舌	fascicu-lation 体	球症状	その他
1. A 幸○ 賢○	M	(55)	常優or常劣	40	可	5年	p≧d	d≧p	−	+	−	
2. A 幸○ 盛○	M	(66)	〃	57	可	5年	p≧d	p≧d	−	+	−	
3. A 伊○ チ○	F	(52)	〃	38	可	13年	p≧d	p≧d	−	+	−	chemica lDM
4. B 喜○部○正	M	(46)	〃	38	可	7年	p≧d	p≧d	−	+	−	DM
5. C 当○ ウ○	F	(60)	〃	37	15年	11年	p≧d	p≧d	−	−	−	chemical DM catalacta
6. C 当○ 三○	M	(53)	〃	20	可	21年	p≧d	p≧d	−	−	−	
7. C 佐○山○子	F	(57)	〃	53	5年		p≧d	p≧d	−	+	−	
8. D 嘉○川○子	F	(57)	〃	45	7年		p≧d	p≧d	−	+	−	
9. D 照○ 守○	M	(65)	〃	52	10年	10年	p≧d	p≧d	−	+	−	DM
10. D 照○ 三○	M		〃				p≧d	p≧d	−	+	−	
11. D 照○ 太○	M		〃				p≧d	p≧d	−	+	−	
12. E 高○ 文○	F	(54)	孤発	51	11年	6年	p≧d	p≧d	−	−	−	chemical DM
13. F 玉○覇ヨ○	F	(70)	〃	53	10年	7年	p≧d	p≧d	−	+	−	
14. G 金○ 春○	F	(66)	〃	54	6年	9年	p≧d	p≧d	−	+	−	DM
15. H 与○城○章	M	(57)	常優or常劣	51	可	なし	p≧d	p≧d	−	−	−	
16. H 与○城○好	M	(59)	〃	54		〃	p≧d	p≧d	−	−	−	
17. I 鉢○ 喜○	M	(67)	孤発?	56			p≧d	p≧d	−	+	−	

表2 本症例のまとめ

1. 末梢神経障害を伴った神経原性筋萎縮症.
2. 初発年齢は40歳前後から50歳台である.
3. 性差はないと思われる.
4. 遺伝形式は常染色体優性遺伝の可能性が高いが劣性遺伝，孤発例も考えられる.
5. 進行はゆるやかで，午後は比較的良好.
6. 感覚障害は筋力低下より遅く発現し発症より5—13年である.
7. 筋萎縮の分布は近位筋にやや強いが比較的に diffuse で遠位，近位の差が少ない.
8. 球症状はなく舌の萎縮，fasciculation も見られない.
9. 四肢関節拘縮，変形はない.
10. CPK 上昇が見られることがある.
11. 末梢神経障害は axonal degeneration の可能性が高い.
12. 筋病理所見は neurogenic atrophy が中心であるが，軽い myogenic chenge も見られる.
13. 負荷試験で境界型糖尿病パターンを示すことがある.

型筋ジストロフィー症5例，コントロールとして沖縄本島の出身者で50才台の男子3名，女性3名の健常者で7種類の白血球のライソゾーム酵素を測定してその各のプロフィールを比較してみた．測定法は 4-methylumbelliferone 誘導体を基質に用い，蛍光分光光度計で行なった．(図2)

結果及び考察

本症は臨床的には筋萎縮の分布から Kugerberg Welander 病に近く，末梢神経障害の存在及びその形態からは Neuronal CMT いわゆる HMSN の近縁に位置する特異な疾患単位と考えられるが，一般生化学所見において KW

表 3

家系(症例)	L P LDL	VLDL	アポ蛋白 A-1	A-2	B	C-2	E	LCAT
正常値	190-580	<210	95-150	20-40	45-125	1.1-5.0	2.2-6.4	67.3-108.2
neurogenic amyotrophy								
A (1, 2, 3)	343.3	171	175.3	33	119.3	4.3	5.2	89.9
B (4)	336	283	109	24	109	5.8	3.5	101.9
C (5, 6, 7)	428.6	180.6	142	30.3	106.3	4.7	4.5	88
D (8)	684	283	162	35	171	8.2	6.3	128
E (12)	594	516	128	34	211	13.8	9.3	137.8
F (13)	498	134	183	34	111	2.9	5	113
G (14)	309	161	108	19	71	2.4	2.7	56.2
H (15)	404	499	189	44	169	3.2	9.9	123.4
	449.6	244.3	154.5	31.7	126.6	5.3	5.5	99.5
KW	385.7	203.7	141.7	30	106.3	4.5	4.4	99.2
HMSN	293	82	116	22.5	67	1.8	3.3	83

家系(症例)	乳酸	ピルビン酸	CPK	aldolase	myoglobin
正常値	3.3-14.9	0.3-0.94	<110	1.7-5.7	M<60, F<35
neurogenic amyotrophy					
A (1, 2, 3)	13.4	0.79	237.3	14.6	259
B (4)	10.2	0.72	276	4.8	87
C (5, 6, 7)	13.7	1.16	134	2.9	28.6
D (8)	5.1	0.49	310	2.2	28
E (12)	16.8	1.46	161	5.4	18
F (13)	6.7	0.55	81	8.9	37
G (14)	11.3	0.81	67		
H (15)	15.6	1.55	347	5.9	120
	12.3	0.95	201.7	7.2	104.8
KW	13.1	0.95	425	6.4	130
HMSN	12.3	0.63	56.5	2.6	24.5

病，HMSN とその平均値を比較してみると血清 CPK 値は6家系で高値を示し，1家系でアルドラーゼが高く，4家系で血清ミオグロビン値が高値を示したが，それぞれ値としては KW 病と HMSN との大体中間の値を示した，リポ蛋白は全体に KW，HMSN より高い傾向を示し，アポ蛋白も比較的高値であったが，合併症の DM との関連も考えられ，有意なものではないと考えられた．

本症及び KW 病，HMSN，DMP 群の白血球ライソゾーム酵素を測定し，各酵素において正常コントロールの平均値を中央値として各群の平均値の偏差をプロットしたのが図2である．本疾患においては正常コントロールとの差は有意ではなかったが，そのプロフィールを較すると KW 群，HMSN 群，DMP 群とは明らかに異なる，β-galactosidase の高値を示す特異なパターンを示した．特に，KW 群との差は危険率5％で有意であった．

以上の所見は本疾患が KW 病と HMSN との中間に位置する特異な臨床形態を示すことと考え合わせ，本疾患の生化学的特異性を示す重

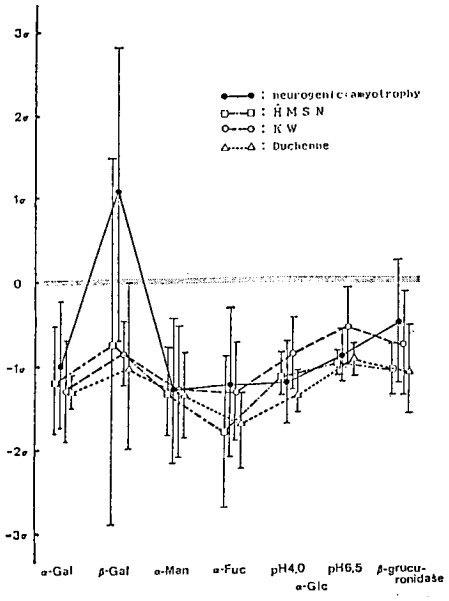


図2 WBC Lysosomal Enzyme Profile
(対 正常コントロール)

要な所見と考えられた.

まとめ

1. 沖縄県における末梢神経障害を伴った特異な神経原性筋萎縮症 9 家系 17 例を報告した.
2. 上記の例のうち 8 家系15例について各種の血液生化学的検査及び白血球ライソゾーム酵素の検索を行なった.
3. 白血球ライソゾーム酵素のプロフィールパターンを比較して, 本症では KW 病, HMSN, DMP 等に比較して明らかに異なる特異なパターンを示し, 本症の臨床的特異性を支持するものと考えられた.

参考文献

1) 中原啓一, 末原雅人ら : 沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症 9 例. 厚生省神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー症の疫学. 臨床及び治療に関する研究, 昭和59年度研究成果報告書. p.01
2) 川平 稔, 中原啓一ら : 沖縄県における筋萎縮性疾患について. 厚生省神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー症の疫学, 臨床及び治療に関する研究, 昭和58年度研究成果報告書 p. 167.
3) Namba T, Aberfeld DC, et al : Chronic proxymal spinal muscular atrophy, J. Neurol. Sci., **11** : 401, 1970
4) 向井栄一郎 : 球脊髄性筋萎縮症一自験31症例の臨床特徴, 臨床神経, **20** ; 225, 1980
5) Baxter. J. H., Suelter. C. H., et al. : Skeletal muscle lysosomes : comparison of lysosomes from normal and dystrophic avian pectoralis muscle as a function of age, Muscle & Nerve, **6** ; 187, 1984
6) Kondo K., Tsubaki 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

Ⅱ. 臨床病態

D. 神経・免疫

筋ジストロフィー症における中枢神経及び免疫異常に関する研究

——文献的検索を中心に——

班　員　荒木淑郎
熊本大学第一内科
研究協力者　斎田恭子
国立療養所宇多野病院
廣瀬和彦
東京都立神経病院
松岡幸彦
名古屋大学神経内科
佐橋功
愛知医科大学第4内科
佐藤宏
熊本大学第一内科

要　旨

筋ジストロフィー症における中枢神経障害，免疫系の異常に関する過去10年間の文献を，Duchenne 型筋ジストロフィー症を中心に広く検索し，今後の本プロジェクトの調査研究の進め方を検討した。

1）Duchenne 型筋ジストロフィー症では，言語性 IQ の低下，CT 異常，脳波異常の報告が多く，一次的な中枢神経障害を示唆するとも考えられる。しかし，神経病理学的には一定の異常は明らかではない。免疫系では膜異常に関する報告が多いが，一次的あるいは二次的異常か解明されていない。

2）先天性筋ジストロフィー症では広範な中枢神経障害が明らかになっている。しかし，免疫系の検索はほとんどなされていない。

3）筋緊張性筋ジストロフィー症では中枢神経系，免疫系ともに異常が指摘され，広範な全身性の膜異常としての病態が解明されつつある。

4）上記以外の筋ジストロフィー症では，中枢神経障害を示唆する報告もあるが，免疫系の障害も含め明らかな異常は報告されていない。

目　的

本プロジェクト研究班は昨年，筋ジストロフィー症における中枢神経異常，免疫異常に関するアンケート調査を行い，以下の結果を得た[1]。(1) Duchenne 型筋ジストロフィー症では，知能障害が36%にみられ，CT 異常，脳波異常も少なからずみられる。免疫系の異常では補体系の異常を示唆する例が多くみられた。(2) 福山型を含む先天性筋ジストロフィー症では広範な中枢神経障害が認められるが，免疫系の検査は未検例がほとんどであった。(3) 筋緊張性筋ジストロフィー症では，中枢神経障害，免疫系の障害が共にみられ，Multisystem な障害が認められた。(4) 上記以外の筋ジストロフィー症では何らかの中枢神経障害を示唆する例が少なからずみられた。免疫系の検査は未検例がほとんどであった。

本年度は上記結果を踏まえ，筋ジストロフィ

ー症における中枢神経障害，免疫系の障害に関する内外の文献を広く検索し，今後の調査研究のあり方を検討した。なお，文献の検索はDuchenne型筋ジストロフィー症（以下DMD）を中心とし過去10年間の文献を対象とした。

結果並びに考案

(1)中枢神経障害に関して

DMDにおける知能障害はDuchenne以来指摘されており，最近の報告[2-6]でも（表1）正常対照に比べIQの低下を示している。従来，DMDの知能障害は，社会環境的要因あるいは機能障害による二次的なものであるとする考えが一般的であったが，小笠原ら[6]はDMDと同様の機能障害をもつ脊髄性筋萎縮症（以下SPMA）の患者と比較し，DMDでは言語性IQを除くすべての知能検査がSPMAより低かったと報告しており，DMDのIQの低下は単に環境要因，機能障害によるものではないとしている。1974年Marshら[9]の報告以来DMDでは動作性IQに比べ言語性IQの低下が指摘されている。表2に，DMDにおける各IQ scaleの報告を示した[2,4,6-8]。最近の報告でも言語性IQの低下がみられる。このことはIQの低下が，環境要因によるものではなく，DMDでは一次的な脳高次機能の低下を示唆するものと考えられている。DMD以外の筋ジストロフィー症では，Karaganら[8]によりFSH型，Becker型で言語性IQの低下がいわれているが（表3），症例数も少く今後の検討が必要

表1 Intel lectual impairment in Duchenne Muscular Dystrophy

Authors	No of Patients	Age	Mcan IQ	Rangeof IQ
河野ら（1976）	392	5～15 years	86.8	30-140
Florek et al（1977）	129	3～15 years	79	30-127
Karagan et al（1978）	53	89.75 months (Mean age)	82.58	—
Leibowitz et al（1981）	57	3～13 years	86	—
小笠原ら（1983）	441	2～20 years	83.4	—

表2 IQ in Duchenne Muscular Dystrophy

Authors	Test	Full scale	Verbal IQ	Performance IQ
河野ら（1976）	WISC	86.8 ±19.5	84.2 ±20.5	92.0 ±10.8
Karagan et al（1978）	WISC	82.58±13.58	80.66±11.81	88.06±15.61
Karagan et al（1980）	WISC	—	86.7 ± 8.32	104.14± 7.34
Karagan et al（1981）	WISC	86 ±18	83 ±10	91 ±15
小笠原ら（1983）	WISC	83.4 ±12.6	84.6 ±14.8	85.5 ±16.4

WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children
Values: Means±SD

表3 Mean Intelligence test scoresi n non-Duchenne Muscular Dystrophy (Karagan et al 1981)

	Full scale IQ	Verbal IQ	Performance IQ
Limb-Girdle (n=7)	102.14±14.35	102.14±18.12	101.14±11.05
FSH (n=8)	107.00±10.99	102.13±12.41	111.38±11.03
Becker (n=16)	94.19±13.42	89.94±13.32	99.06±14.37
Total Non-Duchenne	99.29±13.82	95.84±15.15	102.71±13.66

である。

脳波異常に関して，表4に筋ジストロフィー症における主な脳波異常を示した。福山型及び筋緊張性筋ジストロフィー症(以下 MyD) では知能障害は高率にみられ，脳波異常も高率に出現している[10-14]。DMD では報告により脳波異常の出現率は異っているが[10-13]，陽性棘波，基礎律動の異常など明らかな脳波異常を呈する例も多く，深津ら[15]は carrier にも脳波異常の出現率の高いことを報告している。しかし，IQ と脳波との関係，脳波と罹患年数との関係などは明らかではない。

表4 Abnormal EEG findings in Muscular Dysrtophy

Duchenne (10-80%)	
	Positive spike
	abnormal basic rhythm
	slow wave
Congenital Muscular Dystrophy (50-80%)	
	Paroxysmal discharge
	abnormal background activities
	extreme spindle
Myotonic Dystrophy (50-100%)	
	Abnormal basic rhythm
	slow α, low amplitude

次に CT 異常に関して表5に筋ジストロフィー症における異常 CT 所見を示した。DMD では[11-13,16]，皮質萎縮，脳室拡大がみられるが，神経病理学的所見では一定の異常は認められていない。しかし，Rosman ら[17]，村上ら[18]は知能障害高度例で皮質層構造の異常を指摘している。福山型では[20]，白質の広範な低吸収域の存在が注目されており，ミエリンの発達障害あるいは低形成が考えられている[19]。MyD では，脳室拡大がほとんどの例でみられる[14,16]。神経病理学的には MyD においても異常を指摘する報告があるが，CT 所見との関係，知能障害との関係についてはまだ明らかではない。

吉岡ら[11]は，IQ と CT 所見に関して，福山型では，IQ の低いものほど CT 異常を呈する例が多く，DMD でも IQ 低下と CT 異常は相関するとしているが，大沢ら[10]は福山型では

表5 CT findings in Muscular Dystrophy

Duchnene
Cerebral atrophy
Dilatation of ventricles, subarachnoid space
Congenital Muscular Dystrophy (Fukuyama)
Low density in white matter
Dilatation of ventricles, subarachnoid space
Cerebral atrophy
Myotonic Dystrophy
Dilatation of ventricles, subarachnoid space

IQ と CT 異常とは相関がみられないとしており，DMD でも福山ら[21]は必ずしも相関はみられないとしている。

以上，筋ジストロフィー症における中枢神経障害についての報告を総括した。福山型，MyD では中枢神経障害は明らかであるが，DMD では，知能障害，脳波異常，CT 異常がみられ，

表6 Immunological findings in DuchenneMuscular Dystrophy

1．リンパ球膜の異常	
a）マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) テスト	(福山ら，1974)
b）Concanavalin A 結合能	(四宮ら，1981)
c）Capping formation in lymphocytes	(Pickard et al, 1978)
2．免疫能	
a）DNCB test	(湯浅ら，1975)
b）T細胞%，リンパ球 subset	
c）補体系	
C_4 成分の低下	(中里ら，1984)
C_1 inactivator の異常	(長尾ら，1983)

何らかの遺伝的に規定された中枢神経障害が存在するものと考えが一般的になりつつある。しかし，知能障害を全く呈しない症例も多くみられ，今後，これらの検査に加え神経病理学的あるいは神経生化学的アプローチが必要となるものと考えられる。

(2) 免疫系の障害に関して

DMD における免疫系の異常に関しての報告をみると（表6），リンパ球膜異常に関して福山ら[22]はリンパ球マクロファージ遊走阻止(MIF) テストを行い，DMD では70%に，横紋筋，crude な脳組織抽出物又は basic protein に対しても感作されていることを報告した。又，四宮ら[23]は DMD 患者並びに患者両親の末梢血単核球では Concanavalin A に対する芽球化反応の低下が認められることを報告している。Verrill[24] らはリンパ球膜に抗免疫グロブリンを結合させ凝集状態を観察する，いわゆる極冠現象（capping formation）が患者及びその保因者では低下していると報告し，以下同様の多くの報告がえられている[25,26]。次に免疫能に関して，湯浅ら[27]は DNCB テストで14才以降で，陰性率が増加しており，加齢とともに細胞性免疫能が低下すると報告しているが，T細胞 subset には変化はなかったとしている。補体系の異常については中里ら[28]は，血清中の C_4 成分の低下を，長尾ら[24]は C_1 inactivator の阻害活性が低いことを報告しているが，その意義については不明である。これら，免疫系の異常の報告をみると膜異常を示唆する報告が多く，なかでも，capping 現象については，再現性に問題があるとの報告もあったが[30]，Goldsmith ら[26]は，Blind evaluation を行い，DMD 患者並びに carrier で capping 現象が低下している事を示し，carrier detection に有用であるとしている。又，Becker 型においても capping 現象が低下しているとの報告もあり[31] 興味ある点である。capping 現象の原因については，膜構造，エネルギー利用，細胞内カルシウム濃度，膜流動性など膜異常が関与すると考えられている。すなわち，DMD ではまず膜異常が存在し，それらの全身性異常の一つとしてのリンパ球系膜異常を示唆しているものと考えられる。

表7 Immunological abnormalities in Myotonic Dystrophy

1. Immunoglobulin (Zinnerman et al, 1956)
   Reduction of Serum IgG level
   hypercatabolism ?
2. Iymphocyte abnormalities
   a) T cell subset (錫村ら，1984)
      OKT-4/OKT-8
   b) Natural Killer cell activity↓
      (松谷ら，1984)
   c) myelin-like structure (垂井ら，1979)
3. Cellular immunity (Kuroiwa et al, 1980)
   impaired DNCB sensitization test
   positive tuberculin reactions

次に MyD における免疫異常について（表7）血清中の免疫グロブリン IgG の低下については従来よく知られているが，低下のメカニズムについては異化亢進とする考えと，それ以外の因子によるものとする考えがあり，まだ不明な点が多い。リンパ球異常については OKT-4/OKT-8 比が高値の例が多く，helper 細胞優位になっている報告[32] が多い。又，松谷ら[33]は Natural killer cell 活性異常を昨年本班会議において報告している。さらに Hiraoka ら[34]は，電顕でリンパ球内の abnormal myelin like structure の存在を報告している。細胞性免疫能に関して，Kuroiwa ら[35]は，DNCB テストで陽性率の低下を報告しており，細胞性免疫能の低下を示唆している。一方，錫村ら[32]は体液性，細胞性免疫の広範な検索を行い，helper 細胞優位の例は多いものの IgG の低下以外のパラメーターには異常はなかったと報告している。

以上，筋ジストロフィー症における中枢神経障害，免疫異常に関する文献的検索を行った。今後は DMD を中心として，中枢神経障害に関しては，IQ，脳波，CT 所見との関連性，免疫系の異常については，発症早期の免疫能に関する調査研究を行う必要があると思われる。

文　献

1) 荒木淑郎，斎田恭子他：筋ジストロフィー症における中枢神経病変および免疫異常に関するアンケート調査報告．筋ジストロフィー症の疫学，病態及び治療開発に関する研究班昭和59年度報告書，

p. 251-257, 1985
2) 河野慶三，片山幾也他：Duchenne 型筋ジストロフィー型筋ジストロフィーの知能—WISC による解析．医学のあゆみ，**91**；238-243, 1976
3) Florek M, Karolak S: Intelligence level of Patients with the Duchenne Type of Progressive Muscular Dystrophy (PMD-D) Europ. J. Pediat. **126**; 1215-1282, 1979
4) Karagan, N, J., Zellweger. H. V.: Early Verbal Disability in Children with Duchenne Muscular Dystrophy. Develop. Med. Child. Neurol., **20**; 435-441, 1978
5) Leibowiz D. Dubowiz V.: Intellect and Behavior in Duchenne Muscular Dystrophy. Develop. Med. Child. Neurol., **23**; 577-590, 1981
6) 小笠原昭彦，野尻久雄他：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の知能障害．医療，**37**；499-501, 1983
7) Karagan M. J., Rishman L. C. et al: Analysis of Verbal Disaility in Duchenne Muscular Dystrophy. J. Nerv. Met. Dis., **168**; 419-423, 1980
8) Karagan M. J., Sorensen J. P.; Intellectual functioning in non-Duchenne muscular dystrophy. Neurology (NY), **31**; 448-451, 1981
9) Marsch G. G., Munsat T. L.: Evidence of early impairment of verbal intelligence in Duchenne muscular dystrophy. J. Neurol. Sci., **14**; 209-213, 1974
10) 大澤真木子，鈴木暘子他：先天型筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝・臨床・病理：神経進歩，**24**；702-717, 1980
11) Yoshioka M, Okuno T. et al: Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. Arch. Dis. Child., **55**; 589-594 1980
12) 安部治郎，清水　寛他：小児筋ジストロフィー症の自然歴と中枢神経障害．小児科臨床，**34**；1835-1842, 1981
13) 西谷　裕，板垣泰子他：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53年度報告書，81-85, 1979
14) 川沢修平，楠瀬幸雄他：筋強直性筋ジストロフィー症の CT 所見について．脳神経，**36**；737-741, 1984
15) 深津　要，陸　重雄他：Duchenne 型筋ジストロフィー患者とその carrier における脳波異常について．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51年度報告書，81-85, 1983
16) 岡元　宏，平瀬　努他：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54年度報告書，183-189, 1980
17) Rosman N. P., Kakulas B. A.: Mental deficiency associated with muscular dystrophy. Brain, **89**; 769-787, 1966
18) 村上俊一，飯山政雄：Duchenne 型 DMP における中枢神経病変，厚生省「筋ジストロフィー症における疫学，臨床および治療に関する研究」，昭和55年度報告書，187-192, 1981
19) Mukoyama M, Sobue I. et al.: The brain pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Jap. J. Med., **18**; 218-222, 1979
20) Yoshioka M. Okuno T, et al: Congenital Muscular Dystrophy (Fukuyama Type) repeated CT studies in 19 children. Comput. Tomogr., **5**; 81-88, 1981
21) 福山幸夫，大澤真木子，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「筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究」，昭和55年度報告書，176-182, 1981
22) 福山幸夫，鈴木まさゑ他：進行性筋ジストロフィー症の発生機転に関する免疫学的研究，厚生省「筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究」，昭和49年度報告書，59-60, 1975
23) 四宮範明，瀬川昌也，他：筋ジストロフィー症患者末梢血単核球の Concanavalin A 結合能の異常について，日児誌，**85**；596-603, 1981
24) Verrill H. L., Pickard N. A. et al: Diminished cap formation in lymphocytes from patients and carriers of Duchenne muscular dystrophy. Clin. Chem., **23**; 2341-2343, 1971
25) Ho. A. D. Reitter B. et al: Capping of lymphocytes for carrier Detection in Duchenne Muscular Dystrophy. Eur. J. Pediater., **134**; 211-216, 1980
26) Goldsmith B. M., Drachmann D. B. et al: Blind evaluation of lymphocyte capping in Duchenne muscular dystrophy. Neurology (Cleaveland), **34**; 821-824, 1984
27) 湯浅龍彦，片桐　忠他：進行性筋ジストロフィー症に於ける免疫学的側面の検討，厚生省「筋ジストロフィー症臨床研究班」，昭和50年度報告書，268-269, 1977

28) 中里興文，佐野雄二他：筋ジストロフィー症における補体系の研究．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」，昭和58年度報告書 372-376，1984
29) 長尾愛彦，庄村　勲他：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 C_1 inactivator．医学のあゆみ，**125**；702-704，1983
30) Nordal H. J., Andersson T. R. et al: Lymphocyte capping. Acta. Neurol. Scandinav., **65**; 442-447, 1982
31) Goldsmith B. M., Gruemer H. D. et al: The Contribution of Assays for lymphocyte capping and Creatine kinase to Detection of the Becker-Type Dystrophy Trait. Clin. Chem., **26**; 754-759, 1980
32) 錫村明生，山田英雄：筋緊張性ジストロフィー症の免疫能，臨床神経，**23**；1091-1093，1983
33) 松谷　功，入道秀樹他：筋緊張性筋ジストロフィー患者にみられるT細胞サブセットと Natural Killer 活性の異常，厚生省「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究」，昭和59年度報告書，266-269，1985
34) Hiraoka A., Kitani T. et al: Lymphocyte abnormality in human myotonic dystrophy and expermental drug-induced myotonia. Neurology (NY), **32**; 138-142, 1982
35) Kuroiwa Y., Sugita H. et al: Immunological derrangement in myotonic dystrophy. J. Neurol. Sci., **47**; 231-239, 1980

ミオパチーにおける F 波の検討

班　員　廣瀬和彦
東京都立神経病院神経内科

研究協力者　小森哲夫
東京都立神経病院神経内科

椿　忠雄
東京都立神経病院

要　旨

各種筋疾患においてF波を記録，解析し，F波の筋疾患における意義を検討することを目的とした。F波の記録は正中および後脛骨神経で行ない，連続する50回の刺激により導出されるF波についてF波伝導速度，F波振幅（FAP），F/M 振幅比，chronodispersion，出現頻度，波形時間（DUR），F/M 波形時間比（F/MDR），陰性頂点数をパラメーターとして解析した。対象は，多発筋炎11例，筋緊張性ジストロフィー症7例，肢帯型筋ジストロフィー症2例，先天性ミオパチー1例，遠位型ミオパチー1例の筋疾患22例である。F波の変化は，正中，後脛骨神経共に，また筋疾患全体でも，個々の疾患でも FAP の低下，DUR の短縮，F/MDR の低下を認め，筋緊張性ジストロフィー症では罹病期間と有意な相関を示した。この変化は，針筋電図における筋原性変化と符合するところがあり，F波は筋疾患において motor unit の病態を反映する可能性を示していると思われた。

目　的

末梢運動神経の recurrent discharge であるF波は，従来その最大伝導速度（FCV）をもって末梢神経近位部の機能評価に用いられてきた[1]。しかし，近年種々のパラメーターを用いて出現様式を検索することにより，いくつかの中枢神経疾患や末梢神経障害の病態評価に役立てようとする試みがある[2-4]。一方，筋ジストロフィー症や筋疾患に関するF波の検索は，これまで主に FCV による末梢神経病変の加味を論じたものである[5,6]。今回，我々は多くのパラメーターを用いて筋疾患のF波出現様式を分析し，F波の筋疾患への意義を検討した。

方　法

対象は，多発筋炎11例（男5例，女6例，平均年齢56.0歳），筋緊張性ジストロフィー症7例

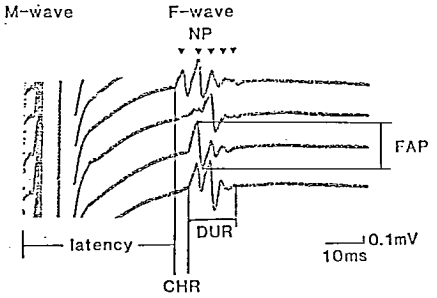


Fig. 1 Diagram of F-wave measurement is shown. The shortest F-wave latency was used to FCV calculation. F-wave amplitude (FAP) was measured between negative and positive peaks. Chronodispersion (CHR) was defined as the latency difference between the shortest and the longest latencies. F-wave duration (DUR) was given by the interval between F-wave onset and its final return to the base line. Number of negative peaks (NP) was counted as arrow heads indicated. Frequency (FRQ) was calculated as the ratio of the number of F-waves elicited to the number of stimuli delivered. F-wave amplitude and duration were compared with those of M-wave.

(男2例，女5例，平均年齢36.6歳)，肢帯型筋ジストロフィー症2例（女2例，平均年齢54.4歳)，先天性ミオパチー1例（男，47歳)，遠位型ミオパチー1例（女，43歳）の計22例で，これと正常者28例（男20例，女8例，平均年齢33.7歳）を比較した。

F波の記録は正中神経と後脛骨神経を用いた。通常の運動神経伝導速度測定の手技に加え，F波誘発のため，正中神経では手根部に，後脛骨神経では足関節部に0.5 Hz，持続時間0.2 msecの矩形波の最大上刺激を与えた。導出は，正中神経では短拇指外転筋，後脛骨神経では短拇趾屈筋より belly-tendon 法で表面電極を用いて行なった。連続する50回の刺激により誘発されるF波を記録し，解析に供した。F波の解析にはFCV，F波振幅（FAP)，F/M振幅比（F/MAR)，chronodispersion（CHR)，出現頻度（FRQ)，波形時間（DUR)，F/M波形時間比（F/MDR)，陰性頂点数（NP）の8つのパラメーターを用い，加えて運動神経伝導速度（MCV）とM波振幅（MAP）も参考にした（Fig. 1)。

結　果

まず，正中神経で，筋疾患22例全体の各パラメーターの値を正常値と比較すると，F波では，FAPが166±76 μV（mean±SD）と正常の331±150 μVより有意に低値を示した（$p<0.001$)。また，DURは8.2±1.6 msec，F/MDRは0.9±0.2と，それぞれの正常値

Table 1 F-wave findings (mean, SD) of median nerve in several myopathies.

		Normal	MYOP.	MYOSITIS	MY. D	L-G D	OTHERS
		(n=28)	(n=22)	(n=11)	(n=7)	(n=2)	(n=2)
MCY (m/s)	m	61.9	53.3***	53.1***	52.1***	56	53.8*
	SD	5.4	4.3	5.2	3.4	4.8	1
MAP (mV)	m	14.1	7.8***	8.2***	6.8***	9.3	7.8*
	SD	3.3	3	3.5	1	6.4	1.7
FCY (m/s)	m	74.2	71.3	70.2	75	74.9	63.2*
	SD	6.6	8.8	6.1	12.7	1.4	10.7
FAP (uY)	m	311	166***	194*	133**	130	140
	SD	150	76	93	8	85	42
F/MAR (%)	m	2.2	2.2	2.4	2.1	1.4	1.8
	SD	0.9	0.6	0.6	0.4	0.1	0.1
FRQ (%)	m	67.2	62.2	70.2	55.3	85	47
	SD	16.3	27.3	22.4	23.6	21.2	32.5
CHR (ms)	m	4.5	4.6	4.8	5.8	2.2	2.6
	SD	3	3.1	3	3.9	0.4	0.1
DUR (ms)	m	9.2	8.2*	8.6	7.9*	6.3**	8.7
	SD	1.1	1.6	1.3	1.5	3.4	0.9
F/MDR	m	1.2	0.9***	0.9**	0.8***	0.9*	1.1
	SD	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1
NP	m	2.4	2.4	2.6	2	3.2	1.4
	SD	1.1	1.3	1.3	1.2	1.2	0.3

*: $p<0.05$　　**: $p<0.01$　　***: $p<0.001$

MYOP: MYOPATIES　MY. D: MYOTONIC DYSTROPHY
L-G D: LIMB-GIRDLE DYSTROPHY
OTHERS: CONGENITAL MYOPATHY & DISTRAL MYOPATHY

(DUR：9.2±1.1 msec, F/MDR：1.2±0.2) より低値を示した（それぞれ $p<0.05$ と $p<0.001$)。そのほかのパラメーターは，正常値と差を認めなかった。MCV は 53.3±4.3 m/s, MAP は 7.8±3.0 mV とそれぞれの正常値 (61.9±5.4 m/s と 14.1±3.3 mV) より低値を示した（ともに $p<0.001$)。多発筋炎11例，筋緊張性ジストロフィー症7例のそれぞれにおいてもこの傾向は変らなかった (Table 1)。筋緊張性ジストロフィー症7例のうち1例でF波が導出されなかったので，残りの6例についてF波の各パラメーターの値と，罹病期間の関係を検討したところ，DUR でのみ有意な負の相関が見られた ($Y=-0.21X+10.3$, $r=-0.918$, $p<0.01$, Fig. 2)

Fig. 2 Correlation between duration of illness and F-wave duration of median nerve myotonic dystrophy.

後脛骨神経では，筋疾患18例で，正中神経と同様に FAP が 208±105 μV と正常の 338±136 μV に比し有意な低下を示した ($p<0.001$) また DUR が 131.1±3.8 msec と短縮していた（正常値は 16.3±3.1 msec, $p<0.01$)。MCV は 45.0±4.9 m/s, MAP は 12.3±7.0 mV と

Table 2 F-wave findings (mean, SD) of tibial nerve in several myopathies.

		Normal	MYOP.	MYOSITIS	MY. D	L-G D	OTHERS
		(n=28)	(n=18)	(n=11)	(n=4)	(n=1)	(n=2)
MCY (m/s)	m	48.2	45*	44.5**	45.9	51.8	42.8
	SD	3.5	4.9	4.6	5		7.1
MAP (mV)	m	21.5	12.3***	10.6***	20.1	9.3	7.4**
	SD	6.5	7	6.2	6.3		1.4
FCY (m/s)	m	58.7	53.8	51.9*	54.6	67.7	55.9
	SD	9.5	7.9	8.2	6		5.4
FAP (uY)	m	388	208***	206***	197*	210	237
	SD	136	105	122	102		67
F/MAR (%)	m	1.9	2.4	2.7	0.9	2.3	3.2
	SD	1	2.4	3	0.2		0.3
FRQ (%)	m	99.6	97	85.8*	97	100	100
	SD	2.3	23.4	29.3	3.8		0
CHR (ms)	m	5.7	5.1	6	3.8	3.8	4.1
	SD	2.1	2.3	2.6	1.3		1.5
DUR (ms)	m	16.3	13.1**	13.2*	11.7**	8.6	17.6
	SD	3.1	3.8	3.9	2.6		1.8
F/MDR	m	2.3	2	1.9	1.8	1.5	2.8
	SD	0.6	0.7	0.8	0.4		0.6
NP	m	5.2	4.2	4.2	4.2	3.8	4
	SD	2.8	1.9	2.3	1.6		0.2

*: $p<0.05$　　**: $p<0.01$　　***: $p<0.001$

MYOP: MYOPATIES　　MY. D: MYOTONIC DYSTROPHY

L-GD: LIMB-GINDLE DYSTROPHY

OTHERS: CONGENITAL MYOPATHY & DISTRAL MYOPATHY

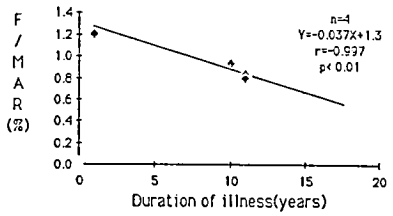


Fig. 3 Correlation between duration of illness and F/M amplitude ratio of tibial nerve in myotonic dystrophy.

正常に比し有意に低下していた（それぞれ $p<0.05$ と $p<0.001$）。多発筋炎11例では，これに加えて，FCV が 51.9±8.2 m/s と正常の 58.7±9.5 m/s より有意に低下し（$p<0.05$），FRQ は 85.8±29.3％と正常値（99.6±2.3％）より有意な低下が見られた（$p<0.05$，Table 2）。筋緊張性ジストロフィー症4例においてF波の各パラメーターと罹病期間の関係を検討したが，FAP と F/MAR において有意な負の相関が得られた（FAP：$Y=-19.9X+360.9$，$r=0.950$，$p<0.05$，F/MAR：$Y=-0.1X+1.3$，$r=-0.997$，$p<0.01$，Fig. 3）

考　察

F波が末梢神経や中枢神経の病態をある程度反映することは近年諸家の報告[1-4]により明らかにされつつある一方で，F波はM波と同じく筋活動電位として記録されるため，最終的には motor unit の状態として観察されることとなる。これまでの筋疾患に対するF波の検討は筋緊張性ジストロフィー症に関するもののみで，初めに述べたごとく，主として末梢神経病変の加味を論じたものであった。Panayiotopoulos は，FCV の低下を報告し[5]，著者の一人も同様の報告をした[6]。これらは，共に筋緊張性ジストロフィー症に筋病変のみならず末梢神経病変も存在することを示唆していた。しかし，そのほかの筋疾患に関する検討はなされていないし，FCV 以外のパラメーターについての検討も皆無である。今回我々は，いくつかの筋疾患に関しF波を記録し，これまでに行なわれていない多くのパラメーターを用いて解析を加えた。

まず，筋疾患全体の各パラメーターの値を正常値と比較すると，正中神経において，FAP が低値となり，DUR，F/MDR が短縮していた。後脛骨神経においても，FAP の低下と DUR の短縮が見られた。そして，このような変化は，多発筋炎，筋緊張性ジストロフィー症，肢帯型筋ジストロフィー症のそれぞれにおいても同様であった。これは，F波が低振幅で，短い波形時間となることを示しており，丁度，針筋電図における筋原性変化とよく符合していた。つまり，F波の変化は motor unit の病態を反映する可能性があると考えられた。特に，M波の波形時間は筋疾患と正常者の間で差を認めない[7]ので，波形時間に関する変化は，M波に比しF波の方がより強調されると思われた。これは，M波が筋全体の活動電位であるのに比べ，F波はいくつかの運動単位の活動を反映するためと考えられる。

筋緊張性ジストロフィー症で，各パラメーターの値と罹病期間の関係を検討したが，正中神経では DUR との間に，後脛骨神経では FAP と F/MAR との間で有意な負の相関を認めた。すなわち，上記の低振幅，短波形時間という変化は，病気の進行に連れてより一層強くなる可能性があると思われた。なお，今回は筋緊張性ジストロフィー症で，両神経とも FCV の低下を認めなかった。

多発筋炎の後脛骨神経において FCV の低下を認めた。これは，全身的血管炎に伴う多発筋炎を含んでおり，そのための末梢神経病変を反映したものかと思われる。

また，筋疾患全体でも，個々の疾患でも，MCV，MAP の低下を認めた。MCV の低下には，多分に皮膚温の低下が関係していた可能性があり，MAP の低下は，M波もF波と同様に motor unit の変化を反映した結果と考えられた。

ま と め

1）各種筋疾患におけるF波出現様式の検討を行なった。2）筋疾患では，F波振幅の低下，波形時間の短縮が認められた。特に，筋緊張性ジストロフィー症では，罹病期間との間に

有意な負の相関が認められた。3）これらは，motor unit の病態を反映すると考えられた。

文　献

1）Kimura J.: F-wave velocity in the central segment of the median and ulnar nerves. A study in normal subjects and in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. Neurology, **24**; 539-546, 1974

2）小森哲夫：F波出現様式の研究—特に一次ニューロンおよび末梢神経障害時について—脳波と筋電図，**11**；107-112，1983

3）Eisen A and Odusote K.: Amplitude of the F wave: A potential means of documenting spasticity. Neurology, **29**; 1306-1309, 1979

4）Petajan J. H.: F-wave in neurogenic atrophy. Muscle & Nerve, 8: 690-696, 1985

5）Panayiotopoulos C. P.: F-wave conduction velocity in the deep peroneal nerve: Charcot-Marie-Tooth disease and dystrophia myotonica. Muscle & Nerve, 1; 37-44, 1978

6）松永宗雄，小森哲夫ら：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—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，p. 423-428, 1984

7）四宮美恵子，野沢恵子ら：神経筋疾患における誘発筋電図の意義，第二報，—M波の臨床的有用性の検討—東京都衛生局学会誌，**75**；222-223, 1985

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における後脛骨神経刺激による脊髄，大脳 SEP の表皮上記録

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院院長
研究協力者　杉　本　精一郎，諸　冨　康　行
国立療養所宮崎東病院内科
鶴　田　和　仁
宮崎医科大学第三内科

緒　言

体性感覚誘発電位 somatosensory evoked potential (SEP) は，Cracco[1] 以来種々の神経疾患で記録されるようになり[2,3,4]，中枢神経障害の部位診断にその有用性が認められるようになってきた[5,6,7]。上部頸髄から大脳皮質感覚野までの範囲は上肢の刺激による SEP で検討することが可能であるが，胸髄，腰髄を含めての中枢伝導についての検討を加える場合には下肢の刺激による SEP が適している。

後脛骨神経を足関節の部位で刺激した場合第12胸椎付近では，潜時約 22 msec の陰性電位 N22 が脊髄 SEP として記録され[8]，大脳皮質感覚野からは潜時約 38 msec の陽性電位 P38 が最初の皮質 SEP として記録される[8]。従って N22 と P38 の頂点間潜時を中枢伝導時間と考えることができる。

目　的

進行性筋ジストロフィー症 progressive muscular dystrophy では，正中神経刺激による短潜時 SEP にて中枢伝導時間の延長が報告されている[9]。そこで，我々は胸髄，腰髄を含めた中枢神経系の障害の有無を調べる目的で，Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 Duchenne type progressive muscular dystrophy (DMD) の患者の後脛骨神経刺激による脊髄 SEP，皮質 SEP を記録し検討を加えた。

対　象

DMD 10例，10～21歳（平均年齢14.0歳）。神経学的に異常を有しない同年齢者11名，10～24歳（平均年齢14.5歳）。

方　法

刺激部位は，図に示すように，後脛骨神経を右下腿内顆の部位で 0.1 msec または 0.3 msec の矩形波を用いて 1 秒間に 2 回の頻度で行ない，三栄測器社製多用途脳波形計 1A96 で増幅し，シグナルプロセッサー 7T17 で 500 回加算平均した。脊髄 SEP は第12胸椎棘突起上及び 5 cm 後方より双極導出し，皮質 SEP は国際10—20法での Cz より 2 cm 後方の Cz′ と対側耳朶より導出した。周波数帯域は，脊髄 SEP では，low cut 53 Hz, high cut 3 kHz，皮質 SEP では low cut 0.53 Hz, high cut 1.5 kHz とした。脊髄 SEP，皮質 SEP の指標としては図に示すように，前述の N22, P38 を用いた (Fig. 1)。

結　果

N22 の平均潜時及び標準偏差は対照群では 18.1±2.2 msec, DMD 群では 16.3±1.7 msec で両者間には有意差は認められなかった。P38 の潜時は対照群では 35.3±2.3 msec, DMD 群

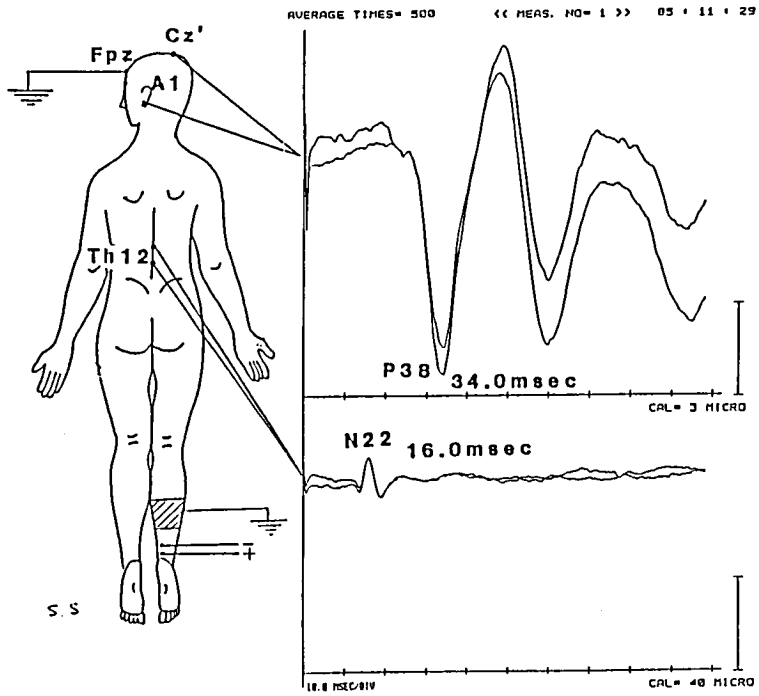


Fig. 1 Montages and SEPs of normal control

Table 1

Response components (msec)	Control group (n=11)		DMP-Duchenne group (n=10)		
	Mean	SD	Mean	SD	
N22	18.1	2.2	*16.3	1.7	N S
P38	35.3	2.3	37.9	6.7	N S
N22—P38	17.2	1.1	*19.5	5.5	N S

NS: Not significant
*: n= 8

Table 2

Height-SEP ratio (m/sec)	Control group (n=11)		DMP-Duchenne group (n=10)		
	Mean	SD	Mean	SD	
H/N22	84.0	5.3	*84.6	4.2	N S
H/P38	42.9	2.6	37.9	5.0	S
H/N22—P38	88.6	10.3	*74.2	15.5	S′

NS: Not significant
S: Significant ($p<0.02$)
S′: Significant ($p<0.05$)
*: n= 8

では 37.9±6.7 msec で両者間には有意差は認められなかった。N22 と P38 の頂点間潜時は，対照群では 17.2±1.1 msec, DMD 群では 19.5±5.5 msec と DMD 群で延長傾向がありそうではあったが，やはり両者間に有意差は認められなかった (Table 1)。

Lastimosa ら[8] によると，身長と N22 及び P38 との間には有意な相関が認められている。そこで対照群と DMD 群とでそれぞれ身長と SEP の各成分との比を m/sec に換算して比較してみた。身長と N22 の比の平均値及び標準偏差は対照群では 84.0±5.3, DMD 群では 84.6±4.2 で，両者間には有意差を認めなかった。身長と P38 の比は，対照群では 42.9±2.6, DMD 群では 37.9±5.0 で，両者間には 2 %の危険率で有意差が認められ，DMD 群で低下を示した。身長と N22-P38 の頂点間潜時の比は，対照群では 88.6±10.3, DMD 群では 74.2±15.5 で 5 %の危険率で有意に低下していた (Table 2)

考　察

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における中枢神経の異常については，河野ら[10] (1976) は知能の低下を指摘し，深津ら[11] (1983) は脳波の異常を指摘している。さらに宮内ら[12] (1984) は剖検例で脳に病理組織学的な異常を認め，村上ら[13] (1979) は延髄の下オリーブ核にグリオーシスが目立って認められることなどを報告している。年森ら[9] は正中神経刺激による短潜時 SEP で，頸髄後索ないし延髄から大脳皮質に至るまでの中枢伝導時間の延長を認めている。我々の検討では DMD 群は対照群と比べて絶対潜時の延長は認めなかったものの身長と P38, N22-P38 の比は対照群に比し有意に延長していた。このことから DMD では胸髄，腰髄を含めた脊髄後索から大脳皮質感覚野に至るまでの伝導系に何らかの異常が存在する可能性が考えられる。

まとめ

1．Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者10名及び同年齢の正常者11名で後脛骨神経刺激による脊髄 SEP, 皮質 SEP を記録した。

2．DMD 群では身長と P38 の潜時及び N22-P38 の頂点間潜時の比で対照群に比して有意な低下が認められた。

3．DMD では胸髄，腰髄での脊髄後索から大脳皮質感覚野に至るまでの伝導系に異常が存在する可能性が示唆された。

文　献

1) Cracco, R. Q.: The initial positive potential of the human scalp-recorded somatosensory evoked response. Electroenceph clin Neurophysiol, **32**; 623, 1972

2) Shibasaki H, Yamashita Y et al: Somatosensory evoked potentials. Diagnostic criteria and abnormalities in cerebral lesions. J Neurol Sci., **34**; 427, 1977

3) 柴崎　浩，山下順章：大脳誘発電位の臨床的応用，脳幹障害例における体性感覚誘発電位の検討，臨床成人病，**7**; 565, 1977

4) Shibasaki H, Yamashita Y et al: Electroencephalographic studies of myoclonus. Myoclonus-related cortical spikes and high amplitude somatosensory evoked potentials. Brain, **101**; 447, 1978

5) Eisen A, Odusote K: Central and peripheral conduction times in multiple sclerosis. Electroenceph clin Neurophysiol, **48**; 253, 1980

6) Shibasaki H, Kakigi R et al: Spinal and cortical somatosensory evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci, **57**; 441, 1982

7) Shibasaki H, Ohnishi A et al: Use of SEPs to localize degeneration in a rare polyneuropathy.: Studies on polyneuropathy associated with pigmentation, hypertrichosis edema and plasma cell dyscrasia. Ann Neurol, **12**; 355, 1982

8) Lastimosa ACB, Bass NH et al: Lumbar spinal cord and early cortical evoked potentials after tibial nerve stimulation: Effects of stature on normative data. Electroenceph clin Neurophysiol, **54**; 499, 1982

9) 年森啓隆，栗原照幸：筋ジストロフィー症における短潜時 SEP の検討．祖父江逸郎，西谷　裕 (編) 筋ジストロフィー症の臨床，医歯薬出版株

式会社，東京，1985，p. 190
10) 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
11) 深津　要，陸　重雄ら：Duchenne 型筋ジストロフィー患者とその carrier における脳波異常について．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，81，1983
12) 宮内光男，足立克仁ら：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—．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，269，1984
13) 村上俊一，飯田政雄：Duchenne 型 DMP における中枢神経病変．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年度研究報告書，187，1979

筋ジストロフィー症の VEP の検討

班　員　安武敏明
国立療養所再春荘病院

研究協力者　寺本仁郎，村上龍文
岡　元宏
国立療養所再春荘病院内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症14例，筋緊張性ジストロフィー症 7 例について transient 型 VEP を検討した。コントロールとの比較では，N_1，P_1 の潜時は両疾患とも有意差は認めなかった。N_1—P_1 間の振幅は Duchenne 型では有意差はなかったが，筋緊張性ジストロフィー症では有意に低下していた。

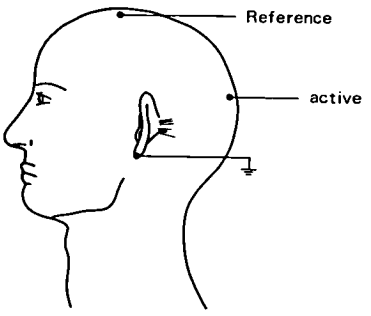
はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略）では脳波異常や知能低下など中枢神経障害が示唆される症例があり，短潜時 SEP で central conduction time の延長を認める例が存在することから，DMD の中枢神経系における電気生理学的な機能を検索する指標の 1 つとして，短潜時 SEP は有用と報告されている。一方，視覚誘発電位（以下 VEP と略）も中枢神経系の電気生理学的な機能を検索する方法であり，最近筋緊張性ジストロフィー症における潜時の異常が報告されている。そこで今回私達は DMD および筋緊張性ジストロフィー症について VEP を検討したので報告する。

方　法

VEP はテレビジョン方式によるパターン反転刺激装置を使用し，単眼の全視野刺激を 1 Hz 以下の頻度で行う transient 型 VEP について検討した。記録電極は図 1 の如く，不関電極を正中前頭部，すなわち nasion より 12 cm の位置に置き，関電極は正中後頭部，inion より 5 cm の位置に置いた。加算器の分析時間は 204.8 msec，加算回数は 128～150 回とした。得られた波形は X-Y レコーダーで記録した。

対象は本院入院中の DMD 14名，年令は 9～26才，平均16才，正常コントロールとして年



対象　D. M. D.　14例（9～26才）
MyD　7例（33～62才）
Control　10例（10～15才）

図1　方　法

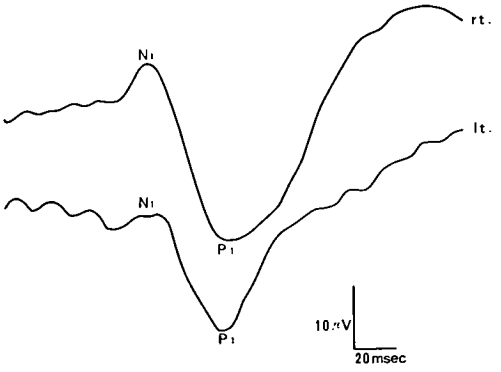


図2

表1　VEP 潜時

	N_1 (msec)		P_1 (msec)	
	rt.	lt.	rt.	lt.
control	68.9 ± 5.4	68.3 ± 6.6	98.2 ± 5.8	98.3 ± 7.0
D. M. D.	69.6 ± 7.7	69.5 ± 5.9	98.7 ± 10.4	99.3 ± 9.5
有 意 差	(−)	(−)	(−)	(−)

令10〜15才，平均13才の10名の非神経筋疾患患者を選んだ。また筋緊張性ジストロフィー症は7名，年令33〜62才，平均47才について検討した。

得られた波形は図2の如く陰性波 N_1 とそれに続く陽性波 P_1 とから成り，今回は N_1, P_1 の潜時，N_1—P_1 間振幅について左右各々で比較検討し，有意差は t 検定で行った。

結　果

N_1 の潜時はコントロール群で右 68.9±5.4 msec, 左 68.3±6.6 msec, P_1 の潜時は右 98.2±5.8 msec, 左 98.3±7.0 msec で左右には有意差はなかった。DMD 群では N_1 の潜時は右 69.6±7.7 msec, 左 69.5±5.9 msec, P_1 の潜時は右 98.7±10.4 msec, 左 99.3±9.5 msec で左右に有意差はなかった。またコントロール群との比較では DMD 群でやや潜時の延長があったが，統計上有意差は認めなかった（表1）。

次に N_1—P_1 間の振幅について検討した。コントロールでは右 12.8±4.7 μV, 左 12.7±4.1 μV で有意の左右差はなく，DMD では右 13.9±6.0 μV, 左 12.2±5.7 μV で有意の左右差はなかった。コントロールと DMD との間にも統計上有意差は認められなかった。（表2）

表2　N_1—P_1 振幅 (μV)

	rt.	lt.
control	12.8 ± 4.7	12.7 ± 4.1
D. M. D.	13.9 ± 6.0	12.2 ± 5.7
有 意 差	(−)	(−)

表4　N_1—P_1 振幅 (μV)

	rt.	lt.
control	12.8 ± 4.7	12.7 ± 4.1
M y D	8.3 ± 2.6	8.8 ± 1.5
有意差	P<0.05	P<0.05

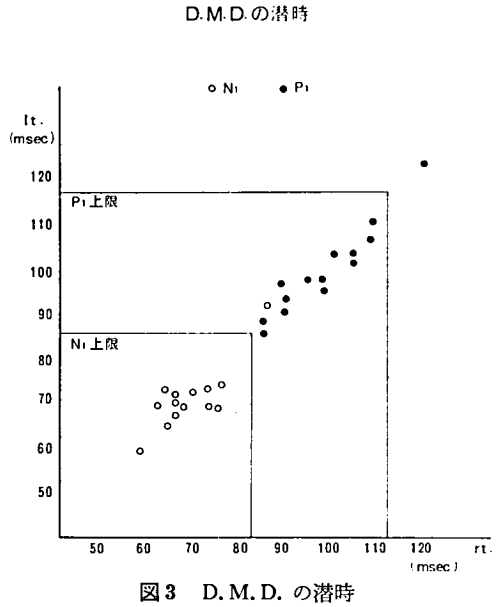


図3　D. M. D. の潜時

表3　VEP 潜時

	N_1 (msec)		P_1 (msec)	
	rt.	lt.	rt.	lt.
control	68.9 ± 5.4	68.3 ± 6.6	98.2 ± 5.8	98.3 ± 7.0
M y D	70.5 ± 9.4	69.7 ± 9.2	100.4 ± 9.1	101.8 ± 9.0
有意差	(−)	(−)	(−)	(−)

筋緊張性ジストロフィー症についての検討では，N_1 の潜時は右70.5±9.4 msec，左69.7±9.2 msec，P_1 の潜時は右100.4±9.1 msec，左101.8±9.0 msec でいづれも左右の有意差なく，コントロールとの比較でも有意差はなかった（表3）。

また N_1—P_1 間振幅は右8.3±2.6μV，左8.8±1.5μV で有意の左右差はなかったが，コントロールとの比較では5％の危険率で有意に低下していた。（表4）

次に N_1，P_1 の潜時についてコントロールの平均値に標準偏差値の2.5倍を加えた値を正常上限値として，DMD の各症例をプロットしてみると，N_1，P_1 とも正常上限を越えたのは同一症例で一例のみであった。本例は26才であるが，知能低下や脳波，CT の異常はなかった。（図3）

考　案

VEP は光刺激により生じた網膜の視細胞の興奮が視覚神経伝導路を経て，大脳の視覚領に伝達した結果として得られ，臨床的には主に視覚伝導路障害を示す疾患に応用されている。しかしパーキンソン病やフリードライヒ失調症，シャルコーマリートゥース病などの変性疾患にも応用され，臨床的に視覚伝導路障害が明らかでない例でも潜時の延長などが報告されている。今回私達は DMD と筋緊張性ジストロフィー症について VEP を検討したが，DMD では N_1，P_1 の平均潜時と N_1—P_1 間の平均振幅にはコントロールと有意な差は認めなかった。ただ一例で N_1，P_1 の潜時が延長しており，さらに検討する必要があると思われる。また筋緊張性ジストロフィー症については，最近，Gott 等が P_1 の潜時の延長を報告しているが，今回の私達の7例の検討では潜時には異常なく，N_1—P_1 間振幅の低下が認められた。VEP 振幅は硝子体やレンズなどの疾患で低下すると言われており，筋緊張性ジストロフィー症に合併する白内障と関連したものの可能性も否定出来ない。今後症例数を増やして検討する事も必要と考える。

文　献

1）黒岩義之，東儀英夫：視覚誘発電位．脳神経，**37**；889，1985

2）P. S. Gott, D. S. Karnaye et al: Abnormal visual evoked potentials in myotonic dystrophy. Neurol. (Cleveland), **33**; 1622, 1983

3）W. M. Carroll, S. J. Jones et al: Visual evoked potential abnormalities in Charcot-Marie-Tooth disease and comparison with Friedreich ataxia. J. Neurol. Sci., **61**; 123, 1983

ヒトの骨格筋支配の交感神経活動について（第2報）
筋交感神経活動の加齢による変化

班　員　間野忠明
名古屋大学環境医学研究所第6部門
研究協力者　岩瀬　敏，斉藤　満
山崎良比古
名古屋大学環境医学研究所第6部門

要　旨

筋ジストロフィー症の発症への交感神経系の関与を明かにすることを一つの目的として，我々はヒトの骨格筋支配の交感神経活動（筋交感神経活動）を解析しているが，head-up tilting 時における筋交感神経の活動性は被験者の年齢により大きく影響されることが示唆されたため，この活動性に及ぼす加齢の影響について検討した。19～61歳の23名の健康成人男子に 90° までの head-up tilting を行い，加齢が，microneurography によって記録した筋交感神経活動に及ぼす影響を観察したところ，加齢に伴い，筋交感神経の臥位安静時における基礎活動が上昇し，起立負荷に対する反応性が低下した。すなわち加齢とともに筋交感神経活動は低基礎活動・高反応型から高基礎活動・低反応型に移行することが明らかとなった。このため，交感神経機能の定量的把握には，年齢因子を考慮に入れ解析することが重要と思われる。

はじめに

筋ジストロフィー症における自律神経障害については，古くは本症の成因に関する呉・冲中説[1]をはじめとして，現在までも種々の論議がなされている。本研究班においても，乗松ら[2,3]，中島ら[4]は本症ではおそらく β 受容体の脱神経過敏によって末梢血管抵抗が増大することを，高橋ら[5]は本症では心電図 R—R 間隔の平均値，標準偏差，変動係数がともに減少することから，副交感神経機能の低下が示唆されることなどを報告している。

これらの効果器における自律神経機能の反映を測定する方法に対し，タングステン微小電極を利用して，直接ヒトの末梢神経から交感神経のインパルス活動を記録する方法（微小神経電図法，microneuro graphy）は，ヒトにおける交感神経系の機能解析を従来よりもはるかに的確に行い得る利点を有する。我々は，ヒトの筋支配の交感神経活動を導出し，各種重力環境下のもとでのその活動性の変化について解析しているが，昨年度は筋交感神経活動が静的・受動的な head-up tilting 時に傾斜角度の正弦値と線型関係を示して増加し，動的な head-up tilting においても，傾斜速度に依存して変化することを報告し，その反応性の解析がヒトの交感神経反射機能の定量的把握に有用であることを示した[6]。

一方，この筋交感神経活動は顕著な個人差を有し，被験者の年齢により大きく影響されることが示唆されたため，今回は各年齢層における筋交感神経活動の基礎値と体位変換に対する反応性を分析し，加齢がこの筋交感神経活動に及ぼす影響について検討した。

なお昨年度の head-up tilting は腹臥位で，両足底は床に触れず空中に浮いた姿勢でおこなったものであったが，今年度は，より自然な姿勢と思われる仰臥位で足底を床に接する条件で

実験を行った。本研究の最終的な目標は筋ジストロフィー症の病態への交感神経系の関与について，より明確な知見を得ることである。

方　法

19〜61歳の23名の健康な成人男子を対象とした。被験者を tilting bed 上に仰臥位にさせ，先端直径約 1 μm，インピーダンス約 3〜5 MΩ のタングステン微小電極を用いて，無麻酔・経皮的に脛骨神経膝窩部より下腿三頭筋支配の交感神経節後遠心線維の発射活動を導出，同定した。筋交感神経活動の同定基準は，(1)筋神経束内より導出される遠心性活動であり，(2)脈拍同期性の自発性，律動性のバースト活動であること，(3)呼吸性変動を示し，吸期に増加，呼期に減少すること，(4) Valsalva 法により増加すること，とした。同時に心電図とインピーダンス法による呼吸曲線（日本光電 MZE-6100）をモニターし，これらをブラウン管オシロスコープ（Tektronix 5113）にて観察した後，14チャネル FM データレコーダ（Sony Magnescale KS-616U）に記録した。これらの記録は後にオフラインにてデータ処理し，筋交感神経活動は全波整流積分波と周波数電圧変換波として，心電図，呼吸曲線とともにペン書きさせ，解析を行った（図1）。

Tilting bed 上にて筋交感神経活動を導出，同定した後，水平状態（0°）において5分間記録，次に体軸と水平方向のなす角度が 5°, 10°, 15°, 20°, 25°, 30°, 40°, 50°, 60°, 70°, 80°（一部の被験者においては省略した角度もあり）となるように head-up tilting を行い，最後に直立姿勢（90°）にて記録した。各角度には少なくとも5分間停留し，両足底は tilting bed 下端の床上に接する状態とした。解析はペンレコーダーに描記させた筋交感神経活動の全波整流積分波形と周波数電圧変換波の記録をもとに行い，1分間のバースト数（burst rate）を計算した。水平状態（0°）での安静時における burst rate を筋交感神経の基礎活動と定義した。さらに体位傾斜角度の正弦値と burst rate との間の回帰直線の傾きを算出し，筋交感神経の反応性と定義した。

各被験者において筋交感神経の基礎活動と反応性を求め，年齢との関係を解析した。

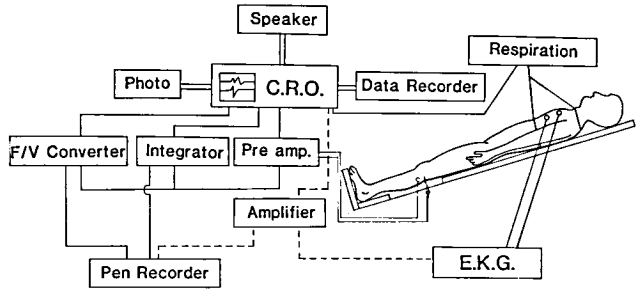


図1　実験のブロックダイヤグラム

被験者は tilting bed 上に仰臥位をとり，両足底を床に接している。膝窩部から脛骨神経における交感神経活動を導出する。同時に心電図と呼吸を記録する。

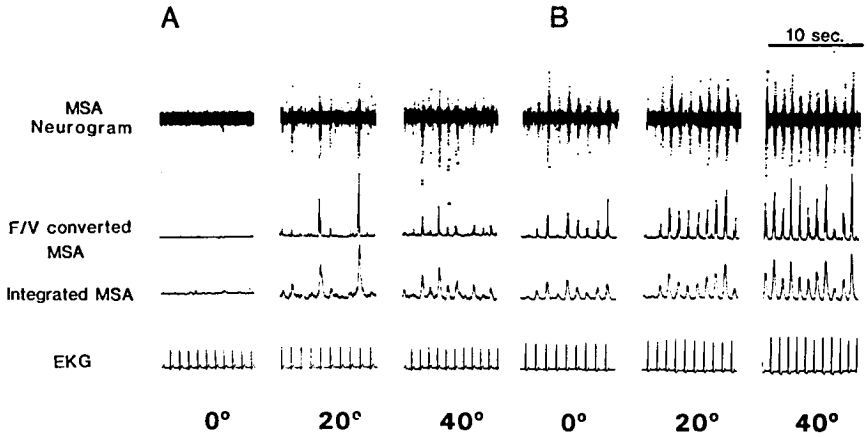


図2 Head-up tilting に伴う筋交感神経活動の変化

Aは図3の IS 例，BはWI 例の記録である。Aのように 0° での基礎活動がきわめて低く，head-up tilting に伴い，burst rate が急激に増加する例と，Bのように 0° での基礎活動が高く，burst rate が緩やかに増加する例がある。

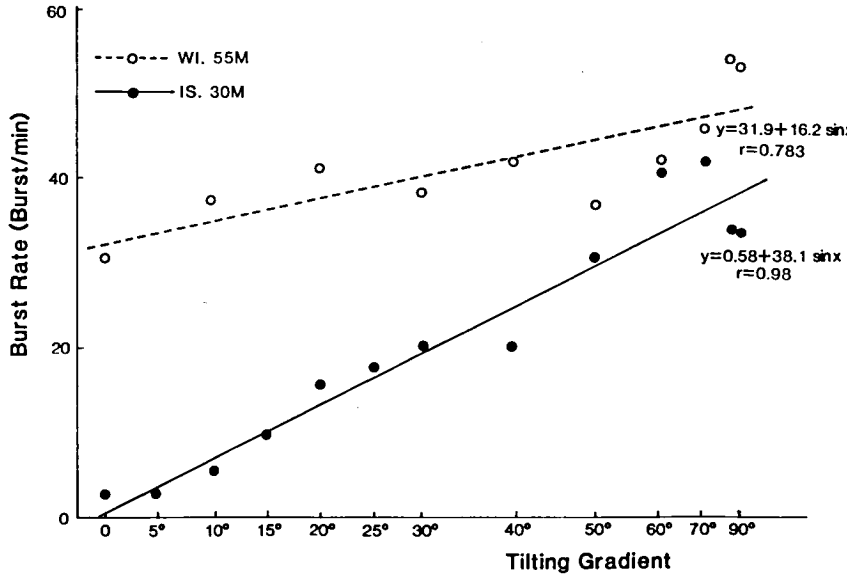


図3 Head-up tiltingに伴う筋交感神経活動の burst rate の変化

WI 55歳男と IS 30歳男の2例で，横軸に体位傾斜角度の正弦値，縦軸に1分間のバースト数（burst rate）を表示した際の両者の関係を示す。両者間に有意な線型関数が成立し，その回帰直線の傾きを筋交感神経活動の反応性，水平仰臥位の burst rate を基礎活動と定義する。

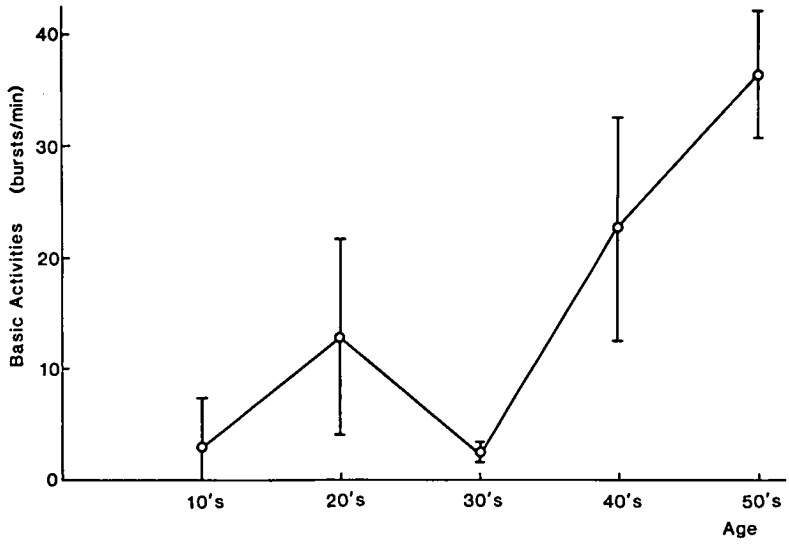


図4　年代と筋交感神経基礎活動との関係
横軸に年代を縦軸に各年代毎の基礎活動を平均±標準偏差で示す。
30歳代を除き，平均基礎活動が年代の上昇とともに増加する。

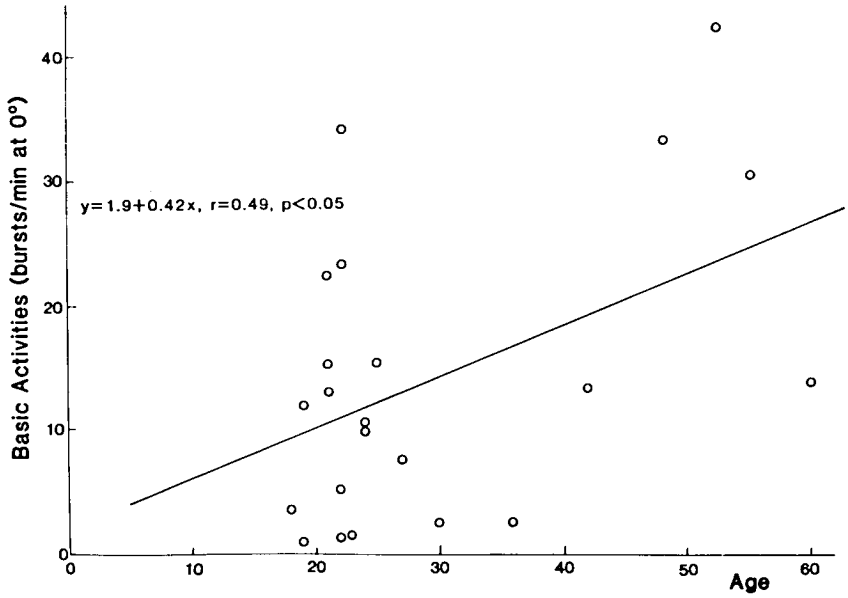


図5　年齢と基礎活動との相関
横軸に年齢を，縦軸に基礎活動を示す。両者間に有意な正の相関が成立する（$p<0.05$）.

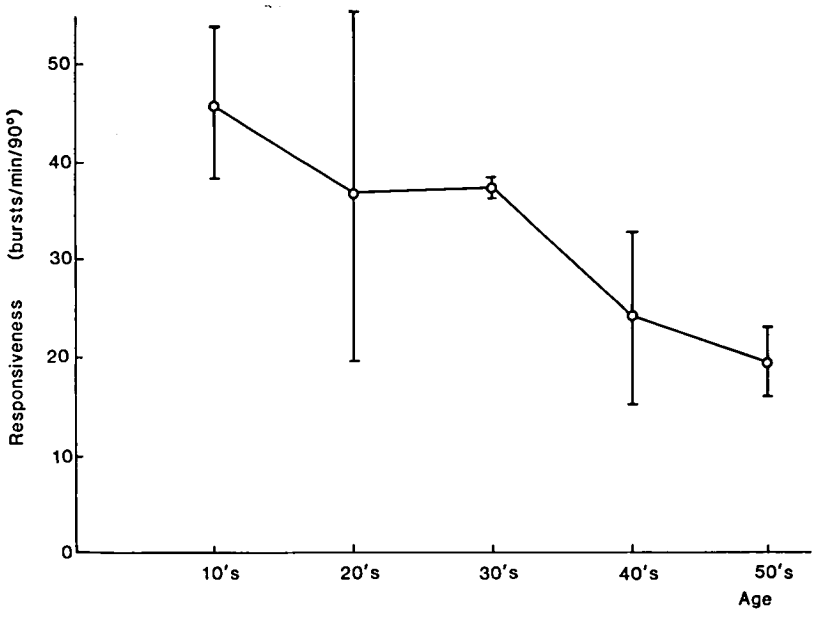


図6　年代と筋交感神経の反応性との関係
横軸に年代を縦軸に各年代毎の反応性を平均±標準偏差で表わしたものである。平均反応性は年代の上昇とともに減少する。

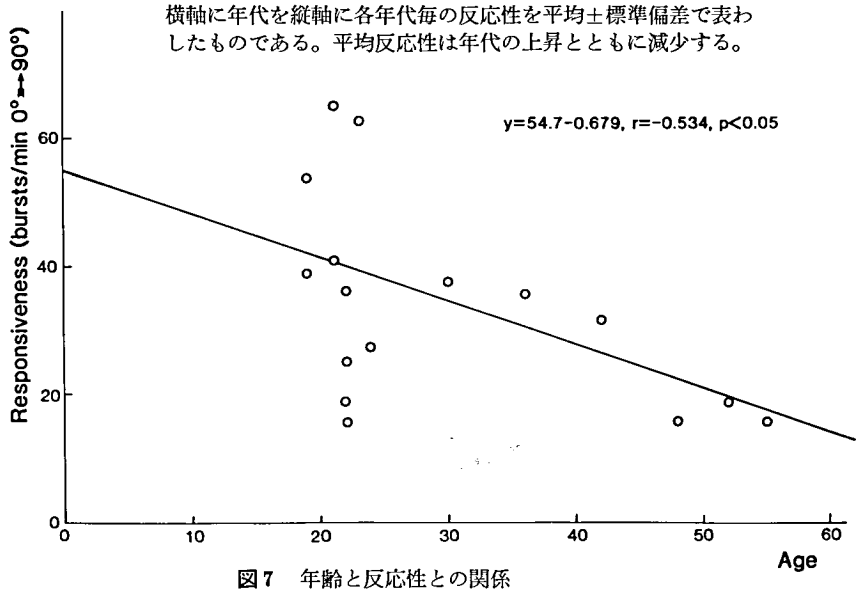


図7　年齢と反応性との関係
横軸に年齢を，縦軸に反応性を示す。両者間に有意な負の相関が成立する（$p<0.05$）.

結　果

1．体位傾斜角度と筋交感神経活動の関係

筋交感神経活動は体位傾斜角度の上昇とともに増加し（図2），その1分間のバースト数（burst rate）は，90° までの head-up tilting 時に，各被験者において体位傾斜角度の正弦値との間に有意な正の相関を示した（図3）。19〜61歳の全被験者における筋交感神経の基礎活動と反応性のそれぞれの平均値（±標準偏差）は 14.8±11.5 バースト/分（$n=23$）と 33.4±14.8 バースト/分（$n=18$）であった。

2．年齢と筋交感神経活動の基礎活動の関係

水平状態での仰臥位における筋交感神経活動

の burst rate, すなわち基礎活動が年齢とともにどのように変化するかを検討したところ，各年代における burst rate の平均値は30歳代を除き，年齢の上昇とともに増加し（図4），年齢（X）と基礎活動（Y）の間には有意な正の相関（$Y=1.9+0.42X$, $r=0.49$, $p<0.05$）が認められた（図5）。

3．年齢と筋交感神経の反応性の関係

Head-up tilting に対する筋交感神経の反応性が年齢とともにどのように変化するかを検討したところ，各年代における反応性の平均値は年齢の上昇と共に低下し（図6），年齢（X）と反応性（Y）との間には有意な負の相関（$Y=54.7-0.68X$, $r=-0.53$, $p<0.05$）が認められた（図7）。

考　察

昨年度の本研究班報告書において，静的・受動的な head-up tilting に伴うヒトの筋交感神経活動の変化について報告した[6]。しかし，それらの実験は腹臥位で，足底は床に触れず空中に浮いた姿勢で行ったものであったので，今回は，より自然な姿勢と思われる仰臥位で両足底を床に接する条件で実験を行った。その結果，仰臥位で足底が床に接した条件下でも，腹臥位で足底が床に触れない条件下と同様に，90°（立位）までの head-up tilting により筋交感神経活動は体位傾斜角度の正弦値との間に正の相関を成立させて増加した。

Sundlöf ら[7] は仰臥位の被験者の腓骨神経から筋交感神経活動を導出し，100脈拍に対する筋交感神経バースト数と年齢との間に正の相関関係（$r=0.40$, $p<0.01$, $n=33$）を見出しているが，この活動には個人差が大きく，年齢は筋交感神経活動の重要な決定因子ではないと述べている。しかしながら彼らが測定したのは仰臥位安静時の筋交感神経活動（すなわち我々の言う基礎活動）であり，その反応性についての検討はなされていない。

一方，間接的な方法での自律神経機能に及ぼす加齢の影響については，安静時の血漿ノルエピネフリン値が年齢とともに上昇するという報告[8-11] が多い。北澄ら[12] は各種自律神経機能検査を広い年齢層に対して実施し，加齢とともに安静時血漿ノルエピネフリン値が増加し，head-up titling 時の △PNE（70° tilt 時の血漿ノルエピネフリンの変化値）が減少することを報告した。さらに Shimada ら[13] も加齢に伴い血漿ノルエピネフリン値が増加する一方，Valsalva 試験時の血圧の overshoot が減弱することを報告している。

今回我々は，head-up tilting を負荷したヒトの筋交感神経活動が，基礎活動と反応性においてかなりの個人差を示し，図3にみられるような低い基礎活動と高い反応性を有する被験者（IS, 30歳男）と高い基礎活動と低い反応性を有する被験者（WI, 55歳男）が存在することを見出し，前者が若年者に，後者が高齢者に多い印象を受けたので，それを実証するため年齢と筋交感神経の基礎活動ならびに反応性との関係を解析した。

その結果として，確かに Sundlöf ら[7] が報告したように個人差は大きいが，年齢の増加とともに筋交感神経の基礎活動は上昇する傾向を示し，各年齢層の基礎活動の平均値は，30歳代を除き，年齢の増加とともに明らかに上昇し

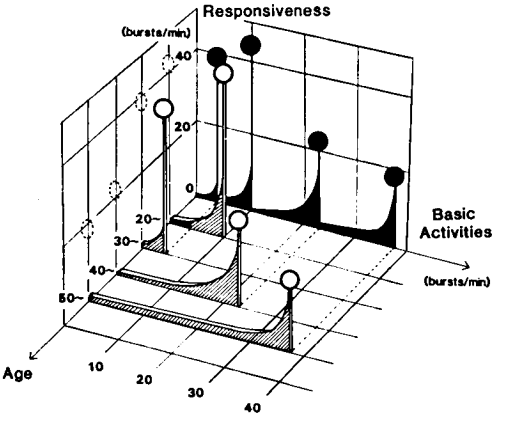


図8　年齢と筋交感神経活動の基礎活動および反応性との関係

X軸に年齢を，Y軸に基礎活動を，Z軸に反応性を表わした三次元図．それぞれの面には各2者の関係が投影されている。加齢に伴い，筋交感神経は低基礎活動・高反応型から高基礎活動・低及応型へ移行するのが認められる。

た。Wallin ら[14] は筋交感神経活動が血漿ノルエピネフリン値と正の相関関係にあることを報告しているため，加齢とともに筋交感神経の基礎活動が上昇した我々の結果は，安静時血漿ノルエピネフリン値が加齢とともに上昇するという報告[8-12] にもよく合致する。

一方，各年齢層における筋交感神経活動の反応性の平均値は年齢の増加とともに低下した。これは，加齢に伴う上記の △PNE の低下[12] や Valsalva 試験時の血圧の overshoot の減少[13] に対応する結果と思われる。

今回の結果をもとに，年齢，筋交感神経の基礎活動，反応性の間の関係を考察すると，年齢の上昇とともに，筋交感神経は低基礎活動・高反応型から高基礎活動・低反応型に移行するものと考えられる（図８）。

結　論

19～61 歳の健康成人男子に head-up tilting を行い，加齢が筋交感神経活動に及ぼす影響を観察したところ，加齢に伴い，筋交感神経の臥位安静時における基礎活動が上昇し，起立負荷に対する反応性が低下した。すなわち加齢とともに筋交感神経活動は低基礎活動・高反応型から高基礎活動・低反応型に移行することが明らかにとった。このため，交感神経機能の定量的把握には，年齢因子を考慮に入れ解析することが重要と思われる。

文　献

1）冲中重雄，中尾喜久，吉川政己：進行性筋ジストロフィー症，自律神経と臨床，第６版，170, 1964, 杏林書院，東京.

2）乗松克政，中島洋明ら：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能一定量的自律神経検査法による（第１報）. 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究昭和54年度研究成果報告書，160，1980

3）乗松克政，中川正法ら：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能一定量的自律神経検査法による（第２報）. 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究昭和55年度研究成果報告書，199，1981

4）中島洋明，樋口逸郎ら：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能一定量的自律神経検査法による（第３報）. 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究昭和56年度研究成果報告書，205，1982

5）高橋桂一，苅田典生ら：筋ジストロフィー症の心電図 R-R 間隔について. 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究昭和57年度研究成果報告書，276，1983

6）間野忠明，岩瀬　敏：ヒトの骨格筋支配の交感神経活動について. 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究昭和59年度研究報告書，287，1985

7）Sundlöf, G, and Wallin, BG: Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age. J Physiol (Lond), **274**; 621, 1983

8）Goldstein, D, Lake, C, et al.: Age-dependence of hypertensive normotensive differences in plasma norepinephrine. Hypertension, **5**; 100, 1983

9）Young, J, Rowe, J. et al.: Enhanced plasma norepinephrine response to upright posture and oral glucose administration in elderly human subjects. Metabolism, **29**; 532, 1980

10）Bertel, O, Bühler, F, et al.: Decreased beta-adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure, and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. Hypertension, **2**; 130, 1980

11）Rubin, P, Scott, P, et al.: Noradrenaline release and clearance in relation to age and blood pressure in man. Eur J Clin Invest, **12**; 121, 1981

12）北澄忠雄，貞包典子ら：自律神経性循環調節に及ぼす加齢と高血圧の影響. 日本老年医学会雑誌, **22**; 1, 1985

13）Shimada, K, Kitazumi, T, et al.: Age-related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure. Hypertension, **7**; 113, 1985

14）Wallin, BG: Muscle sympathetic activity and plasma concentrations of nor-adrenaline. Acta Physiol Scand Suppl., **527**; 21, 1984

生検骨格筋における免疫組織化学的検討

——進行性筋ジストロフィーを中心に——

班　員　松岡幸彦
名古屋大学神経内科

研究協力者　古閑　寛，高橋　昭
名古屋大学神経内科

佐橋　功，衣斐　達
愛知医科大学第四内科

要　旨

対象は，進行性筋ジストロフィー（PMD）24例（Duchenne 型2例，肢帯型10例，筋緊張性ジストロフィー12例），炎症性ミオパシー（IM）28例，その他のミオパシー15例，神経原性疾患13例，対照5例で，各生検筋の凍結連続切片作成後 peroxidase 標識抗免疫蛋白試薬を用いて IgG, C1q, C3, C9 の組織細胞化学的観察を行い，臨床との比較検討も行った。各疾患に共通し壊死線維において，C9> C3> IgG> C1q の反応強度順に染色された。壊死線維は一様に染色されるものが多かったが，Duchenne 型 PMD の opaque fiber や IM 例の壊死線維において，筋鞘およびその直下が陽性に染色されるものがあった。C9, C3 は IM 群と PMD 群でその陽性頻度に差はなく，IgG, C1q は IM 群では軽度の陽性を示し，PMD 群では陰性であった。以上より，各種ミオパシーにおいてはその壊死線維の処理機構に補体 alternative 系の活性化が関与していると考えられ（必ずしも全ての壊死線維に対してではなく）また特に IM では classical 系の関与も示唆された。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィーにおいては，筋細胞膜の異常が推定されているが，その性質についてはまだよくわかっていない[1]。われわれは，進行性筋ジストロフィーを中心とした各種神経筋疾患の生検骨格筋につき，免疫グロブリンG（IgG）と補体因子（C1q, C3, C9）の免疫組織細胞化学的観察を行い，これらの疾患におけるその局在および意義について検討したので報告する。

方　法

対象は，進行性筋ジストロフィー（PMD）24例（Duchenne 型2例，肢帯型10例，筋緊張性ジストロフィー12例），炎症性ミオパシー（IM）29例（多発性筋炎16例，皮膚筋炎4例，その他9例），その他のミオパシー15例，重症筋無力症1例，神経原性疾患13例，対照5例の計87例である（Table 1）。方法は，各生検筋の凍結連続切片作成後，従来の組織化学的検討に加

Table 1 Diseases of biopsied cases

progressive muscular dystrophy	24	
Duchenne type		2
limb-girdle type		10
myotonic dystrophy		12
inflammatory myopathy	29	
polymyositis		16
dermatomyositis		4
others		9
other myopathies	15	
myasthenia gravis	1	
neurogenic disorders	13	
controls	5	
total	87	

Table 2 Methods

I Direct method for immunohistochemical stainings of C3 and IgG
- (1) Cut at 10 μm thick & dry at least 10 min.
- (2) Rinse sections for 5 min. in cold PBS on a rotator
- (3) Incubate for 10 min. with PBS containing 2% bovine serum albumin on a rotator
- (4) Wash with cold PBS for 10 min. on a rotator
- (5) Incubate in the following immunoreagents:
  - (a) Peroxidase-conj. rabbit anti-human C3 (DAKOPATTS, Denmark, Lot #012) diluted 1: 20 with PBS for 30 min. in a wet chamber
  - (b) Peroxidase-conj. staphylococcal proteinA (EY Lab., USA, Lot #0212) diluted 1: 20 with PBS for 30 min. in a wet chamber
- (6) Rinse with two changes of cold PBS for 20 min.
- (7) Incubate in Karnovsky's diaminobenzidine (DAB) medium for 30 min. in a dark chamber
- (8) Rinse with distilled water for 10 min.
- (9) Dehydrate with alcohol, clear in xylol & mount under Eukit

II Indirect method for immunohistochemical stains of C9 and C1q
- (1)—(4) same as direct method
- (5) Incubate in the following first immunoreagents:
  - (a) Rabbit anti-human C9 (Behringwerke AG., Germany, Lot #104302C) diluted 1: 80 with PBS for 30 min. in a wet chamber
  - (b) Goat anti-human C1q (Miles Lab., USA, Lot #0015) diluted 1: 80 with PBS for 30 min. in a wet chamber
- (5)′ Wash with two changes of cold PBS for 20 min.
- (5)″ Incubate in the following second immunoreagents:
  - (a) Peroxidase-conj. goat anti-rabbit IgG (Miles Lab., USA, Lot #S739) diluted 1: 40 with PBS for 30 min. in a wet chamber
  - (b) Peroxidase-conj. rabbit anti-goat IgG (Cappel Lab., USA, Lot #20588) diluted 1: 40 with PBS for 30 min. in a wet chamber
- (6)—(9) same as direct method

III Specificity controls

え，immunoperoxidase 法を使用した免疫組織細胞化学的染色を行った。即ち，C3 と IgG については直接法，C1q と C9 については間接法を用いて実施した (Table 2)。各免疫試薬の濃度は，間質などの background 染色を最小限に抑え，かつ筋線維への反応がより強く認められる濃度を選択した。

結果および考察

IgG，補体各因子とも疾患の如何にかかわらず，変性線維において線維内が大概一様に染色された (Fig. 1, 2) が，多発性筋炎の例で，筋鞘およびその直下が濃染されるものもみられた (Fig. 3)。また，Duchenne 型 PMD の例では，opaque fiber において，筋鞘およびその直下が補体因子で陽性に染色されるものがみられた (Fig. 4)。なお，非変性線維は染色されなかった。

次に，PMD および IM において，壊死線維のみられた症例について定量的分析を試みた。即ち，各症例，各染色毎に観察しえたすべての壊死線維の中で，各染色の陽性線維の占める割合，つまり染色陽性率を検討，算出し，同一例を線で結び図示した (Fig. 5)。IM 群 PMD 群ともに，壊死線維の染色陽性率は C9> C3> IgG>C1q の順に高度であった。C9, C3 は両群

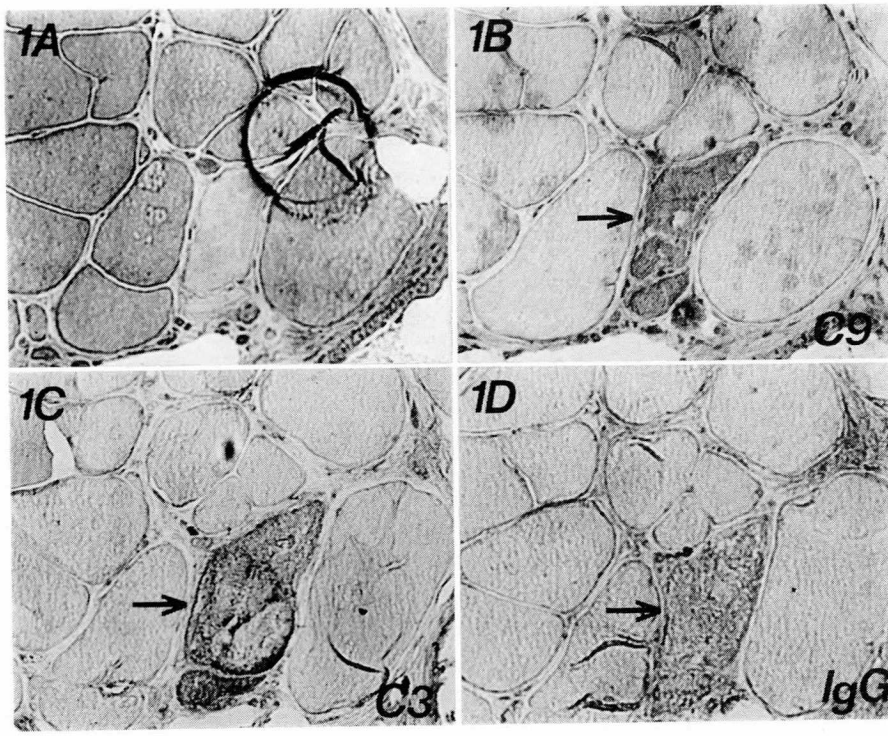


Fig. 1 Serial sections stained with H & E (1A), C9 (1B), C3 (1C) and IgG (1D) stains. Note the necrotic fiber positive for C9 and C3, but negative for IgG. Limb-girdle dystrophy. Original print ×190.

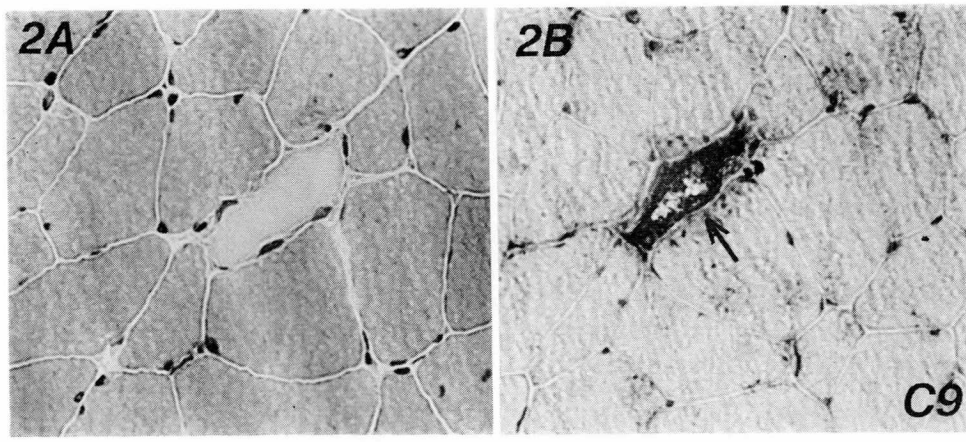


Fig. 2 Serial sections stained with H & E (2A) and C9 (2B) stains. Necrotic fiber is positive for C9. Polymyositis. Original print ×380.

ともにほゞ同程度の陽性率を示したが，IgG, C1q は PMD 群ではほとんど染色されなかったのに対し，IM 群では軽度内至中等度に染色された。なお，PMD の各型間では，これらの反応に大きな差異は認められなかった。

Whitaker ら[2] は，炎症性ミオパシー39例の生検筋について，および補体の蛍光免疫組織化学的検討を行い，変性線維であれば，コントロール例でも染色されるため，それらの筋線維への染色性は炎症性ミオパシーに必ずしも特異的ではないとし，Engel ら[3] も，炎症性ミオパシー31例，Duchenne 型 PMD 13例を含む66例について，補体の第5～9因子の複合体である membrane attack complex (MAC) に対する抗体などを用いて検討し，壊死線維であれば，疫患の如何にかかわらず染色され，その陽性率は MAC, C9, C3 では高度で，IgG, C1q ではより低下していたと報告している。また Cornelio ら[4] は，各種神経筋疾患164例について検討し，C9, C3 は壊死線維に普遍的にみられ，C1q は全く染色されなかったことから，筋線維壊死の過程における alternative pathway の関与を強く示唆した。われわれの成績でも，これらの結果と同様に，C9, C3 の染色性が良好であったが，その理由としては，補体の活性化が筋線維の壊死という病理現象と密接に関係しており，とくにこの2因子が補体活性化にお

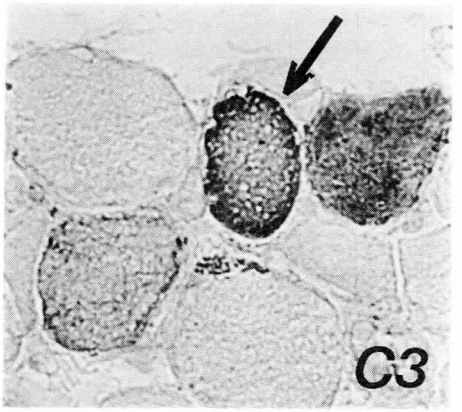


Fig. 3 Occasional C3 positive degenerating fibers are of highly positivity in sarcolemma and subsarcolemmal locations. Polymyositis. Original print ×380.

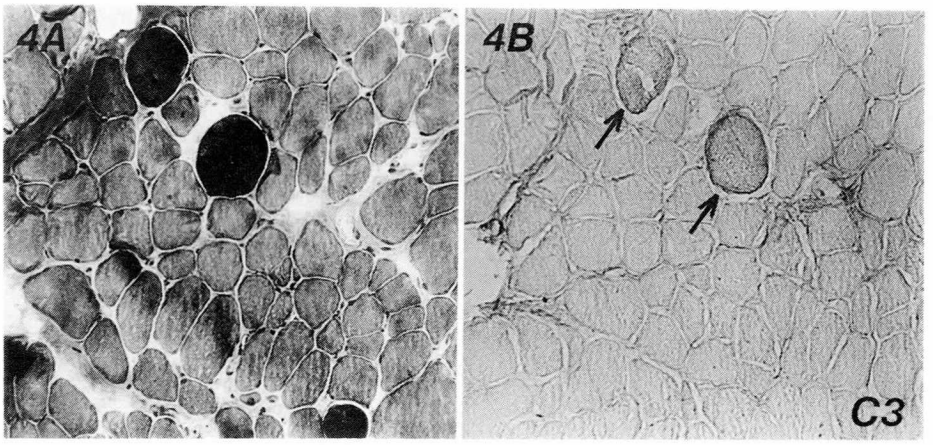


Fig. 4 C3 positivity is seen in sarcolemmal location in opaque fibers. (4A) Gomori trichrome stain, (4B) C3 stain. Original print ×190.

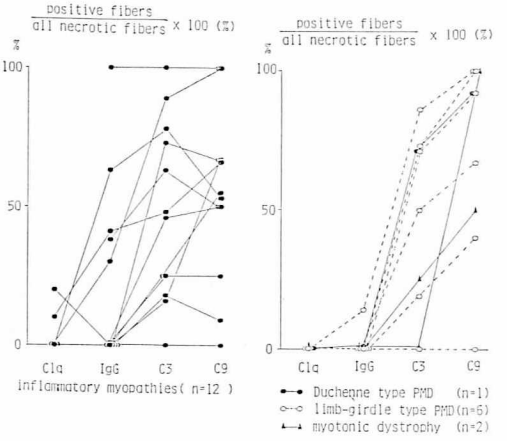


Fig. 5 Incidence of positive fibers for each stain in all necrotic fibers of each case

ける classical および alternative pathway の両経路に共通な因子であることがあげられる。とくに C9 がより強い反応性を示したことについては，一つの MAC に6個という多数の C9 分子が存在することと関係しているとも考えられた。また，この2因子が IM 群と PMD 群に同程度に認められたことは，両群に共通する何らかの壊死線維の処理機構の存在を示唆するものとも考えられた。IgG, C1q は classical pathway の局在を示すものと考えられるが，それらが PMD 群ではほとんど染色されず，IM 群ではある程度陽性であったことは，両群間の病因に関連した差異を意味するものとも思われた。

まとめ

① 各種神経筋疾患82例の生検骨格筋について IgG, C1q, C3, C9 の免疫組織細胞化学的染色を行い，臨床面と比較検討した。

② C9, C3 は IM 群と PMD 群に同程度かつ高頻度に壊死線維において陽性であったが，IgG, C1q は IM 群で軽度陽性であり，PMD 群では陰性であった。

③ 以上より，IM 群と PMD 群間に壊死線維の生ずる原因ないしその処理機構の差異が存在することが示唆された。

文　献

1) Rowland LP: Membrane Theory of Duchenne Dystrophy: Present State. in Muscular Dystrophy, ed by Ebashi S, University of Tokyo Press, Tokyo 1982, p. 285

2) Whitaker JN, Engel WK: Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. N Engl J Med, **286**; 333-338, 1972

3) Engel AG, Biesecker G: Complement activation in muscle fiber necrosis: demonstration of the membrane attack complex of complement in necrotic fibers. Ann Neurol, **12**; 289-296, 1982

4) Cornelio F, Dones I: Muscle fiber degeneration and necrosis in muscular dystrophy and other muscle diseases: cytochemical and immunocytochemical data. Ann Neurol, **16**; 694-701, 1984

正常筋と Duchenne 型筋ジストロフィー症筋細胞のクローニング

班　員　廣瀬和彦
東京都立神経病院神経内科

研究協力者　高元喜代美
東京都立神経病院神経内科

田辺　等，椿　忠雄
東京都立神経病院

黒田洋一郎
東京都神経科学総合研究所神経生学教室

要　旨

罹患筋および正常筋由来の satellite cell の分裂，増殖，分化過程を研究することは筋 dystrophy 症やその他の筋疾患の病因，病態を解明する上で有用である。しかし，従来の筋培養法には種々の困難があり定量的，生化学的実験結果においては，再現性が乏しかった。我々は1981年 Blau らによって報告された cloning technique を用いて，第1に systematic な生化学的実験を行うのに必要な均質な細胞集団を十分量得ること，第2に cloning の過程を通じて正常筋と Duchenne muscular dystrophy (以下 DMD) 筋の growth kinetics の相違を検討することを目的として実験を行った。結果として，6才の正常女児から 21 clone，3才の DMD 患児から 54 clone を得ることができた。mean doubling time は DMD では正常よりも延長していた。growth rate および morphology において DMD satellite cell は heterogeneity を有することが明らかとなった。

目　的

人の筋疾患の病因病態を研究する手段として，動物 model は本質的な限界を有する。しかし，人においては生検の機会も，生検で得られる sample の量も限られている。特に稀な疾患ではその困難が大きい。小量の貴重な sample から systematic な研究を行うためには，培養法により多量の筋細胞を得，freeze, stock できることが望ましい。しかし，従来の primary culture では，他種細胞の contamination が避けられず，特に罹患筋においてはその割合も病期や生検部位で一定しない。尚，長期培養，passing 後は fibroblast が大部分を占める様になる。したがって過去における筋培養法では形態学的，電気生理学的検索は可能であったが，生化学的定量的実験結果においては再現性に乏しかった。一方，筋組織は皮膚に次ぎ，生検が比較的安全かつ容易で，しかも satellite cell の存在により post diagnostic な，すなわち発達分化終了後の生検組織からの培養が可能な数少ない組織であることから，原因不明の変性疾患，遺伝疾患の中でも有力な approach の手段を我々に与えるものであると考えられる。我々は1981年 Blau らによって報告された cloning technique を用いて，第1に systematic な生化学的実験を行うのに必要な，均質な細胞集団を多量に得ること，第2に cloning の過程における正常筋と DMD 筋の growth kinetics の相違を検討することを目的として実験を行った。

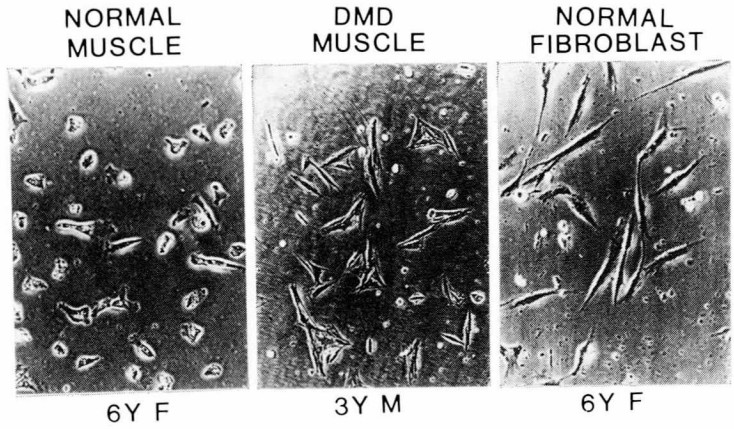


図1 (low density, ×200)

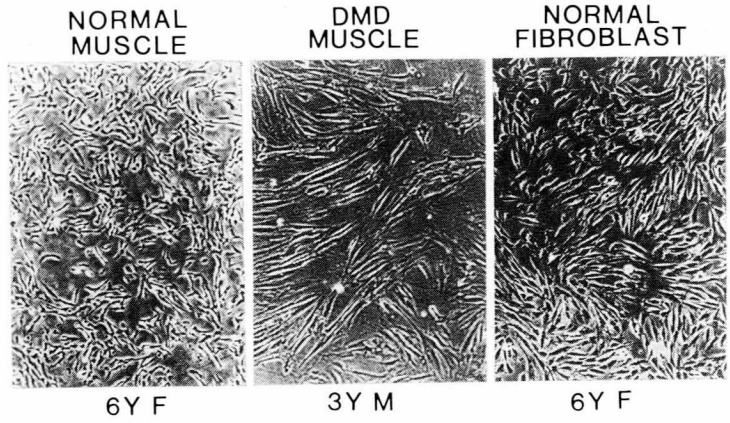


図2 (moderate density ×200)

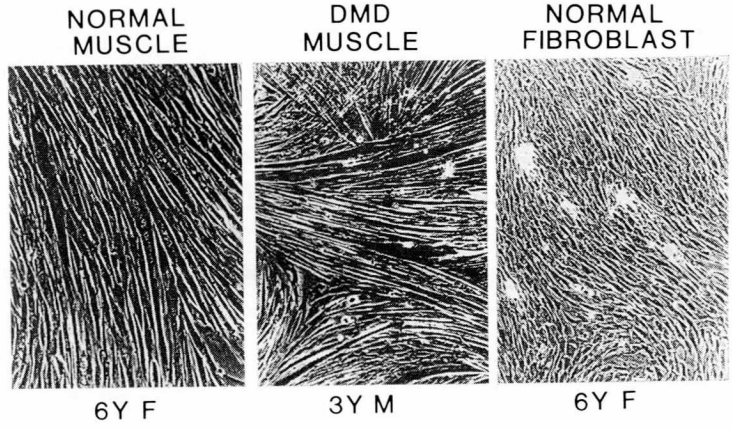


図3 (high density ×200)

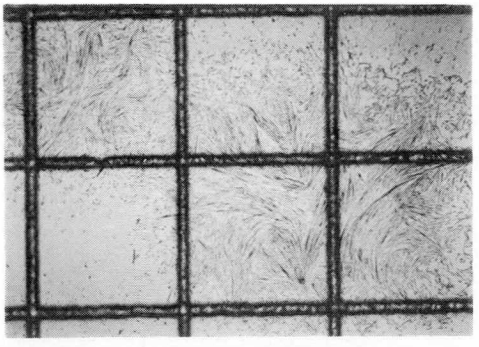


図4 clonal analysis (Wright-Gimsa stain ×25)
弱拡大。2つの muscle clone が見られる。

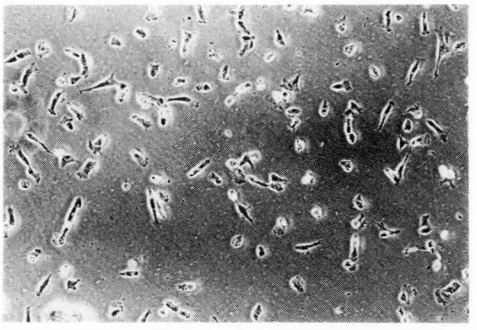


図6 normal muscle clone (×100)

図5 clonal analysis (Wright-Gimsa stain ×250)
強拡大。多核筋管細胞が認められる。

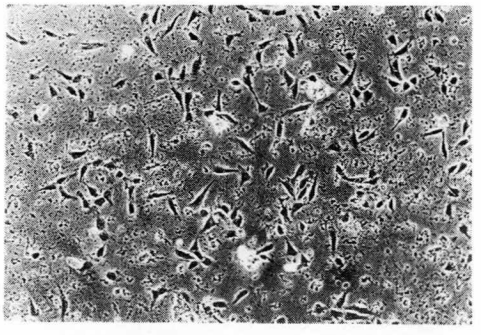


図7 DMD muscle clone (×100)

方　法

方法については，前年度本班会議において報告したのでここでは簡単に述べる。正常筋組織は6才女児の Hernia 手術時，腹壁筋から得られた。DMD 筋組織は3才患児の大腿直筋筋生検標本から 20 mg が供与された。筋細胞のように不可逆的に分化し，その後は分裂能を失う細胞の cloning には fusion を minimize し，増殖を maximize することが必要である。mitogen rich な medium の中で 96 well plate に 1 cell/well から 0.125 cell/well を目安に limiting dilution で plate し，monoclonal growth を示した well から細胞を採取し，count しつつ 100 mm 直径 dish まで計3回 passing を行い，1 clone あたり約 1×10^7 cells, proteain にして約 2 mg として freeze, stock した。24 well plate への passing 時，cell を2等分し，一方を fuse させ多核筋管細胞の出現をもって，得られた clone が筋細胞であることを retrospective に確認した。また，primary culture 時に60 mm 直径dish に 5〜50 cells/dish の低濃度で plate し clonal analysis を行った。図1が low density におけるそれぞれの細胞の morphology である。右端が normal の fibroblast である。輪郭のはっきりした spindle shape を認め，核の周囲が明く，perinuclear granule を有するのが特徴である。左端が正常の筋細胞で triangular ないしは折れ曲った形態を示している。真中が DMD の筋細胞である。筋細胞と fibroblast の区別は人では容易であるが，他の動物では極めて困難である。図2は中等度増殖中の位相差顕微鏡写真である。この時期のものが最も見分けにくい。図3で明らかなように，正常筋および DMD 筋は fuse し，多核筋管細胞を形成するが，右端の fibroblast は fuse しない。図4は clonal analysis の Wright-Gimsa 染色像である。2つの colony が認められ，両 colony とも各細胞は fuse し多核筋管細胞を形成している。図5がその強拡大であ

る。

結　果

morphology においては正常の筋細胞は図6のように小さく，輪郭が鮮明で triangular で折れ曲っており，すべての clone がほとんど似かよった形態を示し homogeneous であった。それに比し DMD では図7から図10のように正常に近いものから大きく flat なものまで morphological な heterogeneity を有した。

Blau らは，DMD の muscle はその増殖能において2峰性を有し，1方は normal range の doubling time を示し，他方はそれが延長しており，これを D-cell ないしは dystrophic cell とした。図11は我々の cloning 過程における growth kinetics である。最初の plating からは15から30日目。細胞分裂開始が7日〜10日目であるから，細胞分裂開始後8日〜20日目の，増殖能の parameter としての doubling time を意味している。DMD では mean doubling time が96時間と正常筋の58時間よりも延長していた。しかも正常筋では各 clone の

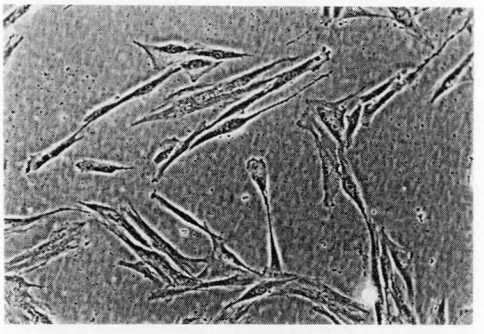


図9　DMD muscule clone　(×100)

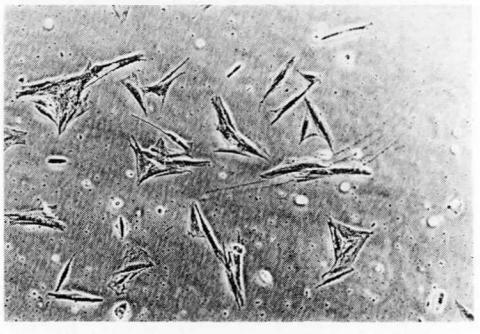


図8　DMD muscular clone　(×100)

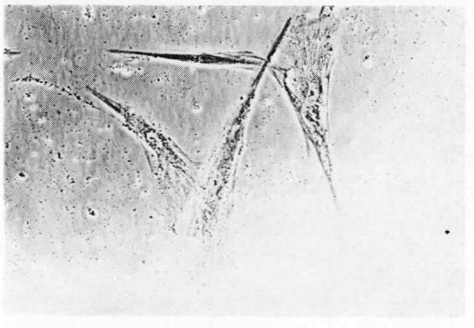


図10　DMD muscle clone　(×100)

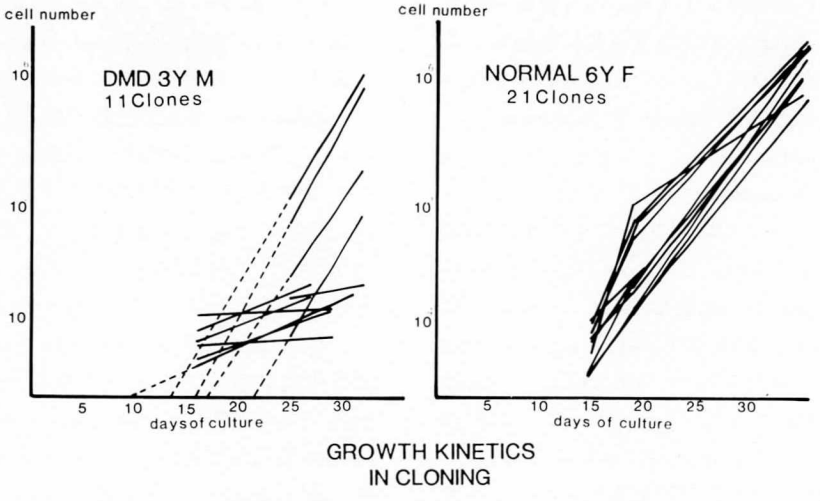


図11　growth kinetics in cloning

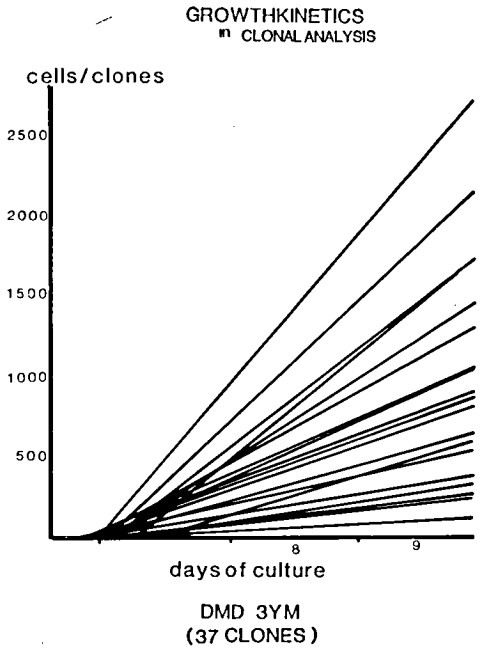


図12 growth kinetics in clonal analysis

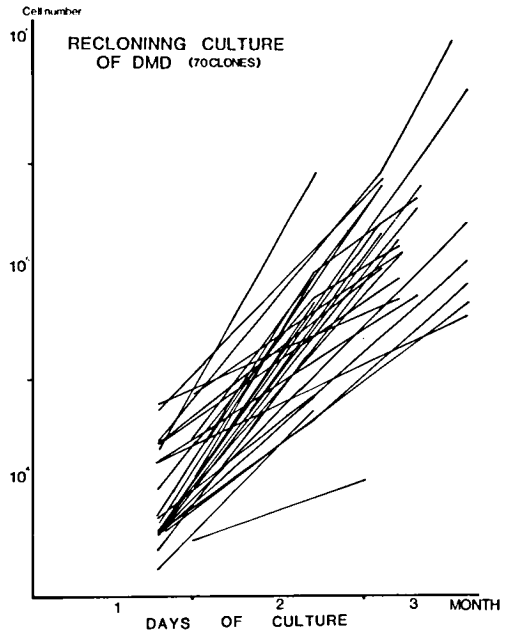


図13 recloning culture of DMD Muscle

表1 doubling time

DOUBLING TIME		DMD	NORMAL
		2M M	6Y F
OUR DATA	CLONAL ANALYSIS	23 hr	
	CLONING	96hr 53 hr 167 hr	58 hr
BLAU'S DATA	CLONAL ANALYSIS	25 hr (16-17 hr)	16-17 hr

表2 clonal analysis

		DMD	NORMAL	DMD	NORMAL
		3Y M	6Y F	Blau's DATA	
PRIMARY CULTURE	YIELD cells/0.1g tissue	4130		358 M215 (±77) F 144 (±31)	4829 M4715 (±1234) F 143 (± 56)
	MUSCLE♯/ TOTAL COLONES	37/42 (76%)		215/358 90%-30% (age dependent)	4715/4829 (96%±2)
CLONING	MUSCLE / TOTAL COLONES	11/12 (92%)	21/24 (88%)		

♯ MUTINUCLEATED MYOBLASTS

doubling time がほぼ一定していたのに比し，DMD では53時間と167時間の2つの mean doubling time を有する群に別れ，2峰性を示した。図12は primary culture の clonal analysis すなわち培養早期（分裂開始から1から3日目。分裂開始は5から6日目）における DMD の growth kinetics である。2峰性は認められなかったが growth rate にはばらつきが多く heterogeneity が示唆された。mean doubling time は23時間であった。以上述べた我々の今までの date と Blau らの data を比較したのが表1で，Blau らの data では DMD における培養早期，すなわち分裂開始から4から5日目（分裂開始は plating から2から5日目）の doubling time は正常とほぼ同じ16から17時間のものと25時間以上の D-cell の2群に分離されたが，我々の場合は2峰性は確認できず，total の mean doubling time は Blau らの2群の中間値23時間であった。表2は cloning analysis による total の細胞の 0.1 g tissue あたりの yield と total の細胞の中に占める筋細胞の割合である。clonal analysis においては，多核筋細胞の形成をもって筋細胞の clone とした。我々の3才の DMD の症例での yield は 4130 cell/0.1 g tissue であった。Blau らの clonal analysis では，正常の muscle 対 fibroblast の比は年令差がなく（muscle : fibroblast =33 : 1）96％とほぼ一定の割合であったが，DMD では年令や sample ごとに30％から90％とその差が著しかった。ここにも罹患筋の primary culture における定量的研究の困難性が明らかである。図13は本 DMD 症例の re-cloning の過程を示している。結局，我々は合計 120 clone を追跡したことになる。第一回目の cloning では 14 clone 観察できたが，re-cloning では 106 clone を追跡し，36 clone が 96 well plate 段階で passing 不能となり，そのうち 70 clone について growth kinetics が検討できず，結局計 54 clone を freeze, stock することに成功した。

考　察

この様にして，増殖能を有した筋細胞 clone を freeze, stock し，自由に mass culture に移すことができるならば，第1に他の細胞の contamination のない純粋な muscle population が生化学的分析に必要な量得られる。第2に従来の primary culture においては，それぞれの細胞が異った発育段階にあったが clonal cell を用いれば筋細胞の発育分化を synchronize させることができる。したがって，ある程度筋の分化過程を分解し観察することが容易となる。第3に，筋を一定期間増殖可能な状態に留め，その後一斉に分化過程に移すことが可能であるので細胞の増殖能と分化能をそれぞれ分離して解析することが可能である。第4に稀な疾患や生検の機会の少ない疾患の研究が systematize される。第5に罹患同一個体における各 clone 間の gene expression の相違について検討できる。第6に post diagnostic な sample を用いるので diagnostic な risk を避けることができる。以上，我々の方法論の利点をまとめたのが表3である。

しかしながら我々の方法論も以下に述べる限界を有する。（表4）第1に，あくまでも

表4　limitation of the method

1）	Cell senescence due to passing
2）	Outcome as a in vitro muscle culture condition

表3　advantage of pure muscle cell culture by using cloning technique

1）	Avoid the contamination of other cells.
2）	Synchronize the growth stage of cultured muscle.
3）	Separate observation available in each proliferative or differentiative property.
4）	Provide the systematic investigation for pathogenesis of muscular disorders even in rare opportunity of muscular biopsy.
5）	Detect the different expression of gene in each clone.

in vitro の培養系であり，in vivo とは条件が本質的に異るという点である。それは逆に完全に control された人工的環境における細胞の反応として評価すれば別の面で有意義であると言える。第2に分裂，増殖の促進と passing による細胞の老化や，長期培養による細胞の stranformation や deterioration が問題となる。したがって，目的とする実験に必要な細胞の量にあわせて passing の回数を最小限にすることが必要であろう。第3に，我々が対象としている postnatal な筋組織を用いる場合には，diagnostic な risk は避けられるが，その結果この system が satellite cell の増殖に基礎を置くことになり，そのことによる問題点も考えられる。すなわち，satellite cell が myogenesis の一定の段階を経過し，ある程度の分化能を獲得した細胞であるため，satellite cell となる以前の myogenesis の障害も見出す目的には不適当である。今回，我々は正常筋と DMD 筋の clone を得ることに成功した。今後，これらの clone を用い，DMD や他の筋疾患の研究に役立てて行きたい。

まとめ

我々は Blau らの方法による cloning technique を用い，正常筋と DMD 筋の cloning に成功した。6才の正常女児から 21 clone，3才の DMD 患児から 54 clone を得ることができた。分裂増殖能の parameter としての doubling time は DMD では2峰性を有し，延長している群が認められた。Growth rate および morphology において DMD satellite cell は heterogeneity を有することが明らかとなった。

文　献

1) Blau, HM, Webster, C, et al: Evidence for defective myoblasts in Duchenne muscular dystrophy. Adv. Exp. Med. Biol., **182**; 85-110, 1985

2) Blau HM, Webster C, et al: Differenciatial propaties of pure populations of human dystrophic muscle cells. Exp. Cell Res., **144**; 495-503, 1983

3) Blau HM, Webster C, et al: Defective myoblasts identified in Duchenne muscular dystrophy. (Satellite muscule cells/clonal analysis). Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **80**; 4856-4860, 1983

4) Blau HM, Webster C, et al: Isolation and characterization of pure population of normal and dystrophic human muscle cells. In Peason ML, Ebstein HF (ed): Muscle Development: Molecular and Cellular Control. New York, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 543-554, 1983

5) Blau HM, Webster C.: Isolation and characterization of human muscle cells (differentiation/contractile protein synthesis). Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **78**; 5623-5627, 1981

Ⅲ．障害の進展過程と治療法の開発

筋ジストロフィー症例のデータベースの開発

プロジェクトリーダー　井形昭弘
鹿児島大学第三内科
〃　福永秀敏
国立療養所南九州病院
三吉野産治
国立療養所西別府病院
松家豊
国立療養所徳島病院
高橋桂一
国立療養所兵庫中央病院
渋谷統寿
国立療養所川棚病院
高柳哲也
奈良県立医科大学神経内科
福山幸夫
東京女子医科大学小児科
近藤喜代太郎
北海道大学公衆衛生
西谷裕
国立療養所宇多野病院
石塚隆男
医療情報システム開発センター

目　的

我々は昭和59年より「筋ジス第3班」のプロジェクト研究の一つとして，全国筋ジストロフィー患者のデータベースの作成を企画した。そのために各施設担当者および班員によるいくたびかの会議を経て，次の様な目的を確認した。

(1) 全国の筋ジス病棟を中心とした筋ジス患者入院施設でのカルテ（記載法）の統一化をはかる。

(2) 各施設での定期的（年に2回程度）な記載をもとに，全国的なデータベースを構築する。

(3) その様なデータベースをもとに，障害の進展過程と治療効果の正確な判定を目指す。

そして60年度は，カルテ（調査票）の入力項目の決定と，実際に入力された項目のなかで一部の資料をもとに検索・集計作業を試みることとなった。

方　法

昭和59年度から60年度にかけての本プロジェクトの取り組みを列挙すると以下の様になる。

(1) 筋ジス第3班に属する全国各施設で，現在使用中のカルテの提出を依頼し，それに基づいてカルテの概要をまとめた。（59年度）

(2) 各施設担当者による会議で，プロジェクトに対する合意を確認した。（59年度）

(3) 記載のための入力項目の検討を行った。

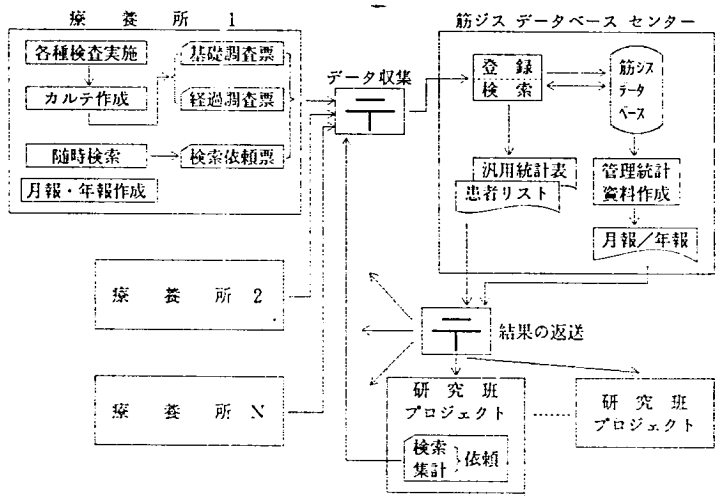


図1 データベースシステム化による処理の流れ

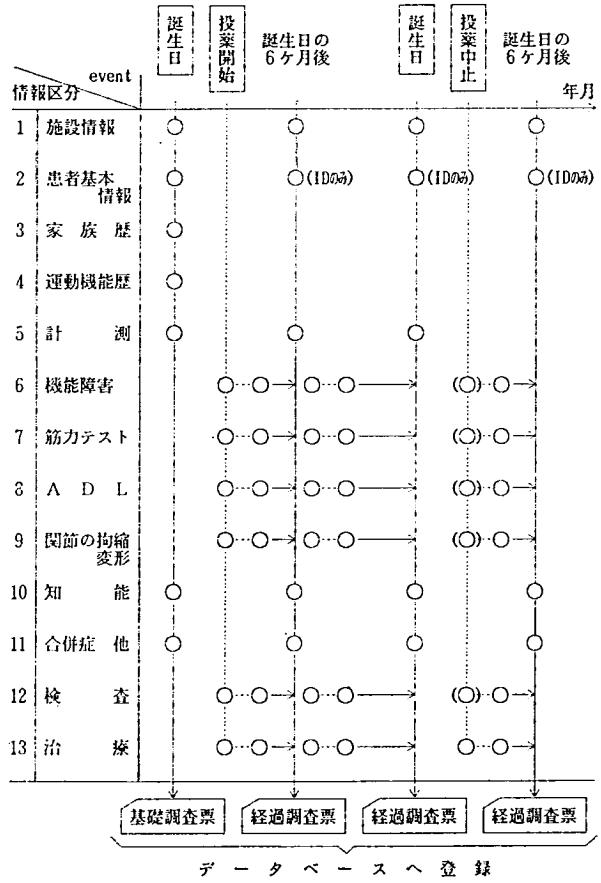


図2 各情報区分の記入時期とデータベース登録のタイミング

(60年度)

(4) 「医療情報システム開発センター」担当者とコンピューター化について協議した。(60年度)

(5) プロジェクト担当者および班会議で，入力項目の再検討を行った。(60年度)

(6) 「筋ジストロフィーのデータ入力項目(調査票)」を完成した。(60年度)

(7) 実際にデータを集計し，入力しデータの検索を行った。(60年度)

結　果

(1) データベースシステム化による処理の流れと，各情報区分の記入時期とデータベース登録のタイミングについて図示する(図1，図2)。

(2) 調査票は，基礎調査票と経過調査票より構成される。基礎調査票は最初の時のみ提出し，その後は経過調査票を年に2回(原則的には誕生月と6カ月後)提出する(図3，図4)。

(3) 全国9カ所の筋ジス病棟担当者に，今年度作成した調査票を依頼し，実際に記載してもらった。そして医療情報システム開発センターで一部の項目について検索を行った。図5はADL 評価別患者数と平均年齢を示している。図6は臨床検査成績(赤血球数，白血球数，Hb. GOT)階級別患者数，平均年齢を示している。なお今年度の検索項目および結果は，あ

筋ジストロフィー症基礎調査票　　シート No.____

施設名 ____ 主治医 ____

診療科 ____ 科　記入者 ____

患者番号		記入年月日	S　年　月　日
フリガナ		カルテ番号	
患者氏名		性別(H/F)	1. 入院　2. 通院
		生年月日	S　年　月　日
患者住所	都道府県名(　)	外来受診日	S　年　月　日
	市町村名(　)	入院年月日	S　年　月　日
生活様式	1. たたみ　3. いざり　5. 手動車いす　7. 装具歩行 2. ベッド　4. 四つ這い　6. 電動車いす　8. 介助歩行　9. 歩行		

父母の生年月日	父：　年　月　日 (元号：昭和→S，大正→T) 母：　年　月　日	父方　母方
血族結婚	1. あり　2. なし　3. 不明	□ 男
血友病	1. あり　2. なし　3. 不明	○ 女
色盲	1. あり　2. なし　3. 不明	◇ 性別不明
遺伝形式	1. 常優　2. 常劣　3. 伴優 4. 伴劣　5. 不明	■ 先天型
	1. 確実　2. 疑い	＼ 診断確定 ＋ 死亡

機能獲得歴	(1) 定頸	1. 可	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(2) 座位確保	1. 可	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(3) 四つ這い	1. 可	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(4) 歩行開始	1. 可	満　歳　月	2. 未　3. 不明
機能喪失歴	(5) 動揺性歩行	1. 発見	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(6) 登はん性起立	1. 発見	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(7) 階段昇降	1. 不能	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(8) 歩行	1. 不能	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(9) 這行	1. 不能	満　歳　月	2. 未　3. 不明
	(10) 座位保持	1. 不能	満　歳　月	2. 未　3. 不明

図　3

図4　筋ジストロフィー症経過調査票　シート No.____

施設名＿＿＿＿＿＿　主治医＿＿＿＿＿＿
診療科　　科　　記入者＿＿＿＿＿＿

患者番号		記入年月日	S　年　月　日
フリガナ		カルテ番号	
患者氏名		性別(H/F)　1．入院　2．通院	
		生年月日	S　年　月　日
患者住所	都道府県名（　）	外来受診日	S　年　月　日
	市町村名（　）	入院年月日	S　年　月　日

脊柱側弯	左右	（背部より見て）1．右　2．左	症状	呼吸不全　心不全　食欲不振　肝機能不全　嚥下不全　便秘　下痢　腹部膨満　排尿障害　発汗異常　皮膚掻痒　感覚異常　筋萎縮　全身倦怠感　日常生活障害
	程度	1．高度　2．中程度　3．軽度　4．なし		
仮性肥大		1．あり　2．なし		

治療	治療1	治療2	治療3	治療4
内容				
開始年月日	S　/　/	S　/　/	S　/　/	S　/　/
中止年月日	S　/　/	S　/　/	S　/　/	S　/　/
1日投与量				
副作用	①なし　②軽度　③中等度　④強度　⑤非常に強度（要治療）（　）	（　）	（　）	（　）
中止理由	①副作用が出現　②他の疾患を併発　③症状が増悪　④著明改善　⑤その他			
安全度	①安全性に問題なし　②やや問題がある　③かなり問題がある			
改善度	①著明改善　②中等度改善　③軽度改善　④不変　⑤軽度悪化　⑥中等度悪化　⑦著明悪化			
有用度	①きわめて有用　②有用　③やや有用　④有用とは思われない　⑤やや好ましくない　⑥好ましくない　⑦きわめて好ましくない			

退院経路	1．外来　2．転医　3．終了　4．その他	退院日　S　/　/	剖検
転帰	1．治癒　2．軽快　3．寛解　4．不変　5．増悪　6．死亡（主）　7．死亡（続）		

身長	cm　測定年月　S　年　月	体重	Kg　S　年　月
計測部位	1．身長　2．arm span	IQ	S　年　月

機能障害	筋力テスト	関節の拘縮変形	臨床検査結果
S　年　月	S　年　月	S　年　月	検査年月　S　年　月
経過週数　週	経過週数　週	経過週数　週	経過週数　週
検査者名（　）	検査者名（　）	検査者名（　）	検査者名（　）

1．機能障害度	頸　屈曲	頸　屈曲	A．X線&CT　1．胸部(CTR)　①正常②異常　CTR　%
	伸展	伸展	2．頭部CT　①正常②異常③未検
2．上肢機能	肩　屈R	肩　屈R	B．血液検査　1．血沈(1h)　mm
3．起立動作	曲L	曲L	2．赤血球数　x10⁴
4．歩行動作	伸R	伸R	3．白血球数
	展L	展L	4．Hb　g/dl
A　D　L	肘　屈R	肘　屈R	5．GOT　KU
S　年　月	曲L	曲L	6．GPT　ku
経過週数　週	伸R	伸R	7．LDH　IU/l
検査者名（　）	展L	展L	8．γ-GTP　U/l
1．片足で立つ	手　屈R	前腕　回R	9．ALP　KAU
2．床からの立上り	曲L	内L	10．Cholesterol　mg/dl
3．床からの起座	伸R	回R	11．Triglyceride　mg/dl
	展L	外L	12．Na　mEq/l
4．ズボンの着脱	股　屈R	手　背R	13．K　mEq/l
5．シャツの着脱	曲L	屈L	14．Cl　mEq/l
	伸R	底R	15．Ca　mEq/l
	展L	屈L	16．P　mEq/l
6．寝返り	膝　屈R	股　屈R	17．血糖値　①正常　②糖尿病型
7．コップで水を飲む	曲L	曲L	18．CK　u/l
	伸R	伸R	正常値　u/l
8．歯をみがく	展L	展L	19．総蛋白　g/dl
9．箸を使って食事する	足　屈R	膝　屈R	20．血清クレアチン　mg/dl
	曲L	曲L	21．血清クレアチニン　mg/dl
10．字を書く	伸R	伸R	22．尿中クレアチン　mg/dl
11．下肢装具歩行	展L	展L	23．尿中クレアチニン　mg/dl
12．手動車いす移動	握力　R　(Kg)　L　測定器	足　背R　屈L　底R　屈L	C．心肺機能検査　1．心電図①正常②頻脈③不整脈④P波の異常⑤Q波の異常⑥T波の異常
13．電動車いす			2．PCO_2　Torr
			3．PO_2　Torr
			4．pH
			5．%VC
			6．1秒量
			7．肺活量　l
			D．その他　1．　2．　3．　4．　5．

図5　ADL 評価別患者数，平均年齢

ADL	評価					
	可		難		不可	
	患者数	平均年齢	患者数	平均年齢	患者数	平均年齢
1. 片足で立つ	4	14.5	8	10.0	32	14.6
2. 床からの立上り	4	11.8	9	9.8	32	15.2
3. 床からの起座	15	12.1	7	13.3	22	15.2
4. ズボンの着脱	12	12.0	13	13.6	20	15.0
5. シャツの着脱	19	13.0	6	11.8	20	15.2
6. 寝返り	18	13.5	8	14.0	15	16.3
7. コップで水を飲む	25	13.0	13	12.9	7	19.7
8. 歯をみがく	23	13.1	15	13.9	6	16.8
9. 箸を使って食事する	31	13.7	10	11.6	4	20.0
10. 字を書く	32	13.6	9	13.6	4	16.0
11. 下肢装具歩行	6	12.2	4	12.0	18	15.2
12. 手動車いす移動	13	12.2	14	12.5	8	19.9
13. 電動車いす移動	13	15.8	0	—	3	15.7

図6　臨床検査成績階級別患者数，平均年齢

検査項目	階級	患者数	平均年齢
赤血球数（×10000）	400未満	3	16.0
	400～ 450未満	13	14.2
	450～ 500未満	17	13.4
	500～ 550未満	10	13.3
	550～ 600未満	4	10.8
白血球数	100未満	8	14.6
	100～1000未満	1	22.0
	1000～4000未満	6	14.3
	4000～5000未満	9	12.9
	5000～6000未満	13	12.8
	6000～7000未満	5	10.8
	7000～	5	16.6
Hb	12未満	2	13.5
	12～ 13未満	12	12.5
	13～ 14未満	13	15.1
	14～ 15未満	11	15.8
	15～ 16未満	8	13.0
	16～	1	11.0
GOT	30未満	7	19.0
	30～ 40未満	8	19.1
	40～ 50未満	1	14.0
	50～ 60未満	4	10.5
	60～ 70未満	2	16.0
	70～ 80未満	6	12.2
	80～ 90未満	5	11.8
	90～ 100未満	3	9.7
	100～	7	9.1

くまで試みのものであり今後目的により広範囲の活用が期待できる。

結　論

全国的規模での筋ジストロフィー症患者のカルテ（調査票）の統一化を目標に，コンピューターデータベースの開発に着手し，今年度調査票を作成した。そして一部入力された項目をもとに集計，検索を行った。結果は図5，図6の如くであった。

（終りに，今年度調査票を依頼した八雲，下志津，宇多野，刀根山，兵庫中央，徳島，川棚，西別府，南九州の各病院の担当者に深謝致します。）

今後この成果を基礎に，完成されたデータベースに向け努力を続ける予定である。

筋ジストロフィー，デュシャンヌ型の脊柱側弯

班　員　松家　豊
国立療養所徳島病院

研究協力者　中村精一，白井陽一郎
武田純子，斉藤孝子
国立療養所徳島病院

要　旨

進行性筋ジストロフィー症デュシャンヌ型は筋力低下に伴って脊柱側弯が多くみられる。1970年以来国療徳島病院に入院した63例，8～29歳の脊柱側弯について経時的変化を3年～14年9カ月，平均7年6カ月にわたり，X線学的に追跡した。なお，その結果をふまえ側弯の対策についても述べる。

1．側弯度20°以上の進行が63例中33例にみられ，その約半数は40°以上の高度側弯であり後弯を伴うものが多かった。側弯進展の時期は12，13歳ごろからで急速な進展をみるものがある。

2．側弯度20°以下の非進行性のものは63例中30例にみられ，前弯あるいは垂直な脊柱が多い。

3．側弯の進行例は非進行例に比べ平均2年5カ月短命であった。

4．側弯の早期対応が必要で装具を含めた起立，歩行能力の維持は有用である。

5．側弯に対する体幹装具は非構築性に有効であり装具の適応条件について検討した。

6．脊柱側弯は適切な対策により防止が可能である。

目　的

進行性筋ジストロフィー症デュシャンヌ型（以下 DMD と略す）は筋力低下に伴って collapse spine となり脊柱の支持機構の破綻は側弯のほか後弯，前弯など多様な脊柱変形が出現する。なかでも後弯を伴った側弯は高度な変形を生ずる。これら変形は肺機能の低下を著しくし予後に影響をおよぼす。また，ADL，介護面でも問題となる。今回この側弯の経時的変化について検討を加え，あわせて側弯防止の推進をはかるための対策を述べる。

方　法

1970年以来，国療徳島病院の入院患者を対象に DMD の脊柱側弯の進展過程をX線学的に追跡し，自然経過を観察してきた。さらにその経時的変化をふまえ，側弯の予防，増悪防止に対して装具療法を含めた種々の治療を試みてきた。

脊柱側弯の推移については，定期的に椅子坐位における全脊柱のX線撮影を行った。X線計測は Cobb 氏角度で評価し，3年以上にわたり追跡しえた63例についてまとめた。観察期間は最長14年9カ月，平均7年6カ月である。その年齢は8歳から29歳である。

結　果

1．DMD 63例の脊柱側弯度の経時的変化を図1に示した。側弯度20°以上の進行を示したものは63例中33例にみられた。その約半数は40°以上の強い側弯へと進展している。この側弯の進展する時期は12・13歳をすぎるころからみられている。しかも急速な進展をみるものがある。この高度側弯には多くは後弯変形が同時

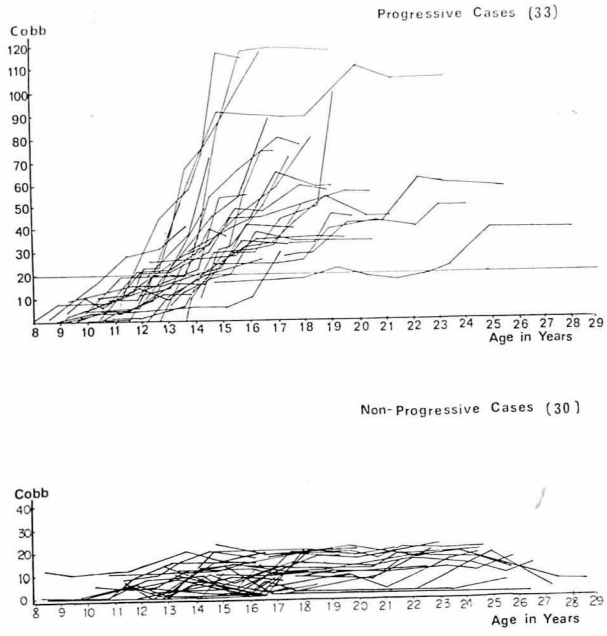
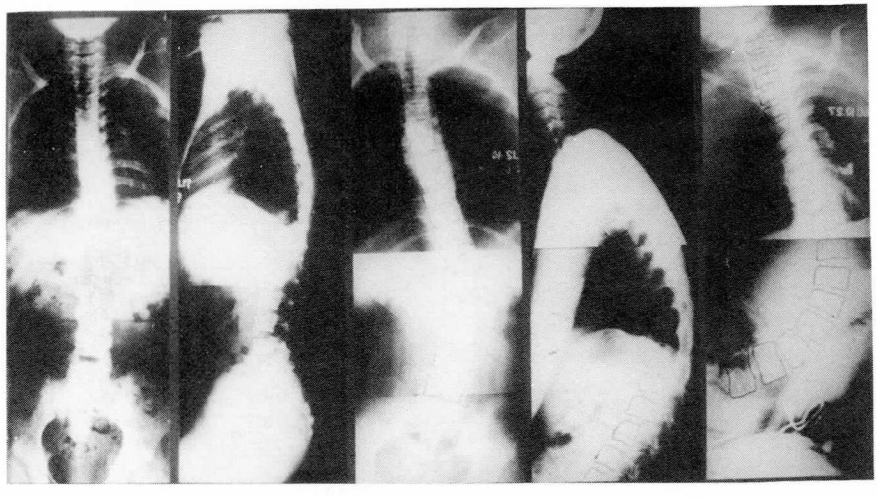


図1　Relationship between Scoliosis and Age (PMD)

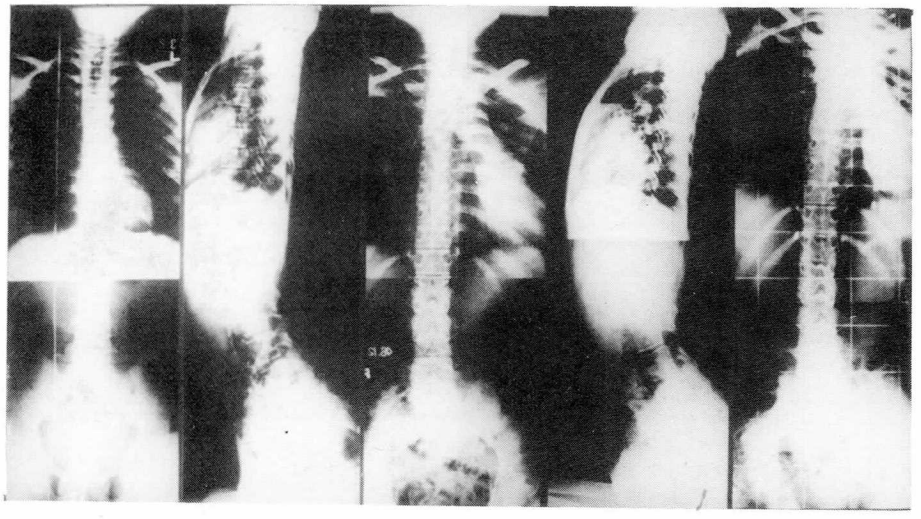


Cobb 10°　12歳1カ月　　Cobb 36°　14歳1カ月　　Cobb 119°　15歳11カ月

図2　脊柱側彎の進行例　(後側彎)
9歳1カ月歩行不能，3年間装具歩行→車椅子，19歳死亡。

に合併しているのが特徴的である。代表的症例のX線像を図2に示した。

2．側彎度20°以下の軽度で進行のゆるいものは非進行例としたが，63例中30例と約半数である（図1）。これらの多くは前彎あるいは生理的彎曲を失った垂直な脊柱 straight back であった。このような変形の少ない脊柱を期待しなければならないが，そのためには前述した側彎の進行するころの十分な観察と対応の重要なことが示唆される。側彎非進行の代表的症例



12歳4カ月　　16歳1カ月　　17歳9カ月

図3　脊柱側彎の非進行例　(前彎タイプ)
9歳6カ月歩行不能，3年9カ月装具歩行→車椅子，21歳死亡。

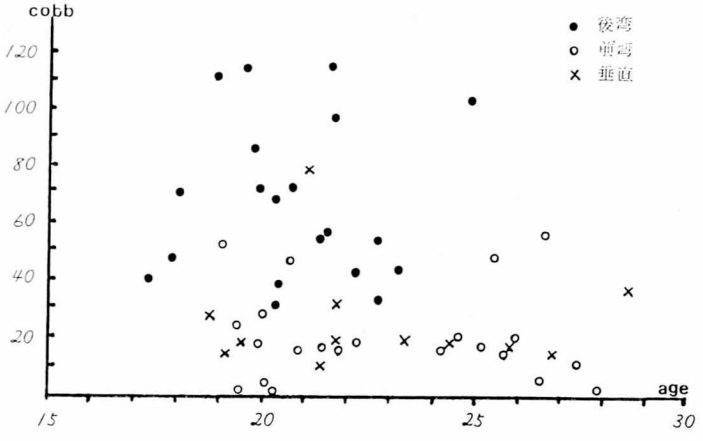


図4　年齢と側彎変度からみた前彎，後彎

のX線像を図3に示した。

このような脊柱の形態異常はいずれの場合も年齢とともに脊柱の可撓性が減じ，大体15，16歳をすぎると非可逆的な構築性の rigid な硬い脊柱に移行する。したがって時期を失することなく脊柱変形の対応は早期に構築性となる以前に着手しなければならない。

3．年齢と側彎度からみた前彎，後彎について図4に示した。高度の側彎には後彎を伴うものが多く，側彎度の軽いものには前彎あるいは垂直な脊柱がみられ年齢も高齢化していることがわかる。collapse spine として早期にみられる後彎は側彎の予防的見地からとくに注目しなければならないといえる。

4．脊柱側彎と予後の関係を知るため DMD 39例の死亡時年齢と側彎度との関係を図5に示した。その平均死亡年齢は20.2歳である。そのうち側彎20°以上の進行例では平均19.0歳であるのに対し，非進行例では平均21.5歳と2年5カ月の寿命の延長がみられている。な

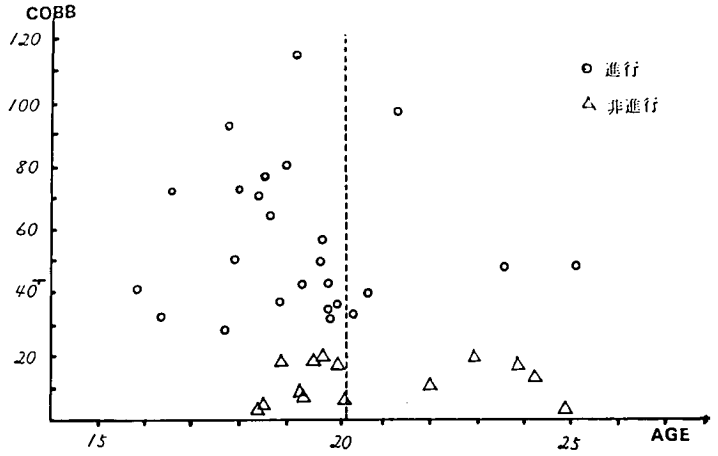


図5　死亡年齢と側彎度　(39例　徳島)

お現在入院中の20歳以上の11例では側彎進行が3例に対し側彎20°以下の非進行例が8例と多い。このように側彎の軽度で非進行のものは延命である。しかし高度側彎は ADL，肺機能に影響し障害を助長するため短命であり，生命の予後を左右する重要な因子となりうる。

5．DMD 側彎の予防および治療については図1に示した側彎度の推移からみて早期から安定した姿勢バランスに着眼すべきである。歩行時期における下肢機能訓練，装具による起立歩行訓練は重要な役割を演ずる。また，この歩行による体幹運動[1]は脊柱の能動的立ち直り現象として意味がある。実験的に polgon (polalaized light goniometer) を用いた体幹運動の記録では図6に示したように，骨盤と肩の動きから体幹の運動をみたものであるが，正常者歩行パターンと対比して独立歩行では動揺性は障害につれて著しくなるが相反的パターンを示している。装具歩行になると相同的パターンに変ってくる。このような動揺性歩行にみられる体幹の運動は対称的な脊柱可撓性からみて自動的な立ち直りあるいは代償動作を示唆するものである。筋力低下にもとづく体幹の能動的な運動が巧みに側彎防止に役立っているといえる。なお，装具歩行が不能になった後も長下肢装具あるいは体幹コルセット付長下肢装具[3]で起立バランスの訓練をおこなうことは側彎に対する有効な治療手段となる。

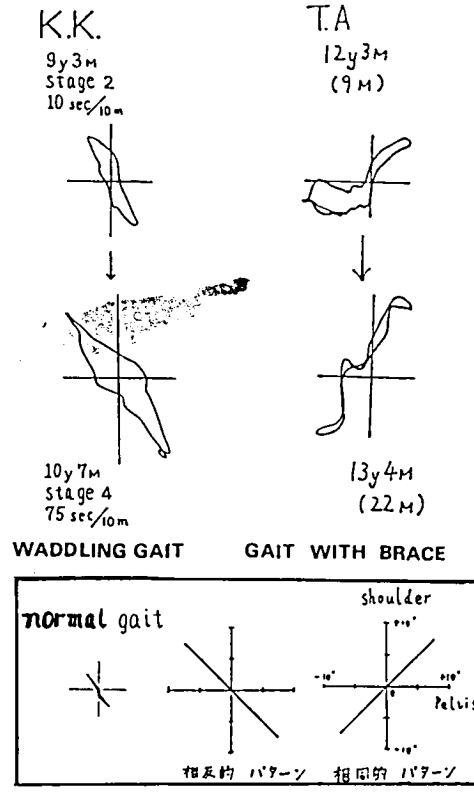


図6　polgon による歩行時の体幹運動

6．体幹装具療法について，症状が進展し坐位姿勢が長時間になると骨盤の後傾による後彎あるいは姿勢のくずれをみる。この筋力低下による不良姿勢には脊柱アラインメントの改善の

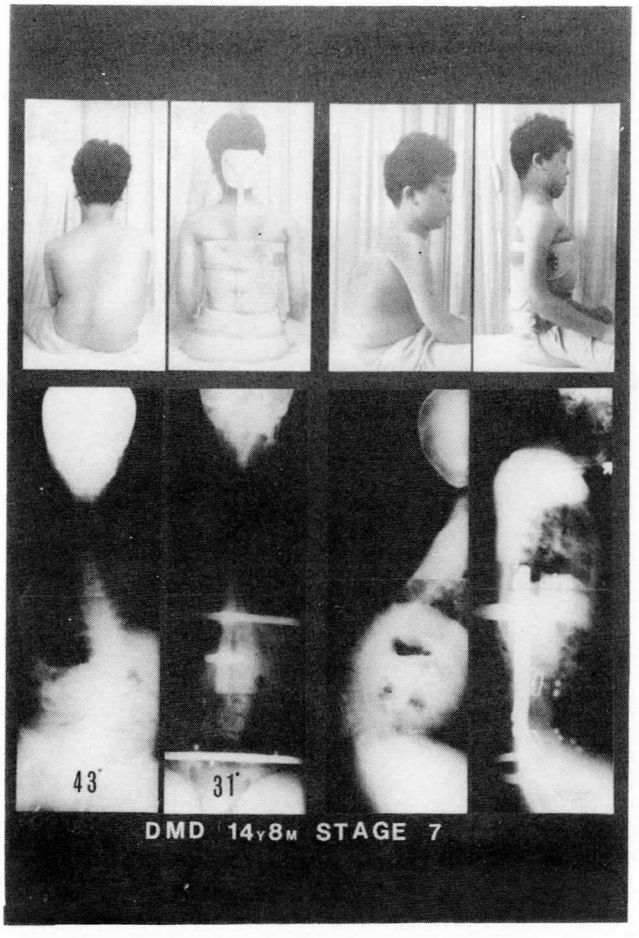


図7　体幹装具による姿勢の改善
10歳8カ月歩行不能，2年間装具歩行→車椅子

ため体幹のストレッチ，さらに体幹装具による変形防止が必要となってくる。この装具の作成にあたっては，骨盤帯の適合性と固定性を十分に確保し，semijacket 型あるいは側方支柱や pad を用いた機構とし，伸張，保持，矯正などを目的とした姿勢バランスの改善をはかる。このような方針で種々の装具を処方し検討を重ねている。現在，体幹装具で経過をみているものは12例である。その代表的症例を図7，8に示した。これら体幹装具は1日約10時間装着するが苦痛の訴えは少ない。脊柱の可撓性が減じ姿勢バランスが良くなり，変形増悪のおそれがなくなるまで使用し装具を離脱することにしている。

なお，装具療法のほかに，体幹のストレッチ，日常姿勢に対する学校教師，職員家族などによる姿勢改善への教育的指導が大切である。根気づよい努力を要するが予防は治療よりも簡単であり，患者への負担も少ない。

考　察

DMD の側彎については程度の差こそあれ障害の進展につれて問題となる[3,4]。高度側彎は ADL，肺機能[2] に悪い影響をおよぼし予後のうえからも解決策がのぞまれる。主因となる筋力低下によって collapse spine となり脊柱の正常なアラインメントをくずし変形を招来する。この変形の過程については図9に要約したが，初期にみられる下肢関節拘縮の左右差，不良肢位にもとづく骨盤傾斜は側彎形成の要因として

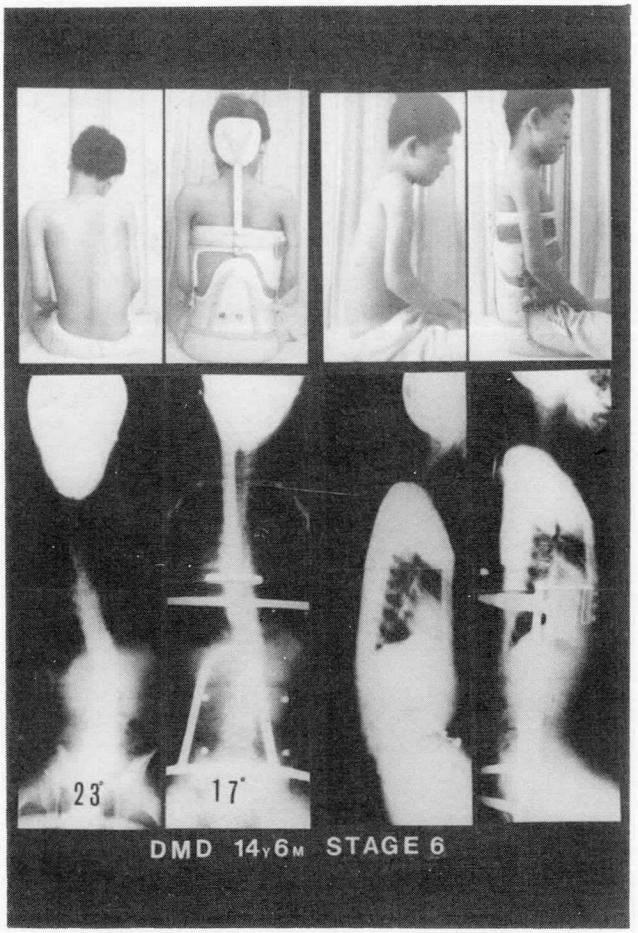


図8　体幹装具による姿勢の改善
10歳6カ月歩行不能，1年11カ月装具歩行→車椅子

もっとも重大である。また，坐位での習慣的な不良姿勢，肥満などによる機械的不均衡は重力負荷の姿勢として後彎を増強し側彎を伴うことが多い。しかも高度側彎となりやすい。前彎は抗重力的な姿勢で姿勢バランスは比較的良好であり側彎を伴ってもその程度は軽い。これら側彎の発生時期は脊柱X線の経時的変化からもわかるように歩行不能になった12，13歳ごろに相当し，ちょうど筋力低下の著しい，しかも成長旺盛な時期に一致している。この時期を境に脊柱変形は進行するものと進行をみない2つのグループがある。安定した良好な姿勢バランスを保つものは筋力低下があっても1本の棒のような垂直な脊柱を形成する，この straight back が DMD のもっとも理想的な脊柱といえる。いずれの場合も rigid な脊柱となるが，その過程での多様な変化には早期に対応しなければならない。この rigid spine については Siegel[7] も述べているように脊柱周辺の軟部組織の固縮にある，Gibson ら[6] も側彎について安定した進展と不安定な進展があるのでその進行防止が必要なことを述べている。進行した高度の側彎には後彎の合併が多いが，このことは機能解剖的にみて骨盤が後傾し全脊柱が長いC型の彎曲となり椎間関節を離開し不安定となるため，屈曲，回旋などの三次元的な変形を容易にひきおこすためである。これに反し前彎は椎間関節を固定し脊柱を伸展する安定した姿勢で抗重力的な姿勢保持である。

側彎の治療に関してはあくまで予防が優先さ

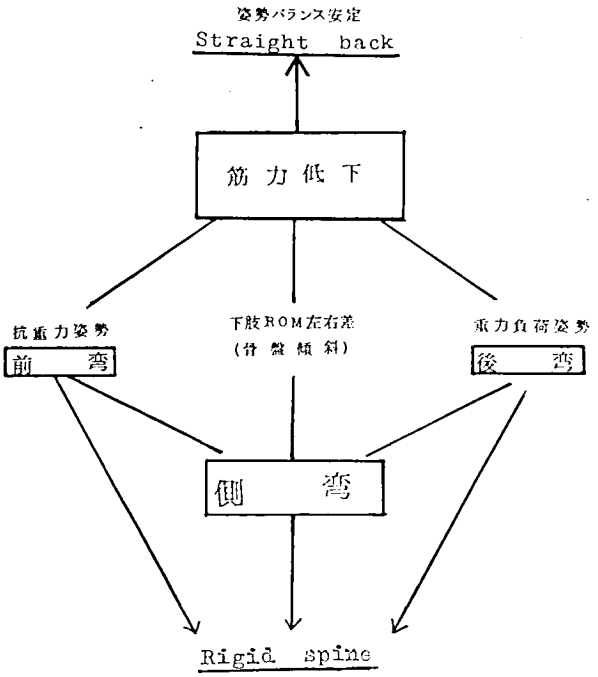


図9　PMD 脊柱変形の過程

れる。骨盤傾斜の要因となる下肢関節拘縮の左右差の解消，下肢装具による安定した姿勢と体幹の立ち直りなど起立，歩行訓練は側彎防止の能動的手段である。運動機能訓練の目的は筋力維持と姿勢バランスの確保，mobilization であり，脊柱変形に対する体幹装具は Dubowitz[5] Siegel[7] など国内外での発表をみるがその成果は十分とはいえない。体幹装具の条件としては側方彎曲の矯正，脊柱の伸張，回旋の改善などがあり，筋力が低下するにつれてこれらの要素を満足さすことは容易でない。とくに肥満体の場合は早期に対応が必要である。非構築性の初期には装具も効果的であるが，脊柱の屈曲，回旋，骨盤傾斜などが徒手的に矯正できない構築性変形がすすむと装具の効果は十分期待できない。しかし変形の進行防止，姿勢保持，ADL の確保などのためには装具を工夫し適用することは可能である。手術的脊椎固定の方法も報告[7] をみるが DMD の場合には固定範囲の大きいこと二次的彎曲発生などのため手術適応とその時期などが問題で有用とはいいがたい。なお，日常姿勢に対する指導は大切であり，看護婦，家族，教師などの理解と協力がのぞまれる。

根本的治療法のない現在その延命のために側彎は二次的な障害として予防し進行防止をはからねばならない。適切な時期に適切な対応をすれば多くの側彎は防止することが可能である。ADL とくに上肢 ADL の維持，肺機能の維持による呼吸不全をおくらせるなどのため早期からの対策は生きがいと延命に有益である。側彎の経時的変化とその対策については今後さらに検討をつゞける。

ま と め

DMD の脊柱のX線学的な経時的推移から側彎の進行，非進行がみられる。その進行は12，13歳ごろからで特に後彎を伴った側彎は高度側彎となり短命である。側彎の早期対応として起立歩行能力の維持，下肢および体幹装具は有用であり，体幹装具の適用などについて述べたがその予防の推進が先決であり，高度側彎は未然に防止し延命をはかるべきである。

文　献

1）松家　豊，武田純子他：筋ジストロフィー症の歩行と体幹運動について．厚生省筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和59年報告書，161-165，1985

2）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**；38-43，1973

3）野島元雄，松家　豊：神経筋疾患のリハビリテーション．整外 MOOK，**No. 2**；150-180，1978

4）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―とくに側彎を中心として―．四国医誌，**32**；185-202，1976

5）Dubowitz V：Progressive muscular dystrophy prevention of deformities, Clin. Pediat., **3**；322-328，1964

6）Gibson DA et al：The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Orthop., **108**；45-51，1975

7）Siegel IM：Scoliosis in muscular dyotrophy. Clin. Orthop., **93**・235-283，1973

筋緊張性ジストロフィー症の赤血球の浸透圧脆弱性と変形能におよぼすタウリンの影響

班　員　桑島　核
国立療養所道北病院
研究協力者　坂井英一
国立療養所道北病院内科
相沢仁志，橋本和季
箭原　修，小野寺壮吉
旭川医科大学第一内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）は広く生体膜の異常を伴う systemic membrane disease である。膜異常の一つとして赤血球浸透圧脆弱性と変形能の異常が知られている。今回われわれは，膜の安定化作用をもつといわれるタウリンが MyD の赤血球の浸透圧脆弱性と変形能にどのような影響を及ぼすかを検討した。対象は MyD 9名，肢帯型筋ジストロフィー症（LG）7名，健常者10名である。赤血球浸透圧脆弱性の測定には CPC 法を，赤血球変形能測定には microfilter 法をそれぞれ用いた。タウリンの投与は 100 mg/kg/day，2週間とした。MyD は Control に比べ CPC 値が高く，浸透圧に対しより脆弱であるが，タウリン投与により改善した。MyD は Control に比べ赤血球変形能が低下していたが，タウリン投与により改善した。MyD の赤血球の浸透圧脆弱性と変形能の改善にはタウリンの膜安定化作用が関与していると考えられた。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MyD と略す）は，その病変が筋肉だけでなく諸臓器におよび，Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）と同様に，広範囲な生体膜の異常を伴う systemic membrane disease と考えられている。赤血球膜は，生体膜として他臓器に比べ比較的容易に試料が得られるので，生体膜の研究に利用されており，MyD においても赤血球の浸透圧脆弱性や変形能の低下が報告[1]されている。ところで，筋肉や神経の主要なアミノ酸の一つであるタウリンが，膜の安定化作用を有し，ミオトニーの改善に効果があると報告[2]され，最近治療薬としての評価がなされつつある。そこで今回われわれは，MyD と肢帯型筋ジストロフィー症（以下 LG と略す）において，タウリンが赤血球の浸透圧脆弱性や変形能にどの程度影響するかを検討したので，報告する。

対　象

対象は，MyD 9名（男性7名，女性2名，平均年齢48.4歳），LG 7名（男性5名，女性2名，平均45.0歳），健常者10名（男性2名，女性8名，平均年齢42.0歳）とした。MyD と LG は全例入院患者で，同じ食事を摂取していた。

方　法

(1) 赤血球浸透圧脆弱性：Coil Planet Centrifuge System[3]（以下 CPC と略す）を用いた。採血は，早朝空腹時に安静臥床にて肘静脈より，EDTA-2K 採血で行った。食塩水で 150

mOsm から 30 mOsm までの直線的な浸透圧勾配をつけた CPC コイルに，約 12 μl の血液を高浸透圧側より注入する。CPC コイルを 37°C で10分間加温の後，回転数 1600 rpm の主軸と回転数 16 rpm の自軸をもつ特殊遠心器にかける。遠心により，コイル内の赤血球は，5 mm/sec の速度で高浸透圧側より低浸透圧側へ移動し，溶血する。CPC コイルに出現した溶血帯の溶血曲線を走査型光電記録計で記録し，溶血開始点 (Hemolysis Starting Point, HSP)，最大溶血点 (Hemolysis Muximum Point, HMP)，溶血終了点 (Hemolysis End Point, HEP) を測定する。溶血点の値が大きいほど浸透圧に対して脆弱である。

(2) 赤血球変形能：Reid ら[4]の変法で filtration 法を用いた（図 1）。早朝空腹時に安静臥床にて肘静脈よりヘパリン採血をした。血液 0.5 ml が 10 cm 水柱の陰圧下で多孔を持つマイクロフィルターを通過する時間より，1 分間あたりに通過する血液量に換算し，その値を赤血球変形能の指標 (Deformability Index, DI) とした。マイクロフィルターの孔径は全血には 5 μ のものを，自己血清による 5 % Ht 赤血球浮遊液には 3 μ のものを用いた。

(3) 血漿タウリン濃度：日立 835 型高速アミノ酸分析器を使用した。

(4) タウリンの投与：1 日量 100 mg/kg のタウリンを 3 等分し食後に服用して，2 週間継続した。タウリン投与前と 2 週間後に，赤血球浸透圧脆弱性と変形能，血漿タウリン濃度を測定した。

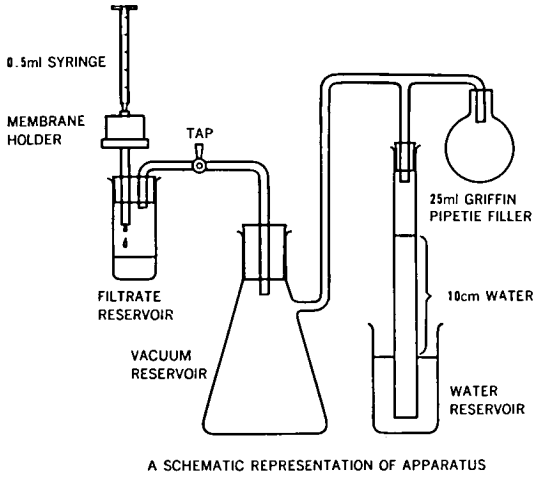


図 1 赤血球変形能測定装置のシェーマ

結　果

(1) 赤血球浸透圧脆弱性：タウリン投与前に

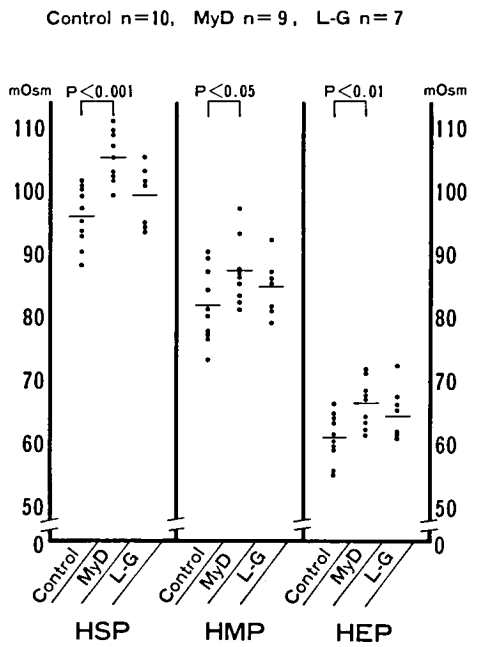


図 2 Control と MyD, LG の赤血球浸透圧脆弱性

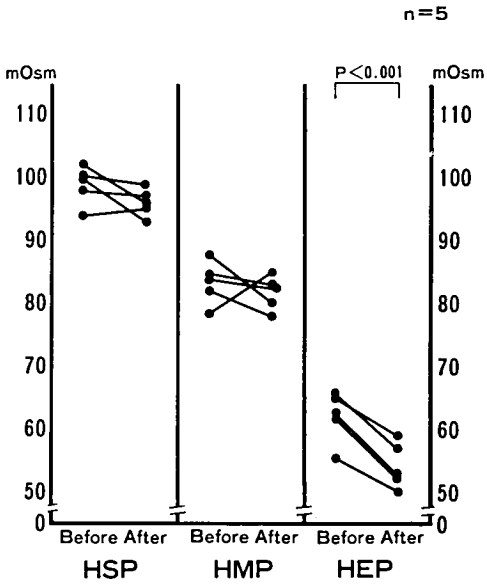


図 3 Control の赤血球浸透圧脆弱性におけるタウリンの影響

おいて Control の HSP, HMP, HEP はそれぞれ 96.7±4.4, 82.5±5.5, 61.6±3.6 mOsm でありMyD では 106.1±3.9, 87.8±4.9, 67.0±3.5 mOsm, LG では 99.9±4.4, 85.4±4.1, 65.7±3.8 mOsm であった（図2）。MyD は Control に比べ HSP, HMP, HEP のいずれの値も大きく，浸透圧に対してより脆弱であった。LG の CPC の溶血値は Control と MyD の間の値を示した。このうちタウリンは投与したのは Control 5名，MyD 7名，LG 7名である。タウリンの投与により MyD と LG では HSP と HEP の値が減少し，浸透圧脆弱性が改善したが，Control では HEP 値のみ改善した（図3，4，5）。

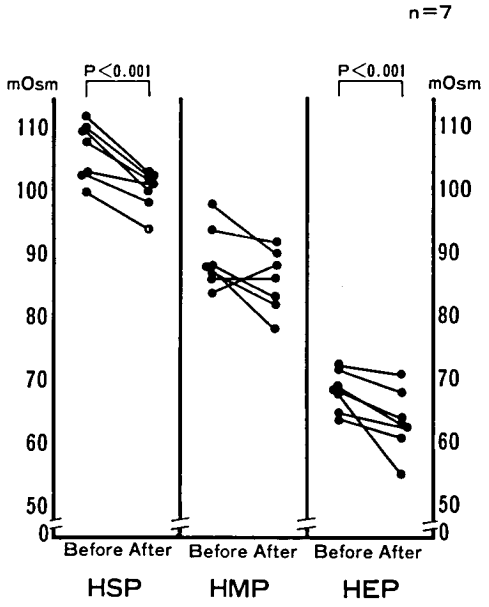


図4　MyD の赤血球浸透圧脆弱性におけるタウリンの影響

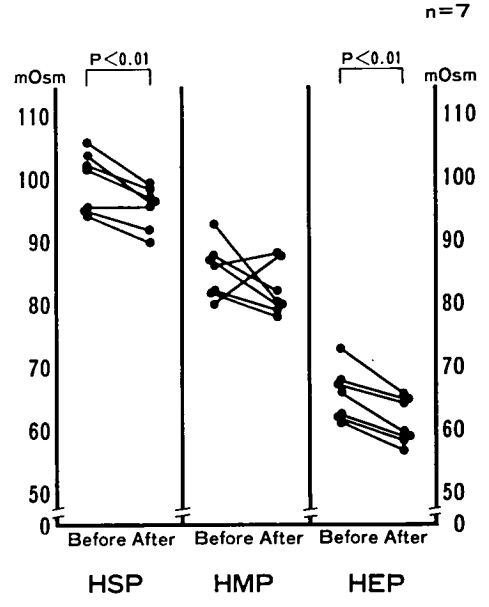


図5　LG の赤血球浸透圧脆弱性におけるタウリンの影響

(2)　赤血球変形能：DI は大きいほどその赤血球の変形能が大きいことを意味する。タウリン投与前の全血の DI は Control と MyD, LG についてそれぞれ 3.33±0.41, 3.07±0.47, 3.20±0.65 ml/min で有意差を認めなかった。Ht を補正した自己血清による5％ Ht 赤血球浮遊液の DI は Control と MyD, LG でそれぞれ 3.19±0.42, 2.61±0.50, 2.95±0.59 ml/min となり Control に比べ MyD の DI が小さかった（図6）。MyD と LG ではタウリンの投与により，全血と5％ Ht 赤血球浮遊液のいずれにおいても DI の改善が認められた（図7）。

(3)　血漿タウリン濃度：MyD と LG でタウリン投与により，その血漿中濃度が上昇した。

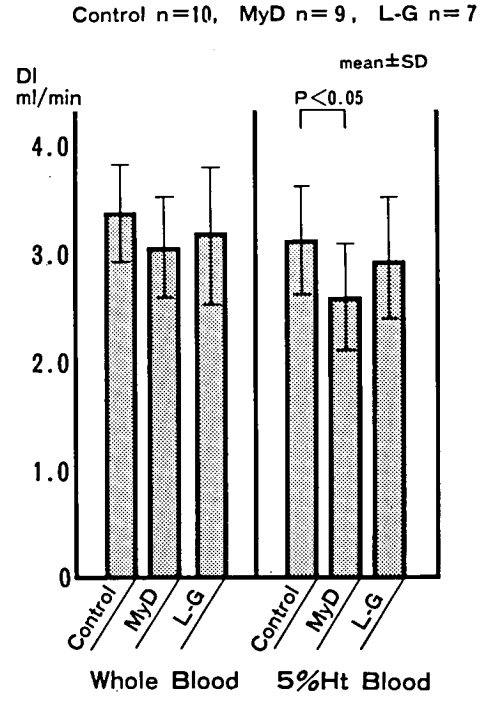


図6　Control MyD, LG の赤血球変形能

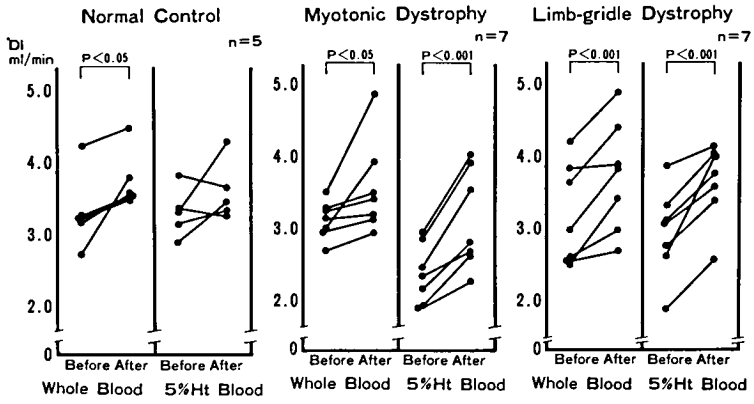


図7　赤血球変形能におよぼすタウリンの影響

その値は MyD で 50.0±12.0 から 79.2±16.0 に，LG で 46.8±17.1 から 62.4±22.1 にそれぞれ増加した。単位は μmol/ml である。

考　察

MyD は常染色体優性遺伝を示すジストロフィーで，ミオトニーをきたす疾患の中では最も頻度が高い。MyD はミオトニーと顔面，頸部，遠位筋優位の筋力低下の他に白内障や前頭部脱毛，睾丸萎縮，内分泌異常，心筋伝導障害などその病変は多臓器に及び，DMD と同様に Systemic membrane disease と考えられている。

Butterfield ら[5] は，電子スピンエコー法を用いて，MyD の赤血球膜の流動性が増大していることを示した。Luthra ら[6] は (Ca^{++} + Mg^{++}) − ATPase 活性が MyD の赤血球で低下していることを示した。馬渡ら[7] は MyD の赤血球膜の脂肪酸分画の異常を指摘した。そのほかprotein kinase, Band Ⅲ の phosphorylation, Na-K ATPase, 赤血球膜インスリン受容体などの赤血球膜の異常に関する検討がなされている。

タウリンは，生体内に生理的に存在するアミノ酸で，脳や肝などでは生合成もされている。最近，Durelli ら[2] はミオトニーの治療にタウリンを使用し，自覚的にも筋電図上もその有効性を認め，K^+ と Cl^- の膜透過性を介する膜の安定化作用をその機序と考えた。

われわれは MyD と LG にタウリンを2週間投与し，その赤血球の浸透圧脆弱性と変形能に改善を認めた。これはタウリンの膜安定化作用を支持する結果であると考えた。

タウリンの働きは，まだ十分には解明されていないが，基本的には膜の安定化作用，浸透圧調節作用，胆汁酸生成に関する作用[8] などが知られている。神経系においては抑制性の神経伝達物質[9]，あるいは調節因子[10] と考えられ抗けいれん作用[11] も有している。心循環系では変力作用[12] や抗不整脈作用[13]，降圧作用などが知られている。

膜の安定化作用の発現には，膜の Ca^{++} transport の調節[14] や ion flux の変化により細胞内の K^+ 濃度を増加させる[13] ことなどが関与している．CPC による溶血過程では，赤血球から低分子物質の K^+ が放出されてから，Hb が放出され溶血がおこる[15]。従って，膜の安定化には細胞内の K^+ の保持が重要な意味を持つ。赤血球変形能は細胞内 ATP 濃度や Ca^{++} 濃度に影響をうける。細胞内キレート剤として ATP は，Ca^{++} に対して膜内表面と競合し，ATP の減少する状態あるいは遊離 Ca^{++} が増加する状態では，Ca^{++} が膜に結合し膜は rigid になり赤血球の変形能は低下する。一般に赤血球内の ATP は MyD では変化がないと言われているので，Ca^{++} がかなりの影響を及ぼしていると思われる。

いずれにしても，赤血球の浸透圧脆弱性と変形能には，赤血球内の Ca^{++} や K^+ などが重要な意味をもつ。タウリンの膜安定化作用の機序

から，タウリンがこれらの陽イオンの flux の調節に関与して膜安定化作用を発現していることが推測される。

われわれは MyD でミオトニー現象と開掌時間，自覚症も検討したが明らかな変化は認めなかった。Durelli らのタウリンの投与期間は6ヶ月間であるのに対し，われわれの場合2週間と短期間だったことと，ミオトニー現象と開掌時間には日内変動があり，環境に大きく左右されることが関与しているためと考えられる。

文　献

1) 桑島　核，相沢仁志ら：筋緊張性ジストロフィー症の赤血球浸透圧脆弱性および変形能について：厚生省「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究」昭和59年度報告書，p.30, 1985

2) Durelli L, Mutani R et al: The treatment of myotonia: Evaluation of chronic oral taurine therapy. Neurol (Clev), **33**; 599, 1983

3) Ito Y, Weinstein M et al: The coil planet centrifuge. Nature, **212**; 985, 1966

4) Reid HL, Barnes AJ et al: A simple method for measuring erythrocyte deformability. J Clin Path, **29**; 855, 1976

5) Butterfield DA, Chesnut DB et al: Spin label study of erythrocyte membrane fluidity in myotonic and Ducnenne muscular dystrophy and congenital myotonia. Nature, **263**; 159, 1976

6) Luthra MG, Stern LZ et al: ($Ca^{++}+Mg^{++}$)−ATPase of red cell in Duchenne and myotonic dystrophy: Effect of soluble cytoplasmic activator. Neurol (Minneap), **29**; 835, 1979

7) 馬渡志郎，安徳恭演：筋緊張性ジストロフィー症における赤血球膜および血漿の脂質分析：厚生省「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56年度報告書，p. 171, 1982

8) Sjövall J: Dietary glycine and taurine on bile acid conjugation in man. Proc Soc Exp Biol Med, **100**; 676, 1959

9) Davison AN, Kaczmarek LK: Taurine- a possible neurotransmitter? Nature, **234**; 107, 1971

10) Gruener R, Bryant HJ: Excitability modulation by taurine: Action on axon membrane permeabilities. J Pharmacol Exp Ther, **194**; 514, 1975

11) Huxtable RJ: Insights of function: Metabolism and pharmacology of taurine in the brain. In the role of peptides and amino acids as neurotrasmitters, ed. by Lombardini JB & Kenney AD, Alan R. Liss Inc New York, p. 53, 1981

12) 平井和雄，米田幸雄ら：心筋傷害および心肥大に伴う心筋内 Taurine の代謝変化とその意義について．含硫アミノ酸，**2**; 121, 1979

13) Huxtable RJ: The metabolism and function of taurine in the heart. In Taurine, ed. by Huxtable RJ & Barbeau A, Raven Press New York, p. 99, 1976

14) Huxtable RJ, Bressler R: Effect of taurine on a muscle intracellular membrane. Biochem Biophys Acta, **323**; 573, 1973

15) 柴田　進，八幡義人：赤血球の動的浸透圧脆弱性について．厚生省「溶血性貧血調査」昭和49年度報告書，p. 119, 1974

デュシャンヌ型 PMD へのベスタチン投与における尿中 3-メチルヒスチジンの測定

班　員　斎田恭子
国立療養所宇多野病院
研究協力者　板垣泰子
国立療養所宇多野病院小児科
平野久美子，坂本吉正
大阪市立大学生活科学部

緒　言

近年筋ジストロフィー症（以下 PMD と略）においては，種々の治療的試みがなされているが，正確な治療効果の判定をどうするかが，常に問題となるところである。

3-メチルヒスチジン（以下 3-MeH と略）は，筋蛋白であるアクチン，ミオシンに特異的に含まれ，代謝，再利用されることなく尿中に排泄される事が知られている。従って尿中 3-MeH は薬剤投与により筋蛋白代謝に変化が生ずれば，当然それらを反映してくるのではないかと予想される。

我々はデュシャンヌ型 PMD 患者にベスタチン投与を試み，経時的に尿中 3-MeH を測定する事により，薬剤効果判定の指標となりうるかどうか検討を行った。

対象と方法

対象はデュシャンヌ型 PMD 患者7名で，年令は2才～7才，障害度は1度ないし2度である。ベスタチンは1日量 30 mg，90 mg，200 mg をそれぞれ約1ヶ月～2ヶ月の間隔にて漸増投与した。食事は外来受診日の前夜と当日の朝食は魚肉類の摂取を禁じた。尿は外来受診時部分尿を採取し，尿中アミノ酸の分析は二次元ペーパークロマトグラフィーによった。尿中クレアチンとクレアチニンは Folin の方法にて測定した。

結　果

ベスタチン投与前の患児らの 3-MeH/クレアチニンの値は全例 10 μg/mg 以上であった。我々の測定では同年令の正常者の平均値が7.75±1.21 μg/mg であるので，本患児らにおける筋蛋白の崩壊亢進を示していると思われた。図1はベスタチン投与後の 3-MeH/crn の値であるが，投与後バラつきが大きくなり，年令により動きに差が認められたので，4才以下と5才以上にて別に考慮する事とした。図2に示すように4才以下では，30 mg，90 mg の投与にては 3-MeH は一定の傾向を示さなかったが，

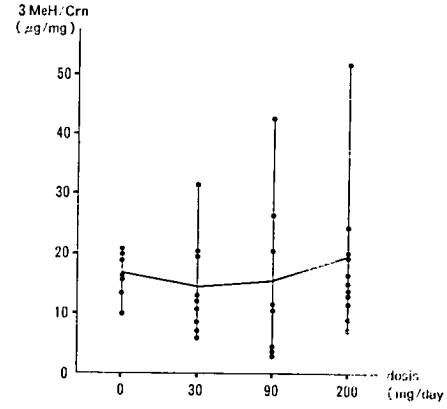


Fig. 1　Urine 3-methylhistidine excretion with different dosis of Bestatine

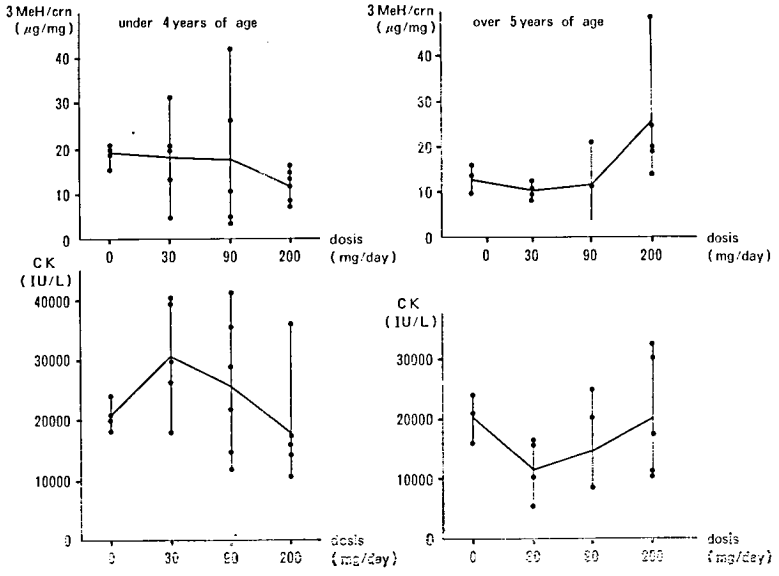


Fig. 2 Urine 3-methylhistidine excretion and serum CK activities

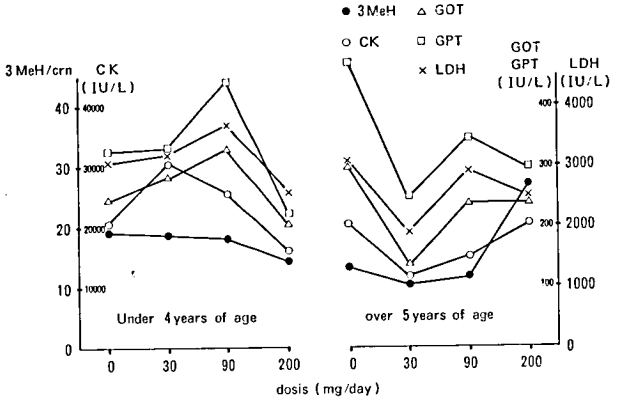


Fig. 3 Mean values of 3MeH and serum enzyme activities

200 mg 投与では平均値は 11.9 μg/mg であり全例が投与前値（平均 19.0 μg/mg）より低値を示しており，筋蛋白崩壊の抑制を反映しているのではないかと考えられた。またこの値は危険率5％で有意であった。同時に測定した血清 CK 値の動きと比較してみると，やはりベスタチン投与後値の変動が大きくなり，30 mg，90 mg 投与では CK 値はむしろ上昇傾向で，200 mg 投与にてやや低下を示しているが統計的な有意差は得られなかった。

5才以上では 30 mg にて 3-MeH，血清 CK 値とも低下傾向であったが統計的には有意ではなく，ベスタチンの増量にても投与前値とほぼ同じかむしろ高値を呈していた。（図2）

他の GOT，GPT，LDH 等の血清酵素の動きもほぼ CK と同様であった。（図3）

考　察

1972年 Young らは筋蛋白の崩壊により放出された 3-MeH は蛋白合成に再利用されず，そのままの形でただちに尿中に排出されるので，尿中 3-MeH の定量は筋蛋白の崩壊度の指標になると提案した。Harris らは尿中 3-MeH の 90％以上は筋組織に由来するとしている。

Mackeran らはクレアチニンが筋の絶対量に比例し，3-MeH のクレアチニンに対する比が筋原線維蛋白の異化率に比例するという考えより，各種神経筋疾患での異化率を計測し，デュシャンヌ型 PMD で高値をみている。

3-MeH が薬剤の有効性の判定指標として CK 等の血中酵素より優れていると思われる点は，第1に，3-MeH は直接アクチン，ミオシンの筋肉の構造蛋白の崩壊を反映していると考えられ，その代謝経路は単純である。第2に，PMD においては病勢の進行に伴い CK 等の酵素活性は低下してくるが，3-MeH はクレアチニンに対する比であらわすため，クレアチニンが筋肉量の減少に伴い低下してくるので比率としては，ほぼ一定の値をとる事，第3に，CK 等の血中酵素の上昇をみない神経疾患でも 3-MeH は高値を呈する事が報告されており，筋疾患のみでなく神経疾患でも応用が可能と思われる点である。ただ問題点としては，外因性の 3-MeH をいかに排除するかという点であろうと思われる。内因性 3-MeH のみの測定には最低3日間の食事制限（魚肉禁止）が必要であるとされており，食事制限をしない場合は約10～50％に外因性の 3-MeH が入ってくるといわれる。厳密には入院の上食事制限，蓄尿が必要かと考えられるが，服薬が長期にわたり，対象が低年令層が中心となる場合，患者，家族への負担はかなり大きいものとなる。今回我々は前日の夕食と当日の朝食のみ魚肉禁止とし来院させたが余り厳密には行いえなかった。しかし今回の測定結果からは，かなり変動巾はあるものの CK 等に比し特にバラつきの巾が大きすぎるといったものでなく，もう少し食事指導を徹底する事により，外来で行える有効な検査として可能ではないかと思われた。また蓄尿に関しては，正確な筋原蛋白の異化率の算出には必要と思われるが，Tomas らは部分尿にて 3-MeH とクレアチニンの良好な正の相関を示しており，部分尿で充分ではないかと考えるが，さらに検討が必要と思われる。

まとめ

今回の我々のデーターからは症例数も少く，期間も短いためさらに検討を要すると思われるが，尿中 3-MeH の測定は治療効果判定の有効な指標として考慮されるべきと思われた。

文　献

1）Mckeran RO, Halliday D et al: Increased myofibrillar protein catabolism in Duchenne muscular dystrophy measured by 3-methylhistidine excretion in the urine. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **40**; 979, 1977

2）Tomas FM, Ballard FJ et al: Age-dependent changes in the rate of myofibrillar protein degradation in humans assessed by 3-methylhistidine and creatinine excretion. Clin Scie, **56**; 341, 1979

3）Lukaski HC, Mendez J et al: Relationship between endogenous 3-methylhistidine excretion and body composition. Am J Physiol, **240**; E 302, 1981

4）Stewart PM, Walser BM et al: Branched-chain ketoacids reduce muscle protein degradation in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve, **5**; 197, 1982

5）Mussini E, Comelio F et al: Increased myofibrillar protein catabolism in Duchenne muscular dystrophy measured by 3-Methylhistidine excretion in the urine. Muscle Nerve, **7**; 388, 1984

Ⅳ．病理組織および剖検例の検討

筋ジストロフィー症剖検例の登録と福山型症例の神経病理学的研究

班　員　向山昌邦
国立武蔵療養所神経センター

研究協力者　檜澤一夫
徳島大学第1病理

石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

福山幸夫
東京女子医科大学小児科

升田慶三
国立療養所原病院

板垣泰子
国立療養所宇多野病院

野島元雄
愛媛大学整形外科

三池輝久
熊本大学小児発達学

三吉野産治
国立療養所西別府病院

岩下宏
国立療養所筑後病院

渋谷統寿
国立療養所川棚病院

南良二
国立療養所八雲病院

要　旨

病理プロジェクト研究班の概要について述べた。1）筋ジストロフィー症剖検例の登録。現在217例が登録されており，その内訳は Duchenne 型176例，福山型17例，筋強直性7例，肢帯型7例などである。Duchenne 型症例では最近の死亡例の方が寿命が延長しており，死因では肺炎，気管支炎が減少し，逆に呼吸不全が増加していた。2）福山型症例の神経病理学的研究。当研究班の諸施設で経験された福山型剖検例のうち，できるだけ多くのものについて実際に病理標本をチェックする方針である。この研究の進行状況について述べた。3）筋，神経系，諸臓器の病理組織学的研究。所属班員によって個別に研究が進められている。

病理プロジェクト研究班では，表1に示すようなテーマで研究を進めている。本項ではその概要について報告する。

1）筋ジストロフィー症剖検例の登録

祖父江班の6年間に171例が登録されてい

表1　病理組織および剖検例の検討
（プロジェクト研究）

1）筋ジストロフィー症剖検例の登録
2）福山型症例の神経病理学的研究
3）筋，神経系，諸臓器の病理組織学的研究

表2　筋ジストロフィー症剖検例登録数

Duchenne 型	176例
Girl Duchenne	2例
福　山　型	17例
筋強直性ジストロフィー	7例
肢　帯　型	7例
顔面肩甲上腕型	1例
そ　の　他	7例
計	217例

た[1,2]が，その後さらに登録数が増加し，現在217例が登録されている。その内訳（表2）はDuchenne 型176例，福山型17例，筋強直性ジストロフィー7例，肢帯型7例などである。

このうち Duchenne 型症例について，患者の寿命の年次別推移を検討した結果について述べる。Duchenne 型症例の寿命についての研究は祖父江班の時にもまとめて発表した[1,2]が，今回は登録症例が増えたこともあり，再度検討を加えた。

Duchenne 型剖検例176例の死亡年齢（図1）は10歳から29歳に分布し，ほぼ一峰性の分布を示した。平均死亡年齢は18.28歳であった。

つぎに昭和55年以降5年間の死亡例48例と昭和49年以前5年間の死亡例63例の2グループをとり出して，年次別の死亡年齢を計算した（図2）。この2つのグループは約10年の年代差がある。最近5年間の症例の死亡年齢は図2上部に示した通りで，平均は19.96歳であった。10年前の症例は図2下部に示した通りで平均は17.81歳であった。両グループの間には有意差（$p<0.005$）があり，最近の症例の寿命の延長が認められた。

この寿命の延長をもたらした要因には種々のものが考えられる。当研究班の昨年度までの研究業績や今年度の研究発表の中からこの要因と考えられるものをとり出すと次の通りである。

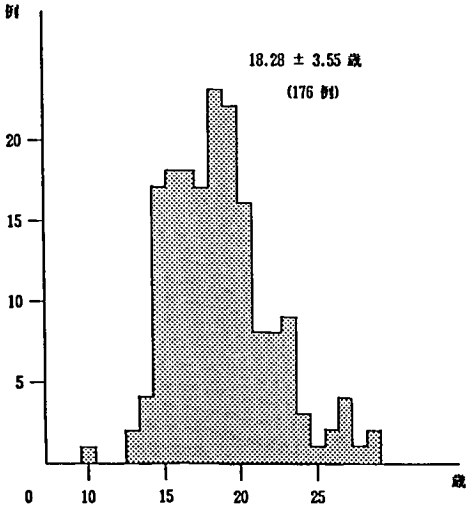


図1　Duchenne 型死亡年齢

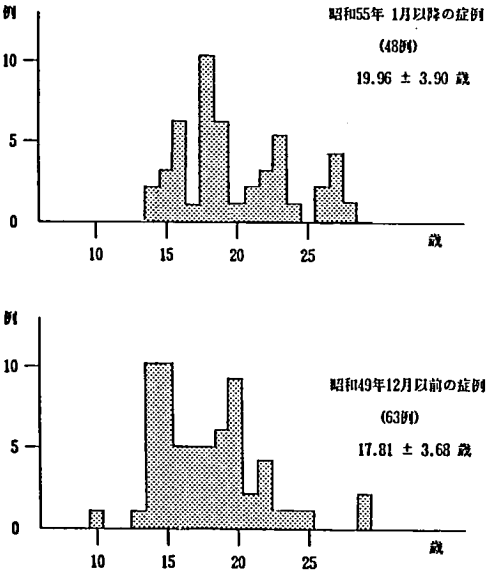


図2　Duchenne 型死亡年齢

i）各病期の心肺機能の状態が種々の方法で解明されてきた[3~5]結果，心肺機能を良好な状態に保つための suggestion が得られた。

ii）松家ら[6]の脊柱側彎についての研究によると，側彎の非進行例では，進行例に比べて2年半の寿命延長を認めたとのことである。また三吉野ら[7]は胸廓変形に伴って発症した無気肺の症例について報告し，これを早期発見して治

表3　Duchenne 型症例の死因

	昭和55年1月以降の症例	昭和49年12月以前の症例
肺炎，気管支肺炎	4例（8.3%）	16例（25.4%）
心不全	19例（39.6%）	19例（30.2%）
呼吸不全	18例（37.5%）	6例（9.5%）
心肺機能不全	1例（2.1%）	11例（17.5%）
その他	6例（12.5%）	11例（17.5%）
計	48例(100.0%)	63例(100.0%)

療した結果，延命させ得たとのことである。このように側彎，胸廓変形の予防およびこれらの変形に合併する疾患に注意することの重要性が指摘された。

iii）看護婦などのパラメヂカルスタッフによって，療育や栄養に関する研究が実施されている。

iv）治療面でも，筋ジス患者へのジキタリス剤投与や，抗生剤使用による感染症治療が適切に行われるようになった。

v）登録症例の死因について，最近の症例（48例）と10年前の症例（63例）に分けて検討した（表3）。最近の症例では，肺炎・気管支炎などの感染症が減少し，逆に呼吸不全が増加している。つまり死因の検索からは，呼吸器感染症の減少が寿命を延長させた要因と考えられる。

以上，寿命延長をもたらしたと考えられる要因を列挙したが，これらの多くは，筋ジス患者を日常診療している各筋ジス施設の医師や看護婦などパラメヂカルスタッフの診療・看護・療育の技術の向上に負うところが大きいと考える。

剖検例の登録は今後も続けてゆくことになっており，諸施設の御協力をお願いする次第である。将来は井形ら[8]が進めているデータベースのコンピューター化と連動して，剖検登録のデータをコンピューターへ入れることも考慮している。

2）福山型症例の神経病理学的研究

福山型筋ジス症の中枢神経病変としては，i）大脳および小脳の小多脳回 micropolygyria，ii）大脳皮質での神経細胞層構造の消失，iii）左右両大脳半球の癒着，iv）脳幹や脊髄での錐体路走行異常，v）大脳半球白質の染色性低下などが知られている[9~11]が，これらの病変の発現機序は未だ不明で，発生異常か感染症によるものか結論は出ていない。その他 CT スキャンで認められる大脳白質の低吸収域が，病理学的に認められる大脳半球白質の染色性低下と一致するか否か。また錐体路の走行異常の発生機序やその意義など，多くの未解決の問題が残されている。

病理プロジェクト研究班では当研究班の諸施設で経験された福山型剖検例のできるだけ多くのものについて実際に病理標本をチェックして，これらの問題の解決の糸口をつかみたいと考えている。班員の皆様の御協力でかなりの症例の標本が集まり始めている。来年度にかけて継続して研究してゆく予定である。

3）筋，神経系，諸臓器の病理組織学的研究

生検および剖検材料についての研究や実験動物を使用した研究が所属班員によって個別に実施されている。

文　献

1）向山昌邦，檜澤一夫ら：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（班長　祖父江逸郎），1983, p. 61

2）向山昌邦，檜澤一夫ら：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，**20**；377, 1984

3）Mukoyama M, Kohno K : Pathology of the heart in Duchenne type muscular dystrophy. Comparison with ECG findings. Abstracts of the 2nd International Child Neurology Congress. Sydney. 1979. p. 158

4）松尾宗祐，板原克哉ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症死亡例の臨床的検討．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58年度研究報告書（班長祖父江逸郎），1984. p. 113

5）松尾宗祐：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．同上報告書，p. 602

6）松家　豊，中村精一ら：筋ジストロフィー，デュシャンヌ型の脊柱側彎．厚生省神経疾患研究委託筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究・昭和60年度班会議抄録（班長　西谷　裕），1985. p. 67
7）三吉野産治，松葉佐正ら：胸部変形に伴ったDMD 患者無気肺の一症例．同上抄録，p. 31
8）井形昭弘，福永秀敏ら：筋ジストロフィー症患者のデータベースの開発．同上抄録，p. 66
9）Kamoshita S, Konishi Y et al: Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. Arch Neurol, **33**; 513, 1976
10) Mukoyama M, Sobue I et al: The brain pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. CT and autopsy findings. Jap J Med, **18**; 218, 1979
11) 中野今治，後藤　順ら：福山型先天性筋ジストロフィー症．延髄以下における錐体路の走向とそれに関連した脊髄の形態について．厚生省神経疾患研究委託・筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究・昭和60年度班会議抄録（班長　西谷　裕），1985. p. 19

Duchenne 型筋ジストロフィー腹直筋の組織化学的検討

班　員　石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

研究協力者　津谷恒夫，儀武三郎
半谷満太郎，青柳昭雄
国立療養所東埼玉病院

要　旨

14例の Duchenne 型筋ジストロフィー患者より剖検時に採取した呼吸筋，腹直筋を組織および組織化学的に検索した。対象のうち体外式陰圧人工呼吸器による呼吸不全治療を施行した患者の約半数に腹直筋にセントラル・コアを認めた。ただしコアの出現と死亡時年令や装着期間の間には有意の相関はなかった。体外式陰圧人工呼吸器治療を余り早期に開始することには腹筋などの呼吸筋の変性を引き起こす可能性が存在することが示唆された。

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）は障害の進行と共に PaO_2 の低下と $PaCO_2$ の上昇を特徴とする肺胞低換気に陥入り，DMD の死因の75%は呼吸不全で占められている[1]。我々は従来より DMD を含む諸疾患の呼吸筋を組織化学的に検討して報告してきた。その結果としては，① DMD においては呼吸筋筋線維内部に，H & E, Gomori トリクローム変法で均一，NADH-TR 染色で陰性の構造物を高率に認めセントラルコア変化と考えたこと。② 電顕的観察ではコア部にはミトコンドリアや筋小胞体は欠如し，Z帯と同じ電子密度の物質でみたされ，筋原線維の変性物ではないかと考えられること。③ DMD の呼吸筋，特に横隔膜ではコアが100%みられること，非神経筋疾患の呼吸筋でも，何らかの呼吸不全を伴った例ではコアが高率にみられたことを発表してきた[2]

本年度は，体外式陰圧人工呼吸器で治療した DMD 症例の腹直筋を組織化学的に検討した結果，若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は14例の DMD 患者，平均年令は 18.3±1.9歳である。このうち体外式陰圧人工呼吸器（以下 CR）治療群は9例で，その平均年令は 19.7±2.9歳であった。CR 治療期間は平均110±54日であった。CR 治療をしなかった患者は5例で，その平均年令は 15.8±1.9歳であった。

死亡後数時間以内に剖検を施行し，剖検時に上腕二頭筋，舌，上部食道，横隔膜（左，右），肋間筋（第二，第九肋間筋），腹直筋を採取し，凍結固定した。連続切片につき組織および組織化学的検索し鏡検した。

結　果

図1には当院外科で腹部手術した際に採取した腹直筋の NADH-TR 染色結果を示す。CR 未使用の5例は2例が呼吸不全死，2例がうっ血性心不全，1例が肺炎で死亡したものであるが，横隔膜では全例，肋間筋では呼吸不全症例のみにコアを認めた。しかし腹直筋ではコアは全く出現しなかった（表1）。表1の中下段に

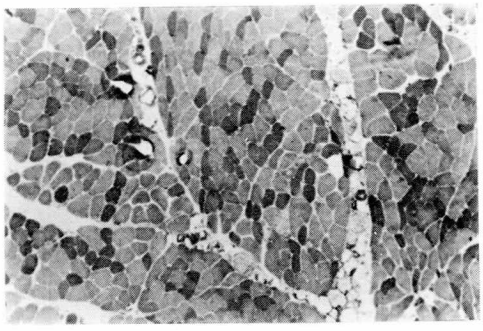


図1　正常，腹直筋
NADH-TR 染色，×31倍

示す CR 治療群のうち，中段は腹直筋にコアをみなかった症例で，平均年令は 19.5±2.5 歳，CR 治療日数は平均 127.3±42.2 日であった。番号 544 の一例で肋間筋にコアをみなかったのは採取した肋間筋に筋線維が認められなかったためである。下段の 5 例では腹直筋にコアを認めた。平均 19.8±3.4 歳，治療期間は 96.6±62.5 日と CR 治療群内でコア出現と年令や CR 治療日数に有意な差を認めなかった。図 2 には腹直筋にコアが認められた典型例を示す。

表1　Duchenne 型筋ジストロフィー剖検筋のコア変化

番号	年令	死因	横隔膜コア	肋間筋コア	腹筋コア	装着日数
462	16	CF	+	−	−	−
507	15	CF	+	−	−	−
513	18	RF	+	+	−	−
524	13	肺炎	+	−	−	−
532	17	RF	+	+	−	−
519	20	RF	+	+	−	162
544	22	RF	+	−	−	81
548	16	RF	+	+	−	164
549	20	RF	+	+	−	102
523	23	RF	+	+	+	133
531	20	RF	+	+	+	12
533	15	RF	+	+	+	53
550	23	RF	+	+	+	165
552	18	RF	+	+	+	57

考　察

我々がこれまで発表してきたセントラル・コアは，コアではなく，moth-eaten とも形容可能ではあるが，1978年 Bethlem[3] は，①コア

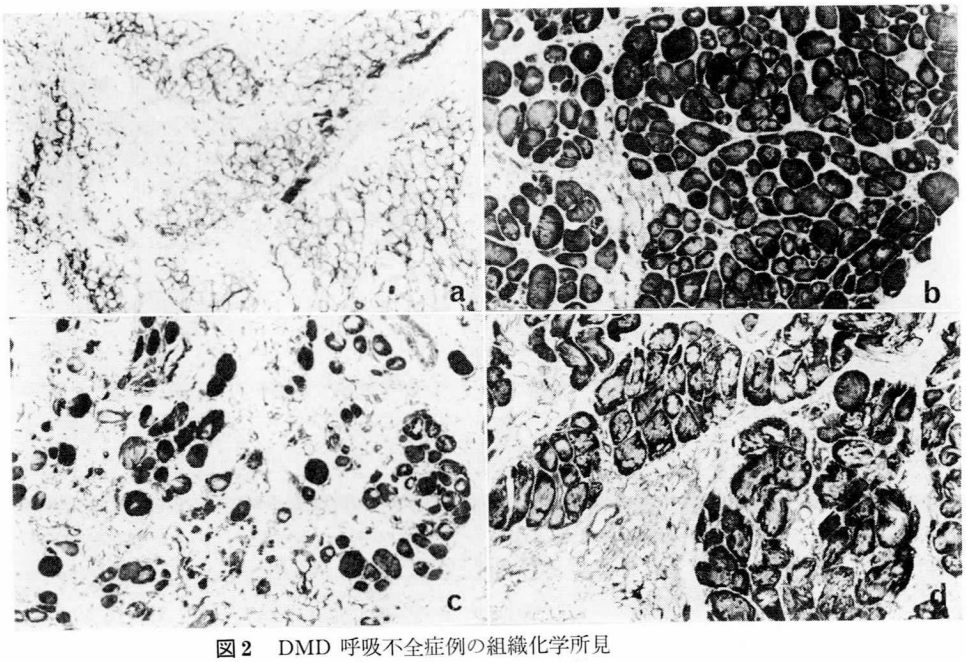


図2　DMD 呼吸不全症例の組織化学所見
a．上腕二頭筋　　b．腹直筋
c．横隔膜　　d．肋間筋
NADH-TR 染色，×31倍（剖検番号 523，23歳症例）

部では oxidative enzyme と phosphorylase の活性が著しく低下，又は消失し時にはコアの周辺部で活性の上昇がみられること，②ATP-ase 活性は正常又は低下。③コアの長さは少くとも 150 μ，時には線維の全長にわたる。という診断基準を発表している。我々の呼吸筋コアは ATP ase 活性は消失しているが，3条件を全部満足しており，セントラル・コアと診断可能である。

このコアは DMD の呼吸筋，特に横隔膜には 100 %，肋間筋では呼吸不全症例のみにみられ，四肢骨格筋では全く出現しないことから当初横隔神経と横隔膜よりなる運動単位の特異性から発現すると考えていた。しかし，CR 治療群の約半数に腹直筋コアを観察したことは，CR 治療により腹直筋が受動的に運動させられたことと何らかの関係を持つことが示唆される。ただし装着日数とコア出現に有意の相関がない事実は現在のところ説明できないが，陰圧のかかり具合，体型の相違，筋の採取部位の問題など各種の因子の存在が考えられる。

1983年 Cielsielski らは犬で phrenic nerve を長期間刺激して呼吸筋を検索したところ，我々のいうコア変化を見い出している[4]。これを neurogenic disturbance の現れとみる考え方も可能ではあるが，今回 CR 治療により腹直筋にコアが出現するようになった事実や，結核や肺線維症の呼吸筋にもコアが見られる事実からも neurogenic な原因でコアが出現するのではなく，むしろ筋の疲労を反映しているのではないだろうか。DMD の場合はジストロフィー変化を伴う弱い筋が生命維持のため過度に運動するために，そして非神経筋疾患の肺結核や肺線維症では，正常である呼吸筋が肺実質障害のため過度に呼吸運動をしなければならないために疲労しセントラル・コアが出現することが示唆されると考えられる。この事実は健常人骨格筋の overwork による破壊の進展過程をも示唆しているとも考えられ，今後検討すべき問題である。

また，CR 治療をあまり早期に開始することは，（少くとも）腹筋の変性をひき起こす可能性があり，問題があることが示唆された。

文　献

1）石原傳幸，津谷恒夫ら：Duchenne 型筋ジストロフィー末期動脈血ガス分析所見の自然歴について厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究．昭和59年度報告書，1985年，p. 87

2）石原傳幸，津谷恒夫ら：Duchenne 型筋ジストロフィー呼吸筋の組織化学的検討．同上，1985年，p. 323

3）Bethlem J, Arts WF et al: Common origin of rods, cores, miniature cores and focal loss of cross-striations. Arch Neurol, **35**; 555, 1978

4）Ciesielski TE, Fukuda Y et al: Response of the diaphragm muscle to electrical stimulation of the phrenic nerve. A histochemical study. J Neurosurg, **58**; 92, 1983

DMD subclinical stage における毛細血管内皮細胞の変化

班　員　三　池　輝　久
熊本大学小児発達学教室

目　的

著者はこゝ数年 subclinical stage における DMD 症例の筋組織のアクリジンオレンジを用いた蛍光顕微鏡的観察[1,2] やランタナムを用いた電顕的観察[3] を行い以下の点が初期の筋病理像として重要であることを述べた。すなわち①初期において著しく多数の再生筋線維とそれより少数の壊死筋線維が混在すること，②初期においては opaque 線維は重要とは云えず，壊死再生筋線維共に5～20本程度のグループを成して存在するという点である。そしてこのことより DMD 原因病理として血管系の異常や神経系の関与が否定できないことを示唆した。今回は血管系の関与をしらべる目的で生後8ケ月，10ケ月，14ケ月の DMD 児及び4才の DMD 児についてほゞ同年令の小児8例のコントロール児を含めて電顕的に筋組織内毛細血管の態度を観察し subclinical stage の DMD 患児の毛細血管内皮細胞に初期の像であるグループ壊死を引き起すに充分と思われる変化を認めたので報告する。

方法及び対象

上腕二頭筋より得た生検筋の一部を4％グルタルアルデヒドで60分間固定したあと，オスミウム酸にて後固定し，脱水，エポン包埋した後，超薄切片を作製し，ウラニウム，鉛の二重染色を行い，日立 H-300 電子顕微鏡で観察した。表1に患児とコントロール児の簡単なデー

Table 1 Clinical features of the DMD cases and controls

Case	DMD 1	DMD 2	DMD 3	DMD 4	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6	Control 7	Control 8
Age at biopsy (yrs : mos)	0 : 8	0 : 10	1 : 2	4 : 1	0 : 7	0 : 10	0 : 10	0 : 10	0 : 11	1 : 3	1 : 5	4 : 0
Sex	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	M	M
First walked (yrs : mos)	1 : 1	1 : 5	1 : 6	1 : 8	—	1 : 6	3 : 3	1 : 11	1 : 3	—	2 : 3	?
CK (normal, below 175)	20230	23800	17990	9180	144	267	180	140	180	52	235	150
Mental retardation	−	−	+	−	+	+	−	+	+	+	+	−
Muscle biopsy	left biceps in all patients											
Number of muscle fibers counted	489	432	438	260	341	312	453	421	422	410	376	333
Number of capillaries counted	73	88	82	70	62	52	54	74	80	57	53	51
Capillaries $\overline{C}$ swelling of $\underline{EC}$s	29	29	19	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Others					all control patients showed muscle hypotonia							

$\underline{EC}$: Endothelial Cell.

タを示す（表1）。

結　果

まず夫々の例について1000倍写真を作り，毛細血管1本に対する筋線維数をしらべた。コントロール群では筋線維5.3～8.4本に対して1本の毛細血管が認められ，形態学的にはほゞ円形を示し内皮細胞に異常は認められなかった。（図1，2）

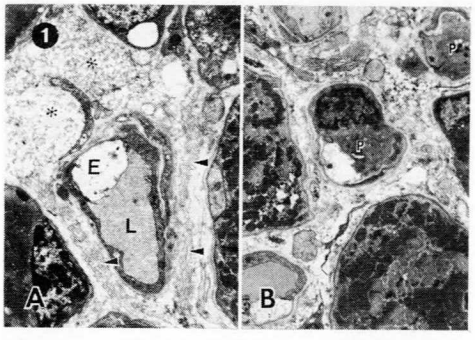


図1　A）一部の内皮細胞（E）が著明な腫脹を示す毛細血管の周囲に筋線維の empty cell beds (asterisks) と残された基底膜が認められ (arrow heads), 間質は著しく浮腫状になっている。　(L)：管腔
B）四本の毛細血管が集っており，中央と左下の2本には内皮細胞腫脹，また中央と右上の2本には血小板（P）の附着が認められる。

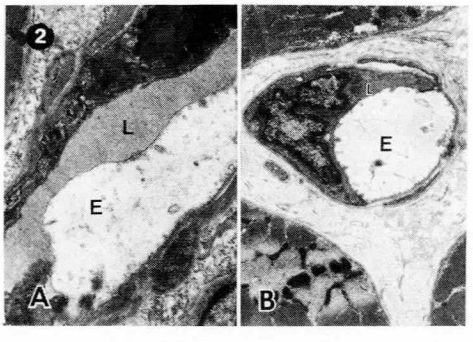


図2　A）semilongitudinal section：内皮細胞（E）の一部が著しく腫脹し，ほとんど管腔（L）を塞いでいる。腫脹した内皮細胞中には microfilaments と plasmalemmal vesicles が認められる。管腔の density は高く血流の stasis が起っていると考えられる。
B）cross section：腫脹した内皮細胞（E）が管腔（L）をほとんど完全に塞いでいる。

DMD 群では血管の数は subclinical stage の3例では筋線維4.9～6.7本に1本，4才の児では3.7本に1本であった。

形態学的には著しい変化が内皮細胞に認められた。すなわち，毛細血管の一部の内皮細胞が浮腫大に著しく膨化しており，著明なものではほとんど血管腔を閉塞する状態になっている。このような内皮細胞の中は空となっていてわずかに plasmalemmal vesicles や microfilaments が残されているにすぎないものもみられた（図2）。また血小板が付着している血管も認められ血小板凝集能が亢進していることがうかがわれたが，このような血管の腔は電子密度が高く血流のうっ滞が推測された。

部分的な内皮細胞の腫脹は subclinical stage の3例において夫々 39.7％，33％，23.2％の血管に認められた。表1に結果を示す。（表1）

考　察

1967年 Engel[4] は DMD 児の初期の筋病理について述べ，特に症状がまだ明らかでないような症例においては，壊死，再生筋線維の小グループが特徴的であり，再生筋の夫々のグループは同じ成熟程度を示すことを強調し，散在する壊死筋，再生筋はむしろ稀であるとしている。そしてこれらの小壊死，再生巣をとり回む筋線維はほゞ正常であったと報告している。さらに筋組織内小血管の変化についても述べ，血管壁の変化や腔の狭小化が認められた[4] ことよりデキストラン粒をウサギの動脈より注入して血管の閉塞を作り出す動物実験を行って，初期の DMD 児の筋病理と極めて類似した像を作り出すことに成功している[5]。

しかしながら血管の電顕所見についてはふれていない。その後3才半から12才までの DMD 児についてその毛細血管を電顕的に観察した報告が2つなされたがいずれも，血管に異常を認めなかったというネガティブデータ[6,7] であったことゝ，生理学的な検討でも末梢循環に異常が認められなかったとの報告により，Engel の血管説は忘れ去られる運命となった。

残念ながらこれらの報告は全て3才以上の患児についてであり，著者の4才例においても血

管の変化がほとんど認められなかったことゝ合せると，少なくとも3才を過ると近位筋においてはもはや毛細管内皮細胞の変化は乏しくなっていると云わざるを得ない。しかしながら1才以下の症例には40%近くの高頻度で変化がみられ，しかも初期の像である小グループ壊死とそれに引き続く小グループ再生をひき起すに充分な変化が毛細血管内皮細胞腫脹として認められており，この変化をたゞの二次的な変化として見過しにはできない。

たとえ数分の間であっても，血流が遮断されると組織が死に至ることは広く知られている事実である[8]。この観察において明らかなように1本の血管の破綻は5本～8本の筋線維の壊死をもたらす可能性があり，これは DMD 初期の像を極めて良く説明し得る。

しかし大きな疑問点がいくつかでてくる。まず，①なぜ3才以後の患児の近位筋には異常が認められないのか。②遠位筋には認められるのかという点である。①に関しては明確な答えはないが，次のことが考えられる。まず内皮細胞は一種類ではなく様々な性質を持った細胞があり，組織によっても異ることが知られている[8]ことから，一度閉塞に陥った血管は貪食細胞により処理されたあとすみやかに再生するが，このくり返しの過程で異常内皮細胞が駆逐される。という考えであり，またこの血管の壊死再生のくり返しにより，増加してきた結合織等により筋細胞と血管の間隙が次第に拡がり，筋の機能の低下等と相まって血管の機能に変化が起る等である。②に関しては3才以後でも比較的よく保たれている遠位筋にはこの毛細血管の変化が認められる可能性が強いと思われる。

なぜならもし血管の変化が筋崩壊をもたらすとすれば，持続的に CK 高値を示す患児たちにおいて，すでに変化が完成された近位筋以外の部でも筋崩壊が起っているはずだからである。この点に関しては今後の研究を待ちたい。さらに大きな疑問点は内皮細胞腫脹の原因であるが今のところ答えはない。

一次的な内皮細胞における代謝異常が考えられるが，強いて二次的な変化と考えると，他に筋のグループ壊死を引き起す原因があり，それ

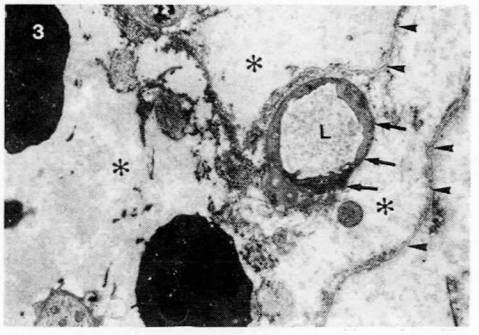


図3 マーカイン注射24時間後の soleus muscle：筋線維が崩壊し empty cell beds (asterisks) がみられる中央に血管 (arrows) は intact で残っており内皮細胞には何ら変化を認めない。 (arrow heads)：基底膜 (L)：血管腔

により崩壊した筋より産生された崩壊産物の処理に当っての過負荷状態が内皮細胞の腫脹を作ると考えることができる。

しかしながら我々が行ったマーカインによる急激な massive な筋崩壊[1,3] によっても筋組織内の毛細血管は変化を起すことはなく，筋の急激かつ massive な崩壊による変性産物により毛細血管内皮細胞が二次的に腫脹を起すとは考えられない。（詳細については別に報告予定）（図3）

したがって筋線維のグループ壊死が血管の閉塞によると考えることが説明上，より自然と思われる。

結　論

DMD の原因病理として，毛細血管の内皮細胞の機能異常が一次的である可能性を示唆した。今後の研究の方向は血管内皮細胞の機能や代謝の検討へ向けられるべきであり，治療の試みは内皮細胞腫脹（浮腫）をとり除く方向へ向けられるべきである。

文　献

1）Miike T, Tamari H, Ohtani Y, Nakamura H, Matsuda I, and Miyoshino S: A fluorescent microscopy study of biopsied muscles from infantile neuromuscular disorders. Acta Neuropathol, **59**: 48-52, 1983

2）Miike T: Maturational defect of regenerating

muscle fibers in cases with Duchenne and congenital muscular dystrophy. Muscle Nerve, **6**; 545-552, 1983

3) Miike T, Nonaka I, Ohtani Y, Tamari H, and Ishitsu T: Behavior of sarcotubular system formation in experimentally induced regeneration of muscle fibers. J Neurol Sci, **65**: 193-200, 1984

4) Engel WK: Muscle biopsies in neuromuscular diseases. Pediatr Clin North Am, **14**; 963-995, 1967

5) Hathaway PW, Engel WK, and Zellweger H: Experimental myopathy after micro embolization. Comparison with childhood X-linked pseudohypertrophic muscular dystrophy. Arch Neurol, **22**; 365-378, 1970

6) Musch BC, Papapetropoulos TA, McQueen DA, Hudgson P, and Weightman D: A comparison of the structure of small blood vessels in normal, denervated and dystrophic human muscle. J Neurol Sci, **26**: 221-234, 1975

7) Koehler J: Blood vessel structure in Duchenne muscular dystrophy. I. Light and electron microscopic observations in resting mucsle. Neurology **27**: 861-868, 1977

8) Palade GE: The vascular endothelium: Problems for today and perspectives for tomorrow. Ann NY Acad Sci, **401**; 265-272, 1982

筋緊張性ジストロフィー罹患諸筋の病理学的相違について

班　員　佐橋　功
愛知医科大学第四内科
研究協力者　衣斐　達
愛知医科大学第四内科
古閑　寛
名古屋大学神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MyD）39例の生検骨格筋病理像について既報告と比較再検討を行なうとともに罹患筋別に病理組織学的相違が存在するか否かについて，定量的検索を加えて検討した。本研究では中心核の増加，fiber splitting, type 1 fiber atrophy の所見については従来の報告と共通性を確認したが，pyknotic nuclear clump, small angular fiber, 群集萎縮の存在は本症への神経原性変化の要因の関与が推察された。初期の成人発症例には MyD 特有の病理的特徴が乏しく病期により病理所見のパターンが異なることが指摘された。また生検部位および性差などにより病的所見の出現頻度が異なり，罹患筋に選択性があることが指摘された。

目　的

筋緊張性ジストロフィー（MyD）は骨格筋のみならず多臓器にわたり病変がおよぶ疾患であり，きわめて特徴的な臨床像を呈する。またその骨格筋病理像も特徴的であり，中心核の著明な増加，ring fiber の出現，type 1 fiber at-

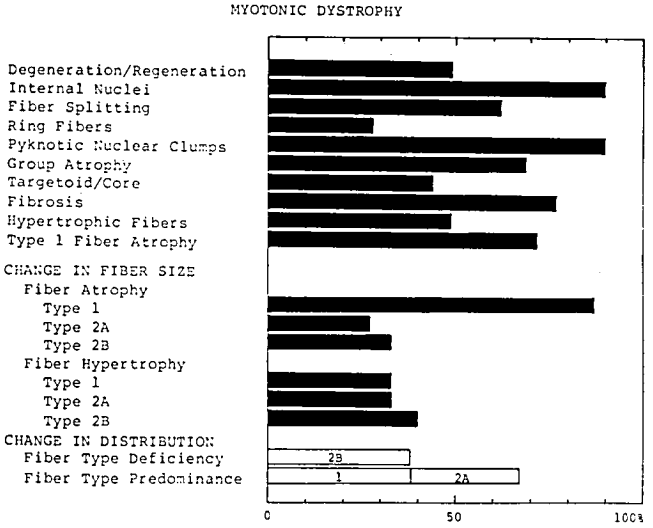


図1　MyD 39例の生検筋病理所見のまとめ

rophy などが従来より指摘されている[1]。本研究において我々は MyD の多数例の生検筋病理像について再検討を行なうとともに，罹患筋別に病理組織学的相違が存在するか否かについて検討を行なった。

方　法

対象は MyD 39例，（男30，女9，平均年齢41.2歳，平均罹病期間10.0年）であった。筋生検は大腿四頭筋23例（外側広筋16，直筋5，内側広筋2），上腕三頭筋8例，その他8例（三角筋3，腕橈骨筋2，腓腹筋1，胸鎖乳突筋1）で行なった。生検材料はホルマリン固定切片では H-E, Masson trichrome 染色を行ない，新鮮凍結切片においては H-E および modified Gomori trichrome 染色に加え，ATPase（pH 10.4，4.6，4.2），NADH-TR などの酵素組織化学的染色を行なった。各標本は病変としての検索項目を設定し観察を行なった。定量的検討として，ATPase 染色標本を写真撮影後 Zeiss 社 TGA 10 にて fiber type 別筋線維径% histogram を症例毎に作成し，Brooke ら[2] の方法で atrophic factor（AF），hypertrophic factor（HF）を算出した。

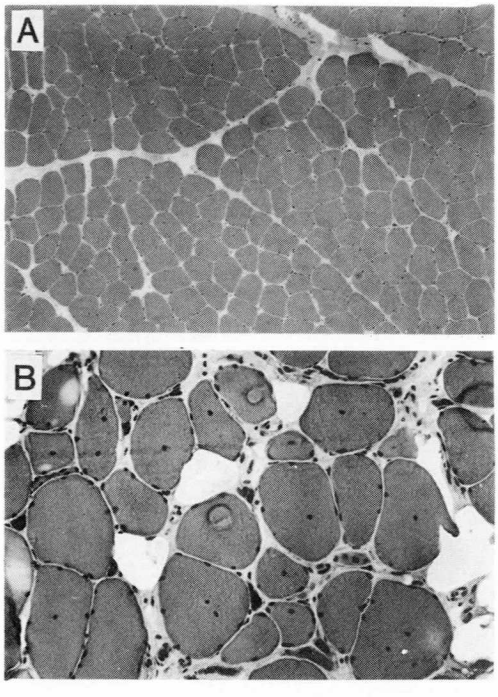


図2　A：ごく初期の MyD 例．大小不同も無く，中心核の増加もない．（HE, ×95）
B：中等症 MyD 例．中心核が著増し，pyknotic nuclear clump を見る．（HE, ×190）

結　果

検索結果を図1～6に示す。

壊死筋線維は一切片あたりの出現数は数本程度であり single fiber necrosis として存在することが多く，49%の症例で認められた。

中心核は著明に増加しており，中心核を持つ筋線維が一切片あたり3%以上を占める症例は90%あり，中心核を持つ筋線維は一症例あたり平均52%であった。しかしごく軽症の4例では中心核の増加は見られなかった（図2A）。本症における中心核の特徴は，横断切片で1筋線維あたり1～数個存在し，核質が小さく濃染し円形を失ない，筋径の大きな筋線維程出現率が高かった（図2B）が，fiber type 別の出現率には一定の傾向が見られなかった。

Fiber splitting については，一切片あたりの splitting が進行中の筋線維の数は乏しかったが，肥大線維の認められる症例に見られ，63%の症例に見られた。

Ring fiber は一切片あたりの出現数は1～数本程度であり，28%の症例で認められた。

Pyknotic nuclear clump（図2B）の出現は90%の症例に見られ，中心核の増加している症例とほとんど同じ症例に見られた。

Small angular fiber（図3A）や群集萎縮（図3B）を認めた症例は69%におよんだ。本症での群集萎縮の特徴は萎縮線維が非常に小径化，円形化し，個々の筋線維間に fibrosis が見られることである。

Target/core formation（図3C）の見られる症例は44%を占めた。

間質結合織の変化として，fibrosis や脂肪侵潤は77%に見られ重症例程増加していたが，結合織間に萎縮した筋線維が消失せず残存していた（図4A）。

筋径が 100 μm 以上を占める肥大筋線維は49%の症例に見られ，軽症例や重症例では肥大筋線維は認めなかった。

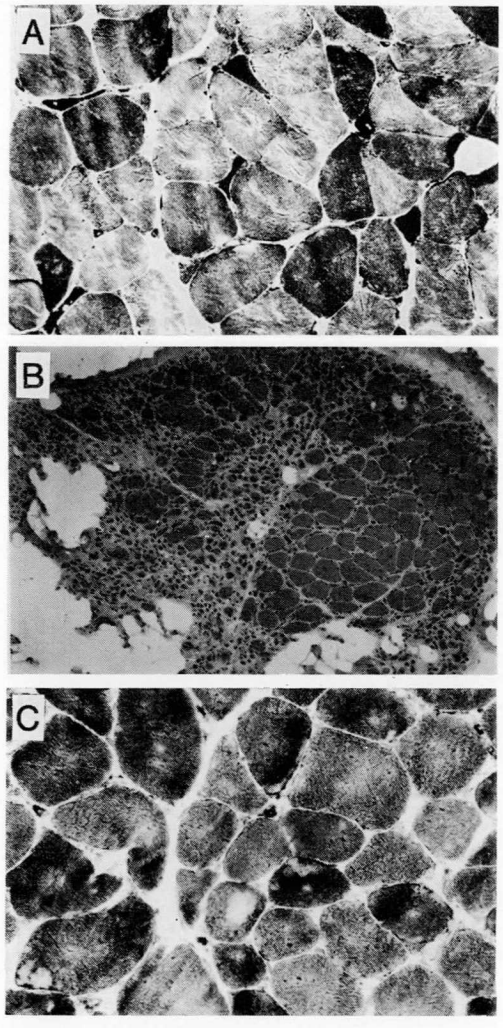


図3　A：small angular fiber (NADH-TR, ×190)
B：群集萎縮 (HE, ×95)
C：target/core formation (NADH-TR, ×190)

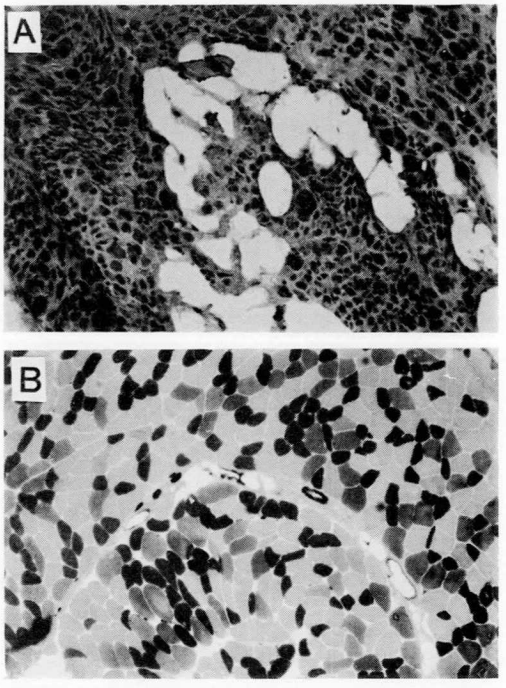


図4　A：重症 MyD 例．萎縮線維は高度に萎縮し残存している．(HE, ×95)
B：type 1 fiber (濃染) は type 2A (無染), 2B (淡染) fiber に比し筋線維径が小さい。(ATPase pH 4.5, ×75)

他の type の筋線維に比し type 1 fiber の筋径が小さい症例は72%であった (図4B)。

定量的解析の結果では，ごく軽症例においては萎縮線維，肥大線維ともに認められず，type 1 fiber atrophy の傾向もなくほぼ control と同様の % histogram の分布を見た (図5A, B)。中等症例では 40 μm 以下の萎縮線維が type 1 fiber で増加し，80 μm 以上の肥大線維は全 type の筋線維でほぼ同程度に見られた (図5C)。重症例では肥大線維は消失し，萎縮が全 fiber type におよんでいた (図5D)。

Fiber type 別の筋線維萎縮を AF で見ると，type 1 が87%，type 2A が27%，type 2B が33%の症例で異常値をとり，筋線維肥大を HF で見ると type 1 が33%，type 2A が33%，type 2B が40%の症例で異常値をとった (図1)。

Fiber type の distribution の異常としては，type 2B deficiency を38%，type 1 predominance を38%，type 2A predominance を29%に認めた (図1)。

男女別比較では，変性再生，肥大線維，fiber splitting は男に出現しやすく，中心核，pyknotic nuclear clump，群集萎縮，target/core formation，fibrosis，type 1 fiber atrophy は女に多く見られた (図6A)。

生検筋別比較では，特に大腿四頭筋と上腕三頭筋とを比較すると，fiber splitting を除いて大腿四頭筋で増加していた (図6B)。

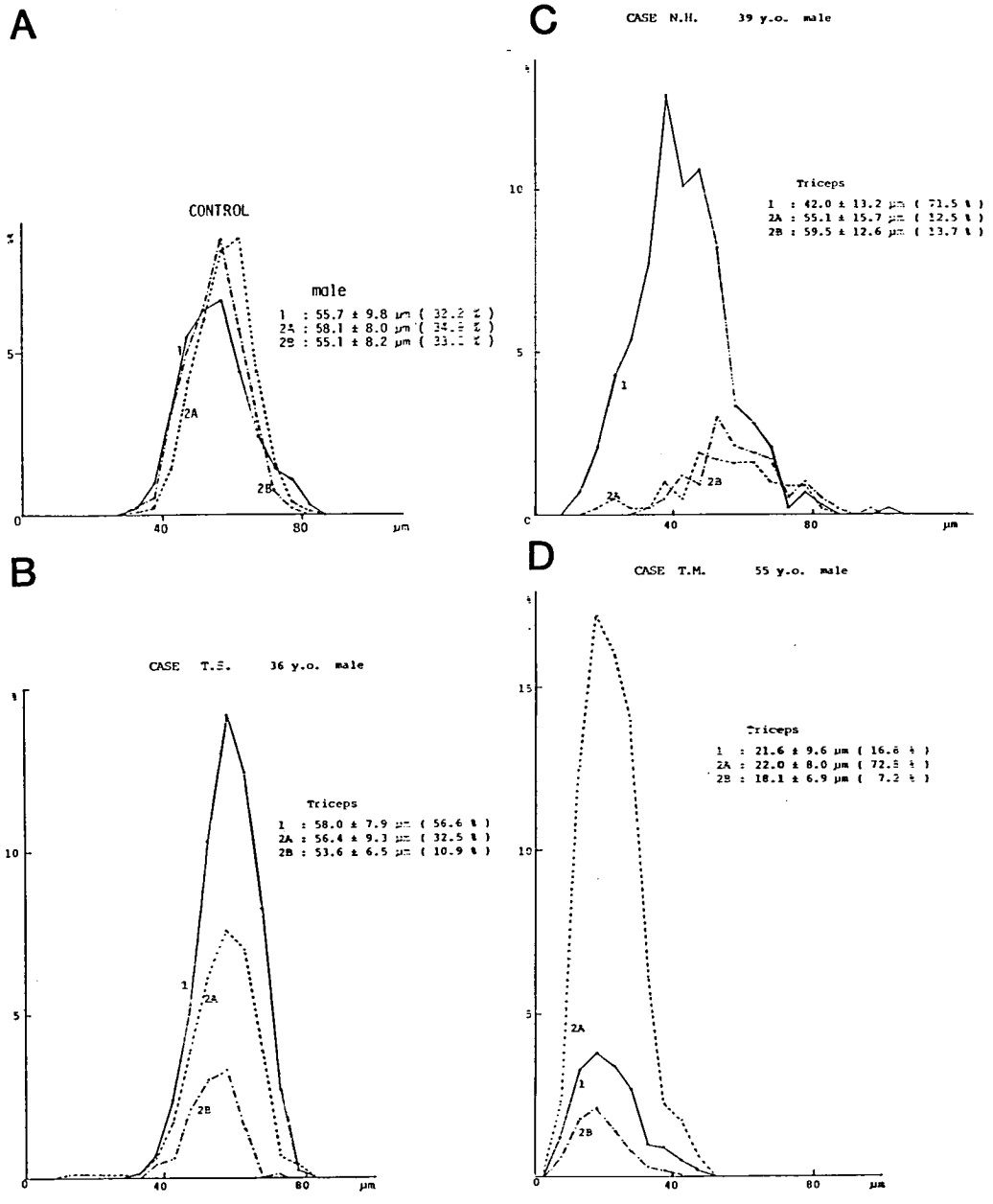


図5 病期による fiber type 別% histogram の比較.
軽症例（B）はコントロール（A）と比較し分布パターンは類似している。中等症例（C）では type 1 fiber の萎縮が著明であるが，肥大線維は全 fiber type に見る．重症例（D）では全 fiber type が萎縮している。

考　察

MyD の骨格筋病変については従来より，中心核の増加，fiber splitting, ring fiber の出現，type 1 fiber atrophy などが特徴的所見として指摘されている[1]。

我々の検索結果について既報告と比較し検討してみると，中心核については中心核を持つ筋線維が病的であるとされる3％以上を占める症例は90％におよび，平均52％の筋線維が中心

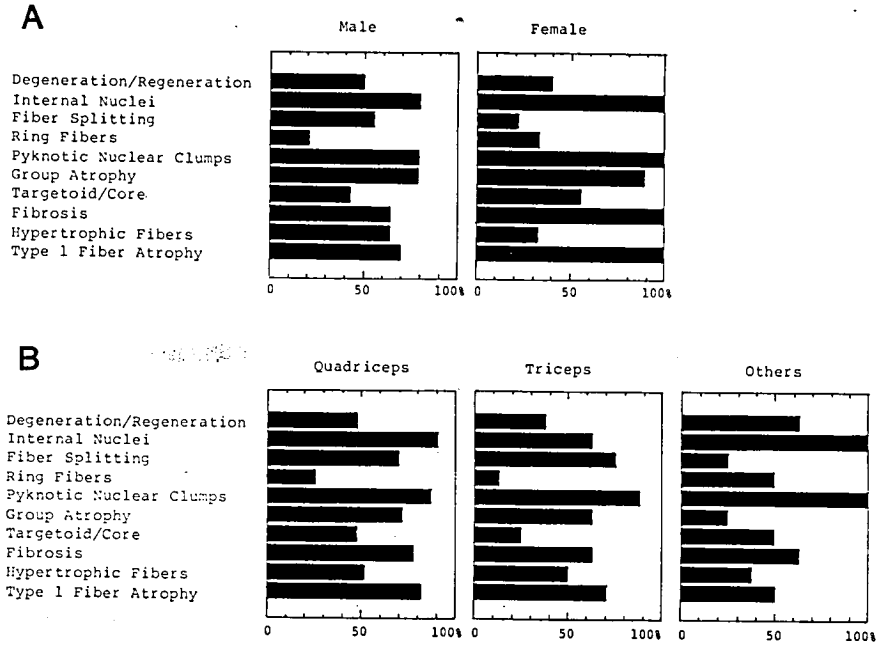


図6　生検筋病理所見の（A）男女別，（B）生検部位による比較

核を持っており，以前松岡らが報告したように他疾患と比較し圧倒的に中心核が増加しており[3]，本所見は MyD の特徴的所見と考えられる。また中心核の核は濃染し円形を失い核自体の活性が低下し，本症における中心核の出現は変性の一過程であるとも考えられる。しかしごく軽症例においては中心核の増加していない症例もあり注意が必要である。

変性線維は single fiber necrosis として見られることが多いが，その頻度は少なく，他の myopathy と比し本症で CK 増加の程度が軽度であることと関連しているとも考えられる。

Ring fiber は以前松岡らが報告したが[4]，他疾患に比較し出現率は高いが，既報告が指摘する程顕著ではなく[5]，慢性に緩徐に進行する筋の変性過程としての非特異的所見ではないかと思われる。

神経原性変化として考えられている pyknotic nuclear clump, small angular fiber, 群集萎縮，target/core formation は我々の検索の結果ではかなりの頻度で見られた。Brooke[1] らは MyD 生検筋について，pyknotic nuclear clump や small angular fiber の出現について神経原性変化の関与を指摘していたが，群集萎縮は認めなかったとしている。小径線維の小群化には fiber splitting が関与することも指摘されているが[5]，きわめて小径化した萎縮線維の群集化は慢性に経過する球脊髄性筋萎縮症などの神経原性筋萎縮と類似しており，MyD におけるこれらの変化には神経原性要因の関与が推察される。

定量的解析では，ごく初期例では % histogram が正常対照とほぼ同じ分布パターンを示し，萎縮，肥大線維ともに出現せず，中心核の増加も無くほぼ正常の所見を示した。しかしその症例は生検部位が上腕三頭筋であり，罹患筋の選択性の問題の関与，あるいは病的変化が光顕的には潜在化している可能性が考えられた。中等症例において % histogram および AF, HF で検討すると萎縮線維は type 1 fiber で著明に増加していたが，肥大線維については従来の報告[1] と異なり type 2 fiber のみならず type 1 fiber にも見られた。重症例では萎縮は全 fiber type におよび，肥大線維は消失していた。しかし他の進行性筋ジストロフィーと比較して，萎縮線維は消失することなく残存し神経

原性筋萎縮の末期の像との類似性を示した。

性別比較では fiber splitting, 肥大線維，変性再生像を除き女性例で病的所見が強く，患者の症状に対する自覚時期および活動度に性差があるものと考えられた。

生検筋別比較では上腕三頭筋より大腿四頭筋に病的所見が強く，初期例では病的所見の無い症例が見られ，本症での罹患筋に対する選択性があることが示唆された。

まとめ

今回多数例 MyD での病理所見の結果は既報告での病理変化との共通性が見られたが，生検部位および性差などによりその頻度は異なる可能性が示唆された。また pyknotic nuclear clump, small angular fiber, 群集萎縮の出現は本症への神経原性変化の要因の関与も推察され，初期の成人発症例には MyD 特有の病理的特徴が乏しく病期により病理所見のパターンが異なることが指摘された。

文　献

1) Dubowitz V, Brooke MH: Muscle biopsy: A modern approach, WB Saunders Co, London 1973, p. 213

2) Brooke MH, Engel WK: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 2. Diseases of the upper and lower motor neurons, Neurology (Minneap.) **19**; 378, 1969

3) 松岡幸彦，古閑　寛ら：病的骨格筋における中心核の定量的研究．厚生省「神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和58年度研究報告書，1979, p. 447

4) 松岡幸彦，衣斐　達ら：Ring fiber myopathy--FSH 型 PMD の臨床像を呈し特異な筋組織所見を示した症例，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，1978, p. 455

5) 木下真男：シンポジウムⅠ，筋緊張性ジストロフィー症，4，筋緊張性ジストロフィー症の筋病理．臨床神経，**23**; 1078, 1983

筋病理上脂肪増加を示した筋萎縮性疾患の臨床的検討

班　　員　井　形　昭　弘
鹿児島大学第三内科

研究協力者　中　原　啓　一，納　　光　弘
中　川　正　法
鹿児島大学第三内科

福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院

目　的

近年脂質代謝異常によるミオパチーに関する種々の報告がなされ注目されている。carnitine deficiency, carnitine palmytyltransferase deficiency あるいは魚鱗癬，白血球の vacuole などを伴った lipid storage myopathy はすでに lipid 異常を伴った一つの clinical entity として位置づけられているが，この他にも各種の病態で筋線中の脂質増加が認められることが知られている。そこで我々はそれらの病態を明確にし今後の脂質代謝異常症の解明に役立てたいという考えから，筋病理学的に脂肪染色陽性であった疾患を集計したので報告する。

方法及び対象

S56年11月～S60年10月末日までに筋生検を行なった症例のうち Oil Red O 染色，Sundan

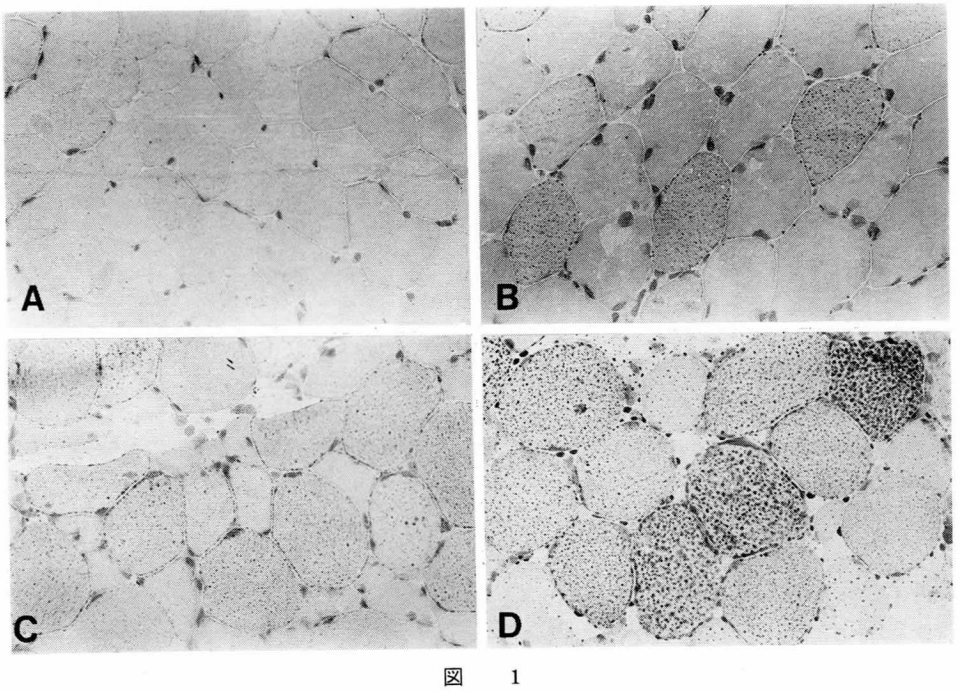


図　1

Black B 染色を施した249例を対象した。筋線維内の脂肪増加の判定は両染色の光顕による観察をもとに行なった。図1-Aに示す様に正常像に比較して，脂肪滴がやや増加した筋線維が散見されるものを軽度増加（＋）と判定し（図1-B），この様な筋線維が約半数以上を占めるものを中等度増加（＋＋）とし（図1-C），図1-Dに示すように著しい増加を示す筋線維が多数認められる場合を高度増加（＋＋＋）と判定した。

結　果

筋生検を行なった249例中43例（17.3%）で脂肪増加を認めた。高度増加（＋＋＋）は5例，中等度増加（＋＋）は17例，軽度増加（＋）は21例であった。臨床診断名は表1に示す通りであるが，inflammatory myopathy が最も多く9例，次いで mitochondrial myopathy 6例，congenital myopathy 5例，hypokalemic myopathy 4例，HMSH 3例，SPMA 2例，thyrotoxic-myopathy 2例，K-W disease 1例などとなっている。この中で中等度以上の脂肪蓄積を示したものは inflammatory myopathy 5例，mitochondrial myopathy 5例，congenital myopathy 3例，hypokalemic myopathy 2例，ALS 1例，SPMA 1例，K-W disease 1例となっている。249例のうち疾患毎に見た脂肪蓄集を示す症例の頻度を表2に示す。1例のみに認められた疾患は除外している。頻度別では hypokalemic myopathy 80%，mitochondrial myopathy 50%，thyrotoxic myopathy 40%などとなっており症例数の最も多かった inflammatory myopathy では24%にとどまっている。筋病理学的に脂肪蓄積を示した症例での neurogenic atrophy，myogenic atrophy の所見を示した症例の比率を表3に示す。症例数では myogenic atrophy のみで示したものが28例と圧倒的に多いが頻度で見ると neurogenic 及び myogenic atrophy の混在を示したものが25%と高くなっている。neurogenic atrophy を示した症例は脂肪増加を示した43例中の14例（33%），筋生検を行なった249例中の5.6%にのぼっている。

筋線維内の脂肪増加のおこる頻度の高かった疾患のうち特に hypokalemic myopathy，mitochonalrial myopathy，ALS，inflammatory myopathy について，それぞれの症例について簡単にまとめて特徴を報告する。まず hypokale-

表1　Degrees of lipid droplets accumulation in neuromuscular disorders.

	(＋＋＋)	(＋＋)	(＋)	total
inflammatory myopathy	1	4	4	9
mitochondrial disease		5	1	6
congenital myopathy	2	1	2	5
hypokalemic myopathy	1	1	2	4
HMSN			3	3
ALS		1	2	3
SPMA		1	1	2
thyrotoxic myopathy			2	2
K-W disease		1		1
Rumsay-Hunt syndrome			1	1
L-G type DMP			1	1
acute myolysis			1	1
lobulated fiber myopathy		1		1
muscle cramp			1	1
others	1	2		3
total	5	17	21	43

表2　筋病理学的に脂肪増加を認めた症例の比率

hypokaremic myopathy	4/ 5 (80%)
mitochondrial disease	6/12 (50%)
thyrotoxic myopathy	2/ 5 (40%)
HMSN	3/ 9 (30%)
congental myopathy	5/17 (29%)
ALS	3/11 (27%)
Inflammatory myopathy	9/37 (24%)

表3　筋病理学的に脂肪増加を認めた症例での neurogenic atrophy，myogenic atrophy の比率

	N	N＋M	M	N, S	total
脂肪増加	6	8	28	1	43
脂肪正常	56	24	102	24	206
比　率	9.7%	25%	22%	4%	17.3%

N……neurogenic atrophy
M……myogenic atrophy
N, S……no significant abnormality

mic myopathy では男性2例，女性2例と性差はなく年齢は38才から72才（平均57.5才）であった。いずれも利尿剤，甘草の長期服用あるいはアルコールの長期多飲などの hypokalemic myopathy をひきおこす原因が基礎に存在した。いずれも CK 値は著増し，経過は長期に及んだ。これら性差がない点，基礎的原因が存在し経過が比較的長期に恒った点は，いわゆる hypokalemic periodic paralysis とは異なっている。また，これらの症例に筋生検を施行した時期が遅かった点も特徴として挙げられる。mitochondrial myopathy では病理学的に全例に ragged red fiber の出現を認め電顕所見で paracrystalline inclusion を有する異常 mitochordria を認めた。case 2 は上記の所見に加え高度の PAS 陽性物質の沈着を認め，臨床的

表4 Hypokalemic Myopathy

	年齢	性	生検時期	筋力低下	CK値	血清K		lipid
Case 1	72才	男	8日	+ P＞D	↑↑↑	1.7	甘草 vacuolar change	(+)
Case 2	58才	女	2月	++ p≧d	↑↑↑	1.5	利尿剤	(++)
Case 3	62才	男	2.5月	++	↑↑↑	2.1	アルコール多飲	(+)
Case 4	38才	女	1月	++ p＝d	↑↑↑	1.9	利尿剤	(++)

表5 Mitochondrial Diseases

Case	年齢	性	発症年齢	初発症状	筋力低下	聴力低下	眼症状	知能低下	小脳失調	心症状	低身長		lipid
Case 1	63才	女	56才	聴力低下	+	++	外眼筋マヒ	−	−	−	−		(++)
Case 2	37才	女	15才	下肢筋力低下	++	±	斜視	+	+	+	+	myoclonus lchthyosis M-L-Gdlsease	(++)
Case 3	60才	女	54才	眼瞼下垂	±	−	眼瞼下垂 外眼筋マヒ	±	−	−	−	nasalvolce dysarthria	(++)
Case 4	53才	男	0才	fioppy 発育障害	+	++	視力低下	−	−	−	+	nemaline	(++)
Case 5	36才	男	15才	聴力低下	−	+	白内障	+	+	−	+	MELAS uremic acid ↑ CVA	(++)
Case 6	15才	男	2才	発育障害	±	−	——	+	−	+	+	convulsion hepatomegaly Cytochrome B ↓	(+)

表6 ALS

Case	年齢	性	筋力低下	CK値	fasciculation	DTR	病的反射	球症状		脂肪
Case 1	40才	男	++ P＜D	→	+	↑↑	+	+		(+)
Case 2	61才	男	++ P＜D	↑	−	↑↑	+	+		(+)
Case 3	67才	女	++ P＜D	↑↑	+	↑↑	+	+	RRF nemaline	(++)

表7　Inflammatory Myopathy

Case	年齢	性	生検時期	CK値	ステロイド		臨床診断	lipid
Case 1	35才	女	7M	70×	−	skin eruption	Dermatomyositis	(++)
Case 2	29才	女	2M	50×	−	hepatospienomegaly	polymyositis	(+)
Case 3	10才	男	6M	10×	−			(+)
Case 4	56才	男	10Y	15×	−	dysphagia	inclusion body myositis	(+)
Case 5	43才	女	2M	4×	+	abnormal pulmonary shadow	polymyositis	(+)
Case 6	34才	女	3M	10×	+	pigmentation Raynaud	Dermatomyositis	(++)
Case 7	40才	男	3M	2×	−	edema finger swelling Raynaud	MCTD	(+)
Case 8	31才	女	1M	正	+	neuropathy	PN	(++)
Case 9	26才	男	12M	正	−	abdominal pain asthma dermatitis eosinophillia	allergic inflammatory myositis	(+++)

には低身長，小脳失調，知能低下，眼筋障害などの mitochondria 異常症の症状に加え，心不全，魚鱗癬などの lipid storage myopathy としての特徴も備えており，いわゆる Mitochondria-Lipid-Glycogen (MLG) disease と診断された。ALS では case 3 で筋病理学的に nemaline rods, ragged red fiber を認めた点で特異的であるが 3 例とも臨床的には典型的な ALS であった。inflammatory myopathy では男性 4 例女性 5 例で，年齢は10才から56才まで様々であるが，20才台から40才台前半に多く見られる。ステロイド剤使用の有無と脂肪増加との間には特に関連性は見られていない。また CK 値も正常なものから正常値の70倍まで様々である。筋病理学的には変性筋線維，壊死線維が多数見られ，間質の増生が見られるなど比較的強い変性所見が見られた。case 7, 8, 9 で neurogenic atrophy の所見が加味していた。case 2 の臨床診断名は不明で，case 4 は inclusion body myositis で非常に経過の長いものであった。

考　察

1970年 Engel ら[1] が carnitine deficiency について報告して以来種々の lipid storage myopathy が報告され，lipid storage myopathy は代謝異常症としての disease entity が確立し注目されるようになった。この他 carniline palmityltransferase deficiency や[2]，白血球中を示し，魚鱗癬を伴なうものが[3] lipid storage myopathy として有名であるが，これらの lipicl storage myopathy 以外にも種々の病態で筋線維内脂肪増加が見られることが知られている[4,5]。今回の我々の集計では M-L-G disease を除いて臨床症状より lipid storage myopathy を診断し得るものはなく，それ以外の病態に伴ない二次的に出現したものと考えられる。今回の集計では下記に示すような特徴が指摘され得る。

1）hypokalemic myopathy；今回の集計では疾患別には最も高い頻度を示した。本疾患において筋線維中の脂肪増加を mass として指摘したのは我々が知る限り今回が初めてである。我々の症例は，いわゆる hypokalemicperiodic paralysis とは異なり筋障害の程度が強く回復過程が遷延化したことが特徴である。高度の acute myolysis が起こったと想定されるが，

その回復過程で筋生検が行なわれており，このことは損傷された筋線維の修復もしくは再生過程で脂質代謝の異常を示すのかも知れない。hypokalemic periodic paralysis で vacuole に PAS 陽性物質を認めた症例の報告もあり[6] 糖代謝も含めた筋組織のエネルギー代謝を検討してゆく必要がある。

2）mitochordrial myopathy；mitochondria の異常症で筋線維中の脂肪増加を認められることはよく知られたことである[7]。mitochondria が脂質代謝の場であることを考えれば納得のいくことである。

3）neurogenic atrophy；実験的に denervation をおこした筋線維中に脂肪の蓄積が認められることが知られている[8]。我々の症例でも筋病理学的に neurogenic atrophy を示したものは脂肪増加を示した43例のうち14例（33%）であり，denervation の影響が考えられる。臨床的には典型的な ALS, SPMA, K-W disease で脂質増加が見られておりこの影響は比較的強いと思われる。

4）inflammatory myopathy；本疾患は筋病理学的変性は比較的強く，hypokalemic myopathy と同様に急速な myolysis がおこった可能性も推測される。inflammatory myopathy でも mitochordria の異常を伴なう症例の報告もあり，やはりエネルギー代謝の面からの検討が必要であると考えられるが，本例では3例に neurogenic atrophy の筋病理所見も混在しておりこの影響も考慮に入れる必要があると思われる。

以上指摘してきたように lipid storage myopathy 以外の種々の病態でも筋線維内脂肪増加を認めるが，このような疾患について mass study が行なわれたのは初めてである。この結果このような病態がかなりの頻度にのぼることを指摘し得たのは注目に値する。これらの疾患について生化学的検討を行なって行くことは lipid storage myopathy の生化学的異常を解明して行く上でも有用であると考えている。

文　献

1）Engel, WK, Vick, HA et al: A skeltal-muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism. New, Engl. J. Med., **282**; 697, 1970

2）Bank, WJ, DiMauro, S et al: A disorder of muscle lipid metabolism and myoglobiauria. Abscence of carnitine palmitltrans ferase. New. Engl. J. Med., **292**; 443, 1975

3）Rozenszaijn, L. Klajman, A et al: Jordan's anomaly in white blood cells. Report of case. Blood, **28**; 258, 1966

4）Blass, JP, Kark, RAP, et al: Clinical study of a patient with pyruvate decarboxylase deficiency. Arch. Neurol., **25**; 449, 1971

5）Yamaguchi K, Santa T et al: Lipid storage myopathy in von Gierke's disease. J. neurol. Sci., **38**; 195, 1978

6）Bethlem, J, Myopathies, Elsevier, North-Holland Biochemical Press, New York, 1980, 191

7）Sengers, RCA, Ter Haer BGA et al: Gongenital cataract and mitochondrial myopathy of skeltal and heart muscle associated with lactic acidosis after excercise. J. Pediat., **86**; 873, 1975

8）Odusote K, Karpati G et al: An experimental morphometric study of neutral lipid accumulation in skeltal muscle. Muscle and Nerve, **4**: 3, 1981

筋疾患における Cathepsin B, H の局在と意義

班　員　檜澤一夫
徳島大学病理学第一講座

研究協力者　伊井邦雄，藤井義幸
徳島大学病理学第一講座

木南英紀，勝沼信彦
徳島大学酵素化学

要　旨

ヒト肝より精製した Cathepsin B および H に対する抗体の Fab' fragments を用いて Maleimide 法にて抗 Cathepsin B Fab'-HRP, 抗 Cathepsin H F ab'-HRP conjugates をそれぞれ作製し，免疫組織化学（酵素抗体直接法）的に，ヒトの各種筋疾患（計20症例）患者の骨格筋について検討した。DMD, Polymyositis などにおいてみられた壊死ないし硝子様変性筋細胞部分では Cathepsin B, H が強陽性を示す部分があり，これらが異常に増加し変性〜壊死蛋白の分解に関与していること，筋細胞膜あるいは筋鞘の破壊，Macrophage の浸潤を行った壊死筋細胞部分では Macrophage 由来の Cathepsin B, H などによる壊死筋の分解，消化，清掃が主体をなしていること，各種神経原性萎縮筋細胞内にはこれらの酵素の増加はみられないこと，Rimmed vacuole 形成を伴う筋細胞では異常に増加したこれらの Lysosome 性 proteinases による自己消化が重要な意味をもつこと等，いくつかの新しい事実が明らかになった。

はじめに

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）をはじめとする各種の筋疾患，種々の筋病変における骨格筋細胞の崩壊機序を明らかにする目的で Lysosome 性 Cysteine proteinase の内，Cathepsin B，およびHについてヒトの代表的な骨格筋疾患においてみられる種々の病変を示す骨格筋細胞，浸潤細胞等における局在を免疫組織化学的に調べた。

材料および方法

Table 1, 2, 3 に要約を示す。検索対象は Table 1 の如く，各種骨格筋疾患，神経筋疾患患者20症例より生検（一部培検）により得られた骨格筋の中性緩衝ホルマリン，パラフィン包埋切片（一部末固定凍結切片）である。

免疫組織化学的染色のための Conjugates は，正常ヒトの剖検肝よりすでに報告[1)2)] した方法により Cathepsin B, H をそれぞれ精製し，これらを用いて家兎を免疫して得られた抗体，Ig G を Pepsin で消化して，その F ab′ 部分に Maleimide 法[3)]（石川ら）により西洋わさび過酸化酵素，HRP を結合させた Anti-Cathepsin B Fab′-HRP，および Anti-Cathepsin H Fab′-HRP conjugates をそれぞれ作製した（Table 2)。

免疫組織化学染色は Table 3 の如く，酵素抗体直接法[4,5)] により行った。

結　果

DMD, Polymyositis などにおいてみられた Macrophage の浸潤，貪食を伴う壊死筋細胞部分では内外に浸潤した Macrophage の細胞体内に Cathepsin B (Fig. 1) およびHが強陽性

Table 1 Materials

No. & Name	Age	Sex	Clin. Diag.	CPK (25 mU/m*l*)
1) 521413	4 y	M	DMD	750
2) No. 9	4 y	M	DMD	130
3) 561775	1 y	M	DMD	6930
4) 780634	8 y	M	DMD	143
5) 594547	7 y	M	DMD	13840
6) 601607	1 y	M	CMD	3764
7) 591307	5m	F	F-C MD	5230
8) 532890	63 y	F	Polymyositis	658
9) 582368	28 y	M	Polymyositis	1470
10) 600076	61 y	M	Polymyositis	2900
11) 572224	29 y	F	Polymyositis	52
12) 0161-83	35 y	F	Polymyositis	460
13) 1621-84	74 y	M	Polymyositis	7240
14) 592697	66 y	F	ALS	—
15) 601268	56 y	M	SPMA	—
16) 562520	31 y	M	Her. Sens. Neu.	—
17) No. 21	48 y	M	Neu. Musc. Art.	—
18) Ex. 251	68 y	M	DM (MIYOSHI)	48.8
19) NCNMMD 1	27 y	F	DM RV	104
20) TOKYO 1	43 y	M	RV myopathy	960

Skeletal muscles (biopsy, autopsy)
Fixed in 10% formalin in 0.1 M Phosphate beffer (pH 7.4) or frozen
Deparaffinization: 60° C, 15-30 min.
100%, 100%, 100% Xylol, 5 min. each

Table 2 Methods (1)

I. Preparation of Conjugatates:

Purification of Cathepsin B (Towatari et al.) (human liver)
Cathepsin H (Kirschke et al.) (human liver)
(modifted for human material, by Kominami et al.)

Digestion of Ig G (rabbit) with pepsin:
F ab' fragment

Conjugates: Maleimide method by Ishikawa et al.
Anti-cathepsin B Fab'-HRP, 5-10 μg/m*l*
Anti-cathepsin H Fab'-HRP, 5-10 μg/m*l*
(HRP: Horse-radish peroxidase)

II. Immuno-histochemical Staining:

A direct labeled antibody enzyme method,
Ii et al., a modification of Ishikawa et al. method

であった。さらに Macrophage の浸潤に伴わない Hyaline (or, opaque) fiber の一部においてもその筋原線維間，筋核周囲，筋鞘下などにおいても Cathepsin B あるいは H が強陽性を示した (Fig. 2)。また Macrophage の浸潤部の一部では Macrophage 内および硝子様変性ないし壊死部分の両者が同一筋細胞の同一切片に共存している像もみられた他，いわゆる "Delta lesion" に一致して Cathepsin B あるいは H が陽性を示す場合もみられた。しかし Cathepsin B, H ともに陰性を示す Hyaline fiber も多く，また多くの萎縮筋線維では B, H

Table 3 Methohs (2)

II. Immuno-histochemical Staining:

1. Immersion: in Phosphate Buffer Saline (PBS)
   0.85% NaCl in 0.01 M Phosphate Buffer (PB, pH 7.4): 4° C, 5 min.
2. Blockade of Endogenous Peroxidase:
   H_2O_2 (30-31%, 0.45 ml) in Absolue Methanol (150 ml)
3. Wash: in Cold PBS, 5 min. each, 3 times
4. Normal Rabbit Serum (×20, by PBS): 4° C, 30 min.
5. Incubation with Conjugates: Anti-cathepsin B Fab'-HRP, 5-10 μg/ml
   Anti-cathepsin H Fab'-HRP, 5-10 μg/ml
   4° C, in moist chamber, overnight
6. Wash: in Cold PBS, 5 min. each, 3 times
7. Oxidation of 3.3'-Diamino Benzidine Tetrahydrohloride (DAB):
   DAB (45 mg) plus H_2O_2 (×100, by Aq. dest., 1.5 ml) in
   0.05 M Tris-HCl buffer (pH 7.7, 150 ml), room temp., 5-60 min.
8. Wash: in PBS, 5 min. each, 3 times
9. Counterstain: Mayer's haematoxylin, 5-15 sec.
10. Dehydration: 90%, 100%, 100% Ethanol: 3-5 min. each
    Carboxylol: 1-3 min.
    100%, 100%, 100% Xylol, 3-5 min. each
11. Mount: Entellan (Merck), or
    Eukitt (O. Kindler), or
    Malinol (Muto)

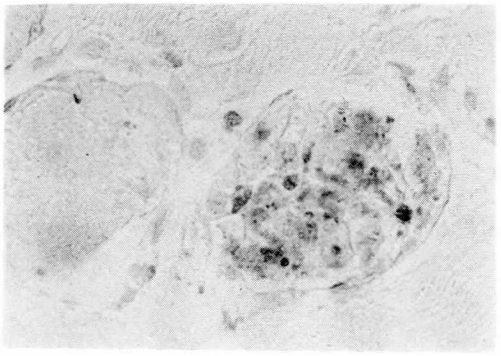


Fig. 1 DMD (症例4) における Cathepsir B の局在。壊死筋細胞内に浸潤した多数の Macrophage の胞体内に強く陽性である。

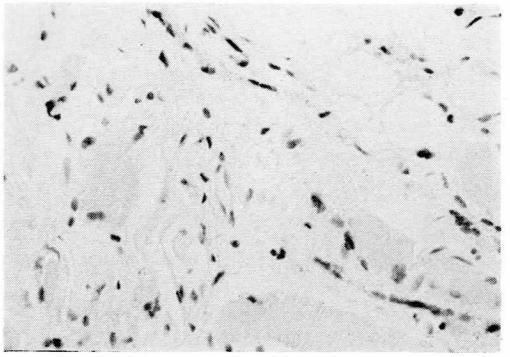


Fig. 3 ALS (症例4) における Cathepsin B の局在。いずれの萎縮筋においても陰性である。

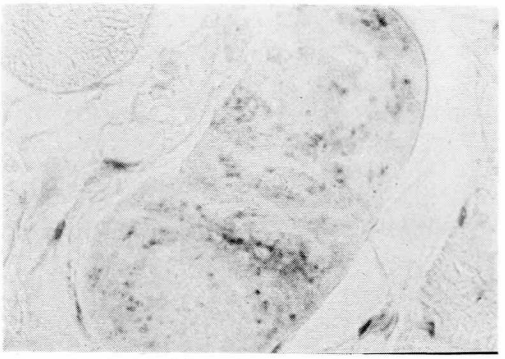


Fig. 2 DMD (症例4) における Cathepsin B の局在。Hyaline fiber の各所に顆粒状に強い陽性である。この部では Macrophage の浸潤はない。

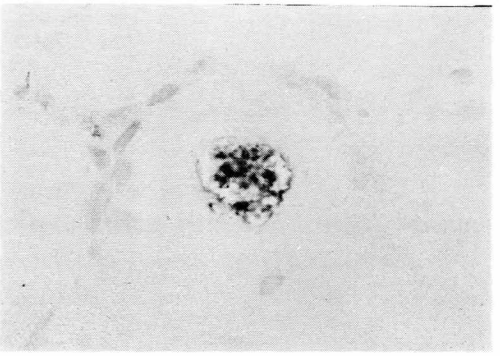


Fig. 4 Rimmed vacuole 型 Distal myopathy (症例19) における Cathepsin H の局在。Rimmed vacuole の部分に一致して強陽性である。浸潤細胞はみられない。

ともに陰性であった。

一方，種々の神経原性萎縮筋細胞においては，多数の Lipofuscin 顆粒がみられたにもかかわらず，B，H いずれも陰性であった（Fig. 3)。

Rimmed vacuole 形成を伴う Myopathy の2症例においては Vacuole 部分および筋核周囲，筋鞘下，筋原線維間に Cathepsin B, H の異常増加がみられた（Fig. 4)。福山型先天性筋ジストロフィー症での一部の Hyaline fiber に Cathepsin H の強陽性部分がみられたが，今回検索した非福山型の1例においては，B，H いずれも陰性であった。

考　察

Cathepsin B および H は L とともに Cysteine proteinase と呼ばれる強力な Lysosome 性蛋白分解酵素で，その精製，特性[1,2,6,7]，一次構造[8]，各臓器および末梢血各細胞成分における含量[9] などについては勝沼らのグループにより生化学的に明らかにされてきたが，肝，腎，Macrophage 等に高濃度に含まれているが，正常骨格筋でははるかに微量で，免疫組織学的にも，ほとんど認められないが，B は Myosin＞Troponin T & I＞Tropomyosin の強度順に，H は Troponin T のみを分解する能力をもつことが明らかにされている[6,7,10]。すなわち，骨格筋細胞の大部分を占める各種の筋収縮蛋白，Myofilaments の諸成分を分解，消化する能力をもつ強力な蛋白分解酵素であるが，種々の骨格筋疾患における筋細胞の変性，壊死，萎縮などの諸病態においてそれらがどのように関与しているかは不明であった。我々は先に今回と同様の免疫組織学的方法により，ヒトの筋貪食を伴う壊死性骨格筋病変のモデルとしての Dystrophic hamster の病変骨格筋における Cathepsin B plus L およびそれらの Endogenous inhibitor の骨格筋組織における生化学的増加が，病変骨格筋細胞の内外に浸潤した Macrophage に由来するものが主体であることを明らかにし[11]，次いで Rimmed vacuole 型 Distal myopathy 患者の生検骨格筋において大小の Rimmed vacuole 形成部分およびそれよりもより早期の病巣部と考えられた筋核周囲，筋鞘下，筋原線維間に Cathepsin B, H の異常な増加があることを免疫組織学的に証明し，同例の骨格筋組織内には Macrophage その他の細胞浸潤のないことから，何らかの原因によるこれら Proteinase の異常増加，蛋白分解亢進，すなわち自己消化が本疾患における特異な骨格筋病変の主像であることを明らかにした[12]。

今回の研究はこれらの結果を背景にして，さらに種々の骨格筋疾患について拡げてみたものであるが，今回の結果からまず 1）壊死あるいは硝子様変性を伴う疾患とそうでない疾患の間にはこれら蛋白分解酵素の関与の点から差があり，前者では関与がみられ，後者ではほとんど関与していないこと，2）関与がみられた骨格筋においても，すべての筋細胞に均一，あるいは同様の所見がみられるのではなく個々の病変により異なることが明らかとなった。さらに，3）これらの蛋白分解酵素が異常に増加している筋細胞は壊死あるいは硝子様変性（いわゆる“Delta lesion”も含めて）部分であって，これには Macrophage の浸潤を伴う場合とそうでない場合があり，後者では Macrophage による変性～壊死蛋白の分解，消化，清掃が主体をなしていることが示された他，4）筋細胞膜あるいは筋鞘の破壊の有無（おそらくそれらの破壊による筋細胞内物質の何かが細胞外に漏れることが Macrophage の浸潤を促すものと思われる）が筋病変の成り立ち―筋細胞内のこれら Proteinase が主体を占めるか，浸潤した Macrophage 内のそれらが主体を占めるか―の差をもたらす Key point になっていると思われること，などが明らかになった。

今後はさらに病期との関係も含めて，諸筋病変における筋細胞の破壊の機序の一端を明らかにしたいと考えている。

謝　辞

貴重な筋生検材料を御送り下さいました国立武蔵療養所神経センター微細構造部門，埜中征哉先生（症例19)，東大神経内科，川合　充先生（症例20)，及び今回の発表に含まれておりませんが，同じく貴重な生検筋材料を御送り下さいました岩手医大神経内科，東儀英夫先生，野村　毅先生，新潟大神経内科，宮武　正先生，湯浅龍彦先生，東京医科歯科大神経内科，塚越

広先生，佐野元規先生，和田義雄先生，これら各施設への御紹介，貴重な症例の検索の御依頼を賜りました国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部長，杉田秀夫第二班班長に深謝申し上げます。

引用文献

1) Towatari T, Kawabata Y, and Katunuma N: Crystalization and properties of cathepsin B from rat liver. Eur. J. Biochem., **102**; 279-289, 1979

2) Kominami E, and Katunuma N: Immunological studies on cathepsin B and H from rat liver. J. Biochem (Tokyo), **91**; 67-71, 1982

3) Ishikawa E, Imagawa M, Hashida S, Yoshitake S, Hamaguchi Y, and Ueno T: Enzyme labelling method of antibodies and their fragments for enzyme immunoassay and immunohistochemical staining. J. Immunoassay, **4**; 209-327, 1983

4) 伊井邦雄：標識酵素抗体法—Maleimide（石川）法による免疫組織化学の手技．臨床化学，**14**(2)；74-80, 1985

5) Ii K, Hizawa K, Kominami E, Bando Y, and Katunuma N: Different immunolocalizations of cathepsins B, H and L in the liver. J. Hiatochem & Cytochem (USA), **33**; 1173-1175, 1985

6) Katunuma N and Noda T: Cathepsin B, H and L and intramuscular protein degradation in atrophic muscle of muscular dystrophy. In Ebashi S (ed): Muscular Dystrophy. Proceedings of the International Symposium on Muscular Dystrophy (Tokyo, 1980), University of Tokyo Press, pp. 225-237, 1982

7) Katunuma N and Kominami E: Structures and functions of lysosomal thiol proteinases and their endogenous inhibitor. Curr. Top. Cell. Reg., **22**; 71-101, 1983

8) Takio K, Towarari T, Katunuma N, Teller DC, and Titani K: Homology of amino acid sequense of rat liver cathepsins B and H with that of papain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **80**; 3666-3670, 1983

9) Kominami E, Tsukahara T, Bando Y, and Katunuma N: Distribution of cathepsin B and H in rat tissues and peripheral blood cells. J. Biochem (Tokyo), **98**; 87-93, 1985

10) Noda T, Isogai K, Hayashi Y, and Tatunuma N: Susceptibilities of various myofibrillar proteins to cathepsin B and morphological alterations of isolated myofibrils by this enzyme. J. Biochem (Tokyo), **90**; 371-379, 1981

11) Kominami E, Bando Y, Ii K, Hizawa K, and Katunuma N: Increases in cathepsin B and L and thiol proteinase inhibitor in muscle of dystrophic hamster. Their localization in invading phagocytes. J. Biochem (Tokyo), **96**; 1841-1848, 1984

12) Ii K, Hizawa K, Nonaka I, Sugita H, Kominami E and Katunuma N: Abnormal increases of lysosomal cysteine proteinases in rimmed vacuoles in the skeletal muscle. Am. J. Pathol., **122**; 193-198 1986

骨格筋再生に及ぼす神経支配の影響

―― type 特異的抗ミオシン抗体による免疫組織化学的検討――

班　員　檜澤一夫
徳島大学第一病理

研究協力者　阿部潤一，藤井義幸
徳島大学第一病理

要　旨

ラット骨格筋を用い，マーカイン注射後の再生過程における筋線維 type 分化に及ぼす神経支配の影響をみる為に，除神経を加えて検討した。再生線維の type 分化の指標として，発現される myosin isoform に着目し，筋線維 type に特異的な抗ミオシン抗体（抗1，抗2）を用いた免疫組織化学的方法で検索した。

神経支配下では type 1 線維は，抗1(＋) 抗2(＋) →抗1(＋) 抗2(－) へと分化するのに対し，type 2 線維は，初期より抗2にのみ陽性であった。除神経下では，筋は myotube の形成が可能であったが，成熟した筋線維には至らない。再生線維は，抗2とのみ反応し，抗1との反応は一貫して認められない。すなわち，type 1 線維への分化には，神経支配を必要とするが，除神経下においても，筋は抗2との反応を示す myosin isoform を発現する myotube への分化は可能である。

成熟ラット骨格筋は，myofibriller ATPase 反応上，type 1 線維，type 2A，2B 線維（以下 type 2 線維），及び，少数の type 2C 線維よりなる。こうした筋線維の各 type への分化は，支配神経の影響を強く受けているとされている。本研究において，我々は，神経支配の有無による，再生筋線維の type 分化の差異を比較することで，筋線維 type 分化に及ぼす神経支配の影響について検討した。

方　法

成熟 Wistar 系雄ラットを用い，エーテル麻酔下に，ヒラメ筋（type 1 線維優勢）及び，腓腹筋外側頭表面（type 2 線維優勢）を露出，マーカインを注射した。ラットは，マーカイン注射時に坐骨神経を切除した群（切除群）と，無処置の群（残存群）の2群に分け，経時的に筋を採取した。

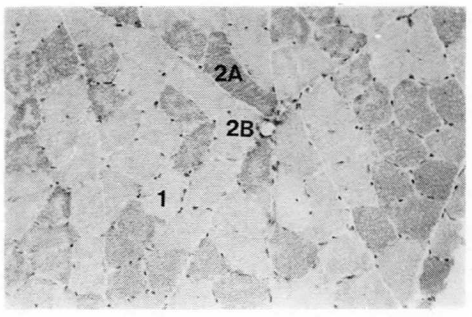
筋線維 type 分化は，既に報告した type 特異的抗ミオシン抗体を用いた免疫組織化学的方法によって検討したが[1]，再生線維の抗体との反応の強さは，周囲非障害筋線維の反応の強さとの比較で行った。

type 1 線維に対する抗体（抗1）は，既に報告したもの[1]を用いたが，type 2 線維に対する抗体（抗2）は，新たにモルモット広筋膜張筋よりミオシンを抽出し，家兎を免疫，得られた抗血清を，ヒラメ筋ミオシンで吸収したものを用いた。抗2は Immunoblotting 法では，ミオシン heavy chain とのみ反応を示し，また，免疫組織化学上，type 2 線維とのみ反応する。（図1）

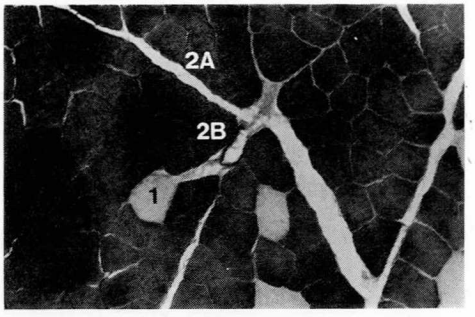
結　果

1）神経残存群における再生

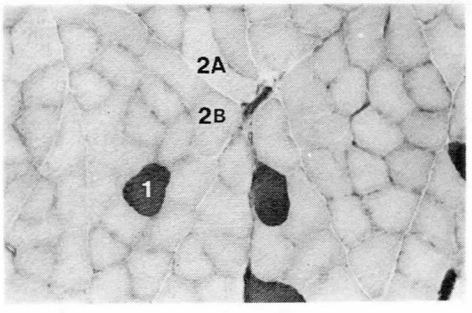
ヒラメ筋の場合，マーカイン注射後9日目（図2A，B）では，多くの再生線維は，抗1，抗2共に陽性であるが，少数の再生線維は抗2



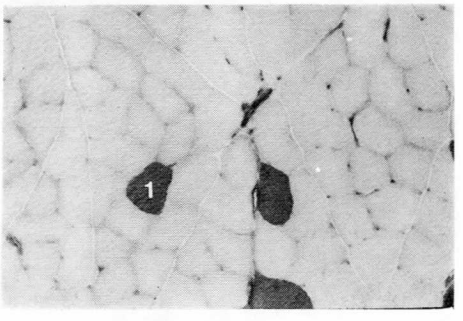
A：抗2による免疫組織化学



B：ATPase, pH 10.7

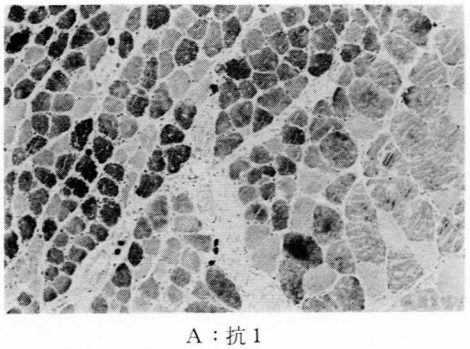


C：ATPase, pH 4.5

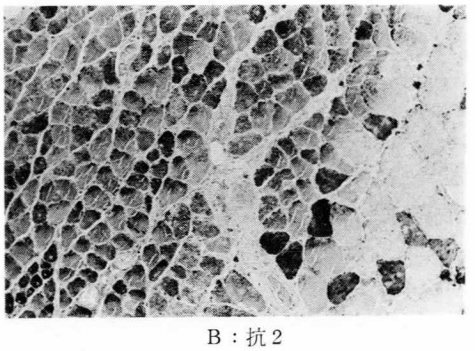


D：ATPase, pH 4.3

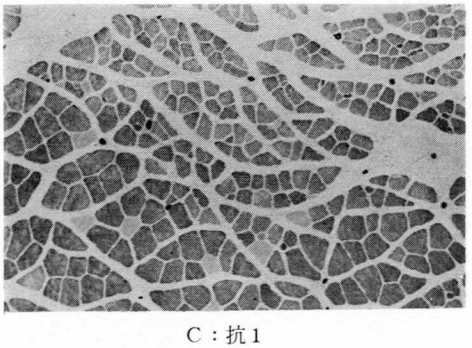
図1　成熟ラット腓腹筋深部，凍結切片



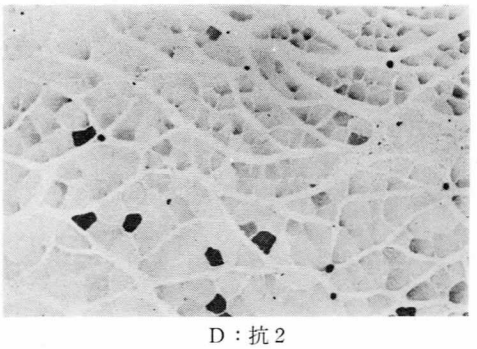
A：抗1



B：抗2

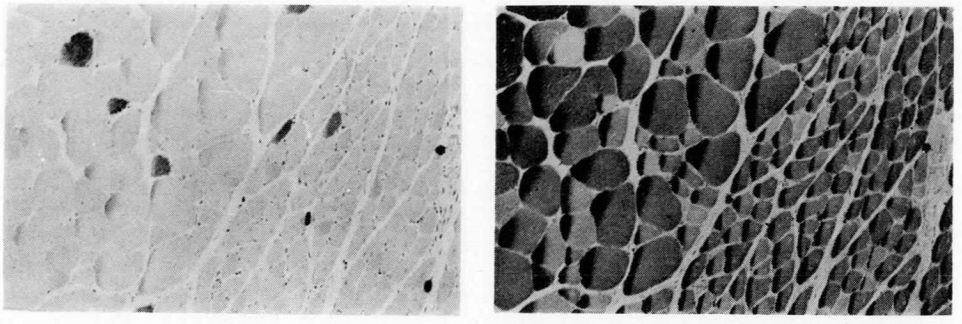


C：抗1



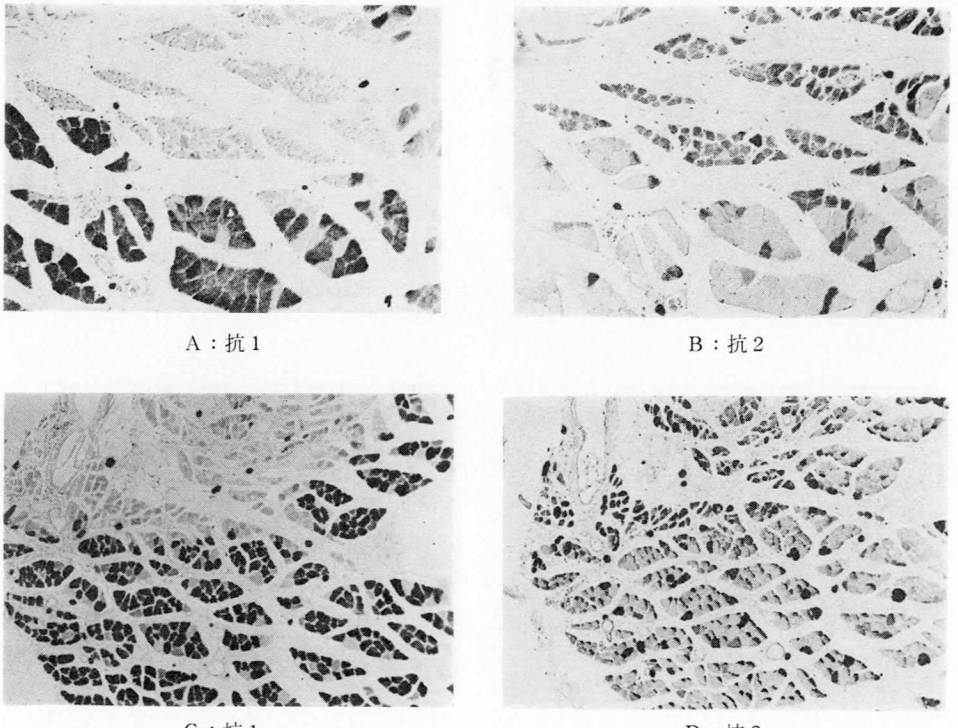
D：抗2

図2　神経残存群ヒラメ筋，マーカイン注射後9日（A，B）及び21日（C，D）。



A：抗1　　B：抗2

図3　神経残存群腓腹筋，9日



A：抗1　　B：抗2

C：抗1　　D：抗2

図4　除神経群ヒラメ筋，14日（A，B），31日（C，D）。

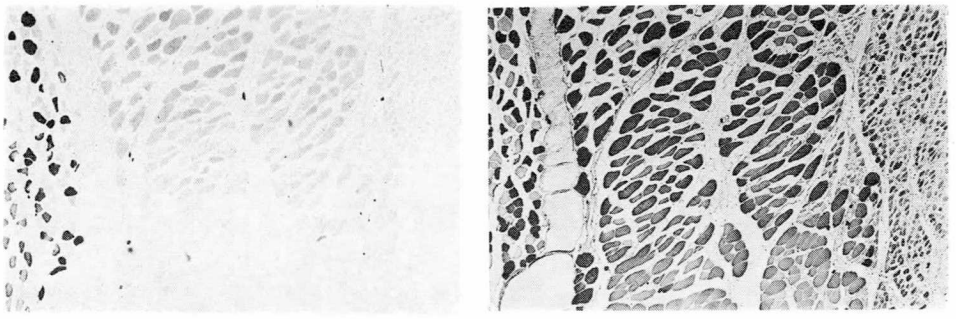
にのみ陽性であり，type 分化が既に始まっていると考えられる。21日目，（図2 C, D）再生線維は，殆ど抗2と反応せず，抗1とのみ反応を示し，分化が終了しつつあると考えられる。

腓腹筋の場合，再生線維は，一貫して抗2とのみ陽性の反応を示した。（図3 A，B）

2）除神経群における再生

除神経下においても，筋は，myotube にまで再生することが可能である。しかし，ヒラメ筋においては，再生線維は注射後14日目においても，抗1との反応は陰性で，抗2とのみ陽性に反応する。（図4 A，B）31日を経過してもなお再生線維は抗1と反応せず，（図4 C，D）除神経下においては，type 1 線維への再生線維の分化は阻止されるものと考えられた。

腓腹筋においては，再生線維は，抗2とのみ



A：抗1　　B：抗2

図5　除神経群腓腹筋，31日

表1　再生筋線維の抗1，抗2との反応

日数	ヒラメ筋				腓腹筋			
	神経残存群*		除神経群		神経残存群**		除神経群	
	抗1	抗2	抗1	抗2	抗1	抗2	抗1	抗2
6	±	＋	－	＋	－	＋	－	＋
9	＋	＋	－	＋	－	＋	－	＋
14	＋	±	－	＋	－	＋	－	＋
21	＋	－	－	＋	－	＋	－	＋
28	＋	－						
31			－	＋			－	＋
51			－	＋			－	＋

*　type 1 線維について示す。　　**　type 2 線維について示す。
＋）陽性　　－）陰性　　±）中間強度の反応

陽性反応を示した。（図5A，B）

考　察

表1は，各筋再生線維の各抗体との反応をまとめて示したものである。神経支配下において type 1 線維へと分化するヒラメ筋再生線維は，除神経下では，抗1との反応を全く失なう。Rubinstein と Kelly[2]，Ishiura ら[3] は，ラット新生児の坐骨神経を切除し，筋の分化に及ぼす神経支配の影響について，ミオシン light chain 分析によって検討しているが，除神経により type 1 線維の分化が阻止されたと報告している。したがって，筋細胞は，発生過程，再生過程をとわず type 1 線維への分化には，特異的な神経支配を必要とすると考えられる。

ヒラメ筋再生線維は，除神経下において，抗2との反応を有する myotube にまで分化する。又，type 2 線維の場合，神経支配下において，再生初期より抗2とのみ陽性で，除神経下においても，myotube 以上には成熟しないものの，抗2との陽性の反応を示すようになる。すなわち，これらにおいては，type 分化という意味では，再生の初期より type 2 線維への分化が終了しているように見える。しかし，近年，ラット骨格筋の発生過程における myosin isoform の検討が進むなかで，胎児期や，新生児期に固有の myosin isoform の存在することが明らかとなってきており，なかでも，こうした固有の myosin isoform の抗原性に，成熟骨格筋 type 2 線維 myosin isoform との共通性の有ることが，Whalen ら[4]，Sartore ら[5] によって報告されている。したがって，初期再生線維の示す抗2との陽性反応が，はたして成熟 type 2 線維に含まれる myosin isoform と同じ isofo-

rm の発現を示すものかどうか，今後の検討を要する所である。

文　献

1）檜沢一夫，阿部潤一ら：型特異的抗ミオシン抗体による骨格筋の免疫組織化学．筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究．昭和59年度研究報告書，355-360，1985

2）Rubinstein NA, Kelly AM: Myogenic and neurogenic contributions to the development of fast and slow twitch muscles in rat. Dev. Biol., **62**; 473, 1978

3）Ishiura S, Nonaka I et al: Effect of denervation of neonatal rat sciatic nerve on the differentiation of myosin in a single muscle fiber. Exp. Neurol, **73**; 487, 1981

4）Whaken RG, Sell SM et al: Three myosin heavy chain isozymes appear sequentially in rat muscle development. Nature, **292**; 805, 1981

5）Sartore S, Gorza L et al: Fetal myosin heavy chains in regenerating muscle. Nature, **298**; 294, 1982

PMD の病理組織学的研究

——生検筋の電顕的観察——

班　員　亀尾　等
国立療養所原病院

研究協力者　升田慶三，徐　海源
唐川武典，三好和雄
国立療養所原病院

原田康夫
広島大学耳鼻科

要　旨

筋ジスマウスの骨格筋を Osmium-DMSO-Osmium 法と走査電顕で観察した。0.1％オスミウムによる筋原線維の浸軟時間は 20°C 90時間が至適であった。走査電顕所見は，今回の検討では，病的所見とアーチファクトの判別が困難であった。

筋緊張性ジストロフィー症の生検筋に再生筋細胞をみとめ，透過電顕的に観察した。

又，SPMA および ALS 患者の生検筋の透過電顕所見に，前者では細胞の浮腫とリポフスチンの沈着，後者では，核周囲のリポフスチンの沈着が目立った。

目　的

各種筋疾患の生検筋を用い，液体窒素で凍結割断後，田中ら[1]の開発したオスミウム消化法を用い，筋原線維を除去し，細管系及びミトコンドリアの観察を行い，膜系の病的所見を三次元的に観察することを目的として検索を進めている。しかしながら，正常骨格筋に比し，病的状態にある筋細胞は，この方法での所見にばらつきが多く，その構造の異常を明かになし得なかった。

今回は筋ジス患者生検筋の透過電顕所見を中心に報告する。

対象及び方法

実験動物としては，筋ジストロフィーマウス（C57BL/6J dy 系マウス）を用い，走査電顕標本作製の過程で，膜系の観察の為0.1％オスミウム作用時間による筋原線維の至適消化時間の検討を行った。

当院入院患者の筋生検は，筋緊張ジストロフィー症2例，SPMA 2例，糖尿病合併の筋萎縮性側索硬化症の疑いのある患者1例の上肢又は下肢より採取した生検筋を観察した。

走査電顕による観察は生検材料採取後，1％オスミウム酸液にて前固定，DMSO 割断後，0.1％オスミウム酸液にて筋細胞内細線維を浸軟，除去した。今回は，0.1％オスミウム酸液の作用時間を，20°C 60時間から110時間と幅をもたせて検討した。その後1％オスミウム酸液及び2％タンニン酸液にて導電染色を施した後，上昇エタノール列にて脱水，酢酸イソアミールに置換し，臨界点乾燥を行った。ついで試料は白金スパッタコーティングを行い，日立S 800型走査電顕を用い，加速電圧 25 KV にて観察した。

透過電顕による観察は，生検材料採取後，3％グルタールアルデヒドで2時間以上固定後，

1％オスミウム酸液にて後固定1時間，次に10％蔗糖緩衝溶液でリンスし，3％酢酸ウラール水溶液でブロック染色し，上昇エタノール列で脱水，エポキシ樹脂で包埋，標本を作製した。

結　果

筋ジストロフィーマウス C57 BL/6J dy 系マウス後肢近位筋の走査電顕所見では，0.1％オスミウム酸液による消化時間は90時間のものが最も良好な標本が得られた。走査電顕にて網目様構造を示す筋小胞体やミトコンドリアが認められる。

図1は，26才男性，筋緊張性ジストロフィー症の左上腕二頭筋の透過電顕所見である。光顕所見では筋細胞の萎縮はみられるが変性所見は少く，エポン標本の光顕所見で再生筋線維がみとめられた。この部の透過電顕所見では，筋細胞は多核で，原形質中に free ribosome が多数みられ，再生性の myofilament が不規則な走行を示しながら配列している所見が見られた。

図2は，その強拡大で，細胞内にてZ帯や横管を筋小胞体の終末槽が取り囲む三つ組が不規

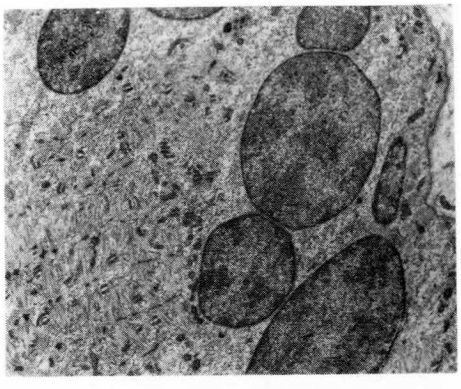


図1　筋緊張性ジストロフィー症　26才　男
左上腕二頭筋の筋生検所見
再生筋細胞の電顕所見，核は多核で，筋漿内には free ribosome が豊富に見られる。筋原線維は比較的少く，走行も不規則である。　×5,200

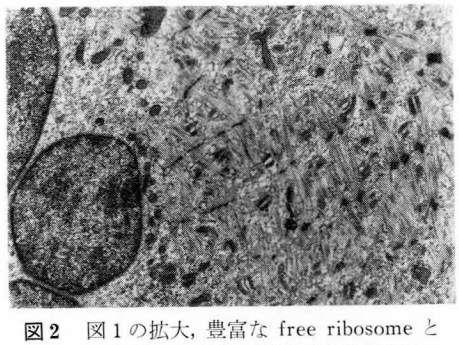


図2　図1の拡大，豊富な free ribosome と不規則に走行する筋原線維が明瞭である。筋原線維間に triad が散見される。　×8,800

図3　SPMA　32才　男　左前脛筋電顕所見
細胞の浮腫及び核周囲のリポフスチンが目立つ。　×6,600

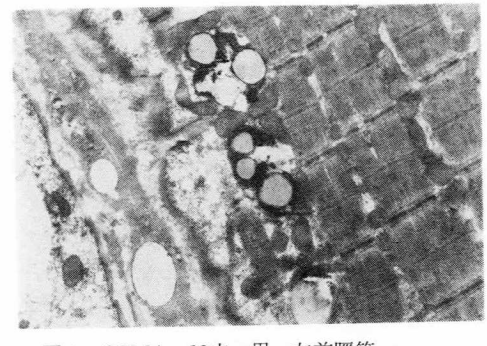


図4　SPMA　32才　男　左前脛筋
細胞浮腫と筋漿膜下のリポフスチンが目立つ。　×12,000

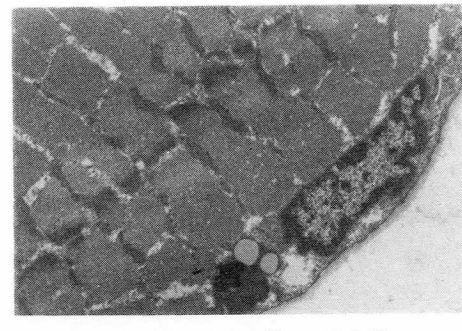


図5　54才　男　DM 合併の ALS 疑い
右腕橈筋の筋生検電顕所見，筋原線維には著変はみられないが，核周囲のリポフスチンの沈着が目立つ。　×11,000

則に並ぶのがみられる。

図3，4は，32才男性，SPMA の左脛骨筋の透過電顕所見。光顕的に小径線維群を認めるも変性像は少い。透過電顕で，筋細胞の萎縮と筋鞘膜下の浮腫を認め，核周囲のリポフスチンの沈着が目立った。

図5は，54才男性，糖尿病を合併する筋萎縮性側索硬化症を疑われた患者の左腕橈筋の透過電顕所見。光顕的に筋線維は萎縮性で中心核が目立ち，筋鞘膜下の連鎖状核が目立つ。透過電顕所見では，筋細胞の萎縮と核周囲のリポフスチンが目立つが，筋鞘膜下の浮腫は少い。

考察・まとめ

筋ジストロフィー症の成因として筋原線維内膜系の異常が考慮され，多くの関心が向けられて来た。又，横管についてもランタナムを用いる方法で形態異常が確認されている。

著者ら[3]は，DMSO 法を用い，筋細胞内の主たる細胞内構成成分である筋原線維を除去後，横管系，筋小胞体，ミトコンドリアなどの膜系を剖出し走査電顕で観察した。

今回は生検筋の走査電顕標本の作製過程で，0.1％オスミウム酸の作用時間によって，筋原線維の浸軟，消化の程度が筋細胞内部膜系の観察に大きい影響があり，今回のジストロフィマウスを用いての実験で20°C，90時間前後の消化時間で最も良好な標本が得られると判断した。しかしながら，病的状態にある筋肉細胞では，常に一定した所見は得るのが難しく，今回の検討ではアーチファクトとの判別が困難であった。引続き検討を行う。

透過電顕の所見では，筋緊張ジストロフィー症の26才男性の生検筋に再生筋細胞を認めた。

筋緊張性ジストロフィー症骨格筋の生検所見では，光顕的に myopathic な病変の他に比較的特異的な所見として，筋鞘核の増加，中心核の増加，鎖状核などが高率に認められる。本例な比較的若年で進行度が早期のせいか，筋線維の萎縮は認められるも変性所見は少なかった。

本疾患の電顕所見[4,5]については，早期では Z-line の消失または，不規則化および I-band の変化，更に進むと sarcomere のパターンがおかされ，ring fiber, sarcoplasmic mass の出現，ミトコンドリアの変化などがみられ，特に萎縮筋の筋原線維間に見出される tubular network 等が注目されている。山本[4]は従来指摘された所見の他に活発な再生像と思われる myoblast や multinuclear myotube の存在や satellite cell が列をなす像をみとめている。

SPMA の34才男性では，筋細胞の萎縮と共に筋鞘膜下の浮腫，核周囲のリポフスチンを認めたが，これは筋肉細胞の代謝低下のためと考えた。糖尿病を合併する筋萎縮性側索硬化症の疑いの54才男性の筋細胞にも萎縮と共にリポフスチンが目立ったが，筋鞘膜下の浮腫が軽かった。両者の差異の意義については明かではない。

文　献

1）大森敏雄：骨格筋・心筋の筋細管の立体構築の走査電顕観察．米子医誌，**35**；241-251，1984

2）Ishikawa H, Tsukita S: High Voltage Electron Microscopy of the T-system in the Mouse Diaphragma. Muscular Dystrophy: Biochemical Aspects (Ebashi, S. and Ozawa, E., eds.), pp. 167-176, Japan Sci. Soc. press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin (1983).

3）升田慶三，亀尾　等他：PMD の病理組織学的研究―生検筋の走査電顕的観察―昭和59年度筋ジス3班研究報告書．

4）山本みゆき：筋強直性ジストロフィー症の研究―骨格筋および末梢神経の形態学的検討を中心として―，東女医大誌，**43**；954-973，1973

5）宮岸　勉　他：Myotonic Dystrophy の1例における生検筋の電顕所見．臨床神経，**14**；437-444，1974

走査型電子顕微鏡による衛星細胞および神経筋接合部の観察（第2報）

班　員　野島元雄
愛媛大学整形外科

研究協力者　喜多岡健二，松田芳郎
沖　貞明，恒石澄恵
守田人司，長野洋司
伊藤　晃
愛媛大学整形外科
出崎順三
愛媛大学第2解剖

要　旨

筋線維の再生にともなう筋衛星細胞（satellite cell）および神経筋接合部（neuromuscular junction）の変化を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。

対象には，神経筋疾患患者の生検筋，筋ジストロフィー症モデル動物（mdx マウス，dy マウス）を用い，観察には 8N HCL による加水分解で結合組織を除去する方法を用いた。

その結果，satellite cell は，紡錘形を呈し，筋線維に埋没したもの，隆起したもの，長く延びたものなど種々の形態変化が観察された。また，mdx マウスの神経筋接合部は同週令の正常マウスに比し，pit 状の secondary cleft の割合が高く，再生筋線維を示しているものと考えられた。Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の神経筋接合部では，浅い primary cleft と島状に分離した primary clebt が観察された。

目　的

我々は，筋線維の再生過程における筋表面構造の変化を明らかにするため，走査型電子顕微鏡的研究を行っており，前回，筋線維の活発な再生のみられる Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の生検筋表面に，紡錘形をした筋衛星細胞（satellite cell）が高頻度にみられること，また，筋線維の分岐（fiber splitting）が種々観察されることを報告した[1]。

その後，神経筋疾患患者の生検筋および筋ジストロフィー症モデル動物における筋線維表面

表1　The Object of Study

Human Muscles	Number of Case
Diseases	
Progressive Muscular Dystrophy	
Duchenne type	5
Limb-Girdle type	2
Becker type	2
Myotonic Dystrophy	2
Kugelberg-Welander disease	1
Charcot-Marie-Tooth diseasse	1
Control	2
Model Animals (mice)	
C57 BL/10 Sc-mdx (X-linked muscular dystrophic mutant mice)	
C57 BL/6 J-dy	
C57 BL/10 ScN (Control)	

構造を，筋衛星細胞，ならびに神経筋接合部を中心に観察した。

対象と方法

観察には，表1のごとく，進行性筋ジストロフィー症 Duchenne type, Limb-Girdle type, Becker type, Myotonic dystrophy, Kugelberg-Welander disease, Charcot-Marie-Tooth disease, の生検筋，および，筋ジストロフィー症マウス（C57 BL/6J-dy type, & mdx type）の Extensor Digitorum Longus muscle を用いた。

固定時に採取標本の収縮を防ぐため，生検筋はマイクロ用ダブル血管クランプで両端を把持し，3％グルタールアルデハイドで30分間固定，マウスは，ネンブタール麻酔下に筋を露出し，そのまま3％グルタールアルデハイドにひたして30分間固定，その後，筋を切除し24時間固定した。次に2％オスミウム酸で30分間固定を行った。筋線維間の結合組織，基底膜の除去には，8N 塩酸により加水分解する出崎・上原の方法を用いた[2]。観察には日立 S・500A 走査型電子顕微鏡を用いた（表2）。

結果ならびに考察

従来からの透過型電子顕微鏡を用いた研究で，筋萎縮症，とくに Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症では筋衛星細胞が明らかに増加していることが示されており[3]，我々の走査型電子顕微鏡を用いた観察にてもその傾向がみ

表2 Methods

1. Fixation
   3% glutaraldehyde in 0.05 M Na-phosphate buffer (pH 7.3)
   washing by buffer
2. Postfixation
   2% osmium tetroxide
   washing in distilled water
3. Treatment with 8N HCl 60°C 20～40 min
   washing in distilled water
4. Dehydration through a graded series of ethanol
5. Immersion in isoamyl acetate
6. Drying by critical point method
7. Sputter coating with platinum
8. Examination (HITACHI S-310, S-500A)

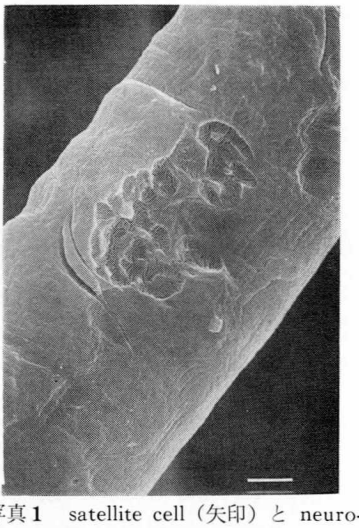


写真1 satellite cell（矢印）と neuromuscular junction
発達した primary cleft と，その中に slit 状と pit 状の開口部をもつ secondary cleft がみられる。（dy マウスの E. D. L. スケールは 5 μm）

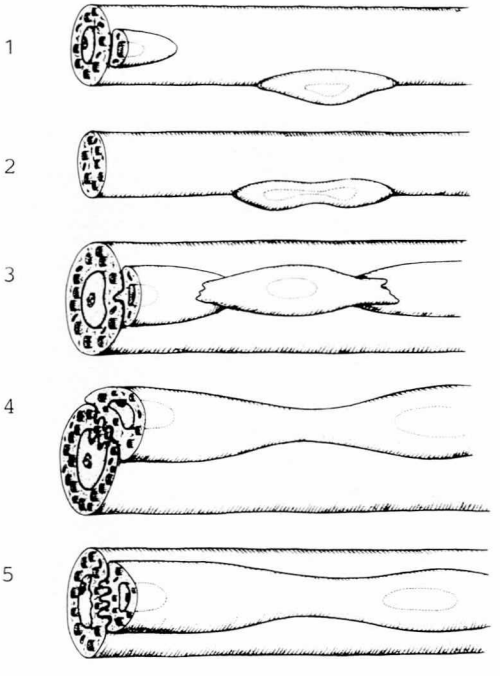


図1 1 myoblast 2 myoblast の分裂 3 融合 4, 5 myobtube の形成（Landon より）

られた。現在，筋衛星細胞の活性化因子に関する研究がさかんに行なわれている。

写真1は筋ジストロフィーマウス（dy マウス）における筋衛星細胞と神経筋接合部のシナプス下構築を示している。筋線維表面より大きく陥凹した primary cleft，その中に細かく切れ込んだ secondary cleft がみられ，その傍に紡錘形をした筋衛星細胞がみられる。

神経筋接合部周囲に存在する筋衛星細胞は perisynaptic satellite cell と呼ばれ，その機能に関し種々論議されている。我々の観察では，satellite cell は神経筋接合部の近くに多く観られたが，Snow らは筋線維全体に均等に分布していることを筋の横断面の連続切片を作製し示している[4]。

筋発生時，myoblast cell が分裂，融合する

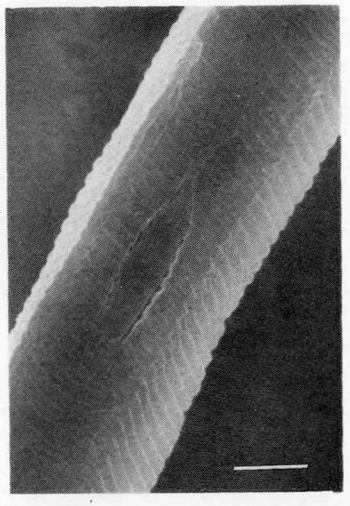


写真2　紡錘型をして，筋表面から埋没した satellite cell
（mdx マウス，E. D. L. スケール 5μm）

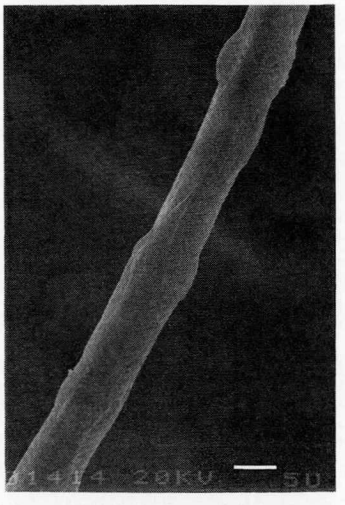


写真3　筋線維表面から隆起した satellite cell
（mdx マウス，E. D. L. スケール 5μm）

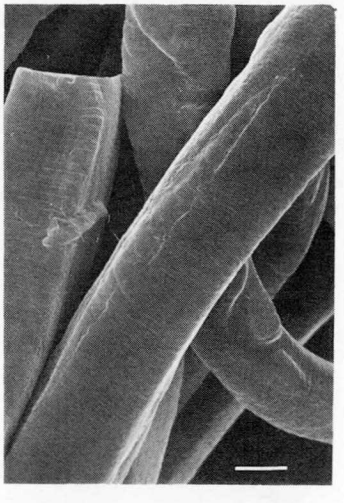


写真4　筋線維の長軸方向へ長くのびた satellite cell
（mdx マウス，E. D. L スケール 6μm）

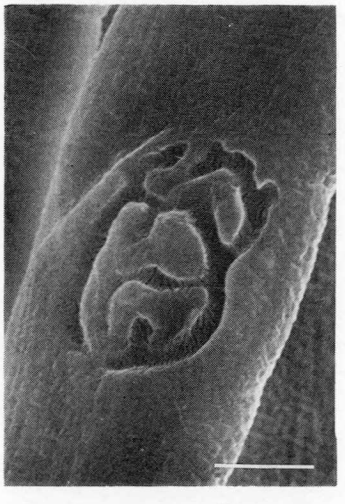


写真5　正常マウスの神経筋接合部のシナプス下構築。深い primary cleft，slit 状の開口部をもつ secondary cleft がみられる。（コントロールマウス 5 weeks E. D. L. スケール 13.2 μm）

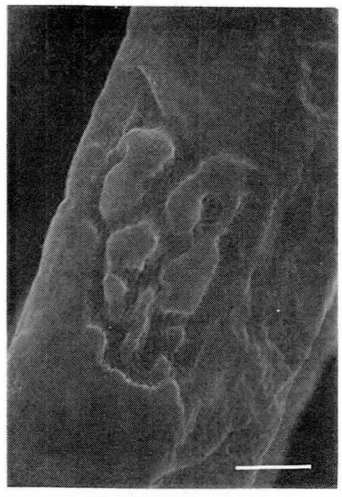


写真 6　mdx マウスの神経筋接合部のシナプス下構築。浅い primary cleft と pit 状を呈する secondary cleft の割合が高い.
(mdx マウス 5 weeks. E. D. L. スケール 5μm)

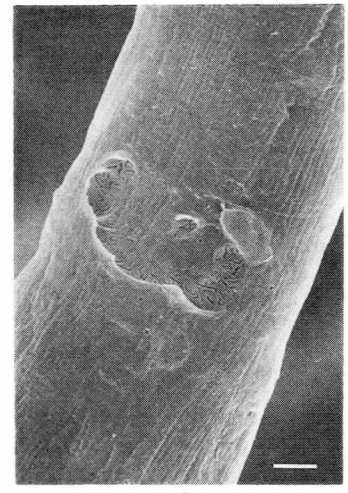


写真 7　Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の神経筋接合部, primary cleft は発達が悪く浅い, 一部島状に分離してみられる。
(スケール 5μm)

ことにより myotube を形成していくと考えられており, 嶋田らは筋細胞の培養実験で融合した myoblast cell を三次元的に観察している[5]。また Landon らはその過程を図式化している[6]。(図 1)

筋再生時には, satellite cell が myoblast 様の役割をしていると考えられており, 今回の観察において, 筋線維表面に紡錘形を呈し埋没しているもの (写真 2), 筋線維表面から隆起しているもの (写真 3), 筋線維長軸方向に長く延びているもの (写真 4) など, 種々の形態がみられた。今後, これらを系列化し, 観察をすすめたい。

正常マウスの神経筋接合部におけるシナプス下構築は発達した primary cleft と, その中に slit 状の開口部をもつ secondary cleft からなっている。一部に pit 状の開口部をもつ secondary cleft もみられる。(写真 5)

同週令の mdx マウスとコントロールマウスの神経筋接合部を比較すると, mdx マウスは浅く広い primary cleft を有し, secondary cleft は pit 状を呈するものの割合が多くみられた。(写真 6)

神経筋接合部の発生に従って pit 状の開口部が slit 状に変化してゆくことを我々は観察しており, mdx マウスにおける pit 状の secondary cleft を多く有する神経筋接合部は再生過程を示しているのではないかと考えている。

また, Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児における神経筋接合部では, primary cleft はやや浅い陥凹としてみられ, 発達が悪く, 一部島状に離れた部位にみられるものも観察された。(写真 7)

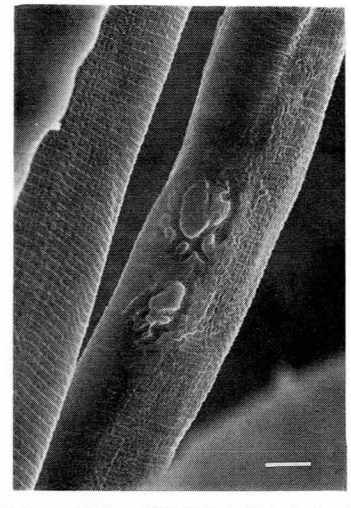


写真 8　複数の神経筋接合部を有する筋線維
(dy マウス, E. D. L. スケール 5 μm)

筋ジストロフィーマウス（dy マウス）では，複数の神経筋接合部を有する筋線維が観察され，再生にともなう terminal sprouting を示しているものと考えられる。個々のシナプス下構築には，大きな差はみられなかった。（写真８）

まとめ

筋ジストロフィーモデル動物では，紡錘形を呈し，筋線維に埋没したもの，隆起しているもの，長くのびたものなど，種々の形態を有する satellite cell が観察された。

mdx マウスの神経筋接合部は同週令のコントロールマウスに比し，pit 状の開口部をもつ secondary cleft の割合が高く，筋再生過程を示しているものと考えられた。

文　献

1）野島元雄，喜多岡健二ら：走査型電子顕微鏡による衛星細胞の観察（第１報）．厚生省神経疾患研究委託費筋ジス第３班，昭和59年度報告書．

2）Desaki J, & Uehara Y: The overall morphology of neuromuscular junctions as revealed by scanning electoron microscopy. J. neurocytol., **10**; 101-110, 1981

3）Wakayama M et al: Muscle satellite cell populations in Duchenne dystrophy. Muscle regeneration, Raven press, New York, 1979, 121-129

4）Snow MK: Satellite cell distribution within the soleus muscle of the adult mouse. The Anatomical Record, **201**; 463-469, 1981

5）嶋田　裕，増子貞彦：培養筋原細胞の微細構造．組織培養，**1**; 216-224, 1975

6）Landon DN: Skeletal muscle-normal morphology, development and innervation. Skeletal Muscle Pathology, Churchill Livingstone, New York, 42-48, 1982

ワークショップ
骨格筋の映像化とその臨床応用

CA-Ⅲ の筋組織内分布

島　功二
国立療養所札幌南病院神経内科
松本昭久
国立療養所札幌南病院神経内科
森若文雄，田代邦雄
北大脳外科・神経内科部門

要旨

ヒト骨格筋より炭酸脱水素酵素Ⅲ型(CA-Ⅲ)を分離精製し，家兎にて特異抗体を作成，HRP標識抗 CA-Ⅲ 抗体を調製し，正常筋および異常筋（Duchenne, Myotonic dystrophy, ALS, Kearn-sayre）の凍結切片に酵素抗体直接法を施行し検討を加えた。正常筋では，CA-Ⅲ は主に Type Ⅰ fiber に局在し血管結合織には認めなかった。これに比して異常筋では，全般的に fiber type の識別が明確でなく，逆に endomysial connective tissue に CA-Ⅲ が同定されてくる。この傾向は myotonic dystrophy において顕著であった。このことは血清 CA-Ⅲ が筋疾患にて高値を示すデータとあいまって，CA-Ⅲ が病的状態において筋膜外に逸脱したものとも考えられ興味深い。しかし再生筋や壊死線維も一部濃染することや，ragged red fiber の mitochondria 集合部にも，染色性の増強が認められる等，説明が困難な点もあり，今後 ultrastructural level での検討が必要と思われた。

はじめに

炭酸脱水素酵素（CA）は，生物界に幅広く存在し $H_2O+CO_2=H_2CO_3$ を可逆的に触媒する重要な酵素である。従来，CA の研究は主として赤血球由来のものを中心に進められ，その主要な lsozyme としてⅠ型Ⅱ型が広く知られていた。最近，これらの lsozyme より比活性が低く sulfonamide に抑制抵抗を示す新しい lsozyme がウサギの骨格筋（赤筋）より初めて精製され CA-Ⅲ と呼称されるようになった[1]。ヒト骨格筋では，Carter らにより初めて精製された[2]。我々は CA-Ⅲ が骨格筋，特に赤筋の可溶性分画に特異的に多く存在すると言う点に着目し，CA-Ⅲ が既存の筋疾患マーカーに加えて，臨床上有用なマーカーとなりうる可能性につき検討してきた。ヒト骨格筋よりの CA-Ⅲ の精製，特異抗体の作成および CA-Ⅲ の RIA 系，ELISA 系の確立に続き，種々の患者血清中の CA-Ⅲ 量を測定した。その結果，筋疾患患者に特に高値を示し，心筋障害では上昇せず，Type Ⅰ fiber 異常を初期病理像とする Myotonic dystrophy で高値を示す率が高い等の結果を得，新しい筋疾患マーカーとして有用であることを報告してきた[3,4,5]。また，従来の報告にみられる赤筋に多いと言う点を証明すべく，酵素抗体間接並びに直接法にて，正常ヒト生検筋を検索し CA-Ⅲ が主として Type Ⅰ fiber（赤筋）に局在することを証明した[6,7]。また，Type Ⅰ, Type Ⅱ fiber の CA-Ⅲの量比を調べるため凍結乾燥切片を用いた微量定量組織化学的手法を持ちいて fiber type grouping を示す神経原性の筋病理像を認めた生検筋を検索し，Type Ⅰ fiber の CA-Ⅲ 量が，Type Ⅱ fiber のそれよりほぼ3倍強多いことを報告した[8]。これらのデータより，CA-Ⅲが既存のマーカーと較べて Type Ⅰ fiber 異常をより鋭敏に血中に反映するマーカーとなりうる可能性を

示唆してきた。また，筋肉内神経終末の軸索にも CA-III が局在していたことから，ひ腹神経，坐骨神経を検索し末梢神経中その軸索にも量的には少ないが CA-III が局在していることが判明して，motor unit における CA-III の役割に興味が持たれた[9]。今回は，CA-III の正常ヒト骨格筋での局在と比較して，各種の病理筋での CA-III の動態を，酵素抗体直接法にて検索したので報告する。

材料と方法

CA-III の精製，特異抗体の作成とその検定，HRP 標識抗 CA-III 特異抗体の作成，CA-III の酵素抗体法の詳細に関しては，既に報告した[3,4]のでその概略を述べるに留める。剖検時得た正常ヒト腸腰筋より，CM-Sephadex, Sephadex-G75, Column lsoelectric Focusing より CA-III を分離精製した。抗血清は家兎にて作成し，特異性はゲル内沈降反応および免疫電気泳動にて確認した。HRP 標識特異抗体は Wilson & Nakane の方法にて調製した[18]。種々の組織化学的染色にて正常と判定された生検筋を正常筋コントロールとし，検索対象の病理筋としては Duchenne muscular dystrophy, Myotonic dystrophy, Amyotrophic lateral sclerosis, Oculocraniosomatic neuromuscular disease with ragged red fiber (Kearn-Sayre syndrome) の各々2症例より得られた生検筋（上腕二頭筋，大腿四頭筋）を使用した。生検筋は採取後直ちに液体窒素内で冷却した lsopentene 内で凍結し−80°C にて保存していたものを使用した。8μ 未固定凍結切片を作製し風乾後 PLP 固定液にて固定，内因性 peroxidase を 0.3%過酸化水素−メタノールで，Fc receptor を，正常家兎血清でブロック後，HRP 標識抗 CA-III 抗体と2時間反応し，DAB 溶液にて発色させた。コントロールとしては，HRP 標識正常家兎 IgG を使用した。また muscle fiber type の同定には，連続切片の myosin ATPase (pH 9.4), NADH-TR 染色を angulated atrophic fiber の同定には，non-specific esterase を，ragged red fiber の同定には modified Gomori Trichrome 染色を用いた。また，methyl green による counter staining を必要により適宜用いた。表1に大略を示した。

表1 Flow chart of direct immuno-peroxidase method ETOH; ethyl alcohol, PLP SOLN; periodate-lysine-para-formaldehyde solution, METOH; methylalcohol, PBS; phosphate buffered saline, HRP; horseradish peroxidase Rb; rabbit.

DIRECT IMMUNOPEROXIDASE METHOD
UNFIXED CRYOSTAT CUT FROZEN SECTION (8μ)
AIR DRY, 30MIN
FIX IN COLD ACETON (or 95% ETOH, PLP SOLN.), 15 MIN
WASH IN PBS, 20MIN
0.3% H_2O_2-METOH, 5 MIN
WASH IN PBS, 15 MIN
10% NORMAL SWINE SERA, 30 MIN
WASH IN COLD PBS, 10 MIN
HRP-Rb ANTI CA-III IgG or HRP-Rb NORMAL IgG, 37℃, 2 HR
WASH IN COLD PBS, 20 MIN
DAB-H_2O_2 SOLN, 5 MIN
WASH IN COLD PBS, 10 MIN
DEHYDRATE, CLEAR AND MOUNT

結　果

各種異常筋における CA-III の動態は，以下の如くであった。

〈Duchenne muscular dystrophy〉

正常筋に比し fiber type の識別は悪く Opaque fiber は染まらず，再生繊維は中等度に染色された。necrosis をおこした一部の筋繊維に濃染像が認められた。また endomysial connective tissue が全体に染色される傾向にあった（図1 a-e）。

〈Myotonic dystrophy〉

fiber type の識別は困難で Type I fiber に CA-III による染色は，ほとんど認められなかった。また，endomysial connective tissue は，Duchenne muscular dystrophy のそれよりも濃染する傾向にあった。perimysial connective

tissue は淡染した（図2　a－d）。

〈Amyotrophic lateral sclerosis〉

non-specific esterase で濃染する angulated atrophic fiber は，CA-IIIの染色では，濃染しなかった。むしろ染色性は低下しているように思われた（図3　a－b）。

〈Oculocraniosomatic neuromuscular disease with ragged red fiber (Kearn-Sayre syndrome)〉

ragged red fiber のmodified Gomori Trichrome 染色で赤染する部分は CA-III の染色にて濃く染まる傾向にあった。fiber type の識別は，やや悪かった（図4　a－b）。

コントロールを用いての染色では，極く僅かの background staining が有るに留まった。

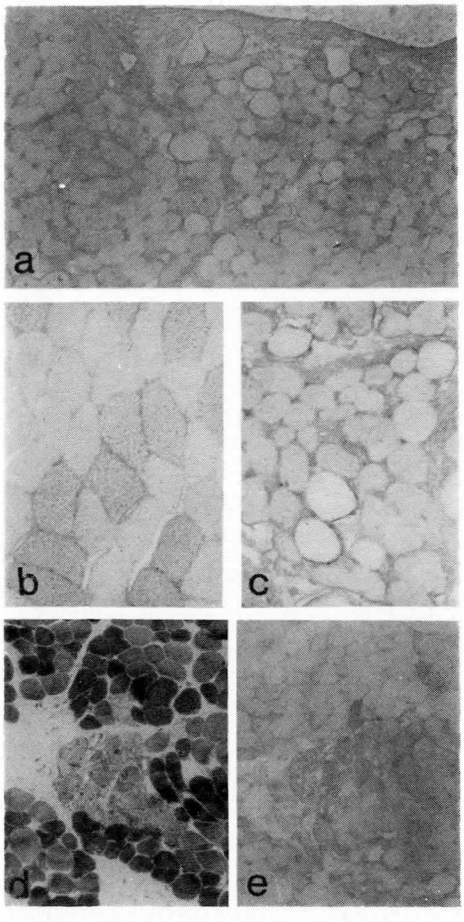


図1　Duchenne muscular dystrophy
（5才，男，quadriceps）

a．CA-III 染色，×100，全体像を示す。
b．正常筋（biceps）×200，c と対比させた。
c．CA-III 染色，×200，opaque fiber は染色されず，再生線維の一部が中等度染色されている。
d.，e．necrotic fiber 群の連続切片
NADH-TR (d)，CA-III 染色 (e)，×100，一部に CA-III の濃染色像を認める。

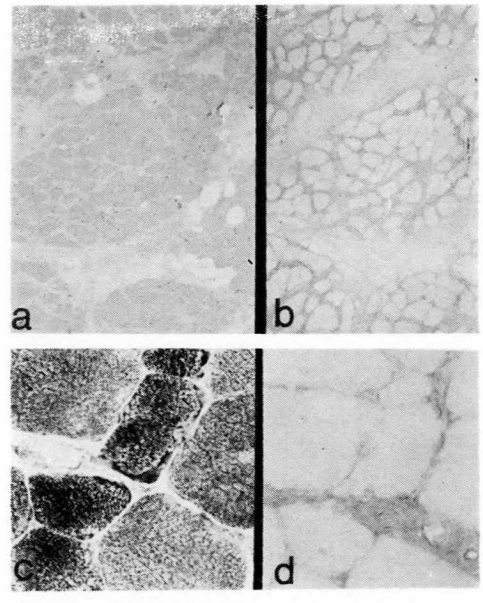


図2　Myotonic dystrophy
（35才，男，biceps）

a，b と c，d は各々連続切片にて対比させている。
a．H.E 染色，b．CA-III 染色×100，endomysial connective tissue が濃染，fiber type の同定は難しい。
c．NADH-TR，d．CA-III 染色×400，Type I fiber の染色性は，ほとんど認められない。

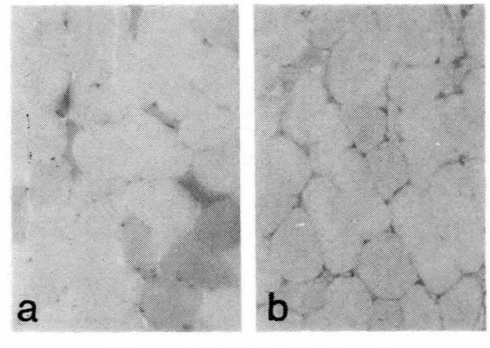


図3　ALS（68才，男，biceps）

a．non-specific-esterase　×200
濃染する angulated atrophic fiber を認める。
b．CA-III 染色×200
angulated atrophic fiber は濃染せずに認められる。

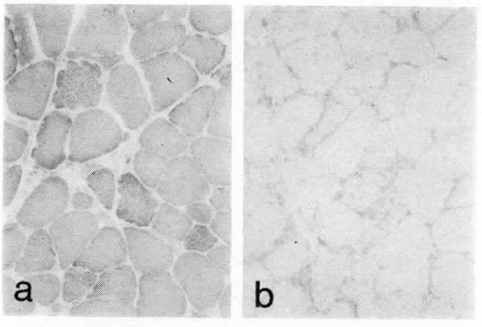


図4　Kearn-Sayre syndrome
(48才，女，biceps)

a．modified Gomori Trichrome，×200
ragged red fiber が散在して認められる。
b．CA-Ⅲ 染色×200，ragged red fiber は辺縁に強く染色される傾向がある。

考　案

我々が開発した CA-Ⅲ の ELISA 系を用いて各種疾患患者血清及び尿の検索の結果，CA-Ⅲ は，CPK，aldolase 等の既存の筋疾患マーカーと比較して以下の如き特徴を備えていることが判明した。1）血中逸脱の鋭敏度は，全疾患に亘ってみると CPK＞CA-Ⅲ＞aldolase の順であった。2）個々の筋疾患での比較検討では，疾患によりやや異なった態度を示すことが分かり特に Myotonic dystrophy においては高値を示す頻度が CPK，aldolase に比して一番高かった。本疾患の初期には Type Ⅰ fiber atrophy の筋病理像を示すことが多いので，Type Ⅰ fiber に多量に存在する CA-Ⅲ が，他のマーカーに比しより鋭敏に Type Ⅰ fiber 異常を反映したデータとも考えられた。3）CPK は，筋疾患の他，心筋梗塞にても血中高値を示すが，CA-Ⅲは，心筋梗塞患者血清中に高値を示さなかった。CA-Ⅲ が骨格筋に比し心筋に非常に少ないことよりうなずける所見と考えられた。4）尿中には，CA-Ⅲ は出現しにくい傾向にあった。

以上のマーカーとしての特徴を考慮にいれて今回の異常筋での CA-Ⅲ の分布動態を考えてみると興味深い結果と思われた。異常筋全体で言えることは，正常筋に比し fiber type 別染色性の相違が明確でなくなり，すなわち Type Ⅰ fiber の染色性が低下することである。この点は，特に Myotonic dystrophy 筋で強く，Type Ⅰ fiber atrophy の部に対応して CA-Ⅲ が染色されない理由として，CA-Ⅲ が消失しているか，何等かの原因で抗原性が失活しているかのどちらかとみるのが妥当と思われた。また，endomysial connective tissue に，CA-Ⅲ の染色性が増加していることを考慮すると，CA-Ⅲがmuscle fiber 内より周囲に逸脱したとも考えられて興味深い（図2b）。また，再生繊維の一部は，CA-Ⅲ の染色にても染まってくる。CA-Ⅲが胎生11週頃から同定されるという報告[11]もあり再生繊維内で活発に産生されているとも考えられた。non-specific esterase positive angulated atrophic fiber の CA-Ⅲ の染色性の低下や ragged red fiber の異常 mitochondria の集積する部分の染色性の増加は，何を意味するかは，今後の検討にまたなければならない。特に，CA-Ⅲ が，すべて cytosolic enzyme として存在しているのか，membrane bound のものもあるのか，ultrastructural level での検索が必要とおもわれた。今回の病理筋での CA-Ⅲ 動態の検索では，全体的にみて，筋繊維内の可溶性分画中にある CA-Ⅲ が，なんらかの原因で筋膜の透過性がこう進んした時，周囲組織や血液中に逸脱することを支持するデーターと考えられたが，反面，壊死を起こした筋繊維の一部で，CA-Ⅲ 染色性の増強することや，ragged red fiber の，異常 mitochondria 集積部での染色性の増加等は，説明が困難で，今後の検討に待たなければならないと思われた。

文　献

1）Holmes, R. S.: Purification, molecular properties and ontogeny of carbonic anhydrase lsozymes., Eur. J. Biochem., **78**; 511, 1977
2）Carter, N. D., et al.: Characterization of human carbonic anhydrase-III from skeletal muscle, Biochem Genet., **17**; 837-854, 1979
3）島　功二，田代邦雄，他：ヒト筋型 carbonic anhydrase アイソザイムⅢ（CA-Ⅲ）の radioimmunoassay（第一報）・臨床神経，**23**; 892, 1983
4）Shima. K.: Human muscle carbonic anhydrase Ⅲ（CA-Ⅲ）-Purification, immunohistochemical localization in the human skeletal muscle and

its clinical application to the neuromuscular diseases. 北海道医学雑誌, **59**; 98, 1984

5) Hibi, N., Shima, K.: Development of a highly sensitive enzyme immunoassay for serum carbonic anhydrase-III., J. Neurol. Sci., **65**; 333, 1984

6) Shima, K., Tashiro, K., et al: Carbonic anhydrase-III immunohistochemical localization in human skeletal muscle. Acta Neuropathol., **59**; 237, 1983

7) 田代邦雄, 島 功二ら: Carbonic anhydrase-III (CA-III) の人骨格筋における局在について, 筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究, 三好班, 昭年57年度研究報告書 p. 126

8) 田代邦雄, 島 功二ら: 凍結乾燥切片を用いた微量定量組織化学—CA-III の筋繊維レベルでの定量化の試み—, 筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究, 三好班, 昭和59年度研究報告書 p. 87

9) 島 功二, 田代邦雄ら: Carbonic anhydrase (CA-III) の人骨格筋および末梢神経における局在について, 神経病理学, **4**; 221, 1983

10) Wilson, M. B. and Nakane, P. K.: Recent development in the periodate method of conjugating horseradish peroxidase (HRPO) to antibodies. In "Immunofluorescence and Related Staining Techniques" ed. by Knapp, W., Holubar, K. and Wick, G., Elsevier/North Holland Biomedical Press. p. 215, 1978

11) Jeffery, S., Edwards, Y. and Carter, N.: Distribution of CA-III in fetal and adult human tissue. Biochem. Genet., **18**; 843, 1980

筋ジストロフィー症血清中の CA-Ⅲ

太 田 光 熙
国立療養所宇多野病院臨床研究部

要 旨

Carbonic anhydrase (CA) の一つのアイソエンザイムである CAⅢ が骨格筋に特異的，高濃度に存在することから，筋疾患における本酵素との関係が注目されている。著者らも既に昨年度の本総会において，血清中の CAⅢ の RIA 法を確立し，筋ジストロフィー症 (PMD) を中心に報告した。本ワークショップでは，疾患対象群として，一部報告済の PMD に加えて，筋緊張性ジストロフィー症 (MyD) やその家族，および神経筋疾患の少数例について検討した。その結果，PMD では症例数は増えたものの，昨年度と同様 creatine phosphokinase (CK) 値とは高い相関を示し，さらに年令，重症度とも相関した。しかしながら MyD では，全例陽性を示すものの PMD に比べ著しく低値で，平均値としては 1/3 程度であった。しかし CK とは相関性はなく，年令，罹病期間，重症度とも一定の関係は得られず，PMD と明確に異なる特徴を示した。他の神経筋疾患では，筋萎縮性側索硬化症と脊髄性筋萎縮症が注目された。なお，これらに追加して溶血試料における CAⅢ 偽陽性化についても考察を加えた。

目 的

Carbonic anhydrase (CA) Ⅲは，骨格筋に特異的かつ高濃度に存在する蛋白と考えられ，この性質を利用して，近年，種々の筋疾患を対象として血清中の CAⅢ 濃度を測定し，筋疾患の指標として有用であることが示されつつある。著者らは既に，筋ジストロフィー症 (PMD) 患者血清について，CAⅢ が異常高値を示すことを明らかにした。本ワークショップでは，疾患対象を増やし，血清 CAⅢ 量を creatine phosphokinase (CK) とともに測定し，その臨床的意義を検討した。また，実験手技上の問題として，溶血試料を用いて CAⅢ 量を測定するとき，健常例でも中程度の異常値を示すことから，assay 系に及ぼす溶血の影響についても考察を加えた。

方 法

(i) CAⅢ の精製：ヒト骨格筋より Nishita ら[1] の方法を一部改変して行った。得られた CAⅢ は，SDS-PAGE (10%ゲル) で分子量約 27,000 の単一バンドを示し，特異抗血清は，CAⅢ を CFA とともに家兎に免疫することにより調製した。

(ii) 赤血球由来の CAアイソエンザイムの調製：正常人10人より得た赤血球を生理食塩水にて充分洗浄後，蒸留水により血球を破壊し，溶血質を得た。これを Armstrong ら[2] の方法に従って，DEAE-Sephadex により分画し，さらに各画分を等電点クロマトグラフィーにより精製した。

(iii) RIA 法：^{125}I-CA Ⅲ はクロラミン T法により調製した。20倍希釈被検血清（以下希釈緩衝液は 0.1% BSA を含むリン酸緩衝液，pH 7.0）または CAⅢ 標準液 100 μl に，100倍希釈正常家兎血清による34,375倍希釈抗 CAⅢ 抗血清 50 μl を加え，4 ℃，一晩 preincubation 後，^{125}I-CAⅢ 25 μl を加えてさらに 4 ℃で一晩 incubate した。次にヤギ抗家兎 IgG 抗体を加え，37℃で 2 時間反応させた後，3,000 rpm，10 分間遠心し，生成した沈殿を生食で 2 回洗浄後，放射活性を計測して得られた標準曲線より

CAIII 量を求めた。

(iv) CA 活性の測定：Wilbur-Anderson の方法[4] により，CO_2 飽和水溶液と 0.02M ベロナール緩衝液を用いて溶液の pH が 8.3 から 6.3 に低下する時間を測定し，酵素ユニットを算出した。

(v) CK 活性の測定：メルコ社製 CK-NAC を用い，25℃ で測定した（正常値 80 IU/l 以下）。

(vi) ヘモグロビン量の測定：赤血球中のヘモグロビン量は，ヘモキット「ロッシュ」を用いて定量した。

結果および考察

I．各疾患における血清 CAIII 量

(1) PMD における血清 CAIII 量

Duchenne 55例，Congenital 17 例，Limb-Girdle 12例計84例を対象とした。血清 CK 値は各群数例ずつ正常値を示す例がみられたが，血清 CAIII は全例陽性を示し，その平均値は Duchenne＞Congenital＞Limb-Girdle の順であった。同時測定した CK と CAIII との相関性は良好であった（相関係数0.68（$p<0.01$））（図1）。また，PMD の年令および重症度との関係をみると，高年令になるに従い，CK と同様に低下傾向を示し，また臨床的重症度が増加するに従い，低値を示す傾向にあったことから，PMD では，CAIII は CK と類似した挙動を示すことが明らかとなった。

(2) 筋緊張性ジストロフィー症（MyD）における血清 CAIII

MyD においても，全例 CAIII 陽性を示すものの，平均 CAIII は，PMD に比較し極めて低値であった。また PMD で CAIII と良好な相関関係を示した重症度，年令，罹病期間等との関係は，MyD では不明確で，一部で測定し得た CK との相関も観察されなかった。従って，MyDは，上述の PMD とは筋肉酵素群の漏出機構面からはかなり異なる態度を示した。今後，PMD の病態の解析と，筋マーカーである CK や，CAIII 酵素などとの関係を明らかにすることが，筋疾患を把握する上で有用と考えられる。

(3) 各種神経筋疾患における血清 CA III 量

神経筋疾患として以下のものを対象として測定した。スモン，重症筋無力症，多発性硬化症，神経ベーチェット病，多発性神経炎などでは，症例数は多くないが殆んどが正常値域にあり，ごく一部で CK，CAIII 両者の異常例がみられた。一方，多発性筋炎，筋萎縮性側索

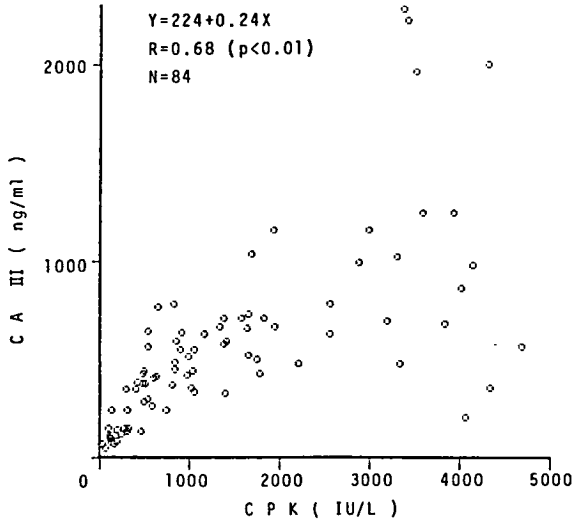


図1 Correlation between Serum Carbonic Anhydrase (CA) III and CPK in Progressive Muscular Dystrophy

硬化症，脊髄性筋萎縮症では，CAIII 値が中等度の異常値を示す例が高率にみられ，CK も多くは高値を示していた。これらのうち，筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症では，CK の異常率を上回る陽性率を示したことは，これらの疾患では，CAIII は CK よりもより鋭敏であると考えられ注目された。

II. Assay 系に及ぼす溶血の影響

見かけ上溶血のみられる検体は，Carter ら[4]も指摘している如く高値を示すことから，検体としては除外する必要がある。著者らは，溶血の assay 系に及ぼす影響をより詳細に明らかにするため，赤血球 lysate を作製し，溶血のみられない正常血清に人工的に加えてその値を測定したところ，溶血の程度に応じて異常高値を示すことが認められた，しかし見かけ上溶血（－）と観察される程度の検体では，CAIII 値は正常域内にあったが，溶血（＋）以上と判定されるものではすべて偽陽性を示した。赤血球中には，CA 酵素のアイソエンザイムの主要なものとして CA-B, C が知られていることから，一つの可能性として，これらのアイソエンザイムとの交差反応性が疑われる。そこで，赤血球 lysate を直接等電点カラムクロマトグラフィーにより分析し，CA-B や C を調製した（図2）。分析パターンから，CA-C は pI 8 に，CA-B は 7.8 に溶出された。酵素活性としては両者はほぼ等しかったが，精製後のタンパク量としては CA-B の方が多かった。等電点カラムクロマトグラフィーで得られた各画分について RIA 法を行うと，PI が 7.8～7.6 の範囲にかけて免疫学的に交差反応性を示すピークが得られた。溶出したピークは，骨格筋より精製した CAIII と全く同一の pI を示したことより，赤血球中には筋 CAIII と同一の，あるいは類似の蛋白を RIA 法で検出できる程度

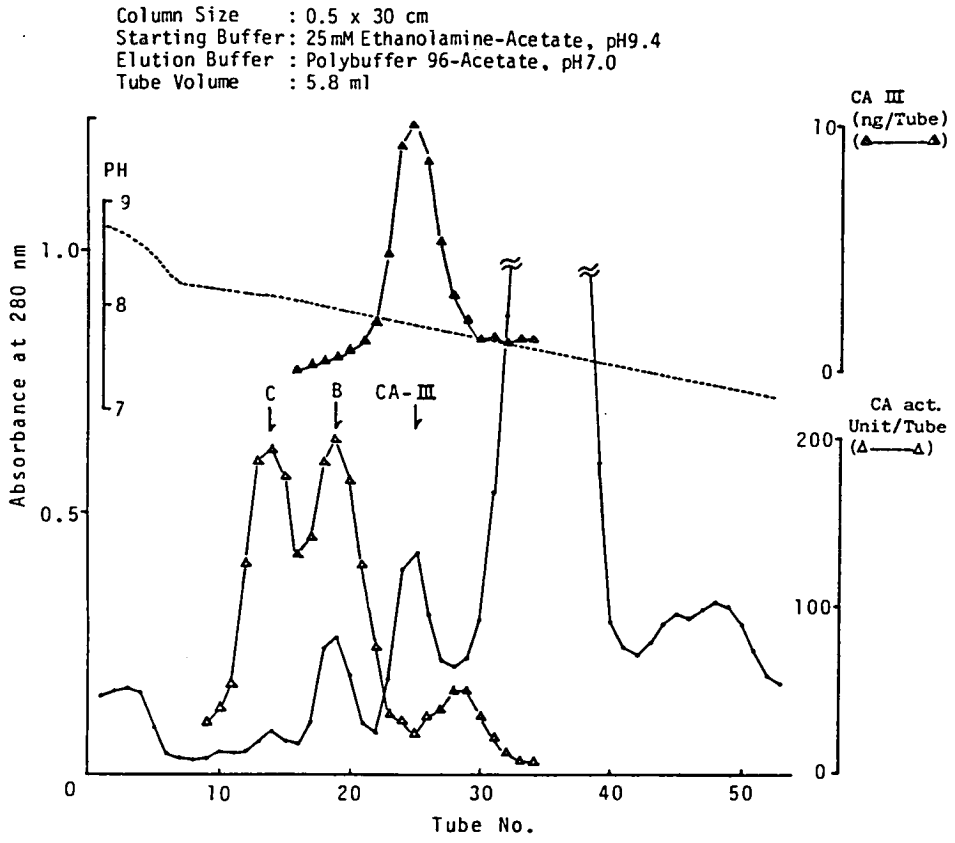


図2 Ampholyte Displacement Chromatography

に含むことが推定された。なお，筋 CAIII 抗体は，ここで得られた CA-B や C の大過剰の存在下でも交差反応性を示さないことも同時に明らかとなった。従って，上で述べた溶血による偽陽性現象は，赤血球中に存在する微量の CA III 様蛋白が，妨害因子として assay 系に影響を与えていることが考えられた。現在，本物質について，さらに免疫学的，生化学的に検討しているところである。

文　献

1) Nishita, T. et. al.: Isolation of equine muscle carbonic anhydrase in crystalline form. Biochem. Biophys. Res. Commun., **103**; 573, 1981

2) Armstrong, M. J. et al.: Purification and properties of human erythrocyte carbonic anhydrases. J. Biol. Chem., **241**; 5137, 1966

3) Wilbur, K. M. et al.: Electrometric and calorimetric determination of carbonic anhydrase. J. Biol. Chem., **174**; 147, 1948

4) Carter, N. D. et al.: Carbonic anhydrase III in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Chim. Acta, **133**; 201, 1966

筋ジストロフィー症における血清 CA-Ⅲ について

——creatine kinase (CK) および muscle-specific enolae (MSE) との比較検討——

杢 野 謙 次
名古屋大学医学部神経内科

加 藤 兼 房
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所生化学部門

要　旨

1）CA-Ⅲ の高感度 enzyme immunoassay 法について報告した。本法の測定感度は，試験管あたり 3 pg と高感度であり，また CA-Ⅰ，Ⅱ とは交叉反応せず CA-Ⅲ に特異的であった。この方法により，CA-Ⅲ の詳細な組織分布を調べたが，CA-Ⅲ は骨格筋に特異的に存在すること，赤血球中にも少なからず存在することを示した。2）進行性筋ジストロフィー (PMD) を中心とする各種神経筋疾患について，血清 CA-Ⅲ 値を測定し，CK, MSE 値と比較した。PMD では，CA-Ⅲ はCK あるいは MSE とほぼ同様な態度を示したのに対し，筋緊張性ジストロフィーでは，CA-Ⅲ はCK, MSE よりも有意な上昇を認め，疾患により CA-Ⅲ の上昇態度に違いがあることが示唆された。
3）Duchenne 型筋ジストロフィー at-risk 胎児（正常児群，中絶群）およびコントロール胎児の血漿中の CA-Ⅲ と MSE を測定した。MSE では有意な結果が得られなかったが，CA-Ⅲ では，コントロール群あるいは at-risk 正常児群より at-risk 中絶群で有意な高値が認められた。

はじめに

Carbonic anhydrase Ⅲ (CA-Ⅲ) は，骨格筋に特異的に存在する蛋白[1,2] であり，近年この性質を利用し，血清（または血漿）中の CA-Ⅲ が筋疾患の指標となることが英国の Heath, Carter[3)~5)] ら，本邦では島らのグループ[6)~8)] により報告されている。我々も最近 CA-Ⅲ の高感度 enzyme immunoassay (EIA) 法を開発し，血清 CA-Ⅲ の筋疾患の指標としての臨床的な意義について検討を行っている。

そこで今回は，まず最初に，我々の開発した CA-Ⅲ の測定法と組織分布について，次に，筋ジストロフィーを中心とした神経筋疾患患者の血清 CA-Ⅲ 値と，他の筋疾患の指標である creatine kinase (CK), muscle-specific enolase[9,10] (MSE) の血清値との比較について，最後に，英国の Watts, Edwards らとの共同研究により行った CA-Ⅲ による Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の胎児診断について調べた結果を報告する。

Ⅰ CA-Ⅲ の測定法と組織分布

我々の開発した CA-Ⅲ の測定法は，β-D-galactosidase を標識酵素とするサンドイッチ型の EIA 法[2)] である。この方法による標準曲線を図1に示したが，本法では，測定感度が試験管あたり3 pg であり，また本測定系には，赤血球由来の他の isoenzyme である CA-Ⅰ，Ⅱ は交叉反応を示さなかった。

次にこの方法を用い，全身の組織分布を調べ，MSE のそれと比較した（表1）。横紋筋である食道上部や骨格筋では，CA-Ⅲ, MSE とも高濃度に存在した。しかし，心筋では，CA-Ⅲ

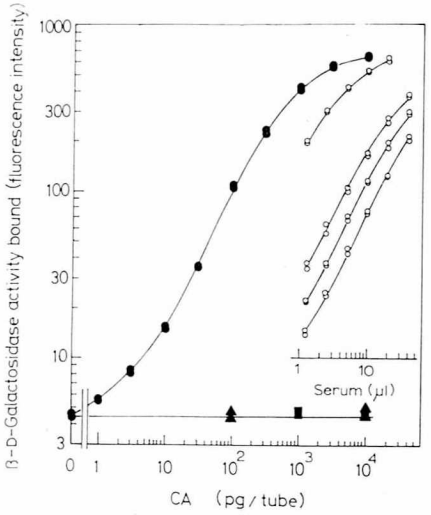


図1 CA-III 測定の標準曲線と特異性を示した。
■-■：CA-I，▲-▲：CA-II，
●-●：CA-III，○-○：血清.

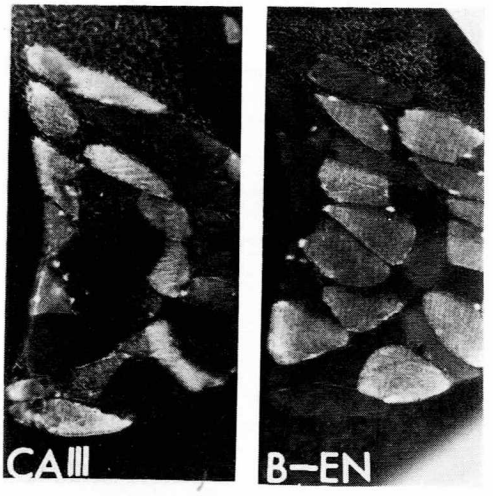


図2 骨格筋連続切片における CA-III と MSE の染色. CA-III (type I fiber) と β-EN (MSE) (type II fiber) は交互に染色された。

表1 ヒト各組織の CA-III と MSE の濃度の比較

組織	例数	CAIII (ng/mg protein) mean ± SD	MSE (ng/mg protein) mean ± SD
食道上部	3	10600 ± 6500	4680 ± 1420
中部	4	359 ± 339	79.5 ± 70.0
下部	3	285 ± 34	53.4 ± 19.6
胃	3	280 ± 99	69.6 ± 49.5
十二指腸	4	170 ± 148	73.4 ± 57.6
空腸	4	70.2 ± 26.1	19.9 ± 2.2
回腸	4	62.8 ± 26.3	23.6 ± 17.3
直腸	4	178 ± 64.4	34.3 ± 16.6
肝臓	4	63.0 ± 69.7	97.3 ± 44.0
胆嚢	4	147 ± 75	41.0 ± 32.2
膵臓	4	116 ± 135	16.5 ± 12.4
脾臓	4	54.5 ± 15.4	4.49 ± 4.58
腎臓	4	20.0 ± 17.5	5.95 ± 1.33
膀胱	4	291 ± 213	17.3 ± 4.3
睾丸	3	55.4 ± 11.9	6.80 ± 2.51
子宮	3	120 ± 62	22.4 ± 25.1
卵巣	3	66.8 ± 5.3	7.53 ± 1.14
甲状腺	4	314 ± 232	263 ± 140
副腎	4	90.0 ± 25.8	12.7 ± 4.9
肺	4	161 ± 184	6.44 ± 4.58
大動脈	4	208 ± 135	42.6 ± 17.2
心筋	4	92.9 ± 16.4	2570 ± 710
骨格筋	4	44500 ± 7000	18800 ± 3300
横隔膜	4	25100 ± 5200	7270 ± 3980
赤血球	2	2.7**	0.004**

*ββ-enolase 等価，**赤血球 10^6 個あたりの量.

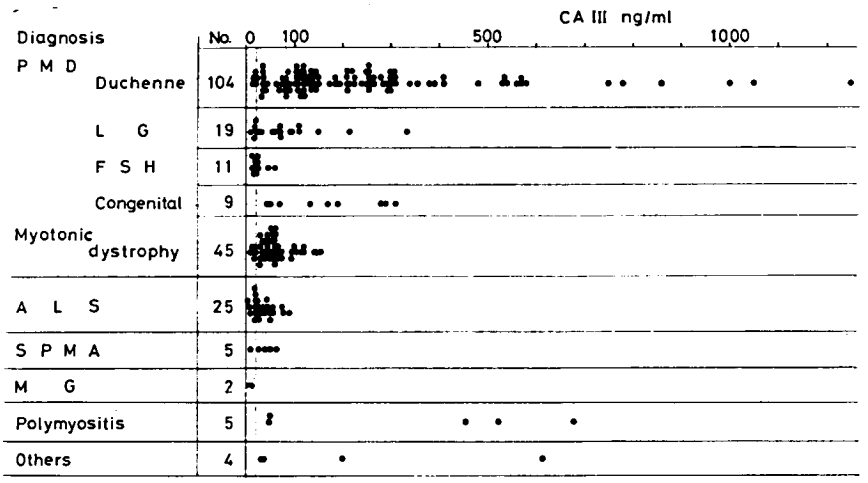


図3 各種神経筋疾患における血清 CA-III 値。破線はコントロール群の上限値を示した。

は低濃度であるが MSE は高濃度であった。腸管，膀胱，大動脈などの平滑筋臓器では，CA-III は MSE よりもやや多く含まれていた。赤血球中には，10^6 個あたり CA-III は2.7 ng と比較的多く含まれるのに対し，MSE は0.004 ng と極めて微量であった。

また，酵素抗体法により，骨格筋連続切片で，CA-III と MSE（β-enolase）は対称的に染色された（図2）。

II 血清 CA-III と CK および MSE との比較検討

1）各種神経筋疾患における血清 CA-III 値

各種神経筋疾患について血清 CA-III 値を調べた結果を図3に示した。進行性筋ジストロフィー（PMD）では，Duchenne 型で特に高く，次いで先天型，LG 型そして FSH 型では軽度の上昇にとどまった。筋緊張性ジストロフィー（MyD）では，軽度から中等度の上昇がみられた。また，運動ニューロン疾患でも，軽度の上昇を認めた。多発筋炎では高値を認め，その他の疾患の中では，オーム病筋炎，熱射病症例で上昇を認めた。

2）筋ジストロフィーにおける血清 CA-III と CK，MSE との比較検討

① PMD 群について

(i) 各指標間の相関関係：PMD 143例（Duchenne 104, LG 19, FSH 11, 先天性 9 例）について，血清 CA-III 値と CK あるいは MSE 値との相関を調べたが，相関係数は各々0.8471（$P<0.001$），0.7818（$p<0.001$）といずれも高かった。

(ii) DMD における各指標と年令との関係

DMD 104 例について年令と CA-III，CK，MSE 値との関係を調べたが，これら酵素の血清値は年令とともに減少傾向を示した（図4）。

(iii) 各指標の経時的変動

まず，CA-III，CK，MSE の日内変動を比較した。DMD 2 例，LG 型 2 例について，起床時から，0,30,60,120,240分後に調べた。図5で示した様に，DMD 2 例では，多少動揺がみられるものの，3つの酵素値はゆるやかに上昇傾向を示したが，LG 型 2 例では，各指標の変化は平行しない点もみられた。

次に DMD 8 例について，筋ジス梅沢班でベスタチンの効果をみる指標として各酵素値の変動を調べた時の結果を図6に示したが，個々の症例についてはやや相違はあるものの 8 例全体をみると全般的に各指標ともほぼ同じ様に変化した。

(iv) PMD 諸型における各指標の上昇例の頻度の比較（表2）

各酵素の上限値は，CA-III と MSE は，年令，性を一致させた 64 例のコントロール群の

mean+2 SD 値（CA-Ⅲ=20.5 ng/m*l*, MSE=15.2 ng/m*l*), CK は125 IU/*l* として，この値を越す例を上昇例と判定した。

先天型では全例で，CA-Ⅲ, CK, MSE は上昇していた。DMD では，CA-Ⅲ，CK の異常率は両者とも 97％であり，MSE での値（92％）よりも高かった。LG, FSH 型では，CA-Ⅲ の異常率は，CK, MSE よりも高かった。しかし，これら PMD 各型での異常率の差は，いずれも推計学的（x^2-test）には有意でなかった。

② MyD について

45 例 56 検体について検討した。

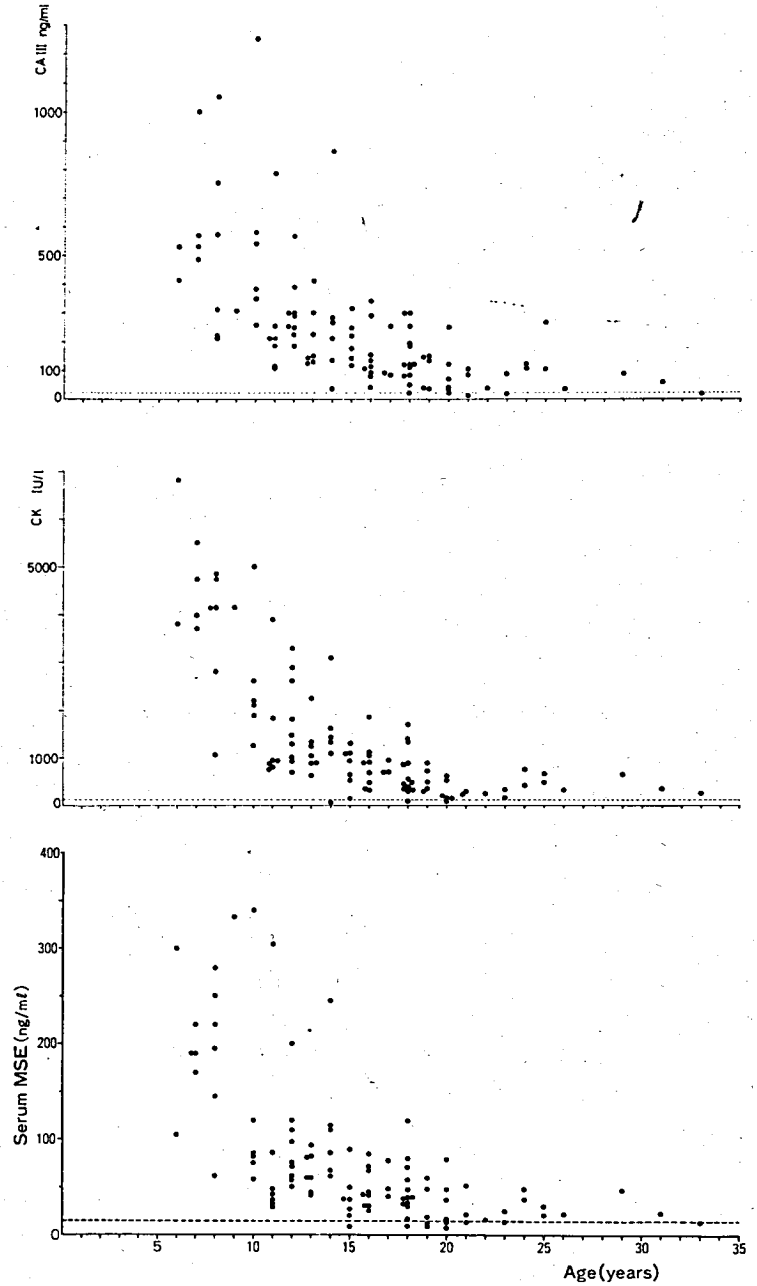


図4　DMD 患者 104 例における血清 CA-Ⅲ, CK, MSE 値と年令との関係

表2　PMD 患者における血清 CA-III, CK, MSE 値の上昇例の頻度の比較

Type	No.	No. (%) with elevated serum levels of CAIII	CK	MSE
Duchenne	104	101 (97%)	101 (97%)	96 (92%)
LG	19	15 (79%)	14 (74%)	11 (58%)
FSH	11	7 (64%)	3 (27%)	2 (18%)
Congenital	9	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)

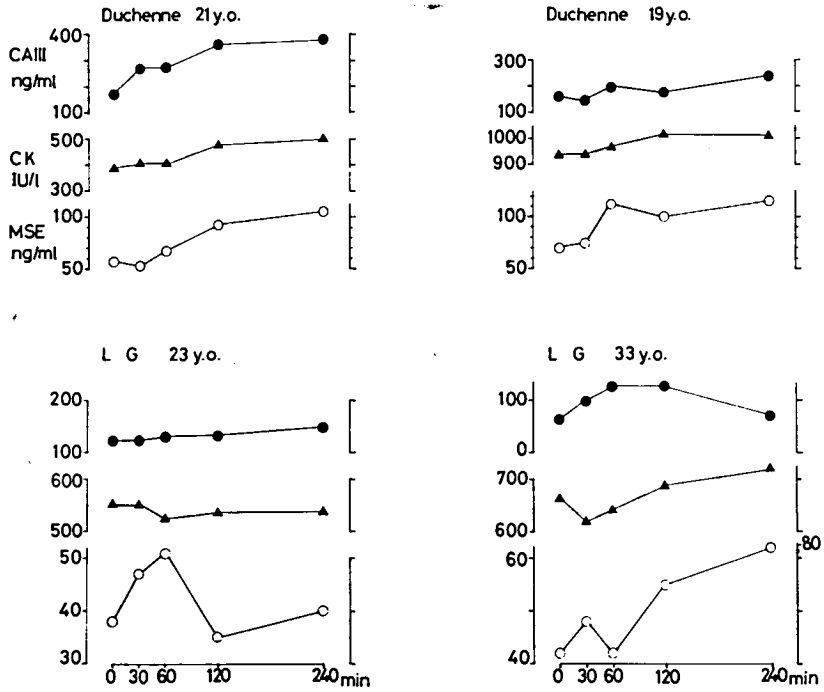


図5　Duchenne 型, LG 型各2例における血清 CA-III, CK, MSE 値の経時的変動

(i)各指標間の相関関係：CA-III と CK（測定法が同じであった33例について）値の相関係数は，0.4979 ($p<0.01$) と有意であったが，CA-III と MSE の相関係数は0.2787と相関がみられなかった。

(ii)各指標の上昇例の頻度の比較

CA-III, CK, MSE の値を，各上限値（PMD の場合に同じ）を100%とした%値で示した（図7）。100%以上の頻度は，CA-III では56検体中50（89%）と高いのに対し，CKでは25（45%），MSE では16（29%）と少なく，有意な差がみられた（x^2-test, $p<0.001$）。

(iii)CA-III 値と年令あるいは罹病期間との関係

CA-III 値と，年令あるいは罹病期間との関係を調べたが，どちらとも明らかな傾向は認められなかった。

III　CA-III による DMD の胎児診断について

18～25週令の at-risk 群37例（正常児群20例，中絶群17例），コントロール群50例の胎児血漿について，CA-III と MSE を測定した。

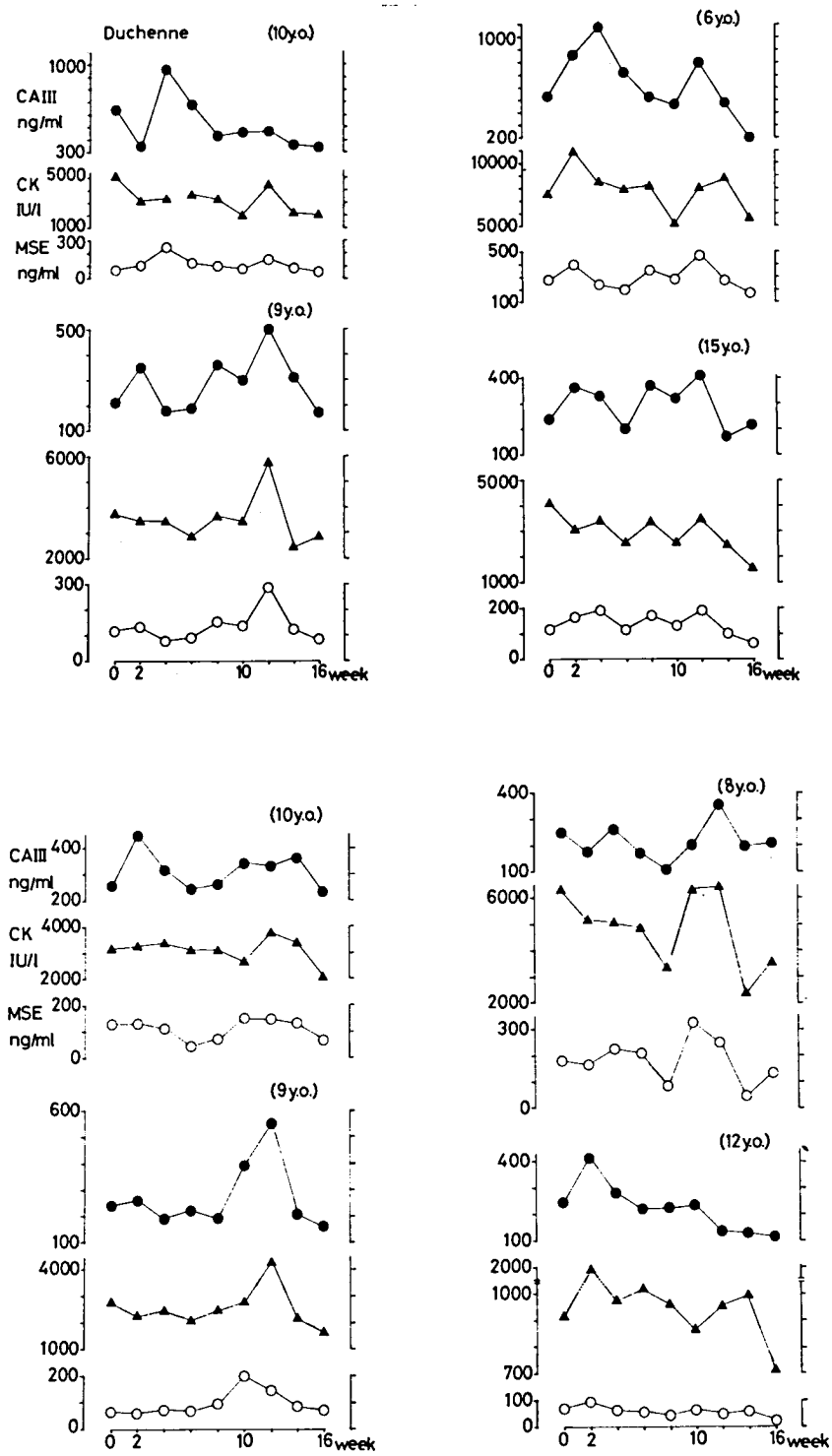


図6　DMD 8例における血清 CA-III, CK, MSE値の長期間での変動

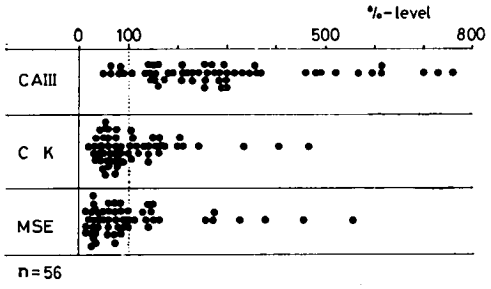


図7 MyD 患者 45 例 56 検体における血清 CA-III, CK, MSE 値。各値は，上限値を 100 %とした%値で示した。

MSE 値は，at-risk 群全体では，1.34±0.52 (mean±SD) ng/m*l* (0.6〜2.6) であり，正常児群の値は，1.4±0.52 (0.7〜2.6)ng/m*l*, 中絶群の値は，1.28±0.53 (0.6〜2.5)ng/m*l* と両群で差がなく，また，各群とコントロール群の値，1.06±0.57 (6.6〜2.4)ng/m*l* との間にも有意な差が認められなかった (t-test)。

これに対し，CA-III 値は，コントロール群では，20.8±6.8 (10.9〜38.1)ng/m*l* であり，at-risk 群全体での値，28.1±19.8 (7.3〜54.6, 1 例のみ 121) ng/m*l*, 正常児群の値，28.3±24.7 (7.3〜54.6, 121) と有意な差がなかったが，中絶群の値，28.8±9.9 (14.2〜52.2)ng/m*l* とは有意な差が認められた (t-test, $p<0.01$)。

V 考　察

1．CA-III の測定法と組織分布について

従来 CA-III の測定法には，RIA法[3,6], peroxidase を標識酵素とする EIA 法[8] が報告されている。RIA 法では，Heath らの方法[3] の測定感度は試験管あたり 400 pg, 西谷らの方法[11]では 100 pg である。また Hibi らの EIA 法では，200 pg である。これらの方法に対し，我々の β-galactosidase を標識酵素とする EIA 法[2] では，測定感度は3 pg であり，従来の方法に比べ高感度であるとともに，他の isoenzyme である CA-I，II とは交叉反応せず，CA-III に特異的であるといえる。

この方法を用いて，詳細な全身の CA-III の組織分布を調べ，MSE のそれと比較した。CA-III は，やはり骨格筋に特異的に存在し，MSE が心筋にも存在するのに比べて特徴的であった。しかし，平滑筋臓器では，CA-III は MSE に比し多量に存在し，また赤血球中には，MSE がほとんど存在しないのに対し，CA-III は比較的無視できない量が含まれていた。このことから，血清 CA-III を測定する場合，溶血には十分注意すべきであると考えられた。

2．筋疾患の指標としての CA-III について

血清 CA-III と他の筋疾患の指標とを，多数例について比較検討した報告は少ない。

Carter ら[4] は15例の DMD について，血清 CA-III と CK を比較した結果，血清 CA-III と CK は良い相関を示したこと，また，経時的にみると CA-III は CK と必ずしも平行した動きを示さないことを明らかにしている。次いで同じグループの Heath ら[5] は，44例の神経筋疾患について CA-III, CK の上昇態度を比較したが，異常率は疾患によって異なることを示唆している。また島ら[6,7] は，CA-III が type I fiber に多いことから，血清 CA-III は特に type I fiber の異常をより強く反映し得る可能性を述べている。

さて，本研究では，PMD を中心とする多数の神経筋疾患患者について血清 CA-III と CK および MSE と比較検討した。その結果，PMD では，日内変動，経時的変動などで詳細にみれば，各指標間で Carter ら[4] の指摘の如く若干の違いはあるものの，各指標間の相関係数，異常率に差がないこと，DMD において，各血清値は年齢とともに減少することなどの結果から，血清 CA-III は，CK, MSE とほぼ同様な態度を示すものと考えられる。一方 MyD では，血清 CA-III は，CK とは比較的良い相関を示したが，MSE とは相関を示さなかった。また，CA-III の異常率は，CK, MSE のそれよりも有意に高いなど，PMD の場合とはやや異なる結果が得られた。

この PMD と MyD における各指標の上昇態度の相違は，各酵素の局在という側面から考えると理解し易いのではないであろうか。というのは，CA-III と MSE は，今回も確認した如く免疫組織学的に各々 type I[12], type

II[13,14]により多く存在することが明らかにされている。また CK については，従来若干議論があった[15)~18)]が，最近の報告では[19,20)]，CK は fiber type による局在の差はないとされている。一方，病理組織学的見地からみると，MyD では主として type I fiber の障害が特徴とされている[21~24)]のに対し，PMD では，DMD で代表される様に fiber type による障害の差は認められていない[22)]。これらの知見を考え合わせると，MyD で CA-III が CK あるいは MSE よりも有意に上昇を示したことは妥当ではないかと考えられる。そして，このことは，島ら[6)]が示唆した CA-III は type I fiber の障害をより強く反映し得るという可能性を支持するものであろう。

さて今回は，PMD, MyD を中心に，CA-III の筋疾患の指標としての特徴を明らかにしたが，今後はさらに，他の疾患についても同様に検討すべきであると考えられる。

3．CA-III による DMD の胎児診断について

共同研究を行った英国のグループは，既に，DMD が疑われる胎児血漿中の CA-III, CK を彼らの方法で調べた結果，CA-III の高い症例が存在することを報告している[25)]。

本研究では，CA-III と MSE を多数例について測定し比較したが，MSE では有意な結果は得られなかったが，CA-III では，at-risk 群の中の中絶群で有意な高値を認めており，胎児診断の一つの指標として応用され得る結果を得た。しかしながら，コントロール群と at-risk 群の値が一部 ouerlap すること，中絶児が DMD かどうか判定する方法がないことなどさらに検討すべきであろう。

以上，CA-III の測定法，組織分布，血清 CA-III の筋疾患の指標としての特徴，そして CA-III の DMD 胎児診断への応用の試みについて報告した。

謝辞：本研究に御協力頂いた名古屋大学医学部神経内科の諸先生方，関連諸施設の先生方（国立療養所鈴鹿病院長飯田光男先生，中京病院副院長松井務先生，名古屋第二赤十字病院神経内科部長柳務先生，藤田学園保健衛生大学神経内科講師陸重雄先生，市立岡崎病院神経内科部長林富士雄先生），および名古屋大学医学部第一病理灰本元博士に深謝致します。

文　献

1）Tipler TD, Edwards YH et al: Developmental changes in the protein profiles of human cardiac and skeletal muscle. Ann Hum Genet, **41**; 409, 1978

2）Kato K, Mokuno K: Distribution of immunoreactive carbonic anhydraseIII in human tissues determined by a sensitive enzyme immunoassay method. clin chim Acta, **141**; 169, 1984

3）Heath R, Jeffery S et al: Radioimmunoassay of human muscle carbonic anhydrase III in dystrophic states. Clin Chim Acta, **119**; 299, 1982

4）Carter ND, Heath R et al: Carbonic anhydrase III in Duchenne muscular dystrophy. Clin Chim Acta, **133**; 201, 1983

5）Heath R, Schwartz MS et al: Carbonic anhydrase III in neuromuscular disorders. J Neurol Sci, **59**; 383, 1983

6）島　功二，田代邦雄ら：ヒト筋型 Carbonic anhy-drase アイソザイム（CAIII）の radioimmunoassay —特に神経筋疾患への臨床応用の可能性について—（第一報）．臨床神経，**23**; 892, 1983

7）Shima K: Human muscle carbonic anhydrase III (CA-III) —Purification, immunohistochemical localization in the human skeletal muscle and its application to the neuromuscular diseases. Hokkaido J Med Sci, **59**; 98, 1984

8）Hibi N, Shima K et al: Development of a highly sensitive enzyme-immunoassay for serum carbonic anhydrase-III. J Neurol Sci **65**; 333, 1984

9）杢野謙次，陸　重雄ら：神経筋疾患における血清 muscle-specific enolase 値の分析—新しい筋障害の指標としての可能性について．臨床神経，**23**; 852, 1983

10）Mokuno K, Riku S et al: Serum muscle-specific enolase in progressive muscular dystrophy and other neuromuscular diseases. J Neurol Sci, **63**; 345, 1984

11）西谷　裕，太田光熙ら：筋ジストロフィー患者血清中の Carbonic Anhydrase IIIについて．厚生省神経疾患研究委託費・筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班，1984年度研究報告書，223, 1984

12) Shima K, Tashiro K et al: Carbonic anhydrace -III immunohistochemical localization in human skeletal muscle. Acta Neuropathol (Berl), **59**; 237, 1983

13) Ibi T, Sahashi K et al: Immunohistochemical demonstration of β-enolase in human skeletal muscle. Muscle Nerve, **6** ; 661, 1983

14) Ibi T, Haimoto H et al: Immunohistochemical demonstration of carbonic anhydrase III and muscle-specific enolase in paraffin-embedded human skeletal muscle sections. Acta Neuropathol (Berl), **68**; 74, 1985

15) Sjövall K: A tterazolium technique for the histochemical localization of ATP: creatine phosphotransferase —pattern in rat and human skeletal muscle. Histochemie, **10**; 336, 1967

16) Sherwin AL, Karpati et al: Immunohistochemical localization of creatine phosphokinase in skeletal muscle. Proc Nat Acad Sci, **64**; 171, 1969

17) Khan MA, Holt PG et al: Incubation film technique for the histochemical localization of creatine kinase. Histochemie, **26**; 120, 1971

18) 佐橋　功：Creatine phosphokinase の組織化学—骨格筋内分布及び神経・筋疾患への応用—. 名古屋医学, **102**; 169, 1980

19) Lowry CV, Kimmey IS et al: Enzyme patterns in single human muscle fibers. J Biol chem, **253**; 8269, 1978

20) Fishbein WN, Armbrustmacher VW et al: Levels of adenylate deaminase, adenylate kinase, and creatine kinase in frozen human muscle biopsy specimens relative to type 1 /type 2 fiber distribution: Evidence for a carrier state of myoadenylate deaminase deficiency. Ann Neurol, **15**; 271, 1984

21) 木下真男，里吉営二郎ら：筋緊張性ジストロフィー症の筋病理学的研究. 臨床神経, **14**; 653, 1974

22) Dubowitz V, Brooke MH et al: Muscle Biopsy: A Modern Approach, WB Saunders, London, 1973, p 168

23) Brooke MH, Engel WK: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 3. Myotonias, myasthenia gravis, and hypokalemic periodic paralysis. Neurology (Minneap.), **19**; 469, 1969

24) Engel WK : Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types-A new approach of muscle fiber types. Arch Neurol, **22**; 97, 1970

25) Heath R, Carter N et al: Fetal plasma carbonic anhydrase III and creatine kinase in Duchenne dystrophy. Ann N. Y. Acad Sci, **429**; 620, 1984

ワークショップ

筋ジストロフィー症とCarbonic Anhydrase Ⅲ

神経・筋疾患の骨格筋 CT

川井　充
東京大学神経内科

近年，本邦においても骨格筋に対して CT を施行し，神経・筋疾患の診断および病態の解明に役立てる試みがなされている。本稿は骨格筋の CT について，その意義，撮影方法，所見の読み方，主要疾患の CT 所見について概説することを目的とするものである。

1．骨格筋疾患に対して CT を応用する意義

本検査の最も重要な点は，骨格筋の肉眼的レベルでの形態的変化に関する情報をもたらすことである。通常の神経学的診察法では充分に把握できない肥満の症例の筋，体幹の筋，深部の筋の形態的変化や共働筋間の所見の差異を容易に知ることができる。第二に CT 像にあらわれた筋の断面積，CT 値及び紋様は筋の病理学的変化を反映している。本検査法はとくに筋萎縮と筋の脂肪化について重要な情報をもたらしてくれる。第三に本検査法は非侵襲的非観血的であり，放射線被曝量に注意すれば，同一症例の筋病変の経時的変化を追跡するのに適している。

これらの利点を生かして，本検査法を神経・筋疾患の診断，生検部位の選択，病期の判定，病態の解明に利用できる。

2．骨格筋 CT の撮影法および画像の表示

骨格筋の CT 撮影法は他の臓器のそれと何らかわりない。しかし多くの症例の間で所見を比較するためにできるだけ同じスライスレベルで撮影することが望ましい。我々は Bulcke ら[1] の方法に準じ，次のような標準的なスライスレベルを定めている。

①甲状軟骨を通る高さ
②両側三角筋を通る高さ
③第三腰椎椎体を通る高さ
④恥骨結合より 2－3 cm 上方
⑤大腿中央部
⑥下腿最大径部

また必要に応じて次の 2 レベルを追加している。

⑦上腕中央部
⑧前腕最大径部

撮影は可能なかぎり体軸と垂直になるようにしている。筋力低下，脊柱変形，四肢の関節拘縮の強い症例では，狭い撮影台の上で適当な体位を維持するのに特別な工夫が必要なこともまれではない[2]。

画像の表示も，症例間の比較を容易にするため同じ条件で行うことが望ましい。我々は window level 0 または 50 (HU), window width 300 (HU) で表示を行っている。コントラストのよい画像を得るためには window width をもっと小さくすべきであるが，100から－100の間の値をとりうる骨格筋を表現するためには，この程度の window width は必要であり，多少コントラストが犠牲になってもやむをえないと考えている。また画像の表示は通常と逆に高 CT 値が黒，低 CT 値が白となるようにしている。骨格筋の場合はこの方が画像が見やすく，また NMR-CT の画像と比較しやすい。

我々が使用している CT scanner は TCT 60A (Toshiba) である。CT 機種により所見に差が生じることは充分に考えられるので，各施設で標準的な study の方法を確立することが望ましい。

3．骨格筋 CT にあらわれる基本的変化

健常者の骨格筋の CT 像は一様な CT 値(60-100 HU) を有し，となりあう筋と筋との境界は不明瞭である。しかし老年者，女性では筋と筋の間や筋の内部に多少の低吸収領域が出現するために筋間の境界が明瞭となることもまれではない。

筋が萎縮すると CT 上筋の断面積が減少し，肥大すると増加する。筋の断面積の絶対値は個人差が大きく，とくに小児では年齢とともに増大するので正常範囲が問題となるが，これについて充分なデータは本邦にはない。大腿骨の断面積を基準として筋の断面積を評価する方法はあるが，筋萎縮症では大腿骨の断面積も減少していることが多く，この方法にも限界がある。初期の筋萎縮は，となりあう筋と筋の間の境界が明瞭となり，筋の内部に虫喰い状の低吸収領域が出現することで判定される。

CT は筋の脂肪化を知るのによい方法である。脂肪化がおこると筋の内部に様々なパターンの低吸収領域が出現する。

Hawley ら[3] は神経原性の変化と筋原性の変化は次のように区別されるとしている。

〈筋原性変化〉

①初期，萎縮の出現以前に density が低下する（脂肪や結合組織により筋が置換されるためと思われる筋の内部の構造の変化)。

②近位筋から変化が出現する。

〈神経原性変化〉

①筋全体が萎縮したあとに density が低下する（Kugelberg-Welander 病を除く)。

②初期の変化は近位または遠位。

我々の経験によれば，種々の筋ジストロフィー症や筋萎縮性側索硬化症，良性脊髄性筋萎縮症など特定の疾患に限ればこの規則はおおよそあてはまる。しかし例外も多く，過度の一般化は危険である。CT 所見は参考程度にとどめるのが妥当である。

Becker 型, Duchenne 型，肢帯型筋ジストロフィー症では，下肢機能が比較的よく代償されている病期において，大腿部の共働筋間の障害の程度に著名な解離が観察される。あるものは萎縮，脂肪化が強く，あるものはよく保たれ，時に肥大，円形化して，変化の強い筋の働きを代償しているかにみえる。このような所見を我々は selectivity pattern と呼び，診断的意義の高い所見と考えている[4]。

4．主要疾患の CT 所見

a．進行性筋ジストロフィー症

本症では，一般に全身の筋は脂肪で置換される傾向をもつ。筋の断面積は部位により著しく減少するものと，あまり大きな変化をうけないものがある。

① Duchenn 型：我々は91例の CT 像の観察に基づき，本症の全身の筋障害は一定の順序で進行することを明らかにした[4]。さらに CT 所見に基づく形態的な病期分類を提唱した[4]。

A 1：各筋の形態に基本的な変化のないもの。

A 2：大腿筋に selectivity pattern が出現したもの。

A 3：腓腹筋は中等度，大臀筋はほぼ完全に脂肪組織に置換されたもの。

A 4：ヒラメ筋が中等度に脂肪組織で置換されたもの。あるいは大腿屈筋群（大腿二頭筋，半腱様筋，半膜様筋）がほぼ完全に脂肪組織に置換されたもの。

A 5：ヒラメ筋がほぼ完全に脂肪組織に置換されたもの。

B　：筋萎縮が著しく脂肪化があまりめだたないもの。

A 3は10歳前後の CT 像で，患児が歩行不能となる前後の病期に対応している（図 1)。Duchenne 型では calf muscles と paraverterbral muscles の脂肪化はほぼ同程度か，後者がやや優位である。

② Becker 型：基本的には Duchenne 型と同じ筋障害の分布および進行を示すが，同年齢のもの同士を比較すると変化が軽度である。Duchenne 型よりさらに典型的な selectivity pattern を示すことが多く，また calf pseudohypertrophy も著名で，calf muscles と para vertebral muscles の脂肪化の程度は後者が著しく優位である（図 2)。

③福山型先天性筋ジストロフィー症：幼少時

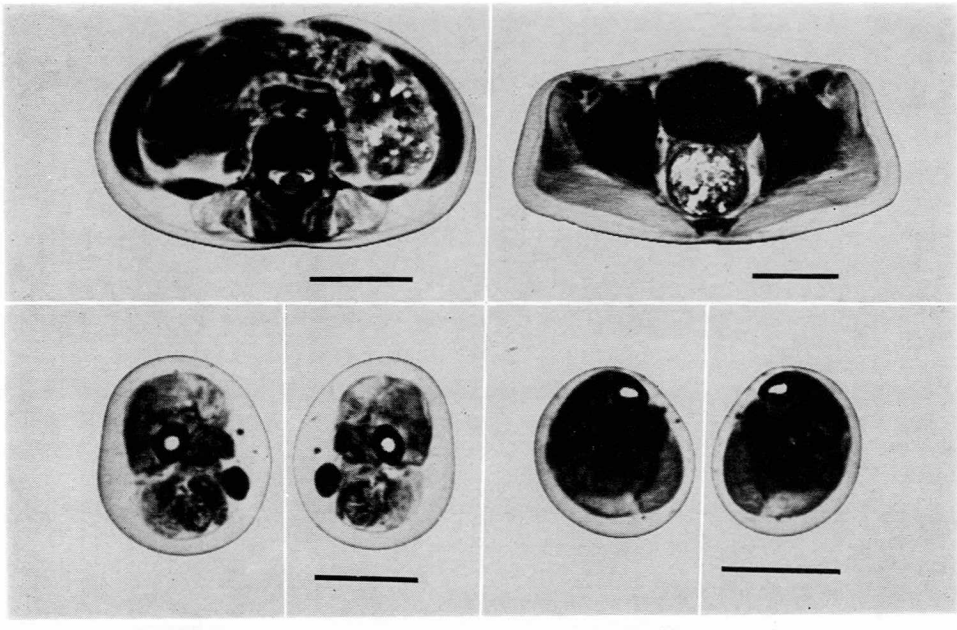


図1　Duchenne 型筋ジストロフィー症の CT 像（棒線＝5 cm）

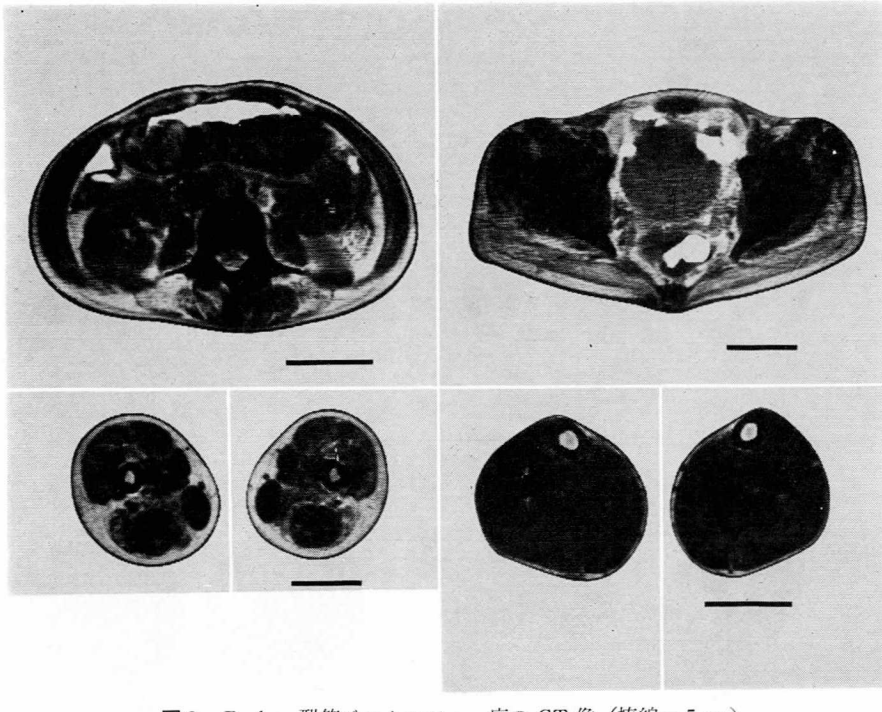


図2　Becker 型筋ジストロフィー症の CT 像（棒線＝5 cm）

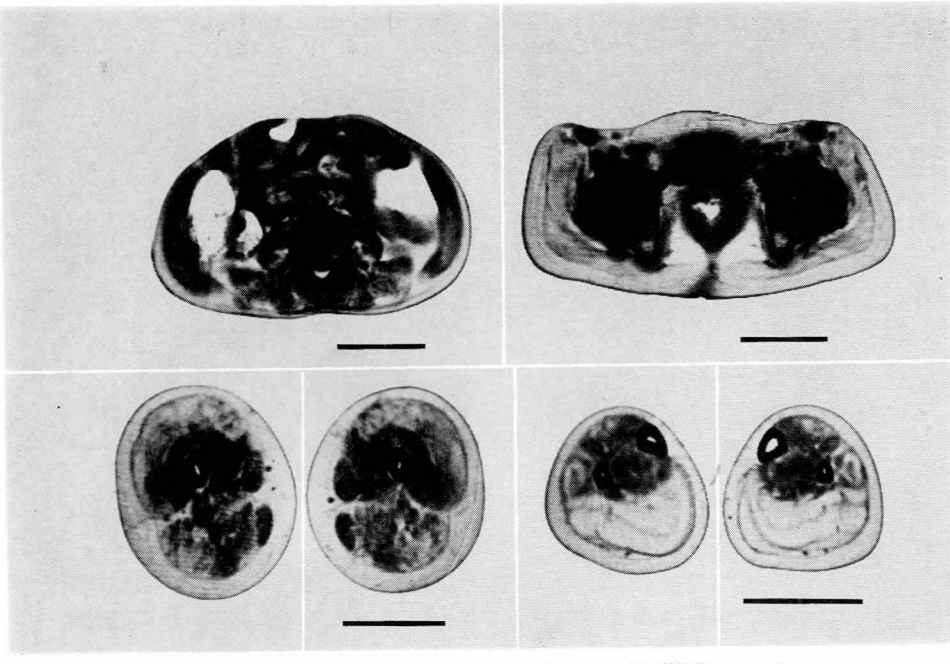


図3　福山型先天性筋ジストロフィー症の CT 像（棒線＝5 cm）

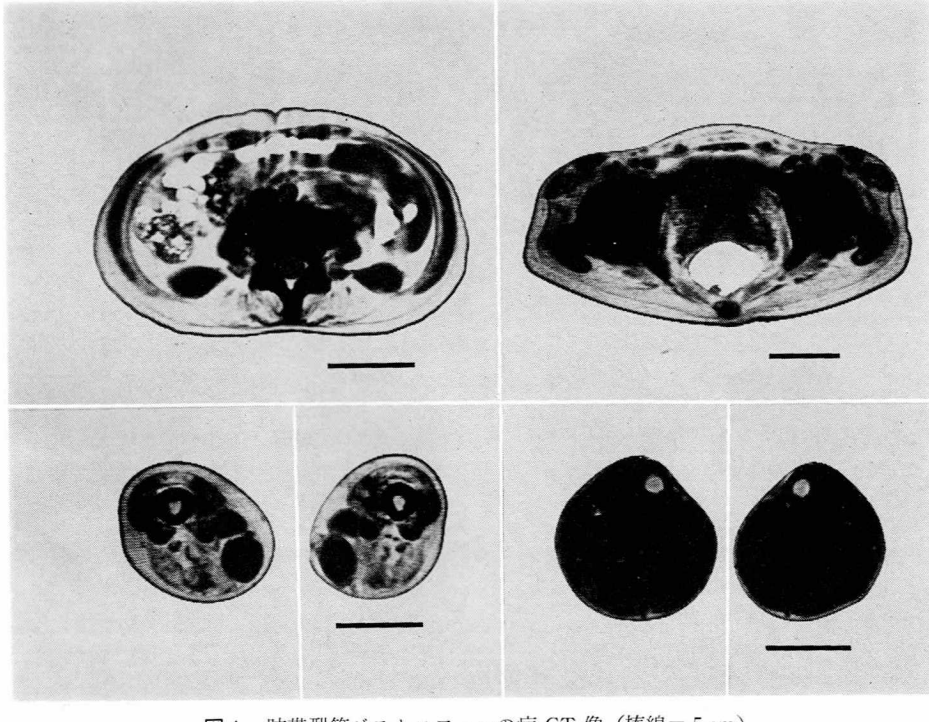


図4　肢帯型筋ジストロフィーの症 CT 像（棒線＝5 cm）

より筋の脂肪化が著しいこと，selectivity pattern が観察されにくいこと，calf muscles の脂肪化は特に強く，paravertebral muscles のそれより著しく高度であることが特徴である（図3）。

④肢帯型：症例により所見の差があり，本症の特徴としてあげられるものは現在のところない。大腿部では selectivity pattern が著明で，とくに薄筋と縫工筋がよく残存する（図4）。

⑤顔面肩甲上腕型：名前の示すとおり，胸鎖乳突筋，肩甲帯，上腕部の諸筋の萎縮は強いが，進行したものは下肢筋，傍脊柱筋にも高度の脂肪化がみられる。大腿伸筋が屈筋に比して保たれる症例があり，rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーとの鑑別が問題になる。また，所見の左右差が強いこともひとつの特徴である（図5）。

b．筋萎縮性側索硬化症および Kugelberg-Welander 病

筋萎縮性側索硬化症では進行しても筋が脂肪で置換されることはなく，筋の断面積が減少することが唯一の変化である。本症では Duchenne 型や Becker 型筋ジストロフィー症のように，一定の順序で筋障害が進行することはなく，初期において障害される筋は一定でない。終末像は全身の著明な筋萎縮である。本症では selectivity pattern はみられない（図6）。

Kugelberg-Welander 病では，下肢全体の脂肪化はかなり強く，CT 値が保たれながら断面積が減少した筋束が脂肪の海の中に浮かんでいるかのような像を呈する（図7）。

c．Rimmed vacuole 型遠位性ミオパチー

本症では，大腿部において大腿四頭筋がよく保たれるにもかかわらず，大腿屈筋群に著明な

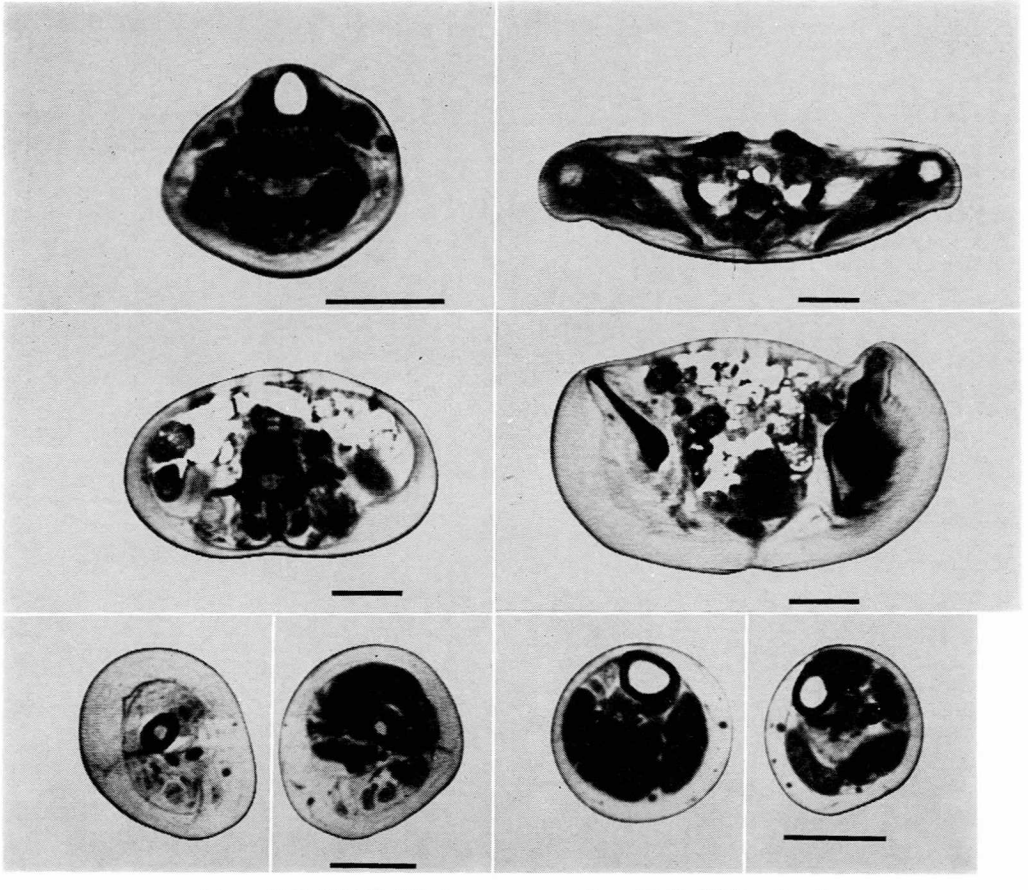


図5　顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症の CT 像（棒線＝5 cm）

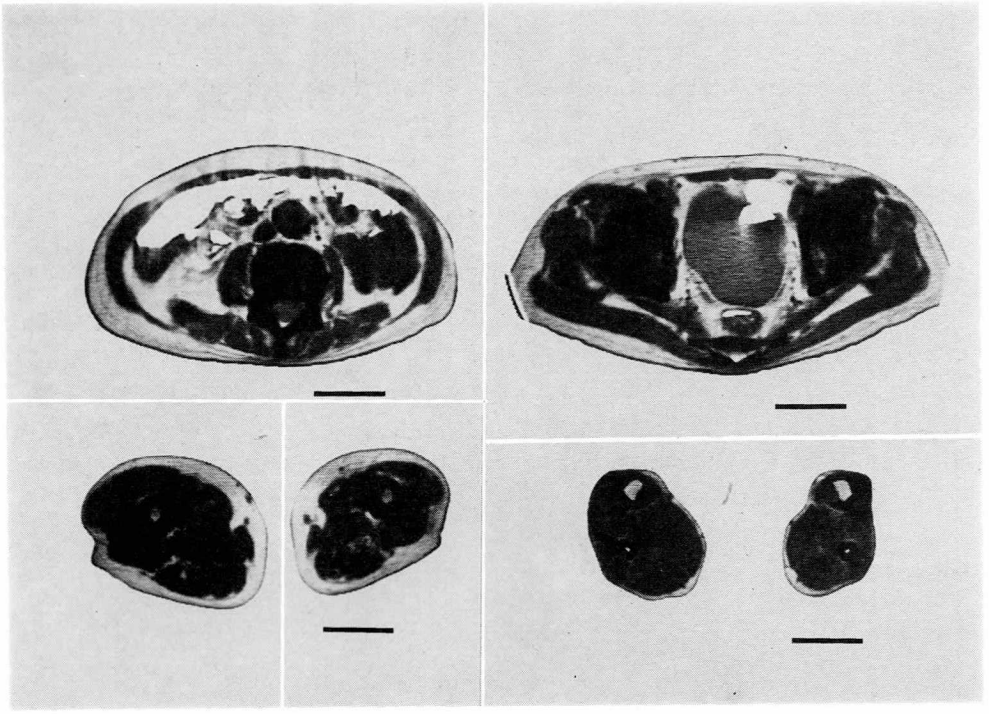


図 6　筋萎縮性側素硬化症の CT 像（棒線＝5 cm）

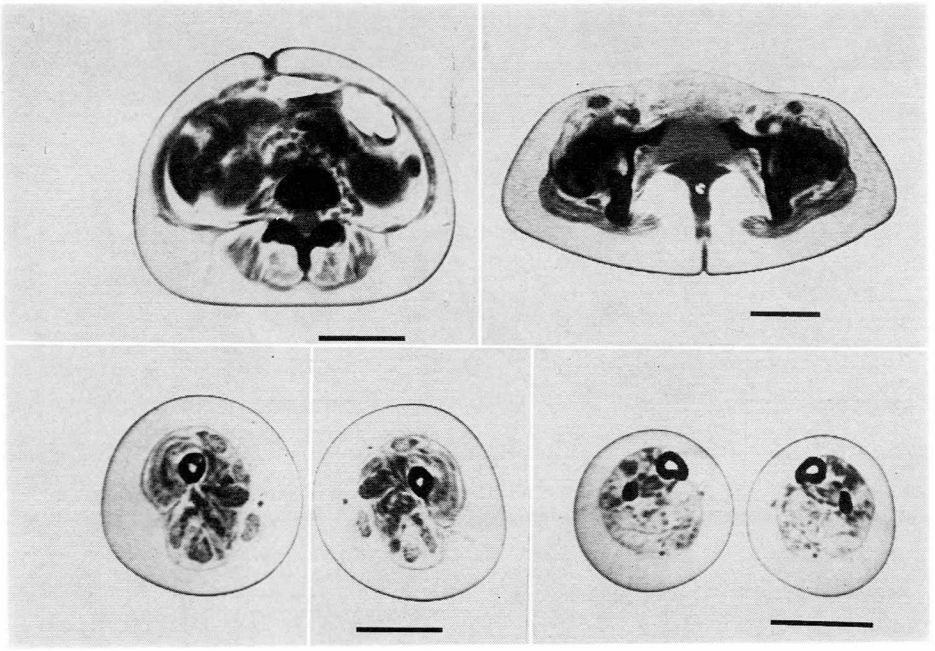


図 7　Kugelbeg–Welander 病の CT 像（棒線＝5 cm）

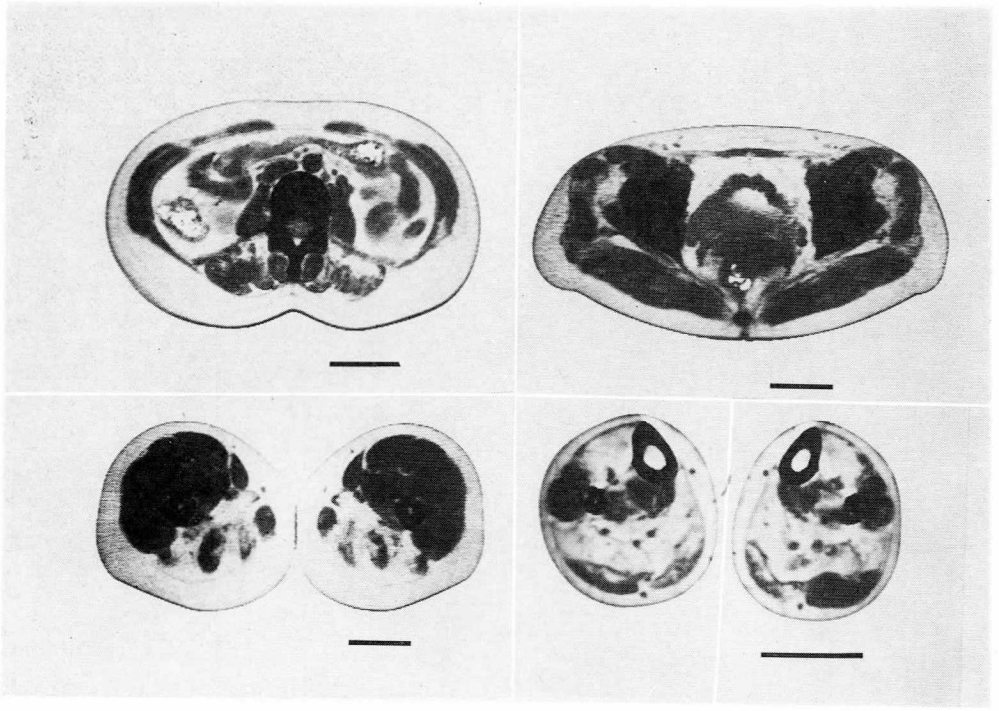


図8　Rimmed vocuole 型遠位性ミオパチーの CT 像（棒線＝5 cm）

萎縮および脂肪化がみられることが特徴である。また下腿の諸筋は強く障害されるが，これまでしばしば指摘されたような伸屈筋間の所見の解離は大腿部のような明らかなものは認められなかった（図8）。遠位型ミオパチーという名にもかかわらず paravertebral muscles や gluteal muscles にも早期から明らかな脂肪化および萎縮がみられた[6]。最近，我々は筋生検所見は rimmed vacuole 型遠位型ミオパチーと全く同じで，大腿部に同様の伸屈筋間の所見の解離を示すが，下腿は全く障害されていない症例を経験した[7]。遠位性ミオパチーという名称は再検討を要するものと思われる。

文　献

1）Bulcke J. A. L. and Baert A. L.: Clinical and radiological aspects of myopathies. Springer, Berlin, 1982

2）林　康之，金子光男，森尾　昭，川井　充：当院における神経・筋疾患に対する骨格筋 CT 撮影の現況と撮影にともなう技術的諸問題の解決法。第25回国立病院療養所総合医学会．1984年11月

3）Hawley Jr. R. J., Schellinger D. and Doherty D. S.: Computed tomographic pattern of muscles in neuromuscular diseases. Arch Neurol, **41**; 383, 1984

4）川井　充，国本雅也，本吉慶史，桑田隆志，中野今治：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋の CT 所見とこれにもとづく病期分類。臨床神経，**25**; 578, 1985

5）Kawai M: A computed tomographic study of calf pseudohypertrophy in 3 types of progressive muscular dystrophy (Duchenne, Becker, Fukuyama). Brain & Development 7: 241, 1985

6）国本雅也，川井　充，後藤　順，中野今治：Rimmed vacuole 型 distal myopathy の2家系3症例――臨床像を裏づける共通した筋肉 CT 所見。第89回日本神経学会関東地方会．1984年6月

7）川井　充，山田広樹，鎌倉恵子：上腕，大腿の伸屈筋間に著明な所見の解離を示した近位筋優位の Rimmed vacuole myopathy の1例。昭和60年度筋ジス3班（西谷班）研究報告

筋 CT の臨床応用

——Duchenne 型筋ジストロフィーでの検討——

堀川博誠
国立療養所西奈良病院
小長谷正明，高柳哲也
奈良医科大学神経内科
尾辻秀章
奈良医科大学放射線科
岩垣克己
国立療養所西奈良病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー22例の下肢筋 CT 像の定性的および定量的解析をおこない，筋 CT の臨床応用の可能性を検討し，次の結果を得た。(1) CT 画像上，病初期には点状の低吸収域がみられ，障害が進むにしたがい低吸収域が増加して，末期にはほとんどが低吸収域に置き換わった。(2) 筋障害程度は一様でなく，薄筋や縫工筋は比較的残存していた。(3)ヒストグラムの検討では，stage 6 で CT 値が幅広い分布を示した。(4) 筋力と CT 値，断面積との間に有意な相関性を認めた。(5)血清 CK 値と CT 値，断面積との間にも強い相関性を認めた。以上の結果より，筋 CT は診断の補助手段や病勢把握の一手段として有用であると考えた。

はじめに

全身検査用 CT scanner である ACTA scanner が1974年2月よりジョージタウン大学付属病院で臨床応用され，11年が経過した[1]。1977年には同大学の ODoherty らが初めて CT を用い筋疾患の筋障害の把握を試みた[2]。彼らは，正常対照と比べ，筋組織内に低吸収域が増加していることを報告した。それ以降，CT 装置の改良とともに，筋 CT に関する報告がいくつかみられるようになった。1982年には Bulcke らが神経筋疾患の筋 CT について詳細に検討した[3]。

一方，CT 像と機能や組織像との対比が試みられるようになった。Haggmark らは，健康人では，CT により計測された筋断面積と組織学的に計測した筋線維断面積とが比例関係にあると報告した[4]。Maughan らは，スポーツ選手では筋断面積筋力とに相関と関係があることを示した[5]。Jones らは，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の筋 CT 像と筋組織像の対比を行ない，筋断面積と筋線維断面積とは相関しないことを認め，脂肪や結合織増生するためと考えた[6]。また Grindrod らは，各種筋疾患の筋 CT 像より求めた脂肪含有率と筋力との関連性を検討し，脂肪含有率が増加するほど筋力は低下していたと報告した[7]。我々は昭和59年度の当班会議において，DMD の筋力と CT 値，断面積との間に有意な相関性があることを報告した。DMD の血清 CK 値と CT 値，断面積との間にも有意な相関性を認めた。今回はこれらの結果をふまえ，筋 CT の DMD に対する臨床の場での応用について述べる。

1）対象と方法

対象は国立療養所西奈良病院に入院中，ある

いは外来通院中の DMD 患者 22 例（全例男性）で，年齢は 3 歳から21歳までである。厚生省日常生活機能障害度分類では，stage 1 が 1 例，2 が 1 例，5 が 2 例，6 が11例，7 が 5 例，8 が 2 例である。正常対照として，同年代の男性 4 例も同時に検討した。

CT 装置は横河メディカルシステム社の CT/8600 を用い，一定の条件下でスキャンを行なった。CT 像は右下肢の大腿骨の小転子と内側顆の中点および下腿の最大径部で撮影した。筋の平均 CT 値および断面積は，CT 装置に内蔵された画像解析プログラムにより，個々の筋の外周をトレースして求めた。また筋 CT 値のヒストグラムは，同様にして求めた。

2） DMD の障害度別の大腿 CT 像

Fig. 1 に16歳の健康男性の大腿筋 CT 像を示す。CT 画像上，筋の density は一様であり，筋組織内には低吸収域はなく，筋の違いによる density の差はほとんど認めなかった。筋と筋との間にもほとんど低吸収域はみられなかった。

Fig. 2 に 3 歳の stage 1 の DMD 患児の大腿筋 CT 像を示す。全体としては density は保たれているが，筋内の点状の低吸収域がみられる。筋量の減少のため，筋と筋の間の低吸収域が軽度増加している。

Fig. 3 に 10 歳の stage 5 の DMD 患者の大腿筋 CT 像を示す。筋の density が全体に低下し，斑状，線状，虫喰い様の低吸収域が増加し，fuzzy appearance を呈している。筋により障害程度が異なり，薄筋や縫工筋は比較的保たれている。

Fig. 4 に15歳の stage 6 の DMD 患者の大腿筋 CT 像を示す。さらに低吸収域が増加し，筋膜が目立つようになり，wash-out appearance を呈している。

Fig. 5 に19歳の stage 7 の DMD 患者の大腿筋 CT 像を示す。末期になると，皮下組織と変性壊死をおこしほとんど脂肪に置き換わった筋組織は，CT 画像上，ほぼ同じ densiity を有している。

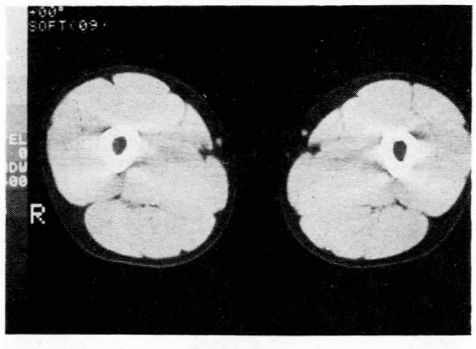


Fig. 1 16歳の健康男性の大腿筋 CT 像

Fig. 3 10歳の stage 5 の DMD の大腿筋 CT 像

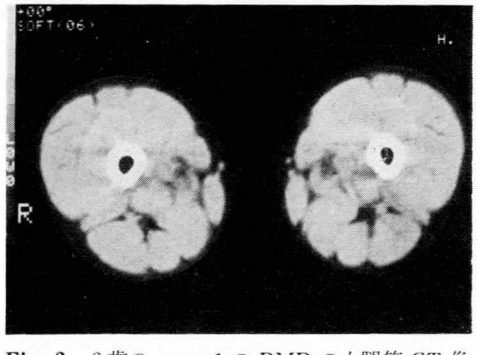


Fig. 2 3 歳の stage 1 の DMD の大腿筋 CT 像

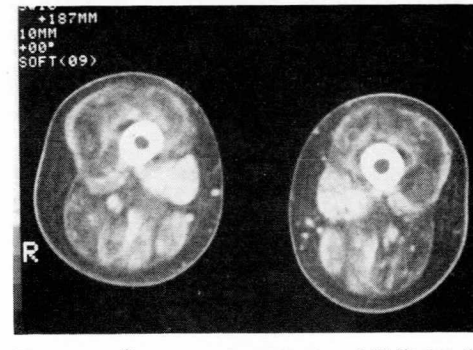


Fig. 4 15歳の stage 6 の DMD の大腿筋 CT 像

Table 1 各 stage における各筋の平均 CT 値

	Normal control Mean±SD (n=4)	Stage 2 (n=1)	Stage 5&6 Mean±SD (n=13)	Stage 7&8 Mean±SD (n=7)	p value of t-test between stage 5&6 and stage 7&8
Thegh	52.1± 2.9	−20.7	−39.1±31.0	−66.9±29.3	NS
Quadriceps femoris	56.0± 3.3	−41.1	−40.9±32.4[a,b]	−61.2±31.4	NS
Hamstrings	50.9± 2.2	7.2	−39.3±32.1[a]	−77.0±30.4[b]	$p<0.05$
Adductors	56.1± 2.3	−31.3	−49.8±38.7[a,c]	−79.7±29.0[b]	NS
Gracilis	48.8± 6.1	21.4	14.2±25.4	−33.1±34.7	$p<0.005$
Sartorius	46.7±10.0	10.7	− 4.6±37.7	−51.3±42.0	$p<0.05$
Lower leg	59.9± 2.6	22.4	−29.2±34.0	−68.7±19.1	$p<0.02$
Triceps surae	56.7± 3.4	21.2	−35.2±36.3[a]	−74.4±17.5[b]	$p<0.02$

p value vs. gracilis muscle in the same group
a: $p<0.001$ b: $p<0.05$
p value vs. sartorius muscle in the same group
c: $p<0.01$ d: $p<0.02$

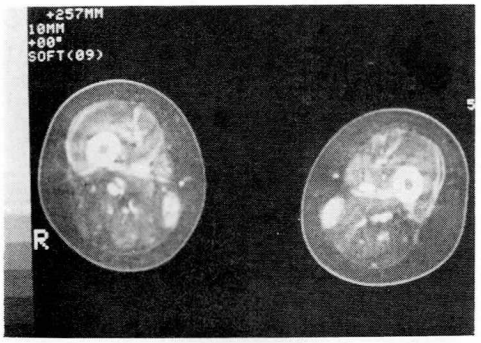


Fig. 5 19歳の stage 7 の DMD の大腿筋 CT 像

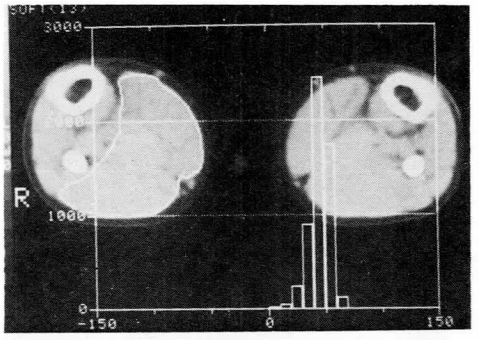


Fig. 7 3歳, stage 1 の DMD 下腿三頭筋の CT 値のヒストグラム

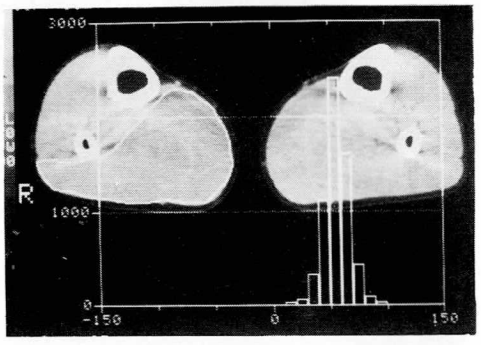


Fig. 6 16歳の健康男性下腿三頭筋の CT 値のヒストグラム

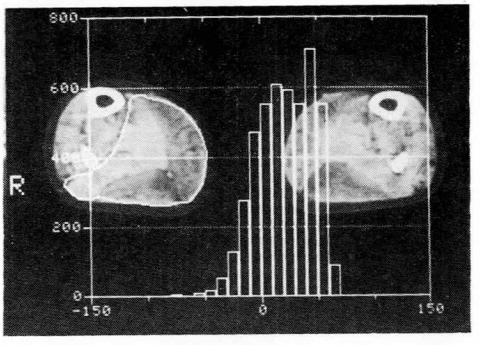


Fig. 8 10歳, stage 2b の DMD 下腿三頭筋の CT 値のヒストグラム

3） 各 stage における各筋の平均 CT 値

昭和59年度の班会議で報告したので詳しくは述べない。Table 1 に示すように，正常対照の平均筋 CT 値は41.7〜56.7で，各筋の間で有意差はなかった。DMD では障害度が進行するにしたがい，CT 値は低下した。全体としては近位筋優位，伸筋優位の筋障害が認められた。

薄筋や縫工筋の CT 値は，他の筋に比べ，低下が軽度であった。

4） ヒストグラムを用いた DMD 下腿三頭筋 CT 像の検討

Fig. 6 に16歳の健康男性下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムを示す。CT 値はほぼ正規分布をとり，peak は50台で range は30〜80である。

Fig. 7 に3歳，stage 1 の DMD の患児下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムを示す。Peak は40台で range は30〜70であり，正常対照とほぼ同様に分布をとっている。

Fig. 8 に10歳，stage 2b の DMD 患者下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムを示す。Peak が10台と40台にみられ，二相性を呈している。これは，CT 像から判断できるように，腓腹筋とヒラメ筋の障害程度の差異をあらわしていると考えられる。CT 値の分布は幅広くなっている。

Fig. 9 に10歳，stage 5 の DMD 患者下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムを示す。Peak は左方に移動し10台にみられ，range は正常に比べ幅広くなっている。

Fig. 10 に15歳，stage 6 の DMD 患者下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムを示す。Peak は更に左方へ移動し－40台にみられ，range は－90〜40で，より幅広くなっている。

Fig. 11 に19歳，stage 7 の DMD 患者下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムを示す。Peak は脂肪の CT 値に近づき－80台にみられ，range は再び狭くなり全て0以下になっている。

以上に示した各 stage における下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムの推移を Fig. 12 に示す。大部分の症例のヒストグラムは正規分布をとり，障害度が進行するにしたがい，peak は左方移動し，range が広くなった。Stage 6 で最大の range を示し，末期になると再び range が狭くなった。

Table 2 の上段に個々の症例の下腿三頭筋の

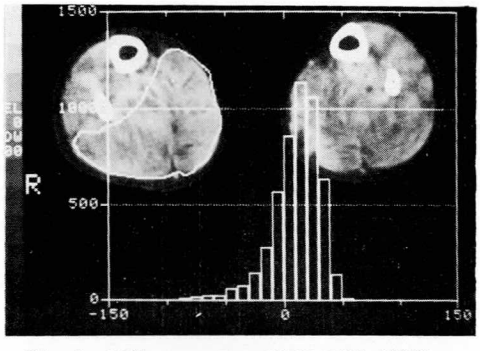


Fig. 9 10歳，stage 5 の DMD 下腿三頭筋の CT 値のヒストグラム

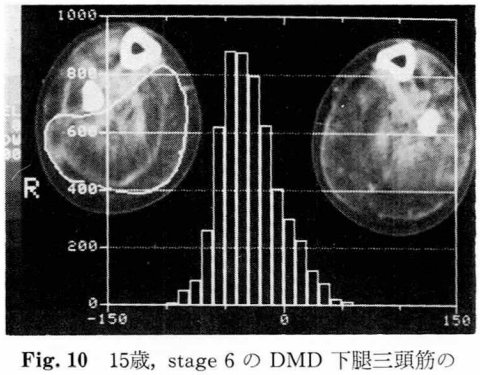


Fig. 10 15歳，stage 6 の DMD 下腿三頭筋の CT 値のヒストグラム

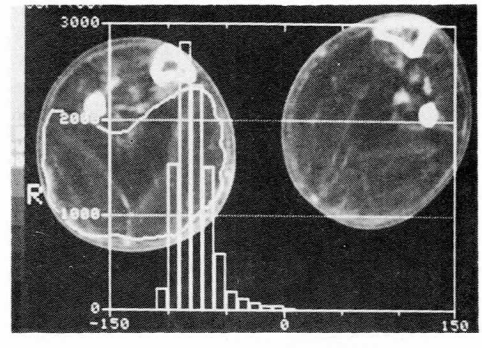


Fig. 11 19歳，stage 7 の DMD 下腿三頭筋の CT 値のヒストグラム

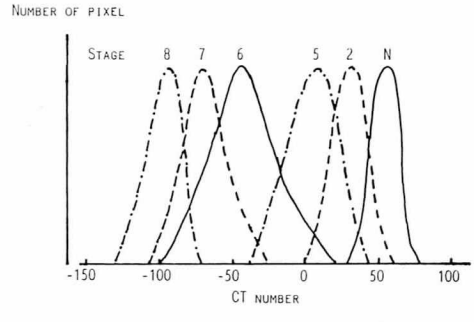


Fig. 12 各 stage における下腿三頭筋の CT 値のヒストグラムの推移

Table 2 各 stage における下腿三頭筋の平均 CT 値の平均，SD および SD の平均

	Normal (n=4)	Stage 1 (n=1)	Stage 2 (n=2)	Stage 5 (n=2)	Stage 6 (n=13)	Stage 7 (n=5)	Stage 8 (n=2)
CT number (mean±SD)	56.7±3.4	44.6	33.0±11.9	9.1±2.3	−42.9±31.3	−68.9±17.1	−88.3±8.3
Average of SD	11.2	—	18.8	21.5	25.1	21.4	16.4

(Triceps surae muscle)

平均 CT 値の平均，およびその Standard deviation (SD) を示し，下段に個々の症例の CT 値の SD の平均を示す。障害が進行するとともに，平均 CT 値の平均は低下し，SD の平均は stage 6 で最大となり，末期には再び小さくなった。この結果は前述の CT 値のヒストグラムの推移とよく一致していた。すなわち，CT 値のヒストグラムが正規分布をとるため，その peak が平均 CT 値を，その range が SD をある程度反映していると考えられる。

5） 平均 CT 値，筋断面積と筋力との開連性

今回使用した CT 装置の正常筋の平均 CT 値は約40〜60であり，皮下脂肪の平均 CT 値は約−115であった。このことより，[筋の平均 CT 値−（−115)] X（筋の断面積）を CT index と定義した。昭和59年度に詳しく報告したが，大腿四頭筋，大腿屈筋群，下腿三頭筋のいずれの CT index とその筋力とは強い相関性を示した。

6） 平均 CT 値，筋断面積と血清 CK 値との関連性

大腿全体の筋の CT index と血清 CK 値および下腿全体の筋の CT index と血清 CK 値のいずれの間にも有意な正の相関性がみられた。

7） 筋 CT の臨床への応用

A）診断の補助手段

1982に Bulcke らが，種々の神経筋疾患の筋 CT 像を検討し，筋 CT は筋生検や筋電図と同様に補助診断となり得ることを示唆した。しかしながら，ほとんどの報告は筋ジストロフィー症での検討である。今後，各疾患の筋 CT 像の特徴が明らかになれば，診断の有用な補助手段となる。

B）病勢把握の一手段

現在，DMD の病勢判定に血清 CK 値や筋力が用いられている。しかし，血清 CK 値は，日差，日内差がみられ，運動等の要因で変動しやすく，再現性に問題がある。また，10 kg 以下の筋力測定は，徒手筋力測定では不十分である。一方，CT は今回の検討結果が示すように，筋力と CT 値，断面積との間には相関性が強く，また同時に種々の筋ごとの障害程度の定量的解析が可能であることから，神経筋疾患の病勢把握に有効であると考えられる。

文　献

1）松井孝嘉，平野朝雄：CT scan 診断のための脳解剖図譜，医学書院，東京，1977 p. 5

2）ODocherty DS, Schellinger D et al: Computed tomographic patterns of pseudohypertrophic muscular dystrophy: Preliminary resalts. J Comput Assist Tomogr, **1**; 482, 1977

3）Bulcke JAL, Baert A・Clinical and radiological aspects of myppathies. Springer-Verlag, Berlin 1982

4）Haggmark T, Jansson E et al: Crosssectional area of the thigh muscle in man measured by computed tomography. Scand J Clin Lab Invest, **38**; 355, 1978

5）Maugham RJ, Watson JS et al: Strength and cross-sectional area of human skeletal muscle. J Physiol, **338**; 37, 1983

6）Jones DA, Round JM et al: Size and composition of the calf and quadriceps muscles in Duchenne muscdular dystrophy. A tomographic and histochemical study. J Neurol Sci, **60**; 307, 1983

7) Grindrod S, Tofts p et al: Investigation of human skeletal muscle structure and composition by X-ray computerised tomography. Eur J Clin Invest, **13**; 465, 1983

骨格筋の超音波診断とその応用

田代邦雄
北海道大学脳神経外科神経内科部門

松浦　亨
北海道大学脳神経外科神経内科部門

要　旨

神経筋疾患に対する新たな画像診断法ならびに用針筋生検ガイド法としての超音波画像(Ultrasound Imaging)の有用性について報告した。正常コントロールおよび種々の神経筋疾患症例53例の大腿四頭筋ならびに下腿屈筋群を被検筋とし，3.5 MHz および 5.0 MHz リニアープローブを用いた B-mode 画像で検討した。正常群では皮下組織，筋膜，筋束ならびに骨がよく同定された。り患筋においては組織変化の程度に応じて正常構造ならびに骨反射は不明瞭となり，筋原性変化ではび慢性の echogenicity 上昇が，神経原性では層状を呈する反射の増強が特異的であった。軽度，あるいは早期の病変に関しては CT 所見に比し，より鋭敏であり，さらに用針生検ガイドとしての利用は採用部位の決定に有効である。

はじめに

超音波画像(Ultrasound Imaging，以下 UI)は今日広範な分野において種々の疾患の検索に適用されその非侵襲性ともあいまって日常的検査法として定着しつつある。

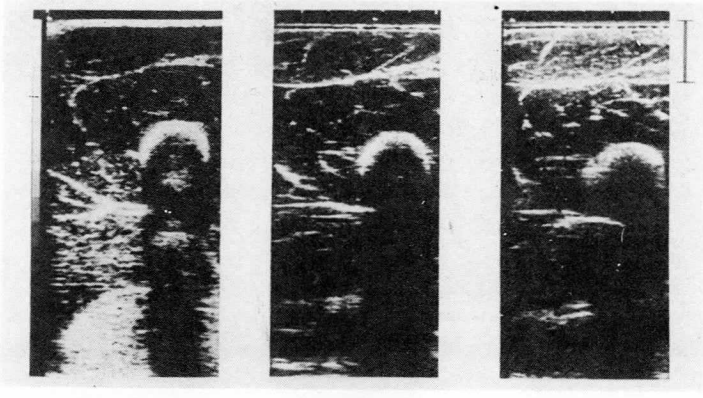
しかしながら，その神経筋疾患診断への応用は Heckmann, Dubowitz[1,2] らにより試みられているものの，いまだ十分な知見を得るに至っていない。今回われわれは，超音波画像を描出する情報が隣接する二媒体間の音響インピーダンスの差に大きく依存するという特性に着目し，微細な病的変化をより早期に捉え得る可能性があると考え神経筋疾患症例および正常コントロールにおいて UI を施行し，CT scan ならびに筋生検によって得られた組織所見とのあいだの関連について検討を加えた。さらに UI をガイドとした needle biopsy の有用性についても確認し得たので報告する。

超音波画像の原理：その詳細は成書にゆずる[3,4]。距離分解能に関しては音波の波としての性質から波長の短いほど，すなわち周波数の高いほど高くなるが逆に音圧は減衰しやすく，到達深度が浅くなる（図1 A, B)。画像処理に際してグレースケールに対応させる有効な信号レベルの幅は dynamic range（単位：dB）で表現され値の大きいほどより小さな信号も反映されるがコントラストに乏しくなり同一の増幅(gain：dB）では全体の輝度も狭い dynamic range を用いた場合に比較して低下する（図2)。適正な画像条件は横軸に dynamic range，縦軸に gain をとった場合右あがりの対角線上に存在する（図3)。

対象および方法

今回検索の対象とした症例は神経原性筋萎縮および筋原性筋疾患などの42例で，11例の健常者ボランティアを正常コントロールとした。(表1）使用した超音波画像診断装置は横河 RT-3000 および RT-2600 システムであり心エコーなどに用いられるセクター方式は分解能に難点を認めたためリニアープローブを採用し供用周波数帯域は筋の描出にすぐれた 2.5−5.0 MHz および脂肪組織の描出にすぐれた 5.0-10.0 MHz の双方を満足させるため，主として 5.0 MHz を用いた[5]。音響レンズの焦点深度に

A　各周波数における至適条件下での画像比較



3.5MHz	5.0MHz	7.5MHz
Gain：45	Gain：55	Gain：65
D.R.：54	D.R.：60	D.R.：72

B　周波数による到達深度と分解能との関係

3．5MHz　　5．0MHz　　7．5MHz

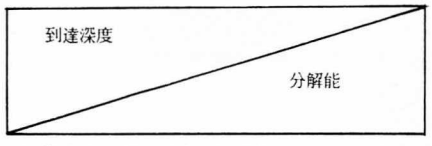
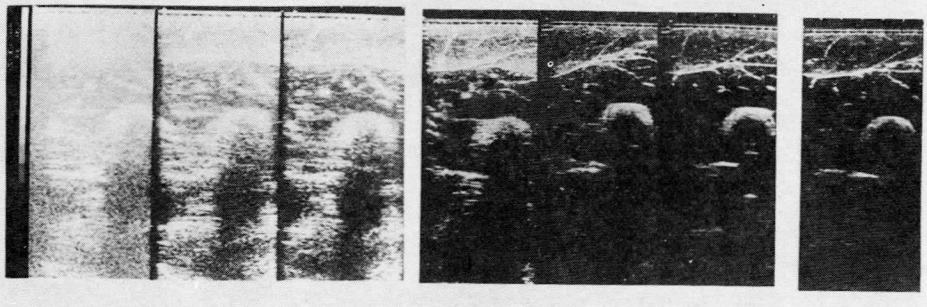


図1　高周波数帯域ほど筋束内の微細な構造が明かとなるが逆に深部の情報は乏しい。

Dynamic range の違いによる画像の変化



30dB　36dB　42dB　48dB　60dB　66dB　72dB

7.5MHz,
NEAR SUPRESSION:25dB
FAR GAIN　　:2.5dB
COMBINATION FOCUS

図2　gain を一定に保った場合, dynamic range が広がるほど微細な構造が描出可能であるが全体の輝度は低下する。逆に狭くするとコントラスト過剰となり輝度はあがるが細部の情報は失われる。

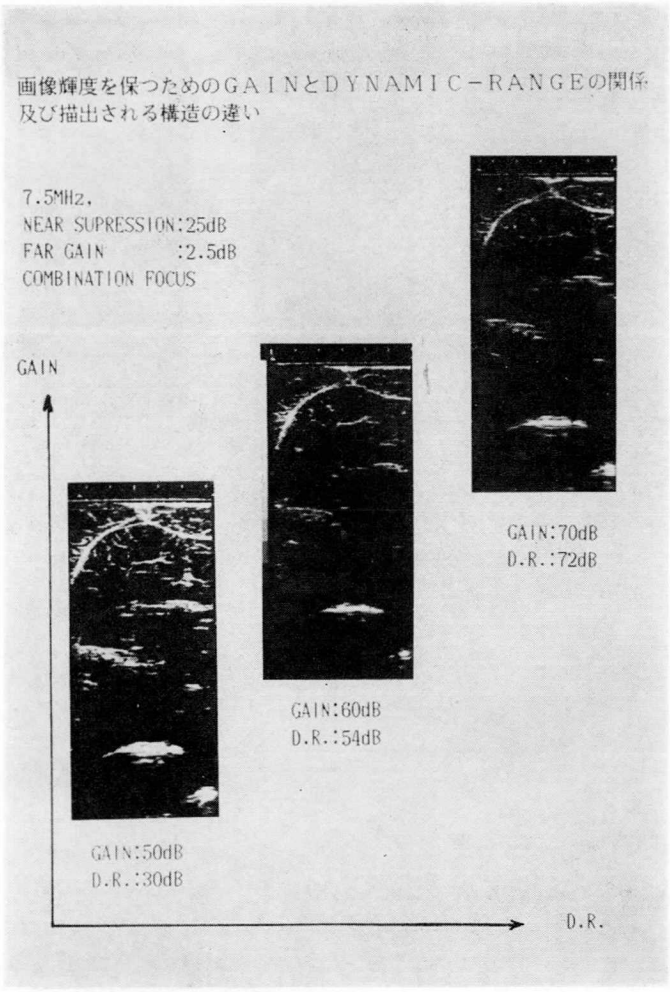


図3 左上の部分では高輝度（白），右下の部分では低輝度（黒）となり，ともに有意な画像情報がえられない。（下腿屈側：ひらめ筋および，ひ腹筋）

関しては浅いほど表面近傍の，深いほど深部組織の分解能が良好となるが（図4）今回は浅層から深層までのほぼ均一な条件下での像を得るため combination mode (dynamic mode) とし，gain 45 dB, near supression 27 dB, far gain 2.5 dB, dynamic range 60 dB に設定した。これらの条件下で得た大腿四頭筋の近位1/3および下腿屈筋群の最大径部の B-mode 像のうち主として横断像および縦断像をもちい症例およびコントロールの同一対応部位を同一条件下において同一フィルム上に同時記録し検討に供した。CT scan 像は，シーメンス社製 Somatom-II および一部は日立社製 CTW3-40

表1 検索対象の内訳

多発性筋炎（含，皮膚筋炎）	11
空胞をともなう遠位型ミオパチー	3
ネマリンミオパチー	1
limb-girdle muscular dystrophy	4
FSH	2
Duchenne muscular dystrophy	2
K-W disease	2
rigid spine syndrome	1
SPMA	4
ALS	3
chronic neurogenic muscular atrophy	1
diabetic mononeuropathy	2
disuse atrophy	6
normal control	11
total	53

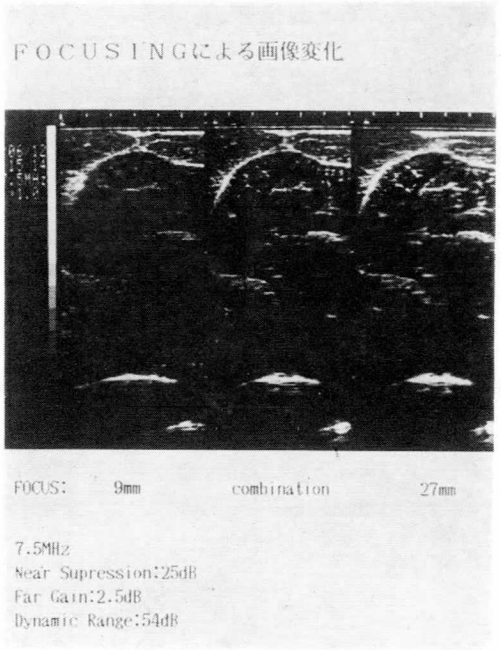


図4 焦点深度を変えることにより鮮明な画像のえられる位置が変化する。中央は dynamic focus によって深部から浅部までほぼ均等な解像力をえている。

によった。組織学的検討には open biopsy と needle biopsy の両者を併用したが後者においてはガイドとして用いる超音波特性上良好な diffracted signal の発生を期待できる直径2.0 mm の Travenol 社製 Tru-Cut biopsy needle を用い[6]，UI ガイド下で目的部位を planning した後組織採取し H-E, Modified Gomori trichrome および NADH-TR 染色標本によって検討した。

結　果

正常コントロール群における大腿四頭筋群の近位 1/3 部位での CT scan 横断像と，同部で得られた UI B-mode 像を図5に示す。CT 像上各筋束は諸家の報告のごとくに45-60 Hansfield Unit のX線吸収値を示す均一な充実した像として示されるが，筋膜と筋束間の分離は不明瞭で，一部の筋群間ではその境界部分は不鮮明である。この断面において伸側方向よりみた B-mode UI 像では浅層より深層に向かうにしたがって high echo および low echo の重層構造を示す皮下組織(a)，大腿直筋(b)，中間広筋(c)，内側広筋(d)，外側広筋(e)，および大腿骨(e)が良好に同定される。固有密度差による相対的音響インピーダンスギャップの存在する相隣接した二媒体間の境界部分は超音波の反射ならびに散乱が生ずるため，結合組織である epimysium や脂肪組織の存在が明瞭に描出されるほか，筋束内部の perimysium の構築も相当細部にわたって表現される。骨は高い音響インピーダンスを呈するため，その表面に到達した超音波のすべては反射散乱し，結果として超音波の進行方向に向かって acoustic shadow を掃引した半月状の高輝度超音波反射像

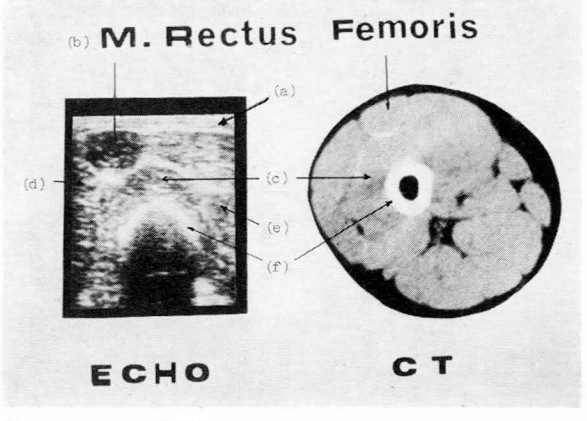


図5 正常コントロール大腿部の UI および CT。UI では筋束内部の構造も描出されている。(a) 皮下組織，(b) 大腿直筋，(c) 中間広筋，(d) 内側広筋，(e) 外側広筋，(f) 大腿骨。

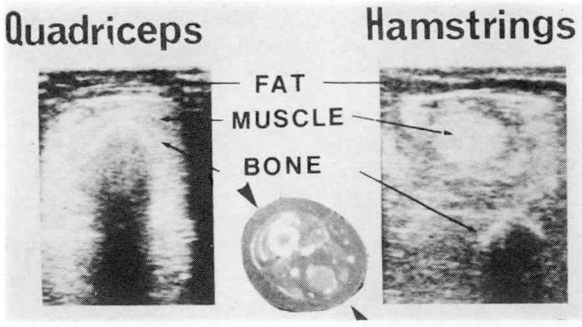


図6 progressive muscular dystrophy 症例の大腿部。UI 像では，び慢性の echogenicity 上昇を認める。

として示されるが，超音波自体の持つ波としての性質から後側方部分には音波の回り込みによる像が一部認められる。

一方，単一の筋束内においては CT 所見上は均一化され描出し得なかった epimysium および脂肪組織が横断像では点状ないし多くの perimysium の集合する部分では星状の中輝度超音波反射像として認められ，これらの間隙を埋めるかたちで存在する筋組織自体は各筋群間に軽度の差異を認めるもののほぼ一様な low echogenicity を呈した。

以下，諸疾患の代表例を呈示する。症例1（図6）は，発症から20年を経過し全介助による車椅子生活となった progressive muscular dystrophy 42歳女性例である。

症例2（図7）は両側下肢足関節背屈筋群の脱力によって初発し，以後徐々に増悪を示しながら6年を経過した32歳の neurogenic muscular atrophy 女性例である。

症例3（図8）はいわゆる rimmed vacuole を伴うミオパチーで三好班で発表した症例である[7]。本症例の大腿四頭筋近位 1/3 部における CT 像では屈筋群および内転筋群筋束内部に高度の変化がみられるにもかかわらず伸筋群はX線吸収値 60.6 HU と正常値を呈し形態学的にもあきらかな変化を認めず CT 上特異な分布を示すのが特徴である。しかしながら，同症例の CT 上正常と考えられた大腿四頭筋近位 1/3 部における B-mode UI 所見では，上段に示すごとく正常コントロールに比較して散在性の小点状超音波反射像が増強しさらに筋組織自体の echogenicity もび慢性の上昇を，さらには大腿骨による acoustic shadow も著明に減弱しており，明らかな異常所見と考えられる。同部でえた縦断像においても同様に全体的な echogenicity の上昇をみとめ，CT 所見と UI 所見とのあいだにおおきな解離の存在すること

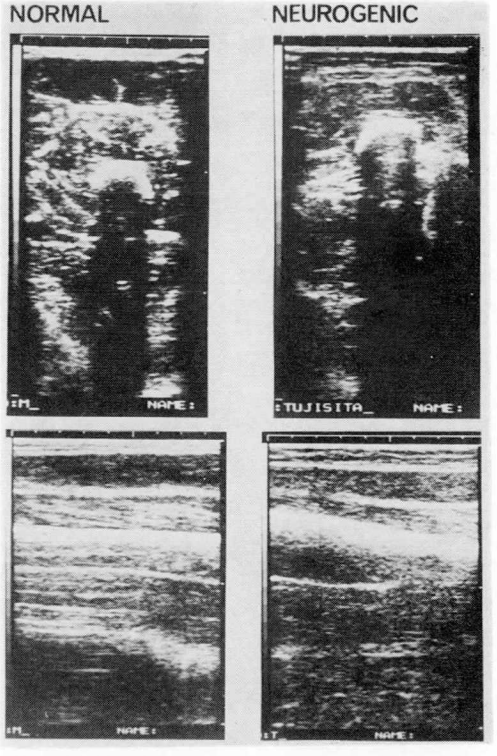


図7 neurogenic muscular atrophy 症例の大腿部 UI 像。muscle volume の減少と皮下組織の増生のほか中等度の輝度を有する層状の反射が認められるが筋組織自体の echogenicity には明らかな変化をみない。

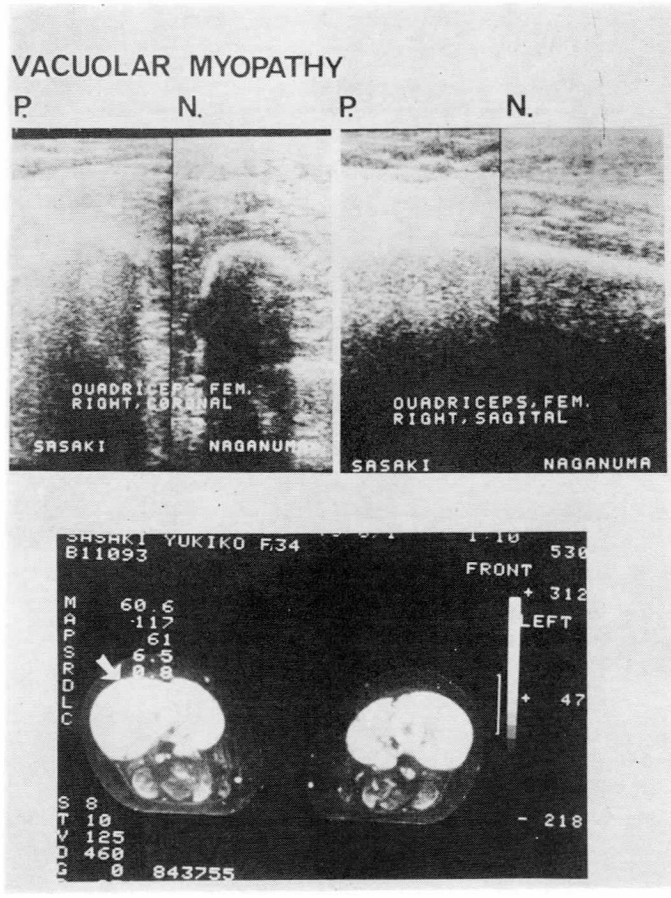


図8 Vacuolar myopathy 大腿部の UI および CT 所見。CT 上正常と思われる伸筋群も UI では高い echogenicity を呈し，両所見のあいだに解離がある。

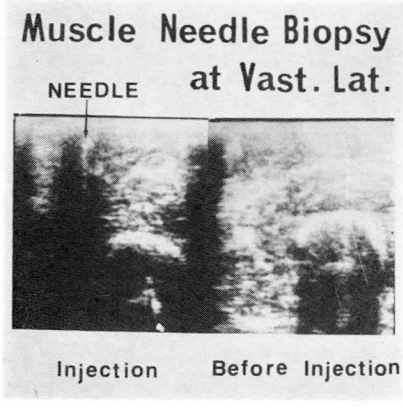


図9 大腿直筋に刺入された生検針が高輝度に表示されている。

が重要である。

急性多発性筋炎の16歳女性例では，UI 上のミオパチー所見が治療により改善するのを経時的に追跡し，また，異常 UI 像の出現機序については超音波顕微鏡をもちいて検討をくわえた。その詳細は別途報告する[8]。

UI において異常と考えられる所見のえられた症例について，さきに述べたごとく UI ガイド下に needle biopsy を施行し組織学的所見を確認した。図9はボランティアの正常な大腿四頭筋（大腿直筋）における needle biopsy 施行中の UI 像を示している。同図左にしめすごとく UI 像上でその先端位置を確認し組織の採取を行なうが，一連の操作により米粒大以上の標本採取が可能である。上記の方法にて実際の症例を検索した。SPMA 男性例（図10）の CT 所見は，り患筋群の選択性にとぼしい慢性の筋萎縮と筋束間の拡大による綱の目状の変化を呈する。同症例の UI 所見では散在性の小点状

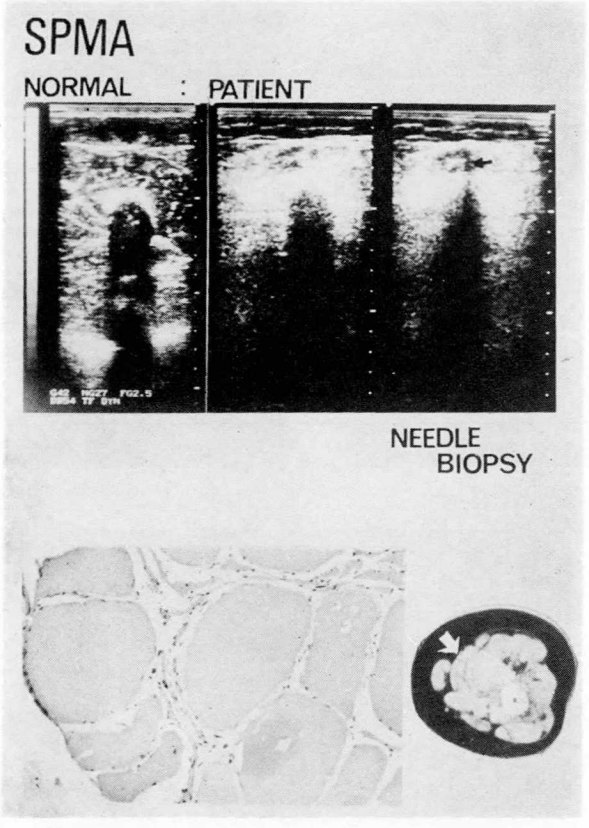


図10 SPMA 症例の大腿部：CT 上綱の目状変化が，UI 上層状の反射が認められる。矢印方向から UI ガイドのもとに施行した needle biopsy 所見は典型的な神経原性変化を示した。

反射像の増強，層状構造および骨反射の減弱が認められた。矢印方向から UI ガイド下におこなわれた needle biopsy の HE 像では group atrophy をともなった神経原性変化が確認された。

考察および結論

CT の神経筋疾患診断への応用は1977年ころから報告され種々の有用な所見を得ている。筋 CT は深部筋の検索をふくめ疾患特異性の検討，筋生検部位の決定に有用であるが一方では描出される画像情報は論理的に一ピクセル内の平均化されたX線吸収度に依存するために結合組織などの比較的高吸収値を呈する部分と脂肪組織あるいは脂肪変性などの低吸収値を示す部分が細かく混在するような場合には，みかけ上正常値に近づく可能性があり，また数 mm 以下の細かな変化はとらえがたい。これに対して UI 画像表示法は原理的には隣接する媒体（各組織）間の固有音響インピーダンスの差異にもとづきそれらの境界面で生じる超音波の反射波を再構成することによって得られるためにその分解能はもちいた超音波の波長に依存し，周波数が高くなるほどその分解能も向上するが実用される周波数帯域（1.0 MHz -10.0 MHz）においては CT の数十倍となり，より微細な組織学的変化を反映し，特に脂肪組織と結合組織などの両者間の音響インピーダンスギャップが大きいほど顕著となる。したがって CT 所見上明らかな異常を認めない病初期や仮性肥大の状態においても特徴的所見を認めることができる。現実的には B-mode 画像表示においてはその分解能は信号表示の最小単位であるもちいたシステムのビット数によって二重に制約をうける

表2　超音波画像診断と CT scan の比較

	CT		UI
病変分布	+++	>	+
病理変化の同定	+++	>	++−+++
軽微な病変の同定	+	<	+++
生検筋の決定	+++	=	+++
用針生検ガイド	?	<	+++
機動性及び経済性	+	<	+++

ことになるがその点については CT の場合にも同様にいえることである。

UI と CT の特徴を比較し表2に，また，今回の検討によってえられた UI 所見の変化を表3にまとめて示す。

今後の展望と課題（図11）：以上述べてきたように神経筋疾患の診断に際し軽微な病変の発見，経過観察，筋生検部位の決定さらに needle biopsy のガイドとしての利用のほかその非侵襲性と機動性において UI は非常に有用な方法と考えられる。しかし，組織診断の可否については今後さらに超音波顕微鏡などの手段を用いて基礎的に検討されなければならない。また

Ultrasound Imaging (UI) の現況と，将来への展望

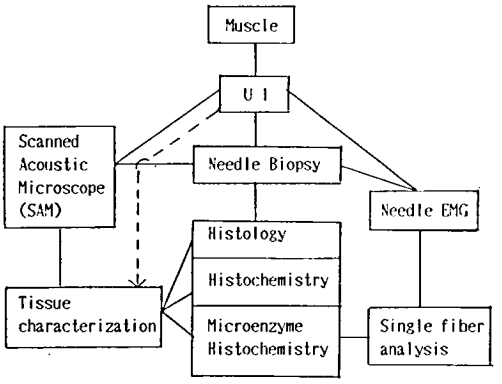


図11　今後の展望と課題

needle biopsy に関しては sampling 部分の電気生理学的所見との対比を可能とするために EMG-guided needle biopsy method の開発[9]をこころみ興味ある結果をえており，今後組織化学的方法とあわせて単一筋線維レベルまでの解析[10),11)]への発展が期待される。

表3　超音波画像所見のまとめ

正常像	1．通常のB－mode 像では皮下組織，筋膜，筋束および骨は明瞭に同定可能である。
	2．皮下組織は，比較的 Echogenicity の低い数層をなす。 皮下組織と筋束の境界には Hyperechoic な筋膜が認められる。 筋組織は一般に低ないし中等度の Echogenicity をていする。 筋束内にも横断像では散在性の，縦断像では線状の筋膜が認められる。 骨は，音響陰影を伴った高輝度の反射影として，横断では半月状に，縦断では直線状に認められる。
異常像	1．一般的に，病変の原因を問わず，組織変化の程度に従って正常構造の同定が困難となり，筋組織の Echogenicity は増大し，その結果，骨の反射像は次第に減弱し，ついには消失する。
	2．筋原性変化においては，背景の，び漫性の Echogenicity の上昇が主体をなすことが多い。 特に炎症性のミオパチーでは臨床所見や血清酵素の変動にさきだち UI 上の異常を認めることがある。また，この変化は治療によって改善する傾向がある。
	3．神経原性の変化においては，筋束間組織の増生によると思われる層状の反射像の増加が主体をなし，筋組織自体は著明にその体積を減ずるが Echogenicity の変化は少ない。慢性に進行した例では，これに伴い皮下組織の増加が著しくなる。
	4．CT 上描出される映像はピクセル内のX線吸収値の平均を反映するため，脂肪変性などの低吸収値と結合組織などの比較的高吸収値の混在する例ではみかけ上の正常所見を呈すると考えられるが，UI では，両者間に存在する音響インピーダンスの差はどちらも反射を増強するため確実に異常像として表現される。

文　献

1) Heckmatt, J. Z., Dubowitz, V., et al.: Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging, Lancet, **1**; 1389, 1980

2) Dubowitz, V.: Investigation of neuromuscular disorders. Journal of the Royal College of Physicians of London, **17**; 134, 1983

3) (社)日本電子機械工業会編：医用超音波機器ハンドブック，コロナ社，東京，1985

4) 中島真人ら編：新しい超音波診断技術，南江堂，東京，1984

5) 猪飼道夫：超音波の人類学への応用，超音波医学，医学書院，東京，1973，p. 544

6) Hjelmroth, H. E.: Ultrasonically guided puncture technique, Munksgaard Copenhagen, 1980, p. 25

7) 田代邦雄，島　功二ら：特異な屈筋優位の脱力分布を示す Vacuolar Myopathy の位置づけについて，厚生省「神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究，三好班，昭和56年度研究報告書，1982，p. 61

8) 松浦　亨，田代邦雄ら：筋疾患の超音波画像診断と超音波顕微鏡による検討，神経内科（印刷中）

9) 松浦　亨，田代邦雄ら：EMG-guided Needle Biopsy Method —神経筋疾患診断の新たな方法論—，医学のあゆみ，**136**; 451, 1986

10) Nelson, J. S., Tashiro, K.: The analysis of skeletal muscle by quantitative histochemical techniques. J. Neuropath. Exp. Neurol., **32**; 371, 1973

11) 田代邦雄，島　功二ら：凍結乾燥切片を用いた微量定量組織化学—CAIII の筋線維レベルでの定量化の試み—：〔厚生省神経疾患研究委託費〕筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究，杉田班，昭和59年度研究報告書，1985，p. 87

筋ジストロフィー症の骨格筋の画像診断

納　光弘
鹿児島大学第三内科
岡田明彦，藤元登四郎
藤元病院

要旨

DMD 患児8名，正常対照男児8名，DMD carrier 8名，正常対照女性8名を対象に，上腿中央部で超音波，CT，及び NMR による横断面画像を撮影し，以下の結果を得た。正常対照男児の大腿四頭筋の T_1 time は，9歳以下の比較的若年群と10歳以上の比較的高年齢群で有意差を認めなかったが，DMD では9歳以下の6例全例で同年令層の正常対照男児の T_1 time の範囲を越えており有意の上昇（$p<0.005$）を示した。これに反し10才以上の DMD に於ては T_1 time は2例とも10才以上の正常対照の T_1 time の範囲を下回って，有意の減少を示した。definite carrier の3名の T_1 time は正常対照女性に比しわずかに有意差（$0.1<p<0.2$）を示した。CT 値は，DMD 患児は有意の減少（$p<0.005$）を示し，carrier 群は減少傾向（$0.1<p<0.2$）を認めた。超音波画像では，DMD 患児では1）大腿四頭筋の ecogenicity の増加，2）大腿骨の ecogenicity の低下，3）Fascia の不鮮明化，4）画面全体の反射像の繊細化の傾向が認められ，carrier に於ても2例でこの傾向が明瞭に認められた。

I）DMD ならびに carrier 骨格筋の Magnetic Resomance Imaging (MIR) による Spin-lattice reraxation (T_1) time の検討

Chang ら (1981)[1] は nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy で dystrophy chicken の pectralis muscle における water proton の Spin-lattice relaxation (T_1) time とspin-spin relaxation (T_2) time が有意に上昇していることを見出している。しかし，DMD 患者の骨格筋におけるT_1 或いはT_2 time に関する報告はこれまで全くなされていない。最近，magnetic resonance, imaging (MRI) により非浸襲的にT_1 time の測定が可能となったので，我々は DMD 患者ならびに carrier の骨格筋で，はじめてのT_1 time の検索を行った。

方法

4～14才の DMD 患児8名で，6～14才の正常対照男児8名，9～37才の possible 或いは definite carrier 女性8名，ならびに8～38才の正常対照女性 8名の計32名を対象に，左右両側大腿四頭筋中央部横断面の T_1 計測画像（T_1像）を得た。使用した機種は旭 Mark-JNMR-CT で，静磁場強度0.1 Tesla（常伝導），共鳴周波数は4.5 MHz，収集データー数は 128×128 matrix でT_1 像を得，これから 1 data 5×5 pixell（約4 mm^2）のT_1 time の平均値と SD を得た。尚，T_1 time 測定の際にカーソルはm. vastus let. を中心とした部位におき，その左右の平均値をその個人の大腿四頭筋のT_1 time とした。

結果

正常対照男児，正常対照女性ならびに carrier の全員に於てT_1 像では視覚上の明らかな差異を認めなかったが，DMD 患児に於ては視覚上の明らかな異常が認められた。すなわち，9

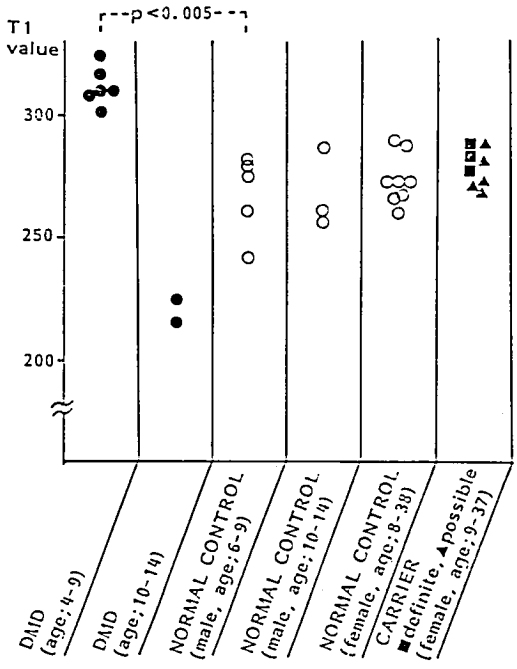


図1 比較的若年 DMD 群，比較的高年令 DMD 群，carrier 群，ならびにそれぞれの群に対する normal control 群における大腿4頭筋 T_1 time (T_1 value)．単位は msec.

才以下の比較的若い年令の DMD 6名では骨格筋部で density の増加を認め，10才以上の比較的高年令の DMD 2名では骨格筋部で density の patchy な減少を認めた。このことは，T_1 time 実測値でも図1に示すように同様の結果が得られた。すなわち，正常対照男児の大腿四頭筋のT_1 time は，9才以下の比較的若年群（5名）で244～279（平均±SD；268.4±15.2）msec であり，10才以上の比較的高年令群（3名）で257～288（平均±SD；268.7±16.9）msec と年令による差は認められなかった。ところが，DMD 患者では年令による差が著明であり，9才以下の6例全例でT_1 time は310～326（平均±SD；313.2±8.3）msec と9才以下の正常対照のT_1 time の範囲を越えており，有意の上昇（$p<0.005$）を示した。これに反し10才以上の DMD に於てはT_1 time は219と228 msec と2例ともに10才以上の正常対照のT_1 time の範囲を下回って，有意の減少（$p<0.002$）を示した。carrier 女性8名のT_1 time は262～289（平均±SD；277±9.6）msec で正常対照女性8名の T_1 time の262～290（274.8±9.9）に比し有意の差を認めなかった。しかし，definite carrier の3名の T_1 time は 284±6.2で正常対照女性 8名とわずかに有意差（$0.1<p<0.2$）を認めた。

考　案

正常対照の皮下脂肪の T_1 値の平均は約 170 msec と筋肉の T_1 値に比らべかなり低値をとることを考えると，10才以上の進行した DMD 患児の骨格筋の T_1 値が有意の低下を示したことは，筋肉組織の脂肪変性の結果として理解することも可能と思われる。では，9才以下の比較的若い年令の DMD の骨格筋で T_1 値の有意の上昇をみたことはどの様に説明すべきであろうか。可能性としては，DMD 骨格筋では組織の自由水の増加が何らかの原因で起こっているのか，又は，骨格筋蛋白の composition 又は conformation state の変化が存在しているのかをあげることが出来るが[1]，いづれにしても，この様な T_1 値の有意の上昇がむしろ病初期の患児グループに認められたということは本疾患のprimary な病態の反映である可能性を残すだけに重要な結果と考える。また，definite carrier 群が対照女性群に比しわずかとはいえ有意差を認めたことも同じ意味で重要かもしれない。なお，carrier detection には，現時点では MRI は明らかな有用性を見出すには至らなかった。

II) DMD ならびに carrier 骨格筋の X線-CT による CT 値の検討

4～14才 DMD 患児6例，6～14才正常対照男児6例，9～37才 carrier 女性7例，ならびに8～38才正常対照女性9例の計28名を対象に，体部X線 CT にて大腿四頭筋中央部の横断像を得て，m. vastus lat. を中心とする部位の CT 値の各人の左右の平均値を算出し，プロットしたものが図2である。正常対照男児の CT 値は55～60（58±1.7）と狭い範囲に存在していたが，DMD 患児のそれは，全例で32～49(40.2±8.4）と低値を示し，有意の減少（$p<0.005$）

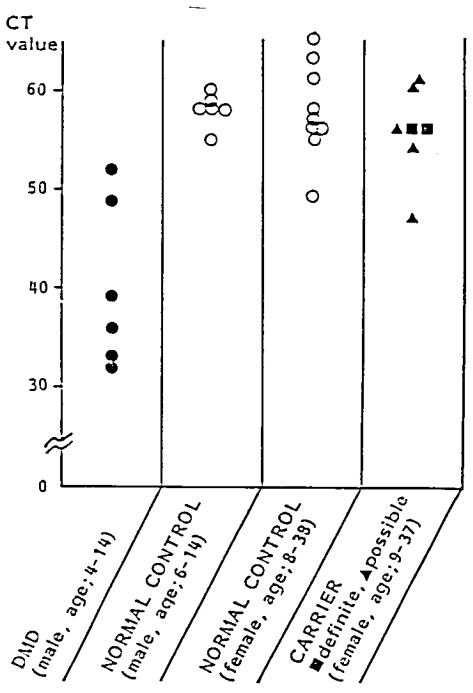


図2 DMD 群, carrier 群, ならびにそれぞれの群に対する正常対照群における大腿4頭筋 CT 値

を示した。また, carrier 群は41～67 (53.4±7.3) で, 正常対照女性群の 49～65 (57.8±4.8) に比しわずかながら有意の減少傾向 ($0.1<p<0.2$) を認めた。正常対照の範囲より低値をとった L 例は, 血清 CK レベルが正常な possible carrier であった点, 注目に値する。

III) 超音波像による DMD ならびに carrier の骨格筋の検討

筋病変の検索に超音波をはじめて導入したのは Heckmatt ら (1980)[2] であるが, これが DMD の carrier detection に極めて有用であるとの Rott ら (1982)[3] の報告以来, これに対する賛否の論争が Lancet 誌上で展開されている[4~7]。我々は, これに関する追試を行うと同時に, 主成分分析による客観的得点表示による分析を試みた。

方　法

4～14才の DMD 患児8名, 6～14才の正常対照男児5名, 9～37才の carrier 女性10名, ならびに 8～38名の正常対照女性 9名の計32名を対象にして, 右大腿四頭筋中央部の横断面の超音波画像を得た。使用した機種は limear 電子操作型超音波診断装置 (ALOKA 256) で, 周波数 3.5 MHz, gain 5, 撮影 1.5 X など全ての条件を一定にして白黒ポラロイドフィルムに撮影記録を行った。

結　果

正常対照に於ては皮下組織, 大腿四頭筋, 筋膜, 大腿四頭筋, そして大腿骨が明瞭に観察された。これらの ecogenicity の強さは大腿骨>筋膜>皮下組織>大腿四頭筋の順であった。これに対し, DMD 患児の場合, いづれも, 1) 大腿四頭筋の ecogenicity の増加 (Q), 2) 大腿骨の ecogenicity の低下 (B), 3) Fascia の不鮮明化 (F), ならびに 4) 画面全体の反射像の繊細化 (S) の傾向が明確に認められた。これら数量化表示するためにそれぞれ4段階に分けて表示した。すなわち Q-B-F はその ecogenicity が最もつよいものを4点とし, 極めて弱いものを1点とし, その中間を2段階に分けてそれぞれ3点と2点をつけた。Sに関しては, 繊細化のもっともつよいものを4点と

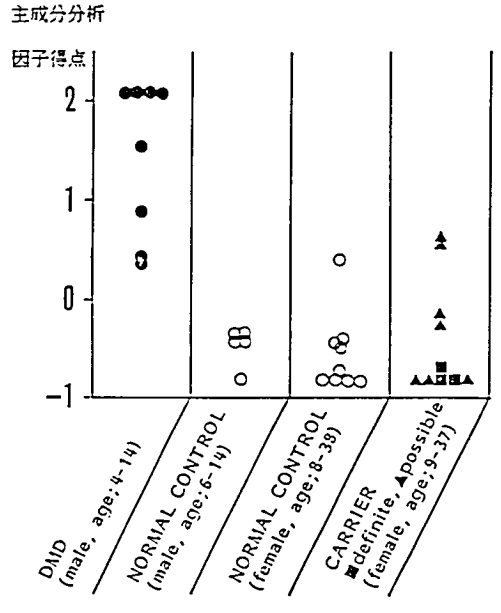


図3 超音波画像の主成分分析による各群の因子得点

し，正常を1点とし，その中間を2段階にわけそれぞれ3点，2点とした。これらの配点は，blind にするために，予備知識をもたない第3者に行ってもらった。Q/B，F，ならびにSの3つのパラメーターは互いに強い相関が認められたため，三つのパラメーターをまとめて一つのベクトルとして主成分として抽出した。その主成分に対して各症例毎に因子得点を算出した各群ごとにプロットすると図3の様になり，DMD患児は全例正の得点となり正常対照男子は全例負の得点となった。正常対照女性で1例だけ正の得点を示した。carrier の中で2例が対照女性より高い得点を示したが，このうちの1例の血清 CK 値は正常であった。

考　案

我々の結果から考えると，DMD の carrier detction における役割は，Rott らの主張する程には有用ではない。Rott らは充分な正常対照をとらず，また条件設定も厳密ではないために，我々のデーターとやゝ差が出たものと考える。しかしながら，possible carrier の中で明らかな異常を示した2例のうち，1例は血清 CK 値が正常であり，やはり超音波も carrier detection ではそれなりの有用性があるといえる。

文　献

1) Chang DC, Misra LK, Beall PT, Fanguy RC, Hazlewood CF. Nuclear magnetic resonance study of muscle water protons in muscular dystrophy of chickens. J Cell Physiol, **107**; 139-145, 198

2) Heckmatt JZ, Dubowitz V, Leeman S. Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. Lancet, **1**; 1289, 1981

3) Rott HD, Mulz D. Muskeldystrophie Duchenne Konduktorinnenez fassung mit Ultraschall. Dtsch Med Wschr, **107**; 1678-1681, 1982

4) Rott HD, Santellani M, Rödl W, Nebel G. Duchenne Muscular Dystrophy: carrier detection by ultrasound and computerized tomography. Lancet, **11**; 1199, 1983

5) Heckmatt JZ, Dubowitz V. Detecting the Duchenne carrier by ultrasound and computerized tomography. Lancet, **11**; 1364, 1983

6) Rott HD, Santellani M, Breimesser FH. Duchenne muscular dystrophy: carrier detection by ultrasound and computerized tomography. Lancet, **1**; 111, 1984

7) Steinbicker V, von Rohden L, krebs P, Szibor R. Duchenne muscular dystrophy; carrier detection by ultrasound. Lancet, **1**; 1463, 1984

運営の経過

◎研究課題の決定

昭和60年5月31日　健医発第692号厚生省保健医療局長通知

課題名　「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究」

主任研究者　国立療養所宇多野病院副院長　　西　谷　　裕

◎神経疾患研究委託事業申請書提出方通知

昭和60年6月18日　武蔵発第215号

◎昭和60年度第1回幹事会開催

昭和60年7月4日

東京，日本都市センター

◎昭和60年度ワークショップ開催

（第1回班員会議同時開催）

昭和60年7月5日

東京，日本都市センター

◎神経疾患研究委託費の契約締結

昭和60年10月1日

◎委託研究費配付

昭和60年11月1日

◎昭和60年度研究班会議開催

昭和60年12月9日

（第2回幹事会同時開催）

12月10日

（第2回班員会議同時開催）

東京，全共連ビル

◎昭和60年度総合班会議

昭和61年1月19日

東京，日本都市センター

◎研究成果報告書提出　　昭和61年1月18日

◎決算報告書提出　　昭和61年2月28日

筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班（筋ジス第3班）班員名簿

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
85-05-01	班長	西谷　裕	国立療養所宇多野病院	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	副院長
85-05-02	幹事	福山幸夫	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区市ケ谷河田町10	03-353-8111	教授
85-05-03	〃	井村裕夫	京都大学医学部第2内科	606	京都市左京区聖護院川原町54	075-751-3111	教授
85-05-04	〃	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
85-05-05	〃	檜澤一夫	徳島大学医学部第1病理	770	徳島市蔵本町3丁目18－15	0886-31-3111	教授
85-05-06	〃	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
85-05-07	〃	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
85-05-08	運営幹事	斎田恭子	国立療養所宇多野病院	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	医長
85-05-09	監事	谷　淳吉	国立療養所東高知病院	781-01	高知市池65	0888-47-0217	院長
85-05-10	班員	桑島　核	国立療養所道北病院	070	北海道旭川市花咲町7	0166-51-3161	院長
85-05-11	〃	近藤喜代太郎	北海道大学医学部公衆衛生学	060	北海道札幌市北区15条西7丁目	011-716-2111	教授
85-05-12	〃	島　功二	国立療養所札幌南病院	061-22	北海道札幌市南区白川1814	011-596-2211	医長
85-05-13	〃	南　良二	国立療養所八雲病院	049-31	北海道山越郡八雲町宮園町128	01376-3-2126	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
85-05-14	班員	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	01762-4055	院長
85-05-15	〃	松永宗雄	弘前大学医学部附属脳卒中研究施設	036	弘前市在府町 5	0172-33-5111	教授
85-05-16	〃	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
85-05-17	〃	石原傳幸	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	医長
85-05-18	〃	中野今治	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	医長
85-05-19	〃	桑原武夫	国立療養所新潟病院	945	新潟県柏崎市赤坂町 3-52	02572-2-2126	医師
85-05-20	〃	村上慶郎	国立療養所箱根病院	250	神奈川県小田原市風祭 412	0465-22-3196	院長
85-05-21	〃	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 4－1－1	0423-41-2711	室長
85-05-22	〃	廣瀬和彦	東京都立神経病院	183	東京都府中市武蔵台 2－6－1	0423-23-5111	部長
85-05-23	〃	松谷功	国立療養所医王病院	920-01	石川県金沢市岩手町 2－73	0762-58-1180	院長
85-05-24	〃	山田重明	国立療養所長良病院	502	岐阜市長良 1291	0582-32-7574	副院長
85-05-25	〃	林恭三	岐阜薬科大学生物学教室	502	岐阜市三田洞東 5－6－1	0582-37-3931	教授
85-05-26	〃	間野忠明	名古屋大学環境医学研究所第6部門	464	名古屋市千種区不老町	052-781-5111	教授
85-05-27	〃	松岡幸彦	名古屋大学医学部神経内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町 65	052-741-2111	助教授

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地区
85-05-28	班員	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
85-05-29	〃	本庶佑	京都大学医学部医化学講座	606	京都市左京区吉田近衛町	075-751-2111	教授
85-05-30	〃	姜進	国立療養所刀根山病院	560	大阪府豊中市刀根山5－1－1	06-853-2001	医長
85-05-31	〃	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
85-05-32	〃	吉岡三恵子	神戸市立中央病院小児科	650	神戸市中央区港島中町4－6	078-302-4321	医長
85-05-33	〃	岩垣克己	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
85-05-34	〃	笠木重人	国立療養所松江病院	690	島根県松江市上乃木町 483	0852-21-6131	医長
85-05-35	〃	亀尾等	国立療養所原病院	738	広島県佐伯郡廿口市町原 926	0829-38-0111	院長
85-05-36	〃	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
85-05-37	〃	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
85-05-38	〃	岩下宏	国立療養所築後病院	833	福岡県筑後市大字蔵数 515	09425-2-2195	院長
85-05-39	〃	渋谷統寿	国立療養所川棚病院	859-36	長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005－1	09568-2-3121	院長
85-05-40	〃	荒木淑郎	熊本大学医学部第1内科	860	熊本市本荘 2-2-1	0963-63-1111	教授
85-05-41	〃	安武敏明	国立療養所再春荘病院	861-11	熊本県菊池郡西合志町大字須屋	09624-2-1000	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
85-05-42	班員	井上 謙次郎	国立療養所宮崎東病院	880	宮崎県宮崎市大字田吉 4374-1	0985-56-2311	院長
85-05-43	〃	福永 秀敏	国立療養所南九州病院	899-52	鹿児島県姶良郡加治木町木田1882	09956-2-2121	医長
85-05-44	〃	大城 盛夫	国立療養所沖縄病院	901-22	沖縄県宜野湾市字我如古 867	09889-8-2121	院長
85-05-45	公募班員	畑野 栄治	広島大学医学部整形外科	734	広島市南区霞 1-2-3	082-251-1111	講師
85-05-46	〃	三池 輝久	熊本大学医学部小児科	860	熊本市本荘 1-1-1	0963-63-1111	教授
85-05-47	〃	川井 充	東京大学医学部神経内科	113	東京都文京区本郷 7-3-1	03-815-5411	医師
85-05-48	〃	佐橋 功	愛知医科大学第4内科	480-11	愛知県愛知郡長久手町 岩佐字雁又 21	05616-2-3311	助教授
	顧問	祖父江 逸郎	国立療養所中部病院	474	愛知県大府市森岡町源吾36-3	0562-46-2311	院長
	〃	椿 忠雄	東京都立神経病院	183	東京都府中市武蔵台 2-6-1	0423-23-5111	院長

経理事務担当者		神山 昇二	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	会計課長

昭和60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，病態および治療開発に関する研究班（筋ジス第3班）組織図

顧　問
- 祖父江逸郎
- 椿　忠雄

班　長
- 西谷　裕

幹　事
- 福山幸夫
- 井村裕夫
- 高柳哲也
- 檜澤一夫
- 三吉野産治
- 井形昭弘
- 斎田恭子（運営幹事）

監　事
- 谷　淳吉

事務局
- 神山昇二
- 橋本悦子
- 人見英子

I. 遺伝・疫学
- A. Duchenne型筋ジストロフィー　三吉野産治°，福山幸夫，近藤喜代太郎
- B. 先天性筋ジストロフィー　福山幸夫°，吉岡三恵子，三吉野産治
- C. 筋緊張性ジストロフィー　斎田恭子°，井形昭弘，松岡幸彦
- D. 早期発見法の開発　本庶　佑°，福山幸夫，西谷　裕，佐藤　元

II. 臨床病態
- A. 心肺機能　飯田光男°，渋谷統寿，石原傳幸
- B. 運動機能　高柳哲也°，野島元雄，松家　豊，飯田光男
- C. 内分泌・生化学　井村裕夫°，本庶　佑，姜　進，高橋桂一
- D. 神経・免疫　荒木淑郎°，松岡幸彦，廣瀬和彦，斎田恭子

III. 障害の進展過程と治療法の開発
- 多施設評価法（データベースの統一化を含む）の開発　井形昭弘°，高柳哲也，三吉野産治，松家　豊，福永秀敏，福山幸夫

IV. 病理組織および剖検例の検討
- 檜澤一夫°，向山昌邦，石原傳幸

°印：　プロジェクト責任者
アンダーライン：　国立療養所所属

厚生省神経疾患研究
筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班　昭和60年度報告書

発行日　昭和61年3月31日
発行所　厚生省神経疾患研究
筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班
京都市右京区鳴滝音戸山町8
国立療養所　宇多野病院
班長　西　谷　　裕
印刷所　進行印刷出版株式会社