

⑤3

厚生省 神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究

昭和53年度研究成果報告書

班長 祖父江逸郎

昭和54年3月

目 次

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究..... 1	
総括的報告	祖父江 逸 郎
プロジェクトまとめ	
Duchenne 型筋ジストロフィー症の疫学および遺伝..... 10	
椿 忠 雄	
国立療養所南九州病院	乗 松 克 政
近藤喜代太郎	
進行性筋ジストロフィー症の機能障害の評価法および機能障害度分類法..... 15	
東京女子医科大学小児科学教室	
福 山 幸 夫	
名古屋大学医学部第一内科学教室	
高 柳 哲 也	
生検骨格筋の同一ブロックから組織学的および組織化学的観察を行う方法の検討..... 20	
徳島大学医学部第一病理	桧 沢 一 夫 ・ 篠 田 実 ・ 河 野 七 郎
小清水 忠 夫 ・ 向 山 昌 邦 ・ 高 柳 哲 也	
林 活 次	
進行性筋ジストロフィー症における呼吸不全の臨床的研究..... 23	
東北大学医学部	板 原 克 哉
国立療養所川棚病院	松 尾 宗 祐
国立岩木療養所	武 部 幸 侃
国立療養所西多賀病院	山 田 満
国立療養所下志津病院	原 田 健 治
国立療養所箱根病院	村 上 慶 郎
国立療養所兵庫中央病院	新 光 毅
国立療養所松江病院	中 島 敏 夫
国立療養所西別府病院	三 吉 野 産 治
国立療養所赤坂病院	小 林 卓 朗
国立療養所再春荘	岡 元 宏
国立療養所松江病院	北 野 正 二 郎
国立療養所南九州病院	中 島 洋 明
筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析—従来の知見と今後の問題点—..... 29	
鹿児島大学第三内科	井 形 昭 弘

国立療養所西別府病院 三吉野 産 治

ワーキングテーマのまとめ

筋ジストロフィー症剖検例の検討—剖検例の登録についての検討— 35

徳島大学医学部第一病理 松 沢 一 夫 ・ 林 活 次

国立療養所西多賀病院 湊 治 郎

疫学・実態 35

鹿児島県下5地区における進行性筋萎縮症全域調査 37

国立療養所南九州病院 乗 松 克 政 ・ 中 島 洋 明 ・ 谷 口 博 康

金 久 禎 秀

鹿児島大学医学部第3内科 中 川 正 法 ・ 今 隈 満 ・ 福 永 秀 敏

納 光 弘

1. 徳島療養所における筋ジストロフィー症患者の実態 41

2. 四国四県における筋萎縮症患者の疫学的調査（主として行政面での現状把握について
の調査）

国立徳島療養所 宮 内 充 男 ・ 今 井 幸 三 ・ 日 下 香 苗

金 沢 孝 治

大阪府下における在宅患児（者）の実態調査

国立療養所刀根山病院 谷 淳 吉 ・ 香 川 務 ・ 白 神 潔

広島県を中心とする中国地方における筋ジストロフィー症の疫学的研究 45

広島大学医学部 鬼 頭 昭 三 ・ 糸 賀 叡 子 ・ 山 村 安 弘

岸 田 健 伸 ・ 神 谷 研 二

遺伝・分類 51

Duchenne型遺伝と病像との関連 51

国立療養所西多賀病院 湊 治 郎 ・ 山 田 満

PMD（L-Gtpe と FSHtype）の型別単一性に関する検討 55

名古屋大学医学部第一内科

高 柳 哲 也 ・ 水 野 恵 介 ・ 祖 父 江 逸 郎

飯 田 光 男 ・ 高 橋 昭 ・ 向 山 昌 邦

室 賀 辰 夫 ・ 松 岡 幸 彦 ・ 加 藤 寿 雄

真 野 行 生 ・ 三 橋 勝 博 ・ 山 本 紘 子

河 野 慶 三 ・ 村 上 信 之 ・ 杉 村 公 也

若 山 吉 弘 ・ 向 井 栄 一 郎 ・ 小 林 秀 樹

榊 原 敏 正 ・ 平 山 幹 生 ・ 小 長 谷 正 明

祖 父 江 元

機能障害・経過	61
進行性筋ジストロフィー症における脊柱変形	61
国立療養所刀根山病院 堀 三津夫	
国立療養所刀根山病院整形外科	
膳 棟 造 ・ 奥 田 勲	
筋ジストロフィーの脊柱変形に関する研究	62
徳島大学整形外科 松 家 豊	
国立徳島療養所 片 岡 正 春	
PMD (D型) 脊柱変形と諸因子との関連性	65
国立療養所医王病院 松 本 勇 ・ 葛 葉 晋	
筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究	69
徳島大学整形外科 松 家 豊	
国立徳島療養所 片 岡 正 春	
徳島大学理学療法部 小 松 忠 雄	
筋萎縮症の手動制御について	72
国立療養所箱根病院 村 上 慶 郎 ・ 稲 永 光 幸	
Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能・立位能について	77
国立神経センター 真 野 行 生 ・ 豊 島 英 徳 ・ 向 山 昌 邦	
安 藤 一 也	
国立鈴鹿病院 河 野 慶 三	
国立長良病院 桑 原 英 明	
名古屋市大理療部 野々垣 嘉 男	
名古屋大学第一内科 祖父江 逸 郎	
PMD (Duchenne) の経過からみたADLと障害度	83
名古屋大学医学部第一内科	
高 柳 哲 也 ・ 祖父江 逸 郎 ・ 飯 田 光 男	
高 橋 昭 ・ 向 山 昌 邦 ・ 室 賀 辰 夫	
松 岡 幸 彦 ・ 加 藤 寿 雄 ・ 真 野 行 生	
三 橋 勝 博 ・ 山 本 紘 子 ・ 河 野 慶 三	
村 上 信 之 ・ 杉 村 公 也 ・ 若 山 吉 弘	
水 野 恵 介 ・ 向 井 栄 一 郎 ・ 小 林 秀 樹	
榊 原 敏 正 ・ 平 山 幹 生 ・ 小 長 谷 正 明	
神父江 元	
名古屋市立大学理学療法部 野々垣 嘉 男	

咀嚼機能	88
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	88
国立岩木療養所	森山武雄・石川富士郎・亀谷哲也 三浦廣行・田中誠・伊藤修 中野廣一・八木實・酒井百重 久保活身・新山龍治・清野幸男 近野茂安・菅原美樹
進行性筋ジストロフィー症患者の顎顔面形態に関する累年の観察	92
国立岩木療養所	森山武雄・石川富士郎・亀谷哲也 三浦廣行・田中誠・伊藤修 中野廣一・八木實・酒井百重 久保活身・新山龍治・清野幸男 近野茂安・菅原美樹
神経筋促通法を利用した進行性筋ジストロフィー症患者(者)の咀嚼機能改善に関する研究 1. 顎口腔系における神経筋促通法について	97
国立療養所原病院	和田正士・生富和夫・小出俊江 平木康彦・小出滋江・升田慶三
広島大学歯学部歳科補綴学第二講座	川添和幸・小林誠・浜田泰三 山田早苗
神経筋促通法を利用した進行性筋ジストロフィー症患者(児)の咀嚼機能改善に関する研究 2. 顎口腔系における神経筋促通法の効果判定について	102
国立療養所原病院	和田正士・生富和夫・小出俊江 平木康彦・小出滋江・升田慶三
広島大学歯学部歯科補綴学第二講座	小林誠・川添和幸・浜田泰三 山田早苗
心 肺 1.	108
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症と神経原性筋萎縮症の心機図所見における差異について(第1報)	108
国立療養所東埼玉病院	井上満・田村武司・石原伝幸 半谷満太郎・今泉順吉
進行性筋ジストロフィー症の心機能及び心時相の検討	111

愛媛大学医学部整形外科	野島元雄	
愛媛大学小児科	吉田哲也・松田博・宮崎正章	
	武内克郎	
筋強直性ジストロフィー症の心電図異常について……………		117
弘前大学第3内科	松永宗雄・馬場恒春・成田祥耕	
	武部和夫	
弘前大学第1内科	百川健	
筋ジストロフィー症患者における心機能—心電図所見を中心として—……………		121
東北大学脳疾患研究施設脳神経内科		
	板原克哉・秋山巖	
仙台市立病院内科	伊藤明一	
体表面心臓電位図による筋ジストロフィー症の心電図、ベクトル心電図異常の発現機序の 解明……………		126
名古屋大学医学的第一内科		
	祖父江逸郎・林博史・上松治儀	
	石川富久・和田正敏・渡辺佳彦	
	安井昭二	
名古屋大学病院中央検査部	外畑巖	
国立療養所鈴鹿病院	谷村英彦	
進行性筋ジストロフィー症のベクトル心電図の検討—非観血的心機能指標との対比—…		133
徳島大学医学部小児科	宮尾益英・植田秀信・湯浅安人	
	中津忠則・大野秀夫・中野修身	
	幸地佑	
心 肺 2……………		137
心電図及び心エコー図によるジストロフィー心の研究 第1報 心電図による研究……………		137
国立療養所西多賀病院	湊治郎・大波勇	
東北大学医学部附属病院放射線医学教室		
	高橋恒夫	
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における循環器系病態の核医学的検討……………		141
名古屋大学医学部第一内科		
	祖父江逸郎・安井昭二・外畑巖	
	渡辺佳彦・山内一信・二村良博	
	横田充弘・石部義孝・稲垣春夫	
国立療養所鈴鹿病院	深津要・谷村英彦	

国立名古屋病院	河合直樹	
筋ジストロフィー症の心肺機能障害について —死亡年令よりみたCPK・体重の推移—		148
国立療養所原病院	和田正士・平木康彦・佐々木千恵子 升田慶三・生富和夫・小出俊江	
広大第一内科	桑原宗男・松下弘・鈴川睦男	
筋ジストロフィー症に於ける「胸腔内圧等の変動に関連する処肺機能」の研究（第一報）		
肺活量計の創案		153
国立療養所下志津病院	飯田政雄・原田健司	
東京女子医大第二病院	高宮将子・渡辺晴雄	
東京大学附属病院第三内科	金子二郎	
Duchenne型筋ジストロフィー末期患者の心不全治療の実態		156
国立療養所鈴鹿病院	深津要・河野慶三	
病態（自律機能、内分泌）		160
進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能 —一定量の自律神経機能検査法による—		160
国立療養所南九州病院	乗松克政・中島洋明・谷口博康 金久禎秀	
鹿児島大学医学部第3内科	今隈満・福永秀敏	
鹿児島大学霧島分院	田中信行	
筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究 —各種負荷試験成績—		165
弘前大学第三内科	松永宗雄・成田祥耕・木村健一 小林正資・貴田岡正史・中園誠 武部和夫	
進行性筋ジストロフィー症の細胞性免疫に関する研究		172
国立療養所長良病院	古田富久・田口徹彦・桑原英明 杉本公行	
筋ジストロフィー症の筋血流測定法		174
国立療養所東埼玉病院	井上満・石原伝幸・田村武司	
慶応大学神経内科	田中耕太郎	
筋電図		177
表面電極を使用した定量的筋電図によるPMD患児の経過観察（第2報）		177
国立療養所東埼玉病院	井上満・田村武司・石原伝幸	
筋ジストロフィー症における末梢神経伝導速度 —Collision Methodによる検討—		180

国立療養所東埼玉病院	井上 満・石原伝幸・田村武司 半谷満太郎・今泉順吉	
筋疾患におけるEKGへの筋電図混入所見の差異について—神経原性か筋原性かの鑑別への応用—		182
国立療養所東埼玉病院	井上 満・田村武司・石原伝幸 半谷満太郎	
脳神経障害		185
筋ジ症の脳神経学的研究		185
国立療養所兵庫中央病院	新光 毅・雨森良幸・幸地芳朗 高尾 尚	
Duchenne型DMPにおける中枢神経病変		187
東京大学医学部病理	村上 俊一	
国立療養所下志津病院	飯田 政雄	
女性筋ジストロフィー症のCT所見		193
国立新潟療養所	江川三二・文田明仙・高沢直之	
血液・血球異常		197
筋ジストロフィー症における血中フィブリノーゲンの代謝		197
国立療養所南九州病院	乗松克政・中島洋明	
鹿児島大学第三内科	今隈 満・丸山征郎	
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究		201
国立療養所刀根山病院	谷 淳吉	
大阪大学薬学部	岩田平太郎・馬場明道・山上 悟	
筋ジストロフィー症赤血球膜の研究		203
国立赤坂療養所	藤井舜輔・小林卓郎	
九州工大、保健管理センター	馬渡志郎	
九州大学、健康科学センター	伴規須 英輝	
筋ジストロフィー症の赤血球膜表面の観察		205
国立療養所宇多野病院	西谷 裕	
京都大学医学部小児科	吉岡三恵子	
筋ジストロフィー症の赤血球機能に関する研究		207
国立療養所松江病院	中島敏夫・加藤典子	
島大脳神経小児科	吉野邦夫	
DMP患児における血清免疫グロブリン(IgC、IgA、IgM、IgE)のレベルについて		210
国立赤江療養所	林 栄治・北野正二郎・鬼塚 子	

先天型筋ジストロフィー症	214
CTスキャンでの広汎な大脳白質低吸収域と非典型的な筋生検所見を呈した先天型筋ジストロフィー症(福山型)類似の2同胞例	214
東京女子医科大学小児科 福山幸夫・森秀生・大沢真木子 原田淳子・鈴木陽子・平山義人	
福山型筋ジストロフィー症の言語障害について	219
国立療養所箱根病院 村上慶郎・三宅孝子	
失天型筋ジストロフィー症(福山型)における血清ウイルス抗体価	225
東京女子医大小児科 福山幸夫・小川加代子・大沢真木子 鈴木陽子・平山義人	
国立予防衛生研究所 緒方隆幸・米山悦子・大谷明	
失天型筋ジストロフィー症児の病態生理学的研究(II)	
一精神機能・脳波・CTscan像との関連について一	230
国立療養所再春荘 小清水忠夫・岡元宏・山村善教	
失天型筋ジストロフィー症の中樞神経系障害について	232
国立療養所宇多野病院 西谷裕・板垣泰子	
大阪市立大学 坂本吉正	
京都大学附属病院 吉岡三恵子	
失天型筋ジストロフィー症の一部検例	235
国立療養所八雲病院 篠田実・城守・舘延忠 吉村英敦・永岡正人・安中俊平	
旭川医科大学第1病理 佐藤利宏・藤田昌宏	
失天型筋ジストロフィー症の病理組織学的研究	238
国立療養所下志津病院 飯田政雄・原田健司	
国立療養所東京病院 栗崎博司	
東京大学神経内科 鎌倉恵子	
病理組織(筋病変)	243
Duchenne型PMD保因者骨格筋の病理組織学的研究	243
国立武蔵療養所神経センター	
向山昌邦・真野行生・安藤一也	
国立療養所鈴鹿病院 河野慶三	
名古屋大学第一内科 祖父江逸郎	
骨格筋の針生検法の臨床応用に関する検討(第2報)	247
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	

東京女子医科大学小児科学教室

鈴木 陽子 ・ 平山 義人 ・ 大沢 真木子
原田 淳子 ・ 小川 加代子

DMP患者骨格筋の電顕像とMyosin ATPaseの電顕組織化学—実験的神経原性萎縮筋との対比—…………… 254

徳島大学医学部第一病理 松沢 一夫 ・ 伊井 邦雄

神経筋疾患における運動終板の形態学的変化およびAcetylcholine receptorの局在について—光顕的電顕的検討—…………… 261

国立療養所川棚病院 中沢 良夫

国立療養所川棚病院神経内科

迫 龍二 ・ 森 一毅

長崎大学第1内科 辻畑 光宏

Myotonic dystrophyの生検筋における組織学的所見について…………… 266

国立療養所八雲病院 篠田 実 ・ 城 守 ・ 館 延忠

吉村 英敦 ・ 永岡 正人 ・ 安中 俊平

旭川医大第一病理 藤田 昌宏

筋強直症の組織化学的、電顕的研究…………… 272

新潟大学脳研究所神経内科

椿 忠雄 ・ 福原 信義 ・ 熊本 俊秀

湯 浅龍彦

malignant hyperpyrexiaの生検筋の形態学的研究…………… 277

広島大学第3内科 鬼頭 昭三 ・ 岸田 健伸 ・ 糸賀 叡子

山村 安弘 ・ 神谷 研二

広島大学麻酔科 盛生 倫夫 ・ 大谷 美奈子 ・ 弓削 孟文

病理組織(剖検)…………… 284

DMPの病理学的研究 心病変と心機能、臨床所見との関連…………… 284

国立療養所原病院 和田 正士 ・ 升田 慶三 ・ 平木 康彦

佐々木 千恵子 ・ 生富 和夫 ・ 小出 俊江

伊関 勝彦

国立療養所広大第3内科 山村 安弘

国立療養所広大第1内科 吉田 正男

広島県衛研 海佐 裕幸

Duchenne型筋ジストロフィー症の刺激伝導系の病理組織学的研究…………… 290

徳島大学医学部第一病理学教室

松沢一夫・野村日出夫

Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の心臓病変に関する研究 一心電図所見との
対比— 294

国立武蔵療養所神経センター

向山昌邦・安藤一也・真野行生
横山基子

国立療養所鈴鹿病院 深津要・河野慶三・谷村英彦

名古屋大学第一内科 祖父江逸郎

愛知医科大学中検 林活次

進行性筋ジストロフィーにおける肺の組織学的検索 298

愛知医科大学附属病院中検

林活次・杉浦浩・花之内基夫

治療 300

進行性筋ジストロフィー症への「腓エキス」の効果 300

国立療養所川棚病院 中沢良夫・森一毅・迫龍二
渋谷統寿

ミオトニアの薬物治療の試み 304

国立赤坂療養所 藤井舜輔・細川晋一・小林卓郎
九州大学神経内科 伊規州英輝

実験的研究 307

20-25 Diazacholesterol による筋障害 307

鹿児島大学医学部第三内科

井形昭弘・川平稔・福永秀敏
四元美晴

実験的脱神経筋とVitamin E欠乏rat - における運動終板の形態学的変化および

Acetylcholine veceptor の局在について - 光顕的電顕的観察 - 311

国立療養所川棚病院 中沢良夫

国立療養所川棚病院神経内科

森一毅

長崎大学第1内科 辻畑光宏

筋ジストロフィー症における生体膜の生化学的研究 316

国立療養所刀根山病院 谷淳吉・藤原正晴・野田庸二郎
大阪市立大学医学部刀根山結核研究所

楠瀬恵美 楠瀬正道

正常及びDMP発症マウス由来筋芽細胞の剖養について.....	319
国立療養所西多賀病院 湊 治郎・中川原 寛一	
ヒトおよびラット筋剖養細胞における筋特異酵素に関する研究.....	320
弘前大学医学部三内 松 永 宗 雄	
弘前大学医学部生化二 佐 藤 清 美・今井 房子・畑山 一郎	
佐 藤 剛	
鶴胚筋細胞におけるアセチルコリンリセプターの合成.....	325
国立療養所下志津病院 飯 田 政 雄・齊 藤 篤	
千葉大医学部解剖学第一講座	
熱 海 佐保子・嶋 田 裕	
筋の発生分化過程における筋組織の胎肪代謝系酵素の異常(特にDuchenne 型進行性筋 ジストロフィー症の血清アデニレートキナーゼアイソザイムについて).....	329
愛媛大学医学部整形外科 野 島 元 雄	
愛媛大学医学部生化学第2 奥 田 拓 道・永 井 克 也	
浜 田 稔・渡 辺 孟	
筋の発生過程における変化 -特に筋ジストロフィーチキンにおける横細管系について-	
.....	336
熊本大学第一内科 徳 臣 晴比古・上 野 洋・植 川 和 利	
安 藤 正 幸・出 田 透	
経 過.....	344
昭和53年度研究班組織一覧.....	345

総 括 報 告

プロジェクト (1,2,3,4,5) のまとめ

ワーキングテーマのまとめ

総 括 報 告

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究

班 長 祖 父 江 逸 郎

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究を推進する本研究班ではまず研究の目標を設定し、その方向に向ってより効果的に成果をあげるよう研究の方向づけを行った。

その結果、5つのプロジェクト研究と、1つのワーキングテーマを設定すると共に、それぞれのチームを編成した。このようなチーム研究を推進すると共に、本研究班の研究目的に応じた有益な分担研究は各班員において実施することにした。このような体制によりできるだけ班員の有機的連けいを保ちながら研究を進めるようにした。分担研究、プロジェクト研究、ワーキングテーマについて、それぞれ今年度に得られた成果の概略を以下にまとめた。

I 分 担 研 究

本研究班の目的にそって各班員はそれぞれ研究課題を分担し、その成果を報告したが、そのテーマは71の多きに達した。そのうちわけは疫学、実態調査4、遺伝 病型分類2、機能障害、経過7、咀嚼やく機能4、心肺機能11、自律神経障害、内分泌異常4、筋生理3、中枢神経異常3、血液、血球異常5、先天性筋ジストロフィー症7、生検筋の筋病変7、剖検例の心肺病変4、治療2、実験的研究8、であった。次にこれらの各項目毎に成果の概要をまとめた。

1. 疫学の実態調査

今年度は各地区の筋ジストロフィー症（PMD）の実態を明らかにするため、鹿児島、徳島四国、広島、大阪地区における疫学調査結果が報告された。全域調査の行われた鹿児島地区で有病率の特に高い地区があり、離島では高率であることが確められた（乗松ら）。

四国地区では、行政面からの調査結果が示され登録されている筋萎縮症患者の大半がPMDであるとされた（宮内ら）。大阪府下の在宅患児の調査から親子を分離させることに伴う不安のため入所ができない患児が約1/2存在することが明らかにされた（谷ら）。広島を中心とした中国地方におけるPMDの分布が検討された（鬼頭ら）。

各地区で断面的な実態が明らかにされたが、さらに木目細かな立場から調査を行い、総合的に把握する必要があり、今後に残された課題も多い。

2. 遺伝、病型分類

筋ジストロフィー症の遺伝については、本研究班では別にプロジェクトを組み共同研究が行われている。湊らが報告した分担研究課題では遺伝と病像との関連がとりあげられ、carrier を軸にして、発現したDuchenne 型患者の種々の形質比較、兄弟例での比較などから遺伝の濃厚さが病像の発現に深い関連があることが指摘された。PMDの中でF S HとL G type の病型について種々の立場から比較検討が行われた（高柳ら）。経過に伴うC P K値の変動はF S Hでは10年以上では高値を示すものはほとんどみられなかったが、L Gでは15年以後でも軽度亢進を示す例がみられた。F S Hは長年にわたり進行は停止性であったがL Gでは進行性であり、また経過に伴う分析からL Gは単一型ではなく、少なくとも2群が含まれていることが示された。

3. 機能障害、経過

PMD-Dの機能障害のうち、脊柱変形の問題が分析された。脊柱変形の進行にも症例により急速のもの、緩徐なものがあり、急速なものでは程度も強く、早く歩行不能に陥ることが示され、これらに対応する予防対策の必要性が強調された（松家ら）。脊柱変形の高度なもの程肺機能障害も高度であり、利き手と側弯の凸方向との関連性が指摘された（松本ら）。PMDの上肢機能の分析はリハビリテーションの立場からも重要である。松家らは上肢の動作分析を行うため、3次元運動測定装置を開発し、予備テストによる成績を示し、またADLにおける諸筋の活動と関与の仕方を筋電図的に解析した。上肢機能を分析するため tracking 動作の解析にもとづいて手動制御の特徴をとらえる検討が行われた（村上ら）。強直性筋ジストロフィー症ではPMDやKugelberg - Welander 病にくらべゲインが小さく、低周波領域で特にそれがみられるという特徴的な結果が得られている。PMD-Dでは歩行能や立位能が極めて重要である。PMDの歩行足跡の検索で重心が前方にあり、下肢の内旋位をとるものが多いことが明らかにされた（真野ら）。PMDでは static な状態では正常とそれ程変わらないが、外乱刺戟を加えたdynamic な状態では重心動揺や歩行パターンで正常との差が明らかにみられた（真野ら）。ADLと障害度の比較検討はこれまでも種々の検討がなされてきているが、高柳らは190例のPMDを対象に年齢推移によるADLと障害度の関係を検討し、ADLは7-10才で1年毎に約10%、12-16才で4.1%の低下がみられ、障害度は7-11才で1年毎に0.75度、12-16才で0.5度の低下がみられることを明らかにした。C P K、体重の経年による推移についてはこれまでも種々検討されているが、和田らは死亡年令との関連でこれらの値の推移を調査し興味ある結果を得ている。

4. 咀嚼機能

四肢、躯幹筋と同様にPMDでは咬筋の機能障害も日常生活の上から重要である。今回は

PMDの咀嚼機能について種々の立場から検討された。森山らは筋電図による累年の調査によりPMDでは咀嚼筋の機能低下が発現することを明らかにし、このことが顎、顔面の骨形態の変化に影響していることを推察している。咀嚼機能を改善するのに、咬筋筋腹に振動刺激(周波数110 Hz、持続5分)を与え緊張性振動反射を利用することが有効であることを示した(和田ら)。効果の評価については咀嚼値、voltage/tension curve ; silent period および jaw-jerk 反射出現までの潜時などを指標として行われた(和田ら)。

5. 心肺機能

心肺機能の異常はPMDのリハビリテーションの立場や治療の面からも重要な課題であり注目されている。したがって本研究班でもこの問題はプロジェクトテーマの一つとしてとりあげ全体の共通課題として詳細な検討を進めることになっているが、分担研究としてとりあげられた成果も多く、ここではそれらをまとめることにした。PMDの心電図異常所見は約85%にみられるが、経過年数や障害度との間には有意な相関はみられなかった(湊ら)。

Werdnig-Hoffman 病(W-H)とPMD-Dにおける心電図所見が比較されたが、PMD-DではW-HにくらべPEPc、PEP/ETは増加していることが判明した(井上ら)。心機能を評価する指標についての検討は重要であるが、近年この方面の研究が進展しているので、非観血的方法による多くの指標をとり入れることによりかなり正確に心機能の障害程度を把握しうることが明確にされた(野島ら)。松永ら、板原らは筋強直性ジストロフィー症の心筋内伝導異常について心電図およびHis束心電図所見により検討した。最近体表面心臓電位図が開発され、臨床応用が行われているが、PMDに応用し従来から行われている心電図、ベクトル心電図で得られない情報を拾い上げPMDの心臓電気現象の異常の解明に役立った(祖父江ら)。宮尾らはPMDの心機能についてベクトル心電図による検討を行っているが、T環の変化には心筋の変性以外にも胸郭の扁平化が何らかの影響を及ぼしている可能性があるとした。Thallium-201による心筋シンチグラフィによる摂取率低下部位は大体剖検でみられた病変部位、分布とよく符合していた(祖父江ら)。PMDの肺機能の測定と評価は临床上重要な問題であるが、飯田らは正確な肺活量を測定するため、種々の条件をそなえた肺活量計を創案したが、これにより障害度8度で全面介助を要する患者でも肺活量の測定が可能になった。心不全の治療はPMDでは絶対必要なことで、延命につながる重要課題である。死亡例11例について心不全治療の実態が調査され、示された(河野)。急性心不全の予防と適切な治療の必要性が強調された。

6. 自律機能障害、内分泌異常

PMDでは自律神経障害が存在することはこれまでも指摘されているが、系統的に行われた研究は少ない。乗松らが調べた成績では、PMD-D、K-Wにおいて β -sensitivity の

亢進、 β -secretion の低下、すなわち denervation hypersensitivity に近似する所見が得られており、 β 交感神経節後線維の障害のあることが確められた。Xe 法により PMD の筋血流量が測定されたが、従来いわれていたよりも高値がみられた。年齢や障害度との間には相関はみられなかった（井上ら）。PMD 患者の免疫能は興味ある課題であるが、これまでにそれ程多くの成果が得られていない。古田らは細胞免疫についてリンパ球の subpopulation を調査しヒッジ血球ロゼット陽性細胞の低値、補体結合性リンパ球の高値を認めた。筋強直性筋ジストロフィー症では種々の内分泌異常のあることが古くから指摘されている。アルギニン刺戟に対する GH、IRI の分泌動態の異常は患者以外の家系内健常者にもみられ、また筋萎縮の程度や罹患期間とは無関係で、これらの障害は一次性障害の可能性が考えられるが、これに対し TRH に対する TSH 反応性は経年的に変化を示し一次的障害とは考えにくいことが指摘された（松永ら）。また LH、FSH は LHRH に対して良好な反応を示し下垂体予備能の低下はなく、したがって筋強直性ジストロフィー症にみられる性腺機能障害は原発性であることが示唆された。

7. 筋生理

筋力低下の経過を観察するのにどの筋が最も適しているかを決めておくことは評価の点で重要である。井上らは種々の部位の筋について検討した結果三角筋がこの目的に適しているとした。井上らはさらに心電図に混入する筋電図を分析することにより筋原性筋萎縮症か神経原性筋萎縮症かの鑑別が可能であるとした。後者では前者にくらべ高振幅的な混入がみられる。PMD の尺骨神経について最大伝導速度の測定結果が井上らにより報告されたが、PMD では正常者にくらべやや低下していた。最小伝導速度では有意に低下していた。このことから PMD でも神経幹の機能異常が存在することが示唆された。

8. 中枢神経異常

PMD ではどの程度の中枢神経病変が認められるかということも病態の一つとして重要な問題であり、今年も種々の立場からこの課題について検討が加えられた。新光らは PMD 30 例について脳波による検討をしているが、安静覚醒時脳波、抑制期脳波、過呼吸刺戟時脳波いづれも正常範囲内であるが、光刺戟では広い範囲で同期するものを 32% に認め、一例では境界領域の異常波出現を認めた。若年女性の PMD の CT 像について検討した結果、著明な萎縮、脳室拡大を示すもの、軽度の脳室拡大を示すもの、正常のものなど様々であるが、非定型例では CT 像が鑑別診断の助けになることが強調された（江川ら）。PMD-D16 例の剖検脳の病変がまとめられた（飯田、村上）。これらの症例では生前 IQ の低下や脳波異常がみられたものが少なくないが、剖検脳の組織学的検索で皮質分子層内の異所性有髄線維が比較的高頻度に見られた。延髄下オリブ核の著明なグリオオーゼが多数例に見られたが、興味があると考えられる。

脳病変は一般に軽度なもので、PMDとどれだけ本質的な関連があるかどうかについてはさらに今後の検索が必要であるとされた。

9. 血液、血球異常

PMD患者の血液学的検索も最近活発に行われ、興味ある成果が報告されているが、今年本研究班でもこの方向に関するいくつかの研究が行われた。血中のフィブリノーゲン代謝が検討されたが、PMD-Dの多くの症例ではFDPの上昇、plasmin 活性の亢進、フィブリノーゲンの低下、Ⅱ因子活性の低下などがみられ、巨大分子量のフィブリノーゲンが認められた(乗松ら)。臨床的には血栓症やDICはみられなかった。赤血球機能については、膜異常に関し種々の成果があげられた(藤井ら、西谷ら、中島ら)。赤血球膜のシアル酸、hexose, acetylcholinesterase などは control にくらべ差異はみられなかった(藤井ら)。フリーズフラクチュア法で膜内顆粒の分布が調べられたが、EF面で control にくらべ顆粒数の減少がみられた(西谷ら)。赤血球の fragility について中島らは coil planet centrifuge 法を用い種々の条件下で測定したが、正常対照との間に有意差を認めなかった。

10. 先天性筋ジストロフィー症

先天性筋ジストロフィー症(CMD)はPMDとの対比において検討され、その特徴が浮き彫りにされているが、本研究班でも病態についての検討がなされた。福山らはCMDに類似しているが、CPK値、顔面筋の罹患程度、特異なCT像、筋生検像などの点で異なる特異な症例を報告した。PMD-D、CMDの言語障害を比較検討した結果、レベルの差はあるが、両者とも発達のおくれ、咬合異常の存在、舌背、舌尖突出調音などの異常調音などが共通のものとして認められた(村上ら)。PMD-D、CMDのCT像の比較で、脳室拡大のみられる程度はPMD-Dに低く、また軽度であり、両型いづれにも大脳白質のX線透過性亢進はみられなかった(小清水ら)。西谷らもCT像を調べたが、CMD10例中9例に皮質萎縮、脳室拡大などの異常がみられ、2例には白質の低吸収減を認めた。PMD-Dでも24例中15例(62%)に何らかのCT異常を認めたが、CMDにくらべ軽度であった。脳波異常はCMD10例中9例に、PMD-Dでは24例中6例(25%)にみられた。PMD-Dでも経過と共にCT像で脳室拡大脳萎縮がみられ、脳波異常も高度になった例がみられた。CMD患児および母親について各種血清ウイルス抗体価が調査されたが、胎内感染を裏付けるようなデータは得られなかった(福山ら)。CMDの剖検例で小多回脳 micropolygria が大脳前頭部、頭頂前部、側頭部、小脳山山頂部などに強くみられ、組織学的には大脳の層構造が失われていた(篠田ら)。飯田らはCMDの2剖検例で脳幹部の形成異常を認めたが、それは橋、延髄部の錐体路の走行異常と、橋核の形成異常で、胎児4ヶ月頃の出来事が原因であろうと推定している。

11. 生検筋の筋病変

PMDの筋生検は診断、病態の把握にとって重要なもので、筋生検による組織学的所見については種々の立場から詳細な検討が行われているが、本研究班でもいくつかの成果が報告された。福山らは日本トラベノール社製の biopsy needle を使用し、針による生検法を検討した。この方法では検体量が少ないため処理操作がむづかしく、筋線維直径のヒストグラム作成などには不適當であるが、開放生検にくらべ、手技が簡単で、患者に対する肉体的、心理的、経済的負担が少なく、合併症も少ないなど多くの利点をもっていることが強調された。PMD保因者8例についての筋生検所見が報告された(向山ら)。患者とほぼ同じ性質の筋病変がみられたが、程度は軽度であった。血清C P K値の高値や遺伝形式から判定された definite carrier ほど著明であるという傾向はみられなかった。電顕による検索では光顕で変化のみられない時期からすでに小脳体の拡張、筋原線維束のほぐれ、限局性のZ帯の streaming などが初期変化としてみられた(桧沢ら)。CMDとPMD-Dでは壊死性変化はCMDにより強く、肢帯型ではより少なかった。PMDと脱神経萎縮の筋生検像への比較では、障害程度や質的な内容でも差がみられた。myosin ATPase 活性は著しい変性筋線維においてもそれら断片に一致して活性が認められた(桧沢ら)。中沢らは種々の筋萎縮性疾患について Ach-receptor の局在をしらべ、ALSの神経筋終板では活性の低下はみられなかったとしている。筋強直性ジストロフィー症の筋生検所見では、乳児型の場合 type I、IIともに萎縮は著明でなく、成人型11例では type I 線維の萎縮5例、type I および II 線維の萎縮4例、type II 線維の萎縮2例に認めた(篠田ら)。椿らの筋強直性ジストロフィー症筋生検所見では type I 線維の萎縮と type II 線維の肥大するものが多く、CMD、PMD-Dにくらべ secondary synaptic cleft の数が有意に多くみられた。鬼頭らは悪性高熱症の4症例について筋生検所見をまとめ、この疾患では本来筋に形態的異常のあることを確認した。電顕観察によって得られた筋内膜構造物はCa代謝異常の観点からも注目すべきものであるとしている。

12. 剖検例の心、肺病変

剖検例での心、および肺の病変はこれまでも報告されているが、臨床所見との対比をしながら、病変の特徴、などがまとめられた。和田らは剖検12例を対象に心病変を検討しているが線維化、瘢痕病巣は全例にみられ左室後側壁に最も高度に認めた。心筋でも骨格筋と同様の病変がみられたが、限局性に心筋線維脱落のみが残存し虚脱に陥っているのが注目された。向山らもPMD剖検15例を検討し、和田らの所見とほぼ同じ結果を得ている。さらに病変の局在と生前の心電図所見から想定される心病変の分布はほぼ一致していることを認めた。桧沢らはPMD-D13例の剖検例の心における刺戟伝導系を検索した。脂肪が房室結節周辺にみられ特殊心筋内にも入り込んでいるのがみられた。線維化についても特殊心筋内に入り込んでいる例がみられた。左右脚、Purkinje fibers については13例中8例に変性線維化がみられた。林らは

13例のPMD-Dの剖検例の肺病変を検討した。肺の変化は急性循環不全に伴う肺うつ血および出血がみられたが、慢性の無気肺、肺胞壁の線維化、肺胞上皮の立方状の化生などはみられず、臨床検査でみられる拘束性の換気障害は肺実質の障害によるものでなく、呼吸筋の障害および胸郭の変形に由来するものと考えられた。

13. 治療

PMDの適切な治療法を開発することは最も望まれているところであるが、現在までのところ特に際立った成果はみられていない。本研究班でもこの問題は重要な課題としてとりあげ、分担研究が行われている。腓エクスに関してはこれまでも種々の検討がなされてきた。中沢らは41例のPMDについて、強弱の腓エキスを3年6カ月使用したA、B₂群に分けて効果を検討したが、CPK、LDH、GOT、GPTではB群の推移差がA群にくらべ高値の傾向であったが、有意ではなかった。全体として運動機能と平行してCPK、LDH、GOT、GPTなどは徐々に低下した。筋強直性ジストロフィー症では細胞膜透過性の異常が示唆されているので、膜のstabilizerとしての作用をもっているtaurineが本症に使用された(藤井ら)。taurineは15g/日から始め6.0gまで増量し経口時に1カ月使用されたが、明らかな効果はみられなかった。

14. 実験的研究

本研究班においても臨床例を対象とした研究以外に種々の観点からの実験的研究がなされ、みるべき成果があげられた。

脱コレステロール剤によるミオトニア現象出現の機序を知るために20~25days cholesterolをラットに投与する実験が行われ、ミオトニアと共にCPKの上昇が認められ、組織学的にも筋に異常が認められた(井形ら)。中沢らは脱神経後の変化を観察し経時的におこる神経終板の形態的变化、ChE活性の時期的な変化、Ach-Rの変化を追究した。Ach-Rは神経切断による影響は軽微で筋萎縮が著明となる30日後でもその活性は十分保たれていた。70日後には低下していた。急性脱神経の条件でみられたこれらの変化はヒトにみられる運動ニューロン疾患にみられる変化とはかなり異っていた。ビタミンE欠乏ラットでは白筋より赤筋に著明な変化がみられたが、神経終板の変化は軽度でありterminal axonの障害はみられなかった。この変化はPMDでの神経終板の変化と類似していた。湊らは正常およびPMD発症マウス由来の筋芽細胞の培養を行い筋線維までの過程を観察したが、ほとんど形態的な差異を見なかった。松永らはヒト筋疾患患者からの筋培養細胞の形態的分化に対し、グリコーゲンホスホリラーゼ(Ph)、クレアチンキナーゼ(CK)、アルドラーゼ(ALD)、ピルビン酸キナーゼ(PK)などの筋特異的酵素活性が低いことをみているが、今回ラット胎児筋のmyoblastからmyotubeに分化する過程でPh、CKの酵素について胎児型から筋型への変化を確認した。

これらの酵素のアイソザイムパターンの変化は生化学的分化の指標となり得るとした。飯田らは鶏胚筋細胞の培養を行いながら Ach-R の合成を追跡し、細胞内のゴルジ装置を経て細胞表面に運ばれることが推定される所見を報告した。野島らは PMD-D 血清中にアデニレートキナーゼ活性の増加を認め、さらに肝型アイソザイムの存在を確認した。また PMD-D 血清酵素の基質に対する K_m 値は正常のその 2 倍高いことも明らかにした。PMD の筋における横細管系の異常が注目されているが、徳臣らはジストロフィーチキンの胸筋、後広背筋、前広背筋の Tsystem を発達から変性に至るまでの過程を検討した。Tsystem の変化は筋原線維 Z 帯などの変化が出現する以前より認められた。

Ⅱ プロジェクト研究

本研究班では研究の総合的目的をより効果的に推進するために 5 つのプロジェクト研究を設定し、プロジェクトチームにより共同的に研究を進めることにしている。プロジェクト研究のテーマおよびプロジェクトリーダーは下記のものである。

- 1) 筋ジストロフィー症の疫学的研究 (椿忠雄、乗松克政)
- 2) 筋ジストロフィー症患者における機能障害の進展過程に関する研究 (福山幸夫、高柳哲也)
- 3) 筋ジストロフィー症の病理組織学的研究 (桧沢一夫)
- 4) 筋ジストロフィー症の心肺機能に関する研究 (板原克哉)
- 5) 筋ジストロフィー症の臨床病態の解析 (井形昭弘、三吉野産治)

これらのプロジェクト研究については夫々さらに詳細な計画が立てられプロジェクトチームの中で、あるいはさらに多くの班員の参加を得て研究が進められることになっているが、本年度は時間的關係もあり、具体的な成果が十分に得られていないプロジェクトもあるが、さらに継続的に行われることになっている。筋ジストロフィー症の疫学的研究では、まず PMD-D 症例の疫学と遺伝学をとりあげ調査研究の企画、調整、実施の詳細な原案、その中で取り扱う課題として実態、臨床的問題、遺伝形式、女性の発症、保因者、疫学および集団遺伝学、遺伝相談などの項目をあげ、それぞれについて詳しい内容分析を行った。これらのことについて予備的調査を計画した。筋ジストロフィー症患者における機能障害の進展過程に関する研究では種々のことが問題とされるが今年度は機能障害の評価法、機能障害度の分類に関しこれまでの研究成果を展望した。筋力テストとしては徒手筋力検査法、機器による筋力測定などに分けて整理し、関節可動域テスト、日常生活動作テストなどについてもこれまでの方法をまとめてみた。

さらに機能障害度についても種々の方法が報告されているので、これらを比較検討した。PMD-D についてはこれまでもすでにすぐれた研究が行われており、かなり有用なものが作られているが、他の病型についてさらに検討を要することが述べられた。筋ジストロフィー症の病理組織学的研究でとりあげるべき諸問題が整理されているが、今年は組織学的観察方法の

改良に関する問題がとりあげられ成果をあげた。酵素組織化学を実施するにあたり、固定、包埋方法による影響などを検討した。筋ジストロフィー症の心肺機能に関する研究ではPMD-Dの呼吸不全に至る過程について経年的推移を多数例を材料にして追究した。このことをより詳細に分析的に検討するために、胸椎側弯、胸郭化、心胸部比、換気機能、血液ガス、心電図などの項目についてしらべた。筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析についての研究では、今年度はまず従来の成果をいくつかのカテゴリーに分けて整理分類した。そのまとめに応じて今後問題とすべき項目を整理し12項目をあげた。

Ⅱ ワーキングテーマ

ワーキングテーマとしては筋ジストロフィー症剖検例の検討をとりあげ、桧沢、林、湊班員が中心となり世話することになった。剖検例はいづれにしても貴重な材料であるので、十分活用しうるように配慮することが重要である。このような意味もありワーキングテーマとしてこの課題がとりあげられることになり、今年度はまずPMD剖検例の登録を企画しその方法を詳細に検討することになり、ある程度の試案を作成した。

プロジェクト 1.

Duchenne 型筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学

新潟大学脳研究所神経内科	椿 忠 雄
国立療養所南九州病院	乗 松 克 政
名古屋大学・医・第一内科	祖父江 逸 郎
鹿児島大学・医・第三内科	井 形 昭 弘
東京女子医大・小児科	福 山 幸 夫
国立療養所西別府病院	三吉野 産 治
国立療養所刀根山病院	谷 淳 吉
東北大学・脳研・神経内科	板 原 克 哉
熊本大学・医・第一内科	徳 臣 晴比古
広島大学・医・第三内科	鬼 頭 昭 三
愛媛大学・医・整形外科	野 島 元 雄
徳島大学・医・病理	桧 沢 一 夫
徳島大学・医・小児科	幸 地 佑
名古屋市立大学・医・病理	林 活 次
徳島大学・医・整形外科	松 家 豊
名古屋大学・医・第一内科	高 柳 哲 也
国立神経センター	向 山 昌 邦
国立神経センター	真 野 行 生
国立療養所八雲病院	篠 田 実
国立療養所岩木療養所	森 山 武 雄
国立療養所西多賀病院	湊 治 郎
国立療養所東埼玉病院	井 上 満
国立療養所下志津病院	飯 田 政 雄
国立療養所箱根病院	村 上 慶 郎
国立療養所新潟病院	江 川 三 二
国立療養所長良病院	古 田 富 久
国立療養所鈴鹿病院	深 津 要
国立療養所宇多野病院	西 谷 裕
国立療養所刀根山病院	堀 三津夫
国立療養所兵庫中央病院	新 光 毅
国立療養所松江病院	中 島 敏 夫

国立療養所原病院	河野七郎
国立徳島療養所	宮内光男
国立療養所川棚病院	中澤良夫
国立療養所再春荘	小清水忠夫
弘前大学・医・第三内科	松永宗雄
国立療養所医王病院	松本勇
国立療養所西奈良病院	岩田真朔
国立赤江療養所	林栄治
国立赤坂療養所	藤井爵輔

〔目 的〕

当研究グループは、プロジェクト研究Ⅰ、筋ジストロフィー症の疫学的研究に当る。このため、共同で解決すべき色々の大きな問題を負っている。この課題の一つとして、筋ジストロフィー症患者の大部分を占めるDuchenne型症例の疫学および遺伝学をとりあげる。患者の大きな悩みである遺伝の問題への対処を最終目的とするが、班員より提出された派生する諸問題も取り上げる。

〔方 法〕

当グループが目標に至る迄、各班員の間広い共同研究を行うことを計画し、次のような案を作成し、研究班会議に提案した。

1. 調査研究案の企画、調製、実施

本プロジェクトグループの構成員がチームをつくり、リーダーのもとに企画等の担当者をおき、プロジェクト研究から派生する個々の分担研究ごとに調査、分析、発表の担当者を定め、これらが協同してプロジェクト研究を円滑に推進する。

1. プロジェクト・チームの構成

リーダー（椿、乗松）

企画、調整、連絡などの担当者（近藤）

各分担課題の担当者（希望者をグループ内から募集）

2. 対象疾患、研究の範囲、分担課題の確定

臨床的にDuchenne型と診断できる症例に限定する。

3. 本プロジェクト研究における診断・判定基準の統一的設定

4. 調査票および調査手引き

研究に必要な情報の項目を確定し、それらをプレコード化選択肢とし、電算機による集

計ができるような調査票をつくる。また調査手順、判定基準などを収載した手引きをつくる。

5. 抽出枠の設定、重複の排除、資料のゆがみの評価と補正

6. 調査の実施

調査票等の配布、記入、回収、粗集計、分担課題ごとと詳細な集計、分析、考察、公表

2. 分担課題案

以下、分担課題の案をA～Gに分けて説明するが、それらは相互に関連しており、資料収集は一度行って、各課題ごとに必要な情報を分配して研究することが望ましい。

A 実 態

つぎのような問題があるが、本プロジェクトグループ以外の研究者がこれを対象とする場合、本グループの調査システムに入れることができる。

患者数、その国内分布などの基礎的数値

発病、診断確定、施設入所に至る過程の問題

入所後の問題

患者の社会経済的問題、など

B 臨床的問題

今回の資料で研究すべき臨床的問題を指す。患者の死亡率曲線、平均余命推定などがその例である。

C 遺伝形式

家族集積性の特徴によって遺伝形式を判定する。

1. 確認の問題（ π の暫定値 0.39）

2. 近親関係の同定

3. 形式遺伝学

表現動揺と浸透率、分離比

異種性、とくに単劣性型と伴性劣性型の分離

4. 各発病機序による患者の割合の推定

単劣性

伴性劣性 1) 祖先からの遺伝子による

2) 母の卵細胞突然変異による

5. その他、家系資料から得られる遺伝機構上の知見

D 女性の発症

表現型的に Duchenne 型と診断すべき女性例について種々の面を検討する。

1. 発症機序と、各機序による患者の割合、男子患者との数的関係

単劣性遺伝

- 伴性劣性遺伝
- 1) Lyon 原理によるか弱い発症
 - 2) 半接合になる場合
 - 3) ホモになる場合

2. 女性例の諸特徴

臨床症状、経過、重症度、CPK、CT像、染色体など

3. 女性例の剖検所見

4. その他、女性例に関する種々の問題

E 保因者

単劣性型では患者の両親が後向的に保因者と疑われるにすぎないが伴性劣性型の保因者には種々の問題がある。

1. 保因者の分類と疑いの動機

家系図からの分類 (Pearce ら、1964)

Definite、Probable、Possible、それらの相対頻度

疑いの動機とそれを有する人への接近

後向的 伴性劣性型の母

前向的 同上の女性近視、とくにまだ子のない姉妹

2. 保因者の検出

CPK等による検出率

国療施設での検査の実施状況 父母、姉妹、兄弟

3. 検出された保因者に対する対策

告知の可否、方法、時期など

遺伝相談 (別項)

F 疫学および集団遺伝学

1. 頻度

Duchenne 型患者の時点有病率—地域、趨勢変動

新生男児における伴性型の発生率 (暫定値 20×10^{-5})

我国における Duchenne 患者の推定数 (暫定値約 2000)

2. 突然変動

汰との平衡を仮定する Haldane の方法 (暫定値 7.6×10^{-5} /世代)

孤発例の母の CPK 値を利用する Cardner - Medwin の方法

3. 保因者

頻度の推定

前向的に検出される動機をもつ保因者の割合

男子中絶の保因者頻度への影響

G 遺伝相談

上記の分担課題の成果に基づき、Duchenne 型に対する遺伝相談システムをつくり筋ジス対策に取入れる。

1. 遺伝相談の場合

相談者 counsellor — 国療筋ジス施設担当者

対象者 client — 患者の近親、とくに母、姉妹

2. At risk registry

3. 主な問題

診断と遺伝形式の判定

保因女子の検出

近親者の発病確率 — 孤発例の扱い

結婚、出産に関する助言

男子胎児の選択的妊娠中絶の適応

心理的問題

4. 遺伝相談への患家及び患者団体の反応、患家へのパンフ製作、相談結果の追跡など

3. 昭和54年度の実施計画

班員会議の決定に基づき、プロジェクト・チームを構成し、妥当と思われるかたちで予備的調査に着手する。ひとつの方法として、例えば幹事施設で過去3年または5年分の症例を調べ、その結果の粗分析を行って、問題点を明らかにし、チーム内で討論した結果を各施設に報告し次年度以降の実施計画の参考にする。

プロジェクト 2.

筋ジストロフィー症患者における機能障害の進展過程に関する研究 —進行性筋ジストロフィー症の機能障害の評価法および機能障害度分類法—

東京女子医科大学小児科学教室

福山 幸夫

名古屋大学医学部第一内科学教室

高柳 哲也

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー症にはいくつかの臨床遺伝学的亜型が存在し、それぞれ特有の臨床像、臨床経過、遺伝関与が知られている。すなわち各亜型によって、罹患筋の分析、進行速度が異なっている。従って罹患様式、進展過程の解明は、筋ジストロフィー症各亜型の鑑別診断さらには病的過程の本質の究明に役立つことと思われる。また機能障害の客観的評価法が規準化されると、病型の鑑別診断、患者および保護者の生活設計、治療効果判定などに役立つ。今年度は、主として機能障害の評価法、あるいは機能障害度の分類に関する従来からの諸研究を展望、分析し、来年度以降の本研究班の活動方針の決定に資せんとした。

〔方 法〕

機能障害評価法、あるいは機能障害度分類に関する内外の文献を展望した。

〔結 果〕

筋ジストロフィー症における機能障害の評価法には、いくつかの方法がある。

1. 筋力テスト

a 徒手筋力検査法

重力・関節可動域および筋収縮を指標として、筋各個の収縮力をできる限り分離して評価するもので、評価の表現には、Louett らの normal、good、fair、poor、trace、totally、paralysed の6段階法、Lowman の0-9の数字による10段階法 Kendall のパーセント表示法などがあるが、実用的には関節の自動運動域を加味した Cleveland 方式の判別基準と表示法が適している(11段階)。

最近 Ziter らは、この Cleveland 方式に従い、左右の14対の骨格筋の筋力検査の合計得点によって、Duchenne 型筋ジストロフィー症の障害の進展過程を客観的に表現する方法を報告した(図1)。この方法は、上肢、躯幹、下肢の諸筋がほぼ同じ割合で評価対象となっている点で特異的であり、Duchenne 型以外の病型にもよく適合する

可能性がある。

b 機器による筋力測定

筋力測定のために作製された装置の報告は多い。筋ジストロフィー症のために野島らが考察したバネ秤筋力計もその一つであり、有用である。今後とも、より適切で簡便正確な筋力計の開発は続けられるべきであろう。

2. 関節可動域テスト

Duchenne 型や先天型では、病勢進展に伴ない、拘縮の傾向が著しく、歩行不能になると一層進展する。関節可動域テストは、適切なアラインメント確保のためにも重要である。

3. 日常生活動作（ADL）テスト

機能障害の総合的とらえ方としてADLテストがある。Buchwad らは身の回りの始末動作、身体移動動作、手指の動作を一般的ADLとよんだ。清原（1969）はDuchenne型に対するADLテストとして、床上動作（7項目）、身の回り動作（6項目）、立位移動動作（5項目）、起坐昇降動作（7項目）の計25項目、合計100点（各項0－4点）で評価し、これは厚生省筋ジストロフィー症研究班（山田班）で採用された。ただし、各項目間に一部重複があり、客観的評価がしにくい面があり、かつ病勢と不一致といった点で多少の問題があるとされている。とくに Duchenne 型にはよいが、他の病型には使えない点で今後の研究が望まれていた。

これに対して、野々垣らは、項目を基本的動作に絞り、客観性をもたせるため抽象的表現をさげ、時間内要素を含む項目については数値を用いるなどの工夫を加え、床上動作（5項目）、立位歩行（2項目）、起立、しゃがむ、階段昇降（4項目）、上肢動作（1項目）、計12項目、48点からなるADL評価法を名古屋市大、鈴鹿式として発表（1974）今回の班会議においての方式によって得た Duchenne 型 121 例の機能障害の経時的推移の分析結果を、詳細に報告した（1979）。

Duchenne 型以外の病型に対する評価法は、まだ開発がおくれている。その中で、野々垣らは、顔面肩甲上腕型、肢帯型の筋ジストロフィー症に対するADL評価法を考察した。これは、表1のように、移動5項目、床上動作3項目、上肢動作3項目、計11項目34点から成るものであるが、上半身の筋力評価がやや比重が軽いきらいがある。いずれにしる、これらの方式を多数の症例に適応し、Duchenne 型、顔面肩甲上腕型、肢帯型の各型のADLの経年的推移を、図2の如く明らかにした点は、高く評価される。

なお、図3は927例のDuchenne 型患児の独立歩行年齢分布であり（Demos による）、図4は、歩行以外の機能、筋萎縮、尖足などの身体所見も含めた全身的総合的身体所見の経過図（Bonsett による）であるが、このような観点からの機能障害の進展過程に関する研究が、今後なお望まれる所である。

図 1

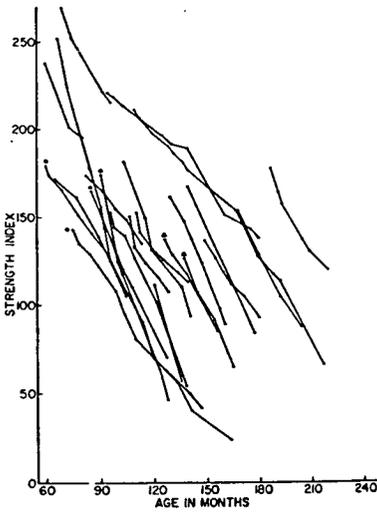


図 1 Duchenne 型筋ジストロフィー症における筋力評価。Ziter による筋力指数（正常 308）でみた患児 23 例における筋力下降の推移

図 2

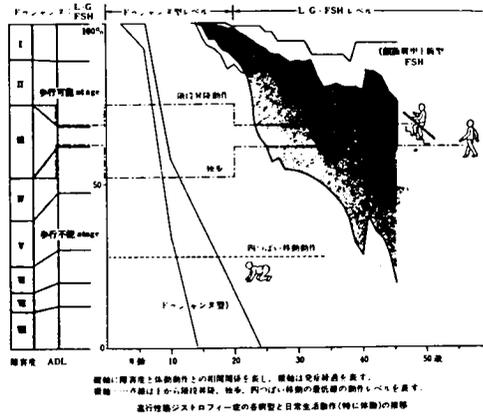


図 3

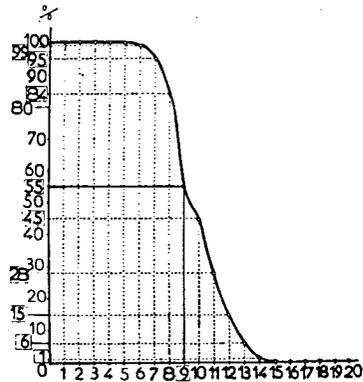


図 3 無治療の Duchenne 型筋ジストロフィー症 927 例の歩行可能年齢分布。横軸：年齢、縦軸：歩行可能者の割合(%)、Demos (1971) による。

図 4

	年齢(才)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
前駆筋肥大	陰性																
人胸筋の外形	正常																
強硬肌	陰性																
姿勢	直立																
歩行	正常																
足球部で	扁平																
その他	下関筋肥大																

Duchenne 型筋ジストロフィー症の自然歴における諸症状の経過。この図は、15ヵ月から17才にいたる43例（男子例）について、3-10年間観察記録した結果に基づいてつくられた (Bonet¹⁾ 1969)。

図 6

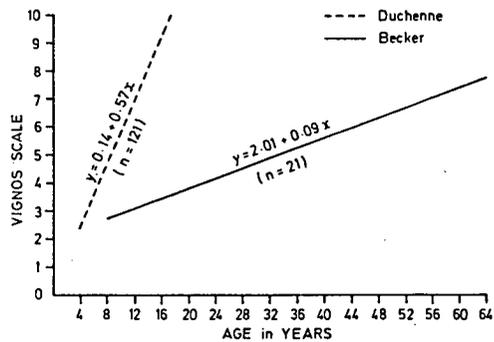
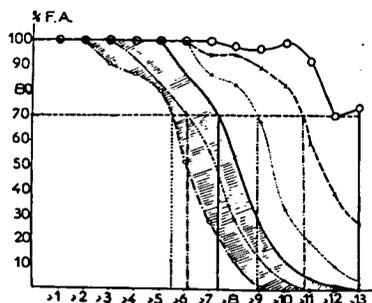


図5 治療の有無による機能障害度の変化、斜線部分は無治療の71例、斜線のない部分は治療を受けた65例の Duchenne 型筋ジストロフィー症。各群とも左端の線：床から起き上る、中間線：階段を昇る、右端の線：独立歩行。横軸：機能の可能な割合(%), Demos (1971) による。



2. 機能障害度分類

Duchenne 型に対する機能障害度分類法は、従来多く研究され、かつ実用化されているが、Swinyard 変法 (表2) は9段階、Vignos 式は10段階、Rusk - New York Univ 式は8段階、Zellweger 式は10段階といったように、方式により多少が相異がある。わが国においては、わが国の患者に適した方式を独自に工夫する必要がある。

また、上肢機能の障害の段階付けに対して、上田その他の試みがあり、また先天型に対する運動機能レベルの段階付けが、上田によってなされている。(表3)しかし、一般的にいて、Duchenne 型以外の病型に対する機能障害度分類法にはなお問題があり、とくにその分類法に従った多数症例の経過推移の分析は、まだほとんどなされていない。

表1 進行性筋ジストロフィー症・進行性筋萎縮症
—Facio - Scapulo Humeral Type —
Limb - Girdle Type -
A. D. L. Evaluation (名市大式)

		動作項目	4 点	3 点	2 点	1 点	0 点
1	移動動作	歩 行	正常	動揺歩行	杖歩行	歩行器歩行	不能
2		昇る	-	正 常	少し手すり使用	手すり使用でなんとか	不能
3		降る	-	正 常	少し手すり使用	手すり使用でなんとか	不能
4		立ち上る	-	正 常	登攀性起立	物につかまって	不能
5		しゃがむ	-	正 常	膝に手をついて	どすんとしゃがむ	不能
6	床上動作	寝返る	-	正 常	なんとか	介 助	不能
7		起き上る	-	正 常	なんとか	介 助	不能
8		這 う	-	正 常	なんとか	いざり	不能
9	上肢動作	衣服着脱	-	正 常	なんとか	介 助	不能
10		整 容	-	正 常	なんとか	介 助	不能
11		食 事	-	ハシをもって	ホーク、スプーンをもって	介 助	不能
合計 (11項目)			34点 (100%)				

表2 Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の機能障害度分類

1. **Modified Swinyard Classification** (Swinyard, Deaver and Greenspan, 1957; Inkleby, Oldenburg and Vignos, 1974)

- I Walks and climbs stairs without assistance
- II Walks and climbs stairs using hand rail
- III Walks and climbs stairs with difficulty
- IV Walks Gets out of chair but does not climb stairs
- V Walks but does not get out of chair
- VI Walks with help — or independently with braces
- VII Walks in long leg callipers — not independently
- VIII Stands in long leg braces
- K Only sits in wheelchair

表3 先天型筋ジストロフィー症における運動機能レベル

レベル8	— 階段昇降可能（装具の要不要を問わない。手すりの使用可、ただし手引き、体幹支えは除く）
レベル7	— 平地で手放し歩行可能（装具の要不要を問わない）
レベル6	— 平地でつかまり歩行又は手引き歩行可能（装具の要不要を問わない）
レベル5	— つかまり立ち可能（長下肢装具使用は除く、短下肢又は靴型装具は可）、又は四這い移動可能
レベル4	— いざり這い移動可能（その方式は問わない）
レベル3	— 坐位でのその場廻り可能（1回転できること）
レベル2	— お坐り可能（支えなしで坐位保持可能）
レベル1	— 首の坐り一応可能（真の首の坐りである必要はなく、直立位での安定があればよい）。自分での坐位保持不能

〔考 察〕

機能障害の評価法、機能障害度分類法を確立し、それに基づいて筋ジストロフィー症各型の経過を明らかにすることができると、先づ第一に、治療の効果をより明確にすることができる（図5）。次に病型分類、鑑別に役立つ（図6）。さらには、筋ジストロフィー症の増悪因子を分析できるであろうし、また時代による病勢経過の変動、生活様式、性、地域差が病勢経過に及ぼす影響を検討することも興味深いことと思われる。また外国患者との比較も可能になるであろう。

〔ま と め〕

筋ジストロフィー症の機能障害の進展過程および機能障害評価法、分類法に関する従来の成績を文献的に分析し、問題点を検討した。Duchenne 型については、すでに優れた研究がありほぼ目的を達していると思われるが、他の病型については、機能障害の評価法、機能障害度分類方式そのものより細心な検討が必要である。

プロジェクト 2

筋ジストロフィー症の病理組織学的研究 生検骨格筋の同一ブロックから組織学的 および組織化学的観察を行う方法の検討

徳島大学医学部第一病理 檜 澤 一 夫
篠 田 実 河 野 七 郎
小清水 忠 夫 向 山 昌 邦
高 柳 哲 也 林 活 次

筋ジストロフィー症の診断や研究には筋の病理組織学的観察が最も有力な手段として用いられ、多大な成果をあげてきた。最近では本症の研究が生化学的、細胞生物学的、生理学的分野にも拡大し多くの新しい知見が得られているが、これに呼応して形態学的研究が一層重要性を増した。

本プロジェクト研究は主として生検筋の病理組織学的、組織化学的、電子顕微鏡的観察に関する問題を対象とし、筋ジストロフィー症の診断、病因解明に資することを目的とする。本研究班の職員はそれぞれ独自の課題について自由に形態学的研究を行っており、その主題は多岐にわたっている。上記の目的を達成するため、これらの研究のなかから共通するテーマをとりあげ、関連するメンバーが定期的にわたって共同研究を行う体制をとりたいと考えている。

1. 共同研究のテーマの選択

共同研究のテーマは原則として班員が行っている病理組織学的研究の動向と関連を持たせるよう配慮し、本プロジェクトチーム構成員の協議に基づいて選定することが望ましいと考える。病理組織学的諸問題を扱う研究としては次のような主題のものがあげられる。

1) 生検筋の組織学的観察方法の改良

- 2) 筋ジストロフィー症の組織診断基準の設定
- 3) 針生検筋の組織診断の検討
- 4) 筋病変の定量化、grading の検討
- 5) 筋ジストロフィー症病型別の病変の差異
- 6) 身体の部位による筋病変の相違
- 7) その他

II 昭和53年度の研究

本年度は上記の諸テーマのうち組織学的観察方法の改良に関する主題について若干の研究を行った。

骨格筋生検に際しては検索に十分な量の筋肉を得ることがしばしば困難である。筋疾患の形態学的観察だけに限っても、最近は通常の組織学的所見のほかに組織化学、電顕的所見が必須となってきた。これらはそれぞれ異った過程によって標本が作製されるため、材料が少ない時はすべての観察を行うことはできない。しかし同一ブロックから組織学的観察だけでなく少くとも組織化学的観察ができるならば材料が少量ですむ。緩和な固定液、親水性樹脂による脱水包埋は酵素を失活させることが比較的少なく上記の目的にかなっているように思われる。このような組織標本の作製法は最近 McLeav, Nakane ¹⁾ 瀬野尾 ²⁾ によって開発されており、瀬野尾はすでにその方法を用いて一般染色、PAS 反応、脂肪染色のほか、酸、アルカリフوسفターゼ、非特異性エステラーゼなどの酵素組織学、および免疫組織学的観察が可能であったと報告している。

骨格筋の日常の検索に必要な組織化学としては、筋線維の Type 分別を目的とした NADH Myosin ATPase 反応が最低限必要である。そこで上記の固定、包埋をしたブロックを開いて実験を行った。

1) 実験方法

正常なマウスの骨格筋を McLean と NaKane (1974) にならい次の Periodate-lysine-paraformaldehyde (PLP) 固定液にて 4℃、2 時間固定した。

PLP 固定液：

0.01 M	NaIO ₄
0.075 M	Lysine
2%	Paraformaldehyde

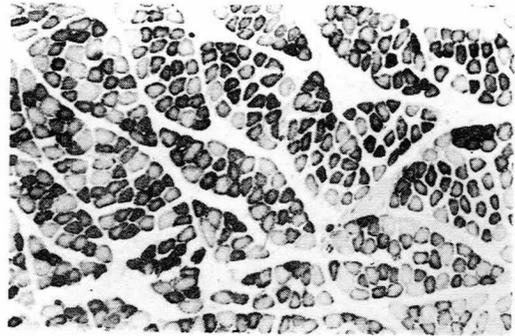
固定後 JB-4 で脱水し、JB-4 および瀬野尾 (1978) になって JB-4、Melhylmet acrylate, divinylbenzene 混液 (JMD 液) に包埋、4℃にて重合させた。このブロックを通常のマイクロトームにて 8μ に薄切し反応に供した。なお PLP 固定後包埋せず凍結切片とした骨格筋にも同様の反応を試み、対照とした。

2) 実験結果

a) NADH反応はBarka - Anderson 法によった。凍結切片ではPLP固定後も活性はよく保たれており Type I 線維が濃染した。(写真)

JMD固定を行うと酵素活性の低下は著しく Type I 線維が洗染するのみで、筋線維の Type 分別が辛うじて可能な程度であった。

b) Myosin ATPase 反応は PLP 固定後かなりの失活をみ、JMD包埋後は Type 分別が可能な程の活性は残存していない。



〔考 察〕

以上のごとく、固定、包埋後の酵素組織化学はNADH、Myosin A

TPase ともに良好な結果は得られていない。しかし、固定後凍結切片とした筋の反応程度から判断すると、Paraformaldehyde 固定は Formol, glutaraldehyde 固定にくらべて、NADH、myosin ATPase 活性を失活させることは弱く、包埋方法に改良を加えて酵素の失活をさらに少なくし、ヒトの筋疾患にも応用して検討を続けたいと考える。

文 献

1. McLean, W. I. and NaKane, P. K. : Periodate - Lysine - Paraformaldehyde fixative, A new fixative for immunoelectron microscopy. J. Histochem. Cytochem. 22: 1077 - 1083, 1974
2. 瀬野尾章: 同一ブロックから光野 (一般、特殊染色、組織化学、酵素、免疫組織化学) 電顕的検索可能な生検標本作製法の検討、医学のあゆみ、104 (2): 112-117, 1978

プロジェクト 4

筋ジストロフィー症の心肺機能に関する研究— — 進行性筋ジストロフィー症における呼吸不全 の臨床的研究

東北大学医学部	板原克哉
国立療養所川棚病院	松尾宗祐
国立岩木療養所	武部幸侃
国立療養所西多賀病院	山田満
国立療養所下志津病院	原田健治
国立療養所箱根病院	村上慶郎
国立療養所兵庫中央病院	新光毅
国立療養所松江病院	中島敏夫
国立療養所西別府病院	三吉野産治
国立療養所赤坂病院	小林卓朗
国立療養所再春荘	岡元宏
国立療養所松江病院	北野正二郎
国立療養所南九州病院	中島洋明

筋ジストロフィー症の病勢が進行すると、比較的若干のうちに致命的な予後をとることが一般に知られており、中には四肢・腰帯筋よりも心筋の変性が急激に進行する型があつて、最終的には心筋機能の低下によりうっ血性心不全と呼吸困難がすすみ、合併症である肺炎が死亡原因になると考えられている。

事実、今回の発表の中にも Duchenne 型 PMD 末期患者のうっ血性心不全治療の実態について臨床報告があり、心機能の面から病勢を4期にわけると、心不全の急激に進行する時期とそうでない時期とがあること、各期におけるジギタリスと利尿強心剤、その他の心筋代謝促進剤の使いわけが必要なことなどが報告された。最終的には最近10年間では心不全による死亡が少くなり、死亡年令の延長をみたという。

心機能に関する研究の動向は、いうまでもなく心電図を中心として、新しい方法を併用した報告が多く、心機図、心音図、頸動脈波などと併記された研究、超音波 UCG による動態観察などが行われた。

Duchenne 型 DMP を中心に、他の類似神経性筋萎縮たとえば、Werdnig - Hoffman 病との対比が心機図を中心に EMG 所見をも加えて考察された。

筋強直性ジストロフィー症における His 束心電図の特徴が 2 施設から浮き彫りにされ、A - V ブロックなど心臓内刺戟伝導系への侵襲度は Duchenne 型の心筋とは異り高度であることが証明された。今後剖検心筋の組織学的検索が望まれる。

ベクトル心電図による研究では、病勢進行に伴う脊柱変形や胸廓の変形にもとづく変化が加ってくること、²⁰¹Ta シンチグラフィーにより心筋機能の局所代謝低下を画像で追跡した研究も新しい方法である。何れにせよ、心不全に至る過程で、心臓はその位置を後方から右前方にはり出すような傾向があることがとらえられた。

呼吸機能については、かなり低下した肺活量は市販の呼吸量計では機械的抵抗が高いために実用とならない。それで呼気に際しての抵抗の少ない発泡スチロールをガラス筒内で抵抗少なく移動させる呼吸計の試作が提案された。

呼 吸 不 全 共 同 研 究 報 告

国立療養所川棚病院 松尾宗祐

DMP 症の肺機能は症状の進展とともに呼吸筋力の低下に由来する Comroe、田村らにより定義される拘束性換気障害であり、かつ慢性進行性でありその終末は呼吸不全に至る。かかる過程は、呼吸器感染症などによる急性期の intensive care から rehabilitation に至る幅広い care を必要とする。

そこで DMP 症患者の医療管理のなかで、呼吸不全に至る過程を肺機能へ影響を及ぼす身体的条件、血液ガス異常よりもたらされる生化学的変化、肺機能の心への影響、剖検成績を検討して、呼吸不全がどの程度進行しているのか、生理学的、病理学的、生化学的、血液学的変化がどの程度起っているのか、またどのような治療がおこなわれているのかなどを分析し、今後かかる過程（症例）に対する医療管理的アプローチの方法と程度を考え実行し、国立療養所がかかっている DMP 症治療の問題点を解決しようとして本協同研究を計画した。

我々は 53 年度を初年度として参加 12 施設より 232 例の症例を得た。本研究は DMP 症の呼吸不全へ至る過程を最低 5 年以上の経年的推移を検討することを目的としたものであり、今回は 232 例を一断面としてとらえた結果を紹介する。

症例総数 232 例を病型別にみると、Duchenne 型 164 例（70.7%）、Limb - Girdle 型 30 例（12.9%）で、他の病型は症例数が少ないので他の型としてまとめ 38 例であった。（表 1）
年齢についてみると病型により偏りが著しく、Duchenne 型は 20 才以下、Limb - Girdle 型では 20 才以上、その他の型は各年齢層に分布がみられた。性別では著しい男性への偏りがみ

られた。(表1)

病型別に入院までの期間についてみると、Duchenne 型で10年以下、Limb-Girdle 型とその他の 型では20年以上の症例が多く、Duchenne 型で発病より入院までの期間が短い。

(表2)

病型別、年齢、性分布

表1

years		~9	10~14	15~19	20~29	30~39	40~49	50~	Total
Duchenne type	male	23	56	58	24				161 (98.2)
	female	0	1	1	1				3 (1.8)
	Total	23	57	59	25				164 (100.0)
		(14.0)	(34.8)	(36.0)	(15.2)				
Limb-Girdle type	male	0	2	2	7	7	3	2	23 (76.7)
	female	1	1	1	0	1	2	1	7 (23.3)
	Total	1	3	3	7	8	5	3	30 (100.0)
		(3.3)	(10.0)	(10.0)	(23.3)	(26.7)	(16.7)	(10.0)	
Other type	male	2	3	1	5	6	5	0	22 (57.9)
	female	2	1	4	3	2	3	1	16 (42.1)
	Total	4	4	5	8	8	8	1	38 (100.0)
		(10.5)	(10.5)	(13.2)	(21.1)	(21.1)	(21.1)	(2.6)	
Total	male	25	61	61	36	13	8	2	206 (88.8)
	female	3	3	6	4	3	5	2	26 (11.2)
	Total	28	64	67	40	16	13	4	232 (100.0)

肺機能へ影響を及ぼす身体的条件として胸椎側弯についてみると、30度以上の側弯例は Duchenne 型で多く、その中障害度別では障害度が進む程強度の側弯例が多くなる。かつ重症Ⅷ群に50度以上の高度側弯例を3例認めた(表3)

病型別に心胸廓比・胸廓比をみると、心胸廓比が0.5以上例えば Duchenne 型34例、Limb-Girdle 型4例、その他の型8例であった。

Duchenne 型を障害度別にみると、障害度と心胸廓比との間に相関は認められなかった。胸廓比2.0以上(横径/前後径)の例はDuchenne 型に多く障害度の進行とともに胸廓が前後に薄い症例が増加した(表4)。

病型別入院迄の期間

表 2

入院迄の期間(年)		~ 1	~ 5	~10	~20	~30	~40	Total
Duchenne types Grade	I - IV	3 (13.6)	12 (54.6)	7 (31.8)				22 (13.4)
	V		13 (48.2)	13 (48.2)	1 (3.7)			27 (16.5)
	VI		9 (26.5)	17 (50.0)	8 (23.5)			34 (20.7)
	VII		16 (29.6)	26 (48.2)	13 (23.6)			55 (33.5)
	VIII		5 (19.2)	12 (46.2)	9 (34.6)			26 (15.9)
Duchenne type		3 (1.8)	55 (33.5)	75 (45.7)	31 (18.9)			164 (70.7)
Limb-Girdle type		1 (3.3)	7 (23.3)	4 (13.3)	13 (43.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	30 (12.9)
Other type		1 (2.6)	4 (10.5)	11 (28.9)	11 (28.9)	11 (28.9)		38 (16.4)
Total		5 (2.2)	66 (28.4)	90 (38.8)	55 (6.5)	15 (6.5)	1 (2.2)	232 (100.0)

病型別脊椎（胸椎）側弯

表 3

(Cobb 法)

Scoliosis(度)		~ 9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~	Total
Duchenne types Grade	I - IV	17 (89.5)	2 (10.5)							19 (100.0)
	V	15 (65.2)	6 (26.1)	2 (8.7)						23 (100.0)
	VI	13 (48.1)	7 (28.9)	4 (14.8)	1 (3.7)		2 (7.4)			27 (100.0)
	VII	14 (31.1)	13 (28.9)	9 (20.0)	4 (8.9)	4 (8.9)	1 (2.2)			45 (100.0)
	VIII	2 (10.5)	4 (21.1)	4 (21.1)	3 (15.8)	3 (15.8)	2 (10.5)		1 (5.3)	19 (100.0)
Duchenne type		61 (45.9)	32 (24.1)	19 (14.3)	8 (6.0)	7 (5.3)	5 (3.8)		1 (0.8)	133 (100.0)
Limb-Girdle type		17 (81.0)	3 (14.3)		1 (4.8)					21 (100.0)
Other type		23 (67.6)	9 (26.5)		1 (2.9)		1 (2.9)			34 (100.0)
Total		101 (53.7)	44 (23.4)	19 (10.1)	10 (5.3)	7 (3.3)	6 (3.2)		1 (0.5)	188 (100.0)

表 4

		心胸郭比 (心 / 胸郭)				Total	胸郭比 (横径 / 前後径)			Total
		~0.39	0.40 ~0.49	0.50 ~0.59	0.60~		1.0 ~1.49	1.50 ~1.99	2.0~	
Duchenne types Grade	I - IV	1 (4.8)	18 (85.7)	2 (9.5)		21 (100.0)	6 (54.5)	5 (45.5)		11 (100.0)
	V	6 (23.1)	15 (57.7)	5 (19.2)		26 (100.0)	7 (43.8)	8 (50.0)	1 (6.3)	16 (100.0)
	VI	3 (8.8)	26 (76.5)	5 (14.7)		34 (100.0)	8 (47.1)	7 (41.2)	2 (11.8)	17 (100.0)
	VII	4 (7.4)	33 (61.1)	14 (25.9)	3 (5.6)	54 (100.0)	12 (62.2)	10 (43.5)	1 (4.3)	23 (100.0)
	VIII	4 (16.7)	15 (62.5)	4 (16.7)	1 (4.2)	24 (100.0)	3 (17.6)	8 (47.1)	6 (35.3)	17 (100.0)
Duchenne type		18 (11.3)	107 (67.3)	30 (18.9)	4 (2.5)	159 (100.0)	36 (42.9)	38 (45.2)	10 (11.9)	84 (100.0)
Limb-Girdle type		4 (13.3)	22 (73.3)	4 (13.3)		30 (100.0)	9 (45.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	20 (100.0)
Other type		6 (15.8)	24 (63.3)	8 (21.1)		38 (100.0)	9 (60.0)	6 (40.0)		15 (100.0)
Total		28 (12.3)	153 (67.4)	42 (18.5)	4 (1.8)	227 (100.0)	54 (45.4)	54 (45.4)	11 (9.2)	119 (100.0)

表 5

		% V C					Total	FEV 1.0 %		
		~19	20~39	40~59	60~79	80~		~55	56~70	70~
Duchenne types Grade	I - IV			1 (4.5)	12 (54.5)	9 (40.9)	22		1 (4.5)	21 (95.5)
	V		1 (3.7)	8 (29.6)	10 (37.0)	8 (29.6)	27	1 (3.7)	1 (3.7)	25 (92.6)
	VI	1 (2.9)	10 (29.4)	19 (55.5)	3 (8.8)	1 (2.9)	34		1 (2.9)	33 (97.1)
	VII	12 (22.2)	23 (42.6)	14 (25.9)	4 (7.4)	1 (1.9)	54	1 (1.9)	2 (3.7)	51 (94.4)
	VIII	11 (45.8)	12 (50.0)	1 (4.2)			24		1 (4.2)	23 (95.8)
Duchenne type		24 (14.9)	46 (28.6)	53 (32.9)	29 (18.0)	19 (11.8)	161	2 (1.2)	6 (3.7)	153 (95.0)
Limb-Girdle type			2 (6.9)	8 (27.6)	6 (20.7)	13 (44.8)	29	1 (3.4)	1 (3.4)	27 (93.1)
Other type			5 (13.5)	12 (32.4)	15 (40.5)	5 (13.5)	37		1 (2.7)	36 (97.3)
Total		24 (10.6)	53 (23.3)	73 (32.2)	50 (22.0)	37 (16.3)	227	3 (1.3)	8 (3.5)	216 (95.2)

表6

病型別血液ガス

	PH			PaCO ₂ (mmHg)			PaO ₂ (m mHg)				Total
	~7.34	~7.45	7.46~	~34	35~45	46~	~69	70~79	80~85	86~	
Duchenne types Grade I - IV	1 (6.7)	12 (80.0)	2 (13.3)	8 (53.3)	7 (46.7)			3 (20.0)	3 (20.0)	9 (60.0)	15
V		17 (100.0)		8 (53.3)	6 (40.0)	2 (13.3)		5 (33.3)	5 (33.3)	7 (46.7)	17
VI		28 (96.6)	1 (3.4)	12 (41.4)	14 (48.3)	3 (10.3)		7 (24.1)	9 (31.0)	13 (44.8)	29
VII	3 (7.3)	35 (85.4)	3 (7.3)	16 (39.0)	12 (29.3)	9 (22.0)	5 (12.2)	11 (26.8)	19 (46.3)	6 (14.6)	41
VIII	4 (16.7)	20 (83.3)		10 (41.7)	8 (33.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	16 (66.7)	5 (20.8)	2 (8.3)	24
Duchenne type	8 (6.3)	112 (88.9)	6 (4.8)	54 (42.9)	47 (37.3)	17 (13.5)	6 (4.8)	42 (33.3)	41 (32.5)	37 (29.4)	126
Limb-Girdle type		23 (100.0)		5 (21.7)	12 (52.2)	4 (17.4)	3 (13.0)	8 (34.8)	5 (21.7)	7 (30.4)	23
Other type		26 (100.0)		16 (61.5)	9 (34.6)	1 (3.8)	1 (3.8)	8 (30.8)	13 (50.0)	4 (15.4)	26
Total	8 (4.6)	161 (92.0)	6 (3.4)	75 (42.9)	68 (38.9)	22 (12.6)	10 (5.7)	58 (33.1)	59 (33.7)	48 (27.4)	175

表7

病型別 E K G

	肺性P II (mV)				R/S _I ≤ 1 R/S _{V1} ≤ 1 R/S _{V5} < 1			右室 負荷	Rv ₁ (mV)		
	~1.9	2.0~2.4	2.5~2.9	3.0~					1.0~1.4	1.5~1.9	2.0~
Duchenne types Grade I - IV	16 (88.9)	1 (5.6)	1 (5.6)		2 (11.1)	13 (72.2)	1 (5.6)		6 (33.3)	3 (16.7)	1 (5.6)
V	13 (65.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	
VI	21 (72.4)	5 (17.2)	1 (3.4)	2 (6.9)	11 (37.9)	18 (62.1)	3 (10.3)	5 (17.2)	7 (24.1)	3 (10.3)	1 (3.4)
VII	38 (82.6)	4 (8.7)	3 (6.5)	1 (2.2)	24 (52.2)	33 (71.7)	5 (10.9)	5 (10.9)	11 (23.9)	7 (15.2)	2 (4.2)
VIII	22 (91.7)	2 (8.3)			11 (45.8)	20 (83.3)	4 (16.7)	4 (16.7)	6 (25.0)	2 (8.3)	1 (4.2)
Duchenne type (137)	110 (80.3)	17 (12.4)	6 (4.4)	4 (2.9)	54 (39.4)	91 (66.4)	15 (10.9)	16	37 (27.0)	17 (12.4)	5 (3.6)
Limb-Girdle type (26)	22 (84.6)	2 (7.7)	2 (7.7)		6 (23.1)	9 (34.6)	2 (7.7)		3 (11.5)		
Other type (28)	26 (92.9)	2 (7.1)			5 (17.9)	8 (28.6)	3 (10.7)	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.6)
Total (191)	158 (82.7)	21 (11.0)	8 (4.2)	4 (2.1)	65 (34.0)	108 (66.5)	20 (10.5)	18	42 (22.0)	19 (9.9)	6 (3.1)

換気機能については、%V.Cが40%以下の高度換気障害例は Duchenne 型に多く、障害度の進行とともに高度換気障害例が増加する(表5) F E V 1.0%は95%以上の症例で正常範囲内にあり、拘束型の換気障害であることを示している。

血液ガス所見をみると、P H 7.34以下のアシドーシスを示す例が Duchenne 型で8例あり障害度の進行とともにアシドーシスの増加がみられた。Pa CO₂については、45mmHg以上の hypercapnia 例は Duchenne 型17例、Limb-Girdle 型4例、その他の型1例にみられ、Duchenne 型の障害度と hypercapnia との間に関連が認められなかった。Pa O₂については、80mmHg以下の hypoxemia は各病型とも約1/2の症例に認められ、Duchenne 型の障害度進行とともに hypoxemia 例が増加していた(表6)。

次に心電図所見を検討した。P II 0.25mV以上の肺性心所見をもつものは Duchenne 型、Limb-Girdle 型(それぞれ7.3, 7.7%)ともに略々同率にみられた。右心負荷・肥大型は Duchenne 型11例、その他の型で2例にみられた。Rv₁ > 1.5mVは Duchenne型で22例、その他の型に3例認め、Duchenne 型では各障害度群にRv₁の高い症例が認められた(表7)。

以上232例についてその成績の一部を概観したが、個々の成績の経年的追跡が本研究の目的であり、今後のfollowを継続したい。

プロジェクト 5.

筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析 —従来の知見と今後の問題点—

鹿児島大学第三内科 井形昭弘
国立療養所西別府病院 三吉野産治

1. はじめに

筋ジストロフィー症の病変の主座が骨格筋にあることは明らかであるが、本症の示す臨床像はミオパチーとしてのそのほか、心筋、肺、内分泌系、その他全身にわたって多彩であり、それぞれの側面からの approach が本症の真の臨床病変を明らかにする事にもなり、またその臨床的側面の中に必ず本症究明の手がかりが潜んでいる筈である。この立場に立って我々は本症の臨床的側面についての従来の成果をふまえた上今後のこれからのプロジェクト研究の計画を試みた。

2. 従来 of 成果

本症の臨床的側面については従来の山田班及び沖中班にて、多くの報告がなされており、そのおおよそのまとめは別表の如くである。

山田班では現在迄に

- 1) 心肺機能に関する研究
- 2) 生検ないし剖検例についての病理学的形態学的研究
- 3) 病態に関する解析、近縁疾患との対比
- 4) 感染の予防や治療に関する研究

などの柱をつくり研究を進めてきたが、特に共同研究として行った本症に対するインフルエンザ予防接種の効果判定や呼吸不全に関する研究は大きな成果をあげた事は周知の如くである。

一方、沖中班でも臨床面からの approach として、プロテアーゼ、筋蛋白、脂質、ミオグロビンなどの生化学的検討、膜異常としての遊出酵素の検討や赤血球、血小板の指標としての形態的、機能的、生化学的、検討、臨床像の解明や近縁疾患や実験的ミオパチーとの対比、電気生理学的方法による障害レベルの決定や成因に関する研究、血液凝固能に関する検討、神経系を含めた他臓器の障害、自律神経症状の解明や自律神経剤の影響、免疫能に関する検討、体液性因子の内分泌学的酵素学生化学的検討、保因者の発見に関する臨床的検討などが行われ成果をあげた（別表）。

3. 今後の問題点及び研究計画

以上の成果をふまえて、今後に残された課題は以下の点に要約される。

- 1) 本症の臨床症状や症候の新しい側面の発見を試みると共に従来から明らかにされていた症候の解析を続け、骨格筋のみならず、全身臓器の検討をもあわせて、本症成因の解明のヒントを追求する。
- 2) 基礎的研究で提起される最重点テーマについて臨床面よりの検討を行う。
(プロテアーゼや膜異常など)
- 3) 本症の重症化因子の解明を行い、特に重症末期例における臨床的解明を行う。
- 4) 全身性疾患としての内分泌学的、生化学的、免疫学的など各方面よりの検討を行う。
- 5) 特殊型（福山型など）の臨床的究明
- 6) 保因者診断の統一方法の作成
- 7) 近縁疾患ないし実験的ミオパチーと本症との対比研究
- 8) 自律神経症状の解明と神経系の関与の究明
- 9) 電気生理学的検討による筋の機能的検討
- 10) 治療効果の判定に有用な臨床的指標の決定
- 11) 口腔外科、歯科、眼科、耳鼻科などからの検討
- 12) その他

研究の実施にあたっては、筋ジストロフィー症を研究の中心とし、日夜接している患者の期待を背に一日も早い原因の究明と治療の開発をめざす。プロジェクトとしては、多彩な臨床的側面に応じ、上記テーマについて各メンバーによる自由な研究を行い、之に各年毎の2～3の重点的共同研究を加えて、所期の目的を果してゆく予定である。プロジェクト研究として症例や患者材料について集中的な検討が必要なこともあるのでチームメンバーのみならず全班員の協力を得られる態勢をお願いしたい。

山田班における従来の成果 (昭和48年度以降 本プロジェクト関係分)

昭和48年度

- | | |
|---------------------------|---------|
| 1) 運動負荷によるpropranolol の効果 | 下志津 |
| 2) 脊柱変形、胸部変形について | 徳大整形 |
| 3) 保因者に関する研究 | 東埼玉 |
| 4) 自律神経学的研究 | 南九州 |
| 5) 電気生理学的研究 | 川 棚 |
| 6) 末梢循環動態 | 〃 |
| 7) 好酸球浸潤を認めた Myopathy の1例 | 〃 |
| 8) LDH-Isozyme | 再春荘・鈴 鹿 |
| 9) EMG-末梢神経を中心に | 〃 |
| 10) 神経原性変化の混在したPMDの女性例 | 鈴 鹿 |
| 11) 末梢血管の態度 | 徳 島 |
| 12) 肺機能に関する研究 | 〃 |
| 13) 歯芽の研究 | 新 潟 |

昭和49年度

- | | |
|--------------------------|-----|
| 1) 心雑音を呈する症例 | 西別府 |
| 2) 扁平足について | 再春荘 |
| 3) ときほぐし法による脊髄根神経の検索 | 鈴 鹿 |
| 4) 筋活動電位と等尺性張力の検討 | 宇多野 |
| 5) 末期患者の病態生理とそのcare について | 西別府 |

昭和50年度

- | | |
|------------------------|-------|
| 1) 自律神経学的研究 | 下志津 |
| 2) 耳小骨筋に関する研究 | 原 |
| 3) 咀嚼機能に関する研究 | 広大歯・原 |
| 4) 顔面筋特に胸鎖乳突筋のEMGによる障害 | 再春荘 |
| 5) ホルモン環境について | 〃 |

- | | |
|--------------------------|------|
| 6) Girl Duchenne 例 | 川 棚 |
| 7) 動作力学的研究 | 徳大整形 |
| 8) 臨床像に関する再検討 | 南 九 |
| 9) インフルエンザ予防接種とH I 抗体の推移 | 西別府 |

昭和51年度

- | | |
|---------------------------------|-----|
| 1) 自律神経学的血行力学的研究 | 下志津 |
| 2) single afferent (C. V. (EMG) | 東埼玉 |
| 3) 液性免疫 (Tull 機能不全) | 新 潟 |
| 4) Girl Dll 機能不全) | ” |
| 5) 末梢神経終末部のM波、振巾、潜時 | 再春荘 |
| 6) 活動電位および筋張力 (EMG) | 宇多野 |
| 7) リンパ球HL - typing | ” |

昭和52年度

- | | |
|--------------------------------------------|------|
| 1) 周波数分析 (EMG) | 徳大整形 |
| 2) 末梢神経伝導速度 | 東埼玉 |
| 3) motor unit potential におけるlate component | 箱 根 |
| 4) 膀胱括約筋、肛門括約筋のEMG | 下志津 |
| 5) エピネフリン投与とCPKの血中濾出 | 兵庫中央 |
| 6) 自律神経の検査 | 南九州 |
| 7) 循環動態異常に関するカテコールアミンの意義 | 下志津 |
| 8) 肩関節、肘関節の連合連合の分析 | 宇多野 |
| 9) 高弓口蓋について | 南九州 |
| 10) 筋ジク、保因者の神経筋接合部形態 | 川 棚 |
| 11) 先天型筋ジスとCTスキャン | 西別府 |

沖中班における主要研究成果 (昭和48年度以降 本プロジェクト関係分)

1. 臨床病像に関する研究

- | | |
|--------------------|-------------|
| 1) 先天性筋疾患の臨床的研究、総論 | |
| 昭和48年度 | 里吉、深瀬、杉田 |
| 昭和49年度 | 宇尾野、西川 |
| 昭和51年度 | 福山、沖中 |
| 2) 筋ジストロフィーの特殊例 | |
| 昭和48年度 | 里吉、福山、三好、中村 |
| 昭和49年度 | 勝本、三好、祖父江 |

昭和52年度 豊倉、三好

3) 福山型先天性筋ジストロフィー症

昭和49年度 塚越

昭和52年度 祖父江

4) 形態異常を伴う myopathy

昭和48年度 黒岩、里吉

昭和50年度 深瀬、椿、祖父江、沖中、宇尾野

昭和51年度 椿、井形

5) 先天性多発性関節拘縮症候群

昭和48年度 小林

昭和52年度 佐藤

6) 類縁疾患に関する研究

昭和48年度 茂在、勝木、祖父江、三好、里吉、黒岩

昭和49年度 徳臣

昭和51年度 小林

昭和52年度 豊倉、里吉

2. 臨床生理学的研究

1) 筋電図等電気生理学的研究

昭和48年度 深瀬、高岡

昭和49年度 黒岩、里吉

昭和50年度 板原、深瀬

昭和51年度 宇尾野

昭和52年度 深瀬

2) その他の生理学的研究

昭和49年度 板原

昭和50年度 小林

昭和52年度 西川

3. 臨床生化学的研究

1) C P K 昭和48年度 宇尾野、沖中、祖父江、勝木、三好

昭和49年度 三好

昭和50年度 沖中、黒岩、三好、松下、西川

昭和51年度 三好、沖中、西川

昭和52年度 西川

L D H 昭和48年度 徳臣、西川

昭和49年度 徳臣、茂在

2) 筋ジストロフィー症と脂質代謝

昭和48年度 杉田、板原

昭和52年度 里吉、板原、里吉

3) 筋ジストロフィー症とアミノ酸代謝

昭和48年度 茂在

昭和49年度 茂在

4) 筋ジストロフィー症のプロテアーゼに関する研究

昭和50年度 今堀

昭和51年度 勝沼

昭和52年度 今堀、杉田、勝沼

5) 筋ジストロフィー症と赤血球膜に関する研究

昭和48年度 荒木

昭和50年度 荒木、黒岩

昭和51年度 吉田、小林、祖父江、黒岩

昭和52年度 黒岩、茂在、祖父江、荒木、三好

6) 筋ジストロフィー症とミオグロブリンに関する研究

昭和50年度 三好

昭和51年度 三好、福山

7) 筋ジストロフィー症とミオシン、ミオトロピンに関する研究

昭和50年度 豊倉

昭和52年度 小沢

8) 筋ジストロフィー症と cyclic nucleotides に関する研究

昭和50年度 鬼頭

昭和52年度 鬼頭

9) その他

昭和51年度 里吉、西川、徳臣、井形

昭和52年度 三好、西川

4. 筋ジストロフィー症における Hemorrhheological factor の検討

昭和50年度 宇尾野

昭和51年度 茂在、三好

昭和52年度 宇尾野

5. 筋ジストロフィー症の免疫学的研究

昭和48年度 徳臣

昭和50年度 三好

昭和49年度 徳臣

昭和51年度 板原

6. 保因者診断に関する研究

昭和48年度 堀田、深瀬

7. 内分泌に関する検討

昭和51年度 板原

その他

ワーキングテーマ

筋ジストロフィー症剖検例の検討 剖検例の登録についての検討

徳島大学医学部第一病理 桧 沢 一 夫
林 活 次
国立療養所西多賀病院 湊 治 郎

本研究班では進行性筋ジストロフィー症の骨格筋のみならず、心、肺その他諸臓器の機能異常、臨床病態の研究がなされているが、それと平行して剖検例の解析を行うこととなった。剖検データを活用しやすくするため、今年度はまず本邦の筋ジストロフィー症剖検例の登録を企画し、現在その方法を検討している。

1. 日本における従来の筋ジストロフィー症剖検の状況

本邦の筋ジストロフィー症の剖検の大部分は本研究班班員の所属する国立療養所を中心に行われており、すでに多数の症例が蓄積されている。表1に1959年から1976年までの日本病理剖検輯報による筋ジストロフィー症剖検の動向を示してある。この期間に約140例の進行性筋ジストロフィー症が集録されている。表には示していないが筋緊張性ジストロフィー症は約15例が剖検されている。亜型別にみると Duchenne 型およびその疑診例が最も多い。表2に示すように筋ジストロフィー症の剖検数は年々増加し、かつ臨床遺伝型も最近の症例ほど明らかなものが多い。

II 登録の方法について

登録の方法については以下のような試案をもとにして検討し、班員会議、幹事会に計って決定する予定である。

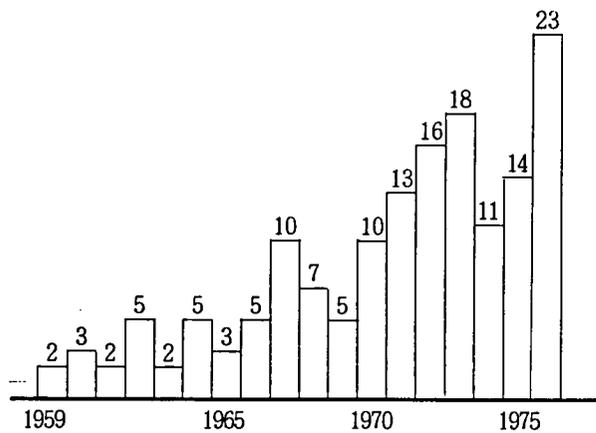
- 1) 登録の対象は筋緊張性ジストロフィー症を含む広義の筋ジストロフィー症とする。
- 2) 登録票は世話人が中心となって案を作る。
- 3) 剖検を行った施設は、症例ごとにこの登録票に必要事項を記載して、毎年本研究班に報告する。
- 4) 登録資料の利用にあたっては、少なくとも一定の範囲まで、関係分野の研究者に公開するのが望しいと考える。

表 1

Duchenne	38
Duchenne suspect	63
congenital	8
limb-girdle	2
malignant limb-girdle	1
oculo-pharyngo-distal	1
unclassified	29
DMP suspect	12
	154

表 2

yearly distribution of DMP autopsy 1959-1976



各 分 担 研 究 報 告

疫 学 ・ 実 態

鹿児島県下5地区における進行性筋萎縮症全域調査

国立療養所南九州病院 乗松 克政
 国立療養所南九州病院 中島 洋明
 谷口 博康 金久 禎秀
 鹿児島大学医学部第3内科
 中川 正法 今隈 満
 福永 秀敏 納 光弘

〔目的〕

進行性筋萎縮症の頻度を推定する場合、target area を求めて得られたデータが一つの有力な寄り所となる。本邦では、すくなくとも全県レベルの全域調査は未だなされていない。数年前より疫学調査を行ない、約82%検診を終了したが、残り18%が未検診である。昨年までに全域調査の終了した5地区についてその結果を報告する。

〔方法〕

図1の様な「難病検診」法により、得られた疑わしい患者のリストと、各地区の保健婦、福祉事務所、区長、医師からの逐時情報をもとに、少しでも筋萎縮性疾患の疑われる患者すべてを、在宅訪問検診を行った。対象地区は、図2の斜線で示した5地区（2市、2町、2離島）である。北から順に、出水市62,603人、川内市62,841人、川辺町、知覧町32,834人、徳之島34,711人、沖永良部島15,169人で総計208,158人で、この母集団は県人口の約11%を占める。調査期間は、徳之島は昭和49年で、その他は昭和52年～53年にかけて行ったものである。

図1

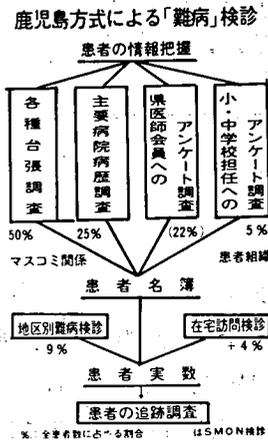


図2



図2 全域調査を行った5地区（斜線で示す）。出水市62,603人、川内市62,841人、川辺・知覧町32,834人、徳之島34,711人、沖永良部島15,169人で計208,158人に対して行った。

〔結 果〕

5 地区における疾患別の患者数と、人口10万当りの有病率をみると、徳之島、沖永良部島は 77.8~72.5 人と著しい高値を示しており、鹿児島県レベルの平均 35.3 人の約 2 倍の値を示している。川辺・知覧地区は、本調査で 94.4 人の高頻度を示し多発地区であることが明らかとなった。地方都市の出水市や川内市では、県平均を下回り、薩摩半島では、北部は低頻度で南部に高い地理的分布を示した。

〔考 察〕

進行性筋萎縮症として、我々は、かなり巾広い疾患群を網羅しているが、筋ジストロフィー症 3 疾患 (Duchenne 型、limb-girdle、F SH) の 4 を取り上げてみると (表 1)、5 地区の総計は、11.5 人と欧米のそれを上回る頻度を示した。筋緊張性筋ジストロフィー症は、欧米のそれに近いが、日本のデータが余りにも低いのは、家系調査が不十分であることに起因する。運動ニューロン疾患は 4.7 人で、精度を高めても、従来の本邦のデータに近い値を示している。

川辺・知覧地区で、limb-girdle 型筋ジストロフィー症、痙性脊髄麻痺 (SSP) が多発していることもその頻度を押し上げている理由である。図 3 は limb-girdle の家系で、近親婚が濃厚で同一家系内に 5 例の発症がある。

図 3 川辺町における肢帯型筋ジストロフィーの一家系

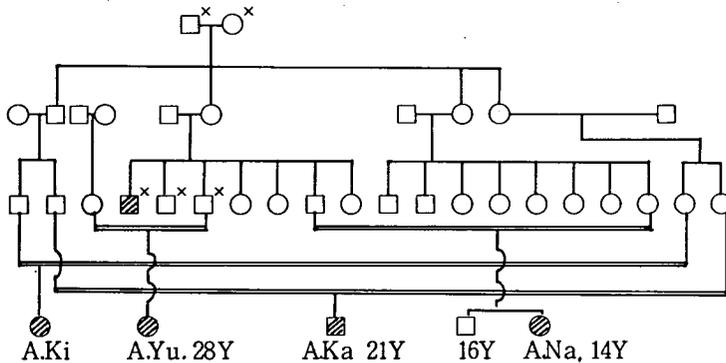


図 4 は家族性痙性脊髄麻痺で 5 例の発症があり、これらの家系内発症が頻度を押し上げる要因となっている。なお鹿児島を中心とする南九州では、筋ジストロフィー症の中で肢帯型筋ジストロフィー症の多いことが一つの特徴と考えられるが、これは地域性特異性以外にむしろ疫学調査の精度に関係するものと考えている。従って本邦でも今後の調査如何では、肢帯型筋ジストロフィー症が高頻度になり得ると考えられる。

表1

筋ジストロフィー症の罹病率（人口10万当り）

	本調査	日 本	欧 米
P M D	24例 11.5	2.6~5.5	4.0~6.7
My-Dy	5例 2.6	0.2~0.4	1.0~3.3
M N D	8例 4.2	2.0~5.7	2.5~6.7

P M D : 筋ジストロフィー症

My-Dy : 筋緊張性筋ジストロフィー症

M N D : 運動ニューロン疾患

表2

琉球型筋萎縮症

53年8月

	症 例	年 令	性	病 名	
沖	1	N, T	27才	男	琉球型(新)
	2	I, A	14才	女	" (未検)
	3	H, Y	33才	女	" (新)
永	4	H, K	47才	男	" (新)
	5	S, T	57才	女	脊髄小脳変性症
良	6	S, E	46才	男	死 亡
	7	N, M	61才	女	死 亡
	8	S, M	22才	男	死 亡
部	9	I, H	22才	男	死 亡
	10	F, K	62才	男	死 亡

近藤報告¹⁾による、琉球列島の特異な琉球型筋萎縮症について、臨床報告が最近少しずつなされてきている。沖永良部で行った今回の追跡調査では、近藤報告8例のうち5例はすでに死亡し、1例は小脳失調症が出現しており、脊髄小脳性症と考えられた(表2)。琉球型筋萎縮症の特徴¹⁾は、

- 1) 発病が早期で起立歩行は遅れ
- 2) 近位筋に強い筋萎縮が、上肢よりも下肢に顕著で経過は良好
- 3) 多くの例で筋線維束攣縮と pes cavus, kyphoscoliosis を伴うことがあり
- 4) 女性は男性に比し、比較的軽症である

5) CPKは軽度上昇し、組織学的には神経原性変化に筋原性変化をも伴っている。琉球型筋萎縮症について検索を行う場合、Kugelberg-Welander (KW)病、肢帯型筋ジストロフィー症、scapuloperoneal atrophyとの鑑別が必要であるが、これはいずれも症候群としての性格を有しており、それぞれ単一の疾患とは考え難く、別の観点から今後疾患分類が行われる可能性もあり得る。従って琉球列島に多くみられる神経原性萎縮症とRyukyuan muscular atrophyとして報告されたことは、一つの重要な問題提起であった。中里²⁾は近藤報告の家系より発症した、KWと考えられる1例を報告し、一方福永³⁾は、椿、近藤によって報告された「奄美大島における特殊な進行性筋萎縮症」10例の中で、臨床的にはscapuloperoneal atrophyを呈し、組織学的には従来報告のない「車軸様変化」を伴った1例を報告し、何らかの代謝異常を推定している。琉球型筋萎縮症もいくつかの疾患の混入があるのは止むを得ないとしても、今後の詳細な検索によりその臨床病理学的特長が明らかにされることが望まれる。なお徳之島には、16例の琉球型筋萎縮症が昭和49年度現在生存中であるが、そのうち15例は、我々は、KWまたは肢帯型筋ジストロフィー症に分類し得るものと考えたが、前述した如く、個々の症例を更に詳細に検索する必要があることを強調したい。

〔ま と め〕

- 1) 鹿児島県下5地区における進行性筋萎縮症の全域調査を行い、病型別の有病率を検索した。
- 2) 県本土では、川辺、知覧地区が多発地であり、かつ離島は高い有病率を示した。
- 3) 沖永良部島における琉球型筋萎縮症の追跡調査の結果を報告した。

文 献

- 1) Kondo, K., Tubaki, T, Sakamoto, F.: The Ryukyuan muscular atrophy. An obscure heritable neuromuscular disease found in the islands of southern Japan, J. Neurol. Sci., 11: 359, 1970
- 2) 中里 厚、木下真男、里吉栄二郎: 「琉球型筋萎縮症」の一例、臨床神経学 17: 353 1977
- 3) 福永秀敏、納 光弘、中島洋明: 「車軸様線維を有する肩甲下腿型筋萎縮症」の1例 臨床神経学 18: 532 1978

I 徳島療養所における筋ジストロフィー症患者の実態

II 四国四県における筋萎縮症患者の疫学的調査（主として行政面での現状把握についての調査）

国立徳島療養所 宮内光男
国立徳島療養所 今井幸三*
日下香苗* 金沢孝治*
徳島大学医学部整形外科 松家豊
（*徳島大学医学部第1内科専攻生）

〔目 的〕

昭和40年に国立徳島療養所に筋ジストロフィー病棟が開設され、約15年が経過した。我々はこの15年間に本療養所に入所した筋ジストロフィー症（以下PMDと略）患者の実態の概略を示し、併せて四国四県のPMD患者の主として行政面からの疫学的調査についても示す。

〔対象と調査方法〕

本療養所PMD患者の実態についての対象は昭和40年3月から昭和54年2月までの約15年間に本療養所に入院したPMD患者133例である。また、四国四県における筋萎縮症患者の調査方法は、各県の厚生部長宛に、その県に登録されているPMD患者の名簿の送付を依頼し、得られた回答によった。ただし愛媛県についてはPMD患者名を把握していないとの回答であったので、愛媛大学医学部の野島教授に依頼していただいた昭和51、52年の実態調査の資料^{1) 2)}によった。

〔結 果〕

1. 徳島療養所における筋ジストロフィー症患者の実態

1. 年次別在院および入退院患者数（図1）

昭和40年～54年までに入院したPMD患者数は133例である。在院患者数は昭和40年の病棟開設時は11例で、その後52年まで増加している。現在は67例である。各年の新入院患者数は26～4例で平均1年間10.4例、退院患者数は14～1例で平均5.6例であり、毎年48例の割合で増加している。死亡例はこの15年間で29例、うち剖検例は16例（55%）である。

2. 徳島療養所におけるPMD入院例の病型分類

病型（表1）では、総入院例133例中デュシャンヌ型（以下DMDと略）が最も多く96例（72%）、次いで肢帯型が16例（12%）をしめている。その他先天性筋ジストロフィー症5例、良性デュシャンヌ型、悪性肢帯型、顔面・肩甲・上腕型、筋強直性ジストロフィー一症各2例等である。

図 1

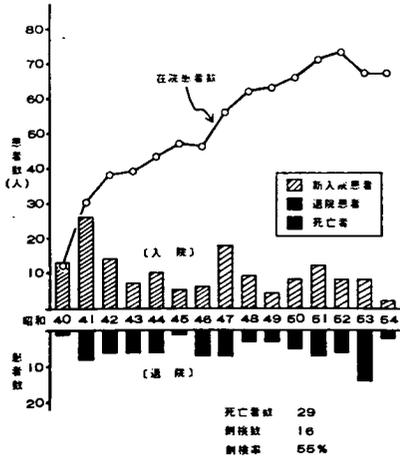


表 1

病 型	総入院例	現入院例
デュシャンヌ型	96	45
良性デュシャンヌ型	2	1
肢 帯 型	16	13
悪性肢帯型	2	2
先 天 性	5	2
顔面・肩甲・上腕型	2	1
筋強直性ジストロフィー症	2	1
分類困難なもの	5	2
不 明	3	0
計	133	67

($\therefore S.40.3 \sim S.64.2$)

徳島療養所における筋ジストロフィー症入院例の病型分類

年次別在院および入退院患者数

3. 現在入院中のDMD患者の障害度 (図 2)

歩行可能例 (厚生省基準の障害度で 4 度以下) はわずかに 6 例 (15%) であり、歩行不能例が 39 例 (85%) と大部分をしめている。更に障害度 7 および 8 度のいわゆる bed patient は 30 例 (67%) と高率である。

なお、DMD 患者の年齢をみると、7~26 才までの分布がみられ、うち 15~16 才が 15 例 (33%) と最も多く、また 21 才以上の年長者も 10 例 (22%) と多い。

4. DMD 患者の死亡年齢

DMD の総死亡数は 24 例であり、その平均死亡年齢は 18.7 才である。

5. 徳島療養所入院 DMD 症例の歩行可能期間

徳島療養所におけるリハビリテーションの効果を歩行可能期間よりみると (図 3)、独立歩行可能時入院例 (18 例) では平均独立歩行年齢は 11.8 才であり、これに装具歩行の期間を加えると 13.8 才まで歩行可能である。これに対し、独立歩行不能後の入院例 (18 例) では平均独立歩行年齢 9.7 才、装具歩行まで含めても 12.3 才であり、前者は後者に比べ約 2 年間の歩行期間の延長がみられている。

6. 徳島療養所における PMD 入院例の出身県別分布

四国四県の出身者が 107 例 (80%) をしめているが、北海道・東京・鹿児島等の例もみられ出身県は全国に広がっている (図 4)

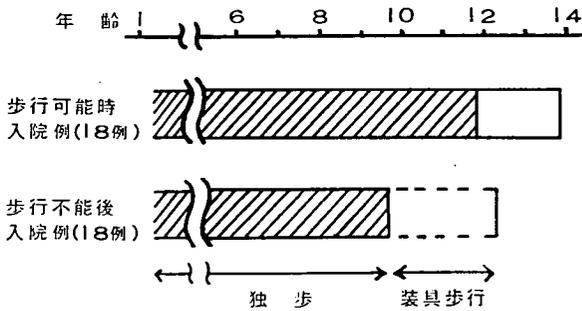
図2

障害度	1	2	3	4	5	6	7	8
年齢								
7~8		●●●						
9~10		●●●			●			
11~12								
13~14						●●	●	●
15~16					●	●	●●●●●	●●●
17~18					●	●	●●	●●
19~20						●		●●
21~22						●		●●●
23~24							●	●●●●
25~26							●	
計		6			3	6	15	15

◆厚生省基準による

現在入院中のデュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）患者の障害度

図3



徳島療養所入院DMD症例の歩行可能期間

2. 四国地区における筋萎縮症患者の分布

四国四県での筋萎縮症患者は総計316名（男213名、女103名）、県別では患者数は愛媛県98名（男59、女39）、徳島県83名（男65、女18）、香川県75名（男52、女23）、高知県60名（男37、女23）、の順であった。このうち、筋ジストロフィー症のしめる割合は愛媛県では約40%であった。これに対しその他の県については、詳細は不明であるが、その多くが本症と思われる。

〔考 察〕

本療養所におけるPMDの実態について、まず年次別の在院患者数では昭和40年の病棟開設以来毎年漸次増加を示してきたが、昭和53年に初めて前年に比べ減少（6名）した。これは入院患者に年長者が多くなり、死亡例が増加（8名）したため、ならびに自然退院者の比較的多かった（6名）ためと考えられる。

在院患者の障害度別分布では、高度（障害度7および8）の運動機能障害を有する年長者が多く、これら年長患者に対するリハビリテーション、看護、精神衛生面からの管理が大きな課題である。

本療養所入院DMD患者の平均死亡年齢は18.7才であり、木村³⁾の昭和46年から49年までの全国16施設における調査成績と同じである。同じく木村の調査による昭和41年から45年までの平均死亡年齢15.8才より約3年延びている。

徳島療養所では入院初期より、筋の不動性萎縮の進展の防止、変形の発生・増悪の阻止、残存する運動機能の維持などを目的として装具療法を含めたりハビリテーションを行っている。この効果をDMD患者の歩行可能期間についてみると、独歩可能時入院例が独歩不能後入院例に較べて約2年間の延長がみられた。10才頃に歩行不能となる本症患者にとって、成長期にあるこの時期に2年間歩行可能期間が延長することは患者にとって大きな喜びであり、有意義なことから考えられる。従って歩行期間の延長には早期からのリハビリテーションが重要である。

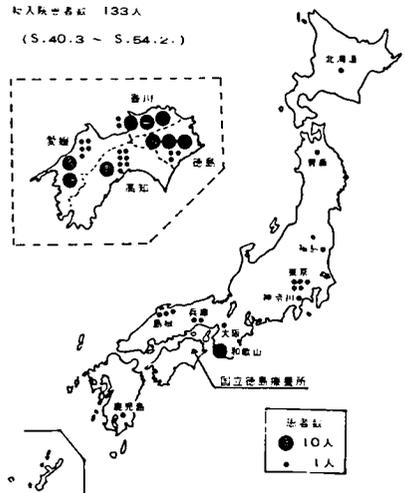
入院例の出身県は全国各地に分布しているが、遠方よりの入院例は最近減少している。これには、他の地区の療養所のPMD病棟の収容ベッド数が増えたことや、各地に肢帯不自由児施設などが増え、これらに収容される患者が増えたことなどが考えられる。

四国地区の筋萎縮症患者を行政面から調査したところ、総数316名の多くの患者がみられた。徳島、香川、高知はあくまでも行政面からの調査であり、その患者の病名などは明らかではない。しかし徳島県はPMDとして登録されている名簿により（死亡例も数名含まれている）、また香川県は筋ジストロフィー協会が把握している患者であることなどよりその多くは筋ジストロフィー症と考えてよいと思う。愛媛県については、野島らによる医学的調査に基づいた成績であり、約40%がPMDである。

〔ま と め〕

1. 国立徳島療養所の筋ジストロフィー病棟開設以後、約15年間のPMD入院例133例について

図4



徳島療養所における筋ジストロフィー症入院別の出身県別分布

て。

- ① 患者数の年次別推移
 - ② 病型分類
 - ③ 現在入院中のDMP患者の障害度
 - ④ DMD患者の死亡年齢
 - ⑤ DMD患者の歩行期間よりみたりハビリテーションの効果
 - ⑥ 出身県別分布を示した。
2. 四国四県における筋萎縮症患者（多くはPMD）の行政面からの調査結果を示し、今後さらに総括的な調査が必要であることをのべた。
- 本文の作成にあたり徳島大学医学部第1内科学教室川井尚臣講師に援助をうけた。感謝します。

文 献

- 1)、2) 愛媛大学医学部「筋萎縮症」実態調査研究グループ（幹事 野島元雄）：愛媛県下「筋萎縮症」患児患者の実態調査（第1回昭和51年、第2回昭和52年）報告、昭和52年4月、昭和53年4月
- 3) 木村 恒：進行性筋ジストロフィーの寿命と死因，医学の歩み 94：626，1975。
- 4) 野島元雄、松家 豊、遠藤寿男：進行性筋ジストロフィー症。各種神経筋疾患（上田敏・編），リハビリテーション医学全書，医歯薬出版，東京，昭和50年，P 159

大阪府下における在宅患児（者）の実態調査

国立療養所刀根山病院 谷 淳 吉
国立療養所刀根山病院 香 川 務
白 神 潔

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー症患児（者）の療育入所の体系が軌道にのって来るに伴って、一方在宅療養患児（者）の実態が入所者のそれと、かなりへだたりつつあり、在宅、入所を問わず地域全体としての本症に対するケアのシステムを整備していく上で、必要な基礎資料を得ることを目的として、本調査研究をすすめる。

〔方 法〕

大阪府下在住患児（者）を対象とし、国療刀根山病院筋疾患外来受診者、大阪府下出張検診家庭訪問検診、療育キャンプなどの機会に直接、個別的に診断、障害度評価および面接相談をおこない、疾病分類、病型分類、障害内容、生活上の困難点、教育上の困難点、家族構成、期待される施策内容について、別紙アンケート調査を併用しながら基礎的資料の集積をはかった。

本年度は、無作為的に抽出した18才以下の本症児（一部、近縁疾患を含む）35名（男、30名女、5名）（年齢構成、18～6才）についての予備調査の中間報告をおこなう。

〔結果および考察〕

対象患児の構成は、表1のとおりで、疾患別分類は、表2に示したとおりである。通学、通園の状況は、表3に示されるように、高学令になるにしたがって、普通校内に併置の養護学級さらに養護学校への通学例が増えてはいるが、疾病内容、障害内容、介護状況によっては、家庭ケアの継続が可能なケースも含まれている。

これら患児の医療管理をうけている状況を見ると、表4のように、35名の中で24名が1年間に3回以上、定期的に専門医療機関に受診して、主疾患に対する経過管理と療養指導をうけていることを示している。

これらの患児が、療育入所に至っていない理由について考察してみると、つぎの三つに大別できると考えられた。第一に、家庭、学校などでの対応が適切であり、しかも、重症でないため、十分に、外来通院による医療管理下で、療養指導ができていた者が35名中16名、第二に、障害内容が極めて軽症であって、略、健常児に準じた生活が可能となる者が35名中8名、第三に、親子の分離不安、親の罪愆感などのため、療育入所が病状上も必要だと認められるにもかかわらず、入所に至っていない者が、11名で全体の約1/3を占めている。

表1 対象者の構成

年齢	独力歩行		車いす		寝たきり	
	男	女	男	女	男	女
18才						
16～18	0	0	3	0	0	0
13～15	0	0	4	2	0	0
10～12	2	0	12	1	0	0
7～9	4	0	2	1	0	0
～6	1	0	2	1	0	0
小計	7	0	23	5	0	0

表2 対象者の疾患分類

進行性筋ジストロフィー症	
デュシャンヌ型	25
肢帯型	1
顔面肩甲上腕型	1
未同定	1
先天型筋ジストロフィー症	
	6
脊髄性進行性筋萎縮症	
	1

表3 通学・通園の状況

年齢	幼稚園 保育所	普通学校		養護学校	卒 後
		普通学校	養護学校		
才 16~18				2	1
13~15		4	1	1	
10~12		6	6	4	
7~9		4		2	
~6	4				
小 計	4	14	7	9	1

表4 医療管理をうけている状況

年齢	1年間に 12回以上	1年間に 11~3回	1年間に 2~1回	不 明
才 16~18		1		2
13~15	2	3	1	
10~12	3	10	1	2
7~9	1	1	4	
~6		3	1	
小 計	6	18	7	4

われわれは、国療刀根山病院において、昭和50年9月から昭和53年12月の期間において、入院期間が3ヶ月~12ヶ月程度の短期療育入所システムを、長期療育入所システムと平行して試みに実施しており 具体的医療目標として 不良肢位の観血、非観血的矯正、心肺などの合併症治療、廃用性萎縮を抑制するための機能訓練の慣熟、介護者に対する啓蒙を主目的としておこなっている 当該期間中の短期入所ケースは延40名で、内6名はその後の病状の進展で、後日、長期療育入所として再入院している。短期入所システムによって、軽症期の患児の在宅ケアの可能な期間の延長をはかることも可能となり、親子分離不安などの解消にも役立っていると考えられる。

将来に対する介護者（親）の不安と、期待する施策の内容をしらべてみると、第一に、合併

症に対する医療を必要とする時、遅滞なく入所できるかという点、また通院の不便さを挙げたものが27名、第二に、日常、家庭での生活の中で患児の体重の増加のため抱きかかえ困難、夜間の寝返り介助回数の増加、親の高令化に伴う介助能力の低下についての懸念を挙げたものが25名、第三に、中学卒業後の教育が、どのように、これら患児に配慮されるかという問題を挙げたものが17名であった。

〔ま と め〕

予備的調査ではあるが、施設ケアと家庭ケアを地域医療の上で、どのように調整していくかについて、システム整備に必要な問題点の解析をおこなった。ひきつづき集積される調査結果を整理して、全地域が都市化の傾向にある大阪府下の在宅患者（者）の実態を明らかにして、施策の確立に資したい。

実 態 調 査 票

(児童用)

(今後の対策を考える上で是非必要ですからご協力下さい)

フリガナ 患者氏名		男・女	生年 月 日	昭和 年 月 日	電話	番	身体障害者手帳 等級 () 級 有・無し
住所	就学前 1.幼稚園 4.行きました→ 4.1.年保育 4.他の子と同じ時間 教育 2.保育所 5.行かない 6.2.年保育 7.1.日約 () 時間程度 1.あなたの学級の担任の先生は何人ですか () 人 2.あなたの介助のために特別に先生が 付いてくれましたか 4.はい 5.いいえ						
関係のある事項を書き下さい	◎小学校 { 1.普通学級 (年生～ 年生) 4.在学中 2.普通と養護の両学級 (年生～ 年生) 5.年退学 3.養護学級 (年生～ 年生) 6.卒業 ◎養護学校小学部 (年生～ 年生) 7.未就学						
◎中学校	1.普通学級 (年生～ 年生) 4.在学中 2.普通と養護の両方 (年生～ 年生) 5.年退学 3.養護学級 (年生～ 年生) 6.卒業 ◎養護学校中学部						
◎高校	1.卒業 2.卒業 3.卒業 4.卒業 5.卒業 6.卒業 7.卒業 8.卒業 ◎各種学校 ()						
通園通学はどうか	1.自力で歩いて 2.介助で歩いて 3.自力で車イス 4.介助で車イス 5.自家用車 6.スクーター 7.バス 8.タクシー 9.電車・バス 10.徒歩 11.自転車 12.手押し車 13.その他						
疾病の状況	はじめて病気に気がついたのは 1.転びやすい 2.走るのおそい 3.つま先立ちで歩く 4.階段を上りにくい 5.手を使って立ち上る 最初の診断は昭和 () 年 () 月頃 () 病院 () 科 病名は () 現在の治療は () 病院 () 科 () 月又は () 年 () 月に () 回通院 現在の病名は () なにか特別の治療を受けていますか 1.整体術 2.はりきゆう 3.マッサージ 4.断食 5.その他薬も含めて () 筋ジス以外に前からかかっている病名 () 治療は () 病院 () 科 または過去1年以内にかかっていた病名は 1.なし 2.なし 3.その時の病名や症状は () 救急車で救急病院にかつぎこまれたことはありますか 1.なし 2.なし 3.その時の病名や症状は () 医療を受ける上で 1.専門病院が遠い 2.通院の交通が不便 3.病状が重いため通院困難 4.医療費や交通費に困る 5.他の病気をした時に困る 6.その他 困っていることは 1.通院の交通が不便 2.通院の交通が不便 3.病状が重いため通院困難 4.医療費や交通費に困る 5.他の病気をした時に困る 6.その他						
医療保険は	1.健保 2.国保 3.共済 4.生活保護 5.その他 () 医療費の1ヶ月平均負担額 () 円						
家族構成	氏名	年齢	患者との続柄又は関係	職業	健康状態	患者の世話をしている人に番号をつけて下さい	生活費を負担している人に○印をつけて差支えなければ金額を書いて下さい
日常生活	食事 1.自力で可能 2.介助を要す 1.大小とも自力で可能 2.小は自力で可能 3.すべて介助を要す 4.介助を要す 入浴 (お風呂) は 1.一週間に () 回 2.一週間に () 回 3.体をふくだけ一週間に () 回 どうしてですか 2.1ヶ月に () 回 3.その他 () 通院はどうして 1.自家用車 (運転者は) 2.タクシー (料金は約) 円 3.電車、バス 4.その他 () 友達は 1.学校では仲よしがいる 2.学校でもない 3.家に同級生が遊びにくる 4.家の近所に友達がいる 5.家では友達がいらない 6.電話友達がいる						
介護者が病気その他の時に一週間に一回程度患者を病院か施設に預ける、一時預かり制度は必要ですか	1.必要 2.不要 3.その他 () 1.自力で可能 2.介助を要す 日常生活で困っていることを書いて下さい						
同年令の筋ジスの子どもを集めて遊ばせたり交流をさせる必要がありますか	1.必要 2.不要 3.その他 () 1.日帰り () 泊 () 日 2.必要 3.その他 ()						
当協会では毎年療育キャンプを 行っていますがご存じですか	1.知っている 2.知らなかった 3.療育キャンプについて ご意見を書いて下さい						
ご意見や希望、困っていることや不安等、なんでもお書き下さい							

広島県を中心とする中国地方における筋ジストロフィー症の疫学的研究

広島大学第3内科 鬼頭・昭三
広島大学第3内科 糸賀・叡子
山村安弘 岸田健伸
神谷研二

〔目 的〕

私共は1974年以来広島県を中心とする中国地方のミオパチーの分布を知ることを目的として在宅の肢帯不自由児を対象として検診会をおこなってきた。検診地は広島市、福山市、岡山市、山口市、庄原市で計7回総受診者数 名である。うち進行性筋ジストロフィー症は各症型を含め計27名となっている。一方中国地方の進行性筋ジストロフィー症患者はこれら検診によって把握された症例を含め20才以下のものは一度は国立療養所原病院を受診し一部の患者が入所している。以上の事実を総合し中国地方のミオパチーの概要を知るための一段階として昭和39年から国立療養所原病院に入所した患者についてその出身地を調べた。

〔方 法〕

昭和39年の開設以来国立療養所原病院に入院した全患者について病歴および診察から臨床所見よりの診断別、出身地別に中国地方の地図上にプロットした。

〔結 果〕

図1に示したのは 型進行性筋ジストロフィー症の分布で岡山県20例、鳥取県2例、島根県6例、広島県42例、山口県20例の計100例で、すでに12例は死している。

その他の病型の患者については先天性筋ジストロフィー症が●で示され10名、◎は肢帯型ジストロフィー症で12例、●はKugelberg-Welander病で5例である。○は広島市のものが顔面肩甲上腕型1例でその他4例は myotonic dystrophy 症である。

図1

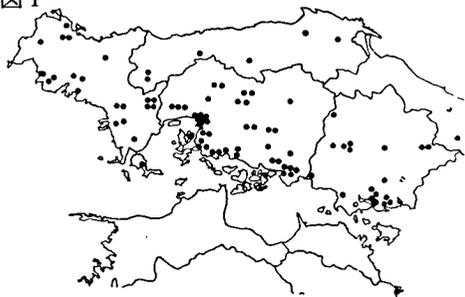


図2



遺 伝 ・ 分 類

Duchenne 型遺伝と病像との関連

国立療養所西多賀病院

湊 治郎 山田 満

〔目 的〕

Dystrophy は Duchenne 型をはじめすべてが hereditary Disease である事は間違いないと思うのであるが、X-linked Recessive のものと Autosomal Recessive 或は Dominant の遺伝性のものがあり、しかもそれぞれ onset severity, evolution, locality 等に関して病像がかなり違うために種々の病型に分類されているわけである。就中 Severity, evolution に於て最も著しい Duchenne 型についても、Pearce 等により分類された濃厚な遺伝性の Definite carrier, Possible carrier と sporadic な Possible carrier を母にもつ者があるので、それらが Duchenne 型病像の発現にどの様な関連を示すかを D 型死亡例 78 名と生存入院中の者 105 名について検討した。

〔方法および結果〕

78 名の D 型死亡例の carrier からみた頻度分布は表 1 の如くであるが、Definite carrier も 2 人以上の患児と兄弟が病者であるもの：D₁ と 1 人の患児と兄弟が病者であるもの：D₂ と 1 人の患児と姉妹の子が病者であるもの：D₃ と 3 つのグループに区分して考えたが、全体として Definite 家系に属する者は 13 名あったが、その中 9 名 (69.2%) は 15~6 才以下の死亡者で占められ、しかも D₁ は 15 才以下の死亡者以外にはなかった。即ち早期死亡例に D₁ D₂ の割合が多い事を示すのである。

Probable に属する者は 16 名あり、その中 17 才以上での死亡者が 13 名 (81.2%) を占めた。又 Possible 家系の中に占める 15~6 才以下での死亡例は 49 名中 17 名 (34.8%) であり、17 才以上は 32 名 (65.2%) であった。

次に入院中の生存者を含めた Carrier からみた遺伝関係を示したのが表 2 である。即ち一般に若年者に definite 家系が多く、21 名中 15 名 (71.4%) は 16 才以下であり、17 才以上は 6 名 (35.5%) にすぎなかった。Probable と Possible の家系では 16 才以下と 17 才以上の患者で著しい差はなかったが、17 才以上生存例にやや多かった。

次に definite 家系の死亡例 13 名について 11 の Parameter により検討したのが表 3 であるが 16 才以下が 9 名を占め、中でも D₁ D₂ は 15 才以下が 7 名で、21 才に D₂ が 1 名あったのみである。D₃ は 16 才 2 名、18 才以上での死亡者に 3 名みられた。体型はやせ型か中肉が殆んどで、発病は 2~4 才、歩行不能年齢は 9~10 才が最も多かった。脊柱変形は大部分高度の kyphos coliose で 13 名中 9 名 (69.2%) であった。初期の C P K 値については多いもの、少ないものと

かなり巾がみられた。

又、初期の ECG についてみれば 13 名中 11 名が Q の深さについて各誘導の和が 10mm 以上を示した。又、13 名中 8 名が R / S Ratio が 2 より大であったし、STT の変化は 13 名中 8 名に低下平低がみられた。RR 型を示した者は 13 名中 7 名であった。以上 4 つを D 型 ECG の特徴的变化と考えれば、それらの 3 つ以上を完備した者が 13 名中 7 名 (53.8) であったが、その 7 名中 6 名は D₁ D₂ であった。

13 名の Definite 家系の死亡者同様に 15 ~ 6 才で死亡した Possible 家系 13 名につき 10 の Parameter をとりあげ両者を比較検討した所、発病、歩行不能年齢については殆んど差はなかったが、体型では

definite 家系にヤセ型がやや多く、Kynhoskoliiose の著明なものが Possible 家系 5 名に対し Definite 家系 10 名で著しい差がみられ Lordose は前者 4 名に対し後者 2 名であった。CPK の比較では著明な差はないが I Q の 85 以上であった者は Possible 8 名、Definite 4 名とやや差があった。

ECG については、特に Q の深さの和が 10 以上を示したものが、Possible 家系で 4 名に対し Definite 家系の死亡者は 10 名あり、Q なしが前者に 4 名で後者にはなく 10 以下が 2 名あったのみである。R / S Ratio についても R > 2 S が Possible では 2 名のみだが Definite では 8 名あった。又、R < S は前者に 6 名、後者に 2 名となっている。

Table I Age of Death and genetic implication

carrier Age of Death	Definite	probable	possible	Total	Consanguinity
~15~16	9 $\begin{cases} D_1 \sim 3 \\ D_2 \sim 4 \\ D_3 \sim 2 \end{cases}$	3	17	29	3
17 ~ 19	1 - D ₂ ~ 1	4	11	16	2
20 ~ 21	3 $\begin{cases} D_1 \sim 1 \\ D_2 \sim 2 \end{cases}$	3	13	19	2
22 ~	0	6	8	14	0
Total	13	16	49	78	7

D₁: 2 or more affected sons and maternal uncles

D₂: one affected son and maternal uncle

D₃: one affected son and maternal cousin or nephew

Table 2 170 D-type patients and genetic implication

Age of propositi Carrier	Dead		ALive		Total	
	~16	17~	~16	17~	~16	17~
Definite	9	4	6	2	15 (71.4%)	6
probable	3	13	15	8	18	21
possible	13	27	40	31	53	58
Total	24	44	61	41	85	85
Consanguinity	3	5	4	6	7	11

Table3 Definite家系のD型死亡者の臨床像

	死亡者名	年令	体格	IQ	発病	歩行不能	変形	CPK	Q	R/S	ST	RR
1	T.Y. D ₁	15.11才	中	67	2才	10才	L(卅)	486	<10	R>2S	+	+
2	H.F. D ₁	15.4才	ヤセ	116	2才	9才	K.S(卅)	546	>10	R>2S	+	+
3	T.F. D ₁	16.2才	ヤセ	112	4才	9才	K.S(卅)	255	<10	R>2S	+	
4	H.Y. D ₂	15.4才	中	46	2才	10才	K.S(卅)	470	>10	R>S	+	
5	H.Y. D ₂	14.8才	ヤセ	63		10才	K.S(卅)	208	>10	R>3S	+	
6	K.Y. D ₂	15.9才	ヤセ		3才	7才	K.S(卅)	117				
7	J.H. D ₂	16.4才	ヤセ	88	4才	9才	L+S(卅)	293	>10	R>4S	+	+
8	T.S. D ₁	16.4才	中		4才	9才	K.S(卅)	244	>10	R>4S		+
9	K.S. D ₁	16.4才	中		4才	8才	K.S(卅)	389	>10	R=S		
10	M.W. D ₁	18才	中	62	7才	13才	K.S(±)	135	>10	R<S	+	+
11	N.T. D ₁	20才	肥	91	3才	8才	L(卅)	886	>10	R>2S	+	+
12	F.K. D ₂	21.7才	中	68	2才	12才	K.S(卅)	171	>10	R>5S		+
13	T.S. D ₁	21.10才	ヤセ	81	5才	11才	K.S(卅)	163	>10	R<S		

K 後彎 D₁ 2人以上の兄弟と母の兄弟

S 側彎 D₂ 本人と母の兄弟

L 前彎 D₂ 本人と母方イトコ

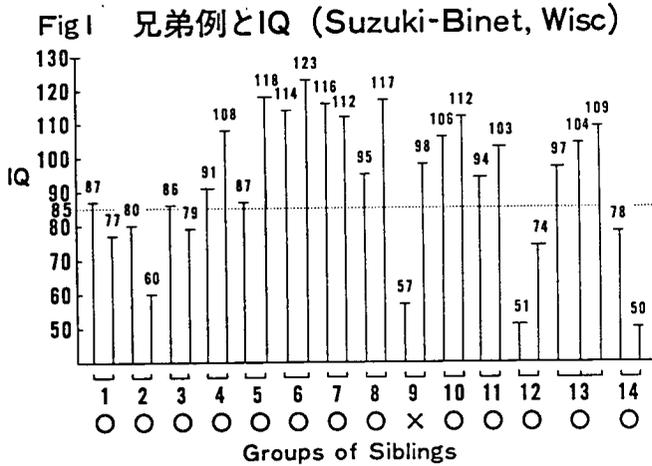
Table4-1 D型兄弟例, 相互の比較

	年令	発病	IQ	歩行不能	変形	肥満度	初期CPK	Q	R/S	STT	RR'	類似度
1	H. O. 19.3才死	6才	87	10才	Ky-sk	中	473	≤10	R>3S	(-)	+	7/10
	T. O. 25.1才死	4才	77	10才	Ky-sy	中	253	≤10	R>3S	(+)	+	
2	M. M. 22.8才死	3才	80	13才	Lord	中	82	(-)	R>2S	+	+	9/10
	T. M. 24.2才死	3才	60	13~14才	Lord	中	162	<10	R>S	+	+	
3	H. F. 15.4才死	3~4才	116	9才	Ky-sk	肥ヤセ	546	>10	R>3S	+	+	8/10
	T. F. 16.2才死	4才	112	9才	Ky-sk	肥ヤセ	255	<10	R>5S	+	+	
4	S. T. 16.9才死	5~6才	79	9~10才	Ky-sk	中	501	>10	R>2S	(-)	+	8/10
	T. T. 14才	4~5才	86	11才		中	383	>10	R>2S	(-)	+	
5	H. K. 20.9才死	3~4才	91	12才	Ky-sk	中	130	>10	R>3S	(-)	+	7/10
	N. K. 17才	4才	108	10才	Ky-sk	ヤセ	754	>10	R>2S	(-)	+	
6	A. H. 20.10才死	2才	87	11才	Ky-sk	肥	100	(-)	R>2S	(-)	+	9/10
	O. H. 24才	2才	118	11才	Ky-sk	肥	253	>10	R>4S	(-)	+	
7	A. Y. 20.1才死	3~5才	114	10~11才	Lord	ヤセ	285	>10	R>2S	+	+	9/10
	T. Y. 15才	3~5才	123	8~9才	Lord	ヤセ	385	>10	R>2S	+	+	

Table4-2 D型兄弟例, 相互の比較

	年令	発病	IQ	歩行不能	変形	肥満度	初期CPK	Q	R/S	STT	RR'	類似度
8	Fo.S. 13.10才死	2才	74	8才	Ky-sk	ヤセ	404	<10	R>2S	(-)	+	9/10
	F. S. 17才	2才	51	8才	Ky-sk	ヤセ	494	>10	R>3S	(-)	+	
9	Hi.M. 15.8才死	2~3才	78	5~6才	sk	ヤセ	387	<10	R≥S	+	-	7/10
	H. M. 10才	2~3才	50	10才	Lord	ヤセ	778	<10	R=S	+	-	
10	K. K. 14才	3才	95	8~9才	Ky-sk	肥満	191	>10	R>S	+	+	8/10
	O. K. 17才	2~3才	117	7~8才	Ky-sk	肥満	140	>10	R>2S	+	-	
11	K. T. 14才	8才	57	14才	Lord	肥	1240	>10	R>2S	-	-	7/10
	T. T. 18才	2~3才	98	14才	Lord	肥	468	>10	R>2S	-	-	
12	H. H. 13才	5才	100	11才	Lord	中	754	>10	R>2S	-	-	7/10
	R. H. 10才	3~6才	112	9才	Lord	中	1433	>10	R<S	+	-	
13	Se.S. 13才	4才	94	10~11才	Lord	ヤセ	1920	>10	R>S	-	-	7/10
	S. S. 11才	3才	103	8~9才	Lord	ヤセ	1388	<10	R>S	+	-	
14	K. Y. 31才	6才	109	11~12才	Ky-sk+	中	117	<10	R≤S	+	-	
	S. Y. 28才	6才	104	13~14才	Ky-sk+	ヤセ	52	<10	R=S	+	-	8/10
	T. Y. 26才	6才	97	11~12才	Ky-sk+	中	99	<10	R≤S	-	-	

表 5



次に兄弟例14組について死亡年令、発病、歩行不能年令、脊椎変形の Type、体型、初期 C P に値、E C G の 4 つの特徴的变化、I Q 等 / 0 の Parameter につき比較対照して表 4 I-II に示した。兄弟の一方が死亡、他方が未だ生存中の例もあるが、全例共10の Parameter の中少くとも7つ以上が2人或は3人の兄弟相互で一致していた。

〔考 察〕

Definite 家系の場合には Possible 家系に比べると一般に遺伝性が濃厚であると考へられるがそれが病像に対する反映をみるときに、両者の早期死亡例を中心とした比較において、E C G の特徴とか、高度の側後弯など脊柱変形の状態についても、かなり Duchenne 型の病像発現に差があると思われたのである。又、Possible 家系でも早期死亡例はあるが、もっと長く20才以上の年令まで生存する例の方がかなり多く、反対に Definite 家系では15~6才の様な早期死亡例の割合が極めて多く、就中濃厚な D₁ D₂ では予後的な差を判断しようと考へられるのである。

又、Probable の家系の場合には早期に死亡する例はむしろ少いが、兄弟例の病像発現が極めて類似する傾向があり、文献上でも E C G の変化が D 型兄弟例でよく似ると云う報告等がみられるが、さらに多くの要素による比較でも一致率が高いと云う事は、遺伝性の類似が病像の発現に極めて影響する事を示すものであると考へたいのである。

〔む す び〕

Carrier からみた Duchenne 型の遺伝と病像発現の関連について死亡例78名、入院生存例105名について検討したが、遺伝の濃厚さが病像の発現に極めてよく反映する事が認められた。特に兄弟例では病像的に著しい類似性がみられたのである。

PMD (L-G typeとFSH type) の型別単一性に関する検討

名古屋大学医学部第一内科

高柳哲也	水野恵介
祖父江逸郎	飯田光男
高橋昭	向山昌邦
室賀辰夫	松岡幸彦
加藤寿雄	真野行生
三橋勝博	山本紘子
河野慶三	村上信之
杉村公也	若山吉弘
向井栄一郎	小林秀樹
榊原敏正	平山幹生
小長谷正明	祖父江元

〔はじめに〕

進行性筋ジストロフィー症 (PMD) は種々の型のあることが知られているが、これらの型は遺伝型式、発症年令、筋症状の分布及び経過などから分類が行われる。最近、臨床の立場より、顔面肩甲上腕型 (FSH) と肢体型 (L-G) はそれぞれ症候群として理解されてきている。これらは良性の Becker タイプ、あるいは PMD 以外の ミオパチー、時には Kugelberg-Welander 病などの疾患を含んでいる可能性があり、我々は過去10年間に FSH 及び L-G と診断された症例、それぞれ28例と26例について型別の単一性を検討する目的で、CPK と ADL の経過と変動に重点をおいて報告する。

〔対 象〕

昭和44年から昭和53年の10年間、名大第一内科と毎年の愛媛県下の筋ジストロフィー症検診の受診者のうちで、FSH 28例と L-G 26例について臨床像の分析をした。ADL の評価は名市大・鈴鹿方式によって行われた。対象患者の内訳は、FSH 28例中男性17例、女性11例、男女比は8:5、L-G 26例中男性12例、女性14例、男女比は6:7であった。

〔結 果〕

1. 初発年令

FSH 28例では、その分布は7才から30才に及ぶ、平均年令は16才、10代の初発は21例75%。L-G 26例では、分布は8才から38才、平均年令は19才、10代の初発は17例65%。L-G にやや年令分布のばらつきをみせたが、両タイプ共に初発年令は10代後半にピークがあり、10代に

初発が多かった。(図1)

図1

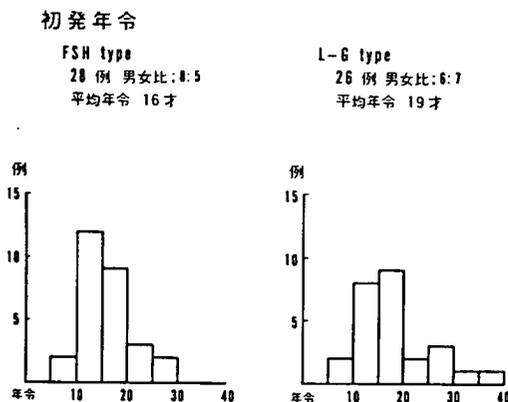
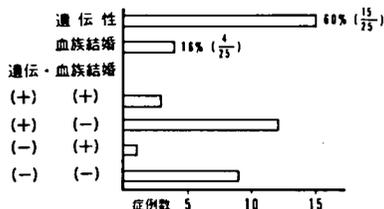


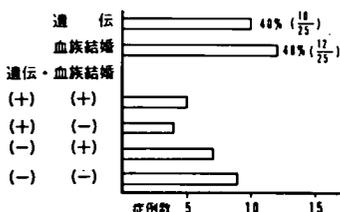
図2

家族調査

FSH type 25例



L-G type 25例



2. 家族調査

FSH25例では、遺伝が15例60%、血族結婚は4例16%、両者共にみる症例は3例12%。I-G25例では、遺伝が10例40%、血族結婚は12例48%、両者共にみる症例は5例20%。FSHには遺伝が、I-Gには血族結婚、遺伝共に高率にみられ、遺伝も血族結婚共にみない症例は両タイプ共に同数あり、各々9例36%ずつあった。(図2)

3. 初発症状

FSH28例では、上肢脱力が最も多く、次いで上肢及び上肢帯の筋萎縮で、上肢の症状を初発とする症例は19例68%、下肢と顔筋の症状はそれぞれ6例21%、2例7%で、不明は1例であった。L-G26例では、全例が歩行障害、歩行及び階段昇降障害を中心とする下肢の症状が初発であった。(図3)

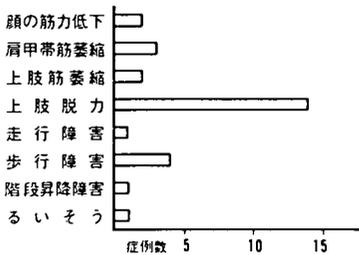
4. CPK活性(正常値:25U以下)

FSH20例では、正常値を示す症例は9例45%、活性亢進を示す症例は11例55%で、100U以下は9例45%、100U以上は2例10%、最高値は116であった。L-G23例では、正常値を示す症例は2例9%、活性亢進を示す症例は21例91%で、100U以下は3例13%、100U以上は18例78%、500U以上は5例22%、最高値は1090であった。FSHは正常値と活性亢進を示す症例の比はほぼ同じで、それらの亢進の程度は軽度であり、L-Gは大部分の症例に活性亢進をみ、それらの多くは活性亢進の程度が中等度又は高度であった。(図4)

5. CPK活性の変動と経過

図3

初発症状
FSH type 28 例



L-G type 26 例

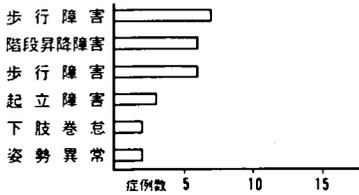
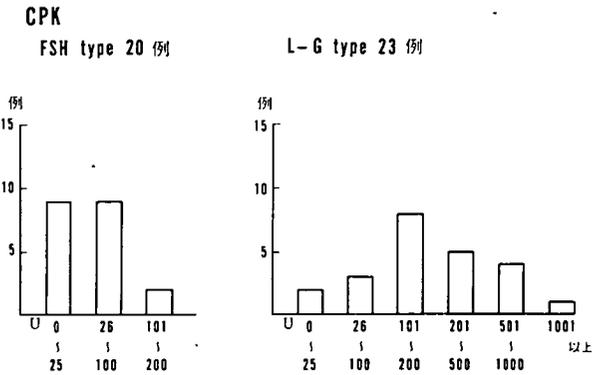


図4



FSH 8 例同一症例で、昭和46年から昭和53年まで8年間のCPK活性の変動をみると、全体の活性値は約%が正常値で、他は軽度の活性亢進を示し、各症例についても各年度毎の変動は少ない。(図5)又、発症後の経過年数とCPK活性との関連では、発症後10年以内で全体の活性値の%以上が軽度の亢進、10年以後で約%が正常値を示したが、経過年数と共にCPK活性が低下していくと云う傾向は明らかではなかった。(図6)

L-G 6 例同一症例で、FSHと同期間のCPK活性の変動をみると、全体の活性値はまれには正常値を示したが、大部分に活性亢進をみ、各症例についても各年度毎の変動はFSHより大きい。(図7)又、発症後の経過年数とCPK活性の関連では、発症後10年以内で正常値を示す症例はなく、全体に100 U以上の活性亢進をみ、そのうち半数は500 U以上を示した。10年から15年まで中等度の活性亢進、15年以後で軽度の活性亢進を示した症例が多かった。しかし、20年以後でまれには100 U以上の活性値を示す症例もあったが、大部分は軽度の活性亢進、わずかに%が正常値を示した。発症後15年までCPK活性は経過年数と共に明らかに低下するが、それ以後はほぼ固定した(図8)

6. ADLの変動と経過

FSH 10 例同一症例で、昭和47年から昭和53年まで7年間の上肢ADL (12点満点) の変動をみると、全体に9点前後の症例が多く、各症例についても各年度毎の変動は少かった。

(図9)又、発症後の経過年数との関連では、発症後5年から25年まで上肢ADLの変動はほとんどみず、その5年毎の平均値は9点前後であったが、26年以後で軽度に平均値の低下をみ

図 5

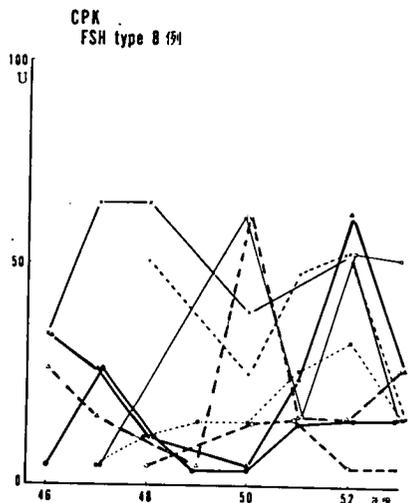


図 6

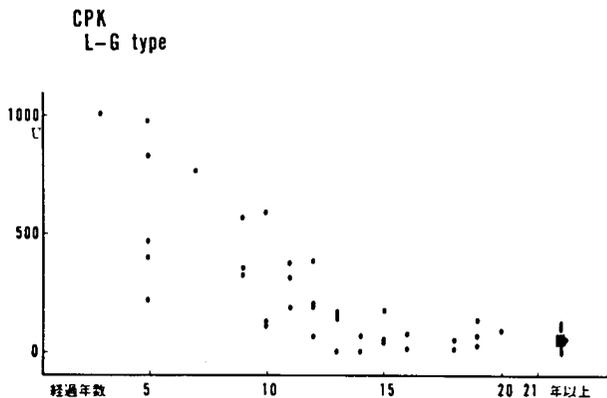


図 7

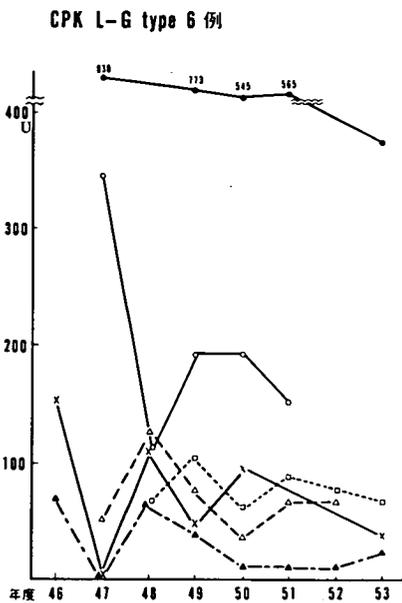
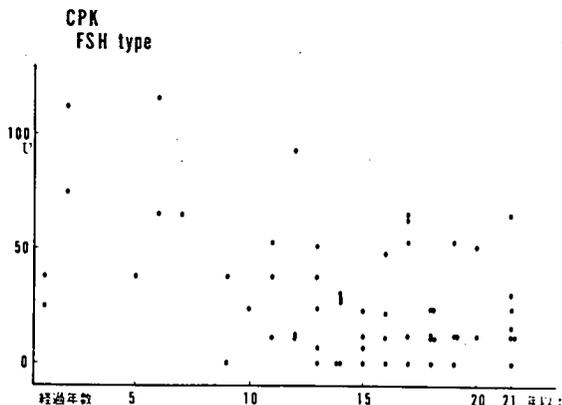


図 8



た。(図10)

L-G 9例同一症例で、FSHと同期間の下肢ADL (16点満点)の変動をみると、各年度毎に変動する症例と変動しない症例との2群に分れ、前者は全体に8点前後が多く、各症例についてはFSHよりも変動が大きかった。後者は4例中3例に高度の機能障害(0点)をみた。(図11)又、発症後の経過年数との関連では、発症後5年から20年まで5年毎の平均値は経過

年数と共に低下し、26年以後で高度に低下をみたが、全体としては中等度障害群（7～11点）と15年以後で高度障害（0～1点）を示す群に大別された。（図12）

図9

図10

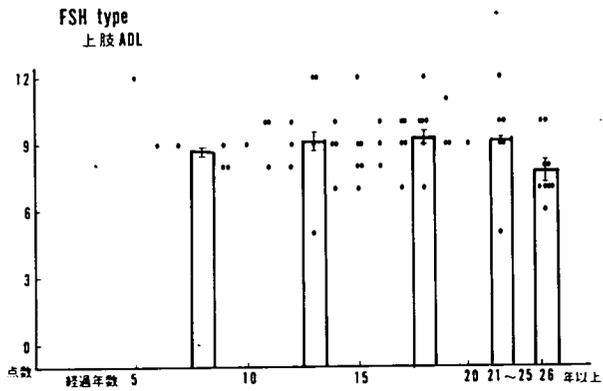
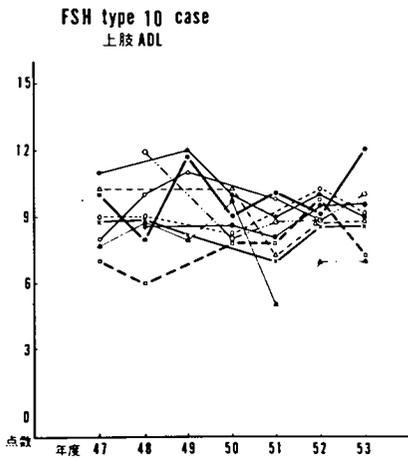
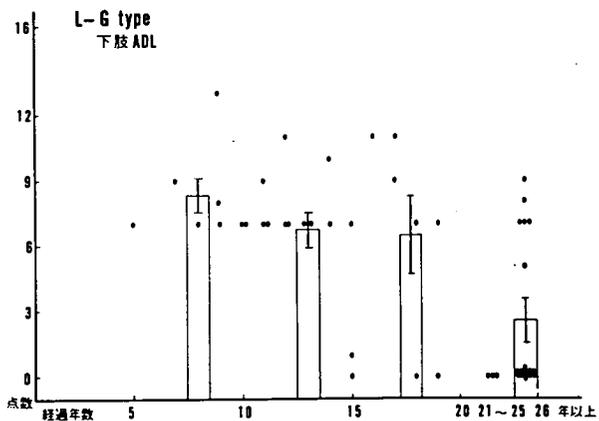
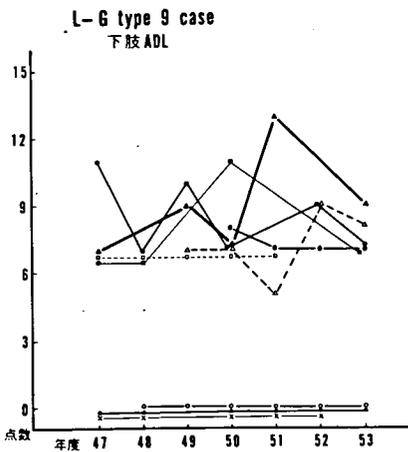


図11

図12



〔考 察〕

FSHとL-Gでは、CPK活性及びADLの変動と経過について詳細な報告は少ない。今回、我々は主に同一症例の追跡調査と発症から初診までの経過年数を基にして、この問題に検

討を加えた。しかし、我々のシリーズでは、発症から5年以内の症例が少なく、したがって、発症後5年以内のCPK活性とADLの変動については明確ではない。発症から5年以内の症例の集積と更に長期間の同一症例の追跡調査は、今後の課題となろう。

CPK活性については経過との関連が重要であり、FSHでは、発症後10年以内では正常値と軽度の活性亢進を示す症例がほぼ半数ずつみられ、10年以後では正常値へ移行する症例が多い。L-Gでは、発症15年以内では高度又は中等度の活性亢進を示す症例が多く、活性値は経過と共に低下し、15年以後では軽度の活性亢進へ移行する症例が多いが、正常値を示す症例は少ない。上述のごとく、FSHとL-Gでは明らかに活性亢進の程度及びその推移が異り、L-GのCPK活性態度はDuchenneタイプとFSHの中間に当り、³⁾ 疾病の進行速度と関係があると思われる。

ADLについては、FSHの上肢ADLは発症後5年から25年までほとんど変動はみられず26年以後では軽度の低下をみたが、高度の機能障害を示す症例はなく、したがって、その進行は停止性又は極めて緩徐と思われる。L-Gの下肢ADLは発症5年から、その平均値は経過と共に低下し、その経過は進行性と考えられるが、しかし、15年以後で高度の機能障害を示す群と26年以後でも中等度の機能障害を示す群に分れる。野々垣らも発症後13年以後で高度の機能障害を示す症例があることを報告しており²⁾、この点からL-Gは症候学的に2群に大別され、病因的に単一ではない可能性を示唆するものかもしれない。

〔結 果〕

1. FSH28例、L-G26例のCPKとADLを中心にして、経過による変動について検討した。
2. 初発年齢は両タイプ共に10才代後半に多く、平均年齢はFSH16才、L-G19才。
3. FSHは遺伝が、L-Gでは血族結婚、遺伝が高率にみられた。
4. 初発症状はL-G全例が下肢であった。
5. CPK活性と経過については、FSHでは、発症後10年以内で正常値と軽度の活性亢進を示す症例がほぼ半数ずつみられ、10年以後で正常値へ移行する症例が多かった。L-Gでは発症後15年以内で高度又は中等度の活性亢進を示す症例が多く、活性値は経過と共に低下し15年以後で軽度の活性亢進へ移行したが、正常値を示す症例は少かった。
6. ADLと経過については、FSHでは、その進行は停止性又は極めて緩徐で、26年以後も高度の機能障害を示す症例はなかった。L-Gは進行性と思われるが、症候学的に2群に分れ、病因的に単一ではない可能性が示唆された。

文 献

- 1) 木下真男：筋ジストロフィー症の臨床、神経内科、3：107、1975
- 2) 野々垣嘉男、他：進行性筋ジストロフィー症のADL推移、理学療法と作業療法、11：913、1977
- 3) 庄司進一、杉田秀夫：クレアチニンフォスフォキナーゼ、日本臨床、31：590、1973

機 能 障 害 ・ 經 過

進行性筋ジストロフィー症における脊柱変形

国立療養所刀根山病院 堀 三津夫
国立療養所刀根山病院整形外科
膳 棟 造 奥 田 勲

〔目 的〕

諸家の報告を参考にしながら、刀根山病院入院患者、児（筋ジストロフィー症）の脊柱変形の現状を明らかにする。その場合次の Wilkins and Gibson らのパターン分けに沿って検討する。Ⅰグループ：early straight spines、Ⅱグループ：Kyphotic Spines、Ⅲグループ：Kyphos coliotis Spines、Ⅳグループ：Scoliotic Spines Without Kyphosis、Ⅴグループ：extended Spines、更に各パターンについて変形の経時的変化について検討する。

〔方 法〕

筋ジス病棟入院患者・児の全脊柱レントゲン撮影を年2回、坐位にて正面像、側面像についておこない、Cobb法にて lateral angulation を、Wilkins and Gibson らによる Kyphotic index の測定、その他参考に rotation rate を Nash and Mae 法で、Pelvic obliquity の測定などをおこなう。

〔結果と考察〕

今回は報告すべきデータなし。諸家の報告に共通している点として、脊柱変形に大きくは、次第に増悪するものと、わずかな変形で進行がほとんど認められないものがあること。後者には前弯の合併が多いという。（徳島療養所）。Paravertebral muscles contracture による stiffness of the spine の成立。（G. C. Rubin ら）。early establishment of a position of extension and a maximum intrinsic stability with minor deformity、（Wilkins and Gibson）。また、脊柱は extension にて more stable であり、facet locked の状態にある。（MacConaill、White ら）。

そうした諸点を念頭において昨年の検討の結果（昨年の班会議で報告）では、ほとんどの患者に側弯などの変形を見た。（47名—平均年齢 13.9（8才～23才）—中、側弯度Ⅱ群 以上32名であった。）歩行可能な人達8名にあって（平均年齢 11.0）平均 14.4度の側弯が認められている。とりわけ、16才、装具歩行可能児で Kypho index 27.6、右Th 25度、左L 25度のダブルカーブ、Pelvic obliquity 3度という点に注目し、起立、歩行の維持ということが脊柱変形に対して良いファクターであると考えられる。他面W/C使用児、15才でダブルカーブの大きな（44度、42度）ものも認められる。特徴的な点として、年長者の方が側弯がより強いとは言

えないという事である。一定の傾向として漸時的に増強するとは言えるが、同時に、各ケースの歩行能力—筋力、姿勢習慣、その他から、それぞれのパターンは形成されるのであろう。

昨年の場合、I～Vグループの若干例について、経時変化をとらえようとしたが、各グループ自体の経過、グループ間の移動（増悪）、更に各グループに分ける基準などについて更に検討を要すると思う。

筋ジストロフィーの脊柱変形に関する研究

徳島大学整形外科
国立徳島療養所

松 家 豊
片 岡 正 春

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー、デュシャンヌ型にみられる脊柱変形は形態学的には側弯のほかに後弯や前弯を同時に合併している。これらの脊柱変形は機能的には二次的に肺機能障害やADLの支障を招来してくる。従来から脊柱変形についての臨床的病態の観察を行ってきた。今後この変形のパターンについて詳しく検討を加え、これと平行して治療にみちびく方法を見出さんとするものである。

〔方 法〕

今回は坐位姿勢における脊柱の経年的変化をし綿学的に検討した。対象は国立徳島療養所に入所の33名である。その年令は、8才7ヶ月から26才5ヶ月に分布し、観察期間は昭和45年から53年にわたり最短3年2ヶ月から最長8年9ヶ月、平均6年8ヶ月である。X線撮影は坐位姿勢の正面と側面の2方向について実施した。側弯度はCobb氏法による、側面像の脊柱形態は正常な弯曲のほかに次のように分類した。前後弯の生理的弯曲が失われ垂直に近い形態をと

る垂直型脊柱、脊柱全体の前弯カーブを示す前弯型脊柱、脊柱全体の後弯カーブを示す後弯型脊柱に分けた。

なお、筋力低下との関係については一つの指標として歩行不能になった年令をとりあげ検討を加えた。

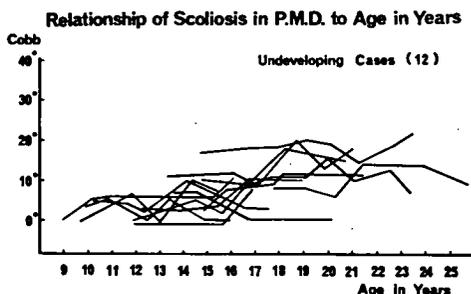
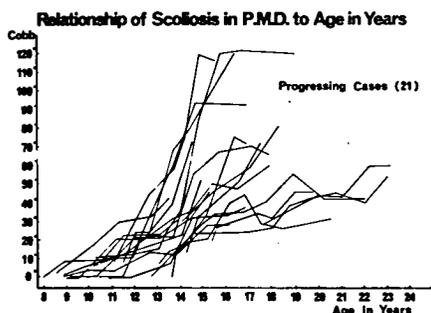
〔結果および考察〕

筋病変の進展により経年的に大なり小なりの側弯があらわれてくる。しかし、長期にわたる脊柱変形の推移から次のような2群に区分することができる。1群は側弯度が20°以上におよび経年的に進行を示したもので33例中21例にみられ進行群とした(図1)。

これに対して2群は側弯度が20°以下を示すものでその進行がほとんどみられないもの、33例中12例であり、非進行群とした(図2)、これら2群に区分し比較した。

図1

図2



進行群についてみると、図1に示したように極めて悲惨な脊柱変形を来すものもある。これら20°以上の側弯を示したものを更に経時的変化の様相から次のようなグループにわけた。すなわち、短期間で急速な高度の進展過程をとったものと、それに対して程度のかるいゆっくりとした進行を示したものとがみられた。この前者である高度の進行グループでは12、13才代で進行が急速にみられ14才ではピークに達する。この成長の旺盛な発育期に一致して著明な筋力低下とバランスのくずれをみる。collaps spine の典型的なものである。筋力低下の一つの指標としての歩行不能になった年令は平均9才4ヶ月(7~11.5才)であった。これは全症例の平均11才10ヶ月よりも早く歩行不能になっていた。また、現存も含めた生存年令の最高は19才であり、これは全体のすう勢からみて短いといえる。これに対して後者の比較的ゆるい進行を示し、その側弯の程度もかるいグループでは図1に示すように、その進行は13、14才からはじまっている。これらの歩行不能になった年令は平均10才6ヶ月であり、つよい進行グループよりおそかった。また、生存年令は最高23才におよんでいた。

この進行群全体を通じて15例に後弯の合併がみられた。垂直型は4例、前弯型は2例であり後弯変形が大多数を占めていた。したがってつよい側弯と後弯の合併は注目しなければならない。

非進行群についてみると、図2に示した通りで、最高26才5ヶ月まで追跡しているが、一般に15、16才までは10℃以下のかるい側弯を示していてほとんど変化なく経過している。これら側弯には垂直型には垂直型脊柱が8例、前弯型が3例にみられ、かるい後弯型脊柱を示したものは1例にすぎなかった。歩行不能になった年齢は平均13才1ヶ月（9才3ヶ月～18才6ヶ月）であり進行群の平均10才7ヶ月に比べて2年6ヶ月も長く歩行能力を維持していた。このように非進行群では長期にわたる歩行能力の維持と脊柱の後弯をとまっていなかったことが注目される。しかし、実際の筋力低下のほかに関節拘縮、ADLなどの要因も考えられる。この非進行群の脊柱変形の病態を知ることは側弯治療に対しての有益な示唆を与えるものであり更に詳細な検討を加えたい。

側弯と矢状面形態の分布は図3に示した。側弯の程度がつよいものは後弯が多く合併している。年齢的にも後弯が早くから合併しやすい、つよい側弯や後弯を合併するものでは予後のわるいことが示唆される。これに対して垂直型や前弯型をとったものは側弯の比較的かるいものに多く、年長者にはこのタイプが多い。正常な側面の弯曲を示す若年者では側弯がみられてもその程度はかるく機能的側弯で問題がない。

ADLの面からみた場合、比較的早く歩行不能になったものは側弯発生の時期も早いこと、また、装具歩行者では装具歩行の後期、即ち歩行動作が著しく低下した時期、あるいは車椅子使用の時期に一致して側弯の進行がみられることに留意しなければならない。

以上のPMD脊柱変形の経年的変化から側弯の対策として考えられることは、長期にわたり歩行能力を維持することがとくに必要である。そのために機能訓練プログラムとその訓練内容を重視しなければならない。即ち、関節拘縮の予防や矯正を含めた歩行訓練と適正な装具歩行訓練がすすめられる。また、躯幹の装具療法をとり入れて早期からの後弯変形防止や側弯の進行防止、あるいは体幹の保持を目的とした装具や姿勢の工夫がのぞまれる。なお、側弯の進行が予想されるものについては脊柱に対する手術的固定方法も適応と考えられる。その他、早期からの脊柱の定期的な検診と坐位における正しい姿勢の指導が療育全般のなかに十分とりいれられるべきである。

〔ま と め〕

PMD、D型について平均6年4ヶ月にわたる33例の脊柱のレ線所見を側弯を中心に検討した。

1. 21例の側弯進行群では急速な進行を示すものとゆっくりした進行を示すグループがあり、前者は側弯の程度もつよく、歩行不能になる年齢も早く、かつ、生存年齢も短いことがわかった。しかも、後弯を主として合併していた。

2. 12例の側弯非進行群では側弯の程度は 20° 以下で、垂直型や前弯型脊柱を示し、歩行能力がながく維持されていた。

かかる側弯の進行形態からみてその予防対策に訓練、装具、検診や指導などリハビリテーションの必要性が強調される。

PMD (D型) 脊柱変形と諸因子との関連性

国立療養所医王病院

松 本 勇 葛 葉 晋

DMP (D型) には、その脊柱変形が心肺機能に悪影響を及ぼす。そしてこの脊柱変形が歩行期より車椅子期に移行する時期に目立つようになり、この頃より進行が速い。

吾々は、この脊柱変形と諸因子との関連性を検討しその脊柱変形の臨床病態を把握し、以て脊柱変形予防の見地より対策を検索したいと考え、今回はその第一報を報告する。

1. 対象例、国所療養所医王病院に入院中のDMP患児のうち、D型30名について検討してみた。年令9才より25才まで平均年令16.4才である(第1表)。
2. 次に障害度と脊柱側弯度及び肺機能障害、(第2表)。stage 1から5までの歩行ないし起立可能の患児総数8名、stage 6から8までの車椅子期ないしベッド期総数21名である。前者群にては側弯度測定値は平均 10° 、後者群にては平均 26° であり、側弯度は障害度の進行に呼応して大きくなっている。一方障害度と肺機能障害との関係を検するに、stage 4以下では努力性肺活量は平均1.303 ml、肺活量率の平均値36.1%であり、stage 6以上ではそれぞれ1.064 mlおよび25.4%と障害度が高くなるにつれて減っていた。因みに、脊柱変形の側弯度はCobb法で計測し、レ線撮影は立位が不能であったので坐位にて行なった。
3. 利き手と側弯の凸方向について

われわれは患児のADL動作が側弯に関与する点大きいものと考えて、その大きな誘因の一つとしての利き手と側弯の凸方向について検索を試みた(第3表)。側弯のパターンを直型、C型、S型に分け、更にS型のうち弯曲の大きい部分が胸椎部にあるのと腰椎部にあるのとで分類した。そして利き手と側弯凸方向との関係は、C型では12例中11例、S型では13例中10例、合わせて25例中21例に一致を認めており、3例のみが一致せず、他の1例は両

利きであった。

4. 脊柱変形のパターン

われわれの脊柱の変形のパターンをgibson 法に従って分類したが、われわれの示す 症例には、第4表に示すように、Gibson Ⅲ型に脊柱回旋を加えてⅣ型とし、又Gibson のV型に側弯および回旋を新たに加えたものを加えてⅦ群とした。

第一表

年 令	症例数
9	2
10	0
11	2
12	1
13	2
14	3
15	2
16	4
17	3
18	4
19	1
20	1
21	2
22	0
23	1
24	0
25	2

stage	症例数
1	0
2	2
3	2
4	5
5	0
6	4
7	16
8	1

平均年令 16.4才

症例総数 30例

第2表

障害度側弯度および肺機能との関係

stage	1	2	3	4	5	6	7	8	計
症 例 数	0	2	2	4	0	4	16	1	29
側 弯 度		5.0	7.5	13.3		30.8	24.4	35.0	度
努力性肺活量		1,476.5	1,359.0	1,188.5		1,272.5	946.3	710.0	ml
肺 活 量 率		42.9	36.4	32.2		32.2	24.2	17.8	%

第3表

						計
症 例 数		5	12	9	4	30
利手と側弯凸方向	合 う		11	7	3	21
	合 わない		1	1	1	3
	両 手 利		0	1	0	1

第5表

型	I	II	III	IV	V	VI
症 例 数	8	8	2	3	8	1
障 害 度	2. 2. 3 3. 4. 4 4. 6	4. 6. 7 7. 7. 7 7. 7	6. 7	7. 7. 8	6. 7. 7 7. 7. 7 7. 7	1
年 令 (才)	12.6	17.2	18.5	19.3	18.0	16.0
体 重 (kg)	28.9	41.8	23.0	32.1	27.9	16.0
車 椅子 期 間 (年)	1.1	9.7	7.5	10.4	7.9	3.8
C P K sigmaU	110.1	59.1	17.5	36.0	38.5	134.0
努 力 性 肺 活 量 (ml)	1,046.8	938.0	1,137.5	952.0	1,038.3	1,530.0
肺 活 量 率 (%)	34.2	23.2	29.9	24.8	26.6	38.8

第4表 脊柱変形の型

型	I	II	III	IV	V	VI
脊 柱 変 形 の 型						

即ち

I型：略 正常に近く弯曲度も5°以下のもの

II型：側弯度35°以下のもの

III型：側弯度35°以上で脊柱回旋および亀背を伴うもの

IV型：側弯度35°以上で脊柱回旋を伴うか亀背はないもの

V型：伸展位ないし過伸展位、側弯および脊柱回旋を伴わないが、骨盤前方傾斜が著明であるもの

VI型：V型に35°以上の側弯および脊柱回旋を加えたものである。

われわれは以上の6つの型に於て、各々諸因子との関連性を検索してみた(第5表)。

- ① 症例数：I、II、V型に各8名宛、IV型3名、III型2名、VI型1名であった。
- ② 年齢：I型では12.6才、II型17.2才、V型18才、III型18.5才、IV型19.3才であった。
- ③ 体重：II型にて最も重く41.8kgであり他の型は略30kg前後であった。
- ④ 車椅子使用期間はI型のみ短かく1.1年であったが、他群は8~10年に亘っていた。
- ⑤ CPK：I型に於て高値110.1を示したが、II、V、IV、III型へと順次漸減す。
- ⑥ 努力性肺活量は各型とも略同じ測定値を示したが、肺活量率(%)に於て、I型にては34.2%以下III、V、IV、II型へと漸減した。

しかし、症例数が少ないため、より適確なる比較検討は困難であった。

〔考 察〕

われわれの29名のデータに基づくと、stageの高度のものは軽度のものに比し肺機能障害および側弯度が高度になっている。野島らもstage4のもので肺活量率は約50%、stage7のもので約25%に低下したと述べており、病勢が進むにつれて肺機能は低下する。

又、利き手と側弯凸方向との関連性について、大いに関与するものと考えられる。つまり、車椅子期に入る年齢は10才前後であり、ちょうど脊柱の成長が最も盛んな時間であり、そこへ非対象的な力が加わって側弯の方向づけするのではないかと推考される。しかし、Gibson, Wilkinsの如きは利き手と側弯方向には何等関係なかったと反論するものもある。

なお、予防法としてJohnson、大井らも述べているが、車椅子のアームレストを高くし、BFOを両側に設ける等の自助、介助具に工夫が必要であると考え。野島、松家らは側弯の対策として下肢装具療法が歩行期間を延長して有効であるとしている。

次いで脊柱変形パターンと諸因子との関連性を検するにI型に於て、障害度の軽症群が多数をしめ、従って低年齢者が多い。しかし、I型を除くII、III、IV、V型の各型の間には有意の差を認め難かった。故に明確な答えを出す訳にはいかなかったが、Gibsonらによれば、V型が最も合併症の少ないパターンで肺機能に及ぼす影響もIV型より少なく、脊柱変形をV型に誘導すべきであるとしている。Dubowitzら、松家らも脊柱を前弯位にもっていくように指導して

いる。われわれも今後この点に注目し観察していきたい。

〔結 果〕

Duchenne 型PMD29名の脊柱変形のパターンと、その利き手、並びに諸因子との関連性について検討した。

- 1) 障害度の進行したもの程、脊柱変形、側弯度も高く、肺機能障害も高度である。
- 2) 利き手と側弯の凸方向について関連性が十分に考えられる。

以上より脊柱の変形、特に側弯については、利き手が一つの側弯の方向を決定する大きな誘因と思われ、その予防を十分講じ、生活指導をしなければならぬ。また、脊柱変形が肺機能障害に及ぼすことも十分に考えられる。故に、起立時期の延長をはかり、脊柱変形を前弯位に誘導すべく万全を期せねばならぬ。

筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究

徳島大学整形外科	松 家 豊
国立徳島療養所	片 岡 正 春
徳島大学理学療法部	小 松 忠 雄

〔目 的〕

筋ジストロフィー、デュシヤンヌ型の上肢機能に関してはすでに手指変形の機能解剖、上肢の変形、拘縮などについて報告してきた。

リハビリテーションの立場から患者のADL、作業療法に関連して、また、訓練や上肢補助具の開発にあたっては上肢機能の検索は必要なことである。そこでPMD、D型の上肢機能の筋動作学的分析をADLとの関連のもとに検討を行う。今回は上肢動作分析の方法についての予備実験的研究を行った。

〔方 法〕

上肢の動作分析には種々の方法があるが、現在の手もとで比較的簡単にできるものとして3次元の運動測定装置と動作筋電図を用いて行うことにした。その測定方法と予備テストの結果について述べる。

〔結 果〕

1) 3次元運動測定を試み

光学的方法によるもので1台のカメラを用いた3次元計測装置を作った。この装置は患者の前面、側面、頭上面の3方向から上肢運動の軌跡を形態学的に同時観察できるものである。図1に示すように上方と側面に約45度の角度でとりつけた2枚の鏡に目的動作が投影される。マルチストロボ法によって1枚のフィルムに3次元の映像を作ることができる。その印画から作図によって運動軌跡の形態学的分析を試みる。

図2に示したように印画写真からトレースした運動の作図で角度測定を行い客観的な動作の評価を行う。この図は食事の基本的動作として患者がテーブルから口へ食物をはこぶ動作を行わせたものである。この点の軌跡から頭、肩、肘、手の動きを一連の動作パターンとしてとらえることができる。頭や躯幹、肩の代償の動き、肘の高さ、前腕の屈曲と方向、手の動きなど共同的運動が分析可能である。更に、動作スピードの問題、残存筋力や拘縮との関係なども知ることができる。

なお、上肢補助具の使用にあたっての基準設定や評価にもこの方法は有用である。今回はこの装置の試作を行い、一応データの集積が可能であることがわかった。今後、実際に多くの患者、対照者に用いてその分析方法についての検討と上肢機能障害のADLに関する評価を行ってゆくことにする。

この方法に先だって連続写真撮影(1秒、5駒)からの動作分析を試みたが、この方法では図3に示すような上段の写真から重複投影図を作り運動パターンを図示することが可能である。しかし、この方法は労力もさることながらその正確性にも劣る点が考えられる。従って3次元測定方法が装置さえあれば容易に実施できる。

図1 3次元運動測定装置

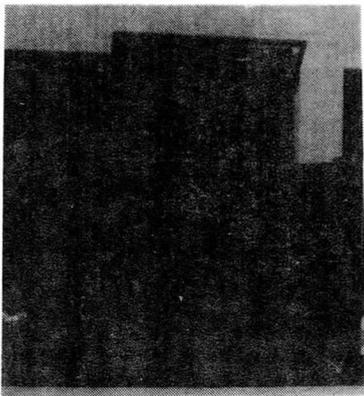


図2

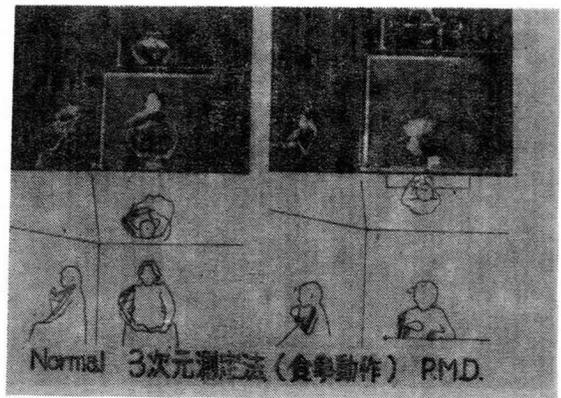


図 3

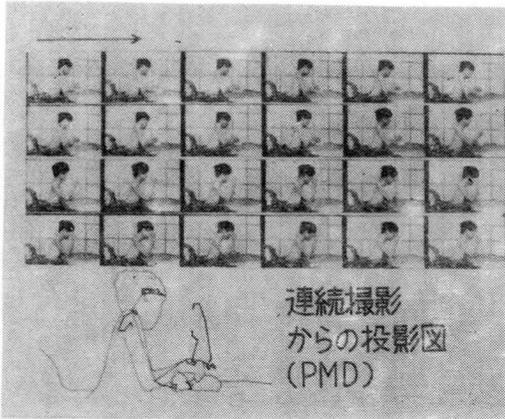
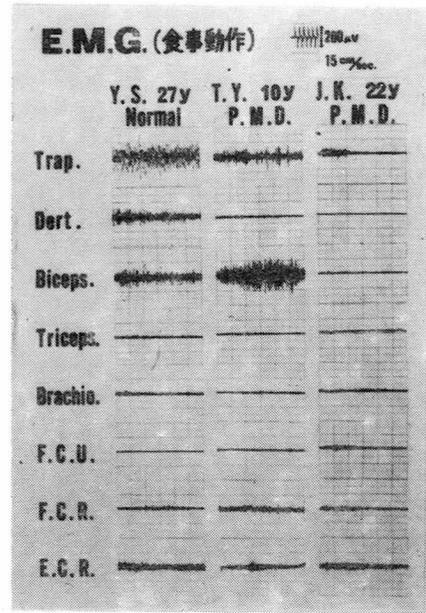


図 4



2) 上肢の動作筋電について

上肢の機能障害を筋電によって評価することについては、すでに上腕二頭筋の筋力と筋電図の関係を筋電周波数分析から検討し追跡中であるが正確な筋力測定のパラメーターとしての筋電を応用することにはなお実験的研究が必要である。一方、動作筋電図を用いて上肢機能障害を検討する、代償運動を含めた残存した筋活動がどのように行われているかをとらえることによって実際の上肢機能の運動パターンを客観的に証明する。このことはいまだ十分でない上肢機能訓練の体系づくり、補助具の必要性とその開発、ADLの向上や作業療法への参考として役立つことになる。

現在使用中の4チャンネルポリグラフを用いて表面筋電を採取し、上肢ADLの基本動作をステージごとに分析し筋力との関係をもてゆく。さらに前述した上肢の3次元測定法による運動分析と筋電図学的分析を同時に行い上肢運動パターンを評価する。

図4に示した筋電図はテーブルから食物を口にはこぶ食事の基本動作についての所見である。正常人では肩の外転、屈曲、肘の屈曲、前腕回外、手背屈の筋群の活動関与がみられる。PMD、D型10才児では主として上腕二頭筋が活動し、僧帽筋の活動もみられるが三角筋はほとんど活動がみられない。躯幹の代償をもととなった上腕二頭筋の肘屈曲が主役をなしている。PMD、D型22才の患者では肩、肘は固定された肢位で上腕二頭筋においてもその活動はわずかで筋力低下を反映している。主として前腕の筋群によって手関節の運動の最大限の動作が筋電図からうかがうことができる。このような患者では上肢補助具による運動介助が考えられ

る。また、ADLの向上、筋疲労の防止などについても対処しなければならない。以上の上肢運動機能の形態学および筋電図学的分析、それに関与した対策などについては次年度にわたり研究をすすめる。

〔ま と め〕

PMD、D型の上肢機能障害を運動学の面から3次元運動測定、筋電図を用いて検討する。そのために今年度は3次元運動測定装置の作成と予備テストを行った。また、同時に筋電図による解析の有用なことを実例をもって示した。

筋萎縮症の手動制御について

国立療養所箱根病院

村上 慶 郎 稲 永 光 幸

〔目 的〕

上肢運動機能の障害の特徴をトラッキング動作の解析に基づいて定量的にとらえようとするものである。

〔方 法〕

患者は、ブラウン管上を左右に動く光点をみながらそれを打ち消す方向にポリウムを操作し、可能な限り止めておくという操作を行なう。これはCompensatory Tracking（零点補償型）と呼ばれる事態で、Pursuit Tracking（追従型）と対比されるものである。表示装置はブラウン管オシロスコープで、その面上に偏差量（目標入力-操作量）と静止点を示す2光点が提示される。目標入力としては、2種類の波形、regularなsine波とrandom波を用いた。regular sine waveは超低周波発振器により発生させたものを直接用いた。一方random波はnois発生器から発生させたものをlow pass filterによって高周波成分をカットし、data recorderに記録して用いた。regular波では0.5Hz～4.00Hzの範囲の10段階、random波では0.5Hz cut及び1.0Hz cutの2種類である。操作部分は回転式のポリウムで、回転角左右20°の変位に対応してブラウン管上を左右20mmの幅（目標入力の最大振幅に等しい）で変位する。

検査場面においては患者は十分練習を行なった上で、regular波の場合には1分～2分間、

random 波では3分間の本検査に入る。

目標入力、操作量、偏差量の3つがdata recorder に記録され、コンピューターによって処理される。そして各周波数（random 波の場合は、0.5Hz cut で32ポイント、1.0Hz cut では64ポイントで検索）における power spectrum から、ゲイン（gain 利得、db 表示）、フェイズ（phase delay 位相遅れ、度表示）が求められる。得られたゲイン、フェイズは、周波数を共通軸（横軸）にとったボード線図に記される。そしてゲイン、フェイズの理論直線及び理論曲線があてはめられ、伝達関数が導き出されるのであるが、本報告ではボード線図を示しそこにみられる特徴のみに記述にとどめる。なお、ここに示す結果はいずれも開ループの周波数特性即ち、偏差量を操作量との関係から導き出された周波数特性である。

対象患者は、進行性筋ジストロフィー症（以下PMD）4名、筋強直性ジストロフィー症（MD）4名、脊髄性筋萎縮症（Kugel werg Welander , K-W）8名の計16名で、対照群として健常者4名を加えた。

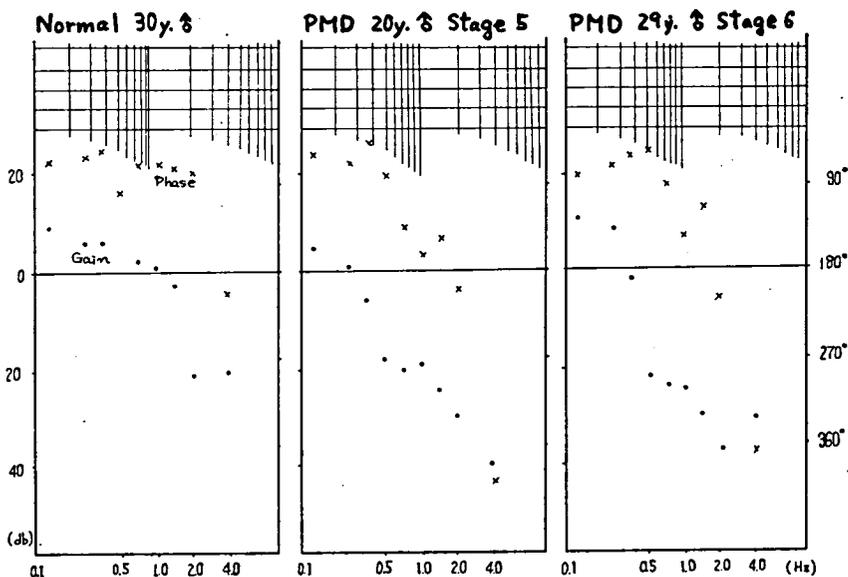


Fig1 Bode charts of frequency response function (open)

〔結果〕

ゲインの大きさからは、目標からのズレを修正するためにどれだけ大きく動かせるかが、フェイズからは、そのズレに対しどれだけ速く反応していけるかが示される。

regular 波とranclon 波を比較すると、課題が複雑であることからして、当然、ゲイン、フェイズ共に random 波の場合に悪くなっているが、MDを除くと全体的傾向は各患者においてほぼ同一であるので、regular 波の結果を中心に報告する。

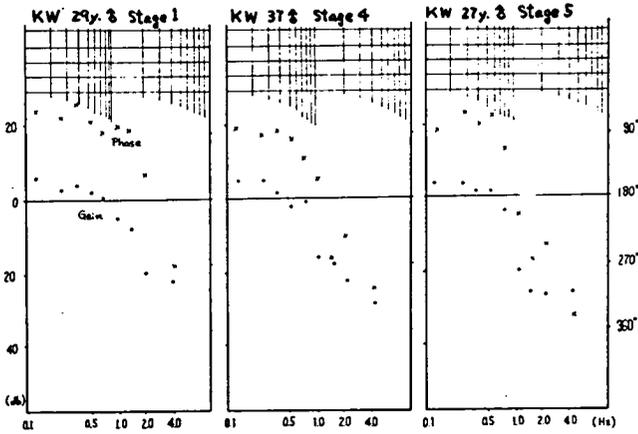


Fig2 Bode charts of frequency response function (open)

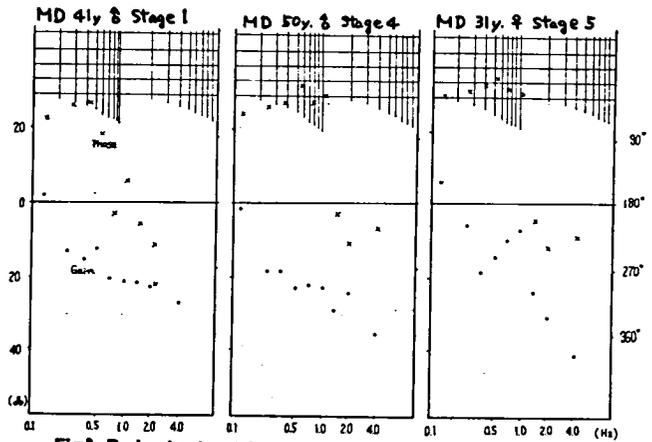


Fig3 Bode charts of frequency response function (open)

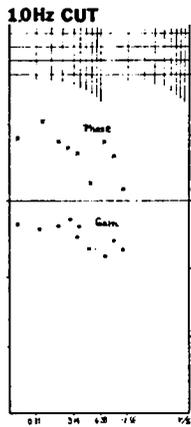
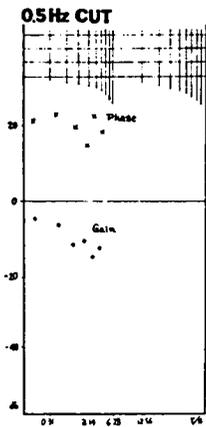


Fig4 Bode charts of frequency response function (open)
MD 31y. 8 Stage 5

① PMD：ゲイン、フェイズ共に低周波領域では健常者とほとんど差異がないが、周波数の増加とともに健常者よりも早い段階でゲインが落ち込み、フェイズが増加するようになる。

Fig 1は、健常者の代表例と、PMD（いずれもLimb-girdle型）の2例である。ゲインについてみると、健常者が1.4Hzは近で急激に落ち込んでいるのに対し、0.3Hz付近で落ちている。一方、フェイズは健常者が2.0Hz付近で急激に増加しているのに対して、0.5Hz付近で増加し始めている。

② K-W：PMDと同じパターンであり、低周波領域では健常者とほとんど変わらない。

Fig 2でわかる通り、stage 1の患者では、フェイズの増加が若干早いのが、健常者と同じようなパターンを示している。PMDとK-Wでは、全体的な障害の程度に比例してゲイン、フェイズの落ち込みが早く始まるという結果となっている。

③ MD：この疾患では前2群とかなり異なったパターンを示した。低周波領域においてもゲインが極めて小さく、その傾向は全体的な障害度とあまり関係がないようである。Fig 3に示されている通りで、stage 1とstage 4、5の間に大きな差異がみられない。更にrandom波の結果でも特徴的なパターンを示した（Fig 4）。0.5Hz cut と1.0Hz cut を比較すると、1.0Hz cutの方がより高い周波数成分を含んでいるので操作が難しくなっており、ゲインは小さくフェイズは大きくなるのが通常である。一例としてK-Wの結果をFig 5に示す。ところが、MDにおいてはそのような差がほとんどみられない。Fig 5に示した患者ではむしろ1.0Hz cutの方が大きなゲインを示している部分さえある。

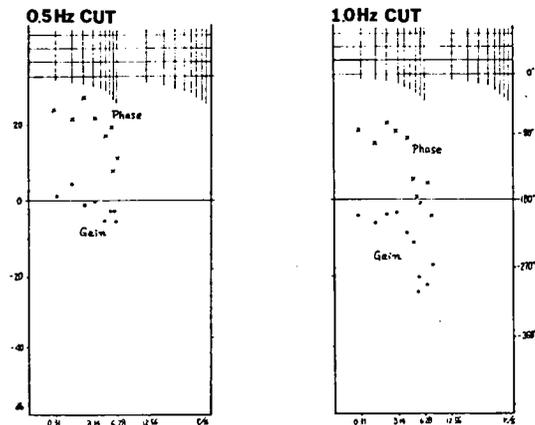


Fig 5 Bode charts of frequency response function (open)
K-W 39y. Stage 6

〔考 察〕

PMDとK-Wにおいては、筋力の低下がそのまま動作の鈍さにつながっていると考えられる。筋力低下のあまりみられない患者では健常者とほとんど変わらない動作特性を示している

こと、そして全体的な運動機能障害の程度と比例して Tracking 動作の結果が悪くなっていることがこれで裏づけている。

MDでは、PMD、K-Wに比べゲインが小さく、random波にみられるように低周波領域で特にそれがみられるという特徴のある結果となった。この原因としては、一応強直現象が考えられる。というのは、ゆっくりとしたTracking動作はしばしば停止をもたらす。MDにおいては筋の強直があるため動作の始めに困難さがみられる。従って一度動作が停止してしまえば、患者は一から動作を始めなければならないという状況におかれるが、この時スムーズに始められないので動き出した時には目標が戻ってくるということになり、結果として動きの幅が小さくなってしまう。一方、ある程度速い動きになれば連続して動作をしなげならず、一旦停止ということがないため動かしやすい。以上のように考えると、0.5Hz cutの間のゲインの関係は説明がつくように思われるが、全体的にみてゲインが低いことの説明には不十分である。更に検討を加える必要がある。

〔ま と め〕

以上のように、Tracking動作の解析に基づいて3種類の筋萎縮症患者の上肢運動機能を客観的指標によってとらえることができた。筋強直性ジストロフィー症では、この疾患の特徴である強直現象によると考えられる結果が示された。

今後は、伝達関数を導き出し、更に各種パラメータを加え、より詳細に各疾患の手動制御の特徴を明らかにしていく予定である。

Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能・立位能 について

国立神経センター

真野 行 生 豊島 英 徳

向山 昌 邦 安藤 一 也

国立鈴鹿病院 河野 慶 三

国立長良病院 桑原 英 明

名古屋市大理療部 野々垣 嘉 男

名古屋大学第一内科 祖父江 逸 郎

〔目 的〕

Duchenne 型筋ジストロフィー患者は、動揺性歩行を呈し、立位時に腰椎前弯、尖足位姿勢をとることはよく知られている。今回は Duchenne 型筋ジストロフィー症の kinesiological approach として、歩行足跡および重心動揺計測を行うことにより、本症の歩行能および立位能の分析を試みた。

〔対象と方法〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症では、年齢が7才から15才までの間に急激にADLの低下がみられる。特に下肢を主体とする立位、歩行能は8才より11才位までのわずか数年で急激に低下・喪失する傾向がみられる。今回は10才前後の ambulatory phase の施設入所中の Duchenne 型筋ジストロフィー患者11名を対象にし、同年令の健康児童17名を正常対照者として検索した。

A 歩行足跡の測定：6 mの紙上を普通で歩かせ、その中間の3 m紙上に残った足跡について、足跡の前後一歩ごとの歩巾距離、左右の足跡爪先間の水平距離である足幅を測定した。さらに歩行時間も計測した。ジストロフィー症では踵の跡がしばしば残されていないことがあり、爪先を基準測定点とした。

B 重心動揺の測定：被験者をアニマ社製重心計の測定板上で、両足の踵の後縁を測定板上にひかれた基線に一致させ、両上肢は自然に体側に下垂させ、なるべく動かないように指示し立たせた。測定時間は各30秒間で、まず閉脚両足立ちで開眼時および閉眼時の重心動揺を交互に2回ずつX-Yレコーダーに記録した。さらに両足の内側間を5 cm、10 cm、15 cm、20 cm、25 cm、30 cm、各々開いた状態の時の重心動揺を記録した。さらにtilting 台上に起立させ、測定開始後10秒目に前方へ約2～3度のtilting を約20msec で行い、総30秒間の重心動揺測定を行い、tilting 台上に立ちtilting をしていない状態での重心動揺との比較を交互に数回ずつ記録し行

った。

〔結 果〕

歩行足跡の測定：正常対照者の歩行足跡 (Figure 1-A) ではリズムカルに、右足と左足との間の足幅は比較的狭く規則的であるが、筋ジストロフィー症の足跡 (Figure 1-B、C) では、両足間距離が広く、尖足位をとる症例が多く、重心を正常人より前方におき、下肢を内旋しながら歩をすすめるため内旋位をとる症例を多く認めた。ambulatory phase のterminal stage では一步一步の歩幅の減少が認められた (Table 1)。

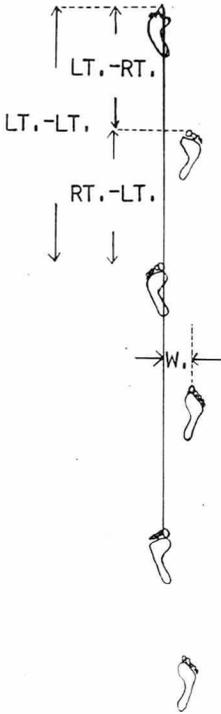
B重心動揺測定：Duchenne 型筋ジストロフィー症の開眼時安静立位時の重心動揺軌跡の面積および累積移行距離は、正常対照群と比較すると大きな差はなく、また閉眼時と開眼時と比較してみると重心動揺面積では、閉眼時では開眼時のほぼ1.9倍、累積移行距離では1.6倍であり、正常対照群では各々1.8倍、1.5倍であり有意差はなく、static な姿勢保持へのvisual input の寄与は正常とほぼ等しいと思われた (Table 2)。

A PATIENT	G A I T					A. D. L. OUT OF 48
	TIME IN 10M WALKING SEC	POSTERIOR LENGTH IN STEP WIDTH BETWEEN ANTERO- BOTH FEET GM (W)	LT-RT CM	RT-LT CM	LT-LT CM	
1	25.7	25.7	36.0	32.7	68.7	39
2	32.7	15.8	19.5	22.2	41.7	39
3	39.6	11.2	26.7	28.5	55.2	32
4	12.5	11.5	56.0	51.0	107.0	41
5	24.4	11.3	28.7	29.3	58.0	45
6	18.5	6.5	36.0	36.5	72.5	40
7	18.8	23.0	36.5	42.8	79.0	40
8	12.9	5.0	46.9	49.3	96.2	45
9	14.5	8.2	38.0	37.0	75.0	45
10	14.9	16.8	29.5	32.5	62.0	41
11	326.7	23.0	10.2	2.3	12.5	24
(NORMAL CONTROL)	(23.1±8.6)	(7.6±3.5)	(39.4±9.4)	(38.8±7.9)	(79.0±16.8)	48

Table 1 : A : Parameters in gait in normal and Duchenne muscular dystrophy.

B : Measurement ways of feet pattern in gait

B



	AREA CM ²	TOTAL LENGTH MM	ANTERO-POSTERIOR LENGTH MM	RIGHT-LEFT LENGTH MM	A-P LENGTH R-L LENGTH
EYES OPEN	9.3 ± 6.2 * (10.5 ± 4.0) †	548 ± 173 (496 ± 120)	27.0 ± 10.8 (33.4 ± 8.8)	32.4 ± 9.0 (30.6 ± 6.2)	0.83 (1.09)
EYES CLOSED	16.0 ± 12.1 (17.2 ± 6.5)	853 ± 348 (748 ± 212)	34.9 ± 13.1 (41.3 ± 9.2)	42.4 ± 12.9 (39.8 ± 8.5)	0.82 (1.04)
FEET OPEN (LEAST SWAY IN AREA)	4.5 ± 2.2 (4.7 ± 2.4)	430 ± 155 (448 ± 110)	21.3 ± 6.4 (21.8 ± 5.2)	20.4 ± 7.1 (18.0 ± 6.0)	1.04 (1.21)
E.C./E.O.	1.9 ± 0.8 (1.8 ± 1.0)	1.6 ± 0.5 (1.5 ± 0.4)			
FEET OPEN/E.O.	0.6 ± 0.4 (0.5 ± 0.2)	0.8 ± 0.2 (0.9 ± 0.3)			

*DUCHENE P.M.D. MEAN ± S.D.

†NORMAL MEAN ± S.D.

Table 2 : Measurement in sways of body gravity
in normal and Duchenne muscular dystrophy.

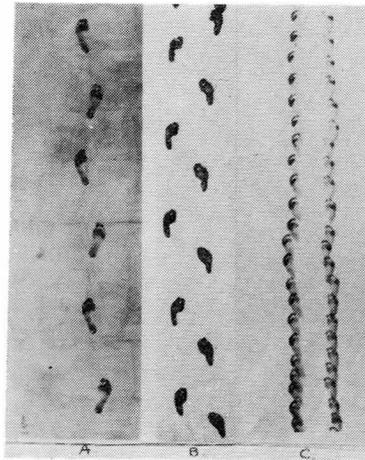


Figure 1 : Gait pattern

A : Normal

B : Duchenne muscular dystrophy.

C : Duchenne muscular dystrophy (terminal stage in ambulatory phase)

N.T. 9 y.o. M. NORMAL CONTROL



Figure 2 : The sway of body gravity in tilting in normal control

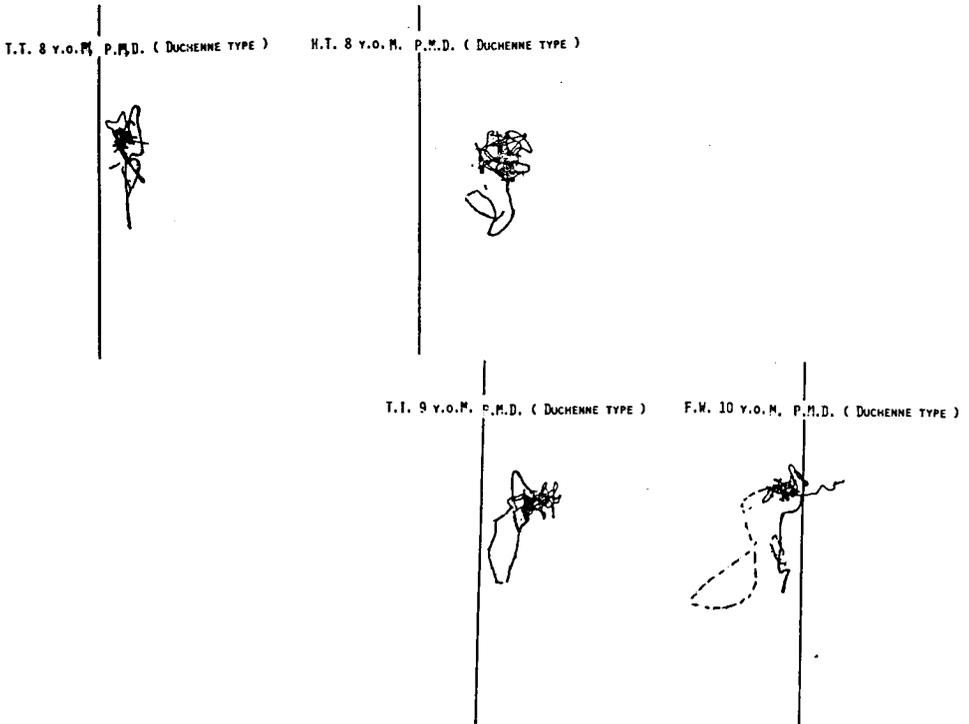


Figure 3 : The sways of body gravity in tilting in Duchenne muscular dystrophy.

DUCHENNE P.M.D.

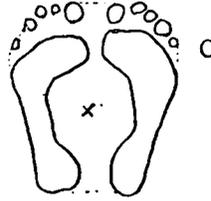
NORMAL



A



B



C

Figure 4: A; Standing picture of Duchenne muscular dystrophy.
B; Feet pattern of Duchenne muscular dystrophy in standing.
C; Feet pattern of normal control in standing.
X; possible point of body gravity.

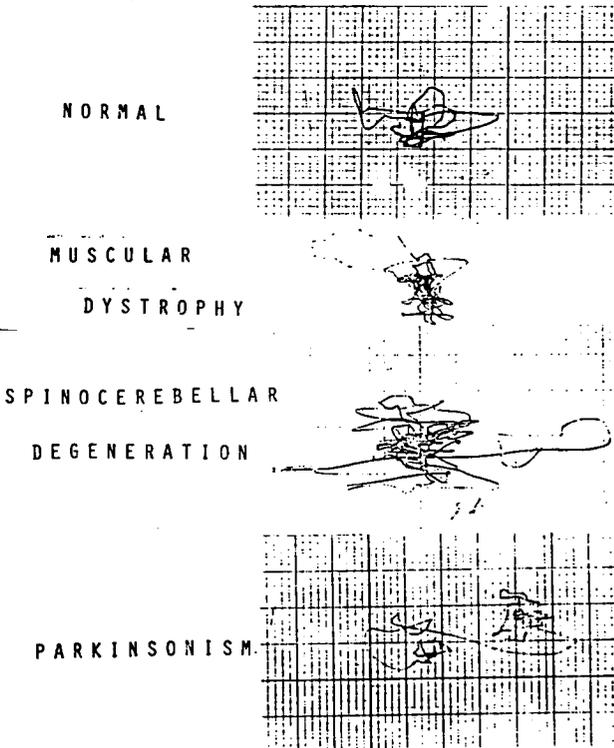


Figure 5: Comparison of tilting reaction in normal and neurological diseases.

次に立位時両足間距離を5 cmごとに広げてゆき、各々の重心動揺軌跡を測定すると、重心動揺面積が最小となる時には正常では前後の揺れが左右の揺れより目立つが、筋ジストロフィー症では左右への重心の揺れと前後への重心の揺れはほぼ等しかった。

次に外乱刺激を与えて、立位保持能を検査する目的で、立っている台の前方へのtiltingを行い、重心動揺軌跡を記録した。Figure 2 は正常者の重心動揺であり、前方への2°の急激なtiltingで、重心点ははじめ後方へ、次いでその立ち直り反応として前方へ、そして原点にもどる。一方筋ジストロフィー症(Figure 3)では、tiltingに対して、初期の後方への速い揺れはあるが、それに続く前方への反応は小さくなっている。筋ジストロフィー症での前方への重心移動は、通常ですら前方にある重心点がさらに前に行くことになり、短縮したheel cord下腿三頭筋やハムストリング筋がひっぱられ、この体の前方に行かせようとする回転力に抗し重心点の前方への揺れが小さいことが観察される。

〔考 察〕

Duchenne型筋ジストロフィー症の多くは立位時に腰椎前彎、尖足位姿勢をとることは知られており、この姿勢をとる患者の重心は正常人よりも前方に位置している(Figure 4)。しかし姿勢を乱し外的力が加わらないなら、あるいはstaticな状態を保っているならば、ambulatory phaseの末期以降でほとんど立位保持ができない場合を除いて、通常安定性はそれ程悪くはない。しかし患者を後から強い力で押ししたり、立ちあがったり、あるいは歩行を命ずると安定性の保持が大変困難となる。立位時体を前に傾むける外力が働くとき正常よりも前につんのめりやすいことが観察される。これは近位筋を中心とする筋力減弱に付け加えるに、変形拘縮のために重心安定面の減少および重心の前方移動によると思われる。

次に姿勢異常または姿勢反応の障害を示す、各種神経疾患の典型例で、前方へのtiltingによるtilting reactionを重心動揺軌跡をもとに比較してみますと(Figure 5)、正常人はtiltingにより、前と後への揺れが著明であります。Duchenne型筋ジストロフィー症では前に述べたように、後方への揺れはみられますが、前方への揺れはみられない症例が多い。

脊髄小脳変性症では、姿勢保持の中枢性障害により、tiltingにより前後への揺れは大きく長く続きながら減衰していきます。Parkinsonismの典型例ではtiltingを行うと、前方へ行ったまま立ち直り反応の欠如が認められる。

姿勢保持に働くinputとしては1) contact、2) vision、3) proprioception、4) vestibular functionがあげられるが²⁾が、筋ジストロフィー症ではvestibularあるいはvisualからのinputは障害されず、proprioceptorとしてのspindleでの錘内筋が筋ジストロフィー症で変化があるかは興味があるが、変形拘縮した下肢において、立位時地面にcontactする面積の低下があり、この意味での姿勢保持afferent inputの変化が認められる。この姿勢中枢へのinputに対して、反射機構を介したoutputは反応器である筋にみられる筋力減弱や筋拘縮でmodifyされて出現すると考えられる。

〔ま と め〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症の立位能、歩行能を検索し、static な状態では重心動揺が正常と大きな差を認めない時に、dynamic な状態では重心動揺および歩行パターンでは 差がみられ、姿勢異常、筋力減弱と関連して興味あることと思われた。

文 献

- 1) 真野行生：臨床神経生理学の進歩3) -立位姿勢での stability の動作学的解析、医学のあゆみ、106：おぼえがき、1978
- 2) Magnus, R. : Die Körperstellung, Springer, Berlin, 1924.

PMD (Duchenne type) の経過からみたADLと障害度

名古屋大学第一内科	高柳哲也
名古屋市立大学理学療法部	
	野々垣嘉男
山路整形外科	山路兼生
名古屋大学医学部第一内科	
祖父江逸郎	飯田光男
高橋昭	向山昌邦
室賀辰夫	松岡幸彦
加藤寿雄	真野行生
三橋勝博	山本紘子
河野慶三	村上信之
杉村公也	若山吉弘
水野恵介	向井栄一郎
小林秀樹	榊原敏正
平山幹生	小長谷正明
祖父江元	

〔 諸 言 〕

Duchenne typeの進行性筋ジストロフィー症（PMD）の機能障害の年令的推移についての検索は、その病勢の進展状況の把握、治療としての機能訓練と装具の選び方などの目的のために甚だ重要であると考えられる。我々は既に1974年に5年間にわたる121症例のADL（Activity of Daily Life）と障害度について報告¹⁾したが、今回は更にその後の追跡調査を含めて10年間、190症例についてADLと障害度の年令推移を検討したので報告する。

〔 方 法 〕

進行性筋ジストロフィー症（Duchenne type）の190例を対象とした。内訳は愛知県下の在宅患者60症例と入院患者（国立療養所鈴鹿および長良病院）130症例であり、10年間にわたって毎年の定期検診によりそのADLと障害度を検討した。平均観察期間は7.81年である。ADLは名市大、鈴鹿式ADL評価法により、障害度はN、Y、L式に基ずく上田式障害段階分類²⁾によった。即ちADLは床上動作（1）首のすわり動作、2）坐位姿勢保持、3）坐位姿勢から寝ころび、寝返り動作、4）這う動作、5）仰臥位から坐位に起き上がる動作）、立位移動動作、（6）立ち上り動作、7）立っている動作、8）歩行動作、9）しゃがむ動作）、上肢動作、（10）上肢挙上動作）と11）、12）階段昇降動作（上り、下りを分ける）の12項目について、各項について0～4の5段階で採点して48点（満点）を100%として減点法により採点した。障害度はⅠ～Ⅶ度の8段階法により、段階Ⅰ度は軽度のよたよた歩調 Waddling gait と脊柱前彎状態にて体移動し、高所に昇る能力は適当（介助なしに階段をよじのぼる症例）であり、最も機能障害の高度な段階Ⅶ度では、寝たきりで、体動不能であり、最大限の介助がなければ日常生活動作は何も出来ない。

〔 結 果 〕

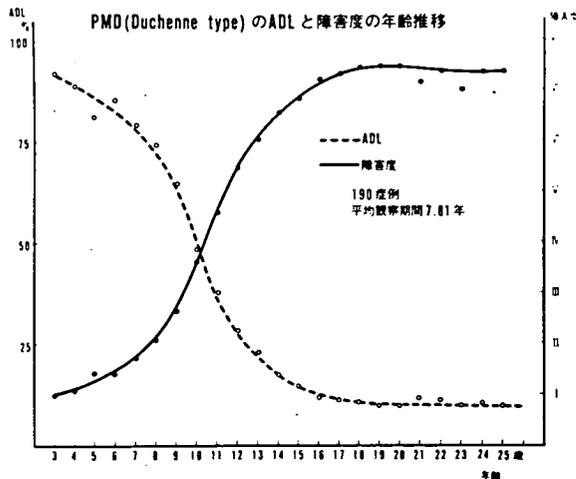
12項目のADL平均と障害度の年令推移（図1）をみると、両者は相関し、前者では7～8才以後11才にてADLが年令とともに急速に低下し、7～10才では毎年10.1%の低下を認める。12才以後はややゆるやかとなり、12～16才では4.1%の各年低下となり、18才以後は約10%のADLとなって横ばい状態となる。障害度も年令的にはほぼ同様の様相を呈し、各年の障害度上昇は7～11才にて0.75度、12～16才にて0.5度となり、18才以後では障害度はほぼ不変となる。

次にADL12項目を床上動作（図2）、立位移動動作および上肢動作（図3）と階段昇降動作（図4）について述べる。

床上動作、即ち首のすわり、坐位姿勢、寝返り、起き上り、這うの5動作の中で、前2者と後3者ではその年令推移が著しく異なる。首のすわり動作は発病当初より低下しているが、経時的にゆるやかに下降し、20才以後でも65%以上を示す。また坐位姿勢保持は7才以後18才まで各年の平均ADL低下は5.1%となり、首のすわりを除いて他の10項目に比べて経年令低下がゆるやかである。猫、20才以後のADLの寛解がみられている点が他項目と異なる。寝返りと

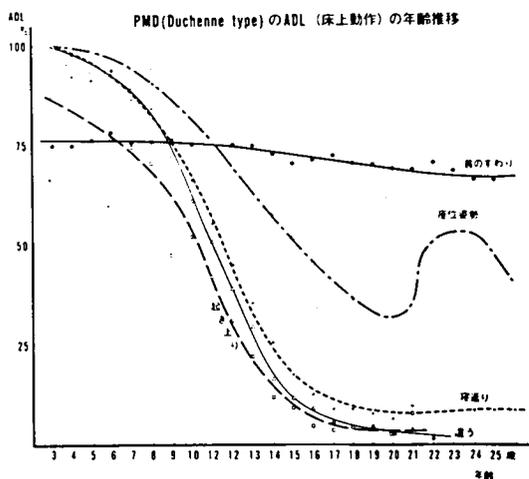
この動作は平均ADLとはほぼ同様の傾向を示すが、13~14才以前では平均ADLよりも高い値を示す。猫、寝返り動作はこの動作よりもADLが高くなっているが、22才にて2.1%であり20才以後で症例が少なく、平均誤差が大きい点に注意を要する。起き上がり動作は平均ADLとはほぼ同様の態度を示すが、15才以後はこの動作と同様に平均ADLよりも低い値を示す。

図1



立位移動動作および上肢動作については、8才から12~13才までのADLの低下が著明で立っている動作については8~13才の各年の平均ADL低下は13.9%、立ち上がり動作の8~12才のそれは14.9%、上肢挙上動作の8~13才では15.1%となり、上肢動作と立位移動動作が8才から13才頃までに急激に悪化する。また13才以後も徐々に悪化して、立位移動動作は16才頃、上肢動作は18才頃ADLがみられなくなる。

図2



階段昇降動作については、昇りが降りよりも早く悪化し、常に降りよりもADLが低値で8~11才にてADLが急激に低下し、14~15才にてADLを認めなくなる。

〔考 察〕

10年間にわたる Duchenne type の PMD 190 症例の ADL と障害度の年令推移の検討から、その平均ADLの年令推移は、発症後7才頃まではADLがゆるやかに低下し、8~13才にてADLの低下が加速化し、14才以後再びゆるやかに下降する結果を得た。これは

既に121症例について検討した結果¹⁾と一致する。また機能障害度についてはADLと相関がみられ、16才以後は障害度Ⅶ度以上となり、言うことが出来ないが、自力で坐位保持が可能な段階から、ベッドに寝たままで体動不能となり全介助を要する状態となる。これを更にAD

図 3

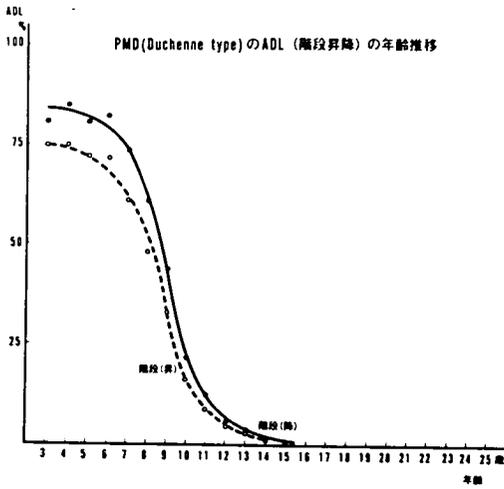
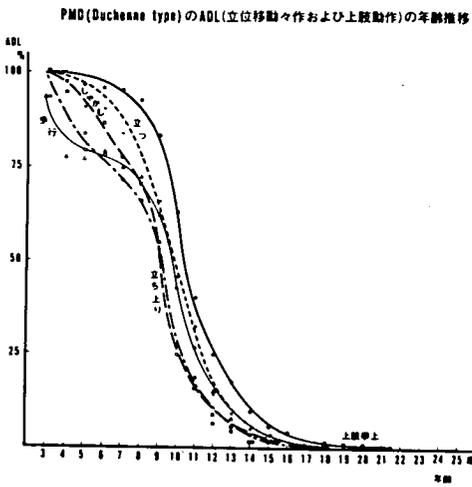


図 4



に ADL の低下する群と 7 才以後ゆるやかに ADL が低下し、更に 10 才以後急激に低下する別の 1 群があることを述べている。今回の 191 症例については、各症例別の検討を行っていないので、この点は今後に残している。また入院患者と在宅患者についての差異が既に 121 症例にて検討されており、ADL と障害度双方について大した差異のみられなかったことより、今回はこの点の検索をしていない。

野々垣ら¹⁾は 121 症例の観察から、ADL が比較的に早期に低下する症例には何らかの障害促進因子が加わっているのではないかと推定している。比較的ゆるやかに ADL が低下する症例もみられており、症例の単一性の検討は当然であるが、今後多数例での個別症例について

L の項目別にみると、2 群に分れ、階段昇降動作、立位移動動作、上肢動作と床上動作の内の這う、起き上り、寝返り動作が 15 才頃に ADL をほぼ認めなくなる。一方これに反して、首のすわりと坐位姿勢保持は 15 才以後も ADL が保たれ、特に首のすわりは他の 11 項目と異って、20 才以後も ADL が比較的高い値を示す。

今回の調査にては、3 才より 25 才までの症例について観察し、平均観察期間は 7.81 年であった。患者数は 3 才 4 例、4 才 10 例、21 才 13 例、22 才 6 例、23 才 4 例、24 才 3 例、25 才 3 例と 3 ~ 4 才、21 ~ 25 才にて症例数が少く、5 才から 20 才までの症例数は 28 ~ 154 例である。従って、3 ~ 4 才と 21 才以後の症例については標準誤差のばらつきが大きく、5 ~ 20 才の症例結果と比較するのに問題が残る。この点は坐位姿勢保持の 21 才以後の標準誤差 8.4 ~ 15.8 % となり、21 才以降にて多少の軽快がみられても図の曲線ほどの ADL の上昇はないものと思われる。

野々垣ら¹⁾は 121 症例の ADL の検討から 2 群に分け、8 才頃より急激

ADLと障害度の観察とともに各種の環境因子、リハビリテーションを含めた各種治療の程度各種の病態の把握などにより、ADLと障害度の進行を遅らせる要因が何であるかの説明が望まれる。

〔ま と め〕

愛知県を中心とした Duchenne type の進行性筋ジストロフィー症190症例について、年齢推移によるADLと障害度について検討した。その結果、1) ADLと障害度は相関し、2) ADLについては7～10才にて10.1%/年、12～16才にて4.1%/年の低下をみた。3) 障害度は7～11才にて0.75度/年、12～16才にて0.5度/年の上昇をみた。

名市大、鈴鹿式ADL評価法による12項目の内で、首のすわりと坐位姿勢保持は他の10項目即ち寝返り・這う・起き上り動作、立位移動動作、上肢動作、階段昇降動作に比べて16才以後もADLが保続されることを認めた。

文 献

- 1) 野々垣嘉男ら：進行性筋ジストロフィー症の病勢とADL、臨床理学療法、1：39～48、1974
- 2) 上田 敏：進行性筋ジストロフィー症のリハビリテーション、理学療法と作業療法、2：14～23、1968

咀 し ゃ く 機 能

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

国立岩木療養所

森山武雄	石川富士郎
亀谷哲也	三浦廣行
田中誠	伊藤修
中野廣一	八木實
酒井百重	久保活身
新山龍治	清野幸男
近野茂安	菅原美樹

〔目 的〕

本研究は、進行性筋ジストロフィー症患者に発現する特異的な歯列咬合の形態異常の成因について、全身の筋と同様の障害が、咀嚼筋および口腔周囲筋に及ぶことが考えられ、それが、歯、顎、顔面頭蓋の成長発育にどのような関連性をもつのかについて考究しようとするものである。これらの点について、とくに、咀嚼筋の活動様式、筋の累年の変化から咬合系における本症の異常の成因を明らかにし、治療に役立てることを目的とする。

〔方 法〕

両側の咬筋から表面電極による単極誘導法にて筋電図を採録した。

分析は、チューインガム20回咀嚼時の筋電図について積分ならびに波形分析を行なった。

〔結果および考察〕

進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋、とくに咬筋については、これまでの我々の調査から次のことが判明している（図1. 2. 3. 4.）

- ① 積分値が低い。
- ② 最大電位が300 μ V以下である。
- ③ pulse の発生間隔がまばらである。
- ④ Pulse の持続時間にバラツキがある。
- ⑤ power spectrum 分析では、正常者では200Hz 付近にピークをもつのに対し、本症患者では50Hz 付近にピークがある。

以上、我々の筋電図の分析結果と、Lenman をはじめとする他の進行性筋ジストロフィー症患者を対象とした四肢筋筋電図上の所見、あるいは、湊の病理所見および浜田らの最大咬合圧等の報告などから推察して、顎、顔面領域においても、四肢筋同様に筋線維の一部消失に伴う筋機能の障害が現われていることが推察された。

図1. 積分値

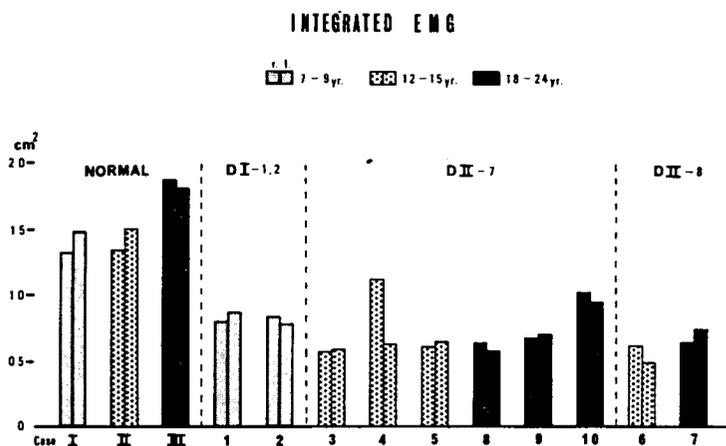


図2. 振巾、波高値の分析

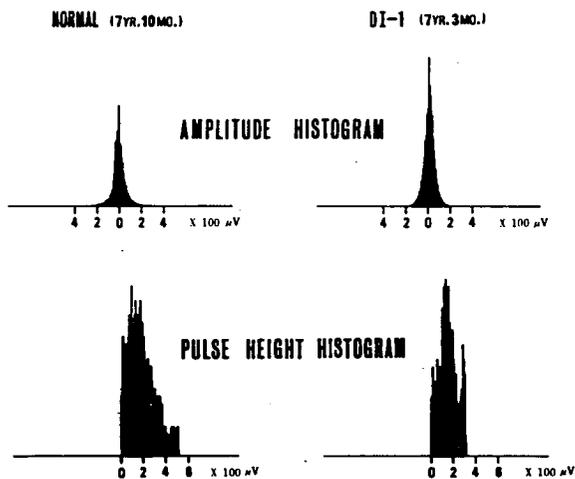


図3. Pulseの発生間隔、持続時間の分析

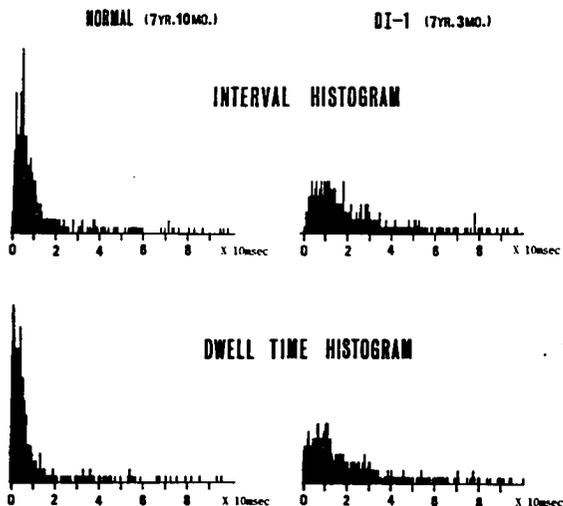
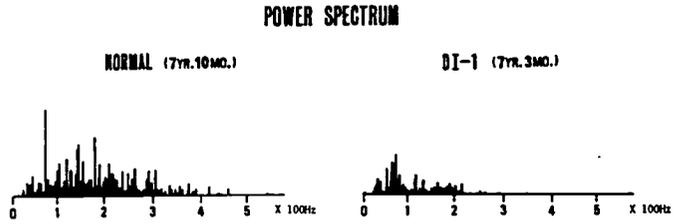


図4. Power spectrum
分析



CASE NO. 039



図5. 症例1.

顎顔面の変化

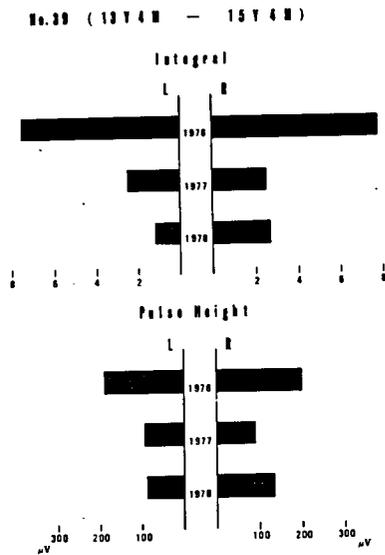


図6. 症例2. 咬筋筋電図の変化
(積分値・最大電位)

今回は、さらに3年間の筋電図上の変化を2例について報告する。

第1例は、調査初年次13歳4カ月の男子。頭部X線規格写真3年間の重ね合わせ図から、顎関係悪化のきざしがみられる(図5)。筋電図の分析からは(図6)、積分値、最大電位とも減少傾向にあり、このような進行性の筋機能の低下が、顎、顔面の骨形態に影響を与え、それが顎関係の悪化につながるのではないかと推測される例である。

第2例は、初年次12歳6カ月の男子。頭部X線規格写真からは、上下顎とも比較的調和のとれた発育を示し、これは、健康な正常者におけるものと同様である(図7)。しかし、筋電図の上からは、第1例同様、積分値、最大電位とも減少傾向にある(図8)。この例の場合、現

時点ではまだ、筋機能の低下が顎関係の悪化をひきおこしていないことになる。しかし、3年間に於ける本症患者群の顎、顔面に関する形態的な変化から、すでに顎発育の旺盛な時期を過ぎたと考えられている年齢から、顎関係の変化、即ち、下顎の後下方への回転、上顎の下方への移動、下顎前歯の舌側傾斜、開咬状態の悪化が認められており、第2例においても今後同様に咬合関係が変化してゆくことが予測される。

図7. 顎顔面の変化

CASE NO. 041

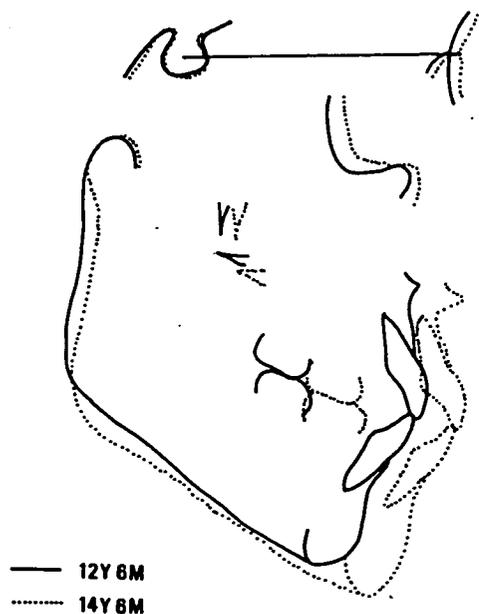
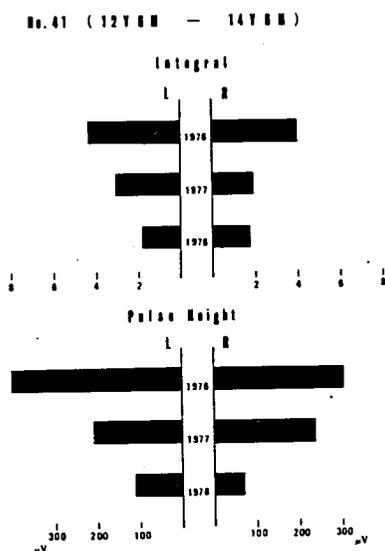


図8. 症例2. 咬筋筋電図の変化
 (積分値・最大電位)



〔ま と め〕

以上、累年の調査によって筋電図上の変化から、咀嚼筋群の機能低下が疑われ、これに対応して、顎、顔面の変化が発現することが推測されるが、この点に関しては、さらに追跡調査を進めて行きたい。

進行性筋ジストロフィー症患者の 顎顔面形態に関する累年的観察

国立岩木療養所

森 山 武 雄	石 川 富士郎
亀 谷 哲 也	三 浦 廣 行
田 中 誠	伊 藤 修
中 野 廣 一	八 木 實
酒 井 百 重	久 保 活 身
新 山 龍 治	清 野 幸 男
近 野 茂 安	菅 原 美 樹

〔目 的〕

本研究は、進行性筋ジストロフィー症患者に発現する特異的な歯列咬合の形態異常の成因について、全身の筋と同様の障害が、咀嚼筋および口腔周囲筋に及ぶことが考えられ、それが顎、顔面頭蓋の成長発育とどのような関連性をもつのかについて考究しようとするものである。これらの点については、とくに、歯列咬合と顎、顔面の累年的変化から、咬合系における本症の異常の成因を明らかにし、治療に役立てることを目的とする。

〔方 法〕

国立岩木療養所に入所中の患者を調査の対象とし、歯、顎、顔面頭蓋の形態的な把握には、口腔模型ならびに頭部X線規格写真（正面、側面）を用いて解析した。

〔結果および考察〕

患者数は、調査初年次1976年53名、1978年48名で、このうち累年的調査ができた患者は33名（男子29名、女子4名）であった。

頭部X線規格写真側面咬合位の分析結果を図1、2、に示す。角度的計測のSNAは、上顎の前後的位置を、SNPは下顎の前後的位置を、U-1 to SNは上顎前歯歯軸の傾斜度を、L-1 to Mpは下顎前歯歯軸の傾斜度を表わす。

量的計測のS-Nは脳頭蓋の前後径、N-Meは顔の高さ、A'-pt m'は上顎骨の前後径、Gn-Cdは下顎骨の前後径を表わす。図1、2はこれら計測項目のそれぞれ3年間における変化量を各症例ごとに左から調査初年次の年齢が若いものの順にグラフで示してある。歴齢15・6歳頃までは、顎、顔面頭蓋の成長発育は健康な正常咬合者とほぼ同じ傾向にあり、とくに、下顎は前下方に発育するが、上下顎前歯は唇側傾斜する傾向にある。これに対して、一般的には顎発育の旺盛な時期を過ぎたと考えられる16・7歳頃から20歳頃までの患者では、下顎が後下方

に回転し、上顎の下方への移動と、下顎前歯の舌側傾斜が強くなる傾向が認められた。また、前歯の被蓋関係も、overbiteの減少、即ち、開咬状態の悪化がみられた。しかし、それ以後の20~40歳の患者では、3年間の形態的变化はほとんど認められなかった。

図1. 頭部X線規格写真
側面咬合位の角度的計測

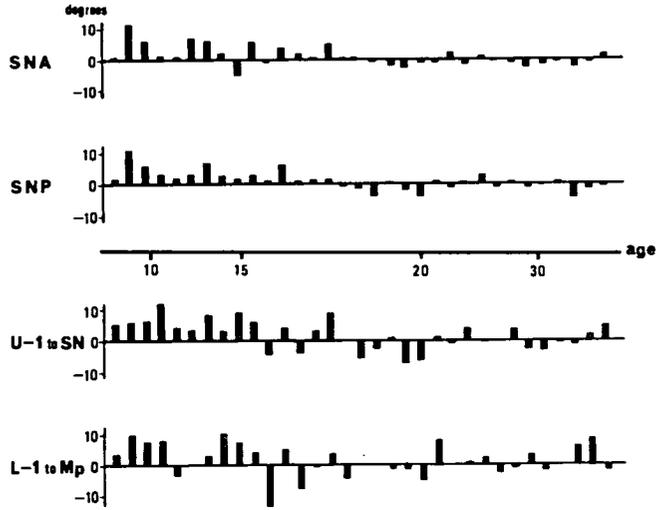
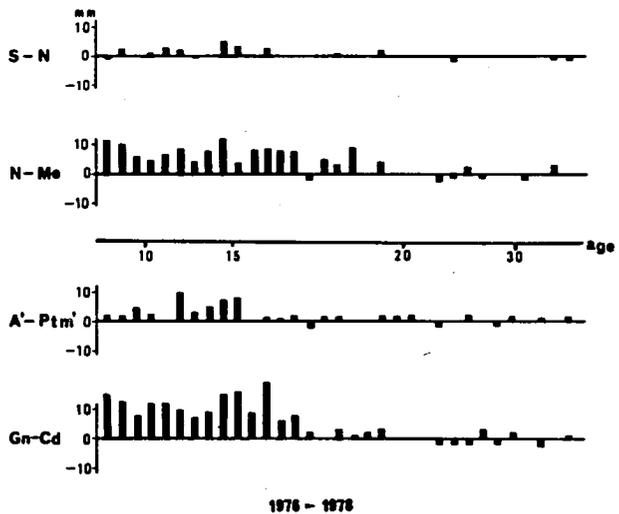


図2. 頭部X線規格写真
側面咬合位の量的計測



1976 - 1978

このことを模式図で表わすと、図3、4のようになる。図3は15・6歳頃までの顎発育の様相を、図4は16・7歳から20歳頃までの顎発育の様相を表わす。

つぎに、頭部X線規格写真正面咬合位の分析結果を示す。計測点は図5に示す通りである。この分析においても、16歳を過ぎてからの歩槽部の変化が特徴的である。図6 (case 43) はほぼ健康な者と同様の顎発育を示している。

図3. 16・7歳頃までの
顎発育の様相

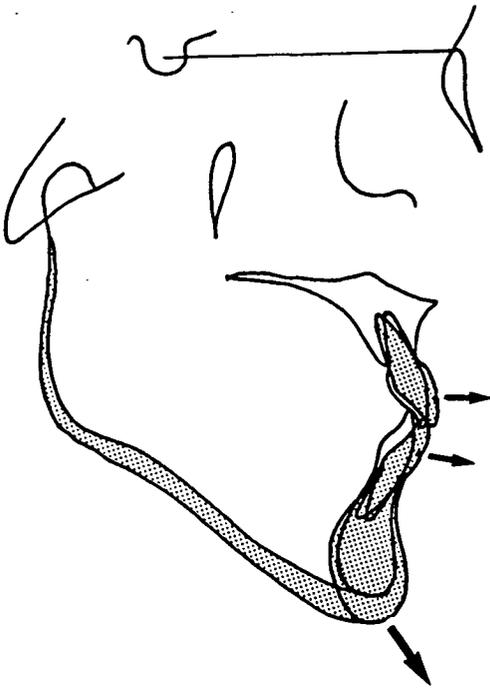


図4. 16・7～20歳頃の
顎発育の様相

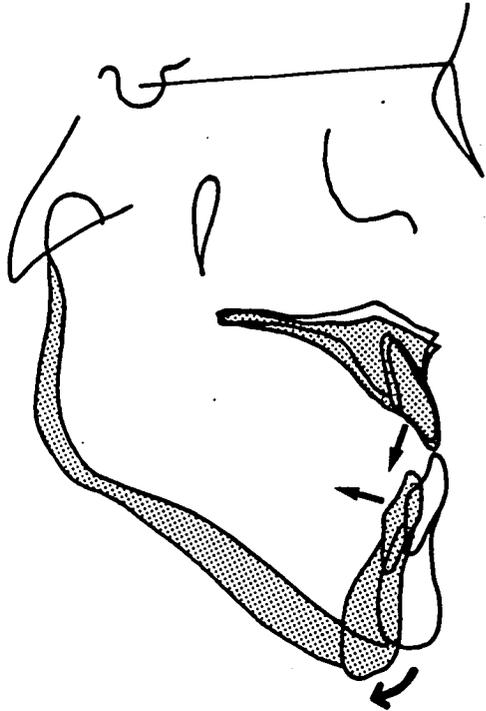
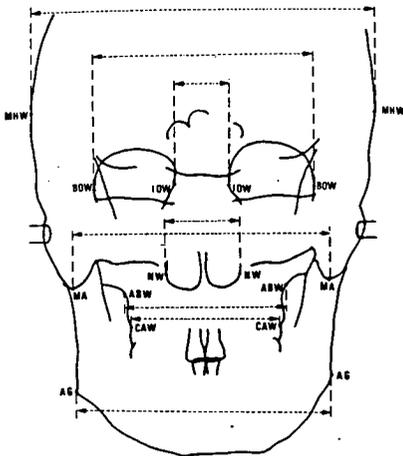


図5. 頭部X線規格写真正面
咬合位の計測点



一方、図7 (case 31) は、年齢的には一般的な顎発育の旺盛な時期を過ぎているにもかかわらず、MHW、ABW、CAW、AGに増加がみられ、顎顔面頭蓋の幅、とくに上下顎歯槽部を中心とした部位での幅径の増加が著しい。

口腔模型の分析からも、図8 (case 31) で示すように、16歳を過ぎてからの患者では、歯列弓の幅径、とくに臼歯部での増加がある一方、歯列弓長径の減少が特徴的であった。

このような幅径の変化は、模型の横断面の観察からも、顎基底からの変化として捉えることができる (図9)。

図6. 頭部X線規格写真の
正面咬合位の分析結
果

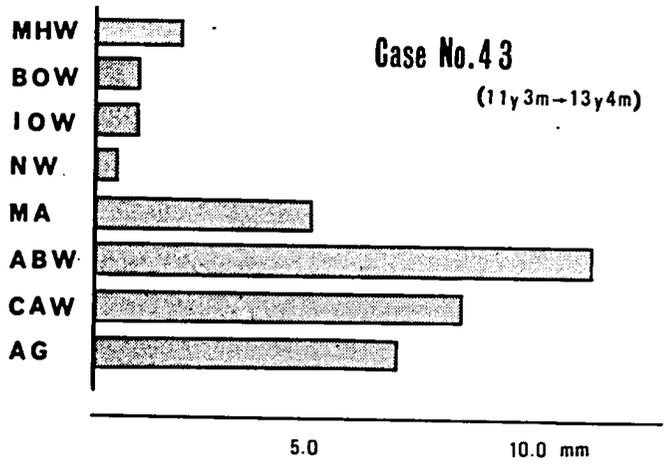


図7. 頭部X線規格写真
正面咬合位の分析
結果

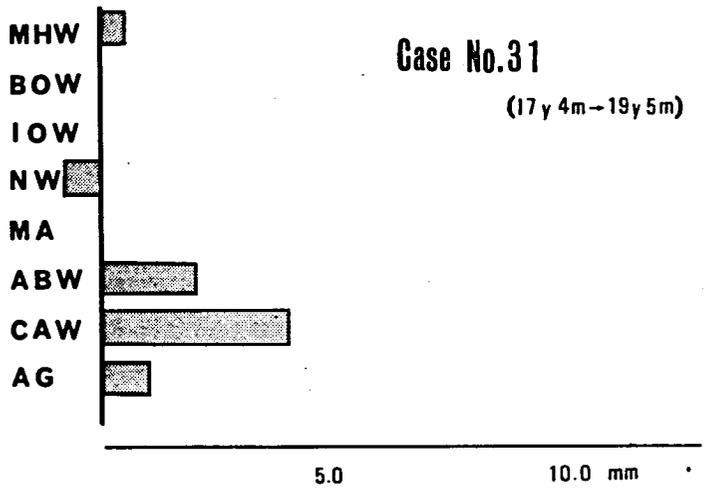


図8. 口腔模型の分析
とくに歯列弓長
径および中径の
変化

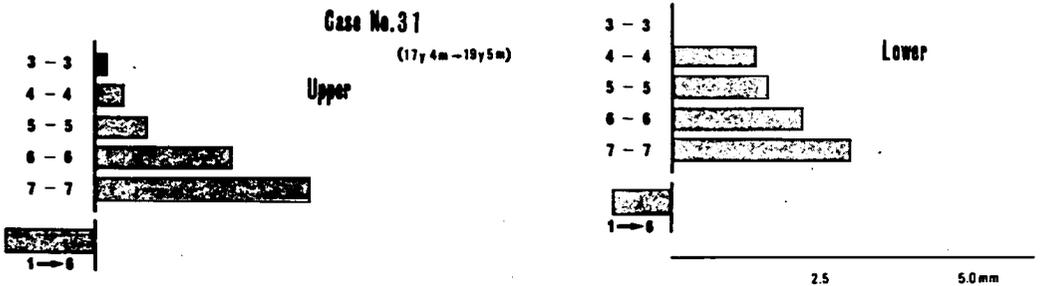
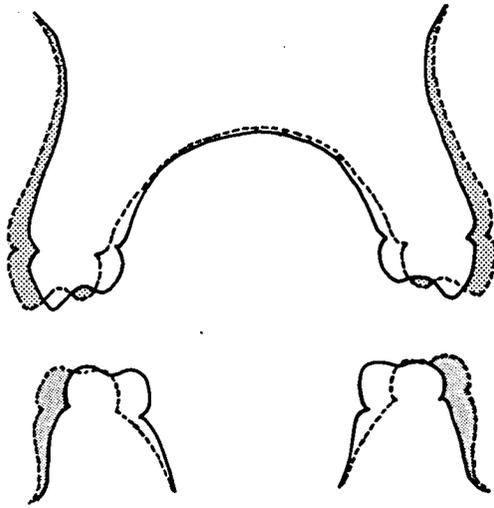


図9. 歯列弓大臼歯部の
変化



〔ま と め〕

以上、1976年から1978年に至る3年間の顎顔面頭蓋の累年の形態変化について述べてきたが、一般的には顎発育の旺盛な時期が過ぎたと考えられる年齢から、本症患者に特有ともいえる顎、顔面頭蓋の変化が現われてきており、筋機能の低下との関連性が十分疑われるところである。

今後さらに追跡調査を行ない、筋の活動様式と骨格系の成長発育という点について明らかにしてゆきたい。

神経筋促通法を利用した進行性筋ジストロフィー症患者(児)の咀嚼機能改善に関する研究

1. 顎口腔系における神経筋促通法について

国立療養所原病院

和田正士

広島大学歯学部歯科補綴学第二講座

川添和幸 小林 誠

浜田泰三 山田早苗

国立療養所原病院

生富和夫 小出俊江

平木康彦 小出滋江

弁田慶三

〔目 的〕

著者らの研究^{1)~4)}より、Duchenne型進行性筋ジストロフィー症(以下PMDと略す)患者(児)における咀嚼機能障害は、開咬等の形態的異常よりも、むしろ神経・筋の機能異常により多く起因していることが示唆された。従って、単に歯科的処置による上下顎歯牙の接触点の増加のみでは、本患者における咀嚼機能の真の改善は期待できないと思われる。

一方、上田⁵⁾は、PMDは進行性ではあるが、その障害には筋萎縮そのものだけでなく、廃用萎縮の要素が強く、また拘縮が機能低下の進展を早めているので、拘縮の予防と筋力維持訓練を行なっていけば、全体としての筋力低下のテンポをかなり遅らせることができると報告している。

以上より、PMD患者の咀嚼機能改善を行なうには、四肢と同様に、顎口腔系における運動療法が必要と思われる。

運動療法を行なう際、患者の随意運動を容易にさせるために、神経筋促通法が用いられており、これには、氷による冷覚刺激・ペンキバケによる触覚刺激・筋腱の叩打^{6)~7)}、関節の他動的伸展⁸⁾などがあり、最近では、緊張性振動反射を利用したもの^{9)~10)}も報告されている。しかし、これらは全て、四肢を対象としたものであり、顎口腔系に対しては何もなされていないのが現状である。

そこで本研究では、PMD患者の顎口腔系における神経筋促通法を開発することを目的として、まず、緊張性振動反射がPMDの顎口腔系における神経筋促通法の一つとして利用可能かをJaw-Jerk Reflexにより検討した。

〔方 法〕

被験者は、国立療養所原病院に入院しているPMD患者のうち、16才から24才までの Duchenne 型3名を対象とした。

被験筋は、習慣性咀嚼側咬筋浅部で、Beckman 表面電極を、筋の中央部で筋の走向と平行に2 cmの間隔で双極誘導し、耳朵を接地した。

測定に際しては、まず被験者にupright¹ positionで下顎安静位をとらせ、reflex hammerにて下顎頭部を叩打し、その時の叩打音をトリガーとして、頭部叩打後の咬筋筋電図を増幅後日本光電社製ATAC-201にて平均加算した。さらに、下顎頭部叩打時の咬筋伸展速度を知るため、Myo-tronics 社製Mandibular Kinesiographを使用して、頭部叩打時の下顎切歯部における下顎の開口速度を筋電図と共に、同時に平均加算した。

振動装置は、平和電子社製HV-2を使用し、中等度の等尺性随意収縮下で、左右側咬筋筋腹に持続時間5分、周波数110 Hzの振動刺激を与えた。

〔結 果〕

図1は、記録の一例を示し、図2は、測定結果を示す。

Jaw-Jerk Reflexのresponseの大きさは、muscle spindle内のPrimary endingの伸びに相応するので、下顎安静位における下顎頭部叩打時の下顎の開咬速度でJaw-Jerk reflexのresponseのamplitudeを除した。

表1. 緊張性頸反射

頭の側方回転
回転側の側頭筋、咬筋、顎二腹筋は緊張
反対側は抑制
頭の前屈
両側顎二腹筋は緊張
側頭筋、咬筋は抑制
頭の後屈
側頭筋、咬筋は緊張
顎二腹筋は抑制

(Funakoshi and Amano, 1973)

図2は、振動刺激前における各被験者の測定値の平均を、それぞれ100%とし、5分間の振動刺激直後から1分毎に5分後まで計測し、得られた値を振動刺激前の値に対する百分率で表わしたものである。

表 2. 顎口腔系における神経筋促通法

1. 緊張性振動反射の利用

中等度の随意収縮下で、周波数110 Hz の振動を5分間咬筋筋腹へかける。

2. 緊張性頸反射の利用

咀嚼筋

- a) 頭部を後屈し、おもいきり食いしばる。
- b) 頭部を前屈し、大きく開口する。
- c) 頭部を側方へ回転し、下顎を反対側へ動かす。

舌筋

- a) 頭部を後屈し、舌を挙上する。
 - b) 頭部を前屈し、舌をひき下げる。
 - c) 頭部を側方へ回転し、舌を反対側へ動かす。
-

図より、振動刺激後1分から、著明に Jaw-Jerk Reflex のresponse が増大していることがわかる。この結果は、PMD患者の咀嚼筋においても、緊張性振動反射によるPost-vibratory Potentiation が見られることを示し、振動刺激がPMD患者の咀嚼筋に対する神経筋促通法の一つとして利用できることを示唆している。

〔考 察〕

緊張性振動反射 (TVR) とは、骨格筋に高頻度の振動を与えた場合、当該筋は緊張性反射性の筋収縮を示し、拮抗筋は弛緩する現象を言い、振動刺激後も、この緊張は数分間持続する。これを Post-vibratory Potentiation (PVP) と言い、渡辺¹⁰⁾ は、このPVPの時期に運動のPatternを学習させることができると述べ、神経筋促通法の一つとして、振動刺激を用いている。

一方、八束¹⁰⁾ は、PMD患者の母指内転筋において、振動刺激後PVPが生じることを示し、TVRをPMDのリハビリテーションの一助として使用することが可能であると報告している。

PVPは、Post Tetanic Potentiationと同じ現象であり、Group Ia fiberの、運動核における終末の形態・機械的变化に由来すると考えられ¹²⁾、結局は、高頻度振動刺激により運動核細胞の興奮性が高まったため生じるものである。従って、PMD患者の咀嚼筋においても振動刺激によりPVPが生じるならば、伸展反射であるJaw-Jerk Reflexのresponseの増強がみられるはずである。

そこで著者らは、PMD患者の咀嚼筋においてもPVPが生じるか否かを、Jaw-Jerk Reflexにより調べた。その結果、振動刺激後1分より、著明にJaw-Jerk Reflexの

response が増大した。この結果は、PMD患者の咀嚼筋においても、高頻度振動刺激により PVP が生じることを示し、TVRがPMDの顎口腔系における神経筋促通法の一つとして利用できうることを示唆している。

このTVRを利用した神経筋促通法は、咬合力の増大を計るために行なうものであるが、咀嚼運動時には、下顎の開閉口のみでなく側方運動、さらに舌の運動も行なわれるので、これらの運動の訓練を行なうための運動療法も必要である。下顎運動訓練時の神経筋促通法には、緊張性顎反射を利用する。

表1は、船越ら¹³⁾による緊張性顎反射の実験結果をまとめたものである。頭の側方回転は回転側の側頭筋、咬筋、顎二腹筋を緊張させ、反対側は抑制する。また、頭の前屈は、両側顎二腹筋を緊張させ側頭筋・咬筋を抑制し、後屈は側頭筋・咬筋を緊張させ、顎二腹筋を抑制させる。

図1 下顎安静位における下顎頭部叩打時のJaw-Jerk Reflex (上段)と下顎の開口速度(下段)の記録。

本記録は8回平均加算されたもので掃引速度は50 msec /sweepである。

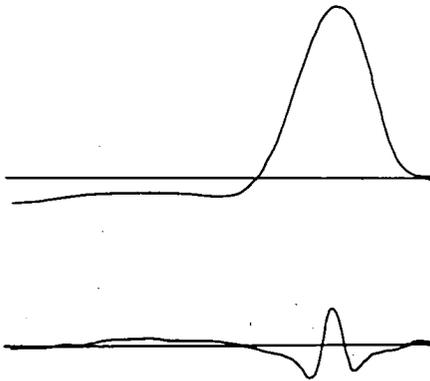
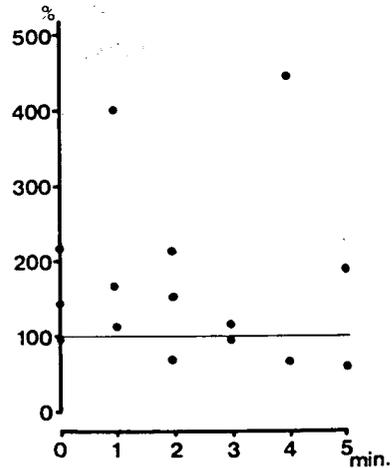


図2 高頻度振動刺激がJaw-Jerk Reflexにおよぼす影響
各値は8回の平均加算後の値を示す。



以上より、Duchenne 型PMD患者の顎口腔系における神経筋促通法としては、表2が考えられる。舌に関しては、Knott and Voss による Proprioceptive Neuromuscular Facilitation¹⁴⁾を参考にした。

今後は、顎口腔系の反射について詳細に検討し、咀嚼機能改善を目的としたより確実な顎口

腔系における神経筋促通法を確立したいと考えている。

(ま と め)

進行性筋ジストロフィー症患者(児)の咀嚼機能の改善を目的とした、顎口腔系における神経筋促通法を開発するために、今回は、緊張性振動反射が、PMD患者の顎口腔系における神経筋促通法の一つとして利用可能か否かを Jaw-Jerk Reflex により検討した。その結果、振動刺激後1分から、著明に Jaw-Jerk Reflex のresponse が増大し、緊張性振動反射が、PMD患者の顎口腔系における神経筋促通法の一つとして利用可能であることを示唆した。

文 献

- 1) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野七郎：
PMD患者の咀嚼機能について、昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 2) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野七郎：
PMD咀嚼筋電図活動と咬合力との関係、昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 3) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野七郎：
PMD咬筋電図の Silent Period について、昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 4) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野七郎：
PMD患者の Jaw-Jerk Reflex について、昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 5) 上田 敏：目でみるリハビリテーション医学、東京大学出版会、東京、P70、昭和46年
- 6) Bobath, K. and Bobath, B. : Spastic paralysis; treatment by use of reflex inhibition. Brit. J. phys. Med. 13: 121- 127, 1950.
- 7) Rood, M. S. : Neurophysiological reaction as basis for physical therapy • physical Therapy Rev. 34 : 444- 449, 1954.
- 8) Kabat, H. : Studies of neuromuscular dysfunction; XV. Role of central facilitation of motor function in paralysis. Arch. phys. Med. 33 : 521- 533, 1952.
- 9) 松田考史：神経筋促通法のH波による検討—とくに振動刺激について—、千葉医会誌44：759- 778, 1969.
- 10) 八束満雄：進行性筋ジストロフィー症における緊張性振動反射の筋張力におよぼす影響厚生省PMD研究業績集(II). 205- 212, 1974.
- 11) 渡辺誠介：神経学的立場よりみた緊張性振動反射、臨床脳波13： 449- 457, 1971.
- 12) 本間三郎：腱反射と緊張性振動反射による臨床診断。日本医事新報 2355：8-12, 1969.

- 13) Funakoshi, M. and Amano, N. : Effects of the tonic neck reflex on the jaw muscles of the rat. J. Dent. Res. 52 : 668- 673, 1973.
- 14) Knott, M. and Voss, D. E. : 神経筋促通手技 (福屋靖子他訳)、協同医書出版社、東京、P 217, 昭和49.

神経筋促通法を利用した進行性筋ジストロフィー 一症患者 (児) の咀嚼機能改善に関する研究 2. 顎口腔系における神経筋促通法の効果判定 について

国立療養所原病院 和田正士
広島大学歯学部歯科補綴学第二講座

小林 誠 川添和幸
浜田泰三 山田早苗

国立療養所原病院

和田正士 生富和夫
小出俊江 平木康彦
小出滋江 升田慶三

〔目 的〕

著者らの研究^{1)~4)}より、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (PMD) 患者 (児) は健康者に比し咀嚼値が小さく、Voltage / tension Curve の勾配が大きく、Silent Period 及び Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時が長くなることがわかった。

そこで本研究では、神経筋促通法を利用した、PMD 患者の顎口腔系における運動療法の効果判定を行う目的で、運動療法開始前後において、咀嚼値、Voltage / tension Curve の勾配 Silent Period 及び Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時等を測定し、比較検討した。

〔方 法〕

1) 被験者

国立療養所原病院に入院している PMD 患者 (児) のうち、16才~24才までの開咬を有す

る Duchenne 型 7 名を対象とした。

2) 咀嚼値の測定

Manly ら⁵⁾の方法に準じて行った。

3) 筋電図の測定

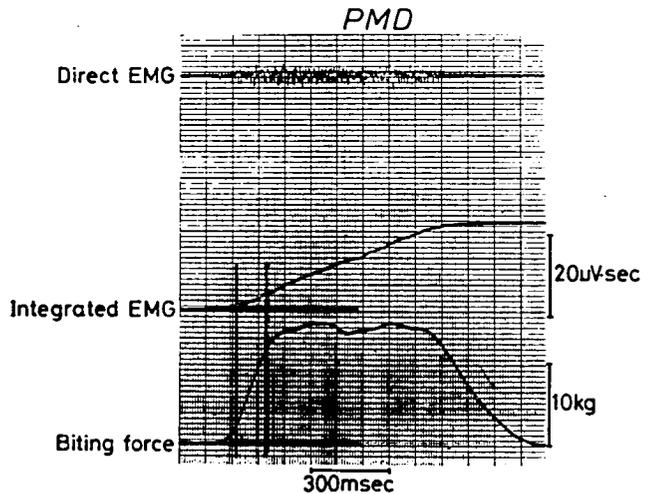
a) 被験筋

習慣性咀嚼側の咬筋浅部とし、Beckman 表面電極を筋の中央部で筋の走行と平行に 2 cm 間隔で双極誘導し、耳朵を接地した。

b) Voltage/tension Curve

筋からの活動電位を Biophysical Amplifier で増幅し、Integrator にて積分後、Photocorder にて記録した。咬合力の測定には、Jaw Force Meter (日本光電社製) を使用し、Photocorder にて筋電図とともに同時記録した。図-1 は被験者における記録の一例を示している。計測方法は、図の実線で示すように、Biting Force が直線的に増加している範囲内で、Integrated EMG と Biting Force を対応させて記録紙上のふれを計測し、それを $\mu V \cdot sec$ 、 $Kg \cdot cm$ に変換後、最小 2 乗法による回帰方程式を利用して回帰直線 $y = a + bx$ の勾配 b を求め、これを Voltage / tension Curve の勾配とした。

図 1 Voltage / tension Curve 測定のための筋電図と咬合力の記録

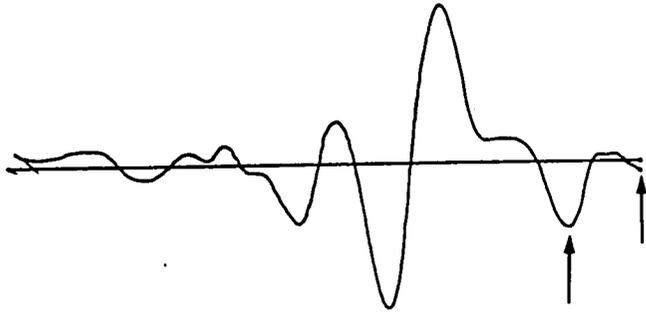


c) Silent Period

被験者に 76 回 / min の速さで Open - Close - Clench Cycle を命じ、その時の歯牙接触音を、コンデンサーマイクロフォンを使用して頬骨部より誘導し、それをトリガーとして、歯の接触に続く咬筋筋電図を増幅後、日本光電社製 A T A C - 201 にて平均加算し Silent Period 出現までの潜時を計測した。図-2 は 32 回の Open - Close - Clench Cycle 時の咬筋筋電図を平均加算した記録の一例を示している。Silent Period 出現まで

の潜時はトリガー信号が入力してから図-2の矢印までの時間とした。

図2 Silent Period の記録
本記録は32回平均加算されたもので、掃引速度は 100 msec /sweep である。矢印は潜時の測定範囲を示す。



d) Jaw-Jerk Reflex

まず被験者に少し開口させ、下顎前歯部に舌圧子で下方へ圧を加え、被験者が舌圧子に対してわずかに抵抗した状態で、リフレックスハンマーにより下向きに舌圧子を叩打した。この時の振動音をコンデンサーマイクロフォンにより、頬骨部で誘導し、これをトリガーとして舌圧子叩打後の咬筋筋電図を ATAC-201 に入力し、32回の平均加算後記録した。図-3 は32回平均加算された Jaw-Jerk Reflex の記録の一例を示している。Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時はトリガー信号が入力した時から Jaw-Jerk Reflex 出現 (矢印) までの時間とした。

e) 運動療法 (Therapeutic Exercise)

前述の報告の方法 (表2) を用いて、理学療法士により被験者に毎日行わせた。



図3 Jaw-Jerk Reflex の記録
本記録は32回平均加算されたもので、掃引速度は 50 msec /sweep である。矢印は潜時の測定範囲を示す。

図4 顎口腔系における運動療法が、咀嚼値、Voltage/tension Curve の勾配、Silent Period および Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時におよぼす影響
 Pre : 運動療法前
 Post : 運動療法後

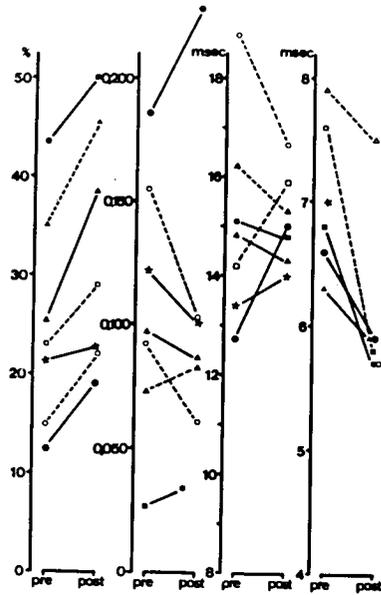


表2 顎口腔系における運動療法が、咀嚼値、Voltage / tension Curve の勾配、Silent Period および Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時におよぼす影響

	Masticatory	Voltage / Tension	Silent Period	Jaw-Jerk Rflex
Pre.	21.5%	0.108	15.0 msec	7.0 msec
Post.	32.7%	0.100	15.2 msec	6.1 msec

各値は被験者7名の平均値を示す。

Pre : 運動療法前

Post : 運動療法後

【結 果】

表1は、顎口腔系における神経筋促進法を利用した運動療法 (Therapeutic Exercise) 開始後約1ヶ月における被験者の自覚的变化を示している。全体に「咬みやすくなった」ことを自覚しているが、特に、被験者M. K. T. I. は、肉の粉砕が容易になったことを訴えていた。図4は、咀嚼値、Voltage / tension Curve の勾配、Silent. Period および Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時の測定結果をグラフにしたもので、横軸は術前 (pre.) と術後 (post.) を示し、縦軸は、左から咀嚼値を%で、Voltage / tension Curve の勾配、Silent Period および Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時をそれぞれ msec 単位で示している。表2は、術前、術後

の咀嚼値、Voltage/tension Curve の勾配、Silent Period および Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時の平均値を表にしたものである。咀嚼値については、術前に比べ術後1ヶ月で全ての被験者において値が大きくなっており、平均値では術前25.1%であったのが術後では32.7%となり1%の危険率で両者間に有意の差が認められた。Voltage/tension Curve については、1例を除き術後で勾配が小さくなり改善傾向が認められたが、平均値は術前0.108、術後0.100で両者間に有意の差は認められなかった。Silent Period 出現までの潜時については一定の傾向が認められなかった。Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時については、全ての被験者において潜時が短くなった。

平均値は術前が7.0 msec、術後が6.1 msec で両者間に5%の危険率で有意の差が認められた。

〔考 察〕

Lenman⁶⁾ は、電位と筋張力の相関曲線は一定の筋収縮の強さに対して、活動に参加する運動単位の数を示すものであり、筋の効率を知る手段でもあると述べている。一方、筋のトレーニングにより、末梢循環血流量が増加⁷⁾し、筋線維内のミトコンドリアにある酸化酵素は活性化される⁸⁾ため、筋線維の効率は良くなる。これらのことから、PMD患者において運動療法を行うと、廃用萎縮が改善され、Voltage/tension Curve の勾配が小さくなると考えられる。

Jaw-Jerk Reflex は Monosynaptic Reflex であり、その出現までの潜時は、反応時間を示すと考えられる。すなわち、筋が伸張されると、咬筋内筋紡錘からの求心性インパルスが同側の咬筋運動ニューロンを Monosynaptic に興奮させ、End Plate を介して、筋に電氣的興奮が伝達されるまでの時間と考えられる。矢部⁹⁾ は、シナプスが大きくつかわれることによって、シナプス伝達の効率がよくなることを示唆しており、また Karpovich¹⁰⁾ は筋のトレーニングによって End Plate の伝達がよくなることを報告している。

本実験結果より、術後の Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時が、術前と比較して短くなる傾向を示したのは、矢部や Karpovich が報告しているように、運動療法を行うことにより、シナプスの Transmission がよくなったためであることも考えられる。いずれにしろ、上述の Reflex Arc のどこかが運動療法により Facilitate された結果と考えられる。以上のことから、顎口腔系の運動療法により、被験者の咀嚼機能は改善され、その結果咀嚼値が大きくなったものと思われる。

今回は、PMD患者の顎口腔系における神経筋促進法を利用した運動療法 (Therapeutic Exercise) を始めて日が浅く、そのため術後1回の結果しか報告できなかった。

しかし、本研究より、神経筋促進法を利用した顎口腔系における運動療法 (Therapeutic Exercise) は、PMD患者 (児) の咀嚼機能の改善に有効であることが示唆された。

〔ま と め〕

PMD患者（児）の咀嚼機能の改善を目的として、神経筋促通法を利用した顎口腔系における運動療法（Therapeutic Exercise）を行い、咀嚼値、Voltage/tension Curve, Silent Period および Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時について、術前、術後を比較検討した。

1. 咀嚼値は、全ての被験者で大きくなる傾向を示し、その平均値は、術前 25.1 %から 術後 32.7 %となった。
2. Voltage/tention Curve の勾配は、一例を除いては、小さくなる傾向を示し、その平均値は術前 0.108 から術後 0.100 となった。
3. Silent Period 出現までの潜時は、一定の傾向が認められなかった。
4. Jaw-Jerk Reflex 出現までの潜時は、全ての被験者で短くなる傾向を示し、その平均値は術前 7.0 msec から術後 6.1 msec と短くなった。

文 献

- 1) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野一郎：PMD患者の咀嚼機能について、昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 2) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野七郎：PMD咀嚼筋筋電図活動と咬合力との関係、昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 3) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野七郎：PMD咬筋筋電図のSilent Periodについて昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 4) 浜田泰三、小林 誠、川添和幸、山田早苗、升田慶三、平木康彦、和田正士、河野七郎：PMD患者のJaw-Jerk Reflexについて昭和52年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、印刷中。
- 5) Manly, R. S. and Braley, L. C. : Masticatory Perform-ance and efficiency. J. Dent. Res., 29 : 448-462, 1950.
- 6) Lenman, J. A. R. : Quantitative electromyographic changes associated with muscular weakness. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 22 : 306-310, 1959.
- 7) 猪飼道夫、石井喜八、中村淳子：血流量からみた筋持久力(IV)、体育の科学、15 : 404 ~ 410、1965 ..
- 8) Holloszy, J. O. : Biochemical adaptations in muscle. J. Biol. Chem., 242 : 2278- 2282, 1967.
- 9) 矢部京之助：運動の制御；身体運動の生理学（猪飼道夫編）。杏林書院、東京、54-112, 1976.
- 10) Karpovich, P. V. : Physiology of muscle activity. W. S. Saunders Co., Philadelphia, 25 - 33, 1965.

心

肺

1.

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症と神経原性筋萎縮症の心機図所見における差異について（第1報）

国立療養所東埼玉病院

井上 満 田村 武司
石原 伝幸 半谷 満太郎
今泉 順吉

〔目 的〕

Duchenne 型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障害を起すことはよく知られていることであり、我々は既に昭和51年度および52年度厚生省筋ジストロフィー症研究班会議等にその心機図所見と機能障害との関連等について報告している。

今回は Werdnig-Hoffmann 病患児と Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児の左室収縮時間諸量を比較検討した。

〔方法と対象〕

Mingograf 62を使用して、心音、頸動脈波、心電図を紙送り速度 100 mm/sec. で同時記録し、PEP、ICT、ET、PEP/ET、を測定し、PEPc、ETc は Weissler 等の式を用いて算定した。

Werdnig-Hoffmann 病に見られる心電図への混入筋電図を除去する目的でモジュール式筋電計MS6、信号遅延モジュールSD6の改良型、平均加算モジュールDAV6を使用して2回、4回、8回、16回、32回、64回の6段階の加算を行い、どの加算が適当かを検討した。更に筋電図除去後の心電図をMingograf 62で得られた心電図の上に重ねて、Qの開始点を同定することによりPEP、を計測した。

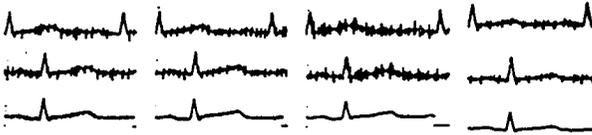
対象は9才男性の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児7名及び9才男性のWerdnig-Hoffmann 患児2名である。

〔結 果〕

Werdnig-Hoffmann 病患児の心電図には、図1に示すごとく、筋電図の混入が見られQの開始点が不明である。この筋電図を除去する目的で平均加算法が応用された。

図 1.

Y.N., 9 yrs, male. Werdnig-Hoffmann disease.



Top tracing: lead II of the E.C.G.
Middle tracing: Signal delay
Bottom tracing: Electronic averaging of 4, 8, 16 and 32 sweeps.

図 2.

Y.N., 9 yrs, male.
Werdnig-Hoffmann disease.

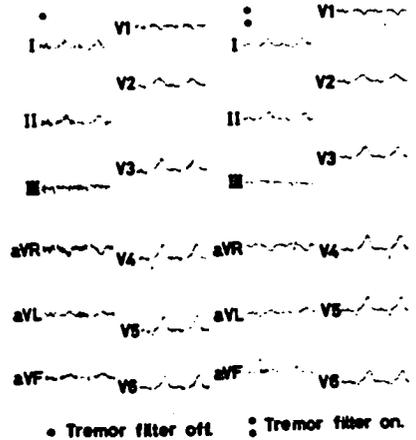
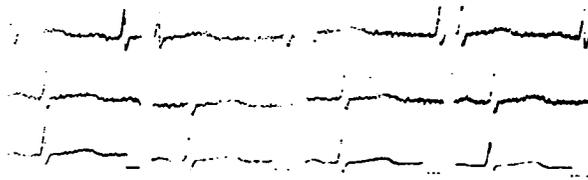


図 3.

T.O., 9 yrs, male. Werdnig-Hoffmann disease.



Top tracing: lead II of the E.C.G.
Middle tracing: Signal delay
Bottom tracing: Electronic averaging of 4, 8, 16 and 32 sweeps.

図 2 は紙送り速度 100 mm/sec. で記録されたものであり 4 回、8 回、16 回、32 回と平均加算を増やすにつれて、心電図への混入筋電図は軽減し、遂には、きれいな心電図波形が得られ Q 点を同定することができた。

図 3 は他の 1 例の Werdnig-Hoffmann 病の患児の心電図であるが図 2 と同様に 32 回の平均加算を行うことによりきれいな波形を取り出すことが可能であった。

このようにして得られた波形をシャーカステン上に於て、既に Mingograf 62 で記録された心電図波形の上に更に重ねて、透かして見ると Q の開始点が分かる。なお、この際用いられた心電図は平均加算法の時と同じ紙送り速度の 100 mm/sec. で記録された。更に PEP = Q - 11 - ET. の式により PEP. を計測した。

表 1 に示すごとく PEPc は Werdnig-Hoffmann 病患児では 0.112 秒に対して Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児では 0.115 秒と、より延長を示し、PEP/ET. は前者では 0.293 に対して、後者は 0.311 と、増加の傾向を示した。ETc は前者では 0.410 秒に対して後

者では 0.396 秒と、短縮の傾向を示した。

表1 Comparison of Left Ventricular Systolic Time Intervals in 2 Werdnig Hoffmann Disease with Those in 7 Progressive Muscular Dystrophy of Duchenne Type for Same Age Group.

	W. H.	P. M. D.
P.E.Pc(sec.)	0.112 ± 0.001*	0.115 ± 0.009
I.C.T. (sec.)	0.023 ± 0.004	0.024 ± 0.004
E.Tc (sec.)	0.410 ± 0.0001	0.396 ± 0.009
P.E.P/E.T.	0.293 ± 0.009	0.311 ± 0.004

• Mean±SD

〔ま と め〕

- 1) 2例の Werdnig - Hoffmann 患児と7例の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児の左室収縮時間諸量を比較検討した。患児の年齢は何れも9才かつ男性であった。
- 2) Werdnig - Hoffmann 病患児の P E P を測定するために、まず心電図への混入筋電図を除去することに努力が向けられ、Medelec モジュール式筋電計、信号遅延モジュール、平均加算モジュールを利用することにより32回で目的を達した。
- 3) 未だ症例が少なく明らかなことは云えないが Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児の P E P c 及び P E P / E T . は Werdnig - Hoffmann 病患児のそれに比して増加の傾向を示し、E T c は後者に比して減少の傾向を示した。

進行性筋ジストロフィー症の心機能及び心時相の検討

愛媛大学医学部整形外科

野 島 元 雄

愛媛大学小児科

吉 田 哲 也 松 田 博

宮 崎 正 章 武 内 克 郎

〔はじめに〕

進行性筋ジストロフィー症 *Dystrophia musculorum progressiva* (以下DMPと略)に心筋障害が認められることは古くより知られており、その心障害の程度を明らかにすることは、予後及びリハビリテーションの面からも重要なことと思われる。

最近、患者に侵襲を加えることなく、反復して施行できるという点から、非観血的方法によるDMP患児の心機能の評価が検討されている。しかし非観血的方法により求められた心機能の指標は、観血的方法により得られた指標に比し、精度上問題があると考えられており、非観血的方法では単一または2～3の指標を用いて個々のDMP患児の心機能の評価することはかなり困難である。

我々は非観血的方法により得られたできるだけ多くの指標を用いて、個々のDMP患児の心機能をより正確に評価したいと考え、以下のごとく検討したので報告する。

(対象および方法)

対象は16才のLimb-girdle型DMP患児1名、3才から13才のDuchenne型DMP患児7名である。

心尖拍動波及びその一次微分曲線は、フクダ電子社製PL-1のpick upを使用し、安静仰臥位にて記録した。心尖拍動波はTime constant 1.5sec.、一次微分曲線はTime constant 2mm/secで、心電図及び心音図と共にPaper speed 100mm/secで記録した。

UCG (Echocardiography)を用いて、心室中隔及び左室後壁エコーをとらえ、心電図、頸動脈波、心音図と共にPaper speed 100mm/secで記録した。Echo装置は日本光電社製UCG polygraphで周波数3MHz、10mm径の平面探触子を用いた。

また、UCG上の僧帽弁前尖エコーを心電図、心音図、頸動脈波と共にPaper speed 100mm/secで記録した。

さらに、UCG上の肺動脈弁エコーを心電図、心音図、頸動脈波と共にPaper speed 100mm/secで記録した。

得られた記録より連続する5心拍について次のものを測定し、その平均値を求めた。

- 1) Preceding R R interval
測定心拍に先行する R R 間隔
- 2) R to dA / dt
心室脱分極の始まりと心尖拍動図一次微分曲線のピーク値との間隔 (図 1)。
- 3) (Peak dA / dt) / A
心尖拍動図一次微分曲線のピーク値と同時点の心尖拍動波の波高の比 (微分波の校正にはキャリブレーション回路により三角波を記録し、その勾配と微分出力から比例定数 K を求めた) (図 1)。
- 4) Q ~ II interval
心室脱分極の始まりから心音図 II 音の始まりまでの間隔 (図 2)
- 5) L V E T (left ventricular ejection time)
頸動脈波の立ち上がりから切痕までの間隔 (図 2)。
- 6) P E P (pre - ejection period)
(Q ~ II) - (L V E T)
- 7) classic I C T (classic isometric contraction time)
僧帽弁閉鎖から大動脈弁開放までの間隔、僧帽弁前尖エコー、心音図、頸動脈波の同時記録より classic I C T = (C ~ II A) - E T として求めた (図 2)。
- 8) true I C T (true isometric contraction time)
左心室収縮開始から大動脈弁開放までの間隔、僧帽弁前尖、心音図、頸動脈波の同時記録より true I C T = (B ~ II A) - E T として求めた (図 2)。
- 9) I R T (isometric relaxation time)
大動脈弁閉鎖から僧帽弁開放までの間隔、僧帽弁前尖エコー、心音図の同時記録より I R T = II A - D として求めた (図 2)。
- 10) E F (ejection fraction)
左室内腔を長径が短径の 2 倍ある回転楕円体に近似すると仮定し、UCG より得られる拡張末期と収縮末期の短径をそれぞれ Dd 及び Ds とし、 $E F = 1 - D_s^3 / D_d^3$ として求めた (図 3)。
- 11) mVcF (mean velocity of circumferential fiber shortening rate)
左室周囲平均短縮速度 $mVcF = (D_d - D_s) / D_d \cdot E T$ として求めた (図 3)
- 12) R P E P (right ventricular per - ejection period)
心室脱分極の始まりから肺動脈弁開放までの間隔 (図 4)

图 1

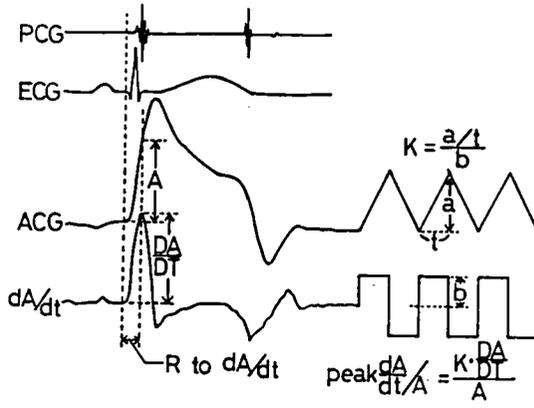
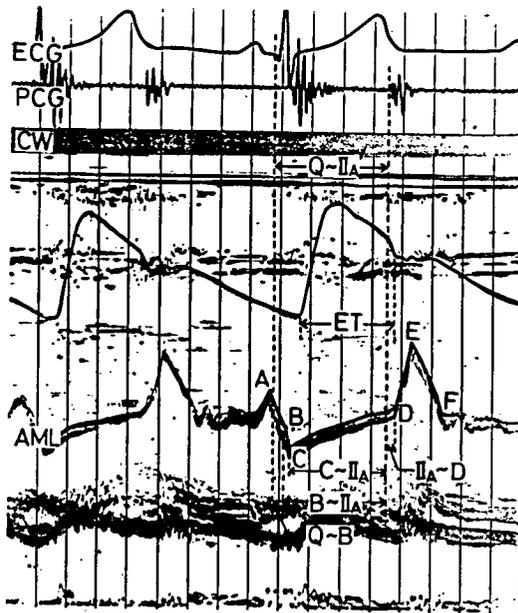


图 2



classic ICT = $(C-II_A) - ET$
 true ICT = $(B-II_A) - ET$
 IRT = $II_A - D$
 PEP = $(Q-II_A) - ET = \text{true ICT} + (Q-B)$

图 3

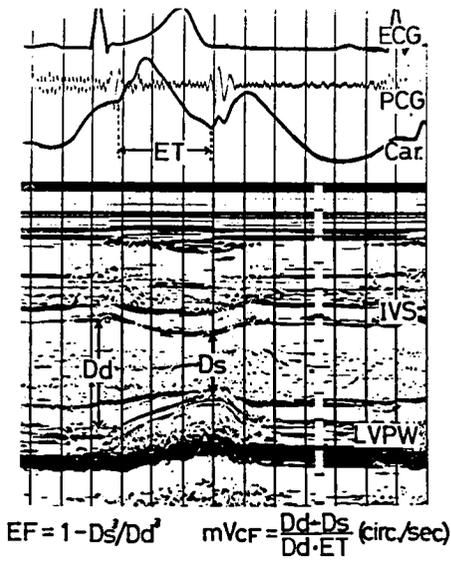


图 4

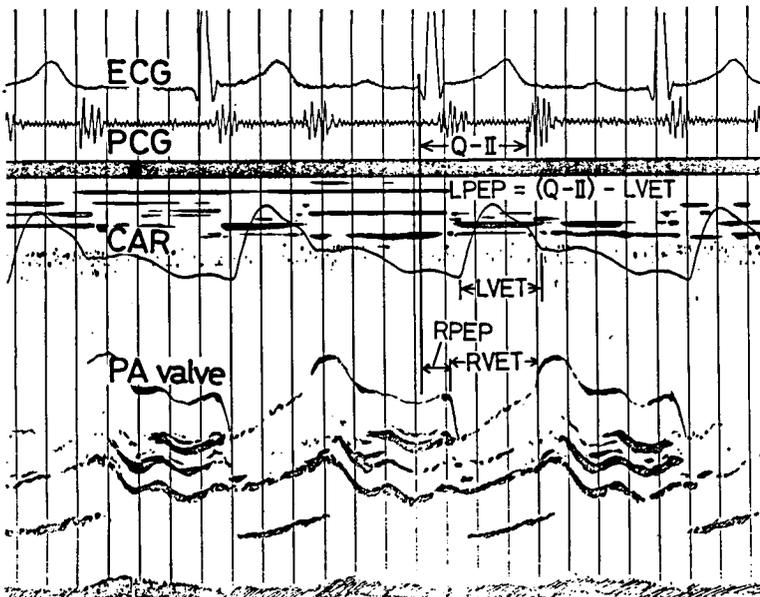


表 1

	Case 1 16y.F. (Limb-girdle)	Case 2 3y.M. (Duchenne)	Case 3 6y.M. (Duchenne)	Case 4 5y.M. (Duchenne)
ACG				
pre-RR(msec.)	775	577	641	627
R to dA/dt(msec.)	85	69	72	69
(peak dA/dt)/A(sec ⁻¹)	27	29	30	25 ⁺
UCG				
pre-RR(msec.)	907	582	610	656
PEP(msec.)	76	66	88 ⁺	60
LVET(msec.)	293	247	266	253
PEP/LVET	0.261	0.268	0.329	0.237
classic ICT(msec.)	18	28	38	26
true ICT(msec.)	55	41	67 ⁺	36
IRT(msec.)	19	36	34	36
EF(%)	75	71	81	68 ⁺
mVcf(circ./sec.)	1.26	1.34	1.50	1.10
pre-RR(msec.)		650		607
RPEP(msec.)		54		57
LPEP(msec.)		72		61
LVET(msec.)		275		253

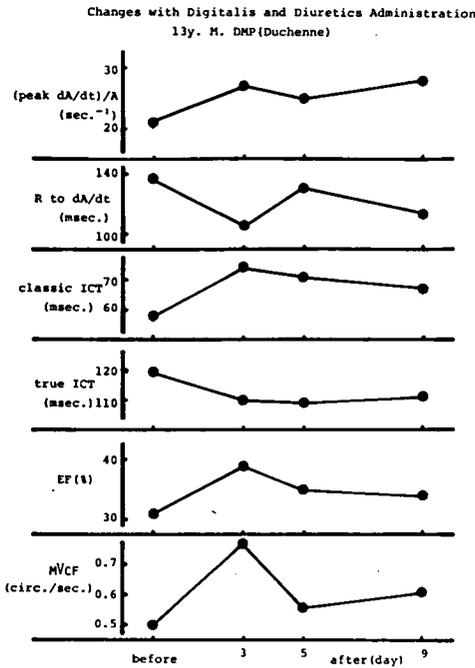
(* > 1SD)

表 2

	Case 5 8y.M. (Duchenne)	Case 6 8y.M. (Duchenne)	Case 7 10y.M. (Duchenne)	Case 8 13y.M. (Duchenne)
ACG				
pre-RR(msec.)	632	579	608	625
R to dA/dt(msec.)	59	90 ⁺	89 ⁺	137 ⁺⁺
(peak dA/dt)/A(sec ⁻¹)	32	23 ⁺⁺	29 ⁺	22 ⁺⁺
UCG				
pre-RR(msec.)	700	638	587	623
PEP(msec.)	73	90 ⁺	80	146 ⁺⁺
LVET(msec.)	283	237 ⁺	246	237
PEP/LVET	0.257	0.378 ⁺⁺	0.326	0.614 ⁺⁺
classic ICT(msec.)	29	29	34	58 ⁺⁺
true ICT(msec.)	42	43	60 ⁺	119 ⁺⁺
IRT(msec.)	28	42 ⁺	47 ⁺	38
EF(%)	78	68 ⁺	69 ⁺	31 ⁺⁺
mVcf(circ./sec.)	1.39	1.38	1.31	0.50 ⁺⁺
pre-RR(msec.)			610	597
RPEP(msec.)			64	143 ⁺⁺
LPEP(msec.)			80	139 ⁺⁺
LVCT(msec.)			246	217

(* > 1SD, ** > 2SD)

图 5



〔結 果〕

8症例から得られたそれぞれの心機能の指標を表1、2に示した。

Case 1のLimb-girdle typeの患児と、Case 2の運動機能障害度別分類で2度の比較的軽症のDuchenneの患児では、計測値はすべて健康小児より得られたISD以内にあり、心障害はないと考えられた。Case 3の運動機能障害度別分類で2度のDuchenne typeの患児及びCase 4、Case 5の運動機能障害度別分類で3度の患児もほとんどの計測値が健康小児より得られたISD以内にあり、心障害はほとんどないか、あっても軽度と考えられた(表1)。

Case 6の運動機能障害度別分類で3度のDuchenne typeの患児では、多くの指標が異常値を示しており、何らかの心機能障害があると考えられた。Case 7の運動機能障害度別分類で3度のDuchenne typeの患児では、一部の指標が軽度の異常値を示しており、軽度の心機能障害が考えられた。Case 8は運動機能障害度別分類では8度と重症であり、CTR69%で心拡大著明、呼吸困難、浮腫等の心不全症状が認められたDuchenne typeの患児である。

測定された多くの心機能の指標が明らかに異常値を示し、非常に強い心機能障害の存在を思わせた。この中でIRTが正常値を示したことは、左房圧の異常な上昇により僧帽弁開放が早くなるためと考えられた(表2)。

図5はCase 8の患児に強心剤及び利尿剤を投与し、その前後での各指標の変化を見たものである。強心剤及び利尿剤投与3日目には各指標は明らかに心機能の改善を示す方向に変化していたが、その後の変化はむしろ心機能の低下を示唆していた。

〔考 察〕

以上のごとく、精度上問題のある非観血的方法により得られる指標も、できるだけ多くの指標を検討することにより、個々のDMP患児の心機能の障害程度をかなり正確に知ることができると考えられた。

しかし、自律神経系が循環器系に及ぼす影響、胸郭の変化、末梢動脈や毛細血管自身の変化、静脈血の心臓への還流、さらに呼吸機能、腎機能等の心機能以外に循環動態に影響する諸因子があり、個々のDMP患児の循環動態を正確に判断するには、今後さらに多くの検討を要すると思われる。

筋強直性ジストロフィー症の心電図異常について

弘前大学第3内科

松 永 宗 雄 馬 場 恒 春

成 田 祥 耕 武 部 和 夫

弘前大学第1外科

百 川 健

〔目 的〕

筋強直性ジストロフィー症は、単にミオトニア現象や筋萎縮のみならず、種々の症状を合併することは周知のところである。すなわち、中枢神経系、内分泌系、耐糖能異常など広汎かつ多系統にまたがる変性疾患である。かかる異常の1つとして、高率に心電図異常を伴うことも欧米では古くから報告されて来た。わが国でも種々の心電図異常を合併した症例の報告は散見されるが、多数例に基く検討は少ない。本症に伴う心電図変化は進行性筋ジストロフィー症（特に Duchenne 型）における心筋障害と異なり、刺戟伝導系の障害が主体であるといわれて来た。われわれは筋強直性ジストロフィー症の自験例の心電図所見を検討し、また刺戟伝導系の異常の有無や実態を知るのに好適なヒス束心電図を若干例に施行した。特に臨床上心不全等が問題となる症例の治療対策の確立を検討することを終局的な目的とした。

〔対象および方法〕

臨床的に開挙障害 (grip myotonia) や叩打ミオトニア (percussion myotonia) を認め、遠位筋優位の筋萎縮や脱力がみられる症例を筋強直性ジストロフィー症 (Steinert) 上記ミオトニア現象のみが長期間みられ、筋萎縮のない例を先天性ミオトニア (Thomsen) とした。確定診断には多くの例で筋電図を用いた。すなわち筋電図上 insertion activity の延長や myotonic discharge の出現を確認した。

筋強直性ジストロフィー症群は18家系23例（男18例、女5例）で、最終心電図記録時の平均年齢は33.9才、平均罹病期間は9.5年である。先天性ミオトニア群は2家系4例（男女各2例）で、心電図記録時平均26.8才、平均罹病期間は15.3年である。

ヒス束心電図の記録は Sherlag ら¹⁾の方法を1、2改良して行なった。

〔結 果〕

心電図所見について表1に総括した。すなわち、筋強直性ジストロフィー症では、23例中17例(74%)に何らかの異常がみられた。そのうちI度房室ブロックが最も多く、QRS延長、洞徐脈、右脚ブロック、右房負荷などがこれに次いだ。正常と判定した6例中にも、PR (PQ) 間隔が0.20秒をまたはQRS巾が0.08秒を僅かに越えたり、QT間隔が男で0.40程度と

いった境界域の値を示した症例があった。他方、先天性ミオトニアでは4例中2例は正常で、1例はT波の平低化と肢誘導における低電位のみ認めた。

ヒス束心電図を筋強直性ジストロフィー症の2例、先天性ミオトニアの1例について施行した。筋強直性ジストロフィー症の2例では、房室結節伝導時間（A-H間隔）、ヒス束心室伝導時間（H-V間隔）が共に延長していた。Wenckebach型房室ブロック出現時の心房刺戟頻度も異常であった。先天性ミオトニアの症例は特に異常所見はヒス束心電図ではみられなかった。

〔考 察〕

筋強直性ジストロフィー症の心臓障害に関する最初の記載は、1911年のGriffith²の症例に始まる。欧米では多数例の集計がかなり以前よりなされ、特に心電図所見の検討が行なわれた³⁻⁵。Church⁶は自験17例について報告するとともに、252例の既報告文献例を集計した。そのうち心臓系に関する自覚症状のあったのは41例（16%）のみであったが、心電図上異常のあったのは222例中192例（86%）にのぼった。頻度の多かった異常は、PR延長、QRS中の軽度延長、左軸偏位、ST-T変化、脚ブロックの順であった。わが国では多数例に基く統計は少ないが、坂井ら⁸は1960～1968年の本邦報告例を集計し、PR延長が最多であることを確認した。秋山ら⁷は自験例22例中17例（77%）に異常を認めたと報告した。彼らの報告でもI度房室ブロックが10例で1番多かった。

われわれの症例でも心電図異常率は70%に及び、I度房室ブロックが多かった点は従来の報告と一致する。ただGriffith²の最初の記載例に既に述べられた徐脈に関する報告は欧米では少なくない。本邦では秋山ら⁷は徐脈を呈した例は1例もなかったと述べ、坂井ら⁸も記載していない。われわれの例では4例に徐脈がみられ、うち1例では意識障害を呈する程の徐脈を伴った。またST-Tの変化のみられた例は、われわれの症例では左程多くなかった。先天性ミオトニアの4例では上述のような心電図所見（特に伝導障害）は呈さなかった。例数が少なくこれのみで断定は出来ないが、平均罹病期間が長かったにも拘らず心電図異常の軽かった点は注目されよう。ただ臨床上もこの両疾患を区別するべきか否かは論議の多いところであり2群に分けて論ずることに本質的な意味はないかも知れない。いずれにせよ先天性ミオトニアの症例数をもう少し積み重ねて検討を加えたい。

ヒス束心電図は不整脈等の検索に好適であり⁹、本症の心電図異常を検討する上でも極めて有効な手段である。施行した2例は房室ブロックを有し、A-H、H-V間隔ともに延長していることより、この両部間にブロックのあることが分る。正常心電図例においてH-V間隔の延長のみられた症例も報告されており⁹、このことから本症において刺戟伝導系の障害が高率であろうことは容易に推定される。心電図上T波の平低化と肢誘導の低電位があり、甲状腺機能低下を合併した先天性ミオトニアの1例では、ヒス束心電図は正常であった。

臨床面においても筋強直性ジストロフィー症では、心臓障害による突然死を招いたり、家系

内に原因不明の心臓死を来した者がいることも稀ではない^{10、11)}。中には本症発病より10数年も早くに発作性上室性頻拍を呈し、発症後再度出没した例などもある¹²⁾。従って日常の診療上、本症患者の心電図所見の入念な検討を行ない、事前に対策を講じておくことが重要である。また家系内非発病者についての検診や心電図検査の施行等に努める必要がある。

〔ま と め〕

筋強直性ジストロフィー症の23例の心電図所見を検討し、うち2例についてヒス束心電図を施行した。

- 1) 17例(74%)に何らかの心電図異常を呈し、I度房室ブロック、洞性徐脈、QRSの延長や右脚ブロックなどが多かった。
- 2) ヒス束心電図では、A-H間隔、H-V間隔ともに延長していた。

先天性ミオトニアの4例では、

- 1) 4例中3例の心電図は正常であった。
- 2) 1例はT波の平低化と肢誘導における低電位がみられた。この例のヒス束心電図は正常であった。

文 献

- 1) Sherlag, B. J. et al. : Catheter technique for His bundle activity in man. *Circulation*, 39 : 13-18, 1969.
- 2) Griffith, T. W. : On myotonia. *Quart. J. Med.*, 5 : 229-249, 1911.
- 3) Fisch, C. : The heart in dystrophia myotonica. *Am. Heart J.*, 41 : 525-538, 1951.
- 4) Church, S. C. : The heart in myotonia atrophica. *Arch. Intern. Med.*, 119 : 176-181, 1967.
- 5) Orndahl, G. et al. : The heart in myotonic disease. *Acta Med. Scand.*, 176 : 479-491, 1964.
- 6) 坂井修一郎ほか：心房粗動を伴う dystrophia myotonica の1例、日内会誌, 60 : 479-480, 1971.
- 7) 秋山巖ほか：筋緊張性ジストロフィー症における心電図およびHis束心電図、内科, 42 : 124-129, 1978
- 8) 河合忠一、長尾光：ヒス束心電図による不整脈、とくに心ブロックの解析、不整脈のすべて(上田英雄編)、南江堂、1974、PP59-76.
- 9) Uemura, N. et al. : Electrophysiological and histological abnormalities of the heart in myotonic dystrophy. *Am. Heart J.*, 86 : 616-624, 1973.

- 10 Griggs, R. C. et al. : Cardiac conduction in myotonic dystrophy. Am. J. Med., 59 : 37-42, 1975.
- 11 Winters, S. J. et al. : Familial mitral valva prolapse and myotonic dystrophy. Ann. Intern. Med., 85 : 19-22, 1976.
- 12 松永宗雄、成田祥耕 : 上室性頻拍を伴った myotonic dystrophy の 1 例、日内会誌、65 : 380-381, 1976.

表1 心電図所見

筋強直性ジストロフィー症 (23例)		
正 常		6 (26%)
I度房室ブロック	8	
上室性頻拍	1	
洞 徐 脈	4	
洞 頻 脈	1	
洞 不 整 脈	2	
完全右脚ブロック	2	17 (74%)
QRS 延長	6	
右房負荷	3	
右軸変位 (70.09)	1	
左軸変位	1	
先天性ミオトニア (4例)		
正 常		3 (75%)
T平低化+低電位		1 (25%)

表2 ヒス束心電図

年令 性	心電図		ヒス束心電図				
	PR	QRS	心拍/分	A-H (msec)	H-V (msec)	W*	SNRT**
筋強直性ジストロフィー 56 F	0.26	0.14	66	140	70	120	1460
" 38 M	0.24	0.08	83	170	65	120	1100
先天性ミオトニア 41 F	0.18	0.08	67	70	40	>140	1120
(正常値)				50~120	35~55	>130	<1500

* * Wenckebach 型房室ブロック出現時の心刺戟頻度 (/分)

* sinus node recovery time (msec)

筋ジストロフィー症患者における心機能 —心電図所見を中心として—

東北大学脳疾患研究施設脳神経内科

板原 克哉 秋山 巖
仙台市立病院内科 伊藤 明一

〔目 的〕

筋緊張性ジストロフィー症（以下 Myot. D. と略す）および Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 Duchenne と略す）における心臓障害についてはよく知られている（1～6）。以前われわれは、Myot. D. について心電図および His 束心電図をまとめ報告したが（7、8）今回さらに症例を重ね、また Duchenne についても検討し、その所見に大きな差が認められたので報告する。

〔方 法〕

心電図判定基準としては P R 間隔が 0.21 秒以上を第 1 度房室ブロックとした。P R 間隔 0.12 秒未満を P R 短縮とし、V₁ 誘導で R 波が 5 mm 以上かつ R が S より大なるものを高い右側 R 波とし、QRS 電気軸が -30° ～ -90° を左軸偏位、+90° ～ +150° を右軸偏位、-90° ～ -149° を極端な軸偏位と判定した⁽⁹⁾。また R V₅(6) と S V₁ の和が 3.5 mV 以上または R V₅ (6) が 2.6 mV 以上のものを左室肥大とした^(10, 11)。右脚ブロック、左脚ブロック、Q 波異常、S-T-T 変化についてはミネソタコードに従い⁽⁹⁾。Q T 比は男 1.08、女 1.09 よりそれぞれ大なるものを Q T 延長所見とみなした⁽¹²⁾。

His 束心電図は大伏在静脈より電極幅 2 mm、電極間距離 10 mm の U S C I 製ペースメーカー用双極カテーテル 6 F、または Elecath 製 3 極カテーテル 6 F を挿入、カテーテル先端を右室の三尖弁を越えたところにもっていき、記録した。

〔結果および考察〕

Myot. D. では心電図異常は 30 例中 24 例（80%）と高頻度に認められた。第 1 度房室ブロックは 14 例（47%）と最も多く、その他の不整脈として心室性期外収縮が 3 例、房室接合部性調律が 1 例、心房細動が 1 例、1 : 1 房室伝導を示す心房粗動が 1 例にみられた。

第 1 度房室ブロックを示した 14 例のうち、1 例は左軸偏位、1 例は不完全右脚ブロックおよび左軸偏位、1 例は不完全右脚ブロックおよび右軸偏位、1 例は頻拍依存性左脚ブロックを伴っていた。

第 1 度房室ブロックに伴ったものを含めて、不完全右脚ブロックは 3 例、頻拍依存性左脚ブロックは 1 例、左軸偏位は 2 例、右軸偏位は 6 例にみられた。その他極端な軸偏位は 1 例、左

室肥大は4例、QT延長は4例、ST-T変化は12例に認められた。

表1

心電図所見

—— 筋緊張性ジストロフィー症(Myot, D.) ——

—— Duchenne型進行性筋ジストロフィー症(Duchenne) ——

	Myot, D. (30例) 例数 (%)	Duchenne(61例) 例数 (%)
異常所見なし	6(20.0)	1(1.6)
異常所見あり	24(80.0)	60(98.4)
1.不整脈	18(60.0)	13(21.3)
第1度房室ブロック	14(46.7)	0(0)
Wenckebach型房室ブロック	0(0)	1(1.6)
洞房ブロック	0(0)	1(1.6)
心性期外収縮	0(0)	2(3.3)
心性期外収縮	3(10.0)	4(6.6)
房室接合部性調律	1(3.3)	0(0)
心房補助	1(3.3)	0(0)
心房補助	1(3.3)	0(0)
PR短縮	0(0)	5(8.2)
洞性頻脈	0(0)	1(1.6)
2.Q波異常	0(0)	29(47.5)
3.高い右側R波	0(0)	43(70.5)
4.左室肥大	4(13.3)	14(23.0)
5.不完全右脚ブロック	3(10.0)	1(1.6)
6.頻拍依存性左脚ブロック	1(3.3)	0(0)
7.左軸偏位	2(6.7)	4(6.6)
8.右軸偏位	6(20.0)	31(50.8)
9.極端な軸偏位	1(3.3)	5(8.2)
10.ST-T変化	12(40.0)	40(65.6)
11.QT延長	4(13.3)	1(1.6)

表2

筋緊張性ジストロフィー症の心電図および電気生理学的検査所見

症例	年齢、性	心電図			電気生理学的検査				
		P-R (秒)	QRS幅 (秒)	軸偏位	P-A (msec)	A-H (msec)	H-V (msec)	W (/分)	PPMP (msec)
1	51 女	0.25	0.10	なし	35	150	65	124	1,000
2	34 男	0.24	0.08	なし	45	140	55	180	830
3	19 男	0.23	0.11	右	40	130	65	145	1,480
4	49 男	0.23	0.08	なし	45	130	60	100	1,410
5	43 男	0.22	0.10	左	35	140	50	158	1,200
6	35 男	0.22	0.08	なし	30	145	45	113	1,380
7	56 女	0.21	0.10 0.17	なし	40	90	80	170	1,230
8	16 女	0.19	0.08	右	40	100	55	124	1,170
9	40 男	0.19	0.10	なし	40	100	50	200	1,050
10	36 男	0.18	0.10	右	25	95	65	145	1,090
11	46 男	0.18	0.10	なし	40	90	50	124	960
12	27 女	※※	0.10	なし	※※	※※	50	124	1,170

※※頻拍依存性左脚ブロック ※※房室接合部性調律のため測定不能

W:Wenckebach型房室(A-H)ブロック出現時の心房刺激頻度

PPMP:post-pacing maximum pause

一方 Duchenne の心電図では61例中60例とほとんどの例で何らかの異常所見が認められた。Myot. D. にもっとも多くみられた第1度房室ブロックは1例もなく、逆にPR短縮が5例に認められた。また Myot. D. には1例も認められなかった高い右側R波が43例(71%)、Q波異常が29例(48%)と高頻度にみられた。

Perloff ら⁽⁴⁾は心電図で高い右側R波、IおよびaVL、V₅、₆誘導でのQ波異常を示した2割検例で心室後壁基部から側壁におよぶ心筋の線維化を認めている。それで純後壁心筋梗塞と同様の機序にて高い右側R波を呈し、また側壁にひろがった心筋変化がV₅、₆誘導で多くみられるQ波異常の原因となると考えており、それを支持する意見もある⁽⁵⁾。しかしなお意見の一致をみない点も多い⁽⁶⁾。

ST-T変化は40例(66%)、右軸偏位は31例(51%)、左室肥大は14例(23%)とMyot. D. と同様比較的多くみられた。

ST-T変化と年齢との関係についてみると、Myot. D. では45才未満では19例中4例(21%)にみられたにすぎなかったが45才以上では11例中8例(73%)と高率にみられ、加齢的なものも原因として考えられた。しかし Duchenne では年齢と特に関係なく疾患に特異的な可能性がある。

極端な軸偏位が5例、左軸偏位が4例、心室性期外収縮が4例と低頻度ではあるがMyot. D. 同様みられ、その他心房性期外収縮が2例、Wenckebach型房室ブロック、洞性頻脈、不完全右脚ブロック、QT延長が各々1例に認められた。

以上の結果よりMyot. D. は刺激伝導系の異常がめだち、Duchenne では心筋障害を思わせる所見が主であると言えよう。

Myot. D. 12例においてHis束心電図記録および心房刺激による電気生理学的検査を施行した。房室接合部性調律を示す1例を除いた11例では洞調律を示しており、PA間隔は全例で正常範囲内にあった。PR間隔が正常であった4例のうち、不完全右脚ブロックおよび右軸偏位を呈した1例においてHV間隔の延長がみられ、第1度房室ブロックを示した7例中3例でAH間隔、1例でHV間隔、3例AHおよびHV間隔両者の延長が認められ、ブロック部位の定常性はなかった。

第1度房室ブロックを示した1例では心拍数の増加とともに左脚ブロック波型を示し、頻拍依存性左脚ブロック所見がみられた。また不完全右脚ブロックを呈した1例では心房刺激時、刺激頻度の増加とともに完全右脚ブロック波型を呈し、頻拍依存性右脚ブロックの所見が認められた。

PR間隔が正常であった4例中1例でHV間隔の延長を認め、またPR間隔が正常であった2例および房室接合部性調律を示した1例を含む6例で、124/分以下の心房刺激でWenckebach型AHブロックが出現し、刺激伝導系の障害は予想以上に多く存在することが示唆された。

post - pacing maximum pause は全例で正常であった。

Duchenne では1例で His 束心電図記録と心房刺激による電気生理学的検査を行った。心電図で洞房ブロックを示した例であったが、His 束心電図記録時は洞房ブロックは認められずその他の刺激伝導系の異常もみられなかった。

〔ま と め〕

Myot. D. 30例、Duchenne 61例について心電図所見をまとめ、さらに Myot. D. 12例、Duchenne 1例において His 束心電図記録と心房刺激による電気生理学的検査を施行した。

Myot. D. では24例(80%)の症例で心電図異常がみられ、第1度房室ブロックが14例(47%)と高頻度に認められた。また Duchenne では60例(98%)とほとんどの症例で心電図異常がみられ、高い右側 R波が43例(71%)、S-T-T変化が40例(66%)、右軸偏位が31例(51%)、Q波異常が29例(48%)と高頻度に認められた。

電気生理学的検査としての His 束心電図例の所見として Myot. D. では A-H 間隔の延長例 A-H および H-V 間隔の延長例、H-V 間隔の延長例を認めた。また Wenckebach 型房室(A-H)ブロック出現時の心房刺激頻度は6例で低値を示した。Post-pacing maximum pause は全例で正常範囲にあった。Duchenne の1例では A-H、H-V 間隔とも正常であり、Wenckebach 型房室ブロック出現時の心房刺激頻度、post-pacing maximum pause も正常範囲にあった。

文 献

- 1) Griffith, T. H. : On myotonia, Q. J. Med., 5 : 229, 1912.
- 2) Church, S. C. : Heart in myotonia atrophica, Arch. Intern. Med., 119 : 176, 1967.
- 3) Ross, J. : On a case of pseudo-hypertrophic paralysis, Brit. Med. J., I : 200, 1883.
- 4) Perloff, J. K., et al. : The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy : An electrocardiographic-pathologic correlative study, Am. J. Med., 42 : 179, 1967.
- 5) 寺井武雄他 : 進行性筋ジストロフィー症の心電図と心筋の変化について、心臓, 1 : 1271, 1969.
- 6) Leth, A. and Wulff, K. : Myocardiopathy in Duchenne progressive muscular dystrophy, Acta Paediatr. Scand., 65 : 28, 1976.
- 7) 板原克哉、秋山巖他 : 筋強直性ジストロフィーに於ける心電図及び His 束心電図について「筋ジストロフィー症の病因の究明に関する研究」厚生省研究班、昭和51年度研究報告書、P134, 1977.
- 8) 秋山巖他 : 筋緊張性ジストロフィー症における心電図および His 束心電図

内科, 42 : 124, 1978

- 9 Rose, G. A. and Blackburn, H. : Cardiovascular Survey Methods, World Health Organization, Geneva, P. 137, 1968.
- 10 Sokolow, M. and Lyon, T. P. : The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads, Am. Heart J., 37 : 167, 1949.
- 11 Grubbschmidt, H. A. and Sokolow, M. : The reliability of high voltage of the QRS complex as a diagnostic sign of left ventricular hypertrophy in adults, Am Heart J., 54 : 689, 1957.
- 12 森博愛：心電図とベクトル心電図、金原出版、東京、1971。 P 17.

体表面心臓電位図による筋ジストロフィー症の 心電図、ベクトル心電図異常の発現機序の解明

名古屋大学医学部第一内科

祖父江 逸 郎 林 博 史

上 松 治 儀 石 川 富 久

和 田 正 敏 渡 辺 佳 彦

安 井 昭 二

名古屋大学病院中央検査部

外 畑 巖

国立療養所鈴鹿病院 谷 村 英 彦

進行性筋ジストロフィー患者は、病期の進行とともに骨格筋の萎縮、胸廓の変形に加え心筋の変性を生じてくる。殊に、後者の進行度は、患者の予後判定に重要な問題となる。ところが従来の標準12誘導心電図上に把えられる心臓電気現象の変化は、胸廓の変形により修飾をうけており、それから真の心臓による変化を判定することは難かしい。

近年、新しい検査法として、体表面心臓電位図（isopotential body surface map、以下電位図）が発達してきた。これは、標準12誘導心電図よりも誘導点が多いということで、心臓に関するより多くの情報量を提供すると評価が高い。

本研究では、この疾患患者の心電図において右脚ブロックパターンおよび右側胸部誘導のR波の増高を示す例が多いことに注目し、この成因について分布図により検討を行なった。また電位図により、本患者の心筋傷害の程度の評価を試み電気生理的見地からの検討を行なった。

〔対 象〕

国立鈴鹿療養所入院中の進行性筋ジストロフィー患者（以下PMD群）のうち stage 5～6 に属する症例（男性18例、女性2例）年令15～21才（平均17才）を対象とした。表1.に示す如く対象を胸廓の前後径と横径の比が正常とかわりない群（Group 1.）と、その比が小さい群（Group 2.）とに分けた。なお対照として胸廓に異常のない健康成人40例（男性28例、女性12例）年令18才～43才（平均31才）を用いた。

〔方 法〕

電位図は体表面上の85点（前胸部59点、背部26点）から Wilson の単極誘導心電図を記録し、山田らの開発したシステムを用いて3 msec 毎のQRS群についてコンピューターにより作成した。また9例のPMD群については²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ（²⁰¹Tl MSG）をも併せて施行した。²⁰¹Tl MSG は、教室の渡辺らによる方法（同班研究課題に詳細に記載あり）を用いた。

表 1.

	例数 (男性、女性)	胸廓前後径 / 横径 (平均)
PMD群		
Group 1	8 (6, 2)	0.78 - 0.84 (0.81)
Group 2	12 (12, 0)	0.61 - 0.69 (0.67)
正常群	40 (28, 12)	0.73 - 0.82 (0.77)

〔結 果〕

典型的な PMD 群の分布図を正常群のそれと対比したものを図 1. に示す。PMD 群において心室興奮初期では、心室中隔の左後から右前に向かう興奮前面を反映し、ほぼ前胸部全体が正電位領域 (正領域) で、背部が負電位領域 (負領域) で占められた。中期では、興奮は心室中隔を終え、主に左室自由壁を左前下方へ向かうため、正領域が左前・側胸部付近に移り、右前胸部は負領域で置きかえられた。これら初期、中期における正、負領域の分布状態は正常とはほぼ同様であった。しかし、PMD 群では、初期で前胸部の、中期では左前側胸部の電位が高い。後期では、PMD 群の分布図において右前胸部および背部が正領域で占められた。前胸部中央上方の正領域の出現頻度は、正常群においては、40 例中 16 例 (36%) であったのに対し、PMD 群では全例 (100%) に見られた。この部位の正領域は右室円錐部付近の興奮に由来することが認められており、PMD 群では全例に同部の興奮が体表面上に反映されることを示す。ここの部位の電位を比較してみると、正常群では、平均 0.29 mV であったのに対し、PMD 群では平均 0.72 mV であった。本例の胸廓の前後径 / 横径比は 0.76 であり、正常対照群のそれと大差はみられなかった。PMD 群の Group 1 と Group 2 間におけるこの領域の電位は前者で平均 0.72 mV、後者で 0.73 mV と有意差を認めなかった。このように、PMD 群において前胸部の高電位が認められるのは、胸廓変形による心臓と電極の解剖学的位置の接近とは必ずしも相関しなかった。

図 1. の症例と同様の電位図のパターンを呈した例を図 2. に示し、ベクトル心電図、及び ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィー所見との対比を行なった。

心室脱分極初期 (20 msec) における著しい高電位が、前胸部ほぼ全体を占めた。しかし、左側胸部の負電位は、高い正電位に対応するだけの電位を示しておらず、両者は同一の起電力の対側性変化を示していないことがうかがえる。興奮中期 (40 msec) においては、興奮前面が前胸部下方やや左寄りに移行していることが示唆される。ここにおいては、電位は正常よりやや高い程度で、初期に比して、異常高電位ではなくなった。興奮後期 (60 msec) では、興奮前面が背部に移行し、同時に、前胸部上方にも正領域が認められた。

以上の如く、興奮の伝播過程の推移は、正常と比較して大きな異常は認められず、ただ興奮

初期の異常な正の高電位が著しかったに留まった。

ベクトル心電図では、初期ベクトルが右前上方へ著しく突出しており、ついで左前下方への著明な張り出しが認められた。これらの興奮初期から中期にかけてのベクトルループは、先に示した、電位図の20~40 msec の電位分布の推移とよく符合する所見であった。興奮終期にはベクトルは左後方から、右後方へと小さく描かれた。しかし、電位図で認められた前胸部上方の小さな島状の正領域はベクトルでは表現されなかった。

²⁰¹Tl MSGでは、左前斜位45°において右室が強く描き出されており、右室肥大を窺わせた。尚、左前斜位45°において、下壁及び側壁の Tl 撮取率が低下しており、該部の心筋変性、線維化等が疑われた。しかし、電位図では、下壁、側壁に電位減少を示唆する所見は見当たらず ²⁰¹Tl MSG との所見の間に不一致を見た。ベクトル心電図においても、同部の起電力減少を思わせるループの歪みは認められなかった。

図3に示す症例は、前例と同様、興奮初期(20msec)の前胸部の高電位がみられるが、中期(40msec)では、下方に正領域が欠除しており、後期(60msec)においても、背部の正領域が上方に僅かにあるに留まっていた。即ち、左室下壁から後壁にかけての起電力の減弱が認められた。ベクトル心電図では、初期ベクトルの右前方への突出が著明であるが、中期に左方及び下方への成分が殆んど消失しており、電位図所見と一致していた。²⁰¹Tl MSG においては、左室側壁及び心胸部から下壁にかけての撮取率低下がみられ、電位図及びベクトル心電図所見と良く一致した。

電位図、ベクトル心電図及び ²⁰¹Tl MSG 所見が比較的良好に一致する症例がある一方、互いに不一致をみる例も少なくなかった(図4)。

本例は興奮初期から中期にかけて、左前胸部の高電位を認める一方、左側胸部に興奮全期を通じて電位欠損がみられた。ベクトル心電図においても、右前方への著しいループの張り出しを認め、この方向の強い起電力の存在を示している。また、電位図上、心尖部から下壁にかけて、正領域がみられず、この部の電位減弱ないし欠損が示唆されたが、ベクトル心電図においても、左下方成分が全く欠除しており、よく両者の所見は一致した。

²⁰¹Tl MSG においては、左前斜位45°において、右室肥大が疑われ、前二者の所見をある程度支持した。しかし、左室側壁の Tl 撮取率の低下は全く認められず、前二者による所見と大きな食い違いをみせた。

〔考 察〕

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー(PMD)の心電図、ベクトル心電図上の異常所見は従来より多くの報告がみられ^{1)~6)}、その発現機序に対して種々の推測がなされている^{7)~10)}。年齢、病期、胸廓変形の程度、体脂肪組織の有無等により、それらの異常に差異が認められることは周知の事実である。しかし、多数例の共通の所見として、前胸部の起電力の増大があげられる。この成因について、種々の考察がなされ、剖検所見との対比も施行され、ある程

度の解明をみている 34 11-13)。しかし、これまでに得られた情報で説明し難い心電図異常を呈する症例も少ない。今回は、これらの症例も含めて、電位図により、これまでの心電図、ベクトル心電図誘導法では得られない情報を拾い上げることにより、PMDの心臓電気現象の異常を説明する可能性について検討し、²⁰¹Tl MSG も一部の症例に施行し、心筋局所血流の多寡との関連で考察を加えた。

図2.で示した例は、右前方から左前方における著しい起電力の存在は、電位図、ベクトル心電図によりよく判定でき、²⁰¹Tl MSG により、その領域の血流増加と符合する所見である。

しかし、興奮後期(60 msec)における前胸部上方の強い極大の出現は、右室円錐部の電位の反映と考えられるが、これは、VCG、²⁰¹Tl MSG 共に検出し得ず、電位図の有用性が示された。この右室円錐部の極大の出現の機序については、右室肥大による肥厚、またそれによる該部への接近が考えられる。

また一方、右脚の伝導障害による遅延した右室起電力の反映もあり得るが、ECG、VCGにて右脚ブロックパターンを示さない症例に、これらの部位に極大の出現をみることより、この可能性は少いと考えられる。

興奮初期における右前胸部の高電位の機序は、²⁰¹Tl MSG においても傍証が得られた如く、右室肥大と中隔肥厚の合併によるものと考えられる。

図3.に示したタイプは、同様に興奮初期に右前胸部の高電位が認められるが、図2.の症例のタイプとの大きな相違は、中、後期の下壁から心尖部、後壁の起電力の著しい減弱を伴っていることである。これらに対応する領域に²⁰¹Tl 摂取率の低下が認められ、VCGにおいても、その事実はよく反映されている。しかし、前胸部の高電位の成立機序は、先の例と異なり、右室及び中隔肥厚によると考えるより、後下壁の起電力の著しい減弱による対側性変化として、前胸部起電力が相対的に増大した反映と見なすことができる。本例は、胸廓の前後径の狭小化はみられず、心臓の解剖学的位置の誘導点への接近による高電位ではないことから、先の電位図による推察の妥当性が支持されよう。

図4.の如きタイプは、電位図を含めた電氣的診断法と、²⁰¹Tl MSG による心筋血流量から推測する心病変の評価が一致しない例である。これらの群においては、心筋のある領域に著しい電位欠損が認められるにもかかわらず、²⁰¹Tl の摂取率に異常がない。この不一致の原因は、心筋局所血流と心起電力との間に平行関係が必ずしも存在しないということと、これらの群の多くは、胸廓が著しく変形しており、心臓と胸部誘導との位置関係の強い歪みがあることが関係するものと考えられる。

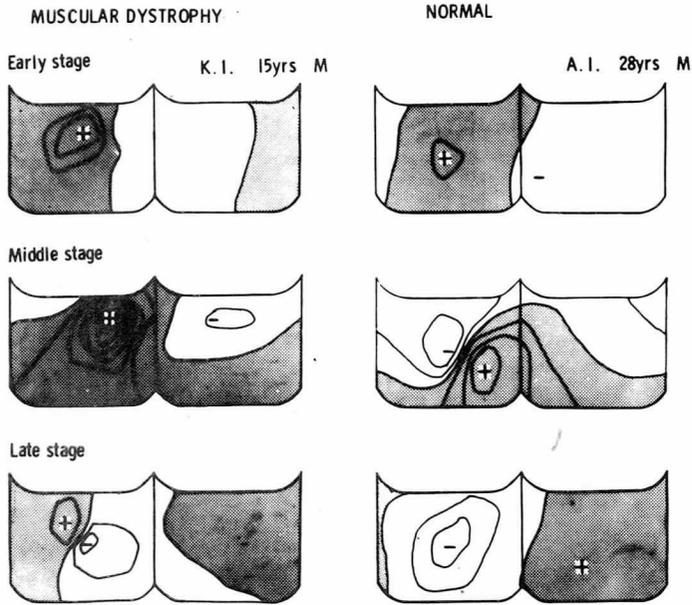


図1. 典型的な進行性筋ジストロフィー症(左)と、正常例(右)の電位図。筋ジストロフィー症においては、前胸部の電位が正常に比して著しく高いのが特徴的である。

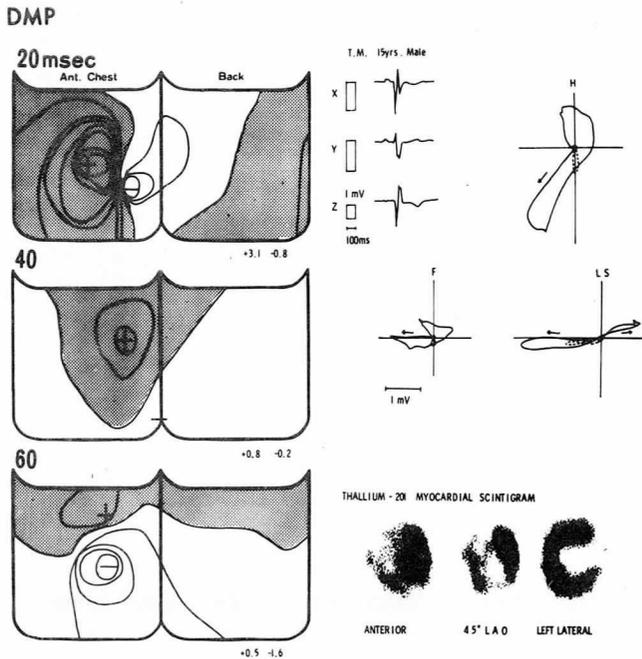


図2. 筋ジストロフィー症(15才、男性)の電位図、ベクトル心電図、²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ。電位図、VCGにおいて、右室肥大及び中隔肥厚が疑われ、²⁰¹Tl MSGにより、これらは支持される。しかし、²⁰¹Tl MSGにてみられる下壁、側壁の摂取率の低下は、電位図、VCGにおいては全く、それを疑わせる所見をみなかった。

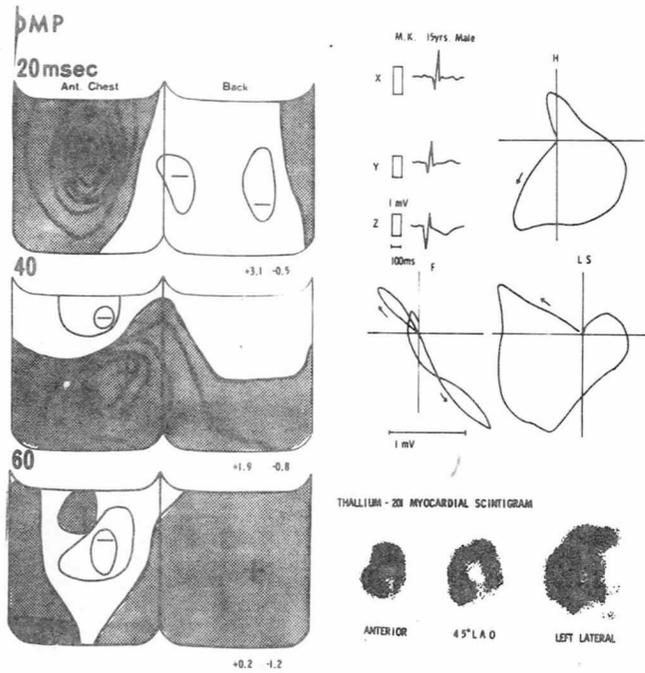


図3. 筋ジストロフィー症 (15才、男性) の電位図、ベクトル心電図、²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ。電位図、VCGにて、側壁、心尖部、下壁の起電力減弱が疑われたが、²⁰¹Tl MSGにて同部の灌流低下を認めた。

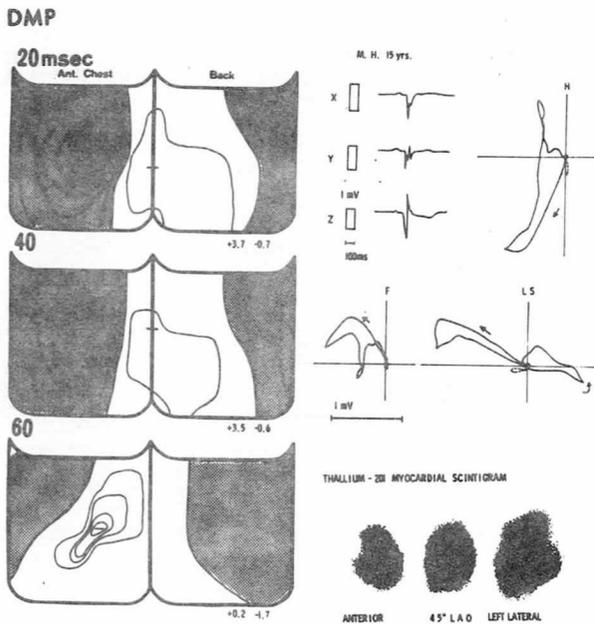


図4. 筋ジストロフィー症 (15才、男性) の電位図、ベクトル心電図、²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ。電位図、VCGにおいて側壁、下壁の心起電力の消失が疑われたが、²⁰¹Tl MSGにおいてTl 摂取率の低下は同部に全く認められず、これらの所見に不一致を見た。

〔ま と め〕

PMD群における前胸部の高電位の成因を明らかにするための電位図を作成し、これと²⁰¹ TI MSGの所見と対比検討した。

その機序として挙げられるものとしては、1) 胸廓の平扁化による心臓の体表面への接近、即ち、電氣的フィールドの影響、2) 左室後壁の線維化による相対的な前方向の起電力の増大 3) 右室肥大または中隔肥厚の存在が考えられた。本研究において、PMDの前後径の狭い群と狭くない群の間で、興奮後期での前胸部中央上方における正領域の出現頻度及びその電位に全く差がみられなかったことから、右前胸部の高電位の機序は、フィールドの影響より、左室後壁の線維化による電位の減少がより大きく関与していることが考えられた。

〔文 献〕

- 1) Weisenfeld, S. and Messinger, W. J. : Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. *Amer. Heart J.*, 43 : 170, 1952.
- 2) Rubin, I. L. and Buchberg, A. S. : The heart in progressive muscular dystrophy. *Amer. Heart J.*, 43 : 161, 1952.
- 3) Perloff, J. K., Roberts, W. C., de Leon, A. C. and O'Doherty, D. : The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Am. J. Med.*, 42 : 179, 1967.
- 4) Perloff, J. K., de Leon, A. D. and O'Doherty, D. : The Cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 33 : 625, 1966.
- 5) 中川喬市、加藤敏也、岡本進、後藤浩、山本耕平、村木寛政：筋ジストロフィー症の心電図所見、心臓、3 : 138, 1971.
- 6) 谷村英彦、石部義孝、奥村満磨、岡島智志、志野友義、石川征雄、小池斌碩、横田充弘、河野慶三、向山昌邦、渡辺佳彦、外畑巖、深津要、安井昭二、祖父江逸郎：進行性筋ジストロフィー症（Duchenne型）のベクトル心電図、心臓、8 : 1209, 1976.
- 7) Ronan, J. A., Perloff, J. K., Bowen, P. J. and Mann, O. : The vectorcardiogram in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Amer. Heart J.*, 84 : 588, 1972.
- 8) Slucka, C. : The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 38 : 933, 1968.
- 9) Fitch, C. W. and Ainger, L. E. : The frank vectorcardiogram and the electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 35 : 1124, 1967.
- 10) 水野美邦、大國真彦：Duchenne型筋ジストロフィー症の心電図所見について。*内科*, 25 : 530, 1970.
- 11) Schott, J., Jacobi, M. and Wald, M. A. : Electrocardiographic patterns in the

differential diagnosis of progressive muscular dystrophy. Amer. J. Med. Sci.,
229 : 517, 1955.

- 12) 三木勝治、谷淳吉、越山健二郎：進行性筋ジストロフィー症患者の心肺障害に関する調査研究。医療、27：705, 1973.
- 13) 寺井武雄、三木勝治、香川務、谷淳吉、矢野郁也、福山興一、小川弥栄、小倉克彦：進行性筋ジストロフィー症の心電図と心筋の変化について。心臓、1：1271, 1969.

進行性筋ジストロフィー症のベクトル心電図の検討 — 非観血的な心機能指標との対比 —

徳島大学医学部小児科

宮 尾 益 英	植 田 秀 信
湯 浅 安 人	中 津 忠 則
大 野 秀 夫	中 野 修 身
幸 地 佑	

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症では、種々の心電図変化が報告されている。しかし心電図には加齢や胸廓の扁平化等の影響が複雑に反映され解釈がむづかしい。そこで演者らはベクトル心電図と心機能図を同時期に記録し、心機能図との対比においてベクトル心電図の変化を検討した。

〔対 象〕

対象は国立徳島療養所に入所中のPMD患児24名ですべて男性であった。患児の年齢分布は7才から15才であった。厚生省班会議によるPMDの障害度段階分類に従ってPMD患児をStage I から Stage VIII に分類した。健康男児8才44名、および12才39名を正常対照とした(表1)。

〔方 法〕

日本光電社製心電図自動診断システムDCC-3200N(図1.)を用いて Frank 誘導のX、Y、Z軸スカラー心電図を Maxell Data Cassette DC-300 に記録した。この Cassette を再生しベクトル心電図諸項目を自動計測した。計測項目はスカラー心電図のQRSおよびT波

高、QRS時間幅(X、Y、Z軸のうち最大のもの)、空間最大QRSベクトルおよびTベクトルの大きさおよび方向、QRS-T Ratio である。

心機図としては、頸動脈波、心音図、心電図を同時記録し、非観血的な心機能指標としてはLVPEPを用いた。

〔結果および考察〕

Stage IIをA群、Stage V～VIIIをB群とし、それに対応する年齢の正常群との間で平均値の差の検定をT test を用いて行った。表2、表3に示す様な項目で有意差が見られた。

QRS環の前方偏位、初期QRSベクトルの右方偏位は、従来いわれてきたのと同様の所見であった。B群では、更にループ後半の右方成分および上方成分の増加も見られたが、これは胸郭の変形の進行による影響とも考えられる。QRS時間幅の異常は認められなかった。ところで、Tベクトルは表3の様に年齢によってその方向が大きく変化するので、年齢相当の正常群との対比が必要となる。A群では、Tベクトルの大きさでの差は見られず、方向ではPMD群でより後方に向いていた。しかし、B群では大きさはPMD群で有意に小さかったが、方向では有意差は見られなかった。

今回ベクトル心電図を記録した24例の中の9例と他の2例の計11例について、約4年間の経過におけるLVPEPの変化を検討した。9例でStageの進行が見られなかった。LVPEPがStageの進行と共に著明に延長したものは7例であった。特にStage VIIIに達したものでは延長が著しかった。Stageの進行しなかったものは延長の程度が少なかった。今回の計測で正常の 2α 以上に延長した例と、延長が正常の 2α 以内であった例をベクトル心電図で比較すると最大Tベクトルの方向との関連が疑われた。図3に表す症例は、Stage VI 4例、Stage VII 4例、Stage VIII 1例でありその年齢は12才から15才に分布していた。

Stageに関係なくLVPEPの延長した例では空間最大Tベクトルの方向が正常範囲かあるいはそれ以上に前方に向く傾向が見られた。一方、LVPEPが正常範囲にとどまっている例では、空間最大Tベクトルの方向が、正常範囲よりも後方に位置するように思われた。

今回の検討では以上の様な結果が得られたが、T環の変化には心筋の変性以外にも胸郭の扁平化が何らかの影響をおよぼしている可能性がある。また最大QRSベクトルの大きさや方向の変化による影響も考えられ、それらの因子の十分な解明が必要であると思われる。今後更に症例を増やし検討を行う予定である。

表 1.

		No.	Age
Normal (A)		44	8
Normal (B)		39	12
PMD (A)	Stage (2)	6	8.5
	Stage (5)	1	9
PMD (B)	Stage (6)	7	13.3
	Stage (7)	9	14.1
	Stage (8)	1	14

図 1. システムの構成

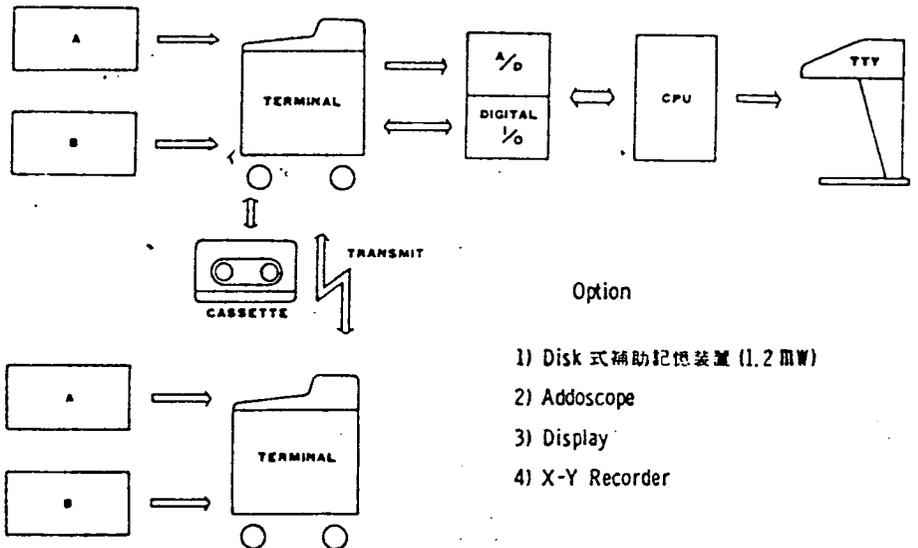


図 2. LVPEPの変動

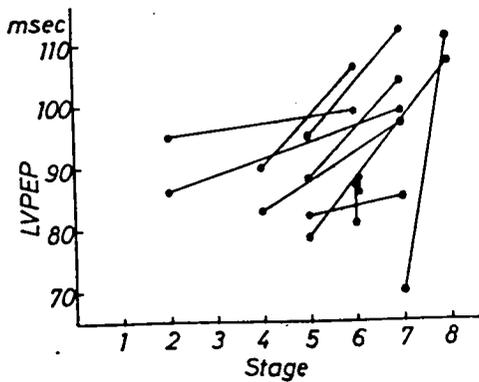


図 3. LVPEPと Taz の関係

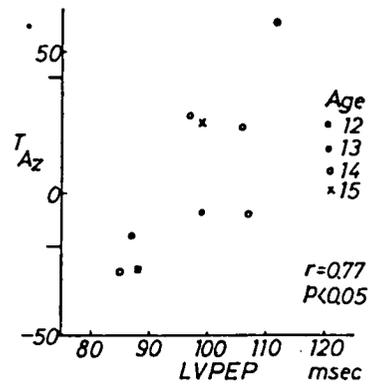


表2. スカラー計測

有意差 $P < 0.05$

	[X]		[X]		[Y]		[Z]		QRS D	TA		
	QD	QA	R	S	R	S	R	S		[X]	[Y]	[Z]
PMD(A)	21 (4)	0.27 (0.15)	1.60 (0.43)	0.39 (0.23)	1.33 (0.31)	0.17 (0.10)	1.31 (0.34)	1.11 (0.36)	82 (6)	0.50 (0.19)	0.28 (0.16)	-0.17 (0.10)
PMD(B)	20 (4)	0.20 (0.07)	1.14 (0.68)	0.48 (0.31)	1.21 (0.56)	0.40 (0.20)	0.97 (0.36)	0.87 (0.38)	88 (10)	0.37 (0.14)	0.18 (0.08)	0.11 (0.17)
Normal(A)	19 (4)	0.14 (0.10)	1.29 (0.42)	0.30 (0.22)	0.89 (0.34)	0.18 (0.13)	0.67 (0.25)	1.01 (0.35)	83 (7)	0.53 (0.16)	0.31 (0.11)	0.04 (0.15)
Normal(B)	20 (3)	0.12 (0.09)	1.39 (0.30)	0.29 (0.19)	0.96 (0.28)	0.14 (0.13)	0.69 (0.19)	0.87 (0.42)	90 (9)	0.57 (0.12)	0.31 (0.10)	0.13 (0.18)

表3: スペシャル計測

有意差 $P < 0.05$

	LMSV			RMSV			TMSV			QRS-T ratio
	A.	Az.	E.	A.	Az.	E.	A.	Az.	E.	
PMD(A)	2.27 (0.24)	14 (30)	55 (11)	1.30 (0.19)	145 (75)	82 (14)	0.64 (0.21)	-20 (12)	64 (7)	3.96 (1.31)
PMD(B)	1.85 (0.71)	5 (43)	48 (18)	1.14 (0.30)	180 (70)	84 (30)	0.49 (0.13)	14 (27)	68 (10)	3.96 (1.58)
Normal(A)	1.66 (0.38)	-6 (35)	60 (13)	1.04 (0.34)	230 (59)	82 (17)	0.66 (0.18)	-1 (14)	60 (9)	2.70 (0.70)
Normal(B)	1.75 (0.30)	3 (28)	60 (11)	0.91 (0.34)	239 (43)	85 (21)	0.73 (0.15)	11 (15)	62 (7)	2.52 (0.68)

心

肺

2.

心電図及び心エコー図によるデストロフィー 心の研究、第1報・心電図による研究

国立療養所西多賀病院

湊 治郎 大波 勇

東北大学医学部附属病院放射線医学教室

高橋 恒夫

〔目 的〕

進行性筋デストロフィー症にしばしば心病変が併ふことは良く知られており報告も多い。病理所見によると症例の約50%に心病変が指適されると云われており、臨床的には心電図が重視されている。しかし心電図所見と経過年数、障害度との間に有意の相関がみとめられていないと云われている。

一方患児の生活にあっては機能訓練が行われており、また種々の運動や日常生活での労作も多い。これらのことが心に全く無影響なものかどうかは全く解明されていない現況である。われわれの研究は心エコー図を主体として心に負荷のない訓練、運動の程度段階を知ることを目的としたが、先ず諸家の述べるごときデストロフィー心の心電図の特徴を知り、あわせて訓練運動とのかかわりを知るため心電図の分析を行なった。

〔方 法〕

患児は国立療養所西多賀病院に入院中の進行性筋デストロフィー症でデュシャンヌ型を主とするが一部に先天性も含まれる。また心電図記録は全て昭和53年4月に施行したものである。

今回の対象の年齢分布は表(1)のごとくであり、男子28名の平均年齢は10.7才、女子は5例で15.6才であった。尚表中のⅠ、Ⅱは障害度をあらわしている。発病から今回の心電図記録時までの期間は表(2)に示すように3年から19年と極めて広範囲に分散している。そして機能障害の程度により分ければⅠ度では平均6.2±1.9年であり、Ⅱ度では平均8.7±3.9年で、障害度Ⅰ度よりⅡ度へと漸次移行してゆくものと推測された。

表(1)

性別(例数)	年齢(才)																					計	11.4才 ±3.4
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21							
男	1	3	7	2	5	5	2	1	1	1												28	10.7才 ±2.2
Ⅰ			2	4		1		1														8	9.5才 ±1.6
Ⅱ	1		1	3	2	4	5	1	1	1	1											20	11.2才 ±2.3
女											1	1											15.6才 ±5.2
Ⅰ	1																					2	
Ⅱ											1	1										2	

表 (2)

発症後の経過年数 機能障害度		経過年数														計
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	15	16	19		
I (6.2年±1.9)	2	1		1	1	1	1									5
	3			1												1
	4			1		1			1							3
II (8.7年±3.9)	6	1		2	2	1	1	2								9
	7				1		2			1						4
	8	1						2	1	1		1	1			7
	9			1							1			1	1	4

〔結 果〕

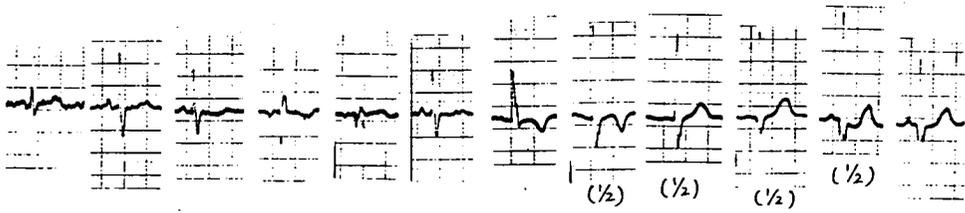
定型的な発病経過をとった筋ジストロフィー症では、Q-Tcの延長、V_{1,2}のRの高振巾、V₁のR/S比が1より大であるほか、特にV_{5,6}にみられる巾の狭いQ波が目立つ所見であった。このうち心電図異常と身体機能の変化とが一致したと推定される1例は表(3)に示すが7才時に発病し10才で歩行不能となった12才の男子で現在障害度II-8であるが、この症例の4年におよぶ心電図である。1977年4月、春休み自宅より帰院時に歩行不能となっており、身体的に病勢が進行したと思われる1年間で心電図所見も一変し、電気軸も正常軸であった1976年とは異なり著明な右軸変位を示している。またI、II、aV₁、aV_f、V_{4,5,6}の広範な誘導で深い異常Q波が出現し、心筋での病変の進展を反映しているものと推察される。しかしこのような例は他患児についてみとめられなかった。

われわれの筋ジストロフィー症33例の心電図主要所見をまとめたものが表(4)である。V₁におけるRの高振巾が顕著で正常児童のRV₁の上限12.0mmを越える例が全症例の半数以上57.6%にも達している。もう一つの特徴は左側胸部誘導を中心とした深い、かつ巾の狭いQ波の出現であり、QV₅ ≥ 4.0 mm を満足するものが48.5%にも及んでいる。しかしV₅でQ/R > 1/2をみたす例は4例(12.1%)にすぎず、しかも時間巾は0.04秒以下であり、QSパターンを示す例は皆無であった。この他にQ-Tc延長が39.4%、R/S V₁ > 1.5が30.3%にみとめられており、ほかに洞頻脈、洞不整脈やV₁を除く誘導でのT波の変化が高頻度に出現しているのが特徴的であった。これは中川らの報告と比較してV₁におけるRの高振巾、Q-Tc延長が目立つ所見である。

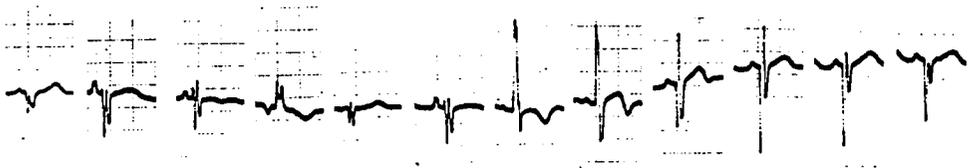
また障害度I、II群より各1名、計4名の患児について起立台訓練のあと直ちに心電図をとり、訓練前後の所見について計測したが明確な差異はえられず、心への影響を知ることは出来なかった。

表 (3)

犬○直○ 12才男 6-15-1976 (II-6)



4-15-1977 (II-8)



1-22-1979 (II-8)

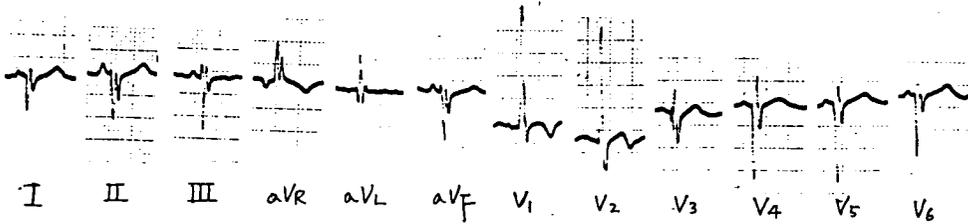


表 (4)

機能障害度	I (N = 9)	II (N = 24)	自験例 (N = 33)	中川ら (N = 56)
洞頻脈 (> 100/m)	3 (33.3) %	3 (12.5) %	6 (11.1) %	26.8 %
洞不整脈	2 (22.2)	10 (41.7)	12 (36.4)	7.1
QRS > 0.1 sec	1 (11.1)	2 (8.3)	3 (9.0)	10.7
QTc > 4.2 sec	3 (33.3)	10 (41.7)	13 (39.4)	/
P II > 2.0 mm	3 (33.3)	3 (12.5)	6 (18.1)	7.1
R/S V ₁ > 1	3 (33.3)	5 (20.8)	8 (24.2)	50.0
> 1.5	1 (11.1)	9 (37.5)	10 (30.3)	37.5
RV ₁ > 12.0 mm	6 (66.7)	13 (54.2)	19 (57.6)	10.7
不完全右脚ブロック	4 (44.4)	3 (12.5)	7 (21.2)	30.4
Q V ₅ ≥ 4.0 mm	7 (77.8)	9 (37.5)	16 (48.5)	10.7
Q/RV ₅ ≥ 0.33	2 (22.2)	2 (8.3)	4 (12.1)	/
T波変化 (陰性・平均)	6 (66.7)	14 (58.3)	20 (60.6)	5.4
期外収縮	0	0	0	1.8

〔考 察〕

一般に筋ジストロフィー症の40~90%に心電図異常ありといわれ、今回のわれわれの例でも84.8% (28/33)の高頻度になんらかの異常を指摘しえたが、これら心電図異常をもってパラメーターとし本症における心病変の進展、経過、予後を追求することは重要であると考え。即ち特発性心筋症において筋電図異常がみとめられるなどカルディオミオパシーが特発性心筋症のモデルたり得るわけで、この点からも考察をこころみた。

即ち特発性心筋症心電図との関係からその一つは V_1 におけるR/S比と発病後の経過年数との関連である。筋ジストロフィー症にあってR/S比は発病初期には異常値を示すが、経過とともに比が減少するのではないかと予想した。心筋病変の進展にともないその電氣的興奮が左心室後基部より消失しはじめ、漸次全体に拡大する過程をとるものと考えたためである。その2は異常Q波である。心室中隔の変性、線維化の進展につれ心筋の起電力が減退し異常Q波が出現するが経過とともに振巾の減少がみられるものと考えた。われわれの観察ではわずかにその傾向はうかがえるものの有意の相関たり得ず、「ジストロフィックな心筋病変が心室自由壁より心室中隔に波及し中隔Q波の消失をもたらすのではないか」という問題について心電図的に手がかりはえられなかった。

〔ま と め〕

国立療養所西多賀病院に入院中の進行性筋ジストロフィー症患者の心電図を分析した。

- 1) 84.3%に何らかの心電図異常所見、即ち V_1 におけるRの高振巾、左側胸部誘導での深いQ波、Q-Tc延長とT波変化などを高頻度にとめえた。
- 2) これら異常所見と経過年数、障害度などとの間に有意な相関はみとめられなかった。

〔文 献〕

- 1) 中川喬市、ほか、心臓、3:138, 1971.
- 2) 沼尾嘉時、ほか、白医新報、No.2777 グラフ、昭52
- 3) 関口守衛、ほか、白医新報、No.2818. グラフ、昭53

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 における循環器系病態の核医学的検討

名古屋大学医学部第一内科

祖父江 逸 郎 安 井 昭 二

外 畑 巖 渡 辺 佳 彦

山 内 一 信 二 村 良 博

横 田 充 弘 石 部 義 孝

名大第一内科 稲 垣 春 夫

国療鈴鹿病院

深 津 要 谷 村 英 彦

国立名古屋病院 河 合 直 樹

〔目 的〕

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症では、骨格筋の変性のみならず、心筋病変が stage の進行と共に進み、その帰結として本症患者の死亡原因のうち心不全によるものが大多数を占める。我々は既に過去5年間に亘ってベクトル心電図、心エコー図などの経年変化を観察してきた結果、ベクトル心電図は stage の進行に伴ない右前方成分が増大し、左方成分が減少するのを確認した。また、剖検例では主として左室側壁、下壁、後壁に変化を示すものが多く存在したが、心尖部、中隔部に變性のみられる症例も少なくなかった。

本研究では、Thallium-201 による心筋シンチグラフィーを施行することにより、本症における心筋病変の非観血的診断を行ない、その病変の出現時期と進行度を検討することを目的とした。さらに、ベクトル心電図の変化と対比検討することにより、心電図異常所見を来たす要因についても分析を行なった。

〔対 象〕

国立療養所鈴鹿病院に入院中の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の男性10名であり、年齢は14才から18才にわたり平均年齢は 15.4 才であった。厚生省班会議による障害度段階分類による V 度 3 名、VI 度 3 名、VII 度 3 名、VIII 度 1 名であった。

〔方 法〕

$^{201}\text{Tl}-\text{Cl}$ 1.5mCi - 2.0mCi を静脈内投与後、20分後より searle 社製 γ カメラで正面、左前斜位 (30°、45°、60°) 左側面を撮像し、同時に島津製 Scintipac 200 システムのディスク上にデータを収録した。データを CRT 上に更生し、バックグラウンド処理後の心筋像内に、各面 9 個所の 4 × 4 matrix の関心領域 (ROI) を設定した。さらに、原画像において、上縦

隔と肺野にまたがる 4 X 10 matrix の R O I を設定しその平均カウント数をバックグラウンドの計数値とした。心筋 ^{201}Tl 摂取指数 (Myocardial ^{201}Tl Uptake Index, MUI) を各面の R O I の平均計数値とバックグラウンドの平均計数値との比として求め、5 面の平均値をその症例の MUI とした。局所心筋 ^{201}Tl 摂取指数 (Regional Myocardial ^{201}Tl Uptake Index RMUI) は各面で最大計数値を示す R O I と各 R O I との計数値の百分率とし、局所心筋の血流分布および障害度の指標とした。

ベクトル心電図は Frank 誘導法を用い、フクダ電子製 V A - 3 D により、データレコーダ (Sony DFR 3415) に記録し、再生後、日本電子製 (J E C - 6 型) ミニコンシステムで自動解析した。スカラー X Y Z 3 成分、3 投影面、空間ベクトル諸量について分析した。

〔 成 績 〕

Stage V - VIII の 10 名についての心筋シンチ像の結果を表 1. に示す。心筋の ^{201}Tl 摂取の低下している部位を + および 卍 で表示した。+ は健常部位の 56 ~ 65 % に低下している部位、卍 は 55 % 以下に低下している部位である。

心尖部の明らかな欠損は 2 例に認め、5 例では軽度低下していた。中隔部に摂取低下を認めた例は少なく、高度低下 1 例、軽度低下 1 例であった。前壁部は 1 例に高度低下を認め、軽度低下は 2 例であった。

側壁部の高度低下を 4 例に認め、軽度低下の 3 例を含めると 7 例に低下がみられた。後壁に高度の低下を示した例は 4 例で、軽度に低下した例は 1 例であった。下壁の高度の低下を示したのは 2 例、軽度低下は 5 例であった。10 例中いずれかの部位に高度の低下のみみられた例は 5 例であった。Stage の進行度と ^{201}Tl 心筋摂取率の低下部位の多寡とは必ずしも相関せず、症例による差が大であった。各症例毎に求めた MUI は、0.45 - 1.52 に分布した。正常者では 1.0 - 1.3 程度に分布するが、本症では 1.0 以下の異常低下が 3 例 (下線で示した症例) にみられた。これらの 3 症例では心電図同期法による拡張期と収縮期の心筋像から判定した駆出分画は異常な低下を示した。さらに、右室の最大摂取率と左室の最大摂取率との比が 0.3 以上の例を右室の描出例とすると 2 例がこの基準に合致した。

ベクトル心電図の計測値と ^{201}Tl 心筋摂取率低下部位との関連：まずベクトル心電図計測値の特徴として次の諸点があげられる。(表 2.) 右方成分 (Qx 又は Sx) と左方成分 (Rx) との比は正常値の上界 0.5 を越えるものが 10 例中 9 例を占めた。右方成分の方が左方成分より大である症例は 5 例を数えた。Qx / Rx の平均値は 1.09 であった。前方成分 (Qz) と後方成分 (Rz) との比も異常な増加を示し、この比が 1.0 以上の症例は 9 例で、内でも 2.0 を越える症例は 6 例に及んだ。Qz / Rz の平均値は 2.59 であった。3 投影面最大 QRS. T ベクトルの特徴的所見は、水平面にみられ、その最大 QRS ベクトルは、右前方に偏位しており、左後方に存在したのは、1 例のみ (- 87°) で他の 9 例は左前方 (3 例) と右前方 (6 例) に存在した。10 例の平均値は 74.2° であった。水平面最大 T ベクトル方向は、正常者に比し QRS ベク

トルと同様前方偏位を示し、左後方に存在したのは1例のみで他の9例は左又は右前方に存在した。その平均値は52.0であった。

RMUI との相関について： $Q_x(S_x)/R_x$ と側壁部の RMUI との間には、RMUI が減少するにつれて $Q_x(S_x)/R_x$ が増大する傾向がみられた。 Q_z/R_z と後壁部の RMUI との間にも RMUI が減少するにつれ Q_z/R_z が増大するのが観察された。しかし、この両者の相関は強いものではなかった。そこで $Q_x(S_x)/R_x$ と Q_z/R_z の一次結合と側壁および後壁の RMUI の平均値との間の相関性を検討した結果 RMUI の減少と共に $Q_z/R_z + Q_x(S_x)/R_x$ が増大するという相関が明らかに観察された。但し、前壁部の RMUI の低い例ではこの比の和が予想値より減少する方向にあった。

MUI との相関は、特に、Horizontal 最大QRSおよびTベクトル方向にみられ、MUI の低下した3例(H.I., M.K., T.M.)では最大QRSベクトルの方向は 114° , 114° , 117° と右前の象眼に偏位し、次に低いMUIを示した。M.H. 例も 123° と右前方に偏位していた。また水平面最大Tベクトルの方向は同様にこの3例において 90° , 90° , 91° と前方に偏位しM.H. 例も 79° であった。MUI と水平面最大Tベクトル方向の間には、MUI が低下する程最大Tベクトルの方向は左後方から右前方へ偏位する一定の傾向を示した。(図1.)しかし、 90° 付近をこえて右前方へ大きく偏位する症例はみられなかった。

症例H. I. (図2.) 15才、Stage V, CTR 57%, 胸郭前後径/左右径は0.61, ^{201}Tl 心筋シンチグラム像では、前壁部、心尖部、下壁部、側壁部、後壁部全般にわたり撮取率が低下していた。MUI は0.45と最も低下していた。 $Q_x/R_x = 1.08$ 、 $Q_x/R_x = 2.08$ 。スカラー心電図XYZでも明らかなように high frequency notch が観察された。三投影面QRS環は、右前下方へ向かう初期成分が増大し、これが空間最大ベクトルに一致する。QRS環求心脚は左後上方より右後上方の象眼を経て原点にもどる。QRS時間も0.1秒と増加し、心室内伝導障害の様相を呈している。T環は、前下方に向かい、明らかな異常を示す。本例のQRS環の1973年よりの経年変化は、図3.に示す如く1975年においてまず左方成分の減少と初期右前方成分の増大を呈した。1978年に記録したQRS環はループ全体が小さくなり、かつ平滑でなく複雑な走行方向の変化を示した。 Q_z/R_z は0.38から0.81、1.08へと増大し、 Q_z/R_z は1.03から1.20、2.08へと増大を示した。

症例M. K. (図4.) 年令15才、Stage VI, CTR 38% ^{201}Tl 心筋シンチ像では、主として、側壁、下壁のRMUI の低下が認められ、かつ心尖部、前壁、後壁のRMUI の軽度の低下も認められた。MUI は0.71と低下を示した。本例では、右室の ^{201}Tl 撮取の増加が観察された。ベクトル心電図では、 $Q_x/R_x = 0.58$ 、 $Q_z/R_z = 1.79$ を示した。水平面最大QRSベクトルは右前方にあり、方位角 114° を呈した。最大Tベクトルの方向は 90° といずれも前方偏位を示した。

Thallium-201 Myocardial Scintigram
in Duchenne Progressive Muscular Dystrophy

N=10											
Name	Age	Stage	Apex	Sept	Ant	Lat	Post	Inf	MUI	EF	RV
H. I.	15 yrs	V	++		++	++	++	+	<u>0.45</u>	↓	
A. A.	15	V	+					+	1.44		
E. N.	14	V	+			++	++	+	1.32		
M.H.	16	VI				+		+	1.11		
Y. I.	17	VI	+					+	1.52		
M.K.	15	VI	+		+	++	+	++	<u>0.71</u>	↓	↑
I. N.	18	VII							1.50		↑
M.O.	14	VII				+			1.45		
T. M.	16	VII	++	+	+	++	++	++	<u>0.89</u>	↓	
K.S.	14	VIII	+	++		+	++		1.47		

MUI - ²⁰¹Tl Myocardial Uptake Index

表 1. Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における Thallium - 201 心筋シンチグラフィ所見。各症例における ²⁰¹Tl 摂取率低下部位を示す。
+は健常部位に比し55-65%、++は55%以下に低下した部位を示す。

Vectorcardiographic Measurements in Duchenne
Progressive Muscular Dystrophy

N = 10									
Name	Age	Stage	MUI	$\frac{Qx(Sx)}{Rx}$	Qz/Rz	Horizontal max QRS	Horizontal max T	QyD	
H. I.	15 yrs	V	<u>0.45</u>	1.08	2.08	<u>114°</u>	<u>90°</u>	0	ms
A.A.	15	V	1.44	0.27	2.03	90	8	24	
E.N.	14	V	1.32	0.49	3.71	69	58	0	
M.H.	16	VI	1.11	-	1.64	<u>123</u>	79	36	
Y.I.	17	VI	1.52	2.50	0.88	-87	77	10	
M.K.	15	VI	<u>0.71</u>	0.58	1.79	<u>114</u>	<u>90</u>	28	
I. N.	18	VII	1.50	1.33	2.00	71	-22	20	
M.O.	14	VII	1.45	0.42	1.29	90	49	26	
T.M.	16	VII	<u>0.89</u>	2.63	2.00	<u>117</u>	<u>91</u>	20	
K.S.	14	VIII	1.47	0.48	8.43	41	0	0	

表 2. ベクトル心電図所見と ²⁰¹Tl 心筋摂取指数。

下線で示した MUI 低下例では、水平面最大 QRS ベクトル方向、および最大 T ベクトルの方向が右前方に偏位した。

図 1.

水平面最大Tベクトルの方位角とMUIとの関連。MUIの低下例ではTベクトルは右前方へ偏位した。

Relationship between Myocardial Uptake Index and Vectorcardiographic Measurements in DMP

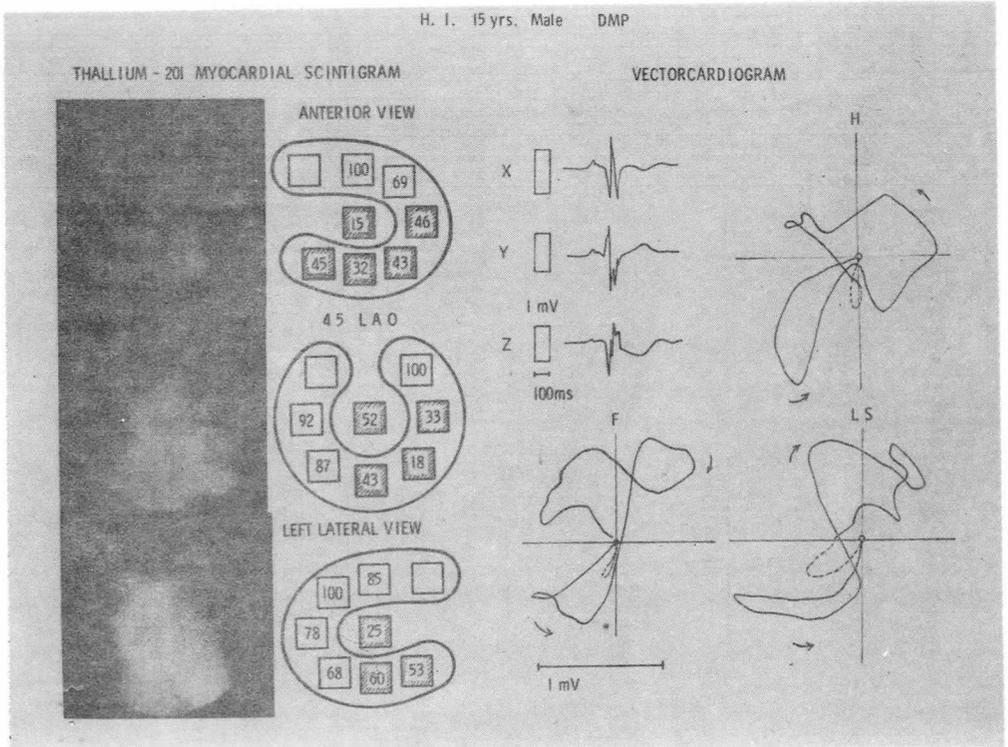
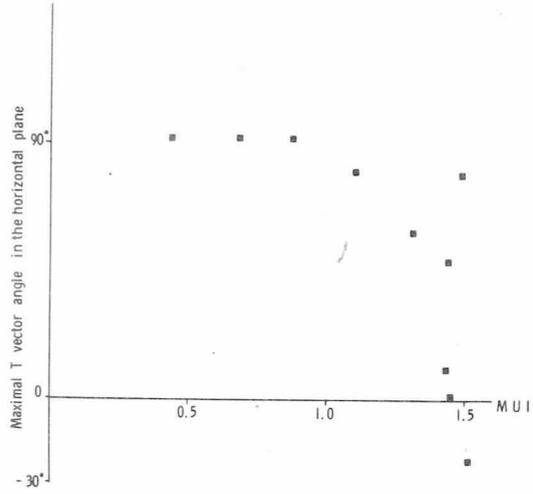
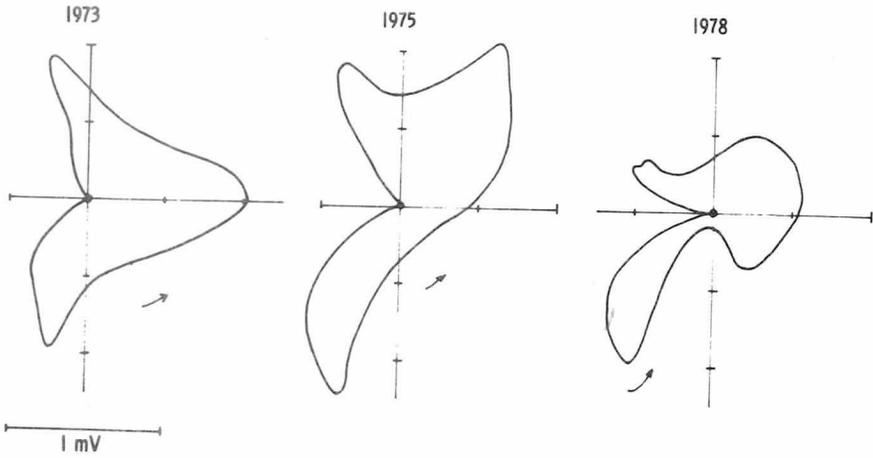


図 2.

症例H. I. ^{201}Tl 心筋シンチグラムとベクトル心電図(本文参照)。

Sequential Changes of QRS Loops in the Horizontal Plane

(H. I.)



Qx/Rx 0.38

Qz/Rz 1.03

Qx/Rx 0.81

Qz/Rz 1.20

Qx/Rx 1.08

Qz/Rz 2.08

図 3.

症例 H. I. のベクトル心電図の経年変化。
左方成分の減少、右前方成分の増大がみられた。

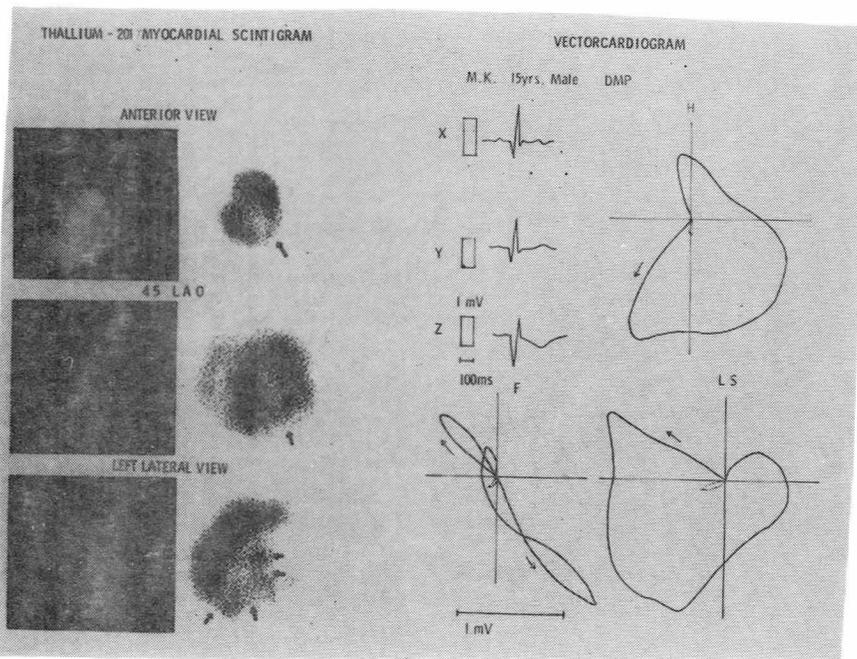


図 4.

症例 M. K. ^{201}Tl 心筋シンチグラムとベクトル心電図 (本文参照)。

〔考 案〕

過去10年間に亘り施行し得た剖検例16例の分析にて、左室肥大の認められたもの6例、左室拡張3例、右室肥大の認められたもの3例、右室拡張6例。変性の部位については左室全周のしもふり状変性例5例で、部位別の延障害数は心尖部6例、中隔9例、前壁6例、側壁8例、後壁（下壁+純後壁）11例であった。右室の全周の変性1例、中隔右室側の変性2例であった。今回の心筋シンチ10例の分析では、心筋像全体に亘る摂取率の低下が3例みられ、心尖部摂取率低下は、7例、中隔部2例、前壁3例、側壁7例、後壁8例にみられた。中隔部と前壁部の低下例がやゝ少なかったことを除けば、本法による障害部位の判定は剖検で観察された傾向によく符号した。

ベクトル心電図の Qz/Rz の増大は右室あるいは中隔の肥大、心室内伝導障害、または左室後壁の起電力の欠如を意味するが、Heymsfield らの心エコー図による分析では前2者の可能性は除外された。しかし、本研究による分析では、右室の摂取率増加が2例にみられ、そのうちの1例は後壁の摂取率低下はみられず、かつ Qz/Rz は 2.0 と増加していた。これは、 Qz/Rz 増大に右室の関与する例のあることを示唆する。一方、後壁、側壁の摂取率低下を示した例においては、水平面最大QRSおよびTベクトルは右前方へ偏位しており、これは側、後壁の心起電力の低下で説明可能である。すでに著者らが報告したごとく、DMP患者の胸部の変形と Stage の進行との間には有意な相関を認め、かつVCGの最大QRSベクトルの右前方偏位と Stage の進行の間にも相関を認めた。従って、胸部の扁平化に伴うVCGの右前方への偏位が示唆された。しかし、本研究により胸部の扁平化と²⁰¹Tlの摂取率低下部位の増加とは必ずしも一致しなかった。このことは、心筋変性がVCG変化の主要な原因であり、胸部の変形はそれを助長する方向に働らくと考えるのが最も妥当であろう。

今後、症例を重ね、かつ経年変化を観察することにより、心筋変性の出現時期を予想し、心不全状態の早期発見と治療のための有用な指標を確立していく予定である。

〔文 献〕

1. 谷村英彦、石部義孝、奥村満麿、岡島智志、志野友義、石川征雄、小池斌碩、横田充弘、河野慶三、向山昌邦、小池佳彦、外畑 巖、深津 要、安井昭二、祖父江逸郎
進行性筋ジストロフィー症（Duchenne型）のベクトル心電図 心臓8（12）：1209-1216（1976）。
2. Heymsfield, S. B., McNish, T., Perkins, J. V., Felner, J. M. Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy Am Heart J 95（3）：283-249（1978）。

筋ジストロフィー症の心肺機能障害について — 死亡年令よりみたCPK, 体重の推移 —

国立療養所原病院

和田正士 平木康彦

佐々木千恵子 升田慶三

生富和夫 小出俊江

広大第一内科

桑原宗男 松下弘

鈴川睦男 吉田正男

〔目的・緒言〕

Duchenne型筋ジストロフィー症の死亡原因として、心不全・呼吸不全が大半を占めるため当院においても、心肺機能の検討を続けております。今まで、筋ジストロフィー症班会議に、心電図・ベクトル心電図・心機図の変化と、剖検所見について検討し、心電図よりもベクトル心電図の方が心筋障害の存在をよりよく推定できることなどを報告してきました。今までは、主として、ある時期の縦断的な観察をしてきましたが、今後は経年的心肺機能を取りあげ、予後の改善に役立てたいと考えています。

一方では、病状の進行や予後と体重の推移は関係があるのではないかという指摘があります。また、診断の有力な補助手段であるCPKは、病状の進行につれて、漸減し、末期には100単位以下に低下すること²が指摘されています。そこで、経年的心肺機能の検討の前段階として、死亡年令の観点より、死亡者の体重、CPKの推移を検討してみました。

〔方法〕

当院入院後死亡した Duchenne型筋ジストロフィー症35名について、カルテに記載のある体重・CPKを用いました。CPKは無機磷酸法で測定し、正常値は25単位以下です。

〔結果〕

(CPK)

平均死亡年令は19才、最短15才2カ月、最長25才2カ月でした。全例について、各年令一年間のCPKの平均値を求め、その変化を示したのが図1で、最高1,228単位から、最低16単位に分布しており、吉松²の報告と同じような分布をしています。これを、21才以上で死亡した例を長命群、17才未満で死亡した例を短命群として、分けてみたのが図2です。13~14才頃より、CPK 200~250単位前後で分かれてきます。2例ほどCPKは長命群の経過をとっていながら15才~16才代で死亡した例があります。

当院入院中の記録に残っている最終CPKの分布を示したのが図3です。最終CPKは、最長は死亡11カ月前から最短は死亡前日までの間に記録された値なので、参考程度にしかならないと思いますが、河野が指摘しているように、CPK 200 単位以上の死亡は少なく、35例中4例でした。しかし、河野が“CPKが死亡直前になっても正常範囲内にはいってこないことも Duchenne 型PMDでは重要な特徴である”と述べていますが、今回、最終CPKが25単位以下の正常例が4例ありました。測定は死亡1カ月前・15日前・12日前・前日でした。

(体 重)

当院入院期間が短くて、最高体重のはっきりしない例を除いた29例について、最高体重と死亡年令について検討したのが図4です。最高体重が増すにつれ、死亡年令が高くなる傾向がみられます。同じ29例について、死亡年令別に、最高体重と最終体重の差をみたのが図5です。死亡年令が高くなるほど最高体重の平均も高くなるのに比べ、最終体重20~25kgに集中しています。最高体重と最終体重の差の少ない例は、死亡年令の低い群に多いことより、死因と関係深い心肺機能と体重という問題がでてくると考えられます。

次にCPKと同じように、長命群と短命群の体重変化をみたのが図6です。短命群の中の体重増加傾向にありながら死亡している2例は、CPKの時と同じ症例です。

(症 例)

上記2例と同じようなCPK推移を示す。17才7カ月死亡例と21才4カ月死亡例を加え、4例のCPK、体重の推移を示したのが図7です。これを見ると、体重の重い方から死亡しています。4例とも死因は心不全と考えられます。

遺伝性疾患なので、死亡例35例中に含まれる兄弟3ケースについて、体重、CPKの推移を検討してみたのが図8です。ケース1と2は、兄弟が体重、CPKとも同じような経過をとっていますが、ケース3においてはCPKは同じような経過をとりながら、体重は全く違った経過をとっており、兄は現在19才で体重は増加傾向にあり、今後も注目していきたいと思います。

(ま と め)

Duchenne 型筋ジストロフィー症の進行度と体重については、Prlcl のタイプX、タイプYの指摘がありますが図6より両タイプの存在がうかがわれます。またCPKの低下のしかたにも図2のように、タイプX、Yのように分けられるのではないかと考えられます。症例によっては、図7のようにCPKは同じような推移を示しているのに、体重は別のタイプを示している者があります。兄弟例においても違うタイプの体重推移を示すケースもありました。

今後、死亡例の検討から得られたデータと、生存例を比べながら Prcl のいうタイプXタイプYの問題を含め、ECG、VCG、UCG等を使用して、心肺機能と予後の問題を検討していきたいと思います。

図1. CPKと年齢の推移

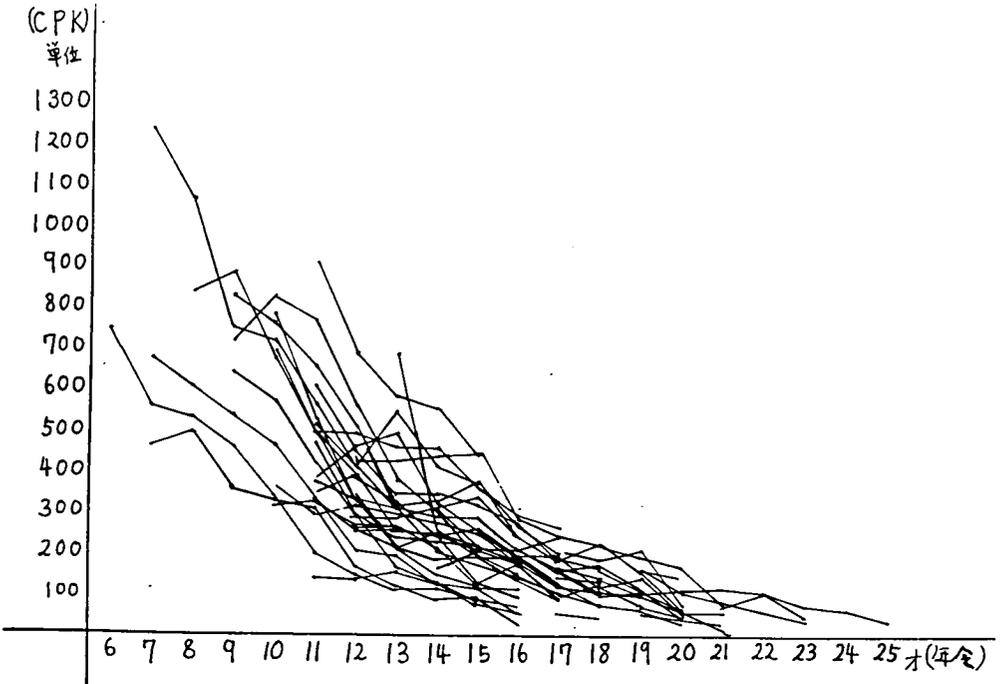


図2.

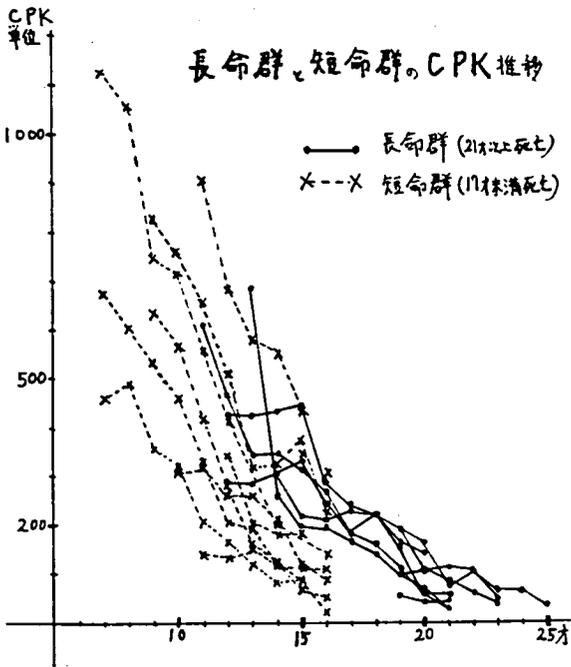


図3.

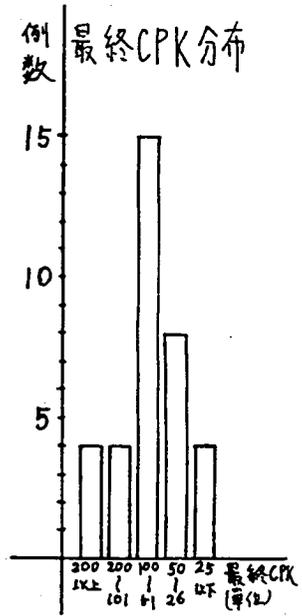


図4.

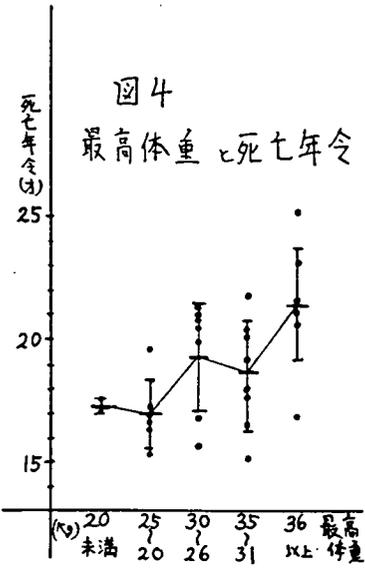


図5.

図5 死亡年令と最高体重・最終体重

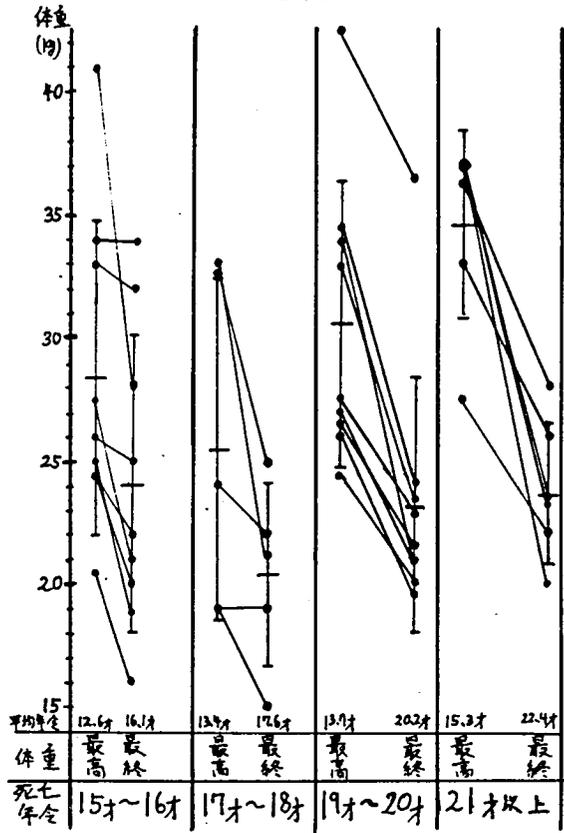


図6.

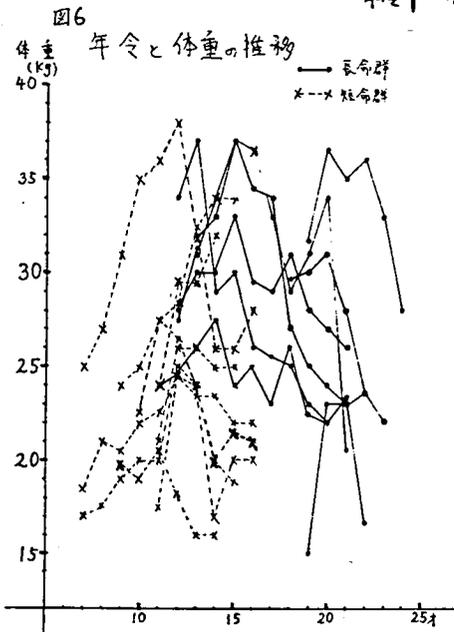


図7. CPK類似例の体重変化

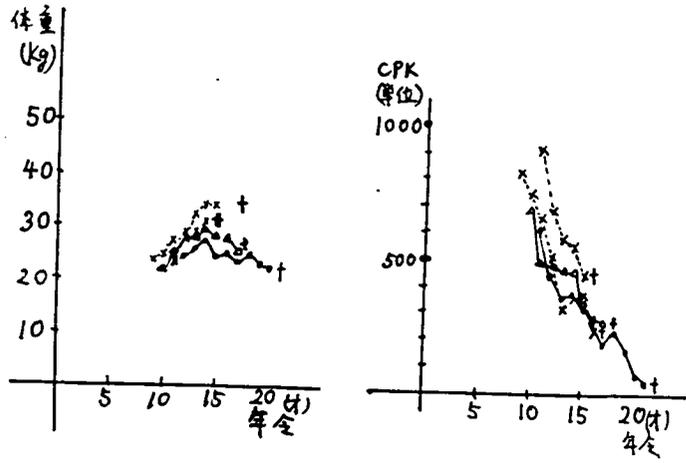
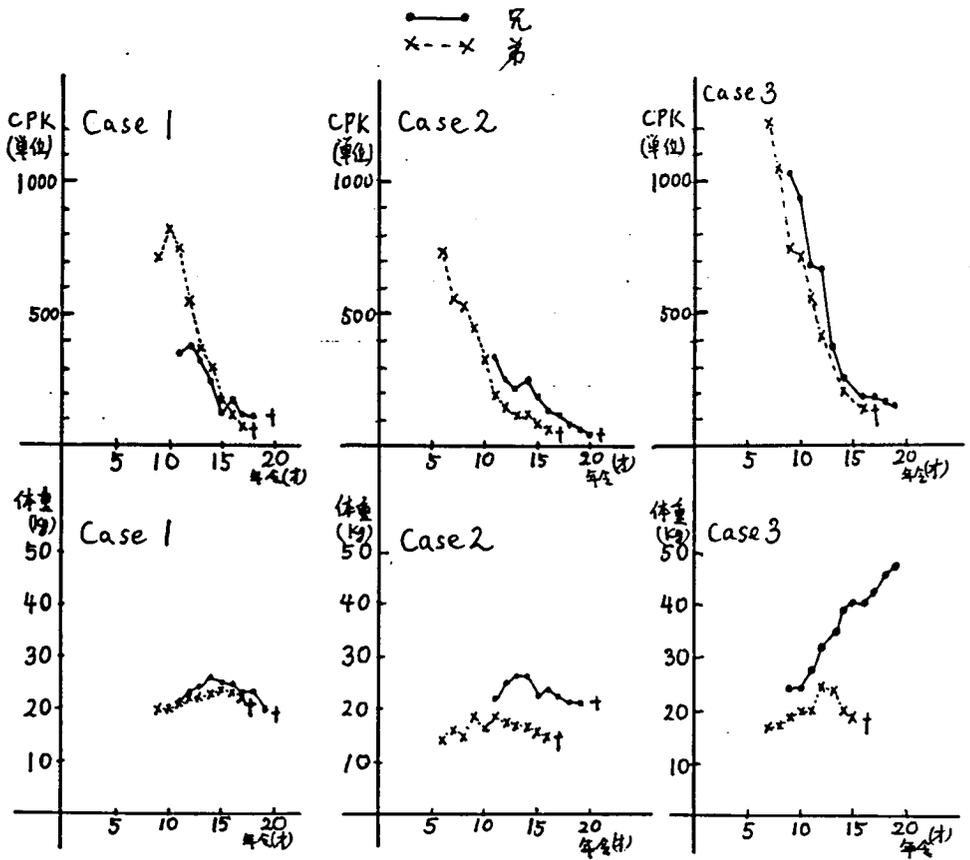


図8. 兄弟例



〔文 献〕

- 1) Price 進行性筋ジストロフィー
寺山久美子他 訳 医学書院。
- 2) 吉松正明 四国医誌 26巻2号 182 ~ 206. 1970.
- 3) 河野慶三 内 科 39巻1号 127 ~ 130. 1977.

筋ジス症に於ける「胸腔内圧等の変動に関連する心肺機能」の研究
(第一報) 肺活量計の創案

国立療養所下志津病院

飯 田 政 雄 原 田 健 司

東京女子医大第二病院

高 宮 将 子 渡 辺 晴 雄

東京大学附属病院第三内科

金 子 二 郎

(第一報) 呼吸筋力低下の著しい患者の場合にも、測定誤差を可及的に微小となし得る肺活量計の創案。

筋ジス患者に於て、呼吸機能を把握することは臨床上極めて重要であります。最も基本的な肺活量に関してさえ、測定の方法は常に単純で正確であるとは考えられません。換気量が可成り減少しているような症例では、確かに一応呼気を肺活量計にふき込んでいると思えるのにそれに相応しては作動しない様に思われたり、又同じく精一杯吹き込んでいると考えられる場合でも、その吹き込みかたの要領如何で結果に大差があるように思われたり致しました。そして計測困難なような患者ほど或る意味で正確な計測も行っておくべき症例であり、これは筋ジスの心肺機能を検索致します時、常々大きい障碍となる問題であります。

この原因としては、測定器具側における次の二点に関連しております。

先づ、或る程度の圧力をかけ乍ら、息を吹き込む必要がある。つまり機械的抵抗にうち勝つ仕事をしなければならない。又は物を移動させる為の仕事しなければならない。

例えば図1のKYS式ドラムを使用する時、これは可成りの質量の金属ドラムを回転させま

すので、始めの吹き込みから非常な力を要します。又図2のようなハッチンソン型湿式肺活量計では、ドラムが縦に動き重量バランスが取っており位置のエネルギーは相殺されますが、やはりこの質量のものに、運動のエネルギーを与えなければなりません。図3の型ものは可成り抵抗少く出来ておりますが、やはり後のゴムバッグと金属の蓋を動かす「位置及び運動のエネルギー」を要します。これは実測しまして大体20mm水柱に相当しましたが、ゴム袋の弾性の為に大きく動く程抵抗も増大しました。

そこで私共は、筋ジス児の正確な肺活量を測定するためには測定器は次の条件を備えていることが必要と考えました。

- (1) 患者の呼気が極めて弱い圧力を持つ場合でも測定器が作動すること。即ち初期の抵抗も、作動中の抵抗も、出来るだけ少いこと。
- (2) 測定に要する「呼吸運動の仕事量の増加分」が極めて小であること。
これらのためには次の二点が重要であります。
 - ㊸ 呼気をふき込んだ時に起る測定部品（測定に際して動く部分）の運動エネルギーが極めて小さいこと。
 - ㊹ 呼気をふき込んだ時におこる、測定部品の位置のエネルギーの増加が略々0であること。
㊸のためには測定部品の質量を小にすること。
㊹のためには種々の異った条件下でも位置のエネルギーの相殺が可能であるように調節の機構を備えること。
- (3) 尚肺活量の実測値を検査担当者が直続し得ること。それによって、その測定が充分適正に行われたか否かがすぐわかる。
- (4) 被検者自身が精一杯の努力で“正確な肺活量”を示す。そのような努力・協力をし易い乃至はしたくなる状況をつくる。
具体的には、呼吸運動の努力の程度を、その結果としての肺活量との関連が、はっきり被検者の目に見える。そしてそれに励ましを感じ乍ら一生懸命に呼気をふきこむ。という状況が望ましい。
- (5) 当然のこと乍ら、測定のための呼気が終了したあとで、測定部品がひとりでに動揺したり又は空気がもれたり、そのために測定値が不正確になるようなことがあってはならない。
以上の要項を実現するのに適した測定器具として工夫した肺活量計の基本形態は、次のようなものである。(図4.参照)

図 1.

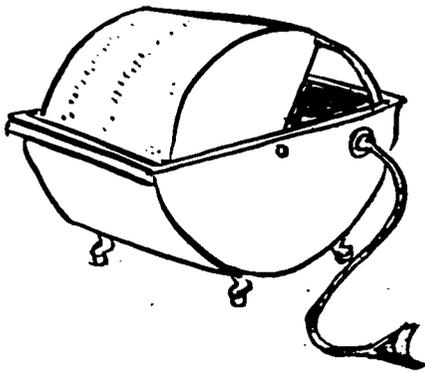


図 2.

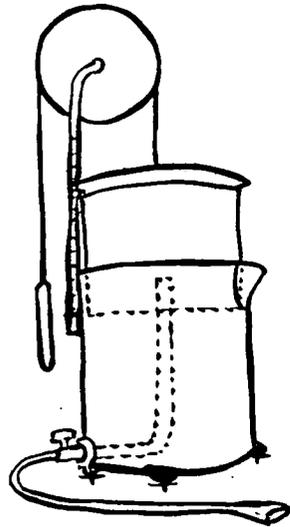


図 3.

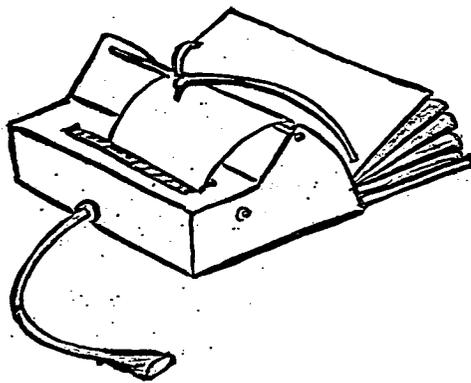


図 4.

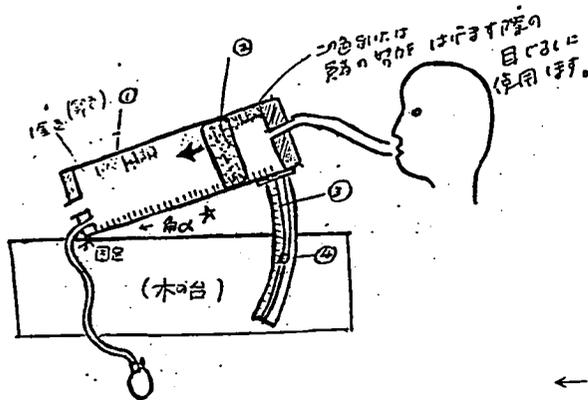


図 4.

- ① 両端底なしガラス円筒（両端にゴム栓）目盛と色別け表示つき。
- ② 発泡スチロール製円板。少量の液体で①のガラス筒に密着し、気密だがガラス筒を直立に近づけなければスルスルと落ちる。比重 0.035 で、全質量も極めて小である。
- ③ ガラス円筒と水平面とのなす角（角 α ）を調節する「ガラス円筒支持アーム」。

④ ③のアームと木の台とを、ねじでしめて固定する。

角丸は②の発泡スチロール円板が「重力の為にひとりでに一方に動くこと」がない程度の最大限に大きくする。その時「円板とガラス筒との摩擦」に打ち勝つ為の力は極めて小になってくる。（最適の角 α は実測等によって異なる）

← この様な測定器を創案し実測してみた。

〔結 果〕

- ① 大量の肺活量ある者には不適。
- ② 正常に近い呼気の圧力を持つ場合には、かえって不適當である。それは極めて弱い微速の呼気のふき込みで殆ど抵抗なく正確に計測ができる反面、急速に吹き込みを行うときは急激に抵抗が増大する。

等の点に、この測定器の限界を示すことがわかりました。

①は無論このガラス円筒が2,000CC容量でありましたので、それより大なる肺活量の者は当然測定不能のわけですが、それだけの肺活量を出し得る者は、②の理由でも不適當且つ不必要な被検者であると考えられます。

限界はこのような点であります。長所としましては始めの目的通り、今までどうい計ることも考え得られなかった障害度八度全面介助の Bedpatient に於いても計れることであります。御存知のようにこのような患者を従来の肺活量計で測定しますときは、機器の目盛りはびくとも動かないことが多いのであります。が、本考按になる肺活量計を使用する時は、患者は全く空間に吐息する程度の努力のみで立派に正確に計測しえたのであります。

今後、従来の肺活量計での計測も併せ、又種々の場合或は条件での計測を重ね検討し、筋ジストロフィーの心肺機能解明の一助としたいと考えます。

Duchenne型筋ジストロフィー末期患者の心不全治療の実態

国立療養所鈴鹿病院

深 津 要 河 野 慶 三

〔目 的〕

筋ジストロフィー患者に対する施設ケアの内容は、この10年間に急速な進歩をとげた。その結果、感染症を直接原因とする死亡例の激減と心不全死の減少がみられるようになり、最近では、筋ジストロフィー患者の直接死因は、呼吸筋群の萎縮による呼吸不全に移行してきた。

これは、筋ジストロフィー患者に対する心不全対策が、一定の効果を発現してきたことを示す現象と考えられるので、われわれの病棟における筋ジストロフィー患者の心不全とその治療の実態をふりかえってみることにした。

〔方 法〕

対象は、Duchenne 型筋ジストロフィー男子患者で、1978年12月までに死亡した11例と1979年1月現在、国立療養所鈴鹿病院第3病棟に入院中の32例である。これらの症例のカルテをもとに、1974年1月～1978年12月までの5年間を調査した。調査開始時点における死亡群11例の年齢は13～23歳（平均17.6歳）、非死亡群32例では9～18歳（平均12.7歳）であった。

調査方法は、以前にわれわれの発表した心不全患者の4段階分類^{1) 2)}（表1.）にもとづき、各月の10日にそれぞれの症例がI～IV期のどれに属するかを判定し、各月ごとの期別患者数を算出した。また、それぞれの時期に、どのような循環器系薬剤が投与されていたかも調べた。

表1. 心不全患者の分類

I：潜在性心不全期
胸部レ線上肺野にうっ血あり
E C G上P波の増高なし
自覚症状なし
II：心不全急性増悪期
悪心・嘔吐、腹部膨満、唾液分泌亢進
尿量減少（ $< 500 \text{ ml} / \text{day}$ ）
III：心不全期
ジギタリスまたは利尿剤あるいは両者の併用内服の必要あり
IV：心不全寛解期
ジギタリス、利尿剤を使用しなくても症状なし

〔結果および考察〕

図1.に、死亡群の期別患者数の推移を示した。

1974年1月の段階では、I期9、II期0、III期2、IV期0例であったが、I期の症例は徐々に減少し、1976年11月には0となった。

図2.には非死亡群の期別患者数の推移を示した。

調査開始時の1974年1月は、I期30、II期0、III期2、IV期0例であったが、1976年7月頃から、I期患者の減少が始まり、III期患者が増加し始めた。やや遅れて、IV期患者も増加しており、III期からIV期への患者の移行が起ったことを示している。III期からIV期への移行は心不全としては軽快方向への変化であり、症例によっては、このIV期の状態が比較的長期間持続する場合もみられた。1978年12月現在、I期15、II期1、III期10、IV期6例となっている。

期別の使用薬剤は、表2.のとおりである。

II期では、補液とともに、Cedilanid, Lasix, Persantin 注射が主として用いられており

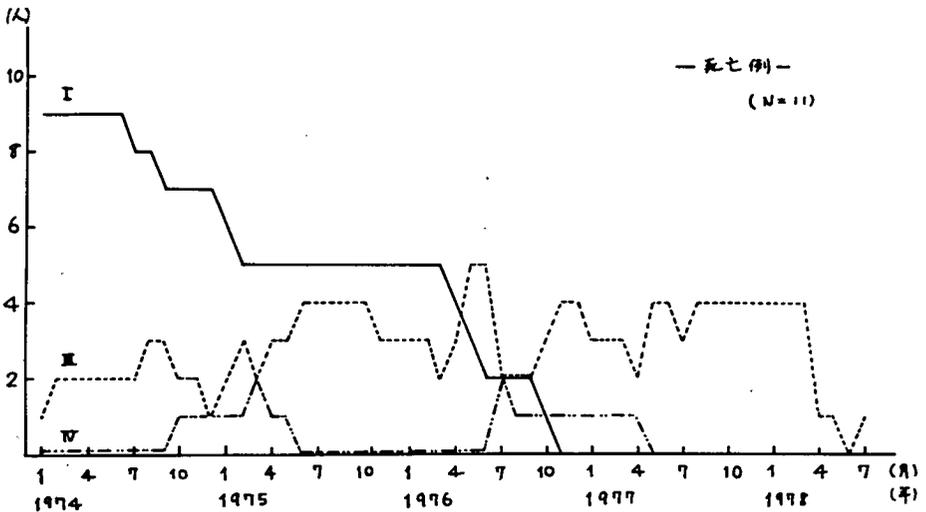
適確な効果を示していた。Ⅲ期の主要薬剤とその使用量は、Digitoxin 0.05 ~ 0.1 mg、Lasix 20 ~ 40 mg、Lunetoron 0.5 ~ 1.0 mg、Persantin 150 mg、Neuquinon 30 mg となっていた。Ⅳ期では、大部分が Persantin、Neuquinon であった。

このように、筋ジストロフィー者の心不全治療に使用されている薬物は限られたのであり、利尿剤が主薬であると考えていだろう。

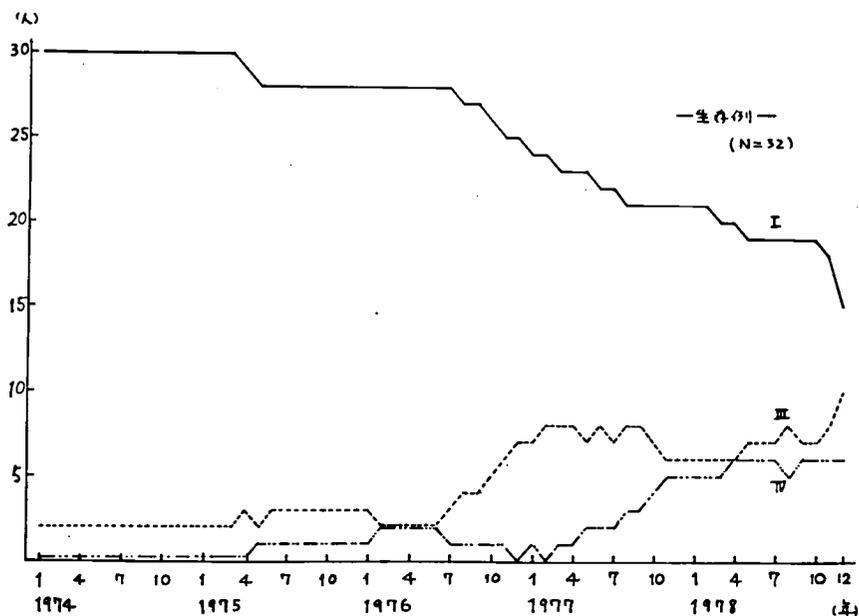
表 2. 循環器用薬剤

Ⅰ期：	薬物は原則として使用せず
Ⅱ期：	非経口的投与 Cedilanid, Lasix, Persantin, Neophyllin, Corphyllin
Ⅲ期：	経口的投与 Digitoxin, Digoxin, Lasix, Lunetoron, Persantin, Neuquinon, Neophyllin
Ⅳ期：	Persantin, Neuquinon,

(図 1.) 期別患者数の推移 (死亡例)



(図2.) 期別患者数の推移 (生存例)



〔ま と め〕

筋ジストロフィー患者の心不全は、心筋の変性に起因するものであるから、原則として加齢とともに悪化していく。しかし、心機能の綿密な観察による急性心不全の予防と、急性心不全に陥った場合の治療を効率よく行うことにより、心不全そのものによる死亡は、ある程度減少してきたので、その実態を示した。

〔文 献〕

- 1) 河野慶三、向山昌邦： Duchenne型PMD末期患者の治療 一心不全対策について—医療、30 (増刊)：514, 1976.
- 2) 河野慶三、向山昌邦： Duchenne型PMD末期患者の治療 一心不全対策、厚生省心身障害研究、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究 昭和51年度研究成果報告書、99. 80～82. 1977.

病態 (自律機能 内分泌)

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の自律神経機能検査法による

国立療養所南九州病院

乗松 克政 中島 洋明

谷口 博康 金久 禎秀

鹿児島大学医学部第3内科

今隈 満 福永 秀敏

鹿児島大学霧島分院 田中 信行

〔目 的〕

筋ジストロフィー症の自律神経障害については、すでに多くの報告があるにもかかわらず、方法論上の難点もあって、まだ充分解明されたとは言えないのが現状である。心・血管系を支配する自律神経を新しい観点から、合理的に分離、定量する方法が田中ら¹⁾により提唱された。この自律神経機能検査を筋ジストロフィー症を中心とする2、3の神経・筋疾患に試み、その病態像の検討を行った。

〔対象および方法〕

対象は Duchenne 筋ジストロフィー症 (DMP) 22例 (年齢 13.8 ± 2.3 才)、Kugelberg-Welander 病 (KW) 7例 (16.1 ± 2.5 才)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 4例 (51.5 ± 12.1 才)、健常小児7例 (10.5 ± 2.8 才) の計40例である。なお健常成人は田中らのデータを参考にした。検査手技は Table 1. に示した。すなわち① 0.04 mg/Kg の atropine を2分間で静注し、心拍数が増加し一定化した際の心拍数増加量 (ΔP_{atrop}) より parasympathetic tone を求めると共に、以下の操作における副交感性調節を遮断するわけである。②次に 0.25 mg atropine を含む $0.004 \mu\text{g/Kg/min}$ の isoproterenol を3分間定速静注し、一定化した心拍増加量より β -sensitivity を算出する。③ isoproterenol 効果がほぼ消失したら、 0.5 mg atropine を含む 0.2 mg/Kg の propranolol を5分間で定速静注し、一定化した時の心拍低下量から β -sympathetic tone (ΔP_{β}) を求める。④次に $0.4 \mu\text{g/Kg/min}$ の phenylephrine を5分間定速静注し、一定化した収縮期圧の増加から α -sensitivity を求める。⑤ phenylephrine 効果が完全に消失したら、 0.2 mg/Kg の phentolamine を30秒で注入し、最大の収縮期血圧低下から α -sympathetic tone (ΔBP_{α}) を求める。この検査手順による健常成人の心拍数、血圧の変化は Figure 1. の如くで、検査結果の算出方法は Table 2. に示した。

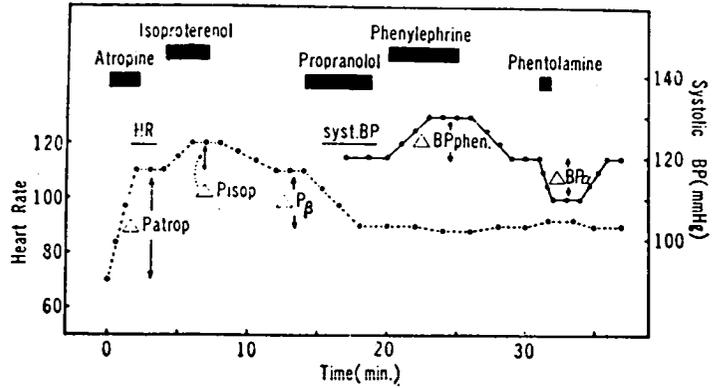
Table 1.

検査手順 () 内の心拍、血圧は実例を示す)

時間	血圧計・心電計・静脈留置針を装着し、充分安静、臥床させる。 心拍、血圧は以下30秒毎に測定
0	atropine (0.04mg/kg) 2分間で注入、更に 2~3 分観察
5分	isoproterenol (0.004μg/kg/min×3分) 0.2ml/4秒 で定速注入3分間
13分	propranolol (0.2mg/kg) を5分間で注入、更に 1~2分観察
20分	Phenylephrine (0.4μg/kg/min×5分) 0.2ml/6秒で定速注入5分間
30分	phenylephrine 効果消失したら phentolamine (0.2mg/kg) を30秒で急速注入 血圧を手早く頻回に測定し最低値を求める。

検査を終了したら留置針に 500ml リンゲル液をつなぎ点滴を行なう。

Fig 1.



本法における各自律神経薬に対する心拍、血圧の反応とその推移。

Table 2.

計算法 (上記 () 内の実例の計算も示す)

1. parasympathetic tone $\Delta Patrop = Patrop - Pcont = 105 - 65 = 40 \text{ beats/min}$
2. β -作動系機能
 - 1) β -sympathetic tone $\Delta P\beta = Patrop - Pprop = 105 - 87 = 18 \text{ beats/min}$
 - 2) β -sensitivity = $Pisop - Patrop / 0.004 = 117 - 105 / 0.004 = 3000 \text{ beats} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min} \cdot \text{isop}$
 - 3) β -sympathetic nervous tone (β -secretion) = $\Delta P\beta / \beta \text{-sens} = 18 / 3000 = 0.006 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min} \cdot \text{isop}$
3. α -作動系機能
 - 1) α -sympathetic tone $\Delta BP\alpha = BPprop - BPreg = 110 - 92 = 18 \text{ mmHg}$
 - 2) α -sensitivity = $BPphen - BPprop / 0.4 = 122 - 110 / 0.4 = 30 \text{ mmHg} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min} \cdot \text{phen}$
 - 3) α -sympathetic nervous tone (α secretion) = $\Delta BP\alpha / \alpha \text{-sens} = 18 / 30 = 0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min} \cdot \text{phen}$

注意：肥圧亢進、排尿障害、心不全、不整脈、刺激伝導障害、肺機能低下、精神、神経疾患、高齢者等には禁忌、誤ること。

〔結 果〕

parasympathetic tone (Fig. 2.) は健常小児 (N INFANT) に比べ、DMD、KWで多少高い傾向を示すが、推計学的に有意差は認められない。β-sympathetic tone (Fig. 3.) には変化は認められないがβ-sensitivity (Fig. 4.) は、DMD (3.1 ± 1.1) $\times 10^3$ は、健常小児 (1.9 ± 0.5) $\times 10^3$ に比べ有意 ($P < 0.001$) に低値を示した。β-secretion (Fig 5.) は、β-sympathetic tone をβ-sensitivity で除した値であるため、β-sensitivity とは逆相関々係にあり、低値を示した。β-sensitivity の亢進、β-secretion の低下は、いわゆる denervation hypersensitivity に近以する所見である。α-sympathetic tone (Fig. 6.) は、いづれの疾患も、正常コントロールとの間に有意差を認めない。α-sensitivity (Fig 7.) はDMDでは有意に低値を示した。α-secretion (Fig. 8.) はβ-secretion と同様の理由で、α-sensitivity と逆相関々係にあり、高値を示した。ALSでは、副交感、α、β交感神経ともかなりバラつきがあるが、正常人との間に有意差を認めない。次に atropine で副交感神経を、propranolol で、β交感神経をブロックした状態の心拍数はすなわち intrinsic heart rate (Fig. 9.) は Jose によれば洞結節の自動能を示すもので、これは、DMD 115 ± 9.0、KW 115 ± 8.6、健常小児 106 ± 7.3、健常成人 100、ALS 93 ± 3.8 で、DMD・KWで有意 ($P < 0.05$) に増加を示した。

intrinsic heart rate は加齢と共に減少するため、高令者であるALSでは100以下を示した。

Fig. 2.

PARASYMPATHETIC TONE

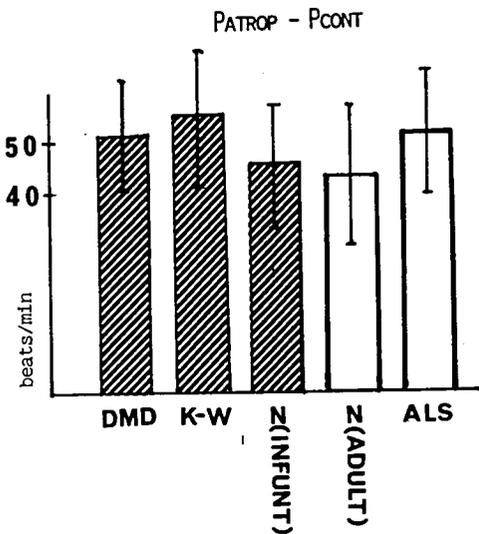


Fig. 3.

β - SYMPATHETIC TONE

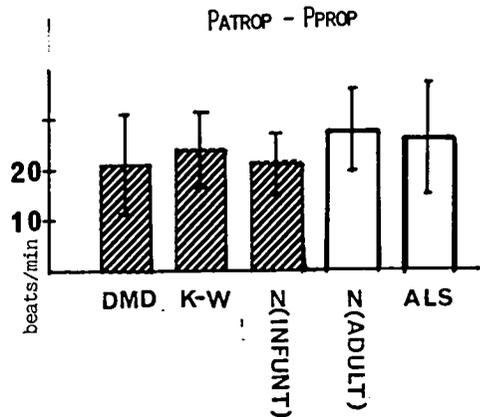


Fig. 4.

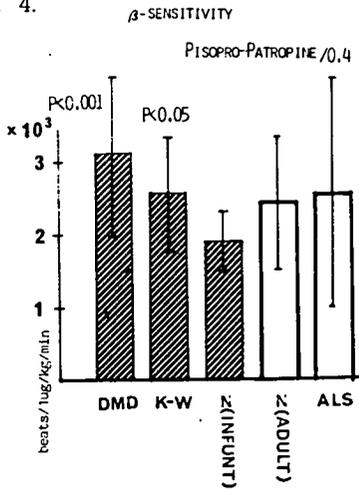
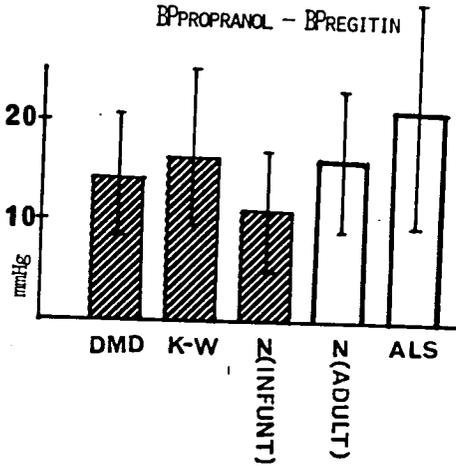
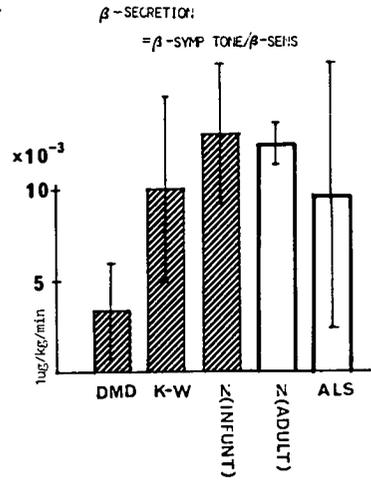
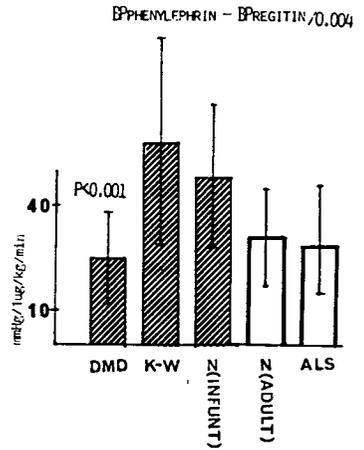


Fig. 5.



α -SENSITIVITY



α -SECRETION

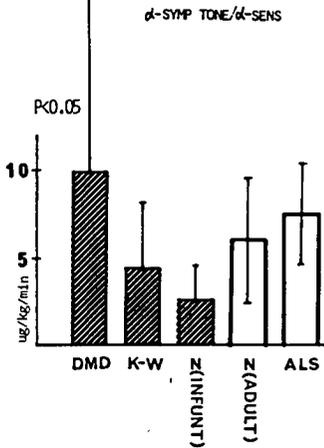
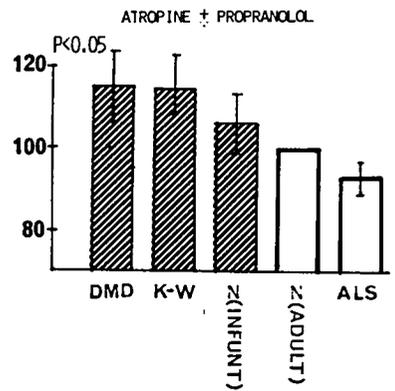


Fig.

INTRINSIC HEART RATE



〔考 察〕

denervation hypersensitivity は、自律神経節後線維の障害によるものである。ちなみに起立性低血圧を呈する Shy - Drager 症候群では、 α 交感神経系の顕著な denervation hypersensitivity を呈しており²⁾、 β 交感神経系は正常下限か軽度低下を示すとされている²⁾。今回我々が検索したDMD、KWでは β 交感神経系の denervation hypersensitivity に近似する所見が得られたことは、DMD、KWでは、心臓支配神経にも障害の存在することを推定させる。

また intrinsic heart rate の亢進は、 β 交感神経の主たる受容器である洞結節の障害の存在することを示している。従ってDMDで高頻度にみられる洞性頻脈は、intrinsic heart rate の亢進と何らかの関連があるものと推定できる。DMDの心筋病変に関する報告は、1883年 Ross 以来多くの文献があり、心電図所見では、67~91%に異常所見がみられ、その所見の特徴は、中川によれば洞性頻脈 26.8%、不完全右脚ブロック 30.4%、QRSの幅の延長 10.1%、P波の異常 7.1%、R/S V₁の増大 32.1% となっている。ところでPQ時間については、短縮のほか延長もみられ、房室伝導の異常に二つの相反する型がある。洞結節については、洞結節動脈の変性の報告がある。これらの心電図所見から、心筋のみならず刺激伝導線維にも障害の存在することは明らかである。一方、KWについて、田中ら³⁾は、心房筋、房室伝導系、心室筋の障害を指摘しており、Keans - Shy 症候群や oculo - pharyngo - distal myopathy, Charcot - Marie - Tooth 病等の神経、筋疾患においても、心筋や刺激伝導系障害の報告がなされている。ところで交感神経系については、病理学的側面から塚越らは、DMDの脊髄側角の神経細胞が有意に減少していることを報告しており、呉らは、末梢交感神経ならびに末梢神経の無髓線維の変性を報告している。

以上のことから、DMDでは、 β 交感神経節前、節後線維、洞結節、刺激伝導線維に致る systemic な障害の存在することが推定される。これは言いかえると、DMDにおける末梢神経と骨格筋のそれぞれの変化とよく対応する所見と考えられる。なお α -sensitivity の低下は、フェニレフリン投与により末梢血管抵抗を上げても、心拍出量が低下しているため、血圧が上昇しにくいことによる二次的変化と考えられるため、DMDにおける α -交感神経系の障害の有無については、更に詳細に今後検討する必要がある。

〔ま と め〕

- 1) DMD、KWにおいて、 β -sensitivity の亢進、 β -secretion の低下、すなわち denervation hypersensitivity に近似する所見が得られたことより、両者には β 交感神経節後線維の障害が存在する。
- 2) DMD、KWでは、intrinsic heart rate の亢進があり、洞結節の障害が推定される。
- 3) ALSにおいては、糖尿病や高血圧の合併を除けば、ほぼ正常範囲にあった。

〔文 献〕

- 1) 田中信行ほか：新しい観点からの自律神経機能検査法、自律神経14巻2号58、1977.
- 2) 田中信行ほか：Shy - Drager 症候群の起立性低血圧の発現機序と高血圧の可能性について、自律神経14巻4号、188、1977.
- 3) 田中弘允：筋神経疾患における心筋症、臨床科学、11巻10号、1975.

筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究
— 各種負荷試験成績 —

弘前大学第三内科

成 田 祥 耕	馬 場 正 之
木 村 健 一	小 林 正 資
貴田岡 正 史	中 園 誠
武 部 和 夫	

〔目 的〕

筋強直性ジストロフィー症（以下MDと略す）の内分泌学的異常は本症の多彩士の一翼を担うものである。著者らはこれまでの分担研究で種々のホルモンの分泌動態を検討し報告した。今回は、Thyrotropin releasing hormone (TRH) に対する甲状腺刺激ホルモン (TSH) の反応、Luteinizing hormone - releasing hormone (LHRH) に対する黄体ホルモン (LH) と卵胞刺激ホルモン (FSH) の反応、さらにアルギニン刺激による成長ホルモン (GH) およびインスリン (IRI) の分泌につきまとめ、これらの異常がMDの病態の中でどのような位置にあるかを考察する。

〔方 法〕

それぞれの負荷試験の対象は次の通りである。

TRH試験の対象は7例で男6例、女1例。年齢は20~52才で平均37才。罹病期間は6~23年平均14年である。甲状腺機能は全例正常範囲であったが、3例において基礎代謝率は-10%以下であった。

LHRH試験では4例の男子例を用いた。年齢はそれぞれ13、42、51、52才である。

アルギニン負荷試験でGHを検討した症例は10例で男8例女2例。年齢は15~52才平均35才。罹病期間は1~23年で平均9年。IRIの対象は9例で男7例女2例、年齢は15~52才で平均33才。罹病期間は1~23年平均7年である。肥満症例は除外されており、全例とも臨床的に症状の完成された症例である。

負荷試験の方法は既報1)~3)の通りである。

〔結果および考察〕

(1) TSHについて

表1.に全症例のTRH試験成績を示した。TRHに対するTSHの反応頂値は、TRH静注後30分にみられたが、全体の平均値は正常者に比べて有意に低かった。個々の症例でみると、7例中4例ではTSH反応は正常範囲であった。30分値が正常者の(M-2SD)以下の場合を低反応とすると、3例で低反応を示した(症例AH、MN、KH)。この3例は他の4例に比しMDの罹病期間の長いことが認められた。尚BMRの低い3例中2例はTSH反応は正常であり、他の1例が低反応であった。

このように下垂体のTSH予備能は本症の長期の経過中に次第に低下してゆくことが推定される。MDでは甲状腺機能は大概正常範囲にあるといわれている4)~6)が正常の下限にあることが多い。従って本症の経年変化として甲状腺機能低下症が発生してくる可能性がある。稀ではあるがMDと甲状腺機能低下症が合併した症例の報告がある7)8)。この場合甲状腺機能の正常化がMDの臨床的改善をもたらすことがあり、治療上重要なことと思われる。

表1. TRH試験対象症例の概要とTSHの反応

Patients	Sex & Age	Duration of the disease	BMR %	plasma TSH (μU/ml)							
				0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	
A.T.	M. 22	6 yrs	-19	3.6	8.3	12.0	11.0	13.1	9.0	7.9	
H.T.	M. 42	8	-13	5.4	14.0	13.0	15.0	13.2	11.9	8.4	
F.M.	M. 20	10		6.8	12.0	12.5	11.5	9.8	9.2	7.0	
Y.O.	M. 52	12		3.9	12.5	17.3	15.0	11.8	10.5	9.0	
A.H.	F. 38	17		2.5	5.1	6.2	6.0	4.4	3.2	3.6	
M.N.	M. 51	20		2.4	5.0	7.2	9.4	9.8	6.4	6.2	
K.H.	M. 36	23	-11	2.7	6.0	6.2	5.1	5.1		4.4	
Mean				3.9	9.0	10.6	10.4	9.6	8.4	6.6	
SE				0.6	1.4	1.6	1.5	1.4	1.3	0.8	
Normal Controls				Mean	4.7	14.2	16.3	14.9	12.8	10.1	7.7
				SE	0.6	2.0	1.6	1.4	1.7	0.9	0.6

(2) LHおよびFSHについて

図1.にLHRH試験におけるLHの反応を示した。LHの前値は4例とも高値で、4例中3例で高反応を認めた。FSHの反応は図2.に示した。FSHの前値も4例中3例で高く、高反応は3例にみられた。

このLHRH試験の成績は他の報告^{9, 10}と同じで性腺機能低下症は原発性であることが示唆された。

(3) GHについて

アルギニン刺激によるGHの反応を表2および図3に示した。MD症例では前値が有意に高く、反応頂値である40分値が有意に低かった。個々の症例でみると10例中6例では正常反応、3例(症例KH、TK、MN)では低反応、1例(症例NW)で軽度の高反応を認めた。これらの異常と罹病期間や筋萎縮およびミオニアの程度との関連性はみられなかった。

アルギニン負荷時のGHの反応低下は山本ら¹¹も報告しておりまた、ブドウ糖負荷時のGH低反応も報告されている¹²。ところが、逆にGHの高反応を示した症例¹³もみられGHについて一定の見解はない。しかし著者らが前に報告した³ように、MD家系内健常者でもMD程ではないがGHの低反応がみられることから、GH異常はMDの早期から独立してみられる可能性がある。Chyatte や Rudmanら^{14, 15}はMD患者にGH投与を試み、不十分ではあるが自覚症状の改善をみており、MDとGHの関連は非常に興味のある点である。

図1. LHRH試験におけるLHの反応

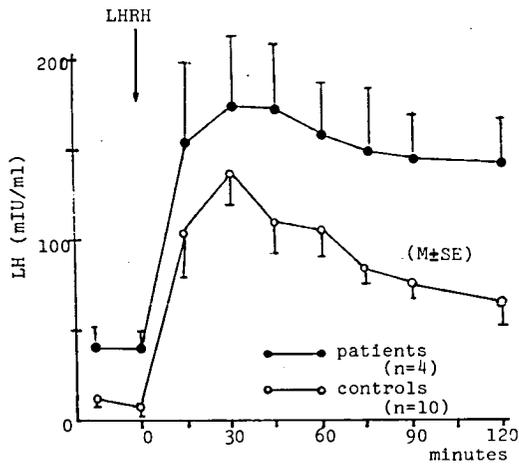


図2. LHRH試験におけるFSHの反応

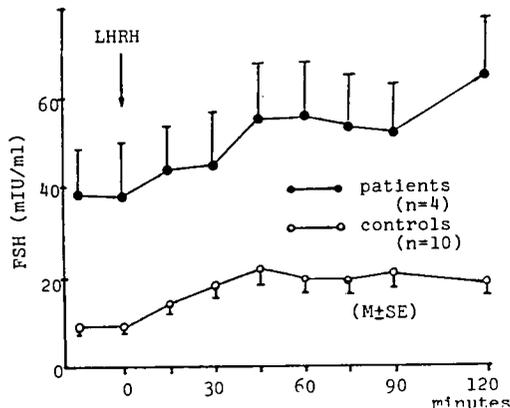
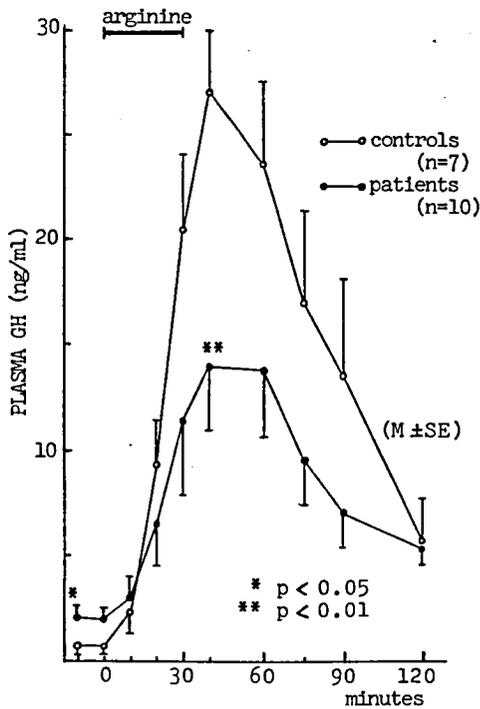


表2. アルギニン負荷試験におけるGHの反応

Patients	Plasma growth hormone concentration (ng/ml)										
	-15'	0'	10'	20'	30'	40'	60'	75'	90'	120'	
K.H.	1.5	1.4	1.7	1.8	5.0	8.8	8.4	5.4	3.8	3.4	
Y.O.	5.4	2.7	2.4	2.4	3.6	6.6	26.6	21.0	11.6	8.0	
A.T.	1.4	1.0	2.4	8.1	13.8	17.5	13.5	9.0	8.5	6.0	
Y.T.	5.9	6.0	8.0	18.7	16.1	16.5	9.8	6.7	4.1	3.6	
N.K.	2.1	4.2	8.0	13.7	18.2	13.1	11.7	12.8	14.1	8.9	
T.N.	1.1	0.4	0.4	2.1	8.7	19.3	16.5	10.0	6.6	4.9	
N.W.	2.0	1.5	3.9	16.2	39.5	36.0	32.8	18.8	12.7	5.3	
T.K.	2.2	1.8	1.5	1.5	1.8	5.0	3.6	2.3	2.3	4.0	
H.K.	0.5	1.2	0.8	2.5	6.1	15.3	14.9	10.0	6.8	4.4	
M.N.	1.0	0.8	0.6	0.4	0.7	1.4	0.6	0.2	0.5	4.8	
Mean	2.3	2.1	3.0	6.7	11.4	14.0	13.8	9.6	7.1	5.3	
SE	0.6	0.6	0.9	2.2	3.7	3.1	3.1	2.1	1.5	0.6	
Con- trols	Mean	0.7	0.7	2.3	9.3	20.4	27.0	23.6	16.9	13.7	5.9
SE	0.1	0.1	1.0	2.3	3.4	2.9	4.0	4.3	4.6	1.9	

図3. アルギニン負荷試験におけるGHの反応



(4) IRIについて

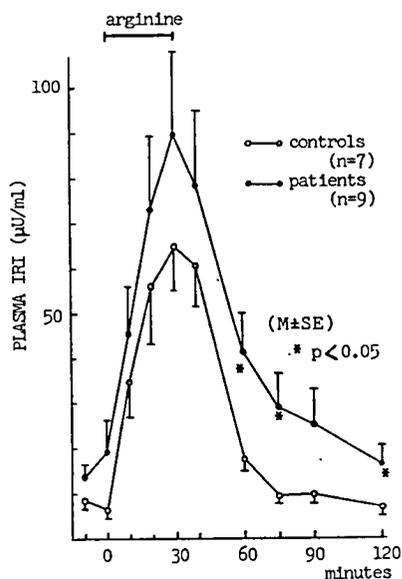
表3と図4.にアルギニン刺激によるIRIの分泌動態を示した。症例全体の平均値はMD患者で高反応を示す傾向がみられた。9例中6例では正常反応であったが、3例(症例A T、K H、NK)で高反応を示した。これらの異常反応はMDの罹病期間や、筋萎縮の程度等と何ら関連は認められなかった。

Huff ら^{16,17} はブドウ糖負荷後にインスリンの過大反応を見出し、さらにトルブタマイドやグルカゴンによってもインスリンが過大に誘発されることを報告した。Gorden¹⁸ もインスリンの過大反応がみられると述べており、若い軽症のMD患者でも重症の高令患者と同様であったという。その後Walshら¹⁹ はMD家系内で、臨床的にも筋電図上もMDを発症していない人の中にもブドウ糖負荷に対するインスリン分泌の異常を示すものがあることを述べた。さらにBarbosaら²⁰ も多数例で検討しWalshらと同様の結果を報告している。このようにインスリン分泌異常もGHと同様MDにおいては一次的に独立してみられる異常と考えられる。

表3. アルギニン負荷試験におけるIRIの反応

Patients	Plasma immunoreactive insulin concentration(μ U/ml)										
	-15'	0'	10'	20'	30'	40'	60'	75'	90'	120'	
A.T.	12	12	56	104	116	103	42	27	12	10	
K.H.	14	17	63	104	180	200	104	81	51	41	
Y.O.	11	10	15	25	26	21	25	27	13	7	
Y.T.	31	74	79	97	86	87	50	35	82	22	
H.K.	11	11	25	30	45	45	16	12	6	12	
T.K.	9	11	28	42	64	69	44	21	16	14	
N.W.	2	15	10	31	49	59	23	12	13	12	
T.N.	13	8	29	53	73	63	39	23	16	15	
N.K.	21	15	106	172	167	59	31	21	17	16	
Mean	13.8	19.2	45.7	73.1	89.6	78.4	41.6	28.8	25.1	16.6	
SE	2.7	6.9	10.8	16.5	18.1	17.1	8.6	7.0	8.3	3.4	
Con-	Mean	8.4	6.3	34.8	56.2	64.8	60.7	17.7	9.7	10.1	7.1
trols	SE	1.3	1.3	7.0	11.6	9.6	9.3	1.8	1.0	1.1	0.8

図4. アルギニン負荷試験におけるIRIの反応



〔ま と め〕

下垂体ホルモンとインスリンの分泌についてMD症例で検討した。これらのホルモンは個別的にそれぞれ違った分泌動態を示している。TSHは、MDの経年的随伴性の障害を示し、MDの一次的障害ではないと考えている。しかしGH、インスリンはMD家系内健常者にもみられるMDの一次性障害である可能性がある。LH、FSHはLHRHに対して良好な反応を有しており下垂体予備能の低下はみられない。これは性腺機能障害は原発性であることを示唆する。

〔文 献〕

- 1) 成田祥耕、松永宗雄、豊田隆謙：筋強直性ジストロフィー症におけるTRH試験について進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究。昭和51年度研究成果報告書。PP 276, 1977.
- 2) 松永宗雄、成田祥耕、斉藤広志、武部和夫：筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究 —LHRH試験について—、筋ジストロフィー症臨床研究班。昭和52年度第2回総会。
- 3) 豊田隆謙、松永宗雄、工藤幹彦、成田祥耕、植木尚義、阿部寛治、北原明夫、木村健一：筋強直性ジストロフィー症におけるアルギニン負荷試験について、進行性筋ジストロフィーの成因と治療に関する臨床的研究。昭和50年度研究成果報告書、PP 253, 1976.
- 4) Benda, C. E., Maletskos, C. J., Hutchinson, J. C. & Thomas, E. B. : Studies

- of thyroid function in myotonia dystrophica, *Amer. J. Med. Sci.*, 228 : 668, 1954.
- 5) Drucker, W.D., Rowland, L.P., Sterling, K. & Christy, N.P. : On the function of the endocrine glands in myotonic muscular dystrophy, *Amer. J. Med.*, 31 : 941, 1961.
 - 6) Caughey, J.E. & Saucier, G. : Endocrine aspects of dystrophia myotonica, *Brain*, 85 : 711, 1962.
 - 7) Stranbury, J.B., Goldsmith, R.R. & Gillis, M. : Myotonic dystrophy associated with thyroid disease, *J. Clin. Endocrinol.*, 14 : 1437, 1954.
 - 8) Blumlik, J. & Maier, R.J. : Myxedema and myotonic dystrophy, *Arch. Inter. Med.*, 129 : 120, 1972.
 - 9) Sagel, J., Distiller, L.A., Morley, J.E. & Isaacs, H. : Myotonia dystrophica : Studies on gonadal function using luteinizing hormone - releasing hormone (LRH), *J. Clin. Endocrinol.*, 40 : 1110, 1975.
 - 10) 上田操、竹田亮祐 : Myotonic dystrophy における LH-RH テストによる下垂体性腺機能の検討、*ホルモンと臨床*, 24 : 769, 1976.
 - 11) 山本みゆき、鬼頭昭三、藤森直春、小坂樹徳 : 筋強直性ジストロフィー症における内分泌学的研究。血中インスリンおよび HGH (Human growth hormone) 反応を中心として *臨床神経*, 14 : 406, 1974.
 - 12) Jackson, I.M.D., Webster, M., Mckiddie, M.T. & Duguid, W.P. : Insulin levels in myotonic dystrophy, *New Engl. J. Med.*, 280 : 223, 1969.
 - 13) Caughey, J.E. & Koochek, M.H. : Growth hormone in dystrophia myotonica, *NZ Med. J.*, 79 : 685, 1974.
 - 14) Rudman, D., Chyatte, S.B., Patterson, J.H., Gerron, G.G., O'Beirne, I., Barlow, J., Ahmann, P., Jordan, A. & Mosteller, R.C. : Observations on the responsiveness of human subjects to human growth hormone, *J. Clin. Invest.*, 50 : 1941, 1971.
 - 15) Chyatte, S.B., Rudman, D., Patterson, J.H., Ahmann, P. & Jordan, A. : Human growth hormone in myopathy, *South. Med. J.*, 67 : 170, 1974.
 - 16) Huff, T.A., Horton, E.S. & Lebovitz, H.E. : Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy, *New Engl. J. Med.*, 277 : 837, 1967.
 - 17) Huff, T.A. & Lebovitz, H.E. : Dynamics of insulin secretion in myotonic dystrophy, *J. Clin. Endocrinol.*, 28 : 992, 1968.
 - 18) Gorden, P., Griggs, R.C., Nissley, S.P., Roth, J. & Engel, W.K. : Studies

of plasma insulin in myotonic dystrophy, J. Clin. Endocrinol., 29 : 684.
1969.

- 19) Walsh, J. C., Turtle, J. R. Miller, S. & Mcleod, J. G. : Abnormalities of insulin secretion in dystrophia myotonica, Brain, 93 : 731, 1970.
- 20) Barbosa, J., Nuttall, F. Q., Kennedy, W. & Goetz, F. : Plasma insulin in patients with myotonic dystrophy and their relatives, Medicine, 53 : 307, 1974.

進行性筋ジストロフィー症の細胞性免疫に関する研究

国立療養所長良病院

古田 富久 田口 徹彦
桑原 英明 杉本 公行

最近免疫学の進歩にともないリンパ球にも各種のレセプターをもつものがある事がわかってきました。私達は今回当院入院中の進行性筋ジストロフィー症につきヒツジ赤血球ロゼット陽性細胞、表面免疫グロブリン陽性細胞、補体結合性リンパ球、Ig G Fcレセプター陽性リンパ球、Ig G 陽性Tリンパ球を検査しましたので報告します。

〔方法〕

ヘパリン加血を採取しフィコールコンレイ比重遠沈法でリンパ球を分離し、PBSで3回洗滌して $2 \times 10^6/ml$ に細胞数を調整した。なお、あらかじめニワトリ赤血球に対する抗血清Ig G、IgMをえる為、10%ニワトリ赤血球5mlを4日間隔でウサギに5回免疫し7日目に採血、セファデックスG-200でIgG、IgMを分離した。ニワトリ赤血球をPBSで洗滌後、この抗血清で感作ニワトリ赤血浮遊液に補液を加え37°Cで15分間インキュベートしE^{ch}ACとした。ヒツジ赤血球とIgG-E^{ch}Aのダブルゼット法はまず1%濃度のIgG-E^{ch}A 0.1mlとリンパ球浮遊液 0.1mlを混和後4°Cで24時間静置した。上清を除いてFCS 0.1mlを加え、さらに1%濃度にFCSに浮遊させたヒツジ赤血球 0.1mlを加え静かに混和し軽く遠沈後4°Cで24時間静置した。静かに浮遊させロゼット形成細胞をかぞえた。補体結合性リンパ球はE^{ch}ACとリンパ球浮遊液を等量混和し37°Cで1時間インキュベートしついで1時間室温に静置後静かに浮遊させロゼット形成細胞をかぞえた。表面免疫グロブリン陽性リンパ球はリン

パ球浮遊液と抗ヒト免疫グロブリン蛍光抗体を等量加え4℃で30分間反応後PBSで3回洗滌し蛍光顕微鏡にて陽性細胞をかぞえた。

〔結 果〕

正常成人の各種リンパ球サブポピュレーションは以下の如くであった。ヒツジ赤血球ロゼット陽性細胞74±5%、表面免疫グロブリン陽性細胞12±4%、補体結合性リンパ球15±4%、IgGFcレセプター陽性リンパ球15±3%、IgGFc陽性Tリンパ球1.5±0.8% 進行性筋ジストロフィー症ではヒツジ赤血球ロゼット陽性細胞45±8%、表面免疫グロブリン陽性細胞10±2%、補体結合性リンパ球23±13%、IgGFcレセプター陽性リンパ球15±6%、IgGFc陽性Tリンパ球3.8±2.8%。

〔考 察〕

以上のように正常成人の各種リンパ球に比し、ヒツジ赤血球ロゼット陽性細胞の低値、補体結合性リンパ球の高値が進行性筋ジストロフィー症の病因によるものなのか、結果なのかは全く不明で今後病態との関連性についてもさらに測定をかさねていかなければならないと思います。又IgGFc陽性Tリンパ球はサブプレッサー細胞といわれ、ヒトではこのリンパ球はB細胞から免疫グロブリン産生細胞元の成熟に抑制的に働くと言われています。今回の進行性筋ジストロフィー症における結果はヒツジ赤血球ロゼット陽性細胞が低値の為による相対的なもので絶対数ではかならずしも増加していないようです。

〔ま と め〕

進行性筋ジストロフィー症の各種リンパ球サブポピュレーションを検査しヒツジ赤血球ロゼット陽性細胞の低値、補体結合性リンパ球の高値をえた。

筋ジストロフィー症の筋血流測定法

国立療養所東埼玉病院

井上 満 石原 伝 幸

田村 武 司

慶応大学神経内科 田中 耕太郎

〔目 的〕

ヒト筋血流量（以下MBFと略す）の測定については現在Xe局所注入法が用いられている。Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）のMBFについてもXe法により種々の検索がなされている。Kapuscinskaらは、DMDでは正常者に比較し著明に減少しているとし、Paulsonらは正常と変化なしとして一定の成績は得られていない。我々は本症の血管原説を検討する目的で一昨年よりDMDのMBF測定方法に検討を加えXe法によらず、水素ガス吸入法によるMBF測定法を開発したので報告する。

〔方 法〕

対象は年令13～18歳、平均年令16歳のDMD児11名。障害度は6～8度であった。

測定部位は大腿四頭筋直筋を選び、今回は臥位安静MBFを測定した。水素電極は直径500 μ の白金線で先端1mmを白金黒化し使用、生検目的の皮膚切開後肉眼的に確認しつつ筋肉内に深さ5mm刺入、不関電極は測定肢の足背部に装着した。（図1）。水素ガス吸入は5%水素ガス+95%窒素ガス42%酸素ガス+58%窒素ガスの等量混合ガスにより記録曲線がプラトーになるまで7～10分間吸入させた。（図2）。MBF算出はガス吸入中止後2分以降5分間の脱飽

和曲線の半減期より、
$$F (\text{ml}/100 \text{ g muscle}/\text{min}) = \frac{0.693}{T_{1/2}} \times 100$$
として行った。

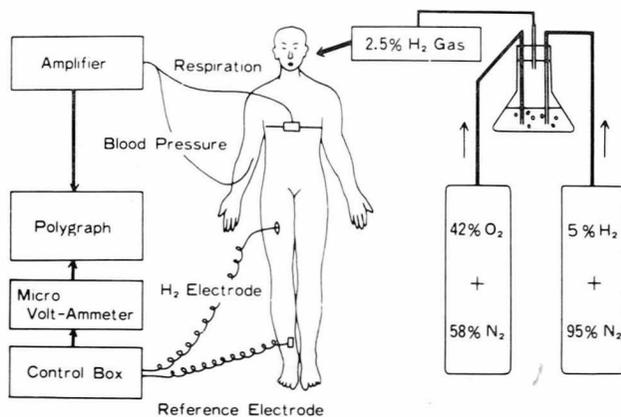
検査中胸廓呼吸ピックアップにより呼吸曲線を連続記録し呼吸が不規則な症例は今回除外した。印加電圧としては酸素ガスに影響を受けず水素ガス濃度にlinearに反応することを確かめた上で0.33Vを選んだ。

〔結 果〕

2回連続して測定し得た6例につき1回目と2回目の測定値の差を1回目の測定値で除して再現性を検討すると表1.のようになる。平均8.7%となった。次にDMD例のMBFを示すと表2.のように平均7.5ml/100g muscle/minとなった。MBFと年令および障害度との間に有意の相関関係はみとめない。

☒ 1.

Schematic Diagram of Entire Assembly Measuring MBF by Hydrogen Method



☒ 2.

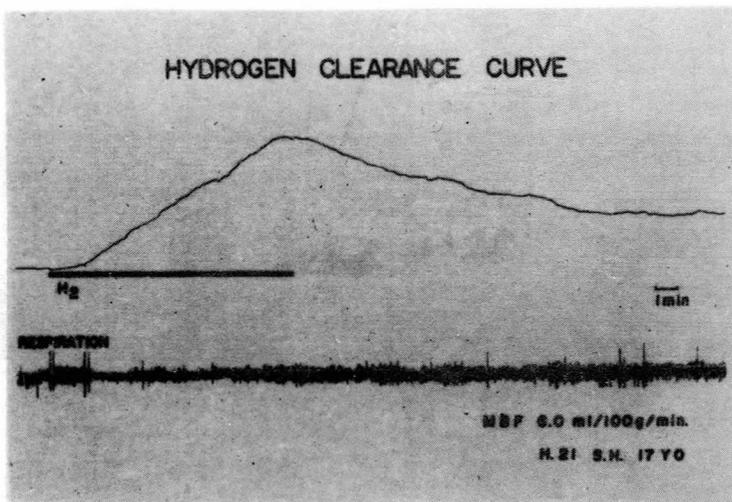


表 1.

Case	Measurement		$\frac{ 2nd - 1st }{1st} \times 100$
	1st	2nd	
M.Y.	6.3	4.9	22.2
H.E.	5.4	5.7	5.6
T.H.	11.9	11.6	2.5
Y.T.	8.6	9.0	4.7
N.I.	11.6	10.5	9.5
S.H.	11.7	12.6	7.7
	(ml/100g/min)		(%)
			m = 8.7
			SD = 7.0

表 2.

MBF in Duchenne type dystrophy

Name	Age (Y0)	Disability Stage	MBF (ml/100g/min)
K.I.	17	6	8.5
T.Y.	17	7	5.1
M.Y.	15	7	5.6
H.K.	15	8	7.0
Y.M.	18	7	5.0
Y.H.	17	8	8.3
H.E.	18	5	5.6
T.H.	18	5	11.8
T.T.	16	7	10.3
Y.T.	13	6	8.8
N.I.	17	6	11.1
mean	16.5	6.5	7.5
SD	1.6	1.0	3.3

〔考 察〕

本法の再現性については水素ガスクリアランス法による脳血流量測定時の 3.9% という篠原らの成績に比較し高値ではあるが、clearance rate が低い上患児の体動による baseline のゆれ、あるいは長時間記録による shift の影響が考えられている。

なお、大腿四頭筋直筋で 5 cm 間隔で 2 ケ所に電極を挿入し同時記録した一例では、それぞれ、8.1 と 6.0 ml/100 g muscle/min と同一筋でも部位により多少 MBF に差があることが示唆された。MBF については 1970 年 Kapuscinska は Xe 法で本症では 0.70 ± 0.31 ml/100 g muscle/min、1974 年 Paulson らは違う筋肉で 2.6 ± 0.28 ml/100 g muscle/min としている。我々の成績は従来の値より高値であった。この原因として Xe 法では筋肉内脂肪含有量が多い本症では脂溶性 Xe により background が大きくなり、clearance curve 解析上現在のように monocompartment として半減期を算出する方法では MBF がかなり低くでいた可能性が考えられる。今回得た結果は本法で正常対照例の数値がないが、少なくとも DMD 患児の単位重量あたりの MBF はかなり保たれていると考えられる。

〔ま と め〕

我々は、はじめてヒト筋血流量を水素ガスクリアランス法で測定した。Duchenne 型筋ジストロフィー患者の筋血流量は Xe 法で報告された値に比べて高値であった。

筋 電 図

表面電極を使用した定量的筋電図によるPMD患児の経過観察 (第 2 報)

国療東埼玉病院

井 上 満 田 村 武 司
石 原 伝 幸

〔 目 的 〕

表面電極を使用して定量的な筋電図検査を行うことが、進行性筋ジストロフィー症患児の筋力低下を客観的にとらえる方法の一つになり得るか否かについて臨床的に検討するのが本研究の目的である。

既に、我々は昭和52年度厚生省筋ジストロフィー症研究班会議に於て、活動分析モジュールを利用した定量的筋電図の成績を報告している。

今回は積分モジュールを応用して得られた結果を中心にし、特に選ばれた7筋の内、何の筋が筋力低下の経過を観察するのに最も適しているかに焦点を絞って検討した。なお、このデータの一部分は既に第15回日本リハビリテーション医学会総会に発表した。

〔 方法 と 対 象 〕

1) 短母指外転筋、小指外転筋、第一背側骨間筋、上腕二頭筋、三角筋、外側広筋、短母指屈筋に対して Medelec モジュール式筋電計MS 6、積分モジュール16及び表面電極を使用して $100 \mu V. \sim 500 \mu V. / div.$ の感度、 $100 \text{ resets} \sim 50 \text{ resets} / \text{sec.} / \text{div.}$ のオートリセットモード時定数、原則として $20 \text{ cm} / \text{sec.}$ の紙送り速度の条件で $mV. \text{ sec.}$ を測定し、これを Swinyard 等の運動機能障害度及びADLとの関係、更にテストの再現性を検討した。検査時、電極の位置を一定にすること、関節の角度を一定にすること等に留意した。対象は Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症22例であり、これを三群に分け、運動機能障害度1～4度をグループI、5～6度をグループII、7～8度をグループIIIとした。

2) 7名の患児について三角筋筋電図積分値の経過観察を行った。

3) ひずみ信号増幅モジュールAD 6、ひずみ用トランスジューサUC 3、トランスジューサアクセサリUL 4-10を使って、三角筋の筋力を測定した。この際、上腕下部外側方に接して固定されたトランスジューサアクセサリに向かって上肢を側方挙上方向に押させることによって得られた曲線を“compression curve”と仮称した。

〔 結 果 〕

表 1.及び表 2.に示すごとく、障害度が進むにつれて上腕二頭筋、三角筋、外側広筋の表面筋電図積分値の減少が目立ち、特に三角筋に於てはグループI、II、IIIの三群間に有意差を認め

た。

厚生省A D L評価基準の内、三角筋機能と密接な関係にある“上肢挙上”とその表面筋電図積分値との相関を見ると + 0.718 であった。

検査の再現性を調べる目的で、協力的な正常男子6例について第1回目テストに引き続いて1週間以内に第2回目のテストを行い、その相関を見ると短母指外転筋では + 0.931、小指外転筋では + 0.921、第一背側骨間筋では + 0.973、上腕二頭筋では + 0.965、三角筋では + 0.9984、外側広筋では + 0.976、短母指屈筋では + 0.919 であった。

7名の Duchenne型進行性筋ジストロフィー症患儿について三角筋の筋電図積分値の経過をみると図1.に示すごとく平均 0.275 mV. sec. より 0.225 mV. sec. と減少の傾向を示した。なお、その検査の間隔は1年2ヶ月内至1年5ヶ月であった。

図2.は12才 Duchenne型進行性筋ジストロフィー症患儿の三角筋の表面筋電図、その積分値及び所謂“compression curve”を同時記録したものであり、筋肉の電氣的活動状態及び筋力を同時に把握することができる。

表1.

Integration E.M.G.
Av. and S.D. in mV. sec. obtained from 5
different muscles of upper ext. in 22 pat-
ients with P.M.D.

	Abd. poll. brev.	Abd. digit. min.	Interossei dorsal.	Biceps brachii	Deltoides
	Av. S.D.	Av. S.D.	Av. S.D.	Av. S.D.	Av. S.D.
Group I	0.120 0.020	0.156 0.045	0.111 0.058	0.148 0.040	0.269 0.072
Group II	0.113 0.064	0.130 0.067	0.074 0.041	0.084 0.059	0.106 0.098
Group III	0.110 0.063	0.087 0.042	0.062 0.031	0.005 0.007	0.022 0.020

表2.

Integration E.M.G.
Av. and S.D. in mV. sec. obtained
from 2 different muscles of lower
ext. in 22 patients with P.M.D.

	Vastus lat.	Flexor hall.
	Av. S.D.	Av. S.D.
Group I	0.048 0.046	0.039 0.024
Group II	0.022 0.020	0.044 0.030
Group III	0	0.038 0.014

図 1.

Follow-up Study of Integrated E.M.G. in 7 Patients with Progressive Muscular Dystrophy of Duchenne Type.

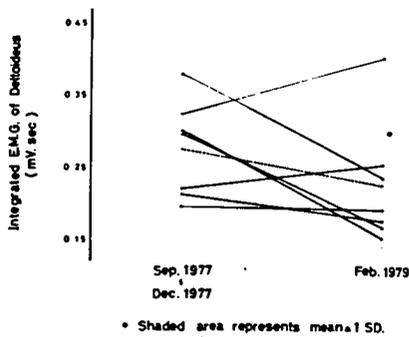


図 2.

S.Y., 12 yrs, male. P.M.D., Duchenn type.



Top tracing: EMG tracing of r. deltoideus made with surface electrode and paper speed of 5 cm./sec.
 Middle tracing: Integrated EMG: 50 resets/sec./div.
 Bottom tracing: "Compression curve."

〔ま と め〕

- 1) 表面電極及び積分計を使用して進行性筋ジストロフィー症患児の筋力低下を客観的に把握する方法が試みられた。検討された7筋の内、テストの再現性のよいこと、臨床経過とよく一致すること等から考えて、三角筋が最もテストに適した筋と考えられる。
- 2) 積分モジュールによる鋸歯状出力波形に加えて、ひずみ信号増幅モジュールによる筋力のカーブを同時に記録することは有用な臨床検査法と考えられる。今後はこの方法により症例を重ねて検討したい。

筋ジストロフィー症における末梢神経伝導速度 — Collision Method による検討 —

国立療養所東埼玉病院

井上 満 石原 伝幸
田村 武司 半谷 満太郎
今泉 順吉

〔目 的〕

我々は昭和51年より Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）の神経原説の妥当性を検討する目的で本症患者の神経伝導速度の測定結果を発表してきた。昭和52年度には、Hopf が報告した Collision Method により正中神経の最小伝導速度が本症で有意に低下していることを報告した。今回は尺骨神経での測定結果を報告する。

〔方 法〕

対象は、DMD患者50名、年齢は7～19才、平均年齢は 13.5 ± 3.0 歳、うち歩行可能児8名、7～12才、平均年齢は 10.1 ± 1.6 歳、歩行不能児42名、9～19歳、平均年齢 14.2 ± 2.8 歳であった。対照群として明らかな神経筋疾患をみない12～14歳の男児10名をとった。その平均年齢は 13.4 ± 0.7 歳であった。1962年に Hopf の報告した Collision Method を用いた。筋電計は Medelec 社製 MS6 を用い、刺激装置を2ヶ連動させ、小指外転筋に表面電極を接着させ、手および肘関節で尺骨神経を刺激し最大伝導速度 Maximum Conduction Velocityを算出する。次に手関節に第一刺激を与え時間をおいて肘関節に第二刺激を与える。刺激は持続 0.2 msec で supramaximum の条件の強度で与えた。第一と第二の刺激時間間隔を徐々に増加させると第一刺激に応じたM波の次に第二刺激によるM波が出現しはじめる。この時間間隔よりは Maximum Conduction Velocity が算出できる。さらに時間間隔を増すとM波は増大しつつ、ついに最大となる。この時間間隔より最小伝導速度 Minimum Conduction Velocity が算出される。

〔結 果〕

最大伝導速度は対照群 68.9 ± 3.8 m/sec、DMD群で 63.4 ± 7.8 m/sec とややDMD群で低い傾向にあるが有意差はみない。（図1.）。歩行可能児と歩行不能児との最大伝導速度にも有意差をみとめない。最小伝導速度は対照群で 38.4 ± 9.8 m/sec、DMD群では 30.6 ± 5.2 m/sec と1%の危険率で有意差がみとめられた。（図2.）。歩行可能児群では 28.3 ± 6.8 m/sec、 30.7 ± 4.7 m/sec と有意差をみない。最小伝導速度と障害度との関係を図示すると図3.となるが有意の相関はみない。年齢と最小伝導速度にも有意の相関関係はない。

図 1.

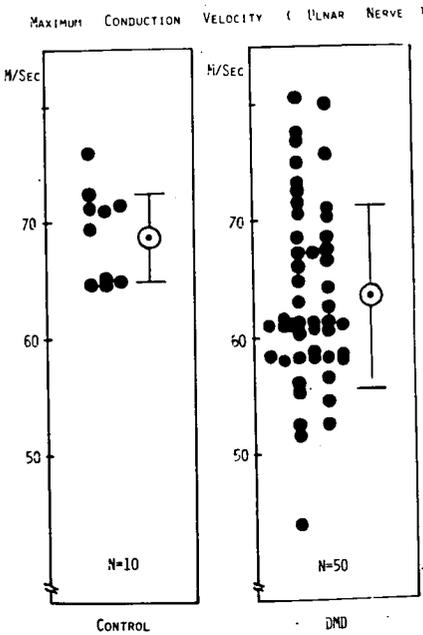


図 2.

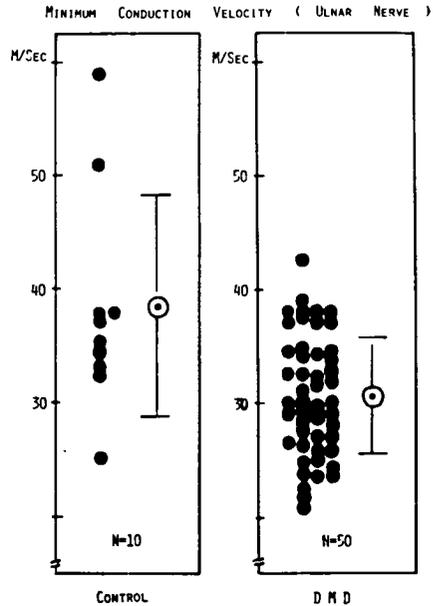


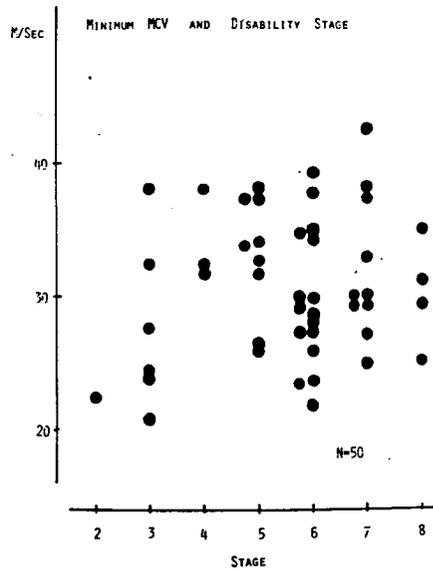
図 3.

〔考 察〕

Collision Method の問題点として、第一に最小伝導速度が刺激強度により変動しうる可能性が考えられる。今回は supramaximum の刺激として、M波が最大となった電圧より30~50V大きな電圧を使用した。第2に2つ目のM波が最大となる刺激間隔決定が困難なことである。オシロスコープ上では1~2 mV/divで観察するため小さな変動が見過ごされる危険性がある。第3に temporal dispersion がある場合は測定不能となる。

さて最近DMDの神経原説は一般に否定されてはいるが、我々はこれまでの測定結果より一次性運動神経障害の存在が示唆されると報告してきた。今回の結果も測定方法に問題点がある

にせよ、α運動ニウロンの最小伝導速度が有意に低下していることから神経幹の機能異常の存在が示唆される。ただし赤血球形態異常などの筋のみではない細胞膜異常が証明されている現在、運動神経異常が本症の本態とは考えられず本症の多面的な一分症にすぎぬと考えられる。



筋疾患におけるEKGへの筋電図混入所見の差異について — 神経原性か筋原性かの鑑別への応用 —

国療東埼玉病院

井上 満 田村 武司
石原 伝幸 半谷 満太郎

〔目 的〕

1 mV. = 1cm. の感度で記録されたルチンの心電図検査に於て、神経原性筋疾患では筋電図の混入が見られることが多く、殊に Werdnig - Hoffmann 病では高振幅なことが多い。これに対して Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症では心電図への筋電図混入は殆ど無いか或はあってもその振幅は低い。

我々はこの混入筋電図を定量的な方法等で検討することにより各種筋疾患の鑑別に役立てることを企画した。

〔方法と対象〕

- 1) 1 mV. = 1 cm. の標準感度で Mingograf 62 を用いて心電図を記録し、更に筋電図除去フィルターの効果を検討した。このフィルターは高い周波数を約30 Hz に制限する。
- 2) 心電図第II誘導の位置に表面電極を貼付し、これをモジュール式筋電計MS 6、積分モジュール16に連結し心電図の TP segment におけるリセットモード出力波形を測定し、更に周波数分析モジュールFA 6を使用してヒマトグラムを描かせた。なお、積分モジュールのオートリセットモード時定数は 50 resets / sec. / div. であり、増幅モジュールの低域時定数は 10s. 高域時定数は 5 μ s. である。又周波数分析モジュールの周波数レンジは 150~1500 Hz である。
- 3) 平均加算モジュール DAV 6 を使用して 2 回、4 回、8 回、16回、32回、64回と 6 段階の加算を行い、混入筋電図が丁度相殺される加算数を調べた。

対象は 2 名の Werdnig - Hoffmann 病患者及び 5 名の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者であった。

〔結 果〕

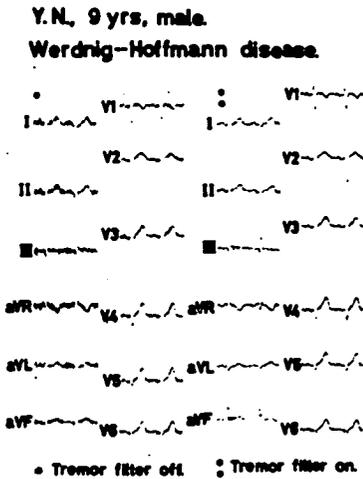
図 1 は Werdnig - Hoffmann 病の症例であり、どの誘導にも細かい棘が認められるが、肢誘導のそれは胸壁誘導のそれよりも振幅は高い傾向がある。筋電図除去フィルターによりその混入筋電図は著明に減少するがなお残存する。同じ症例の心電図を紙送り速度 100mm. / sec. で記録すると、図 2 に示す如く、その混入筋電図は高い振幅のものと低い振幅のものから成り立っていることが分かる。心電図 Tp segment の混入筋電図積分値の割合は図 3 に示す如

く平均 0.22 mV. sec. であり、150 ~ 1500 Hz の周波数レンジ内では 185 Hz 或は 150 Hz にピークを持ち、且つ 527 Hz 附近にも明らかに出力のあるヒストグラムを認める。更に平均加算モジュールを使用して、その混入筋電図を相殺してみると、32回加算できれいな波形を取り出すことが出来た。

他の 1 例の Werdnig-Hoffmann 病の症例でも TP segment の混入筋電図積分値の割合が平均 0.13 mV. sec. とやや低い以外は、上の症例と殆ど同様の所見を認めた。

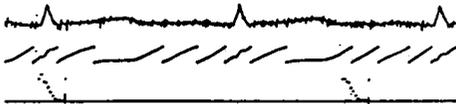
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 5 例の内、1 例に筋電図の混入を認めたがその振幅は低く、筋電図フィルターにより消失し、TP segment の混入筋電図は平均 0.04 mV. sec. であり、150 ~ 1500 Hz の周波数レンジ内では 150 Hz にピークを持ち 428 Hz では殆ど出力を認めず、8 回加算で、きれいな波形を取り出すことが出来た。図 4. は混入筋電図を認めなかった Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の症例であり、心電図 TP segment の積分値の割合は 0 であり、周波数分析モジュールにも殆ど出力がなかった。

(図 1.)

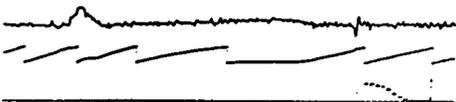


(図 3.)

Y.N., 9 yrs, male. Werdnig-Hoffmann disease.
Paper speed 200 mm/sec.

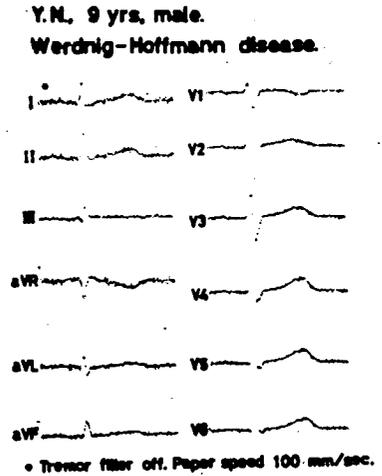


Paper speed 500 mm/sec.



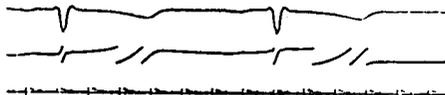
Top tracing: Lead II of E.C.G.
Middle tracing: Integrated E.M.G.: 50 resets/sec./div.
Bottom tracing: Frequency analysis; each bar of histogram represents frequencies from 150 to 1500 Hz.

(図 2.)



(図 4.)

Y.M., 11 yrs, male. P.M.D., Duchenne type.
Paper speed 200 mm/sec.



Paper speed 500 mm/sec.



Top tracing: Lead II of E.C.G.
Middle tracing: Integrated E.M.G.: 50 resets/sec./div.
Bottom tracing: Frequency analysis; each bar of histogram represents frequencies from 150 to 1500 Hz.

〔考 察〕

我々は心電図への筋電図混入の原因について次のことを想定している。① fasciculation potential によるもの。②関節拘縮により安静仰臥時の四肢の静止に不安定を生じ筋活動を起すもの。これは殊に膝関節の拘縮があって足の安定が悪い場合に多く見られるようである。更に筋緊張低下があると四肢静止の不安定さは助長されて筋活動も増加する。又運動単位活動電位が大きい時は混入筋電図は著明になる。

Werdnig - Hoffmann 病にみられる筋電図混入は前者及び後者に基づくものであり、進行性筋ジストロフィー症に見られるものは後者に基づくものではないかと考えられ、更に今後の検討が必要である。

後者に基づくものは、枕、タオル等を関節の下に入れてやること、肢位を直してやること、身体のを抜かせること等により軽減或は消失することがある。

昭和52年5月に開かれた厚生省運動ニューロン疾患調査研究班会議に於て、1)中島等は神経原性筋萎縮症の心電図に筋電図の混入が見られることを指摘し、その成因として fasciculation や giant spike に由来するとの見解を示している。

〔結 語〕

心電図への筋電図混入所見の差異により各種筋症を鑑別することを企図し、筋電図除去フィルター、積分モジュール、周波数分析モジュール、平均加算モジュールを利用して2名の Werdnig - Hoffmann 病と5名の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の混入筋電図所見の対比検討が行われた。

混入筋電図の成因については2つの想定が行われたが、今後更に掘り下げて検討する必要がある。

〔文 献〕

- (1) 中島洋明、今隈 満、有馬寛雄、納 光弘、井形昭弘：神経原性筋萎縮症の心電図による簡易鑑別法。厚生省特定疾患運動ニューロン疾患調査研究班昭和51年度研究報告書。P34～35。昭和52年5月。

腦 神 經 障 害

筋ジ症の脳神経学的研究

国立療養所兵庫中央病院

新 光 毅 雨 森 良 幸
幸 地 芳 朗 高 尾 尚

〔研究の目的〕

進行性筋ジストロフィー（以下PMDと略す）患児の中枢神経病変については、脳波所見、CT所見等が多く報告されている。また低IQ患児の問題、行動異常、性格異常等の出現の頻度が高いというような報告も数多くなされてきた。たとえば脳波上、異常所見は50～60%に出現するとされ、またCTにおいても、脳の萎縮、脳室の拡大等の異常が50%以上に発見されると言われている。

我々の施設においては、29名の未成年のPMD患児（デュシャン型）を収容しているが、中枢神経系の機能的および器質的变化を調べるため、次に述べる方法にて多角的に検討を加えていき、中枢神経系病変が存在するのか否か、あるいは存在するとすれば何に起因するかを考察していきたい。

〔方 法〕

対象は当施設入院中のPMD（デュシャン型）患者（児）のうち、未成年者30名で、全例に次の諸検査をおこない、あわせて経時的に追跡していきたい。

- I 機能的側面
 - Ⓐ EEG
 - Ⓑ 誘発電位
 - Ⓒ 定常電位
- II 器質的側面
 - CT
- III 心理的側面
 - Ⓐ 心理テスト（性格テスト、投影法）
 - Ⓑ 知能テスト

なお、今回は上記のうち脳波所見について報告する。対象は前記患児のうち19名（10才から16才）で、そのおのおのについて、安静覚醒時脳波、抑制期脳波、過呼吸刺激、光刺激、左右差、異常波出現の有無等を検討した。なお、得られた所見を分析するために、下記の分類をおこなう。

I 安静覚醒時

- Ⓐ 基礎律動が10Hz前後、振幅が50～150 μ V の規測性のある α 波が後頭部優位に出現するもの。
- Ⓑ ①と同様であるが、振幅が50 μ V 以下のもの。

㉔ 上記㉑と同様であるが、いわゆるトライアングルを認めるもの。

㉕ 不規則で徐波成分を比較的多く含むもの。

II 過呼吸刺激

㉑ 前頭葉中心に6 Hzの両側性徐波の群波を認めるもの。

㉒ 3～6 Hzの汎性徐波の群波を認めるもの。

㉔ 著明な徐波化を示すもの。

IV 光 刺 激

㉑ 9～10 Hzでのみ同期するもの。

㉒ 広い範囲で(3～12 Hz)で同期するもの。

V 異常波の出現するもの

〔結果および考察〕

I 覚醒時脳波については㉑12例(63%) ㉒1例(5%) ㉔5例(26%) ㉕1例(5%)であった。II 抑制制限期脳波については㉑3例(16%) ㉒5例(26%) ㉔11例(58%)であった。III 過呼吸刺激については㉑2例(11%) ㉒2例 ㉔2例であった。我々は、I、II、IIIの項目については、総て正常範囲内であると考えている。IV 光刺激については、広い範囲で同期する㉒を6例(32%)に認めた。V 異常波出現の頻度は、わずかに1例境界例を認めるにすぎなかった。安静覚醒時において10 Hzの波が、少し乱れる時に、汎性の多相性の1～2秒持続する速波徐波コンプレックスが出現している。当症例はモノローグ、白昼夢、悪夢、幻聴等の問題行動が目立つ患児である。同様の観点により、I ㉔、㉑II、IIIの㉑、㉒等と性格、行動、知能等との関連を見ていくと共に、CT所見と対照していきたい。

〔ま と め〕

今回の研究計画の目的、方法を述べ、同時にその経過の第一歩として、脳波所見の検討および考察を述べた。

Duchenne 型DMPにおける中枢神経病変

東京大学医学部病理 村上俊一
国療下志津病院 飯田政雄

〔 序 〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者は、時に知能指数の低下を示すことはよく知られているが²⁾、その剖検脳の検索報告は少ない。今回我々は、16例の剖検脳について、臨床データと病理所見との対比検討を行った結果、知能と剖検脳の病理所見とは必ずしも対応しなかったがいくつかの興味ある所見が得られたので、ここに報告する。

〔研究材料および研究方法〕

対象とした症例は、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（Duchenne 型DMPと略記する）16例で、全例、国立療養所下志津病院の剖検例である。剖検は患者の死後22時間以内に行われ、脳は10%ホルマリン内に1週ないし3週間固定した後、肉眼的観察と組織学的検索用ブロックの切出しを行った。前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核、視床、海馬、小脳中脳、橋および延髄から、少なくとも各1個以上の小切片用ブロックを切出し、また前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉および小脳については、別に大切片用ブロックを切出した。パラフィン切片用ブロックを切出した。パラフィン切片作製の後、HE、KB、Holzer、Bodian および Holmes などの染色を行った。

〔 結 果 〕

剖検時年齢は、14才より23才迄であり、その平均値は、 18.6 ± 0.7 才であった。（Table 1）両親の血族結婚例は2例で、出生時の仮死状態は1例に認められた。母親の妊娠経過については、詳細は不明だった。脳神経領域の神経学的所見として、構音障害が1例に認められた。知能検査値（IQ）は、その幅は117から32までであり、70未満が5例、70以上が9例、不明が2例であった。脳波は、2例が明らかな異常を示し、3例が境界領域病変を示した。なお、臨床経過では、死戦期には、多数の症例で呼吸困難が認められた。

剖検時、脳は多くの例で著明な腫脹を示したが、その他には肉眼的な異常所見を示さなかった（Table 2）。脳重量の平均値は 1430 ± 40 g（ $n=16$ ）であり、 $IQ < 70$ の症例では、 1558 ± 83 g（ $n=5$ ）、 $IQ \geq 70$ の症例では 1382 ± 42 g（ $n=9$ ）であり、2群の平均値の間に統計的な有意差は認められなかった（ $P > 0.05$ ）（Table 2）。

組織学的には、大脳では、前頭葉、頭頂葉、側頭葉または後頭葉内に、皮質分子層内有髓線維（いわゆる切線線維）が比較的高頻度に認められた（Table 2.および3）。この病変は、大脳全体としては、 $IQ < 70$ のもので5例中3例、 $IQ \geq 70$ のもので9例中2例に認められ、

IQの低い例に頻度は高かった。大脳白質内の異所性神経細胞群は、前頭葉または側頭葉に認められたが、その頻度は低かった (Table 2.)。その内訳は、IQ<70のもので5例中1例、IQ≥70のもので9例中1例であった。海馬の神経細胞の脱落および後頭葉白質内の小壊死巣 (Table 3.)は、死戦期の呼吸困難と密接な関係があるのではないかと考えられた。

小脳では、1例に局所性の皮質内神経細胞の著明な脱落とグリオーゼが認められた (Table 3.)。臨床的には、出生時に著変はなく、一方IQは35で低かった。

脳幹では、延髄オリブ核の著明なグリオーゼが8例に認められたが、下オリブ核の大きさは、Pseudohypertrophy と言える程、大きくはなかった (写真1.および Table 3.)。その内訳はIQ<70のもので5例中2例、IQ≥70のもので8例中6例であった。このグリオーゼを呈した8例の小脳皮質、歯状核、橋中心被蓋路および赤核には、著変は認められなかった。その他に下オリブ核の lamella の変形が2例 (IQ<70 1例、IQ≥70 1例) に認められた (Table 3.)

Table 1

Clinical Data in 16 Autopsy Cases of Duchenne DMP

Age 18.6 ± 0.7 years of age*

History

Consanguinity
between parents 2 / 14 cases

Asphyxia
at birth 1 / 14 cases

Neurological findings in
cranial nerve region

Dysphonia 1 / 14 cases

IQ (WISC) 76.4 ± 7.4 (14 cases)*

EEG

Abnormal 2 / 14 cases

Border line 3 / 14 cases

*mean ± standard error

Table 3

Pathological Findings in 16 Autopsy Cases of
Duchenne DMP (II)

Hippocampus

Marked loss of nerve cells
in the sommer's sector 1 / 16 cases

Occipital area

Myelinated fibres running
parallel to the surface
in the molecular layer 1 / 16 cases

Gliosis in the white matter 2 / 16 cases

Small necrotic lesion
in the white matter 2 / 16 cases

Cerebellum

Small boundary zone lesion
in the cortex 1 / 16 cases

Mid-brain

Unremarkable red nucleus 9 / 9 cases

Pons

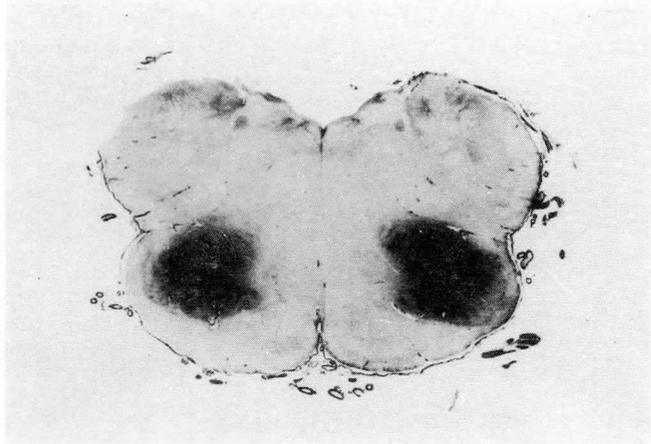
Unremarkable central
tegmental tract 15 / 15 cases

Medulla oblongata

Gliosis in the inferior
olivary nucleus 8 / 13 cases

Malformed inferior
olivary nucleus 2 / 13 cases

写真1. 延髄、下オリーブ核の著明なグリオオーゼ。
Holzer 染色。



〔考 察〕

Dubowitz は Duchenne 型筋ジストロフィー患者の知能程度について詳細な検討を行い、知能障害が、時には筋ジストロフィーによる運動障害発現以前にも認められることを報告した²⁾。患者の知能障害の内容は様ではなく、また患者のあるものは知能は正常であり、このばらつきの理由は不明であった²⁾。

Rosman らは筋ジストロフィー症12剖検例の病理組織学的検索を、知能障害を呈した6例と示さなかった6例の2群にわけて行った⁷⁾。前者の群では、大脳の肉眼的な異常所見が3例 Pachygyria が4例、および組織学的に異所性の神経細胞群が全6例に認められた。後者の群では、組織学的に異所性の神経細胞群を1例に認めるのみであり、2つの群の間で病理組織学的に明らかな相違が認められると報告した⁷⁾。

その後、Dubowitz は21例の Duchenne 型DMP剖検脳の神経病理学的検索を行い、6例に脳内の散在性のグリオオーゼ、神経細胞の低酸素性変化などを認めた他は、著変を認めなかったと報告した³⁾。特に肉眼的な pachygyria および組織学的な白質内異所性神経細胞群は、全例に認められず、Rosman らの報告に疑問を投げかけた³⁾。

さて、今回我々の検索した剖検脳には、皮質分子層内に異所性有髄線維がしばしば認められ特にIQ<70の知能低下を示す症例に頻度が高かった。本病変は、小多回脳などに、しばしば見出され⁸⁾、知能障害を伴うことが少なからずある⁶⁾。本病変が Duchenne 型DMP患者の知能低下と関係があるかどうかは、更に検討を要するであろう。一方、脳白質内異所神経細胞群が少数例に認められたが、小さなものは日常の検査でしばしばみられるものであり⁴⁾、特別の意味付けはできないかもしれない。

小脳皮質の限局性神経細胞脱落の原因の一つとして、周産期障害が考えられるが⁸⁾、小脳病変を示した我々の症例では、臨床的に出生時障害は指摘されなかった。我々の症例では、一種の奇形の可能性も否定できない。

我々の症例で最も際立った変化は、延髄下オリーブ核のグリオオーゼであった。このような所

見は、Dubowitz も指摘しているが³⁾、彼が全21例について延髄を系統的に調べたかどうかは疑問である。延髄下オリブ核は、小脳皮質および歯状核と線維結合を有し、一方橋の中心被蓋路を経て中脳赤核とも線維結合を有しており、これらとの関連病変として、延髄下オリブ核は病理組織学的変化を示すと言われている⁵⁾。しかるに我々の症例では、上記の関連領域には著変は認められず、下オリブ核のグリオーゼのみが目立った。下オリブ核の大きさは、特に増大してはならず、また神経細胞にも神経原線維変化は認められなかった。この病変の意義は、今後十分に検討されなければならないだろう。

〔結 語〕

1. 今回、我々は Duchenne 型 DMP の16剖検例の脳を病理学的に検索した。臨床的には、生前、IQの低下を示したものが少なく、一方脳波異常も少数の症例に認められた。
2. 剖検脳には、肉眼的には著明な腫脹が認められたが、明らかな奇形は認められなかった。
3. 組織学的には、大脳では、皮質分子層内の異所性有髓線維が、知能低下を示した症例に、比較的高頻度に認められた。本病変と Duchenne 型 DMP 患者の知能低下との関連性については、更に十分な検討が必要であろう。
4. 延髄下オリブ核の著明なグリオーゼが多数例に認められたが、小脳、橋および中脳には関連病変は見出し得なかった。
5. Duchenne 型 DMP 患者における重篤な骨格筋病変に比べて、脳病変の程度は非常に軽くこれらの脳病変が筋ジストロフィー症と本質的に関係があるかどうかは、今後、更に検討するべき課題として残された。

〔参 考 文 献〕

1. Crosby, E. C., Humphrey, T. and Lauer, E. W. : Correlative Anatomy of the Nervous System. Macmillan, New York, 1962.
2. Dubowitz, V. : Intellectual impairment in muscular dystrophy. Arch. Dis. Child., 40 : 296 - 301, 1965.
3. Dubowitz, V. and Crome, L. : The central nervous system in Duchenne muscular dystrophy. Brain, 92 : 805 - 808, 1969.
4. 平野朝雄：神経病理を学ぶ人のために、医業書院、東京、1976.
5. Horoupian, D. S. and Wisniewski, H. : Neurofilamentous hyperplasia in inferior olivary hypertrophy. J. Neuropath. exp. Neurol., 30 : 571 - 582, 1971.
6. 室伏君士：奇形、精神薄弱、脳性麻痺、神経病理アトラス、神経病理学会編、医学書院、1967, PP 195 - 214.
7. Rosman, N. P. and Kakulas, B. A. : Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study. Brain, 89 : 769 - 787, 1966.
8. Urich, H. : Malformation of the nervous system, perinatal damage and related

conditions in early life. In "Greenfield's Neuropathology, 3rd Edn. (Eds. Blackwood, W. and Corsellis, J. A. N.)", Edward Arnold, London, 1976, PP 361 - 469.

女性筋ジストロフィー症のCT所見

国立新潟療養所

江川 三二 文田 明仙
高沢 直之

〔はじめに〕

若年女性筋ジストロフィー症の診断基準として、Penn らは6項目を挙げているが、実際の診療にあたっては、正確な診断が困難な場合が多く、特に非定型例においては、種々の鑑別診断が問題となる。Penn らの6項目に基づいた場合、臨床的には同一範疇に属しながらも、CT所見からは明らかに異なる所見を呈した4例を報告し、若年女性筋ジストロフィー症の鑑別診断において、CTが重要な手段である事を提唱する。

〔症 例〕

Penn らの診断基準に基づいて、表1.に示す如く、症例はいずれも3~5才で発症、腰帯筋より初まり、進行は急速で、歩行は思春期以前に不能となり(症例3は11才でかろうじて歩行可)、仮性肥大を認め、顔面筋の罹患は認めない。さらにこれらの4例は、表2.に示す如く、家族歴及び血族結婚を認めず、floppy infant ではなく、3~8カ月で首がすわり、歩行は1~3才で始まっている。CPKは高値を示し、筋電図、筋生検からも dystrophy の所見を呈し、3例に知能低下を認めた(症例3のIQは未測定だが、11才で4+4の暗算不能)。染色体に異常はなかった。以上より、細かな差異はあるが、概ね、類似した経過をとっている事が伺える。症例1.の6才時の全身像を図1.に提示した。

〔方法と結果〕

上記4例にCTを施行した。

症例1.では著明な皮質の萎縮、脳室拡大、porencephaly と思われる periventricular cavitation を認めた(図2.)。症例2.のCTでは、皮質の萎縮、ごく軽度の脳室拡大が認められ

た。症例3、4ではCT所見は正常であった(表3.)

表1.

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年 令	12 才	12 才	11 才	5 才
初 発 年 令	3 才	3 才	5 才	3 才
初 発 部 位	腰 帯	腰 帯	腰 帯	腰 帯
進 行	急 速	急 速	急 速	急 速
歩 行 不 能 年 令	7 才	8 才		
仮 性 肥 大	+	+	+	+
顔 面 筋 の り 患	-	-	-	-

表2.

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
家族歴及び血族結婚	-	-	-	-
乳児期 floppy	-	-	-	-
頸 定	5 M	8 M	3 M	3 M
歩 行 開 始	3 才	2 才	2 才	1 才
C P K	1258	1300	6200	365
筋電図	筋原性	筋原性	筋原性	筋原性
筋生検	dystrophy	dystrophy	dystrophy	dystrophy
I Q	41	49	4 + 4 不能	85
染色体	46 X X	46 X X	46 X X	46 X X

表3.

	case 1	case 2	case 3	case 4
Ventricular dilatation	+	±	-	-
Atrophy of the cortex	+	+	-	-
Periventricular cavitation	+	-	-	-

図1. 症例1の全身像（6才時）

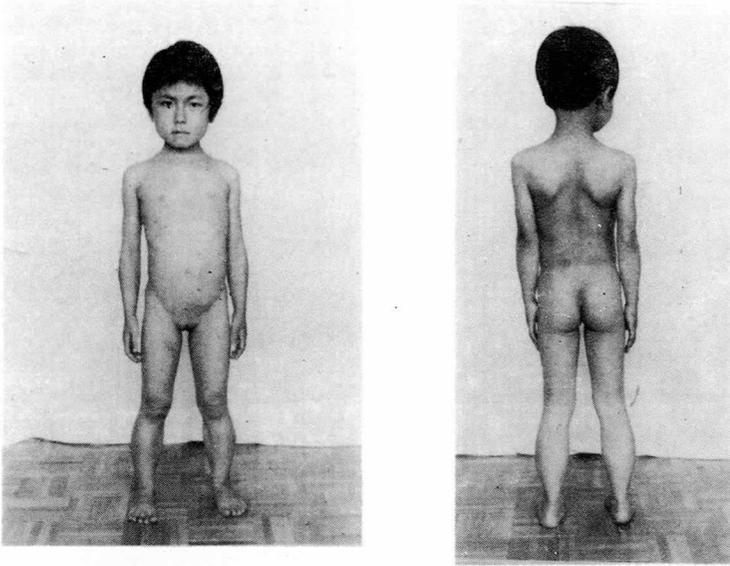
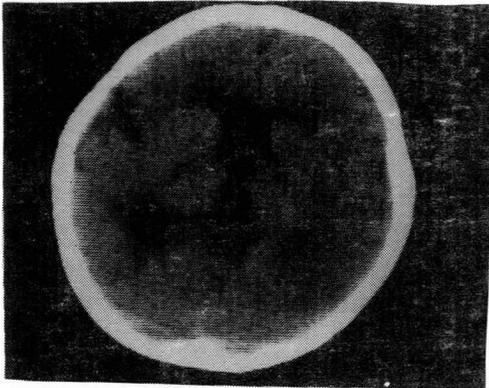


図2. 症例1のCT像



〔考 按〕

若年発症の筋ジストロフィー症の女性例は、性染色体劣性遺伝及び常染色体劣性遺伝により発症する可能性が考えられている。

性染色体劣性遺伝の家系における女性例は、男児例に類似した臨床像をとるまれな報告があるが、ほとんどは発症しても不完全な発症であり、男児例に比べて非常に軽微であるといわれている。

常染色体劣性遺伝による例は、Walton により childhood muscular dystrophy with autosomal recessive inheritance 以下 (CMD with autosomal recessive inheritance) として位置づけられているが、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (以下 Duchenne 型 PMD) の男児例に比べて、発症が比較的遅い、血清CPKは中等度上昇、経過が比較的緩慢で思

春期以後も歩行可能例があるなどの特徴が挙げられており、臨床像に variation が多い事も知られている。Penn らは、若年女性の筋ジストロフィー症として報告された104例を検討し6項目から成る診断基準を設定し、それらを満足する例は19例にすぎないと指摘した。我々はこの6項目をほぼ満足すると思われる4例を選び出した。これらは類似の臨床像を呈していると思われたにもかかわらず、CT所見は均一ではなく、明らかに異なっていた。

症例1に認められた porencephaly、皮質の萎縮、脳室拡大が福山型先天性筋ジストロフィー症（以下福山型CMD）にみられるCT所見である事は、既に報告した。従って症例1の診断は、福山型CMDである可能性が高い。CTの結果を考え合わせて臨床像を検討すると、症例1は福山型CMDとしては、知能障害が比較的軽い、歩行が可能、顔面筋の罹患がない、早期に関節拘縮を認めないなど、かなり非定型的である。しかし、良性の経過をとる福山型CMDの女兒が瀬川により報告されており、歩行が可能であり、関節の拘縮が著明でなく、CMD with autosomal recessive inheritance との鑑別が問題であると指摘している。早期に出現する顔面筋の罹患については、全例にはみられず、福山の原著では56%に認められるのみである。従って症例1は福山型CMDの亜型と考え得るが、このような非定型的例では臨床像のみでは診断が難しく、CT所見が鑑別に有用と思われる。

症例2、3、4におけるCT所見については、未だ若年女性の筋ジストロフィー症のCT所見に関する報告はなく、又、我々の報告例は少数なため、明確な結論は導びけないが、さらに多くの症例を検討する必要があると思われる。

〔ま と め〕

- 1) 若年女性の筋ジストロフィー症に類似した臨床像を示すが、CT所見が異なる4例を報告する。
- 2) 非定型的な若年女性の筋ジストロフィー症の鑑別診断に、CTが重要である。

血液・血球異常

筋ジストロフィー症における血中フィブリノーゲンの代謝

国立療養所南九州病院

乗松 克政 中島 洋明

鹿児島大学第三内科

今隈 満 丸山 征郎

〔目 的〕

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症における線容機能の亢進は、すでに1971年Menonら、1973年Bermanらによって指適されているが、昨年度、山田班会議で報告した如く、我々が行なった凝血学的検査では、さらにフィブリノーゲンも低値の傾向を示す。今回は凝血学的検査に加え、Gel - chromatography でフィブリノーゲンの分子量について検討し、フィブリノーゲンの代謝について考察した。

〔方法および検査項目〕

- 1) 凝固、線容系の検査プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、プラスミン活性 (Euglobulin lysis time 法) plasminogen 量 (カゼイン融解法) F. D. P (Latex 凝集法)、fibrinogen 量 (トロンビン時間法)、刈因子活性 (因子欠乏血漿を用いての補正試験)
- 2) 凝固、線容系に関する protease inhibitor (α_1 、AT、 α_2 M、AT III) の量 (S. R. I. D法)
- 3) フィブリノーゲンを Biogel A-15 m カラムでゲル濾過し、S. C. T法でフィブリノーゲン量を測定した。対象患者は、Duchenne 型12例、Limb - Girdle 型2例、K - W 6例、ALS 3例である。

〔結果および考察〕

- ① PT、PTT、plasminogen 量は全例正常値を示した。
- ② fibrinogen 量は Duchenne 型では、12例中5例は明らかに低値を示し、他の5例も 200 mg / dl以下であり、全体に低値の傾向を示した。
- ③ FDP量は Duchenne 型で12例中11例が30 μ g / ml以上と高値を示した。
- ④ Euglobulin lysis time は Duchenne 型の施行例9例の全例が短縮しており、plasmin 活性の亢進を示した。(図1)
- ⑤ protease inhibitor は α_1 anti - trypsin α_2 Macro globulin anti - thrombin - IIIのいずれも健常人との間に差は認められなかった。(図2)
fibrinogen 量、FDP量、ELT異常は Duchenne 型以外の症例では認められなかった。

- ⑥ 第XII因子活性の測定は Duchenne 型6例に施行、正常 $100 \pm 20\%$ に対し、3例が50%、52%、56%と低値を示し、他の2例も低値の傾向を示した。(図3)
- ⑦ fibrinogen のゲル3過では、fibrinogen は健常人では、elution number 23で初めて溶出されるのに対して、Duchenne 型では、6例中4例でelution number 15もしくは16と、かなり早期に溶出され、巨大分子量フィブリノーゲンの存在が示唆された。(図4)

図1

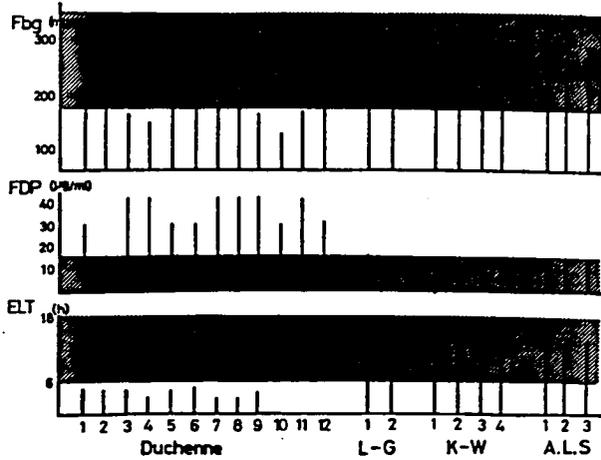
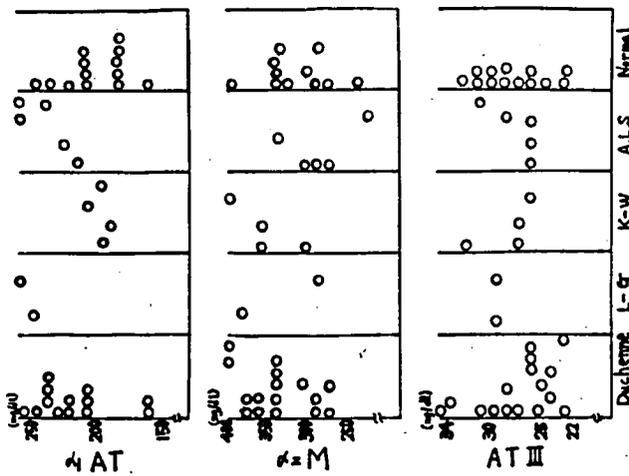


図2



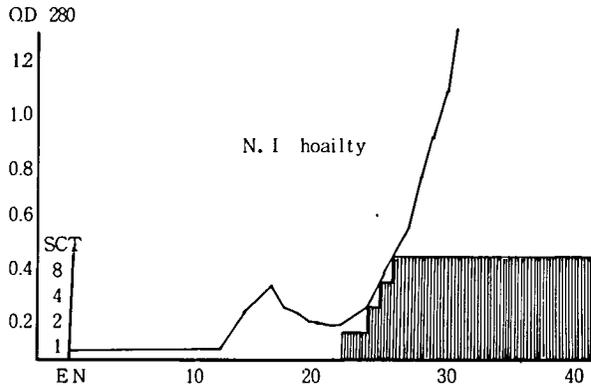
☒ 3

Hageman factor activity by using deficiency plasma

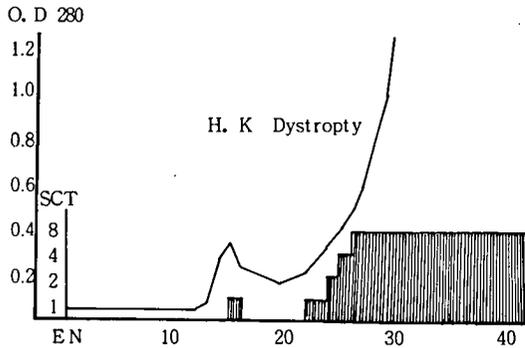
patient	activity
1 HN	90
2 TH	64
3 HS	60
4 YO	50
5 HK	56
6 HK	52

☒ 4

Gel filtration profile of Fbg through
Biogel - A 15m column chromatography



Gel filtration profile of Fbg through
Biogel - A 15m column chromatography



以上を要約すると、Duchenne 型ジストロフィー症の多くの症例に、FDPの上昇、plasmin 活性の亢進、fibrinogen の低下、Ⅻ因子活性の低下があり、又、ゲルろ過にて早期に溶出される巨大分子量のフィブリノーゲン即ち、High Molecular Weight Fibrinogen (NMWFBg) が認められた。

HMWFBg の増加は凝固亢進状態を示すと云われており、血栓症やD. I. Cによく認められるが、今回対象とした Duchenne 型ジストロフィー症患者には臨床的に血栓や出血傾向は認められず、又血小板数、フィブリノーゲン量、FDP量より算定される判定基準によるとD. I. Cも不定される。しかしながらHMWFBg のみならず、高FDP血症、低フィブリノーゲン血症の存在する事から、フィブリノーゲンのcatabolismの亢進状態にあるという事には異論はないと考えられる。又plasmin 活性の亢進もフィブリノーゲンのcatabolism に伴うものと考えられる。さて、凝固が第Ⅻ因子の活性化にひきつづきⅪ→Ⅹ→Ⅷ→Ⅹ→と、各凝固因子の活性化の経路を経て、もたらされる事は衆知の事であるが、Berman らはすでに、高FDP血症を呈するDuchenne 型ジストロフィー症患者の、V、Ⅷ、Ⅹ、Ⅻ因子の活性を調べ正常である事を報告しており、我々の測定でも、Ⅻ因子は、逆に活性の低下が認められた。この事は、Duchenne 型ジストロフィー症におけるフィブリノーゲンのcatabolismの亢進はⅫ因子をはじめとする各凝固因子の関与を受けていない可能性を示唆するものでありトロンビン以外に、フィブリノーゲンのcatabolism を直接ひきおこす物質の存在を推定させる。この事は又、 α_1 AT α_2 M ATⅢ等の凝固線容系におけるprotease inhibitor の低下のない事によっても推定される。Berman らは線容機能の亢進を、障害された筋肉から血中に漏出したplasminogen activator によると推論しているが、同様な機序により、フィブリノーゲンの異化を直接引きおこす、Enzymeの血中への漏出があると考えれば、説明が容易であり、近年の、ジストロフィー症の筋肉内にserine protease 活性が高いという知見や、Plasmin やthrombin も又serine 型protease である点を考慮すると、その可能性は否定できないと思われる。以上 Duchenne 型筋ジストロフィー症に於て、フィブリノーゲンのcatabolism の亢進が存在する事と、そのメカニズムとして、障害された筋組織から血中に漏出したprotease の関与が推定される事を報告した。

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

国立療養所刀根山病院 谷 淳 吉
大阪大学薬学部

岩 田 平太郎 馬 場 明 道
山 上 悟

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー症におけるアミノ酸尿の発現は古く、1950年代からみとめられている。尿中排泄の増加のみられるアミノ酸としては、病型あるいは重症度で異なっているが、一般に、タウリンとグリシンの排泄増加をみとめている例が多い。¹⁾、²⁾最近、吉野と茂在は Duchenne 型進行性筋ジストロフィーにおいては、尿中へのタウリンの排泄の増加のみならずこれに対応した骨格筋内タウリンの減少を認めたと報告している。³⁾タウリンは生体内のその75%が筋肉中に存在していることが知られているが、タンパク質の異化によりタウリンは生成しないことを考えると、上述の結果は、骨格筋におけるタウリンの貯蔵機構の異常に求められると思われる。

そこで、我々は、進行性筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の異常を明確にする目的でまず、患者血清中のタウリン値の検討を行なった。

〔方 法〕

検索対象は国立療養所刀根山病院入院中の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者（年令9～14才）、対象としては、年令による血清中のタウリン量の変動が報告されていないことから、健康な成人男子（年令20～25才）を選んだ。血液中タウリンは、摂食により変化することから、採血は、朝食を摂うせず、午前中に行なった。血清中タウリンの測定は、すでに報告している高圧ろ紙電気泳動法を用い行なった。

〔結果と考察〕

結果を表1に示した。表にみられるように正常人の血清タウリン値は、 $0.03 \pm 0.01 \mu\text{mole} / \text{ml}$ であるのに対し、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー患者のそれは、 0.23 ± 0.01 と異常に高い値を示した。図1には、正常人にタウリン1gを経口に負荷した時の血清中タウリン濃度の経時的变化を示してある。血清中タウリンは、負荷後一過性に上昇し、投与後1時間で約、 $0.22 \mu\text{mole} / \text{ml}$ と10倍もの増加を示すが、投与後4時間では、正常値に回復するのが認められた。このように、血清中タウリンは、負荷後一過性に上昇を示すが、その後速かに回復すること、又、表1に示したデータは、回復すること、又、表1に示したデータは、全て、約12時間の絶食後の値であることを考慮すると、Duchenne 型進行性筋ジストロフィーにおいて、血

清中のタウリンが異常に高値を示していることが結論される。一方、対照として、今回は、成人男子の血清を用いたが、タウリン含量の年齢による変化は、脳などの臓器ではみとめられているものの、ヒトの場合血清でのそれは、明確ではなく、又、筋ジストロフィーの場合での血清タウリンの値が、ヒトに、1 g を負荷した後の値に相当する高値であることを考えると、やはり、Duchenne 型筋ジストロフィーで血清中タウリンが増加していることが考えられる。

表 1

Table 1. Serum taurine level in the patient with muscular dystrophy (Duchenne)

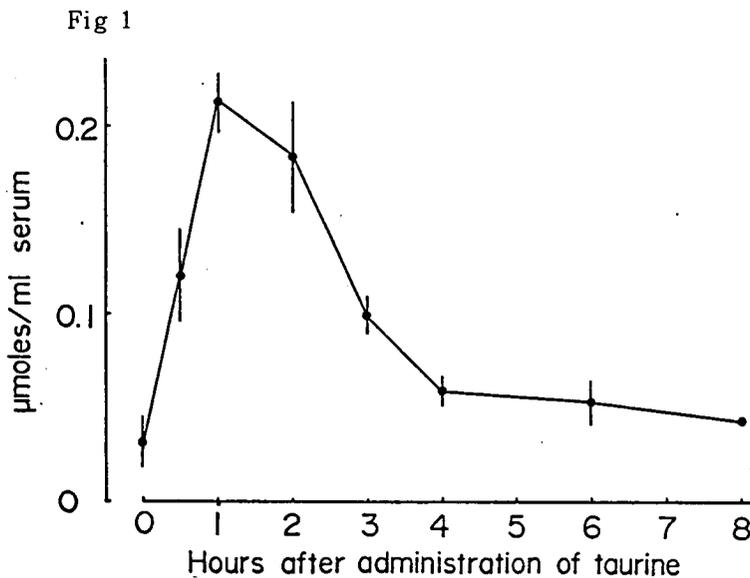
	(N)	CK	Serum taurine (μ mole / ml)
Healthy a)	(6)	—	0.03 \pm 0.01
Patient b)	(10)	312 \pm 64	0.23 \pm 0.01

a) Healthy subject ; age, 20-25 years

b) Patient ; age, 9-14 years

Sample was collected in the morning from the subjects without a breakfast.

図 1



文 献

- 1) 中尾喜久、寺尾寿夫、茂在敏司、臨床薬理 5, 145 (1965)
- 2) 吉野佳一、茂在敏司、臨床神経 12、197 (1972)
- 3) 吉野佳一、茂在敏司、臨床神経 13 759 (1973)
- 4) H. Iwata, T. Matsuda, S. Yamagami, Y. Hirata, & A. Baba, Biochem. Pharmac., 27, 1955 (1978)

筋ジストロフィー症赤血球膜の研究

国立赤坂療養所

藤井舜輔 小林卓郎

九州工大、保健管理センター

馬渡志郎

九州大学、健康科学センター

伊規須英輝

〔目 的〕

筋ジストロフィー症は未だその本態は不明であるが、その原因として最近、細膜膜の異常が指摘されている。1967年 Brotonら¹⁾が赤血球膜ATPaseにおけるOuabainの反応が筋ジストロフィー症において異常があるという報告をして以来、赤血球膜の異常に注目が集められてきている。膜酵素としてはその他にadenylate cyclase, protein kinaseの異常が報告されその他、赤血球の形能異常、micro-viscosity, deformabilityなどの異常が報告されている。我々は今まで赤血球膜構成成分として大部分を占めるリン脂質の検索を行ったが、異常が見出せるリン脂質を報告してきた。²⁾

最近、膜のfreeze fracture法にて脂質と蛋白の複合物とされているparticleの減少が報告されています。さらにgalactoseなどの糖と特異的に結合するlectinの結合にも異常が報告され、今回は糖蛋白を検索した。まず第一には糖、シアル酸の組成を検索し膜糖蛋白で構成されるacetylcholinesteraseを測定した。

〔対象および方法〕

対象は Duchenne 型筋ジストロフィー症 8 名および control としては日時に採血した age-matched 脳性小児麻痺 8 名より、約 10ml 採血し、1.0mM tris buffer (pH 7.4) にて溶血後赤血球膜と作製した。Sial 酸は 0.1 N 硫酸にて 80℃、1 時間加水分解を行ったのち、Warren の thiobarbituric acid 法で測定した。Hexose は anthrone 法で行い、Lowry 法で測定した蛋白を基礎に計算した。Acetylcholinesterase は Ellman らの方法で行い、基質は acetylthiocholine を用い DTNB の発色を分光光度計で測定した。

〔結果〕

表 1 のごとく sial 酸、Hexose の値はジストロフィー症群とコントロール群に有意の差はない。acetylcholinesterase は表 2 のごとくで、両者に全く差がなかった。

Table 1 Glycosides in erythrocyte membrane

	DMP (n=8)	Control (n=9)
$\frac{\text{Sialic acid (ug)}}{\text{Protein (ug)}}$	28.8 ± 1.9	27.5 ± 2.7
$\frac{\text{Hexose (ug)}}{\text{Protein (ug)}}$	104.1 ± 8.6	98.7 ± 6.4
$\frac{\text{Hexose}}{\text{Sialic acid}}$	3.64 ± 0.45	3.60 ± 0.26

Table 2 Acetylcholinesterase of erythrocyte membrane

DMP	Controls
0.195	0.213
0.204	0.217
0.199	0.180
0.188	0.200
0.215	0.220
0.200 ± 0.010	0.206 ± 0.016
nmol / mg protein/min	

〔考察および結果〕

今回は糖蛋白を抽出せず、全体の量を比較し、差がなかった。また、acetylcholinesterase も差がなく、Duchenne 型筋ジストロフィー症の赤血球膜の異常は見出しえなかった。今後は赤血球膜より糖蛋白を純粹な形で抽出し、糖の組成と検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Brown, H. D. et al (1967) Science 157, 1577.
- 2) Kobayshi, T. et al (1978). Clin. Chim. Acta 85, 259.

筋ジストロフィー症の赤血球膜表面の観察

国立療養所宇多野病院

西 谷 裕

京都大学医学部小児科

吉 岡 三恵子

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー症の成因として、全身の膜の異常は現在最も注目されている所である。この膜異常の研究対象として赤血球膜を選び、フリーズ、フラクチュア法 (F, F) によって、膜表面の形態学的変化を観察してみた。これまで、赤血球の形態学的異常を走査型電子顕微鏡で観察した報告では、赤血球の処理方法により、echinocyte の出現率に相違がみられているため、今回は赤血球を採血後条件の許す場合には無処理、無固定で、そうでないときには 2.5% グルタル・アルデヒドで固定後すぐに用いた。

先天型筋ジストロフィー症 (福山型) は、筋ジストロフィー症の一型として位置づけられているが、中枢神経系にみられる高度の異常から、他の筋ジストロフィー症とはかなり異った病像を呈している。この病型の成因についても尚不明の点が多い。今回はこの先天型 (福山型) の赤血球膜も Duchenne 型と比較して検討してみた。

〔対象および方法〕

筋ジストロフィー症の内、Duchenne 型と先天型 (福山型) について検討してみた。

1) Duchenne 型では、できるだけ障害の軽い3症例を選んでみた。重症例では心肺機能障害による低酸素状態のため、赤血球膜に何らかの二次的変化の起る可能性も考えられたので、心肺機能障害のない軽症例を選んだ。この3症例はいずれも歩行可能で、障害度は1~4度(厚生省の基準)であった。血液型はいずれもO型であった。

2) 先天型(福山型)は、2才6カ月の男児例でこれも障害度は5度と、先天型としては軽症であった。この症例もO型であった。

[方 法]

肘静脈から1 mlを採血し、直ちに用意しておいたフリーズ、フラクチュアのSpecimen holderに入れて液体窒素で凍結した。10⁻⁵ Torr 以上の高真空になるまで真空をあげ、この高真空のもとで試料を割断し、直ちに白金-炭素で蒸直し、レプリカを採取した。このレプリカを洗滌後、電子顕微鏡で観察した。ただ、先天型の一例については、採血後、2.5%のグルタル、アルデヒドで固定後、同様の方法で標本を採取した。

フリーズ、フラクチュアによる膜面には、細胞側にあたるPF面(凸面)と外側に面したEF面(凹面)の二面が区別されている。

このPF及びEF面の電顕写真の内、膜内顆粒のよく観察できるものを選んで、これらを20万倍の写真に拡大し、この写真面から1 μ²の膜面をとり、これを格子状に細分した上で各格子について顆粒数を肉眼でかぞえ、全格子の顆粒数の合計をもって1 μ²当りの顆粒数とした。PF及びEF面の20万倍写真はできるだけ数多く選び、測定数に誤差を生じないようにし、その上で平均値を算定した。

[結 果]

Fig 1. に示すように、PF面についてはコントロールのO型血球、Duchenne、先天型(福山型)の間には有意差は認められなかった。EF面については、コントロールの平均2556/1 μ²に対し、Duchenne型の平均値は1909/1 μ²、先天型(福山型)の平均値1605/1 μ²で、Duchenne型、先天型(福水型)とも顆粒数の減少がみられた。

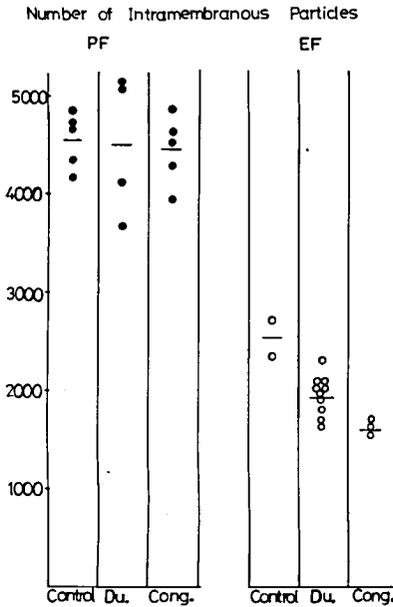
[考 察]

フリーズ、フラクチュア法によって得られたPF面及びEF面の膜内顆粒は、膜を構成する蛋白であろうと考えられる。リン脂質と共に膜を構成する重要な成分であるこの蛋白は、種々の原因によりその数や分布状態に変化を生ずることが考えられる。今回、EF面において、Duchenne型及び先天型(福山型)の両型において膜内顆粒の減少を認めたことは、何らかの膜の異常を考えさせるものである。これがいかなる意味を持つかについてはまだ十分解明されていないが、膜内顆粒が膜を構成する蛋白粒子であるとすれば、酵素等の働きをもつ重要なものであると言え、その数の減少は膜に異常をひき起すに足るものといえる。今後、症例を増してさらに検討をづけたい。

[ま と め]

フリーズ、フラクチュア法によって膜内顆粒の分布を調べてみた。1 μ^2 当りの顆粒数はPF面ではControl及びDuchenne型、先天型の間には差はなかったが、EF面において、Duchenne型、先天型ともに、コントロールにくらべ顆粒数の減少が認められた。

Fig 1



筋ジストロフィー症の赤血球機能に関する研究

国立療養所松江病院

中島敏夫 加藤典子

島大脳神経小児科

吉野邦夫

〔目 的〕

筋ジストロフィー症の赤血球には種々の異常が報告されている。このうちFisherはosmotic fragilityの亢進を報告しており、俵はcoil planet centrifugeで同様にfragilityの異常を

認めている。我々はこの fragility の異常が本症の発病、病勢の臨床的マーカーとなりうる可能性について検討することを目的として研究を始めたが、今回は fragility, permeability の正常人との差異および in vitro の薬剤負荷時の変化、また臨床検査所見との関連性を検討した。

(方 法)

- 1) 検体は当院の Duchenne 型、先天型 DMP 患者と、正常対照として医療従事者、学生（一部女性を含む）の空腹時の血液を用いた。
- 2) osmotic fragility は NaCl gradient の coil planet centrifuge（三鬼エンジニア製以下 CPC と略）、permeability は glycerol lysis time（以下 GLT₅₀）を Gottfried の方法（J Lab. Clin. Med. 83, 323, 1974）で測定した。
- 3) cAMP の fragility への影響をみる目的で、 α i - butyryl cAMP（100 μ M）、Pentoxifyllin（100 μ M）+ cAMP（50 μ M）をそれぞれ添加し、37°C で 3 時間保温した CPC の変化を観察した。
- 4) vinblastine を添加して microfilamen を沈澱させ permeability を変化させた時の差異をみる目的で、20, 30, 60mM をそれぞれ加え、37°C で 1 時間 incubate した GLT₅₀ を測定した。
- 5) 血中 ATP（ベーリンガー）、血清 CPK（ヤトロン）、年齢、肥満度、ADL や、手を 5°C 冷水に 5 分間つけ、その後 15 分で 25°C 室温で冷却前の指尖皮膚温に対する回復率を測定し、CPC、GLT₆₀ との関連性を検討した。

(結果および考察)

- 1) CPC の終了点（max）は正常対照（N = 20）で range 54~65 mOsm、平均 59mOsm、Duchenne 型（N = ）は 58~62、平均 59mOsm、先天型（N = 6）は 55~63、平均 59mOsm で有意差が認められなかった。（図 1）
- 2) GLT₅₀ は正常（N = 30）で range 35~67 秒、平均 49.6 秒、DMP 群（N = 25）は 30~61、平均 46.8 秒であったが、統計的有意差はなかった。（図 2）
- 3) dibutyl cAMP 添加では正常では終了点が低浸透圧側へ、Duchenne では不変~脆弱化する傾向にあったが、Pentoxifyllin + cAMP ではいずれも高浸透圧~低浸透圧にバラつき、平均値に差はみられなかった。（図 3、4）
- 4) Vinblastine は 20, 30mM では変化なく、60mM では正常、DMP とともに 20 秒以下に低下し差がみられなかった。
- 5) CPC、GLT₅₀ の患者での高低と、血中 ATP、CPK、皮膚温回復率とは相関性がなく、また年齢、肥満度、ADL とともに相関しなかった。

図 1

Pentoxifyllin, c-AMP 添加による CPC の変動

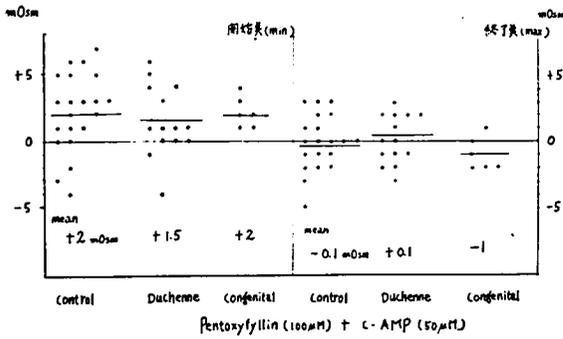


図 2

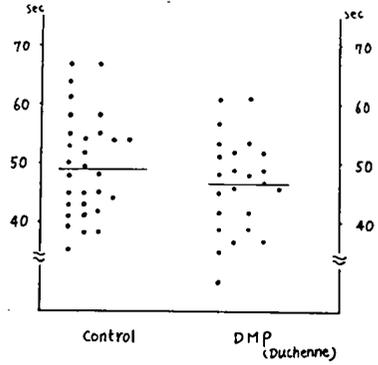
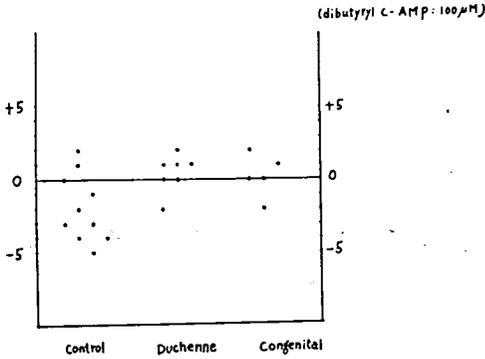


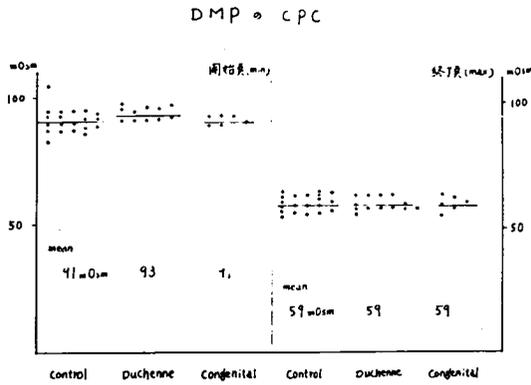
図 3

Dibutyl c-AMP による CPC (max) の変動



以上の如く、非負荷時の Osmotic fragility は正常対照と差がなく、従来の報告と異った。また GLT₅₀ は spherocytosis, hemoglobinopathy, membranelipid の差異により変動するが、DMP と正常人とに有意差はみられなかった。また患者での CPC、GLT₅₀ の高低も臨床検査所見と相関せず、正常人におけると同様の個体差と考えられた。cAMP 添加実験で明らかな差は証明されなかったが、添加による影響の差異について、実験系を整えて再検討したい。

図 4



〔ま と め〕

DMP患者の coil planet centrifuge, glycerol lysis time は正常対照と差がなく、また患者での高低は臨床検査所見と相関性は認められなかった。

DMP 患児における血清免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM, IgE) のレベルについて

国立赤江療養所

林 栄 治 北 野 正二郎
鬼 塚 梨 子

〔目 的〕

DMP患児が生来、免疫機能に異常があるか否かを知る端緒として、体液性免疫について、血清中免疫グロブリンIgG, IgA, IgM を検討した。

同時にDMP患児とアレルギー性体質との関係を知る目的で、血清IgE (RIST) 値を測定した。

〔方 法〕

血清中IgG、IgA、IgM はオートアナライザーによる蛍光比濁法により測定し、IgE 値 (R I S T) は Radiomunoassay セファデックス法により測定した。

〔結果および考察〕

血清中免疫グロブリンのような体液性免疫が低下した場合には細菌感染とくにグラム陽性球菌、即ち化膿菌によるものが多く、感染部位としては、肺、上気道、中耳、皮膚、眼結膜、外耳道などに多いといわれている。

DMP 患児には、かかる部位の易感染性の傾向は日常、臨床的には認められないようである。DMP 患児血清のIgG、IgA、IgM は表の如く、IgG については全例 (17例) 正常値を示した。IgA については17例中12例が正常値を示し、低下例は5例で、異常上昇例は1例もなかった。5例の低下例も80~109 mg/dl の範囲にとどまり、著減例はなかった。IgA 低値例と病型別との相関は認められず、Duchenne 3例、先天型2例であった。

IgM については17例中12例が正常値を示し、高値例は5例で福山型2例、Duchenne 2例、Kugerberg - Welander 病1例であり、病型との関係は明確でないが、17例中2例の福山型は全て高値 (289 mg/dl、283 mg/dl) を示したが、福山型の症例数は2例と少ないので何とも結論し難い。IgM の低下例は1例もなかった。

血清IgE (R I S T) については、17例中2例のみ陽性であった。アレルギー性体質 (喘息、アトピー皮膚炎、蕁麻疹、薬物アレルギー) の患児はみられなかった。

IgG、IgA は主としてプラズマ細胞で産生され、IgM は主として細網リンパ球で、一部はプラズマ細胞で産生されることが知られている。IgG は免疫グロブリンの80%を占め、抗菌抗体、抗ウィルス抗体、抗毒素などの殆んど大部分とRH抗体、LE因子なども含む。

IgA には抗菌抗体、同種血球凝集素、抗ブルセラ、ポリオ、ジフテリア、インシュリン抗体などを含んでいる。

IgM は同種血球凝集素、リウマチ様因子、抗チフス抗体などが含まれている。IgE はアレルギー疾患において産生される reagin 抗体である。IgA の細菌感染に対する防禦上の役割は未だ詳細には解明されていないが、IgA レベルの低下が、ウィルス感染をまねき、さらに貧食能の変化をきたして細菌感染を惹き起してくると考えられている。DMP 患児でIgA 低下のみられた5症例には気道感染その他の易感染傾向は臨床的に認められていないようである。ウィルス中和抗体および抗毒素 (たとえばジフテリア、テタスマの毒素に対する抗体) としてのはたらきはIgM よりもIgG のほうが強く、赤血球の血液型に関する凝集素のうち、ABO 血液型の自然抗体は主として、IgM 抗体、免疫抗体は主としてIgG 抗体である。IgA は赤血球凝集に関して、自然抗体としては微量しか存在しないが、免疫抗体としては比較的多く認められる。

DMP 患児で免疫グロブリンの代謝、すなわち合成率と異化率に大きなアンバランスがある

とすれば、血清中免疫グロブリン値にも異常が認められると考えられる。

免疫グロブリンの体内分布は各免疫グロブリンによって異なり、IgG は少なくとも50%は血清中にみられる。血清IgA もIgG と同様の体内分布を示す。

IgMは大部分血清中に存在する。IgG の合成は、成人で1日に28mg / kg (約2 g) と云われ、免疫グロブリンのうちでもっとも高い合成率を示す。IgA の合成はIgGよりやや低く、1日に8~10mg / kg (約0.6g) である。IgMはIgA よりやや低く5~8 mg / kgの合成率を示す。IgG の半減期は約30日でもっとも長い、IgA およびIgMの半減期は、それぞれ約6~8日、約5~10日である。

〔ま と め〕

DMP患児17症例について、血清中IgG、IgA、IgM及びRIST-IgE を測定し次のような結果を得た。

- 1) 血清IgG値は全例が正常値であった。
- 2) 血清IgA 値は正常値12例、軽度低下例は5例、高値例は1例もなかった。
- 3) 血清IgA 低下例はDuchenne 型3例、福山型1例、不明1例であった。
- 4) 血清IgM値は正常値12例、高値例5例で、低下例は1例もなかった。
- 5) 血清IgM高値例は Duchenne 型2例、福山型2例、Kugerberg - Welander 病1例であった。
- 6) RIST-IgE 値は15例は陰性で、2例のみ陽性であったが、この2例には喘息蕁麻疹、枯草熱その他のアレルギー疾患はない。

〔表〕

D M P 患児血清中 I g G (mg / dl)

(I u / ml)

患者氏名	年齢	性	病 型	I g G	I g A	I g M	I g E
戸崎 貴 司	15	♂	Duchenne 型	1600 →	228 →	79 →	180 →
大原 忠 則	15	♂	Becker 型	1270 →	196 →	85 →	52 →
西村 賢 二	15	♂	Kugerberg - Welander 病	1220 →	320 →	162 →	290 →
根本 一 史	14	♂	Duchenne 型	1310 →	286 →	291 ↑	1100 ↑
芝 寛	14	♂	L. - G. 型	1300 →	257 →	84 →	40 →
川添 康 幸	14	♂	Duchenne 型	1000 →	222 →	229 ↑	440 →
西郷 義 美	11	♂	Duchenne 型	1200 →	109 ↓	118 →	145 →
深野 照 史	10	♂	先 天 型 ?	1180 →	93 ↓	98 →	200 →
水野 久 美	9	♀	L. - G. 型	1290 →	202 →	136 →	53 →
久木田 亮	9	♂	Duchenne 型	1160 →	158 →	118 →	350 →
続 博 文	9	♂	Duchenne 型	1070 →	203 →	156 →	470 →
外村 由 来	9	♀	先天性	1030 →	82 →	289 →	90 →
稗田 佳 子	9	♀	先天性	990 →	146 →	283 ↑	1700 ↑
宮路 賢 治	8	♂	Becker 型	1630 →	165 →	180 →	300 →
押川 真 也	8	♂	Duchenne 型	1130 →	121 ↓	132 →	100 →
井崎 宏 幸	7	♂	Duchenne 型	1110 →	80 ↓	84 →	175 →
西村 利 香	6	♂	Kugerberg - Welander 病	1160 →	185 →	218 ↑	140 →

先天型筋ジストロフィー症

CTスキャンでの広汎な大脳白質低吸収域 と非典型的な筋生検所見を呈した先天型筋 ジストロフィー症(福山型)類似の2同胞例

東京女子医科大学小児科

福山 幸夫 森 秀生
大沢 真木子 原田 淳子
鈴木 陽子 平山 義人

〔目 的〕

先天型筋ジストロフィー症(福山型)一以下、福山型CMDと略す一と類似し、CTスキャン及び筋生検で特異な所見を示した3症例を報告し、合わせて、当教室で経験した福山型CMD例と比較検討する。

〔症 例〕

症例1 3才3カ月の女兒、症例2の姉である。両親はいとこ半結婚。既往歴：出生時に仮死(+)。現病歴：生直後より、哺乳力、啼泣力が弱く、四肢の動きは少なかった。生後の体重増加も不良。精神運動発達は、顎定10カ月、寝返り3才、坐位2才半、と遅延している。9カ月時に、全身けいれんがおこり、某医大に入院、四肢の筋力低下が認められ、筋生検を施行されている。1才半頃より常に口を開いている様になる。この頃から、左股関節の屈曲拘縮出現、2才では膝関節の屈曲拘縮がみられ、その後、坐位が不安定となる。

また、全身けいれん、ミオクローヌス発作が出現する様になる。3才3カ月時に当科に入院第2回目の筋生検を行なった。

症例2 分娩時の障害はなかった。生後より哺乳困難があり、体重の増加が不良であった。動きも少なく、4カ月時の検診で脳性麻痺を疑われ某医大受診。血清CK値が上昇しており、姉と同じ病気と言われる。精神運動発達は、顎定11カ月、坐位12カ月と遅延。1才2カ月で姉と共に当科に入院する。

入院時、症例1、2とも類似の臨床像を呈していた。頭蓋は短頭。著明な漏斗胸がみられた。症例1では、脊柱の側彎がある。症例1では、股関節、膝関節に、症例2では、股関節、足関節に拘縮がある。言語は2例とも有意義がみられず、遅れている。顔面の表情は乏しく、症例1では常に軽く開口している。躯幹及び四肢で、筋肉はびまん性に萎縮しており、四肢の筋力低下と、筋の被動性の亢進が認められた。四肢の深部反射は消失。

検査所見：症例1では、血清CK値 293 mu/ml、アルドラーゼ 7.8 mu/ml、クレアチン 1.22 kg/dl、症例2では、血清CK値 569 mu/ml、アルドラーゼ 5.6 mu/ml、クレアチン

1.02 mg/dlと上昇していた。その他症例1で、IgA、IgG、IgM が軽度～中等度上昇している以外には、血液、生化学所見で異常はみられず、ウイルス抗体価は、血清、髄液ともに正常範囲内であった。脳波では、症例1に、不規則棘徐波複合がみとめられた。

入院後の経過：症例1、2とも筋生検施行後、リハビリテーションと平行して、プレドニンの投与を行なった。投与方法は、プレドニン2 mg/kgを連日2週間投与し、その後約2週間で症例1では10mgに、症例2では5 mgまで漸減し維持量とした。この間、血清CK値は、症例1では投与前493から投与後漸次減少し、維持量に減量後も76と正常値を示した。

症例2では、投与前504から217と低下したが、維持量に減量後は408と再び上昇している。この間、症例1では、坐位不安定から独坐可能に、症例2では坐位保持の時間が、15分から1時間前後まで延長している。

症例3 9カ月男児で姉が福山型CMDを疑われ、1才2カ月で死亡している。

現病歴：生後、哺乳力、啼泣力は普通で、四肢の筋力低下にも気づかれなかったが、2カ月頃頸定が可能になったと同時に點頭てんかんが発症し、その後頸定も不安定となる。4カ月で點頭てんかんの治療の為、当科入院。その時、血清CK値4348 mu/ml、GOT 216u、GPT 135u、LDH 1049 mu/mlと高値を示していた。発達指数36と低く、頸定は不完全で、関節の拘縮が指間関節、膝関節、股関節に認められた。四肢の深部反射は消失。しかし、顔面筋罹患や四肢の筋萎縮は明らかでなかった。9カ月時に點頭てんかんが再発し、ACTH療法を行なわれた。ACTH 0.25 mgの筋注を連日2週間、隔日2週間、施行。この間、血清CK値は1000代から17まで低下したが、ACTH中止後は、再び元の値まで上昇した。

CTスキャン(図1)：3症例とも、脳室系の中等度の拡大に加え、大脳白質に左右対称性に広汎な低吸収域がみられた。大脳皮質の萎縮は、明らかでない。

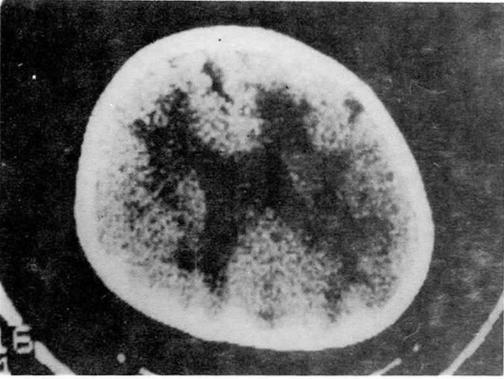
筋生検(図2)：3症例とも大腿四頭筋で行なっているが、症例3は、針生検である。3例とも、間質の結合織の増殖及び筋線維の大小不同と中心核などの筋線維の変性所見を認めたがその他に、症例1の第一回目の筋生検では、間質および血管周囲に明らかな炎症性細胞浸潤がみられ、症例3においても、間質の一部に炎症性細胞浸潤がみられた。症例2では、小径線維が小集団をなして数多く散在してみられた。

なお、症例1の第2回目の筋生検では、炎症性細胞浸潤がみられず、間質の結合織の増殖と筋線維の変性所見、大小不同のみであった。第一回目と比し、結合織の増殖の程度は余り進行していない。

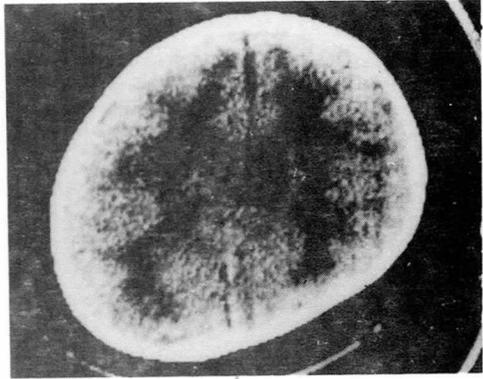
〔考 察〕

症例1、2では、血清CK値が従来の当教室での福山型CMDに比し、上昇が軽度である点が、また症例3では、顔面筋罹患が明らかでない点が、従来の福山型CMDと異なるが、その他、臨床像は福山型CMDに一致している。

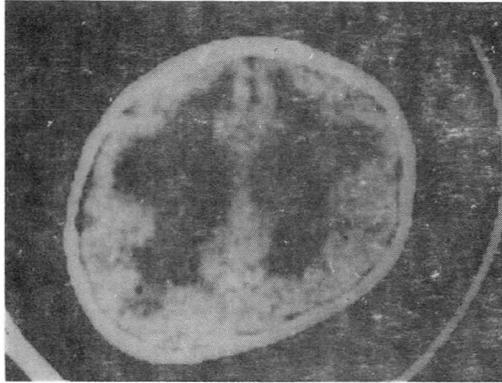
症例 1



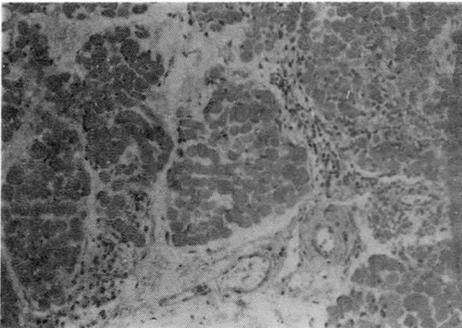
症例 2 (图 1)



症例 3



症例 1 (HE 染色)



症例 2 (ATP 染色)

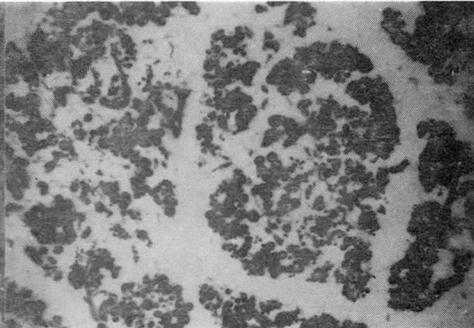


表1 先天型筋ジストロフィー症（福山型）典型例18例と本報告3症例の筋生検像

症 例	年 令	結 合 織 の 増 殖	大小不同	筋 線 維 の 変 性	再生線維	炎症性細 胞 浸 潤	小径線維 の小集団
K・N	11M	卅	+	+	+	-	+
K・Y	11M	卅	+	+	-	-	-
S・K	1 Y 3 M	卅	+	+	-	-	+
Y・M	1 Y 4 M	卅	+	+	-	-	-
K・Y	1 Y 8 M	卅	+	+	+	-	-
K・Y	1 Y 10 M	卅	+	+	-	-	+
S・T	1 Y 10 M	卅	+	+	-	-	-
S・S	2 Y 1 M	卅	+	+	-	-	-
O・Y	2 Y 6 M	卅	+	+	-	-	+
O・H	2 Y 11 M	卅	+	+	-	-	-
N・M	3 Y 3 M	卅	+	+	-	-	-
F・K	4 Y 4 M	卅	+	+	±	-	-
S・T	4 Y 8 M	卅	+	+	-	-	-
T・M	4 Y 8 M	卅	+	+	-	-	+
S・Y	4 Y 9 M	卅	+	+	-	-	+
S・M	5 Y 5 M	卅	+	+	-	-	+
S・M	5 Y 10 M	卅	+	+	±	-	+
K・A	8 Y 5 M	卅	+	+	-	-	-
1	9 M	卅	+	+	+	卅	-
	3 Y 3 M	卅	+	+	-	-	-
2	1 Y 2 M	卅	+	+	+	-	卅
3	9 M	卅	+	+	+	+	-

我々は、筋生検所見を含め、福山型CMDの典型例と診断した19例について、CTスキャン検査を施行し、その結果の一部はすでに報告した。そのうち、17例で脳室系の拡大がみられている。3例で大脳白質の一部に低吸収域がみられた。そのうち、2例は前頭葉に、1例は後頭葉である。本報告例のように、大脳白質の低吸収域が広汎にみられた例はなく、特異的といえる。

次に、我々の行った福山型CMD18例の筋生検所見と3症例との比較について述べる。(表4)。従来の症例では、いずれも、年齢に関係なく、いずれも間質に高度な結合織の増殖があり、筋の構築の破壊も高度である。それに比し、3症例では、結合織の増殖は目立つが、従来の症例よりも軽度であり、筋の構築の破壊の程度も比較的軽い。

本症例1および3にみられた間質、血管周囲の炎症性細胞浸潤は、従来の例では認められていない。小径線維の小集団については、一部にみられる例が7例あったが、症例2では、これら7例に比し、小径線維の小集団が数多く散在し、神経原性萎縮の関与が考えられる。症例12の同胞例で、姉には、炎症性細胞浸潤がみられ、妹には、筋線維の変性所見の他に、神経原性萎縮と考えられる所見がみられたのは、本症例の成因を考える上で、興味のある点だが、この点に関しての解釈は、我々は、現在もっていない。

従来、ステロイドホルモンの投与により、進行性筋ジストロフィー症で、血清CK値が正常化することは、知られているが、福山型CMDには試みられていない。本報告例では、ステロイドホルモンの投与により血清CK値が低下し、とくに、炎症性細胞浸潤のみられた症例1、3ではその傾向が強かった。

しかし、長期投与による血清CK値の変動、臨床像に及ぼす効果については、今後の経過観察を待たねばならない。

〔ま と め〕

- 1) 3症例の臨床像は、福山型CMDに酷似する。強いて相異点を求めれば、血清CK値、顔面筋罹患の程度がやや軽いといった点である。
- 2) 3症例のCTスキャン、筋生検像は福山型CMDと比較して特異的である。
- 3) ステロイドホルモン又はACTHにより、臨床症状のある程度の、しかし、明らかな改善を認めた。また、ホルモンによる血清CK値の低下は筋生検上、炎症性細胞浸潤のみられた例で著明であった。

以上、いくつかの点で、従来の福山型CMDとは異なる特徴を有する特異な例を報告した。

福山型筋ジストロフィー症の言語障害について

国立療養所箱根病院 村上慶郎
国立療養所箱根病院 三宅孝子

〔目 的〕

福山型筋ジストロフィー症児のスピーチリハビリテーションの必要性の有無、その目標設定の為、本症患者の言語発達及び構音に関する調査を実施した。あわせて昨年その一部を報告したDuchenne型筋ジストロフィー症児の結果と比較しつつ検討する。

〔言語発達〕

1. 方 法

Duchenne型24例(8:0才~11:10才 mean 10:3才)にWISC知能診断検査及びITPA言語学習能力診断検査を実施。福山型7例(3:9才~10:6才 mean 6:10才)に田中ビネー知能検査及び津守・稲毛精神発達質問紙を実施。

2. 結 果

(1) Duchenne型筋ジストロフィー

言語発達の遅れ: 全体的な言語発達の指数である、ITPAの全検査PLA(言語学習年令)の平均値は6:8才であった。本被験児の暦年令平均は10:3才であり、この全検査PLA平均値は暦年令に比し3:7才の遅れを示している。各被験児ごとに全検査PLAと暦年令を比較すると、24例中19例でPLAは暦年令を下回った(-22カ月~-83カ月)。即ち全体的言語発達はDMD児では明らかに暦年令に比し遅れが認められ、その遅れは平均約3才であった。

言語発達と他精神発達: WISC検査結果、FIQ平均74.3 SD 23.3 PIQ平均83.3 SD 21.5 VIQ平均70.8 SD 24.4 が得られた。明らかにFIQ、PIQ、VIQはともに低値を示した。このWISCで測定された精神発達とITPAで測定された言語発達を比較する。両者の間には有意な相関が認められた(FIQ:CA-PLA, $r = 0.842$ $P < .001$)。WISC、FIQを精神発達年令(MA)に変換して示すと、24例のMA平均値は7:8才であった。先のITPA全検査PLA平均値は6:8才であるので、WISC、MAとの差は12カ月、全検査PLAが低値であった。各被験児ごとにWISC、MAと全検査PLAを比較する。24例中17例で、全検査PLAはWISC、MAより低値を示した(-19カ月~-1カ月)。即ちDMD児の全体的言語発達は暦年令のみならず精神発達に比しても尚遅れがみられ、その遅れは平均約1才であった。

言語発達特徴: ITPAの下位検査PLAの平均値を図1に示した。この下位検査プロフィールは、表現能力の二下位検査項目「ことばの表現」「動作の表現」に、他検査項目に比して

顕著な遅れのあることを示している。同様に各被験児ごとに下位検査プロフィールを検討する。各下位検査PLAが全検査PLAに比して1：6才以上の低値を示した被験児数は、「ことばの表現」では14例、「動作の表現」では16例みられ、一方他下位検査項目では0例から6例であった。

言語発達の遅れの進行：ITPA及びWISCの各下位検査結果と暦年令との関連を検討する。ITPAは「CA-PLA」即ち暦年令に比しての発達の遅れと暦年令との相関を求めた。ITPAの10下位検査項目のうち「ことばの表現」とにのみ有意な相関は認められなかった。WISCは各下位検査の評価点と暦年令との間の相関を求めたが、全下位検査項目とも暦年令とは有意な相関は認められなかった。

(2) 福山型筋ジストロフィー

言語発達の遅れ：津守・稲毛精神発達質問紙の「言語」の分野の発達年令は、0：11才～1：9才、平均1：3才で、全例とも暦年令を下回った。その暦年令に比しての遅れは2：3才～9：0才、平均5：5才であった。また語彙数はまだ始語の無い3例を含み、最良児でも11語であった。

言語発達と他精神発達：田中ビネー知能検査結果、7例とも最低 base year である2才に達せず、1才及び2才級の24項目の通過率は3例0%、残り4例12.5%～37.5%であった。津守・稲毛精神発達質問紙結果では、精神発達年令1：2才～1：9才、平均1：5才、DQ 15.0～41.6（「運動」の分野を除く）が得られ、重篤な遅滞を示した。この全体的精神発達年令を先の「言語」の分野の発達年令と比較すると、全例「言語」の発達年令が低値であった。しかしその差は0：1才～0：6才と比較的小さく、「言語」の発達は他分野の発達に比し、若干の遅れはみられるものの、ほぼ同レベルの発達を示した。

言語発達特徴：言語発達を、言語理解・言語表出に分離して検討する。言語理解力は、津守・稲毛精神発達質問紙では、直接言語理解を必要とする質問項目の通過は1：3才～2：0才、平均1：6才と全体的精神発達と同レベルの発達を示した。また田中ビネー結果でも、スケールアウトの3例を除く4例では、1才及び2才級下位検査項目中直接言語理解を必要とする項目の通過率は20%～100%、平均70%で全例とも24全項目の通過率を上回った。一方言語表現力は、津守・稲毛精神発達質問紙中直接言語表現を必要とする項目の通過は4例スケールアウト、残り3例も0：11才～1：3才であった。また田中ビネー1才及び2才級下位検査項目中直接言語表現を必要とする項目の通過率は全例0%であった。言語表現の発達は、全体的精神発達に比して、また言語理解力に比しても一層の遅れのあることを示している。

3. 考 察

言語発達、精神発達ともに福山型はDuchenne型に比し、より重篤な遅れを示した。しかしその言語発達特徴は同一の傾向を示した。即ち両疾患児ともその全体的言語発達は、若干低値ではあるもののほぼ他精神発達と同レベルの発達を示した。また両疾患児とも言語理解に比し

言語表現により重篤な遅滞を示した。表現能力を除く言語発達の遅れは、基本的には一次的・器質的要因による精神発達遅滞の一環として把握されるものであると考えられる。一方言語発達のうちの表現能力の異常な低下は、一次的器質的な原因により表現能力のみが他に比し、このような低値を示すことは考えられず、何らかの要因による二次的発達障害であろうと考えられる。この要因として一つには、構音も含めた肉体的障害によりコミュニケーションの際に常につきまとう表現の困難性・要努力性があげられる。特に福山型の場合は、早期から、構音能力をある程度獲得する以前から、構音器官の筋力低下が出現することが、構音発達を障害し、それが言語表現の発達に影響を及ぼしていると考えられる。また一つには、進行性の肉体的障害の心理的影響があげられよう。DMD児にApathy型逃避傾向が認められるとの報告もありこうした現実からの逃避、自己の中への引き込みりが、表現能力の発達を障害しているのではないかと考えられる。DMD児で、発達の遅れが暦年齢につれて大きくなるという相関が「ことばの表現」でのみ見られたことから、他に比してのこの表現能力の遅れが、肉体的・精神的要因による二次的な発達障害であることをうかがわせる。

〔構音〕

1. 方法

Duchenne型45例(8:0才~20:4才、平均13:4才)に、構音の各側面の聴覚的評価(35項目)、単音節明瞭度検査(年長児19例)、構音器官機能検査を実施した。福山型では、言語及び精神発達遅滞の為系統的な検査が不可能であった為、CSSに関する調査を実施した。

2. 結果

(1) Duchenne型筋ジストロフィー

構音の聴覚的な評価の結果、「全体的明瞭性」の低下が約半数53%の被験児に認められた。また単音節明瞭度検査でも19例の平均正答率は78.9%(50%~97.9%)であり、やはり明瞭性の低下が認められた。しかしその明瞭性の低下の程度は1例を除き軽度であった。

また構音の各側面別の評価では、その異常は「声の弱さ」と「母・子音の不正確さ」に集中した。共にその原因は筋力弱化による運動の力や範囲の低下と推測される。筋力低下以外の異常、たとえば変動性や不規則性を示す項目、スピードの異常を示す項目等にはほとんど異常は認められなかった。また筋力低下においても、開鼻声やnasal emissionはわずかに2例に認められたのみであり、軟口蓋の筋力低下は、呼吸・喉頭・舌・口唇の各筋群と異なり、構音に影響を及ぼす程強くないことが示された。

構音器官の運動機能に関する評価結果は先の構音評価結果と一致した傾向を示した。即ち評価中運動の方向、協調性、運動開始の遅れ等には異常は認められず、oral diadochokinesisも正常範囲内であった。異常は、肺活量・発声持続時間・phonation Quatient・舌、口唇、軟口蓋の可動域にのみ認められた。また呼吸・喉頭・舌・口唇には多数の異常被験児を認めた一方、軟口蓋の可動域制限は3例と少なかった。以上運動機能評価と先の構音評価との結果では

ともに舌・口唇・軟口蓋・呼吸・喉頭筋のweakness を認めた一方、麻痺・協調性の異常等は認められなかった。

構音器官の形態の評価では、異常は下顎の可動域制限、咬合異常、静止時の舌の位置異常が認められた。

以上の構音器官検査で10例以上異常被験児が認められた検査項目及び構音明瞭性評価結果とDeaver、Swinjard 障害度及び暦年令との間の連関を求めた。結果は咬合異常も含め全項目でDeaver、Swinjard 障害度とに有意な連関が認められた。一方暦年令とは項目によってはかならずしも有意な連関は認められなかった。

また特異な異常調音として舌背を前方に突出させての調音が17.8%に認められた。また、舌尖を突出させての調音(inter dental)が37.8%の被験児に認められた。

構音発達は7例全例とも大幅に遅滞しており、構音検査は不可能であった。構音器官機能検査も実施不可能であったが、CSS(食事摂取等)には7例とも何らかの障害を持ち(表1)、特に舌・口唇の筋力低下による影響が強いようであった。逆に鼻腔流出は1例も認められず軟口蓋の機能は比較的良好に保たれているようであった。形態異常は咬合異常が特に年長児に認められた。またDuchenne型で認められた特異な舌背を突出させての調音が福山型でも2例に認められた。同様に舌尖突出調音が3例に認められた。

3. 考 察

福山型、Duchenne型では、ともに同傾向の異常が認められた。即ち構音器官の運動機能ではともに、呼吸・喉頭・舌・口唇の筋にweaknessが多く認められ一方軟口蓋の異常は少なかった。また筋のweakness以外の異常は認められなかった。形態異常では共通して咬合異常が認められた。また両疾患に共通する異常調音として、舌尖突出・舌背突出調音が認められた。この舌背突出調音は咬合異常、特に開咬合のある被験児に有意に多く出現しており($X^2P < .001$)、舌筋の挙上力の低下を補う代償構音と考えられる。

〔ま と め〕

福山型、Duchenne型筋ジストロフィー症児の言語発達及び構音検査の結果、両症患は、レベルの差は認められたものの、以下の共通する特徴を示した。言語発達は遅れを示したがほぼ他精神発達と同レベルの発達を示した。しかし言語表現力の発達には他発達に比し一層の遅れが認められた。構音器官の各筋群には筋力低下が認められ、形態異常として咬合異常が認められた。異常調音として舌背突出調音、舌尖突出調音が認められた。

Duchenne 型

福山型

部位	陽性所見	異常例数 検査症例
呼吸	パーセント肺活量	※※ 39 / 45
喉頭	最年発声持続時間	※ 28 / 42
	phonation Quotient	※ 8 / 42
軟口蓋	発声時挙上 可動域制限	3 / 45
口唇	左右に引く可動域制限	21 / 45
	突出 可動域制限	9 / 45
舌	突出 可動域制限	5 / 43
	舌尖挙上 可動域制限	15 / 45
	左右運動 可動域制限	10 / 45
	狭め	8 / 20
	(舌尖突出調音)	17 / 45)
(舌背突出調音)	8 / 45)	
下顎	開く 可動域制限	4 / 45
歯	開咬合	13 / 45
	反対咬合	15 / 45
oral diadochokinesis		0 / 43

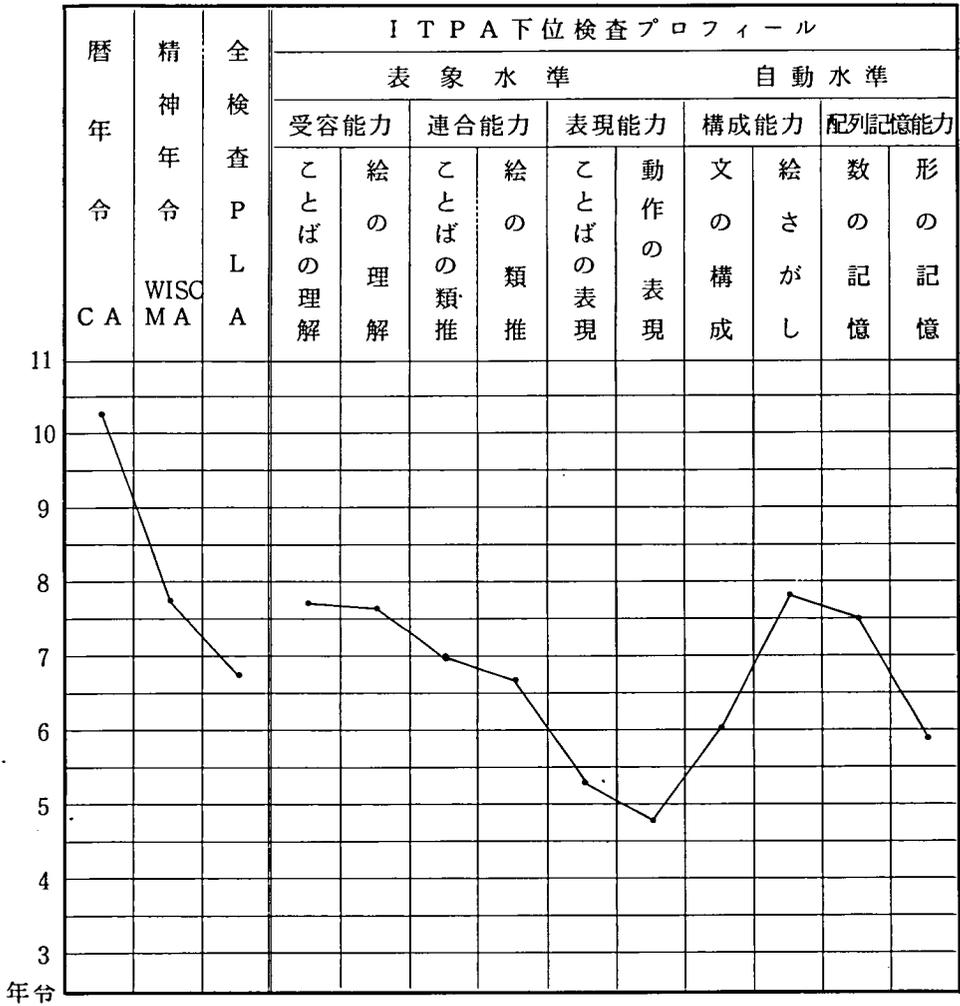
陽性所見	異常例数 検査症例
CSS むせる	7 / 7
CSS 鼻腔	0 / 7
よだれ	4 / 7
CSS 咀嚼不器用	2 / 7
CSS むせる	7 / 7
(舌尖突出調音)	3 / 7)
(舌背突出調音)	2 / 7)
CSS 固いものをかむ	5 / 7
開咬合	3 / 7
反対咬合	3 / 7

※ 正常標準値棄却限界 (5%) より低下

※※ 70%以下

表1. 発声・発語器官機能検査

図1. I T P A 下位検査プロフィール (Duchenne 型24例平均値)



先天型筋ジストロフィー症（福山型） における血清ウイルス抗体価

東京女子医大・小児科

福山 幸夫 小川 加代子

大沢 真木子 鈴木 陽子

平山 義人

国立予防衛生研究所

緒方 隆幸 米山 悦子

大谷 明

〔目 的〕

福山型先天型進行性筋ジストロフィー症（以上福山型CMDと略）に関して、頻度の低い常染色体性劣性遺伝子のホモ接合による疾患であろうということは、大沢によって、遺伝学研究がなされ、すでに報告されている¹⁾。しかし、Chou²⁾、鴨下³⁾によって神経病理学的立場から本症が何らかの胎内感染の結果であるとみる説が示唆され、傍証となりうるデータも蓄積されてきている^{4)~7)}。

我々は、1972年秋から牛に多発をみたアカバネウイルス垂直感染による異常産・仔が大脳欠損・水頭症・四肢の関節拘縮・骨格筋萎縮を呈したことに注目し⁸⁾、胎内感染によって中枢神経系および骨格筋に障害を生ずる実験系として、ハムスターで実験を行ないつつあり、その予備的成績として、ハムスターの妊娠中に、アカバネウイルスを接種し、死産仔1匹、外見上の健康仔4匹とともに、脊柱側傍・四肢関節の拘縮を有する死産仔を得た。これらの症状は福山型CMDとの類似性が認められるため、今回、福山型CMDの患者において、このアカバネウイルスの血清抗体価の測定を行なった。また、15種のウイルスおよびマイコプラズマに関しても血清抗体価の検討を行なった。

〔対 象〕

(1) アカバネウイルスの赤血球凝集阻止（以上HIと略）試験

福山型CMD患児：3才7カ月～11才7カ月、13名

福山型CMD患児の母：29才～43才、11名

対照：世田谷区小学生、10才～11才、50名（予研インフルエンザ部より供与をうけた）

(2) その他のウイルスおよびマイコプラズマ補体結合（以下CFと略）試験

福山型CMD患児：0才4カ月～13才2カ月、30名（延37件）

福山型CMD患児の母：27才～44才、15名（延15件）

(3) パラインフルエンザウイルスのHI試験

福山型CMD患児：1才5カ月～7才2カ月、7名

〔方法〕

アカバネウイルスHI抗体価はClarke and Casals⁹のアルボウイルスHI試験に準じて、図1のような方法で測定した。その他の表2、3、4に挙げたウイルスおよびマイコプラズマのCF抗体・HI抗体は女子医大中検血清部で測定した。抗体保有率としては、CF試験では16倍以上、HI試験では80倍以上を陽性とし、%であらわした。

〔結果〕

(1) アカバネウイルスHI抗体

表1のように、福山型CMD患児13名、その母親11名、コントロール50名では、全例で陰性であった。

(2) その他のウイルスおよびマイコプラズマCF抗体

福山型CMDの患児では、表2の如くアデノ・マイコプラズマ・コクサッキーB群・単純ヘルペス・サクトメガロ・麻疹・風疹の抗体保有率が10%ないし22.6%の値を示した。インフルエンザ・ムンプス・RS・ポリオ・日本脳炎・水疹・エコーは0%ないし8.8%だった。

患児の母親における同様の検査では、表3のようにアデノ・マイコプラズマ・コクサッキーB群・単純ヘルペスの抗体保有率は14.3%～25%であったが、上記以外のウイルスは0%～7.7%であった。母子ともにCF抗体陽性を示したのは、RS・アデノ・マイコプラズマ・コクサッキーB₄で各1組ずつ、単純ヘルペスでは2組あった。

(3) パラインフルエンザウイルスHI抗体

表4に示すように、I型、II型では抗体保有率は14.3%であったが、III型では71.4%と高値であった。

〔考察〕

1976年、Chouによって、福山型CMDの胎内感染説が述べられ、その後鴨下は小多脳回が規則的な4層構造を示さない点、脳軟膜の肥厚・癒着・細胞浸潤・高頻度に合併する水頭症を挙げ、過去におけるなんらかの炎症・感染の関与が考えられることを述べている。ウイルスの垂直感染による中枢および筋の病変を生ずる1つの例として、牛のアカバネウイルス感染があげられる。乳のみハムスターへの接種実験は、昭和52年度本班会議で佐藤らが報告している⁶。我々は、アカバネウイルス垂直感染による中枢および筋病変が種を越えて成立するかをハムスターを用いて実験している。これらの病変の福山型CMDとの類似性に注目して、患児およびその母親のアカバネウイルスHI抗体を調べたが、全例陰性を示した。中村ら¹⁰はアカバネウイルスによる牛の異常産の多発した群馬の1,344名の住民調査で、抗体保有者は5名(0.4%)と報告している。我々の症例数はこのデータをコントロールとして比較するには少なすぎる。今後さらに症例を重ねて検討したい。

一般に、ウイルス胎内感染として風疹・サイトメガロ・単純ヘルペスウイルスが知られている。そのほかに、ムンプス・ポリオ・コクサッキー・水痘-帯状ヘルペス・エコーウイルスは経胎盤感染の可能性があり¹⁰⁻¹²、インフルエンザウイルスは垂直感染との関係はうすくとも、罹患人口が多いため、現実性をもちうると思われる。以上のことを考えて、表2、3のようなウイルスおよびマイコプラズマ抗体価を検討した。インフルエンザ・RS・アデノなどの呼吸器感染ウイルス群およびマイコプラズマのCF抗体が高値を示している患児は、いずれも1カ月に1回位の頻度で上気道感染を繰り返している。ポリオウイルスが16倍以上の例では、1～2年前に生ワクチン接種歴があった。コクサッキー高値の1例は、CF検査施行時4才8カ月の女児で、急性ミオグロビン尿症の回復期に相当し、約1年後の再検では低下の傾向があった。麻疹抗体高値の例、風疹抗体高値の例では、いずれも罹患の既往があった。母子で同じウイルス及びマイコプラズマのCF抗体高値を示した例が5組認められたが、呼吸器感染は家族内感染が多いこと、単純ヘルペスでは20才以下で60～80%の人が不顕性感染をうけていることを考えあわせると、母子垂直感染に直ちに結びつけることはできない。パラインフルエンザH I抗体の高値がⅢ型について7例中6例(71.4%)に認められたが、西川によると、Ⅲ型は2～3才のうちに80%以上の人が抗体を保有するようになる¹⁰ため、一般集団中の各年令相当の抗体保有率と比べて有意の差は認められなかった。

CF抗体は、抗体の消失が早く、1～2年後に陰転する。特異性が低く、陰転化の早いCF抗体に関して、現在のところ健康人における抗体保有率のコントロールとしてのデータは十分でない状態である。福山型CMDで高いCF抗体価を示した例に関して、経時的に追うことが必要と思われる。また、福山型CMD診断時早期の抗体測定および免疫グロブリンの検討も行ないたい。母体より移行する可能性がないIgMの新生児期での証明、臍帯血IgM高値の証明、胎盤や流・死産児よりのウイルス分離などは胎内感染の有力な裏づけになりうるが、実施は難しい。

〔結 語〕

- (1) 福山型CMDの患者およびその母親の血清ウイルス抗体価の調査からは、胎内感染の裏づけとなるデータは認められなかった。
- (2) 中枢および筋病変を呈する垂直感染モデルの1つとして、ハムスターの系を確立していきたい。

〔文 献〕

- 1) 大沢真木子：先天型進行性筋ジストロフィー症(福山型)の遺伝学的ならびに疫学的研究：東女医大誌、48：204 - 241、1978。
- 2) Chou、S. M.：福山型先天性筋ジストロフィー症の神経病理に関する再検討。厚生省心身障害研究費補助金研究課題「進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究」冲中班会議。招待講演、東京、1976年12月5日。

- 3) 鴨下重彦：先天性筋ジストロフィー症（福山型）の成因。日本臨床、35：3929 - 3935
1977.
- 4) 三宅捷太、後藤彩子、土田昌宏ほか：水頭症と後頭部皮膚洞を伴った先天性筋ジストロフィー症の一部検例。脳と発達、9：212 - 219. 1977.
- 5) Hansson, O., Kristensson, K., Lycke, E., Solymer, L. and Sourander, P. :
Generalized myopathy and cerebral malformations possibly related to an enteroviral infection. Acta Paediat. Scand., 64 : 881 - 885, 1975.
- 6) 佐藤猛、尾田進、鍋谷政広ほか：アカバネウイルスによる仔牛の先天性多発性関節拘縮症と動物接種実験。筋ジストロフィー症の病因の究明に関する研究冲中班昭和52年度研究報告書、1978. P 188 - 193.
- 7) 文田明仙、登木口進：福山型 Congenital muscular dystrophy におけるCTとmycoplasma 感染の可能性について、神経内科、9：49-53、1978.
- 8) 大森常良：昭和47年以降本邦に多発した牛の異常産。家畜繁殖研究会誌、22：XXV - XXVⅢ、1977.
- 9) Clarke, D. H., Casals, J. : Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 7 : 561-573, 1958.
- 10) Hanslow, J. B., Dudgeon, J. A. : Viral diseases of the fetus and newborn. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1978, P. 230 - 236.
- 11) Sever, J. L., White, L. R. : Intrauterine viral infections. Ann. Rev. Med. 19 : 471 - 486, 1968.
- 12) Monif, G. R. G. : Viral infections of the human fetus. The Macmillan Company, London, 1969, P. 1 - 11.
- 13) 中村忠義、松山達夫、奥野剛、大谷明：アルボウイルスの抗体保有調査、医学のあゆみ、60：72-73、1967.
- 14) 西川文雄：パラインフルエンザの疫学、臨床とウイルス、3：129 - 135, 1975.

図1. アカバネウイルスのHI抗体価測定法 (Clarke & Casalsの方法による)

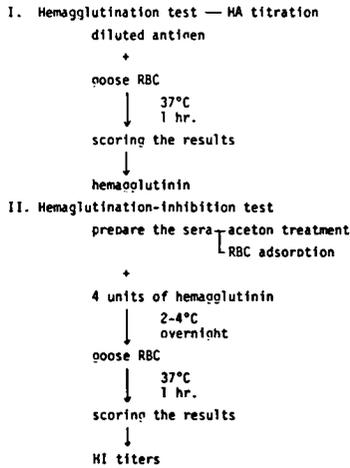


表2. 福山型CMDの患者における血清中ウイルスおよびマイコプラズマCF抗体価

	Titer of CF						total	% of over
	4x	8x	16x	32x	64x	128x		
Influenza A	24	3	0	0	0	0	33	16.3
B	29	1	1	0	0	0	31	15.0
Mumps	29	1	1	0	0	0	31	15.0
RS	24	8	2	0	0	0	34	16.4
Adeno	26	3	0	0	0	0	29	14.2
Myxomatoma	26	3	0	0	0	0	29	14.2
Polio I	22	3	0	0	0	0	25	12.2
II	29	2	0	0	0	0	31	15.0
III	19	0	0	0	0	0	19	9.2
Coxsackie A+	21	2	0	0	0	0	23	11.2
B+	24	1	0	1	2	0	28	13.6
B-	24	1	1	1	1	0	28	13.6
B+	21	1	0	2	2	0	26	12.5
B-	15	1	0	0	2	0	18	8.7
B+	23	1	0	0	2	0	26	12.5
B-	23	1	0	0	2	0	26	12.5
Japanese encephalitis	23	0	1	0	0	0	24	11.6
Hepes. A	22	2	0	0	0	0	24	11.6
B	22	2	0	0	0	0	24	11.6
Chicken pox	18	4	0	0	0	0	22	10.6
Cytomegalia	13	2	0	0	0	0	15	7.2
Measles	7	0	0	0	0	0	7	3.3
Echo 4	2	0	0	0	0	0	2	0.9
7	2	0	0	0	0	0	2	0.9
II	2	0	0	0	0	0	2	0.9
Rubella	3	0	0	0	0	0	3	1.4

表1. 福山型CMDの患者およびその母親における血清中アカバネウイルスHI抗体保有率

	Aoe	Diag.	Results	%
Patients	3y7m-11y7m	CMD	0/13*	0
Mothers	29y-43y	Healthy	0/11	0
Control	10y-11y	Healthy	0/50	0
Control**	0y-60y-	Healthy	5/1,344	0.4

* Number reacting by HI test/number tested by HI test

** by Nakamura & Oya (1967)

表3. 福山型CMDの患者の母親における血清中ウイルスおよびマイコプラズマCF抗体価

	Titer of CF						total	% of over
	4x	8x	16x	32x	64x	128x		
Influenza A	12	2	0	0	0	0	14	6.8
B	12	2	0	0	0	0	14	6.8
Mumps	7	2	0	0	0	0	9	4.2
RS	7	2	0	0	0	0	9	4.2
Adeno	10	0	0	0	0	0	10	4.7
Myxomatoma	11	0	0	0	0	0	11	5.1
Polio I	14	1	0	0	0	0	15	7.0
II	14	1	0	0	0	0	15	7.0
III	12	0	0	0	0	0	12	5.6
Coxsackie A+	12	0	0	0	0	0	12	5.6
B+	11	2	0	0	0	0	13	6.0
B-	11	2	1	0	0	0	14	6.6
B+	12	2	0	0	0	0	14	6.6
B-	12	1	0	0	0	0	13	6.0
B+	9	1	0	0	0	0	10	4.6
B-	12	0	2	0	0	0	14	6.6
B+	12	0	2	0	0	0	14	6.6
B-	12	0	2	0	0	0	14	6.6
Japanese encephalitis	12	0	0	0	0	0	12	5.6
Hepes. A	5	2	0	0	0	0	7	3.2
B	5	2	0	0	0	0	7	3.2
Chicken pox	5	2	0	0	0	0	7	3.2
Cytomegalia	5	2	0	0	0	0	7	3.2
Measles	10	0	0	0	0	0	10	4.6
Echo 4	2	2	0	0	0	0	4	1.8
7	2	2	0	0	0	0	4	1.8
II	2	2	0	0	0	0	4	1.8
Rubella	1	0	0	0	0	0	1	0.4

表4. 福山型CMDの患者における血清中パラインフルエンザウイルスHI抗体価

	Titer of Virus HI					total	% of over 80x
	≤20x	40x	80x	160x	320x≤		
Parainfluenza I	5	1	0	1	0	7	14.3 %
Parainfluenza II	6	0	1	0	0	7	14.3
Parainfluenza III	1	0	2	3	1	7	71.4
Parainfluenza IV	6	1	0	0	0	7	0

先天型筋ジストロフィー症児の病態生理学的研究(II) — 精神機能・脳波・CT scan 像との関連について —

国立療養所再春荘

小清水 忠 夫 岡 元 宏
山 村 善 教

〔目 的〕

先天型筋ジストロフィー症 (CMD) の中枢神経障害について頭部CT検査を施行し検討した。

〔対象及び方法〕

対象は当荘に入院もしくは外来通院中の4才から11才のCMD 4例 (うち非典型例1例) で全て男児である。対照は当荘入院中の9才から13才のDuchenne 型PMD 4例である。

CTはGE社のCT1Tを使用した。CTスライス面はCM線と平行に、スライス厚10mmで8面スキヤニングを行なった。全例 enhanced CTも施行した。

〔結 果〕

〔表〕臨床像についてはCMD 4例中3例は典型的な福山型CMDで、1例は知能が比較的良く非典型的と考えられた。CMD 4例中3例に同胞発生を、1例に瘻穿の既往を認めた。

脳波については1例は未施行であるが、施行した3例には特記すべき異常はみられなかった。

CT像についてはCMDの4例全例に軽度の脳室拡大を、1例にクモ膜下腔の拡大を認めた。大脳白質のX線透過性亢進はみられなかった。enhanced CTでは特にenhanceの効果はみられなかった。

Duchenne 型PMDのCT像については1例に軽度の脳室拡大を認めたが、他の3例は正常であり、enhanced CTでも特記すべき所見は認めなかった。

〔考 案〕

福山型CMDは中枢神経障害の合併を特徴としており、その病理所見として大脳並びに小脳の小多脳回、大脳半球癒着、水頭症、慢性髄膜炎や大脳皮質の層構造形成不全、大脳白質の髄鞘形成不全などが報告されている。頭部CT像については脳室拡大、クモ膜下腔拡大、大脳白質の広汎なびまん性のX線透過性亢進、小脳虫部低形成などの報告がある。

我々はCMD 4例、Duchenne 型PMD 4例につき頭部CT検査を行ない、CMD全例並びにDuchenne 型PMD 1例に軽度の脳室拡大を、CMDの1例にクモ膜下腔の拡大を認めたが大脳白質のX線透過性亢進は認めなかった。また、以上の所見について、IQや病期との相関はみられなかった。

今後もCMDについて臨床象、病理所見と共にCT所見についても症例を積み重ね検討していく必要があると考える。

〔ま と め〕

1. CMD 4 例中全例にCT上軽度の脳室拡大が、1 例にクモ膜下腔拡大がみられた。
2. Duchenne 型PMDでは4 例中1 例に軽度の脳室拡大がみられた。
3. 両型において大脳白質のX線透過性亢進はみられなかった。

最後に、CT像読影に際し御助言を頂きました福岡大学医学部放射線科奥寺利男助教授に深謝致します。

表

臨 床 像											C T 像		
症 例	病 型	性	年 令 (才)	血 族 結 婚	同 胞 発 生	癭 瘻 既 往	I Q	C P K (U)	E E G 異 常	病 期	脳 室 拡 大	ク モ 膜 下 腔 拡 大	白 透 質 過 の 性 X 亢 進 線
Y. N.	FCMD	M	11	-	+	-	50以下	714	-	II-7	+	-	-
K. Y.	FCMD	M	9	+	+	-	50以下	1190	-	II-7	+	-	-
K. S.	FCMD	M	4	-	-	+	50以下	2653	-	II-7	+	+	-
M. Y.	C M D	M	10	-	+	-	90	255	-	II-7	+	-	-
T. U.	Dtype	M	13	-	-	-	97	715	-	II-7	+	-	-
H. T.	Dtype	M	13	-	-	-	100	831	-	II-6	-	-	-
M. K.	Dtype	M	9	-	-	-	75	2809	+	I-3	-	-	-
T. I.	Dtype	M	13	-	+	-	45	790	-	II-6	-	-	-

FCMD : 福山型先天性筋ジストロフィー症

CMD : その他の先天性筋ジストロフィー症

Dtype : Duchenne 型PMD

先天型筋ジストロフィー症の中枢神経系障害について

国立療養所宇多野病院

西谷 裕 板垣 泰子
 大阪市立大学 坂本 吉正
 京都大学附属病院 吉岡 三恵子

〔目 的〕

先天型筋ジストロフィー症（福山型）では高度の中枢神経障害を伴う事が一つの特徴とされている。先天型ジストロフィー症患児の中枢病変を、CTスキャン、脳波を中心に検討し、ツシャンヌ型患児のそれと対比させてみた。

〔方 法〕

1978年4月より国立療養所宇多野病院に入院中の先天型ジストロフィー症患児10例（男：女＝4：6、年齢8～17才）ツシャンヌ型ジストロフィー症患児24例（男：女＝24：0、年齢7～19才）を対象とした。先天型ジストロフィー症は福山型の基準を満たす症例のみをとりあげ、ツシャンヌ型は遺伝歴、臨床経過、検査所見等より診断の確実な症例を選び出し、それぞれルーチンのCTスキャンおよび脳波検査を施行した。

〔結 果〕

表1に示すように先天型ジストロフィー症患児で痙攣発作の既往のあるものは10例中8例でそのうち2例は現在も時々発作が出現している。4例が抗痙攣剤を内服中であつたが服薬の効果はあまり認められない。ツシャンヌ型患児では痙攣発作の既往のあるものは24例中1例のみでその症例では有熱時に1回の発作を認めたのみで本院入院後発作を認めたものはない。

CT所見では、先天型ジストロフィー症患児10例中9例が異常を有し9例に皮質萎縮、7例に脳室拡大、2例に白質の低吸収域を認めた。これらの所見と年齢、障害度との関連をみると（図1）年齢、障害度との相関は余り認められない。また2年前のCT所見と比較してみると、前回正常だった2名に明らかな皮質萎縮の所見を認めた。

一方、ツシャンヌ型患児のCT検査において
 も24例中15例（62%）に何らかの変化を認めた。
 皮質の萎縮を示すもの4例、脳室拡大の所見を有するもの13例であつたが、白質の低吸収域を有したものはなかった。しかし脳室拡大、皮質萎縮などの所見は、先天型ジストロフィー症患児のそれと比較するといづれも極めて軽度であ

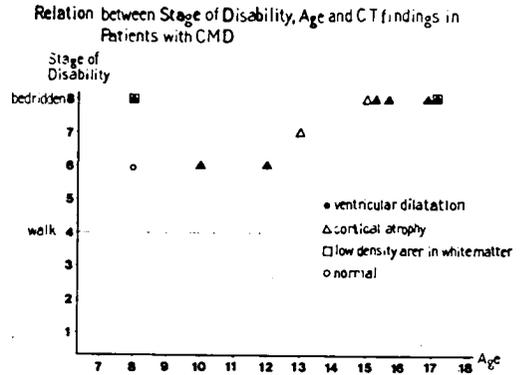
表 1.

	Secure	EEG findings				CT findings			
		Normal	Abnormal			Normal	Abnormal		
			Paroxysmal	Disic Pattern			Cortical Atrophy	Ventricular Distention	Low Density Areas
CMD (13)	8	1 (10%)	9 (90%)			1 (10%)	9 (90%)		
Duchenne (24)	1	19 (78%)	4	4	9 (38%)	4	13	0	15 (62%)

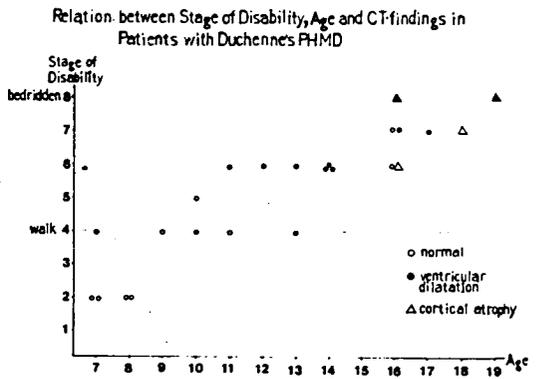
った。ツシャンヌ型患児のCT所見と年齢、障害度との関連を検討してみた。図2から明らかのように、年齢に伴って障害度は上昇し、そのうち何らかの異常を示すものはすべて障害度4度以上であった。脳室拡大の所見は、年齢と余り相関しないようであるが、皮質萎縮の所見は高年齢で障害度の進んだものに限られていた。

つぎに脳波所見からは、表1.にみる通り、先天型ジストロフィー症患児では10例中9例が異常所見を呈し、発作波を有するもの8例、基礎波の異常を示すもの8例であった。発作波は主に前頭部より側頭部に棘波ないし棘徐波を呈するものが大部分であった。また経時的な変化は年齢が進むに従って基礎波は不規則化し、 α 電位に乏しくなり、皮質活動は低下してくる。1例では臨床的にも強制把握反射や、腱反射の全身への放散等の除皮質を示すと思われる神経症状を呈している。しかし知能障害に関しては進行は殆んどみられないようである。

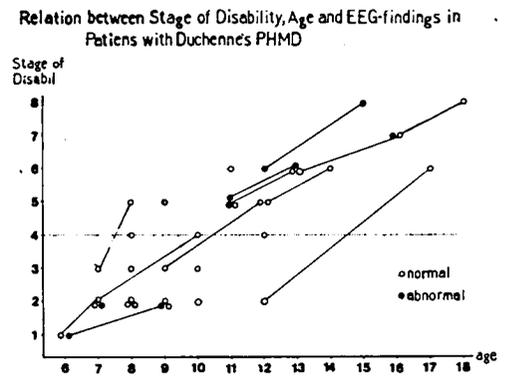
ツシャンヌ型患児の脳波所見は表1.に示す通り、24例中6例25%に異常が認められた。そのうち発作波を有するもの4例基礎波の異常を有するもの4例であった。全体的に加齢に伴い α 波が低電位となり、一たん分極化した α 波が再びdiffuse α となる傾向を認め、開閉眼に対する α 波のblockは乏しくなってくるようである。ツシャンヌ型患児の脳波所見を年齢と障害度との関係において表示してみた。1回以上の記録のある患児に関しては棒線で結んである。(図3)これによると異常波を有する患児は、年齢、障害度とは余り相関せず、2回以上の経過においても正常の患児は正常範囲内であり、異常波を有する患児は、やはり異常所見を呈する事が多かった。



(図1.)



(図2.)



(図3.)

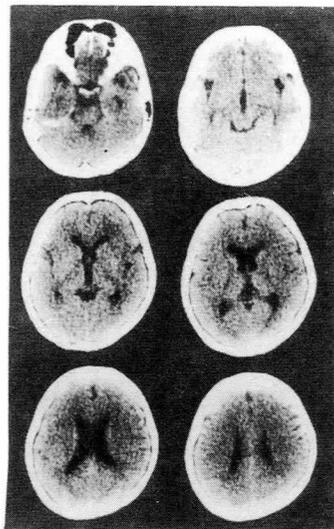
ツジャンヌ型患児の1例をあげてみると10才で歩行不能となり、現在16才。障害度8度で典型的なツジャンヌ型としての経過を示す。もちろん先天型患児に見られるような神経症状、知能障害は認めていない。しかしCT所見(図4)脳波所見をみると、CT像では脳室拡大と共に皮質の萎縮が認められる。同患児の脳波では持続的な高電位徐波の出現があり、それが時に徐波に移行するような所見を呈した。このようなCT所見、脳波を見る限りでは先天型ジストロフィー症患児のそれとの差異が問題となってくるように思える。先天型ジストロフィー症患児のみならず、ツジャンヌ型ジストロフィー症患児においても神経学的な考察は今後の課題と思われる。

〔考 察〕

先天型ジストロフィー症患児においては、大部分が高度の脳波異常、CT変化を示す事が知られている。経時的な変化に注目して調べてみると、脳波所見では加齢と共に基礎波の律動異常、除皮質化の傾向が認められ、CT所見においても皮質萎縮の程度は2年間でかなり進行が目立っている。それに比し、脳室拡大は2年間で殆んど変化がないように思えた。しかしツジャンヌ型ジストロフィー症患児においても、程度は軽いにせよ同じ傾向が見られた。16才以上の患児では大部分が皮質萎縮の所見を呈している。両疾患とも筋肉病変だけでなく中枢神経障害も進行性的な変化をたどっている事が伺われる。そして先天型ジストロフィー症患児では、ツジャンヌ型患児に比し、かなり進行は速いように思われる。

また、ツジャンヌ型ジストロフィー症患児において、かなり高率に発作波を含む異常を認めた事は、今後の課題として神経学的な考察をさらに進めてゆきたいと思っている。さらに知能障害の経時的な変化に関しても追求してゆきたい。

図4



先天型筋ジストロフィー症の一部検例

国立療養所八雲病院

篠田 実 城 守

館 延 忠 吉村 英 敦

永岡 正 人 安 中 俊 平

旭川医科大学第1病理

佐藤 利 宏 藤 田 昌 宏

〔目 的〕

先天型筋ジストロフィー症（福山型）は生後早期に筋緊張力低下、関節の拘縮等が発現し、高度の知能障害、無熱性あるいは有熱性けいれん発作、脳波異常等を伴うことが知られている。本症の病理学的特徴は高度の脳奇形の存在することが剖検により判明してきた。

12才8カ月男子の本症例を剖検する機会を得たので脳所見について報告する。

〔症 例〕

症例：先天型筋ジストロフィー症（福山型）12才8ヶ月男子

家族歴：両親、兄2人および妹2人共に健康で、知り得る範囲内に神経、筋疾患患者はいない。

妊娠、分娩歴：妊娠2～3カ月頃に歯痛止め、5～6カ月頃に感冒の薬を服用したというが詳細は不明である。胎動は4カ月後半より認められ、強さは普通であった。在胎41週で自宅で出生した。生下時体重3,560gで仮死は認められなかった。

現病歴：新生児黄疸軽度であった。新生児期の哺乳力微弱、啼泣微弱は認めなかった。両拇指の内転拘縮を生下時より認めた。生後6カ月頃に両膝関節の屈曲拘縮、両股関節の開排制限に気づいた。8カ月時、強直性けいれん発作が5～6回出現したが、抗けいれん剤服用によりその後発作は抑制されていた。2才7カ月頃より頸定、坐位保持が可能となったが、寝返り、這行は出来なかった。

12才8カ月時、自宅外泊中にラーメンを誤嚥し、窒息により死亡した。

現症ならびに検査成績：口を開いて舌を出した特異な顔貌で表情に乏しい。近位筋および遠位筋共に萎縮および筋緊張力の低下がみとめられる。腱反射は消失。肩、肘、膝、股関節の屈曲拘縮、尖足が認められた。知能指数は25以下。CPK、アルドラーゼ、LDH、GOT、GPTは中等度上昇

〔脳剖検所見〕

脳重量は1,300g、脳膜、髄液、静脈に異常は認めなかった。脳回が広く、不規則でその表面

に細いしわの形成が認められた。この変化は特に前頭部、頭頂前部、側頭部に強く、後頭部では弱くなっていた。この脳回の変化は小脳の山頂部にも認めた。静脈はやや拡張していた。

(写真 1.)

大脳の剖面では前頭部で、2次、3次脳溝の形成が悪く、脳回が広がっていた。白質は狭く、また細い糸のように脳表面へ足を延していた。この脳回変化は後頭部では前頭部に比して軽度で白質との関係も正常のそれに近い部も認めた(写真 2.)。

組織学的には、大脳前頭部では大脳個有の6層構造は失なわれ、分子層の不規則な陥入により、神経細胞群が島状に分断され、まだら模様を形成していた。また、極く表層まで神経細胞群が突出して、脳表面に細い凹凸を形成していた。神経細胞は未熟型が多く認められた。軟膜直下には、線維性星状神経膠を伴い、大脳表面とほぼ平行に走る有髄線維を多数認めた。後頭部では前頭部に比してこれらの変化は弱くなるが、組織学的には本質的に同様の病変が所々に認められた。

小脳山頂部の一部では小脳構、小脳回の形成に不完全で、かつ分子層、プルキニユ細胞、顆粒細胞層の3者一組の関係をほぼ保ちながら、これが不規則、島状に分断されている所見を認めた。従って、顆粒層が不規則に浮遊しているかの如くに見えた。小脳回の乱れた部では白質もついてゆかず、白質、皮質の関係は乱れていた。また一部に軟膜直下に白質有髄線維が切線性に横走し、層形成が逆転した様な所見を認めた。他の部分は正常であった。

以上の脳の変化は小多回脳 (micropolygyria) であり、特に大脳に強く認められた。ここでは小笠原ら¹⁾のいう厚回性小多回脳 (Pachygyre Mikropolygyrie) と軟膜直下の出生後には消褪するはずの切線線維の残存増殖の所見が特徴的であった。従来の報告²⁾と比して本症例に特徴的と思われる所見は認められなかった。なお、サイトメガロウイルス等の感染症を疑わせる組織学的所見は認められなかった。

今後、本症例の詳細な病理組織学検討と共に、先天型筋ジストロフィー症福山型2例の脳の組織学的検索を行い、本症の本態の追求に寄与したいと考える。

〔ま と め〕

先天型筋ジストロフィー症福山型の脳所見について報告した。

1. 小多回脳が大脳前頭部、頭頂前部、側頭部および小脳山頂部に強く認められた。
2. 組織学的には大脳の層構造が失われていた。

〔文 献〕

1. 小笠原嘉祐他：脳と神経、28：451 - 457, 1976.
2. 鴨下重彦：日本臨床、35：3929 - 3935, 1977.

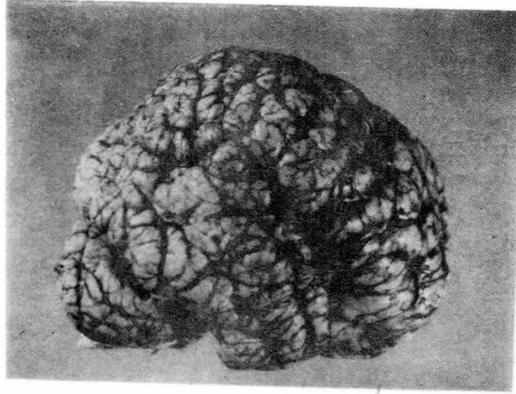


写真1. 腦側面



写真2. 前頭葉前額断

先天型筋ジストロフィー症の病理組織学的研究

国立療養所下志津病院

飯田 政雄	原田 健司
国立療養所東京病院	栗崎 博司
東京大学神経内科	鎌倉 恵子

先天型筋ジストロフィー症（福山型）は、筋病変のほか種々の中枢神経系の形態異常を伴うが、剖検例は比較的少なく、病理的検索も、大脳皮質の細胞構築異常に関するものが殆どである。我々は、CMDの2剖検例をもとに、脳幹部、特に橋、延髄部と中枢神経系の表面にみられるグリオーシスの分布という点から検索し、その形態異常の原因について検討した。

〔対 象〕

症例1：16才男児、処女歩行なく、臨床経過、CPK上昇よりCMDと診断、肺炎にて死亡。
脳重 1,200 g

症例2：19才男児、同胞にCMDあり、臨床経過、筋生検、筋電図、CPK上昇よりCMDと診断、窒息にて死亡。脳重 1,400 g

〔神経病理学的所見〕

肉眼：脳回の基本構造は保たれ、脳回の萎縮もみられないが、脳回表面には多数の小隆起がみられ、Sfatus verrucosus を呈している。（図1）。又、頭頂葉と後頭葉の境界部には無脳回 agyria の部分が存在する。断面（水平断）では、中心半卵円及び内包は正常の構築を保ち、内包をとりまく、大脳基底核及び視床にも異常は認められなかった。脳室も軽度の拡大が認められるのみである。（図2）。

脳幹部では、一見して橋底部の低形成と、左右非対称が認められる。断面では明らかな橋底部の低形成と、錐体路の走行異常が認められる。主な変化は、被蓋部に対する底部の割合が減少し、橋底部の横走線維の左右の極端な非対称、錐体路の非対称及び、錐体路が橋核にかこまれずに、露呈している部分もある点である。一方延髄は全体として左右が広く、腹背に狭い扁平な形となっており、錐体路は、左右下オリブ核の間にはさまるような位置に来てしまい、錐体の突出は消失している。又錐体路は非常な左右非対称を示している（図3）。

中脳、橋被蓋部及び延髄の基本構築の異常は認められなかった。

小脳では、上半月部付近にagyria 部が認められる。脊髄では、外見、剖面共に異常は認められなかった。

髄膜は、大脳表面で一部混濁が認められる個所があった。

顕微鏡的：大脳皮質表面は、ほぼ全域にグリオーシスが認められる。グリオーシスの程度は

場所によって異なるが、前中心回では、グリオースは軽度～中等度であった。ほぼグリオースの程度に比例して、大脳皮質細胞の構築の異常が認められるが、前中心回では、5層に大きな錐体細胞が認められ、Betz 巨細胞は保たれていると思われる(図4)。細胞体の封入体や、神経原線維変化は認められない。

錐体路は、大脳白質から、内包、大脳脚部まで、脱髄や髄鞘の形成不全、グリオースなどの変化はみられず、全く正常であるといえる。中脳では、錐体路の変化がないにもかかわらず大脳脚表面、特に脚間部につよいグリオースが認められた。

橋部では、錐体路の走行異常と共に、橋核の異常が強く認められ、底部で左右非対称などの分布の異常が認められるほかに、被蓋部でも、橋核と同様の細胞が、蝶形核(N, Papilliformis)などで増加している。更にこのような核のみられない第4脳室に接する付近にまで一橋核と同様の細胞が認められる。グリオースは橋部表面全体に認められるが、特に小脳橋角部で強く認められた(図5。)この部分では、グリオースの中に異所性細胞群が認められ、小脳橋角部の小脳側でも、表面のグリオースと共に多小脳回(micropolygyria)が認められた。

延髄では、錐体路の位置の異常は認められるが、髄鞘の低形成などは認められない。表面にはグリオースが存在する。脳幹部脳神経核及び根の異常は認められなかった。

小脳では、agyria に相当する部分では、Micropolygyria が認められた。脊髄では錐体路の位置、髄鞘形成等の異常はなく、前角細胞も数、形態共に保たれ、central chromatolysis などの所見はなかった。しかし、表面には一部グリオースや膠原線維の増加が認められる個所が認められた(図6)。

図1. 大脳皮質表面、ほぼ全体に多小脳回 micropolygyria が認められる。(症例1. 上方が前頭部)



図2. 大脳水平断、内包は正常に保たれ、脳室の拡大も軽度である。(症例1.)

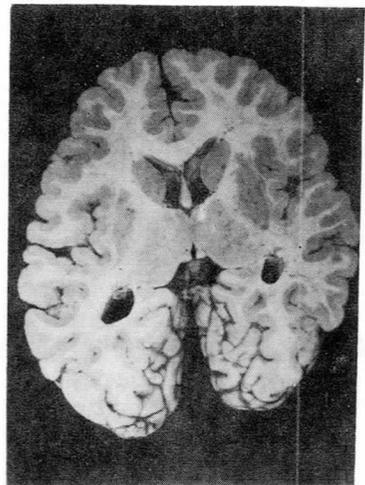


図3. 橋、延髄、錐体路の走行異常、橋低部の割合の減少がみられる。(症例1.)

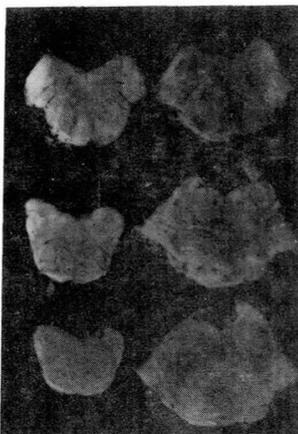


図4. 前中心回第V層、Betg 巨細胞と思われる大きな錐体細胞が認められる。(症例1.) ニッスル染色

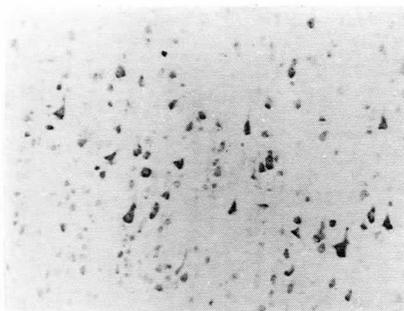
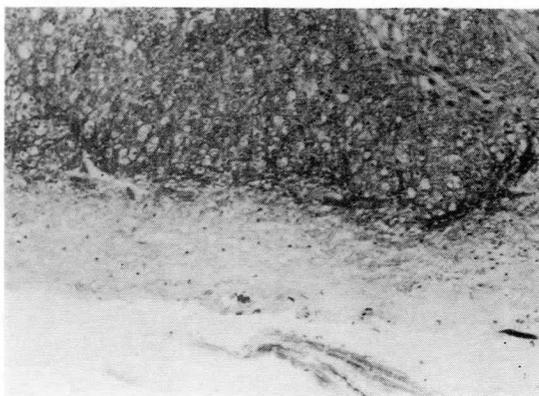


図5. 小脳橋角部のグリオーシス異所性神経細胞群が認められる。(症例2.) H&E染色



図6. 頸髄にみられ グリオーシスと、膠原線維の増殖、下に見えるのは前根である (症例2.)

Masson trichrome 染色



〔考 察〕

CMD 2 症例に認められた所見は前記に述べたような点で、2 症例共にほぼ共通している。以上の点を錐体路を中心にまとめると、次のようになる。①大脳皮質では、表面のグリオーシスと細胞構築の乱れはあるが、Betz 巨細胞は比較的保たれている。②錐体路及び周囲の構造の異常は、中脳までは全く認められない。③橋部では、椎体路は、左右非対称や、一部表面への露出がみられ、この走行異常は、橋核の形成異常を伴っている。④延髄では、錐体路は下オリブ核にはさまれる位置に来ており、強い左右非対称を示す。この変化は錐体交叉に近づく程軽くなり、⑤椎体交叉以下脊髄では、錐体路は正常の側索の位置を下行する。

さて、この錐体路の走行異常の原因を考察するにあたって重要な点は次の3点であると思われる。①錐体路の走行異常は橋、延髄部に限局されている。②橋では、橋核の形成異常も伴っている。③これらの形態異常をひきおこした原因は何であれ、その結果と考えられるグリオーシスは、大脳表面から脊髄表面まで、中枢神経系の表面全体に認められる。これらの事実をもとに、形態異常の原因を考察する為、まづ、錐体路と、橋核の発生について考えた。

どちらも人間においては十分に検索されていず、文献も少ないが、錐体路は、Humphreyによれば、10週目では、橋部では認められるが、延髄では認められず、錐体交叉部以下で椎体路が認められるのは、17週以後である。即ち、錐体路は、胎生10週目から17週目頃にかけて、橋下部から延髄、錐体交叉、脊髄へと下行してくるといえる。

一方、Essikによると、胎生11週目頃では橋核は殆んど形成されていないが、17週目位では橋核はほぼ形成されている。現在、橋核は、小脳橋角部にある細胞が橋底部に移動し、橋核を形成すると考えられている。

興味ある点は、錐体路の延髄部の形成及び橋核の形成の時期がほぼ一致している点であり、CMDの脳幹の形態異常は、錐体路と橋核の形成異常によって説明できる点である。発生学的な視点からCMDの形態異常を考えると、発生の11~17週（4カ月目）に細胞の移動あるいは、軸索の成長を妨害するような出来事がおこったと考えられる。即ち、この時期に中枢神経系全体に何らかの出来事（感染、低酸素血症等）がおこったと考えたとすると、グリオーシスは中枢神経系全体に及んでいるが、錐体路の走行異常は橋、延髄部に限局し、しかも橋核の形成異常も伴っている。という点が説明できるのではないだろうか。この点を支持する傍証としては、大脳皮質の形態異常か Status verrucosus 又は、多小脳回（micropolygyria）といわれる奇型であり、この奇型は、胎生4カ月頃の出来事でおこるといわれている点である。

CMDをひきおこす原因は、まだ不明であるが、胎生4カ月頃の比較的短い期間の出来事が中枢神経系の病変をひきおこしていると考えたとすると、比較的CMDの病変全体を説明できるように思われる。更にこの時期は、筋の分化にとっても、神経筋接合部が形成され、筋原細胞が融合して筋細胞が形成される時期でもあり、根が、Schwann 細胞によってとりかこまれる時期に求める事ができるように思われる。

〔ま と め〕

CMD 2 剖検例より CMD の脳幹部の形成異常は、橋、延髄部の錐体路の走行異常と、橋核の形成異常であり、それは、胎生 4 カ月頃の出来事が原因であると考えられた。

病 理 組 織 (筋 病 変)

Duchenne 型 PMD 保因者骨格筋の病理組織学的研究

国立武蔵療養所神経センター

向山昌邦 真野行生

安藤一也

国立療養所鈴鹿病院 河野慶三

名古屋大学第一内科 祖父江逸郎

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (PMD) は伴性劣性遺伝をすると考えられ、女性保因者を通してその男児に発症することが知られている。PMD の有効な治療法の不明な現在、女性保因者を早期に発見し、PMD の遺伝因子がそれ以上に子孫に拡らないように遺伝相談することが必要と思われる。

本研究では Duchenne 型 PMD 女性保因者 8 例についておこなった筋生検の結果を報告し、臨床症状、遺伝関係、血清酵素値との関連について検討する。

〔対象と検索方法〕

対象は Duchenne 型 PMD 患児の実母 8 例 (表 1.) で各症例の腓腹筋を生検した。各症例の遺伝関係から判定した保因の状態 (carrier state) を Milhorat らの方法 (表 2.) にもとずいて表 1. に記した。また各症例の血清 C P K 値を同時に記した。対象の年齢分布は 30~43 才である。

症例 Y. M. は、生検時 43 才で、臨床的に幼少時より四肢近位筋の萎縮と筋力低下を認めており、現在重い物は持てない、走ることができないなどの不自由さはあるが、普通の日常生活を送っており、臨床症状を発現した女性保因者と考えられる。他の 7 症例は神経学的検査で異常を認めていない。なお、どの症例にも腓腹筋の仮性肥大は認めなかった。

生検筋は、採取後ホルマリン固定、パラフィン包埋し、切片を H. E. 染色、Masson の三重染色、PAS 染色などを施行し、検鏡した。

〔結 果〕

生検筋の病理組織所見を表 1. にまとめた。筋線維の大小不同は、程度の差はあるが、全例に認められた。しかし、小径線維が集団を作る group fiber atrophy の像は認めなかった。筋線維の硝子様変性所見は 7 例に、中心核は 6 例に、筋核の鎖状配列や筋核の集塊形成は 5 例に認められた。これらの所見の出現頻度は、PMD 患児の場合と比べると小さかった。その他、筋線維の再生像や fiber splitting の像、結合織の増生、軽度のリンパ球浸潤を認めた症例もある。

臨床的に筋萎縮と筋力低下を認めた Y. M. 例では、他の 7 例と比べて、上記の病変の程度が全般に強く、かつ出現の頻度が高いことが認められた。しかし、この症例ではリンパ球の浸

潤は認めなかった。

表 1. : 各症例の保因状態、血清 C P K 値および病理組織所見

N. B. 表中の符号は病変の程度を示し、- (所見なし) ± (ごく軽度) + (軽度) ++ (中等度) +++ (高度) を意味する。

	Y.S.	A.K.	Y.M.	M.N.	M.M.	S.I.	Y.H.	A.O.
Carrier state	Definite	Definite	Probable	Probable	Probable	Possible	Possible	Possible
Serum CPK level	133	21	70	45	23	70	10	41
Muscle fibers:								
Fiber size variability	+	+	++	+	±	+	±	+
Hyaline degeneration	+	±	+++	+	-	+	±	±
Hypertrophy	±	±	+++	+	-	+	+	-
Splitting	-	-	++	-	-	-	+	-
Regeneration	±	-	++	-	-	+	-	-
Nuclear chain & cluster	±	-	++	+	-	+	+	-
Central nuclei	±	-	++	+	+	+	+	-
Connective tissue proliferation	-	-	+	+	-	-	±	-
Inflammatory cell infiltration	+	-	-	-	-	-	-	-

表 2. : Duchenne 型筋ジストロフィー症の保因の状態

(carrier state). (Milhorat らによる)

1. Definite Carrier: (a) a female with an affected son and either a brother or maternal uncle with the disease. (b) a female with an affected son and with a sister whose son is similarly affected.
2. Probable Carrier: (a) a female with two or more affected sons or daughters and without any other known affected male relative. (b) a female showing clinical evidence of the disease, and without an affected son. (c) a female with an affected son and one or more affected grandsons.
3. Possible Carrier: (a) a female with only one affected son and no other affected male relative. (b) a female without an affected son, but with a male relative with the disease, such as a sibling, maternal uncle, maternal cousin or the son of a sister.

〔考 察〕

本研究で女性保因者の生検筋に認めた病理組織所見は、PMD患者に認める所見と本質的には同じと考えられる。ただその出現頻度はPMD患者に比べると小さい。Ionescu らは、PMD保因者の生検筋を、電顕的に調べた結果、myofibril の変性、Z帯の乱れ、ミトコンドリアの変化、myelin bodyを認めるなど、PMD患者の生検筋におけると同様の变化を認めたがPM

D患者の場合には、これらの変化がび慢性に認められるのに対して、保因者では局所性に認められる点が異ると述べており、本研究で得た結果と一致している。

Meltzer らは、正常者の生検筋を慎重に検索した結果、中心核、大小の angular muscle fiber の出現、筋線維の円形化およびZ帯の乱れなどPMDの患者および保因者に認められるのと一見同じ種類の変化を認める場合があることを報告している。しかし、それらの出現頻度は非常に小さいとのことであり、本研究で認めたような頻度で筋病変を認める場合は明らかに異常と判定することができよう。

Pearson らはPMD保因者の生検筋を検索した結果、変性した筋線維が正常筋線維の間に無作為的に数個ずつかたまて分布しており、しかも血清C P K値の高い症例では、異常筋線維の出現率が高いことに注目し、これはX染色体のモザイク性に関する Lyon の学説を表現しているのではないかと考えた。即ち、PMD遺伝子がX染色体に伴って遺伝することに対応して、PMDの素因を持つ筋線維と素因を持たない正常な筋線維とが種々の割合で混在し、一方では、それが血清C P K値に反映し、他方では、それが筋肉内の変性線維の出現頻度に関係してくるというのである。

本研究では、表1.に示した様に血清C P K値の高い症例ほど、生検筋に高度の異常病理所見を認めるという傾向はなく、Pearson らの考えに一概には賛成できない。しかし、PMD患者や保因者では、血清C P K値が運動や摂食によって容易に変動するという報告もあるので結論は慎重に下す必要がある。

本研究で認めた筋生検の所見と臨床症状を対比すると臨床的に異常を認めたY. M. 症例では、他の保因者に比べて、種々の筋病変を高度に、かつ高頻度に認めるという結果を得た。このY. M. 症例は遺伝関係の上からは probable carrier であるが、過去に発症したPMD保因者を報告したEmery、古川ら、Stephens ら、Milhorat らなどの症例でも検索対象が definite carrier ではない場合が多い。従って発症する割合が必ずしも definite carrier に多いとはいえないと思われる。

以上をまとめると、生検筋の病理所見の重篤の度合は、筋萎縮、筋力低下などの臨床症状の発現の有無に関係するが、血清C P K値や保因の状態には関係しないといえよう。

本研究によって、生検筋の検索はPMD保因者の判定のために重要な情報を提供することが確かめられたが、ある特定の女性が保因者であるかどうかを決定するさいには、筋生検だけでは不十分な場合もあり、臨床症状、遺伝関係の調査、血清酵素値の測定、筋電図検査などの data を総合することが必要と思われる。

〔ま と め〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者8名の腓腹筋について病理組織学的な検討をおこなった。

筋線維の大小不同、硝子様変性、中心核、筋核の鎖状配列や集塊形成など、筋ジストロフィ

一患者と同じ性質の筋病変を認めたが、それらの病変の程度は患者よりも軽度であった。

筋病変は、臨床的に筋萎縮・筋力低下を認めた症例に著明であったが、血清CPK値の高い症例ほど、また遺伝関係から判定した definite carrier ほど著明という傾向はみられなかった。

生検筋の検索は筋ジストロフィー症保因者の判定のために重要な情報を提供するが、ある特定の女性が保因者であるか否かを決定するさいには、筋生検だけでは不十分な場合もあり、臨床症状、遺伝調査、血清酵素値、筋電図などの data を総合することが必要なことを述べた。

〔文 献〕

- 1) 江崎勤弥他：進行性筋ジストロフィー症の患者家族の血清酵素活性値について、医療、23：1306, 1969.
- 2) 古川哲雄他：Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性保因者に関する遺伝学的考察。臨床神経、5：628, 1965.
- 3) Ionescu, V., et al. : Identification of Duchenne Muscular dystrophy carriers. Arch. Pathol., 99 : 436, 1975.
- 4) Lyon, M. F. : Gene action in the X-chromosome of the mouse. Nature, 190 : 372, 1961.
- 5) Meltzer, H. Y., et al. : Quantitative histochemical evaluation of normal human skeletal muscle. Neurology, 26 : 849, 1976.
- 6) Milhorat, A. T., et al. : The carrier state in muscular dystrophy of the Duchenne type : Identification by creatine Kinase level. J. Am. Med. Assoc., 194 : 130, 1965.
- 7) Milhorat, A. T., et al. : Changes in muscle structure in dystrophic patients, carriers and normal siblings seen by electron microscopy : Correlation with levels of serum creatinephosphokinase (CPK). Ann. N. Y. Acad. Sci., 138 : 246, 1966.
- 8) 向山昌邦他：Congenital neurogenic muscular atrophy. Congenital PMDとの関連一。厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集（Ⅱ）、P 151, 1974.
- 9) 向山昌邦他：Duchenne 型筋ジストロフィー症女性保因者生検筋の病理組織学的研究。医療、31：682, 1977.
- 10) Pearson, C. M., et al. : X-chromosome mosaicism in females with muscular dystrophy. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 50 : 24, 1963.
- 11) Stephens, J., et al. : Serum enzyme variations and histological abnormalities in the carrier state in Duchenne dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28 : 104, 1965.

骨格筋の針生検法の臨床応用に関する検討 (第2報)

東京女子医科大学小児科 福山 幸夫
東京女子医科大学小児科学教室

鈴木 暘子 平山 義人
大沢 真木子 原田 淳子
小川 加代子

〔目 的〕

神経筋疾患の診断に重要な筋生検に際し、簡単な手段により、短時間に新鮮な骨格筋試料を得る一方法として、針生検法の有用性を検討した。

〔方 法〕

日本トラベノール社製の biopsy needle (直径2 mm の tru-cut) (図1.) を使用し、1% オムニカイン局麻下、1 mm の皮膚切開後、大腿四頭筋直筋に刺入、3~4回の穿刺により、各々2×4×2 mm³ 程度の3~4個の筋材料を得た。組織学的には、アルコール固定後、4 μ のパラフィン切片を作成し、haematoxylin-eosin (H-E)、Periodic-acid-schiff (PAS) 染色、組織化学的には、コンパウンド包埋、-30°Cアセトンドライアイス固定後、グリオスタットで4~6 μ の新鮮凍結切片を作成し、modified Gomori trichrome、succinic dehydrogenase (SDH)、NADH-tetrazolium reductase (NADH)、aldolase (ALD)、phosphorylase (PhR)、myosin ATPase (PH 9.4 ATP) 染色を行った。

〔対 象〕

昭和51年10月より昭和54年2月迄に、東京女子医大病院小児科及び埼玉小児保健センターに入院又は通院した患者64例である。

〔結 果〕

対象の年齢別、性別分布を図2.に示した。男女比は43:21と男子が多く、年齢は最年少0才2ヶ月より最年長35才に亘り、6才以下の年少例が50例、78%を占めた。

臨床診断は表1.に示すように primary myopathy 29例、lower motor neurone disease 20例、upper motor neurone disease 2例、unlocalized & miscellaneous disease 13例である。組織学的所見は、表2.に示すように、筋肉を得られなかった失敗例は64例中3例(4.6%)、筋肉量が少なすぎ不十分であったもの9例(14.1%)である。筋組織を得られた61例中、パラフィン切片の染色性は全例良好であったが、9例(14.1%)では、組織化学的に typing が不明瞭であったり、染色性の低下を認めている。染色性不良の9例中では、9才以

上の年長児が6例(66.7%)を占め、図3.に示すように、筋組織に無数の空胞を生じ、酵素欠損があるかの如き、artifactと思われる組織像を示す傾向が認められた。一方パラフィン切片のH-E染色では図4.に示す如く、染色性も良好で組織の破壊は認められない。これは検体採取過程でのartifactも否定はできないが、年長児では加齢により筋線維径が大きくなる為相対的に生検針の直径が小さくなり、採取される筋線維数が減少し、凍結過程にartifactして生じた変化と考えられる。又、検体の大小にかかわらず、採取時、採取しにくく何回も穿刺したり、凍結時に、迅速に凍結できなかった場合にも、組織に破壊が起こりやすく、殊に組織化学的に酵素活性の低下を生じやすい傾向も認められた。

対象の組織学的診断は、表3.に示すように、筋原性変化を示したものの25例、神経原性変化を示したものの24例、異常所見を認めなかったもの12例であった。

1才1ヶ月男児、生下時より floppy infant で頸坐5ヶ月と遅れ、6ヶ月より stridor、cyanosis 持続、GOT 300、GPT 100、CPK 24 u (正常0~12u)、臨床的に pompe 病を疑った症例の生検像を図5 a、bに示した。aが開放生検、bが針生検である。いずれも糖原の蓄積により myofibril の欠損した筋線維が多くを占める特徴的な組織像を示す。

このような開放生検と針生検の重複施行例は30例であるが、現在迄、針生検と開放生検の組織学上の不一致は認められていない。しかし今回異常を認め得なかった症例でも、穿刺部位の選択を適切にし、反復穿刺をする等検体量の増

図1.

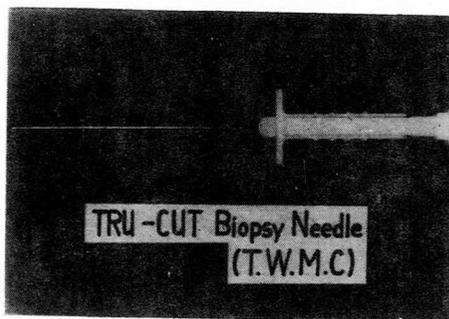


図2.

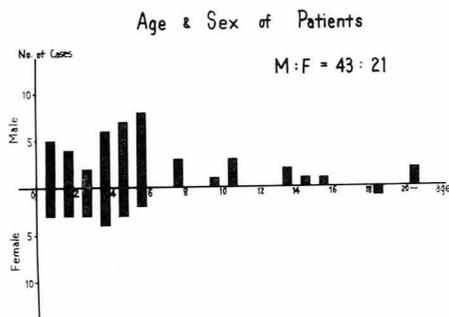


表1.

Clinical Diagnosis		
1. Primary myopathy		
congenital muscular dystrophy		6
progressive muscular dystrophy		6
myotonic dystrophy		2
unclassified congenital myopathy		6
polymyositis		6
acute myoglobinuria		2
Pompe's disease		1
2. Lower motor neurone disease		
Werdnig-Hoffmann disease		2
Kugelberg-Welander disease		12
Charcot-Marie-Tooth disease		1
spinal muscular atrophy		2
neurogenic arthrogryposis multiplex congenita		2
polyneuritis		1
3. Upper motor neurone disease		
cerebral vascular disorder		1
Leigh encephalomyelopathy		1
4. Unlocalized & miscellaneous disease		
cerebral hypotonia		5
neuronal ceroid lipofuscinosis		1
degenerative disease		1
leucodystrophy		1
floppy infant syndrome		2
rheumatoid arthritis		1
malignant hyperpyrexia		1
asymptomatic serum CPK elevation		1

量をはかれば、正常例の何%かは異常を発見でき、より正確な判定をしようの可能性もあると考えられる。

5才男児、生米運動拙劣で、ジャンプができず、疲れやすい。血清C P K正常、筋電図軽度 myogenic pattern、congenital nonprogressive myopathy を考えた症例では、生検筋の trichrome 染色で赤染物質の増加(図6.)、NADHでミトコンドリア配列の不整を認め、電顕的に筋鞘下のミトコンドリアの集積、肥大、一部にクリスタの増殖のあるミトコンドリアを認めた(図7.)。

9ヶ月女児、新生児期より血清C P Kの変動を伴う持続性高値(300 ~ 900 μ u/ml、正常80以下)があるにもかかわらず、筋力低下、萎縮等なく全く無症状で、生検筋には、散在性一部小集団性に小萎縮線維を認めた(図8.)。萎縮線維は、SDH、NADH染色で濃染し、他に中心核線維の増加も認め、神経原性変化と筋原性変化の混在する所見を呈し、Kugelberg-Welander 病を考えている。

10ヶ月女児、精神運動発達の遅滞、先天眼振、筋力低下、腱反射消失があり、血清C P K高値(600 ~ 1900 μ u/ml)、筋電図 myogenic pattern、運動神経伝導速度の低下、脳波上棘波を認め、頭部CTで白質の low density があり、一種の leucodystrophy が考えられた。生検筋では、好塩基性に染色される再生線維の大集団を散在性に多く認め、中心核線維の増多線維径の大小不同、結合織の増加もあり、胎内感染の存在が疑われた(図9.)。

〔考 察〕

骨格筋の針生検は、1866年 Duchenne に始まり、筋のエネルギー代謝の研究に利用されて発達した。近年神経筋疾患の診断に針生検が使用され、欧米に於ては、Edwards らが32症例(10才~42才) ①、Curless らが14症例(4ヶ月~3才) ②の針生検を施行し、その詳細を報告している。我々も昭和52年度の筋ジストロフィー症班会議で7例に関する経験について予報的に報告した。③

開放生検と針生検の比較を表4.に示した。患者の協力を得がたい為局所麻酔ではむづかしく全身麻酔を必要とする小児の筋生検に於いては、簡単に施行できる針生検が便利である。更に患者に与える心理的負担も軽く、入院も不必要な為、患児家族への経済的負担も少く、経過を観察する場合等の反復施行も簡単で、外来ででき、終了後30分程度の安静と、当日のみの入浴禁止以外の制約は必要なく、施行後2週間程度で針跡が消失し、出血、感染等の合併症も発現しにくい。

しかしながら、今迄の所検体量が非常に少ない為、検体処理上多少の習熟性を要する事、又 artifact を生じやすい等の欠点もある。一般に筋線維直径のヒストグラムの作成には少くとも200 ~ 400本の筋線維径の計測が必要となるが、平均線維直径が小さい年少児では、得られる筋線維数が多く、ヒストグラム作成も可能である。経験的に3才~5才以上の年長児では筋線維数が少なく、開放生検に比べ、ヒストグラムの作成には、針生検は不適當である。一般に

神経原性、筋原性変化の鑑別には、群集萎縮か散在性萎縮か、type distribution の異常の有無の検討が重要である。又 nemaline myopathy や congenital fiber type disproportion 等のtype distribution に異常のある疾患の診断にも、ヒストグラムの作成は不可欠である為針生検で、いかに正確なヒストグラムを作成する事ができるかが、今後の重要な課題である。

電子顕微鏡の検索に於いても、開放生検時のようにクレンメをかけ、筋線維を伸展させた状態で採取はできず、針生検では中等度の収縮状態で採取する事になる。我々が採取し検索した症例に於いては、開放生検に比べ、形態的な相異や artifact の出現は認めていないが、これも今後の重要な検討課題の1つである。

Dubowitz は、経験的に生検針の直径を大きくする事により、得られる検体量を多くし、良好な成績をあげており④(図10)、我々も今後、患者の年齢により直径の異なる生検針を使用する等の工夫を考えている。

表 2.

Histological Findings			
Muscle volume for exam.	sufficient	insufficient	not obtained
No. of Cases	52 (81.3%)	9 (14.1%)	3 (4.6%)
Quality of staining	good	poor	
Routine histology	61 (100%)	0	
Histochemistry	52 (85.2%)	9 (14.8%)	

図 4. 21才男子、慢性反復性筋炎
下腿四頭筋針生検
H-E染色 100倍

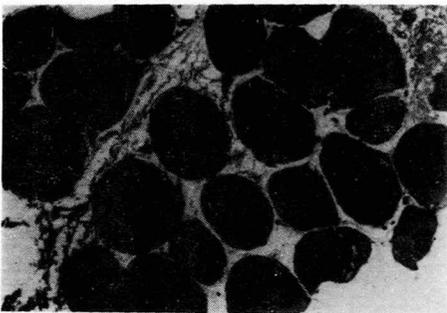


図 3. 21才男子、慢性反復性筋炎、大
腿四頭筋針生検
Frichrome 変法 200倍

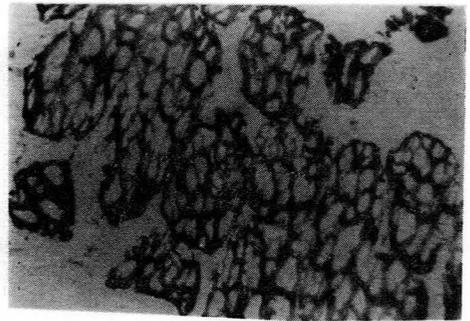


表 3.

Histological Diagnosis	
1. Myogenic changes	
congenital muscular dystrophy	6
progressive muscular dystrophy	6
polymyositis	4
mitochondrial myopathy	2
congenital fiber type disproportion	1
Pompe's disease	1
unclassified myogenic change	5
2. Neurogenic changes	
Werdnig - Hoffmann disease	2
Kugelberg - Welander disease	13
type II muscle fiber atrophy	5
unclassified neurogenic change	4
3. Others	
almost normal muscle	12

図 5. a

1才1ヶ月男児、Pompe 病
大腿四頭筋開放生検
PAS染色 100倍

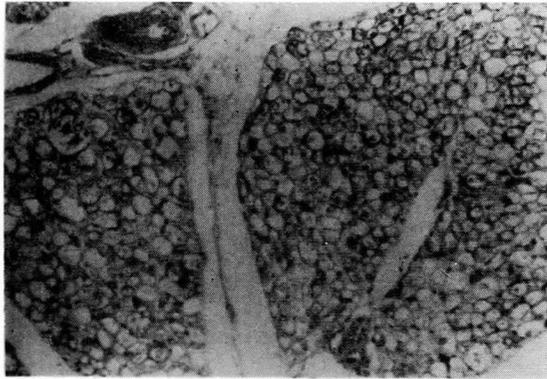


図 5. b

1才1ヶ月男児、Pome 病
大腿四頭筋針生検
Trichrome 変法 400倍

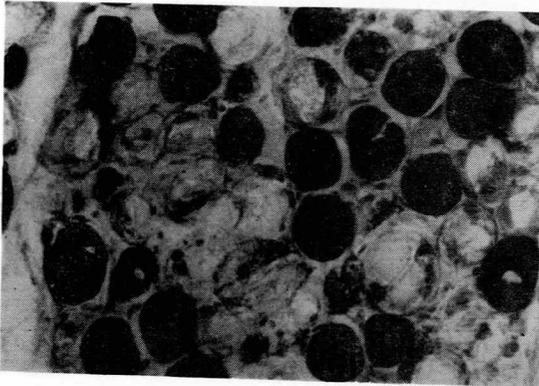


図 6.

5才男児、mitochondrial myopathy
大腿四頭筋針生検
Trichrome 変法 100倍

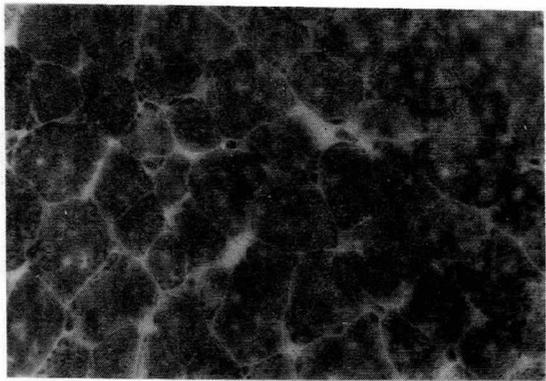


図7.

5才男児、mitochondrial myopathy、大腿四頭筋針生検、25,000倍

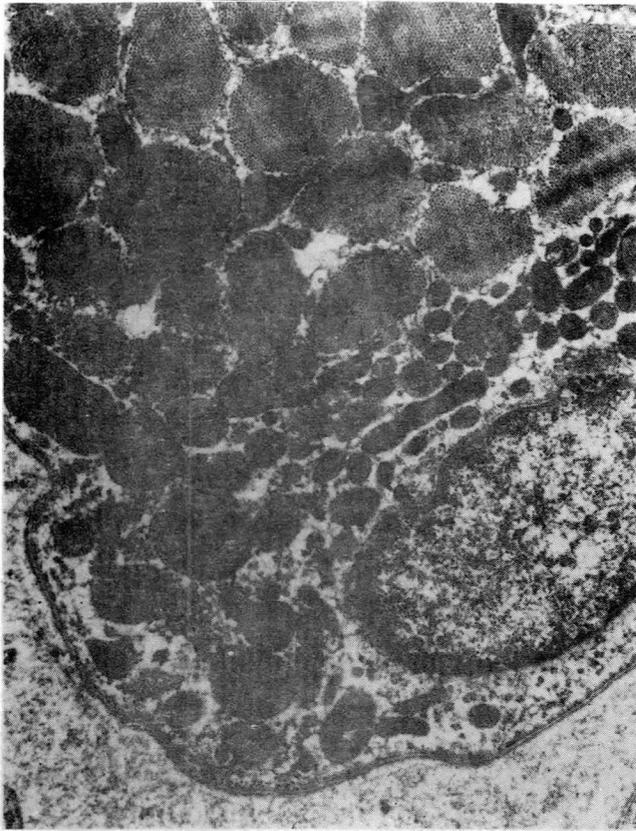


図8.

9ヶ月女児、Kuqelberg - Welander 病の疑い。

下腿四頭筋針生検、H-E染色 20、

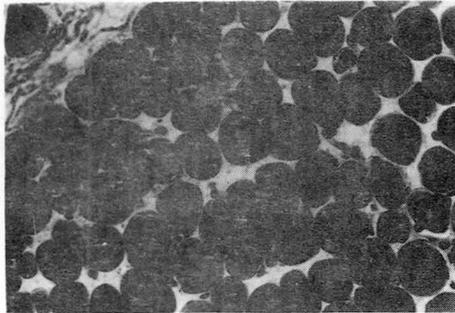


図9.

10ヶ月女児、congenital Polymyositis
susp、大腿四頭筋針生検
Trichrome 変法、100 倍

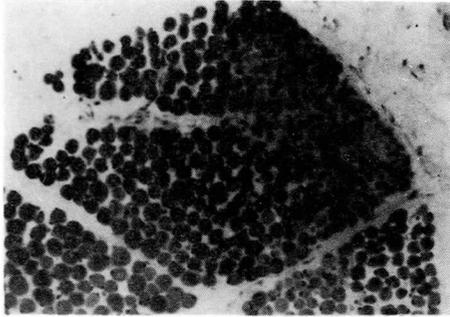
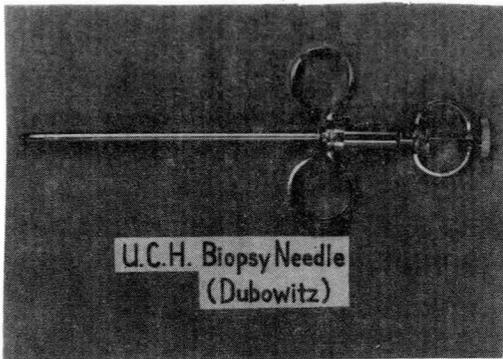


図10.

表4.



生検法の比較

	針生検	開放生検
1 所要時間	短	長
2 採取手技	簡単	複雑
3 切開創	無	有
4 麻酔法	局麻	全麻 or 局麻
5 費用	安	高
6 検体処理手技	やや難	易
7 検体	小	大
8 組織学的染色性	良 <small>検体量に對不良</small>	良
9 患者ストレス	少	多
10 反復施行	易	困難
11 筋直径量的分析	不適	適
12 合併症	無	褥瘡、感染

〔結 語〕

東京女子医大小児科に於ける64症例の針生検の詳細を検討した結果、

1. 開放生検に比し、針生検は手段が簡単で短時間にでき、患者への肉体的、心理的、経済的負担が少なく、反復施行もしやすく、傷跡が残らず、合併症も少ない等の良点があり、殊に年少児への適応は有効である。
2. 検体量が少ない為、処理操作が難しく、artifact を生じやすく、殊に年長児では採取できる筋線維数が少ない為、筋線維直径のヒストグラム作成には不適當である。
3. 今後の改良点として、生検針の直径を被検者の年齢の増加に応じて大きくする等の工夫により、検体量の増量をはかる必要がある。

〔参 考 文 献〕

1. Edwards, R. H. T.; Percutaneous needlebiopsy of skeletal muscle in diagnosis and research. Lancet, , 593, 1971.
2. Curless, R. G. & Nelson, M. B.; Needle biopsies of muscle in infants for diagnosis and research. Develop. Med. Child Neurol. 17; 592 - 601, 1975.
3. 福山幸夫他9名：骨格筋の針生検法（予報）昭和51年度厚生省“筋ジストロフィー症の臨床病態及び疫学的研究”球会議報告書、103～104, 1976.
4. Dubowitz, V.; Personal communication.

DMP患者骨格筋の電顕像とMyosin ATP aseの電顕組織化学 — 実験的神経原性萎縮筋との対比 —

徳島大学医学部、第一病理

松 沢 一 夫 伊 井 邦 雄

我々は進行性筋ジストロフィー症患者骨格筋の病理組織像の研究を続けている。①②③④

今回は患者骨格筋と坐骨神経切断後のラット腓腹筋（実験的脱神経萎縮）を対象として、

- 1) 光顕所見と電顕所見の対比、2) 筋ジストロフィー症の各臨床病型間の比較、3) 筋ジストロフィー症と脱神経萎縮の対比、及び4) Myosin ATP ase 活性（電顕組織化学）状態からみた両者の比較を行った。

〔材 料〕

9例の患者より生検によって得られた10件の骨格筋 (Table 1.) 及びラット (Wister, 雄, 100 ~ 300 g) 腓腹筋 (坐骨神経を旁脊柱部で約 1.5 cm長、切除後 1, 4, 8, 12, 24, 週の各グループ中の代表例) を使用した。

〔方 法〕

電顕的観察には 5% グルタルアルデヒド、及び 1% オスミウム酸固定後エポキシ樹脂包埋したものを超薄切片 (LKB 8800 Ultramicrotome 使用) とし、日立 H_u12 型電子顕微鏡で観察した。尚、この途中で得られた 1 μ 切片のトルイジンブルー染色標本を用いて光顕的観察を行った。

Myosin ATP ase の電顕組織化学には Meijer 法 (光顕組織化学, 1972) ⁵⁾ を電顕に応用した方法 ⁶⁾ を用いた。

〔結 果〕

I、進行性筋ジストロフィー症骨格筋の電顕所見、光顕所見との対比。

多数の電顕写真所見を整理したものが、表 2. である。光顕的に異常のない筋線維でもびまん性の小胞体の拡張 (Fig 1.)、限局性の Z 帯の Streaming、筋原線維束のはぐれ (筋原線維間空間の消失) などが散見され、これらは初期変化と考えられた。変性 (横紋消失、硝子様変性) 筋線維では、筋原線維束の束構造の破壊、蛇行、A 帯 - I 帯の識別困難、I 帯 (thin filament) の識別困難、消失などの所見がみられる。壊死 (顆粒変化 - 凝固壊死、恕状変化 - 融解壊死) 筋線維ではミオフィラメントの断片化、縦走性の喪失、錯走 (Fig 2.)、ミオフィラメント物質の均質無構造化 (Fig 3.)、さらに融解壊死筋線維では、それら無構造物質塊は部分的に消失し、あるいは筋鞘の破壊と共に線維外に放出され (Fig 4.)、これら各変化の終末像として極度の萎縮に陥る (Fig 5.) 他、脂肪滴の出現、線維化の過程を辿る。他の各細胞小器官の変化は Table 2. の如くであるが、最も顕著な変化のみられるのは筋原線維 (及び、これを構成しているミオフィラメント) である。

II、各臨床病型における所見の比較

それぞれの臨床病型における所見を整理し、比較したものが Table 3. である。

壊死性変化の最も顕著なのは、先天型と Duchenne 型で、この二者間では、先天型の方がより顕著なように思われた。この差は時期的 (生検時の年齢) な差によるものかもしれないと思われ、各病変を量的、質的に比較してみると互いにこの二者は類似しており、両者の筋崩壊機序、あるいは病因が、肢帯型のそれよりも、より近似している可能性を示唆している。他方肢帯型では、壊死性変化が少く、極度の萎縮の方がより目立った (Fig 5.)。これは、前二者に比して、単なる時期的な差によるもののみでなく、筋崩壊機序 (病因的背景) の質的な差を反映しているものかも知れないと思われた。

III 進行性筋ジストロフィー症と脱神経萎縮との比較。

上述したような、各臨床型間の差とは別に、これらを一つのグループとして、脱神経萎縮と対比してみると (Table 3.)、少くとも次の二つのことが気づかれた。(1)、患者骨格筋では、変性、壊死などの“激しい”変化が主体で脱神経萎縮では、萎縮を主体とした、形態像の変化の上では、より“温やかな”変化で、ミオフィラメントの均質無構造化、筋鞘の破壊などの壊死(凝固、融解壊死)性変化はみられない。(2)、患者骨格筋線維においても、脱神経萎縮に類似した。単純萎縮様の筋線維が少数ながら散見される一方、脱神経萎縮においても、4週以後には、患者骨格筋においてみられるものと類似した変性的変化(横紋消失、硝子様変性など)が散見されるが、両者を電顕レベルで比較すると、前者では、ミオフィラメントの縦走性が著しく失われて、複雑に錯走しているのに比して、後者ではミオフィラメントが断片化して減少した状態にあっても、ミオフィラメントの縦走性は、依然として保たれており (Fig 6.)、はっきりと異なる。これらの二点は、両者の筋崩壊機序の異なることを示唆していると思われた。

IV Myosin ATP ase 電顕組織化学所見

Myosin ATP ase は骨格筋収縮に関与する重要な酵素で、筋線維のタイプ分けにも用いられる代表的酵素である。進行性筋ジストロフィー症患者骨格筋においては、病変の軽い筋線維では、対照として用いたラットの正常腓腹筋^⑥とほぼ同様に、H帯を除くA帯(thick filament)のみに整然と活性が認められた。(Fig 7.)。また変性筋では、縦走性を残した比較的軽度の変性筋線維はもとより、縦走性を失ったミオフィラメントの断片が錯走している著しい変性筋線維 (Fig 8.) においても、それら断片に一致して、活性(磷酸鉛の沈着)が認められた。壊死筋線維では、顆粒状変化を示すものの内、ミオフィラメントの断片が認められる限り、それら断片に一致して依然として活性が認められたが、ミオフィラメントが均質無構造体となった部分や、怒状変化(融解壊死)を示す筋線維では、活性はみられなかった。他方、脱神経萎縮筋においては、変性的な部分や、極度の萎縮筋線維においても、ミオフィラメントの断片が存在する限り活性が認められた^⑦ (Fig 9.)。すなわち、Myosin ATP ase 活性の観点からみて、ミオフィラメントが、たとえ断片化したような状態下にあっても活性が認められるという点では同様であるが、ジストロフィー症筋では、活性を失った部分が各所にみられ、脱神経萎縮筋とは異っている。

Table 1.

Cases							
No.	Name	Age	Sex	Type	Muscle	Onset	CPK(<25u)
I-363	Ishikawa, Ky.	13y.	M.	Duchenne	M. glut. max.	1y.	867
I-365	Ishikawa, K.	11y.	M.	Duchenne	M. glut. max.	6y.	1295
I-385	Mori, K.	10y.	M.	Duchenne	M. glut. max.	1y. 6m.	876
I-387	Araki, T.	11y.	M.	Duchenne	M. glut. max.	2y.	722
I-389	Araki, O.	14y.	M.	Duchenne	M. glut. max.	2y.	842
I-391	Nishimori, S.	8y.	M.	Duchenne	M. quad. fem.	2y. 6m.	269
I-439	Kawata, K.	10m.	M.	Congenital	M. quad. fem.	3m.	1826
I-517	Miyamoto, M.	6m.	F.	Congenital	M. rect. fem.	6m.	3114
I-518					M. gastro.		
I-439	Nagao, K.	39y.	M.	Limb-Girdle	M. deltoid.	6y.	40

Table 2.

Finestructural Changes of Cell-organelles in the Skeletal muscle(D M P)

E M L M	Finestructural Changes of Cell-organelles in the Skeletal muscle(D M P)						
	Myofibril(myofilaments)	Sarcoplasmic reticulum	Mitochondria	Glycogen	Sarcolemma	Nucleus	Others
*Apparently normal	loss of intermyofibrillar space streaming of Z-band	dilatation					
*Degeneration	disarrangement loss of I-band hyaline degeneration tortuosity	vacuolation	swelling loss of cristae	subsarcolemmal mass	waving indentation	indentation of nuclear membrane	lysosome
*Necrosis	granular change loss of longitudinal arrangement fragmentation Floccular change amorphous mass loss	myeline figure destruction lipid droplet	dense material destruction	decrease loss	rupture	rupture	satellite cell histiocyte mast cell
*Atrophy							
*Fibrosis							fibroblast
*Fatty tissue							fat cell

Table 3.

Finestructural Changes in D M P and Denervation Atrophy

	D M P			Denervation			
	Duchenne	Congenital	L-6	1w	4w	12w	24w
Myofibril (myofilaments)							
Loss of intermyofibrillar space	+	+	+	-	(+)	(+)	+
Thinning Z-band	-	-	-	+	+	++	++++
Thickening	+	+	-	-	-	-	-
Streaming	(+)	-	-	-	-	-	-
Mass	+	+	+	-	-	-	-
Loss	+	+	+	-	(+)	(+)	+
I-band	+	+	+	-	-	(+)	+
Loss	+	+	+	-	-	-	-
Fragmentation	+	+	+	-	-	-	+
Amorphous mass	+	+	+	-	-	-	-
Loss of longitudinal arrangement	+	+	+	-	-	-	-
Sarcoplasmic reticulum							
Dilatation	+	+	-	-	-	(+)	+
Vacuolation	+	+	-	-	-	(+)	+
Mass of vacuoles	+	+	-	-	-	-	-
Myeline figure	+	-	-	-	-	-	-
Mitochondria							
Swelling	+	+	-	-	-	-	-
Loss of cristae	+	+	+	-	-	(+)	(+)
Vacuolation	+	+	-	-	-	-	-
Destruction	+	+	+	-	-	-	-
Amorphous mass	+	+	+	-	-	(+)	(+)
Lysosome							
Mass	+	-	-	-	+	+	++
Loss	+	+	+	-	+	+	+
Sarcolemma							
Waving	+	+	+	-	+	+	+
Indentation	+	+	-	-	-	-	-
Dissoaction	+	+	-	-	-	-	-
Destruction	+	+	+	-	-	-	-
Nucleus							
pyknosis	+	+	+	-	+	+	+
chain	-	-	+	-	-	-	-
membrane	+	+	+	-	+	+	+
Indentation	+	+	+	-	-	-	-
Loss	+	+	+	-	-	-	-
Necrosis	-	-	-	-	-	-	-
Phagocytosis							
Satellite cell	+	-	-	-	-	-	-
Fibrosis	+	-	++	-	-	-	+
Fat cell	+	-	++	-	-	-	+

Fig 1.
(× 16,000)
(Duchenne type)

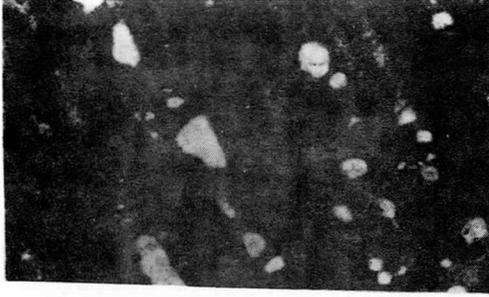


Fig 2.
(× 16,000)
(Congenital type)

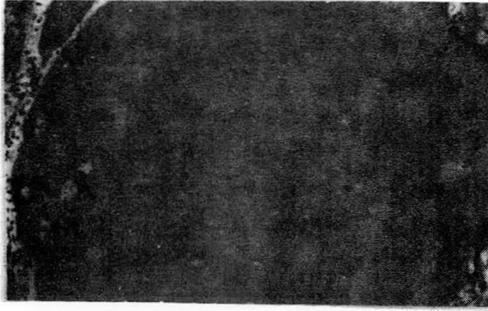


Fig 3.
(× 20,000)
(Duchenne type)



Fig 4.
(× 20,000)
(Duchenne type)

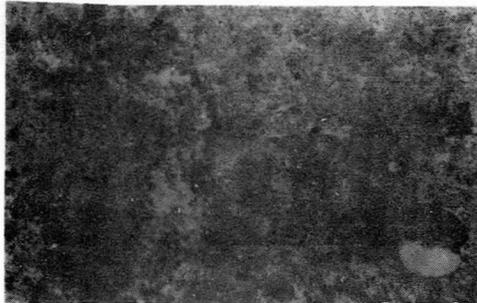


Fig 5.

(× 10,000)

(Limb-Girdle type)

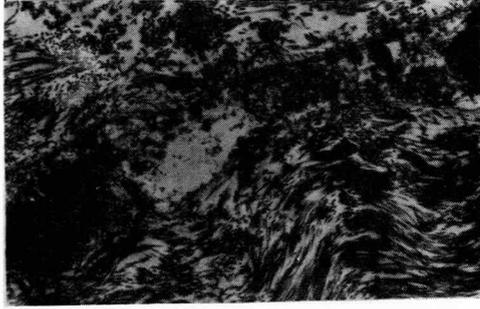


Fig 6.

(× 20,000)

(Denervation, 12 weeks)

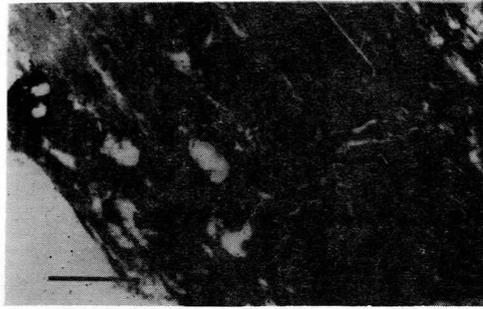


Fig 7.

(× 20,000)

(Myosin ATP ase,
Duchenne type)

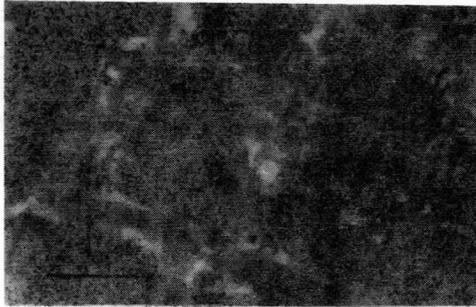


Fig 8.

(× 20,000)

(Myosin ATP ase,
Duchenne type)

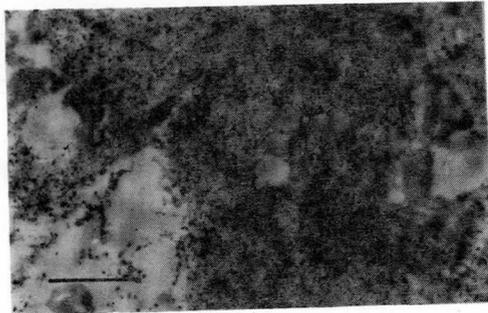
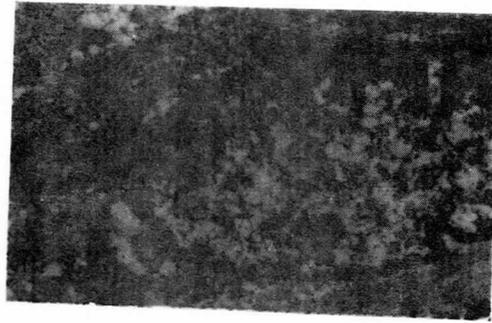


Fig 9.

(× 30,000)

(Myosin ATP ase,
(denervation, 24 weeks)



〔文 献〕

- 1) 桧沢一夫、長嶺信夫、吉村達久、勝瀬烈、岸野泰雄： Histological study of muscular changes in progressive muscular dystrophy. Acta Path. Jap. 19 : 213 - 222, 1969.
- 2) 吉村達久、桧沢一夫：進行性筋ジストロフィー症骨格筋の微細構造、筋原線維の変化、四国医誌、27 : 377 - 378, 1971
- 3) 吉村達久：進行性筋ジストロフィー症の電子顕微鏡的研究—骨格筋の変性、再生について—。四国医誌27 : 755 - 785, 1971.
- 4) 勝瀬 烈：骨格筋の cold injury によるミオシンATPase の電顕組織化学的变化、四国医誌27 : 750 - 759, 1971.
- 5) Meijer, A. E. F. H. : Histochemical method for the demonstration of myosinadenosine triphosphatase in muscle tissues. Histochem. 22 : 51 - 58, 1970.
- 6) 伊井邦雄：実験的神経原性筋萎縮における myosin ATPase の電顕組織化学的研究、四国医誌29 : 180 - 188, 1973.

神経筋疾患における運動終板の形態学的変化および
Acetylcholine receptor の局在について
— 光顕的電顕的検討 —

国立療養所川棚病院 中 沢 良 夫

国立療養所川棚病院神経内科

迫 龍 二 森 一 毅

長崎大学第1内科 辻 畑 光 宏

〔は じ め に〕

Motoneuron disease における運動終板 (EP) およびその Acetylcholine receptor (ACh-R) の局在の変化についてはまだ未知の分野である。私達は種々の神経筋疾患についてこれらの形態変化を組織化学及び電顕的に観察したので報告する。

〔対 象 と 方 法〕

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 6名、Charcot - Marie - Tooth 病 (CMT)、Cervical myelopathy、Tourniquet paralysis 各1名より得たEP 176コについて電顕的にmorphometric analysis (Santaら1972.) を併用して観察した。

nerve terminal 側では(1) presynaptic membrane length (NTL、Terminal がPostsynaptic membrane に面している部分の長さ)、(2) Nerve terminal area (NTA)、(3) Mitochondria / (2) (※)、(4) number of synaptic vesicles / (2) について測定した。Postsynaptic (PS) region では(1) PS area、(2) PS membrane length、(3) membrane density (2) / (1)、(4) membrane length ratio (PS membrane length / presynaptic membrane length) について測定した。

Cholinesterase (ChE) 染色はKarnovsky 法で行い光顕的に観察した。

ACh-R染色：Nakaneら(1974)、Angelら(1977)の方法に従って標識したPeroxidase conjugated α -Bungarotoxin (P-BGT)を使用、光顕は凍結標本で8 μ の横断切片を作製して上記薬剤を90分間 incubate し、Diaminobenzidine HCl (DAB) で3分間呈色反応を行った。

電顕的には筋採取後直に混合ガス(O₂ 95%、CO₂ 5%) を通じた Krebs - Ringer 液に入れた後、これらの筋を可能なかぎり薄切して Perforated wax plate にピンで固定、前述の P-BGT を4倍希釈(P-BGT濃度 3.13×10^{-7} M)した液に混合ガスを通じながら室温で2時間 incubate した。その後混合ガスを通じた Krebs - Ringer 液で3時間洗滌後3%グルタルアルデヒドで2時間固定、EP zone を細切してDABで30分呈色反応後2%オスミウ

ム酸で2時間再固定した。アルコール脱水後 Epon 812 包埋して超薄切片は未染のまま電顕的に観察した。

Morphometric analysis は(1) P-BGT reacted postsynaptic membrane length (ACh-R surface) (2) Index ((2)/presynaptic membrane length) を計測した。

形態学的には Denuded region (Terminal が消失したEP) control で 9.8% にみられたのに比して ALS 55.4%、CMT 30.0%、cervical myelopathy 15.0% と高頻度であった(表2.)。観察された Terminal については表1.に示すごとく、ALSでは Mitochondrial area が有意の減少を示した以外は著変なかった。

CMTでは presynaptic membrane length、Mitochondrial area、vesicle が有意に低下、cervical myelopathy では、Presynaptic membrane length、NTA、Mitochondria が有意に低下、Tourniquet paralysis では vesicle が有意に低下していた。

PS region では ALS では PS area、PS membrane length が有意に増加し、CMT でもほぼ同様の結果を得た。Tourniquet paralysis では PS area が有意に増加していた(表2.)。

Fig 1.は正常なEpの Terminal axon と PS membrane である。

Fig 2.~4.はALSのEpでFig 1.は Terminal は消失ないし縮少し Schwann 細胞の浸潤がみられる。しかしPS membrane は secondary synaptic cleft が筋線維内に深く発達している。

Fig 3.は Terminal はほぼ正常構造を示すがPS membrane は同様に発達している。

Fig 4.は Terminal は消失しているがPS membrane はさらに発達し over development となっている。但し、筋萎縮が高度なEpはPS membrane も変性萎縮していた。

Fig 5.はCMTのEpで同様の発達がみられた。Tourniquet paralysis の回復期に多数の Target fiber が存在した患者のEpは変性から新性および正常構造のEpが混在して観察された。

Fig 6.はこれらの Target fiber にみられたEpではほぼ正常構造を示している。(矢印は multi-target を示す)。

ALSのChE染色では筋萎縮の進行した線維では染色性が低下していた。

ACh-R染色に光顕的にはALSのEpでは少くとも活性の低下は認めなかった。

電顕的観察、正常のEpにおけるACh-R分布はAngelら(1977)や辻畑ら(1978)がすでに報告しているごとく、Postsynaptic membraneのPrimary synaptic cleft内に高密度に存在し、secondary synaptic cleft内では粗になっている。ALSのACh-R分布はPS membraneの発達と比例してsecondary synaptic cleft内に深く分布するようにな

る (Fig 7. は control 、 Fig 8. 9. は ALS の ACh - R 分布) 。

morphometric analysis (表 3.) では ACh - R surface は control と比して有意に増加していた。

表 1.

Morphometric data
Nerve terminal

	Endplate analyzed (No.)	Mean ± S.E.			
		Presynaptic membrane length	Nerve terminal area (μm ²)	Mitochondrial area (%)	Vesicles (No./μm ²)
Controls	47	3.64 ± 0.16	2.68 ± 0.21	16.90 ± 1.50	45.20 ± 3.10
ALS (5 Cases)	55	3.04 ± 0.30	2.58 ± 0.46	10.62 ± 1.45**	43.45 ± 5.03
Charcot-Marie Tooth d.	12	2.52 ± 0.42**	1.75 ± 0.49	10.12 ± 2.49*	28.93 ± 4.52*
Cervical myelopathy	13	2.55 ± 0.31**	1.62 ± 0.30*	13.36 ± 3.67*	50.87 ± 7.76
Tourniquet paralysis	39	3.79 ± 0.37	3.21 ± 0.62	13.24 ± 1.81	23.61 ± 3.29***

* significantly different (P < 0.05)
 ** significantly different (P < 0.005)
 *** significantly different (P < 0.001)

表 2.

Morphometric data
Postsynaptic regions

	Endplate analyzed (No.)	Mean ± S.E.			
		Postsynaptic area (μm ²)	Membrane length (μm)	Membrane density (μm/μm ²)	Denuded (%)
Controls	47	7.40 ± 0.39	43.70 ± 2.10	5.96 ± 0.10	9.8
ALS (5 Cases)	74	9.52 ± 0.63**	52.53 ± 3.55*	5.78 ± 0.19	55.4
Charcot-Marie Tooth d.	12	11.79 ± 1.31***	66.68 ± 6.40***	5.80 ± 0.20	30.0
Cervical myelopathy	15	8.01 ± 0.92	39.04 ± 4.39	4.91 ± 0.23***	15.0
Tourniquet paralysis	44	9.91 ± 0.82**	43.72 ± 3.35	4.73 ± 0.24***	8.7

* significantly different (P < 0.05)
 ** significantly different (P < 0.005)
 *** significantly different (P < 0.001)

表 3.

Morphometric data
Postsynaptic regions

	Endplate analyzed (No.)	Mean ± S.E.			
		Postsynaptic area (μm ²)	Membrane length (μm)	Membrane density (μm/μm ²)	ACh-Receptor surface (μm)
Controls	47	7.40 ± 0.39	43.7 ± 2.10	5.96 ± 0.10	15.32 ± 1.23 (n = 29)
ALS (Case 1)	8	9.88 ± 0.81*	61.4 ± 4.20**	6.69 ± 0.89	43.47 ± 4.65** (n = 21)

* significantly different (P < 0.01)
 ** significantly different (P < 0.001)

Fig 1. 正常な運動終板

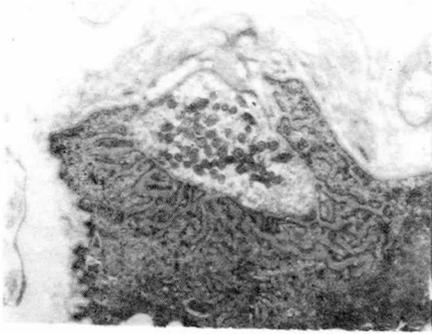


Fig 2. ALSの運動終板

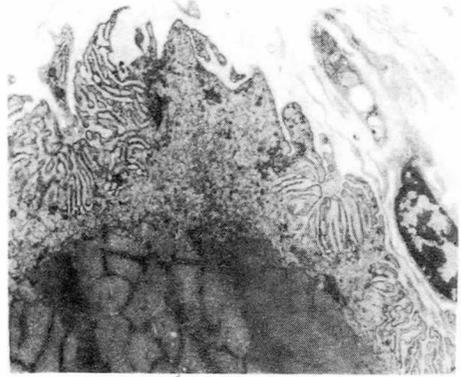


Fig 3. 再生像 (ALS, Type grouping の筋線維にみられた)

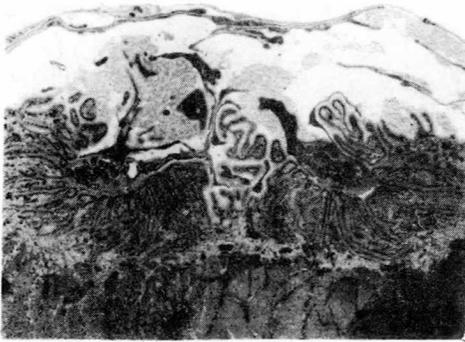


Fig 4. Overdevelopment となったPS membrane

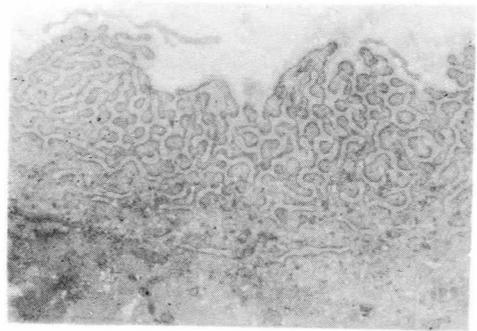


Fig 5. CMTの運動終板

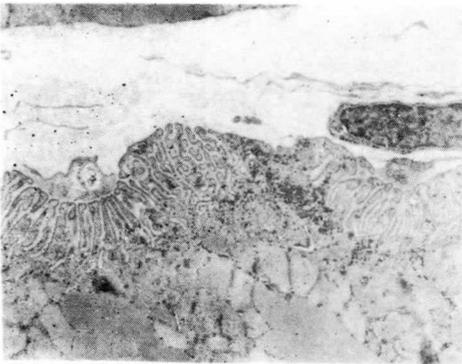


Fig 6. Tourniquet panalysis の運動終板 Target fiber (矢印) にみられた。

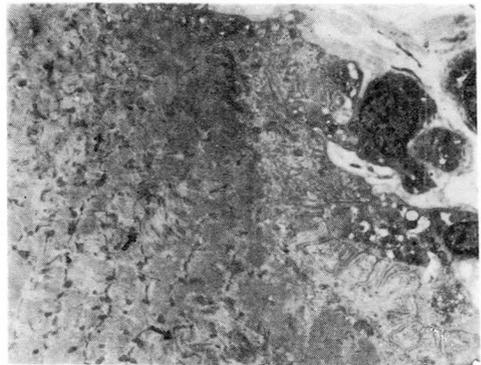


Fig 7. 正常のACh-R

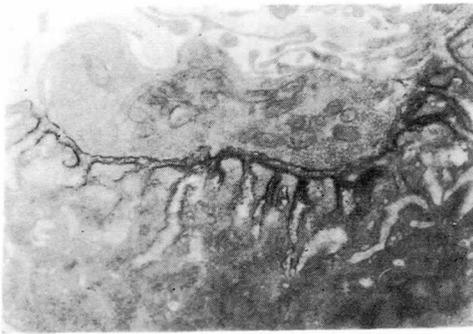


Fig 8. ALSのACh-R

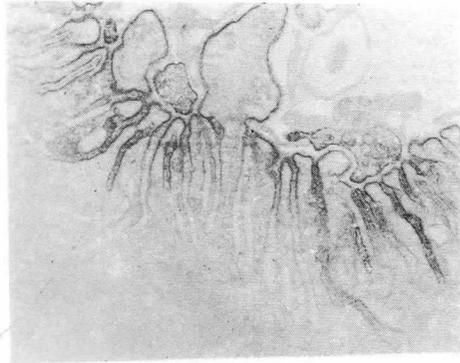
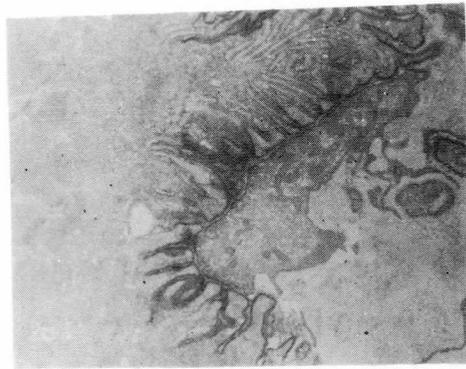


Fig 9. ALSのACh-R



〔考 察〕

motor neuron disease の Ep を電顕的に観察した報告は少ない。その最大の理由は筋萎縮が高度となり Ep そのものも変性する為に十分な量の Ep が得にくいことにある。また Ep の ACh-R に対する運動神経の関与についてはまだ未知の分野である。これまで報告された形態異常については、ほとんど変化がなかったとされるものから、Terminal が消失し Schwann 細胞が置換した像を観察したものなどの異常が散見される。今回著者らが観察した 176 コの Ep を分析した結果 Motor neuron disease の Ep は変性、再生又は新生まで種々の時期が複雑に混在していることを観察した。特に興味深い点は、PS membrane が異常に過形成を引きおこしていることであり、このことについては現在まで、ほとんど報告されていない。この mechanism についてはいくつかのことが考えられる。1つは末梢神経切断実験例や外傷等による急性脱神経と異なり、motor neuron disease では脱神経が慢性的に進行するため、その過程において PS membrane が過形成をひきおこしてくること、第2は脱神経がおこり Terminal axon が消失した後、同一場所に再生がおこるが、この再生と変性をくりかえしている間に PS membrane は過形成を引きおこしてくると云う考え方である。

Ep の ACh-R は ALS の PS ↓membrane では PS fold が発達するのと比例して増加しており、secondary synaptic cleft の深部まで出現するようになる。また morphometric analysis でも ACh-R surface は control より ALS の方が有意に増加していた。このことは PS membrane が退行変性する重症筋無力症の Ep (Engel ら 1977. 辻畑ら 1978.) や抗コリンエステラーゼ剤投与の Ep (迫ら 1977.) で ACh-R が減少するのと対比される。

〔文 献〕

Engel AG, Lindstrom JMetal (1977) : Neurology (Minneap), 27 : 307
Nakane PK& Kawaoi A (1974) : J. Histochem. Cytochem. 22 : 1090
Santa T, Engel AG et al (1972) : Neurology (Minneap), 22 : 71
辻畑光宏, 迫 龍二 (1978) : 神経内科 8 : 214
迫 龍二, 森 一毅他 (1977) : 厚生省心身障害研究、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和52年度研究成果報告書。

Myotonic dystrophy の生検筋における組織学的所見について

国立療養所八雲病院

篠 田 実	城 守
館 延 忠	吉 村 英 敦
永 岡 正 人	安 中 俊 平
旭川医大第一病理	藤 田 昌 宏

〔は じ め に〕

Myotonic dystrophy (以下MD) のほとんどは15歳から35歳に発症する。いわゆる成人型MDは筋の脱力、萎縮、myotonia 現象、前頭部脱毛、白内障、内分泌障害、免疫グロブリン異常などを伴うことより診断は比較的容易である。しかし、出生時より発症する乳児型MDは floppy infant の状態を呈し、この筋緊張低下を主症状とする他疾患との鑑別に苦慮する場合がある。

われわれは従来より進行性筋ジストロフィー症を初めとする各種神経筋疾患患者の生検筋について組織学および組織化学的検索を行ってきた。

今回、乳児型MD 2例を中心に成人型MD 12例について、その臨床像ならびに生検筋による組織学的および組織化学的所見について報告する。

〔対象ならびに方法〕

1. 対 象

乳児型MD 2例および成人型MD 12例の計14例である。乳児型の1例 (No 1) は北海道小児保健センターに精査のため入院し、生検筋の検索のみを国立療養所八雲病院で行った。他の13例は総べて当院に入院し筋生検を行った。

2. 筋生検

大腿直筋、腓腹筋あるいは前脛骨筋を金属性クランプで isometric な状態に保持し、摘出後直ちにドライアイス・エタノールあるいは -85°C のフリーザーにて冷却したn-ヘキサン中で凍結し、クリオスタットで $6\sim 15\mu$ の凍結切片標本を作成した。

3. 染色法

10%フォルマリン固定、パラフィン包埋した標本は Haematoxylin and Eosin (H-E), Masson Trichrome・一部 Verhoeff-van Gieson 染色を行った。

凍結標本はクリオスタットにて新鮮凍結切片をH-E, Modified Gomori Trichrome, NADH Dehydrogenase (NADH), Succinic Dehydrogenase (SDH), pH 9.4 での myosin ATPase (ATPase), 一部に Lactic Dehydrogenase の各染色を行った。

筋線維の type 別は ATPase または NADH 染色によった。

〔結果ならびに考察〕

1. 症 例

a) 臨床像の概略

表 1. に示した家族歴で、No 2 と No 3 は母子例で、また No 8, No 11, No 12 および No 9, No 10 はそれぞれ同一家系の兄弟例である。筋萎縮および myotonia は乳児型では認められず、成人型では12例中10例に筋萎縮が、また12例全例に grip myotonia が認められた。前頭部脱毛は乳児型および成人型女子例では認められず、男子例9例中3例に認められた。腱反射は乳児例を除き、他の全例が減弱または消失していた。

CPKの上昇が14例中5例に、GOTおよびGPTの上昇は14例中1例に認めた。IgGの低値を13例中5例に、IgAの低値は13例中2例に認めた。

b) 乳児型MD

症例 1. D: 妊娠中胎動減少を認め、分娩は臀位のため帝王切開で妊娠42週に 2,500 g で出生した。啼泣微弱で、自力哺乳は不能であったが、生後2週目より可能となった。5カ月時にも頸定認められず北海道小児保健センターに入院した。入院時、全身緊張低下、無欲状顔貌、上口唇は逆V字型で常に開にし、高口蓋を認めた。下肢は股関節の外転外旋、足関節の内反尖足を認めた。

母親は myopathic face を呈し、知能低下、遠位筋群の筋力低下と筋萎縮、頸筋群の筋萎縮と筋力低下、深部反射の消失、grip myotonia、および拇指球筋の percussion myotonia を認め、軽度の歩行障害と白内障を認めた。妹も同様の myopathic face、grip myotonia 等を認めた。

症例 2 ㉑)：妊娠中に特記すべきものはなかった。分娩は前置胎盤で第 I 度仮死を認めた。啼泣および哺乳力微弱、全身筋緊張力低下があった。自力哺乳は生後 2 カ月頃より可能となった。1 歳 2 カ月時、筋緊張低下および知能発達遅延により入院した。pithed frog position を呈し、眼裂狭小、上口唇の逆 V 字型、咬合異常、高口蓋を認めた。母親 ㉒) は myopathic face を呈していないが、話し方が遅く、鼻声であった。筋萎縮は認めないが、腱反射は減弱し、grip および percussion myotonia、白内障を認めた。母親の妹は grip および percussion myotonia、白内障を認め、子宮頸管無力症による 4 回の自然流産の既往があった。

2. 生検筋の組織学的および組織化学的所見

a) 乳児型 MD

症例 1 の筋線維は図 1. に示すように、type I 線維は 3 ~ 15 μ で、平均 8.7 μ 、type II 線維は 5 ~ 15 μ で平均 9.7 μ であった。type I および type II 線維ともに正常小児の値 ㉓) に比して若年細い。しかし、その基本構築はよく保たれていた。

症例 2 の type I 線維の平均は 16.1 μ で、ほぼ年齢相当であるが、type II 線維は一部 40 μ と肥大傾向にあった。また、type I 線維の占める割合が 69.9 % であった (写真 1.)。

表 2. に示すように、乳児型 MD の生検筋の組織学的および組織化学的所見と成人型 MD のそれを比較すると乳児型 MD の筋線維の萎縮は著明でない。乳児型 MD 1 例 (No 2) に type II 線維の肥大と type I 線維の predominance が認められた。また、軽度の phagocytosis、fat および fibrosis が認められるが、成人型 MD に高率に認められる internal nuclei (写真 2 および 3)、nuclear chains (写真 4)、moth Eaton は認められなかった。

b) 成人型 MD

組織化学的に検討した 11 例中 type I 線維の萎縮 (写真 5) を 5 例、type I および type II の両線維の萎縮 4 例、type II 線維の萎縮 (写真 6) 2 例に認められた。従来より MD の筋組織化学的特徴として type I 線維の萎縮、type II 線維の肥大、type I 線維 predominance が報告されている。㉔) ㉕)

われわれの結果もほぼ一致するが、type I 線維の萎縮が認められず type II 線維の萎縮が認められた症例 2 例あったことは興味深い。

Internal nuclei は 12 例全例に認められ、その頻度も 21.5 % から 75.5 % と症例によっても認められ、また 1 筋線維中の核の数が数個の症例 (写真 2) と十数個におよぶ症例 (写真 3) とかなり差が認められた。

Ring fibers はかなり高率に認められると報告されているが ㉖) ㉗)、われわれは各種染色により

詳細に検索したが認められなかった。しかし、一部の症例では電子顕微鏡により ring fibers と認められる所見¹⁾が得られている。今後さらに症例を追加検討したい。

表1. Myotonic Dystrophy の臨床像ならびに検査成績

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Age (y)	5 m	1y2m	34	24	17	16	27	44	39	46	47	48	43	37
Sex	M	F	F	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M
Onset (Age y)	0	0	28	12	6	3m?	17	35	28	22	41	33	12	24
Duration (y)	5 m	1y2m	6	12	11	16?	10	9	11	24	6	15	31	13
Family History	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
Muscular Atrophy	-	-	-	-	+	+	+	**	+	**	+	+	**	+
Myotonia	-	-	+	+	+	+	+	**	+	+	+	+	+	+
Cataracts	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
Frontal Balding	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+
Tendon Reflex [§]	n	w	w	w	w	w	w	w	w	-	w	w	-	w
CPK	29	121	291	212	11.7	23	69.6	33	21	44	186	5	21.2	21.2
LDH	245	221	413	299	324	360	-	335	270	240	392	292	363	287
GOT	22	21	24	42	16	17	39	19	23	24	26	24	16	29
GPT	12	19	12	47	13	10	33	17	16	21	21	20	16	22
IgG (mg/dl)	380	520	1900	-	650	685	555	830	1000	570	870	650	960	1010
IgA (mg/dl)	50	50	342	-	78	115	450	265	320	167	247	340	94	200
IgM (mg/dl)	65	77	165	-	60	79	70	108	93	118	77	78	60	79
T _s (%)	-	27.0	29.6	-	31.4	27.7	-	26.9	27.8	33.4	25.5	-	39.9	33.3
T _s (µg/dl)	-	12.8	7.1	-	8.3	7.0	-	7.7	7.7	9.8	8.5	-	11.7	10.3

§ n; normal, w; weak, -; absent

表2. 生検筋の組織学的および組織化学的所見

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Age	5 m	1y2m	34	24	17	16	27	44	39	46	47	48	43	37
Sex	M	F	F	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M
Average diameter (µ)	Type I	8.7	16.1	30.4	44.1	45.1	63.5	26.8	45.0	33.9	22.9	33.7	29.6	61.9
	Type II	9.7	26.1	60.2	74.4	76.6	43.6	41.7	62.6	48.9	39.5	53.3	41.6	27.7
Type II fibre hypertrophy	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Percentage of type I fibre	53.7	69.9	73.1	48.6	54.9	84.1	50.4	63.0	46.3	80.5	79.3	38.5	43.8	-
Internal nuclei (%)	1	1	28	33	21.5	74	75.5	47.5	59	73.5	46.5	29.5	68	54
Pyknotic clumps	-	±	+	-	+	**	+	+	-	+	+	+	**	**
Nuclear chains	-	-	-	+	+	**	+	+	**	+	**	**	**	+
Phagocytosis	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Hyaline change	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+
Fat	±	+	+	±	-	+	+	+	**	+	**	**	**	**
Fibrosis	±	+	±	-	-	+	+	-	**	+	**	+	**	**
Glycogen	-	±	-	-	+	+	±	**	**	**	+	+	**	**
Ring fibers	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

図1. 乳児型MDの筋線維TYPE別ヒストグラム

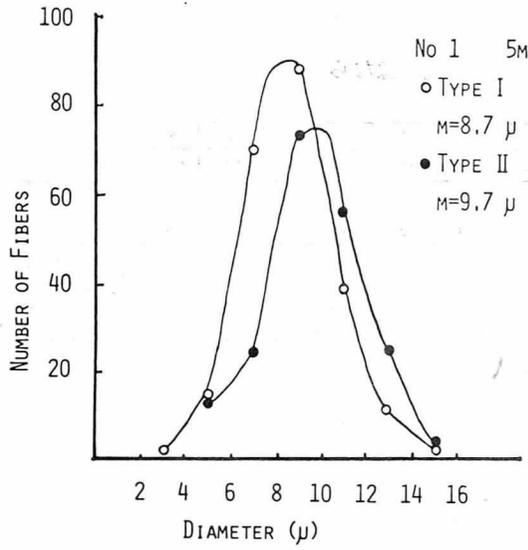


写真1. 乳児型MD (No.2)
ATPase x625

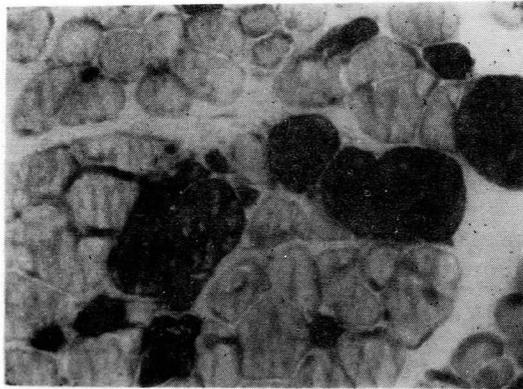


写真2. 成人型MD (No.3)
H-E x250

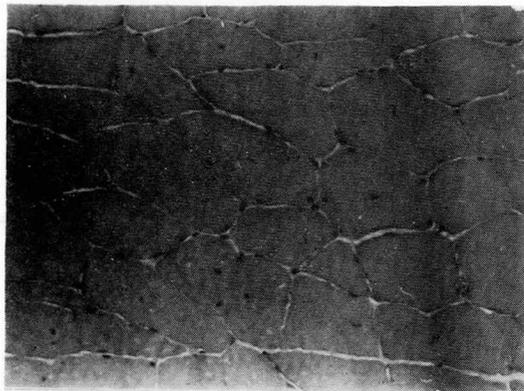


写真3. 成人型MD (No.10)
H-E x375

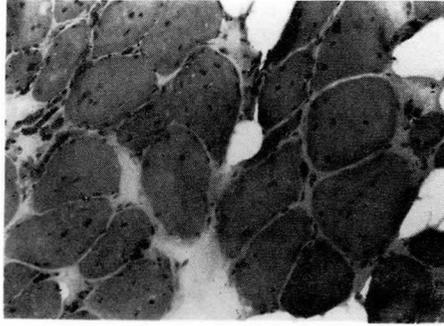


写真4. 成人型MD (No.13)
H-E x500

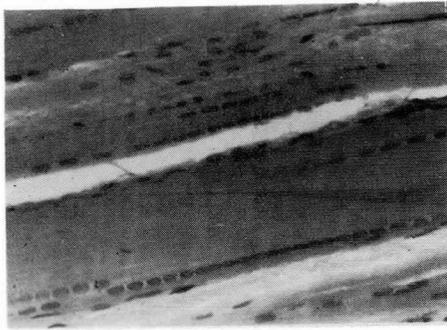


写真5. 成人型MD (No.3)
NADH x200

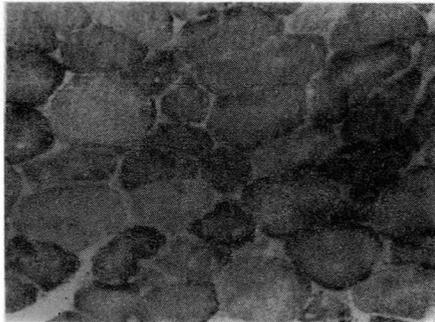
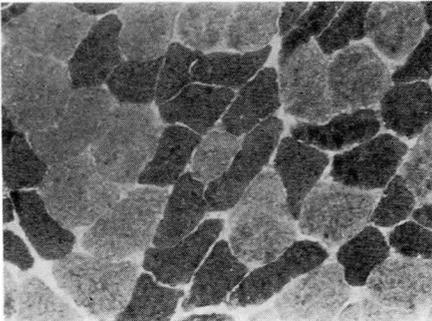


写真6. 成人型MD (No.6)
ATPase x200



〔ま と め〕

乳児型MD 2例および成人型MD 12例の臨床像ならびに生検筋による組織学的および組織化学的所見について検討した。

1. 乳児型MDは2例とも生下時より筋緊張力低下、哺乳力微弱で、両者ともに母親がMDであった。
2. 乳児型MDの生検筋の所見は type I および type II 線維ともに萎縮は著明でなく、1例に type II 線維肥大と type I predominance が認められた。
3. 成人型MDでは myotonia は12例全例に筋萎縮は10例に、腱反射の減弱あるいは消失は全例に認められた。白内障は10例中9例に認められた。CPKの上昇は12例中4例、IgGの低下は4例に、またIgAの低下は1例に認められた。
4. 成人型MDの生検筋で type I 線維の萎縮は5例、type II 線維の萎縮は2例に認めた。type I predominance は5例に認めた。全例に internal nuclei の増加を認めた。

〔文 献〕

1. 舘 延忠他：脳と発達、投稿中
2. 平山義人他：厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集（Ⅱ）116 - 128, 1974.
3. 木下真男他：臨床神経、14：653 - 659, 1974.
4. Dubowitz, V et al : Muscle Biopsy : A Modern Approach. Saunders, London P 213 - 227, 1973.

筋強直症の組織化学的、電顕的研究

新潟大学脳研究所神経内科

椿 忠 雄 福 原 信 義
熊 本 俊 秀 湯 浅 龍 彦

〔目 的〕

筋強直症は、筋形質膜の異常によるとされているが、膜の安定性に神経支配が関与しているともいわれ、詳細は明らかではない。先天性筋強直症の筋肉の微細構造については、ほとんど報告がなく、強直性筋ジストロフィー症についても、神経筋接合部に関する報告はほとんどな

い。我々は、組織化学と電顕により、先天性筋強直症と強直性筋ジストロフィー症の筋生検所見を比較検討した。

〔方法〕

先天性筋強直症 2 例、強直性筋ジストロフィー症 6 例の生検筋を組織化学（PAS, DPNH, ATPase 等）と電顕により観察した。電顕は、特に神経筋接合部を観察の中心におき、Becker 型進行性筋ジストロフィー症（3 例）とも比較した。神経筋接合部は、先天性筋強直症で 57 個、強直性筋ジストロフィー症で 40 個、進行性筋ジストロフィー症で 105 個観察した。対照には、手術時に採取した非神経筋疾患患者の肋間筋（43 個の神経筋接合部）を用いた。

用いた症例は、

1) 先天性筋強直症：

症例 1. 4 才男 全経過 3 年 6 カ月

症例 2. 6 才男 全経過 2 年

いずれも、歩行時の筋強直症状を主訴とし、筋力低下、筋萎縮はなく、臨床的にも、筋肉の電気生理学的所見でも、典型的な先天性筋強直症であり、上腕二頭筋を生検した。

2) 強直性筋ジストロフィー症：

症例 3. 30 才男 （上腕二頭筋より生検）

症例 4. 44 才男 （ ” ” ）

症例 5. 40 才男 （ ” ” ）

症例 6. 48 才女 （大腿四頭筋より生検）

症例 7. 24 才女 （ ” ” ）

症例 8. 30 才男 （腓腹筋より生検）

いずれも、前頭部禿、白内障、ミオパチー様顔貌、胸鎖乳突筋萎縮がみられ、筋強直現象が手指把握、機械的叩打等によって生じ、臨床的にも、筋肉の電気生理学的所見でも典型的な強直性筋ジストロフィー症であり、筋症状の経過は 1～24 年とさまざまであった。

〔経過〕

1) 組織化学的所見：

A) 先天性筋強直症（表 1.）：4 才、6 才の正常筋肉線維の平均直径は、それぞれ 20 μm 、28 μm 前後といわれている¹⁾。従って、この 2 症例は、いずれも type I 線維、type II 線維の両方が肥大しているといえる。Ring fiber は全くみられなかった。症例 1 の ATPase 染色は、pH 4.3 で前処理したものと、pH 4.6 で前処理したものとで筋線維の染色態度に違いはなく、type II B 線維の欠損と考えられた。それを反映して、type I 線維の比率も 52.7 % と高かった。一方、症例 2 の ATPase 染色では、pH 4.6 で濃染線維（type I）と淡染線維（type II A）、不染線維（type II B）の 3 種類に染め分けられ、その比率も正常であった。

B) 強直性筋ジストロフィー症（表 2.）：症例 5、6、8 の 3 例で type I 線維の優位がみ

られたが、特に症例 6.と 8.では、それぞれ、95.9 %と 80.1 %と type I 線維の比率は著明に増加していた。type I 線維は、6 例中 1 例でのみ、肥大因数 \bar{D} 489と肥大していたが、5 例では萎縮因数 \bar{D} 261 ~ 1583 と萎縮していた。type II 線維では、6 例中 2 例で萎縮因数 1250 ~ 1371 と萎縮していたが、3 例では肥大因数 492 ~ 1874 と肥大していた。Ring fiber は 6 例中 5 例でみられ、残りの 1 例も ring fiber の未熟型といわれる sarcoplasmic mass が多数みられた。

2) 電顕所見

A) 先天性筋強直症：Z 帯、SR 等、筋線維の内部構造には全く異常はみられなかった。ring fiber, sarcoplasmic mass もみられなかった。神経筋接合部 (図 1.) は、secondary synaptic cleft の数が少なく、長さも短い単純なものが大部分であった。

B) 強直性筋ジストロフィー症：Ring fiber, sarcoplasmic mass が多数みられたが、この所見を除くと神経筋接合部の観察できた 3 例 (症例 3、4、5.いずれも上腕二頭筋) では筋線維の内部構造には大きな変化はみられなかった。神経筋接合部は secondary synaptic cleft の数が多く、先天性筋強直症に比べ複雑な形態のものが多かった。

3) 神経筋接合部の形態の統計的観察 (表 3.) :

著者らが既に発表している方法 $\textcircled{2}$ により、primary synaptic cleft に連続してみえる secondary synaptic cleft の数を仮に secondary synaptic cleft (SSC) の数とすると、対照では、平均 SSC 数は 8.58 ± 3.45 であるが、強直性筋ジストロフィー症では 10.25 ± 6.00 であり、有意差はないが、先天性筋強直症 (7.40 ± 5.18) と進行性筋ジストロフィー症 (6.87 ± 4.82) に比べると、いずれも $P < 0.01$ で有意差がみられる。SSC 数 4 以下の神経筋接合部は、先天性筋強直症 ($31.6 \pm 6.2\%$)、進行性筋ジストロフィー症 ($24.8 \pm 4.2\%$) で、対照 ($20.9 \pm 6.2\%$) より有意に多かった。一方 SSC 数 10 以上の神経筋接合部は強直性筋ジストロフィー症で $52.5 \pm 7.9\%$ であり、対照 ($20.9 \pm 6.2\%$) より有意に多かった。

〔考 察〕

先天性筋強直症の type 線維の比率については Crews ら $\textcircled{3}$ の 8 例の報告では、全例 type II B 線維が完全に欠損していたとされている。しかし、我々の 2 例中、1 例では明らかに type II B 線維がみられ、その比率は正常であった。強直性筋ジストロフィー症では、今までの報告 $\textcircled{1}\textcircled{4}$ と同様、type I 線維の萎縮と type II 線維の肥大が多かった。神経筋接合部の変化の意味は明らかではないが、強直性筋ジストロフィー症と先天性筋強直症の違いは明らかである。従って、単に筋強直現象による二次的な変化とは考えられず、また、罹病期間もさまざまなので、その違いとも考えられない。進行性筋ジストロフィー症の神経筋ジストロフィー症の神経筋接合部とも異なるので、筋ジストロフィーの結果とも考えられない。

Ring fiber の原因については、筋線維の再生不全という考えが有力であるが、強直性筋ジストロフィー症では、全例に ring fiber または sarcoplasmic mass が認められ、先天性筋強

直症には全く認められなかったこととも関連して、この神経筋接合部の変化は、筋強直現象や筋ジストロフィー以外の原因によるものと思われる。

	年齢・性		平均直径(μm)		タイプIの%	Ring fiber
			I	II		
症例1	4y	M	28.6	25.2	52.7%	(-)
症例2	6y	M	41.3	35.1	30.8%	(-)

表1. 先天性筋強直症生検筋の形態計測

	年齢・性		生検筋	平均直径(μm)		タイプIの%	萎縮(A) 肥大(H) 因数		Ring fiber
				I	II		I	II	
症例3	30	M	B	40.4	81.5	25.9	A 850	H 745	(+)
4	44	M	B	55.3	78.0	30.4	A 261	H 492	(+)
5	40	M	B	30.6	70.2	58.7	A 1485	H 197	(+)
6	48	F	Q	33.1	24.9	95.9	A 568	A 1250	(-)
7	24	F	Q	70.0	90.5	44.6	H 489	H 1874	(+)
8	30	M	G	32.7	32.7	80.1	A 1583	A 1371	(+)

B: Biceps brachii, Q: quadriceps femoris, G: gastrocnemius

表2. 強直性筋ジストロフィー症生検筋の形態計測

	対照	CM (2例)	MD (2例)	DMP (3例)
NMJ数	43	57	40	105
SSCの数	8.58 ± 3.45	7.40 ± 5.18	<u>10.25 ± 6.00</u>	6.87 ± 4.82
SSC数4以下のNMJ	4.7 ± 3.2%	<u>31.6 ± 6.2%</u>		<u>24.8 ± 4.2%</u>
SS数10以上のNMJ	20.9 ± 6.2%		<u>52.5 ± 7.9%</u>	

SSC: secondary synaptic cleft

表3. 神経筋接合部の変化

図1. 先天性筋強直症 (症例2)
× 6,700

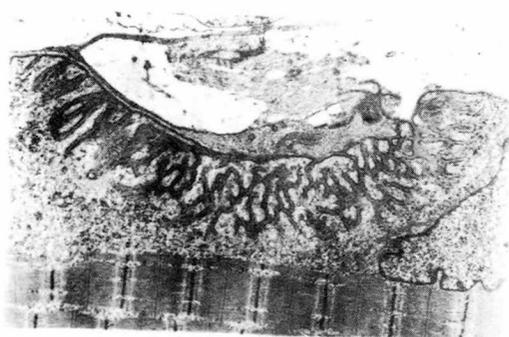
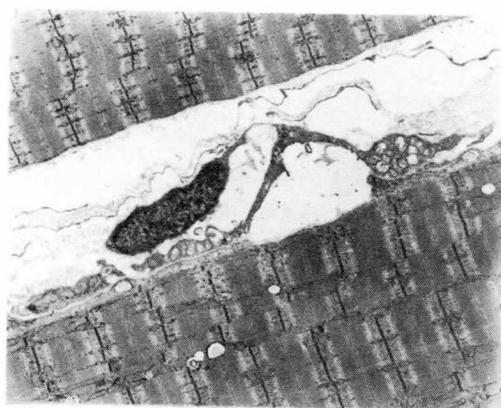


図2. 強直性筋ジストロフィー症
(症例3) × 8,700



〔ま と め〕

- 1) 先天性筋強直症では、type I 線維、type II 線維の両方が肥大するが、強直性筋ジストロフィー症では、type I 線維の萎縮と type II 線維の肥大するものが多い。
- 2) 強直性筋ジストロフィー症では、type I 線維の優位のものが多い。先天性筋強直症の1例では、type II B 線維の欠損がみられたが、もう1例では、type 線維の比率は正常であった。
- 3) 強直性筋ジストロフィー症では、先天性筋強直症、進行性筋ジストロフィー症に比し、secondary synaptic cleft の数が有意に多いが、これは、ring fiber と同様、筋強直現象や筋ジストロフィー以外の原因によるものと思われる。

〔文 献〕

- 1) Dubowitz, V. & Brooke, M. H. : Muscle biopsy. A modern approach. London-Philadelphia-Toronto, Saunders, 1973.
- 2) Fukuhara, N., Yuasa, T., Kushiro, S. & Takasawa, N. : Nemaline myopathy. Histological, histochemical and ultrastructural studies. Acta neuropath., 42 : 33 - 41, 1978.

- 3) Crews, J., Kaiser, K. K. & Brooke, M. H. : Muscle pathology of myotonia congenita. J. Neurol. Sci., 28 : 449 - 457, 1976.
- 4) Brooke, M. H. & Engel, W. K. : The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.. 3. Myotonias, myasthenia gravis, and hypokalemic periodic paralysis. Neurol., 19 : 469 - 477, 1969.

malignant hyperpyrexia の生検筋の形態学的研究

広島大学第3内科

鬼頭昭三	岸田健伸
糸賀叡子	山村安弘
神谷研二	

広島大学麻酔科

盛生倫夫	大谷美奈子
弓削孟文	

〔目 的〕

近年悪性高熱症の原因については末梢性と考えてみる立場と、中枢性とする立場がある。Britt ら¹⁾は、末梢での欠陥因子として、(1)筋疾患 (2)細胞膜の異常 (3)ATPの供給不足 (4)筋 phosphorylase 活性低下または欠損 (5)酸化的リン酸化の uncoupling (6)細胞内カルシウム代謝異常などの因子を考えている。奥村ら²⁾はプロスタグランジンE₁ の作用について言及している。このように悪性高熱症と筋異常について注目されているが、その臨床的所見としては、全身筋力低下、congenital myotonia, myotonic dystrophy の合併症、³⁾⁴⁾筋電図検査で筋原性変化が認められる例⁵⁾、血中CPK値の上昇など subclinical myopathy の存在などが挙げられている。Isaacs ら家系調査を行ない高いCPK血症を示す subclinical myopathy が autosomal dominant pattern で遺伝している症例を示し、本症と筋異常との関連を強力に支持している。悪性高熱症患者の筋組織所見については、光顕所見においては、筋線維直径の大小不同、萎縮筋線維の存在組織化学的検索からTYPE I 線維の小径化、moth eaton 様変化、targetoid fiber, target fiber を認め⁷⁾、電顕的にはZ-band streaming

autophagic vacuoles, tabular aggregates, mitochondrial aggregates glycogen 顆粒の集積、異常 mitochondria の存在、筋鞘下に膜様構造物を認めている⁸⁾。Schiller⁹⁾らは悪性高熱症発症後3時間目と10時間目に生検を行って mitochondria の破綻、筋鞘下の空胞を認めている。

〔方 法〕

自験例4例の悪性高熱症の患者ならびに悪性高熱病の家系内患者において、再手術ないし初回手術を行なうことになり術前における筋生検の機会を得、組織化学的観察、通常パラフィン切片染色の光顕的観察、電顕的観察を行なった。

〔結 果〕

第1例は42才の女性で家族的CPK血症を示し過去の分身麻酔時39°Cの高熱がくり返した患者で図1.に示すように姉と姉の子に高くCPK血症を認め大腿四頭筋生検でミオシンATPase活性は良好で萎縮筋線維はTYPEⅡに多く(図2-a) NaOH dehydrogenase 染色では活性は良く保たれているが、一部に筋線維内構築異常を示す変性筋線維(図2-b)や、刃に mitochondria enzyme 活性の増加を示す線維が認められた。(図2-c)筋線維TYPE別 histogram ではシャドウで示した正常範囲に比し小径化が認められた(図2-d)。電顕的には筋鞘下などに膜様構造物を認め(図3-a)(図3-b)同じく筋鞘下に mitochondria の集積、glycogen 顆粒の増加を認めた(図3-c)。

第2例は7才男子で既往の分身麻酔時39°Cの発熱をきたした例で、1977年再度の麻酔時37~38°Cの発熱を見(図4-a, b)術前生検筋染色では筋の基本構築はよく保たれ大小不同もないが、散在する変性筋線維を認め(図5-a)組織化学的にも異常はなく筋線維直径のヒストグラムではTYPEⅠ, TYPEⅡの直径の等しい結果となった(図5-b)。電顕的には、sarcomereの不整、Z帯の消失 sarcoplasmic reticulum の拡大(図5-c)同じくZ帯消失 sarcomere 不整、膜様構造物が認められた(図5-d)。

第3例は本家系の発端者で、兄は悪性高熱症で死亡している。本例は前回手術時発熱しており、biopsy時は発熱していなかった(図6)。SDH染色では、大小不同が強く、濃染するTYPEⅠ線維に小径化が認められ、(図7-a)aldolase染色では濃染するTYPEⅠと淡染するTYPEⅡ線維の一部にtargetoid fiberを認め、また一部筋にmoth eaton様の所見を認め(図7-b, c)TYPEⅡ線維にも酵素分布の異常を認めた。(図7-d)SDH染色にも同様の異常が見られ、mitochondriaの分布の異常があるものと考えた。(図7-e)第4例は、第3例のイトコにあたり、手術後38°Cに発熱した(図6)。H.E.染色では中心核の増加、萎縮筋線維の散在を認め(図8-a, b)組織化学染色では第3例と同様酵素分布の異常を認めた。電顕的には検索した部分には術前に異常は認めなかった。

图1 第1例家系图
 高CPK血症者

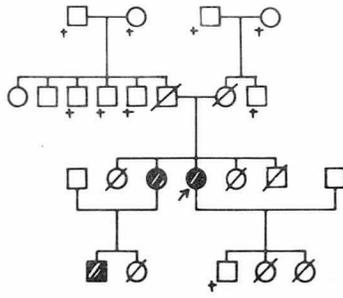


图2 - a

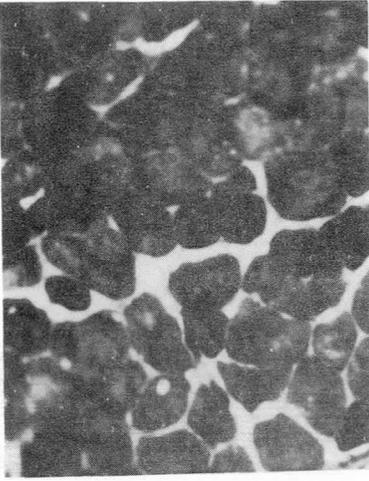


图2 - b

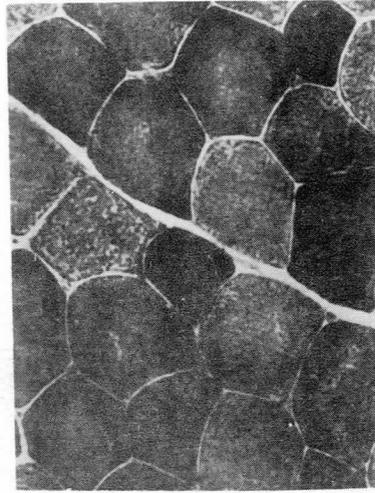


图2 - c

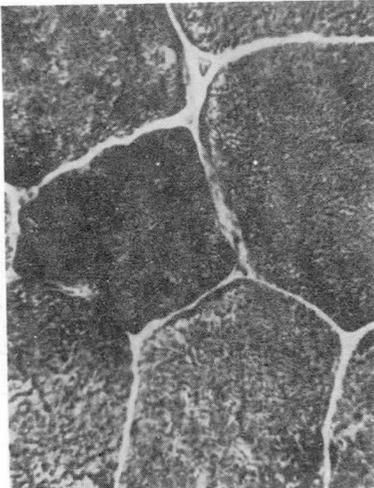


图2 - d

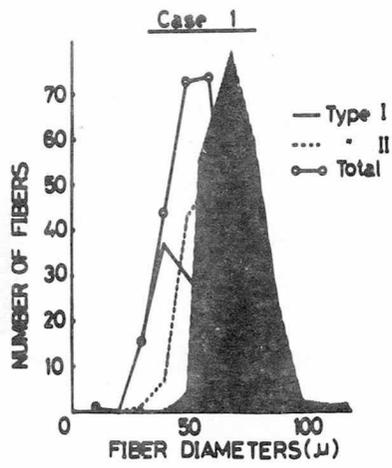


图 3 - a



图 3 - b



图 3 - c



图 4 - a

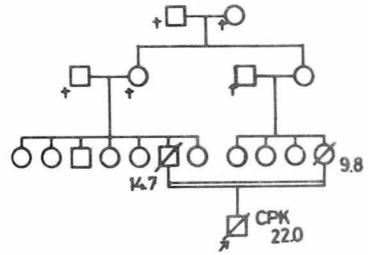


图 4 - b

Recurrent Hyperthermia

Case 2

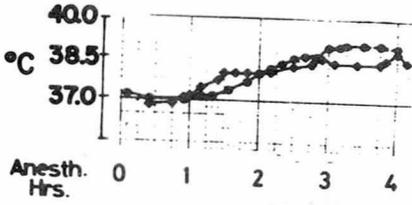


图 5 - a

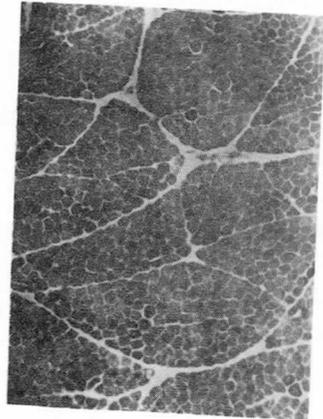


图 5 - b



图 5 - c



图 5 - d

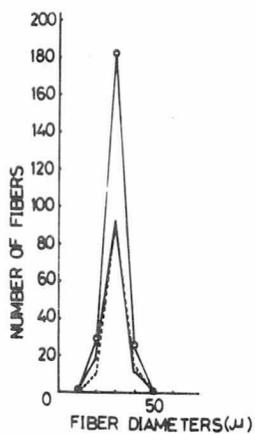


图 6

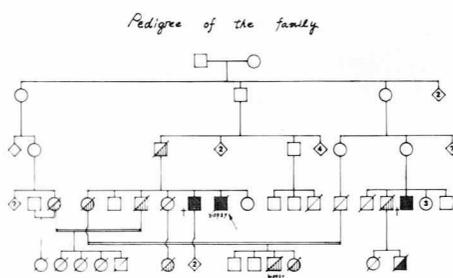


图 7 - a

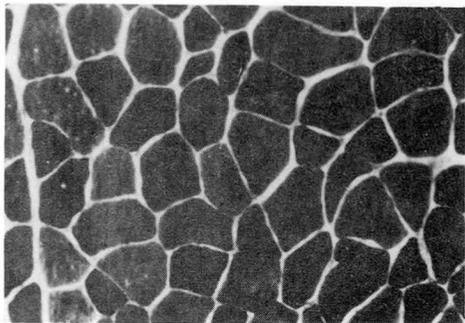


图 7 - b



図7 - c

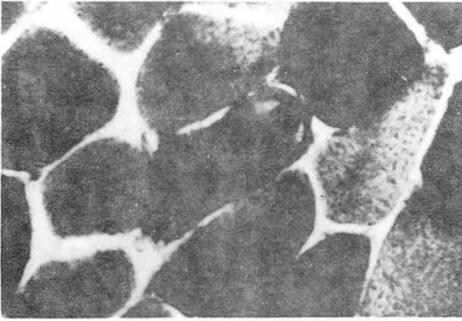


図7 - d

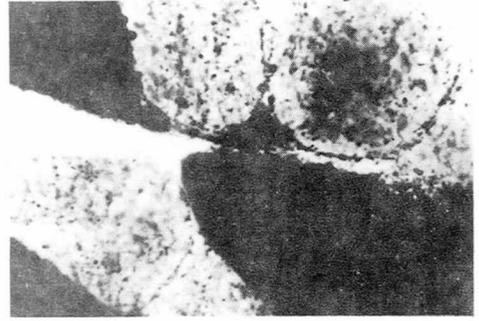


図7 - e

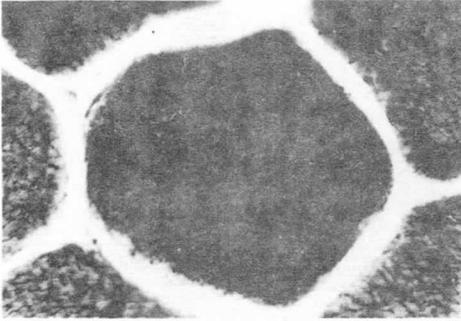
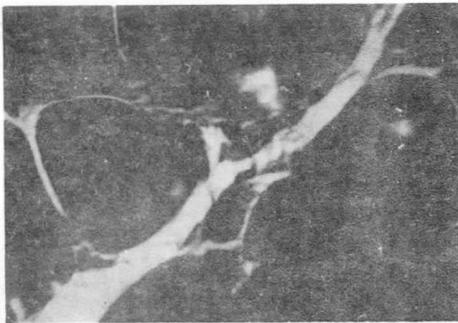


図8 - a



図8 - b



〔考 察〕

以上提出した4自験例の筋異常、特に形態学的所見についてまとめた。第3例までは前回手術時悪性高熱症を発症し、再手術の生検材料で筋の変化から見て悪性高熱症患者の筋は麻酔剤ならびに麻酔併用等に対する筋脆弱性を示すと同時に患者筋の本来の異常も示しておりました第4例は、生検時、すなわち初回手術の術前状態ですでに萎縮筋、中心核が見られており、著者

らも悪性高熱症患者の筋は本来形態学的異常のある事を確認した。また Britt ら¹⁾の指摘する細胞内カルシウム代謝異常説や、Kalow¹⁰⁾ Strobel¹¹⁾らの指摘する sarcoplasmic reticulum の Ca-uptake に異常が存在し、それに triggering agent が投与されることによって本症が発生するという説を重要視するならば、本症患者の筋の電顕的観察の結果得られた筋内膜構造物は注目されるべきものと考えられる。

〔文 献〕

1. Britt, B. A. et al. : Malignant hyperthermia : a statistical review. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 17 : 293, 1970.
2. 奥村福一郎他 : 悪性過高熱の原因について。麻酔, 24 : 525, 1975.
3. Saidman, L. J. et al. : Hyperthermia during anesthesia. *JAMA.*, 190 : 1029, 1964.
4. Cody, J. R. : Muscle rigidity following administration of succinylcholine. *Anesthesiology*, 29 : 159, 1968.
5. Denborough, M. A. et al. : Malignant hyperpyrexia--a serious, preventable complication of general anaesthesia. *Australian Congress of Anaesthesiology*. Melbourne, Australia., P. 167, 1970.
6. Isaacs, H. et al. : The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum creatine phosphokinase estimations in asymptomatic relatives. *Br. J. Anaesth.*, 12. 1077, 1970.
7. Britt, B. A. et al. : Malignant hyperthermia : An investigation of five patients. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 20 : 431, 1973.
8. Isaacs, H. et al. : Malignant hyperpyrexia. Further muscle studies in asymptomatic carriers identified by creatinine phosphokinase screening. *Journal of Neurology, and Psychiatry.*, 36. 228, 1973.
9. Schiller, H. H. et al. : Ultrastructural changes of muscle in malignant hyperthermia. *Journal of Neurological Sciences*. 21. : 93, 1974.
10. Kalow, W. et al. : Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* ., 31 : 895, 1970.
11. Strobel, G. E. et al. : An in vitro model of anesthesia hypertonic hyperpyrexia, halothanecaffeine-induced muscle contractures : Prevention of contracture by procainamide. *Anesthesiology*. 35. : 465, 1971.

病 理 組 織 (剖 検)

DMPの病理学的研究 心病変と心機能、臨床所見との関連

国立療養所原病院

和田正士 升田慶三
平木康彦 佐々木千恵子
生富和夫 小出俊江
伊関勝彦

国立療養所広大第3内科 山村安弘
国立療養所広大第1内科 吉田正男
広島県衛研 海佐裕幸

〔緒言〕

日常臨床において、DMP各病型における病状、検査所見、経過、予後における差異は明瞭であり、これをもたらすもの、本質については、遺伝因子との関連を含めて、尚不明とされる。我々は同一 Duchenne 型の間における各症例の臨床経過の差に着目し、心筋、骨格筋、平滑筋等の病変の進行に何らかの影響を与える因子の存在を仮定し、この観点から剖検例に検討を加えたい。

昭和53年度国立療養所原病院における DMP 死亡者は 2 名、(Duchenne 型 1、先天型 1) で剖検は Duchenne 型 19 才男子の 1 名であった。現在迄の DMP 総死亡者は 39 名の内 Duchenne 型 36 名、先天型 3 名で、剖検例は Duchenne 型 12 例、先天型 1 例である。

〔方法〕

検索症例は Duchenne 型 12 剖検例である。

各症例の病勢進行の程度を目安として、初発年令、最高体重或いは最大肺活量を記録した時点から死亡迄の期間等をとった。

臨床的に死亡前 1～2 年の間の心電図、ベクトル心電図、心機能図を同一時期に記録し、剖検心について、両心房、心室、殊に後者については更に前後側壁より切片を採取、更に心下方 $\frac{1}{2}$ より横断大切片を作製、以上の切片につき、H. E. Masson-Trichrom, Elastica Van Gieson, PTAH, Bodian, LFB 染色, Oil red O による脂肪染色等を併用して病理組織学的検索を行った。

今年度は Duchenne 型 12 例検例の心筋病変の程度を臨床所見との関連において検討する。

〔結果〕

表 1 は臨床経過の概略である。心不全が直接の死因と考えられるものは 3 名である。死亡年

令は16才2名、19才1名。

表2～4は12症例の臨床的事項、心電図、ベクトル心電図、心機図所見である。

表5は剖検心の肉眼的、病理組織学的所見及び四肢近位筋及び手指足趾筋の残存筋量を%で示したものである。

- 1) 心電図所見では12例中異常Q波を示したもの7例、その他ST、T低下を示したもの9例 V_1 でR/S比が1以上を示すもの6例であった。
- 2) ベクトル心電図所見では、検索症例は8例であるが、一般に水平面図QRS環が前後に長く、全症例で左側後壁での高度な心筋障害を示唆する所見と考えられる左室側壁の非電力低下が認められる。即ち、左室前壁に8例中5例に部分的変化を示し、側壁では高度な変化7例、中等度の変化1例、後壁では高度の変化4例、中等度の変化3例、部分的変化1例、下壁では中等度の変化1例、部分的変化3例に見られた。
- 3) 心機図は検索症例7例であるが、ETの短縮、PEP及びICTの延長、従って $\frac{PEP}{ET}$ の増加が7例中3例に認められた。
- 4) 病理学的所見では、表5の1)の如く、12例中2例に明らかな拡張性肥大を認め、心重量360 gr、455 grと増加を示し、6例は180 gr以下であった。

線維化ないし癒痕巣は全症例に認められ、左室後側壁に最も高度で、次いで中隔、左室前壁、右室後側壁、右室前壁の順であった。

写真1は症例1、2の心筋下 $\frac{1}{2}$ の横断面のMasson-Trichrom染色標本で、淡く脱色した部が線維化巣を示す。両例における側後壁の線維化の程度の差が明かである。

病理組織学的所見では、表5の2)の如く心筋線維化の他、これに先行すると考えられる心筋線維の大小不同と共に、空胞変性、硝子様、顆粒状変化等骨格筋の病変に相応する多彩な変性像が見られた。又骨格筋に見出されない変化としては、限局性に心筋線維脱落、筋周膜のみが残存し、虚脱に陥っているものが注目された。

表5の2)は以上の所見を諸病変の変化の強い左室側壁のそれで一括表示したものである。

(写真1.)

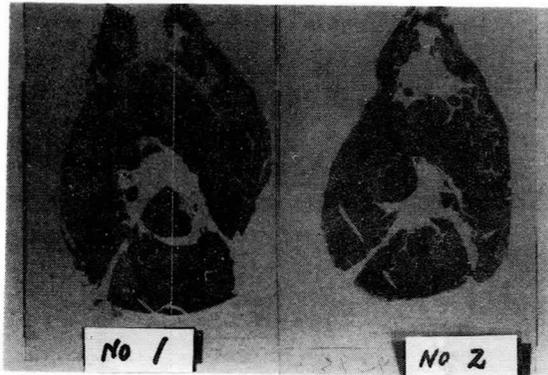


表 1.

症例	家族負因	入院～死亡年令 (在院期間)	処歩行～初発	体重最高kg年令 (死亡迄の期間)	肺活量最大年令 (死亡迄の期間)	IQ	臨床死因
1	+(伯父)	11～16才 (5年)	4才～4才	21kg 14才 (2年)	14才 (2年)	MR	心不全
2	-	19～22才 (3年)	1才1月～6才	/	/	103	肺 炎
3	+(いとこ)	14～20才 (6年)	2才～6才	31.5 kg 16才 (4年)	(3年)	MR	肺 炎
4	-	13～18才 (5年)	1才2月～6才	27 kg 13才 (5年)	(5年)	69	肺 炎
5	+(いとこ)	18～23才 (5年)	1才5月～5才	35 kg 17才 (6年)	(5年)	83	衰 弱
6	-	12～20才 (8年)	1才9月～8才	24 kg 13才 (7年)	(6年)	77	急性呼 吸不全
7	+(同胞)	9～17才 (8年)	1才3月～4才	26 kg 15才 (2年)	(4年)	61	窒 息
8	+(同胞)	11～19才 (8年)	1才3月～4才	25 kg 13才 (6年)	(6年)	MR	心不全
9	+(伯父)	7～16才 (8年)	1才6月～4才	27 kg 13才 (3年)	(6年)	75	急性呼 吸不全
10	-	10～18才 (8年)	1才～3才	27 kg 16才 (2年)	(5年)	105	急 性 腎 炎
11	-	9～16才 (7年)	1才3月～5才	33 kg 16才 (0年)	(0年)	93	心不全
12	+(同胞)	9～19才 (10年)	1才4月～1才 4月	29 kg 11才 (8年)	(5年)	102	衰 弱

表 2.

症例		死亡年令	1 16才	2 22才	3 20才	4 18才
臨床的 事項	障 害 度		Ⅱ-10	Ⅲ-10	Ⅱ-9	Ⅱ-8
	% F V C		12 %	10 %	16 %	18 %
	胸 廓 変 形		卅	卅	卅	+
	脊 椎 側 弯		卅	卅	卅	卅
	心 肺 係 数		34 %	37 %	41 %	42 %
心電図	QRS ST T U		(qRs I QRaVL Rs V1 平低ⅡⅢaVL V4-6	Rs V1	(Rs V1 qRsⅡⅢ aVf V4-6 低下ⅡⅢaVf V3-6	(qs I Qvav1 qr V6 RS V1 rs V4-6 平低ⅡⅢ aVL aVf
ベクトル 心電図	起電力低下	左室前壁	/	/	/	/
		側	/	/	/	/
		後	/	/	/	/
		下	/	/	/	/
心機図	E T	/	/	/	/	
	PEP	/	/	/	/	
	ICT	/	/	/	/	
	PEP/ICT	/	/	/	/	

表 3.

症例 死亡年令		5 23才	6 20才	7 17才	8 20才
臨床的 事項	障 害 度	Ⅱ - 9	Ⅱ - 9	Ⅱ - 8	Ⅱ - 9
	% F V C	18.1 %	10.8 %	17.7 %	28.2 %
	胸 廓 変 形	+	+	±	卅
	脊 椎 側 弯	卅	+	+	卅
	心 肺 係 数	45 %	39 %	37 %	55.5 %
心電図	QRS ST T U	Qr IaVL 陰性 IaVL	q Ⅱ Ⅲ aVfV6 R/S V1 > 1 平低下 I 陰性 aVL V1 上向	rs 型 (V1 に結節) 平低下 Ⅱ aVL aVf	QRS Ⅱ Ⅲ aVf V6 qRS V4 ~ 6 ↓ V5 ~ 6 2 相性 Ⅱ aVf V5~6 陰性 V5 ~ 6
ベクトル 心電図	起電力低下	左室前壁	+	+	+
		側	卅	卅	卅
		後	+	卅	卅
		下	-	-	-
心機図	E T	↓↓	↓↓	→	↓
	PEP	↑↑	↑↑	→	↑
	ICT	↑	↑	→	↑
	PEP/ICT	↑↑	↑↑	→	↑

表 4.

症例 死亡年令		9 16才	10 18才	11 16才	12 19才	
臨床的 事項	障 害 度	Ⅱ - 8	Ⅱ - 9	Ⅱ - 7	Ⅲ - 10	
	% F V C	19.6 %	41 %	100 %	測定不能	
	胸 廓 変 形	卅	+	+	卅	
	脊 椎 側 弯	卅	卅	-	卅	
	心 肺 係 数	36.2 %	45.5 %	43.3 %	51 %	
心電図	QRS ST T U	q Ⅱ Ⅲ aVL V6	qrs I Qr aVL	qrs IaVL Qs V4 qr Ⅱ aVf QRS V1-6 低電位 (I-aVf) 平低下 Ⅱ Ⅲ aVL V6	QRS IaVL V6 RSr V1 ↑ IuVL V4~6 陰性 V5~6 平低下 Ⅱ aVL aVf V4	
ベクトル 心電図	起電力低下	左室前壁	-	-	-	+
		側	卅	卅	卅	卅
		後	卅	卅	卅	卅
		下	+	-	-	+
心機図	E T	↓↓	↓	↓↓		
	PEP	↑↑	↑↑	↑		
	ICT	↑	→	→		
	PEP/ICT	↑↑	↑	↑		

表 5.

1. 心肉眼所見

症 例 番 号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
年 令		16	22	20	18	23	20	17	19	16	18	16	19	
身 長		140	132	160	140	160	150	142	140	150	145	144	149	
体 重		13	14	20	21	21	21	19	23	28	24	38	23	
心 重 量		150	140	180	180	180	180	200	360	270	250	455	270	
肥 大 拡 張 線 維 化 の 程 度	右 室	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
	左 室	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	
	右 室	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	
	左 室	-	-	+	-	-	-	-	卅	-	-	卅	+	
	右 室	前 壁	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+
		後 壁	卅	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+
	心 室 中 隔		+	+	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	左 室	前 壁	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	卅	+
		側 壁	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
		後 壁	卅	+	卅	+	卅	+	+	卅	+	卅	卅	卅
下 壁		+	-	+	-	-	-	+	卅	+	-	-	+	

2. 心筋（左室側壁）における病理組織所見

肥 大	+	+	+	±	+	+	-	±	+	+	+	±
萎 縮	卅	卅	卅	+	卅	+	卅	+	卅	卅	+	卅
空 胞 変 性	-	+	+	+	+	+	卅	卅	-	+	-	-
硝子様変性	卅	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-
顆粒状変性	±	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
心筋脱落巢	+	+	+	-	-	+	卅	-	+	+	-	-
心筋巢状萎縮	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+
線 維 化	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
骨格筋残存筋実質 (%)												
四肢近位筋	10	10	5	1	5	30	30	20	20	15	70	10
手指足趾筋	70		70		70	50	30	80	80	85	95	60

〔考 察〕

心筋病変の成立の機転としては、骨格筋におけると同様、DMP病変の一環としての myopathic な病変が心筋線維ないし心筋線維群に起り、それらが脱落して、その部に線維が増加し、修復された結果と解釈すべきであろう。ここで興味をひくのは各個体における心筋病変の部位及び程度の差である。

心重量 250 gr 以上を示したものは4例で、これらの心筋線維化の程度は特に顕著とはいえないが左右心室に瀰漫性にひろがっているのが目につく。一方症例1は線維化が瀰漫性に且つ高度にひろがっているが心重量は 150 gr と軽度である。

重量増加例の中高度な2例は拡張性の肥大を示し、他の2例は求心性の肥大である。後者は共に 270 gr とそれ程著明でない。拡張性肥大を来した症例の中、症例8は8年前入院時より心雑音著明で、心不全による全身倦怠によるものか動くことを好まず、指示によく従い安静を保ったのが延命につながったと考えられた。一才症例11は死亡前2～3年より体重増加が急激であったが、肺機能もよく、訓練或いは家族との旅行とかなりの負荷をうけたのが急速な心不全につながったと推察される例であるが、両者にのみ拡張性肥大を来した原因は明らかでないが、素因的なものが関与しているものと推定している。

次に心筋線維化に先行すると考えられる心筋線維の病変が比較的多く見られたのは拡張性肥大を示した症例8で年齢20才、同様のことが予想される。16才の症例11では必しもこれが著明でなく、両者の心病変進展の過程の相違を想像させる。

〔ま と め〕

Duchenne 型12例の臨床経過、心臓の臨床所見、心剖検所見より、DMP病変の個人差に着目し検討を加えたが、今後これをもたらず要因を追求していきたい。

Duchenne 型筋ジストロフィー症の刺激伝導系の病理組織学的研究

徳島大学医学部第一病理学教室

桧 沢 一 夫 野 村 日出夫

〔目 的〕

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (DMP) では心電図上で調律異常、伝導障害がしばしばみられる。そこでわれわれは、洞房結節から房室結節、purkinje fibers にいたる刺激伝導系の病理組織学的変化を光学顕微鏡レベルで観察した。

〔材 料〕

徳島大学病理学教室において剖検され、DMP と診断された13例の心臓を用いた。症例はすべて男、死亡時年齢、死因、心重量、心電図所見は fig 1. に示した。

〔方 法〕

刺激伝導系を含む部位を幅約 3 mm の階段切片とし、paraffin 包埋、3 μ ~ 6 μ に薄切して H E 染色、Elastica-Masson 染色後観察した。

〔結 果〕

1. 洞房結節には病変を見出すことはできなかった。
2. 房室結節では、7 例において脂肪浸潤が見られた。脂肪は房室結節周辺に多く見られ、なかには特殊心筋内にも入りこんでいる症例があった。又 1 例で線維化のあったものがあった。そのうち 1 例を写真 1. に示した。
3. His 束では、線維浸潤の見られたものが 1 例あった。線維化は特殊心筋の間にも入りこんでいた。写真 2. に線維化の見られた症例を示した。
4. 左右脚、purkinje fibers では 13 例中 8 例に線維化を認めた。うち 1 例は軽度であった。写真 3. に線維化を見た左脚を示した。

以上の結果を fig 2. にまとめた。なお一般心筋では全症例で線維化を認め、特に左室後壁で強かった。

〔考 察〕

洞房結節は、生前洞性調律異常のあった患者にも病的所見はみられず、洞性頻脈は器質的変化とは考え難い。

房室結節は脂肪が浸潤、特殊心筋の間にも入りこんだ症例もあった。骨格筋の脂肪浸潤、仮性肥大等によく知られているが、房室結節の脂肪浸潤は骨格筋のそれに相当するものかもしれない。ただ房室ブロックにまで至っていないのは、特殊心筋の変化がないか、あるいは軽度のためと考えられる。

His束については、1例の脂肪浸潤、線維化が見られたが、それ以外の症例では病変を認めなかった。

左右脚、purkinje fibers は13例中8例で変性線維化が見られ、上記の伝導系とくらべると変化がより強く、かつ頻度が高い。これは、purkinje fibers がより一般心筋に近い性状を持っているためと考えられる。一般心筋の線維化とともに心電図所見についても検討する必要がある。今回の検索例にも不完全右脚ブロックがあったが、局所的な線維化が直接にブロックにむすびつかなかったと考えたい。

写真1.

症例8. 17才 心重量 160 g の症例の房室結節。特殊心筋の間へ脂肪の浸潤が見られる。



写真2.

症例6. 20才 心重量 170 g の症例の His 束、線維化が特殊心筋の間に見られる。



写真3.

症例2. 19才 心重量 490 g の症例の左脚、線維化が見られる。

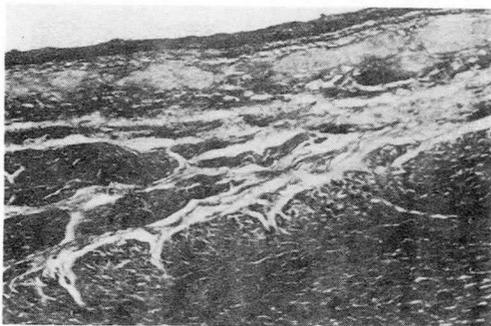


表 1.

number	age	Cause of the death	weight	ECG findings
1	19	respiratory insufficiency	170 g	myocardial injury
2	19	heart failure	490 g	sinus tachcardia low voltage, right ventricular hypertrophy
3	23	heart failure	200 g	sinus tachcardia, IRBBB
4	29	respiratory insufficiency	450 g	ventricular premature beat deepq in V_5, V_6 high:R in V_1
5	13	heart failure respiratory insufficiency	570 g	ST \uparrow in V_5, V_6 , right axis deviation
6	20	respiratory insufficiency	170 g	ST \uparrow in V_4 , deep Q in $V_2 - V_4$
7	20	respiratory insufficiency	190 g	Q (0.2mV) in II, III, aVf
8	17	heart failure respiratory insufficiency	160 g	IRBBB
9	17	respiratory insufficiency	220 g	IRBBB, ST \uparrow in V_5, V_6 sinus tachycardia
10	19	respiratory insufficiency	210 g	high R in V_1 , IRBBB $SV_1 + RV_5 = 50$ mm
11	21	heart failure respiratory insufficiency	240 g	right axis deviation, pulmonary pventricular premature beat, ST in II III aVf, high R in V_1 , deep Q in V_5
12	17	heart failure	380 g	sinus tachycardia, right axis deviation, ventricular premature beat, deep Q in V_5, V_6
13	24	respiratory insufficiency	210 g	tachcardia, ST \uparrow in $V_1 - V_3$, PQ = 0.16sec QRS = 0.12 sec

表 2.

Result

number	myocardium	changes on the conduction system			
		sinus node	AV node	His bundle	left and right bundle branches, Purkinje fibers
1	+	-	-	-	-
2	+	-	± (fi)	-	+ (F)
3	+	-	-	-	+ (F)
4	+	-	+	-	-
5	+	-	-	-	-
6	+	-	+ (F) (fi)	+ (F)	± (F)
7	+ (fi)	-	-	-	-
8	+	-	+ (fi)	-	-
9	+	-	± (fi)	-	+ (F)
10	+	-	-	-	+ (F)
11	+	-	+ (fi)	-	+ (F)
12	+	-	-	-	+ (F)
13	+ (fi)	-	+ (fi)	+ (fi)	+ (F)

F : fibrosis fi : fatty infiltration

〔参 考 文 献〕

1. 高島康治 洞房結節の病理組織学的研究 四国医学雑誌 33 (3, 4) : 185 - 194 1977.
2. 発知紀之 進行性筋ジストロフィー症 (DMP) の心の病理学的研究 四国医学雑誌 31 (4) : 1975.
3. George K Massing M. D., and Thomas N. James, M. D. Anatomical configuration of the His Bundle and Bundle Branches in the Human Heart Circulation 53 (4) : 609 - 621, 1976.
4. Takagi T. Pathological studies on atrioventricular conduction disturbances Acta path. Jap. 28. (6) : 815 - 842, 1978.
5. Perloff, J. K. Roberts W. C., DE Leon, A. C. and O Doherty, D. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy Am. J. Med., 42 : 179, 1967.

6. perloff, J. K., de Leon, A. C., and O' Doherty, D. The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. circulation, 33 : 625, 1966.
7. 谷村英彦ら、進行性筋ジストロフィー症 (Duchenne 型) のベクトル心電図、心臓 8 (12) : 1209 - 1216, 1976.
8. 水野美邦、大国真彦、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心電図所見について 内科25 (3) : 530 - 536, 1970.
9. 松尾博司 進行性筋ジストロフィー症の心電図変化 内科14 (6) 1147 - 1150, 1964.
10. 三木勝治ら、進行性筋ジストロフィー症患者の心肺障害に関する調査研究 医療27 (8) : 51-58, 1973.
11. 村上慶郎ら、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の患児及び保因者の心肺機能についての研究 医療27 : 31 - 37, 1973.

Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の心臓病変に関する研究 — 心電図所見との対比 —

国立武蔵療養所神経センター

向山昌邦 安藤一也

真野行生 横山基子

国立療養所鈴鹿病院

深津要 河野慶三

谷村英彦

名古屋大学第一内科 祖父江逸郎

愛知医科大学中検 林活次

従来進行性筋ジストロフィー症 (PMD) の死因として、呼吸器感染症や尿路感染症があげられていたが、最近抗生物質により、これらの感染症が治療されるため、患者の生存期間は延長され、死因として心筋障害が注目されるようになった。

著者らは以前から Duchenne 型 PMD の心臓病変について、臨床的および病理組織学的に検索をすすめているが、本研究では、Duchenne 型 PMD の剖検症例の心臓について検討した結

果をまとめ、Duchenne 型 PMD の心電図所見と対比する。

〔材料および方法〕

症例は死亡時年齢が14才～25才の Duchenne 型 PMD 患者で全員男性である。死亡時の障害度は、14～15才で死亡したものは6～7度、17才以上のものは7～8度である。程度の差はあるが、全例に四肢の関節拘縮、脊柱、胸廓の変形を認めた。

死因は、呼吸筋障害による肺機能不全と心不全とを合併したものがほとんどである。

検索の方法は、剖検時に心臓を肉眼的に観察し、病理組織標本については、H. E. Masson's trichrome, PTAH, elastica van Gieson などの染色をおこない検視した。

〔結果〕

各症例の心重量、心室壁の厚さ、心筋線維化の部位とその程度、冠動脈の状態などについての所見を表 1. にまとめた。

心重量は 140 g ～ 340 g とばらつきがあり、同年令の心重量の平均値から考えると、重量の増加しているものが約 1/4 の症例に認められた。病理組織学的検索の結果をまとめると(1)心病変の主体は心筋の線維化であり、病巣の分布は、左心室の後壁、側壁、基底部を中心に、左心室壁全体や右心室に及ぶものがある。(2)断面でみると病巣は心内膜側よりは心外膜側に著明である。(3)病巣部では結合織の増生が目立ち、結合織の中に残存した心筋線維を認める。(図 1.) (4)心筋線維は、萎縮、横紋の乱れ、空胞変性、硝子様変性などの像を示すが、心筋硬塞の場合のような広範な壊死線維の群は認めない。心筋線維の再生像も認めない。(5)心筋内外の冠動脈のいずれの枝にも、動脈壁の変性、動脈硬化性病変、内膜病変を認めない。冠動脈内腔の狭小化、閉塞は認めない。(6)炎症細胞の浸潤は認めない。などである。

〔考察〕

本研究で得られた Duchenne PMD の心臓病変の所見を心筋硬塞のそれと比べると、急性の心筋壊死像を認めないこと、冠動脈自体の病変を認めないこと、病巣の分布が冠動脈の走行に一致しないこと、同一断面でみると病巣が心内膜側より心外膜側に強いこと、などかなりの相異が認められる。

また最近注目されている特発性心筋症の病理所見と比較すると、両者で心筋線維の変性像には類似点を認めるが、線維化病巣の分布に関しては、特発性心筋症では、心内膜下に線維化を強く認めるとのことであり、PMD の場合とは異なる。

本研究で認めた PMD の心筋病変の性状は、線維化、瘢痕化が主体であったが、これらは陳旧性の病像であり、この病期に到るまでの心筋線維の変性の過程や結合織の増生してゆく状態を観察するためには、若い年代の PMD 症例の心臓を検索する必要がある。

さて、Duchenne 型 PMD の心電図所見については、鈴鹿病院入院中の患児について中川らが発表しているが、それらの所見をまとめると図 2. の通りである。また水野ら、祖父江ら、谷村ら、Heymsfield らは、ベクトル心電図、心機図、胸部レ線像などを用いて PMD 症例の心

機能を多角的に検討しており、心病巣の部位としては左心室の側壁および後壁が一番の好発部位と考えている。

従って、本研究で認めた心臓病変の分布と心電図などの臨床検査所見から想定される心臓病変の分布はよく一致している。

PMDの心臓病変の進展の具合は生命に関する予後と密接に関係するので、その病変の発現の機序を研究することは、今後とも重要な課題と考える。

表 1. : 各症例の病理所見

Case	Age	Heart weight	Thickness		Fibrosis of myocardium						Coronary artery					
			Rt vent , Lt vent	Rt vent , Lt vent	Rt, ventricle		Sept	Lt ventricle			Tortuosity	Narrowing				
					Ant	Lat		Post	Ant	Lat			Post			
H.A.	14 yo	180 g	0.4 cm	1.1 cm	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
T.Y.	14	210	0.2	1.2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Y.Y.	14	340	0.4	1.1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
K.O.	15	140	0.2	1.0	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-
K.J.	15	160	0.3	1.0	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
K.Y.	15	165	0.4	1.5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
O.M.	16	170	0.2	1.0	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
N.M.	16	220	0.5	1.2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
N.K.	17	330	0.4	1.8	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
M.F.	18	160	0.3	1.2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
G.T.	18	215	0.3	1.3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
K.H.	18	320	0.2	1.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
N.E.	19	320	0.4	1.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
K.H.	20	175	0.2	0.8	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
G.A.	25	270	0.2	1.3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

N.B. 表中の符号は病変の程度を示し、- (所見なし), + (軽度), ++ (高度) を意味する。

図1. Duchenne 型筋ジストロフィー症
剖検心の結合織増生、癥痕化病巣

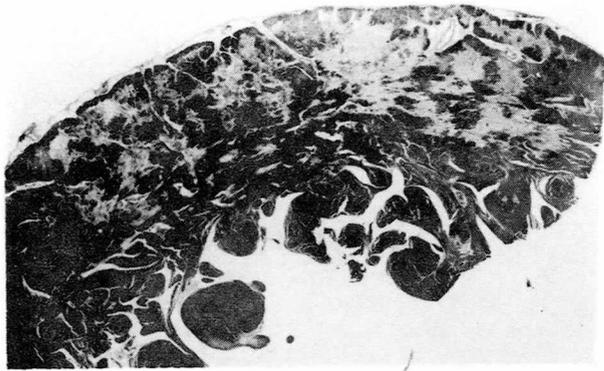


図2. Duchenne 型筋ジストロフィー症
の心電図所見まとめ

ECG Findings in Duchenne Type PMD

- 1) Sinus tachycardia
- 2) Pulmonary P
- 3) Abnormal Q in I, II, III, aVl, aVf & V₄₋₆
- 4) Tall R in V₁
- 5) Deep S in V₄₋₆
- 6) LVH
- 7) Flat or inverted T in V₄₋₆

〔ま と め〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者15剖検例の心臓について検索した。病変の主病像は心筋の線維化、癥痕化であり、病巣の分布は左心室後壁と側壁が好発部位であり、左心室壁全体右心室壁にまで同様の病変の拡がりをもった症例も認めた。

同症患者の心電図所見と対比した結果、本研究で認めた病巣の分布は、心電図から想定される心臓病変の進展の具合は、生命に関する予後と直接関係するので、その病変の発現機序を研究することは重要な課題であることについて述べた。

〔文 献〕

- 1) Gilroy, J., et al. : Cardiac and pulmonary complication in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation*, 27 : 484, 1963.
- 2) Heymsfield, S. B., et al. : Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy. *Am. Heart J.*, 95 : 283 ~ 294, 1978.
- 3) 発知紀之 : 進行性筋ジストロフィー症 (DMP) の心の病理学的研究、*四国医誌*, 31 : 295,

1975.

- 4) 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和49年度報告集(班長 河合忠一), 1975.
- 5) 水野 康, 向山昌邦ほか: 進行性筋ジストロフィー症の心機能に関する研究。日内会誌, 64: 923, 1975.
- 6) 向山昌邦ほか: 進行性筋ジストロフィー症における心臓病変の臨床像と病理所見の比較検討。医療, 29: (増刊号3) 327, 1975.

進行性筋ジストロフィーにおける肺の組織学的検索

愛知医科大学付属病院中検

林 活 次 杉 浦 浩

花之内 基 夫

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー症の肺機能の障害について、呼吸生理学的な臨床報告は多くなされているが、病理組織学的な報告は少ない。

〔方 法〕

今回、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症13剖検例の呼吸器の変化、特に肺の形態学的変化について検索した。

〔結 果〕

年齢は14才から20才まで、全例に肺うっ血が著明で、うっ血による肺出血は、広範なものから局所的なものまで含め、ほぼ全例に認められた。特に出血が高度のものは、2例で、そのうち1例は出血性梗塞を伴っていた。気管支肺炎は4例、そのうち誤嚥を伴うもの3例、気管支炎のみみられるもの2例であった。気管支粘膜下及び肺胞壁にリンパ球の集簇あるいは、リンパ濾胞の形成がほぼ全例に認められた。次に脊柱弯曲による圧迫性無気肺は、肉眼的に肺葉全体が収縮状で、含気性に乏しい所見がみられるが、組織学的には、含気量の乏しい部分が点状にする程度で肺葉あるいは、小葉単位の無気肺の所見はなく、全体的に肺胞の拡張がやや悪い所見のみであった。

〔考 察〕

DMPにおける肺機能に関する報告をみると、ほとんどの例で拘束性の換気障害を示し、肺活量及び%肺活量の著明な低下がみられるにもかかわらず、一秒率と動脈血酸素飽和度、pHは正常範囲を示すことが記載されている。病理解剖学的には、脊柱弯曲により、胸廓の著しい変形がみられ、胸廓容積の減少を来たし、更に、呼吸運動をになう横隔膜、肋間筋にも、骨格筋とはほぼ同様の筋線維の変性、貧食と膠原線維の増生、脂肪織浸潤等により、呼吸筋力の低下がみられる。又、心筋内のいわゆるしもふり状の線維化は、心拍出力の低下をもたらし、循環血量の減少を来たと考えられる。これら慢性の障害に対して、肺実質における変化は、急性循環障害にみられる肺うっ血及び出血のみで、慢性の無気肺、及びうっ血による肺胞壁の線維化あるいは、肺胞上皮の立方状の化生などは認められなかった。

以上の結果よりDMPにおける肺機能の障害は、肺機能検査所見から推測される如く、肺実質の障害によるものではなく、呼吸筋の障害及び、胸郭の変形に由来するものと考えられる。

DMPの肺病理組織所見

剖検番号	年齢・性	うっ血	誤嚥	気管支肺炎	リンパ球浸潤
2893	14才 男	+	+		+
3610	16才 男	+		+	+
3994	18才 男	+			+
4621	20才 男	+	+	+	+
4789	17才 男	+			+
4854	15才 男	+	+	+	+
4890	19才 男	+			+
5187	16才 男	+			+
5394	15才 男	+			+
5485	16才 男	+			+
5867	15才 男	+			+
5868	14才 男	+		+	+
6241	19才 男	+			+

治

療

進行性筋ジストロフィー症への「腓エキス」の効果

国立療養所川棚病院

中 沢 良 夫 森 一 毅
迫 龍 二 洪 谷 統 寿

高岡らは腓臓に蛋白同化ホルモン（仮称腓エキス）が存在することを提唱し、は乳動物の腓臓よりその抽出精製を続けている。その薬理作用として以下の事が知られている。1. 幼若ラットの尿中総窒素排泄を抑制する。2. 家兎血清カルシウム、尿素窒素、総蛋白量を低下させる。3. ラット骨格筋、肝への¹⁴C-glycineのincorporationを促進させる。4. マウスの強制遊泳時間を延長させる。5. 組織培養でL-cellsへの³H-uridine and leucineなどの取り込みを増加させる。6. 家兎で末梢白血球数を一過性に減少後、増加させる。7. S. D. Ratの骨格筋のRNA合成を促進させる。8. C57B. L. 6 J /dy. dy DMPマウスの延命効果を認める。

我々は51年度、52年度の厚生省筋ジストロフィー研究班々会議において人DMPへの治験、それぞれ1年3ヶ月、2年6ヶ月について報告したが、引き続き今回もその治験期間が3年6ヶ月間に及んだので報告する。

〔対 象〕

（表1.）（ ）内は投与開始時昭和50年6月の対象患者の内割けであるが、転院などで3年6ヶ月間観察出来たのは Duchenne型では強エキス投与群（以下A群と略）15名、弱エキス投与群（以下B群と略）16名、肢帯型ではA群2、B群2、顔肩上腕型それぞれ1名、女性筋ジストロフィー症それぞれ3名の41名だった。ここで弱エキスとは強エキスに比し生物学的力価判定法で約60%力価の腓エキスを示す。投与法は1日1mg筋注。投与期間は昭和50年6月より昭和53年12月で3年6ヶ月投与した。

効果判定の Index としては運動機能は当班会議基準の Activities of daily living（以下ADL）を2ヶ月に一回測定、検査ではCPK、Aldolase LDH、GOT、GPT及び3日間平均尿クレアチン排泄量及びクレアチン係数を毎月測定（図1.）の様な経過表を作製、病勢進行を観察した。

〔結 果〕

A群中ADLは1名の顔肩上腕型を除きすべて低下した。酵素ではCPK、LDH低下クレアチン尿も低下した。（表2.）

B群全体ではADLは全例低下。CPK、LDH、GOT、GPTが低下。クレアチン尿は不変であった。（表3.）

A群中の Duchenne 型13名について検討してみるとCPK、LDHが低下(表4)。同様にB群中の Duchenne 型16名ではCPK、LDH、GOTも低下した(表5)。

A、B両群全体の推移差(前-後)図2を比較してみるとCPK、LDH、GOT、GPTがA群よりB群が低下傾向を示したが、この中GPTのみが有意差が認められた。

同様にA、B両群中の Duchenne 型のみについての推移差を見ると図3、CPK、LDH、GOT、GPTについてB群の推移差がA群に比し高値の傾向を示したが推計学的には有意といえなかった。

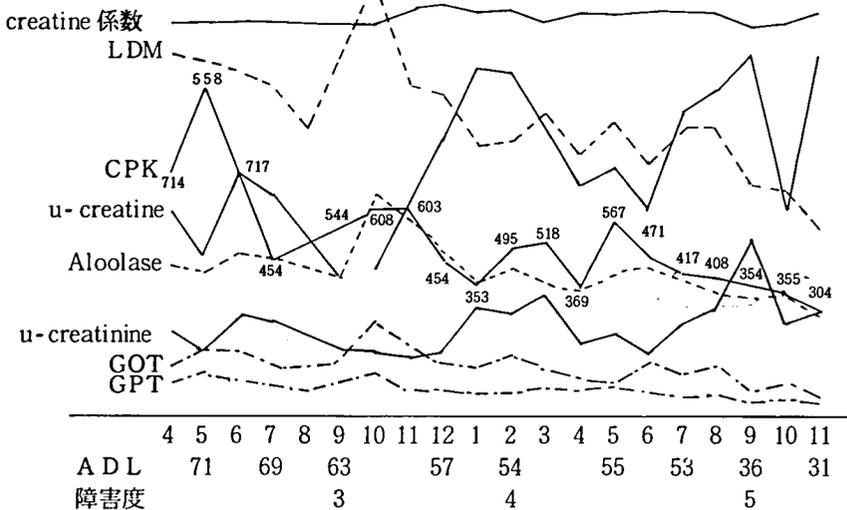
(表1.)

		対 象	
強エクス群 (A群)	{	Duchenne 型	13名(19)
		L-G 型	2名(2)
		FSH 型	1名(1)
		女性筋ジストロフィー症	3名(3)
		計	19名
弱エクス群 (B群)	{	Duchenne 型	16名(19)
		L-G 型	2名(2)
		FSH 型	1名(1)
		女性筋ジストロフィー症	3名(3)
		計	22名

投与方法及び期間：1日 1mg筋注
昭和50年6月~53年12月

(図1.) 経過表

〇〇11才(表1.No4.)



(表 2.)
A群全体の推移

	前 (50.6)	後 (53.12)	
A D L	34.63±4.20	13.79±2.51	P<0.001
C P K	294.84±47.90	163.53±27.25	0.02<P<0.05
Aldolase	24.87±2.02	26.68±2.72	
L D H	569.47±55.83	430.00±27.63	0.02<P<0.05
G O T	46.58±5.46	36.58±4.17	0.1<P<0.2
G P T	46.79±6.25	36.32±6.19	
creatine	576.89±35.17	484.47±26.23	0.02<P<0.05

(表 3.)
B群全体の推移

	前 (50.6)	後 (53.12)	
A D L	42.73±4.91	17.68±3.66	P<0.001
C P K	474.73±87.49	185.23±21.70	0.001<P<0.002
Aldolase	31.26±2.82	29.21±2.61	
L D H	702.82±75.58	475.91±33.51	0.005<P<0.01
G O T	57.86±5.42	34.23±2.46	P<0.001
G P T	62.27±7.81	33.73±4.14	0.002<P<0.005
creatine	476.50±33.47	426.14±31.10	

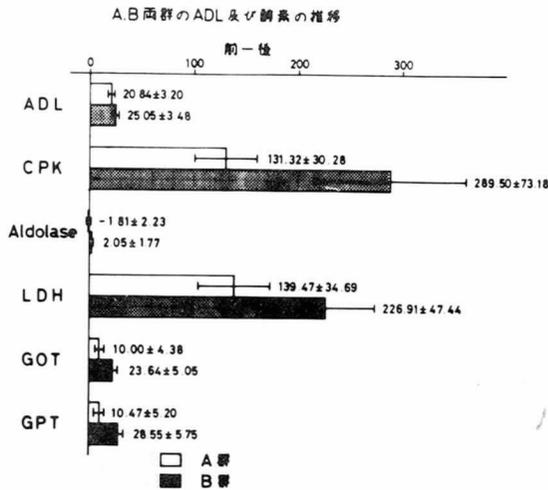
(表 4.)
A群中 Duchenne 型
のみの推移

	前 (50.6)	後 (53.12)	
A D L	35.77±5.33	11.38±2.40	P<0.001
C P K	379.69±54.20	202.08±34.46	0.01<P<0.02
Aldolase	27.79±2.28	31.22±3.19	
L D H	668.46±64.10	480.00±30.31	0.01<P<0.02
G O T	56.46±6.22	41.85±5.37	0.05<P<0.10
G P T	58.23±7.12	42.54±8.25	0.10<P<0.20
creatine	529.46±38.42	454.54±32.73	0.10<P<0.20

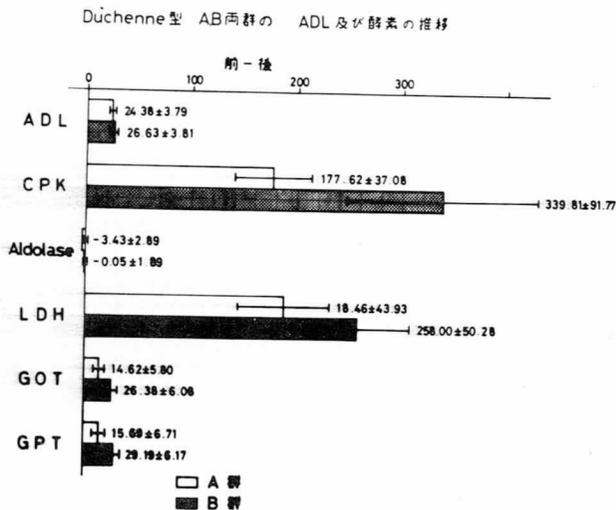
(表 5.)
B群中 Duchenne 型
のみの推移

	前 (50.6)	後 (53.12)	
A D L	38.44±5.34	11.81±2.24	P<0.001
C P K	550.94±102.01	211.13±19.86	0.002<P<0.005
Aldolase	32.17±2.00	32.22±2.30	
L D H	774.56±78.08	516.56±35.95	0.005<P<0.01
G O T	63.94±5.57	37.56±2.86	P<0.001
G P T	68.88±8.51	39.69±4.82	
creatine	481.19±38.91	434.06±37.63	

(図 2.)



(図 3.)



〔ま と め〕

DMP 患者 41 名を A、B 2 群に分け強弱膝エキスを 3 年 6 ヶ月間投与し、運動機能 (ADL) 各種酵素、クレアチン尿などを経時的に測定経過を比較観察した。

運動機能と平行して CPK、LDH、GOT、GPT などは徐々に低下した。Aldolase、クレアチン尿は不変で病勢の進行と関係なかった。

A、B 両群を比較すると運動機能の推移差は認めなかったが、CPK、GOT、特に GPT に推移差が認められた。

ミオトニアの薬物治療の試み

国立赤坂療養所

藤井舜輔 細川晋一

小林卓郎

九州大学神経内科 伊規須英輝

〔はじめに〕

myotonia では、電気生理学的には、筋細胞膜の抵抗性の増加、クロールイオンに対する透過性の増加などが示されており、又生化学的には、赤血球膜及び筋膜の ATP による phosphorylation の異常、赤血球膜の electron spin resonance pattern の異常など、細胞膜の異常が示唆されている。現在 myotonia に対する治療としては diphenylhydantoin, procainamide 等が有効とされているが¹⁾、私共は今回、膜の stabilizer としての作用がある taurine の myotonia に対する効果について検討したので報告する。

Taurine は non-essential な含硫アミノ酸であり、筋肉、肝臓、心臓、脳などに広く分布する。膜の ATPase 活性に作用するなどして、興奮状態の膜を stabilize させる作用を有する。又てんかん患者の focus で taurine 減少していたり、diphenylhydantoin などと同じく抗痙攣作用を有し、てんかんとの関係が注目されている。これらの作用はカルシウムイオン依存性であり、カルシウムイオンの存在下でのみ作用する事も報告されている。又進行性筋ジストロフィー症の患者では血中及び尿中 taurine が増加しているとの報告もある。この様に神経細胞膜のみならず筋膜の stabilizer である。taurine は、筋膜の異常興奮性によるとされている myotonia に対して有効な事が期待される。

〔方法〕

対象は年齢31から48才の男2名、女1名の筋緊張性ジストロフィー症の患者3名である。taurine は1日1.5 g から始め、6 g まで漸増し、経口的に1ヶ月間投与した。myotonia の評価は taurine 投与前及び投与後1週間毎に計5回行った。評価の方法は左の拇指球をハンマーで叩打し、表面筋電図で percussion myotonia を記録し、持続時間を計測する方法、患者が手指を5秒間最大握りしめた後の grip myotonia の持続時間を表面筋電図の音から判断する方法、患者が自覚的に筋弛緩させるのに要する時間から 断する方法の3つの方法で行った。

〔結果〕

図1は症例1における taurine 投与前及び投与後の percussion 及び grip myotonia の持続時間の時間的経過を示す。3本の綿はほぼ平行関係を示し、3種の myotonia の持続時間は

比較的良好に相関する。taurine 投与開始1週間及び1ヶ月後に percussion 及び grip myotonia の持続時間がやや増加の傾向を認めるが、確実の所見ではない。図2は3例における taurine 投与前及び後の percussion myotonia の持続時間の時間的経過を示すが、3例共に taurine の明らかな効果はみられない。grip myotoniaを表面筋電図の音から判断した場合も自覚的持続時間の面からも同様に効果を認めない。検査所見では、taurine 投与後、血清CPK、creatinine、LDH、GOT、GPT、脳波など変化を認めず、又全例で特記すべき副作用を認めなかった。

図1. Effect of Taurine to Myotonia (Case 1.)

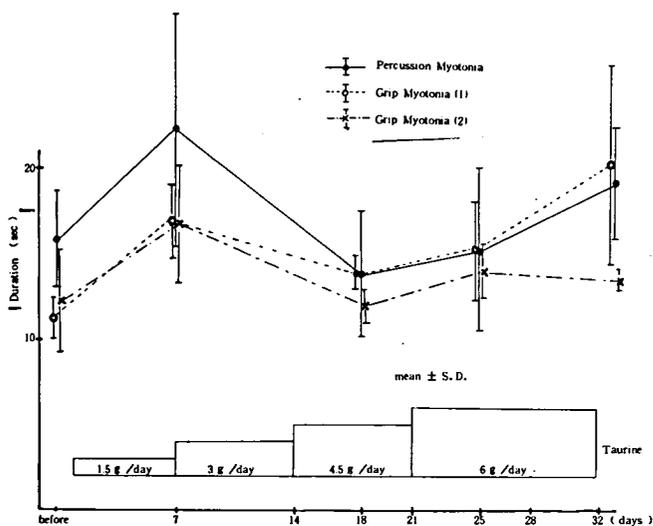
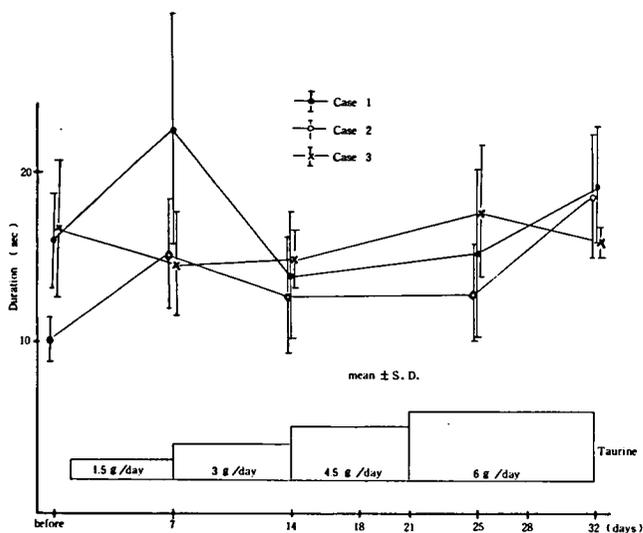


図2. Percussion Myotonia



〔ま と め〕

taurine の膜の stabilizer としての作用から myotonia に対する効果を期待したが明らかな効果は得られなかった。しかし今回は比較的短期投与であり、又筋緊張性ジストロフィー症では myotonia の程度が比較的軽度であり、自覚症状としてほとんどない為、myotonia の程度の客観的判定が困難であり、今後先天性ミオトニー症等の myotonia に対する効果も含めて、更なる検討が必要かと思われる。

〔文 献〕

- 1) Munsat T.L. et al (1967) Neurology, 17: 359.

實 驗 的 研 究

20-25 Diazacholesterol による筋障害

鹿児島大学医学部第三内科

井形昭弘 川平稔
福永秀敏 四元美晴

〔目的〕

近年、種々の脱コレステロール剤により、ヒト及び動物において、ミオニア現象が出現することが知られている。

我々は、今回、20-25 diazacholesterol をラットに投与し、電気生理学的にミオトニアの出現を認め、さらに、光顕上、組織学的変化を認めたので報告する。

〔方法〕

5週令の Wister 系ラット（体重 150 - 180 g）6匹を2群にわけ、一群には Seale Laboratories（Chicago）より供与された20-25 diazacholesterol を生理的食塩水にて溶解後、加熱滅菌し、体重kg当たり60mgを連日、腹腔内へ投与した。第2群は、対照群として、生理的食塩水のみを、連日腹腔内へ投与した。diazacholesterol 投与による変化を、血液生化学的、電気生理学的そして組織学的に、実験開始後、14日目及び28日目で検討した。

〔結果〕

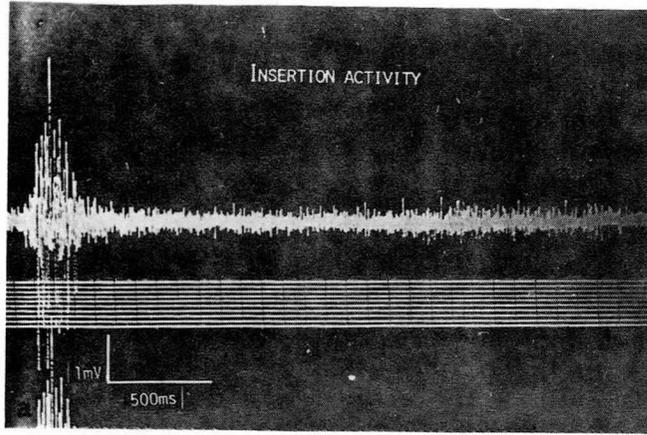
diazacholesterol 投与後、14日目においては、血液生化学的に、LDH、CPKは共に対照群に比し変化はみられず、電気生理学的に、針電極によって、刺入時電位の延長が軽度みられ、安静時、針電極の動きにより、NMUの群発が誘発され、いわゆる Myotonic discharge が認められた。また組織学的には、光顕上、対照群に比し、有無の所見は認められなかった。

28日目においては、血液生化学上、血清CPKは対照44 I. U. に対し、diazacholesterol 処置群では、71 I. U. と軽度の上昇がみられ、LDHは正常域ではあるが、102（Wroblewski）単位が120（Wroblewski）単位へと上昇を示した。GOT、GPTは正常であった。

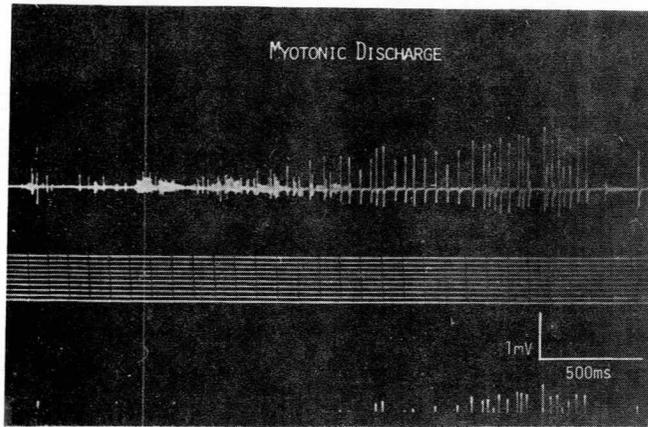
電気生理学的には、刺入時電位の延長が著明となり（図1-a）、いわゆる dive bomber soundが数秒間に亘り聴収され、更に針電極の動きにより、安静時、種々の振巾のNMUが群発し、これらは Waxing and Waning を示し（図1-b）、ヒトの Myotonic discharge（図1-c）と類似の様相を有すると思われた。

組織学的には筋線維の軽度の大小不同と中心核の軽度増加がみられ、変性した筋線維が散在性にみられ、間質においては軽度の結合織増加がみられ（図2-a）、筋構築の乱れも認められた（図2-b）。また Muscle spindle では、intrafusal fiber がやや小さくなり（図2-c）、全体として軽度の myopathic な変化を示していると考えられた。

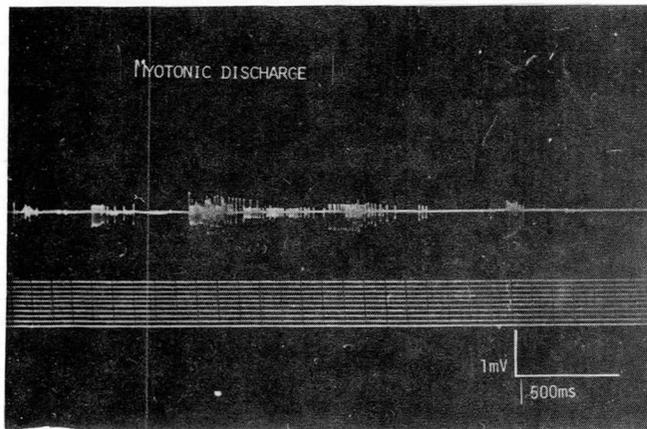
(图 1.- a)



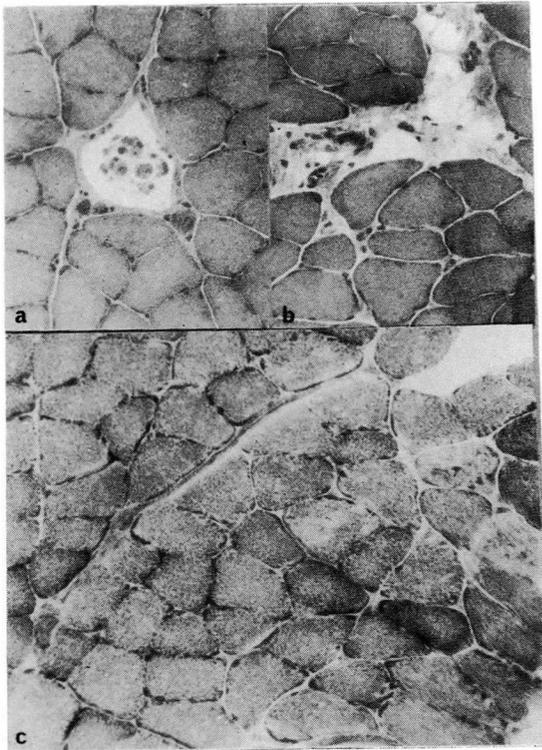
(图 1.- b)



(图 1.- c)



(図 2.- a b c)



〔考 案〕

1965年 Winer らが、高脳血症患者に対して、脱コレステロール剤投与中の患者41例中30例に、筋のこわばりを認め、これがミオトニア現象であることを電気生理学的に確認して以来種々の脱コレステロール剤を動物に投与することにより、実験的ミオトニアの作成がなされ、ミオトニア発生機序に関する研究がなされてきた。ミオトニアの発生については Bryant らは Cl^- イオンの筋膜透過性の減少によるとの説を打ち出しているが、明らかな機序は不明のままである。

1972年 Rudel らは、20-25 diazacholesterol 投与後のラットにおいて、筋の Cl^- に対する透過性が正常ラットに比し、約 $\frac{1}{2}$ に減少していること指摘し、これらのことから、1973年 Peter and Fiehn は、ミオトニアが筋膜の desmosterol 増加により Cl^- の透過性に変化を与えるのであろうと推定している。更に Seiler らは、ミオトニアの出現は、筋肉中の総コレステロール中に占める desmosterol の割合が、60%を越える場合にみられることを指摘している。

一方、脱コレステロール剤によるミオトニア以外の筋障害については、報告が少ないが1968年 Langer らが、clofibrate 投与中の60例の患者の内、5例において血清CPK値の上昇が

みられたことを報告しているが、1978年 Mishra により初めて20-25 diazacholesterol による筋の組織学的変化の発現が報告された。

一方、脱コレステロール剤投与により白内障が発現することも報告は少ないながら存在し、1973年 Peter らは diazacholesterol 投与により、ミオトニアの発現したラットにおいて16例中6例に白内障の出現を見、その原因として、desmosterol の沈着もしくはコレステロールの相対的減少の結果によろうと考案している。コレステロールの代謝は、ほぼ全臓器において営まれているが、このような脱コレステロール剤投与により、各臓器において desmosterol の沈着が出現し、筋、水晶体、その他の臓器における障害、特に性腺を始めとした種々の内分泌障害を来たすということが考えられる。

今回、我々は20-25 diazacholesterol 投与により、ミオトニアと共にC P K上昇を認め、さらに光顕上、骨格筋において軽度ながら、組織学的変化が存在することを確認した。今後、本実験動物が、ヒトの筋強直性ジストロフィー症のモデルとして多くの示唆を与えるものと考え本動物とヒトの筋強直性ジストロフィー症の脂質代謝を始めとし、種々の研究を行う予定である。

〔参 考 文 献〕

- 1) Bryant, S. H. : Cable properties of external intercostal muscle fibers from myotonic and nonmyotonic goats, J. Physiol. 204 : 539 - 550, 1969.
- 2) Langer, T., Levy, R. I. : Acute muscular syndrome with administration of clofibrate, New Eng. J. Med. 279 : No. 16, 856 - 858, 1968.
- 3) Peter, J. B. et al : Myotonia induced by diazacholesterol, Experiment. Neurol. 41 : 738 - 744, 1973.
- 4) Peter, J. B. & Fiehn W. : Diazacholesterol myotonia, Science, 179 : 910 - 912, 1973.
- 5) Rudel, R. & Senges, J. : Mammalian skeletal muscle, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Exp. Pathol. 274 : 337 - 347, 1972.
- 6) Seiler, D. et al : Desmosterol accumulation in rats with experimental myotonia, Z. Klin. Chem. Biochem. 13 : 225 - 229, 1975.
- 7) Winer, N. et al : Induced myotonia in man and goat, J. Lab. & Clin. Med. 66 : 758 - 769, 1965.

実験的脱神経筋と Vitamin E 欠乏 rat-における運動終板の形態学的変化および Acetylcholine receptor の局在について — 光顕的電顕的観察 —

国立療養所川棚病院 中 沢 良 夫
国立療養所川棚病院神経内科
迫 龍 二 森 一 毅
長崎大学第 I 内科 辻 畑 光 宏

〔は じ め に〕

Na54で種々の motor neuron disease 運動終板 (Ep)の形態変化と Acetylcholine receptor (ACh-R)の局在の変化について観察し、主な特徴は postsynaptic (PS) membraneの過形成と ACh-R が増加していることを報告した。これらと対比する為脱神経モデルを作製し、Ep の形態変化、ACh-R 局在の変化について、組織化学および電顕的に観察した。また脱神経と対照される Myopathy がこれらにおよぼす影響を比較する為 Vitamin E (VE) 欠乏 rate を作製して観察した。

〔対象と方法〕

S D系 rate の 1 側の坐骨神経を切断 (中枢側で 1 cm 以上に渡り切断した) 後 3 ~ 70 日の期間で以下の観察をした。他足は contral として使用した。

赤筋 (soleus), 白筋 (Extensor digitorum longus) より得た 252 コの Ep について電顕的に Santa らの方法により Morphometric analysis を併用して形態変化を観察した。(分析方法については Na54 に示す)

Cholinesterase (ChE) 染色は Karnovsky 法で行い光顕的に観察した。

ACh-R 染色: Nakane ら、Engel らの方法 (詳細は Na54 に記載) に従って標識した Peroxidase conjugated α - Bungaro Toxin (P - BGT) を使用。Diamino benzidine HCl (DAB) で呈色反応を行うことにより光顕、および電顕的に観察した。電顕的には切片染色は行わず、未染色の状態を観察した。

VE 欠乏 rate の作製: S D系 rate を生後 2 週間目より VE 欠乏食 (VE 含量 2.6 mg/kg) Control 食 (VE 含量 176.0 mg/kg) を投与した。10ヶ月の期間で上記の方法で Ep および ACh-R を観察した。

〔結 果〕

脱神経による Ep の変化は、脱神経 3 日目で Terminal axon は完全に消失し (Fig. 2)、14 日後 Schwann 細胞の置換がおこる (Fig. 3) が PS membrane はほとんど無傷である。

脱神経1ヶ月後には筋萎縮が著明となり並行して PS area も縮小、70日後には PS membrane が変性単純化してくる (Fig. 4)

ChE 活性は切断3~14日の間はほとんど不変であり、30日後幾分染色性は低下しているが活性は十分保たれている。

光顕による ACh-R は切断3~14日ではほとんど不変であり、30日後筋萎縮に一致して Ep の面積も減じるが ACh-R の活性は十分保たれている。

電顕による Ep の ACh-R は正常では primary synaptic cleft 内に高濃度に存在する (Fig 5)。脱神経3~14日ではその分布はほとんど変化をうけない (Fig. 6 脱神経3日目、Fig 7. 同14日)。脱神経1ヶ月後 PS fold は単純化して PS area 減小に一致して ACh-R の染色領域も減じてくるがその活性は十分保たれている。脱神経70日後 PS fold は単純化し ACh-R 活性も低下してくる (Fig. 8)

Morphometric analysis : 脱神経による Terminal axon の消失が早期におこる為、PS region が明らかに境界出来ないので仮想の境界を引いて測定した。

脱神経による PS region および ACh-R の変化は表 1. に示す通りである。PS membrane は赤筋では経時的に有意の低下を示しており、ACh-R surface は偏差値が大きい為有意差は出なかったが PS membrane と並行して減少の傾向を示した。

V E 欠乏 rat は投与2週間で半数 (6 / 12匹) が死亡、10ヶ月では8割 (10 / 12匹) が死亡した。

V E 欠乏 rat- は投与10ヶ月で種々の著明な変性所見がみられた。その変化は白筋よりも赤筋の方に強く認められた。しかし変性した筋線維にみられた Ep の変化は軽度で Terminal axon はほとんど無傷であり PS membrane が軽度に単純化していた (Fig. 9)。ACh-R はほとんど変化をうけなかった (Fig. 10)。

Fig. 1 正常 rat の運動終板

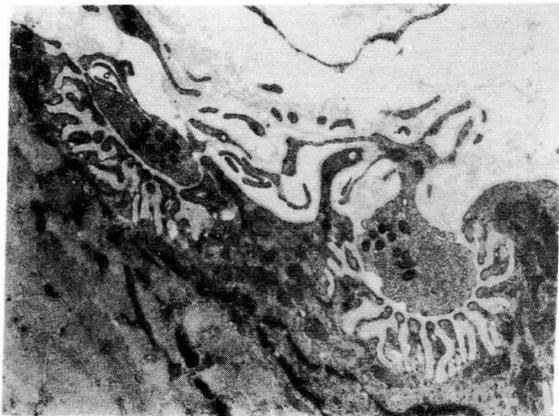


Fig. 2 脱神経3日

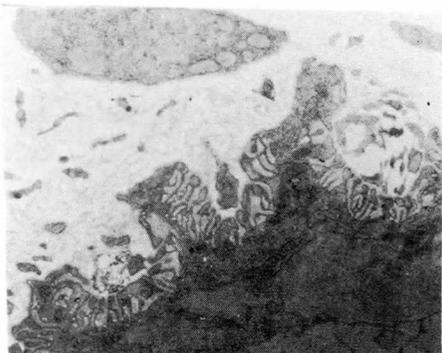


Fig. 3 脱神経14日

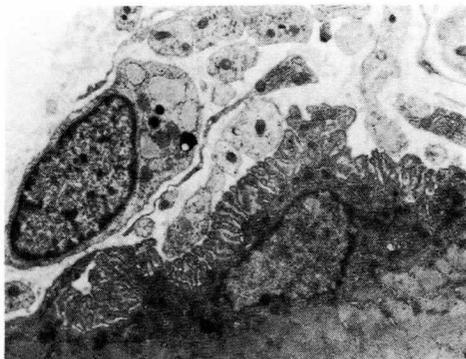


Fig. 4 脱神経70日

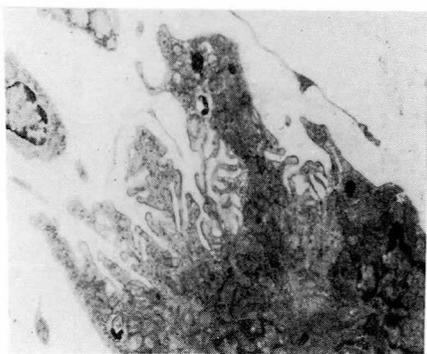


Fig. 5 正常ratの運動終板 ACh-R染色

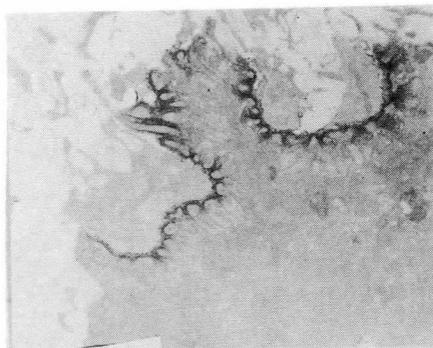


Fig. 6 脱神経3日のACh-R分布

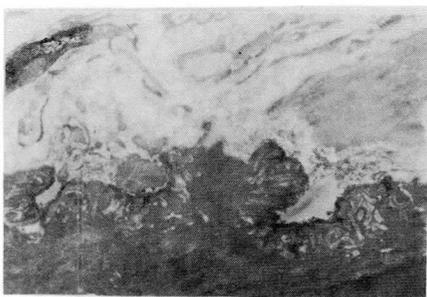


Fig. 7 脱神経14日のACh-R分布

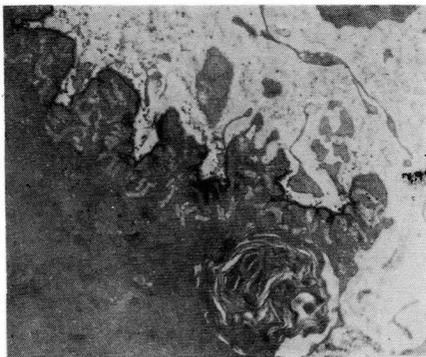


Fig. 8 脱神経70日の ACh-R 分布

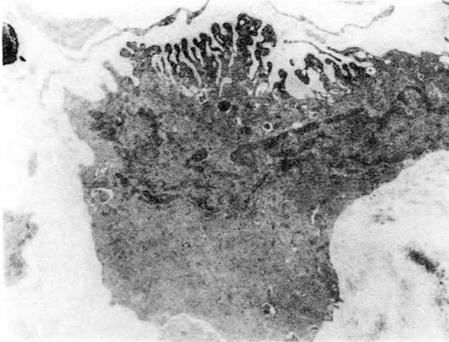


Fig. 9 VE欠乏 rat (10ヶ月)の運動終板

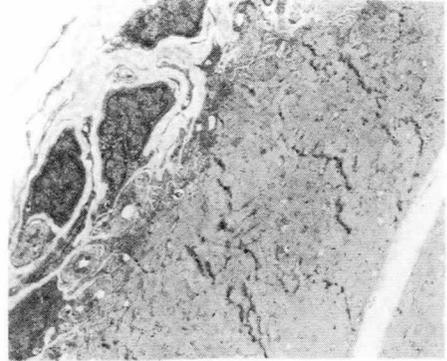


Fig. 10 VE欠乏 rat (10ヶ月)の運動終板、ACh-R 染色

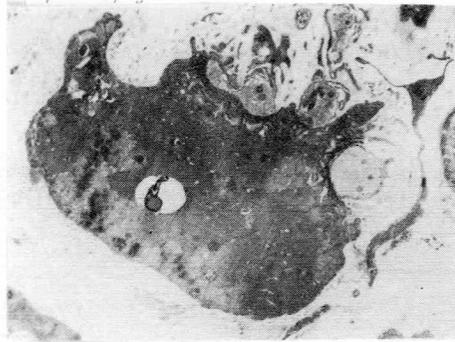


表 1.

Morphometric data Postsynaptic regions			
PS regions (No.)	Mean \pm S.E		
	Membrane length (μ m)	ACh-Receptor Surface (μ m)	
Soleus (red)			
Controls	69	27.33 \pm 2.03	15.18 \pm 1.55 (n=28)
Denervation			
3 days	32	33.14 \pm 2.43	17.17 \pm 1.74
14 days	46	21.75 \pm 1.41 *	12.09 \pm 0.94
30 days	30	18.69 \pm 1.83 *	11.96 \pm 1.07
Extensor DL (white)			
Controls	21	24.01 \pm 2.00	15.11 \pm 1.21 (n=25)
Denervation			
3 days	19	30.79 \pm 3.18	16.25 \pm 1.60
14 days	40	27.61 \pm 1.84	16.76 \pm 1.21
30 days	38	19.40 \pm 1.64	14.41 \pm 1.14
70 days	47	19.19 \pm 1.10	12.28 \pm 0.92

* significantly different (P<0.05)

〔考 案〕

坐骨神経切断（便宜上急性脱神経と呼ぶ）による Ep およびこの Ep における ACh-R の変化について70日の期間で観察した。Terminal axon は切断3日目には完全に消失、7日目では Schwann 細胞の浸潤がみられる。30日後にも Schwann 細胞は認められるが、70日後にはこれらの細胞も消失する。PS membrane は切断14日まではほとんど無傷であり、筋萎縮が著明となる1ヶ月後ではその萎縮と並行して PS area も減少してくる。70日後には PS membrane も退行変性がみられ単純化してくる。

Ep での ACh-R は切断による影響は軽微で筋萎縮が著明となる30日後でもその活性は十分に保たれている。PS membrane の変性が明らかとなった70日後の Ep ではその活性は低下していた。

以上の所見は慢性的に脱神経が進行すると考えられる Human の Motor neuron disease の Ep とは若干異なるものである。その大きな相違点は motor neuron disease では Terminal axon が55%以上に存在すること、PS membrane は過形成を示すこと、ACh-R は増加すること等である。

これらの相違点の理由は本実験があくまで急性脱神経のモデルであった。末梢神経の再生と変性をくりかえしていると考えられる Human の Motor neuron-disease（これを便宜上慢性脱神経と呼ぶ）とは脱神経の機序が異なる為であろう。

この実験では Extrajunctional ACh-R は証明出来なかった。

Myopathy の実験モデルと考えられる V E 欠乏 rat の Ep は萎縮の高度な線維で PS membrane が幾分単純化するが、Terminal axon はほとんど無傷であった。Ep の ACh-R もほとんど変化をうけなかった。この所見は Sakakibara ら（Neurology 27 : 745, 1977.）が Duchenne 型 Dystrophy の Ep で観察したものと類似する所見である。

V E 欠乏 rat を作製するにあたり、V E 欠乏食その他で御援助いただいたエーザイ製薬会社と同研究所阿野兼昭氏に深謝する。

筋ジストロフィー症における生体膜の生化学的研究

国立療養所刀根山病院

谷 淳 吉 藤 原 正 晴

野 田 庸 二 郎

大阪市立大学医学部刀根山結核研究所

楠 瀬 恵 美 楠 瀬 正 道

〔目 的〕

筋ジストロフィー発症機構に生体膜（特に筋肉組織）の構造や機能の変化が深い関連を有する可能性は多数の研究者により注目されている。以前にわれわれは筋ジストロフィー症マウス骨格筋において膜リン脂質の重要成分であるドコサヘキサエン酸が未発症マウスに比較して著明に減少することを見出した。これら多不飽和脂肪酸は酸素分子の存在で著しく不安定で、過酸化脂質を生成することが知られている。最近、生体内で脂質過酸化反応を誘起する活性酸素の本態やそれを解毒化する機構に関する生化学的研究が活発となった。特に活性酸素の一つとしてスーパーオキシド・アニオン (O_2^-) ならびに解毒酵素としてスーパーオキシド・ジスムターゼ (SOD) の存在が明らかになった。SODとは、酵素分子が一電子還元をうけて生じるスーパーオキシド・アニオン (O_2^-) を基質として、これを酸素分子と過酸化水素に変える酵素である。われわれは筋ジストロフィー発症マウスの種々の臓器中のSOD含量を未発症マウスのそれと比較研究を試みた。また細胞内でのスーパーオキシド生成機序の一つとしてミクロゾームの電子伝達系の役割が注目されているので、筋ジストロフィーマウスの肝および腎ミクロゾームのチトクロームP-450含量や水酸化活性についても検討した。

〔方 法〕

SOD活性の測定は、Mc Cord & Fridovich の方法により、キサンチン-キサンチン酸化酵素によるチトクロームC還元を阻害度を測定して行った。チトクロームP-450は Omura & Sato の方法で、脂肪酸W水酸化活性は Kusunose らの方法により ^{14}C -ラベル脂肪酸を用いて測定した。またアミノピリンの脱メチル化反応は、Nash 法により生成するホルムアルデヒドを定量することにより測定した。ベンズピレン水酸化活性は Cantfort らの方法により、 3H -ラベルベンズピレンを用いて測定した。

〔結 果〕

筋ジストロフィー発症マウスおよび未発症マウスの種々の臓器から遠心分画法によってミトコンドリア、ミクロゾームおよび可溶性画分を分離した。各臓器の平均重量は発症マウスにおいて著明に減少しているにも拘らず、その組織重量1gあたりに得られるミトコンドリアおよ

びマイクロゾームのタンパク量は著明に増加することが認められた。可溶性画分のタンパク量が発症と未発症マウスにおいて有意差がないため、両者の細胞の破壊の程度、各細胞画分の分離は一応同一条件下にあるものと考えられる。そこで各組織のミトコンドリア画分を超音波照射により破碎し、50,000 × g で遠心沈澱を行なって得られた上清のSOD活性を測定した。この際、チトクロームオキシダーゼ活性を阻害するため1 mM KCNを添加した。表1.に示すように肝、腎、骨格筋および心筋より得られたミトコンドリアのSOD活性は、発症群の方が未発症群よりも高い。一方、可溶性画分中のSOD活性については、骨格筋では発症群の方が、未発症群より高いが、心筋や腎では前者の方が後者より低い。

表1. 筋ジストロフィー発症および未発症マウスの種々の臓器のSOD活性の比較

	dy/dy (12)				(+)/(+)又は dy/(+) (10)			
	肝	腎	骨格筋	心筋	肝	腎	骨格筋	心筋
平均重量 (g)	0.83	0.27	0.36	0.08	1.59	0.40	1.78	0.15
ミトコンドリア { $\frac{mg \text{ タンパク}}{g}$ }	20.6	35.0	5.9	11.2	15.3	14.4	1.2	14.5
マイクロゾーム { $\frac{mg \text{ タンパク}}{g}$ }	24.6	17.8	3.7	11.2	15.3	14.4	1.2	14.5
可溶性画分 { $\frac{mg \text{ タンパク}}{g}$ }	12.2	7.3	5.0	3.1	13.6	4.2	5.8	2.8
ミトコンドリア SOD活性 { $\frac{\text{units}}{mg \text{ タンパク}}$ }	0.75	0.84	2.28	2.02	0.39	0.54	0.96	1.25
可溶性画分 SOD活性 { $\frac{\text{units}}{mg \text{ タンパク}}$ }	0.97	0.31	1.71	1.91	0.87	1.87	0.97	4.87

(マイクロゾーム画分にはSOD活性はみとめられない。)

表2に肝および腎ミクロゾームにおけるチトクロームP-450含量と薬物ならびに脂肪酸水酸化活性を示す。肝ミクロゾームでは発症群と未発症群の間に殆ど差異がみとめられないが、腎ミクロゾームにおいてはチトクロームP-450や薬物水酸化活性は減少しているにも拘らず、脂肪酸の ω 水酸化活性のみは著しく亢進している。

表2. 筋ジストロフィー発症および未発症マウスのミクロゾーム画分におけるチトクロームP-450含量および水酸化活性の比較

	dy/dy マウス		(+)/(+) 又は dy/(+)	
	肝	腎	肝	腎
チトクロームP-450 ($\frac{n \text{ モル}}{mg \text{ タンパク}}$)	0.89	0.042	1.12	0.103
アニリン水酸化活性 ($\frac{n \text{ モル}}{\text{分}}/mg \text{ タンパク}$)	1.88	0.072	1.49	0.27
アミノピリン脱メチル化活性 (同)	5.96	0.00	6.08	0.80
ベンズピレン水酸化活性 ($\frac{cpm \times 10^4}{\text{分}}/mg \text{ タンパク}$)	3.42	0.05	3.56	0.095
ミリスチン酸 ω 水酸化活性 (同)	2.73	2.00	2.17	0.81
同 ($\frac{cpm \times 10^4}{\text{分}}/\frac{n \text{ モル}}{P-450}$)	3.07	47.6	1.94	7.86

〔考察およびまとめ〕

筋ジストロフィー発症マウス骨格筋、心筋、肝および腎ミトコンドリアのスーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)活性は、未発症マウスに比べていずれも高いことが明らかになった。また発症マウスでは腎ミクロゾームの脂肪酸 ω 水酸化活性のみが著しく増加することもみとめられた。最近、脂肪酸 ω 水酸化酵素の生理的基質はプロスタグランジンであるという報告が発表された。そこでわれわれは筋ジストロフィーマウスにおける腎ミクロゾームのプロスタグランジン ω および($\omega-1$)水酸化反応について目下検討中である。

正常及びDMP発症マウス由来筋芽細胞の培養について

国立療養所西多賀病院

湊 治 郎 中川原 寛 一

〔目 的〕

正常及びDMP発症マウス由来筋芽細胞の primary cultureにおける筋線維までの過程において、ほとんど形態的な差は見られなかった。しかし培養中に配列の乱れた細胞の集団が数回見られたために、Secondary culture を実施し、また、それらの培養維持のための実験を認めた。

〔方 法〕

C₅₇BL/6丁系マウス(2ヶ月令)大腿部直筋から20%食塩水注入後2~3日目の再生筋を採り出し、0.125% Trypsin 液で、0~4℃24時間、消化分散した。培養液は Medium-199 70%、馬血清20%、CE E 10%で液交換は3~4日ごとに行ない、0.2% Gelatin コートシャーレ、又はプラスチックシート上で培養した。また長期継代細胞を作るためにMC(メチルコランスレン)処理を実施した。

〔結果・考察〕

細胞数30万/シャーレの割合いで植込み、継代時期は細胞が融合する初期の段階を指標として passage をくり返したところ7~8回目ぐらいで消失してしまった。またMC処理の場合も同様に消失してしまった。継代中の形態的な差は認められなかった。

以上の事から、Primary culture に出現した配列の乱れた細胞集団が異常細胞なのかどうかその細胞を Select して Secondary culture を重ねたが配列の乱れた細胞集団は出現しなかった。またMC処理をした細胞は確かに細胞の変性はあったが、継代をつづける状態にならず消失した。今後、数少ない例ではあるが、Primary culture 中の配列の乱れた細胞集団をさらに Select し、Secondary culture において実験を進めたい。

表 1.

細胞数はトリパン青染色後計算盤にて算定。動物数は5匹を使用した。

Trypsin (%)	温度(℃)	時間	消化回数	細胞数 (cells/ml)
0.125	4~10	24	1	1×10^7
0.125	20~25	1	2~3	7×10^6
0.125	30	1	2~3	$2 \sim 3 \times 10^5$
0.25	4~10	24	1	$7 \sim 8 \times 10^6$
0.25	20~25	1	2~3	1×10^6
0.25	30	1	2~3	1×10^5

図 1.

Primary Culture Medium	
Medium - 199	70%
Horse serum	20%
CEE (自家製 1 : 1 11日令)	10%

図 2.

Secondary culture Medium	
Medium - 99	75 ~ 78 %
Horse serum	20 %
CEE	2 ~ 5 %

ヒトおよびラット筋培養細胞における筋特異的酵素に関する研究

弘前大学医学部三内 松 永 宗 雄

弘前大学医学部生化二

佐 藤 清 美 今 井 房 子

畑 山 一 郎 佐 藤 剛

〔目 的〕

われわれはこれまで主としてDMPマウスについて、筋特異的酵素；グリコーゲンホスホリラーゼ（Ph）、クレアチンキナーゼ（CK）、アルドラーゼ（ALD）およびビルビン酸キナーゼ（PK）について、その筋特異的アイソザイムパターンを指標として、加齢に伴う病状の発現、進行と筋の分化発達の障害度との関係を究明してきた¹⁾。一方、種々のヒト筋疾患筋の培養細胞について、上記筋特異的酵素のアイソザイムパターンから、培養細胞の分化度を判定し、元の疾患像を反映しているかどうかを究明してきた²⁾。遺伝性疾患の病因解明に特定の臓器の培養細胞を利用することは一つの方法・手段として用いられ、筋疾患の場合も試みられているが、この場合、培養細胞が形態的のみならず、機能的（生理的、生化学的）にも、どの程度成熟し、分化しているものであるかが問題となる。われわれの Roelofs 博士（米国、Vanderbilt 大学）とのヒト筋培養細胞についての協同研究でも³⁾、形態学的には myotube が主体であったが、各種酵素で筋特異的アイソザイム（筋型）の発現は極く微量であった。そこで今回はDMP筋培養を始める前の予備実験として、われわれ自身ラット胎児筋から筋細胞を培養し、形態的变化（myoblast から myotube）に伴うPh、CKなどの筋型アイソザイムの

発現を確認しながら、生化学的定量にも利用可能な、分化した筋細胞の培養を試みた。

〔方法〕

妊娠17～18日目のSDラットの胎児から大腿部筋肉を細切し、Dulbeccoの Mg^{++} 、 Ca^{++} 除去PBS液中でトリプシン処理後、 1×10^6 個/シャーレ細胞をEagleのMEM（日水製薬）にバクトペプトン（100 mg/L）、ピルビン酸（110 mg/L）などを加え、さらに10%子牛血清を加えた培地（強化MEM培地）中で、5% CO_2 、95% 空气中、37°Cで培養し、2日後に第1回、その後毎日培地交換を行なった。

培養後44～48時間で細胞融合（cell fusion）が開始、6～7日でmyotubeが主体となり自発的収縮も観察されるようになった。上記酵素のアイソザイムの解析は前報により①、1回の実験に約10ヶの上記細胞数のシャーレを合せ、使用した。

〔結果〕

ヒト骨格筋培養細胞について：Roelofs 博士により種々の筋疾患患者から生検で得られた筋の培養細胞は、形態的には下記のラット筋培養細胞にみられる程度にmyotubeの豊富なものであったが②③、表1.に示すように種々の筋特異的アイソザイムを有する酵素の活性は極めて低かった。ただし、筋型Phを遺伝的に欠損しているものとみなされるMcardle病患者筋では生検試料より培養細胞の方が有意に高い活性を示したが、発現しているのは胎児型であった④。その他の例についても、Limb-Girdle型DMP患者由来の細胞にCKのBB（脳型；胎児型）と極く少量のMBおよびPhのFF（胎児型）とFL（FFと下記のLLとのハイブリット）が確認されたに過ぎなかった④⑤。従ってヒト筋培養細胞ではmyotubeの増加に伴う筋型アイソザイムの発現が極めて弱かった。

ラット骨格筋培養細胞について；われわれが今回の実験でアイソザイムの解析に用いた細胞は図1.に示すように、ラット胎児筋の初代培養細胞；2日目のmyoblastと細胞融合して、多核化した後の培養7日目のmyotubeであり、対照として、筋細胞培養中に分離され、継代培養して株化されたラットのfibroblast（8日目）を用いた。細胞融合して多核化するに伴いPh、CK、ALDなどの全活性が著明に増加することはすでに多くの報告があるが、これらの酵素のアイソザイムパターンまで解析した報告は少ない。図1.に示した培養日数での、3種の細胞のCKアイソザイムのパターンは図2.に示したように、myoblastではfibroblastと極めて類似しているが、myoblastからmyotubeに分化することにより、比活性の著明な上昇に伴い、筋型（MM）の発現増加であることが確認された。

Phについても、FF（胎児型）やLL（肝類似型；臓器非特異的第二の胎児型）に代ってmyotubeになると、MM（筋型）が主体になることがMMに対する特異抗体（Ab）による吸収や活性阻害実験で確かめられた（図3.）ただし、PhのMMは、CKのMMに比して、発現増加の時期が遅れる傾向にあることが、myotube比活性の増加が軽度であることから示唆されたが、今後に残された問題である。

以上およびその他の成績により、CK、Ph などの筋特異的アイソザイム（筋型）の発現は、fusion に伴う myotubeの発現と密接に関連していることが確認された。

表1. 種々の筋疾患患者から培養した筋細胞の種々の酵素活性値

Sample	Enzyme	Glycogen phosphorylase	Creatine kinase	Aldolase	Pyruvate kinase
		munits/mg	munits/mg	munits/mg	units/mg
Human adult skeletal muscle		1,213	77,080	1,104	17.20
Human newborn skel. muscle		197	27,452	230	7.09
Human fetal(5M) skel. muscle		49.4	4,720	110.5	1.97
M.M.* McArdle(biopsy)		1.47	46,050	793.6	21.70
Muscle cells cultured from					
1	R.F. Normal	25.73	201.3	40.8	4.946
2	J.T.G. Normal	10.54	326.5	6.70	2.80
3	M.M. McArdle	16.80	36.63	9.15	2.43
4	W.M. Spinal muscular atrophy	17.80	81.34	3.22	3.080
5	S.S. Limb-Girdle	9.88	400.7	26.63	4.86
6	" "	5.55	69.49	14.34	3.20
7	J.S. "	13.82	49.79	11.75	3.76
8	G.K. "	17.94	79.97	3.40	3.99

図1. プログラムNo.68
松永、佐藤（清）、今井、畑山、佐藤（剛）

ラット胎児筋組織からの初代培養
位相差顕微鏡像（100×）

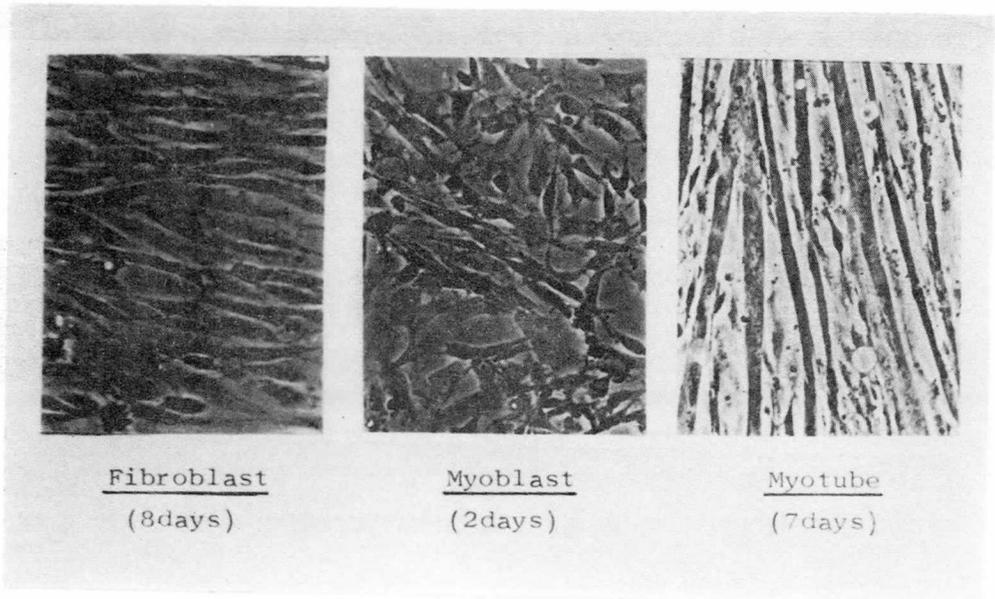


図2. プログラムNo.68

松永、佐藤（清）、今井、畑山、佐藤（剛）

CKの寒天ゲル電気泳動
* () 内に使用活性量、右端の値は各培養細胞内の比活性。○は原点を示す。

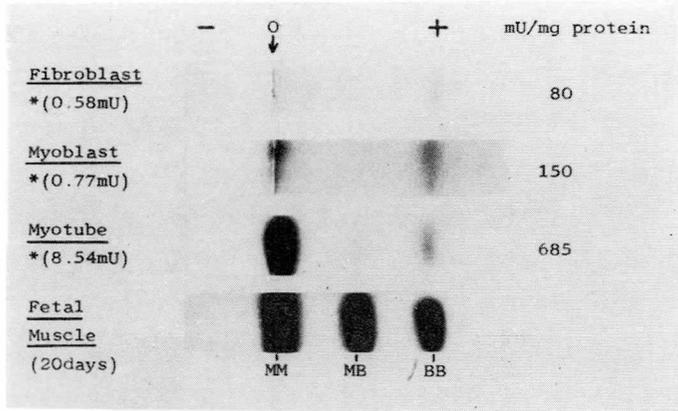
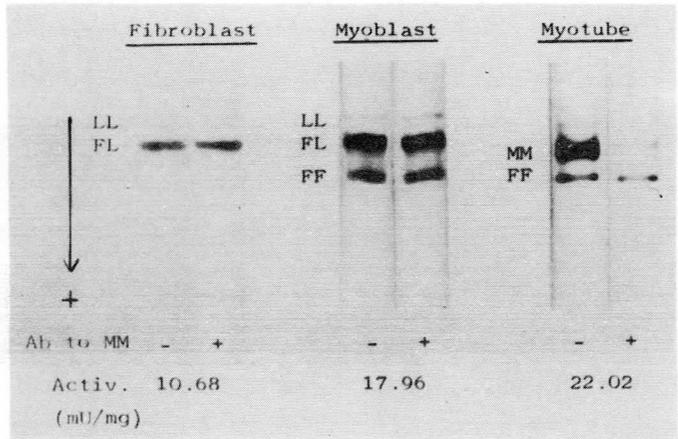


図3. プログラムNo.68

松永、佐藤（清）、今井、畑山、佐藤（剛）

Phのポリアクリルアミドゲル電気泳動、Ab to MM（筋型に対する特異抗体）を泳動前に加える（+の場合）。
下端に比活性を示す。



〔考 察〕

以上、ラット胎児筋からではあるが、分化した筋細胞の指標となりうるCK、Phの筋型アイソザイムの明瞭な発現を伴う myotube の培養が可能であった。これらの知見、とりわけこれらの酵素の比活性が myoblast の fusion に伴って著明に増加することは、すでに多数報告されているところであるが、アイソザイムの解析により、myoblast の胎児型から myotube の筋型への変換を、筋細胞の分化の指標として利用することは新しい試みと考える。目下、さらに筋線維へと分化してゆく過程での上記筋特異的酵素の活性やアイソザイムパターンの変化を究明中である。また同じ培養手技を用いて、正常マウスおよび出来ればDMPマウス筋の培養細胞について解析をすすめる計画である。

ヒト筋培養細胞では、myotube が充分形成されていたにもかかわらず、極めて少量の筋

型アイソザイムしか証明出来なかったのは、培養後 -85°C に数十日保存した後、空輸された事情もあり、また成体筋から生検により得られた試料の培養細胞であったことにもよるであろうが、下等動物（ニワトリ、マウス、ラット）の筋培養細胞とは異なって、ヒト筋培養細胞では分化機能の発現に、より厳しい培養条件が必要なのかも知れない。このことはヒトのDMP筋などを培養化する場合には、正常対照筋を含めて問題になるのではあるまいか。

〔ま と め〕

種々のヒト筋疾患患者からの筋培養細胞は myotube の形成があり、形態的に分化しているとみなされたにもかかわらず、Ph. CK. ALD. PK などの筋特異的酵素は活性が極めて低く Ph, CK の筋型アイソザイムは微量しか発現していなかった。そこで、ラット胎児筋から myoblast を分離し、Eagle の強化MEM培地で培養し、myotube へ分化する過程で、Ph, CK のアイソザイムの解析を電気泳動的、免疫化学的に行なった。その結果、この二つの酵素につき、myoblastでは胎児型のみであるが、細胞融合に伴い筋型が発現し、myotubeの増加とともに、筋型活性が著明に増加し、胎児型から筋型へと遺伝情報の変換がおこることが示唆された。従って、これら酵素のアイソザイムパターンの変化は形態的分化の他に、生化学的な分化の指標となりうるということが示唆された。今後、マウス、ヒト筋培養細胞にも同様な手技を応用したい。

本研究は昭和53年度第51回日本生化学会総会（京都）で発表された。ヒト筋培養細胞を用いた研究は Roelofs 博士（米国 Vanderbilt 大）との協同研究である。

〔文 献〕

1. Kitahara, K., Imai, F., Takaya, S., Sato, K. *Biochim. Biophys. Acta*, 500, 256 - 266 (1977).
2. Sato, K., Imai, F., Hatayama, I., Roelofs, R. I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 78, 663 - 668 (1977.)
3. Roelofs, R. I., Engel, W. K., Chuvin, P. B. *Science*, 177, 795 - 797 (1972).
4. 佐藤清美, 今井房子, 畑山一郎, 北原明夫, 厚生省心身障害研究, 進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究。
昭和51年度研究成果報告書、273 - 274 頁（昭和52年）。
5. 今井房子, 畑山一郎, 佐藤剛, 佐藤清美, Roelofs, R. I. *生化学*, 50 (9) (第51回日本生化学会大会抄録号) 647 頁 (1978)。

鶏胚筋細胞におけるアセチルコリンリセプターの合成

国立療養所下志津病院

飯田 政雄 斎藤 篤

千葉大医学部解剖学第一講座

熱海 佐保子 嶋田 裕

筋ジストロフィー発症機構を解明する基礎的研究として、従来 *in vitro* での神経筋接合について研究を行ってきたが¹⁾、今回は、神経筋接合部の筋細胞膜に存在するアセチルコリンリセプター (AChR) について研究した。筋ジストロフィーの発症機構に関しては、筋肉の固有の病変なのか、あるいは神経の病変の影響による二次的な変化かということが議論的であったが、最近のいくつかの報告は、筋肉固有の病変である事を示している²⁾。そこで我々は、AChR という、筋細胞膜の機能発現に重要で不可欠の蛋白を選んで、その発生を検討する事を通じて、筋ジストロフィー発症機構解明の足掛りを得ようとした。

本研究では、細胞膜上の AChR の機構とその動態を知るには、細胞内の AChR の合成経路と膜へのとり込みの動態を知る必要があるとの観点に立ち、AChR の細胞内合成経路に関して検討した。

Fambrough and Devreotes は、培養筋細胞で、AChR に特異的に結合する α -Bungarotoxin (BTX) を ¹²⁵I で標識し、オートラジオグラフィーを行うことによって AChR の細胞内合成部位を検討し、新たに形成された AChR がゴルジ装置に現れることを報告した³⁾。しかし、培養筋細胞には神経筋接合部の分化はなく、細胞表面の AChR は、*in vivo* の筋線維と異り細胞膜全体に分布している。そこで本研究は、神経筋接合部が筋線維の発生とともに分化してゆく *in vivo* においてこの問題を再検討し、さらに、細胞内で形成された AChR が、神経筋接合部にどのように局在していくか検討することを目的とした。

〔方法〕

孵卵11日、15日、19日鶏胚広背筋を2%パラホルムアルデヒド固定後、培養液中で切り出す。細胞内 AChR を検出するためには、細胞表面の AChR を無標識の BTX でおおった後よく洗い、サポニンで細胞膜に穴をあける。次いで、培養液 1 ml につき 0.1 - 0.5 μ g の ¹²⁵I-BTX (specific activity 10⁶ Ci/ml) を含む溶液中に筋を浸漬し、その後再びよく洗って gamma-counter で測定後、電顕用固定包埋を行った。薄切片は、Ilford L4 乳剤を塗布、約2ヶ月露出し、写真処理を行った。このようにして得たオートラジオグラフィーによる銀粒子、あるいは gamma-counter の計測値は、AChR に結合している ¹²⁵I-BTX のみでなく一旦筋細胞内に入りその後筋線維を洗っても洗われずに残ったもの、すなわち非特異的結合に

よる値を含んでいる。これを total binding とする。AChR に対する特異的な ^{125}I -BTX の結合を知るためには、非特異的結合のみを検出し、これを total binding から差し引いてやる必要がある。非特異的結合は、サポニン処理後、再び無標識の BTX を用いて細胞内 AChR をおおった後、 ^{125}I -BTX 溶液で浸漬すればよい。孵卵19日広背筋を用いた予備実験により、BTX の AChR への結合は1時間で飽和に達することが明らかとなったので、BTX 溶液への浸漬時間はすべて1時間とした。

〔結 果〕

細胞表面の AChR に関して光顕レベルでオートラジオグラフィーをエボン包埋の厚さ $1\ \mu$ の切片で行うと、孵卵11日の広背筋において、銀粒子の spot 状の集合がみられた。これは神経筋接合部と思われる。さらに筋細胞膜全体に銀粒子がかなり分布していた(図1.)これは、この時期にはまだ筋線維が若いので、extrajunctional receptor がかなり存在するためである。これを無標識の BTX を用いて、細胞表面の AChR をおおった後、細胞膜に穴をあけ、 ^{125}I -BTX で処理しオートラジオグラフィーを行うと、spot 状の銀粒子の集まりはみられず、筋細胞質全体に多数の銀粒子が分布してみられる(図2.3.)。これは total binding を示している。同様にして、細胞内 AChR に対する非特異的結合を調べると、total binding の場合程多くないが、細胞質全体に銀粒子が分布してみられる。

電顕レベルでのオートラジオグラフィーを行うと、図4.に見られるように細胞内 AChR による銀粒子が細胞内にかなり見られる。これらの銀粒子は、既述のように、AChR に対する特異的結合によるものと、非特異的結合によるものと両者が混在している。どれが特異的結合によるかは、非特異的結合検出の為の処理を行った後全く同条件でオートラジオグラフィーを行った切片と比較検討する必要がある。銀粒子の出現部位を両者で比較検討すると特異的結合として現段階で明らかなのは、ゴルジ装置および multivesicular body (図6.) 上の銀粒子である。図5.に別の11日鶏胚広背筋で得られたゴルジ装置上の銀粒子を示した。核および筋原線維上に見られる銀粒子は非特異的結合である。銀粒子は、粗面小胞体上にはほとんど観察されなかった。

次に神経筋接合部と細胞内 AChR 形成部位との関係を知るために、19日鶏胚広背筋を針を用いて分離したものにオートラジオグラフィーを行った。図3.に示したように、細胞内 AChR による銀粒子は、筋線維の全長にわたってほぼ均等に分布していて、どこか一ヶ所で銀粒子の密度が特に高いということとはなかった。

図 1. 2.

孵卵11日鶏胚後広背筋の縦断。
(1)は細胞表面のAChR
(2)は細胞内部のAChR
× 21

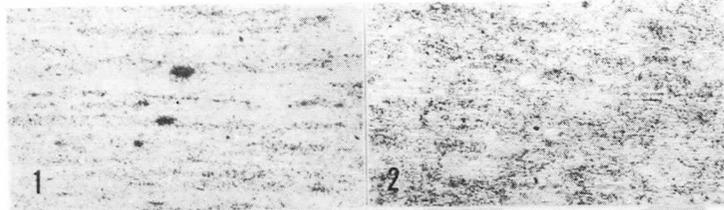


図 3.

孵卵19日鶏胚後広背筋。細胞内AChR。
× 140
図はいずれも Atsumi & Fambrough
4より。

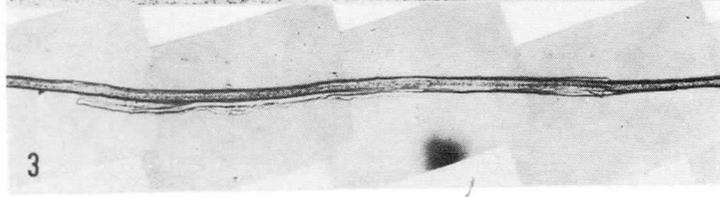


図 4.

孵卵11日鶏胚前広背筋の縦断。細胞内
AChR。ゴルジ装置
上の銀粒子は、特異的結合による。
G：ゴルジ装置
N：核
M：筋原線維
× 10,000

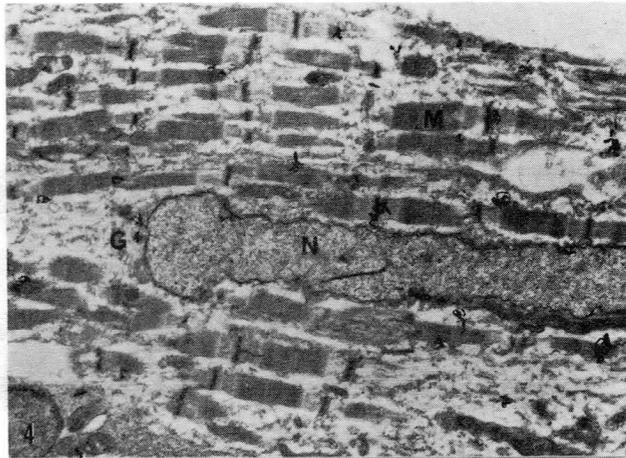


図 5.

別の個体におけるゴルジ装置 (G) 上の銀粒子。× 23,000

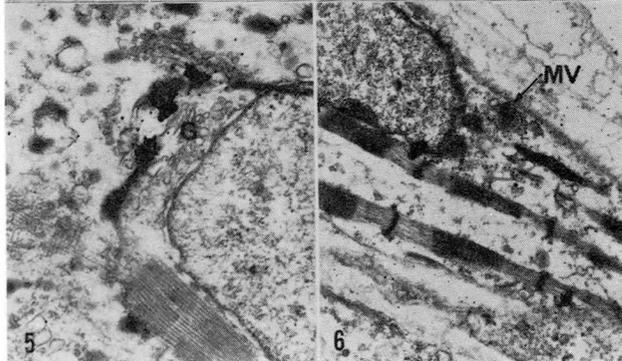


図 6.

multivesicular body (MV) 上にみられる銀粒子。× 12,000

〔考 察〕

この結果から、AChR は *in vivo* の細胞内でもゴルジ装置を経て細胞表面に運ばれることが推定される。しかしゴルジ装置上の銀粒子が特異的結合であることを明確に示すためには、電顕写真の広視野のモンタージュを作製して、各細胞内小器官上の銀粒子の数を数え、非特異的結合についても同様のことを行い、銀粒子の数を量的に比較検討する必要がある。蛋白合成という問題になるのは粗面小胞体である。この実験で粗面小胞体に銀粒子が見い出されなかった理由としては、二つの可能性が考えられる。一つはサボニンがコレステロールの少ない粗面小胞体の膜には効きにくいという報告があり⁵⁾、粗面小胞体に穴があいていない可能性である。もう一つは、本研究で用いられた方法は、AChR 分子の合成経路のうち B T X 結合能を持つようになってから以降しか検出できないので、粗面小胞体では、まだ AChR 分子が未完成で B T X 結合能を持っていない可能性である。AChR は糖蛋白質であることが知られており⁶⁾、血漿の糖蛋白質では、糖部分の末端の糖鎖形成に関する glycosyl transferase は、ゴルジ装置にあることが報告されている⁷⁾。従って、ゴルジ装置における AChR は、糖蛋白質としてほぼ完成され、B T X 結合能を持っていると推定される。multivesicular body における銀粒子に関しては、この小器官が加水分解酵素を持つ小胞と結合することを示唆する報告⁸⁾があるので AChR の degradation に関係している可能性が考えられる。

細胞内 AChR は、長い筋線維の全長にわたって細胞質に見られ、特に局所的に銀粒子の密度が著しく高いということはなかったので、細胞内で遠い部位から神経筋接合部まで AChR が運ばれるということはないであろう。筋線維内の多くの AChR は、その部位の細胞膜に運ばれていると思われるが、成熟した筋細胞では extrajunctional receptor というのはほとんど見られないので、運ばれてきた AChR は膜に組み込まれずにこわれてしまうのか、またゴルジ装置から細胞膜までどのように運ばれるかなど更に検討する必要がある。

〔文 献〕

1. Shimada, Y. and Fischman D. A. : Morphological and physiological evidence for the development of functional neuromuscular junctions *in vitro*. *Develop. Biol.* 31 : 200 - 225, 1973.
2. Linkhart, T. A., Yee, G. W. and Wilson, B. W. : Myogenic defect in muscular dystrophy of the chicken. *Develop. Biol.* 48 : 447 - 457, 1976.
3. Fambrough, D. M. and Devreotes, P. N. : Newly synthesized acetylcholine receptors are located in the Golgi apparatus. *J. Cell Biol.* 76 : 237 - 244, 1978.
4. Atsumi, S. and Fambrough D. M. : Intracellular synthesis of acetylcholine receptors in the latissimus dorsi muscle in the chick embryo. *in preparation*.
5. Ohtsuki, I., Manzi, R. M., Palade, G. E. and Jamieson J. D. : Entry of

- macromolecular tracers into cells fixed with low concentrations of aldehydes. J. Microsc. Biol. Cell. 31 : 119 - 126, 1978.
6. Fambrough, D. M. : Control of acetylcholine receptors in skeletal muscle. Physiol. Rev. in press. 1979.
7. Schachter, H., Jabbal, I., Hudgin, R. L. and Pinteric L. : Intracellular localization of liver sugar nucleotide glycoprotein glycosyltransferases in a Golgi-rich fraction. J. Biol. Chem. 245 : 1090 - 1100, 1970.
8. Friend, D. S. and Farquhar M. G. : Functions of coated vesicles during protein absorption in the rat vas deferens. J. Cell Biol. 35 : 357 - 376, 1976.

筋の発生分化過程における筋組織の脂質代謝系酵素の異常
 (特に Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の
 血清アデニレートキナーゼアイソザイムについて)

愛媛大学医学部整形外科 野 島 元 雄

愛媛大学医学部生化学第2

奥 田 拓 道 永 井 克 也

愛媛大学医学部衛生学

浜 田 稔 渡 辺 孟

〔目 的〕

ヒト進行性筋ジストロフィー症 (Duchenne 型)における明確な事実の一つは正常ヒト骨格筋に本来存在しない酵素タンパク質の出現が認められることである。つまり Kubyら¹⁾は本症骨格筋クレアチンキナーゼアイソザイム中に、脳型アイソザイムを見出した。遺伝性病態時の骨格筋中での異常アイソザイム分子種産生機序に何らかの本症発生機序につながる生物学的手がかりの存在が期待される。この疑問に答えるために、愛媛県下の筋ジス患者検診時に得られた血清を対象に筋萎縮に伴って血中に漏出が期待される筋組織の脂質代謝系酵素やアデニンヌクレオチド代謝系酵素を指標に本研究を進めてきた。今回特に筋細胞のアデニンヌクレオチドプールの平衡に関与するアデニレートキナーゼ₂を指標に血液中の動態を追求することにより

本症におけるこの酵素の早期診断的特異性の有無、予後判定の指標としての有用性の有無などを検討すべく、(I) 酵素活性値、(II) アイソザイムパターン、(III) 酵素化学的諸特性について検索を試み、2.3の興味ある知見を得たので報告する。

〔方 法〕

1. アデニレートキナーゼ活性測定：

(I) 正反応の初速度測定 V_o^f



正反応は式(1)にもとずきホスホエノールピルビン酵 (PEP)、乳酸脱水素酵素、ピルビン酸キナーゼ共存下に Cary モデル 219 自記分光光度計を用い、30°C、340 nm における、NADH の吸光度の減少より 1 分間当りの ATP 消費より活性を算出した (1 ユニット = $\frac{1}{2} \frac{\Delta OD_{340}}{6.22} = \text{umole ATP 消費}$)。

反応液 (1.0 ml, $\frac{1}{2} = 0.18$) 組成は以下に示した。

- 10 mM Tris (Cl⁻), pH 7.4 at 25 °C
- 150 mM NaCl
- 5 mM DTE
- 0.1 mM EDTA
- 0.25 mM PEP (but 4 mM for the muscle enzyme)
- 20 mM KCl
- 0.5 mg ML bovine serum albumin
- 1 mM MgCl₂
- 0.2 mM NADH
- 20 units of lactate dehydrogenase
- 10 units of pyruvate Kinase
- plus varying and calculated amounts of MgAc₂, AMP₀ and ATP₀

(II) 逆反応の初速度測定: V_o^r



逆反応は式(2)にもとずきグルコース、ヘキソキナーゼ、グルコース-6リン酸脱水素酵素共存下に、NADP⁺ の 340 nm における吸光度の増加より、30°C、1分間当りの ATP の生成量を以て (1 ユニット = $\frac{\Delta OD_{340}}{6.22} = \text{umole ATP 生成}$) 算出した。反応液 (1.0 ml, $\frac{1}{2} = 0.17$) 組成は以下に示した。

- 10 mM Tris (Cl), pH 7.4 at 25 °C
- 150 mM NaCl
- 4 mM DTE
- 6.6 mM Glucose

0.67 mM NADP⁺

0.5 mg / ML bovine serum albumine

1 mM MgCl₂

0.1 mM EDTA

10 units of hexokinase

5 units of glucose 6-phosphate dehydrogenase

plus varying and calculated amounts of MgAc₂ and ADP_o

2. アガロースゲル電気泳動：

電気泳動は血清を10 mMジチオエリスリトール、0.1 mM EDTA 処理後7 ulを1%アガロース薄層ゲル（コーニング社製5%ショ糖、0.035% EDTA 含有）にサンプリングして、90 V、0.5 A、25°Cで45分間泳動し、活性染色はshawら⁹の方法に依った。

〔結果および考察〕

1. 血清アデニレートキナーゼ活性値：

検診時に採血後、常法により血清分離を行い、-20°Cに凍結保存後、両反応の活性測定を行ったが、図1.にみられるように、年齢2~54才の男女を含む正常者で正反応が略々10~45' mu / Min / ML 逆反応のそれは8~40 mu / Min / ML であるのに対し、Duchenne 型のみ両反応で30~250 mu / Min / ML の高値がみられ、しかも他疾患のそれと比較して本症に特異性が高いことが示唆された。Kugelberg- Wallender 病の2例の高値は今後の臨床鑑別を要するか、僅かな溶血による赤血球酵素の混在を否定できない。肝疾患の1例についてみると活性値は正常域の上限であった。autosomal dominant および recessive に属する他の筋ジストロフィー症、脊髄性その他の類似疾患にあつては略々正常範囲であった。

僅かな赤血球酵素の混入は高い活性を呈するので、今後、赤血球酵素抗体によりそれを除外して測定する工夫が必要である。血清中の本酵素活性の増加は本症を疑わせる1つの根拠を与えるものと考えられる。

2. アガロースゲル電気泳動パターン：

アデニレートキナーゼアイソザイムの存在はすでに知られている²が、今回の検索の結果、正常成人ヒト血清、赤血球、部分精製骨格筋ならびに肝酵素⁶において図2.に模式的に示したように数種のアイソザイムが確認された。とりわけ Duchenne 型の血清のみ、肝酵素に一致したアイソザイムの存在が確認された。この肝型アイソザイムの検出こそは本症診断に十分の根拠を与えるもので、発症前から各病期による動態を追求したい。本症患者の母親についても検索を試みているが、本酵素活性値は患者と正常者の中間で、肝型アイソザイムの存在は患者程顕著でなく、赤血球酵素活性は患者で低下し、母親のそれは正常者と同一であった。

3. ホスホエノールピルビン酸による阻害：

cytoplasmic 局在の骨格筋酵素は10 mM の PEP によっても何ら阻害されないが、mitoch-

mitochondria局在の肝酵素の正反応は PEP により強く阻害される ($K_i = 2 \sim 6 \times 10^{-3} \text{ M}$)³。図 3.に示したように正常ヒト血清、赤血球、骨格筋酵素は 5 mM の PEP により阻害されないが、肝ならびに Duchenne 型の血清酵素は阻害された。この事実は Duchenne 型血清中出现するアイソザイムが肝型であることを示唆する一つの証拠と考えられる。

4. Ellman 試薬との反応性：

1972 年、schirmer ら⁷は結晶性ヒト骨格筋酵素に 2 個のチオール基の存在を認め、これらチオール基は P-hydroxymercuribenzoate あるいは、Ellman 試薬 (DTNB : 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoate)) と反応して完全に失活するが、肝酵素のそれは全く insensitive であること、さらに Duchenne 型骨格筋酵素は DTNB 処理後も約 50% の活性が保持されることから Duchenne 型骨格筋中に肝型酵素の存在を推測した。そこで DTNB の本酵素に対する影響をみたところ、図 4.に示すように肝酵素は 0.5 mM でも阻害されず、Duchenne 型血清酵素は 0.3 mM DTNB で約 60% の阻害が見られたにすぎない。正常血清、赤血球、骨格筋ならびに Duchenne 型赤血球酵素では 0.1 mM DTNB で 80% 前後の血清中に肝型アイソザイムの存在を証拠付ける一つの事実を示唆するものと考えられる。

以上アデニレートキナーゼアイソザイムは、Duchenne 型本症の成因を考慮する上で酵素タンパク質チオール基の役割を解明することが必須な緊急課題といえる。

5. 動力学解析：

アデニレートキナーゼは家兎骨格筋、仔ウシ骨格筋、肝において MgATP^{2-} と AMP^{2-} ; また MgADP^{1-} と ADP^{3-} との間の反応を触媒し、本酵素に Mg キレートヌクレオチドならびに非キレートヌクレオチド基質に対応する別個の 2 つの基質結合部位が存在し⁴、その反応機序は random quasi-equilibrium type の機序によることが判明している³が、ヒト試料についてこれら Kinetic parameter の比較検討を行って得られた結果を表 1.にまとめた。ヒト酵素のそれら基質の K_m 値は家兎、仔ウシ酵素のそれと同一のオーダーであったが、Duchenne 型血清酵素は MgATP^{2-} 、 AMP^{2-} に対する K_m 値は正常のそれの 2 倍大きく、また全 ADP 濃度 (ADP_0) について算出した K_m 値も同様の傾向が認められた。Duchenne 型血清酵素の基質親和性の差異は酵素の構造上の差異あるいはそのようなアイソザイム分子種の存在を示唆している。精製抗仔ウシ骨格筋酵素抗体と抗原である酵素との相互作用について、本抗体は仔ウシ骨格筋酵素 ($1 \text{ Ab} : 2 \text{ Ag}, K'd = 3 \times 10^{-14} \text{ M}^2$) ならびにヒト赤血球酵素を抑制し、肝酵素とは全く反応しないこと⁶から肝酵素の構造上の差異が示唆されており、これらアイソザイムの各種抗体を tool とした本症の早期診断、予後判定 carrier 発見への応用が十分に期待できる。一般に骨格筋酵素は例えば正反応でジアデノシン 5 リン酸により強く阻害される ($K_i = 5 \times 10^{-9} \text{ M}$)⁶が、一方肝酵素のそれは同程度の阻害をもたらす K_i 値は $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ⁶で、Duchenne 型血清酵素についてもこれら基質アナログとの反応性の比較が必要である。また cytoplasmic 局在骨格筋酵素の逆反応の V_{max} は正反応のそれより大きく、一方 mitochondria 局在肝酵

素の正反応の V_{max} が逆反応のそれより大きいので、局在を異にする酵素の生理的意義が異なることが考えられる。つまり骨格筋酵素はATP産生に利するエネルギー供給に、また肝のそれはADP生成により酸化的リン酸化への基質供給に作働するべく部分的に特異的な酵素の conformation の保持が考えられることから、Duchenne 型の血清酵素から推測して本症骨格筋中肝型アイソザイムの存在が筋細胞内アデニンヌクレオチドプールの平衡に大きな影響を与えることがうかがえる。この肝型アイソザイムの出現はさらにDNAレベルでの異常として成因究明との関係で注目されるべき格好の指標の1つとなることが考えられ、目下この Duchenne 型に出現した肝型アイソザイムの分離を試みており、さらにその酵素化学的、動力学的、免疫化学的、タンパク質化学ならびに物理化学的諸特性を明らかにしたい。

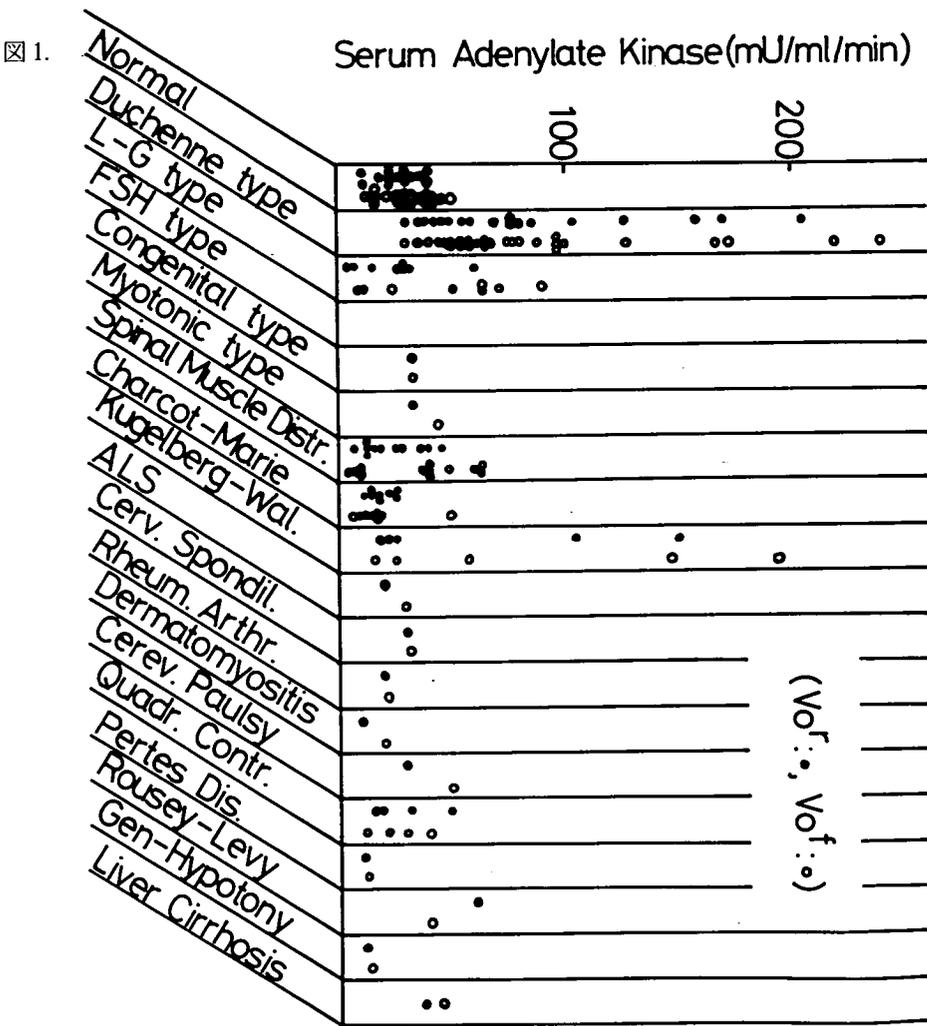


图 2.

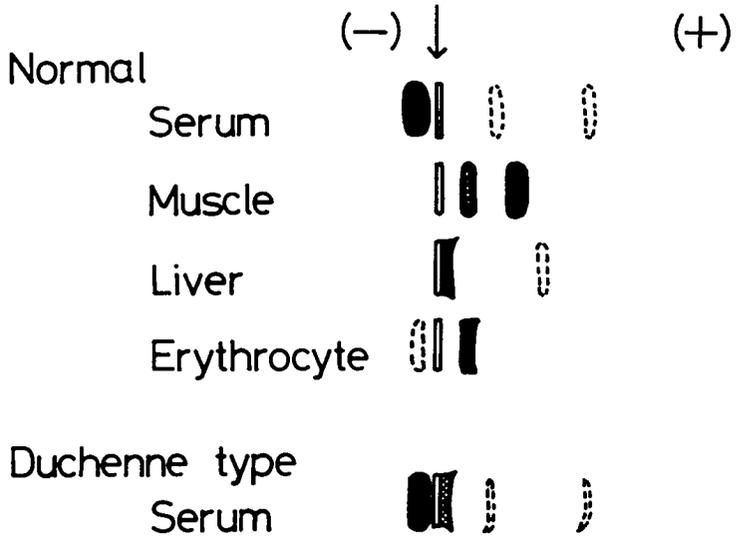


图 3.

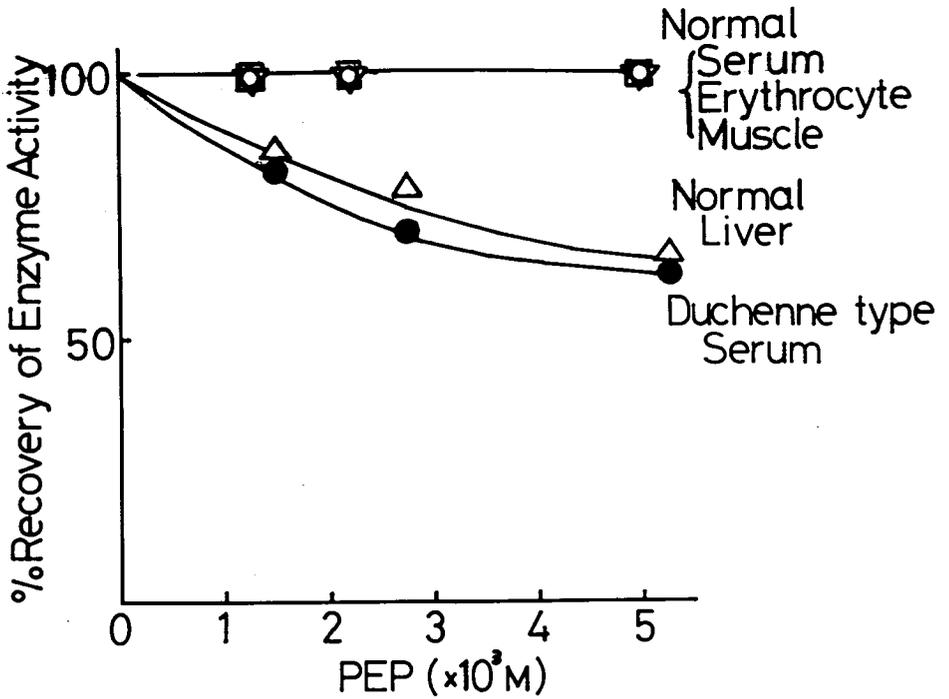


図4.

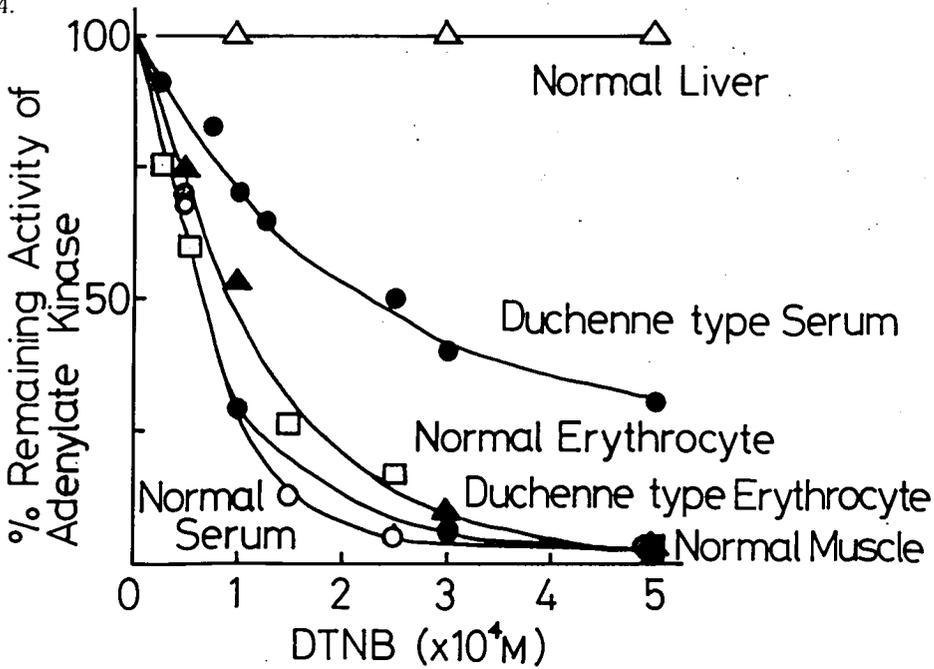


表1.

	Normal Serum	Duchennetype Serum	Normal Erythrocyte	Duchenne type Erythrocyte	Normal Liver	Normal Muscle
K_m MgATP ²⁻	$2.6 \times 10^{-5} M$	4.9×10^{-5}	5.0×10^{-5}	6.3×10^{-5}	4.6×10^{-5}	4.4×10^{-5}
K_m AMP ²⁻	6.7×10^{-5}	6.8×10^{-5}	8.1×10^{-5}	4.0×10^{-5}	3.2×10^{-5}	5.5×10^{-5}
K_m ADP ₀	2.7×10^{-4}	6.3×10^{-4}	2.44×10^{-4}	4.6×10^{-4}	1.5×10^{-4}	2.7×10^{-4}
	Defined Equilibrium			Rabbit* Muscle	Calf* Liver	Calf* Muscle
K_1 (\bar{K} MgATP ²⁻)	$E \cdot MA \rightleftharpoons E + MA$			2.0×10^{-5}	5.4×10^{-5}	5.1×10^{-5}
K_2 (\bar{K} AMP ²⁻)	$E \cdot B \rightleftharpoons E + B$			3.5×10^{-5}	5.4×10^{-5}	5.3×10^{-5}
K_6 (\bar{K} ADP ³⁻)	$E \cdot C \rightleftharpoons E + C$			4.0×10^{-5}	2.3×10^{-5}	4.8×10^{-5}
K_7 (\bar{K} MgADP ¹⁻)	$E \cdot MC \rightleftharpoons E + MC$			1.3×10^{-4}	1.9×10^{-5}	1.9×10^{-5}
$V_{max}^{forward}$	$E \cdot MA \cdot B \rightleftharpoons E \cdot MC \cdot C$			5.50×10^2	1.08×10^3	6.36×10^2
$V_{max}^{reverse}$	$E \cdot MC \cdot C \rightleftharpoons E \cdot MA \cdot B$			1.30×10^3	2.08×10^2	7.50×10^2

[* Hamada M. & Kuby, S.A., Arch. Biochem. Biophys., 190(2), pp.772-792 (1978)]

〔ま と め〕

1. Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者血清中にアデニレートキナーゼ活性の増加を認めた。
2. Duchenne 型本症血清中に PEP で阻害され、また DTNB で阻害され難い肝型アイソザ

イムの存在をアガロースゲル電気泳動により確認した。

3. Duchenne 型本症血清酵素の基質に対する K_m 値は正常のその2倍高いことが分った。

〔文 献〕

- 1) Kuby, S. A. et al., J. Biol. Chem., 252, 8382 - 8390 (1977)
- 2) Noda, L., The Enzymes, (Boyer, P. D. ed.), Ed. 3, Vol. 8, 279 - 305
(1973) Academic press. New York
- 3) Hamada, M., Kuby, S. A., Arch. Biochem. Biophys., 190, 772 - 792 (1978)
- 4) Kuby, S. A., Hamada, M. et al., Fed. Proc., 35, 1629 (1976)
- 5) Shaw, C. R., Prasad, R., Biochemical Genetics, 4, 297 - 320 (1970)
- 6) Kuby, S. A., Hamada, M., et al., Arch. Biochem. Biophys., 187, 34 - 52
(1978)
- 7) Schinmer, R. H., Thuma, E., Biochim. Biophys. Acta, 267, 92 - 97 (1972)

筋の発生過程における変化

— 特に筋ジストロフィーチキンにおける横細管系について —

熊本大学第一内科

徳 臣 晴比古 上 野 洋
植 川 和 利 安 藤 正 幸
出 田 透

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー症の病因究明には膜系の異常についての検索が重要である。

T-system は骨格筋において筋細胞膜に連続した膜系で筋収縮弛緩に関与している。私共の研究は筋ジストロフィーチキン（以下 Dy チキンと略）を用い、特に T-system の発達過程を観察しながら初期の形態学的変化を追求することを目的とした。

〔材料および方法〕

材料は第15日鶏胚、および17日鶏胚、孵化後1ヶ月、および3ヶ月の Dy チキン（Line 413）およびコントロールチキン（Line 412）を用いた。各時期の材料より胸筋、速筋の後

広背筋（以下PLDと略）と遅筋である前広背筋（以下ALDと略）を採取した。固定液はKarnovsky法によった。その後、1.3%四酸化オスミウム、2%硝酸ランターンを含むS-コリジン緩衝液で後固定した。脱水後エポキシ樹脂に包埋した。光顕標本はトルイジンブルーで染色、トリミングした後、電顕用に0.3-0.5 μm の厚さの切片を作製し無染色のまま100KVの電圧で電顕の観察を行なった。

〔結 果〕

(1) 孵化前におけるT-systemの発達

胸筋の発達は他のALD、PLDの発達にくらべ非常に遅れた。15日胚の時期にALD、PLDでは未分化な細胞に混じて、すでに明瞭な横絞構造を示しT-systemも明らかに認められる筋細胞が出現するのに対し、胸筋では大部分がmyotubeの状態では筋原線維も乏しくT-systemはほとんど見出し得なかった。

17日胚でみるとALD、PLDのT-systemの分布は不規則で筋原線維の走行に対し大部分が縦走し蛇行していた。ALDにおいてはT-systemは全体的に平均して分布し網目を形成していた。（図1.）

PLDでは限局的に分布する傾向があり、honeycomb structureが著明であった。（図2.）一方、胸筋では横絞構造が形成され、筋小胞体のネットワークも明らかに認められたが、T-systemは量的にも少なく筋細胞膜直下よりむしろ中心部に出現する傾向を認めた。（図3.）以上のことはDyチキン、コントロールチキンともに同様であった。

(2) 孵化後の変化

ALDでは筋原線維、Z帯の乱れが認められ、T-systemは一部A-I移行部を横走するものの、なお分布が不規則で蛇行し大部分は筋原線維の走行に対し縦走あるいは斜走していた。（図4.）この傾向は孵化後1ヶ月、3ヶ月とも同様に認められ、Dyチキン、コントロールチキンの間にほとんど差異がなかった。

PLDに関してはコントロール孵化後1ヶ月ではT-systemはA-I移行部を横走する管が多く、ALDでは蛇行するのに対し、直線的な走行を示し、3ヶ月になるとさらにその走行が規則的になった。（図5.）一方、Dyチキンでは1ヶ月でT-systemは一部A-I移行部を横走するが大部分は蛇行し縦走あるいは斜走し、散在性に扁平な槽を形成しcaveolaの増殖、honeycomb structureを形成し、3ヶ月になると更に変化の程度が増強した。（図6.7.）PLDではT-systemに著明な変化がすでに1ヶ月で認められたのに対し、筋原線維、Z帯などの変化は、極めて軽微であった。

胸筋のT-systemは孵化前の発達は非常に遅れていたが、孵化後1ヶ月では、すでに完成した構造を呈した。特記すべきことはALD、PLDなどではT-systemはA-I移行部に分布するのと異なり、胸筋ではZ帯のレベルに位置していた。ランタール染色でみるとZ帯上を横走あるいはゆるく斜走していた。（図8.）従って、TriadもZ帯のレベルに1筋節あたり

1組認められた。3ヶ月後も筋原線維が密度を増した他には著変なかった。Dy チキンにおいては1ヶ月ですでに筋の変性が出現し、Z-streaming など認めた。(図9.) T-system はコントロールと同様にZ帯のレベルを横走する傾向はあるものの分布は不規則で、蛇行、縦走し、caveola 増殖、honeycomb structure 形成などの変化が目立った。(図10.) 3ヶ月のDy チキンでは筋線維の変性が高度になり、T-system を明瞭には染色することができなかった。

図1.
孵卵17日胚のALD(Dy チキン)
T-system が平均して分布し、網目を形成している。
× 10,150

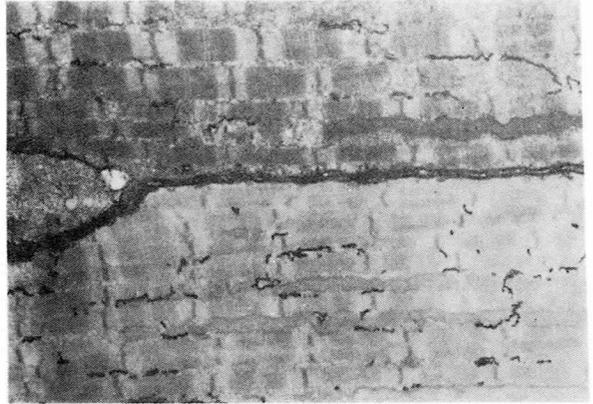


図2.
孵卵17日胚のPLD(Dy チキン)
T-system は限局的に分布し、honeycomb structure が著明に認められる。
× 11,600



図3.

孵卵17日胚の胸筋 (Dy チキン)
一部に横紋構造の出現が認められる。
→印は T-system の honeycomb
structure を示す。
× 17,600

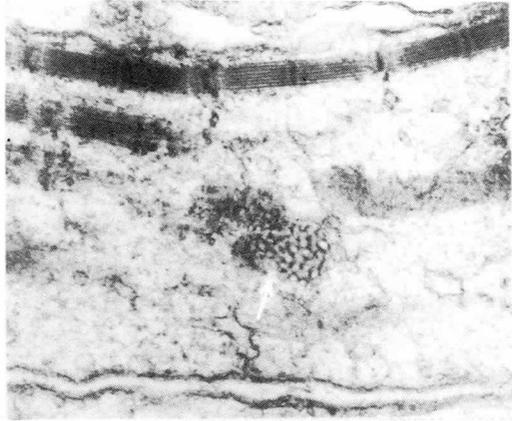


図4.

孵化後1ヶ月のALD (Dy
チキン)
Z帯、筋原線維の乱れが認
められる。T-system は
一部A-I移行部を横走す
るが、大部分は分布が不
規則で、蛇行し縦走する管
が多い。
× 9,600

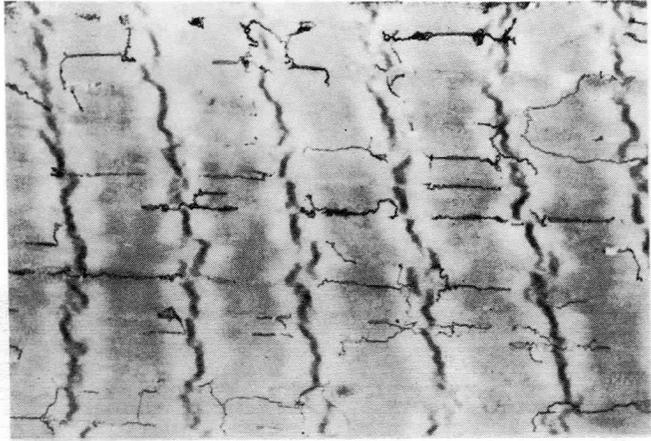


図5.

孵化後1ヶ月のPLD (コ
ントロールチキン) 筋原線
維も整い、T-system は
A-I移行部を横走する。
× 11,600

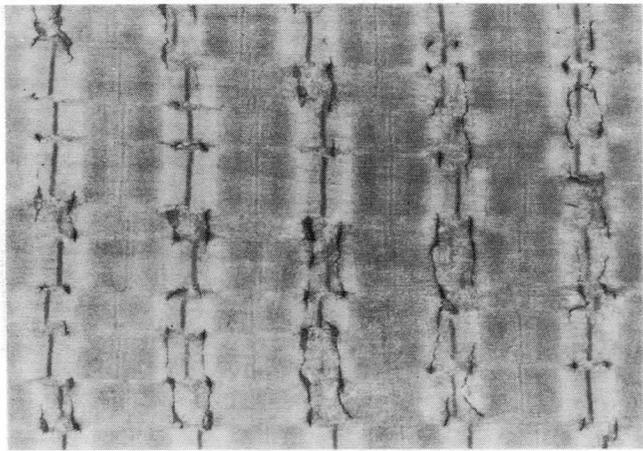


図6.

孵化後1ヶ月のPLD(Dy
チキン) T-system は不
規則な分布をとり、caveo-
la の増殖、honeycomb
structure 形成が目立つ。
× 10,960

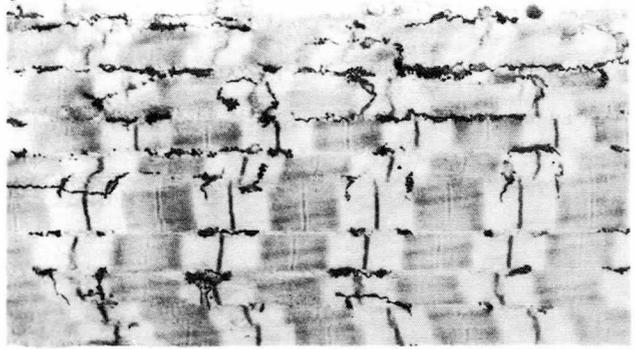


図7.

孵化後3ヶ月のPLD(Dy
チキン) Z-system の変
化がさらに増強している。
× 10,800

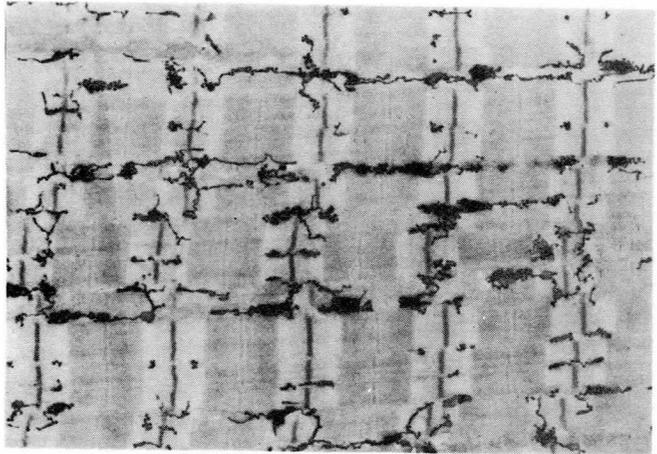


図8.

孵化後3ヶ月の胸筋(コン
トロールチキン)
T-system はZ帯のレベ
ルに分布し、Z帯上を横走
あるいはゆるく斜走するよ
うに見える。
× 11,000

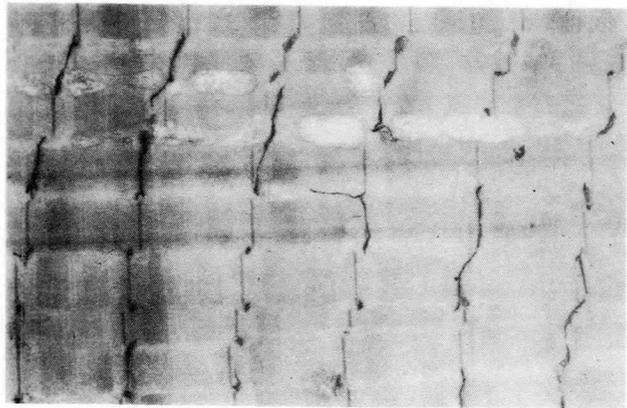


図 9.

孵化後1ヶ月の胸筋(Dyチキン)
Z-streaming が認められる(※)。
Z帯に連続して認められる Triadを示す Triad を示す。(→)
× 14,000

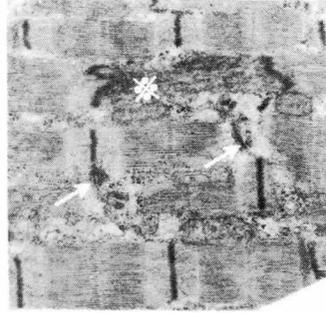
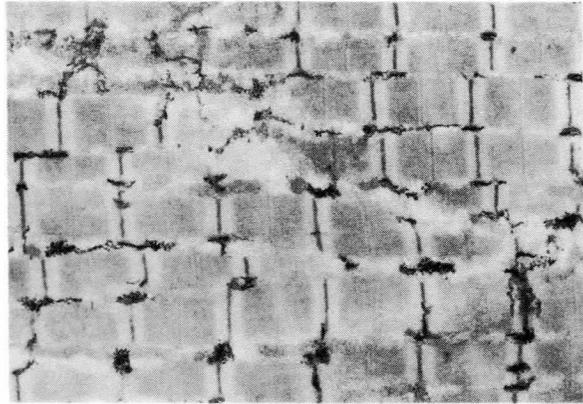


図 10.

孵化後1ヶ月の胸部(Dyチキン)
筋の変性が認められ、T-system
は不規則な分布を示し、honeycomb structure 形成など認められる。 × 11,000



〔考 察〕

Bennet ら¹⁾によりはじめての観察されたT-system は発生学的に小窩(caveola)より形成され²⁾、筋細胞膜とは連続した膜になっており細胞外と連絡性を持つことは直接に、あるいは種々のトレーサーを用いてすでに確認されている。機能的にも Triad における筋小胞体(SR)よりのCa放出あるいは再取りこみにより筋の収縮弛緩とも関連がある。従来、T-systemの走行、分布は魚類、両生類ではZ帯の位置に存在し、爬虫類、鳥類、哺乳類などではA-I移行帯にあり、筋線維に対し横走し網目状に筋原線維をとり囲み密なネットワークをなしているといわれてきた。このT-systemの病的変化についてはchouら³⁾の筋炎などに関するもの、小口ら⁴⁾の筋ジストロフィー症の報告をみるにすぎない。

今回私共はランタンによる特異的染色法を用いてDyチキンのT-systemの発達と孵化後の変化を経時的に観察した。その結果、孵化前のT-system形成初期より筋の種類によりT-systemの分布出現様式に特徴的差異を認めた。すなわちALDはPLDよりT-systemの発達が先行していた。胸筋は発達が非常に遅れ、それに伴ないT-systemの形成も遅れた。

孵化後においては胸筋では、T-system はZ帯のレベルで横走していた。爬虫類以上の鳥類ではT-system はA-I移行部に分布するとされてきたが、今回の検索により胸筋では両生類と同様な分布をとることが明らかにされた。Dyチキンに認められたT-systemの変化は、筋原線維、Z帯など他の構造に変化がみられない早期より認められ、胸筋、PLDに強く、ALDではほとんど認められなかった。ここに述べたT-systemの変化は孵化前の胚では正常に認められる像であり、DyチキンにおいてはT-systemが幼若型のまま残存しているのかあるいは変性の過程を示す像であるのか、その解釈は慎重を要する。しかし今回の観察のかぎりではDyチキンの孵化後のT-system像はコントロールの像と異なり、むしろ孵化前のT-system像(Dyチキン、コントロールで明らかな差異を認めない)に似ており、更に脱神経により高度の変性萎縮に陥った筋線維にみられるT-systemが走行の乱れのみで、増殖性変化を示さないことなどを考慮すると、上記のT-systemの変化は変性の過程とみるよりむしろ幼若型のまま残存しているものと考えたい。次にDyチキンでは胸筋が変性の主座であるが、先述したようにT-systemの分布が、他の筋と異なることが、胸筋変性と何らかの関連があると考えられ、更に検討したい。

〔ま と め〕

- (1) Dyチキンの胸筋、ALD、PLDのT-systemについて発達から変性に至る過程を検討した。
- (2) T-systemは筋の種類により、特異的な発達過程をしめした。
- (3) 鶏の胸筋におけるT-systemの分布は他の部位の筋と異なりZ帯のレベルに分布する。発生学的には両生類、魚類と同じ構造であることを明らかにした。
- (4) Dyチキンで認めたT-systemの変化は筋原線維、Z帯などの変化が出現する以前より認められた。孵化前のT-systemとの比較よりT-systemが幼若型のまま残存していることが考えられた。

〔文 献〕

- 1) Bennet H.S. & Potter K.P.
An electron microscope study of sectioned bredst muscle of the domestic fowl.
Am. J. Anat., 93 : 61, 1953.
- 2) Ishikawa H. : Formation of elaborate networks of T-system tubules in cultured skeletal muscle with special reference to the T-system formation.
J. Cell. Biol., 38 : 51, 1968.
- 3) S.M. Chou, et al.
Comparative study of the T-system in various neuromuscular disease.
Neurology, 25 : 388, 1975.
- 4) 小口喜三夫、塚越広

進行性筋ジストロフィー症、およびその他の神経筋疾患における T-system の電顕的研究
臨床神経学 15, 5 : 266, 1978.

經

過

経 過

昭 53. 10. 6 於 東京ステーションホテル

筋ジストロフィー症研究連絡協議会

(筋ジス研究各班の構成の検討、各班相互調整の検討、その他)

昭 53. 11. 13 於 東京ステーションホテル

筋ジストロフィー症研究連絡協議会

(各班の班員の決定、各班の総配分類の検討、班会議運営要領の検討、その他)

昭 53. 11. 17

各分担研究者より研究課題概要書の提出を求める。

(昭 53. 11. 24 迄に)

昭 53. 11. 27 16:30 ~ 18:30 (於 名古屋共済会館)

祖父江班幹事・プロジェクトリーダー会

- 議事
- 1) 班構成
 - 2) 研究費配分
 - 3) 研究計画の調整
 - 4) 研究班会議の研究発表要領の検討
 - 5) その他

昭 53. 12. 25 までに 各分担研究者より支出計画書の提出を求める。

昭 54. 2. 2 神経疾患研究委託費支払請求書を

支出官(国立武蔵療養所事務部長)宛提出した。

昭 54. 2. 17 各分担研究者に研究費を配付

昭 54. 3. 10 }
3. 11 }

研究班会議および各班合同発表会

(東京都品川区 星薬科大学において)

発表課題 71題

昭和53年度研究班組織一覽

昭和53年度研究班組織一覽

区分	氏名	所屬	〒	住 所	電話番号	所属に おける 地位
班長	祖父江 逸 郎	名古屋大学医学部第一内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町65	052-741-2111	教 授
幹事	椿 忠 雄	新潟大学脳研究所神経内科	951	新潟市旭町通一番町757	0252-23-6161	”
”	井 形 昭 弘	鹿児島大学医学部第三内科	890	鹿児島市宿町1208-1	0992-64-2211	”
”	福 山 幸 夫	東京女子医大小児科	162	東京都新宿区市谷河田町10	03-335-8111	”
”	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4548	0977-24-1221	医 長
運営 幹事	谷 淳 吉	” 刀根山病院	560	豊中市刀根山5丁目1番1号	06-853-2001	”
監事	板 原 克 哉	東北大学脳疾患研究施設	982	仙台市長町5丁目13番1号	0222-48-2131	教 授
班員	德 臣 晴比古	熊本大学医学部第一内科	860	熊本市本荘2-2-1	0963-631111	”
”	鬼 頭 昭 三	広島大学医学部第三内科	734	広島市霞1-2-3	0822-51-1111	”
”	野 島 元 夫	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	089964-5111	”
”	松 澤 一 夫	徳島大学医学部病理	770	徳島市蔵本町3	0886-31-3111	”
”	宮 尾 益 英	” ” 小児科	770	”	0886-31-3111	”

区分	氏名	所属	〒	住 所	電話番号	所属に おける 地位
班員	林 活次	愛知医科大学付属病院中央検査部	480 -01	愛知県愛知郡長久手町大字岩作雁又21	05616-2-3311	教授
"	松 家 豊	国立徳島療養所	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地 1354	08832-2-2161	副所長
"	高 柳 哲也	名古屋大学医学部第一内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町65	08832-2-2161	助手
"	向 山 昌 邦	国立神経センター	187	東京都小平市小川東町 2620 国立武蔵療養所	0423-41-2711	研究室長
"	真 野 行 生	国立神経センター	187	"	0423-41 2711	室 長
"	藤 田 実	国立療養所八雲病院	049 -31	北海道山越郡八雲町宮園町 128	01376-3-2126	院 長
"	森 山 武 雄	国立岩木療養所	038 -13	青森県南津軽郡浪岡町大字女鹿沢字平野 155	017262-4055	所 長
"	湊 治 郎	国立療養所西多賀病院	982	宮城県仙台市鈎取字紅堂13	0222-45-2111	院 長
"	井 上 満	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	"
"	飯 田 政 雄	国立療養所下志津病院	284	千葉県印旛郡四街道町鹿渡 951	0434-22-2511	"
"	村 上 慶 郎	国立療養所箱根病院	250	神奈川県小田原市風祭 412	0465-22-3196	副院長
"	高 沢 直 之	国立新潟療養所	945	新潟県柏崎市赤坂町 3-52	02572-2-2126	所 長

区分	氏名	所屬	〒	住 所	電話番号	所属に おける 地位
班員	古田 富久	国立療養所長良病院	502	岐阜県岐阜市長良 1291	0582-32-7574	院長
"	深津 要	国立療養所鈴鹿病院	513	三重県鈴鹿市加佐登町 658	0593-78-1321	"
"	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
"	堀 三津夫	国立療養所刀根山病院	560	豊中市刀根山 5丁目1番1号	06-853-2001	院長
"	新光 毅	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
"	加藤 典子	国立療養所松江病院	690	島根県松江市上乃木町 483	0852-21-6131	研究検査科長
"	和田 正士	国立療養所原病院	738	広島県佐伯郡甘日市町 926	0829-38-0111	院長
"	宮内 光男	国立徳島療養所	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地 1354	08832-2-2161	所長
"	中澤 良夫	国立療養所川棚病院	859 -36	長崎県東彼杵郡川棚町大字下組郷 2005-1	09568-2-3121	院長
"	小清水 忠夫	国立療養所再春荘病院	861 -11	熊本県菊池郡西志町大字須屋 2659	09624-2-1000	"
"	乗松 克政	国立療養所南九州病院	889 -52	鹿児島県姶良郡加治木町木田 1882	09956-2-2121	"
"	松永 宗雄	引前大学医学部第三内科	036	引前市在府町 5	0172-33-5111	講師

区分	氏名	所属	〒	住 所	電話番号	所属における地位
班員	松本 勇	国立療養所医王病院	920 -01	石川県金沢市岩出町2-73	0762-58-1180	院長
"	岩田 真朝	国立療養所西奈良病院	630	奈良県奈良市七条町	0742-45-4591	"
"	林 栄治	国立赤江療養所	880	宮崎県宮崎市大字田吉4374-1	0985-51-2311	所長
"	藤井 舜輔	国立赤坂療養所	833	福岡県筑後市大字蔵敷515	09425-2-2195	"
"	※川 平 稔	国立療養所沖繩病院	901 -22	沖繩県宜野湾市我如子867	09889-8-2121	医 長
"	※安 田 徳 一	放射線医学総合研究所遺伝研究部	260	千葉県六川4-9-1	0472-51-2111	室 長
公募班員	※神 田 武 政	国立犀潟療養所	949 -31	新潟県中頸城郡大潟町大字犀潟468-1	0472-51-2111	医 師
協力班員	※上 田 敏	東京大学医学部附属病院リハビリ部	113	東京都文京区本郷7丁目3-1	03-812-2111	

※印は昭和54年度より

兵庫県多紀郡丹南町大沢115

国鉄福知山線篠山口駅前

森本誠文舎印刷所 納

電話丹南07959 ④ 1151 番代