

昭和46年度

厚生省特別研究費補助金

# 「進行性筋ジストロフィーの臨床的研究」

( 国立療養所関係協同研究 )

生化学的研究および病態生理学的研究に

関する研究計画ならびに研究内容の概要

昭和46.10.30

## § 筋ジストロフィー症の生化学的研究

### — 骨格筋小胞体を中心とする脂質代謝 —

国立療養所刀根山病院

古川 佳也・岩本 東子・谷 淳吉

大阪市立大学刀根山結核研究所

楠瀬 正道

(研究目的) 筋ジストロフィーの発症機構には、筋細胞内の膜構造体の異常が大きく関係していると予想される。われわれは膜を構成する必須成分である脂質に注目し、その代謝異常について研究する。

(研究方法) 正常およびジストロフィーマウス骨格筋より小胞体、ミトコンドリア等を分離し、リノレン酸- $1^{14}\text{C}$ 、リノール酸- $1^{14}\text{C}$ 、アデノシルメチオニン-メチル $^{14}\text{C}$ 、CDP-コリン $^{14}\text{C}$ 、酢酸- $2^{14}\text{C}$ またはパルミチン酸- $1^{14}\text{C}$ を基質として用い、以下の研究計画で述べる種々の脂質代謝に関する酵素活性を測定する。また反応生成物の同定にはラジオガスクロマトグラフィーあるいはラジオ薄層クロマトグラフィーを使用する。

(研究計画) (1)以前にわれわれはジストロフィーマウス骨格筋では docosahexaenoic acid 含量が著明に減少している事実を見出した。今回は筋小胞体におけるリノレン酸から docosahexaenoic acid の合成酵素系の性状についてジストロフィーおよび正常マウスについて比較研究する。(2) 最近、ジストロフィーマウス骨格筋においてホスファチジルエタノールアミンのトランスメチラーゼによるレンチン合成経路の活性が著しく低下していることを認めた。しかし従来、本経路の存在は肝臓でのみ報告され、CDP-コリンによるレンチン合成経路に比し知見は極めて乏しい。そこで今回は本経路の生理的意義を明らかにするために、正常動物の筋小胞体を用いて詳細な酵素化学的検討を行なう。(3) ジストロフィーマウスの骨格筋では中性脂肪の異常蓄積の事実も知られている。われわれは正常およびジストロフィー両マウス骨格筋について飽和脂肪酸合成系の細胞内局在性ならびに性状を比較研究する。

(4) ジストロフィーマウスにサフラワー油を投与し、筋組織の脂肪酸組成ならびに前述の脂質代謝の活性に対する影響を検討する。(5) 骨格筋小胞体には生理的意義が全く不明のNADH-cytochrome C reductaseが存在する。本酵素についてもジストロフィーおよび正常マウス双方で研究する。

## § DMPの血液学的特徴 一

### 特に赤血球寿命についての研究

徳島大学医学部栄養学科

白木啓三

(研究目的) 昭和45年度における研究において、DMPの血液学的特徴として、循環血液量の増加及び重症度に比例して、赤血球の脆弱性が増加することを報告した。我教室において、低蛋白食における赤血球の脆弱性と赤血球の寿命との間に関係のあることが研究されているが、はたしてDMPにおいても、脆弱性の増加した赤血球をもつ患者においては、その寿命が短いかどうかを確かめておく必要がある。これはヘモグロビンのturn overを研究する上にも必要なことであり、又この赤血球の脆弱性や寿命とDMPにおける赤血球膜のATPaseの活性異常との関連においても興味のあることである。

(研究方法) 徳島療養所に収容されているDushenne型DMP患者を使用し、その重症度に応じて合計約20名を対象とする。別に同年令のコントロールとして軽度結核患者を10名程度使用する。赤血球寿命測定の方法は $^{51}\text{Cr}$ でラベルした赤血球を使用する方法による。これは自家血又はO型血球に $^{51}\text{Cr}$ を付着し、これを静脈内に注入した後、経日的にそのカウントを測定してHalf Suroioal Timeを測定する方法である。同時に一般血液性状及び、血液循

環機能についての測定及び研究を併用する。

## § DMP 成因に関する生化学的実験

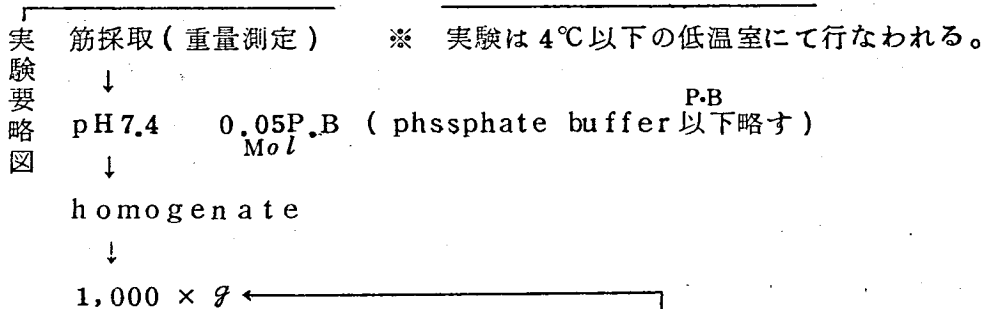
### その 1 筋構造蛋白とクレアチン担体 (仮説) との関連

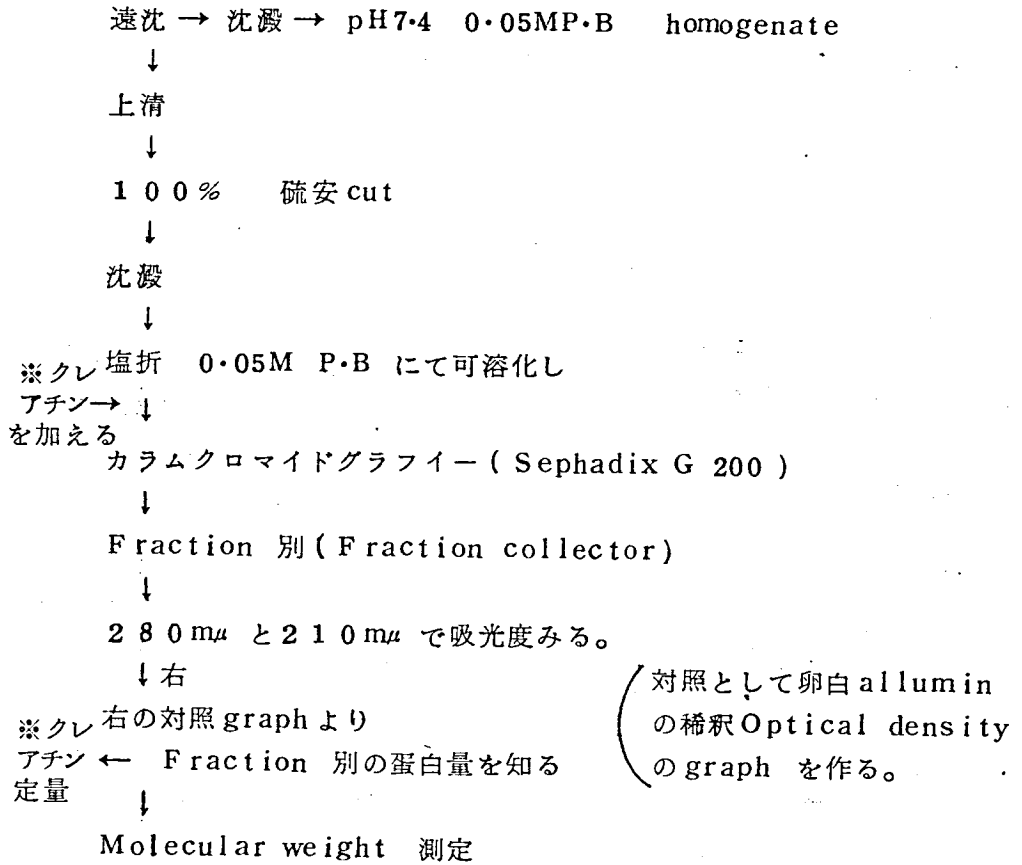
国立療養所再春荘

竹下 英 毅

(原 理) DMP の gene の異常による何らかの蛋白合成障害が示唆される。蛋白合成障害の結果、正常者筋構造蛋白とDMP患者のそれとの間に何らかの異常蛋白or蛋白分画の異常が存在すると思われる。また別に血中 creatineがDMPにて異常高値をとるのは、膜の異常によるとも思われるが、creatine担体 (一種の蛋白) の欠如により、筋細胞内に creatineが存在できないためとも考えられる。その結果、ATP への Pi の供給が不足し、feedback による CpK の高値が起るとも考えられる。

(実験方法) 要約は別図に示す如く、蛋白 (可溶性) をDMPのそれと、正常者 or 正常動物のそれと比較することにより、異常 protein の存在もしくは protein の欠如がDMPにあるかどうかを知る。またクレアチンはどの蛋白に抱合されているかが判明する。





(結果) 未だ実験中で、3回目の実験に拘らずその分析がうまくいかない。実験操作の改良の必要あり。

その2 CPK遊走因子について、現在、筋小胞体を中心とする細胞内膜の異常が関与していることが強く示唆されている。しかし、杉田(東大)、出田(熊大第一内科)によれば、Mouse(正常)筋を、筋膜を傷つけず取り出し、リンゲル液、酸素、38℃の至適条件下にて、培養し(せいぜい90分まで)患者血清を入れると、入れないのに比しCPKが筋より遊出してくることが確かめられている。このことより、CPK遊走因子が患者血清中に存在することが示唆され、目下追試中である。もしCPK遊走因子が血中に存在すれば尿中にも存在するかの有無を検索し、あれば、それを分離精製し、その諸性質につき検索する。

## § 進行性筋ジストロフィー症の脂質学的研究

### Safflower Oil 投与が筋肉中脂質に及ぼす 影響について

徳島大学、国立徳島療養所

白木啓三・佐川寿栄子

(研究目的) 1967年 Ethel Cosmos らの知見により、ジストロフィー罹患ニワトリにおける Safflower Oil 投与が効果のあることがわかった。我々は、ジストロフィー患者7名に昭和46年1月より Safflower Oil 15g/日を連日投与し現在に至っている。血中コレステロール、TG、尿中クレアチニンについて毎月1回測定しているが、現在までの所、著しい変化はみられない。一方、結核患者を対照に投与群、非投与群の血中総脂酸パターンをガスクロマトグラフィーによって測定した結果、(1) ジストロフィー患者と結核患者との間には脂酸構成の上で著差はなく、特にリノール酸の減少は認められなかった。(2) Safflower Oil 投与群と非投与群ではリノール酸は有意に上昇し、Safflower Oil 投与の影響は明らかである。

一方、高木はジストロフィー患者の筋生検により筋肉レシチンの脂酸構成の異常、即ちオレイン酸の上昇とリノール酸の減少が著しいことを指摘している。

以上のような知見と現実験の進行から、今後、血液、皮下脂肪および筋肉の脂酸のパターンの相関関係を知り、リノール酸を大量に含む Safflower Oil 投与がどのような影響を及ぼすかを知る為に以下の実験を計画した。

(研究方法) ① 血中分画脂質の脂酸構成：ジストロおよび結核患者の血漿 2ml を薄層クロマトにて TG、コレステロールエステル、FFA、リン脂質に分画後、ガスクロマトにかけて各々の脂酸パターンを知り、各脂質レベルでの構成脂酸に差がないか否かを検討する。② 皮下脂肪及び筋肉の脂酸構成 Safflower Oil 投与、非投与群について生検により得た脂肪組織および罹患筋各々 1g について脂質抽出後、薄層クロマトにて分画、リン脂質は更にレシチンを分離し、各々の脂酸をガスクロマトグラフィーで分析し、特にサフラ

ワーオイル投与が筋肉レシチンの脂酸構成に変化をおよぼしているか否かを調べる。なお、生検による試料の入手が乏しい場合は、ラットを用いての検討を考慮している。

## § P M D における血清 H B D について

国立療養所鈴鹿病院

河野 慶三 ・ 加藤 敏也

Duchenne 型 P M D において血清 H B D 活性が高いことはよく知られている。我々も当院入院患児約 60 例について、H B D 活性の測定を行ない、この結果をすでに発表した。

MNG

Duchenne 型 P M D における本酵素の特徴は、GOT、GPT、LD、C K に比し、障害度との関連が強い点にあると考えられる。我々のデータによれば、障害度の進行とともに、本酵素の活性は確実に低下してくることは明らかであり、従って患児の follow up の間で意義があると言えるであろう。

血清の L D のアイソザイムパターンに、本症患児では特徴があるわけであるが、患児の母親でも同様の变化を高率に認めるという報告があり注目されている。これが事実であれば理論的には、血清 H B D 活性も上昇しているはずである。しかし、この点についての検討は全くなされていない。今回の研究の目標は患児の母親、兄弟姉妹の血清 H B D 活性の測定を行ない、これによって潜在的な要素をどれ位の率で見出すことができるかを検討することである。これは C K ではすでに行なわれていることであるが、C K 測定とどちらが有効であるかを検討したい。

## § 精神薄弱を合併する筋ジストロフィーの生化学的研究

国立療養所松江病院

加藤典子

鳥取大学脳神経小児科

有馬正高・田中晴美・諸岡始一・田口公子

(研究目的) 進行性筋ジストロフィー症や強直性筋ジストロフィー症の中には、先天性の精神薄弱を示す例があり、単なる運動障害や心理的要因による二次的な発達の異常では説明出来ない症例に遭遇する。また、脳の解剖所見で、大脳の細胞構築や回転の形成障害を証明し得る場合が特に先天性筋ジストロフィー症において経験される。筋肉の代謝の異常と、脳の発生異常の間に何らかの関連性があると推察されるので、その関係を明らかにすることを目的とする。  
対象：国立療養所松江病院筋ジストロフィー病棟および重症心身障害児施設に入所中の精神薄弱を伴う筋ジストロフィー症患者ならびに自宅待期中の筋ジストロフィー患者のうち精神薄弱を伴う症例8例を対象とする。対照として精薄のない筋ジストロフィー各型についても分析を行なう。なお剖検例については、関連病院の症例を対象とする。

(研究方法) 1) 血中および尿中ならびに髄液中のアミノ酸パターンを、アミノ酸負荷前後において検討する。2) 血清および髄液中の各種酵素活性値の比較と、アイソザイムの検討。3) 運動負荷前後の血中乳酸および焦性ブドウ酸の定量。4) 剖検脳および筋組織について脂質および脂酸構成の分析(薄層クロマトおよびガスクロストグラフィー)



## § 筋の代謝調節の病態変化に関する研究

国立療養所兵庫中央病院

高橋 桂一・牛窪 滋樹・習田 敬一

(研究目的) これまで筋ジストロフィーおよび神経筋疾患の骨格筋および心筋のアイソザイムの検索およびステロイドホルモン負荷時の血清酵素の変動などより筋酵素蛋白の質的量的変化とその調節を検討してきた。今後、筋の代謝調節、特にスクレオチドによる代謝調節の病態変化を示標として筋ジストロフィーの本態を知ろうとするものである。

(研究方法) 現在<sup>32</sup>P-phosphoenolpyruvateの合成を行ないcyclic AMP、5'-AMP、ADPを測定する方法(高橋原案)を検討中である。Cyclic AMPの測定はいまのところprotein kinaseによる方法が最もすぐれていると考えられる。今後家兎筋よりprotein kinaseを精製しこれを用いる予定である。

(内容計画) 上記方法をもちいて各種病的状況における代謝調節の変動をみてみたい。

## § D M P の 酵 素 組 織 化 学 的 研 究

国立療養所西別府病院

三吉野 産治・埜 中 征 哉・三 根 一 乗・三 池 輝 久

(研究目的) D M P の 筋 に お け る 酵 素 組 織 化 学 的 追 求

(研究方法) 生検筋の新鮮凍結切片(クリオスタットが必要であるが)を用

いる。LDH、NADH、(Barka - Anderson法)、Phosphovylase (ヨード法)、Al-ph (Gomori法)、ATPase (WM法)、SDH (研究内容) 健康動物(マウス)の筋の酵素組織化学を手初めにDMPマウス(手に入れば)との比較検討を行ないたい。その上でのDMP患児生検筋についての検討を行なうと共に電顕レベルにおける酵素の局在、活性についての追求を行なう予定。

## §ジストロフィックマウス筋における Protein kinaseの活性度について

国立療養所西多賀病院

阿部英治・福井俊彦・八木皓一

(研究目的) protein kinaseは筋の収縮に関係しているといわれるが、本酵素の活性度と筋の萎縮度に相関しているかを調べる。

(研究方法) (A) 萎縮筋からprotein kinaseを単離し、正常筋の場合と比較する。(B) 正常筋又は萎縮筋からNucleusを単離し、試験管内で $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ -ATPとprotein kinaseおよびCyclic-AMPによる $^{32}\text{P}$ のとり込みを比較する。

(研究計画) マウスの後足から骨格筋をとりhomogenate後、15,000 G上清から硫酸70%までの折出する分画酵素を得る。これをDEAE-cellulose又はHydrory apotiteのcolumnを用いて精製したprotein kinaseを単離する。このとき、cyclic-AMPに対してprotein kinaseの依存性、非依存性の活性度の割合もしらべておく。一方、骨格筋からNucleusを単離し、protein kinaseを反応させ、Nucleo proteinに

対する  $^{32}\text{P}$  のとり込みの活性度をしらべる。

protein kinase の分析システムは histon  $100\mu\text{g}$ 、 $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ -ATP  $2.5\mu\text{moles}$ 、Phosphate - boffer (7.5)  $5\mu\text{moles}$ 、Mg - Acetate  $5\mu\text{moles}$ 、3'-5'-Cyclic AMP  $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 、Sample (Total Volume  $0.25\text{ml}$ ) である。

## § DMP マウスにおけるリノール酸過酸化物の代謝

国立療養所西多賀病院

福井俊彦・阿部英治・八木皓一

進行性筋ジストロフィー症を膜の病気と考えた時、血中へ大量の酵素が流出する原因の一つとして、膜の構成々分の一つのリピドに注目する必要がある。というのは、リピド、特に不飽和脂肪酸の酸化によって作られた過酸化物が、何らかの機転で正常の代謝能力以上に作られると、種々の酵素を失活させるおそれがあるからである。そこで我々はリピド、特にリノール酸の過酸化物 (LAHPO と略す) の代謝を調べてみることにした。

初めに組織のホモチネートを核画分、ミトコンドリア画分、上清画分に分け、それぞれについて LAHPO の分解能をみる。マウスから常法により腓腹筋のホモチネートを作り遠心により上記の3つの画分に分ける。LAHPO- $1$ - $^{14}\text{C}$  はオブライエンの方法によりリノール酸- $1$ - $^{14}\text{C}$  から作る。分解能は、分解産物を薄層クロマトグラフィーで分け、オートラジオグラフィーで濃度を測定し、全分解物に対する残りの LAHPO の量で判定する。反応液は、トリス緩衝液 (PH 7.8) を  $0.02\text{M}$ 、LAHPO- $1$ - $^{14}\text{C}$  を  $3.2 \times 10^{-4}\text{M}$ 、EDTA を  $0.02\text{M}$ 、組織画分を蛋白量にして  $1 \sim 3\text{mg/ml}$  含んでいる。一定時間反応

後、エーテルで抽出し、薄層クロマトで分け、上記の如く測定する。

## § D M P の 臨 床 酵 素 学 的 研 究

国立療養所長良病院

桑原英明・金田修幸・中島吉章・林弘太郎・古田富久

(研究目的) D M P 患者の臨床経過並びに運動負荷時における血清酵素の Isozyme pattern の変動を筋組織におけるそれとの関連において検討する。

(研究方法) 運動負荷時並びに治療前後等臨床経過における D M P 患者血清について L D H、C P K 活性の測定とその Isozyme pattern の分析を行なう。L D H Isozyme は Vander Helm、C P K は Vander Veen & Willebrando の方法に準じその分析法に検討を加える。

(研究内容) D M P において C P K、L D H 等酵素活性の上昇することはよく知られ、その Isozyme についても検討されている。

特に L D H Isozyme では相当研究が進んでいるがその pattern は骨格筋型よりもむしろ心筋型が増加し、病症度との関係はあまりはっきりしないとされている。

又 C P K Isozyme についても本疾患およびその病症度に特長的なものの報告はみられない。しかし、筋組織そのものの L D H Isozyme については、病理組織所見とある程度の相関があり、又運動負荷時(機能訓練)によってその pattern は比較的正常に保たれるとの報告もある。

私たちは、これらの点について血清ならびに罹患筋組織を用いて検討加えてみたいと思う。なお、ジストロフィーマウスを用いての同様実験も併せ行なう予定である。

## § DMPのアミノ酸代謝について

(尿中および血中アミノ酸分析)

国立療養所長良病院

金田 修幸・桑原 英明・中島 吉章・林 弘太郎・古田 富久

(研究目的) DMP におけるアミノ酸の動態を追求することにより、その病因、診断、治療の手がかりを求めたい。

(研究方法) 長良病院入院中の Duchenne type 30 数名の患児を対象に、主に日立 KLA-3B 形アミノ酸分析計を用いて分析する予定である。

(研究内容) ①健康人について、各年令男女の血中、尿中アミノ酸値の定量 ②DMP 患児について (i) 各 stage について尿中、血中アミノ酸値の定量 (ii) アミノ酸負荷時における尿中、血中アミノ酸値定量 (iii) 薬剤(主に Coenzyme Q) 投与における尿中、血中アミノ酸値定量 (iv) Biopsy による組織中のアミノ酸の定量

## § 筋の組織培養に関する研究

国立療養所八雲病院

菅野 誠

札幌医大小児科

篠田 実

筋の組織培養は未だ罹患筋等に於ては必ずしも成功していないが最近 Dobo-witz らによりその一部の成功が報ぜられている。

それらを使用する事により罹患筋および正常筋の細胞レベルにおいてその確立を恒久化し正常筋と罹患筋の比較、即生化学的形態学的な比較検討する事によりDMPの発生病理を解明しようとするものである。

## § 罹患筋および正常筋の組織化学的研究

国立療養所八雲病院

菅野 誠

札幌医大小児科

篠田 実

(研究目的) 組織化学的検査により筋疾患の罹患筋の分布を明らかにし、その発育過程を検討する事によりその病態を明らかにする。

(研究方法) 固定：液体空気又は液体窒素による固定それに必要なクリオスタット

染色：1) ゴムリ変法

2) フォスフォリラーゼ染色

3) コハク酸脱水素酵素染色

4) ATPase 染色

5) 乳酸脱水素酵素染色

6) CPK 染色

以上の染色により組織化学的に筋線維の分類を行ないその発生病理の解明に資する。

## § 進行性筋ジストロフィー症の

### Rehabilitation 体系確立に対する研究

国立療養所宇多野病院

城 鐵 男

京都大学ミオパテー研究グループ

深 瀬 宏

近年進行性筋ジストロフィー症に対する研究は多いが、その本体は未だ解明されておらず、その治療は対症療法に終始しているのが現状である。

私たちが昭和43年来各科協力のもと、京大myopathy 研究groupを作り、本症に対する研究を本格化し、症例も100例をこえている。これらの成果はすでに、①基礎的研究第一報として、生化学検査、微量放射能検査、Isoenzyme 検査などの研究を報告、更に②本症のレ線学的検討、③いわゆる先天型について(Duchenne 型との対比) ④高圧酸素療法について報告してきた。これらの研究は更に続行するとともに、これら基礎的研究をもとに、本症の進行阻止のためのRehabilitation体系を確立したいと考えている。勿論本症のRehabilitationについては極めて困難な点もあるが、変形予防、矯正筋力強化、運動機能の改善のための方策を考える必要がある。このため、①運動負荷時の酵素活性法の変動。CPK、LDH、Aldolase、Creatine などの変化。②運動負荷時の体内微量放射能の変動。 $^{40}\text{K}$ 、 $^{86}\text{RbCl}$  の変化。③酸素消費量の変化。④筋血流の変化。などの検討を行なう。勿論運動負荷は種々の条件のもとに行なう。⑤Brace、機械の開発⑥高圧酸素療法 その適応および治療期間の問題、諸検査などの施行にて本症のRehabilitation 体系確立をはかる。

(発表文献)

1. 深瀬宏ほか：進行性筋ジストロフィー症の基礎的研究(第一報)、日本臨牀、28、2310、昭45、
2. 深瀬宏ほか：進行性筋ジストロフィー症に対するレ線学的検討、中部整災

誌、13、464、昭和45、

3. 広谷速人ほか：筋ジストロフィー症に対する高圧酸素療法（予報）、医学のあゆみ、70、65、昭和44、

4. 深瀬宏ほか：進行性筋ジストロフィー症の先天型について — 特にDuchenne型との対比 —、第43回日本整形外科学会総会発表。

§ 1) DMP患者心電図所見の経年的変化

2) DMP患者死亡例の剖検所見、特に心筋病変と心電図所見変化との対比

3) 対照としての健康児童の心電図所見の推移調査

国立療養所刀根山病院

三木勝治・香川 務・谷 淳吉・小川 彌栄

1) DMP患者心電図所見の経年的変化に関しては、昨年度より研究調査に着手しており、集計成績の一部を発表して来たが、今後更に他施設との共同調査を進め例数を充分増やした上で、本邦に於ける代表的資料として報告したい。

現在迄の研究調査によって、心電図上の特異的所見は次第に集約されつゝあり、長期間に亘ってDMP症の経過即ち病勢の進展を監視する上に最も有用且つ適切な所見として心電図上に現れるものとして右室優勢所見であることが判明した。之を代表するパラメーターとして胸部V<sub>1</sub>誘導におけるR波高の絶対値或いはS波との比を示す値が最も客観性があるものと考えられる。

なお、ベクトル心電図所見についても今後連続調査を進め上述の心電図所見と対比することによって一層成績の確実性をはかりたい。

2) 剖検所見特に心筋病変と心電図所見推移との対比についても今後可能な



限り死亡例の全例について資料を蓄積したい。

## § Breathing Exercise の進行性筋ジストロフィー患者 の心肺機能に及ぼす影響

国立埼玉療養所

井上 満 村上 慶郎 鈴木 貞夫

(研究目的) 進行性筋ジストロフィー症による心肺機能の異常はよく知られている。これらに対するRehabilitationとしてのBreathing Exerciseは従来本邦では余り行なわれていない。私共は今回PMD患者の心肺機能に及ぼすBreathing exerciseの効果について検討を進めたい。

(研究方法) 埼療に入所中のPMD患者のForced vital capacity, Forced expiratory flow, maximal voluntary ventilation, peak expiratory flow rate, ECGなどを測定、測定後実験群には、1. Positive pressure breathing (Bennet pressure breathing などを使用)、2. Deep breathing exercise, 3. Forced expiratory exercise (ハーモニカ, 風船のふくらまし, ローソクの吹き消しなどのゲーム)などを6ヶ月間行なう。又、Control groupとして日常生活のみのPMD患者をいづれも6ヶ月後に心肺機能を測定、障害段階分類、年齢などとの相関をも検討する。

## § 進行性筋ジストロフィーのCarrier の心肺機能の研究

国立埼玉療養所

井上 満 村上 慶郎 渡辺 友敏 吉村 正也

(研究目的) 進行性筋ジストロフィー症 ( Duchenne型 ) の Carrier の血清 C P K 値の上昇、筋生検組織の異常については多くの報告がみられているが、Carrier の心肺機能については殆んどなされていない。そこで私共は、Carrier の心肺機能を測定し、その異常の有無を検討し、もって Genetic Counselling の一助としたい。

(研究方法) Carrier の心機能として E C G , 肺機能としては Spirography , 動脈 gas 分圧を測定し、異常の有無を、更に血清 C P K をも測定し、これとの相関をみる。

## § 筋ジストロフィー症患者の生検筋の組織化学的検索

国立埼玉療養所

村上 慶郎      © 吉村 正也

(研究目的) 所謂、筋ジストロフィー症で入所している患者の診療の確定 (種々の rare mgopathy との鑑別など)

(研究方法) 埼玉に入所している種々の type の PMD , 特に診療不確定の患者について筋生検を行ない、以下の組織化学的検索を行なう。

1. Myofibrillär adenosine triphosphate (ATP-ase)
2. Phosphoglase
3. Saccinic dehydrogenase (SDH,-ase)

又、生検筋は Periodic Shiff (PAS) 染色も行なう。

## § 筋ジストロフィー症の心肺機能に関する研究

国立療養所兵庫中央病院

宮下博夫 永田匡之 牛窪滋樹  
高橋桂一 習田敬一 松尾凡平

(研究目的) 筋ジストロフィーの死因は心機能不全、呼吸麻痺、感染症に大別されるであろう。筋ジストロフィー特有の病態は前二者に代表される。我々は各症例の検討を通じ、その病態を報告して来た。今後はこれを発展させ、特に心肺機能不全を予め推測することにより機能訓練、生活一般をコントロールし、ひいては筋ジストロフィー患者の生命延長を意図するものである。

(研究方法) 患者のEKG, apex cardiography, 心臓カテーテル、心筋バイオプシー、肺機能検査、酵素学的検査を行なう。

内容概要

上記方法により患者の血行動態、肺機能の病態進展過程をしらべる。兄弟例を数組入院させているのでこれらの検討より病態予測の可能性も検討する。蘇生術も含めた末期患者の治療法についても検討したい。

## § シンチカメラを用いEDMPの心機能の研究

国立療養所長良病院

完山茂樹

(研究方法) シンチカメラを用い、コリメーターを第二斜位にて左前胸部におく。RIとしては、<sup>99m</sup>Tc-albumin を用い肘静脈より注入する。

(研究内容) DMPは高率にECGにて異常所見を認めるが、心機能についての研究はほとんどなく不明の点が多い。シンチカメラにて下記の点を知りうる。

- (1) : 心拍出量
- (2) : 循環時間
- (3) : 一回拍出量
- (4) : 全末梢抵抗
- (5) : 駆出率

等を知りうる。これにて心機能の程度を知りうる事が可能であり、DMPの進行程度、ECGとの相関、予后、心症状に対する治療等の重要な指標の一つになるものと考ええる。

## § 進行性筋ジストロフィー症における

### 循環動態に関する研究

国立徳島療養所

徳島大学小児科筋ジ研究班

進行性筋ジストロフィー症においては、四肢骨格筋のみならず、心筋にもかなりの頻度で変化がみられ、心不全が死因となることも多い。かゝる見地から私共は本症の循環動態を以下の方法で把握し、本症の機能訓練、社会復帰への一助となることを期待する。

#### (研究方法)

対象 : 徳島地方 重症進行性筋ジストロフィー症 50余例

方法 :

1. 進行性筋ジストロフィー症における心電図所見  
 ー経過年数、機能的重症度を考慮しながら検討するー
2. 進行性筋ジストロフィー症における心カテーター所見  
 ー数例を選び循環動態を把握するー
3. 進行性筋ジストロフィー症における負荷心電図  
 ーテレメーター、増幅P波etcー
4. 保因者の心電図所見（負荷心電図を含む）

## § D M P における E C G の研究

国立療養所西別府病院

三吉野産治    埜中征哉    三根一乗    三池輝久

### （研究目的）

- ① 入浴その他運動が心臓に与える影響と最適運動量を発見すること。
- ② 障害度の進展をE C G的所見を加えて観察していく。
- ③ 心筋予備能力推定と予後の判定。末期患者の早期発見に努め、最良の管理を行なうため。

（研究方法） E C G測定    脈波計

テレメーター    心尖拍動測定器を用いる

（研究内容） 我々は数年来（3～6年）E C Gの経年的変化を観察して来た。今後はどういう形かで運動負荷を与え、そのE C G的变化を観察していく（テレメーターを用いたい）と共に脈波、心尖拍動等を同時に関連づけて入浴その他日常運動量等D M P管理上の基本線を求めていきたい。

## § D.M.P.の肺機能について

国立療養所 原病院

生 富 和 夫      富 樫    孝      安 沢 清 文      升 田 慶 三  
小 出 俊 江      中 田 雄 二      河 野 七 郎

(研究目的)

- 1) P M Dの病型別、障害度別の肺機能及びその経年的変化について
- 2) P M Dにおける補助呼吸筋の筋電図変化について

(研究方法)

- 1) Vitaler, Respirometerを使用して、VC, FVC, FEV<sub>1.0</sub>等を測定し、予測値に対する%を算出し検討する。
- 2) 表面電極を用いて、補助呼吸筋の筋電図を、平静呼吸、肺活量、強制呼吸時に描記し検討する。

## § D.M.P.における循環呼吸機能の検討

国立療養所鈴鹿病院

河 野 慶 三      武 上 俊 彦

感染症に対する抗生剤治療の進展に伴ない、Duchenne型D.M.P.の死因の大部分は心不全で占められるようになってきた。これは心筋自体の変性の結果であり、最終的にはさげられないことであるとも考えられるが、患児の生命を少しでも延長させる意味で、心不全の早期診断と治療が必須であることを痛感している。しかし、今までのところ、潜在性の心不全を確実に診断できる方法はない。

そこで、今回1つの試みとして、指尖容積脈波計を利用して、潜在性の心不全状態をとらえることができるかどうかを検討することにした。その方法として、運動負荷、薬物に対する反応の2点をみたいと考えている。同時に、血液ガス分析、呼気ガス分析を行ない呼吸機能もあわせて検討する予定である。

心不全状態の的確な診断は、機能訓練、入浴時間の程度を決定する上でも非常に重要なことであり、早い時期に一定の基準ができることがのぞましく、その基礎資料を得るために、このような研究が行なわなければならないと考えられる。

### § D.M.P.の脳波について

国立療養所 原病院

木村進匡 富樫 孝 安沢清文 小出俊江  
生富和夫 升田慶三 中田雄二 河野七郎

(研究目的) 進行性筋ジストロフィー症において中枢神経障害の存することとは、われわれのこれまでの脳波学的研究(一般脳波、視覚誘発電位)や心理学的研究(知能検査、友達関係テストなど)で明らかとなっている。今後は、機能障害を明らかにするべく要素的に追及し、進行性筋ジストロフィー症の病因解明への一助とする。

(研究方法) 本年度の計画は、並通脳波を脳波計で記録し、その年令的变化に注目するとともに、体性感覚誘発電位を記録して解析する。体性感覚誘発電位は、頭頂部より誘導し、脳波計で増巾し、医用小型電子計算機(ATAC-201, 日本光電)で平均加算をしてもとめる。尺骨神経または腓骨神経より刺激装置による短形波で刺激する。もとめた波形を分析し、刺激よりの潜時電



位差により検討する。

対象としては、国立療養所原病院に入院中の進行性筋ジストロフィー症の患者、他の疾患の患者を予定している。

(参考文献) 進行性筋ジストロフィー症の脳波的研究について

—視覚性誘発電位の変化—

第25回国立病院療養所総合医学会 昭45

河野七郎ほか(国立療養所原病院)

## § 筋ジストロフィー症の運動パターンの

### ポリグラフィー的解析

国立療養所松江病院 加藤典子

鳥取大学脳神経小児科 小野和郎 落合靖男

(研究目的) 若年者の筋ジストロフィー症の軀幹筋、四肢筋、頸筋などの安静時及び運動時の筋収縮の状態を同時に分析し、正常対照や各種の脳障害児の筋収縮時の状態と比較することにより、運動練習や拘縮予防の実際面に役立てることを目的とする。

対象: 先天型、仮性肥大型及び肢帯型の筋ジストロフィー症と、神経原性の筋力低下を示す症例を対象とし、運動機能正常の小児と比較する。

(研究方法) 血清酵素、針筋電図などにより、病型と診断を確定し、同時に、ADL、筋力テスト、関節可動域を検査する。

脳波記録計により、背、頸、腹、四肢近位および遠位筋に10ないし12個の円板電極を接着し、臥位、坐位、立位、歩行時などの筋の電氣的活動を同時に記録し、筋収縮の持続と振巾の測定により、活動の部位別の状態を把握する。

§ 機能障害進展過程の解析  
(筋力及び筋内圧変化と筋電図との関連について)

国立岩木療養所

森山武雄 伊勢紀久

(研究目的) DMPにおける筋力低下は主として徒手筋力テスト、握力等によって測定され、筋自体の機能変化を記録する方法は未だ開発されていない。筋内圧変化を測定する装置の開発と筋力、筋内圧、筋電図等の関連につき調査し、機能障害進展解明の手がかりを得たい。

§ 筋ジストロフィーの自律神経学的研究

国立療養所下志津病院 高宮将子

東京女子医大第二病院内科

渡辺晴雄 高橋 功 菊池 洋

(研究目的) 筋ジストロフィー症における自律神経およびその支配器官の機能に関する研究は少い。一方本症患者の臨床症状および生命の転帰をかえりみるに自律神経ならびにその反射機序が関与していることを思わせるものも多い。この状況を解明すべく自律神経学的に筋ジストロフィー症に接近を試みた。

(研究方法) 指標として前腕動脈血圧(非観血的測定)、血流、心電図、指尖脈波、腸雑音を連続的に記録しつつ、諸種自律神経作用薬を投与してその反応を検討した。血流はThermocoaple法により、平板素子にて皮膚血流を針型素子にて筋血流を同時に測定した。

(研究内容) 今日までに行なった研究結果は総括すると次の如くである。血圧および腓腹筋ならびに下腿部皮膚の血流変化を同時に持続的に測定しつつ塩化メタコリン  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、塩酸エピネフリン  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を筋注してその反応を検討した。メタコリンでは皮膚血流は大きく増加するにもかかわらず筋血流はレベルも低く反応も小さかった。なおこの量では血圧には著明な変化はなかった。またエピネフリンでは大巾な血圧上昇をみるものが多いが(アドレナリンテスト陽性)、筋血流の反応はやはり少なかった。

一方血圧上昇にもかかわらず脈拍数は増加せず、著明な不整脈があり、心電図的にも上室性不整脈、房室ブロック、期外収縮など多彩であった。

今後はこのような検討に関する症例を積み重ねるとともに、これに腸雑音の検査を加え、また Isoprotelenol, Propranolol などを用いて Aduenergic  $\beta$ -mechanism の検討、ならびに Atropine Pilocarpine に対する反応なども検討し、多角的に筋ジストロフィー症の自律神経機能の解明を行ないたいと考えている。

第24回自律神経学会(渡辺, 高橋, 菊池)にて第一報を行なった。

## § D. M. P. 剖検例の形態学的研究

国立療養所西多賀病院

無江昭子

DMPにおける筋萎縮の発生機転を追求する手がかりとして、本症 Duchenne 型の 11 剖検例について、筋及び諸臓器を病理形態学的に検索した。

骨格筋の病変の程度には、一定の傾向がみられた。即ち、萎縮の最も強いのは、手・足を除く四肢・肢帯の筋、次いでかなり強いのは腹壁・背部の筋、次

いで肋間筋、比較的軽いのは頭部・前頸部・横隔膜、最も病変の軽いのは頂部手指及び足部の筋、それに舌筋・食道の横紋筋であった。一般に強い粗大な力を出す筋程萎縮の程度が強い傾向がみられた。

心筋では症例により差がかなりあるが、全例に不規則な筋線維萎縮・結合織化があり、左右両心室の病変部位を検索比較した結果、左室の外側壁心尖寄に最も強い傾向がみられ、また病変は外膜 $\frac{1}{2}$ に明らかに強く認められた。

DMPでは、平滑筋や神経系、その他の臓器組織に特別な病変をみとめないといわれているが、消化管における平滑筋層は萎縮性でうすく、筋線維に空胞化が目立ち、粘膜下層に結合織増殖がみられる。大腸のPseudomelanoseが多数例にみられる。又、半数例に脳浮腫を認めた。肺における気管支動脈の肥厚が目立つなど、今後詳細な検討を要する所見が数多い。

DMPの剖検例は少なく、全身筋肉の系統的検索や諸臓器の形態学的変化についての報告はあまりない。未検索剖検例を加えると15例という貴重な材料があるので、今後神経系統、内分泌臓器なども詳しく形態学的検索を続けたい。

## § D.M.P.の病理組織学的研究

国立療養所 原病院

升田 慶三      富樫    孝      安沢 清文      小出 俊江  
生 富 和 夫      中 田 雄 二      河 野 七 郎

(研究目的) D.M.P. 剖検例及び筋生検による病理学的研究

(研究方法) 当院にはこれ迄病理学的研究設備がないため剖検例はなく、筋生検は標本作製等他施設に依頼していたが、今般広第2病理の協力によりその設備及びその指導を得ることが出来るので、新たに、D.M.P. について一

般病理組織学的、神経病理学的、組織化学的、電顕的研究を行なり。

(研究内容)

- 1) 現在剖検例は1名のみであるが、今後症例を積み重ねる。
- 2) 当院で現在行なわれている臨床研究である心肺機能及び脳波的研究に対し、病理面での協力。
- 3) 現在未だ開始していないが、筋生検による多角的且経時的変化の追求。

§ D.M.P.の病態生理学的研究

国立療養所再春荘 竹下英毅

1. EMGと筋の組織学的検索

(研究目的) EMGにより筋の興奮性(ひいては収縮性)と組織との間の相関関係につき、検索中である。また、組織学的検索としては電子顕微鏡による筋収縮部、構造部特にミトコンドリア、筋小胞体、核、細胞膜を、又、組織化学的に諸種染色を行ない、その形態異常とその動物成因につき検索中である。

2. Coenzyme Q の効果について

既に発表済み(昭和46年10月30日, DMP協同研究班打ち合わせ会にて)だが、その後も症例数を増やしその効果の有無や効果の理由について検索予定している。

3. DMPの心肺機能について

DMP患者、約50名につき、ECG、肺機能を行なった。その結果につき分析、整理中である。

4. DMPの各病期におけるLDH: SozymIの変動につき調査中である。

## § D.M.P. および類縁疾患の電子顕微鏡的研究

国立療養所 西別府病院

埜中 征哉      三吉野産治      三根 一乗      三池 輝久

(研究目的) ① Myopathy, Neuropathy の筋組織崩壊過程の相違、Mitochondria, Golgi 体、その他の変化等がどの病期にどの様な差異を示すかの追求

(研究方法) イ) Muscle biopsy → オスミウム酸固定 → 酢酸鉛 → 燻蒸  
ロ) 電顕写真撮影

(研究内容)

- ① 先づ、Myopathy で小児科領域における Werdnig-Hoffman 氏病についてすでに電顕的検索を行ない発表した。
- ② Congenital PMD については現在実験中であり、45年の日本小児神経学会に一部を報告した。
- ③ 上記の研究成績をもとに、DMP 各型および各病期における筋組織の変化について比較検討をおこなう。

## § D.M.P. 患児の咬合障害に関する研究

国立療養所 西別府病院

三吉野産治      三根 一乗      三池 輝久  
中原リツ子      吉松須美子他

(研究目的) 咬合障害の種類と分布については、すでに班として協同研究

をおこない報告したが、咬合障害にともなう構音障害、咀嚼障害について多数例につき調査研究したり、開口度についても多数例につき進行の度合をみる。

(研究方法)

- ① 構音障害の種類、頻度等については、田口、笹沼「言語障害児の選別検査法」を用いる。
- ② 咀嚼障害は、たくあん若しくは、ビーナッツを用い、咀嚼障害のテストをおこなう。
- ③ 開口度は、本年の測定記録から一年後の同一症例につき比較検討したい。

(研究内容)

- イ) 構音障害は、上記テスト用紙を用いて、どの部分の障害が多いか、障害はどのように克服されているかを多数例につき検討する。
- ロ) 咀嚼テストにより、咀嚼障害がどの程度にみられるかを知りたい。
- ハ) 開口度も同一症例について多数例につきその程度、障害度、経過年数、病型などによる比較検討をおこないたい。

## § D.M.P.患者の運動療法について

国立療養所 鈴鹿病院 中根 邦雄

(研究目的) 血清C P K 酵素の運動による変動を示標にして各障害度 ( stage ) による訓練プログラムを作製する。すなわち運動により血清C P K 活性値は上昇し、休養によりその値は運動前までに回復する。この回復に要する時間が24時間以上になる訓練はDMPではC P K が筋細胞膜よりleak すると言う説から考慮して得策ではない。

そこでC P K が上昇しても次の日までに運動前の値にもどる様な訓練プログ

ラムを確立する必要がある。また、C P K 値上昇の機構についても家兎による実験にて究明する。

(研究方法) D.M.P. Duchenne 型患者の血清 C P K 値を運動前および運動後に経時的に測定する。この C P K の変動と運動量および障害度による関係をしらべる。また家兎に電気刺激による運動負荷を行ない C P K 値の変動をしらべ、C P K 値上昇の機構について追究する。

### § 正常人および筋ジストロフィー患者における筋緊張性 振動反射の研究

国立療養所 鈴鹿病院 八 束 満 雄

筋ジストロフィー患者は筋だけでなく、神経も障害されている事が多い。筋緊張性振動反射は、筋紡錘を含めたアー系の障害について何らかの示唆を与えるものと思われるため、上記研究を行なっている。又、神経筋接合部の研究も付随的に行なっている。

### § 筋ジストロフィーの電気生理学的検索と対応する 組織学的検索 M波反復誘発筋電図法による終板機能と対応する 終板の組織学的検討を中心として

国立療養所 鈴鹿病院 武 上 俊 彦 向 山 昌 邦



筋ジストロフィーにて、M波反復誘発筋電図法にて、終板の機能を調べて見ると、電位漸減現象を含む種々の変化が観察される。種々の変化を示す症例において、テンシロンを含む種々の薬剤が終板機能にどのように作用したかを上記の方法で観察する予定である。

次に薬剤に対する反応を含めた種々の反応に対して、筋ジストロフィーの障害度を加味した上で、反応様式（パターン）の分類を試み、その各分類の代表的数症例にて、終板の組織学的検索を試み、電気生理学的所見と組織学的所見との間に対応関係が有るかどうかについて検討を加えてみたい。

上記終板の検索に加えるに、H波反復誘発筋電図法によって、背髄前角細胞の機能を観察し、剖検例にて前角細胞の組織学的検索も試みる予定である。