54

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

＊＊＊

ま　え　が　き

本研究班で取り扱っている進行性の筋ジストロフィー症の歴史は極めて古く、最初は1852年Meryon が脊髄や神経に障害がなく、筋原性と考えられる進行性の筋萎縮と筋力低下を呈した小児例を報告したことに始まり、ついで1855年 Duchenne が今日彼の名前を冠した Duchenne 型の筋ジストロフィー症を発表した。したがって本症に関しては約130年の歴史があり、この間実に多くの研究者により、すぐれた研究成果が発表され、臨床病態としてはかなりまとめが行われてきた。しかし、難病中の難病といわれるようにまだ原因が明らかにされておらず、したがって適確な治療法もないのが現状です。本症はミオパチーの中でも代表的な疾患であり、わが国でも古くから多くの有名な学者により基礎、臨床両面からの研究が行われてきたが、昭和53年度からは、さらに厚生省神経疾患研究委託費により4つの研究班が構成され、これまでにない大々的な規模で研究が推進されているが、昭和54年度からはさらに実験動物に関する研究班が加えられ、5つの研究班となり、全国的レベルで多数のすぐれた研究者が参加し、種々の分野から多面的な研究が行われている。その中でも本研究班は「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究」の面を分担しており、43名の研究者により鋭意その解明に努力している。今年は第2年目であるが、初年度に引き続き、各班員の分担研究と共に、各班員のチームによるプロジェクト研究とワーキングテーマを共通課題として共同的な研究を推進している。今年の成果は昨年にくらべ、さらに一段と飛躍的に発展しており、プロジェクトテーマ、ワーキングテーマ、その他の分担テーマを含め実に80題におよぶ報告が行われた。その内容はいづれもユニークなものであり、筋ジストロフィー症の臨床病態の解明に有益なものばかりで、患者さんの治療の実際に直ちに利用しうるものも多く、治療や看護面に大きな意義をもっているものと解信するものである。これらの内容のまとめについては班長の総括報告および各プロジェクト研究やワーキングテーマのリーダーによるまとめの中に記載されており、また各個班員の貴重な研究成果は本報告書に詳しく記載されている。本研究班ではプロジェクトテーマやワーキングテーマとして重要な課題をとりあげ、班員の共同研究により成果をあげていることはこれまでにないユニークなもので、着々とその実績が積み重ねられつつあり、本症のベールが次第にはがれ、その全貌が明らかになりつつあることは喜ばしいことである。ことに新しい治療についての種々の挑戦も試みられており、その実態が報告されたことは実に貴重なもので、さらに今後に対する問題点を明らかにした点でも大きな意義があると考えられる。また昨年度からの努力により剖検例の登録が本研究班で行われるようになったことは、筋ジストロフィー症の研究の発展に対し貴重な資料を提供するものであり、その意義は大であると思われる。以上のような点も含めて、今回ここに昭和54年度分の研究成果を刊行することになった。このような運びに到るまでには各班員の絶大なご努力、ご協力によることは勿論であるが、事務局のご苦労も大へんなものであり、また刊行にあたって国立神経センタ

一、厚生省医務局療養所課の各位のご指導、ご支援によるところも大である。ここに深甚の謝意を表するものである。

ここに集録された数々のすぐれた研究成果が何らかの意味で、本症に悩んでおられる患者さんのために役立つことを期待するものである。

昭和55年3月

班長　祖父江　逸郎

目　　次

総括的報告

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究 …… 1
祖父江　逸　郎

プロジェクト　1.

筋ジストロフィー症の疫学的研究　Duchenne 型の疫学および遺伝学 …… 4

新潟大学脳研究所神経内科　椿　忠雄
国立南九州病院　乗松克政
国立松江病院　笠木重人
国立新潟療養所　近藤喜代七郎
国立長良病院　素原英明
国立西別府病院　三吉野産治
国立川棚病院　森　一毅
国立神経センター　向山昌邦
国立南九州病院　中島洋明
放医研　安田徳一

プロジェクト　2.

国立療養所入所中の筋シス患児の実態調査。特に機能障害（昭和50年10月）…… 9

東京女子医大小児料　福山幸夫
名大第一内科　高柳哲也
国立西多賀病院　湊　治郎
愛媛大学整形外科　野島元雄
鹿児島大学第三内科　井形昭弘
国立徳島療養所　松家　豊
東大リハビリテーション部　上田　敏
国立刀根山病院　堀　三津夫
東京女子医大小児科　大沢真木子

プロジェクト　3.

筋ジストロフィー症の病理組織学的研究 ……28

徳島大学医学部第一病理　桧澤一夫
愛知医大中検病理　林　活次
国立神経センター　向山昌邦
名大第一内科　高柳哲也
国立八雲病院　篠田　実

国立療養所原病院　和田正士
国立療養所再春荘病院　小清水忠男

プロジェクト　4.

東北大学脳疾患研究施設脳神経内科 …… 30
板原克哉
国療川棚　松尾宗祐
国療岩木
武部幸侃　福士　明
国療西多賀　山田　満
国療箱根　村上慶郎
国療松江　中島敏夫
国療西別府　三吉野産治
国療赤坂　小林卓郎
国療赤江　北野正二郎
国療再春　岡元　宏
国療南九州　中島洋明

プロジェクト　5－1

筋ジストロフィー症の新しい症候 …… 41
国立療養所西別府病院　三吉野産治
鹿児島大学医学部　井形昭弘

プロジェクト　5－2

筋ジストロフィーの新しい治療 …… 44
鹿児島大学医学部第三内科　三吉野産治

共同（協力）研究者名　板原克哉　吉田富久
徳臣晴比古　真野行政　井上　満
福山幸夫　森山武雄　林　栄治
松永宗雄　飯田政雄　西谷　裕
湊　治郎　松本　勇　藤井舜輔
村上慶郎　川平　稔　宮内光男

ワーキングテーマ

筋ジストロフィー症剖検例の検討および剖検例の登録 …… 46
徳島大学医学部第一病理　桧澤一夫

愛知医大病院中央検査部　林　活次
国立療養所西多賀病院　湊　治郎

各分担研究報告

疫学的研究

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の統計遺伝学・疫学手法の研究 …… 48
放射線医学総合研究所遺伝研究部
安田徳一
新潟大　近藤喜代太郎
筋ジストロフィーにおける保因者の発見 …… 53
国立療養所西多賀病院
湊　治郎　山田　満

機能障害の進展過程に関する研究

Duchenne 型筋ジストロフィー症の長期観察 …… 58
ー血清酵素の推移ー
名古屋大学医学部第一内科　高柳哲也　向井栄一郎
水野恵介　河野慶三　小林秀樹
小長谷正明　祖父江逸郎　平山幹生
飯田光男　高橋　昭　祖父江　元
向山昌邦　室賀辰夫　加知輝彦
松岡幸彦　加藤寿雄　榊原敏正
真野行正　岡本俊子　陸　重雄
山本紘子　三橋勝博　寺本　純
杉村公也　村上信之
足立皓岑　若山吉弘
Duchenne 型ＰＭＤ長期生存例の血清酵素活性 …… 65
国立療養所鈴鹿病院　林　栄治
国立赤江療養所　北野正二郎
宮崎医科大学　安達　寛
筋ジス患者の血清酵素学的研究（アロプリノール投与時の変化）…… 69
国立赤江療養所　林　栄治
国立赤江療養所　北野正二郎
宮崎医科大学　安達　寛

ＰＭＤの病勢進行に伴う筋電図学的変化 …… 74
国立療養所再春荘　小清水 忠 夫
岡　元 宏　永 田 仁 郎
熊本大学病院中央検査部　永 木 譲 治
表面電極を利用した定量的筋電図によるＰＭＤ患児の経過観察（第３報）…… 78
国療東埼玉病院　井 上　満
田 村 武 司　石 原 伝 幸
Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形の経時的変化に関する検討 …… 80
国立療養所下志津病院　飯 田 政 雄
東京大学人類学教室　足 立 和 隆
国立療養所下志津病院　斎 藤　篤
茨城大学保健体育学教室　服 部 恒 明
東京農工大学体育学教室　伊 藤 金 得
ＰＮＤ患者の脊柱変形、その経時的変化 …… 87
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
奥 田　勲　膳　棟 造
筋ジストロフィーの脊柱側弯に関する研究 …… 91
徳島療養所　松 家　豊
八 木 省 次
兵庫中央病院　牛 窪 滋 樹
山 本 幸 男
筋ジフトロフィーの上肢機能に関する研究 …… 95
徳島療養所　松 家　豊
八 木 省 次　奥 村 建 明
小 山 義 一　鈴 木 和 恵
小 林 計 二　白 井 陽一郎
協調運動機能の定量分析による進行性筋ジストロフィー症の病態把握 …… 98
国立犀潟療養所神経内科　神 田 武 政
若 林 允 甫
同　リハビリテーション科　宮 野 佐 年
同　情報処理室　岡 田 美保子
国立新潟療養所　高 沢 直 之
各種筋萎縮症患者のトラッキング動作について …… 102
Myotonic Dystrophy を中心に
国立岩木療養所　森 山 武 雄

稲永光幸
進行性筋ジストロフィー症患者における咬合形態と、口腔機能との関連に関する累年的研究 …… 106
国立岩木療養所　森山武雄
岩手医科大学歯学部歯学矯正学講座
石川富二郎　亀谷哲也
田中　誠　三痛　行
伊藤　修　酒井百重
中野広一　八木　実
久保活身　新山龍治
近野茂安　菅原美樹
清野幸男　大沢俊明
本田和男　湯山幸寛

病理組織学的研究

ＦＳＨ型筋障害分布を示す神経筋疾患 …… 110
国立神経センター　向山昌邦
高田邦安　東条　恵
埜中征哉　里吉営二郎
昭和大学藤が丘病院　若山吉弘
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
萎縮筋の病理学的研究
マウスの神経原性筋萎縮について …… 115
国立療養所下志津病院　飯田政雄
東京大学医学部病理学教室　村上俊一
Duchenne型筋ジストロフィー症における筋罹患重症度の分布について …… 119
国立赤坂療養所　藤井舜輔
国立赤坂療養所　細川晋一
国立赤坂療養所　石本進士
九州大学脳研神経病理　大田典也
脱神経筋の組織化学的所見 …… 122
国立療養所東埼玉病院　井上　満
石原伝幸
国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部
埜中征哉
Friedreich病の末梢神経障害について …… 125

国立療養所八雲病院　篠田　実
館　延忠　城　守
札幌医科大学小児科　館　延忠
進行性筋ジストロフィー症病型別組織像の検討……134
徳島大学医学部第一病理学教室
桧沢一夫　森住　啓
津田進作　香川典子
野村日出夫　伊井邦雄
進行性筋ジストロフィーにおける心臓の病理組織学的検索……140
愛知医科大学付属病院　中央臨床検査部
林　活次　杉浦　浩
花之内基夫
Duchenne型筋ジストロフィーの心筋病理所見……145
国立療養所東埼玉病院　井上　満
川崎市立川崎病院病理　福田純也
国立療養所東埼玉病院　石原伝幸
吉村正也
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……149
徳島大学医学部第一病理学教室
野村日出夫　桧沢一夫
生検骨格筋の同一ブロックによる、光顕、酵素組織化学、電顕的検索の試み
ＰＬＰ固定、ＪＭＤ包理の検討……156
徳島大学医学部第一病理学教室
桧沢一夫　伊井邦雄
布村進作　桧沢一夫

心肺機能に関する研究

筋ジストロフィー症の心電図およびＨｉｓ束心電図……161
東北大学脳疾患研究施設脳神経内科
板原克哉　秋山　巌
佐藤　元
ＰＭＤ患児２４時間心電図とその経過……166
国立療養所西別府病院小児科
三吉野産次　松岡輝樹
九大温研
矢永尚士　大塚邦明

筋ジストロフィー症ベクトル心電図の定量的解析（重症度との対比および非観血的心機能指標との対比）…… 169
徳島大学医学部小児科
宮尾益英　植田秀信
松岡　優　佐藤　登
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における心臓病理所見と心電図、ベクトル心電図所見との相関 …… 175
名古屋大学医学部第一内科　祖父江逸郎
外畑　巌　林　博史
沢田　健　横田充弘
山内一信　二村良博
永田和彦　石川真一
近藤照夫　石川富久
野村英雄　稲垣春夫
上松治儀　河合直樹
国療鈴鹿病院　深津　要
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の心筋シンチ所見 …… 183
名古屋大学医学部第一内科　祖父江逸郎
外畑　巌　林　博史
沢田　健　山内一信
二村良博　横田充弘
永田和彦　石川真一
近藤照夫　石川富久
野村英雄　稲垣春夫
上松治儀　河合直樹
Duehenne型筋ジストロフィー症の心機能
－第1報 心エコー図による検討－ …… 189
国立療養所西奈良病院
岩田真朔　渋谷信治
飯田泰子　高橋幸博
天理よろず相談所病院小児循環器科
田村時緒
Duchenne型筋ジストロフィー症の心機能
－第2報　心電図による検討、特にT波平低化の意議について－ …… 196
国立療養所西奈良病院　岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科　渋谷信治　高橋幸博　飯田泰子

天理よろづ相談所病院小児循環器科
田村時緒　三浦靖徳
県立奈良病院小児科　小川浩史
DMPの心肺機能障害についてPEFR・血液ガス分析を中心にして …… 202
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1内科　吉田正男
末期Duchenne型PMD患者の呼吸動態 …… 210
国立療養所鈴鹿病院　深津　要
小世谷正明　河野慶三
宮崎光弘　野尻久雄
小笠原昭彦
名古屋大学第一内科　古池保雄
Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸機能 …… 212
－特に呼吸抵抗について－
国立療養所西奈良病院　岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科
渋谷信治　高橋幸博
Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸運動と胸郭変形 …… 217
国立療養所西奈良病院　岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科　渋谷信治
高橋幸博　飯田泰子
国立療養所西奈良病院小児科
藤木淳一郎　秋山弘之
筋ジス症における、胸腔内圧等の変動に関連する心機能の研究　第Ⅱ報
－呼吸運動負荷に対する循環系機能の変動－ …… 224
国立療養所西多賀病院　飯田政雄
東京女子医大第二病院内科　原田健司
高宮将子　金子二郎
脊椎胸郭変形の計測と肺機能及び死因との関連 …… 227
国立療養所西多賀病院
湊　治郎　山田　満

筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析

筋ジストロフィー症悪性肢帯型の青年期における臨床像の特徴 …… 233

国立徳島療養所　宮内光男
今井幸三　金沢孝治
亀山和人
徳島県大学医学部第一内科　日下香苗
川井尚臣　三好和夫
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の顔面筋罹患 …… 239
東京女子医科大学　小児科学教室
福山幸子　斉藤加代子
大沢真木子　鈴木陽子
落合恵久子
埼玉県小児保護センター・東京女子医大
小児科学教室　平山義人
筋ジ症の臨床神経学的研究
ー平衡機能について（予報）ー …… 244
国療兵庫中央病院　新光毅
雨森良幸　高尾尚
森島尚子　小西保夫
筋ジ症の脳神経学的研究 …… 251
国立療養所兵庫中央病院　新光毅
雨森良幸　小西保夫
(研究担当者)　森島尚子
現兵庫県立淡路病院　幸地芳郎
筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図学的所見について …… 255
国立療養所長良病院　古田富久
桑原英明　杉本春夫
Duchenne型筋ジストロフィー患者の傾斜反応および歩行能・立位能 …… 257
国立神経センター　真野行生
豊島英得　松井京子
安藤一也
東医歯大医器研　宮崎信次
東埼玉病院　石原伝幸
鈴鹿病院　河野慶三
小長良正明
長良病院　桑原英明
名大第一内科　祖父江逸郎
筋ジストロフィー症における胃拡張の成因について …… 265

国立療養所東埼玉病院　井上　満
石原伝幸　田村武司
今泉順吉　半谷満太郎
吉村正也
川崎市立川崎病院　福田純也
筋ジストロフィー症における消化管機能について …… 267
熊本大学医学部第一内科　徳臣晴比古
竹川博之　出田　透
国立療養所再春荘　永田仁郎
岡元　宏　小清水忠夫
進行性筋ジストロフィー症の膵機能について …… 270
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三内科　横峰涼子
吉田義弘
Duchenne 型筋ジストロフィーの筋血流量 …… 277
国立療養所東埼玉病院　井上　満
石原伝幸　田村武司
吉村正也
慶応大学神経内科　田中耕太郎
進行性筋ジストロフィー症のBリンパ球に関する研究 …… 280
国立療養所長良病院　古田富久
杉本公行　桑原英明
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症保因者に於ける血小板粘着能について … 282
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　健一郎　森　一毅
渋谷統寿
長崎大学第一内科　井手芳彦
進行性筋ジストロフィー症に対するインフルエンザワクチン接種HIによる抗体 …… 283
国立療養所西別府病院　三吉野産治
石津棟暎　大谷宣伸
上原　哲　上木原由美子
九大温研　横井忠滋
久大内科　加地正郎

神経筋促通手技によるＰＭＤ患者の咀嚼機能改善に関する研究 …… 286
国立療養所原病院　和田正士
小林　誠　川添和幸
浜田泰三　山田早苗
升田慶三　平木康彦
生富和天　小出俊江
佐々木千恵子
Progressive Muscular Dystrophyへの脾エキスの効果（第４報）…… 287
国立療養所川棚病院　中沢良夫
森　一毅　森　健一郎
渋谷統寿
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症におけるプロテアーゼインヒビターの使用経験 …… 290
鹿児島大学医学部第三内科　井形昭弘
今隅　満
国立療養所南九州病院　谷口博康
中島洋明
Duchenne型筋ジストロフィー症患者へのペノプラント投与効果 …… 296
国立神経センター　向山昌邦
国立療養所鈴鹿病院　木寺よし子
松田りと　曽根妙子
野尻久雄
名古屋市立大学病院理学療法部
野々垣嘉男
Duchenne型ＤＭＰへのＥＧ６２６の長期使用経験 …… 299
国立新潟療養所　高沢直之
川瀬康裕　白井邦夫
滝沢敬介
新潟大学脳研究所神経内科　佐藤修三
筋ジストロフィー症におけるアプリノール投与効果について …… 303
国立療養所松江病院　加藤典子
黒田憲二
鳥取大学脳神経小児科　竹下研三
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) に対するAllopurinol
投与の影響について …… 306
国立療養所川棚病院　中沢良夫
森　一毅　森　健一郎

渋谷統寿
進行性筋ジストロフィー症に対するアロプリノールの効果（その1）…… 308
国立療養所西別府病院小児科
玉利秀夫　大谷宣行
石津棟暎　三吉野産治
熊大小児科　東　明正
松田一郎
進行性筋ジストロフィー症に対するアロプリノールの臨床的効果の検討と筋肉内ＡＴＰについて（その2）…… 310
国立療養所西別府病院小児科
三吉野産治
熊大小児科　玉利俊夫
東　明正　松倉　誠
遠藤文夫　大谷宣行
松田一郎
進行性筋ジストロフィー症Duchenne型のVit. B_{12}（メコバラミン－CH_3 B_{12}）投与による血中濃度の推移について …… 313
国立療養所西別府病院小児科
三吉野産治　菅　博明
陣野吉廣　穴井孝信
上原マリ子

剖検例の検討

D. M. P. 本年度剖例の検討
先天性（福山型）の心所見を中心として …… 317
国立療養所原病院　和田正七
升田慶三　平木康彦
佐々木千恵子　生富和夫
小出俊江
広島大学整形科　畑野栄二
広島大学内科　吉田正男

生化学、免疫、組織培養、その他

筋ジストロフィー症における生体膜の生化学的研究 …… 323
国立療養所刀根山病院　谷　淳吉
大阪市立大学医学部刀根山結核研究所
楠瀬正道
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究 …… 330

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　前田定秋
筋ジストロフィー症および保因者における血中ミオグロビン値の動態 …… 334
熊本大学第一内科　徳臣晴比古
植川和利　上野　洋
出田　透　安藤正幸
国立療養所再春荘　永田仁郎
筋疾患におけるミオグロビン微量定量について …… 338
国立療養所宇多野病院　西谷　裕
板垣泰子
京都大学附属病院小児科　吉岡三恵子
京都大学附属病院放射線科　高坂唯子
進行性筋ジストロフィー症のフィブリノーゲン代謝異常について
Plasmin nondependent fibrinogenolysisの可能性 …… 344
国立療養所南九州病院　乗松克政
鹿児島大学医学部第三内科　今隅　満
丸山征郎
国立療養所南九州病院　谷口博康
金久禎秀　中島洋明
Duchenne型筋ジストロフィー症における赤血球膜異常について …… 349
新潟大学脳研究所神経内科　椿　忠雄
長野泰甫
Division of Neurology, Duke University
Medieal Center, U.S.A.
Allen D. Roses
筋ジストロフィー症とHLAについて …… 352
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
国立療養所宇多野病院小児科　板垣泰子
進行性筋ジストロフィー症とABO式血液形の関連 …… 358
国立療養所西奈良病院　岩田真朔
同　小児科　渋谷信治
高橋幸博　飯田泰子
調査協力施設
国立療養所道北病院

国立療養所八雲病院
国立岩木療養所
国立療養所西多賀病院
国立療養所下志津病院
国立武蔵療養所
国立療養所箱根病院
国立療養所医王病院
国立療養所長良病院
国立療養所鈴鹿病院
国立療養所宇多野病院
国立療養所兵庫中央病院
国立療養所松江病院
国立療養所原病院
国立徳島療養所
国立療養所赤坂病院
国立療養所川棚病院
国立療養所再春荘
国立療養所赤江病院
国立療養所沖縄病院

20－25 ジアザコレステロールによる多臓器障害 …… 362
国立療養所沖縄病院　川平　稔
鹿児島大学第三内科　福永秀敏
井形昭弘

ジストロフィー筋細胞の分化と筋特異的酵素の発現パターンについて …… 365
弘前大学医学医学部第三内科　松永宗雄
弘前大学医学部第二生化学　佐藤清美
畑山一郎　北原明夫

筋の発生分化過程における筋組織のエネルギー代謝の異常 …… 371
愛媛大学医学部　野島元雄
愛媛大学医学部生化学第二　奥田拓道
澄田道博
愛媛大学医学部衛生学　浜田　稔
渡辺　孟
愛媛大学医学部共同研・分析部門
岡　敬三

筋肉疾患の解糖系におけるプリンヌクレオチドサイクルの調節的意義について …… 375

愛媛大学医学部整形外科　野島元雄
愛媛大学医学部小児科　長尾秀夫
貴田嘉一　松田　博
ジストロフィーチキン筋の組織培養 …… 380
広島大学第三内科　鬼頭昭三
岡山　糸賀叡子
岸田健伸　山村安弘
福山型天性筋ジストロフィー症の脳病変の成り立ちについての一考察 …… 385
国立療養所下志津病院　飯田政雄
東京大学脳研神経内科　岩田　誠
国立療養所下志津病院　板東充秋
国立療養所東京病院　栗崎博司
筋強直性ジストロフィー症における終夜睡眠脳波について …… 388
弘前大学医学部第三内科　松永宗雄
成田祥耕　馬場正之
小森哲夫　柏村英明
武部和夫
Oculopharyngeal Myopathy と鑑別を要した限局性筋炎の一症例 …… 392
熊本大学第一内科　徳臣晴比古
上野　洋　植川和利
出田　透　安藤正幸
アカバネウイルスの胎内感染による筋病変 …… 396
東京女子医科大学小児科　福山幸夫
斎藤加代子　大沢真木子
鈴木陽子　平山義人
国立予研ウイルス部　緒方隆幸
大谷　明

経　過 …… 403
昭和54年度研究班組織一覧 …… 404

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

祖父江　逸　郎

I　本研究班の目的とその意義

筋ジストロフィー症（ＰＭＤ）の研究はこれまで永い歴史をもち、尨大な研究成果があげられているが、まだ成因は不明であり、治療法も確立されていない。本研究班では、ＰＭＤの病態について運動機能、咀しゃく機能、心肺機能、内分泌自律機能、免疫機能、ホメオスタージス、細胞膜機能、など多面的な立場から追究すると共に、自然経過、発達段階などの観点からも検討し、さらに疫学、遺伝などの側面についても包括的に追求することにより、成因や治療に対する新しい面を開発しようとするものである。このように広汎な立場から、最近の新しい技術をとり入れながらＰＭＤの病態について全体的、総合的にとらえようとする研究はこれまでになく、したがってこのような意図にもとづく成果は実際の臨床面に役立つことが多く、その意義は大である。

II　研究班の構成と成果の概要

上記した目的を達成するために本研究班は昨年度に引きつづき全国各地の療養所、研究教育施設からの研究班員43名（うち１名は公募班員）により構成し、それぞれの分担研究を行うと共に班全体として５つのプロジェクトテーマと１つのワーキングテーマを設定し、班員のチームワークによりそれぞれの目標に向って研究を推進し、成果をあげた。これらの成果は12月６日(木)、７日(金)に行われた研究班会議において報告された。研究報告は各プロジェクト、ワーキングテーマに関連するものに分け、まとめて行われ、さらにこのほか一般分担課題の一部として、生化学、免疫、組織培養などに関するものが行われた。全体としての報告課題数は80で、このうち、プロジェクト、ワーキングテーマに関連するものが63、その他の分担課題に属するものが17であった。各プロジェクトテーマ、ワーキングテーマに関するものの詳細はそれぞれ各チーム毎にまとめて報告されるので、ここでは概括的なことを述べることにした。

1. プロジェクト１、ＰＭＤの疫学的研究：

ＰＭＤの遺伝の実態はまだ十分明らかにされていない。プロジェクト１では遺伝疫学的立場から種々の課題について検討が進められている。７施設から得られた268例について63項目に及ぶ詳細な調査が行われ、貴重な資料を蒐集し、整理された。さらに６つの課題について予備的分析

が行われた。①実態については診断や患者の背景ことに療養所入所をめぐる様々の問題点が明らかにされた。②遺伝機構では両親の近親婚の率、分離比などが示された。③女子例について検討された。④保因者のＣＰＫ検査の実態が明らかにされた。⑤双生児例による研究については２組の一致性例が得られた。⑥集団遺伝学的検討として有病率について新生男児10万対17〜21.2の値が得られた。などの成果があげられた。なおこのプロジェクトの中で、統計遺伝学的検討が行われ、Duchenne 型 PMD の突然変異率は 6.3×10^{-5}/世代であり、日本における Duchenne 型 PMD の男子は 2430 ±17 と推定された。

２．プロジェクト２、ＰＭＤの機能障害の進展過程に関する研究：

このプロジェクトでは主として自然経過、経過に伴う血清酵素値の消長、脊柱変形の経過による実態、筋電図による四肢筋力の定量的観察、咀しゃく機能の推移、経過によるＡＤＬの変化などの点について詳細な分析が行われた。50年10月現在の療養所入所中の患児 1591名について、令別に種々の機能状態が検討されたが、このような多数例でのあらゆる角度からの解析は本症の理解に対し大いに役立った。またＣＰＫなどの血清酵素値の推移が病勢進行度に関連していることが指摘された。

３．プロジェクト３、ＰＭＤの病理組織学的研究：

このプロジェクトでは①病型別組織像の相違と病型内組織像の均一性、心筋の変性の２つのテーマについて検討が行われた。①の課題はＰＭＤの病理組織学的診断の面から重要な課題であり、この点についていくつかの研究報告が行われた。ＦＳＨ型をとりあげてもその内容は多様性があることが指摘された。Duchenne 型 PMD では身体部位による罹患筋の障害度が明らかにされた。②の心筋変性に関しては左室壁中層の後壁から側壁にかけて選択的に障害されており、また組織学的には変性萎縮が高度で、間質線維化は種々の程度のものがみられた。Duchenne 型ＰＭＤの刺激伝導系が検索されたが、症例により種々の異常がみられた。刺激伝導系障害は myotonic distrophy ではかなり認められることが指摘されているが、Duchenne 型ＰＭＤについても今回障害があることが明らかにされた。

４．プロジェクト４、心肺機能に関する研究：

ＰＭＤの心肺機能についてはこれまでも多くの研究成果があるが、本研究班では昨年から引き続き、最近開発された新しい技術をとり入れ、より詳細に検討してきており、心筋シンチや心エコー図においても種々の異常所見を認めている。これらの方法により剖検所見とよく一致した所見を臨床的にとらえることが可能で、有用な検査法であることが確認された。またベクトル心電図は心筋の線維化瘢痕化が左室後壁と側壁に頻発すること、胸廓変形による心の解剖学的位置の変化、などをよく反映していることが明らかにされた。PMD では呼吸機能の低下があることが

種々の臨床的指標で明らかにされ、胸廓変形の影響もかなり著しいことが指摘された。

5．プロジェクト5、臨床病態像の解析：

このプロジェクトでは今年は①従来注目されていなかった新しい症候、②従来注目されていなかった新しい治療法の2つのテーマがとりあげられ、多数の班員から多くの課題が提出された。①の中、顔面筋、胸鎖乳突筋罹患、平衡機能障害ことに固有受容系障害、安静起立時の体重心の前方偏位、胃拡張、消化管運動能の低下、ガス像の多いこと、便秘、吐気の多いこと、膵外分泌機能低下、Bリンパ球の低値、血小板粘着能の上昇などいくつかの新しい症候や病態がとりあげられた。これらのものは一次性のものか、二次性のものかについて種々の論義が行われた。②については種々のことが問題にされた。咀しゃく機能障害について神経筋促通手技を利用することで効果があるとされ、TVRやtonic neck reflexなどを利用すべきであるとされた。膵エキスの有効性、cetraxate hydrochloride 、trans AMCHA 投与の試み（明確な効果はない）、EG626 Coenzyme Q、アロプリノールなどについても治療効果が検討されたが、著明な影響は認められなかった。

6．ワーキングテーマ、解剖例の検討：

剖検例の登録に関し、昨年来準備が進められてきたが、今年は登録の手続、内容などが検討され、登録票の原案が作製された。先天性筋ジストロフィー症の剖検例が報告された。Pachygyric micropolygyriaを認めた例がみられた。先天性筋ジストロフィー症の心筋でも心筋線維の変性、消失、線維化が認められた。

7．その他の分担研究：

以上のプロジェクトテーマ、ワーキングテーマについての研究のほか、分担研究として、ジストロフィーマウス骨格筋ホスフォチジルコリンの分析、PMD患者の含硫アミノ酸代謝、PMD患者および保因者での血中ミオグロビン高値、PMD患者のフィブリノーゲンの軽度低下、PMD患者の赤血球膜異常、spectrin extractability の低下、HLA typing 、PMD病型とABO式血液型との関連、PMD細胞の分化と筋特異酵素の発現パターン、ジストロフィーチキン筋の組織培養による検討、培養筋の維持に対する神経因子の関与、先天性筋ジストロフィー症の脳病変における静脈周囲性破壊病変の指摘、PMDでのREM睡眠の軽度減少、アカバネウイルスの胎内感染による筋病変など、多彩な研究成果が報告された。

プロジェクト 1.

筋ジストロフィー症の疫学的研究
Duchenne 型の疫学および遺伝学

新潟大学脳研究所神経内科	椿　忠雄
国立南九州病院	乗松克政
国立松江病院	笠木重人
国立新潟療養所	近藤喜代太郎
国立長良病院	桑原英明
国立西別府病院	三吉野産治
国立川棚病院	森　一毅
国立神経センター	向山昌邦
国立南九州病院	中島洋明
放医研	安田徳一

〔目　　的〕

我国の筋ジス対策は療育、リハビリを中心に高い水準を保っているが、患家の悩みである遺伝の問題への対応は十分でない。当プロジェクトはこの面での将来の活用を考え、国療筋ジス施設の Duchenne型症例を用いて実態、疫学、遺伝の問題を検討する。しかし本研究は規模が大きく、また昨年度内に各施設と充分に協議する時間がなかったため、本年度は予備調査を行った。

〔研究の対象、方法および経過〕

1. 対象疾患

本研究の対象は国療筋ジス施設に入所中の Duchenne 型筋ジストロフィー症である。その診断は Walton と Gardner - Medwin (1974) の基準によった[1)]。

2. 予備調査の方法

国療筋ジス施設は全国に20余りあるが、今回は本研究に関心をもつ若干の施設の研究者がチームをつくり、所属施設の資料を共同利用し、研究を数個の課題に分割して、その各々を分担して予備的に研究することにした。

3. 予備調査の経過

昭和54年4月20日、プロジェクトリーダー椿、乗松は研究の目的と計画を説明した文書をすべての国療筋ジス施設長に送り、予備調査への参加希望を募った。これに応じた10施設のうち、希望研究内容が当プロジェクトに適していた7施設が予備調査に参加することになった。

6月30日、参加施設の担当者が集まり、つぎの手順を決定した：　1）研究を6課題に分け必要な情報の項目を決めるが、今回は原則として病歴から得られる情報にとどめる、2）必要

項目を網羅した共用の調査票と記載手引きをつくる。3）各担当者は自施設の症例を調査し、リーダーに提出する。4）リーダーは全調査票のコピーを全担当者に送り、担当者は必要項目を任意に用いて分担課題を分析し、技術的問題点を明らかにする。本研究の助言者として安田徳一が協力班員になった。

10月26日、担当者が集って予備調査を総括し、今後の問題点を検討した。

12月6日、乗松は第3班の総会で予備調査の結果を報告し、同日にすべての筋ジス施設の代表が集まり、次年度以降の方針を討議した。また、1月20日の総括班会議で、乗松は同じ報告を行った。

〔結　　果〕

はじめに得られた資料とその質に触れ、ついで6つの分担研究課題の分析結果の要点をのべる。

1. 得られた資料

表1に示した7参加施設から計268例が得られた。我国のDuchenn型の生存患者数は2,400～2,500で現在、約1,000名が入所中とされるので、この資料はその27％標本であるが、抽出には参加施設の所在地による地域的偏りがあった。調査項目は、1）家庭、診断、入所過程　2）臨床的特徴、検査、死亡　3）家系資料、に関する計63問であったが、1例の記載には平均20分を要した。記載の質は多くは良好であったが、項目によっては、記載もれ、不明が多い。設問方法がやゝ不適当、記載方法が手引きに合わない、などの例があり、今後の改良の手懸りが得られた。

血清CPK値はDuchenne型の診断、経過の指標、保因者診断に重要であるが、表2のように施設によって測定方法が異なるため、そのまゝでは相互比較できなかった。そこで今回はもっとも多く用いられていた江橋・杉田法の正常上限に他法のそれを合せるように直線換算した値を分析に用いた。

2. 実態（長良病院　桑原英明）

本課題では患者の家庭状況、診断決定、入所の過程、入所後の状況などを検討した。1）患家：保護者の職業、家庭の社会経済状況には特別な点はなかった。2）診断：発病は平均約3才、DMPの診断は同6才で76％が大学、国公立病院で確定していたが、集団検診でも3％が診断されていた。3）入所：年令は9才を最頻値として3～25才に分布し、動機の60％は通学または看護困難であり、入所を考えた人は80％が家族、11％が本人であった。またその時の障害は独歩29％、歩行困難27％、歩行不能35％であった。4）入所後：疾患自体から当然に生ずる困難を別にすると、70％の患者には特別な問題はなかった。

3. 遺伝機構（南九州病院　中島洋明）

本課題では遺伝の問題を扱うが、女性発症、保因者、集団レベルの問題は別課題にゆずる。本症には伴性劣性型XRと単劣性型ARとがある。　1）両親の近親婚：XR（母方に罹患男子をもつ男子患者）では2.9％で我国の平均とほゞ一致したが、AR（女子を混ずる同胞性発症）で

は25％であった。2)分離比：XRの男子は 0.450 ± 0.056、年令訂正すると 0.474 で、XR の理論比 0.5 と一致した。女子での値はゼロであった。AR群の値は例数が少くて得られなかった。

4. 女子例（川棚病院　森一毅、森健一郎）

本症の女子発症の機序には、1） AR　2） XR では Lyon 原理によるかるい発症、半接合となる場合（ Turner 症候群との合併）およびホモになる場合の 3 つがあるが、ホモの実例は知られていない。本課題では女子例を集めて、種々の面から分析する。

これまでDuchenne 型と認められる 5 例を表 1 の施設から得たが、これは全体の 1.9 ％に当っていた。

5. 保因者（新潟療養所　近藤喜代太郎）

保因者の検出は遺伝相談の前提である。1）CPK検査の状況。検査率は一般に低く、父16.0％、母 38.0％、兄弟 2.7 ％であり、注目される姉妹の検査率は 3.2 ％にすぎなかった。2）CPK値の分布。 XR 群の母は確実保因者だが、57.1％にCPK上昇をみた。

6. 疫学と集団遺伝学（松江病院　加藤典子・笠木重人）

本課題では、1）本症の有病率、新生男児集団での発生率、それらの地域または年次変動、2）遺伝子頻度、突然変異率などのパラメーターの推定を行う。しかし予備調査の性格上、悉皆資料が得られず、最終的分析は今後の問題となった。患者がほぼ完全に集められたと考えられる地域での最小発生率（新生男児10万当）は新潟県17.0 、鹿児島県21.2 であった。

7. 双生児例（西別府病院　三吉野産治）

双生児資料は発病における遺伝と環境の役割を知るのに有用である。本課題ではDuchenne型の一致性（双方発病）および不一致性（片方発病）双生児を集め分析する。

これまで 2 組の一致性例を得たが、これは263男児患者に対し 2 に当っていた。

〔考案と次年度以降の問題〕

本研究はDuchenne型対策としては外国に例のない国療筋ジス施設網の症例を標本として、本症の諸特徴を歪みなく推計しようとして企画された。本研究と比肩できる規模、構成、分析の深度をもつ本症の研究はこれまで行われていない。

以下、まず分担課題ごとに若干の考察を加え、最後に本研究が次年度以降に当面する問題点をのべる。

1. 各分担課題

本年度の研究は予備的であり、その結果よりも資料の収集と分析に関する問題点を知ることに重点があった。

実態の分析は相当の成果を得たので、今後は焦点をしぼって、よりふかい検討を加えたい。

遺伝機構の決定は本研究の核心である。従来、本症はXRとされ、 多くの傍証に支持されているが、臨床的に酷似した疾患がARに従う事例があることも確かである。今後、全国の悉皆資料を得、電算機を用いて厳密な遺伝分析を行い、XR、AR 群の存在を確認し、表現型の相異を

表1　Duchenne 型入院数と予備調査数

施設	入院数			予備調査数		
	男(うち双生児)	女	計	男(うち双生児)	女	計
新潟	75	非定型2	77	46	0	46
神経センター	6	0	6	6	0	6
長良	58	0	58	40	0	40
松江	28	0	28	29	0	29
川棚	52	1	53	56	1	57
西別府	95(2)	0	95	39(2)	0	39
南九州	52(2)	4	56	47(2)	4	51
計	366(4)	7	373	263(4)	5	268

表2　各施設のCPK測定法と江橋・杉田法への換算

施設	期間	方法	正常域	換算係数*
新潟	43.10～	江橋・杉田法	0～ 25	—
神経センター	53. 3～	Behringer キット	12～ 75	0.33
長良	～51. 2	UV 法	0～ 95	0.26
〃	51. 2～	Tetrazolium法	8～ 80	0.31
松江	46. 6～51.11	Fiske-Suballow法	0～ 20	—
〃	51.12～	酵素法	0～100	0.25
川棚	47. 4～	江橋・杉田法	0～ 25	—
西別府	全期間	〃	〃	—
南九州	48. 5～52. 7	〃	〃	—
〃	52. 7～	シノテストキット	8～ 80	0.31

＊測定値にこれを乗じて、江橋・杉田法に換算する。

も検討すべきである。

女子例はその例数を増し、各発症機序ごとの頻度、症状、経過CPK値、できればCT像、染色体、剖検所見などをも検討し、女子Duchenne型の本態を明らかにしたい。保因者についてはAR群のヘテロはCPKで検出できないが、XR群の女性ヘテロには種々の接近ができる。保因者の疑いの動機には後向的（例：母）と前向的（患児の女性近親、特に未婚の姉妹）な場合があり、遺伝相談による発症予防にとくに有効なのは前向的検出である。しかし姉妹の検査率がきわめて低い点に将来改善すべき問題がある。さらに、検出された保因者への対策（告知の可否、方法、時期、遺伝相談、要すれば胎性決定など）はほとんど立てられていない。

疫学と集団遺伝学は遺伝機構とともに本研究のかなめであるが、その遂行には悉皆資料がどうしても必要である。近年、臨床家の間にDuchenne型が減じつつあるとの印象があるが、その当否、もし事実ならその原因を知ることもこの分担課題のテーマである。

双生児例は、卵性診断を行った上で種々の問題を検討すべきであるので、次年度は本研究の枠内で症例を集めてから、個別的に入院中の施設と協同して分析を加えたい。

2. 次年度以降の問題点

本研究は、できれば国療筋ジス施設の全体に拡大し、すでにのべたような問題を解決したいが、この予備調査はその際の問題点を検討したものである。その結果、種々の問題が明らかになり、様々の技術的注意点が得られた。しかし基本的には調査、集計、分析は実行可能であり、病歴記載のみを用いても研究目的をほぼ達し得ることが判った。

本研究を全施設に拡大できる場合、問題になるのはつぎの各項である：1）施設間の協力態勢。研究成果の発表方法、資料の共同利用、研究に新しく参加希望する施設への対応など、2）症例抽出枠の設定。調査の対象となる入所患者（母集団）からの標本であり、後者から前者を推計できるように選択すべきである、3）新調査票の製作。予備調査の経験に基き、項目と設問を改良、精選する。

次年度はこれらを解決して調査を全施設に拡大し、それ以降は研究の結果をいかに筋ジス対策にとり入れるかを検討したい。

〔文　　献〕

1）Walton JN, Gardner-Medwin D: Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders, In Walton JN(ed) Disorders of Voluntary Muscle, Livingstone, Edinburgh, 1974 p.567

プロジェクト 2.

国立療養所入所中の筋ジス患児の実態調査。特に機能障害（昭和50年10月）

東京女子医大小児科	福山幸夫
名大第一内科	高柳哲也
国立西多賀病院	湊　治郎
愛媛大学整形外科	野島元雄
鹿児島大学第三内科	井形昭弘
国立徳島療養所	松家　豊
東大リハビリテーション部	上田　敏
国立刀根山病院	堀　三津夫
女子医大児	大沢真木子

〔はじめに〕

厚生省国立療養所課により年1回10月に、国立療養所入所中の筋萎縮症患児の実態調査が行なわれてきた。著者らは「筋ジストロフィー症患者における機能障害の進展課程に関する研究」というプロジェクトチームの研究を進めるにあたりその予備調査として、厚生省国立療養所課および祖父江班長の許可を得、昭和50年10月に実施された調査結果（未分析だったもの）につき主として機能障害を中心に分析を行った。

〔対　　象〕

20国立療養所（八雲、岩木、西多賀、埼玉、下志津、新潟、医王園、長良、鈴鹿、宇多野、刀根山、兵庫中央、松江、原、徳島、再春荘、西別府、西奈良、南九州、川棚）に昭和50年10月現在入所中の筋ジストロフィー症（PMD）および類縁疾患患児1591名（男1354例、女236例）である。診断名別ではDuchenne型（以下D型）1106例、Becker型13例、肢帯型（LG型）104例、顔面肩甲上腕型（FSH型）22例、その他PMD127例、非PMD181例、未確定3D例であった。その中で特にD型とLG型につき分析を行った。

〔結果ならびに考案〕

1. 年令別機能障害度（表1）

D型ではすでに5～9才群の22％がⅡ度であり、さらに1％はⅢ度となっている。10～14才群では75％がⅡ度、3％がⅢ度、20～24才群では54％がⅡ度、42％がⅢ度であった。15才以上の519例中95％が歩行不能である。ところがD型とされている例の中に20才以上でⅠ度を示す例が6例5％含まれており、これらの例の診断は再検討の必要があると思われた。

LG型では10～14才群でⅡ度が22％にみられるが、全体にD型に比し予後良好で、35才以上で

表1　疾患別・年令別機能障害の種類・程度

疾患名	機能障害の種類程度 / 年令(才)		種類					程度										計
			Ⅰ 動揺性歩行	Ⅱ 歩行不能	Ⅲ Bed Patient	小計	不明	1 介助者なしに階段昇降	2 階段昇降時に介助要	3 階段昇降できない	4 普通の椅子より立上る	5 普通の椅子より立上れない	6* 坐位では正しい姿勢を保ち上肢の日常動作ができる	7** 坐位では正しい姿勢を保てる上肢の日常生活やや困難	8 坐位姿勢をとるにはバック・サポートが必要	9 上肢日常生活は殆んど不能。這えない。	10 介助者なしには活動不能	
Dechenne 型	0～4	実数	1	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
		%	100	0	0	100		0	0	33	0	0	0	0	0	0	0	100
	5～9	実数	99	29	1	129	1	20	52	9	11	14	15	4	3	0	2	130
		%	77	22	1	100		15	40	7	8	11	12	3	2	0	2	100
	10～14	実数	97	337	14	448	6	3	37	15	19	42	123	134	56	16	7	454
		%	22	75	3	100		1	8	3	4	9	27	30	12	4	2	100
	15～19	実数	20	298	68	386	4	2	4	2	3	10	48	94	117	54	54	390
		%	5	77	18	100		1	1	1	1	3	12	24	30	14	14	100
	20～24	実数	4	57	44	105	1	1	1	0	0	4	9	28	20	10	33	106
		%	4	54	42	100		1	1	0	0	4	8	26	19	9	31	100
	25～29	実数	1	12	4	17	0	0	0	0	0	2	2	5	4	1	3	17
		%	6	71	24	100		0	0	0	0	12	12	29	24	6	18	100
	30～34	実数	1	2	1	4	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	4
		%	25	50	25	100		0	25	0	0	0	0	25	25	0	25	100
	35～	実数	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
		%	0	100	0	100		0	0	0	0	0	50	50	0	0	0	100
	総数	実数	223	737	132	1092	14	26	95	27	33	72	198	267	201	81	100	1106
		%				100		2	9	2	3	7	18	24	18	7	9	100
Limb Girdle 型	0～4	実数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5～9	実数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10～14	実数	7	2	0	9	0	1	4	0	1	1	2	0	0	0	0	9
		%	78	22	0	100		11	44	0	11	11	22	0	0	0	0	100
	15～19	実数	15	8	0	23	0	3	6	0	2	2	4	2	4	0	0	23
		%	65	35	0	100		13	26	0	9	9	17	9	17	0	0	100
	20～24	実数	9	7	1	17	0	2	1	3	3	0	2	5	0	0	1	17
		%	53	41	6	100		12	6	18	18	0	12	29	0	0	6	100
	25～29	実数	8	4	0	12	0	0	3	2	0	3	1	3	0	0	0	12
		%	67	33	0	100		0	25	17	0	25	8	25	0	0	0	100
	30～34	実数	6	5	0	11	0	0	2	0	2	2	2	3	0	0	0	11
		%	55	45	0	100		0	18	0	18	18	18	27	0	0	0	100
	35～	実数	9	18	4	31	1	2	0	0	2	5	2	8	3	5	2	32
		%	29	58	13	100		6	0	0	6	16	6	25	9	16	6	100
	総数	実数	54	44	5	103	1	8	16	5	10	13	13	21	7	5	3	104
		%	52	43	5	100		8	15	5	10	13	13	20	7	5	3	100

＊しかも四つ這いに這うことができる。
＊＊肘で這うことはできる。

Ⅰ度が29％にも認められている。また全体として年令別機能障害度にバリエーションがあり、異質性疾患混在の可能性が示唆された。

2. 年令別ADL（表２）

D型の５～９才群では、60～69点を示すものと70～79点が24％と多くを占めるが、10～14才群では20～29点を示す者が最も多く24％、10～19点が21％となる。15～19才群ではさらにADLは落ち、10点以下が31％、10～19点が37％、20～29点が18％、20～24才群では10点以下が34％、10～19点が31％、20～29点が23％、25才以上では10点以下が41％を占める。LG型ではD型に比しADLも良好で10点未満を示す例は４％のみである。

3. 年令別関節拘縮（表３）

D型でもLG型でも関節拘縮は、足＞膝≒股＞肘の順で多かった。

4. 年令別脊柱変形（表４）

D型の脊柱変形は、前弯が最も多く、後弯が最も少い頻度でみられた。また出現年令も前弯は５才すぎより50％前後にみられ、15才以上では70％にみられる。それに対し側弯は出現が遅れ、10～14で39％にみられ、15～19才では71％にもみられるようになる。

LG型では前弯は10才～19才で約65％にみられるが、側弯は20～47％、後弯は10～20％にみられるのみである。

5. 年令別肺機能（表５）

D型では％肺活量40％未満の例が５～９才45％にみられ、10～14才では43％、15～19才65％に、20～24才では73％、25～29才56％、30～34才50％でみられた。

LG型では％肺活量40％未満の例は、15才以上の各年令群で約30％にみられるのみであった。

6. D型の脊柱変形有無別肺活量（表６）

脊柱変形が％肺活量におよぼす影響をみるため、D型各年令群で脊柱変形有無別に％肺活量をみた。全体として脊柱変形陽性群の方が陰性群に比し％肺活量は悪く、特に15才以上群の側弯陽性群と陰性群でその差が目立った。

7. 疾患別・年令別・合併症（表７）

D型では５～24才までは、加令とともに合併症頻度が増加しているが、25才以上では特別な傾向はみられない。種類別にみると20～24才群で呼吸器感染症、腹部、皮膚症状が他の年令群に比し特に多い。

LG型では10～34才では30％前後の割合で合併症がみられ、35才以上では44％とやや増加している。種類別では、皮膚症状が最も多く、15～19才群で22％にみられる。

8. 機能障害度別関節拘縮

1）D型（表８）

機能障害進行とともに関節拘縮を伴う割合が増加している。足関節拘縮はすでにⅠ度から53％にあるが、Ⅱ・Ⅲ度では92～93％とほぼ必発である。膝・股関節拘縮は、ほぼ同じ出現

表2　疾患別・年令別・ADL

疾患名	ADL / 年令(才)		<10	10〜19	20〜29	30〜39	40〜49	50〜59	60〜69	70〜79	80〜89	90<	小計	不明	計
Duchenne	0〜4	実数	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	3
		%	67	0	0	0	0	0	0	33	0	0	100		
	5〜9	実数	2	5	12	12	8	13	30	31	11	3	127	3	130
		%	2	4	9	9	6	10	24	24	9	2	100		
	10〜14	実数	33	95	106	80	42	27	28	25	11	1	448	6	454
		%	7	21	24	18	9	6	6	6	2	0	100		
	15〜19	実数	119	139	67	27	12	7	3	4	0	1	379	11	390
		%	31	37	18	7	3	2	1	1	0	0	100		
	20〜24	実数	35	32	24	5	3	1	1	0	2	1	104	2	106
		%	34	31	23	5	3	1	1	0	2	1	100		
	25〜29	実数	7	3	4	3	0	0	0	0	0	0	17	0	17
		%	41	18	24	18	0	0	0	0	0	0	100		
	30〜34	実数	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	4	0	4
		%	0	50	25	0	0	0	0	25	0	0	100		
	35〜	実数	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	2
		%	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	100		
	総数	実数	198	276	214	127	67	48	62	62	24	6	1084	22	1106
		%	18	25	20	12	6	4	6	6	2	1	100		
Limb Girdle	0〜4	実数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100		
	5〜9	実数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100		
	10〜14	実数	0	0	0	0	2	1	2	2	2	0	9	0	9
		%	0	0	0	0	22	11	22	22	22	0	100		
	15〜19	実数	0	2	2	3	3	2	3	3	3	2	23	0	23
		%	0	9	9	13	13	9	13	13	13	9	100		
	20〜24	実数	2	0	1	2	2	2	1	5	1	0	16	1	17
		%	13	0	6	13	13	13	6	31	6	0	100		
	25〜29	実数	0	2	1	1	3	2	2	1	0	0	12	0	12
		%	0	17	8	8	25	17	17	8	0	0	100		
	30〜34	実数	0	1	3	2	1	0	3	1	0	0	11	0	11
		%	0	9	27	18	9	0	27	9	0	0	100		
	35〜	実数	2	9	5	2	4	1	2	3	0	2	30	2	32
		%	7	30	17	7	13	3	7	10	0	7	100		
	総数	実数	4	14	12	10	15	8	13	14	6	4	100	4	104
		%	4	14	12	10	15	8	13	14	6	4	100		

表3　疾患別・年令別関節拘縮

疾患名	関節拘縮 / 年令(才)		あり（重複） 足関節	膝関節	股関節	肘関節	あり	なし	計
Duchenne	総数	実数	928	810	780	519	965	141	1,106
		%	84	73	71	47	87	13	100
	0～4	実数	1	1	0	0	1	2	3
		%	33	33	0	0	33	67	100
	5～9	実数	70	25	22	6	71	59	130
		%	54	19	17	5	55	45	100
	10～14	実数	388	319	303	139	404	50	454
		%	85	70	67	31	89	11	100
	15～19	実数	356	354	346	284	373	17	390
		%	91	91	89	73	96	4	100
	20～24	実数	96	94	92	76	98	8	106
		%	91	89	87	72	92	8	100
	25～29	実数	13	14	14	11	14	3	17
		%	76	82	82	65	82	18	100
	30～34	実数	4	3	3	3	4	0	4
		%	100	75	75	75	100	0	100
	35～	実数	0	0	0	0	0	2	2
		%	0	0	0	0	0	100	100
Limb Girdle	総数	実数	66	40	39	30	78	26	104
		%	63	38	38	29	75	25	100
	0～4	実数	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	0
	5～9	実数	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	0
	10～14	実数	5	1	1	1	6	3	9
		%	56	11	11	11	67	33	100
	15～19	実数	13	8	5	5	15	8	23
		%	57	35	22	22	65	35	100
	20～24	実数	10	9	7	7	13	4	17
		%	59	53	41	41	76	24	100
	25～29	実数	8	2	4	4	10	2	12
		%	67	17	33	33	83	17	100
	30～34	実数	7	5	4	1	8	3	11
		%	64	45	36	9	73	27	100
	35～	実数	23	5	16	12	26	6	32
		%	72	16	56	38	81	19	100

表4　疾患別・年令別・脊柱変形

疾患名	脊柱変形 / 年令(才)		前弯 あり	前弯 なし	後弯 あり	後弯 なし	側弯 あり	側弯 なし	計
Duchenne	総数	実数	657	446	281	821	536	568	1,106
		%	59	40	25	74	48	51	100
	0～4	実数	1	2	1	2	0	3	3
		%	33	67	33	67	0	100	100
	4～9	実数	71	59	6	122	10	119	130
		%	55	45	5	94	8	92	100
	10～14	実数	231	222	110	344	172	282	454
		%	50	49	24	76	39	62	100
	15～19	実数	272	116	141	247	276	113	390
		%	70	30	36	63	71	29	100
	20～24	実数	71	35	20	86	68	38	106
		%	67	33	19	81	64	36	100
	25～29	実数	9	8	3	14	9	8	17
		%	53	47	18	82	53	47	100
	30～34	実数	2	2	0	4	1	3	4
		%	50	50	0	100	25	75	100
	35～	実数	0	2	0	2	0	2	2
		%	0	100	0	100	0	100	100
Limb Girdle	総数	実数	52	52	13	91	35	69	104
		%	50	50	13	88	34	66	100
	0～4	実数	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	100
	4～9	実数	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	100
	10～14	実数	6	3	2	7	1	8	9
		%	67	33	22	78	1	89	100
	15～19	実数	14	9	4	19	11	12	23
		%	60	39	17	83	48	52	100
	20～24	実数	8	9	3	14	6	11	17
		%	47	53	18	82	35	65	100
	25～29	実数	4	8	1	11	4	8	12
		%	33	67	8	91	33	67	100
	30～34	実数	4	7	0	11	2	9	11
		%	36	64	0	100	18	81	100
	35～	実数	16	16	3	29	11	21	32
		%	50	50	9	91	34	66	100

表5　疾患別・年令別・肺機能

疾患名	肺機能 / 年令(才)		% 肺活量（%）				小計	未測定	計
			〈40	40～59	60～79	80〈			
Duchenne	総　数	実数	483	210	130	70	893	213	1,106
		%	54	24	15	8	100		
	0～4	実数	1	0	0	0	1	2	3
		%	100	0	0	0	100		
	5～9	実数	41	22	13	15	91	39	130
		%	45	24	14	16	100		
	10～14	実数	160	97	77	40	374	80	454
		%	43	26	21	11	100		
	15～19	実数	209	66	33	12	320	70	390
		%	65	21	10	4	100		
	20～24	実数	61	17	5	2	83	21	106
		%	73	20	6	2	100		
	25～29	実数	9	5	1	1	16	1	17
		%	56	31	6	6	100		
	30～34	実数	2	2	0	0	4	0	4
		%	50	50	0	0	100		
	35～	実数	0	1	1	0	2	0	2
		%	0	50	50	0	100		
Limb Girdle	総　数	実数	20	21	24	17	82	22	104
		%	24	26	29	21	100		
	0～4	実数	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	100		
	5～9	実数	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	100		
	10～14	実数	0	1	1	4	6	3	9
		%	0	17	17	67	100		
	15～19	実数	6	4	4	4	18	5	23
		%	33	22	22	22	100		
	20～24	実数	4	4	2	1	11	6	17
		%	36	36	18	9	100		
	25～29	実数	3	3	1	2	9	3	12
		%	33	33	11	22	100		
	30～34	実数	0	4	6	1	11	0	11
		%	0	36	55	9	100		
	35～	実数	7	5	10	5	27	5	32
		%	26	19	37	19	100		

表6　D型における年令別・脊柱変形有無別肺活量

年令(才)	脊柱変形 / %肺活量		前弯 あり	前弯 なし	後弯 あり	後弯 なし	側弯 あり	側弯 なし
0～4	<40	実数	1	0	1	0	0	1
		%	100	0	100	0	0	100
	40～59	実数	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0
	60～79	実数	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0
	80<	実数	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0
	小計	実数	1	0	1	0	0	1
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	0	2	0	2	0	2
		%						
5～9	<40	実数	24	17	4	36	6	35
		%	48	41	100	42	60	43
	40～59	実数	10	12	0	22	1	21
		%	20	29	0	26	10	26
	60～79	実数	7	6	0	13	3	10
		%	14	15	0	15	30	12
	80<	実数	9	6	0	15	0	15
		%	18	15	0	17	0	19
	小計	実数	50	41	4	86	10	81
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	21	18	2	36	0	38
		%						
10～14	<40	実数	72	88	58	102	73	87
		%	38	49	61	37	53	37
	40～59	実数	57	39	26	71	39	57
		%	30	22	27	25	28	24
	60～79	実数	42	35	7	70	16	61
		%	22	19	7	25	12	26
	80<	実数	21	19	4	36	11	29
		%	11	10	4	13	8	12
	小計	実数	192	181	95	279	139	234
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	39	41	15	65	33	47
		%						
15～19	<40	実数	154	55	87	122	165	44
		%	70	56	77	59	74	46
	40～59	実数	45	21	18	48	42	24
		%	20	21	16	23	19	25
	60～79	実数	17	16	7	26	13	20
		%	7	16	6	13	6	21
	80<	実数	5	7	1	11	4	8
		%	2	7	1	5	2	8
	小計	実数	221	99	113	207	224	96
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	51	17	28	40	52	17
		%						

年令(才)	脊柱変形 / %肺活量		前弯 あり	前弯 なし	後弯 あり	後弯 なし	側弯 あり	側弯 なし
20～24	<40	実数	42	19	16	45	45	16
		%	81	58	94	66	87	48
	40～59	実数	9	8	1	16	7	10
		%	17	24	6	24	13	30
	60～79	実数	1	4	0	5	0	5
		%	2	12	0	7	0	15
	80<	実数	0	2	0	2	0	2
		%	0	6	0	3	0	6
	小計	実数	52	33	17	68	52	33
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	19	2	3	18	16	5
		%						
25～29	<40	実数	5	4	1	8	6	3
		%	63	50	50	57	75	38
	40～59	実数	3	2	1	4	2	3
		%	37	25	50	29	25	38
	60～79	実数	0	1	0	1	0	1
		%	0	13	0	7	0	13
	80<	実数	0	1	0	1	0	1
		%	0	13	0	7	0	13
	小計	実数	8	8	2	14	8	8
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	1	0	1	0	1	0
		%						
30～34	<40	実数	1	1	0	2	1	1
		%	50	50	0	50	100	33
	40～59	実数	1	1	0	2	0	2
		%	50	50	0	50	0	67
	60～79	実数	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0
	80<	実数	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0
	小計	実数	2	2	0	4	1	3
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	0	0	0	0	0	0
		%						
35～	<40	実数	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0
	40～59	実数	0	1	0	1	0	1
		%	0	50	0	50	0	50
	60～79	実数	0	1	0	1	0	1
		%	0	50	0	50	0	50
	80<	実数	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0
	小計	実数	0	2	0	2	0	2
		%	100	100	100	100	100	100
	未測定	実数	0	0	0	0	0	0
		%						

表7　疾患別・年令別・合併症

疾患名	年令(才) ＼ 合併症		あり					あり	なし	計
			呼吸器系感染症	腹部症状	骨折	皮膚疾患	その他			
Duchenne	総数	実数	115	109	17	147	101	391	715	1,106
		%	10	10	2	13	9	35	65	100
	0～4	実数	0	0	0	0	0	0	3	3
		%	0	0	0	0	0	0	100	100
	5～9	実数	9	3	1	5	11	24	106	130
		%	7	2	1	4	8	19	81	100
	10～14	実数	31	49	9	40	41	144	310	454
		%	7	11	2	9	9	32	68	100
	15～19	実数	50	43	7	74	33	159	231	390
		%	13	13	2	19	8	41	59	100
	20～24	実数	22	42	0	26	13	54	52	106
		%	21	40	0	25	12	51	49	100
	25～29	実数	1	1	0	2	2	6	11	17
		%	6	6	0	12	12	36	64	100
	30～34	実数	2	1	0	0	0	3	1	4
		%	50	25	0	0	0	75	25	100
	35～	実数	0	0	0	0	1	1	1	2
		%	0	0	0	0	50	50	50	100
Limb Girdle	総数	実数	4	7	0	17	13	32	72	104
		%	4	7	0	16	13	31	69	100
	0～4	実数	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	0	0
	5～9	実数	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	0	0
	10～14	実数	1	1	0	0	0	2	7	9
		%	11	11	0	0	0	22	78	100
	15～19	実数	1	2	0	5	3	7	16	23
		%	4	9	0	22	13	30	70	100
	20～24	実数	0	1	0	2	2	4	13	17
		%	0	6	0	12	12	24	76	100
	25～29	実数	0	0	0	1	1	2	10	12
		%	0	0	0	8	8	17	83	100
	30～34	実数	0	0	0	1	3	3	8	11
		%	0	0	0	9	27	27	73	100
	35～	実数	2	3	0	8	4	14	18	32
		%	6	9	0	25	13	44	56	100

表8　Duchenne型における現在の機能障害度別関節拘縮

所見＼機能障害			種類				程度										
			Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
関節拘縮	あり	実数	125	694	129	10	8	47	15	24	57	186	244	197	80	98	5
		%	56	95	98	77	31	49	58	73	79	95	91	99	99	99	28
	足	実数	118	671	129	10	6	47	16	22	52	175	233	197	78	98	4
		%	53	92	98	77	23	49	62	67	72	89	87	99	98	99	22
	膝	実数	36	639	127	8	2	4	8	9	33	164	224	188	80	96	3
		%	16	87	96	62	8	4	31	27	46	84	84	95	99	97	17
	股	実数	37	614	122	7	4	7	8	5	27	146	222	186	79	95	1
		%	17	84	92	54	15	7	31	15	38	74	83	93	98	96	6
	肘	実数	10	389	115	5	1	2	2	1	6	56	132	155	71	90	3
		%	4	53	87	38	4	2	8	3	8	29	49	78	88	91	17
	なし	実数	98	37	3	3	18	48	11	9	15	10	24	2	1	1	2
		%	44	5	2	23	69	51	42	27	21	5	9	1	1	1	11
計		実数	223	731	132	13	26	95	26	33	72	196	268	199	81	99	18
		%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

率を示すが、Ⅰ度で約16％に出現をみ、Ⅱ度になると85％前後と著明に増加、Ⅲ度では95％前後とほぼ必発となる。肘関節拘縮はⅠ度では４％のみであるが、Ⅱ度では53％と増加、Ⅲ度では87％に出現する。ここで、Ⅲ度でも２％の割合で全く関節拘縮を示していない例が存在する。

2）ＬＧ型（表９）

Ｄ型と同様機能障害進行とともに関節拘縮出現率は増加している。Ｄ型に比しⅡ度で膝・股関節拘縮の出現率がやや低く、またⅢ度でも肘関節の拘縮出現率が少い。

9. 機能障害度別脊柱変形

1）Ｄ型（表10）

Ⅰ度では前弯（53％）＞側弯（９％）＞後弯（４％）の順で多く、Ⅱ度では前弯（58％）≒側弯（55％）＞後弯（29％）となり、Ⅲ度では側弯（83％）＞前弯（78％）＞後弯（39％）となる。機能障害進行とともに脊柱変形の出現率が高くなるが特に側弯で著しく、程度７以後即ち「四つ這い不能」となる頃からその増加が目立つ。

2）ＬＧ型（表11）

機能障害Ⅰ度で側弯が20％とＤ型より高率にみられるが、機能障害進展に伴う脊柱変形増加はＤ型ほど著明でない。Ⅲ度では、後弯と側弯が40％と同率でみられている。

10. 機能障害度別合併症

1）Ｄ型（表12）

機能障害の進行とともに合併症を伴う率が増加している。これを合併症の種類別にみると呼吸器系感染症は、機能障害Ⅱ・Ⅲ度では10％以下であるが、体位変換不能のⅢ度になると32％と増加する。腹部症状はⅠ度では３％にすぎないのに、運動量低下に伴いⅡ・Ⅲ度ではその４～５倍の12～15％にみられる。骨折はⅠ度では１％、Ⅱ・Ⅲ度では２％にみられるが、機能障害とは余り強い関係がない。皮膚症状はⅠ度では２％にみられるにすぎないが、同じ姿勢を長時間とることが多くなるにつれて増加しⅡ度では16％、さらにⅢ度では20％となる。

2）ＬＧ型（表13）

機能障害Ⅲ度以上、程度９以上の患者数が少いので評価が難しいが、骨折の合併は０で、Ｄ型に比しⅡ度での皮膚症状出現率が64％と高いことが目立った。

11. 機能障害度別心電図所見

1）Ｄ型（表14）

RV_1の高値（1.3mV 以上）は、Ⅰ度では44％、Ⅱ・Ⅲ度では49％にみられる。RV_1／SV_1比の高値については、1.0以上をとるとⅠ度55％、Ⅱ・Ⅲ度約68％、1.6 以上をとると順に20％、約42％で、Ⅰ度よりⅡ・Ⅲ度の方が異常の出現率は高いが、Ⅱ度Ⅲ度間の差はない。その他の心電図異常所見は障害度の進行とともに増加している。

表9　Limb-Girdle 型における現在の機能障害度別関節拘縮

所見 ＼ 機能障害			種類				程度										
			Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
関節拘縮	あり	実数	31	40	5	1	3	8	2	6	10	12	19	7	5	3	3
		%	57	90	100	100	38	50	40	60	77	92	90	100	100	100	100
	足	実数	24	36	5	1	3	7	0	5	7	10	17	7	5	3	3
		%	44	82	100	100	38	44	0	50	54	77	81	100	100	100	100
	膝	実数	3	32	5	0	0	0	0	1	2	10	13	6	5	3	0
		%	6	73	100	0	0	0	0	10	15	77	62	86	100	100	0
	股	実数	6	27	5	1	0	1	1	2	1	7	11	6	5	3	2
		%	11	61	100	100	0	6	20	20	8	54	52	86	100	100	67
	肘	実数	8	19	3	0	1	1	2	1	3	3	8	6	4	2	0
		%	15	43	60	0	13	6	40	10	23	23	38	86	80	67	0
	なし	実数	23	4	0	0	5	8	3	4	3	1	2	0	0	0	0
		%	43	10	0	0	63	50	60	40	23	8	10	0	0	0	0
計		実数	54	44	5	1	8	16	5	10	13	13	21	7	5	3	3
		%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

表10　Duchenne型における現在の機能障害度別脊柱変形

所見 ＼ 機能障害				種類				程度										
				Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
脊柱変形	前弯	あり	実数	119	429	105	4	9	55	17	18	37	94	128	146	62	87	4
			%	53	58	78	29	35	58	63	55	51	47	48	73	77	87	57
		なし	実数	104	307	26	9	17	40	10	15	35	104	137	55	19	12	3
			%	47	42	20	64	65	42	37	45	49	52	51	27	23	12	43
	後弯	あり	実数	9	217	52	3	1	3	4	0	5	39	74	79	39	37	0
			%	4	29	39	21	4	3	15	0	7	20	28	39	48	37	0
		なし	実数	213	518	80	10	25	91	23	33	66	159	192	122	42	62	7
			%	96	70	61	71	39	96	85	100	92	80	72	61	52	62	100
	側弯	あり	実数	19	405	109	3	0	9	3	3	13	58	142	149	75	81	3
			%	9	55	83	21	0	9	11	9	18	29	53	74	93	81	43
		なし	実数	203	332	23	10	26	85	24	30	59	140	125	52	6	18	4
			%	91	45	17	71	100	89	89	91	82	71	47	26	7	18	57
計			実数	223	737	132	14	26	95	27	33	72	198	267	201	81	100	7
			%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

表11　Limb-Girdle型における現在の機能障害度別脊柱変形

所見			機能障害	種類				程度										
				Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
脊柱変形	前弯	あり	実数	25	22	4	1	3	7	3	4	6	5	10	7	4	2	1
			%	46	50	80	100	38	44	60	40	46	38	48	100	80	67	33
		なし	実数	29	22	1	0	5	9	2	6	7	8	11	0	1	1	2
			%	53	50	20	0	62	56	40	60	54	62	52	0	20	33	67
	後弯	あり	実数	3	8	2	0	0	2	0	0	1	1	4	2	1	2	0
			%	6	18	40	0	0	13	0	0	8	8	19	29	20	67	0
		なし	実数	51	36	3	1	8	14	5	10	12	12	17	5	4	1	3
			%	94	82	60	100	100	87	100	100	92	92	81	71	80	33	100
	側弯	あり	実数	11	22	2	0	1	3	0	3	2	8	9	4	2	2	2
			%	20	50	40	0	13	19	0	30	23	62	43	57	40	67	67
		なし	実数	43	22	3	1	7	13	5	7	11	5	12	3	3	1	1
			%	80	50	60	100	87	81	100	70	87	38	57	43	60	33	33
計			実数	54	44	5	1	8	16	5	10	13	13	21	7	5	3	3
			%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

表12　Duchenne型における現在の機能障害度別合併症

所見＼機能障害			種類				程度										
			Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
合併症	あり	実数	36	259	73	1	2	17	2	9	11	46	92	85	40	65	1
		%	16	36	57	7	8	18	7	27	16	23	35	43	51	68	13
	呼吸器感染症	実数	14	60	40	1	2	6	0	4	2	8	14	26	14	39	0
		%	6	8	32	7	8	6	0	12	3	4	5	13	18	40	0
	腹部	実数	7	83	19	0	1	5	0	2	6	15	27	20	17	16	0
		%	3	12	15	0	4	5	0	6	9	8	10	10	22	17	0
	骨折	実数	3	12	2	0	0	1	1	0	1	1	6	3	3	1	0
		%	1	2	2	0	0	1	4	0	1	0.5	2	2	4	1	0
	皮膚	実数	5	116	26	0	1	2	0	1	1	13	47	45	19	18	0
		%	2	16	20	0	4	2	0	3	1	7	18	23	24	19	0
	その他	実数	14	75	12	0	1	5	1	4	5	17	29	17	8	14	1
		%	6	10	9	0	4	5	4	12	7	9	11	9	10	15	13
	なし	実数	186	460	54	13	23	78	25	24	57	150	168	113	38	31	6
		%	84	64	43	93	92	82	93	73	84	77	65	57	49	32	75
計		実数	222	719	127	14	25	95	27	33	68	196	260	198	78	96	8
		%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

表13　Limb-Girdle型における現在の機能障害度別合併症

所見＼機能障害			種類				程度										
			Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
合併症	あり	実数	8	22	2	0	1	3	0	2	2	5	9	4	4	1	1
		%	15	50	40	0	13	19	0	20	15	38	43	57	80	33	33
	呼吸器	実数	3	1	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0
		%	6	5	0	0	0	0	0	10	15	0	0	0	20	0	0
	腹部	実数	2	5	0	0	1	1	0	0	0	1	2	1	1	0	1
		%	4	23	0	0	13	6	0	0	0	8	5	14	20	0	33
	骨折	実数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	実数	2	14	1	0	0	1	0	0	1	2	6	3	4	0	0
		%	4	64	20	0	0	6	0	0	8	15	29	43	80	0	0
	その他	実数	3	9	1	0	1	1	0	1	0	3	4	1	0	1	1
		%	6	20	20	0	13	6	0	10	0	23	19	14	0	33	33
	なし	実数	46	22	3	1	7	13	5	8	11	8	12	3	1	2	2
		%	85	50	60	100	88	81	100	80	85	62	57	43	20	67	67
計		実数	54	44	5	1	8	16	5	10	13	13	21	7	5	3	3
		%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

表14　Duchenne型における現在の機能障害度別心電図所見

所見			機能障害	種類 Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	程度 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
心電図所見	RV_1値(mV)	<1.0	実数	75	255	44	2	10	36	7	6	25	54	99	74	34	31	1
			%	34	35	33	14	38	38	26	18	35	27	37	28	42	31	14
		1.0～	実数	39	113	22	3	4	11	3	10	16	39	41	24	9	20	0
			%	17	15	17	21	15	12	11	31	22	20	25	9	11	20	0
		1.3～	実数	31	78	14	1	1	13	6	3	11	18	26	29	7	10	0
			%	14	11	11	7	4	14	22	9	15	9	10	11	9	10	0
		1.6～	実数	23	54	8	2	5	10	2	4	5	10	23	17	4	7	0
			%	10	7	6	14	19	11	7	12	7	5	9	6	5	7	0
		1.9～	実数	44	229	42	1	3	22	8	8	12	71	77	57	27	28	3
			%	20	31	32	7	12	23	30	24	17	36	29	21	33	28	43
		不明	実数	11	8	1	5	3	3	1	2	3	6	1	0	0	4	3
			%	5	1	1	36	12	3	4	6	4	30	0.3	0	0	4	43
	RV_1/SV_1比	<1.0	実数	86	216	40	1	10	32	12	10	24	53	92	59	21	29	2
			%	39	29	30	7	38	34	44	30	33	27	34	22	26	29	29
		1.0～	実数	52	121	21	5	3	24	7	10	16	35	42	35	10	16	1
			%	23	16	16	36	12	25	26	30	22	18	16	13	12	16	14
		1.3～	実数	27	82	13	0	2	11	4	5	8	26	22	25	10	9	0
			%	12	11	10	0	8	12	15	15	11	13	8	9	12	9	0
		1.6～	実数	15	50	10	0	3	6	0	2	5	15	15	19	5	5	0
			%	7	7	8	0	12	6	0	6	7	8	6	7	6	5	0
		1.9～	実数	30	255	43	3	5	18	3	3	16	62	92	63	34	34	1
			%	13	35	33	21	19	19	11	9	22	31	34	24	42	34	14
		不明	実数	13	13	4	5	3	4	1	3	3	7	4	0	1	7	3
			%	6	2	3	36	12	4	4	9	4	4	1	0	1	7	43
	その他の異常	あり	実数	76	394	79	5	6	37	12	8	26	85	160	113	45	61	2
			%	34	53	60	36	23	39	44	24	36	43	60	42	56	61	29
		なし	実数	145	343	52	5	19	58	15	25	46	113	107	88	36	36	3
			%	65	46	39	36	73	61	56	76	64	57	40	33	44	36	43
計			実数	223	737	132	14	26	95	27	33	72	198	267	201	81	100	7
			%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

表15　Limb-Girdle型における現在の機能障害度別心電図所見

所見			機能障害	種類 Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	?	程度 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?
心電図所見	RV_1値(mV)	<1.0	実数	35	24	4	0	6	9	3	7	8	6	13	4	3	2	2
			%	65	55	80	0	75	56	60	70	62	46	62	57	60	67	67
		1.0～	実数	3	5	1	0	1	0	1	0	1	1	3	0	1	1	0
			%	6	11	20	0	13	0	20	0	8	8	14	0	20	33	0
		1.3～	実数	5	0	0	0	0	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0
			%	9	0	0	0	0	13	0	10	15	0	0	0	0	0	0
		1.6～	実数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			%	0	2	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0
		1.9～	実数	8	14	0	1	1	4	0	1	2	5	5	3	1	0	1
			%	15	32	0	100	13	25	0	10	15	38	24	43	20	0	33
		不明	実数	3	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			%	6	0	0	0	0	6	20	10	0	0	0	0	0	0	0
	RV_1/SV_1比	<1.0	実数	38	33	2	1	7	12	2	6	10	8	17	5	2	1	3
			%	70	75	40	100	88	75	40	60	77	62	81	71	40	33	100
		1.0～	実数	7	2	0	0	1	3	1	1	0	0	1	2	0	0	0
			%	13	5	0	0	13	19	20	10	0	0	5	29	0	0	0
		1.3～	実数	3	2	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0
			%	6	5	0	0	0	0	0	20	8	8	5	0	0	0	0
		1.6～	実数	1	2	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0
			%	2	5	20	0	0	0	0	0	8	8	5	0	0	33	0
		1.9～	実数	2	4	2	0	0	0	1	0	1	3	1	0	2	0	0
			%	4	9	40	0	0	0	20	0	8	23	5	0	40	0	0
		不明	実数	3	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			%	6	0	0	0	0	6	20	10	0	0	0	0	0	0	0
	その他の異常	あり	実数	11	21	2	0	2	1	2	0	6	7	6	4	4	1	1
			%	20	48	40	0	25	6	40	0	46	54	29	57	80	33	33
		なし	実数	42	23	3	1	6	15	2	10	7	6	15	3	1	2	2
			%	78	52	60	100	75	94	40	100	54	46	71	43	20	67	67
計			実数	54	44	5	1	8	16	5	10	13	13	21	7	5	3	3
			%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

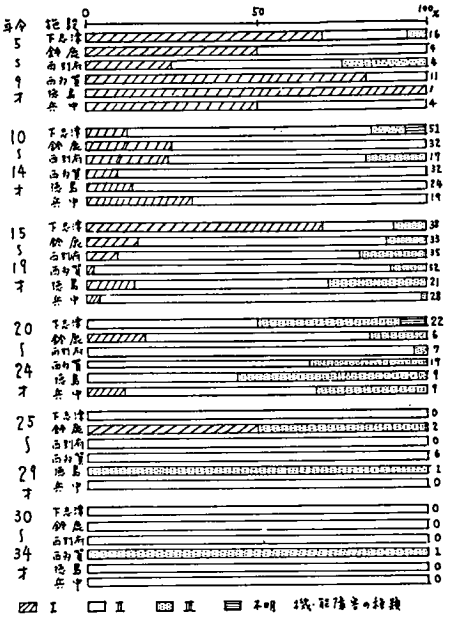


図１　生活様式別・年令別機能障害の種類（各棒グラフ右端の数値は症例数を示す）

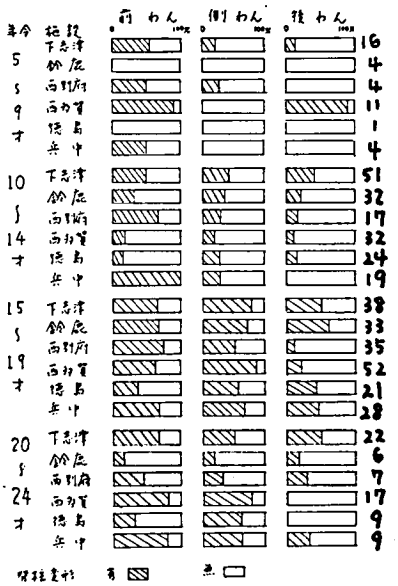


図３　Ｄ型の生活様式別・年令別背柱変形（各棒グラフ右端の数値は症例数を示す）

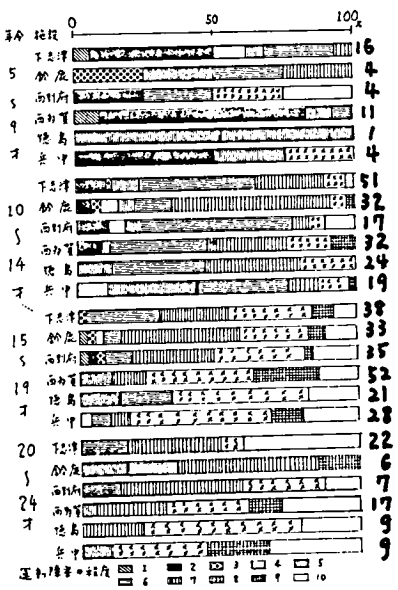


図２　Ｄ型の生活様式別・年令別運動障害の程度（各棒グラフ右端の数値は症例数を示す）

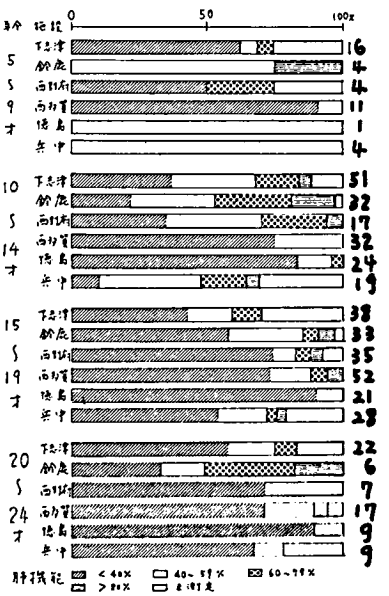


図４　Ｄ型の生活様式別・年令別肺活量（各棒グラフ右端の数値は症例数を示す）

2） ＬＧ型（表15）

RV_1の高値はⅠ度24％、Ⅱ度34％、Ⅲ度０であり、RV_1/SV_1 比の高値は、 1.0 以上をとると順に25％、24％、60％、1、 6 以上をとると順に６％、14％、60％であった。その他の異常心電図所見はⅠ度に比し、Ⅱ・Ⅲ度の方が高く出現する傾向があった。

12. 生活様式別機能障害・脊柱変形・肺活量（図１～４）

近年の生活様式の変化が機能障害進展に変化をもたらす可能性をみるため、たたみの生活が主である施設の代表に下志津・鈴鹿を、ベットと車椅子の生活が主である施設代表に西別府・西多賀を、装具歩行中心の施設代表に徳島・兵庫中央病院の各国立療養所を選び、年令別機能障害を比較した。しかし同様な生活様式をとっていると思われる各施設間のデーターも相違がみられ、特に有意な傾向はなかった。今後この点を明らかにするためには年令を細かく分け、各個人の生活様式歴を明らかにし、詳細に検討をする必要がある。

［ま と め］

以上Ｄ型 1106 例、ＬＧ型104例の機能障害を中心に検討を行った。これらの資料を基に新しい調査票を作成予定である。

プロジェクト 3.

筋ジストロフィー症の病理組織学的研究

徳島大学医学部第一病理　檜澤一夫
愛知医大中検病理　林活次
国立神経センター　向山昌邦
名大第一内科　高柳哲也
国立八雲病院　篠田実
国立療養所原病院　和田正士
国立療養所再春荘病院　小清水忠夫

筋ジストロフィー症の病理組織学的研究の領域では、組織化学、電子顕微鏡観察を加えて、新しい知見が急速に蓄積されつつある。本研究班においても、個々の班長により多方面にわたる組

織学的研究がなされているが、我々はこのなかから以下の2主題について協同研究を行い、病理組織学的研究プロジェクトの遂行を図ることとした。プロジェクトの主題は、協同研究を行いやすいこと、各班員の従来の研究テーマなどを考慮した上、チームメンバーの相談によって選定された。

〔臨床病型と骨格筋の組織像〕

進行性筋ジストロフィー症には遺伝様式、臨床像に基づいて多くの病型が分類されているが、骨格筋の組織像は各病型間に著しい相違をみないとされている。しかし詳細な観察を多数の例について行えば、なんらかの相違が見出されるかも知れない。また同一病型でも組織学的には異なる症例を含む場合があるかも知れない。この主題では以上の問題を病理形態の面から追求し、また同様の観点から、臨床像あるいは組織像が筋ジストロフィー類似している非ジストロフィー性疾患の鑑別をも目的とする。

以下、この主題に沿って行なわれた研究の成果の概略をのべる。詳細は各分担研究者が別に記載してある。

研究成果

向山・高田・東條・埜中（国立神経センター）、祖父江・若山（名大第一内科）、河野（国療鈴鹿病院）は、筋萎縮の分布がFSH型に類似する筋疾患のなかに神経原性萎縮（4才6ケ月・男）、炎症性ミオパチー（10才・女、13才・女）、およびミトコンドリア異常を示すFSH型ミオパチー（19才・男）の非ジストロフィー性疾患を見出し報告した。このことはFSH型筋萎縮の分布を示す疾患群に多様な病態の疾患が含まれていることを示している。

檜澤・森住・津田・野村・伊井（徳大第一病理）は、進行性筋ジストロフィー症の骨格筋の組織病変を萎縮肥大、核の変化、変性壊死、再生、線維化などに分けて、各々の出現頻度を病型別に比較した。この結果、筋線維径の不同には症例によって肥大筋優勢・萎縮筋優勢のごとき差違がみられ、変性については壊死性変化の多寡、核については集塊形成の頻度などに相違がみられた。これらのうち壊死はDuchenne型に、核集塊はFSH型・Becker型に頻度が高く、ある程度の病型別の相違を思わせる。今後症例を増加し、組織病変の定量的表現に工夫を加えて検討を続けたい。

飯田（国療下志津病院）・村上（東大病理）は、神経原性筋萎縮のモデルとなりうるWobbler mowseを用い、筋萎縮のメカニズム、進行についてしらべ、井上・石原（国療東埼玉病院）、埜中（神経センター）は神経原性萎縮における、Small Angulated Fiberの存在を強調し、いずれも筋萎縮にみられる神経原性因子の検出に知見を加えた。

〔心筋の変性〕

進行性筋ジストロフィー症患者の心筋にも病変がみられ、これはDuchenne型に高頻度であり、左心室後側壁に好発する心筋外層ー心外膜の線維化であることが知られている。しかしながら心筋自体の変性はほとんど知られておらず、骨格筋の変性と対比して調べた組織的研究はみられな

い。またDuchenne型以外の病型の心筋の形態変化も明らかではない。そこで本プロジェクトでは、瘢痕化に先行する心筋変性の組織像の解明、Duchenne型以外の病型における心筋病変、心筋の再生の有無、刺激伝導系の障害の検索などを主な目標とする。

研究成果

心筋の変性としては、林・杉浦・花之内・橋詰（愛知医大・中検）が顆粒状変性を見出して報告した。これは壊死とみられる重篤な変性であり、心筋にも骨格筋と同様necrobiotic な変性が起ることを示したものである。井上・吉村・今泉・半谷・石原（国療東埼玉病院）、福田（市立川崎病院病理）も瘢痕化と平行して、心筋の各種の変性を報告した。なお両報告とも心は萎縮・肥大など異なった肉眼形態を示すことを述べており、心筋変性の起った時期・胸廓変形・血行動態・臨床病型などと関係して興味がある。

檜澤・野村（徳大病理）はDuchenne 型患者の心刺激伝導系について検索し、房室結節、His 束の脂肪浸潤、Purkinje 線維の変性・消失・線維化を見出した。洞房結節には病変はみられなかった。刺激伝導線維では一般心筋に形態が最も近いPurkinje 線維のみに、一般心筋と同様のnecrobiosis がみられた。

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－ DMP 症呼吸不全の研究と問題点

東北大学脳疾患研究施設脳神経内科
板原克哉
国療川棚　松尾宗祐
国療岩木
武部幸侃　福士明
国療西多賀　山田満
国療箱根　村上慶朗
国療松江　中島敏夫
国療西別府　三吉野産治
国療赤坂　小林卓郎

国療赤江　　北野正二郎
国療再春　　岡元　宏
国療南九州　　中島洋明

DMP 症の肺機能は慢性に進行する呼吸筋の萎縮・変性に由来する肺機能障害であり、慢性呼吸不全の経過のなかで呼吸器感染症などによる急性増悪を繰返し死の転帰をとる。

この呼吸不全に至る過程を臨床的に検討し、呼吸不全予防対策の規準認定を目的として共同研究を行い 232 例の症例について臨床像を検討し、又54年度の症例の集計状況について報告する。

1) D型は若年男性に、L-G型は高年男性に多い。

2) 20° 以上胸推側弯例はD型に多く、D型を障害度別にみると障害度の進行とともに、その程度と症例数が増加した。

3) 筋肉代謝に関与する酵素系（LDH, CPK, GOT, GPT）はL-G型で略70％が正常例であり、D型では60％が異常高値例で、D型を障害度別にみると障害度の進行とともにその活性値が低下した。

4) 換気機能は％VCが39％以下の著しい換気障害例はD型に多く、D型を障害度別にみると障害度の進行とともに換気障害例がその程度と症例数が増加した。FEV1.0％は各病型とも95％以上が正常値内にあり拘束性換気障害であることを示した。

DMP 症の肺機能障害については多くの報告がみられるが、要約すると残気量比（％RV）の増大が％VCの減少に大きく影響し、これを肺胸廓系の弛緩圧量曲線からみると肺の elastic recoil（PL）に対するchest wall の tension（Pw）減少のためにPw 曲線がO線へ偏位した位置となり、したがって両者の合成したPrs 曲線もPL曲線に接近し、FRC level が上昇、％VCが低下すると説明した。又VCの減少に比例して肺と胸廓の compliance の低下を指摘した報告もあり、body plethysmographyによる実測が必要である。又 small airwayの平滑筋の変化、慢性に経過する肺胞低換気の過程で繰返される呼吸器感染症などによる急性増悪は末梢気道への変化が及ぶものと考えられるが、肺生理学的変化と病理学的な変化との関連についての検討が必要かと思われます。

5) 血液ガスは PaO_2 が79㎜Hg以下の症例は各病型とも約40％にみられ、D型を障害度別にみると障害度Ⅷ度群で70.9％に PaO_2 79㎜Hg以下の症例がみられた。$PaCO_2$ 並びにPHをD型の障害度別にみると呼吸不全に至る過程で％VCの低下とともに過呼吸（$PaCO_2$ の低下）による分時換気量Vz の維持を計り、各代償によるPHの正常値内への維持がみられるが、障害度がⅦ度以上に及ぶ呼吸筋の萎縮変性は肺胞低換気を示し、$PaCO_2$ の低下する acidosis 化の傾向がみられる。

6) 心筋の萎縮変性による心機能の低下は肺機能へ無縁のものではなく、心拍出量の低下は PaO_2

病型別年令・性分布

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 (14.0)	57 (34.8)	59 (36.0)	25 (15.2)				164 (100.0)
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)	3 (10.0)	3 (10.0)	7 (23.3)	8 (26.7)	5 (16.7)	3 (10.0)	30 (100.0)
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 (10.5)	4 (10.5)	5 (13.2)	8 (21.1)	8 (21.1)	8 (21.1)	1 (2.6)	38 (100.0)
Totat	male	25	61	61	36	13	8	2	206 (88.8)
	female	3	3	6	4	3	5	2	26 (11.2)
	Total	28 (12.1)	64 (27.6)	67 (28.9)	40 (17.2)	16 (6.9)	13 (5.6)	4 (1.7)	232 (100.0)

病型別脊椎（胸椎）側弯

（Cobb'法）

Scoliosis(度)		～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～	Total
Disability Stage of D-type	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)

病型別血液酵素所見

		LDH				CPK				
		～500	501～1000	1001～	Total	～100	101～500	501～1000	1001～	Total
Disability Stage of D-type	Ⅰ－Ⅳ	1 (4.8)	5 (23.8)	15 (71.4)	21 (100.0)	1 (4.6)		5 (22.7)	16 (72.7)	22 (100.0)
	Ⅴ	5 (19.2)	15 (57.7)	6 (23.1)	26 (100.0)	1 (3.7)	8 (29.6)	9 (33.3)	9 (33.3)	27 (100.0)
	Ⅵ	9 (28.1)	22 (68.8)	1 (3.1)	32 (100.0)		16 (48.5)	15 (45.5)	2 (6.1)	33 (100.0)
	Ⅶ	34 (61.8)	21 (38.2)		55 (100.0)	7 (12.7)	33 (60.0)	13 (23.6)	2 (3.6)	55 (100.0)
	Ⅷ	19 (73.1)	7 (26.9)		26 (100.0)	2 (8.0)	21 (84.0)	2 (8.0)		25 (100.0)
Duchenne type		68 (42.5)	70 (43.8)	22 (13.8)	160 (100.0)	11 (6.8)	78 (48.2)	44 (27.2)	29 (17.9)	162 (100.0)
Limb-Girdle type		21 (72.4)	8 (27.6)		29 (100.0)	7 (24.1)	16 (55.2)	1 (3.5)	5 (17.2)	29 (100.0)
Other type		35 (92.1)	3 (7.9)		38 (100.0)	26 (68.4)	10 (26.3)	2 (5.3)		38 (100.0)
Total		124 (54.6)	81 (35.7)	22 (9.7)	227 (100.0)	44 (19.2)	104 (45.4)	47 (20.5)	34 (14.9)	229 (100.0)

病型別血液酵素所見

		GOT				GPT		
		～41	42～99	100～	Total	～36	37～99	100～
Disability Stage of D-type	I－IV	1 (4.6)	9 (40.9)	12 (54.6)	22 (100.0)	1 (4.6)	6 (27.3)	15 (68.2)
	V	4 (15.4)	17 (65.4)	5 (19.2)	26 (100.0)	3 (11.5)	15 (57.5)	8 (30.8)
	VI	17 (51.5)	15 (45.5)	1 (3.0)	33 (100.0)	11 (33.3)	22 (66.7)	
	VII	33 (60.0)	22 (40.0)		55 (100.0)	33 (60.0)	22 (40.0)	
	VIII	23 (88.5)	3 (11.5)		26 (100.0)	21 (80.8)	5 (19.2)	
Duchenne type		78 (48.2)	66 (40.7)	18 (11.1)	162 (100.0)	69 (42.6)	70 (43.2)	23 (14.2)
Limb-Girdle type		22 (75.9)	6 (20.7)	1 (3.5)	29 (100.0)	19 (65.5)	10 (34.5)	
Other type		33 (86.8)	5 (13.2)		38 (100.0)	34 (89.5)	3 (7.9)	1 (2.6)
Total		133 (58.1)	77 (33.6)	19 (8.3)	229 (100.0)	122 (53.3)	83 (36.2)	24 (10.5)

病型別換気機能

		%VC						FEV 1.0 %		
		～19	20～39	40～59	60～79	80～	Total	～55	56～69	70～
Disability Stage of D-type	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 (55.9)	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)	43 (26.7)	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)	63 (27.8)	50 (22.0)	37 (16.3)	227	3 (1.3)	8 (3.5)	216 (95.2)

病型別血液ガス

		pH			$PaCO_2$ (mmHg)			PaO_2 (mmHg)				
		～7.34	～7.45	7.46～	～34	35～45	46～	～69	70～79	80～85	86～	Total
Disability Stage of D-type	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 (47.1)	8 (47.1)	1 (5.9)		5 (33.3)	5 (33.3)	7 (46.7)	17
	VI		28 (96.6)	1 (3.4)	12 (41.4)	17 (58.6)			7 (24.1)	9 (31.0)	13 (44.8)	29
	VII	3 (7.3)	35 (85.4)	3 (7.3)	16 (39.0)	21 (51.2)	4 (9.8)	5 (12.2)	11 (26.8)	19 (46.3)	6 (14.6)	41
	VIII	4 (16.7)	20 (83.3)		10 (41.7)	11 (45.8)	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)	64 (50.8)	8 (6.3)	6 (4.8)	42 (33.3)	41 (32.5)	37 (29.4)	126
Limb-Girdle type			23 (100.0)		6 (26.1)	15 (65.2)	2 (8.7)	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)	76 (43.4)	88 (50.3)	11 (6.3)	10 (5.7)	58 (33.1)	59 (33.7)	48 (27.4)	175

病　型　別　EKG

		肺性P Ⅱ (mV)								Rv$_1$ (mV)		
		～1.9	2.0～2.4	2.5～2.9	3.0～	R/SI≧1	R/Sv$_1$≧1	R/Sv$_5$<1	右室負荷	1.0～1.4	1.5～1.9	2.0～
Disability Stage of D-type	Ⅰ－Ⅳ (18)	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 (20)	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 (29)	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 (46)	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 (4.3)
	Ⅷ (24)	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 (56.5)	20 (10.5)	18 (9.4)	42 (22.0)	19 (9.9)	6 (3.1)

Duchenne type

	54年度	継続例	新規例	53年度	死亡	病名変更	転院
Ⅰ－Ⅳ	20	15	5	22			
Ⅴ	28	26	2	27			
Ⅵ	35	31	4	34		−2	1
Ⅶ	48	39	9	55	4		2
Ⅷ	39	39	0	26	4		1
	170	150	20	164	8	2	4

Limb-Girdle type

	54年度	継続例	新規例	53年度	死亡	病名変更	転院
Ⅰ－Ⅳ	8	7	1	9			1
Ⅴ	4	3	1	3			
Ⅵ	20	15	5	14		+2	
Ⅶ	5	4	1	3	1		
Ⅷ	1	1		1			
30	38	30	8	30	1	2	1

Duchenne type

53年	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	Dead	
Ⅰ-Ⅳ(22)	5	2				7 (31.8)
Ⅴ (27)		10	2			12 (44.4)
Ⅵ (34)			9	3		12 (35.3)
Ⅶ (55)				12	4 (7.3)	16 (29.1)
Ⅷ (26)					4 (15.4)	4 (15.4)
164	5	12	11	15	8 (4.9)	51 (31.1)

Limb-Girdle type

53年	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	Dead	
Ⅰ-Ⅳ(9)	1					1 (11.1)
Ⅴ (3)		1				1 (33.3)
Ⅵ (14)			2			2 (14.3)
Ⅶ (3)					1	1 (33.3)
Ⅷ (1)						
30	1	1	2		1 (3.3)	5 (16.7)

が上昇しても組織ではO_2欠乏を生ずることになり、呼吸不全の治療に心機能の変化は欠かせないものである。今回指標とした肺性P、右室負荷、Tall RV_1 などについては各病型間、D型の障害度間に差がみられず、UCG，Vector心電図などによる総合判定が必要かと思われるがECGの経年的観察により心肺機能不全の徴候を示唆する指標を見出したく期待している。

7) 54年度よりD型とL-G型の2病型に今後の研究方向を決め、54年度の集計状況をみたもので、D型についてみると53年度164例中死亡例8例、転院4例、データー処理上のミスでL-G型へ2例、計14例が脱落し150例が2年目に継続され、又54年度より20例の新規例があり、170症例について検討していくことになった。L-G型は53年度30例で死亡1例、転院1例の脱落、D型より病名変更で2例増加し30例が継続例となり、新規8例を加え38例について検討することになった。

D型164例について1年間の変動をみたもので、各障害度群とも30〜40％にⅠ－Ⅱ度の障害度の増悪があり、死亡例は障害度Ⅶ度、Ⅷ度群より各4例の8例みられ、障害度Ⅶ度付近に慢性呼吸不全として対処すべき境界を示唆している。

L－G型についてみると各障害度群とも10〜30％に障害度の増悪がみられ、Ⅶ度群に1例の死亡例がみられたが、症例数が少なく今後L-G型の症例数の増加が望まれる。

プロジェクト 5—1

筋ジストロフィー症の新しい症候

国立療養所西別府病院　三吉野　産　治
鹿児島大学医学部　井　形　昭　弘

このプロジェクトの発表課題は11題で表1示す。39　筋ジストロフィー症悪性肢帯型の青年期における臨床像の特徴として今井らは、1966、三好らによって提唱されている悪性肢帯型について、仮性肥大型DMDとの異同を特に青年期における本症の臨床像を検討した結果を述べた。症例4家系4症例で、発症年令・処女歩行、筋萎縮の初発部位などの点においてはDMDと臨床像の上からは類似するところが多く識別は困難であるが、全例に筋萎縮は腰帯、四肢近位、軀幹な

らびに頸部に強く、さらに著明な脊柱前弯・側弯と頭部後屈がみられた。特に伸筋力と屈筋力の比がDMDよりも高い。すなわち、3例でそれぞれ1.08，1.96，3.41 DMDでは0.17〜0.65で明らかにその比は前者に高かったと言う。しかし、心電図やCPKには差がなかったとしており、症例数が少なく、同じ様な症例の疫学的な調査と、同じ様な検索をしてみる必要性が指摘された。

40 Duchenne PMDの顔面筋罹患について平山らは、DMD82例の従来あまり注目されてなかった顔面筋罹患について、1）咬筋の仮性肥大の有無 2）閉眼時の睫毛のかくれ具合 3）咬合不全の有無 4）開口の有無 5）鼻唇溝の様相などを観察し、また問診によって、1）睡眠中の閉眼状態 2）口笛を吹けるか 3）鼻をかめるか 5）風船を膨らませるかなどを調査し、かなり早期から認める例、経過中、長期観察例にはほぼ全例に異常を認めている。今回は主として咬筋の仮性肥大について報告した。

次に続いて3題の発表は、平衡機能に関連するもので雨森らは、Automatic tilting systemを用い、微速度で連続的に傾斜・復元・対側傾斜をくり返えす平板と、傾斜角度のレコーダーから装置を考案応用し、筋ジ症児での成績を起立保持可能な症例について検索している。同年令対照児の抗重力骨格筋群の制御能力よりも、筋ジ症児はむしろ老人にみられるパターンに類似して、平衡機能障害、ことに固有受容系に問題がありそうな成績であったとしており、次の42、桑原らは、起立時における重心の動揺の軌跡を記録する事により、DMDの罹患筋の自然経過中の微妙な変化を検索した。方法は起立可能な患児ならびに同年令の対照児について安楽起立時30秒間、両足をつけたまま重心を前後左右各方向10秒間ずつ最大偏位させた結果をX－Yレコーダーおよびデータレコーダーで記録したところ患児の重心は健康児に比べ前方に偏位する傾向を示し、その変動範囲が広い。体の各方向への変動域は患児では足間距離が長いのにかかわらずその範囲がせまく、特に前後方向でその傾向が強かったと言う。43 真野らも同様に、傾斜反能・歩行能・立位能について検索し、まず歩行については、靴底の前部と後部に圧センサーを取り付け、歩行時の床反力を記録し靴底後部センサーへの荷重はほとんどなく、立脚期の始めと終りにおいても前足部にのみ荷重しており、また一歩毎の不規則性も著明であった。閉眼時の重心動揺軌跡の面積および累積移行距離は経時的に増加する。また前方への傾斜負荷に対して重心動揺の前後径はかえって減少している。これら姿勢保持能のLimiting Factorは、動作力学的炎足と解剖学的炎足拘縮との間で差異がみられたとし、以上3題は後述の如く、ADLの評価の新しい一つの方法論として注目してよいものであろう。44，45，46の演題はDMDの消化管に関係する報告で、まず44 石原らは死因の大部分は心肺機能不全によるものであるが、他に死因と関連する合併症を知る事は重要であるとし、急性胃拡張によって死期を早めたと思われる1症例について報告した。急性胃拡張により3日間で死亡、解剖による検索の結果、腹腔の大部分を占める胃拡張があり、十二指腸の3rd positionまで及んで居た。組織学的に、胃筋層、Auer bach 神経叢には異常がなく、さらに最重症患児12名中2名にX線学的に無症状性の胃拡張の存在があったという。死亡例の急性胃拡張の原因を上腸間膜動脈性十二指腸圧迫症候群の1例と考えている。45 竹川

らは同じく、X線透視を行ない器質病変の有無・蠕動運動・造影剤の通過状態、腸管内ガス分布状態等につき検索した。また糞便中の食物の消化状態についても検索し、特記する様な異常を認めていない。46　中島らは、末期患者のるい痩の原因として、筋萎縮や喫食率の低下が指摘されているが、消化吸収能の障害、特に膵機能障害の有無について検討した。膵液中のα－キモトリプシンの分泌能を間接的にみる方法（PFDテスト）を用いている。PFDはα－キモトリプシンにより、選択的に分解され、PABAとなり始めて腸管より吸収され、尿中へ排泄される事を利用しDMD 21例、L－G型、K－W、13例、正常22例に実施しDMD 66.5±9.1％ L-G 70.8±9.5 KW 66.7±9.5、正常 79.0±6.3で筋萎縮症では有意の低下を、50 g 負荷による膵のインスリ分泌能ではDMDの血糖曲線は、境界型が28.6％にみられ、Insulinogeric Indexは、肥満群3.40±1.61、中等度群2.05±1.78、るい痩 2.00±1.27で後2者で有意に低下し、DMDを中心とする筋萎縮症で膵外分泌機能の障害が疑われるとし、更に検討を重ねたいと言う。

47　石原らは、DMDの原因として微小循環説の妥当性を検討するため、H_2クリアランス法による筋血流量測定法を開発し、今回は従来の研究結果に加えてDMD 24例で、安静臥床時の筋血流量MBFを測定し、9.9ML／100 g／muscle／minであった。これに過呼吸負荷を5例に実施し、その反応性をみた所、平均150％の増加をみ、この2.5倍もの増加について考察し過呼吸に対するMBFの反応性は正常人と略々同じに維持されていることを明らかにした。48　杉本らはDMDのBリンパ球に関する研究と題して、リンパ球浮遊液と抗ヒト免疫グロブリン螢光抗体を組合せ表面免疫グロブリン陽性細胞のうちでCappingを起している細胞のパーセントをみた。前回の報告で、DMDのリンパ球サブポプレーションをみた中で、表面免疫グロブリン陽性細胞は絶体数およびパーセントとともにコントロールと差がなかったが、Cappingを起しているものの％は正常成人10人のそれぞれ44～88％、DMDで7～20％で有意に低値を示したと言う。キャリャーについても検索したが、キャリャーの決定には今一歩不十分であると言う。49　森らは、DMD、正常人、保因者の血小板粘着能について検索、方法はSaltzman安永変法で正常人女性5例、保因者14名、DMD 13名でそれぞれ粘着能35.74±5.96％、45.36±7.01％、53.42±4.84％で正常人と保因者の間では有意差はなかったが、正常人とDMDの間では統計学的に有意差を認め、DMDの膜異常説と関連して血小板膜の構造と機能に異常があったと言う。

以上は例の新しい症候に関するプロジェクトについて総括すると、従来も報告されているが不十分であったり、或は症例数が不十分であるなどの面があった。症候学的研究は今後更に十分な観察例数の増加と、慢性に経過する疾患の病期、年令などの背景をしっかりふまえていく必要があろうと思われ発表に値するものであった。また従来障害の進展過程の分析として報告研究されて来たものの中で、1～2報告があったが、殆ど注目されていなかったものとして、体重心動揺を中心とする一連の動作力学的・平衡力学的な研究が、従来のADLからもれる部分を補ない、かつ症状進展の一時期、すなわち起立歩行可能群に限られる検索法ではあるが、微妙に進展する筋力低下、その他の進展状況の評価に役立つものと考えられ、従来、各種の治療やリハビリの効

果を評価するひとつのめやすになり得る可能性が十分にあり、今後この方面に重点をおいて、統一された新しい観点からみた評価法の研究へ方向づけをする必要が痛感される。また、新しい症候として、長期の慢性に進行する本疾患の死因となり得るような重大な合併症で、しかも潜在性に進行してくる病態像の把握は、その早期の発見、予防対策への関連性の上でも、それが延命の対策につながり得ると言うことでもDMDの臨床病態像を研究する第3班の主たる柱と考えられる。

プロジェクト 5—2

筋ジストロフィーの新しい治療

鹿児島大学医学部第三内科
井形昭弘　三吉野産治
共同（協力）研究者名
徳臣晴比古　板原克哉
福山幸夫　真野行生
松永宗雄　森山武雄
湊　治郎　飯田政雄
村上慶郎　松本　勇
吉田富久　西谷　裕
井上　満　藤井舜輔
林　栄治　宮内光男
川平　稔

〔研究目的〕

云う迄もなく筋ジストロフィー症研究の終局の目的は、本症の治療にあり多くの患者は一日千秋の想いで治療法の完成をまっているのが現状である。病態が究明されればそれに基く治療の理論的開発が可能であるが、病態が明らかにならねば必ずしも治療法が開発されないものでなく、単に偶然の経験から逆に病態解明へと発展した疾患も決して稀でない。そこでわれわれは臨床家として一日も早い治療法確立のために“従来注目されていなかった新しい治療法”なるテーマを

かかげ日夜患者に接している主治医の方々の臨床面からの創意を期待し、そこから将来の方向を探りたいと考えた。本プロジェクトの対象はあくまでDuchenne型PMDを中心とし、negetive data であってもまた単なる想いつきや予想外のアイデアもそれなりに意味があれば引続き検討を行なうと云う条件をつけアイデアを募集し、経験上の創意を尊重する事に意味をもたせた。ちなみに本班とは別に厚生省の新薬治療開発研究班としてすでにロイペプチン及びE 64 の本格的検討が始められており、このプロジェクトでも当然とりあげてしかるべきものであるが、なお臨床知見をみる段階には至っていない現状であり、臨床治験移行段階では当チームがその任を担うべき事を期待している。

［本年度の成果］

このプロジェクトの許に報告されたものは経口ないし注射の薬物として、膵エキス・プロテアーゼインヒビター・ベノプラント・EG626・アロプリノールなどであったが、残念ながら確実に有効と決定しうるトピックはなかった。膵エキスは高岡教授創製にかかるもので過去に多くの報告があるにかかわらず、之を確認する追試の少ない事、その有効性の評価法や有効性の理論的根拠などに必ずしも全員の賛意が得られておらないことなどから、その評価は未決定である。今回は中沢班員は4年以上連続投与による治験で強エキス投与群と弱エキス投与群19名両群共酵素値低下を認め、また両群間に若干の差を認めたと報告した。井形班員はロイペプチンなどと同じ発想から種々のプロテアーゼインヒビターを試み、抗カリクレイン・抗プラズミン作用をもつ、Cetraxte hydrochloride や trans-AMCHA 及びトリプシン・カリクレイン・プラスミン・トロンビンなどのインヒビターFOY305 をも用い、ADL 及び血清CPK の変動をみたが、結果はいずれも血中酵素の変動もみられず少なくとも有効とは云えなかった。ただフィブリノーゲン等の凝固因子の面からはその影響があり、凝固因子も本症のプロテアーゼ異常と密接に関与している事を考えれば今後投与法その他の工夫を加え継続して検討する価値があると考えられた。

いずれにしても PMD の如き慢性経過を示す疾患で、臨床効果を見るのには何を index にすればよいのかというむずかしい課題をかかえており、自然経過の巾を数理的に規定し、それからはずれた時に有効と判定するのも一方法であり、5月に治療評価法につきworkshop を行なう事となった。

EG626は故島本教授の創製による製剤で、近年は動脈硬化のみならず小脳失調症にもc-AMPを増加させ有効であるとされているが、高沢班員からPMOにて多少の体重増加と ADL の軽度改善を認めたと報告があった。

Co-Q については欠席で発表がなかった。

アロプリノールは痛風の薬であるが、骨格筋肉のクレアチン燐酸や ATP を増加させることから、トムソンが PMD に用いて、その有効性を報告して注目をあびたもので、加藤・中沢・三吉野・林各班員からその効果が報告され、いずれも有効性は認めたがたいと云うものであった。ちなみに今回は報告されなかったが現在多少とも話題となっている薬剤は$Me\text{-}B_{12}$ 、成長因子など

があり、またロイペプチンやＥ64 はその中で最も有望視されている。このほか明るい話題として神経筋疏通法によるそしゃく機能がかなり改善するとの報告が和田班員からあった。また向山班員はベノプラントを経口投与し四肢末梢循環障害の改善を求めたが、結果は断定出来なかった。

〔薬剤評価についての検討〕

従来の報告及び今回の報告にみる如く、慢性疾患における薬剤の評価は必ずしも容易でなく通常の薬剤の評価法はそのまま適用出来ない。また仮にＣＰＫなどの客観的指標をとってもそれ自体が経過と共に変動し、かつ長期には次第に減少していくのであってみれば、それのみをもって薬剤を評価することも出来ない。この点会場で提案された如く病期によるＡＤＬや種々のindex の巾を長期経過の上で規定し、之からはずれる場合を薬効として評価するも一つの方法であろう。いずれにしてもこのような効果判定法については十二分の評価にたえるものがなくてはならず、専門家をまじえてワークショップが５月に予定されている。

〔ま　と　め〕

残念ながら今年度の努力によってもＰＭＤ治療について新しい発展はなかった。しかし今後は薬剤評価法のスタンダード化と平行して、本年度の形式をそのまま続けその中から中核になる薬物治療を発見する努力を続けて、近い将来に期待に応えうる成果を樹立したい。

ワーキング　テーマ

筋ジストロフィー症剖検例の検討および剖検例の登録

徳島大学医学部第一病理　檜澤一夫
愛知医大病院中央検査部　林　活次
国立療養所西多賀病院　湊　治郎

〔剖検例の検討〕

各施設からは以下のような報告がなされた。

藤井・松本・阿部・立石（国立赤坂療養所）は、先天性筋ジストロフィー症の剖検報告を行い、大脳の神経細胞構築の乱れ、脳回異常を見出した。

和田・升田・佐々木・平木・生冨・小出（国療原病院）・山村（広大第三内科）は、２例の先天性筋ジストロフィー症患者の心筋に、Duchenne 型筋ジストロフィー症と同様な線維化を見出

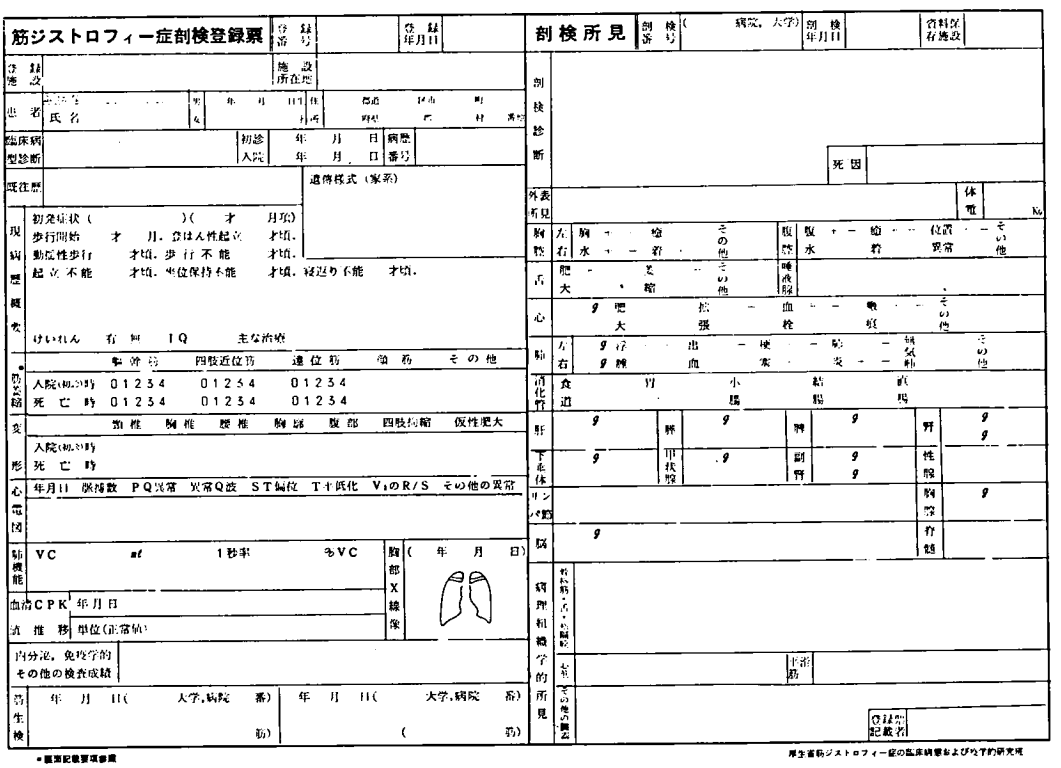
した。

藤井・細川・石本・大田（国療赤坂）は、Duchenne 型筋ジストロフィー症において、通常侵襲が軽度な外眼筋・外肛門括約筋・項筋の筋線維横径を計測し、外眼筋には線維径の不同がほとんどないこと、後２者には軽度の大小不同、肥大線維の出現を認めた。

このほか、プロジェクトⅢの心筋変性に関する研究成果も剖検例によるものである。

［剖検症例の登録］

本邦の筋ジストロフィー症の剖検は、当研究班班員の所属する国立療養所を中心に行われている。これを当研究班において登録するため、ここに示したような登録票（付表）を作製した。これによって本年度から登録が始められ、研究に用いられることになった。


筋ジストロフィー症剖検登録票

剖検所見

厚生省筋ジストロフィー症の臨床病態および生物的研究班

各分担研究報告

疫　学　的　研　究

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の統計遺伝学・疫学手法の研究

放射線医学総合研究所遺伝研究部　安　田　徳　一
新潟大　近藤　喜代太郎

〔目　　的〕

プロジェクトI　筋ジストロフィー症の疫学的研究における統計遺伝学、疫学的手法の開発研究を、国療筋ジス施設のデュシャンヌ型（以下DMDと略す）症例をもちいて行った。Mortonの方法[2]によりDMDの突然変異率、発生率、有病率、日本における全症例数の推定を試みた。

〔方　　法〕

突然変異率　男子の精子形成はおよそ12才頃に始まるが、女子の卵子形成では出生前にすでに減数分裂がほぼ終了している。このことから

(1) 突然変異が親の年令に依存するだけなら、突然変異率に性差はない。

(2) 突然変異が細胞分裂時に生じるなら、男の突然変異率が高い。

(3) 突然変異が細胞分裂後に生じるなら、女の突然変異率が高い。

DMDは伴性劣性致死の遺伝様式を示すので、上記の可能性を検討するに非常に重要である。卵子、精子形成で発生する突然変異率をu、vとする。また孤発例（SPORADIC CASES）率をxとすると、伴性疾患の発生頻度は、突然変異による新生と死亡による消失とが釣合って、

$$(2u + v)x = mu \qquad (1)$$

ここでDMDのように次世代えの遺伝子の寄与がない疾患ではm＝1である。小集団にみられるDMD遺伝子頻度の機会的浮動、患児が出生したことでさらに出産を試みる。あるいは出産をやめる産児制限、保因者が妊娠した際、男子の人工流産などは、この平衡状態をみだすものと考えられるが、今日まだその影響は小さいといえよう。u＝v ならば、x＝1/3である。

発生率（I）は

$$I = \frac{u}{x} \qquad (2)$$

であり、卵子における突然変異率は

$$u = xI \qquad (3)$$

から得られる。

確認の確率（π）　国療施設の症例を発端者として家系調査が行なわれるため、人類遺伝学でいう不完全確認法である。その際、発端者と発端者を通じて存在がわかったDMDとは区別して記録する。発端者の定義は一応国療にカルテのあるものとする。実際には、兄がDMDなので、心配して弟を病院で診断してもらったところDMDであったという症例も聞くが、通常の疫学調査

では不明なことが多い。このような例は、兄、弟それぞれ発端者として記録する。この結果、確認の確率を高目に推定することになるが、一家系、一発端者とする単独確認（$\pi = 0$）よりはよい。すなわちDMDの有病率を(P)とすると

$$P = \frac{1}{N}\left[\frac{A}{\pi} \pm \frac{As}{\pi^2}\right] \qquad (4)$$

ここにAは発端者総数、sはπの標準誤差、Nは集団の大きさである。この方法から単独確認（$\pi = 0$）では有病率が計算できない。なお発生率(I)は有病率と発生率の比をまず求めてから計算する[2)]。

分離比(p)　伴性劣性致死であるため、正常の両親からうまれる男子の $p = 1/2$ が DMDであると期待される。出生前の流死産、診断時未発症、誤診断などの補正は浸透度という用語で表現される。分離比解析に必要なパラメータπ，p，xの期待値に対する検定および推定値の計算はMortonの分離比解析法[2)]によった。その際計算量が多くなるため、電子計算機を利用した。

〔資　　料〕

下志津病院、東大附属病院からの234名の発端者が206家系から（資料1）と、近藤による5国療施設からの433発端者（内女子16名）（資料2）とである。資料2のうち137男子発端者は資料1と重複したため、これを資料1の補助資料とし、残り280男子、16女子発端者をあらためて資料2とした。これは、資料2が単独確認法で収集されていたからとった処置である。DMDの診断はカルテの記載により、また人口動態に関する情報はアンケート調査、戸籍調査で確認した。

〔結　　果〕

確認の確率(π)　資料1による確認の確率は$\pi = 0.686 \pm 0.059$と推定された（表1）。各家系でDMD兄弟での発端者数（RA表）がπの推定に重要である。各発端者が独立でないことを考えるとおよそ6割のDMD児のカルテが記録されていると推定される。資料2は単独確認（$\pi = 0$）の形式で報告されている。すなわち一家系一発端者である。しかしながら、資料1も資料2も同じ国療施設の症例であるので、分離比検定の項でも述べるが、両資料とも同じ確認確率$\pi = 0.686$とする。

分離比(p)　各兄弟におけるDMDの割合は½で期待されるが浸透度の補正をして $p = 0.46$ が得られた。

仮説の検定　確認の確率$\pi = 0.686$、分離比 $p = 0.46$、孤発例率 $x = 1/3$ という仮設を各家系における兄弟で正常者とDMD児数の分布（SR表）で検定した。資料1（表2）からは $x = 0.201 \pm 0.070$ が得られた。これは期待値 1/3 と5％で有意でない（$x^2 = (0.333 - 0.201)^2 / (0.070)^2 = 3.56$、自由度1）。資料2からは $p = 0.46$，$\pi = 0.686$ と仮定して $x = 0.359 \pm 0.061$ が得られ1/3と有意な差はない。しかし、単独確認として（$p = 0.46$，$\pi = 0$）計算すると $x = 0.530 \pm 0.054$ となりこれは1/3と有意になり、突然変異率に性差があることになる。発端者の確

認方法が決論に重大な影響をもたらすことがわかる。p = 0.46 、π = 0.686 とした場合の両資料からの x の推定値に差はないから、両者をまとめて x = 0.291 ± 0.046 を得る。これは 1/3と有意差はないから、突然変異率に性差ないと決論される。

女子DMD　16名の女子DMD発端者のいる17家系について常染色体劣性遺伝の仮設を検討した（表 4 ）。両親正常であるから分離比 p = 1/4 、π = 0.686 、x = 0 。孤発例率 x が 0 というのは±の17家系のDMDがすべて常染色体劣性ということで、もし伴性劣性があれば孤発例率が 0 から有意に高くなると考えられる。p = 1/4 、π = 0.686 という仮定から x = 0.081 ±0.214 と推定され、これは 0 と有意な差はない。例数がすくないので、さらに資料の蓄積をまって結論を下したい。なお、女子 3 名はLG型かDMDかという診断があったので Morton & Chung (1959) の LG の 41.3 % は孤発型であるという仮設も検定したが、これも資料に適合した。資料の蓄積が望まれる。

Table 1 *Distribution of probands among affected sibs (data set 1: Chiba and Tokyo)*

No of affected sibs	*No of probands*	*No observed*	*No expected*	χ^2
1	1	157	157·00	—
2	1	22	21·50	0·012
2	2	23	23·50	0·011
3	1	1	0·84	0·032
3	2	1	1·83	0·376
3	3	2	1·33	0·333
Total		206	206·00	0·764

$\hat{\pi}$ = 0·686 ± 0·059

Table 2 *Distribution of DMD boys among sibships (data set 1)*

Sibship size	*No of affected*	*No observed*	*No expected* (1)	χ^2	*No expected* (2)	χ^2
1	1	74	—		—	
2	1	53	62·00	1·31	57·92	0·42
2	2	27	18·00	4·49	22·08	1·10
3	1	21	22·76	0·14	19·63	0·10
3	2	12	9·38	0·73	11·78	0·00
3	3	2	2·86	0·26	3·59	0·71
4	1	7	8·23	0·19	6·59	0·03
4	2	5	3·31	0·87	4·25	0·13
4	3	2	2·02	0·00	2·59	0·14
4	4	0	0·44	0·44	0·56	0·56
5	2	1	0·18	3·64	0·24	2·40
5	others	0	0·82	0·82	0·76	0·76
6	1	2	1·12	0·69	0·82	1·69
6	others	0	0·88	0·88	1·18	1·18
Total		206		14·44		9·20

(1) Hypothesis: p = 0·46, x = 1/3 π = 0·686.
(2) Hypothesis: p = 0·46, $\hat{x}$ = 0·201, π = 0·686.

	p	*x*	π	*p*	*x*	π
U	21·015	−27·227	−7·879	−3·283	0·000	−0·009
χ^2=U²/K	1·50	4·09*	3·37	0·03	0·00	0·00
K	295·06	181·34	18·42	422·26	204·09	20·34

*Significant at 5% level (df = 1).
U: the first derivative of the log-likelihood of observation.
K: reciprocal of variance. For details, see Morton.[6]

有病率 (P) と発生率 (I)　発端者の定義が比較的よく行なわれた千葉県に現住所を有するDMD児について計算した。発端者総数 A = 46 、π = 0.686±0.059 、N = 1,343,167 （昭和40年の千葉県における男人口 ）を公式(4)に代入すると P = (49.9 ± 3.4) x 10^{-6} 、また P/I = 0.230 だから、I = (217±15) x $^{-6}$が得られる 。確認の確率が過大評価されていることを考慮すると、この推定値は最小値を与えていると思われる。また、この数値が日本全体に適用できるとすると、昭和40年の日本における男子人口は 48,692,138 x (49.9±3.4) x 10^{-6} = 2430 ±17 となる。また突然変異率は公式(3)から 0.291x 217x10^{-6} = 6.3x 10^{-5}/ 世代が得られ、性差はない。

Table 3 *Distribution of DMD boys among sibships (data set 2)*

Sibship size	*No of affected*	*No observed*	*No expected* (1)	χ^2	*No expected* (2)	χ^2
1	1	93	—		—	
2	1	83	72·91	1·40	81·37	0·03
2	2	22	32·09	3·17	23·63	0·11
3	1	33	29·11	0·52	35·76	0·21
3	2	15	18·18	0·56	14·74	0·01
3	3	7	7·70	0·07	4·50	1·39
4	1	15	8·37	5·26	11·17	1·31
4	2	3	5·10	0·86	4·49	0·50
4	3	1	4·32	2·55	2·74	1·11
4	4	0	1·22	1·22	0·60	0·60
5	1	2	1·96	0·00	2·82	0·24
5	2	1	0·97	0·00	0·92	0·01
5	3	2	1·23	0·48	0·84	1·61
5	others	0	0·84	0·84	0·43	0·43
6	1	1	0·73	0·10	1·12	0·01
6	2	1	0·26	2·09	0·26	2·05
6	others	0	1·01	1·01	0·62	0·62
7	1	1	0·35	1·19	0·57	0·32
7	others	0	0·65	0·65	0·43	0·43
Total		280		21·95		10·98

(1) Hypothesis: $p = 0{\cdot}46$, $x = 1/3$, $\pi = 0$
(2) Hypothesis: $p = 0{\cdot}46$, $x = 1/3$, $\pi = 0{\cdot}686$.

	p	x	π	p	x	π
U	−73·459	59·591	16·077	−6·667	6·965	1·975
$\chi^2 = U^2/K$	8·98**	11·85**	12·53**	0·10	0·18	0·14
K	602·38	299·55	20·62	435·60	271·73	27·08

**Significant at 1% level (df = 1).
U, the first derivative of the log-likelihood of observation.
K, reciprocal of variance.

Table 4 *Distribution of sibships with at least one affected girl from normal parents*

Sibship size	*No of affected*	*No observed*	*No expected* (1)	χ^2	*No expected* (2)	χ^2
1	1	2	—		—	
2	1	4	4·52	0·60	5·13	0·25
2	2	2	1·48	0·18	0·87	1·47
3	1	2	1·14	0·64	1·50	0·17
3	others	0	0·86	0·86	0·50	0·50
4	1	1	1·31	0·08	2·02	0·52
4	2	1	1·29	0·07	0·75	0·09
4	3	1	0·36	1·13	0·21	3·01
4	4	0	0·03	0·03	0·02	0·02
5	3	1	0·18	3·59	0·11	7·56
5	others	0	0·82	0·82	0·89	0·89
6	2	1	0·43	0·78	0·24	2·39
6	others	0	0·57	0·57	0·76	0·76
7	2	1	0·40	0·92	0·22	2·75
7	others	0	0·60	0·60	0·78	0·78
8	1	1	0·16	4·54	0·54	0·40
8	others	0	0·84	0·84	0·46	0·46
Total		17		15·70		21·99

(1) Hypothesis: $p = 1/4$, $x = 0$, $\pi = 0{\cdot}686$.
(2) Hypothesis: $p = 1/4$, $x = 0{\cdot}413$, $\pi = 0{\cdot}686$.

	p	x	π	p	x	π
U	−2·830	3·118	0·110	11·386	−7·544	−2·559
$\chi^2 = U^2/K$	0·04	0·38	0·01	1·60	2·97	2·98
K	199·46	25·82	2·38	81·03	19·19	2·19

U, the first derivative of log-likelihood of observation.
K, reciprocal of variance.

〔考案とまとめ〕

発生率 $I=217\times10^{-6}$ は Morton & Chung (1959)[2] が Becker 型を含めて $I=279\times10^{-6}$、Brook & Emery (1977)[1] の $I=265\times10^{-6}$、さらに10報告の代表値としての $I=212\times10^{-6}$ とよく一致する。このことはDMDの発生率に人種差がないことを示唆し興味深い。本報告では突然変異率に性差がみられなかったが、もしこれが正しければ、突然変異率にも人種差のないことがわかる。突然変異率が精子で高いと主張する報告[3]もあり、いきなり結論を下すことは避けたいが、突然変異率に人種差ありと考えるのは困難ではなかろうか。

今後の調査研究にあたって、発端者の定義を明確にすることと、各国療施設がモニターしている集団の大きさを適切に推定することが有病率、発生率、そして突然変異率の推定に重要と思われる[4]。また女子DMD症例の家系を蓄積することにより、PMDの遺伝的異質性の解析に有用となろう。

〔文　　献〕

1. Brooks AP, Emery AEH. The incidence of Duchenne muscular dystophy in the south east of Scotland. Clin Genet 1977 ; 11 : 290-4.
2. Morton NE, Chung CS. Formal genetics of muscular dystrophy. Am J Hum Genet 1959 ; 11 : 360-79.
3. Vogel F, Rathenberg R. Spontaneous mutation in man. In : Harris H, Hirschhorn K, eds. Advances in human genetics. vol 5, New York : Plenum 1975 : 317-26.
4. Yasuda N, Kondo K. No sex difference in mutation rates of Duchenne muscular dystophy. J Med Genet 1980 (In press).

筋ジストロフィーにおける保因者の発見

国立療養所西多賀病院
湊　治郎　山田　満

〔目　的〕

PMDの carrier detection は、多くの研究者により報告され、或る場合にはかなり高率に発見が可能であるとされているが、実用的には未だ十分な結論がえられていないのではないかと考えられる。方法としては、なるべく簡易で且つ侵襲が少く、しかも確実である事が望ましいのである。我々は多くの家系的根拠、保因者における発病例、或は筋ジストロフィー以外における deep Q R/S Ratio の頻度との比較などから、患児の母のみでなく父にも関係が深いと考え、併せて兄弟姉妹についても保因の要素と調査し、遺伝相談の根拠にしたいと考えた。

〔方　法〕

PMDに極めて特徴的である CPK　ALD 他の血清酵素値の異常即ち CPK〉190 lu/ℓ ALD〉lu/ℓ　GOT〉40 lu/ℓ　GPT〉35 lu/ℓ　LDH〉500 lu/ℓ　ALP〉100 lu/ℓ を規準とし、さらに ECGの特有な所見である deep Q の Arithmetic Sum 3㎜以上、R/S Ratio≧1、STT降下、平低の発現を PEARCE の definite probable と possible carrier を対比させて検討し、併せて父母共に検査した35組について患児発生における関点の状況を調査した。

〔結果および考察〕

Carrier における deep Q の頻度についてみると Arithmetic Sum 3～21㎜以上を異常と考えて、Definite（以下D）と probable（以下 pro）では母16名中12名(75%) 父12名中 6名（50%）、兄弟1名（100%）、姉妹3名中3名（100%）であった。possible（以下 pos.）では母29名中13名（44.8%）父 22名中9名（40.94）、兄弟5名中3名（60%）、姉妹4名中2名(50%）であった。即ち父母共に多く殊に pro. と Dに著しかった。又 Congenital（Con.）と female Duchenne（fe-D）を合わせて母6名中1名（16.7%）、父5名中2名（40%）にみられた。之と外来の nondystrophy 200名についての deep Qの Arithmetic Sum 3～20㎜以上の異常者が50名(25%) であるのと比較すると、かなり高率に筋ジス家系に見られる事が証明された。

次に V_1の R/s≧1の発現についてみると、D. と pro. では母16名中6名（37.5%）、父12名中0、兄弟1名中0、姉妹3名中1名（33.3%）であり、pos. では母29名中3名（10.3%）、父22名中3名（13.6%）、兄弟0、姉妹4名中1名（25%）であり D. と pro. では母が優位にあり pos. では父がやや優位であった。con. と Fem. D. では母6名中1名（16.7%）、父5名中

1名（20%）であった。総計すると母51名中10名（19.8%）、父38名中4名（10.2%）、兄弟0、姉妹7名中2名（28.5%）であった。筋ジスをのぞいた外来患者大人200名中 R/s ≧ 1 は7名（3.5%）のみであるので、母、父、姉妹では、かなり頻度高く発現する事がわかった。

STT（I，II，III，AVL，AVF，V_5，V_6）低下或は平低については、D. と pro. の母16名中7名（43.7%）、父12名中2名（16.7%）であり、pos. では母29名中13名（44.8%）父22名中5名（22.7%）であった。Con. と Fe-D では母6名中4名（66.7%）、父5名中4名（90%）でありかなり高頻度であった。之は筋ジス以外の外来患者200名中49名（25%）がSTT 平低或平低があったのに比べると carrier ではかなり多かった。

次に酵素異常については CPK〉200〜1751 $^{lu}/\ell$　ADL〉8〜149 $^{lu}/\ell$ 等 LDH，GOT，GPT，ALP の調査により D. と pro. では母16名中11名（68.8%）、父12名中5名（41.7%）、兄弟1名（100%）、姉妹3名中1名（33.3%）であった。一方 pos. では母29名中7名（24.1%）、父21名中7名（33.3%）、兄弟5名中4名（90%）、姉妹4名中2名（50%）であり、総計では母45名中18名（40%）、父33名中12名（36.4%）、兄弟6名中5名（83.3%）、姉妹7名中3名（42.8%）となっているが D. と pro. の母は父より多いが pos. では母は父より少なかった。兄弟には高率に酵素異常がみられたのである。

次にECGの特徴的変化と酵素異常の発現の数について考えると、D. と pro. では母16名中2項目以上が14名（87.5%）であったが父12名中8名（66.7%）の2項目以上異常があり、父の関点も見逃すわけにいかなかった。D. と pro. の各項目の頻度は母16名中 deep Q 12名、CPK 10名、R/s ≧17名、STT低下6名などであったが父では deep Qが12名中6名で最も多かった。

pos. における異常発現の頻度についてみると母29名中2項目以上の異常を示したのは9名（31%）、父21名中7名（33.3%）、兄弟5名中4名（90%）、姉妹4名中2名（50%）であり、父母がほぼ同率であった。pos. における各異常項目の頻度をみると母38名中 deep Q 13名（34.2%）、ALD 2名（5.3%）、STT 12名（31.6%）、CPK 5名（13.1%）、R/s ≧ 13名（7.9%）であり、父28名中 deep Q 9名（32.1%）、STT 4名（14.3%）、CPK 3名（10.7%）、ALD 4名（14.3%）、R/s ≧ 13名（10.7%）であった。

Con. と Fe-D. ではCPK異常はみられずSTT低下が極めて多く、それについで deep Qが多かった。

父の Carrier としての関点も見逃し難いと考え父母共に検査をなし得た（I）D. と pro. 11組（II）pos. 20組、（III）Con，Fe-D. 5組についてみると、（I）において2項目以上の異常をもつのは母10名、父6名であり、5組は父母同等であったが、1組は父が異常項目数で優位であり、4組は母が優位にあった。（II）については、2項目以上の異常が母6名、父も6名であり、何れも優位に立っていた。即父母全く同等の異常さを母又は父が単独で示していた。父母が共に2項目以上の異常を示したものは全体で6組あり、D. 1組、pro. が4組で双生児例1組であり、すべて濃厚遺伝の例であった。それ故父母共に2項目以上の異常であれば、pro. か D. であると

確定し、父のみが2項目以上の異常で母に対して優位であるのは pos. 以外にはなく、母のみが2項目以上で優位に立つのは、pro. 11組中4組、pos. 20組中6組である。又 pro. で父が異常項目がないのは11組中2組、pos. で父母どちらか2項目以上異常をもつものでは、母6名に対しては父2名が全く異常がなく、父6名に対しても母2名は全く異常項目がなかった。即ち possible の場合は父と母が全く同等の立場に立っていた。遺伝保因にとって pos. では母の優位さは D. と pro. における如くには存在しない事を示した。

父母そろって検査した31組についての異常項目の全数を父と母で比較してみると、D. と pro. では、母28 父17 即大体5：3の割合であったが、pos. では母27 父27 であった。之により前者は5：3で母が優位であるが、Sporadic である後者は父母が全く同等の保因関係がある事を知った。

次に母が2項目以上の異常を発現したものについての患児発現の状況をみると、男児出生2人の中2人共患児であるものが、pro. 14例中10例(71.4%)、3人の男児の中2人が患児であるもの2例、又2人の男児の中1人が患児であるもの2例は何れも Definite 家系の例だった。一方 possible の場合には1名のみの出産男児が患児であるもの9例中4例(44.4%)、2人の男児の中1人が患児であるもの3例、3人の男児の中1人のみが患児であるもの2例であった。

母が1項目のみの異常である場合は、pro. では2人の男児すべてが患児であるのは1例のみであり、pos. では1名の出生男児が患児であったもの14例中8例であったが、この場合は女児の出生が多く、1人の出生でそれが患児であるのは2例のみだった。母に異常項目がないのに1名の男児が患児であったのは1例のみであった。

次に父の側からみると、父が2項目以上の異常を示した場合に、pro. と D. では2名の出生男児すべてが患児であるもの6例中4例(66.7%)、3人の男児の2人が患児であるもの1例、1人の出生男児が患児であるものが D. の1例であった。又、pos. では6名中1人の出生男児が患児であったもの3例(50%)、2人の男児の中1名が患児であるもの2例、3人の男児の1人が患児であるもの1例であった。これによっても pro. と D. では母の関点が大きく pos. では父の関点がやや上まわっているか、或は同等である事を示していた。

兄弟姉妹(♂6，♀7)について調査したが、親子関係について、9家族の中 ECG、Enzyme の異常が極めて親子類似しているもの7例を認め、又一部のみ似ているもの1例、全く関係のないもの1例あり、親子が類似する率が極めて高いのでこの検査は遺伝的によく関点していると考えられた。

異常発現の少いものについてみると、父母共に変化のないものは殆んどなく、父母共に1項目異常以下であるものは、pos. にのみ29例中6例、父母の中母のみしか検査できなかったもので1項目のみの異常は、pos. で29例中3例、異常なしは29例中3例であり極めて少く、1回のみの検査である事も多少関係するかもしれない。従って父母共に変化が多ければ、濃厚遺伝が確認されるとし、とくに R/s≧1 とか CPK，ALD などの異常は、確実性が強く、しかもその程度

表　患児の Family における ECG Enzyme 異常発現人数

Family Carrier \ ECG. Enzyme		deep Q*	R/s ≧1	STT ↓	CPK (lu/ℓ)	ALD (lu/ℓ)	LHD (lu/ℓ)	GOT (lu/ℓ)	GPT (lu/ℓ)	ALP (lu/ℓ)	Total
Mo	pro. n=16	12	7	6	10	4	2	1	1	1	44
	pos. n=30	13	3	12	5	2	1	0	0	0	36
Fa	pro. n=12	6	0	3	2	2	2	1	1	3	20
	pos. n=21	9	3	4	3	4	0	1	1	3	28
Br	pro. n=1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	pos. n=5	3	0	0	3	1	0	0	0	3	10
Sis	pro. n=3	3	1	0	0	0	0	0	0	1	5
	pos. n=4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	5

* deep Q = arithmetic Sum　3～25㎜

Mo : Mother
Fa : Father
Br : Brother
sis : Sister

pro : probable
pos : possible

表　父母における ECG, Enzyme 異常と患児発生率

Carrier \ 異常数 (酵素 ECG) \ 患児数 / 出生数 (男児)			2/2	1/1	2/3	1/2	1/3	1/4
Mo	2 項目以上	probable Definite	10		2	2		
		possible		4		3	2	
	1 項目	probable	1					
		possible		8		4	2	2
	0	possible		1		3	1	
Fa	2 項目以上	probable	4		1	1		
		possible		3		2	1	
Mo Fa	2 項目以上	probable	4		1			
		Definite				1		

Mo : Mother　Fa : Father

の問題もあり、患児に比べると低いが、匹適する位の異常程度を示す場合も少くない。又家系、病状の事などをも考慮して判断すべきである。

〔ま と め〕

保因者を発見するにあたって、ドゥシャンヌ型はX－Linkedであり、母のみが関係し、父は全く無関係であると云う考えは、特にドゥシャンヌ型に特有に現われるＥＣＧの特徴とＣＰＫ、ＡＬＤはじめとする酵素の検査からすれば、妥当ではないのではないかと云う結論を導きえた。即ち Definite と probable 家系の場合には、11組の父母の中2項目以上の異常をもつもの母10父6即ち5：3であり、又異常項目保有数は母28父17即ち5：3となり、何れからみても 母が優性でも、5：3で父の関点もあった。一方 possible 家系では父母20組について母の方が異常項目の多いのは7組、父の方が多いものも7組あり、又2項目以上の異常を有するもの母6名父6名、さらに異常項目数を合計すると母27父27であった。即ち possible では保因の発現は、全く父母同等である。即ち濃厚な遺伝の場合と sporadic の場合とで遺伝方式的に相違する事を思わせた。又父母共に2項目以上の異常があるのは Definite か probable である事が確認できるし、父のみが2項目以上であれば possible 以外になかった。又患児でない兄弟6名姉妹7名の検査についても異常発見率が高く、しかも父母と極めて親子類似しているのが多い事は、この検査がよく遺伝性を反映することを示した。

不幸にして生れた患児の治療も重要だが、保因者を検索して未然に発生を予防する事もより先決的な医学的手段と考えるのである。

機能障害の進展過程に関する研究

Duchenne 型筋ジストロフィー症の長期観察
―― 血清酵素の推移 ――

名古屋大学医学部第一内科　高柳哲也
水野恵介　河野慶三
小長谷正明　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　岡本俊子
山本紘子　三橋勝博
杉村公也　村上信之
足立皓岑　若山吉弘
向井栄一郎　加知輝彦
小林秀樹　榊原敏正
平山幹生　陸重雄
祖父江元　寺本純

〔はじめに〕

進行性筋ジストロフィー症（ＰＭＤ）の長期追跡調査により、その病態の推移を検討した報告は未だ乏しい。前回は、ＰＭＤの病態を明かにする目的で、顔面肩甲上腕型（ＦＳＨ）型と肢帯型（Ｌ－Ｇ）型の長期追跡調査の結果、Ｃreatine phosphokinase（ＣＰＫ）活性とＡＤＬ（Activity of Daily Life）障害の経年的な推移について報告した[1)]。今回も同様の目的で、多数例の Duchenne 型の長期追跡調査を行ったので、ＣＰＫ活性の経年的な推移とＡＤＬ障害との関連に重点をおいて報告する。

さらに今回は、ＣＰＫのほかに Lactic dehydrogenase（ＬＤＨ）とα－Hydroxybutyrate dehydrogenase（ＨＢＤ）活性の分析も行い、それぞれの関連についても検討した。

〔対　　象〕

昭和46年度から昭和54年度の９年間、毎年の愛知県下の筋ジストロフィー症検診の症例のうち、Duchenne 型59例である。

〔方　　法〕

ＣＰＫは無機リン酸法で、ＬＤＨとＨＢＤはそれぞれ Cabaud 法、Rosalki 法で測定され、各々の正常値の上限は25，450，150単位。ＣＰＫ活性の推移は年令、経過年数および障害度との関

連に重点をおいて分析した。とくに長期間追跡し得た同一症例14例について症例毎のＣＰＫ活性も同様に分析した。

ＡＤＬ障害の評価は N.y.u 式に基づく上田式障害段階分類により、1°～ 8° の８段階法で分類した。

〔結　　果〕

1. 年令分布（図１）

筋ジストロフィー症検診における初診時の年令分布は、２才から７才で、平均年令は 8.4 才。症例は全例男子。

2. 発症年令（図２）

１才から10才で、平均発症年令は４才。85％の症例が５才以下で発症した。

3. 経過年数（図３）

発症から受診時までの経過年数は、１年から14年におよび、平均経過年数は 5.4 年であり、経過３年から８年までの症例が多かった。

4. 歩行不能時の年令（図４）

59例のうち34例56％が受診時すでに歩行不能あるいは追跡中に歩行不能となった症例であった。歩行不能時の年令は４才から15才で、平均歩行不能年令は 10.1才であり、85％の症例が11才までに歩行不能となった。

5. 歩行不能と経過年数（図５）

経過１年から10年の間に歩行不能が出現し、歩行不能時の平均経過年数は 5.5 年で、97％の症例が経過８年までに歩行不能となった。

6. 年令とＣＰＫ活性（図６）

２才から21才まで、１才毎に年令に対応する症例群のＣＰＫ活性値と２才毎の活性値の平均と標準誤差をとり、年令とＣＰＫ活性との関連をみると、10才以下では 1000単位以上の活性亢進を示す症例が多かった。２才毎の平均値の最高は 1897 単位で、年令分布は５才および６才にあり、９才と10才で 823 単位、11才と12才では 425 単位となり、年令とともに平均値は低下した。

7. 経過年数とＣＰＫ活性（図７）

経過１年から16年まで、１年毎に経過年令に対応する症例群のＣＰＫ活性値と２年毎の活性値の平均と標準誤差をとり、経過年数とＣＰＫ活性との関連をみると、経過６年までは 1000 単位以上の活性亢進を示す症例が多く、７年以後では 1000 単位以下の活性亢進を示す症例が多かった。２年毎の平均値の最高は 1812 単位で、経過年数分布は３年ないし４年にあり、５年と６年で 972 単位、９年と10年で 358 単位となり、経過年数とともに平均値は低下した。

8. 障害度とＣＰＫ活性（図８）

障害度 1° から 8° まで、障害度毎に対応する症例群のＣＰＫ活性値と障害度毎の活性値の平

均と標準誤差をとり、障害度とＣＰＫ活性との関連をみると、障害度 3° までは 1000単位以上の活性亢進を示す症例が多く、4° 以上では 1000単位以下の活性亢進を示す症例が多かった。障害度毎の平均値は 1707単位で、障害度 2°にあり、5°で 525単位、7°で 203単位となり、機能障害の進行とともに平均値は低下した。

9. 14例の年令、経過年数および障害度とＣＰＫ活性（図９，10，11）

4年以上追跡し得た同一症例14例の個々の症例については、全体をみるとＣＰＫ活性亢進の程度は年令、経過年数および機能障害の進行とともに減少したが、各症例毎にかなりのばらつきがみられた。年令では、８才から10才までＣＰＫ活性の低下は大きく、10才を境にしてその後は活性値の低下はなだらかとなった。障害度では、活性値が変動するにもかかわらず、障害度には変化をみない症例がみられた。

10. ＣＰＫとＬＤＨおよびＨＢＤ（図12）

ＣＰＫ活性値の高いものから低いものへとならべて、ＬＤＨとＨＢＤ活性との関連をみると、ＬＤＨとＨＢＤはＣＰＫと同様の態度を示したが、ＬＤＨではかなりのばらつきがみられ、必ずしも同様の傾向を示さなかった。

〔考　　案〕

臨床の立場から、ＰＭＤの病態の推移を把握し、その病態の本質に接近する目的で、我々は、昭和46年から毎年ＰＭＤの追跡調査を行っている。

昨年度、我々はＦＳＨとＬ－Ｇ型のＣＰＫ活性とＡＤＬ障害の推移および Duchenne 型 のＡＤＬ障害の推移[2]について報告した。今回も、当調査の一環として Duchenne 型のＣＰＫ活性の推移に関して検討を加えた。

Ebashi[3]らによって、ＣＰＫが筋疾患の臨床にとり上げられて以来、この20年間にＰＭＤとＣＰＫ活性に関する報告が散見されるが、我々の調査の如く、機能障害、年令および経過年数など総合的な観点より、ＣＰＫ活性の推移を検討した報告は殆んどなく、また、Duchenne、FSH とＬ－Ｇ型の３型に関してＣＰＫ活性の比較検討した記載はない。

これまでに報告されたデータは施設の入院患者を対象にして得られたものであり、我々の症例は在宅患者が主体で、多くは同一症例を長期間追跡して得られたものである。

1. ＰＭＤ３型とＣＰＫ活性

３型のうちで、ＣＰＫ活性の亢進は Duchenne 型で最も大きく、ＦＳＨ型で最も小さい。Ｌ－Ｇ型は両者の中間にあり[4]、この傾向は発病初期では著明である。Duchenne と Ｌ-Ｇ型では、疾病の進行とともにＣＰＫ活性値は低下するが、正常値へ移行することはない。ＦＳＨ型では、発病10年以後で約50％の症例が正常値を示し、100単位以上の活性値を示す症例はみられない。[1]

ＡＤＬについては、Duchenne とＬ－Ｇ型では経過とともに機能障害は進行するが、ＦＳＨ型では発病後５年から25年まで殆んど機能障害の進行はみられない[1]。

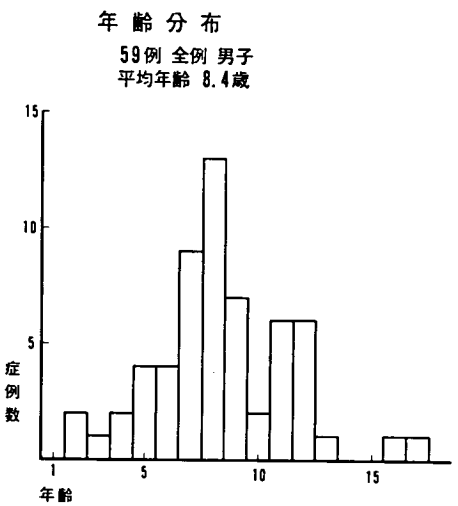

年 齢 分 布
59例 全例 男子
平均年齢 8.4歳
15
10
5
症例数
1
5
10
15
年齢

図 1

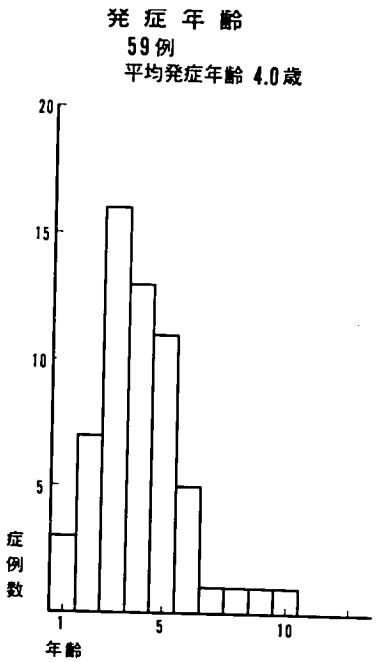

発 症 年 齢
59例
平均発症年齢 4.0歳
20
15
10
5
症例数
1
5
10
年齢

図 2

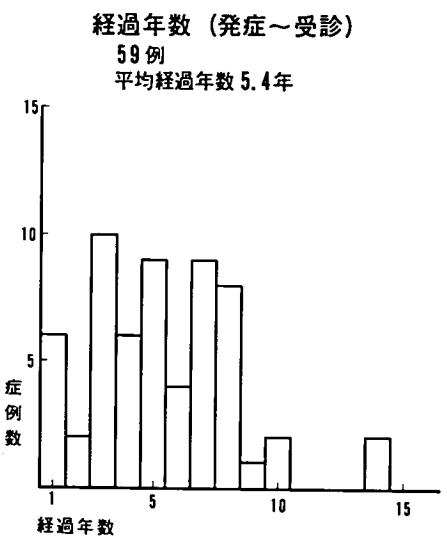

経過年数（発症～受診）
59例
平均経過年数 5.4年
15
10
5
症例数
1
5
10
15
経過年数

図3

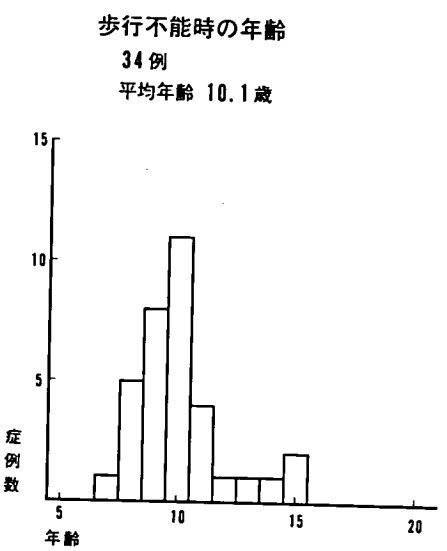

歩行不能時の年齢
34例
平均年齢 10.1歳
15
10
5
症例数
5
10
15
20
年齢

図 4

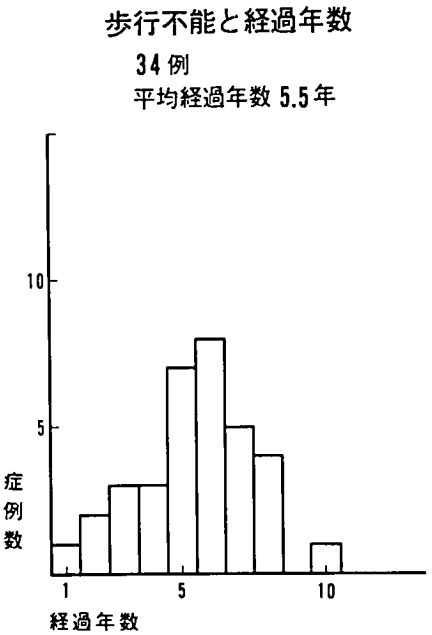

歩行不能と経過年数
34例
平均経過年数 5.5年
症例数
10
5
1
5
10
経過年数

図 5

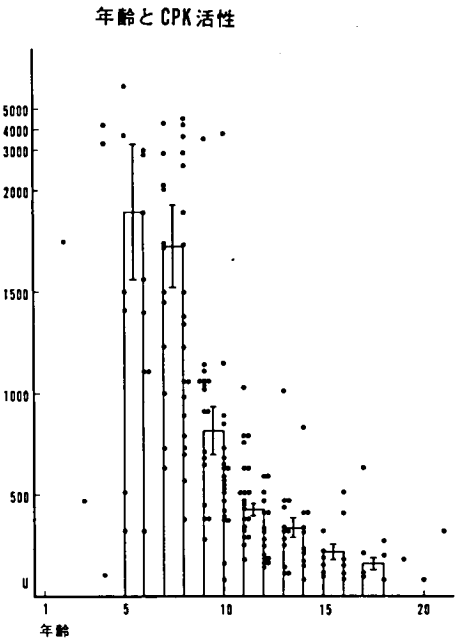

年齢とCPK活性
5000
4000
3000
2000
1500
1000
500
0
1
5
10
15
20
年齢

図 6

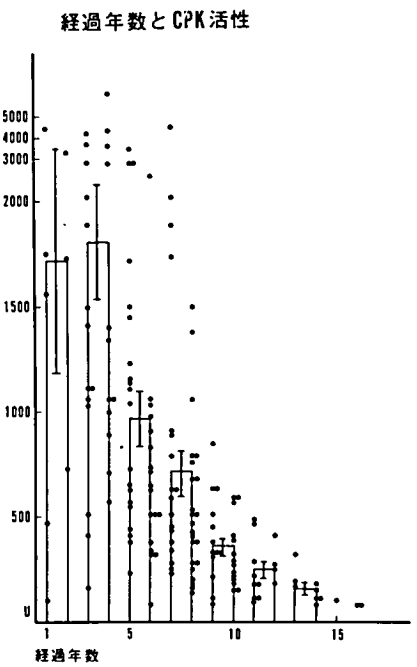

経過年数とCPK活性
5000
4000
3000
2000
1500
1000
500
0
1
5
10
15
経過年数

図 7

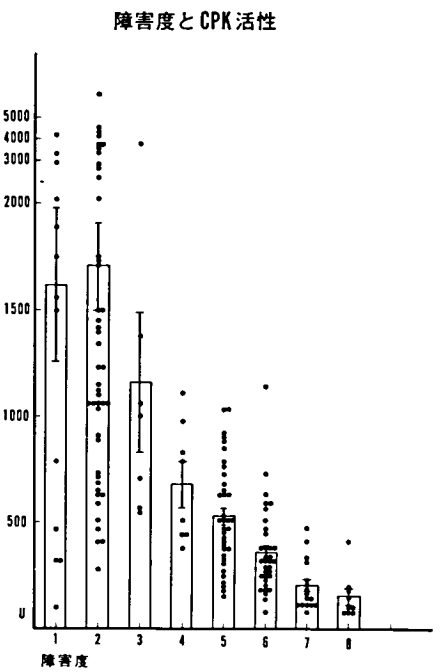

障害度とCPK活性
5000
4000
3000
2000
1500
1000
500
0
1
2
3
4
5
6
7
8
障害度

図 8

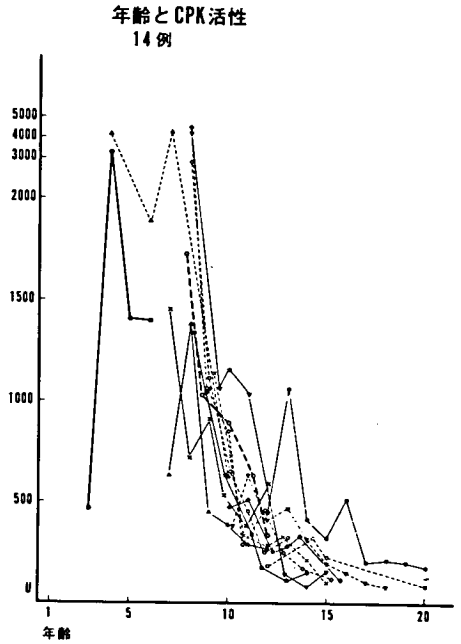


図 9

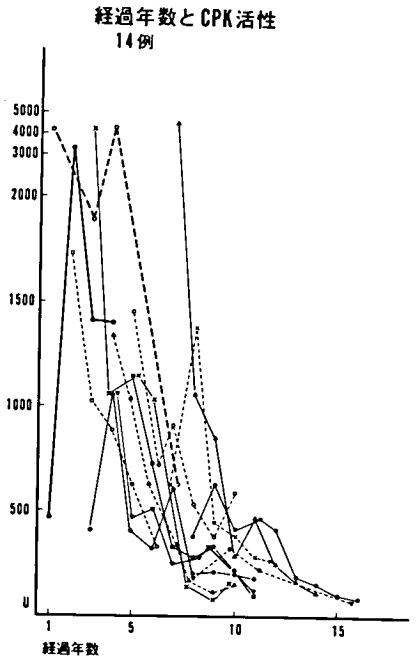


図 10

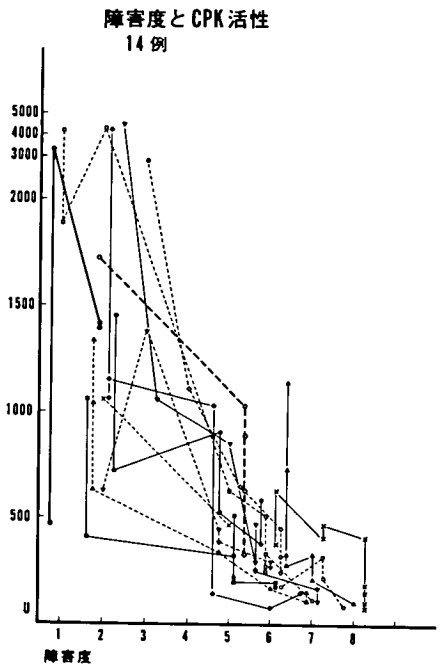


図 11

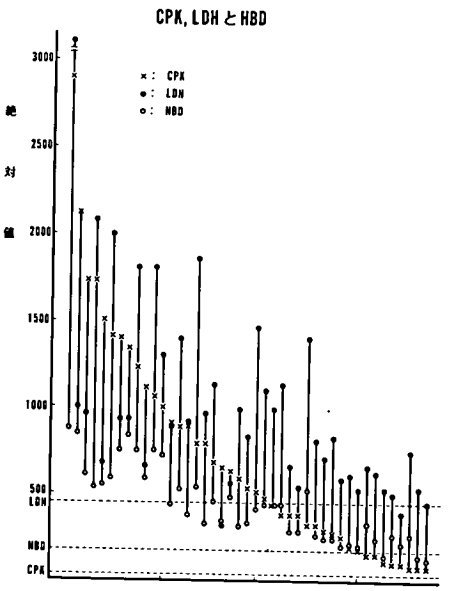


図 12

したがって、3型ではＣＰＫ活性とＡＤＬ障害推移の態度が異なり、Duchenne 型は常に進行性で経過が最も速い。ＦＳＨ型はその進行が極めて緩徐であるか、または停止性、Ｌ－Ｇ型は両者の中間の態度をとるが、Duchenne 型に近い傾向を示し、それぞれの病態は異なるものと考えられる。

2. Duchenne 型とＣＰＫ活性

現在、羊水のＣＰＫの測定から患児になるか否かを確定することは不可能であるが[5]、血清のＣＰＫは出生後 subclinical の発症のスクリーニングに有用である。杉田[6]らによれば、処女歩行前後にＣＰＫ活性は最高値をとるとされているが、我々の調査に比べ、低い年令となっている。Yamaji[7]らのデータでは、病初期の平均値をおよそ500単位、進行時では200単位とし、病初期、進行時の区別が明確でないので、比較の対象として正確ではないが、かなり低い値となっている。河野の報告[8]は障害度7°、8°をまとめて末期群とし、死亡群との比較をしており、各々の平均値は124単位、132単位で、末期でもＣＰＫは正常値へ移行しないことが知られる。我々のデータでは、障害度7°で203単位、8°でおよそ150単位で、この相違は対象症例群が異っており、我々のデータには運動負荷などの要因が加味されていると思われる。

〔ま と め〕

愛知県を中心とした Duchenne 型59例の進行性筋ジストロフィー症について、長期追跡調査の結果、ＣＰＫ活性推移と年令、経過年数および障害度との関連に重点をおいて検討した。

その結果、ＣＰＫの平均値は3者の経過とともに低下したが、個々の症例ではかなりのばらつきがみられた。

その他、ＰＭＤ３型とＣＰＫ活性推移の比較検討および Duchenne 型とＣＰＫについて考察を加えた。

〔文　　献〕

1) 高柳哲也，水野恵介，祖父江逸郎他：ＰＭＤ（Ｌ－Ｇ type とＦＳＨ type）の型別単一性に関する検討。厚生省特定疾患筋ジストロフィー症臨床病態および疫学的研究班　昭和53年度研究報告書

2) 高柳哲也，野々垣嘉男，山路兼生他：ＰＭＤ（Duchenne type）の経過からみたＡＤＬと障害度。同上　p.p 55

3) Ebashi, S., Toyokura, Y., Momoi, H, and Sugita, H. : High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy. J.Biochen., 46 : 103, 1959.

4) 水野恵介，高柳哲也，河野慶三他：筋ジストロフィー症におけるＣＰＫ活性の長期観察。第120回日本内科学会東海地方会（口演）　1980.

5) Knight, J.O. and Kakulas, B.A. The carrier problem in progressive muscular dystrophy. Proc. Aust. Assoc. Neurologists, 7:85, 1970.

6) 杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症 ― ＣＰＫより Protease まで ― 第20回日本医学会総会会誌(1) pp 578-583 1979 東京
7) Kaneo Yamaji, Hiroaki Imai et al : Studies on enzymatic activity in serum obtained from muscular dystrophic patients., Nagoya Med. J. vol.14 No.1 April 1968.
8) 河野慶三：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー末期患者の血清酵素活性，内科 39 : 1, 127, 1977.

Duchenne 型ＰＭＤ長期生存例の血清酵素活性

国立療養所鈴鹿病院　深津　要
国立療養所鈴鹿病院
小長谷　正　明　河野　慶　三

〔目　的〕

Duchenne 型ＰＭＤは症例により種々の経過を示すことが知られている。今回、国立療養所鈴鹿病院に入院中の長期観察例における血清酵素活性値の推移を検索するとともに臨床経過に及ぼす要因について検討した。

〔対象と方法〕

対象は本院に入院中の Duchenne 型ＰＭＤ29例である。機能障害度の進行に従って次のように分類した。14歳以前に機能障害度７度に進行した経過の早い４例をＡ群、19歳迄に７度に進行した通常の経過をたどる15例をＢ群、更に進行の遅い10例をＣ群とした（図１）。

血清中のＣＰＫ、アルドラーゼ、ＬＤＨの各活性値の測定を年４回実施し、各測定値の平均をその年齢での値として７年から15年、平均10.5年間の推移を検討した。

また、肥満していないＡ群４例、Ｂ群10例、Ｃ群10例の各年齢での体重の推移を求め、年齢の進行に伴う体重あたりのＣＰＫ活性値の変化について検討した。

〔結　果〕

1) ＣＰＫ活性値の推移（図２）

Ａ群では急速にＣＰＫ活性値が低下し、統計的検討の可能であった７から15歳迄でＢ群と比

図 1.　症例の経過表。A 群は14歳以前に障害度 7 に、B群は19歳以前に障害度 7 に進行している。

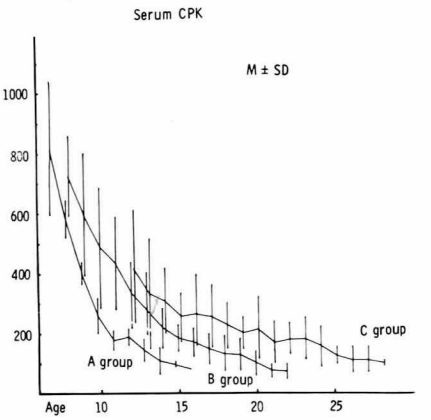


図 2.　血清ＣＰＫ活性値の推移

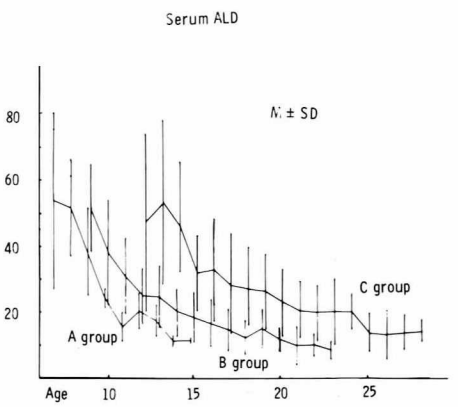


図 3.　血清アルドラーゼ活性値の推移

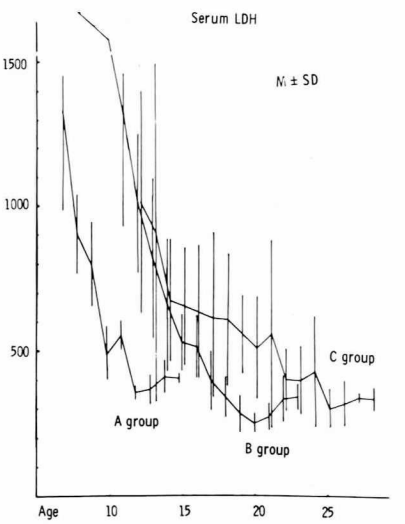


図 4.　血清ＬＤＨ活性値の推移

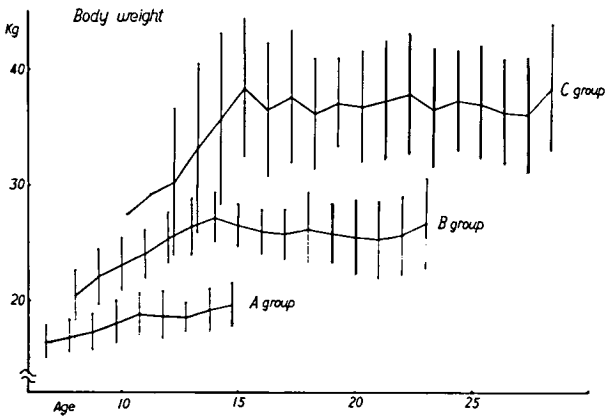


図5. 体 重 の 推 移

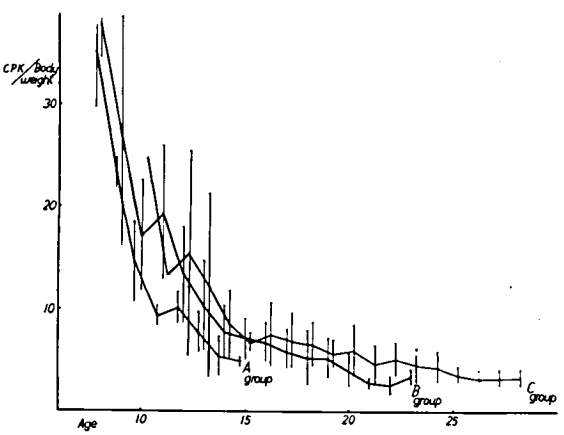


図6. 単位体重あたりのＣＰＫ活性値の推移

較すると各年齢で有意に低下していた。

C群の血清CPK活性値はゆるやかに低下しており、統計的検討の可能であった13から22歳迄での各年齢でB群より有意に高値を示した。

3群とも指数関数曲線状をなして年齢とともに血清CPK活性値は低下していき、経過が緩徐で比較的良好な予後の群ほど緩徐に低下していくことが長期観察において認められた。

2) 血清アルドラーゼ活性値の推移(図3)

血清アルドラーゼ活性値の推移も血清CPK活性値と同様の傾向がみられた。

3) 血清LDH活性値の推移(図4)

A群では12歳に急激に血清LDH活性値の低下がみられた。B群とC群はA群より緩徐に低低下していくが、C群は15歳より高年齢においてB群より高値を示した。

4) 体重の増加曲線(図5)

A群ではほとんど体重の増加がみられず、7歳から15歳迄で平均3.2kgの増加しかなく、20kg以上の体重に到達することは稀であった。C群では15歳迄は体重の増加がみられ、それ以降は平均35kg前後で推移していた。B群はA群とC群の中間の傾向を示し、14歳迄なだらかに増加し、それ以降平均25kgで推移した。体重の増加は経過の遅い群ほど成長期にみられた。

5) 体重あたりのCPK活性値の推移(図6)

体重1kgあたりの血清CPK活性値は、A群でやや急速に低下するものの、各群とも15歳迄はほぼ同様の低下曲線を示し、それ以降B群とC群ばなだらかに低下して行く傾向がみられた。

〔考察とまとめ〕

Duchenne型PMDにおいては肉漿酵素の血清活性値は10歳台前半迄に急速に低下し、それ以降はなだらかに低下していくことは知られている[1)]。今回、29例で平均10.5年間の長期観察した結果でも上記の傾向が認められた。更に機能障害の進行が遅く、緩徐な経過を示す症例群程血清酵素活性値の低下曲線はゆるやかであり、また比較的高値を保ち続けることを認めた。

CPKのような筋の肉漿酵素の血中への流出は筋の崩壊によるものと考えられているが、その機構の詳細は充分解明されてなく、Duchenne型PMD患者の個体の筋量と血清酵素との関係も明らかではない。個体の筋肉量の指標として体重をとることは必ずしも充分妥当性があるとはいえないが、経過の遅い群ほど成長期に体重の増加がみられることは注目に値する。これに対して単位体重あたりの血清CPK活性値の推移は3群ともほぼ同様に15歳迄に低下し、その後はなだらかに減少していく。このことから経過の遅速にかかわらずDuchenne型PMDの単位筋重量あたりのCPKの血中への放出も同様の率である可能性が考えることができる。即ち、Duchenne型PMDの経過に伴う機能障害の進行に関する要因としては成長期にみられる筋の成長過程が大きく関与していることの推移が可能である。

〔文　　献〕

1) 河野慶三:内科 39;127, 1971.

筋ジス患者の血清酵素学的研究
（アロプリノール投与時の変化）

国立赤江療養所　林　栄治
国立赤江療養所　北野正二郎
宮崎医科大学　安達　寛

〔目　的〕

最近アメリカの Thomas，Smith 等は、筋ジス患者にアロプリノールを投与し、ATPの増加と共に臨床症状の改善を報告している。

我々はショック時に血清中尿酸が高値を示す。これは細胞膜の変化によるものという考え方から、尿酸の生合成抑制剤である、アロプリノールが筋ジス患者に治療効果があるのなら、その細胞膜に何らかの変化があるのではないかと想定した。筋細胞膜の変化即ち、膜構成成分の脂質が酸化され、過酸化脂質の状態が如何に変化するか、LIPID PEROXIDE を測定した。亦細胞膜がおかされれば、その中の小器官の膜もおかされ、いつだつ酵素が出るであろうと考え、リゾチーム酵素、β－GLUC URONIDASE を測定した。亦同時に PROTEIN. URIC ACID. HEMATOCRIT を測定、ADL の経過についても観察した。

〔方　法〕

1. 対　象

当所入所中の筋ジス患児D型7名、L－G型1名計8名で全員男子で年令は10才～16才である。

2. 投与量

アロプリノール体重 4ミリ/kg分2毎日法。

3. 検　査

投与前、投与後2週間毎に、採血時間を一定にし、採血後直に検査した。

〔結　果〕

1. LIPID PEROXIDE

図1、2の如く投与前高値を示したものが投与後全例に低下しているが、アロプリノール非投与群についても低下を認めたので、その原因について不明で、アロプリノールが関与しているとは考えにくく、今後追求していきたい。

2. β－GLUCURONIDASE

図3、4の如く投与前、後ともに有意の変動はみられなかった。

3. URIC ACID

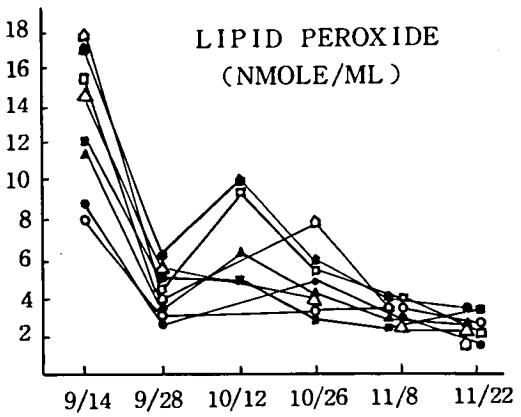

LIPID PEROXIDE
(NMOLE/ML)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 1

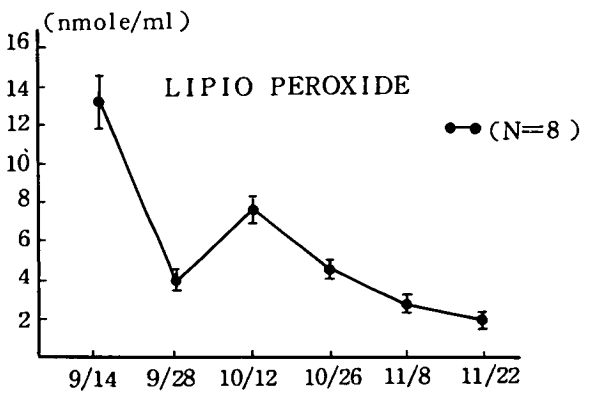

(nmole/ml)
LIPIO PEROXIDE
(N=8)
16
14
12
10
8
6
4
2
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 2

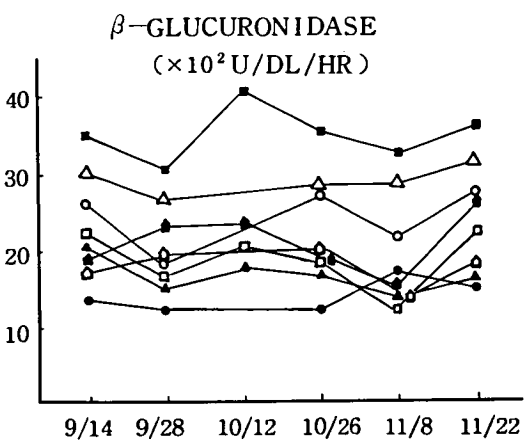

β−GLUCURONIDASE
(×10²U/DL/HR)
40
30
20
10
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 3

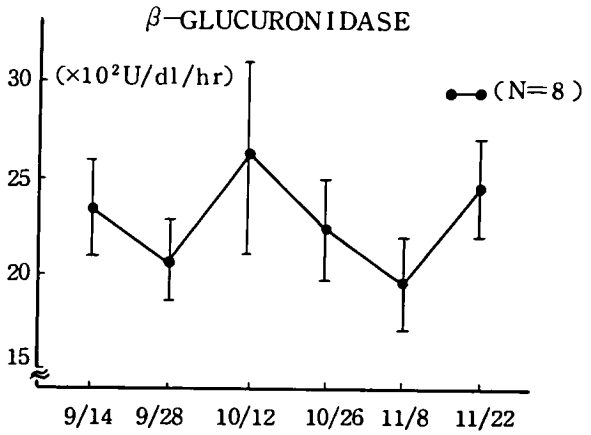

β-GLUCURONIDASE
(×10²U/dl/hr)
(N=8)
30
25
20
15
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 4

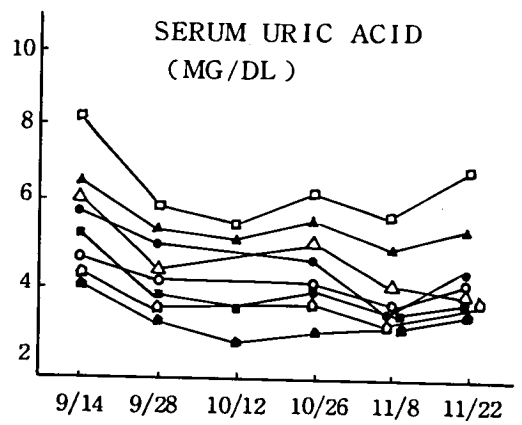

SERUM URIC ACID
(MG/DL)
10
8
6
4
2
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 5

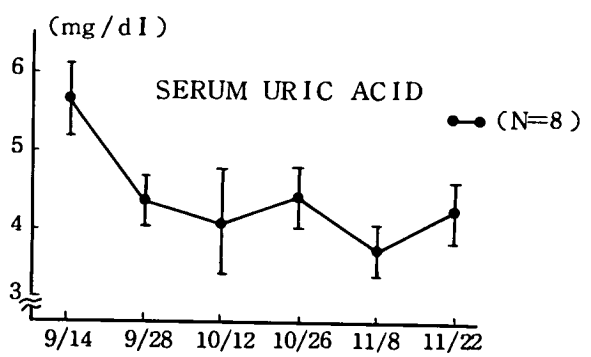

(mg/dl)
SERUM URIC ACID
(N=8)
6
5
4
3
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 6

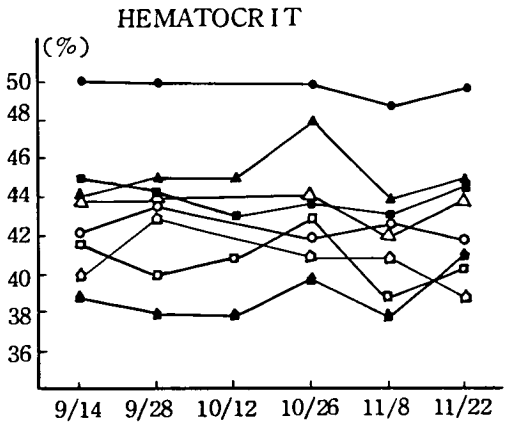

HEMATOCRIT
(%)
50
48
46
44
42
40
38
36
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 7

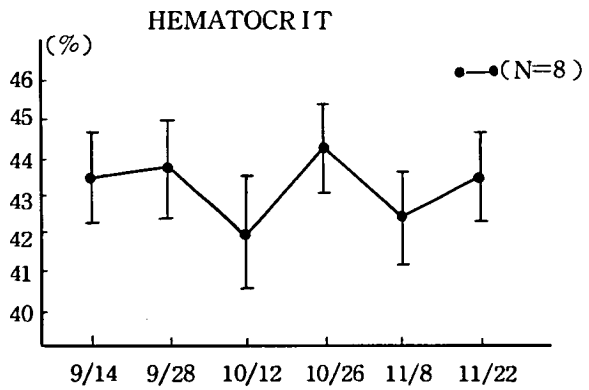

HEMATOCRIT
(%)
●—●(N=8)
46
45
44
43
42
41
40
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 8

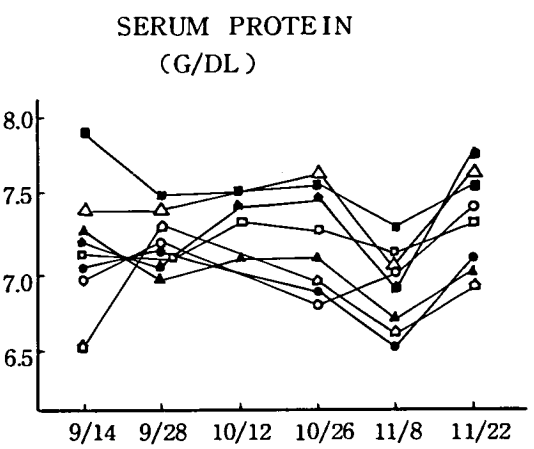

SERUM PROTEIN
(G/DL)
8.0
7.5
7.0
6.5
9/14
9/28
10/12
10/26
11/8
11/22

図 9

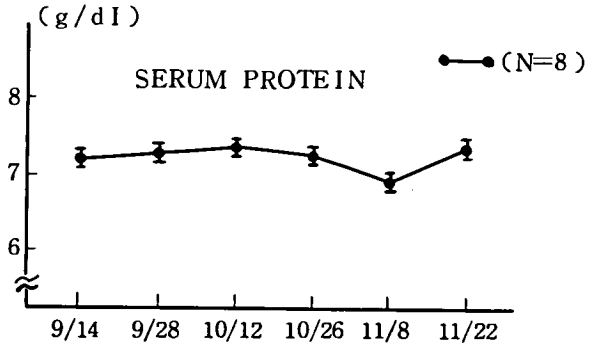


図 10

図5、6の如く全例に低下をみとめた。これはアロプリノールの薬理作用によるもので当然の事であろう。投与前の値は大部分高値を示している。

4. HEMATOCRIT

図7、8の如く大部分の症例は高値を示し投与前、後とも変動をみとめない。この高値についても追求する考えである。

5. SERUM PROTEIN

図9、10の如く前後に変化をみとめない。

6. A.D.L.

採血日にA.D.L.を検査したが、病状の進行にともない3例に低下がみられるが、2例に首の持ち上げ動作が稍好転したが、検査成績との相関はみられず、亦好転といっても極くわずかで、これが直に薬物の影響とはいいがたく、投与日数も短いので今後追求していきたい。

〔結　　論〕

筋ジス患者にアロプリノールを投与し、各種の血清学的検査、併せてADLの観察をしたが、薬物による影響と思われる変動はみられなかった。

ＰＭＤの病勢進行に伴う筋電図学的変化

国立療養所再春荘　　小清水　忠　夫
岡　　元　宏　　永　田　仁　郎
熊本大学病院中央検査部　　永　木　譲　治

〔はじめに〕

進行性筋ジストロフィー症（以下ＰＭＤ）の本態及び病因に関しては未だ不明の状態であるが、McComasは、電気生理学的に運動単位の研究から神経原説を唱えており、病理学的な面からも末梢神経の変性を指摘する者は多い。唯、末梢運動神経伝導速度の上からは低下を指摘する者が多い反面、異常を認めなかったとする者もあり、一定の結論は得られていないようである。今回我々は、ＰＭＤにおける末梢神経障害の有無を知ると共に、病勢進行に伴う電気生理学的変化を検討する目的で、末梢神経伝導速度、M波等につき分析したので報告する。

〔対象と方法〕

対象は国立療養所再春荘入院中のDuchenne型ＰＭＤ患者であり、年令は14才から20才までであった。

方法としては、患者を安静仰臥位とし、左側の正中神経、尺骨神経を、それぞれ肘部及び手首の２点で電気刺激を行い、短母指外転筋、並びに小指外転筋上の表面電極にてM波を導出し、ＭＣＶ、M波振巾、M波持続時間の測定を行った。刺激持続時間は0.2$m$secとしてsupramaximalの刺激を加えた。又ＳＣＶは逆行性に測定を行い、正中神経では第２指、尺骨神経では第４指より神経電位を導出し、加算を行った。尚、測定器械としてはＤＩＳＡ筋電計を使用した。

以上の方法で得られた測定結果は、更にそれぞれ５年前の同一患者における測定値と比較し統計学的な処理を行い、病勢進行に伴う変化を検討した。

尚、ＭＣＶ、ＳＣＶの正常値は、永木らの検査データーを参考とし、測定結果の数値は全てMean±ＳＤで表わした。

〔結　　果〕

ＭＣＶの測定は、16名のＰＭＤ患者に対して行い、表１に示す如く、正中神経、尺骨神経ともに正常値に比し危険率１％以下で有意な低下を認めた。表２はそのうちの11名につき５年前の測定値とＭＣＶの比較を行ったものであるが、有意の変化は認められなかった。

潜時率は、末梢刺激部と記録電極間の距離を末梢潜時で除した値であり、13名について５年間の推移をみてみると、表３の如く正中神経において危険率１％以下で有意差が認められた。

次にM波についてみると、まずM波の振巾の推移は、平均値の上では両神経ともに低下を示しているが、統計学的には尺骨神経のみに有意な低下が認められた。（表４）

次にM波についてみると、まずM波の振巾の推移は、平均値の上では両神経ともに低下を示しているが、統計学的には尺骨神経のみに有意な低下が認められた（表４）。

M波の持続時間に関しては11名について比較を行い、表５の如く、危険率１％以下で正中、尺骨両神経刺激時ともに有意にM波持続時間の延長を認めた。

ＳＣＶの測定は16名について行い、両神経ともに手首一指間で正常値に比し平均値の低下を示しているが、特に有意な差ではなかった（表６）。ＳＣＶの５年間の推移についても同様に手首一指間で平均値の低下を認めるも、統計学的には有意差は認め得なかった（表７）。

〔考　　案〕

今回の検査では従来多く指摘されているように、正中神経、尺骨神経とも正常値に比しＭＣＶ

表 1.　ＭＣＶ

(m/sec)

	正中神経	尺骨神経
ＰＭＤ	56.0 ± 4.8	57.3 ± 4.2
正常値	60.8 ± 3.9	60.8 ± 3.9
有意差	（＋） P＜0.01	（＋） P＜0.01

表 2.　ＭＣＶの推移　（11名）

(m/sec)

	正中神経	尺骨神経
49年	56.9 ± 5.9	56.7 ± 3.2
54年	56.0 ± 4.3	58.5 ± 4.1
有意差	（－）	（－）

表 3.　潜時率の推移（13名）

(m/sec)

	正中神経	尺骨神経
49年	19.9 ± 2.2	21.9 ± 3.0
54年	16.1 ± 3.3	21.4 ± 3.4
有意差	（＋） P＜0.01	（－）

表 4.　潜時率の推移（12名）

(mV)

	正中神経	尺骨神経
49年	6.6 ± 3.4	6.6 ± 2.1
54年	6.1 ± 2.9	4.3 ± 2.2
有意差	（－）	（＋） P＜0.01

表 5.　M波持続時間の推移（11名）

(m/sec)

	正中神経		尺骨神経		
	肘部刺激	手首刺激	肘部刺激	手首刺激	
49年	11.2 ± 1.8	11.1 ± 1.7	11.9 ± 1.2	11.6 ± 1.2	
54年	16.5 ± 2.8	16.2 ± 2.8	14.2 ± 2.1	13.9 ± 1.8	
有意差	(+)	(+)	(+)	(+)	P〈0.01

表 6.　S C V

(m/sec)

	正中神経		尺骨神経	
	肘—手首	手首—指	肘—手首	手首—指
PMD (16名)	67.5 ± 5.4	54.0 ± 5.4	68.5 ± 4.6	53.7 ± 7.0
正常値	67.5 ± 4.2	57.4 ± 2.8	67.5 ± 4.2	57.4 ± 2.8
有意差	(—)			

表 7.　S C Vの推移（11名）

(m/sec)

	正中神経		尺骨神経	
	肘—手首	手首—指	肘—手首	手首—指
49年	68.5 ± 5.2	59.3 ± 3.7	67.0 ± 4.4	56.9 ± 6.7
50年	67.6 ± 6.0	54.7 ± 5.2	69.6 ± 3.7	53.5 ± 7.5
有意差	(—)	(—)	(—)	(—)

の有意の低下が認められ、ＰＭＤにおいて末梢運動神経障害を示唆する所見が得られたが、５年間の推移の上からはＭＣＶに有意差をみることはできなかった。加令に伴うＭＣＶの変化を考慮しなければならないが、Wagmanや満留らは、５才以上の小児では加令によるMCVの増加は認めないとしており、この点より考えると、今回の成績は、ＰＭＤの病勢進行とＭＣＶの変化には関連がないと考えられる。一方、潜時率は末梢神経末端部以後の機能を反映すると考えられるが、その潜時率において有意な低下が認められたことより、病勢の進行につれ、末梢運動神経幹よりも末梢運動神経末端部以後がより相関して障害されていくことが推定される。

M波振巾の低下は筋萎縮の進行を反映した結果と考えられる。

M波の持続時間については、Kugelbergは正常者に比しＰＭＤでは短縮しているとし、鈴木、中川らは同じであるとしているのに対し、石原らは延長を来したことを報告しているが、今回の我々の結果では、病勢進行に伴いM波の持続時間は有意に延長する傾向を認めた。

以上の如く電気生理学的にみて、５年間の経過の上から病勢進行と末梢神経障害の関連性をみてみると、末梢運動神経末端部以後の障害との相関が推定され、末梢運動神経幹との関連は認められないように思われる。しかし、神経幹での軽度の変化を否定することはできず、更に長期の観察を続けることにより、部位的な障害の違いが明らかになっていくことも期待される。

〔ま　と　め〕

1）ＰＭＤの病勢進行に伴う末梢神経の変化を電気生理学的に検討する目的で、ＭＣＶ、潜時率、M波振巾、M波持続時間、ＳＣＶの測定を行い、５年間の推移を観察した。

2）ＭＣＶは正常者に比し低下を認めたが、５年間の経過の上では差を認めなかった。

3）潜時率、M波振巾、M波持続時間に経過の上で差が認められた。

4）ＰＭＤの病勢進行と末梢運動神経末梢部での障害の関連性が示唆された。

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3報）

国療東埼玉病院　井上　満
田村武司　石原伝幸

〔目　的〕

我々は既に昭和53年度筋ジストロフィー症研究班会議において表面電極及び積分計を使用した定量的筋電図検査は筋の随意的収縮における電気的活動状態の把握に役立ち、筋ジストロフィー症患児の筋の病的状態を客観的にとらえるための有用な検査法であることを発表し、更に三角筋が検査に適していることを指摘した。今回はより多数の症例について検討し、且つ検査結果に影響する諸因子について考案を加えたので報告する。

〔対象及び方法〕

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症患児41名の三角筋に対してMedelec．モジュール式筋電計MS6、積分モジュール16及び表面電極を使用して1000μV～500μV/divの感度、100 resets/sec/divのオートリセットモード時定数、20cm/secの紙送り速度の条件で得られた鋸歯状出力波形のmV．sec．を測定した。此の際、患児に仰臥位をとらせ且つ上肢を体側に置かせ、側方挙上方向に最大随意収縮を行わせた。これに対して検者は患児の肘関節附近に抵抗を加えて体側に置かれた上肢をそのままの位置に固定するようにした。

15例の患児について、初回検査の成績と再検査の成績とを比較検討した。その検査の間隔は8ケ月～2ケ年であった。

〔結　果〕

表1に示す如く、三角筋の表面筋電図積分値はSwinyard 1～4度では0.312mV．sec．、Swinyard 5～6度では0.244mV．sec．、Swinyard 7～8度では0.044mV．sec．と障害度が進むにつれて減少の傾向を示した。

15例の患児について三角筋の表面筋電図積分値の経過を見ると、全体として平均0.130mV.secより0.117mV．sec．と減少の傾向を示し、15例中12例のそれは減少を示し臨床経過とよく一致していた。しかしながら、3例にむしろ筋電図積分値の上昇が見られた。

〔考　案〕

筋電図積分値に影響する因子として種々のことが考えられる。

先ず第1に患児が最大収縮に努力するか否かということである。患児の協力を得るために、筋電図音を聞かせて励みとすること、検査に先立って1～2回最大収縮の練習をさせること、検査時に号令をかけて激励すること等が今回試みられた。

表 1

Integrated E.M.G. obtained from deltoideus in 41 patients with P.M.D., Duchenne type

Disability stage	No of cases	E.M.G.(mV. sec.)
1 ～ 4	6	0.312 ± 0.144*
5 ～ 6	15	0.244 ± 0.164
7 ～ 8	20	0.044 ± 0.055

*Mean ± S.D.

表 2

Integrated E.M.G. of deltoideus in 6 normal male children

Name	Age (yrs)	Integrated E.M.G. (mV. sec)
K.Y.	5	0.402
K.Y.	6	0.796
Y.N.	7	0.410
Y.S.	8	0.854
M.S.	10	1.077
M.T.	14	1.654

表 3

Considerations in 3 subjects showing increase of mV.sec. in integrated E.M.G.

Name	Age (years) A.*	Age (years) B.**	Disability stage A.	Disability stage B.	Rohrer's index A.	Rohrer's index B.	Integrated E.M.G. (mV. sec.) A.	Integrated E.M.G. (mV. sec.) B.
Y.S.	10	12	6	7	111	145	0.005	0.024
S.Y.	11	13	3	5	101	98	0.378	0.582
Y.S.	16	18	7	7	84	73	0.060	0.062

* Initial test
** Test repeated about 2 years apart.

次に発育期にある患児を対象としているだけに筋肉の発達が問題になるのではないかと考えて 5～14才の正常男子 6 人について三角筋の筋電図積分値を検査してみると表 2 に示す如く 5 才 0.402 mV. sec.、 14才 1.654mV. sec. と年令の大きくなるに従って増加する傾向を示した。

次に患児に見られる体重の大きな変動は皮下脂肪の厚さ、換言すれば表面電極と筋肉との距離に大きな変化を及ぼし筋電図積分値に影響するのではないかと考えて Rohrer 指数を追求してみた。

前述した如く経過観察15例中に三角筋表面筋電図積分値の増加を示すものが 3 例あるのでこれを検討してみると表 3 に示す如く第 1 例 (Y. S.) の症例及び第 2 例 (S. Y.) の症例は夫々初回検査時10才、11才、再検査時12才、13才と発育盛んな年令であった。又 (Y. S.) の症例はどちらかと云うと検査にやや非協力的な患児であり、これが検査結果に影響を及ぼしたことも考えられる。

第3例の（Y.S.）の症例は再検査時に体重が減少しており、Rohrer 指数は84より73に減少しており、これが検査結果に影響したとも考えられる。今後筋電図測定時に Harpenden caliper 等による検査局所の皮脂厚の計測が必要と考えられる。

〔ま と め〕

① 表面電極及び積分計を応用した定量的筋電図検査法が41例の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児に試みられた結果、三角筋の筋電図積分値は障害度の進行とかなりよく対応した成績を示した。

② 検査成績に影響を与える因子としては、先ず患児の協力が充分に得られるか否か、発育期にある患児の筋肉の発達の程度、検査局所の皮下脂肪の厚さ等が考えられた。

Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形の経時的変化に関する検討

国立療養所下志津病院　飯田政雄
東京大学人類学教室　足立和隆
国立療養所下志津病院　斎藤篤
茨城大学保健体育学教室　服部恒明
東京農工大学体育学教室　伊藤金得

〔はじめに〕

進行性筋ジストロフィー症において、心肺機能や日常生活動作に多大の影響を及ぼしている脊柱変形のパターンを検討するための一手段として、座位で前後および側方の2方向から撮影したX線像を用いて、脊柱を会陰方向から観察した図（以下、水平面形状図と呼ぶ）を作製し、これら脊柱変形の分類及び同一個体における2年間の経時的変化の検討を行った。

この水平面形状図は、脊柱の前後および、左右の変化を同時に一枚の図で捕えることができるが、撮影時の座位保持の不安定による体幹のかたむきが要素に入るため、脊柱変形の経時的変化の検討には困難を伴った。今回の検索ではこの方法に改良を加え、第一胸椎と第5腰椎を座標軸（0, 0, 0）にすることにより行なえる様にした。

〔対象及び方法〕

対象は国立療養所下志津病院に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症児59人で、1976年のX線撮影時におけるその年令は、5才から22才であった。

これらの患児(者)について、1978年に追跡を行ない、以下に示した方法によって水平面形状図を作製し検討した。

X線撮影は座位により2方向撮影が行なわれた。これら2枚のX線像の第1胸椎から第5腰椎に至る各椎体の前方上縁の中点にほぼ一致する点を定点と定め、各定点の空間座標値を、コンピューターに入力した。すなわち、第5腰椎の定点の座標を(0,0,0)とし、その他の各定点が左右方向、前後方向、上方向にどれ程離れているかを(x,y,z)の三次元座標系の形で座標検出装置で求め、コンピューターに入力した。この際、垂直軸すなわち、z軸は重力方向に平行である。

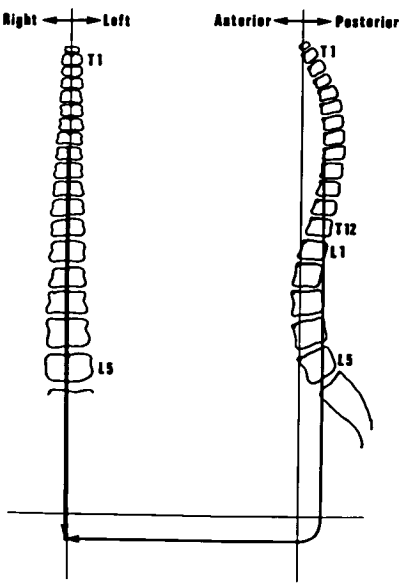


図 1

次に撮影時の体幹のかたむきの影響を取り除くために、第1胸椎の定点と第5腰椎の定点とを結ぶ直線をz軸と仮定した新たな座標系を設定し、この座標系に対して他の定点がとる座標値を座標変換式を用いて数学的に求め、コンピューターから作図装置に出力させ、水平面形状図を作成した。

〔結　　果〕

1) 水平面形状図の分類

59症例について水平面形状図を、その各椎体の定点がつくる軌跡の方向によって分類した。図2に示した如く、原点(第5腰椎の定点)を中心に前方をAとし、45°ずつ時計回りにHまで分割し、脊柱変形の水平面形状タイプをAからH及び不規則型(Ir.)の9つのタイプに分類した。この分類に際し、各定点の軌跡によって囲まれる部分の面積がAよりHのどの部分に最も多く含まれるかという基準に従って分類した。ただし定点の軌跡が輪状になっている場合、その輪の回転方向、つまり第5腰椎の定点から第1胸椎の定点までたどる軌跡が右回りか左回りかということは考慮しなかった。

図3は代表例であるがAからH、また Ir 型に含まれる水平面形状図の症例を示した。BとCのタイプは59例中存在しなかった。図の中で▲は第1から第5胸椎まで●は第6から第12胸椎、■は第1から第5腰椎の椎体上の定点を示す。また1目盛は5㎜で等倍図である。

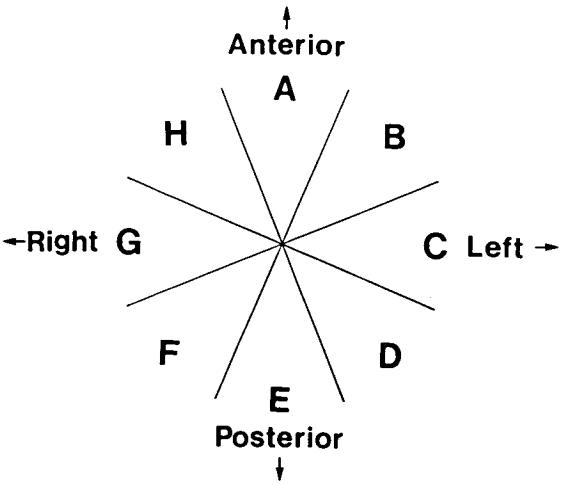


図 2

次に、1976年と1978年の2年間における年令分布は表1の如くである。年令は10才まで、11～15才、16才以上の3段階に分けた。

2） 水平面形状の経時的変化

図4と5に示す如く、1976年から2年間における同一症例の水平面形状の変化は多様性を示した。図4は1976年X線撮影のものは点線、1978年のX線撮影のものは実線で示し、1目盛は5㎜である。図4において、(1)と(2)に示す如くあまり変化がみられないものは(1)では10才以下、(2)では16才以上に多くみられた。(3)に示す如く前後の変化が主なもの、(4)のように左右の変化が大きくなったものがあり、これらは11才から15才の年令層に多くみられた。図5に示した(5)、(6)は前後、左右に激しく変化した例であるが、やはり11才から15才に多くみられた。(7)と(8)に示した症例は(5)や(6)に示した症例と同様に激しい変形をみるが、変形方向が前後から側方へ、あるいは後方から前方へといった様に極端な変形を示している。これらの症例も全身的に筋力

表 1

1976

Age	Type of directions									Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	Irr.	
- 10	-	-	-	1	17	2	-	-	1	21
11 - 15	1	-	-	3	12	4	1	-	5	26
16 -	2	-	-	-	3	2	1	3	1	12

1978

Age	Type of directions									Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	Irr.	
- 10	-	-	-	2	9	-	-	-	-	11
11 - 15	1	-	-	5	11	2	3	2	2	26
16 -	3	-	-	-	7	2	4	4	2	22

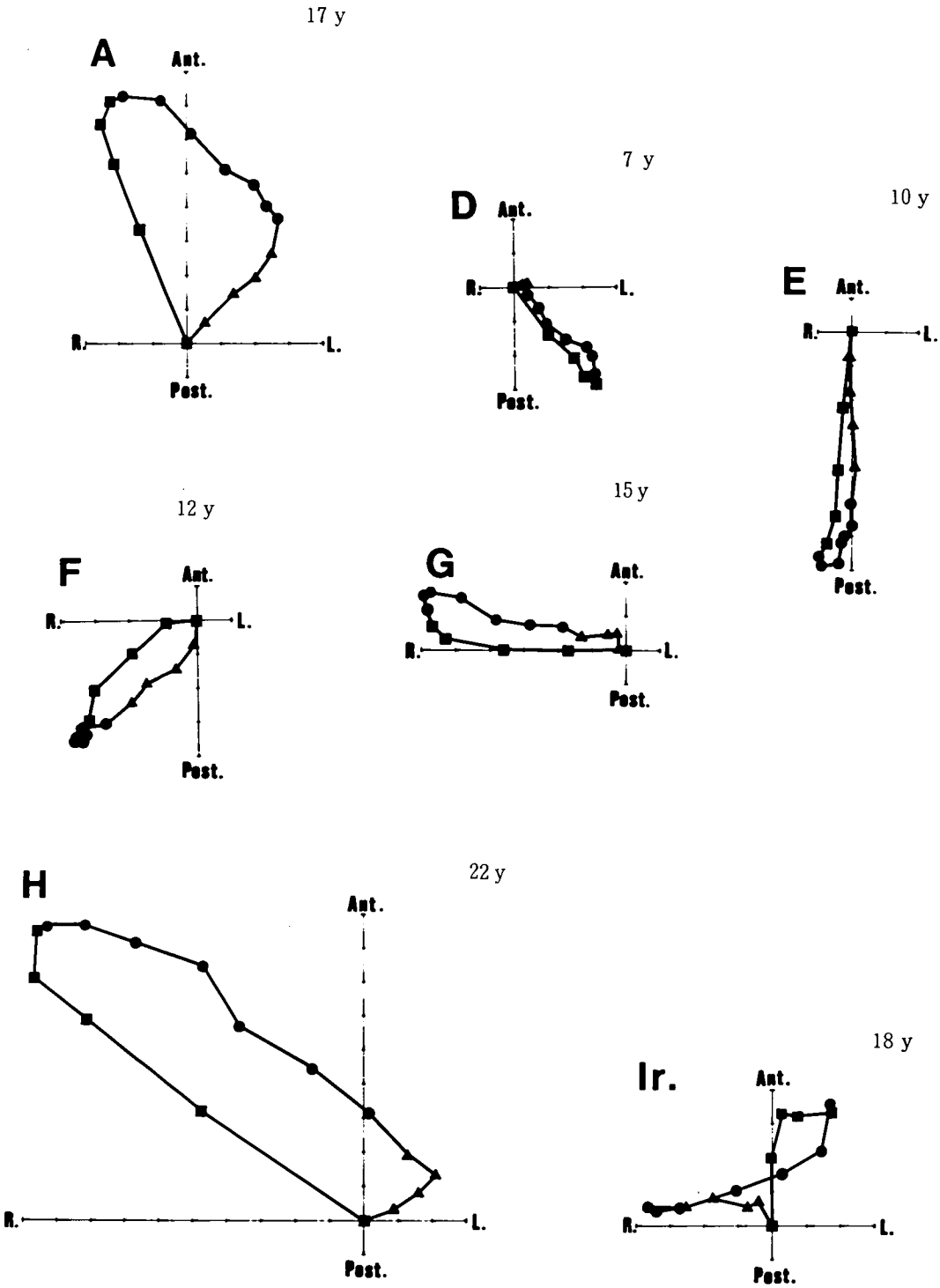
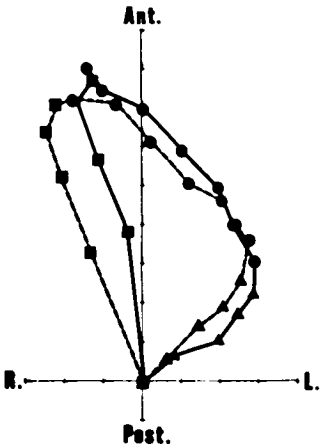

17 y
A
Ant.
R.
L.
Post.
7 y
D
Ant.
R.
L.
Post.
10 y
E
Ant.
R.
L.
Post.
12 y
F
Ant.
R.
L.
Post.
15 y
G
Ant.
R.
L.
Post.
22 y
H
Ant.
R.
L.
Post.
18 y
Ir.
Ant.
R.
L.
Post.

図　3

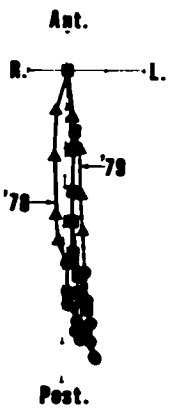
76'-17y

2



76'-8y

1



76'-9y

3

76'-11y

4

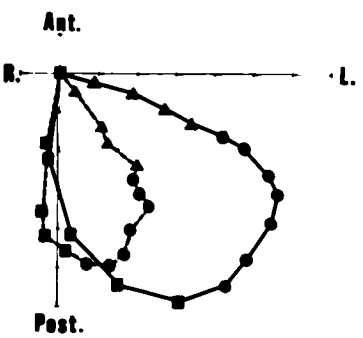
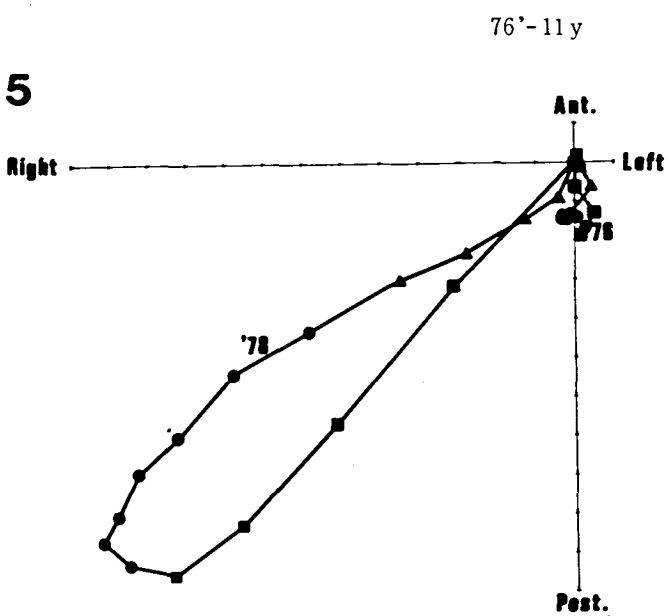
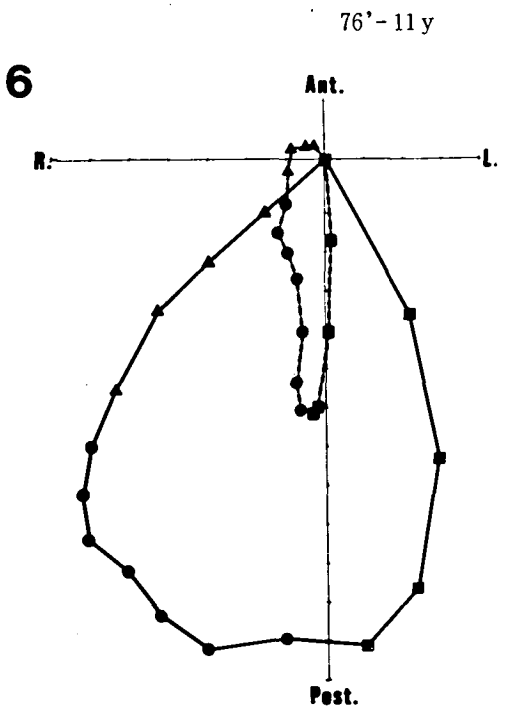
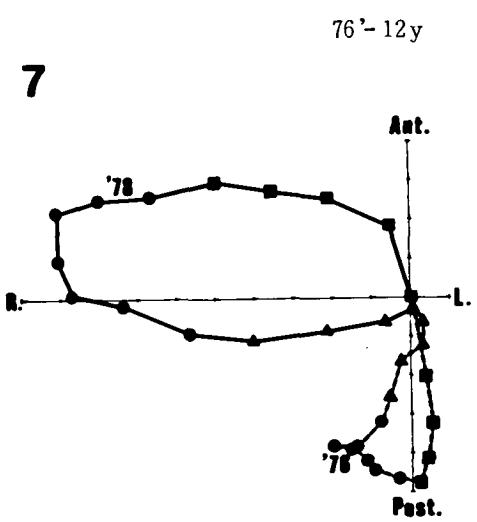


図 4


76'-11y
5
Ant.
Right
Left
'76
'78
Post.


76'-11y
6
Ant.
R.
L.
Post.


76'-12y
7
Ant.
'78
R.
L.
'76
Post.

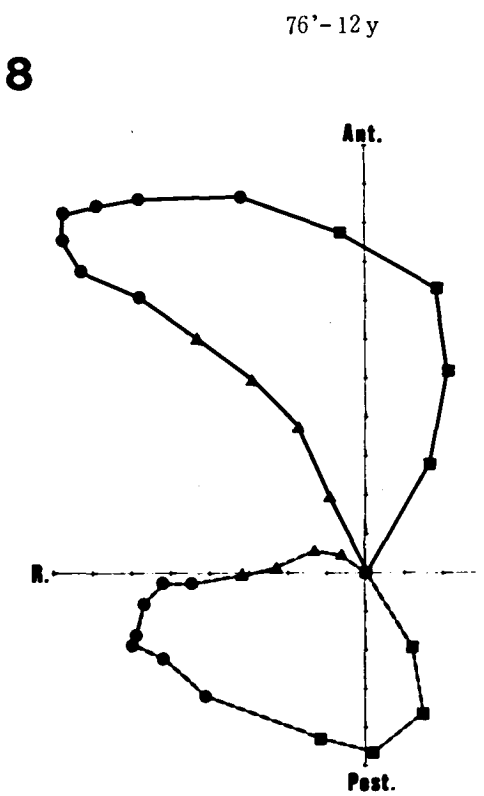

76'-12y
8
Ant.
R.
Post.

図 5

の低下の著明な11才から15才に多くみられた。

〔考　　察〕

進行性筋ジストロフィー症における脊柱変形の解析は、従来、前後像および側面像の2方向から撮影したX線像による検討が主体となっており、本邦では前者では松家ら（1976）後者では斉藤ら（1978）の研究がある。またそれら両者を合成した形の水平面形状図の解析を行なったものとしては斎藤ら（1980）の研究がある。今回私達が行なった検索では、従来の水平面形状図作製法に改良を加え、その分類と経時的変化の解析を容易にし、脊柱の傾きによる変化を除き、脊柱変形の対比をより正確にした。

水平面形状図の分類について

1976年と1978年の2年間の経時的変化について、水平面形状の方向による分類を年令別に示したのが表1であるが、水平面形状図の型、年令分布はかなり似ている。このことから次の様な脊柱変形のパターンが考えられる。E型のごとく10才以下で脊柱の変形のないものが多様な脊柱変形である側彎や前後彎へと進行を11才より15才までに示し、次に変形の固定化とその変形の持続を示すものがある。B型とC型は59例中1例もなくまたD型も例数が少ないという現象、つまり左側彎が起こりにくいということは興味ある問題である。また今回行なわなかった定点の軌跡が輪状となる場合に、第5腰椎の定点から第1胸椎の定点までたどると、その方向性が右回りとなるか、左回りとなるかという現象に関しては、次回にゆずり詳しく報告する。

〔参考文献〕

1）松家豊ら：

ＰＭＤ脊柱変形に関する研究，厚生省心身障害研究，昭和51年度進行性筋ジストロフィー症臨症研究班研究成果報告書，9，1976.

2）斎藤篤ら：

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形，臨床外，13，8，723-734，1978.

3）斎藤篤ら：

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形 ―水平面形状について　整形外科　印刷中　1980.

ＰＭＤ患者の脊柱変形、その経時的変化

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
奥田　勲　膳　棟造

〔目的・方法〕

我々は、昨年に引きつづき当所入院患者（ＰＭＤ）47名の脊柱変形について、変形のパターンをもとに、その経時的変化を検討した。今回は、Ｓ51年からＳ54年の３年間（一部２年間）の観察結果を報告する。方法は、従来どおり全脊柱レ線像（坐位にて、できるだけよい姿勢をとり、不安定な場合は撮影台にゆる〈固定）をもとに、Wilkins and Gibsonらの Kyphotic Index. Cobb法による Lateral Curve.その他 Pelvic Obliquity, Rotation などを計算し、パターン分けは、Gibsonらの方法に年令のファクターを入れておこなった。対象は、47名で９才から26才、２名を除きＰＭＤで、１名ＦＳＨ型、他はデュシェーヌ型である（表１）。

表1.　Gibsonらを参考にしたグループ分け

	グループ	Lateral Curve	Kyphotic Index
Ⅰ	early straight spines 〈15才以下〉	≦ 20°	≧ 10
Ⅱ	Kyphotic spines 〈年令限定せず〉	≦ 20°	〈 10
Ⅲ	Kyphoscoliotic spines 〈年令限定せず〉	〉20°	〈 10
Ⅳ	Scoliotic spines without Kyphosis 〈年令限定せず〉	〉20°	≧ 10
Ⅴ	Extended spines 〈15才以上〉	≦ 30°	≧ 10

グループ（Gr.）Vと評価する18名の3年間の経時的変化は、Gr Ⅰ から Gr V：5名（L.C.の平均値：11.6°±4.9°→17.6°±9.5°）．Gr Ⅳ から Gr V：4名（26.4°±6.0°→24.8°±2.9°）．Gr.Vから Gr.V：9名（14.2°±11.7°→16.2°±9.8°）、Gr.V へは各 Gr.から推移している。Gr.Ⅳ と評価した群（14名）の3年間の変化は、Gr.Ⅰから Gr.Ⅳ：3名（10.2°±2.8°→20.0°±7.0°）、Gr.Ⅲ から Gr.Ⅳ：3名（65.5°±35.9°→77.7°±42.5°）．Gr.Ⅳから Gr.Ⅳ：7名（62.9°±30.6°→80.4°±24.5°）．Gr.Vから Gr.Ⅳ：1名（ダブル・カーブ 20°/26°→32°/35°）．Gr.Ⅲと評価した群（8名）の変化は、Gr.Ⅰから Gr.Ⅲ：4名（9.8°±7.8°→52.8°±28.0°）．Gr.Ⅲから Gr.Ⅲ：3名（100.5°±44.7°→123.7°±21.0°）．Gr.Ⅳから Gr.Ⅲ：1名（57°→109°）．であった。Gr.Ⅱ については、Gr.Ⅰ との間でのみ推移がみられた。Gr.Ⅰから Gr.Ⅱ：1名（4°→16°）、Gr.Ⅱ から Gr.Ⅰ へは2名観察された。ダブルカーブ群（9名）については、Gr.V→Gr.V 4名、Gr.Ⅳ→Gr.V 2名、Gr.Ⅳ→Gr.Ⅳ 1名、Gr.V→ Gr.Ⅳ 1名、Gr.Ⅰ→ Gr.Ⅳ 1名（胸椎の軽度の側彎からダブル・カーブの形成）．全体（9名）の平均は（21.0°±12.5°→ 26.3°±10.4°）であり、傾向的には、軽微な進行（あるいは、ほとんど進行を見ないとも言える）である。

〔考　　察〕

ＰＭＤ脊柱変形の経時的変化について、具体的検討を加え、増悪因子や増悪阻害因子などを明らかにする目的から、我々は、さし当り、Gibson らの分類に従いながら、それに年令制限をもうけ、グループ分類におこない、グループ内変化、グループ間移動・変化を追跡した。(1) ＰＭＤ患者の脊柱の初期像とも云えるグループ（Gr.）Ⅰ は3年の経過で多様な変化を示す。骨成長、筋力、姿勢、起立一歩行機能、立ち直り機能その他、などがそれを決定して行くのであろう。図1に見られる様に、腰椎後彎の形成一側彎増強（Gr.Ⅰ→ Gr.Ⅲ）を呈する群と、図2に見る様に、3年の経過で、erect～straight～extended spine をとっても、側彎度の変化が多様なものもあり、この年令群に於ては、腰椎前彎型、垂直型も増悪阻害因子たりえていないと思われる。逆に腰椎後彎は、明らかに側彎度の増悪に直結している様である。10才前後で既に著明な脊柱変形を示すもの（図3）では、胸椎後彎をとりつつ増悪を見るもの（Gr.Ⅳ→Gr.Ⅲ）と、装具で起立可能で、straight spine を形成しつつ10°前後の進行しか示さないもの（Gr.Ⅲ→ Gr.Ⅳ）がある。10才前後の時期にすでに著明な変形が見られるのであり、更にそれ以前に於ける、姿勢等の変形予防管理が必要であると云ねばならない。又、正しい管理によって、骨成長に沿いながらより変形の少い方向づけの可能性もあるのであろう。(2) 増悪期とされる13才前後からの経時的変化も多様性をもっている。図2中段・13才児に見られる様に脊柱前彎が形成されているにもかかわらず、中程度の増悪を来している場合や（図4では増悪著明なものも見られる）、装具歩行中で増悪を見ない場合や W/C 使用中でも straight～extended spine をとり軽い増悪を示すもの、ダブルカーブをとり、ほとんど増強を示さないものなどがある。即ち、この時期に於

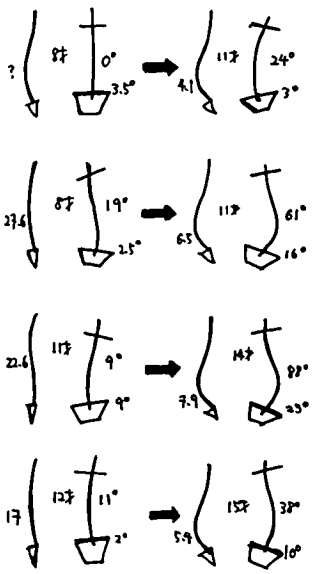
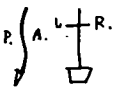


図 1.
グループⅠからグループⅢへ変化した群、明らかに、腰椎後彎が側彎度増強に直結している。(w/c使用)。



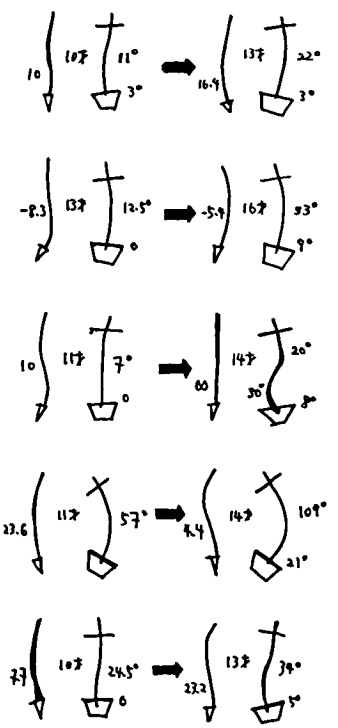
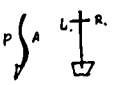


図 2.
グループⅠからグループⅣへ変化した群



(上段10才児は歩行(装具可)、下段11才児も同。中段13才児はw/c使用)

図 3.
上段11才児、グループⅣ→グループⅢ、下段10才児グループⅣへの変化を示す。

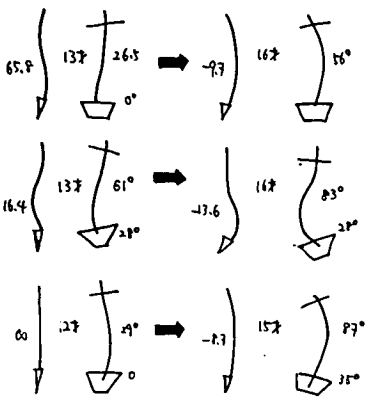


図 3.
13才前後でグループⅣのままであった群、いずれも中程度〜著明な増悪を示した。

ての前彎形成も側彎増悪に必ずしも阻害的に働くとは言い難いのである。前彎形成も、筋力や、すでにある変形度と絡み合いながら、又立ち直り機能も関与しながら脊柱変形の変化は決定されると言うべきなのであろう。(3) 15才以上の群の経時的変化については、既に、erect〜straight〜extended spine をとり、又、側彎度のゆるやかなものは、ほぼ進行を見ない。15〜16才の段階からも脊柱が起き上り、straight spine をとり、増悪ゼロ〜中程度を示している。これらについては、脊柱変形の一応の目度をもつ事がらである様である。(4) グループ間の変化については、Gr.Ⅲ → Gr.Ⅲ、Gr.Ⅲ → Gr.Ⅳ に於ては、その側彎進行の度合は年令的差を見ない。傾向的には前者がより変化度が強い様であるが、尚、検討を要する。即ち、前彎形成あるいは後彎形成が、脊柱側彎にいかに関与するのかという問題である。既に諸家の報告に於て、前彎形成の意義が語られているのであるが、今回の検討では、傾向的に言えるとするに止めざるを

表 2

グループ	年令（才）	Lateral Curve(度)	Kyphatic Index
Ⅰ - a	〈 15	〈 20	〉 10
- b	≧ 15		
Ⅱ - a	〈 15	〈 20	〈 10
- b	≧ 15		
Ⅲ - a	〈 15	〉 20	〈 10
- b	≧ 15		
Ⅳ - a	〈 15	〉 20	〉 10
- b	≧ 15		

えない。Gr. Ⅳ → Gr. Ⅳ. Gr. Ⅳ → Gr. Ⅴ, Gr. Ⅳ → Gr. Ⅲ. などの変化についても、年令的な特徴は見られなかった。(5) 今回のグループ分けは前回同様 Gibson らの方法に従ったが、次回は若干それを修正して考えて見たい。15才を年令的には区切りにして、表2の如く考えている。

筋ジストロフィーの脊柱側彎に関する研究

徳島療養所　松家　豊
八木省次

兵庫中央病院　牛窪滋樹
山本幸男

筋ジストロフィー、デュシャンヌ型患者の脊柱変形は高度になると肺機能や日常生活動作にわるい影響をおよぼす、この脊柱変形とくに側彎を中心とした自然経過を追跡している。また、側彎変形の病態や対策についても検討してきた。

今回、国立療養所兵庫中央病院整形外科の協力を得て側彎の検診を行った。過去、昭和47年の検診と54年の再検診の結果について、この7年間の徳島療養所、兵庫中央病院における脊柱変形の推移と側彎の対策について報告する。

〔方　法〕

脊柱の直接検診と坐位の2方向レ線撮影を行った。側彎度は Cobb 法で測定した。脊柱矢状面の変形は後彎、垂直、前彎の3通りに区分した。

47年の検診は徳島50例、兵庫61例の計111例であったが、54年10月の検診は徳島25例、兵庫17例、計42例であった。

7年間に死亡、退院したものが半数以上である。したがって死亡例についての側彎も検討した。

〔結果および考察〕

今回検診の対象としたものは7年前と同一人である。したがって15才以上の年令層になっている。

図1に示した年令と側彎度では15才以下は含まれていないが側彎のつよいもの（Cobb 40°以上）は20才までが占めている。このことは後述するが側彎のつよいものは20才頃までに死亡するためである。これら20才以下で側彎のつよいものは後彎を合併するものが多い。20才以上のものは側彎の程度が軽く前彎や垂直型の変形を示す。このように高度側彎となるものは後彎の合併が多いので早期における後彎の発生や進行防止が大切である。すでにこの点については指摘してきた。

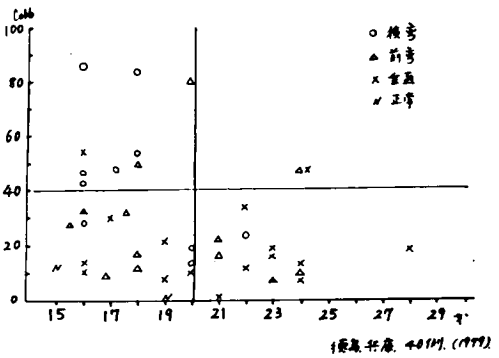


図1. 年令と側彎度

この後側彎は12.3才頃の筋力低下の著明で成長旺盛期に一致してみられるCollaps spine である。坐位姿勢の肢位、下肢装具の不適合、下肢拘縮による骨盤傾斜、肥満等の2次的要因が考えられる。脊柱の十分な可動性のある時期に変形パターンの矯正をしなければ進行は防止できない。脊柱装具療法のよい適応となる。しかし、身体の活動性が十分あるので専念した治療はむつかしく時期を逸することが多い。

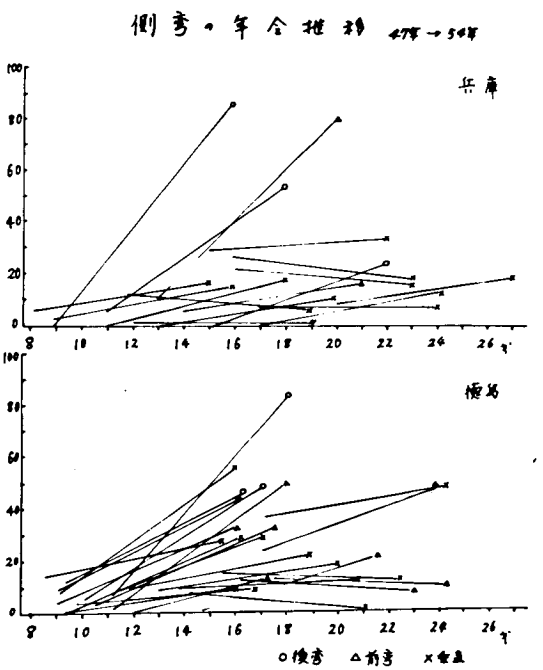
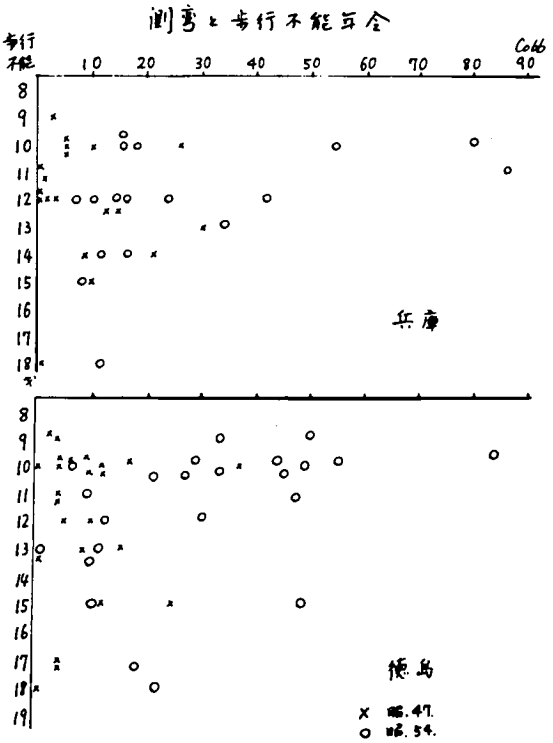


図2. 昭和47年～54年の側彎推移

2. 47年から54年に至る7ケ年間の脊柱側彎の推移は図2に示してある。これからみても年長のものの側彎はかるい。20°以上の側彎になったものは徳島16例、兵庫5例、計21例で全体の半数である。側彎の進行と年令については昨年発表したが12.3才頃に進行がはじまり、14.5才でピークに達する。また、側彎の軽度でほとんど進行を示さないグループもある。今回の両施設の成績でも進行と非進行のグループがみられる。しかし、進行の予測は一概に言えないので前述したように12.3才に予防の焦点をあて対策をはかるべきである。

3. 筋力と側彎の関係をみるために筋力低下の一指標として歩行不能になった年令をとりあげてみた。図3に示した側彎と歩行不能年令の関係では47年当時は対象年令が若年であったため、即ち歩行不能になっての年数が短く、側彎の程度も軽かったので関連性をつかめない。

図 3.
側彎と歩行不能年令



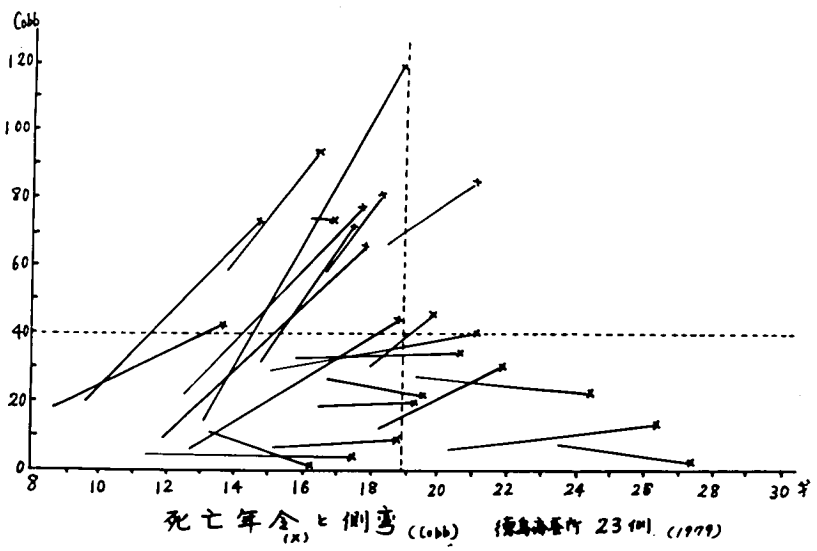


図 4. 死亡年令と側彎の推移

しかし、同一人の7年後における54年の結果では側彎のつよいものは歩行不能になる年令が早いことがうかがわれる。換言すれば早く歩けなくなったものはつよい側彎になる傾向をもつといえる。したがって歩行はできるだけ長くつづかせる努力が必要であろう、機能訓練が重視される。

4. 死亡年令と側彎の関係は図4に示した。この死亡例の側彎度は死亡1年以内の生存時の数値である。徳島療養所の23例の平均死亡年令は19才である。つよい側彎のものは19才以下の死亡が多い。死亡年令と側彎度は逆相関の傾向を示す。側彎が強いものは短命であることを示唆している。やはり側彎の早期対策は延命につながるといえる。

以上の徳島、兵庫両施設の脊柱検診の結果から両施設間の特別な相違はみられなかった。

ともに筋ジストロフィーの側彎発生、自然経過は一様のパターンをとるものである。両施設とも機能訓練には重点をおき下肢装具療法も積極的にとり入れていて共通した訓練体系である。また、側彎に対する積極的アプローチも行われている。しかし、なおその発生や進行に対しては画一的なしかも極めて効果的な方法は困難であり、早期対策への精力的取組みが必要である。

〔ま と め〕

昭和47年と54年の2回にわたる徳島と兵庫の検診結果をまとめた。

1. 側彎のつよいものは後彎の合併が多く、側彎のかるいものは前彎や垂直の脊柱を示す。
   予防的見地から若年者の後彎発生に注目し対処すべきである。
2. 側彎は進行と非進行を示すタイプがある。進行は成長旺盛期であり、装具など十分な対策が必要である。
3. 歩行不能年令の早いものはつよい側彎になる傾向がある。機能訓練は側彎に対して重要な手段である。
4. 側彎のつよいものは短命であり19才以前の死亡が多い。
5. 側彎に対する予防、治療手段は早期に積極的に取組む必要がある。
6. 徳島、兵庫の両施設間の側彎についてはとくに特徴的差異はなかった。

筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究

徳島療養所　松家　豊
八木省次　奥村建明
小山義一　鈴木和恵
小林計二　白井陽一郎

筋ジストロフィー、デュシャンヌ型の運動機能障害、とくに上肢機能についての詳細な研究は少ない。上肢運動機能の評価の困難性は上肢動作の複雑さにもよるためで、一定の動作についてみても同時性をもつ多くの関節運動の組合せによって行われている。しかし、リハビリテーションの立場から上肢機能障害の分析、上肢動作の客観的評価は必要であり、ＡＤＬの評価、指導、訓練プログラムの作成、作業療法の処方、上肢補助具の開発において基本となる問題である。

ＰＭＤの手指機能は不十分ながらも温存される。この手指運動機能、解剖等についてはすでに発表してきた。上肢を構成する肩、肘、前腕等の個々の機能、また、これらによって合成される上肢運動について検討をすすめている。筋萎縮による機能障害過程と運動パターンの関係を明らかにすることは上肢運動機能のリハビリテーションに役立つことになる。

〔研究方法〕

上肢動作分析を３次元測定法にて行い、筋力テストや筋電活動を同時に記録した。

1. ３次元動作分析は Chronophotography による光学的手法を用いた。この測定装置は被験者に対し45度の上面と側面に鏡を配置し前方から被験者と２枚の鏡の像を１枚のフィルムに撮影する。即ち、top view, front view（実像）、lateral view の３方向からの運動軌跡をとらえることが出来る。

撮影はマルチストロボ法でニコンインターバロメーターＭＴ－１とニコンモータードライブを組合せ、ワークサンプリング（一定時間毎の連続撮影）でパルスは0.25秒、または 0.15秒にセットし動作の全過程を１枚のフィルムに集録する。

実験した動作はＡＤＬで最も大切な機能のひとつである食事動作で、被験者は椅子に座り手の位置は膝上におく（できない場合は適当な高さの机を用いる）、その手を口まで食事をはこぶ動作を命じた。被験者は黒のセーターを着用し body landmark として左右の頸と肩の線、利き手側の上腕、前腕の外側に白色テープをつけ頭頂部にも白色の点状マークをつけた。キャビネ版の写真印画をトレースしマークの移動をプロットし透視図を作った。この図から頭部、軀幹、肩、肘、手関節などの上肢の運動を形態学的に分析し上肢運動パターンの特徴を記録した。

2. 筋電図は3次元運動測定と同時に測定した。表面電極を用い三栄測器271医用テレメーターにて4現象ポリグラフ120形のインク書きオシログラフに記録した。僧帽筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋、尺側手根屈筋、橈側手根伸筋についての動作筋電図を採取し、筋の活動や協調性の分析を行った。

3. 筋力は徒手筋力テストを用いた。ステージは厚生省研究班のを用い、Stackingテストは priceの方法にしたがった。

〔結　　果〕

実験的に各障害度の上肢運動について写真による3次元動作分析、筋力テスト、筋電図の3者を対比した。

表1.　徒手筋力テスト

MMT（PMD）

		No. 1	No. 2	No. 3
Shoulder	Flex.	3 -	2	1 +
	Ext.	2	1 +	1
	Abd.	3 -	2	1 +
	In. rot.	3	2	1 +
	Ext. rot.	3 -	2	1 +
Elbow	Flex.	3 +	2 +	2
	Ext.	3 +	2 +	2
Forearm	Supin.	3 +	3 +	3
	Pron.	4 -	3 +	3 -
Wrist	Plant.	4	4 -	3 +
	Dors.	4	4 -	3

対象はDMDのステージ1～5の各1名、ステージ6の3名、ステージ7の5名、計13名と健常人の3名について行った。

ステージ1、2では上肢運動は正常のパターンを示していた。ステージ3以上になると正常のパターンとは異り区別ができた。上肢の空間動作の難易程度により、以下の代表的3症例について述べる。なお、正常者の正確な運動パターン、各障害度による詳しい分析については今後更に例数を重ね検討する。この3症例の筋力、透視図、筋電図を表、図1、2に示してある。なお、上肢各関節の拘縮はなかった。

症例1.　11才8ケ月、ステージ3、上肢ステージ4、スタッキングテスト2、筋力は肩伸筋が2でそれ以外は3～4である。筋電図では上腕二頭筋の活動に比べ三角筋の活動が少なく、前腕筋群の活動も少ない。僧帽筋は肩の外来筋として代償的活動を示していた。

食事動作で頭は固定されたままで、

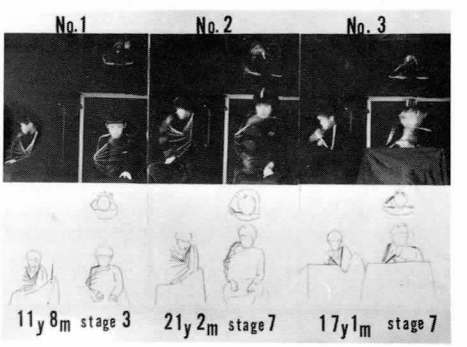


図1.　上肢3次元測定、下段透視図

軀幹の軽い右回旋、右肩の後上方への軽い挙上、肩の外転制限がみられる。前腕は回内位を保っている。この様にステージ3では肩の挙上、軀幹の回旋といった肩の屈曲、外転の筋力を代償する運動が出現している。しかし、目的動作はスムースであって十分逐行されているためＡＤＬの不便さは感じていない。

症例2.　21才2ケ月、ステージ7、上肢ステージ6、スタッキングテスト5、筋力は肘より中枢は肩伸筋以外は2である。筋電図は前腕の筋群の活動が比較的つよくみられる。

しかも拮抗筋を含めた上肢の筋すべてに筋活動がみられることは特徴的である。このように目的動作逐行のためには、上肢残存筋のすべてが動員され共同筋としての役割を果し、上肢筋群の総和として最大の努力をはらっているといえる。

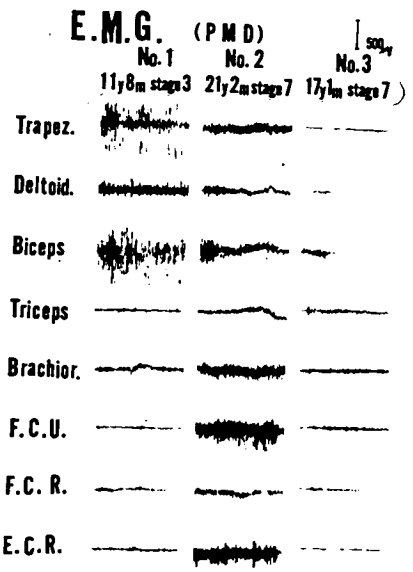


図2.　筋　電　図

食事動作は頭部の前屈、軀幹の右回旋、左側屈、肩の後上方挙上がつよくみられ、肩の外転自体はみられない。前腕は回外位をとる、これは反動的な軀幹の代償と肘屈曲のパターンを示すもので、肩の筋群は方向性コントロールの力源としてでなく安定筋として働く。そして、肘、手関節運動を助ける軀幹、上肢の協調性運動とみなされる。

この患者は下肢装具による歩行が可能で側彎はない。重力に抗した上肢運動の限界を示すものといえる。また、かかる筋の疲労は大きいと考えられる。

症例3.　17才1ケ月、ステージ7、上肢ステージ7、スタッキングテスト6、上肢は机に前腕を支点として保持している。年令は症例2より若いが筋力はつよく低下している。肩筋群は1である。図は上腕二頭筋と前腕筋群の弱い活動放電がみられるにすぎない。

食事動作は頭部、軀幹の回旋をともない、とくに頭部の右前方への移動がつよくみられる。また、右前腕支点の末梢部で反対側の左手によって右前腕の支持、手関節の橈、背屈を助けている。この両側手関節の共同的運動と頭部の前屈は特徴的である。この場合手の位置ぎめがすでにできていて肘屈曲作用は両側の手関節によって代償される。肘を屈曲することによって前腕の回旋力は増強される。本症例は坐位における最も困難な食事動作といえる。また、上肢補助具の対象となる。

本来食事動作の上肢運動には肩関節の屈曲、外転、肘関節の屈曲、前腕の回内外、手関節の橈、背屈の各要素の協調が必要である。ＰＭＤではその障害の程度によって種々の代償が介入する。

今回、食事動作について障害のことなる代表的な3症例を提示したが更に症例を重ねくわしくみてゆくことにしたい。

協調運動機能の定量分析による進行性筋ジストロフィー症の病態把握

国立犀潟療養所神経内科　神田武政
若林允甫
同　リハビリテーション科　宮野佐年
同　情報処理室　岡田美保子
国立新潟療養所　高沢直之

〔はじめに〕

小児神経筋疾患の運動障害の把握は、正常の急速な発育過程を算定した上で判断しなければ非常におおまかな測定法となり、進行速度や訓練などの治療効果などの精度の高い判定には利用できない。また日常臨床に応用するためには、測定方法が簡単でかつ患児に負担をかけない方法が必要である。

我々は上肢反復変換運動[1),2),3)]、単音くりかえし発音[4),5),6)]、指タッピング試験を短時間に記録し、小型電算機により定量分析し、日常臨床に応用している。そしてすでに3才から20才までの健康児276名を測定し、健康児の著明な発育変化と、本三試験は同一個人においてはよく相関することを明らかにしている。本法を用いて進行性筋ジストロフィー症（以下DMP）を計測し、発育を考慮した病態把握が可能であるか、今回は各検査の平均一周期時間（インタバル）について検討した。

〔対　象〕

3才から20才までの健康児276名、6〜18才の Duchenne 型DMP 21例。

〔方　法〕

1. 上肢反復変換運動試験

1）記録方法

記録装置は両手前腕の回内回外運動の回転角度を左右別々のポテンシオメータにより電圧

変換するものである。牛と装置を連結する回転軸はフレキシブルシャフトを用いて回転運動以外の動きは伝達しないようにした。これにより神経診察法で行われる diadochokinesis を客観的に記録することができるようになった。日常的には2チャンネルの心電計の第1チャンネルに右手の、第2チャンネルに左手の変換運動波形を描記している。この際両手の手掌が互いに面して平行となる位置を0度として記録紙中央に定め、90度の回転を10㎜、紙送り速度を25㎜/秒とした。ペンの振れは被験者からみて時計方向が上方に向くようにしてあるので変換運動の回外方向は右手で上方、左手で下方に向く。従って右手波形は山頂部が回外極点、谷部が回内極点となり左手波形はこの逆になる。

2) 測定方法

記録に先だち被験者の肘を両脇に軽く付けたまま、できるだけ速く大きく行うように指示する。充分に理解させた上で、右手のみと左手のみで行う5秒間づつの片手試験 Single hand test と、10秒間の休息数。後に両手同時に行なう両手試験 both hands test を約10秒間記録した。

3) 分析方法

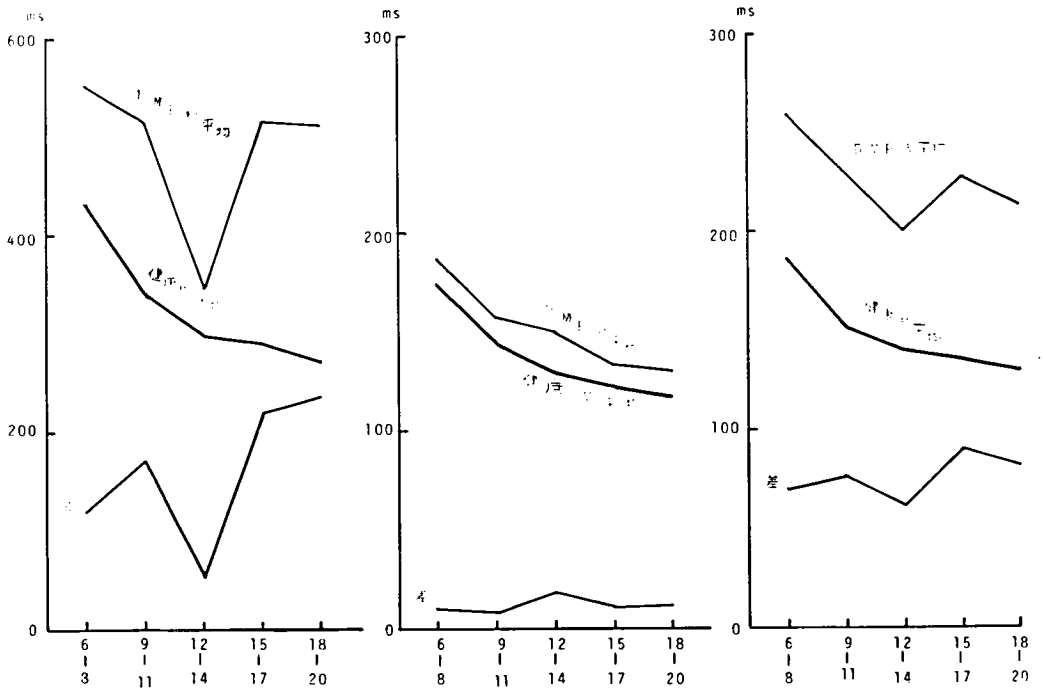
記録直後に分析する必要の多い臨床では、記録波形から直接、周期、振幅、速度を数値化する分析用スケールを考案して用いている。しかし、多人数の分析には本装置の電気出力をデータレコーダに納め、電算機分析を行なっている。すなわちＰＤＰ $^{11}/_{34}$ 小型電算機により、角度波形の回外極点を縦線、回内極点を矢印で自動区分し、以下のパラメータを計測する。①周期 DURATION（単位 *m* sec）：変換運動の一往復平均時間。②周期の変動係数：周期の標準偏差÷平均値× 100 で定義され、周期のばらつく程度を表現する数値となる。③振幅 RANGE または AMPLITUDE（単位 degree）：変換運動の回内極点から回外極点までの角度の平均値。④振幅の変動係数。⑤速度 VELOCITY（単位 degree/100 *m*s）：一往復ごとの平均角速度の平均値。⑥速度の変動係数。⑦相関係数 CORRELATION：右手と左手波形の時間的に対応するサンプル値の相関係数×100を表示する。これが -100 に近い場合は左右の変換運動の対称性が良いと判定される。⑧両手波形の和：これは左右波形が対称的であれば直線に近づき、対称度の図形的表現となる。

以上の項目について、片手試験では①～⑥を、両手試験では右手と左手の①～⑥に加えて⑦、⑧を自動計測した。

2. 単音くりかえし発音および指タッピング試験

1) 記録方法

音声の内容はどのようなものでもよいが、「パ」音と「タ」音の急速な3秒間のくりかえしと「ルリモハリモテラセバヒカル」をできるだけ速く発音させた。被験者の口から約5*cm*離れたところに固定したマイクロフォン（SONY ECM-280）を通して、ステレオカセットテープレコーダ（SONY TC-2860 SD）に録音した。指タッピング試験はマイクロフォ



図．右より上肢反復変換運動（右手）タ音くりかえし発音、右手指タンピング試験について上段よりＤＭＰ、健康児、および両者の差の年令変化曲線を示す。

ンを内蔵したプラスチックケースを指先で持ったプラスチック棒で急速打させ、この打点音を録音した。全ての動作は験者が鳴らす電子ブザーの指示音を合図にできるだけ速く行わせ、指示音と同期して発生する電気パルスをレコーダの別のチャンネルに同時記録した。この信号は再生時に、電算機の分析開始のトリガーとなり、反応時間の測定にも利用される。

2）電算機による分析法

ＰＤＰ－11/34 小型電算機により、指示音パルスで掃引される音声包絡線を求める。視覚的に判読しやすくするために波形は上下対称形にしてある。個々の単音の始まり点と最大振幅点（ピーク点）を自動区分し、① INTRVAL（MEAN）：各音の始まり点の縦線間隔で計算したインタバルの平均値。② INTERVAL（RATIO）：インタバルのばらつきの程度を表わす変動係数。標準偏差÷平均値× 1000 を表示する。③ PEAK TIME（MEAN）：各音のはじまりから最大振幅に至るまでに要する時間の平均値。④ PEAK AMPLITUDE：各音の最大振幅のばらつきをみる変動係数。すべての単音が一定の音量（振幅）の場合にこの計測値は小さくなる。⑤ RESPONSE TIME：指示音から最初の発音又は動作開始までの時間。以上５項目について自動計測した。著者らは、患者の音声を日常的にはこのよ

うな画面表示を写真撮影して整理保管している。また本法により指タッピング試験の打点音も全く同様にして分析することができる。

〔結　　果〕

図は左から上肢反復変換運動の右手、「タ」音の急速くりかえし発音、右手の指タッピング試験のインタバルについての平均値で表示した年令変化曲線である。太線は健康児のものでその上方にDMPの曲線が位置している。健康児には三試験とも著明な発育変化を示し急速にインタバルが短縮する。DMPでは四肢筋の運動である変換運動とタッピングは時間がかかるが、発声は健康児と差はない。これらをさらに明らかにするためにDMP平均値から同年令の健康児の平均の差を図示した。この曲線の基線からの距離がDMPの障害度を現わし、この勾配が成長による進行速度を表現していると考えられる。すなわちより近位筋を使う変換運動の方が急速に悪化するが遠位筋の指タッピングはかなり保持される。そして構音筋は年長になっても障害されない。これらは臨床症状とよく一致すると思われる。

〔ま　と　め〕

本検査は本来、運動器の障害がなければ小脳症状などの協調運動障害をみる検査法であるが、筋以外は正常と考えられるDMPでは筋力低下の判定パラメータにもなりえ、障害部位の違いを明らかにすること、発育過程にある小児の症度の客観的把握に応用しうる。

〔参考文献〕

1）神田武政，丸山直滋：変換運動反復試験（diadochokinesia test）の記録法、神経内科、5：467-468，1976.

2）岡田美保子，神田武政，丸山直滋，白川健一，岡田正彦：Diadochokinesia test の定量分析，9：70～72，1978.

3）岡田美保子，神田武政：Diadochokinesia test の定量分析方法，臨床脳波，21(7)：447-454，1979.

4）岡田正彦，神田武政：音声の計測とその臨床応用，医学のあゆみ，111(7)，458～460，1979.

5）神田武政，岡田正彦：構音障害の定量分析：臨床脳波，21(7)：441～446，1979.

6）神田武政，岡田正彦，他：音声包絡線による小脳性構語障害の定量分析，最近医学，35(2)，241～247，1980.

各種筋萎縮症患者のトラッキング動作について
——Myotonic Dystrophy を中心に——

国立療養所箱根病院　　村上慶郎
稲永光幸

〔目　　的〕

各種筋萎縮症患者の上肢運動機能障害の特徴を Tracking 動作の解析に基づいて検討してきたが、Myotonic Dystrophy において他の疾患、Progressive Muscular Dystrophy, Kugelberg-Welander 病とは異なる特徴的な差異がみられた。この点を中心に更に検討を加えたので報告する。

〔方　　法〕

基本的には従来通りで Compensatory Tracking 事態を用いた。すなわち、ブラウン管上に静止点とそれを中心に左右に動く点があり、被験者は動く点を可能な限り静止点に近づけておく操作を行なうものである。

今回は、入力及び操作部・操作方法に新たな条件を加えた。

1) 入力として、0.2 Hz cut 条件を加え、より低い周波数に対する応答について検討を加えた（従来は 0.5 Hz cut 1.0 Hz cut の random 波を使用していた）。

2) 腕の伸展に対応する操作部を作製し、それによって腕の伸展（0°～90°）による Tracking 動作の検討を行なった（従来は指先による操作である）。

対象は、Myotonic Dystrophy（MD）、Progressive Muscular Dystrophy（PMD）、Kugelberg-Welander 病（KW）及び対照群としての Normal である。

検査場面では十分な練習を行なった上で、各々3分間の本検査を実施した。データ（入力，操作量，偏差量）は Data Recorder に記録され、コンピュータ解析された。各周波数における power spectrum から振幅特性（gain）及び位相特性（phase）が導き出された。

Gain 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、phase 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。今回も偏差量と操作量との間の関係、すなわち開ループ周波数特性について検討した。その結果はボード線図に示される（周波数を共通軸にして、ab表示の gain、度数表示の phase の遅れを左右軸にとり、同一平面上に記したものである）。

〔結果及び考察〕

前回の報告で示した通りMDにおいては 0.5 Hz cut と 1.0 Hz cut 条件の間に他のPMD、KWにみられるような gain の差が生じなかった（図1）。そこで更に低い周波数領域を検討し

たところ図2に代表される結果が得られた。いずれも Deaver - Swinyard の stage 2 の患者である。太い実線が新しい条件 0.2Hz cut、破線が0.5Hz cut、細い実線が 1.0Hz cut である。

0.2Hz cut では、KW、PMD においては 0.5Hz cut、1.0Hz cut よりも gain が落ち込んでいるのに対し、MDでは逆に上がっている。Normal の結果は KW、PMD と同様の傾向であり、これは従来報告されている Normal のみのデータを一致するものである。すなわち、余り遅くなると逆に追従がうまく行なえなくなるという結果と同一である。ところがMDにおいてはこの関係が逆転している。図2に示された患者は極めて極端な形をとっているが図3に示す女性例においてもこの傾向は同様で、レベルの差はあり今回検査した5例全てにこの関係がみられる。

MDにおいては PMD．KWに比べ応答可能な周波数帯が低周波領域にズレているためであるという可能性が考えられるが、この点は更に低い周波数領域に対しての検討を加えてみないとはっきりとは言えない。更に、図2と図3に示されているように、歩行可能な患者においてこの gain の逆転関係が極端な形であらわれているとすれば、筋萎縮がそれ程進んでいなく、Myotony 現象が優勢にあらわれた結果だと考えることができるが、症例が少ないので（車椅子はうち1名）この点は今後の課題である。

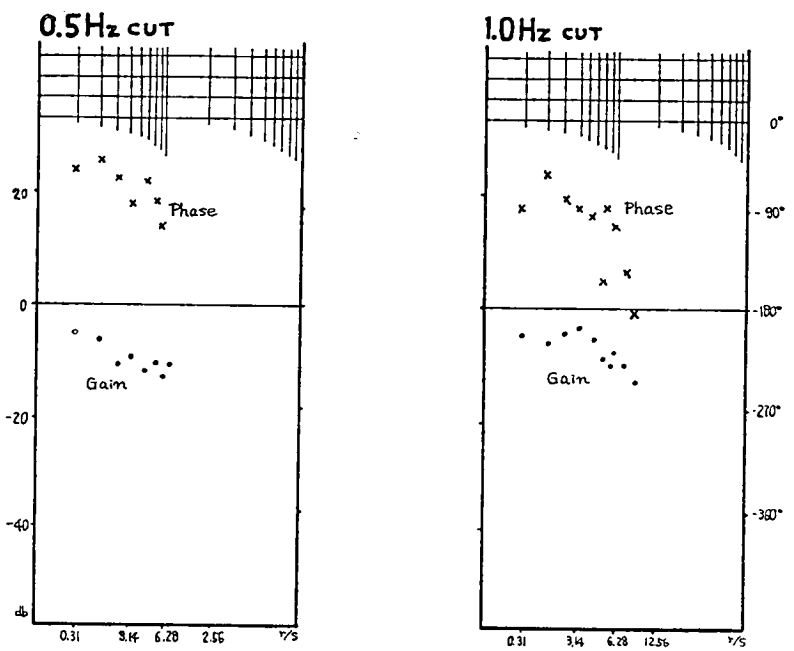


Fig I. Bode charts of frequency response function (open)
MD 33y.♀

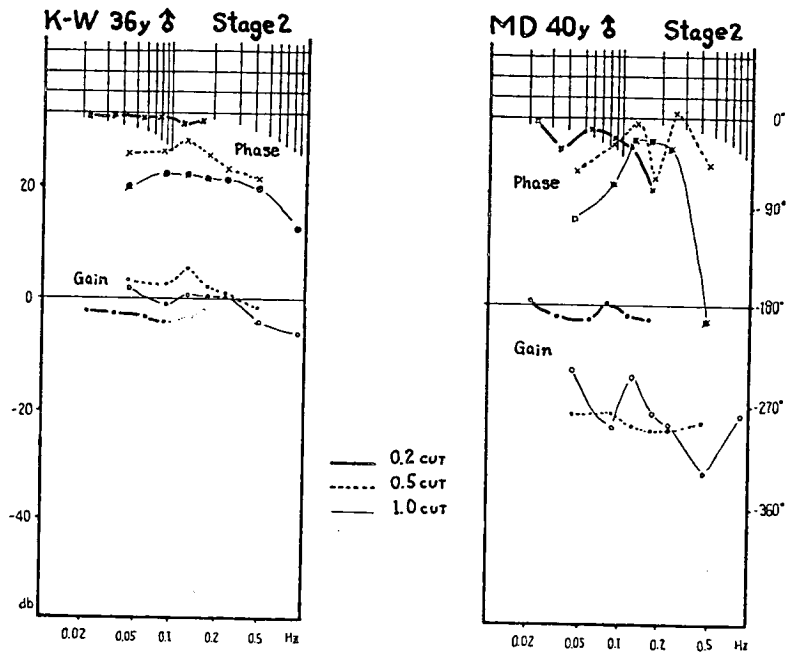


Fig 2. Bode charts of frequency response function (open)

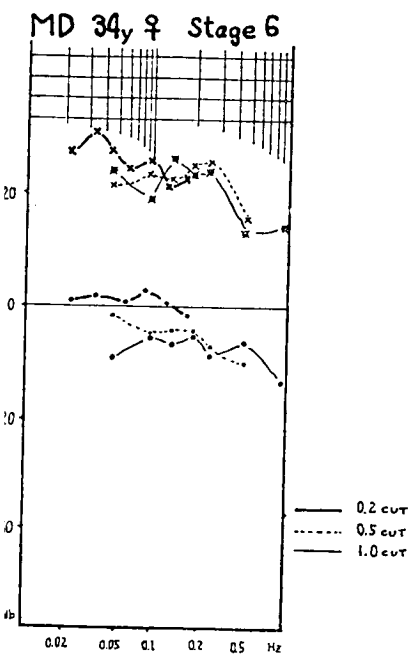


Fig 3. Bode charts of frequency response function (open)

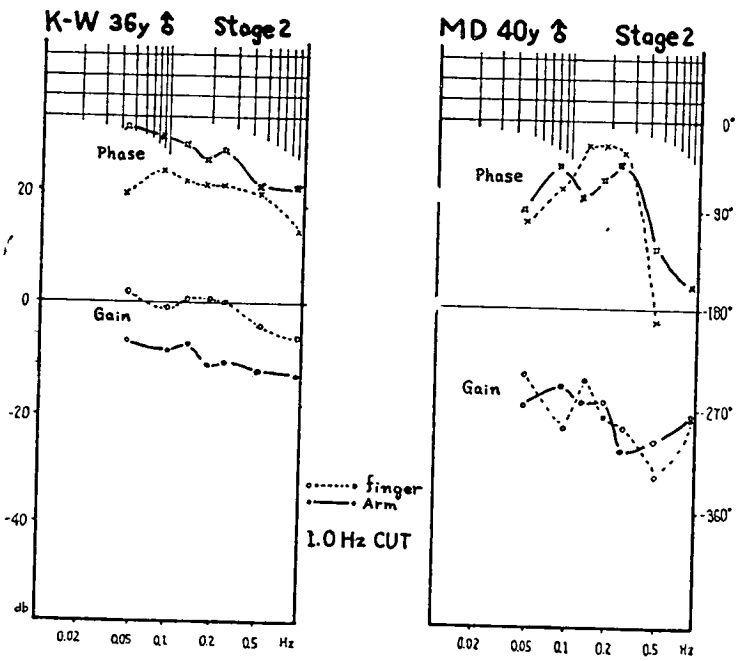


Fig 4. Bode charts of frequency response function (open)

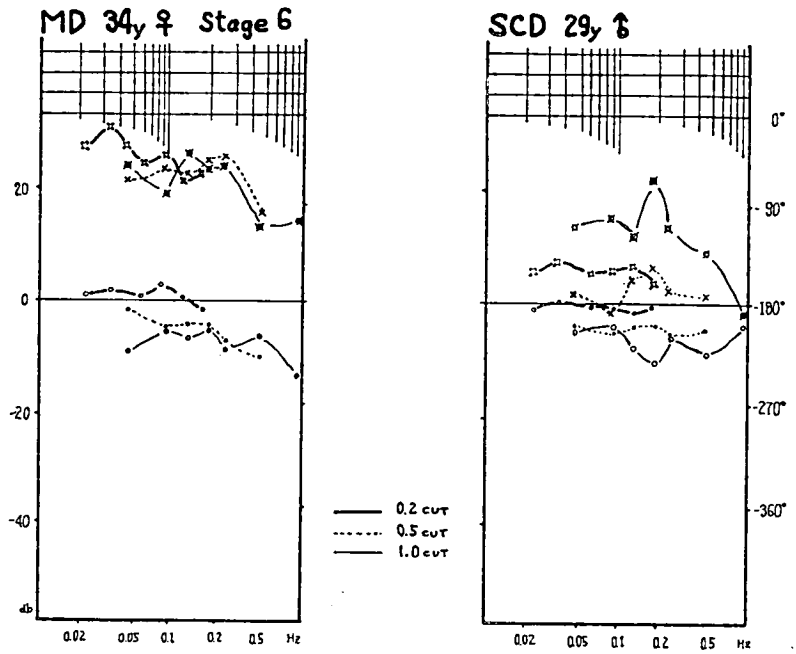


Fig 3. Bode charts of frequency response function (open)

次いで腕の伸展に関してみると、ここでも Normal 、(PMD、KW)、MD の順序で gain , phase 共に悪い値を示し、PMD、KW では筋力の低下がそのまま運動コントロールの悪さにつながっている。KW と MD の各一例を代表値として図 4 に示す。全体としてみると動作が大きくなったと言うことでレベルの差はみられるが、指での結果と同様の傾向がみられた。図 4 のKWに示されているように、PMD、KWにおいては gain と phase の関係に相補的な傾向を示す患者もいるが (この場合は gain の低さを phase の小ささで補っている)、MD においてはほとんど重なり合うような結果となっており、指でみられた Myotony の現象が腕の伸展というより大きな動作の中にも同じようにみられるというが言えよう。

進行性筋ジストロフィー症患者における咬合形態と、口腔機能との関連に関する累年的研究

国立岩木療養所　森山武雄
岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座
石川富士郎　亀谷哲也
田中誠　三浦廣行
伊藤修　酒井百重
中野広一　八木実
久保活身　新山龍治
近野茂安　菅原美樹
清野幸男　大沢俊明
本田和男　湯山幸寛

〔目　的〕

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については、全身の軀幹筋と同様の障害が、咀嚼筋及び、口腔周囲筋にも存在しており、これらが関連性を有するのではないかと考えられる。本研究はさらに、歯・顎・顔面頭蓋の成長発育という点からも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対象とし、形態に関しては47名の患者について累年的に撮影した頭部X線規格写真を用いて解析した。なお、岩木療養所における調査も4年目になり、今回は個々の患者について、個成長の面からの検討を行なった。また、機能に関するアプローチとしては、従前の資料に加えて新たに10名の患者について、開口筋についての筋電図を採録した。

〔結果及び考察〕

本症患者の歯・顎・顔面の形態的特徴について、前年度までの横断的調査を主とした結果からは、若年齢者では図1に示すように、顎・顔面の成長発育は一般の健全者と大きなちがいはないが、本症群ではとくに、上下切歯の唇側傾斜と、前歯被蓋が浅くなる傾向を認めた。また、顎・顔面の成長発育のスパートを過ぎたと一般に考えられる16〜17歳以後の患者において、下顎の後下方回転と下顎切歯の強い舌側傾斜、さらに上顎歯槽基底前方部の下方移動が加わって、開咬の状態が悪化する傾向にあることが認められた（図2）。

1976年から、過去3カ年間の経過を有する同一患者のうち、頭部X線規格写真が得られたのは31名であり、なかでもここ1～2年の間に開咬の状態が強く発現した者は6例で、これらの患者の調査初年度における年齢は9歳から11歳と若年齢者群に集中していた。

図3に示す症例は、初年度11歳の患者で、14歳までの累年的頭部X線規格写真より、左から右に示すごとく、前歯部の被蓋が0.5㎜からマイナス2.5㎜と加齢的に徐々に浅くなり、開咬を呈している。図4は、各々のX線写真の Sella－Nasion平面基準による重ね合わせ図である。この図からは、上下顎の前方発育は比較的良好であるが、下顎角（Gonial angle）はやや小さくなり、下顎下縁平面傾斜角（Mandibular plane angle）は減少してきている。また、上下前歯は唇側傾斜を示し、上下臼歯は高位となり、これらが形態的にみた開咬成立の大きな因子となっていることが考えられる。

第2の症例は（図5）、初年度9歳の患者で、前歯部被蓋は加齢的に0.5㎜からマイナス3.8㎜と変化して、前例と較べ、より強い開咬が示されている。本例においては、上下顎の前方発育は非常に良好で、下顎の前方への回転がみられる。また、上顎骨歯槽基底後方部の下方移動と、下顎下縁平面傾斜角（Mandibular plane angle）の減少が前例よりも著明にみられている。一方、上顎切歯及び下顎切歯はともに強く唇側傾斜し、上下顎大臼歯の高位に比較して、上顎切歯の高さは全く増加しておらず、咬合平面角（Occlusal plane angle）にも明らかな減少が認められている（図6）。これら2例で示した特徴的な顎態の変化は、若年令患者群において共通して認められた。

一般に、顎・顔面の成長発育については、上顎骨は主に各縫合部と骨膜性化骨により、また、下顎骨は主に軟骨性化骨から成長発育をしており、これらは、夫々、周囲を取りまいている筋組

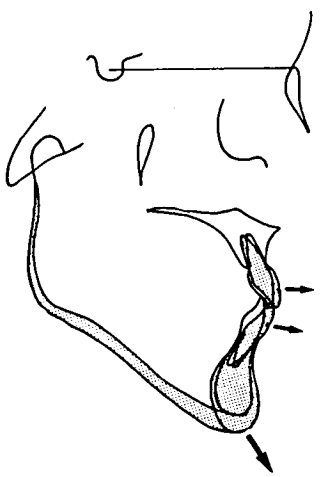


図1. 若年齢者の顎発育のパターン

図2. 16・17歳以後の顎発育のパターン

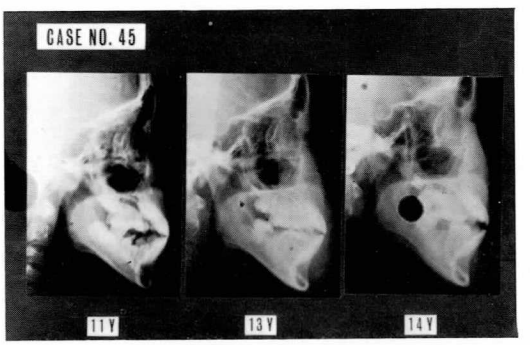


図 3.　症例 1 の側方頭部 X 線規格写真
（1976 ～ 1979 年 ）

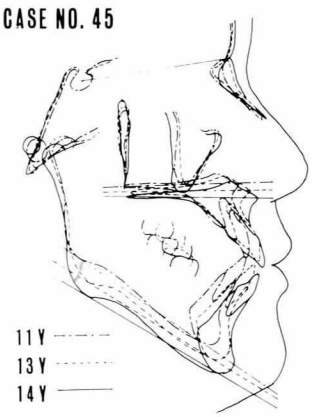


図 4.　症例 1 の X 線写真の重ね合わせ図

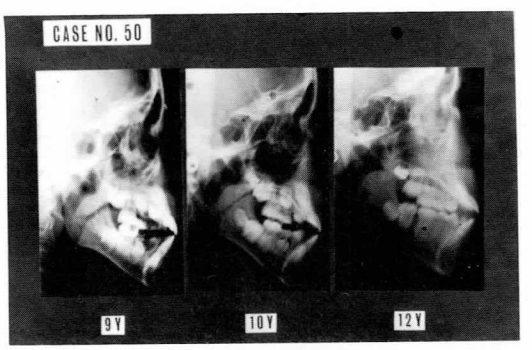


図 5.　症例 2 の側方頭部 X 線規格写真
（1976 ～ 1979 年 ）

図 6.　症例 2 の X 線写真の重ね合わせ図

織の成長発育及び口唇や舌を含む軟組織の機能が大きく支配をしているといわれている。

しかしながら、ここに示した9歳から、11歳という若年齢者群に現われた特徴的な形態変化の、環境要因の影響を受けやすい歯槽部を中心とした変化については、舌の行動型、舌圧、あるいは口輪筋を含む口腔周囲筋との筋圧の不均衡が考えられる。一方、この時期の顎の成長発育のポテンシャルはまだ強く存在しており、そのため顎骨骨体部ではいまだ明らかな変形を起こすには至っていないと推察される。

咀嚼運動に関与する筋群については、過去3カ年における筋電図法による累年的調査で各筋の機能低下が確認されており、本年度からは、開口筋と閉口筋のバランスについての調査を行ない、その筋電図の解析を行なっているが未だ十分な所見は得られていない。

病理組織学的研究

ＦＳＨ型筋障害分布を示す神経筋疾患

国立神経センター　向山昌邦
高田邦安　東条恵
埜中征哉　里吉営二郎
昭和大学藤が丘病院　若山吉弘
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

顔面肩甲上腕（FSH）型の筋障害分布を示す筋疾患は、従来、筋ジストロフィー症の１型として分類されていたが、最近、このような筋障害分布を示す症例の中には、神経原性のもの、炎症性のもの、ネマリン小体やミトコンドリア異常を伴うものなどが報告されており、注目されている。

本研究では、著者らが近年経験した症例のうち、FSH型の筋萎縮、筋力低下を示す症例をとりまとめて報告し、これらの症例が筋ジストロフィー症以外の種々の疾患に分類されることについて述べる。

〔症　　例〕

症例 1.　T.J. 4才男。診断：神経原性筋萎縮症。

〔主　訴〕 走るのが遅い。上肢を挙上できない。

〔家族歴〕 家系内に同様疾患をもつ者なし。血族結婚なし。

〔現病歴〕 胎生期、出生時に異常なし。生下時体重 4,350 g、乳児期発育良好、頸定 2 カ月、つたい歩き 7 カ月、独歩 1 才 2 カ月、3 才 3 カ月水痘罹患。この頃から両肩、上腕のやせに気づく。発熱、発疹、筋肉痛には気づかなかった。

〔現　症〕 体格中等度。栄養良。脊柱の前彎なし。FSH の筋萎縮、筋力低下。腰帯筋の軽度筋力低下。Fasciculation なし。腱反射低下。病的反射なし。感覚障害なし。知能正常。小脳機能正常。

〔検査所見〕 血清 GOT 11 単位、GPT 0 単位、LDH 30 単位、CDK 143 単位（正常 10～75 単位）。赤沈、末梢血、血清蛋白分画、免疫グロブリン、ウィルス抗体価、髄液などに異常所見なし。

筋電図：上腕の筋萎縮部に fibrillation potential, BSAP（brief small overly abundant polyphasic potential）筋生検（左二頭筋）：group fiber atrophy, type Ⅰ fiber 優勢、type Ⅱ fiber atrophy（図１、２）。

症例2. S.S. 10才女。診断：多発性筋炎。

〔主　訴〕 FSH諸筋の筋萎縮

〔既往歴、家族歴〕 特記すべきものなし。

〔現病歴〕 9才頃より肩が下る、鉄棒にぶら下れないことに気づく。同時に両肩や口周囲筋の萎縮に気づいた。緩徐進行性。経過中、発熱、発疹、筋痛は認めていない。

〔現　症〕 中肉中背。両側翼状肩甲。FSH の筋萎縮と筋力低下。fasciculation なし。腱反射低下。感覚障害なし。小脳症状なし。知能正常。

〔検査所見〕 赤沈1時間12.5mm（中間値）。血清GOT 30単位、GPT 24単位、LDH 340単位、CPK 88単位（正常0～25単位）。LE 1回のみ(+)。CRP、RA、血清蛋白分画、免疫グロブリン、末梢血などに異常所見なし。筋電図：萎縮筋でshort duration, low amplitude potentinal, complex NMU。筋生検（左三角筋）：perimysiumの血管周囲からendomysium にかけて広範なリンパ球の浸潤があり（図3）、筋線維の変性壊死や再生を認める。

症例3. T.A. 13才女。診断：多発性筋炎。

〔主　訴〕 両上肢筋力低下。

〔既往歴、家族歴〕 特記すべきものなし。

〔現病歴〕 10才時、食思不振、体重減少、その頃から閉眼、閉口ができなくなり、両上肢の挙上困難あり。緩徐進行性。発熱、発疹、筋痛には気づいていない。

〔現　症〕 体格中等度。翼状肩甲。FSH 諸筋の筋萎縮と筋力低下。fasciculation なし。腱反射低下。感覚障害なし。小脳症状なし。知能正常。

〔検査所見〕 赤沈1時間17mm（中間値）。血清GOT 18単位、GPT 19単位、LDH 310単位、CPK 112単位（正常0～25単位）。末梢血、血清蛋白分画、免疫グロブリン、CRP、RAなどは正常。筋電図：萎縮筋でshort duration，complex NMU。筋生検（左三角筋）：血管周囲性にリンパ球浸潤を認める（図4）。

症例4. K.M・ 19才男。 診断：ミトコンドリア異常を伴うFSH型ミオパチー。

〔主　訴〕 肢帯、四肢近位部の筋萎縮

〔既往歴〕 難産で出生時仮死状態。生下時体重3,200g

〔家族歴〕 特記すべきものなし。

〔現病歴〕 6才頃懸垂不能。14才より両上腕の筋萎縮と筋力低下に気づいた。18才より両腰帯の軽い筋力低下あり。口笛は生来吹けない。

〔現　症〕 身長182cm、やせ型。FSH諸筋の筋萎縮と筋力低下。両腰帯と下肢近位筋にも軽度の筋萎縮と筋力低下。fasciculationなし。眼瞼下垂なし。眼球運動正常。嚥下障害なし。腱反射低下。感覚障害なし。運動失調なし。

〔検査所見〕 血清GOT 31単位、GPT 30単位、LDH 280単位、CPK 98単位（正常0～25単位）。末梢血、血清蛋白、髄液などに異常所見なし。筋電図：四肢近位筋でlow amplitude potential。筋生検（右大腿直筋）：筋線維の大小不同。ミトコンドリア酵素（DP-

NH）染色で筋鞘下に濃染する部分をもつ筋線維の存在。電顕にて筋鞘下にミトコンドリアの集簇があり、個々のミトコンドリア内に結晶様封入体を認める（図5、6）。

〔考　　察〕

ここに報告した症例は、神経原性筋萎縮症1例、多発性筋炎2例、ミトコンドリア異常を伴うミオパチー1例であり、FSH 型筋障害分布を示す筋疾患の多様性を示している。

これら4症例は、著者らが名古屋大学第一内科、国立療養所鈴鹿病院、国立神経センターにおいて、1970～1979年の10年間に経験したものである。この間に経験した筋生検の総数は約400例で、そのうち FSH 型の筋萎縮、筋力低下を示した症例は15例である。

臨床像、家族歴、血清学的検査、筋電図などのデータから、ほぼ筋ジストロフィー症にまちがいないと思われる症例には筋生検を施行しない場合もあるため、これらの数をもとにして、FSH

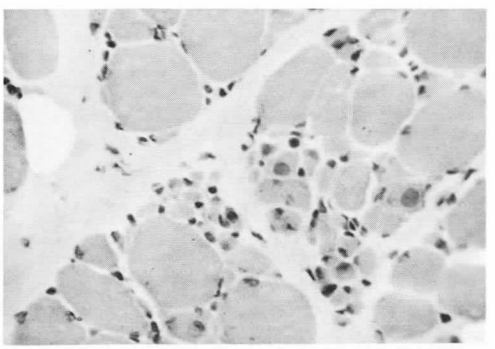


図1：症例1.　group fiber atrophy
（H.E.　染色　150 X）

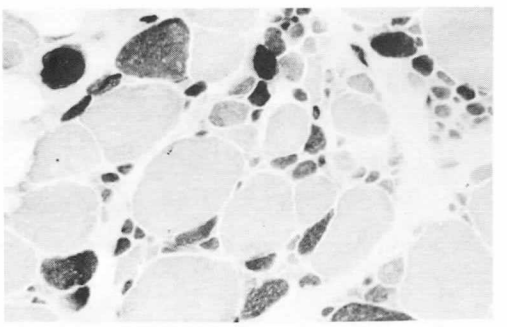


図2：症例1.　type Ⅰ fiber 優勢
type Ⅱ fiber atrophy。
（DPNH　染色　150 X）

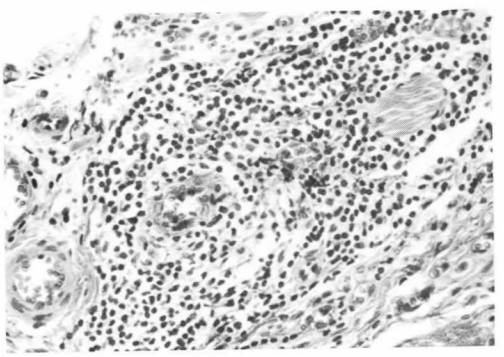


図3：症例2.　endomysium　へのリンパ球浸潤。（H.E. 染色、100 X）

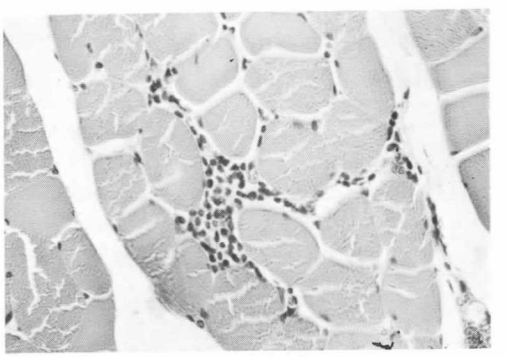


図4：症例3.　endomysium　へのリンパ球浸潤。（H.E.　染色　100 X）

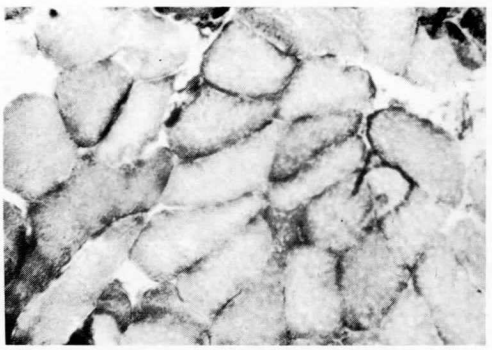


図５：症例４．筋線維の大小不同。筋鞘下に濃染部をもつ筋線維を認める。（DPNH 染色、200 X）

図６：症例４．筋鞘下のミトコンドリア内に結晶様封入体を認める。（10,000 X）

型筋障害分布を示す症例の割合や FSH 型ジストロフィー症の頻度を類推することはできないが、FSH 型筋障害を示す症例のうち、かなりの頻度で筋ジストロフィー症ではない別の疾患が存在することは確かである。

つぎに各症例について検討を加える。

第１例は、３才発症の神経原性筋萎縮症の症例であるが、FSH 型神経原性筋萎縮症の症例は、Fenichel ら、Furukawa らをはじめかなりの数の報告がある。これらの症例の発病年令にはかなりのばらつきがあるが、第１例のように３才発症のものはめずらしい。また第１例は散発例であるが、FSH 型神経原性筋萎縮症の症例には、家族歴のあるものが、しばしば報告されている。第１例は筋萎縮の出現前に水痘に罹患しているが、このように発症前に感染症に罹患した症例の報告は、神林ら、古川などのものがある。病因に関して、今後感染症についても検討することが必要と思われる。

第２例、第３例は多発性筋炎である。両症例とも膠原病を思わせるような臨床像や検査所見に乏しいことから、Walton and Adams の分類の第１型に属する多発性筋炎と考える。

FSH 型多発性筋炎の報告としては、Rothstein ら、Munsat らをはじめ10 数例の報告があるが、発病年令は10才前後のことが多い。本報告の２例はステロイドの投与により、臨床像の改善と血清 CPK 値の低下を認めたが、ステロイドの効果については、Rothstein ら、Munsat ら、倉重らも述べている。

第４例は、ミトコンドリア異常を伴う FSH 型ミオパチーの症例であるが、同様の症例は van Wijngaarden らや Hudgson が報告している。

FSH型筋障害分布を示す症例には、本研究で報告したような神経原性のもの、炎症性のもの、ミトコンドリア異常を伴うミオパチーが含まれるほか、重症筋無力症やmyotubular myopathy, nemaline myopathy, central core disease などでも報告されており、これらを総称して FSH syndrome と呼ぶ学者もある。

いずれにしても多発性筋炎のような治療可能な症例が、FSH 型の筋障害分布をとる場合のあることは臨床家にとっては重大なことであり、FSH 型の患者を診察する場合には、単に FSH 型筋ジストロフィー症と診断するのではなくて、臨床像、家族歴、検査所見などに充分注意を払い、慎重に診断を下すべきであろう。

〔ま と め〕

顔面肩甲上腕部に筋萎縮と筋力低下を示す症例で、筋ジストロフィー症ではないものを4例報告した。

原疾患は、神経原性筋萎縮症1例、多発性筋炎2例、ミトコンドリア異常を伴うミオパチー1例である。

顔面肩甲上腕型の筋障害を有する症例を診察する場合には診断を慎重にする必要のあることを強調した。

〔文　　献〕

1) Fenichel, G.M., Emery, E.S., Hunt, P. : Neurogenic atrophy simulating facioscapulohumeral dystrophy. A dominant form. Arch. Neurol., 17 : 257, 1967.

2) Furukawa, T., Tsukagoshi, H., Sugita, H., et al. : Neurogenic muscular atrophy simulating facioscapulohumeral muscular dystrophy. With particular reference to the heterogeneity of Kugelberg - Welander disease. J. Neurol. Sci., 9 : 389, 1969.

3) 古川哲雄：Facioscapulohumeral syndrome : The non-hereditany variety. 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究班昭和53年度研究報告書, 1979, P.65

4) Hudgson, P. : Muscular dystrophy —myopathy or neuropathy ? In Clinical Studies in Myology, American Elsevier, New York, 1973, P. 160.

5) 神林敬一郎、室根郁男、白川健一、ほか：Facial diplegia syndrome と proximol muscular atrophy を合併した3症例、臨床神経、5 : 658, 1965, (会)

6) 倉重洋二郎、石井伸子、辻畑光宏、ほか：顔面肩甲上膊型ジストロフィー症類似の inflammatory myopathy. 臨床神経, 13 : 784, 1973. (会)

7) 向山昌邦、真野行生、山本紘子、ほか：顔面肩甲上腕筋障害分布を示した polymyositisの2症例. 神経内科, 10 : 360, 1979.

8) Munsat, T.L., Piper, D., Cancilla, P., et al. : Inflammatory myopathy With facioscapulohumeral distribution. Neurology, 22 : 335, 1972.

9) 中村尚人、安楽由美子、井形昭弘：F.S.H. type の筋萎縮を来たした重症筋無力症. 臨床神経, 14 : 713, 1974. (会)

10) Rothstein, T.L. & Carlson, C.B. : Restricted myositis with myoedema simulat-

ing facioscapulohumeral muscular dystrophy. (Abstr). Neurology, 20 : 386, 1970.

11) van Wijngaarden, G.K. & Bethlem, J. : The facioscapulohumeral syndrome. (Abstr). In Proceedings of Second International Congress on Muscle Disease. Excerpta Medica, Amsterdam, 1971, P.54.

12) 若山吉弘、高柳哲也、向山昌邦、ほか：生検筋および生検肝細胞に mitochondria 内結晶様封入体を認めた顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症の1例．臨床神経，16 : 706, 1976.

13) Walton, J.N. & Adams, R.D. : Polymyositis, E. & S. Livingstone, Edinburgh, 1958.

萎縮筋の病理学的研究
－マウスの神経原性筋萎縮について－

国立療養所下志津病院　飯田政雄
東京大学医学部病理学教室　村上俊一

〔　序　〕

いわゆる"Wobbler"マウスは脊髄前角神経細胞の著明な変性およびそれに伴う神経原性筋萎縮を呈する運動神経疾患の動物モデルとして最近注目をあびている[1]。臨床的には、常染色体劣性遺伝の形をとり、生後3週以後に特徴的な歩行障害で発症する[3)4)]。今回演者は、生後2ケ月の"Wobbler"マウスの上腕二頭筋について、病理学的に研究する機会を得たので、その知見について報告致します。

〔材料と方法〕

一対の生後2ケ月の雄の"Wobbler"マウスおよび月令・性は同一の正常対照マウスの上腕二頭筋を研究した。マウスは断頭により、屠殺され、速かに左上腕二頭筋がとり出された。筋は液体窒素にて凍結され、クリオスタット用 microtome chuckの上に固定された後、クリオスタットにて、病理組織学用および酵素組織化学用の切片を作製した。染色としては、HF, NADH, ATPase (pH 9.5) および Esterase を行った。筋線維径（横断面の最短直径）の計測は、ATPase 染色標本の顕微鏡写真（総合倍率278倍の白黒プリント）および Kontron Mop -

AMol 画像解析システムを用いて行った。

〔結　　果〕

HE 染色標本による病理組織学的研究では、正常対照マウスの筋においては、筋線維の形は円、楕円ないしは多角形で整っており、いわゆる angulated fiber はみられず、且つ線維径には、大きなばらつきはみられなかった（写真１）。これに比して〝Wobbler〟マウスでは、筋線維は全般に細く、線維径の大小不同が目立ったが、一方 angulated fibers および small group atrophy もみられ（写真２）、これらの所見は神経原性筋萎縮として矛盾しないと考えられた[2)]。

次に酵素組織化学（特に ATPase，pH 9.5）により、type 1 および type 2 線維のそれぞれについて病理組織学的研究と筋線維の横断面での最短直径の組織計測を行った。〝Wobbler〟マウス（写真４）では、正常対照マウス（写真３）に比して、type 1，type 2 線維の双方の著明な萎縮がみられ、且つ type 2 線維の数の相対的な減少がみられた（表１）。Esterase 染色では、筋終板の形に著変はみられなかった。

〔考　　察〕

〝Wobbler〟マウスは、Falconer により最初に報告され[5)]、それ以後、神経原性筋萎縮症の動物モデルとして注目されている[3) 4)]。

今回の研究では、〝Wobbler〟マウスの上腕二頭筋の線維は、正常対照マウスに比して、全般に細く、筋線維径の大小不同が目立ち、一方小さな群性萎縮もみられた。これらの所見は神経原性筋萎縮として矛盾しないと考えられた[2)]。一方その筋萎縮の進行は、slowly progressive なもの

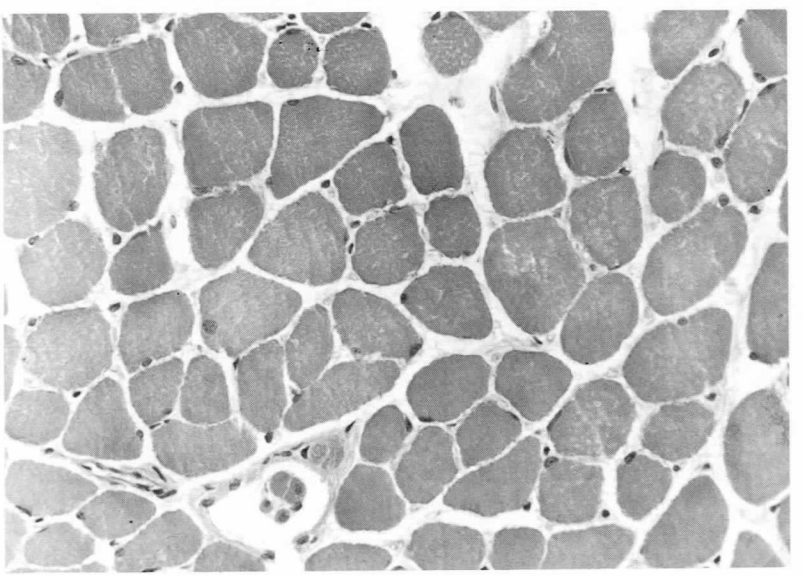


写真 1.　正常対照マウスの左上腕二頭筋、HE 染色、X 400

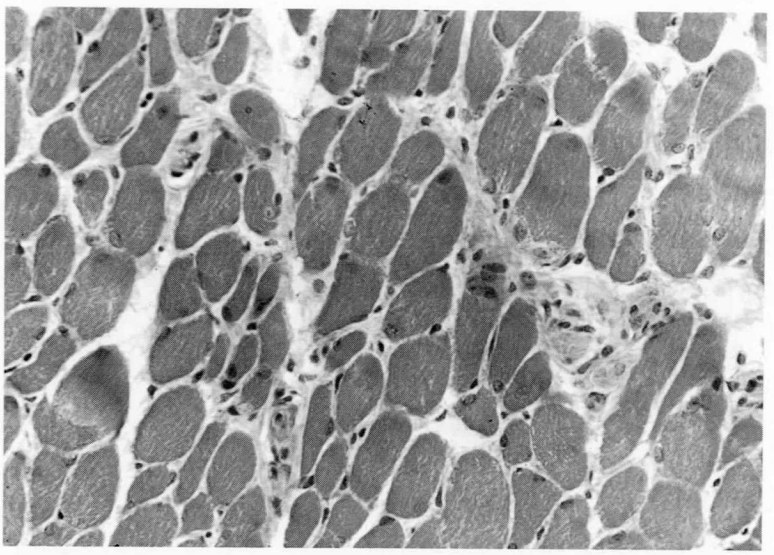


写真 2.　〃 Wobbler 〃 マウスの左上腕二頭筋、ＨＥ染色、　X 400

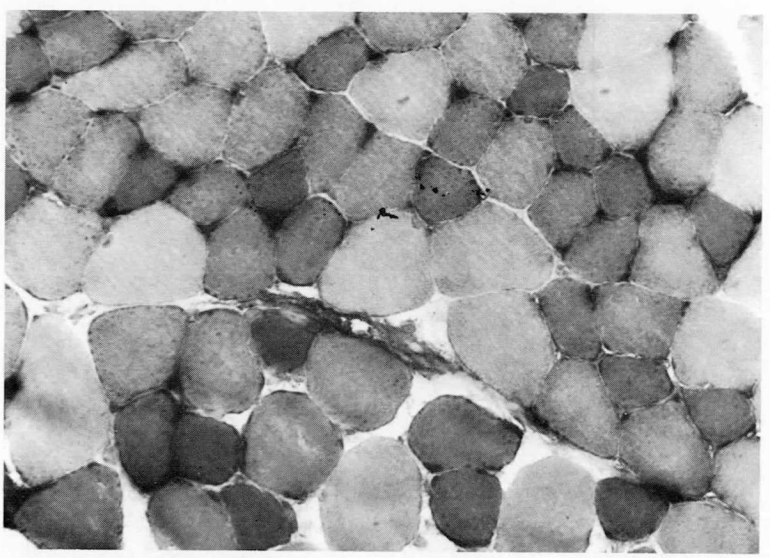


写真 3.　正常対照マウスの左上腕二頭筋、ATPase at pH 9.5，X 400

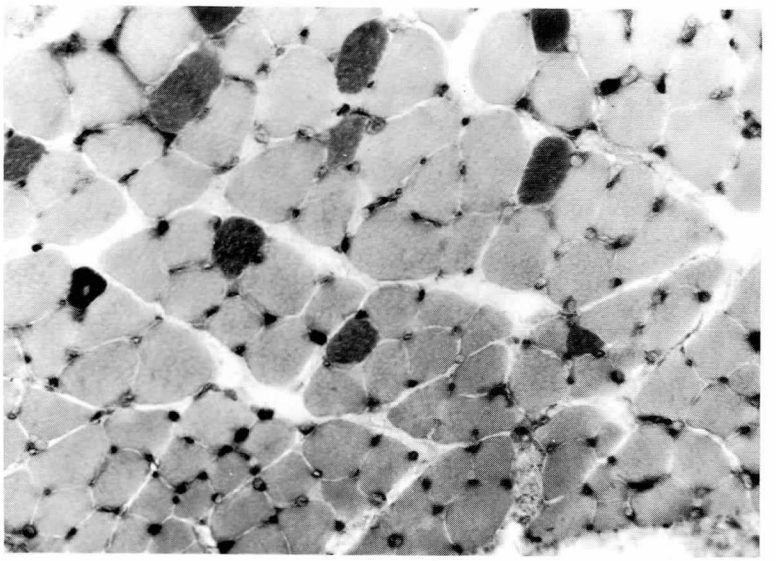


写真 4. ″Wobbler″ マウスの左上腕二頭筋、ATPase at pH 9.5、X 400

	WOBBLER	LITTERMATE
TYPE 1 FIBER	23.3 ± 6.8μm (n=169)	41.8 ± 7.7μm (n=114)
TYPE 2 FIBER	16.9 ± 4.1μm (n=31)	30.4 ± 7.2μm (n=86)

表 1. ″Wobbler″ マウスおよび正常対照マウスの左上腕二頭筋の横断面での筋線維最短直径の平均値（type 1 線維および type 2 線維）。ATPase at pH 9.5 染色標本使用。

ではないかと考えられるが、臨床的には中途で進行の停止するものもあり[3]、生後2～3ケ月までに死ぬものと、それ以上に長生きするものとの病型の差異が問題となっている[3) 4)]。

酵素組織学的研究では、type 1 predominance が明らかとなったが、更にマウスの数を増して、データを集積する必要があろう。

〔結　　語〕

神経原性筋萎縮症を示す″Wobbler″ マウスの上腕二頭筋について、病理組織学的および酵素組織化学的研究を行った。本マウスは、神経原性筋萎縮症における筋萎縮のメカニズムを研究する上で、非常に有用な動物モデルと考えられる。

〔参 考 文 献〕

1. Bird, M.T., E. Shuttleworth, Jr., A. Koestner, and J. Reninglass. 1971.

The wobbler mouse mutant : an animal model of hereditary motor system disease. Acta Neuropath. (Berl.) 19 : 39−50.

2. Dubowitz, V. and M.H. Brook. 1973. Muscle biopsy : a modern approach. Volume 2 in the series. Major problems in neurology. W.B. Saunders. London, Philadelphia/Toronto.

3. Duchen, L.W. and S.J. Strich. 1968. An hereditary motor neurone disease with progressive denervation of muscle in the mouse : the mutant "Wobbler". J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31 : 535−542.

4. Duchen, L.W. 1978. Motor neuron diseases in man and animals. Invest. cell. Pathol. 1 : 249−262.

5. Falconer, D.S. 1956. Mouse News Letters 15 : 23.

Duchenne 型筋ジストロフィー症における筋羅患重症度の分布について

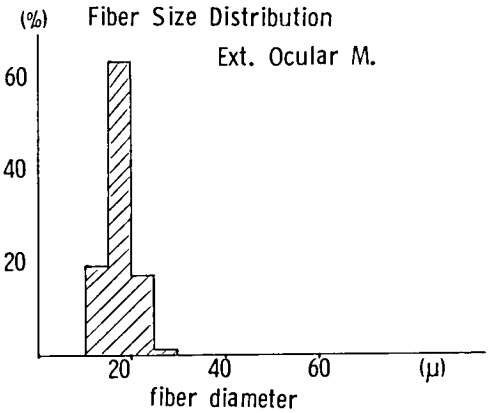
国立赤坂療養所　藤井舜輔
国立赤坂療養所　細川晋一
国立赤坂療養所　石本進士
九州大学脳研神経病理　大田典也

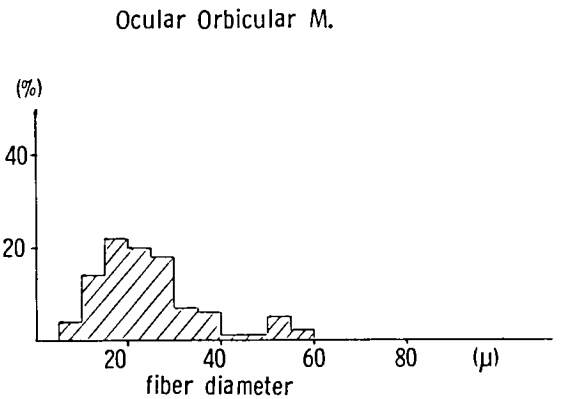
〔目　　的〕

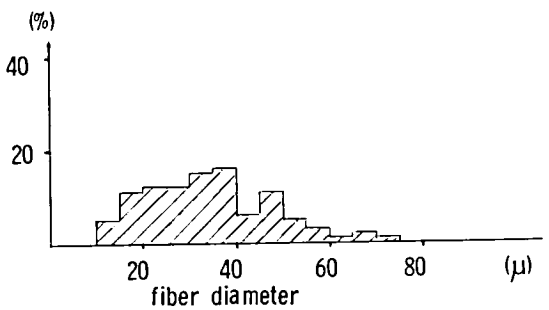
Duchenne 型筋ジストロフィー症では四肢近位側を中心として筋力低下、萎縮を生じる事は衆知の事であるが、今回私どもは筋力テストにより、拮抗筋間の差異を中心に調べ、又一剖検例につき、臨床上あまり侵されない外眼筋、外肛門括約筋等を組織学的に検索し、本症における筋羅患重症度の分布について検討を加えたので報告する。

〔対象および方法〕

検査対象は国立赤坂療養所入所患者 23 例で、年令は 7 − 21 才、障害度は便宜上厚生省基準の stage 4、5、6を中等度、stage 8 を高度とすると、中等度 15 例、高度 8 例である。筋力テストは徒手 5 段階法により行なった。組織学的検索は一剖検例につき行なった。患者は死亡時15


Fiber Size Distribution
Ext. Ocular M.
(%)
60
40
20
20
40
60
(μ)
fiber diameter


Ocular Orbicular M.
(%)
40
20
20
40
60
80
(μ)
fiber diameter


Ext. Anal Sphincter M.
(%)
40
20
20
40
60
80
(μ)
fiber diameter

才で、3才頃より発病し、徐々に進行し、10才で歩行不能、14才頃から心不全症状が始まり、心不全により死亡した例である。検索筋は臨床上あまり侵されていない外眼筋、外肛門括約筋、顔面筋等を中心とし、頸部の拮抗筋である胸鎖乳突筋と後頸筋を対比した。以上の筋肉につき、凍結切片作成後、組織学的並びに酵素組織化学的染色を行い、通常の観察の他、組織計測をし、筋線維直径ヒストグラムを作成した。

〔結果および考察〕

筋力テストの結果では従来知られている様に、筋力低下ならびに筋委縮は軀幹及び四肢近位筋に優位であった。又次の筋肉では臨床上あるいは筋力テスト上、全く侵されていないか、障害は極く軽度であった。即ち1）外眼筋、2）顔面神経支配の前頭筋、眼輪筋、口輪筋などの顔面筋、3）三叉神経運動枝支配の咬筋、翼突筋、4）舌筋および咽頭筋、5）肛門および排尿括約筋群である。又拮抗筋間の筋力の差異をt－testにより検定すると、障害度が中等度の例では、次の部位で拮抗筋間で有意の筋力の差を認めた。即ち頸筋では筋力は後屈筋か前屈筋より強く、手指屈筋は伸筋より、大腿屈筋は大腿四頭筋より、腓腹筋は前脛骨筋より、足指屈筋は伸筋よりも、各々有意に筋力が強かった。上腕二頭筋及び三頭筋では両方共に著明な筋力低下を認め、両筋間に差を認めなかった。障害度が高度な例では、大腿屈筋、大腿四頭筋の筋力低下が共に著明となり、両筋間に差異を認めなくなった以外、中等度障害例と同じ部位で、同様の拮抗筋間の筋力の差を認めた。

一部検例における組織学的検索では、外眼筋は、他の骨格筋と比べ、より小さく、より丸い筋線維からなり、大小不同、変性所見などいわゆる筋原性変化をあまり認めなかった。又trichrome染色上、fine、granular、coarse、の3つの正常fiber typeを認めた。外眼筋の筋線維直径ヒストグラムでは10－30μの一峯性パターンを示し、Ringelらにより報告された正常パターンとほぼ同じだった。顔面筋、舌筋では、中心核の増加、大小不同、間質の増加、ヒストグラム上の軽度の大小不同、肥大線維を認めたが、四肢筋と比べて変化は比較的軽度だった。外肛門括約筋では、臨床上便失禁などの症状を認めなかったにもかかわらず、組織所見では筋線維の大小不同、変性所見、結合織の増加など筋原性変化を認めた。頸部の拮抗筋である胸鎖乳突筋と頸部後屈筋を比較すると、胸鎖乳突筋の変化は著明であり、多くの小径線維の中に肥大した線維を認めた。一方頸部後屈筋は変性筋線維を認めたが、萎縮線維は少なく、変化は軽く、臨床上の頸部後屈筋と前屈筋の筋力の差異を裏付けた。

〔ま と め〕

Duchenne型DMPのいくつかの筋では臨床上ほとんど障害を示さず、又その組織学的検索では外眼筋はほとんど正常に近く、顔面筋、舌筋、外肛門括約筋では他の部位と比べて比較的軽度ではあるが、病変がある事を示した。又臨床上同一部位拮抗筋間で一定した筋力の差異を認め、これは組織学的変化の差によっても裏付けられた。この様な部位による筋罹患重症度の差が如何にして生じるかという点は今後の課題の一つである。

脱神経筋の組織化学的所見

国立療養所東埼玉病院　井上　満
石原伝幸
国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部
埜中征哉

各種神経筋疾患の生検筋においてそれが神経原性であるか筋原性であるか結論しがたい例にしばしば遭遇する。すでにW.K. Engel は脱神経筋が nonspecific esterase 染色に濃染するため本染色法が脱神経筋の検出に優れていることを指摘しているが、彼は詳細な検討報告をしていない。今回我々はこの染色法の鑑別診断上の有用性について各種神経筋疾患生検筋で検索したので報告する。

〔対象と方法〕

対象は本院および武蔵療養所神経センターで組織化学的検索を施行した148筋（筋ジストロフィー52筋、筋炎10筋、先天性ミオパチー12筋、運動ニウロン疾患29筋、末梢神経障害8筋、代謝性疾患およびその他37筋）である。凍結切片につきH＆E染色、modified Gomori'S trichrome染色、NADH－TR染色、PAS染色、oil red O 染色を施行、一部には酸およびアルカリフォスファターゼ染色、アセチルコリンエステラーゼ染色も施行した。nonspecific esterase染色は図1の通り、α－naphtyl acetate を基質とした簡単な染色法である。

〔結　　果〕

本染色法では type 1 fiber は type 2 fiber に比べ高活性を示す。図2はALS の症例にみられた small angular fiber を示す。small angu;ar fiber はNADH－TR染色でも高活性を示す場合が多いが、本染色では顕著に濃染するため検出が容易である。図3は脊髄性筋萎縮症にみられた群集萎縮を示す。群集萎縮におちいった筋線維では nonspecific esterase 活性が高いことがわかる。アセチルコリンエステラーゼ活性は高くなく、必ずしも平行しないことが判明した。図4は werdnig －Hoffmann病の生検筋であるが、この疾患にみられる萎縮筋線維は本染色法では濃染しない。target fiber や fiber type groupingの筋線維の一部にも高活性を認めた。

これに対し、ジストロフィー生検筋では、図5のように opaque fiber が本染色法で濃染し、図6のように再生線維も高活性であることがわかる。顔面肩甲上腕型ジストロフィーや筋緊張性ジストロフィーの生検筋には本染色で濃染する筋線維がみられることがある（図7）。

〔考　　察〕

nonspecific esterase の isozyme は carboxyl －esterase 、arylesterase、acetylesterase

NONSPECIFIC ESTERASE

INCUBATE AT 37°C FOR 60 MINUTES IN THE FOLLOWING SOLUTION

1% α-NAPHTHYL ACETATE / ACETONE	0.5 ML
4% SODIUM NITRITE	0.8 ML
PARAROSANILINE	0.8 ML
0.2M PHOSPHATE BUFFER	20.0 ML

ADJUST pH TO 6.5

WASH IN RUNNING TAP WATER FOR 10 MINUTES.

DEHYDRATE, CLEAR AND MOUNT IN PERMOUNT.

図1

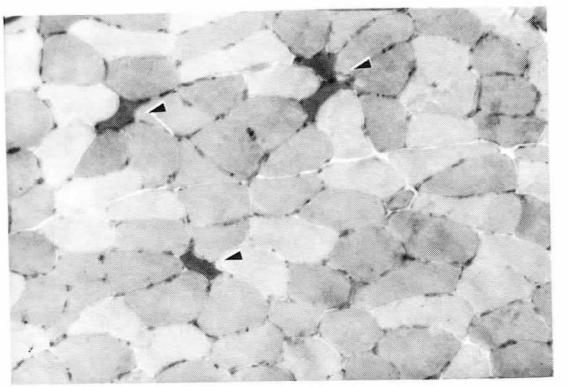


図2　ALSの症例にみられた small angular fiber を示す nonspecific esterase 染色にて活性が高い。

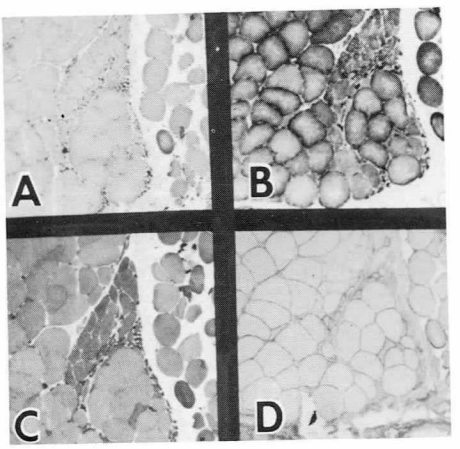


図3　SPMAの症例にみられたgroup atrophyを示す。
A：H&E染色、B：NADH−TR染色、C：nonspecific esterase染色、D：acetylcholine esterase染色

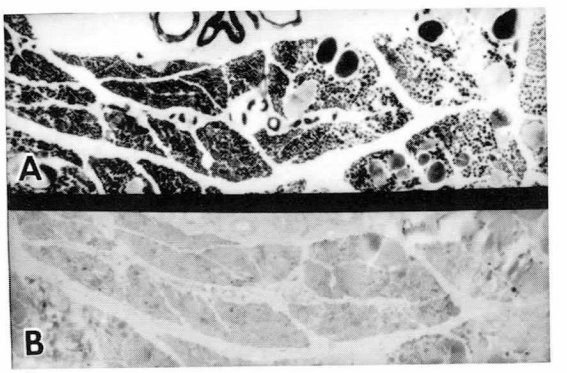


図4　werdnig−Hoffmann 病でみられた large group atrophy.
A：routine ATPase染色、B：nonspecific esterase染色

の3種類があるが、α−naphtyl acetate を基質とするため acetylcholine esterase も濃染してくる。3つの isozyme のうちどれが脱神経筋で高活性を示すかは不明であるが、今回の結果からも acetylcholine esterase による活性値の亢進とは考えられない。従来 small angular fiber の見出にはH&E染色と NADH−TR染色が有用とされてきたが図8にみるように NADH−TR染色では small angular fiber が必ずしも明瞭でないことがわかり、本染色の鑑別診断上の有用性は明らかである。しかし FSH ジストロフィーや筋緊張性ジストロフィーでも本染色で活性の高い small angular 様fiber がみられることから必ずしも高活性線維が脱神経

図5　Duchenne muscular dystrophy の症例でみとめられた opaque fiber を示す。
A：H&E染色、B：modified Gomori'S trichrome 染色、C：nonspecific esterase 染色

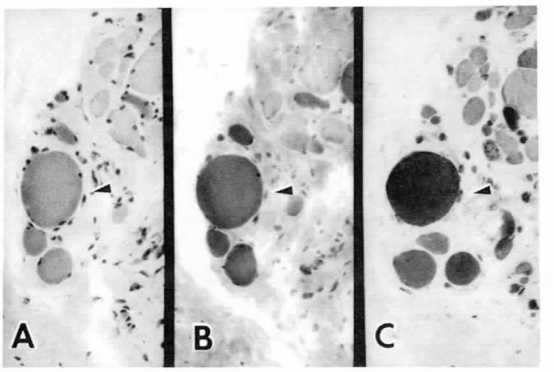


図6　Duchenne muscular dystrophy の症例にみとめられた regenerating fiber を示す。
A：H&E染色、B：modified Gomori'S trichrome 染色、C：nonspecific esterase 染色

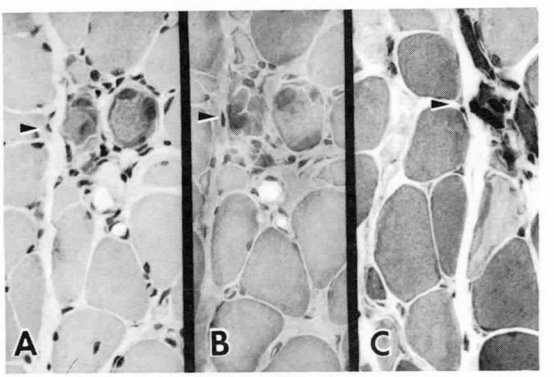


図7　Myotonic dystrophy の症例にみられた small angular 様 fiber を示す。
A：nospecific esterase 染色、B：acetylcholine esterase 染色

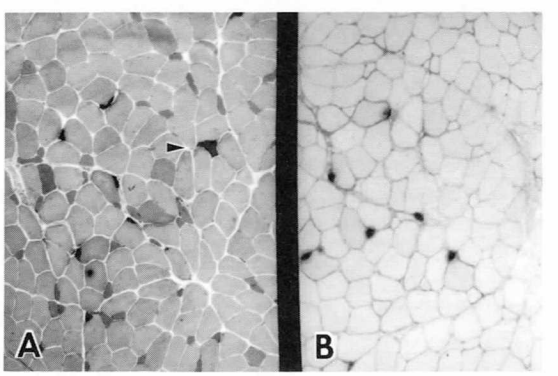
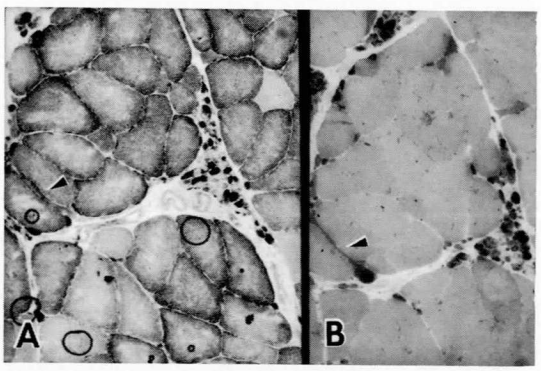


図8　SEMAの症例にみられたsmall angular fiberを示す。
A：NADH－TR染色、
B：nonspecific esterase染色



筋とは限らない。

〔結　　論〕

nonspecific esterase 染色は簡便な染色法であり、生検筋における神経原性、筋原性の鑑別には有用であると考えられる。

〔文　　献〕

Engel, W.K.：Integrative histochemical approach to the defect of Duchenne muscular dystrophy. In "Pathogenesis of human muscular dystrophy,"(edited by Rawland, L.P.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, P. 277.

Friedreich 病の末梢神経障害について

国立療養所八雲病院　　篠田　実
館　延忠　　城　守
札幌医科大学小児科　　館　延忠

〔はじめに〕

Frielreich 病（以下F病）は、脊髄小脳変性症の中で独立した疾患単位で、遺伝性で、病理学的には脊髄後根．後索、クラーク性、脊髄小脳路、錐体路の変性に元ずく種々の症状を呈する。近年、末梢神経障害を呈することが知られている。著者らは臨床的にBarbeau の判定基準（表

1）に合致するF病の6症例につき、末梢神経障害についてと、F病における末梢神経障害の持つ診断的意義につき報告する。

〔対象と方法〕

対象：F病の6症例（表2）、年齢は17歳から31歳に及び、症例 1、2、3は、兄弟、症例4、5は姉妹、症例6は孤発例である。症状の中核である失調性歩行は、2歳から5歳にかけて初発症状とし発症し、徐々に増悪、その他に小脳障害症状も認め、深部反射の消失、深部知覚（位置覚、振動覚）の脱出を認め、臨床的には、Barbeauの判定基準に合致していた。症例6を除いて現在、自力歩行は不可能である。

方法：4症例につき運動神経伝導速度（以下MCV）、知覚神経伝導速度（以下SCV）を測定、すなわち尺骨神経MCV、正中神経．尺骨神経．腓腹神経 SCV を測定した。6症例につき腓腹神経生検を行なった。生検腓腹神経の各々において、エポン樹脂包埋標本を作製し、約1.0 μmの厚さの腓腹神経横断エポン樹脂包埋標本を用い、単位面積（㎟）当りの有髄神経線維密度と直径ヒストグラムを作製した。直径5 μm以下を小径有髄神経線維、5 μm以上を大径有髄神経線維とした。一部の症例において9000倍の拡大写真20枚より単位面積（㎟）当りの無髄神経線維密度と直径ヒストグラムを作製した。

筋生検は6症例に行ない、前脛骨筋を用い、ただちに冷却した液体窒素内で固定し、クリオスタット内で、8μm の連続切片を作製しH－E染色、Modified Gomori Trichrome 染色、NADH－TR染色、ATPase染色（pH 9.4）を行なった。筋線維内の構造上の異常は、NADH－TR染色で判定し、ATPase染色で type Ⅰ、type Ⅱ筋線維を染め分け、拡大写真より直径ヒストグラムを作製した。

〔結　　果〕

MCV およびSCV所見（図1）、尺骨神経 MCV は、正常の下限および軽度の遅延を示した。尺骨および正中神経 SCV は、20～30 m／secと中等度の遅延を示した。腓腹神経 SCV では、活動電位の導出は不可能であった。

腓腹神経生検所見（図2）、症例1、2、3の3兄弟、症例4、5の2姉妹での、兄弟間および姉妹間では、共通の所見を示した。孤発例の症例6では、症例4、5と同様の所見を呈した。症例1、2、3では、㎟当りの有髄神経密度は1000～3000／㎟と正常健康人の10000／㎟前後であるのに比べ著明に減少していた。ほとんど直径5 μm以下の小径有髄線維によって占られていた。症例4、5、6では、8000～10000／㎟と正常および軽度の減少を示し、直径ヒストグラムでは選択的大径有髄神経線維の減少を認めた。電顕的観察では、6症例において有髄神経線維の構造上では異常所見は認めなかったが、無髄神経線維では、症例1では39070／㎟、症例2では48969／㎟、症例3では39840／㎟と正常範囲および軽度の増加を示したが、直径ヒストグラム上では、小径線維は少なく、1個のシュワン細胞内には1個しか無髄神経線維はなく、脱神経シュワン細胞集落と Collagen pocketsを多数認めた。これは、変性後の再生現象（ sprouting ）が十分起きていないことを示していた（図3）。症例4では51415／㎟、症例6では56329／㎟

と軽度増加を示し、脱神経シュワン細胞集落および Collagen poclcets は症例1、2、3に比べ少なかった(図3)。症例5、6に行なった神経線維ときほぐし法では、節性脱髄および軸索変性の所見は認めなかった。

筋生検所見：症例1、2、3の兄弟間では同様の所見を示した。H－E染色ではsmall group atrophy, small angular fibers を認めた(図4)。NADH－TR染色では、whorl状線維、target および targetoid線維に良く認められた(図4)。ATPase染色では、fiber type groupingを示し、type Ⅱ線維の萎縮、type Ⅰ線維の肥大、type Ⅱ線維の predominance を認めた(図5)。症例4、5、6間では共通の所見を呈した。small group atrophyはなかったが、small angular fibers が一部に見られ、fiber type grouping が認めたが、whorl 状線維、target および targetoid 線維は認めなく、直径ヒストグラムでは type Ⅰ および type Ⅱ線維 に 30～40μmにピークを示す所見を認めた(図5)。症例3では、明らかに前脛骨筋部の筋萎縮を認めたが、症例1、2では、臨床的に筋萎縮および筋力低下を認めなかったが、前述の筋生検所見では、denervation の所見を認めた。又、症例4、5、6では、症例1、2、3に認められた明白な denervationはなかったが、fiber type groupingを認めたことはre-innervation の所見であり、運動神経にも病変が及んでいることが示唆された。又、6症例における腓腹神経所見と前脛骨筋所見の程度は相関していた。

〔考　　察〕

F病に関しての末梢神経障害は Dyck[1]、Hughes[2]、Mcleod[3] によって報告されている件に、腓腹神経所見では有髄神経密度の減少、選択的大径有髄神経線維の減少を認めている。変性過程は、軸索変性が主で、一部に認められる節性脱髄は軸索変性により二次的であるとしている。これは、Dyckは、尿毒性ニューロパチーと同じ secondary segmental demyelination としている。軸索変性は、脊髄後索および後根神経節の変性による dyingback 現象による。その意味において腓腹神経は、知覚枝そのものによって構成されているので、F病における脊髄後索および後根神経節障害は著明に反映される。MCV および SCV のF病に関しての診断的意義は、Dunn[4] によって報告されている。下肢における MCV は軽度遅延し、誘発電位も低く、腓腹神経 SCV は導出不可能であったとし、F病の幼児期発症にも有用であったと報告している。幼児期発症で失調性歩行を主訴としたF症類似の疾患は、Roussy－Le'vy 症候群が挙られる。本症候群は、F症と charcat－Mavie－Tooth 病の中間に位置に、初発症状は失調性歩行で、小脳症状を欠きほとんど進行しなく、検査所見ではF病と違ってMCV、SCV に中等度遅延し、腓腹神経所見では hypertrohic type であり、節性脱髄が主病変でF症と鑑別出来る。我々もF症と鑑別を要した症例を報告している[5]。有髄神経線維の変化の報告はあるが、無髄神経線維に関しての報告は少ない。無髄神経線維は数が多く、再生能があって種々の疾患において数が変化しなく、変性所見が明白でないこともある。しかし無髄神経線維も変性を受けていることは事実である。症例1では、脱神経シュワン細胞集落を多数認め、シュワン細胞内に collagen pokets を認め、1個のシュワン細胞内に1個程度しか無髄神経線維を認めないことは再生課程より変性課程が上

回っていると思われた。症例2、3においても正常対象群より多い、脱神経シュワン細胞集落およびcollagen pokets が認められたことは、変性過程が存在していることを示していた。F病における筋病変は進行し末期に及ぶと認められるとしているが、実際の報告は少ない。下肢MCV を測定することによって、筋病変の程度を推測することは出来る。臨床的に前脛骨筋部の萎縮が認められない症例1、2において症例3と同様なdenervationによる変化を前脛骨筋に認めた。又、症例4、5、6ではre-innervationの所見を認めたことは臨床症状がなくても、又、小脳症状によって筋力低下が隠蔽されたとしても年齢が進むにつれて筋病変が存在することを意味する。又、この筋肉の変化は、知覚神経である腓腹神経の変化の程度と相関することが推定された。

表1　SIGNS AND SYMPTOMS OF FRIEDREICHS ATAXIA

PRIMARY SYMPTOMS AND SIGNS :(100% constant : obligatory for dfagnosis)

1) Onset before end of puberty and never after age 20
2) Ataxia of gait
3) Progression of ataxia within last 2 years proceeding examination to all extremities, without remission
4) Dysarthria
5) Decrease in position and/or vibratory sense in lower limbs
6) Muscle weaknesss
7) Deep tendon areflexia in lower limbs

SECONDARY (PROGRESSIVE) SYMPTOMS AND SIGNS : (present in more than 90% cases, eventually 100% ; not obligatory for diagnosis)

1) Babinski sigh (extensor plantar response)
2) Pes cavus　3) Scoliosis　4) Cardiomyopathy

ACCESSORY SYMPTOMS AND SIGNS : (less than 50% of cases)

1) Decrease in visual acuity (usually optic atrophy)
2) Nystagmus
3) Paresthesias
4) Partial deafness
5) Essential type tremor
6) Vertigo
7) Spasticity
8) Pain
9) Decrease in I.Q.

表2　Fricdreich's Ataxia

Sex	Case 1 female	Case 2 female	Case 3 male	Case 4 female	Case 5 female	Case 6 male
Age	31	28	21	21	17	18
Family history	+	+	+	+	+	−
Age of onset (Ataxic gait)	5 year	3 year	2 year	3 year	3 year	5 year
Ataxia	+	+	+	+	+	+
Dysarthria	+	+	+	+	+	+
Nystagmus	+	+	+	+	+	+
Pes cavus	+	+	+	−	−	+
Kyphoscoliosis	kyhpo	kypho	scoli	−	−	scoli
Tendon reflexes	absent	absent	absent	absent	absent	absent
Sensory loss (Deep sensory)	+	+	+	+	+	+
Cardiac involvement	+	+	+	±	±	±

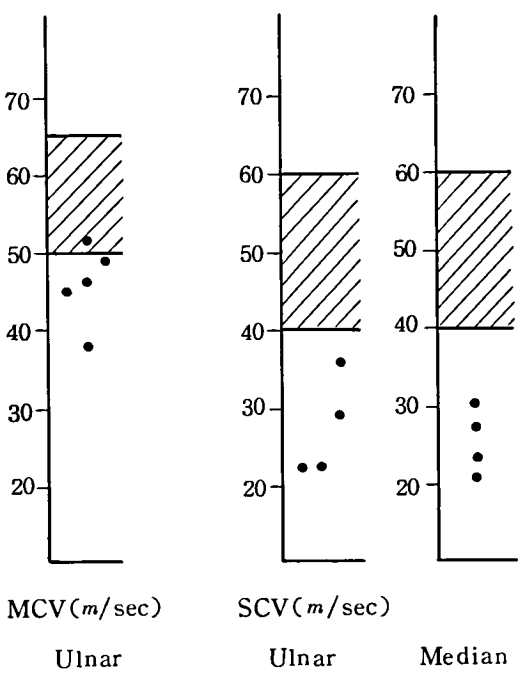


図 1.　斜線部は正範範囲

Case	Age／Sex	Myelinated fiber density／mm²		
		large	small	total
control	16／M	6825	3875	10700
control	8／M	6260	4640	10900
1	31／F	72	1728	1800
2	28／F	65	1610	1675
3	21／M	219	3531	3750
4	21／F	1350	9450	10800
5	17／F	1826	6494	8320
6	18／M	1062	7888	8950

図　2

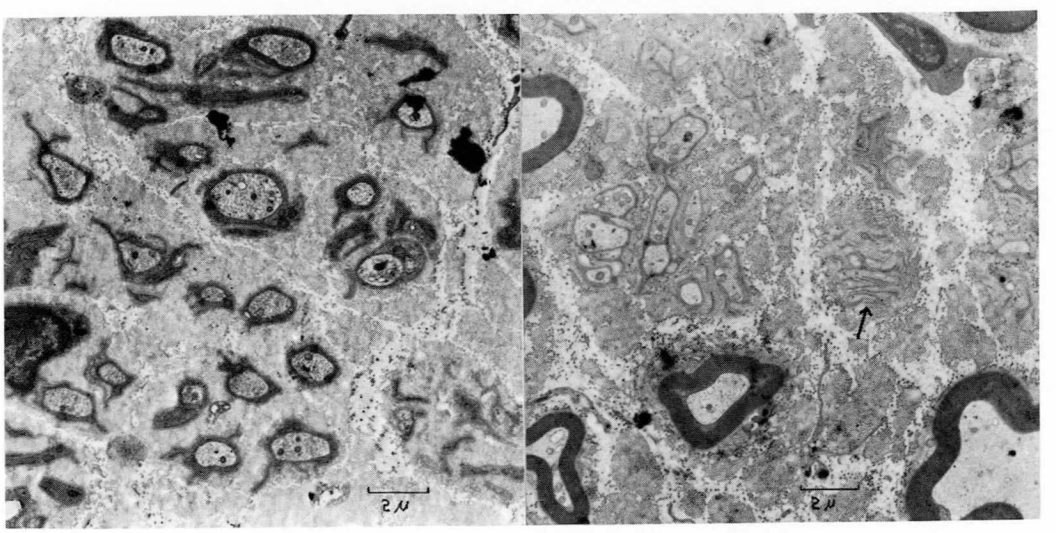


図　3.

症例1の電顕所見　　9000×
各シュワン細胞は1個の無髄神経線維をもつ。sproutingを示す所見はない。

症例4の電顕所見　　9000×
脱神経シュワン細胞群を認める。

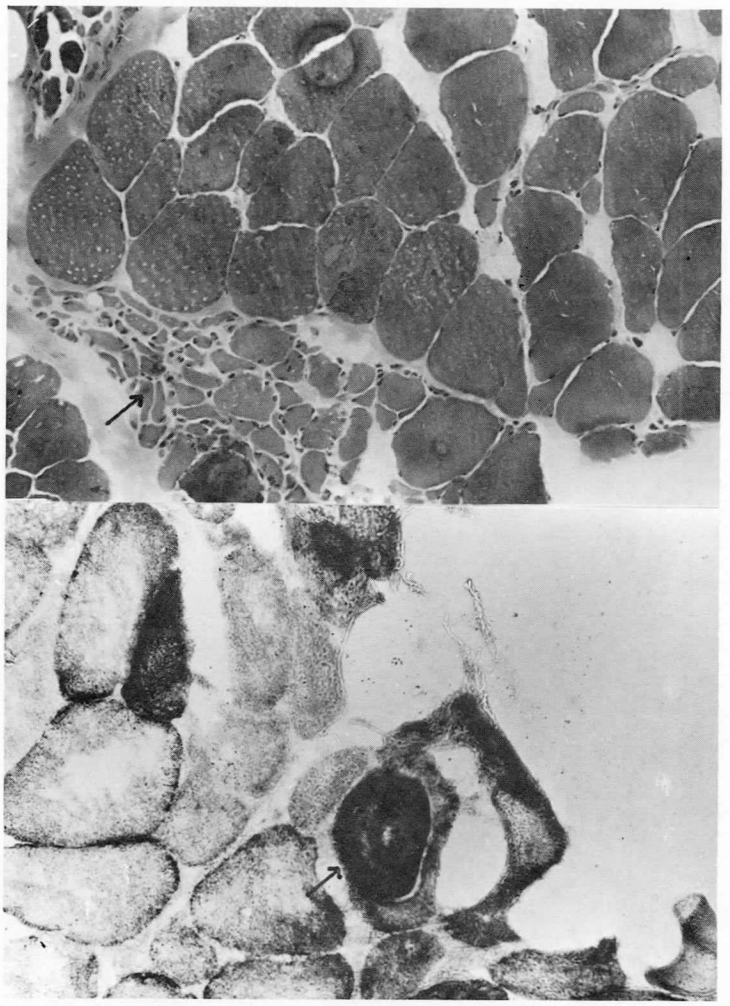
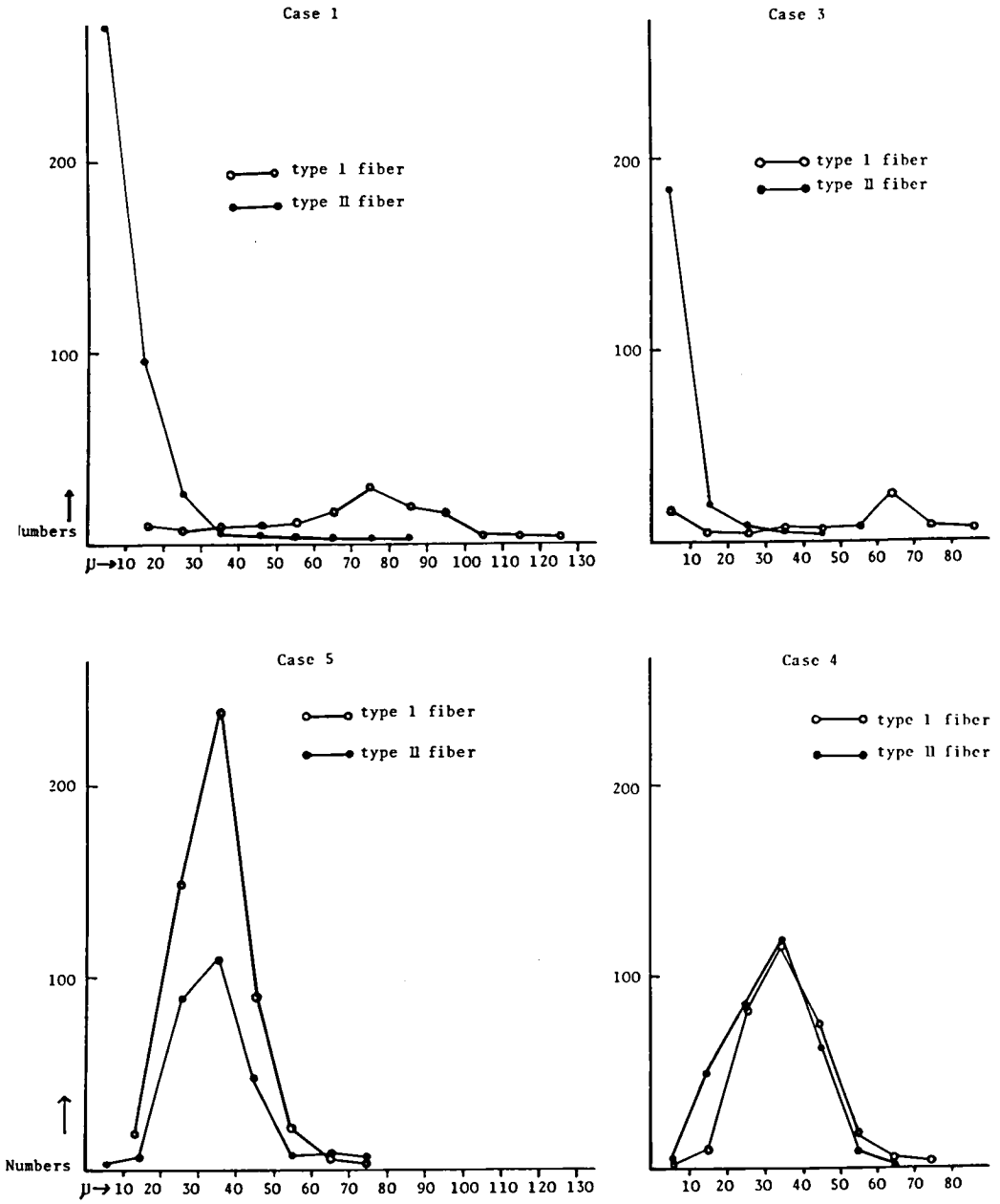


図 4.　上段はH－E染色　×125.（症例 3 ），group atrophy が認められる。
下段は、NADH－TR 染色 ×250（症例 1 ），Whorl 状線維を認める。



〔文　　献〕

1) Dyck PJ, Gutrechts JA, Bastron JA et al : Histologic and teased－fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. Mayo Clin Proc 43 : 81-123, 1968.

2) Hughes JT, Brownell B, Hewer RL : The peripheral sensory pathway in Friedreich's ataxia. An examination by light and electronmicroscopy of the posterior nerve roots, posterior root ganglia, and peripheral sensory nerves in cases of Friedreich's ataxia. Brain 91 : 803-820, 1968.

3) McLeod JG : An electrophsiological and pathological study of peripheral nerves in Friedreich's ataxia.
J Neurol Sci 12 : 333-349, 1971.

4) Dunn HG : Nerve conduction studies in children with Friedreichs ataxi'a and ataxia-telangiectasia.
Dev Med Child Neurol 15 : 324-337, 1973.

5) 館　延忠、城　　守、篠田　実：失調性歩行を伴なったperipheral neuropathyの1症例－Friedreich病、Charcot－Marie－Tooth病、Roussy－Lévy症候群との関連において－
脳と発達：投稿中

進行性筋ジストロフィー症病型別組織像の検討

徳島大学医学部第一病理学教室
檜沢一夫　森住啓
津田進作　香川典子
野村日出夫　伊井邦雄

〔目　的〕

筋ジストロフィー症（PMD）には、いくつかの臨床病型が区別されている。しかし、各病型の特有な組織像についての知見は少なく、Dubowitz[1] (1973)、田辺[2] (1979) らの報告をみるのみである。

今回、我々はPMDの臨床病型ごとに組織像を調べ、質的、量的な相違について検討した。

〔対象、方法〕

徳島大学第一内科、小児科にて、最近10年間の臨床病型の確定したPMD、38症例、51個の生検筋の組織学的所見を比較検討した。

症例は（表1）の通りである。（Malignant－Limb-Girdle型は三好ら (1966) により報告されている常染色体劣性小児筋ジストロフィー症。Distal型は三好ら (1974)の常染色体劣性末梢型筋ジストロフィー症）。なお、筋の採取部位、時期は症例ごとに一定ではない。

検索は、パラフィン切片のHE，PTAH，Masson-trichrome各染色によった。

病変は①筋線維の消失程度、②筋径の大小不同（肥大、萎縮）、③貧食像、④変性（空胞変性、硝子様変性、虫くい像）、⑤壊死（顆粒状変性）、⑥再生像、⑦標的細胞、⑧核の状態（中心核、核鎖、核集塊（図1））、⑨結合組織の増加、⑩脂肪浸潤、各々の所見の程度を以下のようにおおよそ定量的に抜って比較した。

病変の程度は、以下に記したごとく、⊕、⊕⊕、⊕⊕⊕の3段階に分けた。①筋線維の消失、⑨脂肪浸潤は、

⊕ …変化が少しでも見られるもの

⊕⊕ …残存する筋線維の割合が50％程度のもの

⊕⊕⊕ …残存する筋線維の割合が50％以下のもの

②筋径の大小不同、③貧食像、④変性、⑤壊死、⑥再生像、⑦標的細胞、⑧核の状態は、

⊕ …変化が1個でも見られるもの

⊕⊕ …変化が400倍、5～10視野に1個程度出現しているもの。

⊕⊕⊕ …変化が400倍、1～4視野に1個以上出現しているもの。

⑧結合組織の増加は

⊕ … 結合組織の増加が筋束間に見られるもの。

○ … 結合組織の増加が筋束間から、筋線維内鞘まで進んだもの（図２）。

○ … 結合組織の増加程度がさらに進み、残存する筋線維の割合が少数になっているもの（図３）。

〔結　　果〕

以上の各病変を、それぞれ上記のような程度に分けて、表に現わし比較した。なお、表のうち(a)点で示した部分は、病変のみられた標本の、同一病型標本に対する割合。(b)斜線の部分は、○の標本の、同一病型全標本に対する割合。(c)黒の部分は、○の標本の同一病型全標本に対する割合である。

以上の比較から、各病型の病変の特色とみられる変化をあげると次のごとくとなる。

(1) Duchenne 型（表２）

空胞変性、標的細胞、核集塊を除く病変が高率に見られた。なかでも、筋線維の消失と結合組織の増加は平行しており、程度の高い例が他の病型に比して多かった。また、貧食、硝子様変化、再生の３病変も病変程度が揃って現われる傾向を示した。

(2) Becker 型（表３）

出現する病変の種類、割合は Duchenne 型とよく似ているが、病変程度は全般に軽い。しかし、核集塊は Becker 型では、Duchenne　型に比して圧倒的に多数みられた。また、空胞変性も Duchenne 型に比して多かった。

(3) Limb－Girdle 型（表４）

筋原性の病変が見られたが、１症例のみであるので特徴をあげることはできない。

(4) Malignant －Limb －Girdle 型（表５）

硝子様変性など筋原性の病変が見られた。全体に程度は軽かったが、核集塊の出現が目立った。

(5) FSH 型（表６）

生検部位が上腕部（６標本）と、その他の部位（３標本）とがある。その他の部位では、病変は見られなかった。上腕部では、筋線維の消失、筋径の大小不同、再生、中心核、脂肪浸潤が全例に見られ、核集塊の出現も比較的多かった。しかし、貧食、変性の出現は Duchenne 型、Becker　型に比して少なかった。また、筋径の大小不同は肥大筋の優位な症例と萎縮筋の優位な症例の２種類が見られた。

(6) Congenital 型（表７）

筋線維の消失、萎縮、結合組織の増加が著明であった。硝子様変性は見られたが、貧食、顆粒状変性、空胞変性、虫くい像、再生、標的細胞、核集塊は見出し難かった。

(7) Distal 型（表８）

萎縮部の筋において、筋線維の消失、萎縮、結合組織の増加が著明だった。また萎縮部以外の部位でも軽度の筋病変が見られた。しかし、神経原性を思わす変化はなかった。

〔考　　察〕

各病型には若干の質的、量的な相違が見出された。また、Bradley[3](1978) らが神経原性因子によるとしてあげている病変のうち、(1)核集塊は、Becker 型、FSH 型、Malignant-Limb-Girdle 型に多く見られた。(2)標的細胞はどの病型にも見られなかった。(3)肥大筋、あるいは萎縮筋の集団は FSH 型に著明だった。

以上の結果から PMD の病型によっては組織学的な変化になんらかの特徴を示すことが考えられるが、症例数が少なく、病変の時期も一定でないので、これらの意義は今後、症例の追加をしさらに検討を必要とする。

表 1

type	patient	specimen
Duchenne	18	20
Becker	4	7
Limb-Girdle	1	1
Malignant Limb-Girdle	2	3
Facio-Scapulo-Humeral	6	9
Congenital	2	2
Distal	5	9
	38	51

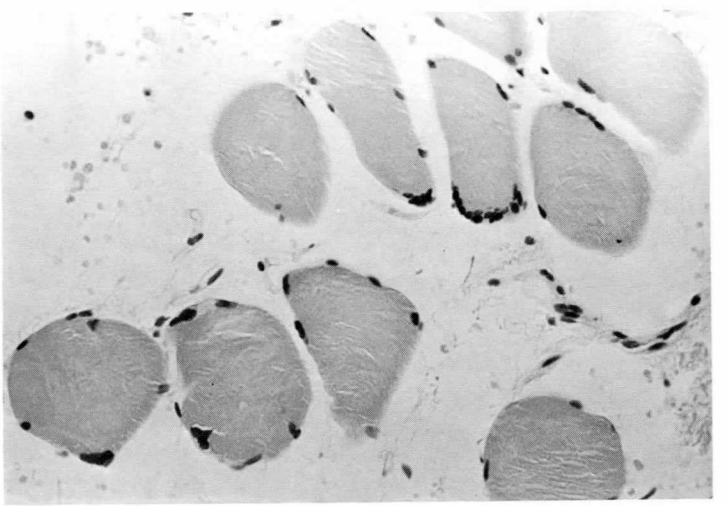


図 1　核集塊（nuclear clump）

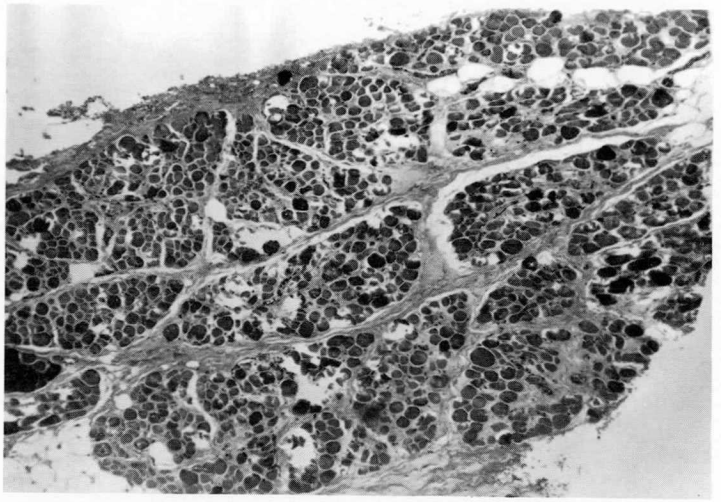


図2　Duchenne型　2才男子、大腿直筋、Masson - trichrome 染色　X 40

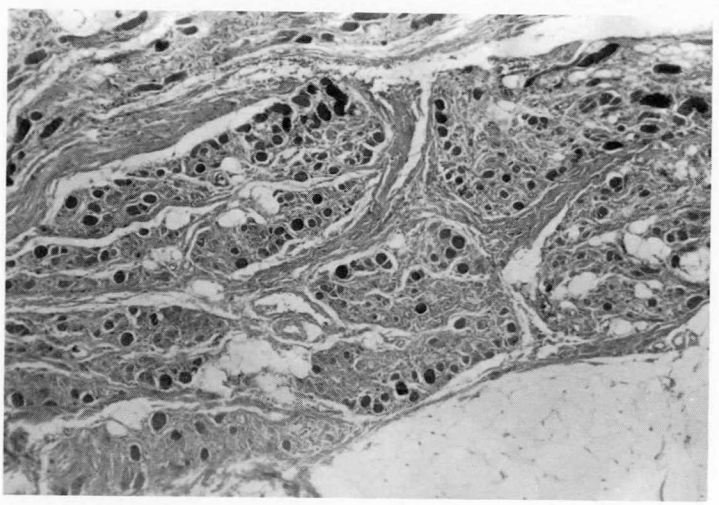


図3　Duchenne型、1才男子、大腿直筋、Massen - trichrome 染色　X 40

表 2

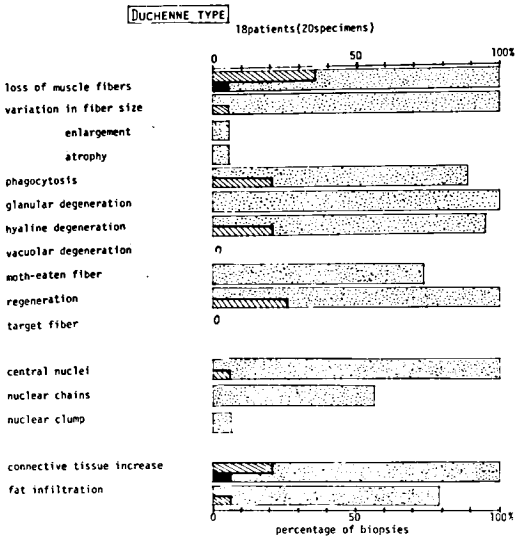

DUCHENNE TYPE
18patients(20specimens)
0
50
100%
loss of muscle fibers
variation in fiber size
enlargement
atrophy
phagocytosis
glanular degeneration
hyaline degeneration
vacuolar degeneration
moth-eaten fiber
regeneration
target fiber
central nuclei
nuclear chains
nuclear clump
connective tissue increase
fat infiltration
percentage of biopsies

表 3

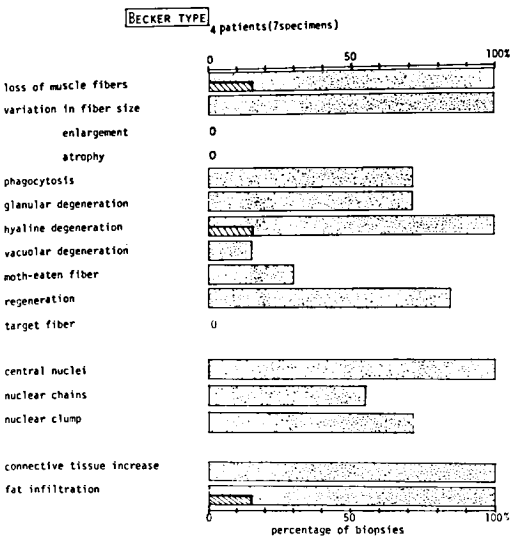

BECKER TYPE
4 patients(7specimens)
0
50
100%
loss of muscle fibers
variation in fiber size
enlargement
atrophy
phagocytosis
glanular degeneration
hyaline degeneration
vacuolar degeneration
moth-eaten fiber
regeneration
target fiber
central nuclei
nuclear chains
nuclear clump
connective tissue increase
fat infiltration
percentage of biopsies

表 4

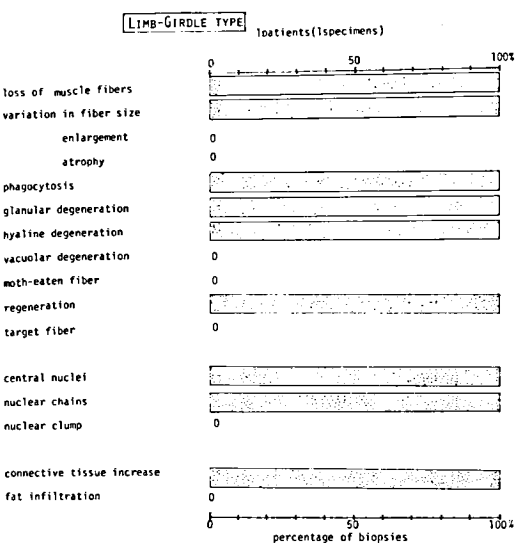

LIMB-GIRDLE TYPE
1patients(1specimens)
0
50
100%
loss of muscle fibers
variation in fiber size
enlargement
atrophy
phagocytosis
glanular degeneration
hyaline degeneration
vacuolar degeneration
moth-eaten fiber
regeneration
target fiber
central nuclei
nuclear chains
nuclear clump
connective tissue increase
fat infiltration
percentage of biopsies

表 5

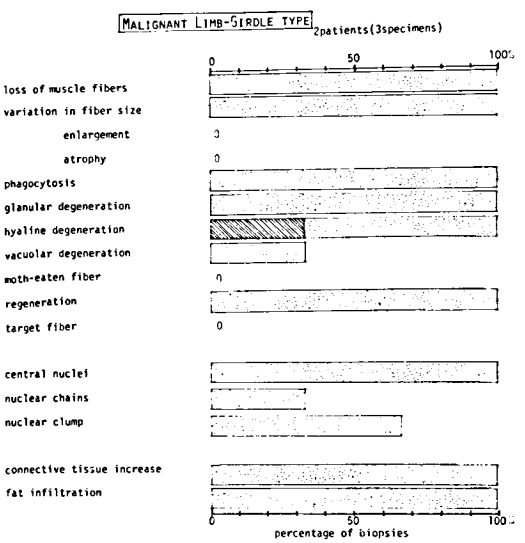

MALIGNANT LIMB-GIRDLE TYPE
2patients(3specimens)
0
50
100%
loss of muscle fibers
variation in fiber size
enlargement
atrophy
phagocytosis
glanular degeneration
hyaline degeneration
vacuolar degeneration
moth-eaten fiber
regeneration
target fiber
central nuclei
nuclear chains
nuclear clump
connective tissue increase
fat infiltration
percentage of biopsies

表 6

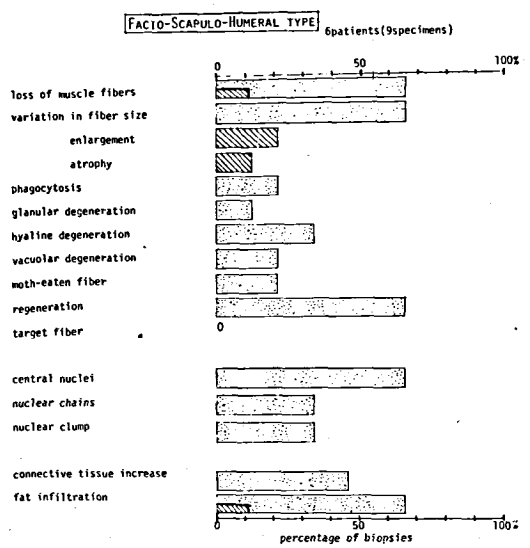

FACIO-SCAPULO-HUMERAL TYPE
6patients(9specimens)
0
50
100%
loss of muscle fibers
variation in fiber size
enlargement
atrophy
phagocytosis
glanular degeneration
hyaline degeneration
vacuolar degeneration
moth-eaten fiber
regeneration
target fiber
0
central nuclei
nuclear chains
nuclear clump
connective tissue increase
fat infiltration
0
50
100%
percentage of biopsies

表 7

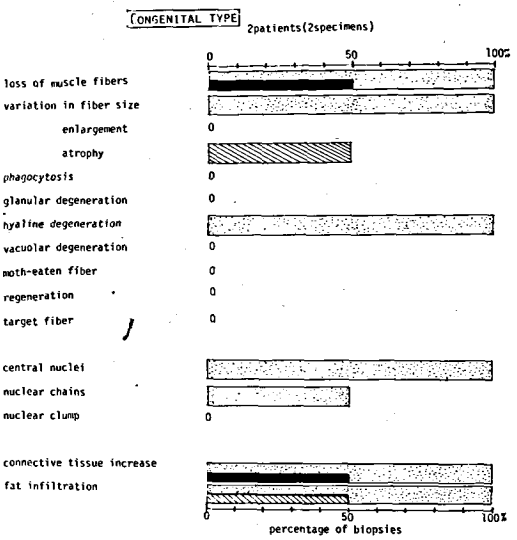
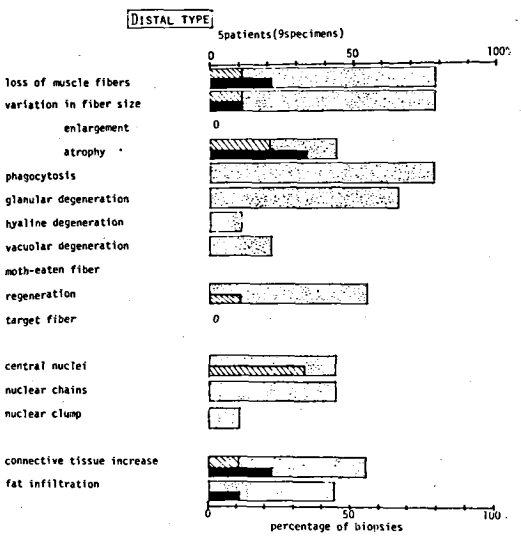

CONGENITAL TYPE
2patients(2specimens)
0
50
100%
loss of muscle fibers
variation in fiber size
enlargement
0
atrophy
phagocytosis
0
glanular degeneration
0
hyaline degeneration
vacuolar degeneration
0
moth-eaten fiber
0
regeneration
0
target fiber
0
central nuclei
nuclear chains
nuclear clump
0
connective tissue increase
fat infiltration
0
50
100%
percentage of biopsies

表 8


DISTAL TYPE
5patients(9specimens)
0
50
100%
loss of muscle fibers
variation in fiber size
enlargement
0
atrophy
phagocytosis
glanular degeneration
hyaline degeneration
vacuolar degeneration
moth-eaten fiber
regeneration
target fiber
0
central nuclei
nuclear chains
nuclear clump
connective tissue increase
fat infiltration
0
50
100
percentage of biopsies

〔文　　献〕
1) Dubowitz, V.& Brooke, M.H.：Muscle biopsy：A modern approach, P168～252, 1973.
2) 田辺　等：筋ジストロフィー症諸病型における筋病変の特徴について：厚生省心身障害研究費補助金「筋ジストロフィー症の病因の究明に関する研究」昭和53年度研究報告書，三好班，97-101，1979.
3) Bradley, W.Getall：Becker-type Muscular dystrophy：1：111-132, 1978.

進行性筋ジストロフィーにおける心臓の病理組織学的検索

愛知医科大学付属病院　中央臨床検査部
林　活次　杉浦　浩
花之内　基夫

Duchanne型筋ジストロフィー（P.M.D.)は、一般に骨格筋の一次的な疾患とみなされているが、かなりの頻度で心筋も侵され、又平滑筋の変化についての報告もみられる、さらに各筋（骨格筋、心筋、平滑筋）の病変がきわめて類似していることから系統的な筋肉全般の疾患とみなされる様になった。

〔材料及び方法〕

今回P.M.D. 14例における心臓の病理学的検索を行なったので報告する。（表1）症例は14才から27才まで平均年令18才、性別はすべて男性、全経過は7年から23年で平均13年であった。検索材料はすべて10％ホルマリン固定で、心臓はできるかぎり水平断にて計測及び組織切片を作製しヘマトキシリンーエオジン染色及びアザン・マロリー染色を行なった。

〔検索成績〕

1：心臓重量は120gから320gで平均240g、300g前後のものと150g前後のものとの、およそ2群に分けられる。経過年数が長くなるにしたがって心重量も多くなる傾向がみられる。肉眼的には両心室の著明な拡張を示すが、乳頭筋や肉柱、心外膜脂肪織を含まない左室壁の厚さは0.7㎝から1.3㎝で壁の肥厚はほとんどみられない、右室壁の厚さは0.1㎝から0.4㎝で左室壁と同様、壁の肥厚はみられない。心筋の線維化は、ごく軽度のものから高度のものまで含

め全例、両心室壁及び乳頭筋に認められた。特に左室側壁及び後壁に線維化が強くみられる。

2：今回我々は、心筋の線維化を定量的に比較する目的で、ドッテングを8例について行なった。心臓水平断のアザン・マロリー染色標本を10倍に拡大し、左室前壁、側壁、後壁、中隔、乳頭筋に区画した。各部位を2㎜方眼紙を用いて、心筋線維、線維化巣と血管結合織及び組織間隙の3種を識別して、心筋線維と線維化巣との面積比を計測した。（図1.2.3.4）以前より左室の線維化は後壁及び側壁に強くみられるとの報告が多いが、この方法で定量的に側壁、後壁に比率が高いことを示している（表2）。血管及び周囲結合織及び組織間隙をできるかぎり除外したために、線維化の比率が肉眼的な割合に比べてやや低く感じる部位もみられる。前壁、中隔は側壁、後壁に比べてやや線維化が低い傾向がみられ、中隔の方がより低い様に思われるが、必ずしも一定の傾向のみられない例もあり標本の心尖からの高さによる影響も考えられ、今後切片を追加して検討したい。

3：次にホルマリン標本で乳頭筋及び肉柱を除いた左室内腔の容積を各部位における計測値から立体的に再構築して、およその数値を求めると図5のごとくになる。模式図の右肩の数値は得られた左室内腔容積（㎤）を示す。左室容積が50㎤前後のものと10～20㎤のものとの2群に分けられ、心重量とほぼ平行している。

〔考　　察〕

心重量と左室容積はほぼ平行し心重量の大きいものは左室容積も多い傾向にある。又、経過年数が長くなるにしたがって心重量も多くなる。しかし左室の線維化率と経過年数との間に明らかな相関はみられない。このことは大部分の症例が10年以上の長期の経過をとっていることの他に進行が緩徐で、症例によって種々の要因が加わっているためと考えられる。

表　1

	剖検番号	年令(才)	経過年数	心重量(g)
1	4483	20	16	280
2	4854	15	10	160
3	4890	19	15	320
4	5187	16	12	280
5	5394	15	11	165
6	5485	16	10	170
7	5867	15	10	140
8	5868	14	7	120
9	6144	20	14	315
10	6241	19	11	240
11	6943	19	14	280
12	6778	27	23	250
13	7073	19	17	320
14	394	18	13	320

表2　左室の線維化率（ドッテイングによる）

剖検番号	全体	前壁	側壁	後壁	中隔
					%
4483	36.8	68.5	40.5	20.2	27.0
4854	3.6	0.08	11.6	2.4	1.2
4890	11.8	6.7	22.7	11.6	10.6
5187	13.9	12.7	11.2	17.5	13.8
5394	5.4	0.2	3.5	11.5	4.7
5867	3.8	1.1	10.8	3.4	0.2
6144	6.4	4.4	14.1	4.5	4.2
6241	13.5	13.1	15.9	13.0	10.5
7073	10.5	12.1	3.5	13.3	12.3

図1　sec．5867 側壁の一部に方眼紙を置いてドッテングした

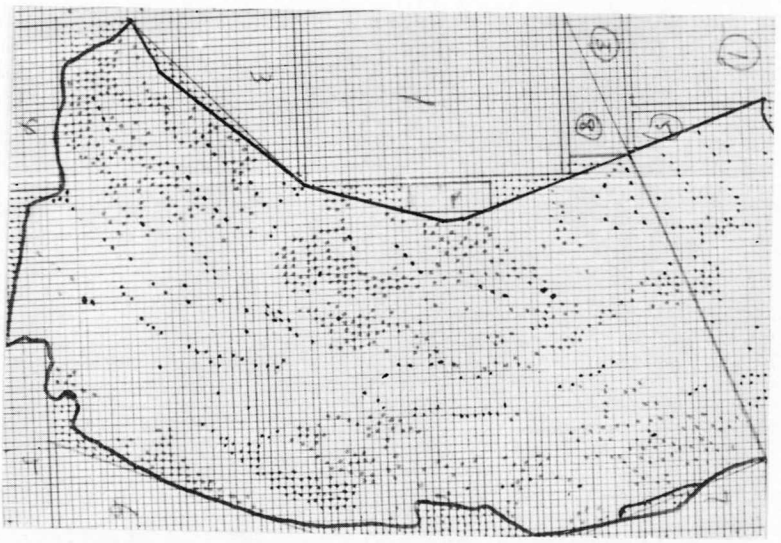


図2　同部のドッテング図

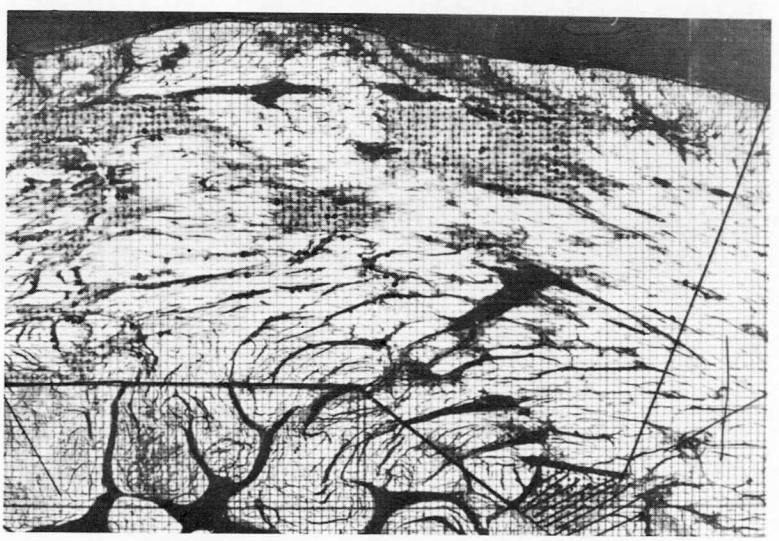


図3　sec. 4890 後壁の一部のドッテング

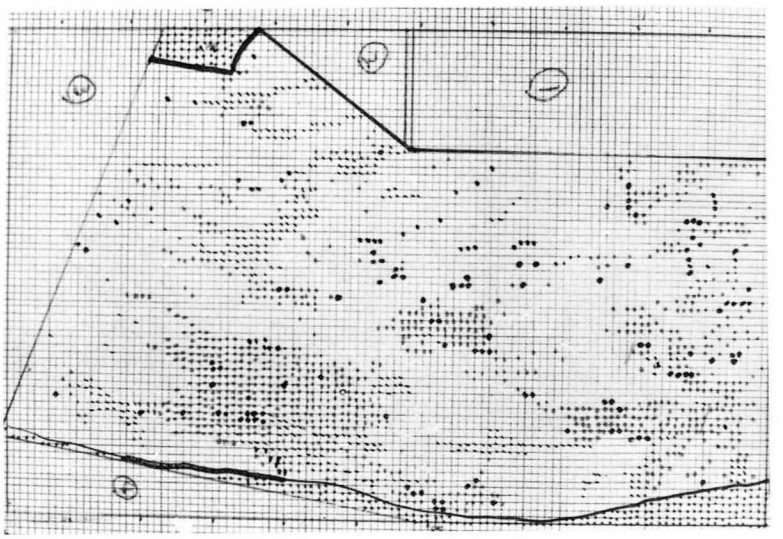


図 4　同部のドッテング図

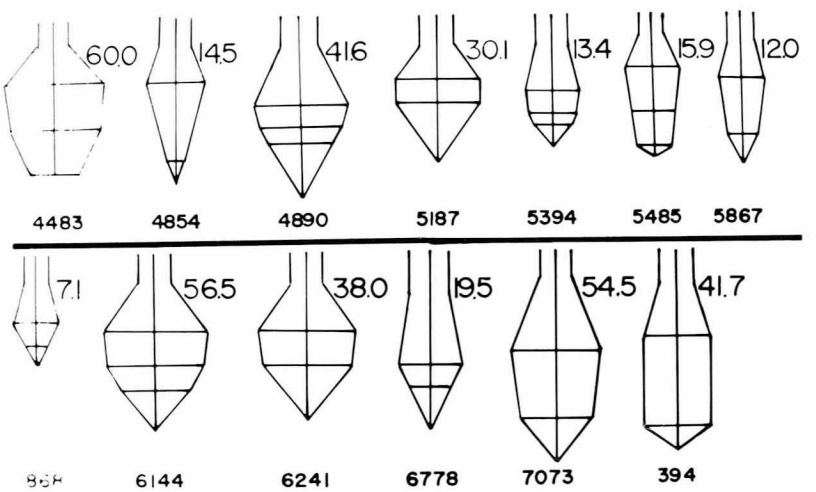


図 5　左室内腔の容積（㎤）

次に左室内腔容積と線維化率との相関は左室拡張が大きいものに線維化の高度なものが多く、内腔の小さいものは線維化が軽度である傾向がみられるが、拡張と線維化の程度は必ずしも平行していない。心筋の線維化の成因について、左室側壁、後壁に強くみられるという特徴を考えるとき、心筋線維自体に骨格筋に類似した障害が考えられる他に、二次的な呼吸筋の障害による心臓への負荷、心室拡張により筋線維に張力が加わること、冠状動脈循環障害等の要因の複合によると推測される。

Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋病理所見

国立療養所東埼玉病院　井上　満
川崎市立川崎病院病理　福田純也
国立療養所東埼玉病院　石原伝幸
吉村正也

〔研究目的〕

進行性筋ジストロフィー症においては、骨格筋のみならず、心にも病変がみられ、心筋層に心筋線維細胞の変性・萎縮、間質の線維化などが種々の程度に、また脂肪組織浸潤の混在が認められることは周知のとうりである[1)]。本研究は進行性筋ジストロフィー症の心筋病変、とくに心筋層の線維化の形態発生を追求し、これら心筋病変が、本疾患の臨床経過のなかで果す役割を明らかにすることを目的とする。

今回は、本疾患11剖検例の心を中心に病理形態学的に検索したので、その結果を若干の考察とともに報告する。

〔研究方法〕

検索症例は、昭和50年8月から昭和54年2月までの期間に、国立療養所東埼玉病院で剖検された進行性筋ジストロフィー症の11例である。年令は12歳から20歳まで、全例男子、Duchenne型で、1組の兄弟例を含んでいる。症例の一覧は表1に示した。

検索方法、心の重量の記録と一般的肉眼観察を行なうとともに、心室部分を長軸と直角に交わる横断面で心筋層の灰白色を呈する線維化巣の拡がりを中心に肉眼観察を行なったのち、上中3分の1の断面の全面を組織標本として、H．E染色、アザン・マロリー染色、エラスチカ・ワン

ギーソン染色を施し、肉眼的所見と対比させつつ、病理組織学的に検索した。

〔研究結果〕

一般的肉眼観察：心重量は、90～450g。左心室は内腔の狭小化する求心性肥大型が多く、右室は、概して拡張するものが目立った。

心筋層の肉眼観察では、心筋層にほとんど線維化を認めない例から灰白色調を呈する線維化巣が左室壁、中隔、まれには右室壁に及ぶものまで種々の程度にみられた。

病理組織学的観察：心筋の変性・萎縮が高度で間質の線維化が軽微なものから種々の程度の線維化を示すものがみられたが、脂肪組織浸潤が混在することが少くなかった。しかしながら、脂肪組織浸潤は骨格筋に比して、概して軽度であった。線維化巣には、膠原線維の増生とともに弾性線維の増生がみられることがあった。弾性線維の関与の詳細は今後充分検討の予定である。

以上の病理形態学的所見を一括して表2に示した。

肉眼レベルからみた心筋線維化の好発部位と進展様式：心筋層線維化は左室後壁から左室側壁に好発。程度の軽いものでは、左室後壁から左室側壁の心筋層心外膜よりにみられることが多かった。さらに、心室中隔・左室前壁に拡大してみられた。線維化の拡大とともに、心筋層心外膜より中央部へ、さらに心内膜下、乳頭筋へと拡っていくものもみられた。右室壁には、肉眼的に線維化をみないことが多かったが、症例によっては右室後壁にみられることもあった。心筋層線維化の高度の症例では、全周性の拡がりがみられた。

形態発生よりみた心筋層線維化（アザン・マロリー染色、エラスチカ・ワンギーソン染色による観察を中心に）：組織学的に心筋間質の線維化は、既存間質の延長拡大から始まる。心筋線維細胞は変性萎縮に陥いっているわけであるが、次の段階では心筋線維束を取り囲むように進行する。ついで、細い膠原線維が個々の心筋細胞の間に進入する。心筋線維細胞の萎縮消失とともに線維化は融合する。心筋線維細胞の中には代償性に肥大するものもみられる。この時期以後、種々の程度に弾性線維の増生が伴なわれてくる。心筋層線維化の拡大進行とともに、広汎な線維化巣が形成される。この場合でも線維化の中に萎縮した心筋線維細胞が取り残されてみられる。

心筋層間質線維化の進行とともに、脂肪組織浸潤が種々の程度にみられるが、本疾患の骨格筋病変にみられるものに比して、軽度であることは前述のとうりである。

冠動脈枝の変化：心外膜下脂肪織内の冠動脈枝では、内膜肥厚の目立たないものが多かったが、心筋層内冠動脈分枝では、内膜肥厚の顕著なものが多かった。

心筋層線維化の程度と死亡年令、直接死因との関連：表3にまとめた通りである。死亡年令を一応罹病期間と考えると、罹病期間が長い症例で線維化が進行しているような傾向がある。直接死因では、心不全5例（一例の突然死を含む）、気管支肺炎4例、肺硬塞、急性胃拡張各1例であった。

〔考　　察〕

本院の進行性筋ジストロフィー症11剖検例について、心を中心に病理形態学的に検討した大要は、従来の諸報告にほぼ一致するが、[2] なお今後さらに検討すべき諸点として、

表1　検索症例一覧表

症例番号	剖検番号	剖検年月日	氏　　名	年　令	性	摘　　要
1	415	昭50. 8. 3	吉○達○	15歳	男	
2	416	51. 1. 17	安○　徹	17	男	
3	418	51. 6. 14	青○仲○	17	男	
4	419	51. 7. 10	谷○　訓	12	男	
5	420	52. 1. 15	田○○慎○	13	男	
6	421	52. 3. 20	山○　宏	19	男	
7	424	52. 9. 30	田○○勉	16	男	
8	426	53. 1. 25	高○　貢	20	男	
9	428	53. 5. 3	江○幸○	14	男	症例 11(432) の弟
10	431	54. 1. 30	飯○正○	19	男	
11	432	54. 2. 13	江○紀○	16	男	症例 9(428) の兄

表2　心筋層組織所見一覧

症例番号	剖検番号	年　令	性	心重量	心筋変性 委縮	心　層 線維化	心筋層 脂肪浸潤	備考
1	415	15歳	男	280 g	—	—	—	
2	416	17	男	120	—	—	—	
3	418	17	男	180	—	—	—	
4	419	12	男	90	—	—	—	
5	420	13	男	150	—	—	—	
6	421	19	男	170	—	—	—	
7	424	16	男	190	—	—	—	
8	426	20	男	200	—	—	—	
9	428	14	男	230	—	—	—	
10	431	19	男	130	—	—	—	兄弟別
11	432	16	男	450	—	—	—	

1) 心筋病変、ことに線維化の発生進展に部位からみて一定の傾向がある。すなわち左室後～側壁に好発し全周までに発展する理由。

2) 心筋間質線維化の進行の中で、膠原線維増生と弾性線維増生の相互関係。

3) 心筋病変と冠動脈をはじめとした脈管系の所見との関係。

などをあげておきたい。

心筋病変と直接死因の関係については、記録上では、直接死因は心不全と気管支肺炎が伯中しているようにみえる。しかしながら、剖検上直接死因が気管支肺炎とされた例でも、その基盤に心不全から肺循環不全にいたる病態（うっ血性心不全）が先行して存在していることが多いので、

結局、進行性筋ジストロフィー症においては、臨床上とくに予後との関連に関して、心筋病変の充分な理解と把握が重視されるべき点といえる。

〔ま と め〕

進行性筋ジストロフィー症の11剖検例の心を中心に病理形態学的に検索し、次の結果を得た。

1. 症例は12～20才、全例男子、Duchenne型。1組の兄弟例を含む。
2. 心重量は90～450g。右心室の拡張が目立つ例が多い。
3. 心の肉眼観察では、心筋層にほとんど線維化巣を認めないものから、線維化が左室壁、心室中隔、右室壁の一部からほとんど全周性に及ぶものまで種々。
4. 病理組織学的には、心筋の変性萎縮が高度で、間質の線維化が軽微なものから種々の程度の線維化を示すものまでみられたが、脂肪組織浸潤が混在することが少なくなかった。脂肪組織浸潤は、本疾患の骨格筋病変のそれに対して、概して軽かった。線維化巣に弾性線維増生がみられることがあった。
5. 心筋層線維化は、左室後壁・側壁に好発。その進展様式からみると、左室前壁・側壁へと拡大進展、左室全周性にみられるようになる。
6. 形態発性からみた心筋層線維化は、心筋線維細胞の変性萎縮とともに既存間質の延長拡大で始まり、線維化巣は融合していくが、代償性に肥大した心筋と混在。このころから、脂肪組織浸潤、弾性線維増生を伴なう。間質線維化は拡大進行し、広汎な線維化巣へと発展するが、この場合でも線維化巣中に取り残された心筋線維細胞をみる。
7. 冠動脈系では、心筋層内分枝で内膜の肥厚が目立った。
8. 心筋線維化の進行は、一応罹病期間（二死亡年令）と平行する傾向にある。
9. 直接死因は、心不全と気管支肺炎が伯仲するが、いずれにしても心筋病変の理解と把握は、本疾患の治療上、とくに予後と関連して重視されるべき事項と考えられた。

〔文　　献〕

1) Scotti, T.M.：Heart. In Pathology 5th ed.（edited by Anderson, W.A.D.）, C.V. Mosby, 1966, p. 518.

2) 向山昌邦，河野慶三他：Duchenne型筋ジストロフィー症にみられた心電図変化と心臓病理所見との関連、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和50年度研究成果報告書、昭和50年、p. 41

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
野 村 日出夫　　檜 沢 一 夫

〔目　　的〕

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（PMD)では、骨格筋のみならず、一般心筋においても病的変化が見られ、心電図 上特異な異常所見の得られることが知られている。そこで我々はDuchenne 型 PMD 剖検症例 22 例について、刺激伝導系の光学顕微鏡的検索を行った。

〔材料および方法〕

徳島大学医学部病理学教室および国立療養所西別府病院において剖検され、Duchenne 型PMDと診断された 22 例の心臓を用いた。患者は全例男で、年令は最低 13 才、最高 29 才、 平均年令 19、2 才。

切り出し後パラフィン包埋、3 M～6 Mに薄切して、H.E染色、Elastica - Masson 染色、コンゴーレッド染色、Sodium sulphate-Alcian Blue 染色、リンタングステン酸ヘマトキシリン染色および渡銀を施し観察した。

心電図所見

全例になんらかの所見があった。主なものを列挙すると、

1. 左側胸部誘導の深いQ、心筋障害の所見　10 例
2. 右側胸部誘導の高いR、右室肥大の所見　8 例
3. 洞性頻脈　8 例
4. ST－T変化　6 例
5. 不完全左脚ブロック　6 例
6. 心室性期外収縮　4 例　　等である。

死　因

1. 心肺機能不全　10 例
2. 心 不 全　　6 例
3. 肺　　炎　　3 例
4. 肺 出 血　　3 例

（なお、心不全と肺炎は 1 例重複）

心肺機能不全とされているのは、心肺ともそれ単独では死因とするには不十分で、その他の臓器でも死因とすべき疾患のみつからないもので、これが全身の管理の進んだ現在多くなっていま

す。若くして死んだ症例で肺出血など急性の疾患があり、心重量の大きいものでは心不全が多かった。

心重量

300g以上　　7例

200g以上、300g未満　10例

200g未満　　7例

一般心筋の病変も検索した。左心室、心室中隔では全例で線維化を見た。しかし右心室ではまだ線維化の見られない症例もあった。

乳頭筋にも線維化のあるものもあった。又、線維化には、脂肪の浸潤や弾性線維の特に多いものもあった。

刺激伝導系の変化

1. 洞房結節では、年令相当以上に線維の多かった1例以外は病的所見を見出せなかった。
   アミロイドの沈着はみられず、老化に相当する所見は認められなかった。
2. 房室結節では、脂肪浸潤の強かったもの6例、線維化の見られたもの3例があった。これらの例でも、刺激伝導系線維には異常は見出されなかった。
3. HiS束では、線維化の見られたもの2例、脂肪浸潤の見られたもの3例があった。
4. 左右脚、purkinje fibers の末梢伝導系線維では、線維化の見られたもの11例、脂肪浸潤の見られたもの3例を認めた。又、purkinje fibers の空胞変性も認めた。
5. 副伝導路は、今回の検索では見出せなかった。
6. 左脚の分岐様式は、中心線維体中で、筋性心室中隔に至るまでに右脚を出すものを、Marginal type → M型。筋性心室中隔に至ってから右脚を出すものを Transverse type →T型とした。検索しえたもの16例中、M型5例、T型11例であった。
7. 伝導系および一般心筋中の血管を観察し、内弾性板の破壊、内膜の肥厚したものを多数見たが、これは同年令の非ジストロフィー症群でも同様な変化を見ている。

以上の結果を一覧表にして上げた。

〔考　　察〕

洞房結節は生前調律異常のあった例でも病的所見は見られず、洞性頻脈は器質的変化とは考え難い。アミロイドの沈着はなく、老化に相当する変化はなかった。

房室結節は、脂肪が特殊心筋の間にまで入りこんだ症例があった。しかし伝導系線維そのものの病変は見い出せず、房室ブロックといった大きな変化にまでは至らなかったと考えられる。

HiS束でも、脂肪浸潤、線維化のあった症例も、特殊心筋そのものの病変は見い出せず、まだ十分に伝導系としての機能を持っていると考えられます。

末梢伝導系線維では、22例中11例に線維化があり、脂肪浸潤の他に purkinje fibers そのものの変性も見られた。PMDでは、一般心筋の外、末梢の伝導系線維にも病変がおよぶと考えられる。

Table I　患者年令構成

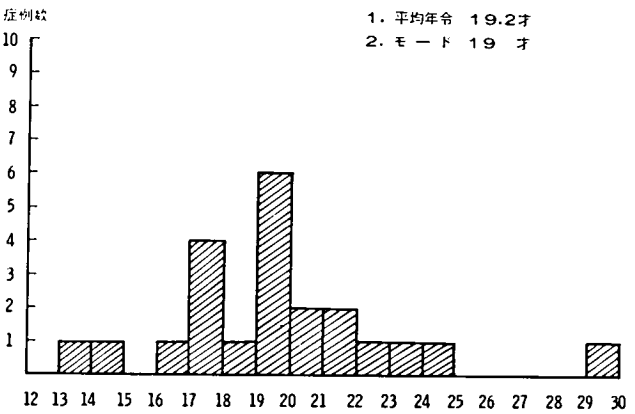


Table II　死因・心重量

剖　検　所　見

	死　因	心　重　量	心重量／年令標準心重量
264	心肺機能不全	170 g	0.59
972	心　不　全	490 g	1.67
1274	心肺機能不全	200 g	0.67
1357	気管支肺炎	450 g	1.5
1363	心肺機能不全	570 g	2.59
1397	心肺機能不全	170 g	0.57
1576	気胸．無気肺	190 g	0.63
1677	肺　出　血	220 g	0.59
1742	肺　出　血	220 g	0.81
1805	心肺機能不全	210 g	0.72
1859	心　不　全	240 g	0.8
1904	心　不　全	380 g	1.40
1921	心肺機能不全	210 g	0.7
1985	心　不　全	590 g	2.11
2014	肺　出　血	160 g	0.7
2064			
西・真	肺　　炎	310 g	1.20
西・田	肺炎＋心不全	不明（心肥大）	
西・吉	心肺機能不全	200 g	0.74
西・神	心　不　全	340 g	1.17
西・秋	心肺機能不全	290 g	0.97
西・後	心肺機能不全	200 g	0.69
西・歌	心肺機能不全	200 g	0.69

Table Ⅲ　年令・心電図所見

	死亡時年令	性	心　電　図　所　見
264	19才	男	心筋障害
972	19才	〃	low voltage，洞性頻脈，右室肥大
1274	23才	〃	洞性頻脈，不完全右脚ブロック
1357	29才	〃	心室性期外収縮，右胸部誘導（V_1）で高いR波，左胸部誘導で深いQ波
1363	13才	〃	V_5，V_6でST上昇，右軸偏位
1397	20才	〃	V_4でST上昇，V_2～V_4で深いQ波
1576	20才	〃	Ⅱ，Ⅲ，aV_F でQ波（0.2 mV）
1677	17才	〃	不完全右脚ブロック
1742	17才	〃	不完全右脚ブロック，V_5，V_6でST低下，洞性頻脈
1859	21才	〃	右軸偏位，肺性R波，心室性期外収縮，$V_{5,6}$で深いQ，Ⅱ，Ⅲ，aV_F でST低下，V_1で高いR
1904	17才	〃	洞性頻脈，右軸偏位，心室性性期外収縮，$V_{5,6}$ で深いQ，ST低下，T平低
1921	24才	〃	頻脈，V_1～V_3でST上昇，PQ＝ 0.16 sec，QRS＝0.12 sec
1985	18才	〃	V_1で高いR波，左室肥大，$SV_1+RV_5=35$ mm
2014	14才	〃	洞性頻脈，不完全右脚ブロック，V_1で高いR波，波形RSR
2064			
西・真	16才	男	Ⅰ，Ⅱ，aV_L，V_4～V_6で異常Q，V_2で高いR
西・田	22才	〃	洞性頻脈，Ⅰ，aV_LでQS型
西・吉	17才	〃	左房負荷，心室性期外収縮
西・神	19才	〃	洞性頻脈，Ⅰ，aV_L，$V_{5,6}$でQS型，左房負荷，右室肥大
西・秋	21才	〃	Ⅰ，aV_LでQS型，V_6で異常Q波
西・後	19才	〃	左房負荷，不完全右脚ブロック
西・歌	19才	〃	洞性頻脈，左軸偏位，左房負荷，右室肥大

Table Ⅳ　ま　と　め

	洞房結節		房室結節	HiS束	末梢伝導系 Purkinje細胞	伝導系の血管病変
	筋の変性	アミロイド沈着				
264	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(+) (S)
972	(-)	(-)	(-)	-	(+) (Fib)	(+) (S) (A)
1274	(-)	(-)	(-)	-	(+) (Fib)	(-)
1357			(+) (F)	-	(-)	(-)
1363	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(+) (S) (A)
1397	(+) (Fib)	(-)	(+) (Fib) (F)	(+) (Fib)	(+) (Fib)	(-)
1576	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
1677	(-)	(-)	(+) (F)	(-)	(-)	(-)
1742	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (Fib)	(+) (S)
1805	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (Fib)	(-)
1859	(-)	(-)	(+) (F)	(-)	(-)	(+) (A)
1904	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (Fib)	(-)
1921	(-)	(-)	(+) (F)	(+) (F)	(+) (Fib)	(-)
1985	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (S)
2014	(-)	(-)	(+) (Fib)	(+) (Fib)	(-)	(+) (S)
2064						
西・真	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (Fib) (F)	(+) (S)
西・田	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (S) (H)
西・吉	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (Fib) (F)	(+) (S)
西・神	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (Fib) (F)	(-)
西・秋	(-)	(-)	(+) (F)	(-)	(+) (Fib)	(-)
西・後	(-)	(-)	(+) (Fib)	(-)	(-)	(+) (A)
西・歌	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) (S) (A)

F : fatty infiltration　Fib : fibrosis　S : SA node　A : AV node
H : His bundle

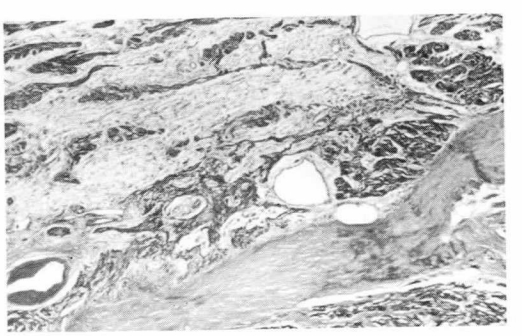


写真1　17才、心重量160gの症例の房室結節特殊心筋の間にも脂肪浸潤が見られる。

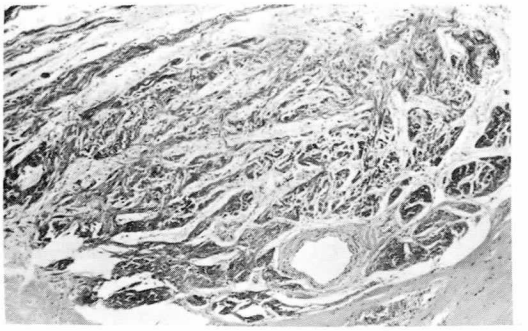


写真2　20才、心重量170g　の症例のＨｉＳ 束、線維化が特殊心筋の間に見られる。

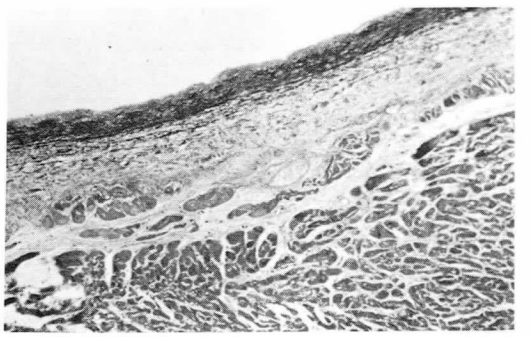


写真3　17才、200g　の心の Purkinje 細胞線維化の他、空胞変性も見られる。

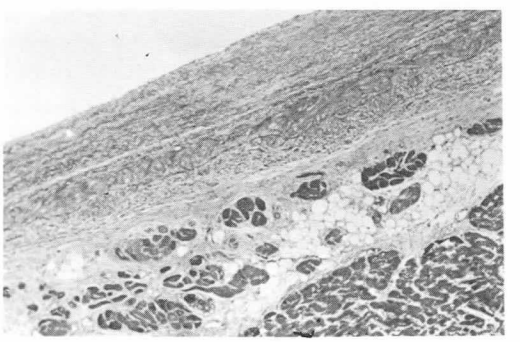


写真4　19才、340g　の心の Purkinje 細胞線維化、脂肪浸潤の他、Purkinje 細胞の変性も見られる。

右脚の分岐様式では非ＰＭＤ群と差は見出されなかった。

最後に、国立療養所西別府病院三吉野産治先生に深謝します。

〔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 ：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) ：295 - 310，1975

3. George K. Massing and Thomas N. James Anatnmical configuration of the His Bundle and Bundle Branches in the Human Heart, Circulation 53 : 609-621, 1976
4. Takagi T. Pathological studies on atrioventricular conduction disturvances 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'sprogressive 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. 谷村英彦ほか、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 Duckenne 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. 三木勝治ほか、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. 村上慶郎ほか、Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の患者及び保因者の心肺機能についての研究 医療 27 : 31-37, 1973.
12. Kenneth A. Frankel and Robert J. Rosser, The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy : Epimyocardial Fibrosis Human pathology 7 : 375, 1976.
13. J.C. Demoulin and H.E. Kulbertus Histopathological examination of concept of left hemiblock British Heart Journal 34 : 807-814, 1972.
14. J.C. Demoulin and H.E. Kulbertus Histopathologic Correlates of Left posterior Fascicular Block Am. J. Cardiology 44 : 1083 1979

生検骨格筋の同一ブロックによる、光顕、酵素組織化学、電顕的検索の試み ── PLP固定、JMD包理）の検討 ──

徳島大学医学部第一病理学教室
檜沢一夫　伊井邦雄
布村進作

生検骨格筋の組織学的検索には、光学顕微鏡的観察用としてのFormaldehyde 固定材料、酵素組織化学用としての凍結材料、電子顕微鏡による観察用としてのGluteraldehyde 固定材料がそれぞれ別個に必要である。もし、同じ一つの固定ブロックからこれら3通りの検索が可能となれば、材料が少くて済み、それだけ患者への負担が少くなるほか、連続あるいは近接切片で3通りの検索ができ、各所見の比較検討が可能となるため有意義である。

私達は、酵素活性保存の点で優れた固定法として最近登場してきたPLP(Periodate-Lysine-Para-formaldehyde, McLean & Nakane, 1974)固定法、及び同時に電子顕微による観察が可能として最近登場してきたJMD(JB-4, Methylmethacrylate, Divinylbenzene, SENOO et al., 1977) 包埋法に着目し、研究を進めている。

昨年は、光顕的観察を中心に報告したが、今回はさらに、固定条件及び包埋条件に検討を加え①光顕用染色の種類を増やし、②骨格筋線維のタイプ分けが可能で、かつ③電子顕微鏡による観察も可能な条件を決めるべく、研究を行った。

〔材料及び方法〕

材料及び方法はTable 1に、PLP固定液の組成はTable 2に、JMD包埋剤の組成はTable 3に、実施した酵素組織化学反応、光顕観察用の各種染色、及び電顕観察のための主な過程はTable 4にまとめて示した通りである。

Table 1. Material & Method

Material: gastrocnemius muscle(Wistar rat, biopsied), 2 - 5 mm in diameter

Method:
1. Fixation: Periodate-Lysine-Paraformaldehyde, for 30 min., 1, 2, and 4 hrs., at 4 C°
2. Washing: 0.1 M Cacodylate buffer + 0.4 M glucose, for 12 - 16 hrs., at 4 C°
3. Dehydration: JB-4 solution A(glycol-methacrylate + butoxyethanol) + JB-4 solution C(benzoxyl peroxide), for 3 hrs., at 4 C°
4. Permeation: JB-4-Methylmethacrylate-Divinylbenzene, for 1 hr., at 4 C°
5. Embedding : J M D in beam capsules, for 15 - 16 hrs., at 0 C°.

Table 1　Material & Method

Table 2. Fixative(P L P solution)

Solution A
0.2 M L-Lysine HCL in water, 50 ml.
+
0.1 M Sodium phosphate dibasic
pH. = 7.2, or 7.4
+
0.1 M phosphate buffer(pH.=7.4)
100 ml in total

Solution B
8 % Paraformaldehyde in water — 60 C°
+
1 N NaOH -------- transparent

3 A + B + Sodium m-periodate ---- 0.01 M

Table 2　Fixative(PLP solution)

Table 3. J M D for embedding

JB-4 solution A(glycol methacrylate + butoxyethanol)	10.0 ml
Methyl methacrylate	0.7 ml
Divinyl benzene	0.7 ml
JB-4 component C(benzoyl peroxide) - (catalyst)	0.1 g
JB-4 solution B(polyethylene glycol + N, N-dimethylaniline)	0.3 ml (0.1 - 1.0)

Table 3 JMD for embedding

Table 4 Method & Staining

1. Enzyme Histochemistry
   - phosphorylase
   - Lactic Dehydrogenase
   - *Myosin ATPase
     - Padykula-Herman(pH=9.4) preincubation(pH=4.3, 4.6)
     - Meijor(pH=7.2)
   - ---
   - Succinic Dehydrogenase
   - *NADH-Tetrazorium Reductase
2. Electron Microscopy
   - Ultrathin section(LKB-8800)
   - Double Staining
   - Observation(HITACHI H-300)
3. Light Microscopy
   - H & E
   - P T A H
   - Masson Trichrome
   - Silver impregnation
   - Mallory Azan
   - P A S
   - Toluidine blue (pH=2.5, 4.1, 7.0)
   - Gomori Trichrome

Table 4 Method & Staining

Table 5 Temperature at Polymerization

JB-4 solution B g/11/4 ml	%	Temperature (C°)	Polymer-ization	hrs. to polymerize	
1.0	8.8	110	+		20 min.
0.8	7.0	72	+	2 hrs.	10 min.
0.6	5.3	60	+	2	40
0.4	3.5	35	+	4	25
0.3	2.5	-	+	15	30
0.2	1.8	-	+	20	35
0.1	0.9	4	-	48	00

Table 5 Temperature at polymerization

Table 6 Summary of Results

Fixation in PLP	NADH-TR	Myosin ATPase Padykula-Herman	Meijor	Light Micro-scopy	Electron Micro-scopy
30 min.	++	++	+	-	-
1 hr.	++	+	-	+	+
2	++	-	-	++	++
4	++	-	-	/	++

Table 6 Summary of Results

〔結　　果〕

1) PLP 固定時間と酵素活性

固定時間を 30 分、1 時間、2時間、及び 4 時間の 4 グループに分け、固定後直ちに凍結（Dry ice, Isopentane, Acetone）し、凍結切片を用いて各酵素反応（Table 4）を行った結果、酵素活性はいずれも固定 30 分群において最も良好であった。

2) LMD 包埋用の加速剤の量

PLP 固定後の凍結切片では保たれていた酵素活性も、JMD包埋した切片では消失するという失敗を重ねた末、加速剤の量により包埋剤の固化（重合）する際の温度が異ることに気づき、重合用の加速剤の量を変化させて、発熱温度及び重合完了までの時間を冷蔵庫（4℃）内で測定したところ、Table 5の通りであった。これは、加速剤の量が 5.3 %以上の場合には、重合時間は短かいが、酵素活性を保ち難い 60 ℃以上に達することを示している。従って、その後は加速剤の量を 2.5 %とし、かつ冷蔵庫内で、さらに材料及びJMD包埋剤を入れた密封ビームカプセルを氷水中に浸し、重合の際の発熱温度を 35 ℃以下になるよう工夫したところ、各酵素の活性維持に成功するようになった。

3) 酵素組織化学による筋線維のタイプ分け。

PLP 固定30分群では、JMD 包埋ブロックよりの切片においても、①NADH-TR、②Myosin ATPase (Padykula-Herman, Meijer), ③LDHのいずれも活性が保たれていたが、筋線維のタイプ分けにとくに好適と考えられた前2者のみに絞って、固定時間との関係を調べた結果は Table 6 の通りであった。すなわち、NADH -TR が最もよく活性を残しており、1時間(Fig. 1)、2時間、4時間(Fig. 2)でも、タイプ分けが可能であった。

4) 電子顕微鏡による観察結果

PLP固定1時間群(Fig. 3)でもA帯、I帯、H帯の区別は可能であるが、Myofilament そのものや、小胞体、2帯等は、固定不足のため識別できない。固定2時間群(Fig. 4)ではA帯、I帯、H帯のほか、2帯、Myofilament そのものの走行、小胞体もかなり良く識別できる。固定4時間群(Fig. 5)では、2時間群とほぼ同様であるが、これよりも構造の保存状態がやや良好である。但しEpon 包埋ブロックの場合に比較すると、超薄切片の作成がかなり困難で、やや厚め(約 90〜100mμ)にならざるを得なかった。

5) 光学顕微鏡による観察

各種の染色(Table 4) をPLP固定1時間及び2時間群について行った。結果は Table 6 に示す通りで、2時間の方が染色状態はより良好であったが、1時間群においてもH&E (Fig.6)、Mallory azan (Fig. 7)、鍍銀(Fig. 8)、PTAH(Fig. 9)のほか、Table 4 に示した各染色が可能であった。

Toluidine blue 染色では、pH 2.5 では筋線維は全く染色されず、pH 4.1では軽度で、pH 7.0 では良好に染色された。Gomori trichrome 染色では(PLP 固定1時間、JMD 包埋)、末固定凍結切片の場合とは、筋線維と間質の染色態度が逆であった。これについてはpHとの関係を含めて今後検討する必要が残されている。光顕切片作成の際にも(電顕用の Ultramicrotome, LKB - 8800使用)、Epon 包埋ブロックの場合よりも厚い(2〜4μ)切片にしなければ切りにくい、とくに5㎜以上の大きなブロックでは、切片がバラバラになり、切片の作成が困難であるが、通常のパラフィンブロック切片(4〜5μ)の約½の厚さの切片の作成が可能であった。

〔総　　括〕

以上の結果をまとめるとTable 6の如くである。すなわち、PLP 固定時間を2時間前後にすれば、同一のJMD包埋ブロックを用いて、①酵素組織化学(とくに NADH-TR)による筋線維のタイプ分け、②電顕的観察、及び③各種染色による光顕的観察の3通りの検索が可能である。唯、細部においてまだ若干の改良し得る点が残されており、今後も引きつづき研究を進めたい。そしてさらに、ヒトの病的骨格筋材料についても適用してゆきたいと考えている。

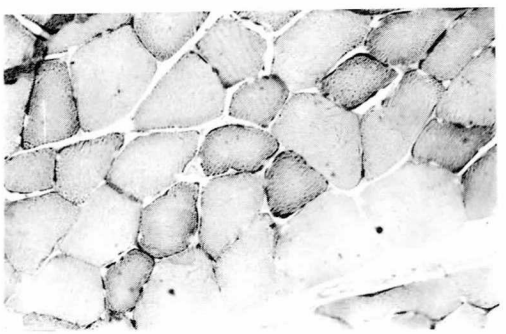


Fig. 1 NADH-TR (Fixation in PLP, 1 hr.) 300

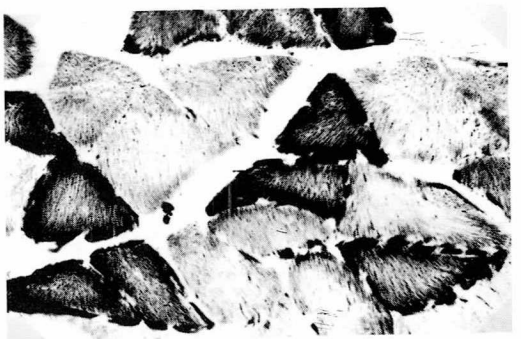


Fig. 2 NADH-TR (Fixation in PLP, 4 hrs.) 400

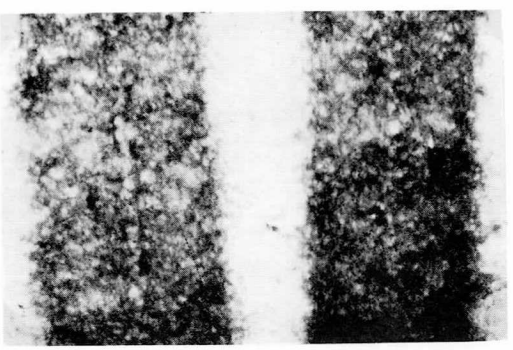


Fig. 3 Fixation in PLP, 1 hr 35,000

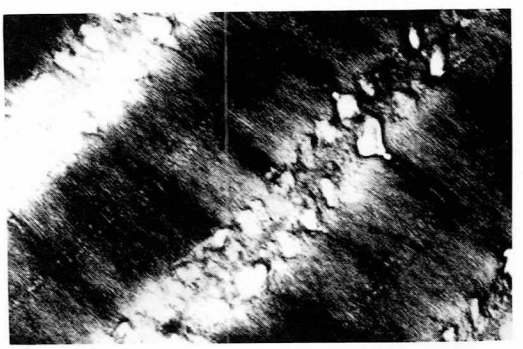


Fig. 4 Fixation in PLP, hrs. 35,000

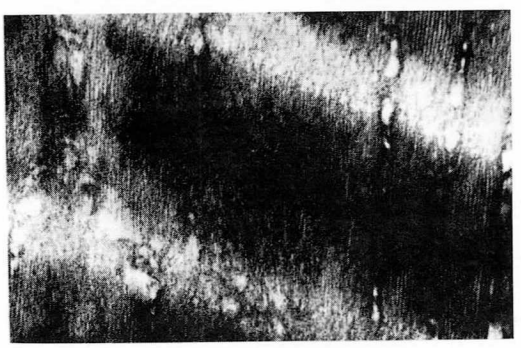


Fig. 5 Fixation in PLP, 4 hrs. 35,000

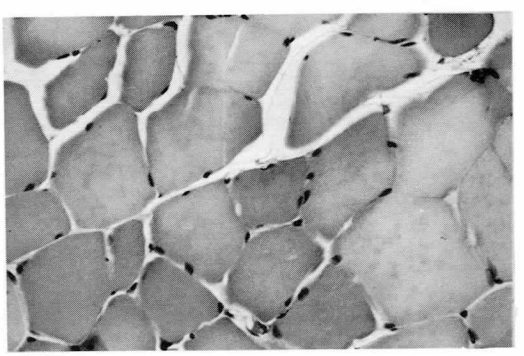


Fig. 6 Hematoxylin Eosin 400

Fig. 7 Mallory Azan Stain 400

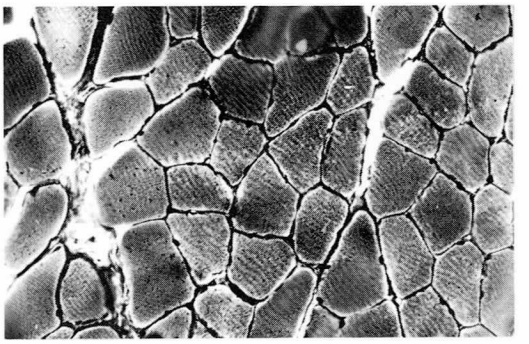
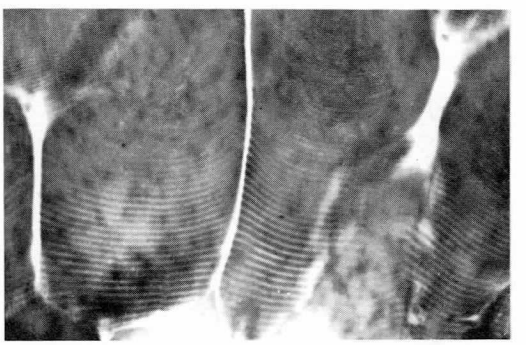


Fig. 8 Silver impregnation 400

Fig. 9 PTAH stain 400



〔参考文献〕

1. McLean I.W., and Nakane P.K. : Periodate-Lysine-Paraformaldehyde Fixative. A new fixative for immunonelectrom microscopy. J. Histochem. Cytochem. 22(12) : 1077-1083. 1974
2. 瀬野尾 章、渡辺 斉、上井 優子：JB-4. Methylmethacrylate.Divinylbenzene (JMD) 包埋による生検組織標本作製法、臨床検査 21(13) : 1532-1537, 1977
3. 瀬野尾 章：同一ブロックから光顕（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成法の検討、医学のあゆみ、104(2) : 112-117, 1978

心肺機能に関する研究

筋ジストロフィー症の心電図およびHis束心電図

東北大学脳疾患研究施設脳神経内科
板原克哉　秋山　巖
佐藤　元

〔目　的〕

筋ジストロフィー症の心臓障害については種々の記載がみられる。以前われわれは筋緊張性ジストロフィー症（以下Myot.D.と略す）[1〜3]、Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（以下Duchenneと略す）[3]について心電図およびHis束心電図をまとめ報告したが、今回症例を重ねまた肢帯型進行性筋ジストロフィー症（以下ＬＧと略す）、顔面肩甲上腕型進行性筋ジストロフィー症（以下ＦＳＨと略す）についても検討したので報告する。

〔方　法〕

以前述べたと同様である[2,3]。

〔結果および考察〕

ＦＳＨの心電図では５例中３例に何らかの異常所見があり、第１度房室ブロック、左室肥大、ＳＴ－Ｔ変化が各々２例と多くみられ、心房性期外収縮、右軸偏位が各々１例認められた。またＬＧでは９例中６例に何らかの心電図異常がみられ、左室肥大が３例で最も多く、右軸偏位、ＳＴ－Ｔ変化が各々２例、第１度房室ブロック、心室性期外収縮、ＰＲ短縮、高い右側Ｒ波が各々１例にみられた。

Duchenneの心電図では何らかの異常は75例中74例（99％）とほとんどの例に認められた。高い右側Ｒ波が50例（67％）と最も多く、ついでＳＴ－Ｔ変化が49例（65％）、Ｑ波異常が40例（53％）、右軸偏位が38例（51％）と高頻度にみられた。

ＳＴ－Ｔ変化としては陰性Ｔあるいは平低Ｔが36例（48％）、ＳＴ上昇が20例（27％）と高率で、その他増高Ｔが８例、ＳＴ下降が２例認められた。

Ｑ波異常はV_6で29例（39％）、V_5で21例（28％）と多く、その他Ⅱで14例、aVFで12例、Ⅲで10例、Ⅰで９例にみられた。

左室肥大が18例（24％）と高率にみられ、その他極端な軸偏位が６例、左軸偏位が５例、不完全右脚ブロックが３例、ＱＴ延長が１例に認められた。

不整脈は20例にみられ、ＰＲ短縮、洞性頻脈が各々８例、心室性期外収縮が５例、心房性期外収縮が２例、Wenckebach型房室ブロック、洞房ブロックが１例ずつ認められた。

Myot.D.の心電図異常は32例中25例（81％）と高頻度に認められた。第１度房室ブロックが15例（47％）ともっとも多く、その他の不整脈としては心室性期外収縮が３例、房室接合部性調律が１例、心房細動が２例、１：１房室伝導を示す心房粗動が１例、洞性徐脈が１例にみられた。

不完全右脚ブロックが3例、頻拍依存性左脚ブロックが1例、左軸偏位が2例、右軸偏位が6例にみられ、極端な軸偏位は1例、左室肥大は5例、ＱＴ延長は4例、ＳＴ－Ｔ変化は12例に認められた。

ＳＴ－Ｔ変化と年令の関係をみると、45才未満では20例中4例（20％）にみられたにすぎなかったが45才以上では12例中8例（67％）にみられ加令的なものも原因として考えられた。

また5家系2例ずつについてみると、3家系において第1度房室ブロックが認められ、家族特異性の可能性が示唆された。

次にＨis束心電図および心房刺激による電気生理学的検査所見についてであるが、ＬＧでは心電図で第1度房室ブロックを呈した1例で施行した。ＰＡ間隔が45msec、ＨＶ間隔が55msecと正常範囲にあったが、ＡＨ間隔は125msecと延長を示した。またWenckebach型房室（AH）ブロック出現時の心房刺激頻度は190／分、Post-pacing maximum pauseは1,040msecと正常範囲にあった。

Duchenneでは洞房ブロックの1例で施行したが、Ｈis束心電図記録時はブロックを示さず、すべて正常範囲にあった。

Myot.D.では13例で施行した。房室接合部性調律を示した1例を除く12例で洞調律を示し、ＰＡ間隔は全例で正常範囲にあった。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8例中4例でＡＨ間隔の延長、3例でＡＨおよびＨＶ間隔両者の延長、1例でＨＶ間隔の延長が認められ、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不完全右脚ブロックを伴った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示し、頻拍依存性右脚ブロックの所見が認められた。またWenckeba型房室（AH）ブロック出現時の心房刺激頻度は13例中7例で1分間124以下と異常な反応を示した。Post-pacing maximum pauseは全例で正常であった。

以上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間隔正常の2例および房室接合部性調律を示した1例を含む7例で、124／分以下の低頻度心房刺激で、Wencke-bach型ＡＨブロックが出現したことは刺激伝導系の障害は予想以上に多く存在することを示唆した。

〔ま　と　め〕

ＦＳＨ5例、ＬＧ9例、Duchenne 75例、Myot.D. 32例について心電図所見をまとめ、さらにＬＧ1例、Duchenne 1例、Myot.D. 13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。

ＦＳＨでは3例に心電図異常がみられ、ＬＧでは6例に異常がみられた。Duchenneでは74例（99％）に心電図異常がみられ、高い右側Ｒ波が50例（67％）と最も多く、ＳＴ－Ｔ変化が49例（65％）、Ｑ波異常が40例（53％）、右軸偏位が38例（51％）と高頻度にみられた。またMyot.

D.では25例（81％）で心電図異常がみられ、第1度房室ブロックが15例（47％）と最も多く認められた。

電気生理学的検査としてのHis束心電図例の所見としてLGの1例ではAH間隔の延長がみられ、Duchenneの1例ではすべて正常範囲にあった。Myot.D.ではAH間隔の延長例、AHおよびHV間隔の延長例、HV間隔の延長例を認め、またWenckebach型房室（AH）ブロック出現時の心房刺激頻度は7例で低値を示した。Postpacing maximum pauseは全例で正常であった。

表1. 心電図所見

－顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症（FSH）－

－肢帯型筋ジストロフィー症（LG）－

	FSH（5例） 例　数	LG（9例） 例　数
異常所見なし	2	3
異常所見あり	3	6
1. 不　整　脈	2	2
第1度房室ブロック	2	1
心房性期外収縮	1	0
心室性期外収縮	0	1
PR 短 縮	0	1
2. 高い右側R波	0	1
3. 左室肥大	2	3
4. 右軸偏位	1	2
5. ST－T変化	2	2

表2. 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.（32例） 例数（%）	Duchenne（75例） 例数（%）
異常所見なし	6（18.7）	1（1.3）
異常所見あり	26（81.3）	74（98.7）
1. 不整脈	20（62.5）	20（26.7）
第1度房室ブロック	15（46.9）	0（0）
Wenkebach型房室ブロック	0（0）	1（1.3）
洞房ブロック	0（0）	1（1.3）
心房性期外収縮	0（0）	2（2.7）
心室性期外収縮	3（9.4）	5（6.7）
房室接合部性調律	1（3.1）	0（0）
心房細動	2（6.3）	0（0）
心房粗動	1（3.1）	0（0）
PR短縮	0（0）	8（10.7）
洞性頻度	0（0）	8（10.7）
洞性徐脈	1（3.1）	0（0）
2. Q波異常	4（12.5）	40（53.0）
3. 高い右側R波	2（6.3）	50（66.7）
4. 左室肥大	5（15.6）	18（24.0）
5. 不完全右脚ブロック	3（9.4）	3（4.0）
6. 頻拍依存性左脚ブロック	1（3.1）	0（0）
7. 左軸偏位	2（6.3）	5（6.7）
8. 右軸偏位	6（18.7）	38（50.7）
9. 極端な軸偏位	1（3.1）	6（8.0）
10. ST－T変化	12（37.5）	49（65.3）
11. QT延長	4（12.5）	1（1.3）

表3. 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 No.	年令	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	41	男	0.26	0.08	なし	20	200	45	70	1,480
2	51	男	0.25	0.10	なし	35	150	65	124	1,000
3	34	男	0.24	0.08	なし	45	140	55	180	830
4	19	男	0.23	0.11	右	40	130	65	145	1,480
5	49	男	0.23	0.08	なし	45	130	60	100	1,410
6	43	男	0.22	0.10	左	35	140	50	158	1,200
7	35	男	0.22	0.08	なし	30	145	45	113	1,380
8	56	女	0.21	*0.10～0.17	なし	40	90	80	170	1,230
9	16	女	0.19	0.08	右	40	100	55	124	1,170
10	40	男	0.19	0.10	なし	40	100	50	200	1,050
11	36	男	0.18	0.10	右	25	95	65	145	1,090
12	46	男	0.18	0.10	なし	40	90	50	124	960
13	27	女	**	0.10	なし	**	**	50	124	1,130

＊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

〔文　　献〕

1）板原克哉．秋山巌ほか：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．P 134，1977．

2）秋山巌ほか：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，42：124，1978．

3）板原克哉，秋山巌ほか：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－，「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究」厚生省研究班，昭和53年度研究報告書．P 121，1979．

PMD患児の24時間心電図とその経過

国立療養所西別府病院小児科
三吉野　産　治　　松　岡　輝　樹
九　大　温　研
矢　永　尚　士　　大　塚　邦　明

〔目　　的〕

我々はHolterのAvionics systemによる24時間心電図記録法に依り、DMDの心機能に関し、一昨年に引続き検討した。

〔方　　法〕

心電図記録用Portable tape recorderに24時間連続記録し、同時に生活行動記録もとり、Electro cadio scannerにより、24時間を12～13分間で分析を行い、主として心拍数と心室性期外収縮を記録した。さらに経時的変化及び1時間当りの測定値を観察した。

対象は表1の様に本院入院中の患児14名である。

これを歩行可能群・手動車椅子〔乗降自力〕群・手動車椅子〔乗降介助〕群・電動車椅子群・終日臥床群に分類した。

各群に属するのは各1・4・2・4・3名であり、去年と重複するものは7名、うち1名は歩行可能群から車椅子群へと悪化した。79年の括弧内は去年と重複する人数である。

表1. 対　　象

年度			78	79
歩　行　可			1	1(0)
車イス	手動	乗降自力	1	4(2)
		乗降介助	1	2(1)
	電動		1	4(1)
終日臥床			3	3(3)
計			7	14(7)

( )内両場人数

〔成　　績〕

77年度は終日臥床群と車椅子群で、脈拍日差〔24時間中の最大脈拍数と最小脈拍数の差〕の障害度別の有意差の有無をみて、障害度の進行とともに日差が大なることがわかったが、今回は同一症例におけるその経年変化をみることにした。（図1）

78年度はその差が明白に見られるが79年度は終日臥床群が77年度発表した傾向を示していない。しかしながら1例〔心不全にてジギタリス使用中の患児〕を除くと、やはり、車椅子群より終日臥床群の方に脈拍日差が大なる傾向が読みとれる。しかし1年間の変化を追うという見地では、原疾患の進行とは必ずしも平行関係を示さず、又、例数の少いことも相まって、はっきりした差が認められなかった。

ここで見方を変えて、心拍数の日内変動を1時間毎の平均心拍数でみた。

すると、図2に示すように、1分間100～120の心拍数で脈拍日差の明らかに小さい図の上の2群〔終日臥床群と歩行可能群〕と、1分間70～100の心拍数で脈拍日差は大なるも1分間当り100を越えない図の下の3群〔車椅子群〕がある。

図2下方の2本線は、病棟における患児の話動時間であるが、車椅子群は、安静時と活動時では、活動時に台形波的に脈拍数が増加し、頻脈を示している。これに対して終日臥床群は、起床後暫く脈拍数が上昇する以外は特に傾向はなく、全般的に1分間当り心拍数が100を起えていた。

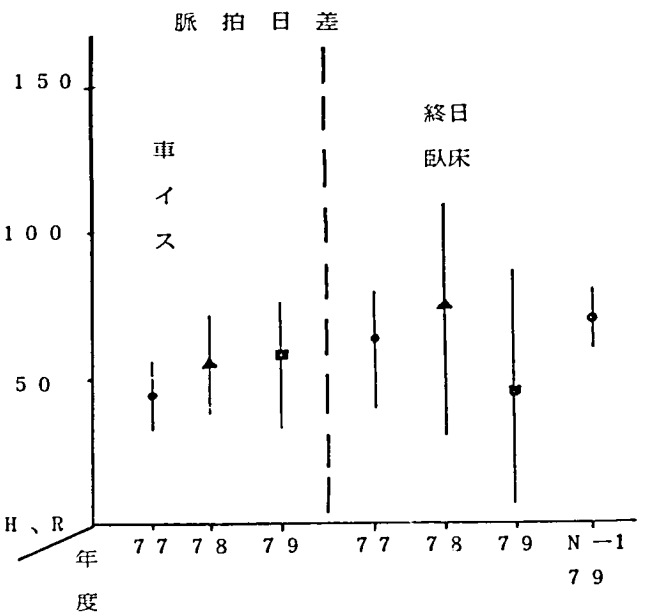


図 1.

歩行可能群は1例しかとれていない事もありこの成績から除外した。

次に心室性期外収縮の出現頻度を24時間をおってみると、頻発している群とそうでない群がある。

この中で歩行可能群は1例のみであり、出現個数も1日に3個であり、この成績から除外した。

残りの4群の中で最も多く出現したのは、終日臥床群であり、その出現の時間帯は12時をはさんで前後6時間の昼間で、就寝時はほとんど出現しなくなっている。

車椅子群〔手動乗降介助〕の11〜12時の頻発については、4例中1例が、1時間あたり60回と頻発したためで、行動表をみても、その原因となるものは不明である。

従ってこの症例を除くと、他群と同様に、平均して1時間あたり10個以下であり、終日臥床群、電動車椅子群の順に頻発している。

車椅子群と終日臥床群との、上記二つの結果を、心拍数の変化と期外収縮の出現頻度について経時的に比較してみると、まず車椅子群は、その傾向はほぼ一致しているが、終日臥床群では、

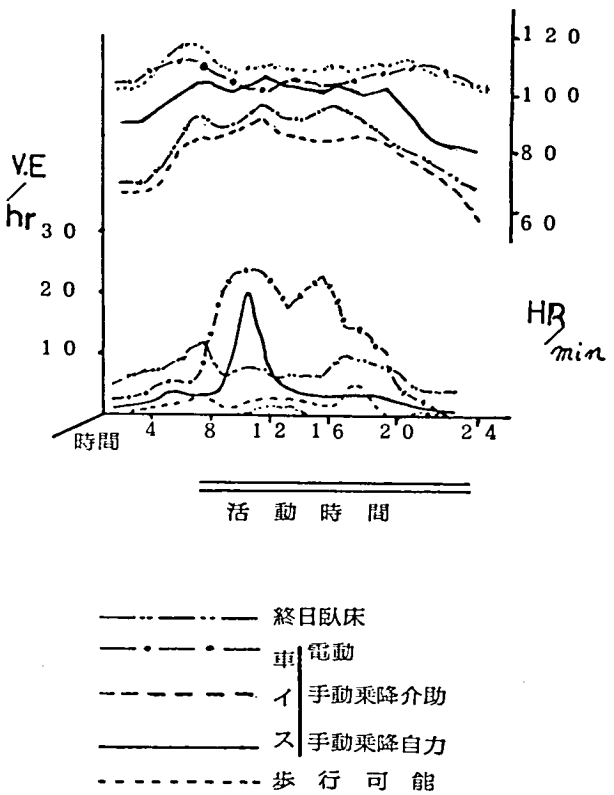


図2. 心拍数と心室性期外収縮の日内変動

心拍数の変化が少ないにもかゝわらず、日中に期外収縮が頻発していた。

〔ま と め〕

1. 症状進行に伴う同一症例の脈拍日差の年間変動は、今回の調査に関する限り認められなかった。

2. 終日臥床患者は、1分間あたりの心拍数の変動は、小さく、且つ、1分間あたり100を越える頻脈を示していた。

3. 終日臥床患者においては、期外収縮が他群に比し頻発した。

筋ジストロフィー症ベクトル心電図の定量的解析（重症度との対比および非観血的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

松岡　優　佐藤　登

14名のDuchenne型進行性筋ジストロフィー症患児について 約4年間の経過でベクトル心電図を記録しその変化を検討した。またその内8名については同時期に記録した心機図の変化との関連性についても検討した。

〔対　　象〕

国立徳島療養所に入所中のＰＭＤ患児14名で、すべて男子である。今回記録時の患児の年令は12才から15才にわたり、平均年令は13.9才であった。障害度段階分類では、前回の平均重症度4度（２～６度）、今回の平均重症度6.6度（６～７度）であり、最大進行度５度、最小進行度0度であった。健康男児８才44名、および12才39名を正常対象とした。

〔方　　法〕

第１回目のＶＣＧ記録は、フクダ電子製三要素ベクトル心電計ＶＡ－３Ｃ５を用いて、Ｆrank誘導ＶＣＧの各ループをフィルム記録し、拡大焼き付け後用手法にて計測した。第２回目の記録は、日本光電社製心電図自動診断システムＤＣＣ－3200Ｎを用いてＦrank誘導VCGのＸ，Ｙ，

Ｚ軸スカラー心電図を磁気カセットテープMaxell Data Cassette DC－300に記録し、ベクトル心電図諸項目を自動計測した。計測項目は、ＱＲＳベクトルのＸ，Ｙ，Ｚ軸スカラー値、および各投影面における最大ＱＲＳベクトル、最大Ｔベクトルの大きさと方向、ＱＲＳ－Ｔ夾角である。

心機図としては、頸動脈波、心音図、心電図をミンゴグラフ800を用いて同時記録し、非観血的心機能指標としてはＬＶＰＥＰを用いた。

〔結　　果〕

ＱＲＳスカラー値：従来から標準12誘導心電図において、V_1の高いＲ波が注目されているのと一致してＲ（Ｚ）の有意な増高が見られた。　しかしながらＳ（Ｚ）および、Ｒ／Ｓ比には有意差を見い出し得なかった。またＳ（Ｘ）でも有意な増高が見られたが、その他の項目では有意差を認めなかった。（図１，表１）

ＱＲＳ最大ベクトル：Frontal plane では、左室肥大および右室肥大を示した２例を除くと特に一定の傾向を認め得なかった。他の投影面においても同様であった。（図２，表２）

Ｔ最大ベクトル：Horizontal plane では経過と共に有意に前方に偏位し、またamplitudeも有意に増大した。一方、Frontal plane では有意に上方に偏位したが、amplitudeには有意差を認めなかった。同様にLeft sagital plane でも有意な前方偏位を認めたが、ampltudeには有意差を認めなかった。Frontal plane のＱＲＳ－Ｔ夾角では有意な拡大を認めた。（図３，表３）

〔考　　察〕

従来の報告では、ＥＣＧおよびＶＣＧの変化とＰＭＤ患者の年令、Stage との間に関連が見られないとする報告と、Stage の進行に伴いＥＣＧ異常が増加するという報告が見られる。今回の我々の検討でも、４年間の経過中に、ＶＣＧの変化は種々であった。即ち、左室肥大像が著明になったもの１例　右室肥大像の出現したもの１例，Horizontal plane で前後方向に細長くなったもの２例，前方成分が著しく増大したもの２例，右後方成分が増大したもの３例，ほとんど変化の見られなかったもの５例であった。一方、今までに報告されている心筋病理所見でも、左室全周性に心筋の線維化が見られるもの、後壁あるいは側壁に線維化の見られるもの、全く変性のなかったもの等種々の形態が見られる。これらのことは心電図変化が一定の所見を必ずしも表わすとは限らないことを肯定するものであると思われる。

各計測項目を統計学的に検討した結果、有意差がＯＲＳスカラー成分でＳ（Ｘ），Ｒ（Ｚ）に、最最大ＴベクトルのAxis で３投影面に、amplitude でHorizontal plane に、そしてFrontal plane のＱＴＳ－Ｔ夾角に見られた。

Ｒ（Ｚ）の増高は、従来の報告と同様の結果であり、主として左室後壁の線維化，瘢痕化の反映であると想定される。一方、Ｓ（Ｘ）の増高は、ロート胸患児の12誘導心電図V_1誘導でしばしば見られる大きな陰性Ｐ波と同様の波形を示すものに見られ、主としてロート胸様の胸廓変形

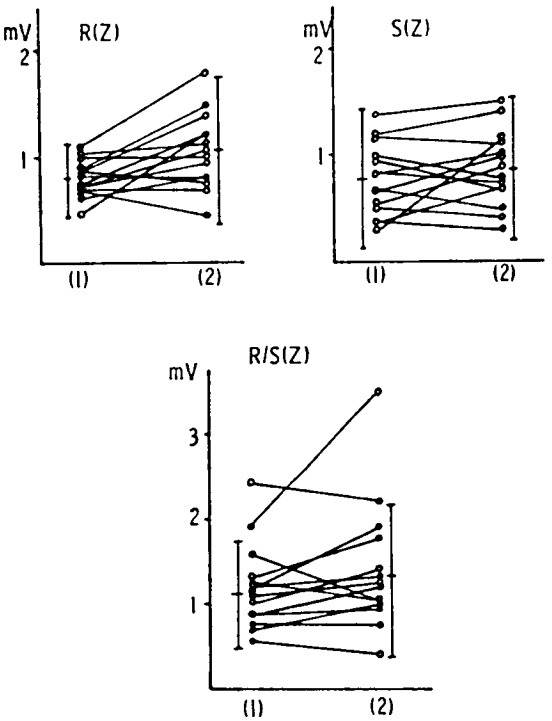


図 1.

表 1.

	(1)		(2)		
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
X(Q)	0.18	0.13	0.14	0.22	
(R)	1.17	0.51	1.23	0.74	
(S)	0.21	0.14	0.53	0.32	**
Y(Q)	0.05	0.06	0.07	0.06	
(R)	1.17	0.23	1.03	0.26	
(S)	0.26	0.12	0.39	0.22	
Z(R)	0.80	0.17	1.05	0.35	**
(S)	0.77	0.33	0.86	0.34	
(R/S)	1.10	0.35	1.25	0.47	

** $P<0.05$

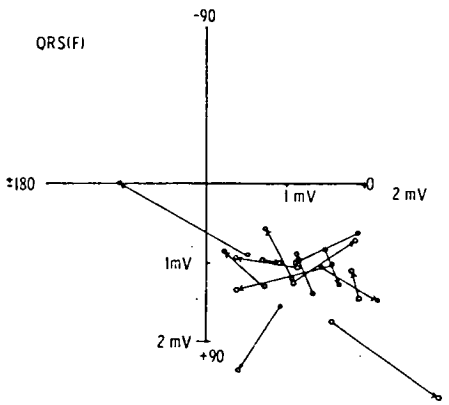


図 2.

表 2.

	(1)		(2)	
QRS	Mean	S.D.	Mean	S.D.
D(H)	9.4	16.4	10.4	82.8
(F)	44.4	12.0	48.5	68.4
(S)	103.0	15.3	103.6	52.0
A(H)	1.39	0.45	1.56	0.61
(F)	1.75	0.36	1.61	0.56
(S)	1.28	0.25	1.55	0.51

D: maximal QRS vector direction

A: maximal QRS vector amplitude

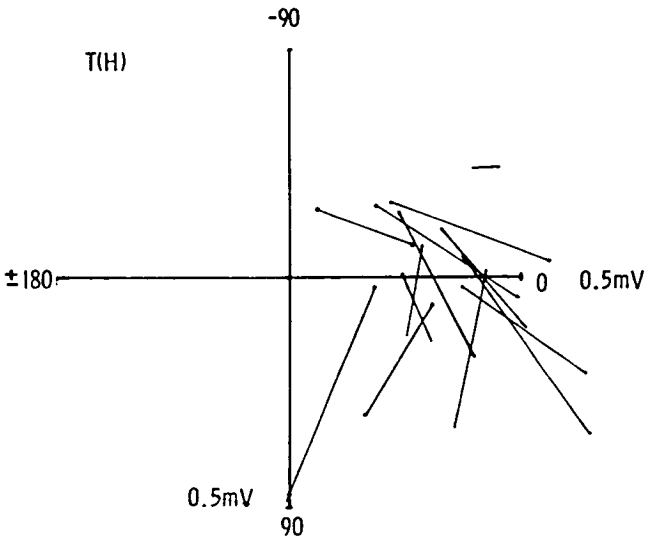


図 3.

表 3.

T	(1) Mean	(1) S.D.	(2) Mean	(2) S.D.	
D(H)	-19.9	22.4	20.8	29.3	**
(F)	35.0	12.0	22.7	11.7	**
(S)	67.9	35.6	117.1	47.9	**
A(H)	0.30	0.08	0.46	0.13	**
(F)	0.34	0.12	0.43	0.16	
(S)	0.21	0.07	0.26	0.11	
QRS-T(F)	14.0	9.4	27.3	15.6	**

D: maximal T vector direction

A: maximal T vector amplitude

QRS-T: QRS-T angle ** $P<0.05$

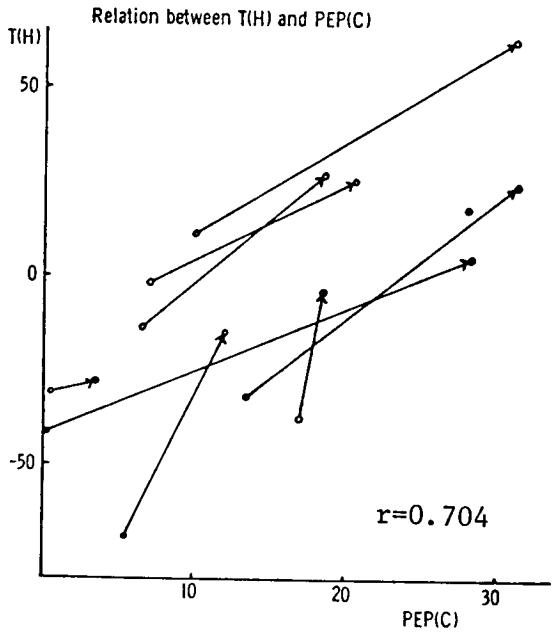


図 4.

がその要因となっているものと考えられる。

最大Tベクトルの Axis では、有意に前上方に偏位し、amplitude もHorizontal plane では有意に増高した。またFrontal plane のQRS－T夾角は有意に拡大した。Tベクトル自体は加令と共に前方に偏位する。しかし、正常値との比較では、前回の記録時には有意に後下方に位置していたベクトルが、今回の記録では前上方に移動し正常値との間に有意差を認めなくなっていた。Horizontal plane のT axis とLVPEPとの相関性は、前年度も報告した様に有意であった。すなわちT axis の前方への移動が大きい例ほどLVPEPの延長を示すことが推測され、心機能自体も低下の傾向にあるものと思われた。他施設の報告者らによる剖検例での検討でも心筋変性の強い例ほどT axis の前方偏位が著しくなる様であった。ところで図4に示す様に、ロート胸でよく見られるV_1の大きな陰性P波と同様の波形を示す症例は、いずれも T(H)が同程度のLVPEPの延長を示す例よりも後方に位置することがうかがわれた。すなわち、ロート胸様胸廓変形を伴う症例では、T波の前方偏位があまりなくてもLVPEPの延長ひいては心筋の変性が相当進行している可能性があると思われた。しかし、側彎等胸廓変形の指標とLVPEPとの相関性は認めなかった。

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における心臓病理所見と心電図、ベクトル心電図所見との相関

名古屋大学医学部第一内科　祖父江　逸　郎
外　畑　　巌　林　　博　史
沢　田　　健　横　田　充　弘
山　内　一　信　二　村　良　博
永　田　和　彦　石　川　真　一
近　藤　照　夫　石　川　富　久
野　村　英　雄　稲　垣　春　夫
上　松　治　儀　河　合　直　樹
国療鈴鹿病院　深　津　　要

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症（以下ＰＭＤ）は 病期の進行とともに骨格筋の萎縮、変性、胸郭の変形に加え、心筋の変性を生じる。本症患者の死亡原因は心不全によるものが大多数を占め、しかもこの心不全症状は急激に出現する為、患者が短時間のうちに死に到る場合が多い。従って心筋変性の進行度を正確に診断することは、患者の予後判定に重要である。

従来よりＰＭＤ患者において、その心電図に特徴ある所見が認められること、および本症の剖検例において心筋の線維化が種々の程度にみられることはよく知られている。

しかし、心電図波型は、胸郭の変形、肺の組織学的、形態学的変化によって修飾をうけ、心ずしも心臓の電気現象を忠実に反映していない。そのため心臓の病理学的変化を心電図から推定することは容易ではなく、未だ充分な解明がなされていない。

本研究では、剖検しえたＰＭＤ患者の心臓病理学的所見と、標準12誘導心電図およびFrank法ベクトル心電図変化を対比することにより心電図異常所見の出現機序の解明を試みた。

〔対象並びに方法〕

対象は国立療養所鈴鹿病院にて最近10年間に剖検しえた25例のＰＭＤ患者で、いづれも男性であり、死亡時の年令は14才～25才（平均18才）である。（表－１）。剖検時の心重量および左右心室壁厚を測定すると共に、心筋の線維化病変の部位に基づいて剖検心を図－１に示した如く６群に分類した。

Group Ⅰ：左室全周にわたって広く線維化病巣が存在するもの（12例，48％）。

Group Ⅱ：左室中隔、後壁、側壁に線維化病巣が存在するもの（５例，20％）。

表1. 対象を図1の如く6群に分類
各群における症例数、年令分布

Group	Regions of Degeneration	Case (%)	Age yrs. (Mean).
I	Total Circumference	12 (48)	16-27 (18.6)
II	Septal-Lateral	5 (20)	14-23 (17.2)
III	Antero-Lateral	2(8)	16, 23 (19.5)
IV	Postero-Lateral	2 (8)	15, 17 (16.5)
V	Posterior	2 (8)	14, 14 (14.0)
VI	No Degeneration	2(8)	17, 20 (18.5)
	Total	25 (100)	14-27 (18.4)

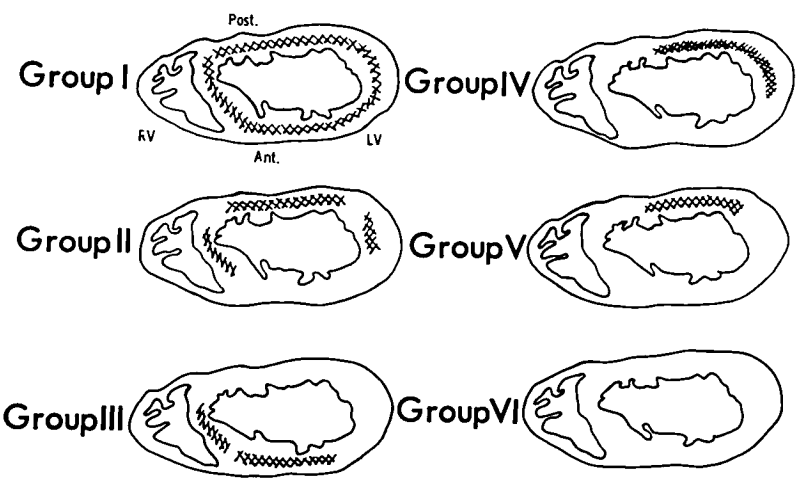


図1. 心臓病理学的所見による分類
（線維化病巣の部位）

Group Ⅲ：左室前壁および中隔に線維化病巣が存在するもの（２例，８％）。

Group Ⅳ：左室後・側壁に線維化病巣が存在するもの（２例，８％）。

Group Ⅴ：左室後壁のみに線維化病巣が存在するもの（２例，８％）。

Group Ⅵ：線維化病巣が全くみられないもの（２例，８％）。

６群の対象の内訳を表－１に示した。標準12誘導心電図、Frank法ベクトル心電図は死亡前6カ月以内で、臨床的に心不全症状のない時期に記録したものを用いた。

標準12誘導心電図所見の判定基準は、主に本邦正常小児心電図の基準、[1] およびＰＭＤ患者の心電図所見[2),3)]を参考にし、ＱＲＳ波型に関して次の如く定めた。ＱＲＳ電気軸は、０～90°を正常とし、V_1はR＞2.0mV，R／S＞1.5を、Ｑ波はⅠ・aV_L，Ⅱ．Ⅲ．aV_F，$V_{5\sim6}$に分けQ＞0.4mV，Q／R＞$^1/_3$を基準として判定した。またⅡ．Ⅲ．aV_FのＱＲＳ波初期部分に高周波成分のnotchが出現するものもあり、あわせて検討した。

ベクトル心電図はFrank誘導法を用い、フクダ電子製ＶＡ－３Ｄにより、データレコーダ（Sony DFR 3415）に記録し、日本電子製（ＪＥＣ－６型）小型電子計算機を用いて、オフラインにて空間および３投影面ＱＲＳ・Ｔベクトル諸量を求めた。

表２．各群における剖検所見
（心重量、左右心室壁厚）

	Weight (g)	Thickness of LV Free Wall (cm)	Thickness of RV Free Wall (cm)
Group Ⅰ	247.7 ± 61.0*	1.19 ± 0.18*	0.37 ± 0.13*
Group Ⅱ	213.0 ± 74.8*	1.18 ± 0.26*	0.42 ± 0.04*
Group Ⅲ	(215.0)	(1.15)	(0.35)
Group Ⅳ	(235.0)	(1.40)	(0.30)
Group Ⅴ	(275.0)	(1.15)	(0.30)
Group Ⅵ	(310.0)	(0.80)	(0.40)

* Mean ± S.D.
( ) Mean

〔結　　果〕

1）心重量および左右心室壁厚（表－2）

心重量に関して、Group Ⅰは247.0±61.0g（Mean±S.D.），Group Ⅱは213.0±74.8gでⅠ，Ⅱ群間に有意の差異がみられた。

左右心室壁厚については、Group Ⅰ，Ⅱ間に有意差はみられなかった。また他群においても壁厚異常の所見は認められなかった。

2）標準12誘導心電図

6群全体で心電図異常出現頻度を検討した。右軸偏位は9例（36%）にみられ、左軸偏位は2例（8%）にみられた。以下不完全右脚ブロック16例（64%），Ⅱ．Ⅲ．aV_FのQRS波初期に高周波成分のNotchが出現するもの11例（44%）、V_1のR/Sが1.5以上のものは16例（64%）にみられ、深いQ波の出現は、Ⅰ．aV_Lに14例（56%）、Ⅱ．Ⅲ．aV_Fに11例（44%）、$V_{5\sim6}$に21例（84%）にみられた。各群における心電図所見をみた場合、それぞれに特徴的な所見は認められなかったが、Group Ⅰ，Ⅱにおいて心電図上異常所見の出現頻度が高く、右軸偏位が9例中6例に、左軸偏位が2例に、不完全右脚ブロックが16例中11例に、Ⅱ，Ⅲ，aV_FのQ

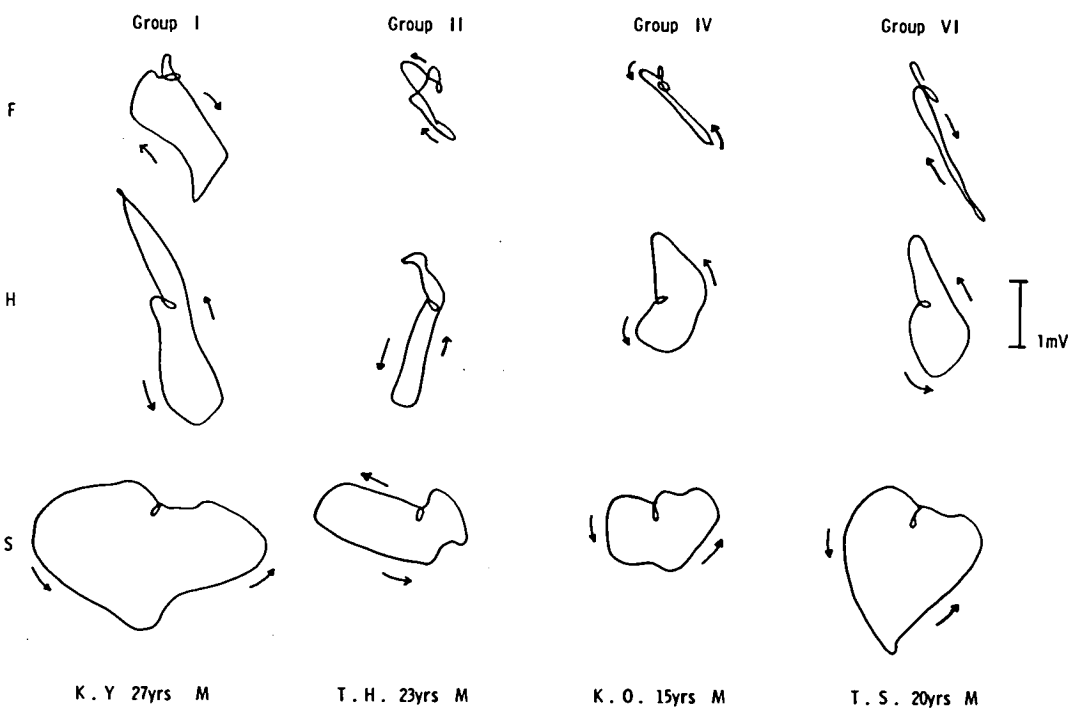


図2.　各群の代表症例のベクトル心電図

ＲＳ波初期の notch は10例中９例に、RV_1 ＞ 2.0mV は11例中８例に、V_1 のＲ／Ｓ＞ 1.5 は16例中９例にみられた。また異常Ｑ波は、Ⅰ，aV_L に14例中９例、Ⅱ，Ⅲ，aV_F に11例中７例、$V_{5\sim6}$ に21例中13例みられた。

３）ベクトル心電図所見（図－２）

図－２に各群の代表的ＱＲＳおよびＴ環を示す。Group Ⅰ，Ⅱで、水平面ＱＲＳ環は前方に大きく張り出し、RV_1 の増高、V_1 のＲ／Ｓの増大に対応する所見がみられた。また他群に比し、ＱＲＳ最大左方成分は減少する傾向を示した。Group Ⅰの前額面ＱＲＳ環は時針回転を示し遠心脚、求心脚は左右に開大した。Group Ⅱのそれは右上方から、左下方へ、さらに右上方に向かう複雑なパターンを示した。左矢状面では、Group Ⅰ，ⅡのＱＲＳ環の方向は、より前方を向き、最大ＱＲＳベクトルの大きさは他群に比し大きかった。空間および各投影面の最大Ｔベクトルの大きさは、正常Ｔ環に比べ小さく、最大Ｔベクトルの方向は、水平面にてGroup Ⅳ，Ⅵでは左下方ないし左後にむかう傾向を示した。

〔考　　察〕

従来ＰＭＤ患者の心電図学的特徴についての記載は数多くみられるが、本研究の如く心電図所見を多数の剖検心臓病理所見と対比検討したものは未だ少ない。ＰＭＤ患者に通常みられる心電図所見は、$V_{1\sim2}$ のＲ波の増高、V_1 のＲ／Ｓの増大、不完全右脚ブロック、Ⅱ．Ⅲ．aV_F，Ⅰ．aV_F，$V_{5\sim6}$ にみられる深く急峻なＱ波、非特異的なＴ波異常、Ｐ波異常、および期外収縮などである[2),4),5)]。本対象中の心電図にもこれらの所見が多く出現した。またベクトル心電図では、教室の谷村ら[6)]の報告の如く、ＱＲＳ環は正常に比べて前方へ大きく偏位し、その後方および左方成分は減弱する傾向を示した。さらに病期の進行した群では、ＱＲＳ環は、左方成分の減弱とともに前後方向に大きく張り出し、Ｔ環は正常に比しその大きさが減少し、方向は前方に偏位する傾向を示した。剖検心の心臓病理学的所見では左室後側壁に限局した心筋変性、左室全周にわたる心筋のしもふり状変性などの報告[5),6),8),9)]が多くあり、これらと心電図、ベクトル心電図所見の対比も行われてきた。しかしそれぞれの心電図所見の発生機序については未だ充分な解明がなされていない。

１）剖検心の病理学的所見

比較的広汎な心筋の線維化病巣を示す症例（Group Ⅰ，Ⅱ）は、17例（68％）を占めた。また広汎な線維化病巣を有した症例は、比較的高令まで生存し、罹患年数が多い程、全身の骨格筋の萎縮、変性と同様に広汎な心筋障害が進むものと思われた。Group Ⅰの心重量は他群に比し著明に増加しており、心筋変性の程度が進行する程、心肥大傾向にあることを示唆している。今回検討した剖検心で著明な心室壁の肥厚を示した症例はないが、線維化病巣の殆んどない症例（Group Ⅵ）において、心重量が他群に比し著しく増加し、かつ左室心室壁厚が減少していた。この所見は、左室拡大が本症に由来する左室負荷様式を示唆する病理学的所見と考えられる。

表 3. 各群における心電図所見

	No. of cases	RAD	LAD	IRBBB	HFN*	RV_1>2.0mV	R/SV_1>1.5	Deep Q (Q>0.4mV, Q/R>1/3) I, aVL	II, III, aVF	V_{5-6}
Group I	12	5		8	7	5	6	6	5	9
Group II	5	1	2	3	2	3	3	4	2	4
Group III	2	1		1		1	2	1	1	2
Group IV	2	1		1	1		2	1	1	2
Group V	2			1		1	2	1	1	2
Group VI	2	1		2		1	1	1	1	2
Total (%)	25	9 (36)	2 (8)	16 (64)	10 (40)	11 (44)	16 (64)	14 (56)	11 (44)	21 (84

* High Frequency Notches

2）心電図所見

ＰＭＤ患者における特徴ある心電図所見の出現頻度をみると各群において、特に有意な所見は認められず、また病巣部位とは必ずしも一致した傾向はもたなかった。しかし広巣範囲が広範なGroup Ｉ，Ⅱで、当然のことながら心電図上、各所見の出現頻度は多かった。また、ＱＲＳ波初期の高周波成分である notch は10例中９例までがGroup Ｉ，Ⅱ で出現し、広汎な線維化により心室内伝導障害をきたしたものと思われる。Ishikawa ら[10] もベクトル心電図にて同様の報告をしており、広範囲の線維化病巣の拡がりを示唆する所見として興味深い。従来RV_1の増高、V_1のR／Sの増大、Ｉ．aV_L，$V_{5\sim6}$の深いQ波は、左室後側壁の心筋変性によるという多くの報告[5),6),8),9),12] をみるが、Group Ⅲ，Ⅵなど後側壁に変性のない症例でもこのような心電図所見は多く出現し、必ずしも病巣は部位と各心電図所見とは一致をみない。Slucka ら[11] は、ＰＭＤ患者の心電図異常は遺伝的（heredo－familiar）なものであると報告したが、ＰＭＤ患者の心電図変化が年令、罹病期間、病期に関係のないこと、ＰＭＤ患者の兄弟およびその母親の心電図が似ていることなどをその根拠としている。ＰＭＤ患者は経年とともに胸郭が扁平となり、また変形が強度になるという谷村ら[6] の報告や、骨格筋の萎縮などを考慮に入れると、心臓周囲の電気的フィールドの変化による影響またはそれによる心臓の解剖学的位置異常が心電図所見上に大きな影響を及ぼしていると思われる。

3）ベクトル心電図所見

比較的広汎に心筋変性のみられた群（Group Ⅰ，Ⅱ）では、水平面においてＱＲＳ環は前後方向に大きく張り出し、また他群に比し左方成分が減少する傾向を示した。この所見は心電図上V_1のＲ波の増高、V_1のＲ／Ｓの増大に対応する所見である。谷村ら[6]は病期の進行とともに同様の変化がみられることを述べており、心筋の広範囲な変性を示唆する所見である。中川ら[2]が病期の進行に伴いＴ波異常の出現が高くなると述べているように、Ｔ環は全症例で小さく、重症群であるGroup Ⅰ，Ⅱで最大Ｔベクトルは左前方へむかい、比較的軽症群であるGroup Ⅳ，Ⅵでは左下方ないし、左後方にむかう。この所見は心筋障害の程度を知る上で興味深い所見と思われる。

〔ま　と　め〕

Duchenne型筋ジストロフィー患者25例の剖検心について心筋の線維化の部位により６型に分類し、この病理所見と心電図およびベクトル心電図を比較検討した。

1）心筋の線維化が高度の群で、心電図上、ＱＲＳ波初期に高周波成分であるnotchが高頻度に出現した。

2）ベクトル心電図では、心筋の線維化が高度の群でＱＲＳ環の前後方向への張り出しが強くＴ環は心筋線維化の軽度の群より前方へむかう傾向をみた。

3）心電図上Ｒ波の増高（V_1），Ｒ／Ｓの増大（V_1）深いＱ波の出現（Ⅰ．aV_L，$V_{3\sim6}$）は必ずしも心筋の線維化の部位とは相関せず、胸郭の変形による電気的フィールドの影響および心臓の解剖学的位置異常の影響も大きいと考えられた。

〔文　　献〕

1）栗山康介：日本人小児の正常心電図に関する研究．31：1083，1967．

2）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．

3）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，25：530，1970.

4）Weisenfeld，S．and Messinger，W．J．：Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy．Amer．Heart J．，43：161，1952．

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）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，渡辺佳彦，外畑　巌，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) Perloff, J. K., de Leon, A. C., and O'Doherty, D. : The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. Cirulation, 33 : 625, 1966.

8) Schott, J., Jacobi, M. and Wald, M. A. : Electrocardiographic Patterns in the differential diagnosis of progressive muscular dystrophy. Amer. J. Med. J. Sci., 229 : 517, 1955.

9) 杉浦浩，花之内基夫，福島昭治，白井智之，立松正衛，高橋道人，林活次，加藤敏也，進行性筋ジストロフィー（DMP）の病理組織学的検索．最新医学，30 : 2054, 1975.

10) Ishikawa, K., Tamura, T., Inoue, M. : Orthogonal electrocardiografic study on progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. J. Electrocardiology, 12(2) : 163, 1979.

11) Slucka, C. : The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. Circulation, 38 : 933, 1968.

12) Ishikawa, K., Yanagisawa, A., Ishihara, T., Tamura, T., Inoue M. : Sequential changes of orthogonal electrocardiograms in Progressive muscular dystrophy of Duchenne type. Amer. Heart. J., 98 : 73, 1979.

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心筋シンチ所見

名古屋大学医学部第一内科　祖父江　逸　郎
外　畑　　巌　林　　博　史
沢　田　　健　山　内　一　信
二　村　良　博　横　田　充　弘
永　田　和　彦　石　川　真　一
近　藤　照　夫　石　川　富　久
野　村　英　雄　稲　垣　春　夫
上　松　治　儀　河　合　直　樹

〔目　　的〕

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下ＤＭＰと略す）において、病期の進行とともに骨格筋のみならず心筋の変性が種々の程度に認められている。本症患者の死亡原因の多くが心不全であることは、この心筋の病理学的変化と密接な関係があることも明らかにされてきている。従って、本症患者の心筋の病理学的変化を正しく把握することは患者の予後判定に際して極めて重要である。

本症患者の心電図は、病期の進行に伴って種々の特徴ある所見を呈するが、その成因についてはいまだ意見の一致をみていない。

我々は数年来、ベクトル心電図（ＶＣＧ）、心エコー図、体表面電位分布図等の非観血的検査を施行するとともに、剖検例を蓄積し、本症の心病変と非観血的検査法との関連性を分析してきた。

本研究では、^{201}Ｔｌを用いて心筋シンチグラフィ（心筋シンチ）を施行し、小型電子計算機を用いた画像処理により、ＤＭＰ患者の心筋病変の部位およびその進行度を定量的に解析した。さらに、心筋シンチ所見とＶＣＧ所見および剖検所見とを比較検討し、ＶＣＧ異常の発生機序について考案した。

〔対　　象〕

国立療養所鈴鹿病院に入院中のＤＭＰ患者18名を対象とした。年令は８才から20才にわたり、平均年令は16.2才であった。厚生省班会議による障害度段階分類（Sbage）による内訳は、Ⅱ度２名、Ⅳ度１名、Ⅴ度６名、Ⅵ度３名、Ⅶ度５名、Ⅷ度１名であった。（表１）

〔方　　法〕

心筋シンチは、名古屋大学医学部付属病院中央放射線部において、Searle社製γ－カメラを用

いて以下の如く施行された。

^{201}Tlcl 2mCiを静脈内投与し、15分後よりポラロイド写真に正面、左前斜位（30°、45°、60°）左側面で撮像するとともに島津製Scintipac 200システムのディスクにデータを収録した。そのデータをCRT上に再生し、バックグランド処理後の心筋画像内に各面9ケ所の関心領域を設定した。原画像の肺野および縦隔領域より算出したバックグランドカウント数に対する各関心領域のカウント数の比を求め、その値を^{201}Tl心筋摂取率（Myocardial Uptake Ratio，MUR）と命名し、健常心筋量を判定する指標とした。

表1. 対象表

Subjects

Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy

Total Number: 18 Patients
Average Age: 16.2 Years

Stage	Number	Age
I	0	
II	2	8, 20
III	0	
IV	1	10
V	6	10 - 17
VI	3	17 - 18
VII	5	15 - 21
VIII	1	16

Frank法VCGは、フクダ電子製3素子心電計を用いてスカラーX・Y・Z3成分を磁気テープに記録した。小型電子計算機に再生入力後、以下の諸量を自動計測し、これらの諸量とMURとの相関を検討した。

1）X・Y・Z誘導のQRS波の振巾（波高値）およびQX／QX＋RX，QZ／QZ＋RZ。

2）3投影面および空間最大QRS，Tベクトルの大きさとその方向。

3）10 msec毎の瞬時ベクトルの3投影面および空間における大きさとその方向。

〔成　　績〕

対象18例中3例は正常心筋シンチと診断された。3例中2例はStage II度であった。

心尖領域に^{201}Tl摂取の高度低下を認められたのは3例、軽度低下は8例であった。中隔領域に低下を認めた症例は少なく、高度低下1例、軽度低下2例であった。前壁領域は高度低下1例、軽度低下3例であった。側壁領域に高度低下を認めた症例は7例、軽度低下は5例と最も多かった。後壁領域は高度低下6例、軽度低下3例であった。下壁領域に高度低下を示した症例は3例、軽度低下は8例に認められた。

VCG計測値の特徴とMURとの関連

① 初期右方成分と左方成分との比（QX／RX）

QX／RXが正常上界である0.5を越える症例は18例中14例を占め、その平均値は1.31と高かっ

た。

図1に示す如く、心筋シンチの正面像より中隔領域と側壁領域とのMURの比（IVS／Lat）を求め、QX／RXとの関連性をみたが両者の間に有意な相関関係は認められなかった。

Stageが進行している患者ほどQX／RXが大きい傾向を示した。

② 前方成分と後方成分の比（QZ／RZ）

DMP全症例のQZ／RZの平均値は正常者のそれに比して増大し、その値は2.71であった。

60°左前斜位像より算出した左室前壁領域と後壁領域とのMURの比（Ant／Post）と、QZ／RZとの間には有意な相関々係は示されなかった。また、両計測値ともStageの進行度とは相関しなかった。

③ 最大QRSおよびTベクトル

DMP患者における最大QRSおよびTベクトルの特徴的所見は水平面に見られた。

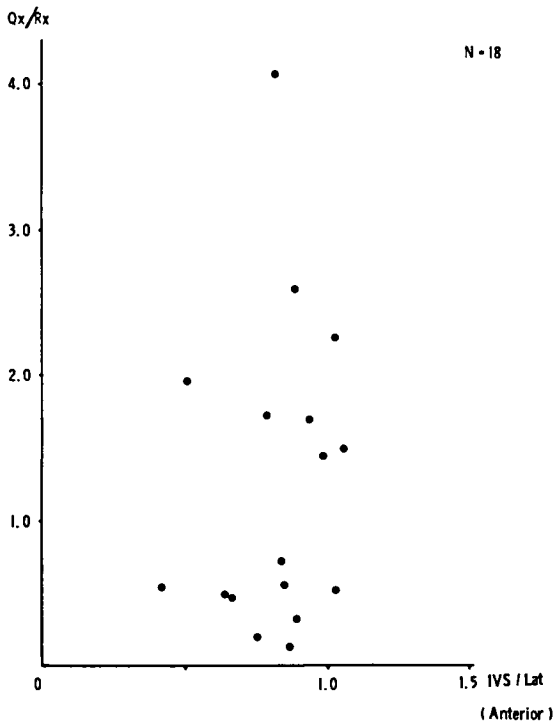


図1. IVS／Lat：心筋シンチの正面像より算出した中隔領域と側壁領域との^{201}Tl心筋摂取率の比
QX／RX：VCGの初期右方成分と左方成分との比

水平面最大QRSベクトルの方向は18例中10例で右前方に向い、18例の平均値は86.3°と正常者に比して著しく前方に偏位していた。水平面最大Tベクトルの方向の平均値は54.3°と正常者に比してより前方へ偏位していた。

④ 瞬時ベクトル

QRS環開始より30msecの時点の水平面瞬時ベクトルの方向と心筋シンチの45°左前斜位像より算出した左室側後壁領域のMURとの間には、$r = -0.66$（$P < 0.01$）の有意な相関を認めた。（図2）

症例（図3）年令15才、Stage Ⅵ

本症例の心筋シンチ像は、心尖部、下壁および後壁にかけて明らかな陰影損を示し、全領域の

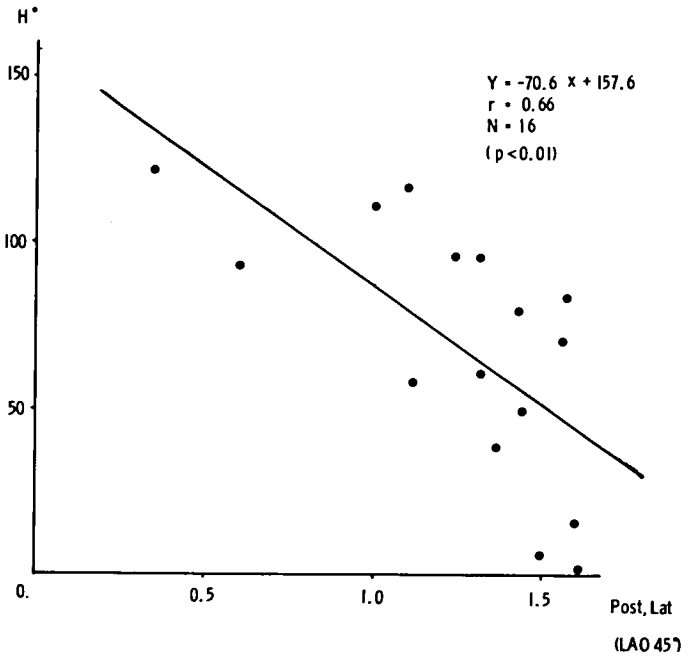


図2. Post，Lat：心筋シンチの45°左前斜位像より算出した後側壁領域の ^{201}Tl 心筋摂取率

H°：VCGの水平面最大QRSベクトルの方向

MURの平均値は0.71と低値を示した。VCGではQX／RX＝0.58、QZ／RZ＝1.79を示した。水平面最大QRSベクトルの方向は114度、水平面最大Tベクトルの方向は90度と、いずれも前方偏位を示した。

〔考　　案〕

^{201}Tl 心筋シンチは、健常心筋を陽性像として描出できる。このため心筋細胞膜活性および心筋血液灌流分布の異常を検出し得る検査法として、虚血性心疾患の診断に広く用いられている。Duchenne型筋ジストロフィー症の死因の多くは心筋の退行変性に起因していると考えられており変性心筋を陰性像として描出し得る心筋シンチは、それらの病変の部位ならびに程度を判定するのに有用と推定される。

本研究では、MURの低下を認めた関心領域の部位および広がりは、Stageの進行度との間に有意な相関々係を示さなかった。しかし、Stage IIの2症例は正常心筋シンチ像を呈したことから、初期のStageにおいては、心筋病変は全くないかあるいは軽微であると考えられた。今後、

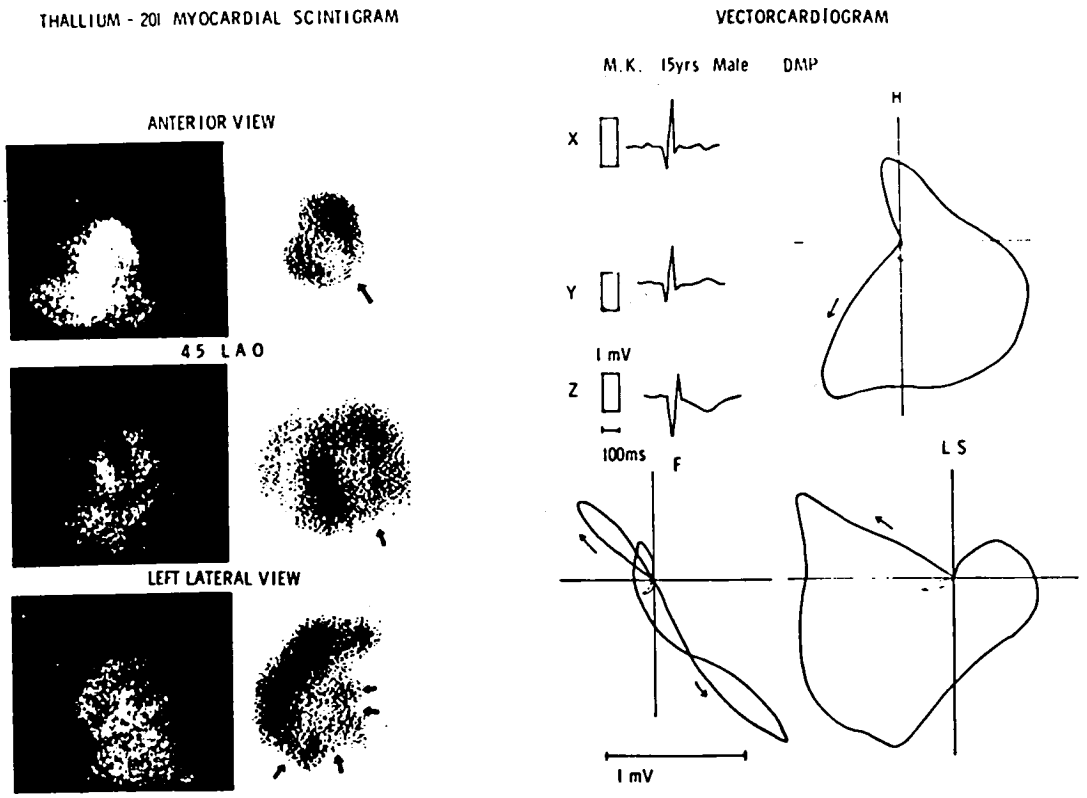


図3. 症例 15才 Stage Ⅵ度

これらの症例の心筋シンチ所見を経時的に分析することにより、心筋変性の推移を追跡する必要があろう。また、ＭＵＲが高度に低下した領域は側壁が18例中７例と最も多く、次いで後壁領域が６例であった。我々が経験した25例の剖検所見において、側壁ないし後壁領域の心筋変性が全例に認められたことは、心筋シンチ所見との高度な関連性を示すものであろう。

本症のFrank法スカラー心電図の特徴は、右方成分の比（ＱＸ／ＲＸ）の増大および前方成分と後方成分の比（ＱＺ／ＲＺ）の増大であった。これらの変化は、最大ＱＲＳベクトルの右前方偏位として表現され、その成因として左室側壁の心筋変性、胸郭の扁平化に伴なう心臓周囲の容積導体の変化、心臓の回転、および右室肥大等、種々の可能性が論じられている。我々は、谷村らが報告した如く、最大ＱＲＳベクトルの右前方偏位の要因として、左室側後壁部の心筋変性と胸郭扁平化の関与が大であると考えている。さらに、本研究において、左室側後壁領域のＭＵＲと、30 msec時点の水平面瞬時ベクトルの方向との間に有意な逆相関が認められたことから、心筋変

性が、ＶＣＧ変化の主因であると考えられた。

以上より、^{201}Ｔｌ心筋シンチグラフィはDuchenne型進行性筋ジストロフィー症の心筋病変の部位および進行度を推測するうえで、胸郭変形の影響を強く受ける心電図学的検査法や、心筋の病理学的変化を判定し難い心エコー法などの欠点を補ない、適確に病理学的変化を表わす有用な検査法と考える。

〔文　　献〕

1）谷村英彦，祖父江逸郎他：進行性筋ジストロフィー症（Duchenne型）のベクトル心電図 心臓　8：1209－1216，1976

2）渡辺佳彦，稲垣春夫，河合直樹：特集：心疾患診断の最近の進歩　核医学　現代医学 26：311－323，1979

3）Shyamal K. Sanyal, M.B.B.S and Samuel E. Pinter, M.D. et al：
An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. Circulation 57：1122－1129, 1978

4）Kyozo Ishikawa, M. D., F.A.C.C., Mitsuru Inoue, M.D.：
Orthogonal electrocardiographic study on Progressive Muscular Dystrophy of the Duchenne type. J. Electrocardiol. 12：163－167, 1979

Duchenne型筋ジストロフィー症の心機能
―第1報　心エコー図による検討―

国立療養所西奈良病院
岩田真朔　渋谷信治
飯田泰子　高橋幸博
天理よろづ相談所病院小児循環器科
田村時緒

〔目　　的〕

我々は、Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）の心機能を多面的に捕えるため、心電図、ベクトル心電図、心エコー図、心機図の4つの検査を同じ日に施行し、この度心エコー図について検討した。

DMDの心エコー図の報告は少なくないが、ほとんどが体表面積（BSA）による補正を主体としている。しかしながら、DMDでは身体発育の不均衡並びに脊柱側彎や関節拘縮をきたすため、BSAの信頼性が薄い。また、末期年長児は全身の筋萎縮が高度なためBSAが減少するので、同じBSAで比較すると初期年少児と混同する恐れがある。（図1）　しかも、BSAは対照群においてすら年齢的要素を補正しきれない場合がある。（図2）　そこで我々は、年齢的要素を十分考慮して障害度別に比較した。

〔方　　法〕

当療養所に入院中のDMD23例（年齢8～17歳）と健康対照例38例（年齢7～17歳）について天理よろづ相談所病院で心エコー検査を行った。主にAloka SSD 90W、一部の症例はAloka SSD 110Sを用いた。運動機能障害度は、厚生省班会議基準の8段階分類を用い、障害度1～4度を〔I群〕、5～6度を〔II群〕、7～8度を〔III群〕とした。なお各測定指標について対照群を年齢別に比較して正常域を定め、正常域が年齢により変化しないことを確認し、年齢により変化する指標については年齢別に検討した。

〔結果および考察〕

大動脈径（AoD）を年齢別に比較すると（図3）、対照群は $r = 0.834$，$P < 0.005$ と良い相関を示した。DMD I群は正常範囲内に、II群は縮小するものがあり、III群ではほぼ全例が縮小していた。

左房径（LAD）を年齢別に比較すると（図4）、対照群は $r = 0.733$，$P < 0.005$ と良い相関を示した。DMD I群は正常範囲内に、II群は縮小しているものが多く、III群はほとんど縮小していた。

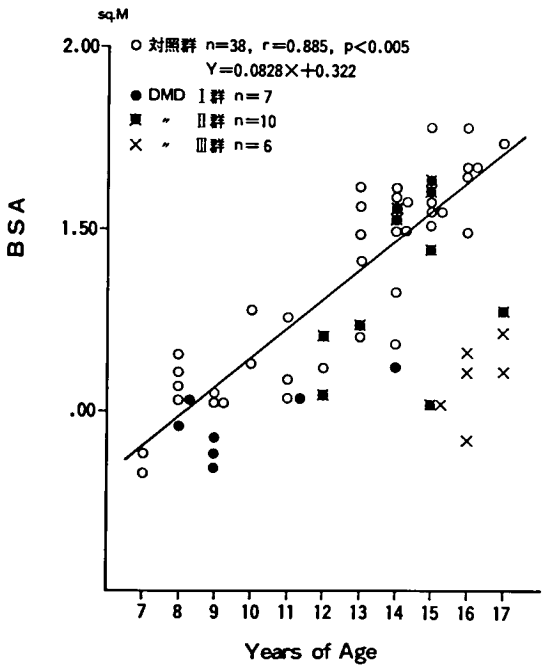


図1. ＢＳＡと年齢

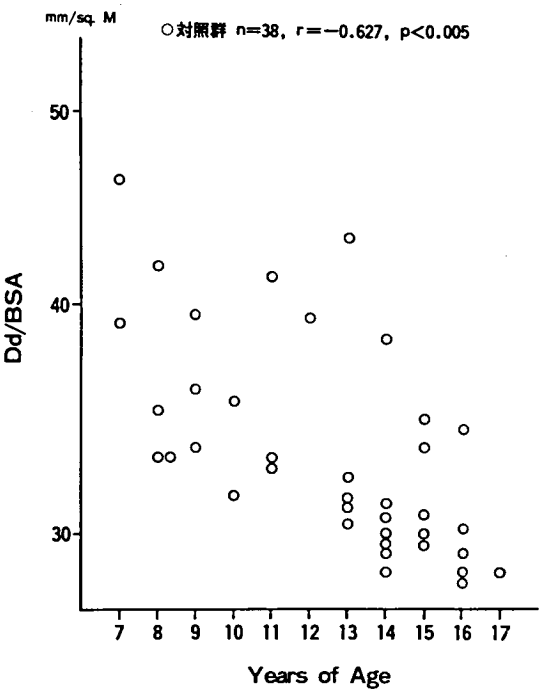


図2. Ｄｄ／ＢＳＡと年齢

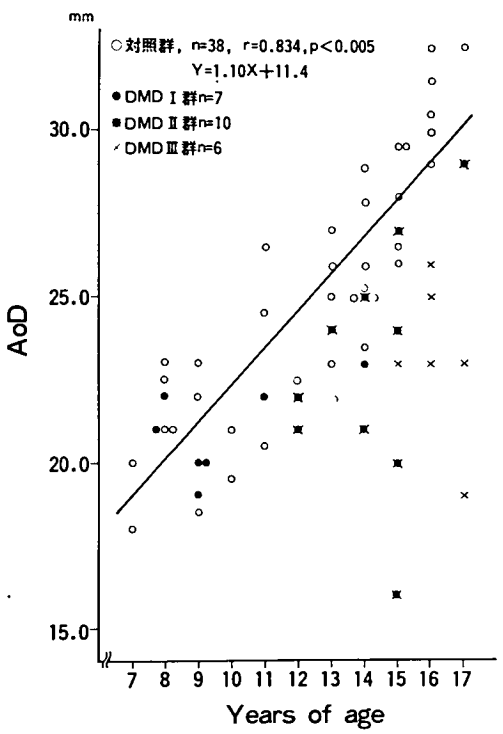


図3. ＡｏＤと年齢

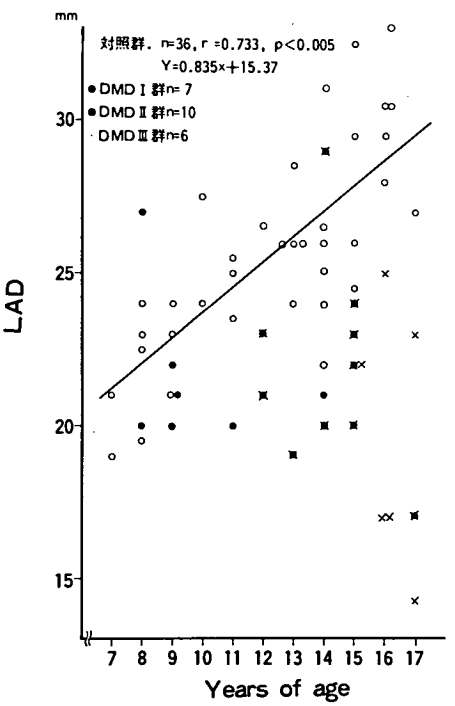


図4. ＬＡＤと年齢

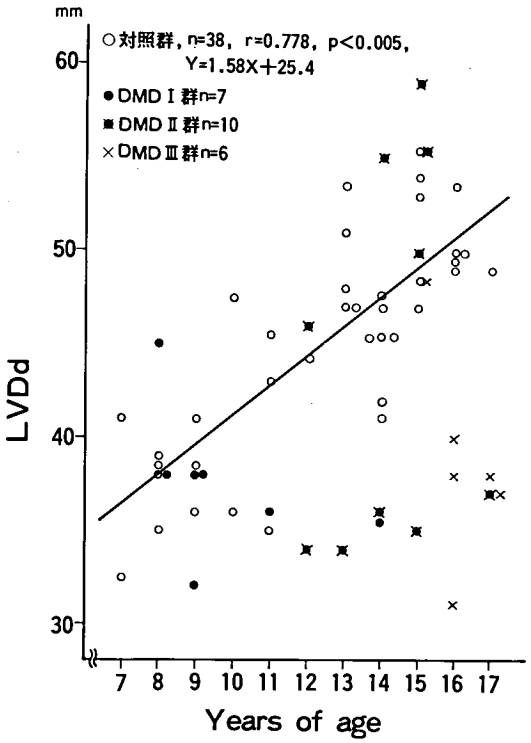


図5. ＬＶＤｄと年齢

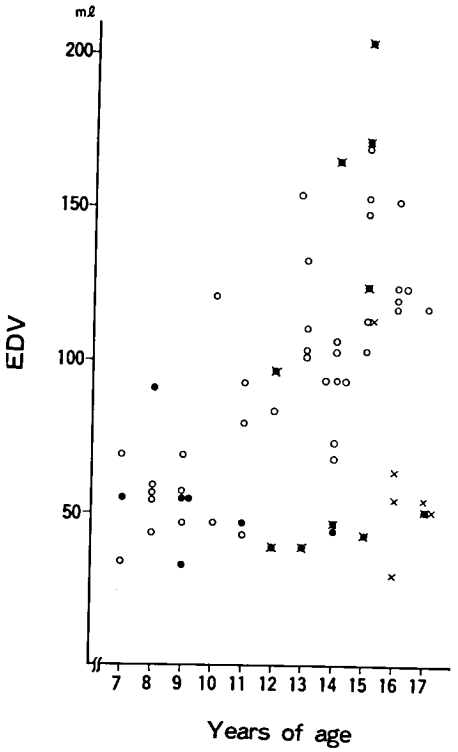


図6. ＥＤＶと年齢

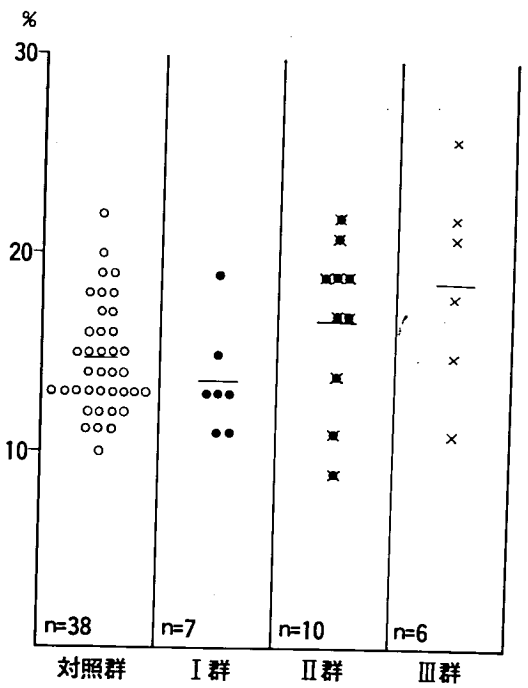


図7. ＩＶＳＴ：Ｄｄ比

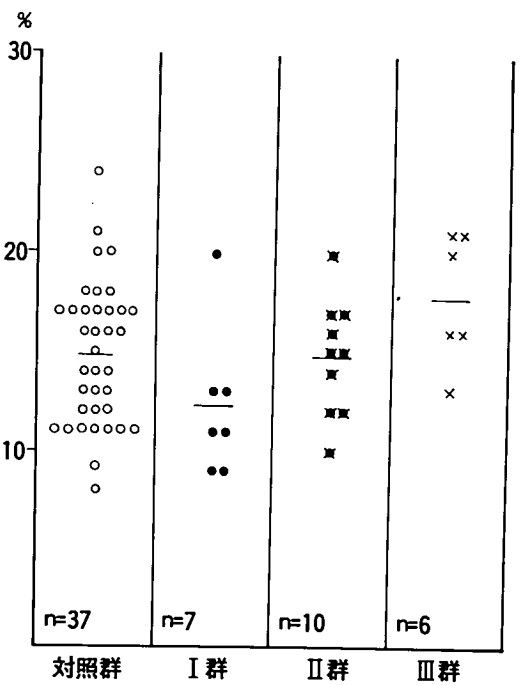


図8. ＷＴｄ：Ｄｄ比

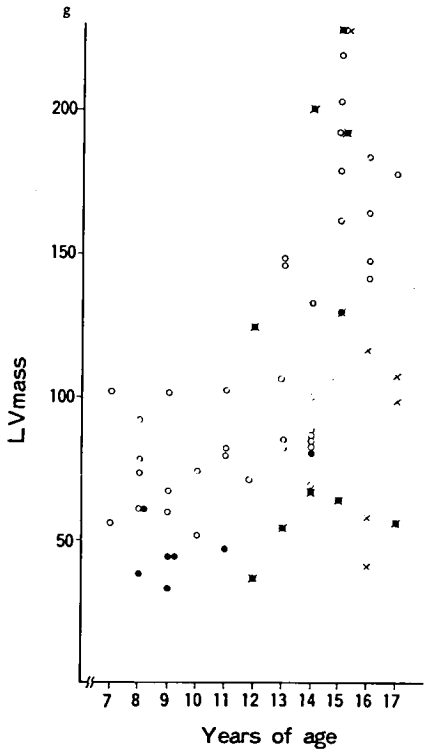


図 9.　LVmass と年齢

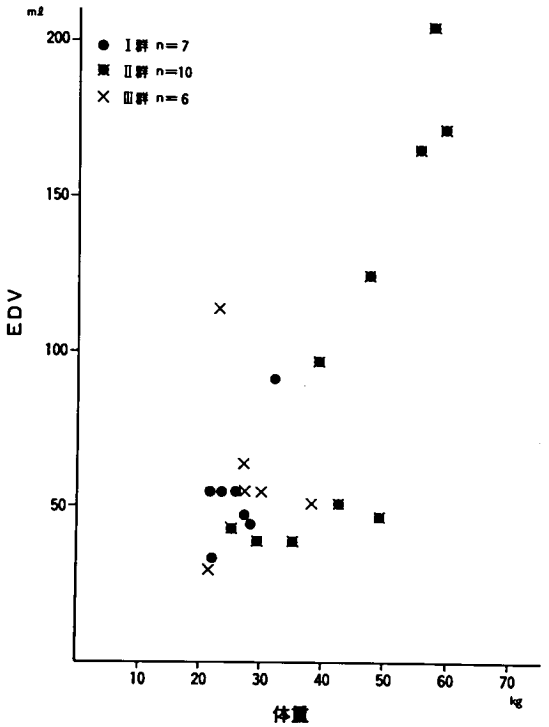


図 10.　EDVと体重

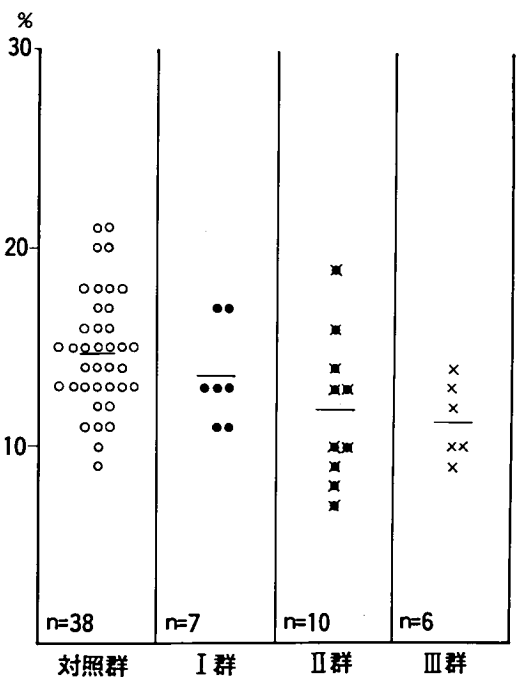


図 11.　IVSE：Dd 比

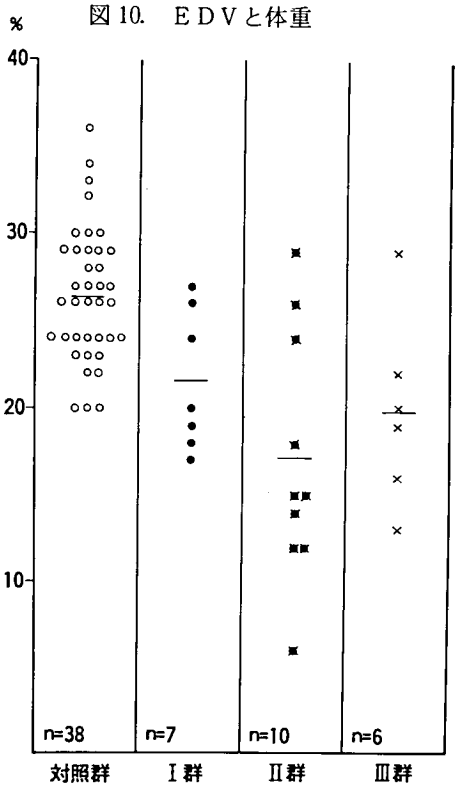


図 12.　PWE：Dd 比

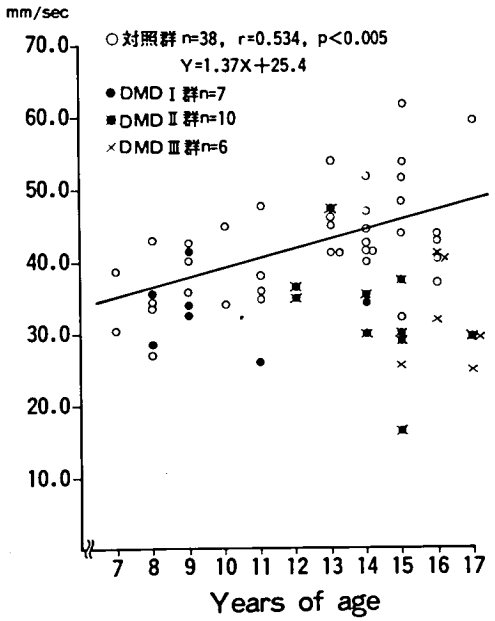


図 13.　mPWV と年齢

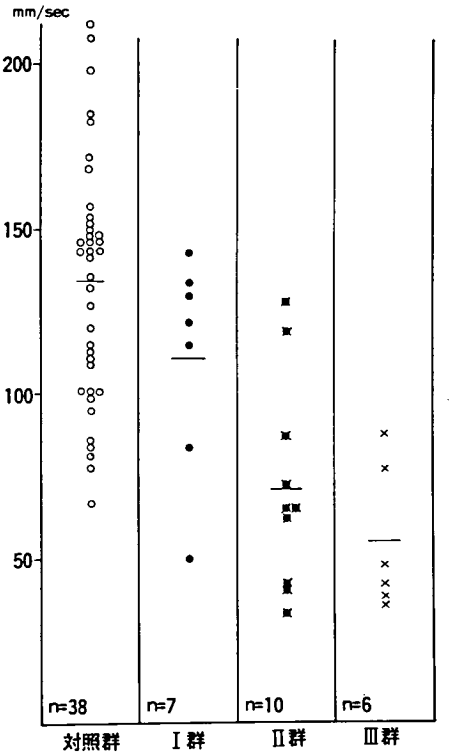


図 14.　mDPWV

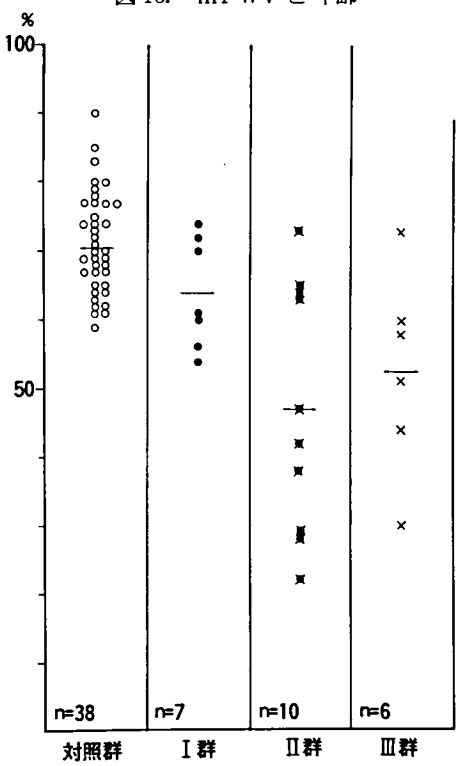


図 15.　E F

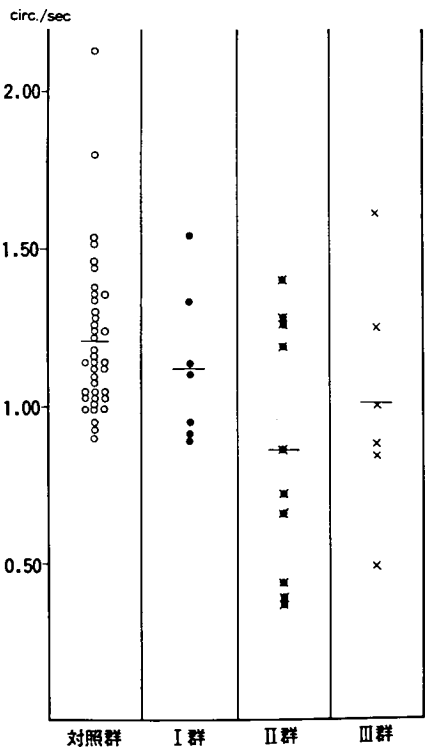


図 16.　mVcf

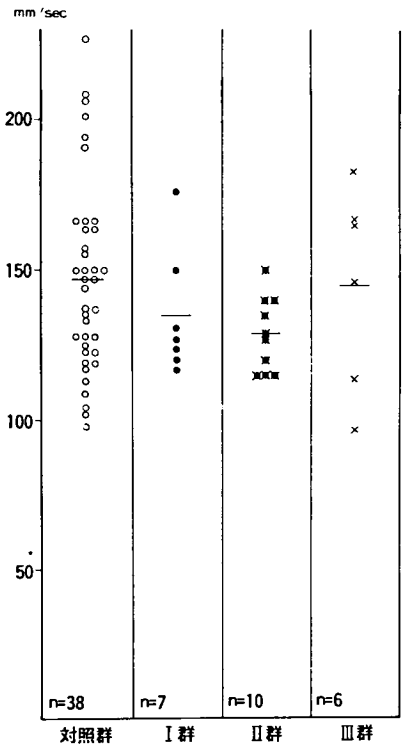


図 17.　ＤＤＲ

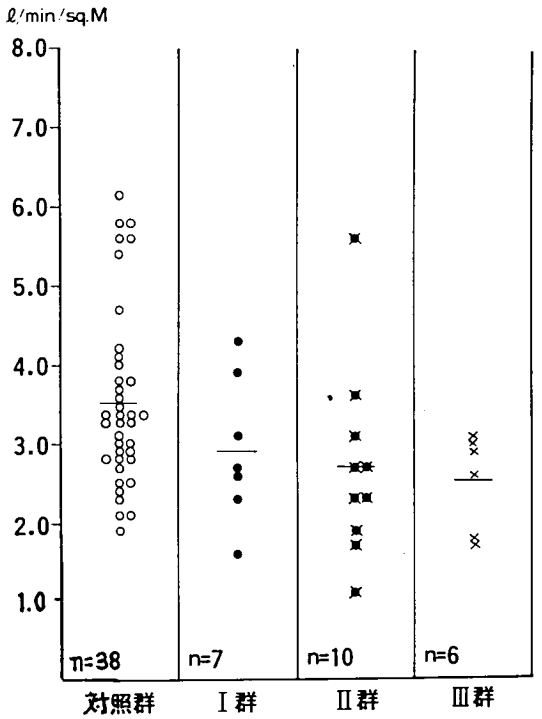


図 18.　ＣＩ

左室拡張末期径（ＬＶＤｄ）を年齢別に比較すると（図５）、対照群では $r = 0.778$，　$P < 0.005$ の良い相関がみられた。ＤＭＤⅠ群はほぼ正常、Ⅱ群では増大傾向を示すものと縮小するものが混在し、Ⅲ群ではほとんどの例が縮小していた。左室拡張末期容積（ＥＤＶ＝Dd^3）も同様の傾向がみられた（図６）。

心室中隔の厚さ（ＩＶＳＴ）をＬＶＤｄに対する比で比較すると（図７）、対照群は年齢に関係なくほぼ一定の範囲にあった。ＤＭＤでは進行したものでやや増大傾向を示したが、ほとんど正常範囲にあった。左室後壁の厚さ（ＷＴｄ）をＬＶＤｄに対する比で比較すると（図８）、対照群は年齢に関係なくほぼ一定の範囲にあり、ＤＭＤも進行した例でやや増大傾向を示したが全例正常範囲にあった。

左室心筋重量（ＬＶmass）を　$LVmass = [(Dd + 2WTd)^3 - Dd^3] \times 1.05$

の式で求めると（図９）、Ⅱ群の一部とⅢ群の１例に軽度の増加傾向を認めたが、全体的に縮小していた。

以上の結果からＤＭＤの心臓の解剖学的変化を考察すると、心臓の内腔は全般的に縮小し、同年齢の対照群と比べると障害度が進行したもの程その程度は強く、Ⅲ群では絶対的縮小の傾向を認めたが、Ⅱ群の一部で左室の拡張傾向を認めた例があった。ＥＤＶと体重の関係をみると（図10）、Ⅱ群で拡張傾向を示した３例はいずれも体重50Kg以上の肥満型で、Ⅲ群はるい痩型がほと

んどでＥＤＶも減少していた。心室壁の厚さは進行したものでやや増大傾向を認めたが、正常範囲内であり、左室内径に応じた厚さを持っているということであり、明らかな肥大はみられなかった。

次に、心臓の動きについてみると、心室中隔振幅（ＩＶＳＥ）のＬＶＤｄに対する比は（図11）Ⅱ群の一部で軽度の低下を認めた例があったが、ほとんど正常域にあった。左室後壁振幅（ＰＷＥ）のＬＶＤｄに対する比は（図12）、いずれの群にも明らかに低下しているものがあり、Ⅱ群、Ⅲ群ではその程度は高度であった。

平均左室後壁収縮速度（ｍＰＷＶ）を年齢別にみると（図13）、Ⅰ群はほぼ正常、Ⅱ群、Ⅲ群で明らかな低下を示す例がみられた。平均左室後壁後退速度（ｍＤＰＷＶ）は、対照群の値のばらつきが大きいので信頼性は乏しいが（図14）、どの群でも低下するものがあり、障害度が進行するほど低下した。

駆出率（ＥＦ）は（図15）、Ⅰ群では軽度の低下例があり、Ⅱ群、Ⅲ群では著明に低下しているものが多くみられた。ＥＦは、心臓のポンプ機能を表わす良い指標であり、計測上の誤差も少なく、対照群との分離能も最も良かったので、ＤＭＤの心エコー図の指標のうちでは心機能の最も優れた指標であると思われる。

平均左室内周短縮速度（ｍＶｃｆ）は（図16）、Ⅰ群では正常範囲、Ⅱ群、Ⅲ群では明らかな低下を示すものがあった。対照群のばらつきが比較的大きかったのは、駆出時間（ＥＴ）の測定誤差によると思われる。

僧帽弁前尖後退速度（ＤＤＲ）は（図17）、全例正常範囲であった。

剖検からＤＭＤでは左室後側壁の線維化が最も強いといわれているが、ＰＷＥ：Ｄｄ比の低下、ｍＰＷＶの低下、ＥＦの低下、ｍＶｃｆの低下は、どれも左室後壁運動の低下を表わすもので、剖検による後側壁の変化を良く反映していた。

心係数（ＣＩ）は（図18）、軽度に低下するものもあったが目立った変化ではなかった。ＣＩは、体表面積当りの心拍出量を表わすもので、ＤＭＤでは心筋の萎縮や機能低下による心拍出量の減少に伴って全身骨格筋の萎縮とるい痩が進行するため著明な低下をきたさないと考えられる。末期患者の自動運動が極めて制限されることをも考慮すれば、末梢循環の需要は概ね満されていると思われる。

〔ま　と　め〕

心エコー図は、心筋の萎縮の程度を内径と厚さの面から捕え、左室後側壁の障害程度を後壁の動きとして直接反映し、しかも多くのパラメーターが得られるので、ＤＭＤの心臓病変を解剖学的および機能的に多方面から把握するのに最も有用である。中でもＥＦとＣＩが重要と思われる。また検査が簡単で反復できるので、今後同一症例の追跡をしたい。

Duchenne型筋ジストロフィー症の心機能
——第2報　心電図による検討、特にT波平低化の意義について——

国立療養所西奈良病院　岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科　渋谷信治
高橋幸博　飯田泰子
天理よろづ相談所病院小児循環器科
田村時緒　三浦靖徳
県立奈良病院小児科　小川浩史

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMDと略す）の心電図の報告は少なくないが、従来の報告では、異常所見の記述と心筋障害という抽象的な概念にとどまることが多く、その解釈もまちまちであった。近年、病理組織学的検索や諸心機能検査が行われるようになり、心電図も新たな意味付けが可能となった。我々も諸心機能検査を行い、既に心エコー図による検討について報告したが、この度近年の組織学的検索の成果を踏え、諸心機能検査との関連において心電図を検討したので報告する。

〔方　　法〕

当療養所に入院中のDMDの男23例（年齢8～17歳）について、天理よろづ相談所病院で心電図、ベクトル心電図、心機図、心エコー図の記録を同じ日に行なった。心電計は日本光電製3チャンネルJF-531Dを用い、心電図の判定基準は一部修正したが概ね表1のように水野・大国の基準[1]に従った。なお波高についてはそれとは別に、天理よろづ相談所病院小児循環器科を受診した健康児671名（年齢6～17歳）からRV_1、SV_1、RV_6、QV_6、TV_6の正常範囲を定めた。運動機能障害度は、厚生省班会議基準の8段階分類法を用い、その1～4度を〔Ⅰ群〕、5～6度を〔Ⅱ群〕、7～8度を〔Ⅲ群〕とし、3つのグループに分けて検討した。

心拍数は（図1）、Ⅱ群、Ⅲ群で増加するものがみられた。前頭面QRS平均電気軸偏位は（図2）、Ⅱ群の1例で左軸を示したが、全般的に軽度の右軸を示すものが多かった。P波は、Ⅲ群の1例に肺性Pが認められたが、その他著明な変化はなかった。PR時間は、全般的に短縮傾向がみられたが正常域を越えるものではなかった。QT_Cは（図3）、どの群でも延長するものがみられた。QRS持続時間は正常であった。R波の分裂は、特に右側胸部誘導に多くみられ、Ⅲ群の1例では完全右脚ブロック（CRBBB）がみられた。健康児でも右側胸部誘導のR波に結節を認めることは多く、分裂も時にみられるが、DMDでは分裂の頻度が多くその程度も強いものが多かった。ただ、ベクトル心電図で終期ベクトルの明らかな伝導遅延は呈していなかったの

表 1.　正常範囲の判定基準（6～17歳）

心拍数
- 6～8才　：　60≦　≦110
- 9～14才　：　60≦　≦100
- 15才以上　：　60≦　≦ 90

QRS平均電気軸　　0°≦　≦+90°

P波
- 高さ：≦0.25mV
- 幅　：0.10″

PR時間
- 8～14才：0.10″ ≦　≦0.18″
- 15才以上：0.12″ ≦　≦0.20″

QTc　　0.35≦　≦0.42

QRS持続時間　0.04″ ≦　≦0.08″

R波の分裂　　0.2mV以上を有意とした

Q波
- Ⅰ：Q＜0.3mV,　Q/R＜1/4
- Ⅱ：Q＜0.4mV,　Q/R＜1/4
- Ⅲ, aV$_L$
  - 8～14才：Q＜0.5mV,　Q/R＜1/3
  - 15才以上：Q＜0.4mV,　Q/R＜1/3
- aV$_F$：Q＜0.4mV,　Q/R＜1/3
- V$_4$, V$_5$, V$_6$：Q＜0.5mV,　Q/R＜1/4

R$_{V_1}$ の高さ*: 0.1mV≦　≦1.5mV

S$_{V_1}$ の深さ*: 0.2mV≦　≦2.7mV

R$_{V_6}$ の高さ*: 0.1mV≦　≦2.0mV

Q$_{V_6}$ の深さ*: ≦0.35 mV（図7）

ST
- 上昇：全肢誘導, V$_5$, V$_6$ ＜0.1 mV
  - V$_1$～V$_4$　＜0.25mV
- 低下：＜0.05mV

T波の高さ：Ⅰ, Ⅱ, aV$_F$, V$_5$, V$_6$で 0.2mV≦

T$_{V_6}$ の高さ＊：0.2mV≦　≦0.7mV（図8）

＊天理よろづ病院小児循環器科にて健康児671名（6～17歳）より判定

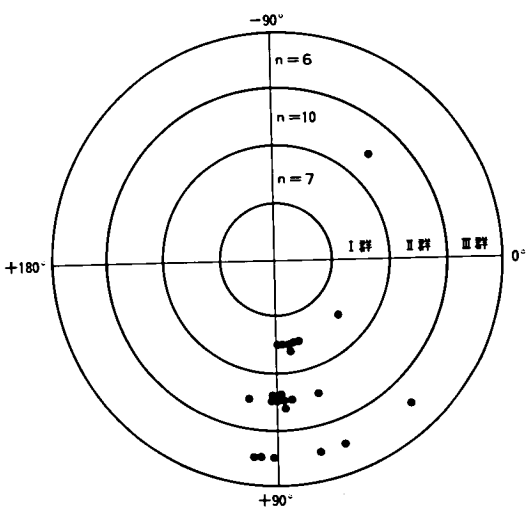


図 2.　QRS平均電気軸偏位

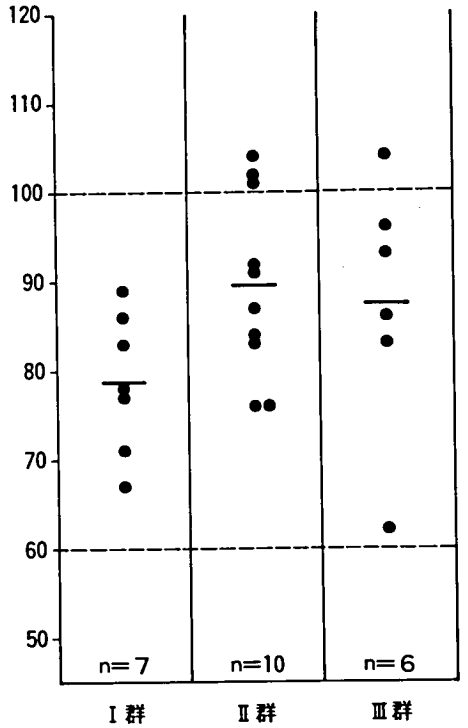


図 1.　心　拍　数

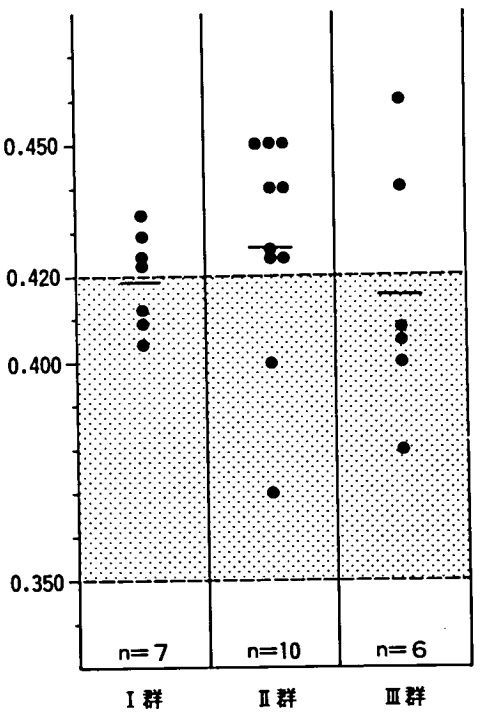


図 3.　QTc

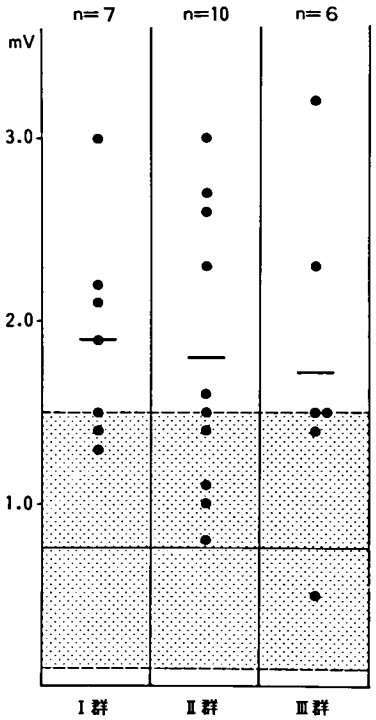


図 4.　R V_1 波高

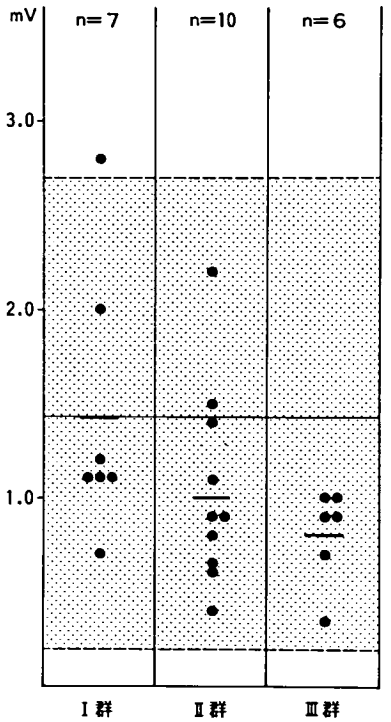


図 5.　S V_1 の深さ

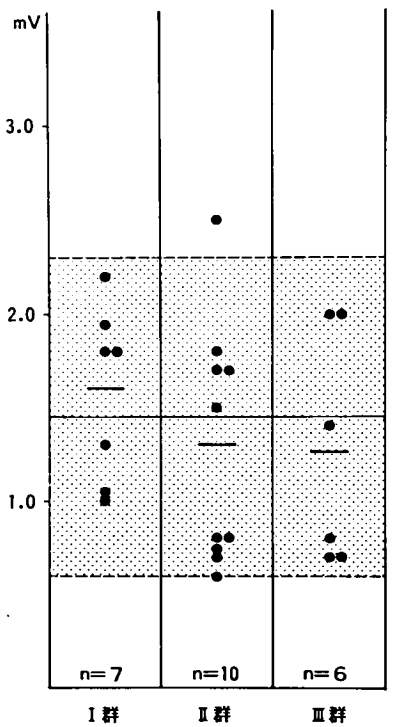


図 6.　R V_6 波高

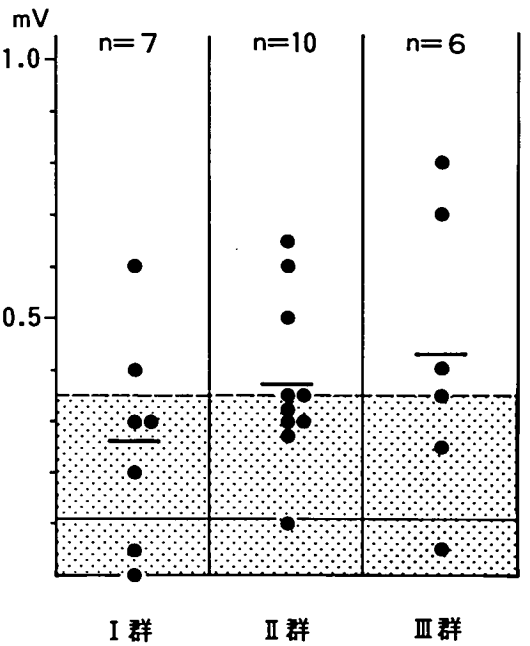


図 7.　Q V_6 の深さ

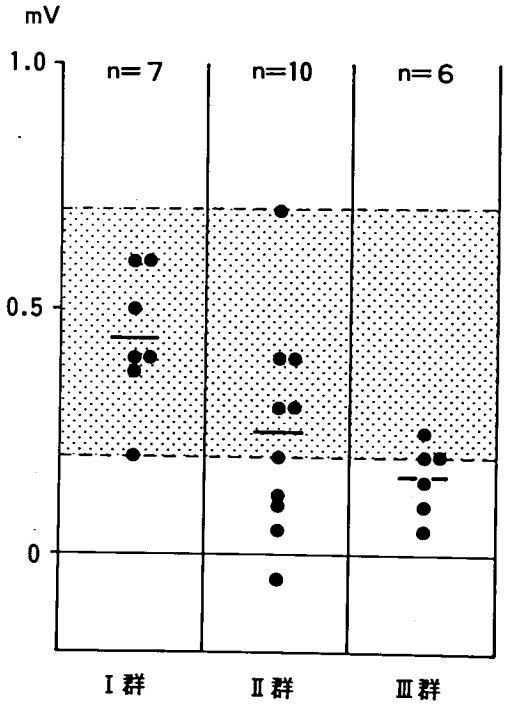


図8.　T V6 波高

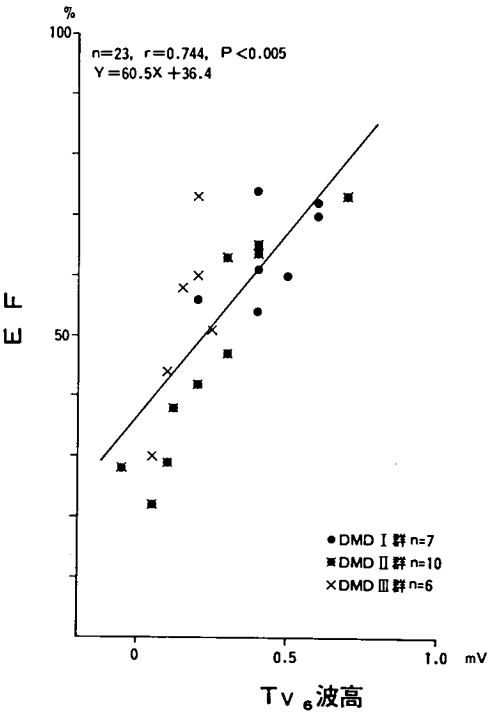


図 9.　TV6 とE Fの相関関係

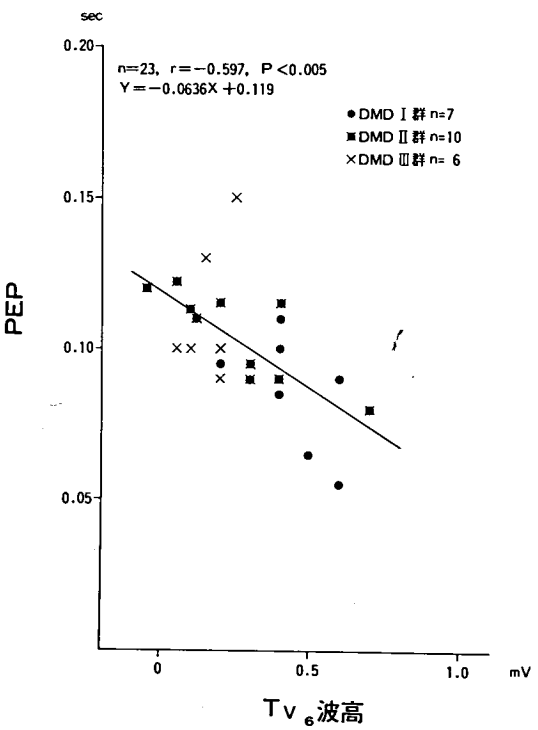


図10.　TV6波高とP E Pの相関関係

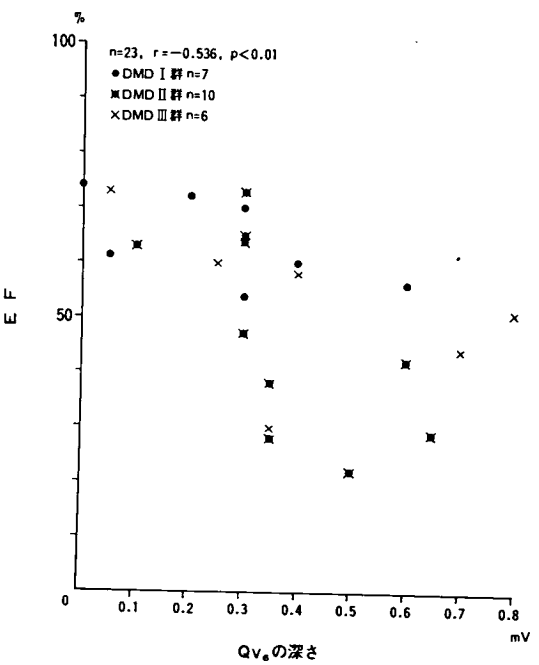


図11.　QV6 の深さとE Fの相関関係

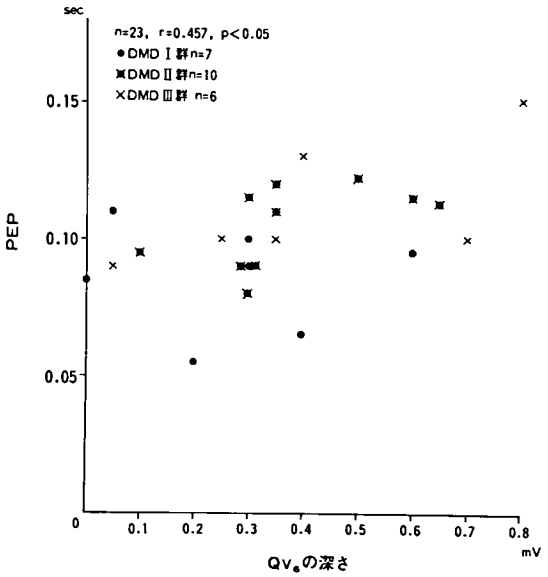


図 12. QV_6 の深さとＰＥＰの相関関係

で不完全右脚ブロックとはしなかった。RV_1 波高（図４）は、どの群でも増高するものがみられた。SV_1 波高（図５）は、ほぼ正常範囲にあった。RV_6 波高（図６）も、ほぼ正常域にあった。QV_6 の深さ（図７）は、どの群でも深いものがみられたが、幅の広いものは認めなかった。TV_6 波高（図８）は、Ⅰ群で正常、Ⅱ群、Ⅲ群で平低化を示すものが多く、特にⅢ群では全例平低傾向を示した。

そこで、心臓のポンプ機能を良く表わす駆出率（ＥＦ）を心エコー図から求め TV_6 波高との相関をみると（図９）、$r = 0.744$、$P < 0.005$ で良い相関が得られ、Ｔ波の平低化に伴ってＥＦが低化することが分った。心収縮力の指標となる駆出前期（ＰＥＰ）を心機図から求め TV_6 波高との相関をみると（図10）、$r = -0.597$、$P < 0.005$ で相関がみられ、Ｔ波平低化に伴ってＰＥＰが延長することが分った。QV_6 の深さとＥＦ（図11）は、$r = -0.536$、$P < 0.01$ で、QV_6 の深さとＰＥＰ（図12）は、$r = 0.457$、$P < 0.05$ とわずかな相関がみられたが、TV_6 波高ほど明らかではなかった。また RV_1 波高とＥＦの相関（$r = 0.05$）とＱＴｃとＥＦの相関（$r = -0.14$）を求めたが、全く相関関係は認められなかった。

近年の剖検の報告によると、ＤＭＤでは心筋に不規則な線維化がおこり、特に左室後壁と側壁に強く、前壁や中隔それに右室壁は比較的軽いと言われる。RV_1 増高は左室後側壁の起電力低化を反映していると考えられる。Ｑ波の深さについては（表２）、側壁の変化を表わすⅠ、aV_L V_5、V_6 で深いＱ波が多く、下壁の変化を表わすⅡ、Ⅲ、aV_F でも深いＱ波はみられたが比較的少なかった。

表 2.　Q波異常とT波平低化

障害度	症例No.	深いQ I	aV$_L$	V$_4$	V$_5$ (V$_6$)	II	III	aV$_F$	T波平低化 I	V$_4$	V$_5$	II	aV$_F$
I群（1〜4度）	1							±					
	2												
	3	±		+	+				+	±	±	±	+
	4	±	+										
	5												
	6		±										
	7	±	+						+				
II群（5〜6度）	8												
	9								+		±		
	10			+	+		±	±	±	+		±	
	11	+	+		+	+				+陰転	+	+	+
	12	±	±		±		±			+	+陰転	+	+
	13	±	+							+			
	14			±	±		+	±		+	±	+	
	15	±		±	+		+	+	+	+	±	+	+
	16		+							+			
	17	±	+		±	±							
III群（7〜8度）	18	+	+		±					+	+	+	+
	19							±	±	+	+	+	+
	20										±		
	21	+	+	+	+	+				+		±	+
	22	+	+		+	+				+	+	+	+
	23	±	+							+		±	+

深いQ(+)：絶対値増高かつQ/R増高　T波平低化(+)：<0.2mV
深いQ(±)：絶対値増高またはQ/R増高　T波平低化(±)：=0.2mV

表 3.　主な心電図異常所見

異常所見	・I群 n=7		・II群 n=10		・III群 n=6		・計 n=23	
1．R波の分裂	3	(43%)	9	(90%)	5**	(83%)	17	(74%)
2．T波平低化	2	(29%)	8	(80%)	5	(83%)	15	(65%)
3．QTc延長	4	(57%)	8	(80%)	2	(33%)	14	(61%)
4．深いQ波	3	(43%)	6	(60%)	4	(66%)	13	(57%)
5．RV$_1$増高	4	(57%)	5*	(50%)	2	(33%)	11	(48%)
6．頻拍	0	(0%)	5	(50%)	3	(50%)	8	(35%)
7．(右) 軸偏位	0	(0%)	5	(50%)	2	(33%)	7	(30%)
8．ST上昇	2	(29%)	1	(10%)	0	(0%)	3	(13%)
9．ST低下	0	(0%)	3	(30%)	0	(0%)	3	(13%)
10．肺性P	0	(0%)	0	(0%)	1	(17%)	1	(4%)

＊1例は左軸偏位　＊＊1例はCRBBB

一方T波平低化は（表2）、II群、III群に多く、その部位は側壁を表わすI、V_5、V_6に多かったが、下壁を表わすII、aV_Fでも相当みられたので、T波はQ波よりも後下壁の変化を捕え易いように思われた。

〔ま　と　め〕

DMDの異常所見（表3）で頻度の高いものは、1）R波の分裂（特に右側胸部誘導）、2）T波平低化、3）QT_C延長、4）深いQ波、5）RV_1増高であり、中でもT波平低化は後側壁の解

剖学的変化を比較的良く反映し、またTV_6波高は運動機能障害度の進行した例ほど低く、ＥＦともＰＥＰとも良い相関を示したので、Ｔ波高は心電図における心機能の良い指標であると考えられる。

〔参考文献〕

1) 水野美邦、大国真彦：内科 25：530, 1970.

ＤＭＰの心肺機能障害について ＰＥＦＲ・血液ガス分析を中心にして

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１内科　吉田正男

〔目　的〕

当院では、ＤＭＰ患者の生活管理、予後改善のため心肺機能の検索を続けている。今回は、簡易肺機能測定器を、ＤＭＰ患者に使用し、その推移をみると伴に、今までＤＭＰ患者の血液ガス分析について、安静時や採血条件の記載のない報告[1)3)4)5)6)7)]はあるが、昼間の日常生活時における血液ガス分析の報告をみなかったので試みた。

〔方　法〕

簡易肺機能測定器としては、廻転式肺活量計で肺活量を測定しWright の peak flow meter の Standard Model と Low Range Model を使用して、最大瞬間呼出速度（Peak expiratory flow rate 以後ＰＥＦＲと略）を測定した。それぞれ数回測定し、最高値をとった。立位・坐位のとれる者は、立位・坐位で測定し、末期の者は、仰臥位や側臥位で測定した。測定時間は、午後の訓練前で、肺活量・ＰＥＦＲは昭和54年１月から11月の約10カ月間の変化をみた。呼吸訓練時の測定は、昭和54年10月におこなった。

血液ガス分析は、授業時間や作業時間に車イスや机に坐ったままか、末期の者は、ベット上で、橈骨動脈より採血後、ただちにアストラップの方法で測定した。測定は、昭和52年３月～４月と、

昭和54年２月～３月におこなった。

〔対　　象〕

当院入院中のDuchenne型ＤＭＰ男児で７才～28才の59名。外泊や死亡・途中入院等のため、各測定項目ごとに、対象例に多少の差がある。なお、死亡例は、昭和54年４月～７月の間に死亡した者である。

〔結果および考察〕

(1) 肺活量とＰＥＦＲの推移

10カ月間の肺活量の推移をみたのが図１である。一部例外を除いて、13才～14才までの者は、上昇傾向を示し、それ以上の年令では、下降傾向を示している。一方、ＰＥＦＲの10カ月間の推移をみたのが、図２である。一部を除いて、20才頃まで上昇傾向を示しており、またその値は一例を除いて、舘野[10]等の正常群の値より低値を示している。今までの“Ｄ型ＤＭＰは、13才前後に肺機能障害の増悪が始まり、始め吸気筋力が低下し、次いで呼気筋力も低下する”という報告[1)8)]と同様な結果を得た。

図３は、横軸に肺活量、縦軸にＰＥＦＲをとったものである。死亡例は、肺活量500cc以下、ＰＥＦＲは150ℓ/min以下の者にみられ、14才～15才以上でこの範囲に入ったなら、要注意と思われる。図４は、図３を、12才以下、13才～19才、20才以上と分けてみたものである。12才までは肺活量・ＰＥＦＲともに上昇するため、矢印は右上を向き、13才～19才では、主に吸気筋力低下のため、肺活量の低下がおこり、矢印は左上を向き、20才を過ぎると、呼気筋力も低下するため、矢印は左下に向くものと思われる。

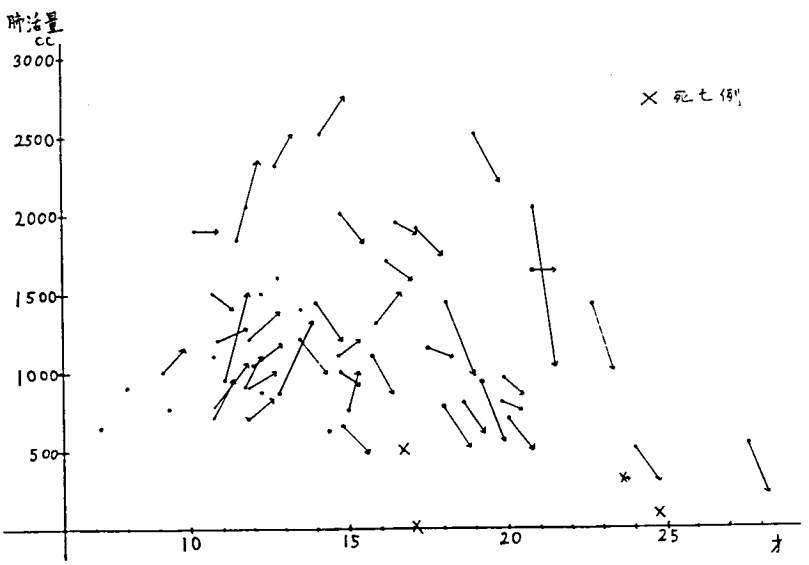


図１. Ｄ型ＰＭＤ 10カ月間の肺活量の推移

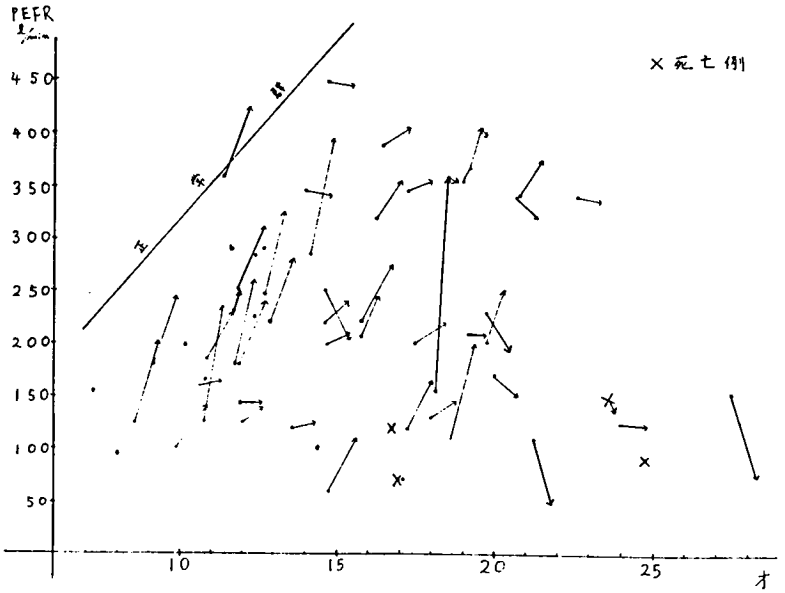


図 2.　D型PMD 10カ月間のPEFRの推移

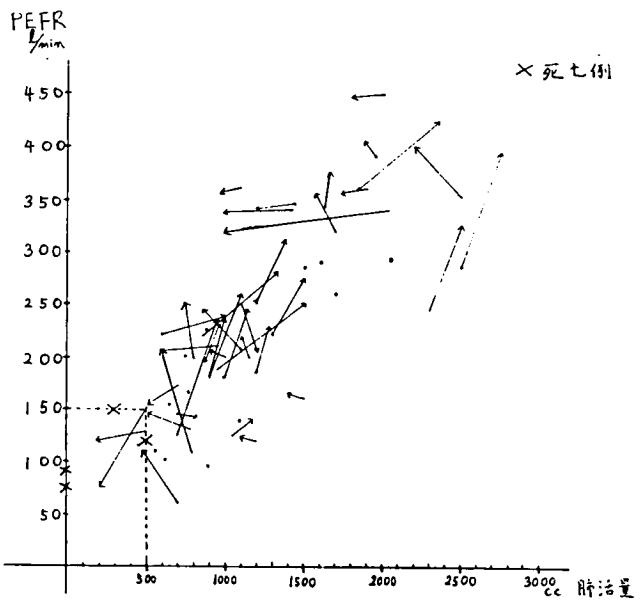


図 3.　D型PMD 10カ月間の肺活量・PEFR推移

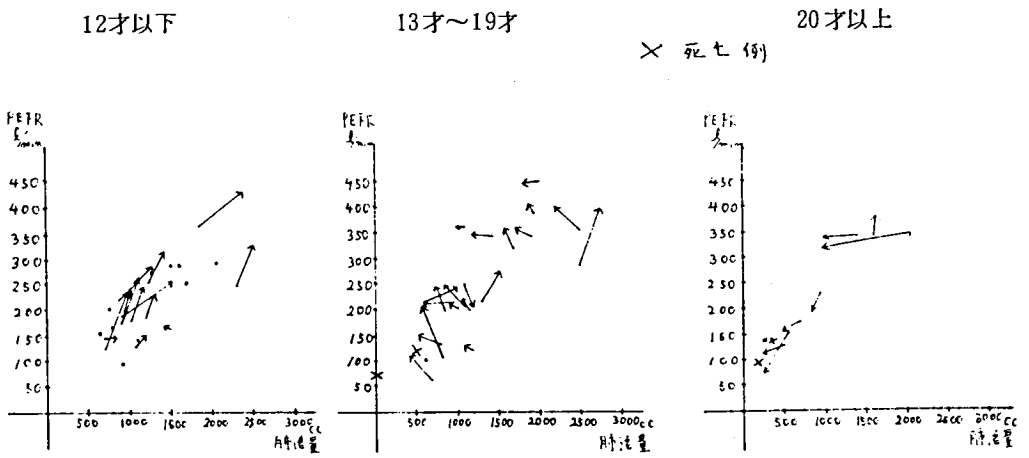


図4.　D型ＰＭＤ10カ月間の肺活量・PEFR推移

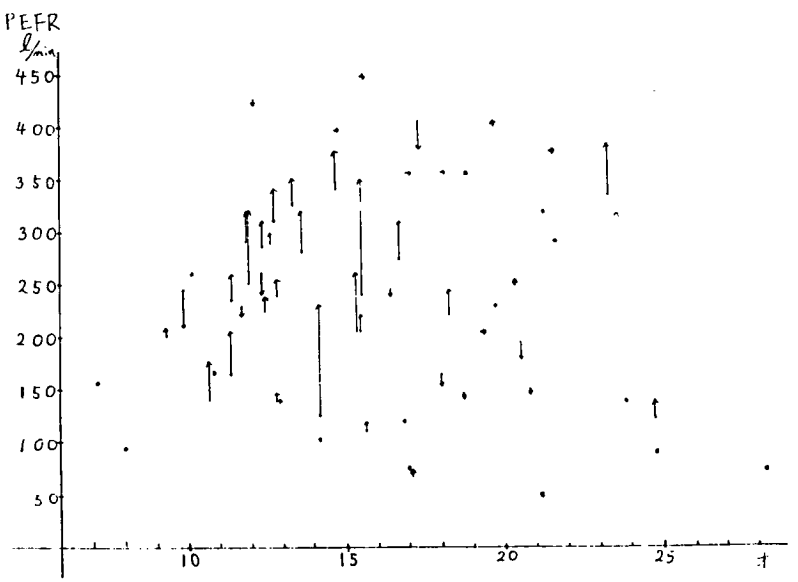


図5.　D型ＰＭＤ呼吸訓練前後のＰＥＦＲ

図5は、当院で呼吸訓練を始めて、2カ月して、呼吸訓練前後のＰＥＦＲ変化を調べたものである。10才～15才に上昇例が多いようであるが、呼吸訓練の効果については更に検討していきたい。

Wright の peak flowmeter を用いての、ＰＥＦＲの測定は、値がその場で目盛りとしてわかるので、子供達に呼吸訓練への意欲を持たせるのに効果があるように思われる。さらに、喀痰の

喀出能力の判定にも役立ち、先天性筋ジス児や、精薄合併のDuchenne児にも、末期患者にも、器具が小さく簡単なので、どこでも短時間に使用できるなど、病棟の狭い当院では、役立っている。

(2) 血液ガス所見の推移

血液ガスを、2回とも測定できた者44人、1回のみ測定した者7人、延べ95回測定した。

図6は、pH 2年間の推移をみたもので、95回の測定中、7.450を越えたのは、6回(6名)で、7.350を下まわる者はみられなかった。死亡例は、1例、著明な alkalosis に傾むいており、他の3例は、acidosis寄りだった。

図7はPaO_2 2年間の推移をみたもので、活動時のためか、PaO_2は正常範囲か高値の者が多く、PaO_2 80㎜Hgを割ったのは、5回(5名)だった。死亡例では、17才前後の死亡例が、24才前後の死亡例に比べ、PaO_2の低下が著明な点が注目された。

図8は$PaCO_2$ 2年間の推移をみたもので、活動時のためか、$PaCO_2$は正常範囲か低値の者が多く、$PaCO_2$ 50㎜Hgを越すのは、5回(4名)であった。死亡例では、17才前後の死亡例で$PaCO_2$が低下しているのに反し24才前後の死亡例では、$PaCO_2$は上昇し、50㎜Hgを越えていた。Inkley[11]は、死亡例39例において、$PaCO_2$ 45㎜Hg以上は、重症の急性気道感染症か末期であったと言っているが、今回 $PaCO_2$ 45㎜Hg以上は、9回(8名)で測定時点で、はっきりした気道感染と思われる者はなかった。

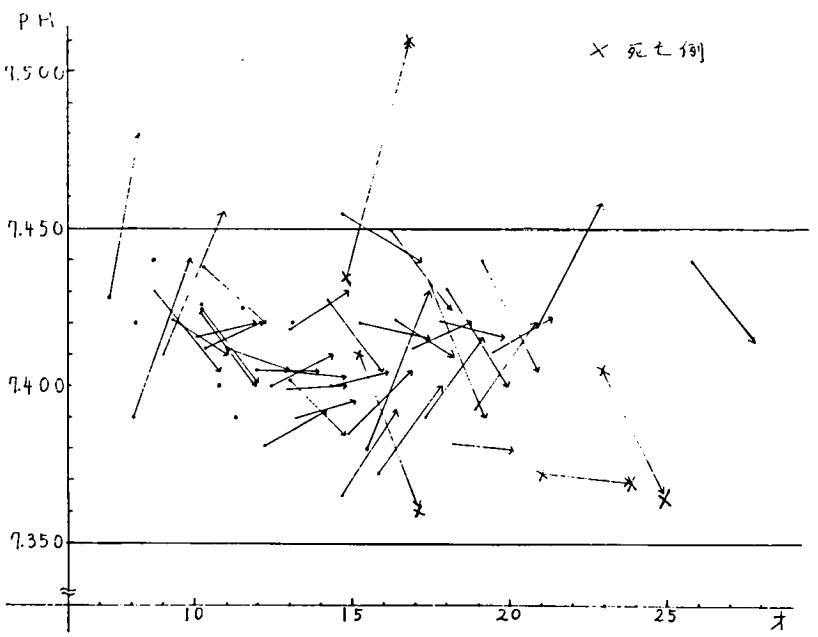


図6. D型PMD pH 2年間の推移

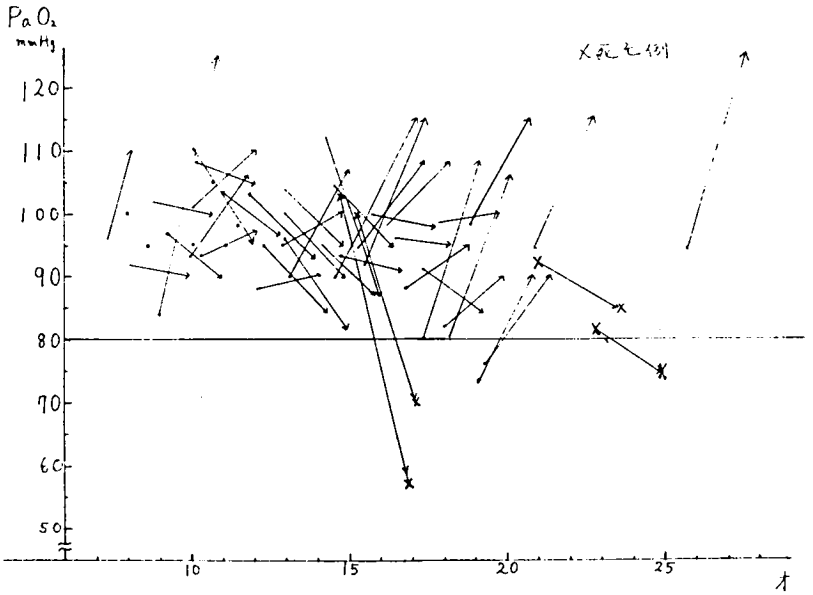


図7.　D型PMD　PaO_2　2年間の推移

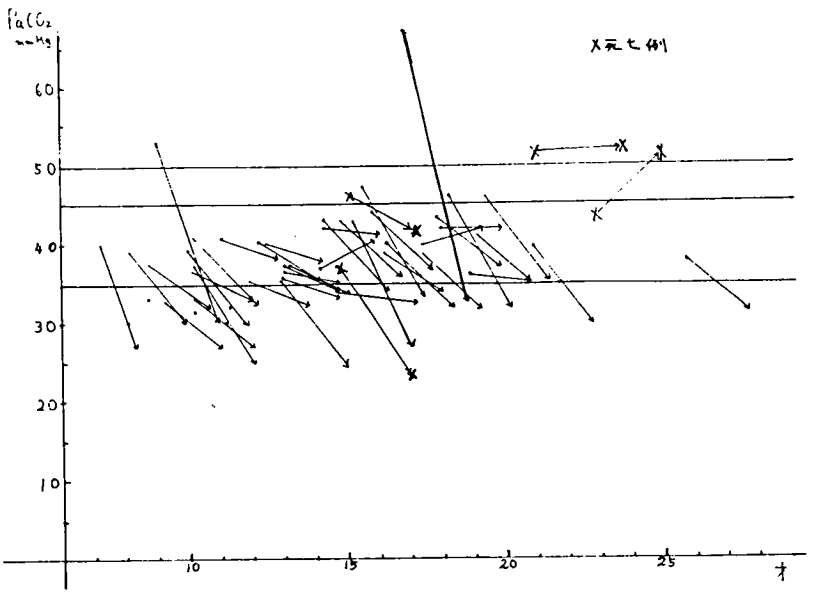


図8.　D型PMD　$PaCO_2$　2年間の推移

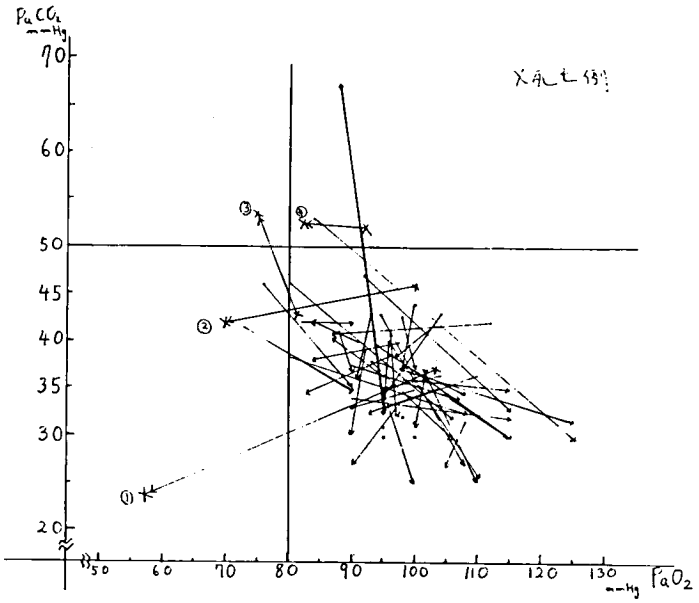


図 9. D型PMD　PaO_2 $PaCO_2$ 2年間の推移

$PaCO_2$の変化について、菅野[5]等の報告では、5年間で$PaCO_2$は異常高値に移行しているが、今回の我々の検討では、$PaCO_2$はむしろ全体としてみると低下していた。測定条件の違いによるものと思われ、今後検討したい。

図9は、PaO_2を横軸に、$PaCO_2$を縦軸にとって、2年間の推移をみたものである。今回日常生活の場で採血したためか、変動も大きく、全体的には、PaO_2は正常範囲内にあるかむしろ高値、$PaCO_2$は正常範囲内にあるかむしろ低値を示し、福田[6]等の報告と同じ傾向を示し、武部[7]等の安静時の報告とは、逆の傾向を示した。約9割の測定値は、いわゆる正常範囲に入っていた。

図9において、異常値を示す例においては松尾[1]等の報告にもあるように、運動負加によりPaO_2の低下、$PaCO_2$の上昇が考えられ、安静が良いと思われるが、電動車イスを使ったりして頑張っており、頑んとして安静を聞きいれず、他児と同じような生活をしている。安静を強制することによる気力喪失の問題もあり、生活管理上のむつかしさがあると伴に、人工呼吸器等の必要を感じる[12][13]。

図9の死亡例を、湊[2]・山田[9]等の言うように、若年死亡群と高令死亡群に分けて考えてみると、③④は、高令死亡群にあたり、主として呼吸筋力の低下による換気不全、①②は若年死亡群であり、主として、心不全による肺水腫と考えられ、臨床経過の差が、血液ガスの経過に

も反映されているものと考えられる。

図9の死亡例では、2回目の測定において PaO_2 80㎜Hg以下又は $PaCO_2$ 50㎜Hg 以上となって、5カ月以内に死亡しており、山田[9]の言うように、血液ガス分析は、予後推測の参考になると思われる。しかし、図9の④のように、$PaCO_2$ 50㎜Hg以上の例もあり、今後症例をふやし、検討したい。

〔ま と め〕

Duchenne型DMPにおいて、肺活量は13才前後で上昇から下降に転じ、PEFRは20才前後まで上昇がみられた。血液ガス分析では、PaO_2 は正常範囲か高値、$PaCO_2$は正常範囲か低値を示したが、約9割は、いわゆる正常範囲内にあった。4例の死亡例において、若年での死亡者と高令での死亡者に、血液ガスの経過に差がみられた。

〔文　　献〕

1) 松尾宗祐他：医療，30，35，1976.

2) 湊治郎他：総合リハ，7，355，1979.

3) 三池輝久他：小児科臨床，27，940，1974.

4) 松家豊他：医療，27，692，1973.

5) 菅野誠他：医療，27，713，1973.

6) 福田安嗣他：厚生省進行性筋ジストロフィー症　研究班業績集(II)，61，1974.

7) 武部幸侃他：日児誌，80，41，1976.

8) 佐伯文太郎他：医療，21，794，1967.

9) 山田満：昭和54年度筋ジストロフィー症　総合研究班会議　第3班　研究報告抄録予稿集，33.

10) 舘野幸司他：北関東医学，26(2)補遺，1，1974.

11) Inkley, S. R. et al : Am. J. Med. 56, 297, 1974.

12) 三好正堂：総合リハ，4，633，1976.

13) 三好正堂：総合リハ，3，586，1975.

末期 Duchenne 型ＰＭＤ患者の呼吸動態

国立療養所鈴鹿病院　深津　要
小長谷　正明　河野慶三
宮崎光弘　野尻久雄
小笠原昭彦
名古屋大学第一内科　古池保雄

〔目　　的〕

Duchenne 型ＰＭＤは末期には四肢筋、心筋とともに呼吸筋も冒され、呼吸不全で死亡することは稀ではない。呼吸管理は末期 Duchenne 型ＰＭＤ患者の治療上大きな問題であり、呼吸動態の解明が急務となっている。従来は Spirometer を用いて呼吸機能の検索がなされて来た。今回、我々は末期 Duchenne 型ＰＭＤ患者の安静時における呼吸動態について経時的に検索した。

〔対象と方法〕

対象は国立療養所鈴鹿病院に入院中の機能障害７度ないし８度の Duchenne 型ＰＭＤ患者12例である（平均年齢 18.5 ± 2.2 歳）。全例に著明な胸郭変形は認めなかった。対照群は健康男子 9 人（平均年齢 20.2 ± 1.8 歳）である。

方法は胸部両腋下部に同心円電極を装着しインピーダンス法を用いて被験者の安静覚醒時仰臥位での換気曲線を連続して30から60分間記録した。描かれた曲線を図１の如く計測し、以下の点について検討した。

1）呼吸の深さの変動：各症例ごとに連続30個の呼吸の深さを計測し、呼吸の深さの平均値と標準偏差を求め、平均値に対する標準偏差の百分率より変動係数を求め、両群間で比較検討した。

2）呼吸時間に対する呼気時間の百分率：各症例ごとに連続20個計測し、その平均値を求めた。

亦、Duchenne 型ＰＭＤでは病勢の進行とともに血清ＣＰＫ値が低下することから[1]、無機燐法でＣＰＫ活性値を測定し、これを病勢の指標として呼吸動態との関係を検討した。

〔結　　果〕

1）呼吸の深さの変動：呼吸の深さの変動係数の平均はＰＭＤ群で 12.7±5.6％、対照群で 14.2 ±6.8％であり、両群に有意差はなかった。また、観察された時間内では無呼吸はみられなかった。

2）呼気時間の呼吸時間に対する百分率：ＰＭＤ群では 45.2 ±6.2％、対照群で 50.3 ± 1.9％であり、５％以下の危険率でＰＭＤ群では対照群より呼気短縮がみられた。血清ＣＰＫ値との関係は推計学的に１％以下の危険率でＣＰＫ値が100単位（正常範囲25単位以下）以下の症例群は対照群の平均値から一標準偏差以下であった。即ちＣＰＫ値の低い症例に呼気時間の短縮し

ている傾向がみられた。(図－２)

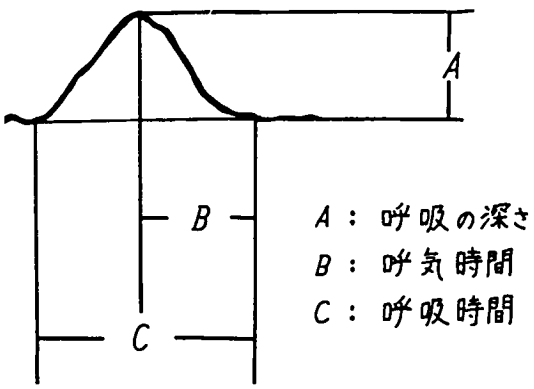


図　1

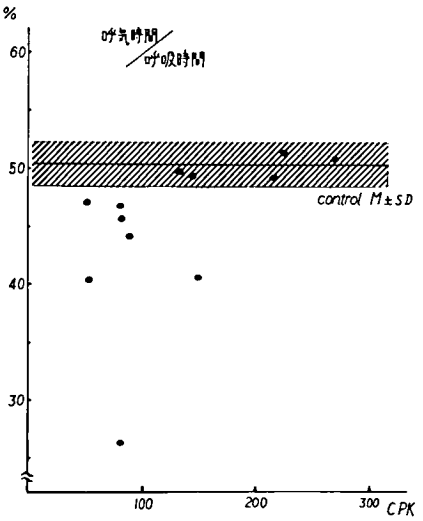


図　2

〔考　　察〕

Duchenne 型ＰＭＤ患者の呼吸機能については従来 Spirometer を用いた検索がなされて来た。それらの結果では病勢の進行とともに％ＶＣ、％ＭＶＶ等の悪化がみられ、いわゆる拘束性呼吸不全をきたすことが明らかにされて来た[2)]。このような換気不全が末期 Duchenne 型ＰＭＤの予後に重要な要因をなしていることは論をまたない。ＰＭＤ患者の呼吸障害をきたす原因としては呼吸に関与する筋群の萎縮に伴う筋力低下や胸郭の変形が考えられ、また恒に心不全の状態にあることによる肺のうっ血が呼吸障害をさらに強くしていると考えうる。

今回の我々の検討では障害度７、８度の患者を対象としてみた場合、血清ＣＰＫ値の低い病勢の進行している患者に呼気期間の短縮がみられた。このことは、おそらくは拘束性呼吸不全の進行を示していると推察され、今後、臨床的に末期 Duchenne 型ＰＭＤ患者の経時的呼吸状態看視の際の一つの指標となりうると思われる。

安静時における呼吸の不規則性や無呼吸については Shy-Drager 症候群や Myotonic dystrophy などで報告されているが[3)]、今回の我々の検討では Duchenne 型ＰＭＤでははっきりしなかった。Duchenne 型ＰＭＤでは中枢神経系のはっきりとした異常が認められていないことから、呼吸リズムの不整が安静時ではみられなかったと思われるが、睡眠との関係、血中ガス分圧との関係などについて今後の検討の必要があると思われる。

〔文　　献〕

1）河野慶三：内科，39；127，1976.

2) 松尾宗祐，他：医療，30；945，1976.
3) 古池保雄，他：自律神経，16：222，1979.

Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸機能
—— 特に呼吸抵抗について ——

国立療養所西奈良病院　岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科
渋谷信治　高橋幸博

〔目　的〕

進行性筋ジストロフィー症（Duchenne型）——以下D型PMDと略す—— の呼吸機能に関する報告は少なくないが、その多くは拘束性障害に関するもので、気道の空気の通り易さについての検討は少ない。我々はこの度、バイテーラーによる努力性呼出曲線と動脈血ガス分析に加え、3Hz呼吸抵抗計を用いて呼吸インピーダンス（呼吸抵抗）を測定したので報告する。

〔方　法〕

当院入院中のD型PMDの男22名（年齢8～17歳、平均12.8±2.9歳）について以下の検査を行った。対照として当院入院中の慢性または遷延性腎炎とステロイド間歇投与にて維持療法中のネフローゼ症候群の男14名（年齢7～16歳、平均11.0±3.0歳）を用いた。

バイテーラーを用い、坐位で1回の緩徐呼出と2回の努力呼出の内最高値を肺活量（VC）とし、その努力性呼出曲線より1秒率（FEV1.0%）と最大中間呼気流量（MMFR）を計測した。%肺活量（%VC）は、Stuartの年令による式より算出した。次にオシレーション法による3Hz呼吸抵抗計（日本光電製MZR-4000）を用いて呼吸インピーダンスを測定し、その逆数である呼吸コンダクタンスを求めて検討した。座位で、3～5回の計測値の内最も信頼できるものか、値が近接している場合はその平均値を用いた。特に10歳以下で要を得ない者は機を改めて再検し、検者が被検者を膝の上に抱き右手で腹部の呼吸状態を触診し左手でマウスピースからの空気漏れがないことを確認した。動脈血ガス分析は、Corning M-165/2血液ガス分析装置を用い、橈骨動脈から採血した。PMDの運動機能障害度は、厚生省班会議基準による8段階分類に従い、必要に応じて1～4度までの歩行可能群と、5～8度までの歩行不能群に分けて検討した。

〔結果および考察〕

表1に各指標の平均値と標準偏差を示した。ＶＣを機能障害度別にみると（図１）、４度までは増加していくがそれを越えると減少していく。学童初期には肺・胸郭の発育によるＶＣの増加が呼吸筋障害によるＶＣの減少を補って余りあるためＶＣは増加していくが、障害度４度を越えると逆に肺・胸郭の発育によるＶＣの増加が呼吸筋障害によるＶＣの減少についていけなくなるため、その後ＶＣは減少していくと考えられる。

％ＶＣは平均49.3％と低く、障害度別にみると（図２）学童初期より徐々に減少していき、やはり４度を過ぎるとその速度を増した。

ＦＥＶ 1.0％（図３）は対照群と比べ高値を示したが、低肺活量の場合１秒以内にほとんど呼

表1. 進行性筋ジストロフィー症（Duchenne 型）の呼吸機能
— 平均値と標準偏差 —

	P M D group	Control group	P Value
Case	D type PMD ♂ 22 case	Nephritis ♂ 7 / Nephrosis ♂ 7 | 14 case	
Age	12.8±2.9 y.a.	11.0±3.0 y.a.	NS
Volume capacity	1226±493 cc	2283±628 cc	<0.005
% Volume capacity	49.3±24.9 %	100.6±16.1 %	<0.005
F E $V_{1.0\%}$	96.0± 5.7 %	89.8±6.3 %	<0.01
Maximal mid-expiratory flow rate	2.00±0.75 ℓ/sec	2.26±0.94 ℓ/sec	NS
Impedance (3Hz)	4.80±1.60 cmH_2O/ℓ/sec	6.97±3.91 cmH_2O/ℓ/sec	
Conductance (3Hz)	0.231±0.073ℓ/sec/cmH_2O	0.175±0.082ℓ/sec/cmH_2O	<0.05

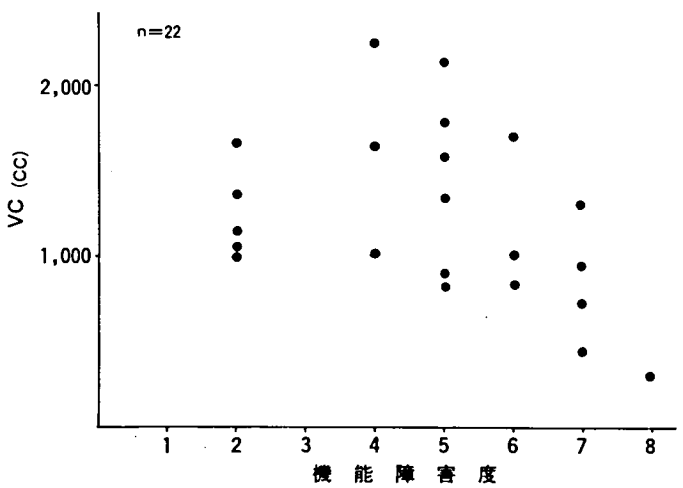


図1. ＶＣと機能障害度

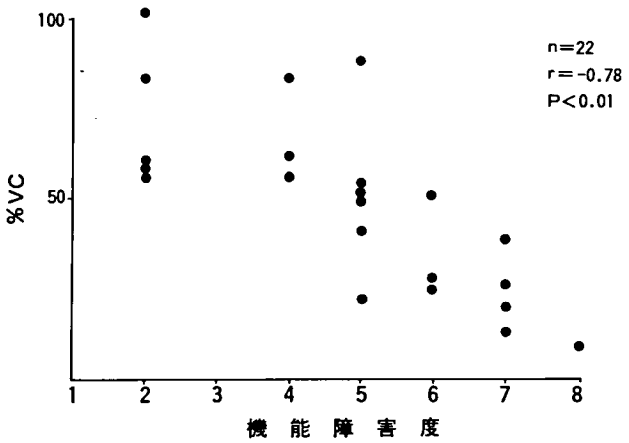


図2. %VCと機能障害度

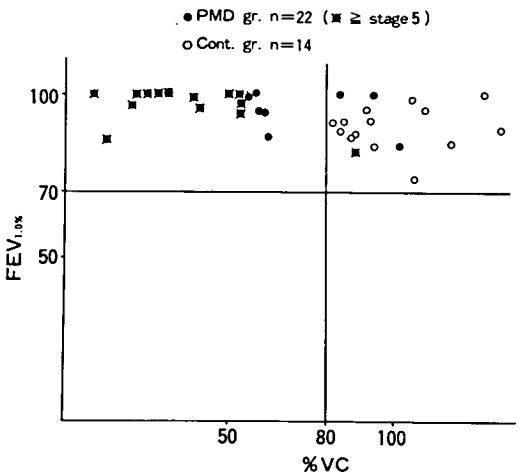


図3. FEV 1.0%と%VC

出し切ってしまいFEV 1.0%が高くなる傾向があるので、PMDの気道の空気の通り易さを評価するにはFEV 1.0%では不充分である。

そこで末梢気道の軽度の変化をよく反映すると言われるMMFRを計測してみると(図4)、PMD群の平均は対照群に比べやや低かったが有意差はなかった。歩行不能群の4症例でVCが800cc以下のため測定不能であったので、それらを考慮するとPMD群の平均はもっと低くなると想定される。障害度別にみると、歩行可能群でVCの増加と共にMMFRが増加し、歩行不能群でVCが低下するに従いMMFRが減少する傾向がみられたが、症例を増やして再検する必要があると思われる。

3Hz呼吸インピーダンスは、コンダクタンスで表わすと、PMD群0.231±0.073ℓ/sec/cmH_2O、

対照群 0.175±0.082ℓ/sec/cmH_2Oと P〈0.05 でPMD群が有意に高値を示した。コンダクタンスをVCとの関係でみると(図5)、対照群は r = 0.83 で正の相関がみられたが、PMD群では既に歩行可能な時期より同じVCの対照群と比べやや高くVCの増加と共にコンダクタンスも増加し、歩行不能群ではVCが少ないにもかかわらず全般的にコンダクタンスが高値を示した。オシレーション法を利用した 3 Hz 呼吸抵抗計とは、1秒間に3回の割で被検者の気道にsin波の圧を加え、それによって生じる気流速度との関係から呼吸インピーダンスを測定するもので、努力を必要とせず自然呼吸の状態で測定する。本法による呼吸インピーダンスは、気道抵抗と肺・胸郭の弾性抵抗の総和であり、肺への空気の押し込みにくさを表わし、逆にコンダクタンスは肺への空気の押し込み易さを表わす。PMDでは成長に伴って気道が拡大しコンダクタンスが増加する要因が加わると同時に、肺活量が減少してコンダクタンスが減少する要因も加わるので、バランスのとれた成長をする健康児と単純に比較することはできない。そこでコンダクタンスを年齢との関係でみると(図6)、PMD群も対照群もどちらも成長と共にコンダクタンスは増加し年齢によって両者を区別できないようにみえる。同年齢で比べると、PMD群はVCが少ないのでコンダクタンスが低くなる要因を持っているにもかかわらず実際は対照群との明らかな差がないということは、VC減少による低下を補うだけのコンダクタンスの増高要因が想定される。即ち、呼吸筋萎縮による胸郭の弾性抵抗の低下と気管支壁平滑筋の萎縮による気道抵抗の低下の両要因が推定される。

動脈血ガス分析は(図7)、ほとんど正常範囲で、むしろ pH と PaO_2 は軽度高値を、$PaCO_2$ は軽度低値を示す傾向がみられた。歩行可能群の1例で軽度の PaO_2 低下を示したが、いずれも呼吸不全が問題となるような変化ではなかった。障害度が進行してもかなり代償されているとい

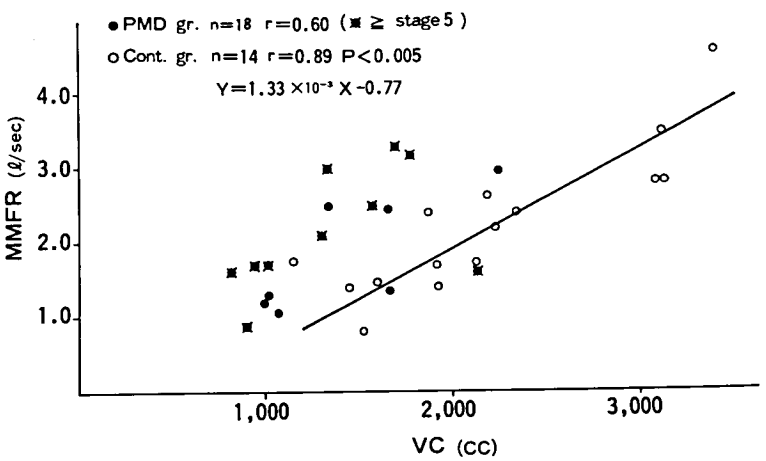


図4. Maximal mid-expiratory flow rate とVC

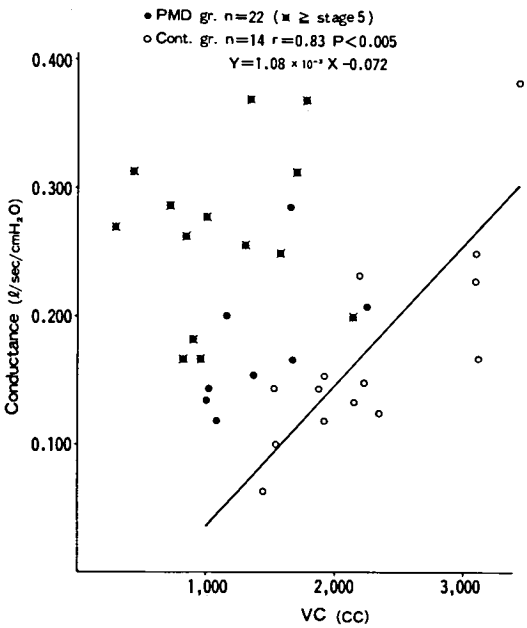


図 5.　Conductance と V C

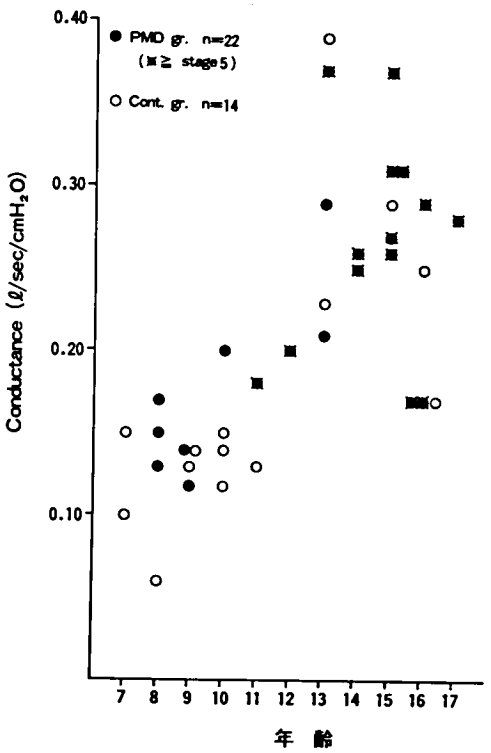


図 6.　呼吸 Conductance と年齢

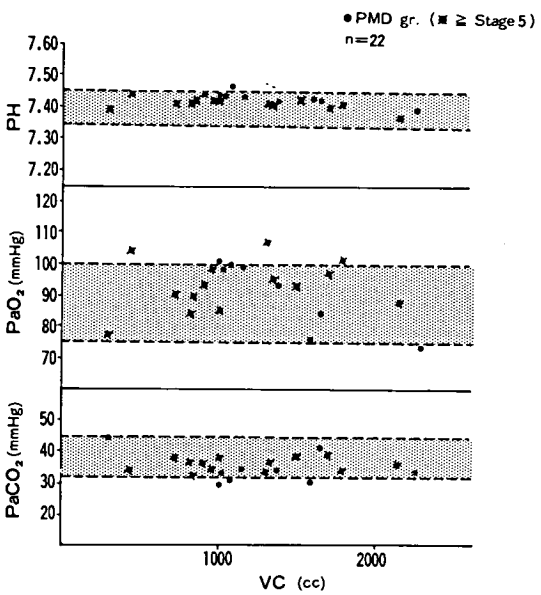


図 7.　動脈血ガス分析

うことは、進行例では自動運動が極めて制限されるためO_2消費量とCO_2産生量が少ないこと、ＶＣ低下が高度なものは全身の筋萎縮とるい痩も強くその分だけ呼吸循環系への負担が少なくて済むこと、気道抵抗が低く換気に有利なこと等によると思われる。

我々は今後、肺気量分画と残気量の測定、ボディープレチスモグラフィーによる気道抵抗と静肺コンプライアンスの測定等による換気力学的検討と呼吸機能に関連して心機能の検討を課題としているが、また多くの肺の病理組織学的知見の集積が望まれる。

〔ま と め〕

3Hz呼吸インピーダンス（コンダクタンス）は低値（高値）を示したことより、気管支壁平滑筋の萎縮による気道抵抗の低下と胸郭の弾性抵抗の低下を推察した。

Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸運動と胸郭変形

国立療養所西奈良病院　岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科　渋谷信治
高橋幸博　飯田泰子
国立療養所西奈良病院整形外科
藤木淳一郎　秋山弘之

〔目　　的〕

Duchenne型筋ジストロフィー症（以下D型ＰＭＤと略す）は、胸筋や横隔膜の萎縮と筋力低下のために拘束性呼吸障害をきたし、さらにそれは脊柱の変形により増悪することが指摘されている。ところが、呼吸運動や胸郭変形についての詳しい検討は少ない。呼吸運動は、ＰＭＤのように呼吸筋力低下に起因する拘束性障害にとってはその直接的表現であり、また固定化された胸郭の変形は呼吸障害の増悪因子として重要であり、どちらもＰＭＤの呼吸機能の良い指標となり得る。我々は、胸部単純Ｘ線撮影にて呼吸運動と胸郭変形を観察し検討した。

〔方　　法〕

当院入院中のＤ型ＰＭＤの男23例（８～17歳）について胸部単純背腹Ｘ線撮影を行った。起立可能者は立位で不可能な者は座位で、管球被写体距離２ｍにて連続する最大吸気位と最大呼気位の像を同じ１枚のフィルムに収め、それらについて呼吸運動と胸郭変形に分けて以下の検討を

行った（図１）。

1. 呼吸運動に関する計測

横隔膜移動幅（左右平均）、横隔膜移動幅左右差、肋骨上下移動幅左右差（第５肋骨の肋軟骨付着部で計測）、胸郭横径呼吸差について計測し、対照として腎疾患の男13例（７～16歳）を用いた。

2. 胸郭変形に関する計測

肺尖部横隔膜距離、吸気胸郭横径、胸椎側彎（Cobb 法にて計測し20°以上を側彎ありとした。）について計測し、対照として健康男児または胸郭変形をきたさないと考えられる疾患の男児併せて76名（８～17歳）を用いた。

なお、肺活量はバイテーラーを使用し、％ＶＣは Stuart の年齢による式より算出した。運動機能障害度は、厚生省班会議基準による８段階式分類を用いた。

〔**結果および考察**〕

1. 呼吸運動に関する計測

横隔膜移動幅（図２）は、ＰＭＤ群の平均 16.1㎜、対照群では 27.7㎜と $P < 0.025$ でPMD群が有意に減少していた。

横隔膜移動幅左右差（図３）で５㎜以上の例は、ＰＭＤ群で8/22例、対照群で0/6例とＰＭＤ群で大きいものがあったが、対照群の例数が少なく、有意な差は認めなかった。

肋骨上下移動幅左右差（図４）は、有意な差は認めなかった。

胸郭横径呼吸差（図５）は、有意差は認めなかったが、10㎜以下に減少している例をみるとＰＭＤ群では 19/23例、対照群では 3/13例でＰＭＤ群に減少している例が多くみられた。

しかし、いずれの計測値も症例が少なくばらつきが大きいので、今後症例数を増やしシネフィルムにて観察する等の工夫をして再検する必要があると思われるが、呼吸機能の指標として

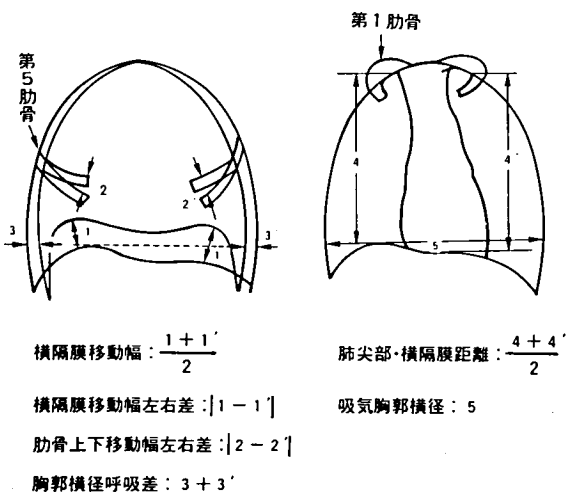


図 1. 胸部単純Ｘ線写真の胸郭計測法

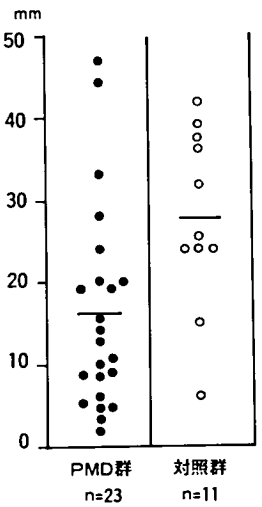


図 2. 横隔膜移動幅

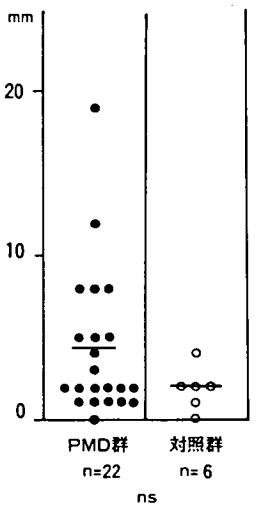


図 3. 横隔膜移動幅
左右差

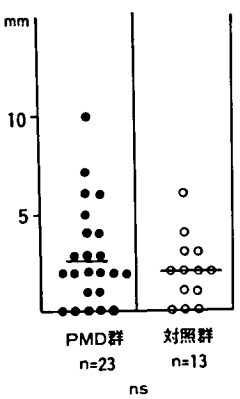


図 4. 肋骨上下移動幅
左右差

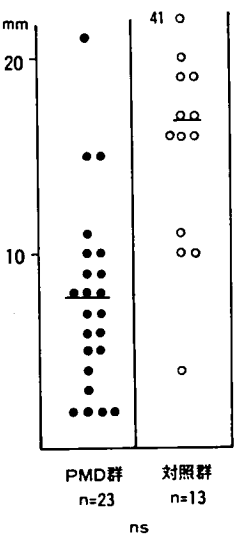


図 5. 胸郭横径呼吸差

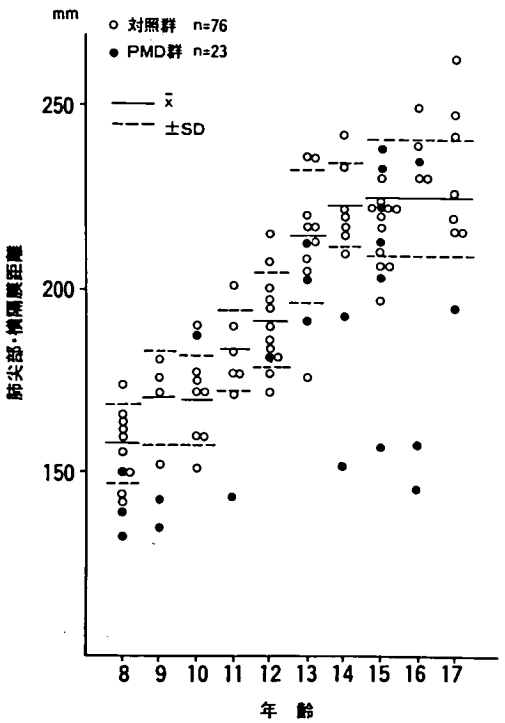


図6. 肺尖部・横隔膜距離と年齢

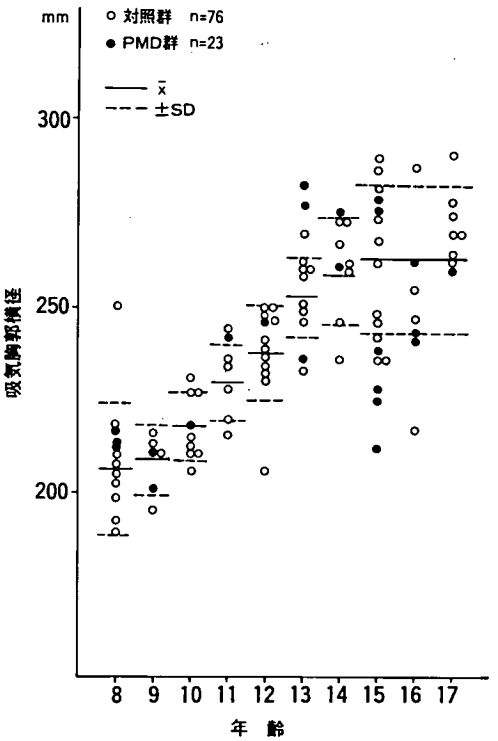


図 7. 吸気胸郭横径と年齢

日常臨床に応用することは期待できない。

2. 胸郭変形に関する計測

肺尖部横隔膜距離について（図6）年齢別に対照群の平均±標準偏差の範囲を求め、その下限に満たないものを短縮傾向ありとすると、PMDでそれに該当する例は13名であった。

吸気胸郭横径についても（図7）同様に、年齢別に対照群の平均±標準偏差の範囲を求め、その下限に満たないものを短縮傾向ありとすると、PMDでそれに該当する例は6名であった。

胸椎側彎は5例にみられた。

以上の胸部X線写真の計測の結果から、PMDの胸郭の形を以下のように分類した（表1）。肺尖部横隔膜距離のみが短縮傾向を示す例を横隔膜挙上型〔D型〕（写真2）、吸気胸郭横径のみが短縮傾向を示す例を胸郭萎縮型〔T型〕（写真3）、胸椎側彎があるものを側彎型〔S型〕（写真4）、いずれの計測値にも有意な変化がみられないものを正常型〔N型〕（写真1）とした。N型は5例、D型は10例、T型は3例、S型は5例であった。各型相互の%VCを比較すると（図8）、N型＞D型＞T型＞S型と減少している。同様に運動機能障害度を比較すると（図9）、N型≒D型＜T型＜S型と障害度が高くなることが分かる。

表 1.　胸部単純X線撮影による胸郭の分類型

症例No	年齢	障害度	肺尖部横隔膜距離	吸気胸郭横径	胸椎側弯(20°以上)	分類型
1	8	2	↓			D型
2	8	2				N型
3	8	2	↓			D型
4	9	4	↓			D型
5	9	2	↓			D型
6	10	2				N型
7	11	5	↓			D型
8	12	5				N型
9	13	4	↓			D型
10	13	5				N型
11	13	4		↓		T型
12	14	6	↓			D型
13	14	5	↓			D型
14	15	7		↓	+	S型
15	15	8	↓	↓	+	S型
16	15	7		↓		T型
17	15	6				N型
18	15	5	↓			D型
19	16	7		↓		T型
20	16	7	↓		+	S型
21	16	7	↓		+	S型
22	15	5		↓	+	S型
23	17	6	↓			D型

N型：正常型　D型：横隔膜挙上型　T型：胸郭萎縮型　S型：側弯型

胸郭の自然な大きさを比べるには機能的残気量位である安静呼気位で比べるべきであるが、対照例が得られなかったので、今回は吸気筋力の関与が大きい最大吸気位にて測定した。

筋萎縮が軽度な時期には筋力低下が主体をなし横隔膜の緊張が低下して横隔膜挙上型（D型）を呈し、病期が進行し筋萎縮が高度となると筋の短縮も加わり、横隔膜はむしろ正常人の吸気位付近に胸郭は呼気位付近に固定されて胸郭萎縮型（T型）を呈すると考えられる。さらに進行すると横隔膜挙上や胸郭萎縮に側彎が加わり側彎型（S型）となる。S型は%VCが著しく低く、この病期には脊柱変形による二次的呼吸障害が加わると考えられる。

〔ま　と　め〕

D型PMD23例について胸部単純X線写真の計測を行ない、呼吸運動と胸郭変形について対照群と比較して検討した。

横隔膜移動幅と胸郭横径呼吸差は小さく、横隔膜移動幅左右差は大きいという傾向がみられたが、症例数を増やして再検する必要がある。

胸郭の形を正常型（N型）、横隔膜挙上型（D型）、胸郭萎縮型（T型）、側彎型（S型）の4型に分類し検討した結果、呼吸機能は%VCがN型〉D型〉T型〉S型と減少し、運動機能障

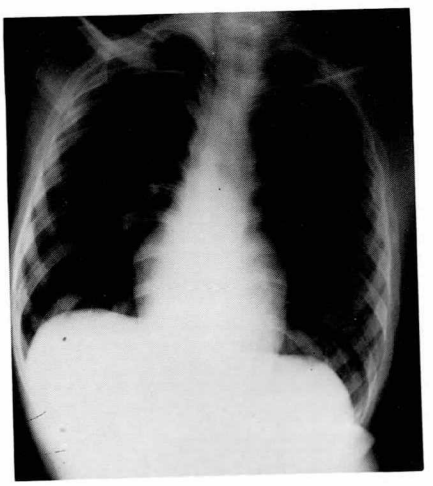


写真 1 ：正常型（ N 型 ）
症例№ 17，15歳，♂
障害度 6 度，%VC 51%

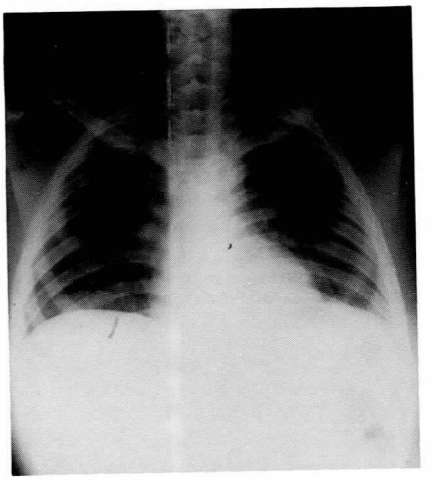


写真 2 ：横隔膜挙上型（ D型 ）
症例№ 12，14歳，♂
障害度 6 度，%VC 28 %

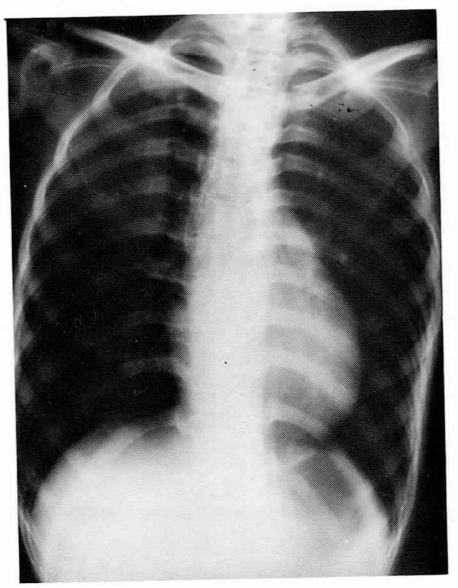


写真 3 ：胸郭萎縮型（ T型 ）
症例№ 19，16 歳，♂
障害度 7 度，%VC 18 %

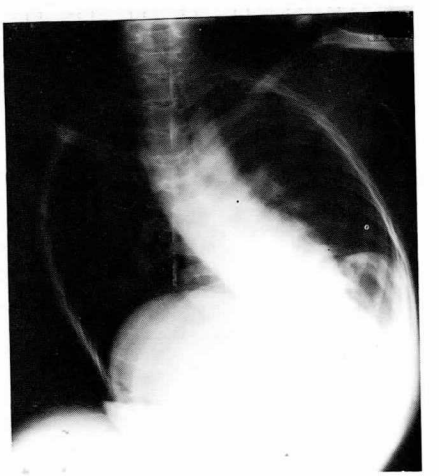


写真 4 ：側彎型（ S 型 ）
症例№ 21，16歳，♂
障害度 7 度，%VC 26 %

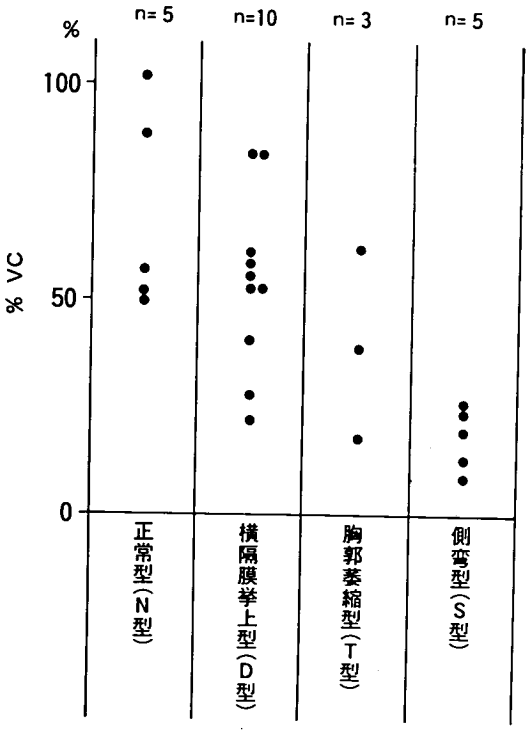


図 8. 胸郭の分類型と％ VC

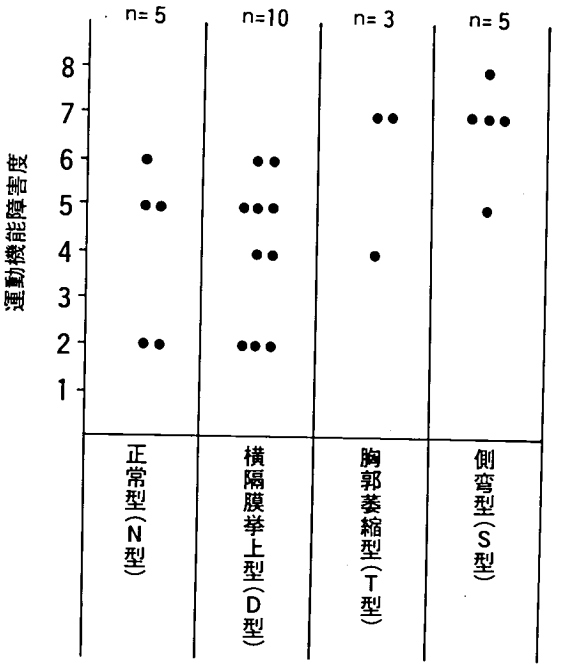


図 9. 胸郭の分類型と運動機能障害度

害度はN型≒D型＜T型＜S型と高くなることが分った。D型は横隔膜筋力低下という機能的変化が主で、T型は横隔膜筋の短縮と胸郭の萎縮という器質的変化が主体をなし、S型では胸椎側彎とそれによる二次的呼吸障害が加わると考えられる。

以上の胸郭変形に関する分類法は、％VCとも良く相関し、胸部単純X線写真から臨床的に呼吸機能を大まかに把握するのに役立つものと思われる。

筋ジス症における、胸腔内圧等の変動に関連する心機能の研究　第Ⅱ報
―― 呼吸運動負荷に対する循環系機能の変動 ――

国立療養所下志津病院　飯田政雄
東京女子医大第二病院内科　原田健司
高宮将子　金子二郎

〔目　　的〕

筋ジス患者の呼吸と循環の機能不全には、当然乍ら自律神経機能異常の関与を考えなければならない。然し、その分析を進めるに当って、「筋ジス患者なるが故の困難さ」に遭遇する。例えば、強制的・呼気運動の努力、即ちValsalva-Maneuver（以下 V－M）によって自律神経反射の機能解析を行うことは、筋ジス患者の場合は決して容易ではない。

先ず、筋力が低下し、且つその低下した筋力を出来るだけ行使して精一ぱいに能力を発揮させるための総合的「行動能力」が低下している。それだけの理由でも、V－Mを「正確」には行えない可能性が示唆される。又、患者みずからが積極的に努力しない限り、そもそも検査は成り立ちにくい。「ただ型通り行った」と言うのでは殆ど無意味である。何故なら、比較的重症の筋ジス患者に、「力をこめて息をつめて力んで見なさい！」と命令して見ても、それを患者が行おうとしたか否かの判定さえ下し難いことが多い。

水銀血圧計の水銀柱を上昇させてV－Mの努力をチェックしようとしても、筋ジス患者に於ては誤差が多くて実用にならない。

これらの点を考慮して、筋ジス患者にV－M（又は本質的にこれに近いこと）を簡便に行い得て而も負荷条件を出来るだけ明確・客観的に記録する装置・手技を工夫し、これを用いて若干の知見を得たので、まだ予報的水準であるが、ここに報告する。

〔方　　法〕

(I) 装　置

(1) 閉鎖した小容器に呼気を努力して出来るだけ吹きこませ、その時に胸腔内圧を高めるようにする（声門を閉じさせない工夫は(3)にのべる。）。容器の中の空気の圧の上昇を、被験者も検査者も共にその場で明瞭に確認し、要あれば再検をするなどして着実に検査を進められるようにする。

容器内圧の上昇は容器に直結した装置に立つ透明な管中の水柱（鮮紅色に着色）の上昇で表示する。勿論、同時に圧を電気的に自動・連続記録し得る。

(2) 「水柱」を上昇させるために「多量」の「呼気量」を必要とすると、検査が不確実になる。

従って、このモニター用の水柱は比較的細くする。即ち、内径3.0㎜のテフロン管を用い、白色の大型プラスチック板に取りつけ、直立させる。

この場合、仮に200㎝水柱が上昇しても、容器内に吹きこむ呼気量は、十数ccで足りるので支障にならない。

実際に200㎝水柱の高さまで呼気圧を加えることは、筋ジス患者の場合恐らくは有り得ない。その1/4～1/10ですむことが多く、従って「呼出する量」もその割合で少くてすむ。

尚、3.0㎜の内径があれば、水の表面張力による仕事量の増加は、無視し得る程度に少いようである。

(3) 被検者の鼻孔を便宜な方法で閉じることは可能であるけれども、力をこめて空気を吹きこむ動作は筋ジス患者にとって容易ではない。いわゆるマウス・ピースなるものを口にくわえさせるわけであるがその周囲からもれ易い。

又、「力いっぱい吹きこんで.!」と指示すると、口腔に出来るだけ空気をためて、それを頬ばり乍ら圧力を高めて（声門を閉じて.!）強く吐き出そうとすることを、しばしば観察する。これではV－Mにはならない。

この2つの問題点を解決に導く手段は、いわゆるディスポの注射器（5ccが丁度いいようである）の外筒を、患者に可なり深くくわえるよう指示・介助を行い、そしておいて口唇部を検査助手が両手の指でおさえるのが最もたしかである。比較的深くくわえさせることによって、口腔空間だけでの「頬ばり努力」をやめさせられることは、日常経験するものである。

(4) 以上の機能を具えた装置・用具の前で、患者は「よりかかって半坐位又は坐位」の姿勢を保つ。要あれば介助する。

心電図をモニターし、完全に連続して記録する。

患者に、検査の意義と、何の不安も要らない旨をよく話し、上昇する鮮紅色の水柱を見つめさせて興味と協調心を極力引き出す。たえず激励し、努力に対しては必らず賞め言葉を与えるべきである。

(Ⅱ) 対　象

当院入院中の筋ジス患者、男子、（Duchenne型）、27名。8才乃至22才（平均14.5才）。重症度は、5度（10名）、6度（12名）、7度（4名）、8度（1名）。明瞭な心肺疾患者は含まれていない。

(Ⅲ) 検査の手続き

「出来るだけ“水柱”が高く昇るまで呼気の努力を行わせ、そしてそれを出来るだけ長く保つようにと励ます。」この方針で、患者が実際に充分の努力をしたかどうかを判断し乍ら2～4回反復して「正確に行えた」と思われる時の記録を主に用いる。

「呼気の圧の持続」は、数秒以上、を目標としたが、稍重症者からは極めて困難である。又、持続時間を正しく統一することは、その意味で不可能と考えられるので、「夫々の症例で最大

の努力をさせる方針」を通した。

この、「V－M」の「前」と「最中」と「後」の心拍数を比較検討した。

「前」は、安定した記録をえらび、要あれば 10～20 秒間の平均をとった。

「最中」に於ける心拍数の最大増加と、「直後」における心拍数の一時的減少時とを検討する目的で、その目的に適する記録部分を観察した。

〔結　　果〕

(I) V－Mを行い得たと判断されるものは、27例中23例であった。

4 例に於ては、真剣に努力したとは認め難かったので、除外した。

(II) 「呼気圧」・心拍数変動と、重症度とを総合して分析を試みた。

(1) 「呼気圧」は 12 *cm*～91 *cm*（水柱）にわたる。当然乍ら、重症度の大なるほど、この圧は低い傾向を示す。

(2) 「V－M」最中の、心拍数増加率は、重症度と関連しての一定傾向を示さなかった。（各群の平均に於て）。

然し、増加率の著しく大なる症例、及び殆ど増加を示さなかった症例は、共に重症の群に多かった。

(3) 「V－M」後の心拍数の減少は、明らかなものは一般に少い。又、比較的重症になるほど、減少する症例数及び程度が更に少い。

〔考　　察〕

著者等の方法によって、胸腔内圧を上昇させるように配慮し乍ら「呼気圧」を出来るだけ努力して上昇させる操作は、略々確実に行い得たと考える。

然し、その「胸腔内圧」の最高値もその持続時間もともに、これを自律神経反射の実態を把握するに足るV－Mとしての条件を備えているか否かは、すこぶる疑問であるという印象が残る。

又一方、この様な型の検査手技が、筋ジスに於ては特異の、病態解析の糸口となる可能性も否定し難いのではないか、という示唆も感じ取れる。即ち、元来、胸腔内圧などが心拍心機能へ及ぼす影響が筋ジスでは独特の型を持つ、などのことがあるかもしれない。末梢における脈管が、心拍出量の変化に際して“形態的に”どの様な変化で反応するかは、筋ジスなるが故に特異であるかも知れない。勿論、静脈還流は最も特異な態度をとることが考えられよう。

「V－M」によって、これらをはじめとして種々の方面での要因の総合を観察することになるのであるから、筋ジスに於てはその成績の分析・解釈が困難・複雑となるのは当然であり、単純・明快さをもとめにくいかも知れない。

しかし、精細にして確実な実績が集積されるならば、V－Mは自律神経機能の検査にとどまらず、豊かな且つ根元的な知見につながる途となるかも知れない。本研究は、筋ジス患者におけるV－Mが持つ意義の多様性を示唆するものであろう。

〔ま と め〕

筋ジスの重症例では、V－M中の心拍増加の反応が敏感であり乍ら、いわゆる overshootが現れにくい傾向を認める。これは、筋ジスに於てV－Mと疾患の病態との複雑なかかわり合いを示唆すると考えられる。

脊椎胸郭変形の計測と肺機能及び死因との関連

国立療養所西多賀病院
湊　治郎　　山田　満

〔目　　的〕

デュシアンヌ型筋ジストロフィーは、年令と共に進行し、肺活量も年令と共に低下する傾向は、明らかに認められる。筋萎縮が進行し、肺活量も低下してゆく状況に対して、脊椎胸郭の変形が加わると、当然肺機能に対して著しい影響が及び、死亡を早めるであろう事が想像される。

そこで死亡者を含め約85名に及ぶ患者について、胸郭変形の程度と進行状況を調査し、それらの影響を把握するために、生体外部からと、X線的計測とを併用し、経時的な一連の肺機能所見との関連を検討した。

〔方　　法〕

1）脊椎のねじれを伴った彎曲と共に、胸郭の変形も多岐多様にわたるが、極めて左右差があるので、左右胸郭の不均衡性を推測するために、両胸郭を胸骨縁を含む縦隔面を上底、腋窩から肋弓に至る側胸面を下底とする梯形体と考えて Mankin 等の方法の改良により

$$\text{Hemithora} \times \text{Volume (HTV)} : \text{APD} \times \frac{\text{ALD}+\text{PLD}}{2 \times 2} \times (\text{NX}+\text{MAL})$$

APD：前後径（乳房位）　ALD：前胸外側径　PLD：脊胸外側径　MAL：中腋長
NX（Notch to Xiphoid Distance）：胸骨長　Thoyacic Volume Index（TVI）：
$\frac{\text{convex Side HTV}}{\text{concave Side HTV}}$ を算出して肺機能との関連を検討した。

2）胸郭のねじれのため前胸径（ALD）と同側の脊胸径（PLD）とが共に短縮するもの、即ち脊椎も胸骨も共に一方に片寄る場合を仮に「偏在型」とし、又一側の前胸径と反対側の脊胸

径とが共に短縮する場合を「喰違型」と名付け、左右胸郭が均衡している場合とを一連の呼吸機能につき比較検討した。

3) X線フィルムにより脊椎彎曲は Cobb 法により計測し、それと関連して横隔膜の左右不均衡、狭隘、変形を来す場合が多いので、呼吸筋の機能の 3/4 を占めると言われる横隔膜部の左右比を測定して、その程度、進行の状態を調べ、一連の肺機能との関連を検討した。

4) 7～8 年来の死亡者42名について、胸部変形の程度及び進行状況を年令区分的に調査し、さらにそれが剖検所見でどの様に関連するかを検討した。尚、%FVC は15才以下では Stewart の式、16才以上は Baldwin の式により予測値を算定し、%MVV については Baldwin の式によった。

〔結果および考察〕

13才以上の48名につき調査したが、TVI は 1.01～2.05 までに分布した。若い層においてTVI の低いもの即ち変形の少い者が多かった。TVI の増加と FVC、%FVC の低下には、著しい相関はないが、TVI の低いものに FVC、%FVC の正常に近いものが多かった。

HTV の低い例は %FVC 30%以下を示す事が多いが、HTV の漸増と共に減少し 6,000 mℓ 台以上になると消失した。又 %FVC 50%以上を示す例の割合は HTV の増加と共にふえ、やはりHTV 6,000 mℓ 台の所で最高となった、即ち HTV 6,000 mℓ 位が基準点になっており、それより多くても少くても機能的に十分でないと考えられた。

約 2 年間の経過で「喰違型」も「偏在型」も肺機能の漸減傾向がつよく、「喰違型」ではその半数以上が FVC，%FVC，PF，MVV，%MVV の一連の肺機能は経時的測定により低下してゆくが、それらのTVI は、すべて漸増した。曲折後低下するものを加えると殆んどが、一連の肺機能低下を示した。「偏在型」でも半数は低下し TVI は殆んど漸増を示したが、曲折しながら次第に低下した 4 名はすべてTVI は漸増したが、FVC、%FVC は漸減しても MVV、%MVV はすべて却って漸増していた。正常均衡型でも、一部 FVC、%FVC は低下傾向だが、喰違型、偏在型の如く著しくなかった。

喰違型と偏在型で左右差として最も狭隘短縮がみられる胸郭の計測部位について検討したが、喰違型の場合18名中10名が左前胸径、3 名が左脊胸型、1 名は左前後径の短縮を示し、右側は右脊胸径の 4 名のみであった。偏在型の場合も19名の中、左前胸径の短縮が 8 名、左脊胸径が 6 名、左前後径が 2 名であり、何れも80%以上が左側の短縮狭隘が主体であることが注目された。即ち進行と共に左側への短縮があらわれ、心臓の様な左の胸郭内部臓器への圧迫の様な影響が考えられる。又右側への短縮が向う例は、心高度拡張の例に極めて多かった。

生前に生体外部計測をした死亡者 5 名については、すべてが 1 秒率以外は漸減してきていたし、喰違型が殆んどであり、偏在型の 1 例は、心高度拡張合併例であった。

レントゲン的計測による検討では、7～8 年前からの死亡者42名について脊椎彎曲、胸郭変形の死亡への影響について調査したが、死亡時年令16才以下と17才以上にわけて考えた。脊柱彎曲

についてみると、16才以下では胸椎型か腰椎型の彎曲が大部分であり、17才以上での死亡者は、心の高度拡張を示した例に腰椎型が3名あった他は、すべて腰椎、胸椎共に屈曲する胸腰型（S字状型）であった。胸椎型では右凸が多く、腰椎型では左凸が多かった。若年死亡例では胸郭に対する直接的影響が大きく、年令が進んでくると胸椎と腰椎の両方で上体を維持する適応力があり、予後の上での差となって現われているのではないかと考えられる。

脊椎彎曲とそれに伴う胸郭変形の程度と進行度を考え、その基準をつくり検討した。特に15才以下での死亡者が死亡前1～2年の経過について、何れも高度の進展を示していたが17～20才台

表　心胸郭変形と剖検主病変との関連

主要病変	彎曲度, D-R	～15(才) 12(名)	16(才) 5(名)	17(才)～ 13(名)	20(才)～ 12(名)
無気肺 心筋線維化	⧻	6	3	1	1
	⧺		1	2	1
	⧺		1		
	+			1	
	CT-R ⧻			1	
肺うっ血浮腫 心筋線維化 心拡張肥大	彎曲度, DR				
	⧺	1		3	2
	⧺			2	2
	CT-R				
	⧻	4		2	2
	⧺	1			
肺気腫		1		1	2
肺炎 気管支炎					3
肺葉出血斑					1

変形度基準

	彎曲度	横隔膜部左右比（D-R）	CT-R
⧻	70°	～ 35%	0.7～
⧺	50°～69°	36～45%	0.6～0.69
⧺	30°～49°	46～65%	0.55～0.59
+	15°～29°	66～95%	0.51～0.54

表　脊椎彎曲と横隔膜部左右比の進行と年令

進展度 ＼ 年令		～15(才) 13(名)	16(才) 10(名)	～16(才) 23(名)	17～22(才) 19(名)
D－R	卌	2	1	3	
	卄	1	1	2	
	卄		1	1	6
	＋		2	2	4
T	卌	1		1	
	卄	2	1	3	1
	卄	2	4	6	3
	＋		2	2	5
	±				4
L	卌				
	卄		1	1	
	卄	1		1	4
	＋	3	1	4	2
	±	3		3	3

T：胸椎彎曲
L：腰椎彎曲
D－R：横隔膜部左右比

進展度規準

	彎曲度	横隔膜左右比
卌	31～50°	30～50％
卄	21～30°	20～29％
卄	11～20°	10～19％
＋	4～10°	4～ 9％
±	～ 3°	～ 3％

の死亡者は軽度乃至中等度の進展を示す者が大部分で進行が徐々であった。即ち進行度が死亡年令に影響を及ぼしているのではないかと考えられた。

最終的な彎曲度や横隔膜部左右不均衡の程度からみた影響も大きいと考えたが、年令的にみると、16才以下では横隔膜部左右比が39％以下の様な著しい不均衡例は18例中８例(44％)あり、一方17才以上では11例中３例(27％)でありかなりの差があったが、彎曲度に関しては、両群で著明な差はなく、彎曲部位だけがかなり違っていた。それ故特に横隔膜部左右比の程度と進行度の方が彎曲度よりも病態、予後に対する影響を察知する上で、直接的でありよい目安として意義が大きい。

側彎があると後彎をも伴いやすく、又軽度の者は多いが、115°位の高度の後彎もみられ、呼吸

表　死亡前6ケ月以内のFVCと年令

FVC (mℓ) ＼ Age(years)	～15	16	～16	17～22
100 ～				
200 ～	1	3	4	4
300 ～	1	1	2	3
400 ～	1		1	
500 ～	1	1	2	4
600 ～		1	1	3
700 ～	3	1	4	4
800 ～		1	1	1
900 ～	2		2	
1000 ～				
1100 ～	1	1	2	
1200 ～	1		1	
1800 ～	1		1	
1900 ～		1	1	
2200 ～	1		1	

機能への影響は大きいと考えられるが、その様な例は限られていた。一方前彎についてみても死亡時に至るまで高度である例もみられ、呼吸機能への拘束的影響も著しいと考えられる。

動脈血ガス分析の結果は、死亡者20名について、死亡前4ケ月以内に実施した7名中6名はPaO_2 79㎜Hg以下、4名は$PaCO_2$ 39㎜Hg以上であったが、5ケ月以上1年前のPaO_2及び$PaCO_2$は、13名中のすべてがPaO_2 80㎜Hg以上、$PaCO_2$ 40㎜Hg以下の正常値を示した。即ち末期になって、はじめて異常値を示し、6ケ月以上前には大部分が正常値であった。

胸郭変形の死亡への影響を実際に把握するために死亡時15才以下12名、16才5名、17～19才13名、20才以上12名、計42名の剖検所見の対比により検討した。16才以下の様な早期死亡例では半数以上が胸郭変形著しく、剖検によると主要所見として心筋の線維化と共に高度の無気肺が目立ち、17才以上での死亡例に比し顕著な差がみられた。又15才以下での死亡例に心高度拡張を示し臨床的に心不全徴候の著しかった例が12名中5例を数え、それらはすべて剖検上うっ血浮腫が肺をはじめ全身的にみられ且つ心は拡張肥大が顕著であった。

17才以上20才台での死亡者は進行も緩徐であり胸郭変形の程度も著しくない例が多いが、剖検によると無気肺所見よりも、肺気腫、肺葉出血斑、うっ血浮腫、胸水、心のう液貯溜、胸膜癒着、

肺炎、気管支炎など多様の比較的慢性型の病像を示すものが多く、胸郭変形の程度進行度などの影響が15.6才以下の様な若年死亡例との顕著な差として現われているのではないかと考えられた。尚心筋線維化の所見は大なり小なり殆んどの例に共通してみられた。

又、肺炎や気管支炎等の感染症は経過中にはかなり見られるが、剖検的にそれが死因となっている例は20才台の様な高年死亡例に時折見られるのみであった。

〔ま と め〕

デュシャンヌ型ディストロフィーでは脊椎彎曲胸郭変形を伴うもの極めて多く、その程度進行状況は色々であるが、レントゲン的計測のみならず、生体外部からの計測による検討の必要を感じ、両胸郭を2つの梯形体と考え、HTVとその左右比TVIを算出し、又胸郭のねじれの状況から偏在型と喰違型及び均衡型にわけて肺機能との関連を考えたが変形の程度及び進行は肺機能の悪化と平行し予後への影響が大きかった。特に喰違型で著しかった。又両型とも左側への著しい短縮狭隘が大部であり心、肺などへの圧迫の影響が考えられた。脊椎彎曲は若年死亡例では胸椎型、高年ではS字状型が多かった。横隔膜は胸椎や腰椎の彎曲も反映されるし、著しい変形狭隘、左右不均衡を来すので横隔膜部左右比を計測したが、その程度及び進行の規準により、最もよく肺機能及び予後への影響に対する判断に有意であった。

42名の死亡者についての実際の分析では、15.6才以下の若年死亡例と17才以上の高年令層とでは、胸郭変形の侵襲度、進行度において差がみられたが、それは剖検所見においてもよく反映されていた。

之を要するに胸郭変形の程度、進行状況、変形パターンなどの因子が元来年令と共に低下傾向の肺機能の悪化に極めて大きな影響を及ぼし、従って予後の長短をかなり左右しているものと考えた。

臨床病態像の解析

筋ジストロフィー症悪性肢帯型の青年期における臨床像の特徴

国立徳島療養所　宮内光男
今井幸三　金沢孝治
亀山和人
徳島大学医学部第一内科　日下香苗
川井尚臣　三好和夫

進行性筋ジストロフィー症（PMD）の悪性肢帯型（malignant limb-girdle type）はPMDの遺伝・臨床型の一つとして三好ら（1966）によって提唱され、[1]そのCriteria（表1）がすでに示されている。[2)~6)] 本病型とDuchenne型（DMD）の幼少年期における臨床像は類似しており、臨床像のみでは識別は困難であるが、三好らは、後者にくらべ前者で、伸筋力と屈筋力の比が高いことを指摘している。今回、青年期に達した小児筋ジストロフィー症の中に高度の脊柱前側彎、頭部後屈を示すもののあることに気づき、これらが悪性肢帯型であることを知った。

〔症　例〕

症例は4家系4症例で、全例徳島大学医学部第一内科で診断されたものである。症例の概略を表2に示す。症例1、女性（Kam., K.）は3才時にすでに徳大第一内科で診断され、現在まで当療養所で経過観察してきた症例である。症例2、男性（To., H.）および症例3、男性（Ka., S.）は今回初めて本病型と診断されたものである。症例4、女性（Ni., K.）は約10年前愛媛県にて三好らが行った検診時に診断されたものである。

症例1.　Kam., K. 17才，女性

単発例である。同胞は姉が1人いるが健常である。両親の近親婚は確認されていない。

満期安産、頸坐4ケ月、処女歩行1才6ケ月で、つかまり立ちができ、わずかに歩行できる。2才頃から自力で起立できるようになり、歩行も可能となった。2才6ケ月のとき急性扁桃炎に罹り、3日間の横臥安静をとったあと起立不能となった。3才にて歩行不能、以後は四つ這いをしている。

現在、ほぼ全身に強い筋萎縮を認める。とくに、頸部、軀幹、腰帯、四肢近位に強い。顔面にも軽度の筋萎縮がみられる。頭部後屈脊柱の前彎が著明で特有な姿勢を示している。機能的には四つ這いを行っており、厚生省研究班基準による下肢機能障害度（Stage）は、5度である。血清 creatine kinase（CK）活性値は45単位（正常25以下）であるが、3才時は223単位であった。母親のCK値は14単位である。

症例2.　To., H. 20才、男性（図1）

表1. 悪性肢帯型 malignant limb-girdle type の criteria

1. 遺伝型は autosomal recessive
2. 男，女両性に同様に発病
3. 腰帯にはじまる筋原性筋萎縮
4. 1～5才で発病
5. 病状は進行性で急速，その多くは10～15才で歩行不能となる
6. 血清CK活性値は中等度上昇
7. 両親に血清CK活性値の上昇をみとめない
8. 筋緊張低下や知能の発育遅延をみとめない

（三好ら，1966）

表2. 症　　例

症　例	症　例 1 (Kam.,K.)	症　例 2 (To.,H.)	症　例 3 (Ka.,S.)	症　例 4 (Ni.,K.)
年令・性	17才，F	20才，M	23才，M	24才，F
両親の近親婚	−	+	−	−
発病年令	1 才	1 才	1 才	1 才
筋萎縮の初発部位	腰　帯	腰　帯	腰　帯	腰　帯
筋萎縮の部位	頸部・軀幹 腰帯・四肢近位	頸部・軀幹 腰帯・四肢近位	頸部・軀幹 腰帯・四肢近位	頸部・軀幹 腰帯・四肢近位
筋萎縮の程度	高度	高度	高度	高度
歩　行	不能（3才）	動揺性	不能（13才）	不能（16才）
下肢機能の障害度	5	4	6	8
脊椎の前彎	++	++	++	++
頭部後屈	++	++	++	++
血清CK活性値	45	602	146	36

単発例である。同胞は発端者の他に姉1人、兄1人がいるがいづれも健常である。両親の近親婚がみられる。

9ケ月安産、頸坐1才7ケ月、処女歩行は2才6ケ月、その頃から登はん性起立を行い、また、歩行時に転びやすかった。15才頃までは手すりをもって階段の昇降が可能だった。現在は物につかまってかろうじて起立する。歩行は著しく動揺性であるが可能である。

筋萎縮は全身にみられるが頸部，軀幹，腰帯，四肢に強く、顔面、四肢末梢の筋肉は比較的残存している。登はん性起立を行い、歩行は動揺性である。歩行時には図2に示すように、左手で後頭部を支えて歩く。下肢機能障害度は4度である。姿勢は特有で高度の頭部後屈と脊柱の前側彎を認める。血清CK活性値は 602単位である。母親のCK値は13単位と正常である。

症例3. Ka., S. 23才、男性（図2）

単発例である。同胞は発端者の他に兄1人、妹1人がいるが、いづれも健常である。両親の近

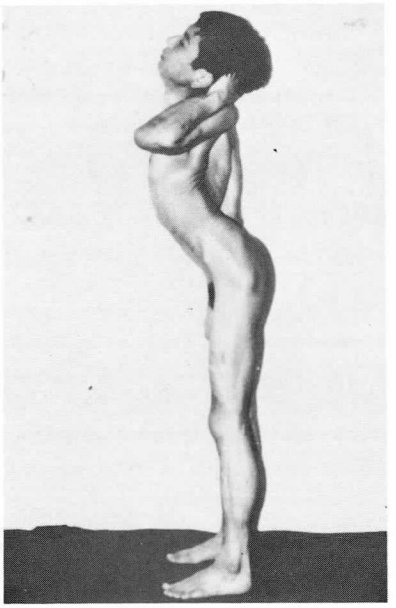


図１　症例１（To.,H．20才　男性）

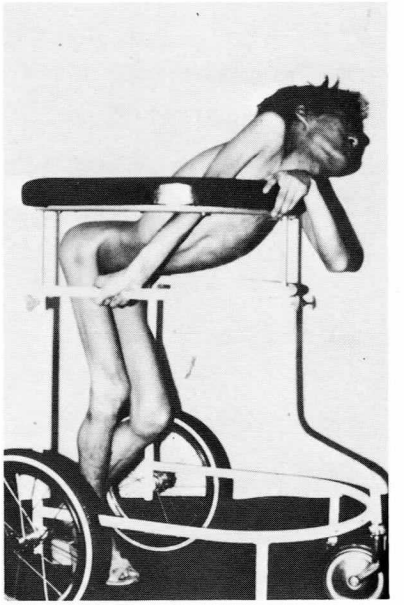


図２　症例２（Ka.,S．23才　男性）

親婚は確認されていない。

満期安産、頸坐７ケ月、処女歩行１才３ケ月、３才で走るのが遅く、転びやすかった。歩行時には右手で後頭部を支えて歩行していたが、14で歩行不能となった。現在は図２に示す様に歩行器を使用して移動する。

筋萎縮は全身にみられるが、とくに、頸部，軀幹，腰帯，四肢近位に強い。頭部が後屈し脊柱が高度前側彎した特有な姿勢を示す。下肢機能障害度は６度、血清ＣＫ値は 146 単位である。母親のＣＫ値は15単位と正常である。

症例4.　Ni.,K。24才、女性

同胞は10人であり、家系の内に発端者以外兄１人と妹１人が同様の筋萎縮がみられる。両親の近親婚は確認されていない。

９ケ月安産、処女歩行１才６ケ月、３才で他の子供にくらべ歩くのが遅く、７才にて動揺性歩行が著明となり、階段昇降が困難となった。11才で坐位よりの起立不可となり、16才で歩行不可、18才以後寝たきりの状態である。

筋萎縮は高度で全身に及んでいる。機能的には坐位保持も不可能である。脊柱の前側彎が著明である。頭部の後屈もみられる。下肢機能障害度は８度である。

〔下肢運動機能障害度の推移〕

４症例の経過を Duchenne 型のそれと比較して図３に示した。機能障害度は10才前後までは

DMD と明らかな差異は認められないが、15才頃より両者の間に差がみられるようになる。ちなみに、20才前後におけるこれら4例の下肢機能障害度はそれぞれ4度、5度、6度、7度である。DMD では15才頃ですでに7度～8度である。

〔下肢の伸筋力、屈筋力比〕

膝関節120° 屈曲位における下肢の伸筋力対屈筋力の比をバネばかりにより測定した。本病型4例の中で検索しえた3例の成績をDMD、肢帯型および、健常人と比較して図4に示した。DMD 7例（7～22才）では伸筋力／屈筋力は1以下（0.2～0.7）であるのに対し本病型（mL-G）の3例は、それぞれ1.2，1.9，3.4と屈筋力に比べ伸筋力が強かった。なお肢帯型（L-G）は1.1～3.6であった。同時に検索した健常人（21才女、28才男、29才男）では、ほぼ1.0を示した。

〔心電図所見〕

心電図を検索しえたこれらの症例中の3例の所見とDMDのそれとを比較した。図5に胸部誘導を示した。3症例とも、DMDに見られるV_1の tall R、V_6 の深いQはみられなかった。

〔筋生検組織像〕

症例2と症例3について大腿四頭筋および腓腹筋の筋生検を行なった。図6に症例3の生検組織像を示す。

HE染色、Gomori のTrichrom染色の他、ATPase、SDH などの組織化学検査も行った。主な所見は、両例とも筋線維の中等度の大小不同、中心核、変性、および endmysial fibrosis 等であり、いわゆる dystrophic change である。大腿外側広筋と腓腹筋では前者の方により強い変化がみられた。しかし変化の程度は同年令のDMDに比べると軽度であった。

〔考察と総括〕

青年期に達した小児筋ジストロフィー症の4症例（17才～24才、女性2、男性2）に著しい頭部後屈と脊柱の前側彎を認め、これら症例はPMD の悪性肢帯型としてよいことから上記症状を悪性肢帯型の青年期における特徴と考えた。

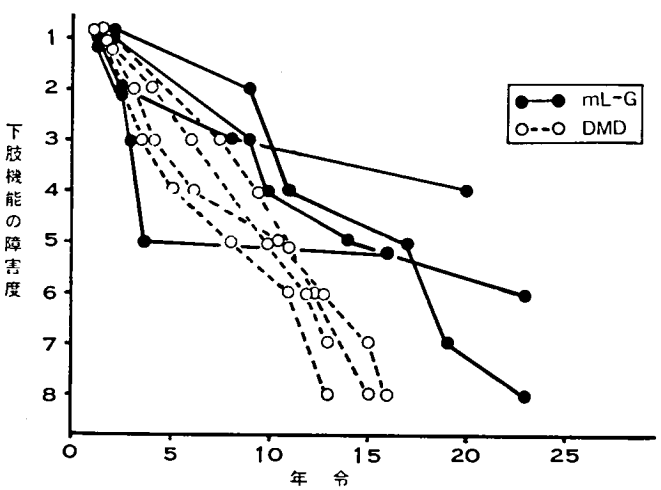


図3　下肢運動機能の推移

図 4.　下肢の伸筋力・屈筋力比

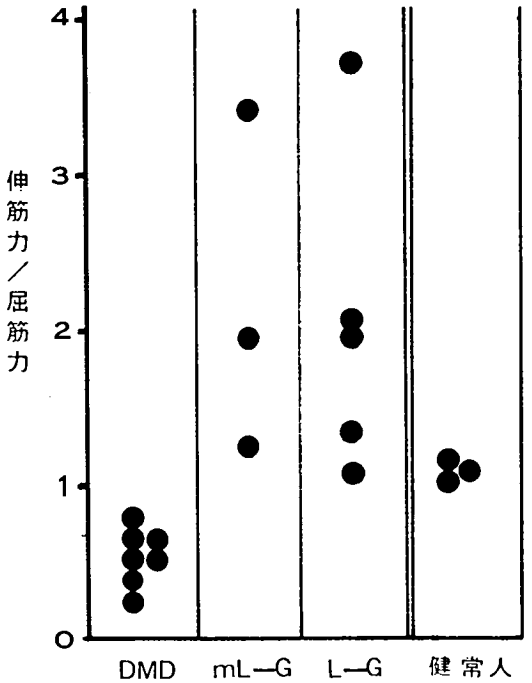


図 5.　悪性肢帯型の心電図
（胸部誘導）

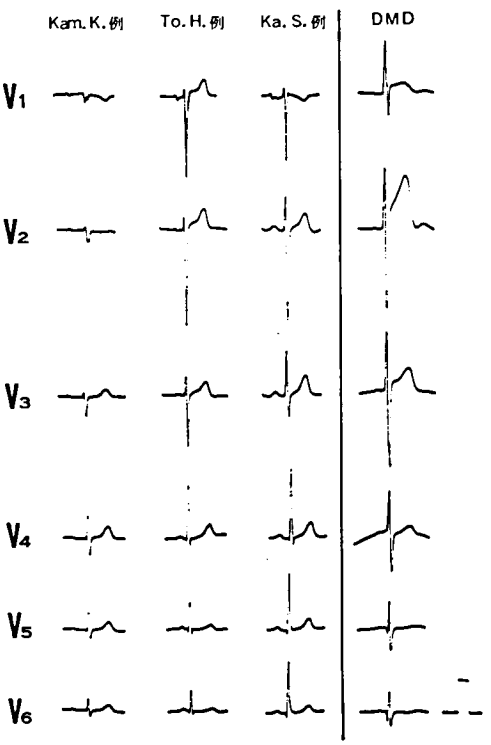
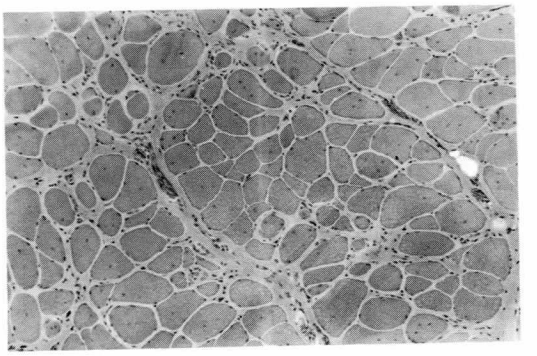


図 6. 症例 3 (Ka., S.) の生検組織像
(外側広筋、HE染色、100倍)



上記 4 症例には共通した特徴として著しい頭部後屈と高度の脊柱の前側彎を示す特異な姿勢がみられた。従来、DMD とおもわれる例においても青年期において、著者らはこのような症状に遭遇した経験があるが、これを特別のものと考えるには至らなかった。今回、類似の症例を集めて、これらを悪性肢帯型の特徴と考えた次第である。

著者ら(三好ら)[3),4)]は、さきに悪性肢帯型においては、伸筋力が屈筋力より強いことを指摘したが、今回の 4 症例においても同様の成績をえた。頭部後屈、脊柱の前側彎などはこのことと関連あるのかも知れない。

また、臨床経過としては、今回の 4 症例は幼少年期にはDMD に類似しているが、15才前後には進行が緩徐となっている。これは本病型の臨床経過の特徴かも知れない。症例 2 と症例 3 で行なった筋生検組織像で、変化の程度が同年齢のDMD にくらべ軽度であった。この所見は、本論文の 4 例が青年期には臨床経過が緩徐になり、機能障害が軽いことと一致している。

なお、心電図ではDuchenne 型にみられる所見(前述)を欠く。このことも本症型とDMDとを識別する上で意味があるかも知れない。

悪性肢帯型は三好らの提唱した病型であり、遺伝、臨床については、三好らによってすでに詳細に述べられている。[3),4)] 他に類似の報告はみられないが、Walton の筋ジストロフィー症の分類中[7)] の autosomal recessive muscular dystrophy のうちの childhood muscular dystrophy (except Duchenne) はほぼこれに概当するものと考えられる。しかし、個々の症例についての記載はみられない。

本病型は遺伝・臨床型によって診断されるべきものである。DMDと悪性肢帯型は異なった遺伝子によって生じるものであり、臨床的に何らかの違いがある筈であるが、ここに述べた症状は、本病型の青年期における特徴であるかも知れない。

〔文　　献〕

1. 三好和夫・西条一夫・栗生陽次郎・川井尚臣・大島康男・多田喜明・他:進行性筋ジストロフィー症の 1 病型“Malignant Limb-girdle” Type の提唱.臨床神経, 6:491-491, 1966.

2. 三好和夫：進行性筋ジストロフィー症の遺伝臨床型．第17回日本医学会総会学術講演集，Ⅳ，1967，p.1070-1091
3. 多田喜明：進行性筋ジストロフィー症の悪性肢帯型，malignant limb-girdle type，四国医誌，26：490-504，1970
4. 三好和夫・多田喜明・中野益弘・川井尚臣：進行性筋ジストロフィー症の悪性肢帯型 malignant limb-girdle type. この型の存在と本症分類学上における意義．厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集，2：39-49，1974
5. Miyoshi, K., Tada, Y., Kawai, H.：Geneticoclinical type of progressive muscular dystrophy, with special reference to "Malignant limb-girdle type." Jap. J. Human Genet. 19：39-42, 1974
6. 三好和夫・多田喜明・佐々木尚子・岩朝　勝・川井尚臣：筋ジストロフィー症の遺伝、神経内科3：113-122，1975
7. Walton, J. N. and Gardner-Medwin, D：Progressive Muscular Dystrophy and the Myotonic Disorders. In "Disorders of voluntary muscle,"（edited by Walton, J.N.）J & A. Churchill, London, 1974, p 561-613

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の顔面筋罹患

東京女子医科大学　小児科学教室
福　山　幸　夫　　斉　藤　加代子
大　沢　真木子　　鈴　木　暘　子
落　合　恵久子
埼玉県小児保健センター・東京女子医大
小児科学教室　　平　山　義　人

〔目　　的〕

進行性筋ジストロフィー症（以下PMDと略す）は、古来伝統的に、発症年令、罹患筋の分布、性差、遺伝形式、経過の緩急などに基づいた臨床的な立場から分類されている。分類に関して現在なお混乱があるが、Duchenne 型PMDは stereotypicな病態を示す亜型として広く認められ

ている。

しかし本型ＰＭＤの臨床像として、顔面筋罹患について触れた成書はほとんどみられない。著者らは本型ＰＭＤの多くの例に顔面筋罹患を認めたので、その臨床的なとらえ方および意義につき検討した。また、他型のジストロフィー症と本型ＰＭＤにみられる、顔面筋罹患の差異につき検討した。

〔対　　象〕

対象は、東京女子医大小児科と埼玉県小児保健センターを受診した、Duchenne型 PMD 83例であった。症例はいずれも男児で、臨床像、検査成績から本型ＰＭＤ以外の疾患を完全に否定しえない例は含めなかった。

〔方法及び結果〕

顔面筋罹患の有無の判定は、視診、問診、筋力テストにより行った。

顔面筋罹患ありと、最初に判断するのは顔貌からであった。本型ＰＭＤの特徴的な顔貌として、眼裂が大きく見開らかれ、咬筋に仮性肥大をきたし、その部位が膨らんでみえる点は、最も注目に値する。他の特徴として、鼻唇溝は浅く、自から注意していない時には開口していることが多く、また頬部から口の周囲がのっぺりしている症例をよくみかける（写真１、２）。

骨格筋の罹患を証明する手段として、筋萎縮を明白にすることは、最も一般的に行なわれるが、Duchenne 型ＰＭＤでは顔面筋の萎縮をみたものは極めて少なかった。逆に咬筋の仮性肥大は多くの例で認められたが、これは腓腹筋の仮性肥大と同様に、筋病変に由来するものと考えられる。なお咬筋の仮性肥大の有無は、５年前より特に注目して観察しているが、それ以前の例では見落していたことも考えられるため、全例を総括した発現率はひかえたい。注意して観察した症例についていえば、37例中22例（58％）に咬筋の仮性肥大を認めた。初診時に咬筋の仮性肥大を認める例も多かった。その出現時期は断定できないが、生後３カ月より血清ＣＰＫの上昇に気付き、約２年間経過をみている例では、１歳10ケ月に腓腹筋と咬筋の仮性肥大を同時に認めるようになった。

その他の顔貌にみられる特徴も、いずれも顔面筋罹患と関連したものと思われる。眼裂が見開らかれているようになるのは、眼輪筋の筋力低下の結果と思われる。鼻唇溝が浅く、口を開き気味にしているのは、口輪筋や下顎支持筋の筋力低下と関連したものであろう。

顔貌も、本型ＰＭＤの他の症候と同様、年令と共に変化することは特に留意する必要がある。年長になるに従い下顎前突が加わり、また肥大した舌が外から見られることもある（写真３）。

協力が得られる例では、筋力テストを施行している。最大努力閉眼時に、睫毛を完全に覆せる例は稀れである。頬部を膨らませておき、指で両側同時に押すと、健康児に比して簡単に空気が漏れる例もよくみられる。これらは、眼輪筋や口輪筋の筋力低下と関連したものと考えられる。

問診では、顔面筋を使う日常動作を中心に聞いている。鼻をかめるか、笛やハーモニカを吹けるか、風船を膨らませるか等に特に注目して聞いている。この場合には、同年令と比較しながら聞くことが大切である。年長になるに従い、睡眠中閉眼が不完全になってゆく例も多かった。

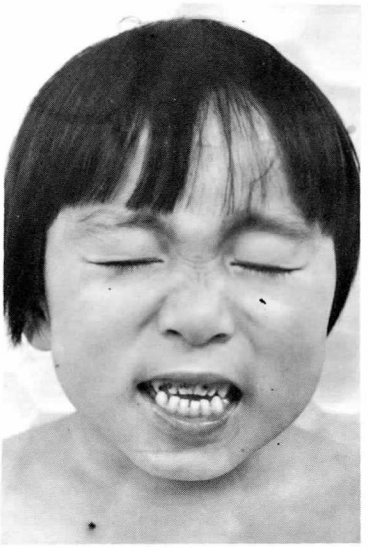
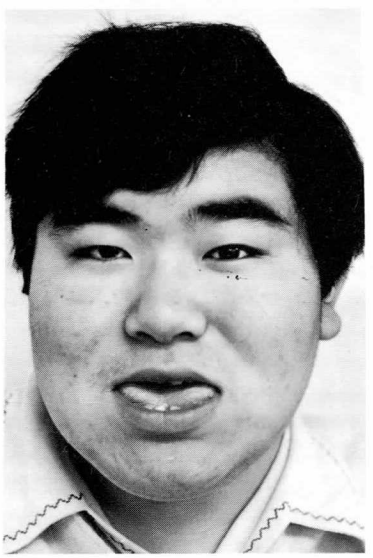


写真1：Duchenne型PMD．5才．男
閉眼を試みているが、睫毛がかなり残っている。鼻唇溝は浅く、咬筋の仮性肥大が認められる。すでに不整咬合が出現している。



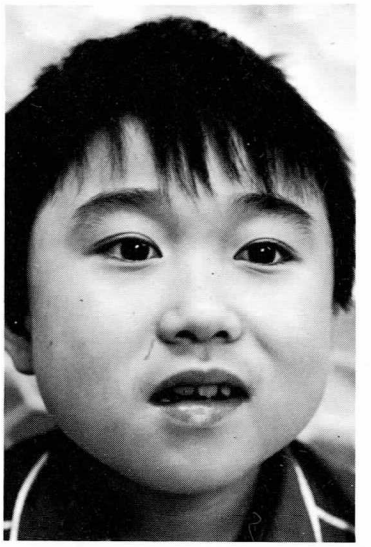


写真2：Duchenne型PMD．10才．男
初診した3才時より咬筋の仮性肥大を認め、顔面筋罹患がある例として経過をみている。眼裂は開大気味、鼻唇溝浅く、咬筋の著明な仮性肥大が認められる。自から注意していない時には、開口しており、全体としてのっぺりとした顔貌を呈している。

写真3：Duchenne型PMD．16才．男
本例は初診した9才時には、顔面筋罹患に気付かなかった。10才4カ月時、開咬を認め、12才より睡眠中うす目を開くようになった。同じ頃から開口傾向が出現し、現在は下顎前突が著明となし、肥大した舌が外から容易に認められる。固形物の咀嚼が難かしくなり、大きな物を嚥下できなくなっている。

表1. 小児の顔面筋罹患の有無をみるためのチェックポイント
（いずれも経時的な観察が大切である）

視　診	筋力テスト
1. 筋　萎　縮	1. 開　閉　眼
2. 筋仮性肥大	2. 開　閉　口
3. 眼　　裂	3. 額の皺寄せ
4. 鼻　唇　溝	4. 頬部を膨らます
5. 咬合異常	
6. 開　　口	**問　診**
7. 巨　　舌	1. 睡眠中に開眼・開口は無いか
8. そ　の　他	2. 笛・ハーモニカを吹けるか
	3. 風船を膨らませるか
	4. 鼻をかめるか

いずれにしろ、一回だけの横断的な診察では必ずしも顔面筋罹患を指摘できない例も多く、経過を追って診察するうちに明らかになった例も経験された。その発見時の年令は、最年少は4歳8カ月で、最年長は10歳3カ月であった　一方、初診時から顔面筋罹患を認めた例の最年少は1歳8カ月であった。

なお3歳未満で顔面筋罹患を認めた5症例では、いずれも知能障害を合併していたため、顔面筋罹患が早期に発現する症例ほど、知能障害を合併するとの印象を受けたが、外来経過中に顔面筋罹患を認めるようになった10症例では、その発現年令と知能との相関は認められなかった。

以上の観点から検討した結果、顔面筋罹患は幼児期から指摘しうる例もあり、学童では70％以上に認められた。

次に、自験した他型のジストロフィー症と本型ＰＭＤにみられる顔面筋罹患との差異を検討した。

先天性（福山型）ＰＭＤと本型ＰＭＤとは、顔面筋の罹患部位に差異は見出せなかった。しかし先天性ＰＭＤでは、初診した乳児にも顔面筋罹患を指摘しうる例が多く、発現時期は異なっていた。また筋力テストに協力を得られることは少なかったが、臨床的な観察から先天性ＰＭＤの顔面筋の筋力低下は、Duchenne 型ＰＭＤに比し強いことが容易に想像された。

顔面肩甲上腕型ＰＭＤの乳幼児例は経験しないが、学童では同年令の Duchenne 型ＰＭＤに比し、前頭筋、眼輪筋、口輪筋の筋力低下は著しかった。また咬筋の仮性肥大を認めた例は無く、反対に咬筋を含めた顔面筋萎縮を指摘しうる例が多かった。自験3例の母親は、いずれも同疾患者であったが、顔面筋の筋力テストでは、学童である患児の筋力低下と大差なく、経過は非常に緩徐であることが推定された。

新生児期より発症した筋強直性ジストロフィー症では、生下時より側頭筋の萎縮、眼瞼下垂が

あった点で、Duchenne 型ＰＭＤとは異なった。自験の兄弟例では、３歳の弟には咬筋の仮性肥大が認められたが、14歳の兄の咬筋は萎縮を示し、咬筋の仮性肥大から萎縮への経過は、Duchenne 型ＰＭＤより早いことが予想された。

〔考　　察〕

Duchenne 型ＰＭＤの顔面筋罹患について成書をみると、全く触れていないものや[1)～4)]、顔面筋罹患が無いことが特徴であるかのように記載したもの[5)6)]が多かった。

本型ＰＭＤの顔面筋罹患に特に注目したのは篠田[7)]で、開咬、下顎前突、咬筋仮性肥大、Tapirlippen の存在を、顔面筋罹患の根拠に挙げている。彼が顔面筋を認めた症例の最年少は９歳であったが、注意深く観察すればより早期に発見の可能性があることを示唆している。

本型ＰＭＤの咬合異常については、主に歯科や口腔外科領域で注目されているが、その発生機序が顔面筋や咀嚼筋の筋力低下と関連したものと推論されている[8)9)]。本型ＰＭＤに合併する咬合異常や咀嚼筋の筋力低下は、栄養摂取や構音障害をもたらすため、治療にあたっては、歯科や口腔外科との緊密な協力が必要と思われる。

本型ＰＭＤに顔面筋罹患が存在することは、病理面でも報告されている。無江ら[10)]は、12歳から21歳にわたる本型ＰＭＤ11例の剖検の結果、側頭筋に萎縮があると報じている。湊ら[11)]も剖検例につき検討し、顔面筋は障害されにくいという定説に反し、側頭筋、咬筋の障害は高度である。

〔ま　と　め〕

自検83例の Duchenne 型ＰＭＤの臨床的な検討により、従来あまり注目されていなかった。顔面筋罹患が多くの例で存在することは指摘した。その所見のとり方のチェックポイントは、表１に示した。

顔面筋罹患は、乳児期に指摘しえた例も多かったが、年長になるに従い明らかになる傾向があるので、判定にあたっては、経時的な観察が大切である。

また自験した顔面筋罹患を示す他型筋ジストロフィー症と、本型ＰＭＤの差異を検討した。

〔文　　献〕

1) Jolly, T.H.: Disease of children. 3rd Ed., Blackwell Scientific Publ., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, pp. 687-688.

2) Millichap, J.G.: Disease of muscles. In Rudolph A.M. (ed): Pediatrics. 16th Ed., Applenton-Century-Crofts, New York, 1977, pp. 1884-1886.

3) Walton, J.N.: Brain's Disease of the Nervous System. Oxford University Press, Oxford, New York, Toronto, 1977, pp. 995-996.

4) Forfar, J.O. and Arneil, G.C.: Textbook of Paediatrics. 2nd Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, Londor, New York, 1978, p. 672.

5) Chutorian, A.M. and Koenisberger, R.: The muscular dystrophies. In Kelley, V.C. (ed): Practice of Pediatrics. Vol Ⅳ, Harper and Row Publ., Hagerstown,

Maryland, New York, San Francisco, London, 1977, Chapter 38, pp. 1-3.
6) Aegerter, C.E. and Kirkpatrick, J.A.: Orthopedics.W.B. Saunder Company, Philadelphia, London, Toronto, 1977, pp. 694-695.
7) 篠田　実：進行性筋ジストロフィー症の顔面罹患と仮性肥大について．日児誌，72：410, 1968.
8) 三吉野産治，三根一乗：進行性筋ジストロフィー症児にみられた咬合障害について（第2報）．医療．25：440, 1971
9) Cohen, M.M.: Congenital, genetic and endocrinologic influences on dental occlusion. Dent, Clin. North, America. 19:449-514, 1975.
10) 無江昭子，近藤文雄：進行性筋ジストロフィー症の病理学的研究　剖検例を中心として．医療 25：440, 1971.
11) 湊　治郎，大東　章：ジュシアンヌ型ＤＭＰの筋障害の推移について．ＤＭＰの成因と治療に関する臨床的研究，昭和48年度研究成果報告書，17, 1973.

筋ジ症の臨床神経学的研究
―― 平衡機能について（予報）――

国療兵庫中央病院　新光　毅
雨森良幸　高尾　尚
森島尚子　小西保夫

〔目　　的〕

姿勢制御のメカニズムにおいて欠くことのできない「系」は自己受容系であり、なかでも抗重力骨格筋制御機が作動しなければ姿勢制御は成立しない。骨格筋の自己受容性制御は筋紡錘よりの求心性発射、筋紡錘内封筋への遠心性制御、つまり中枢神経系を介する反回回路によっておこなわれるのは衆知の事実である。

この研究の目的は、筋ジ症への中枢の関与について身体平衡生理学の立場からあらためて検索を試みることを主眼としているのではあるが、現象論的に眺めれば、筋ジ症は慢性に進行する姿勢制御機能つまり平衡維持機能の崩壊であるから、平衡障害の質的・量的な状態が筋ジ症の病型、病期、さらには薬剤を含む各種治療法の効果判定の面にも寄与することが予想される。この研究

の具体的な目的は当面、筋ジ症における平衡障害検査法の索定である。

〔方　　法〕

平衡障害の検査は複雑多岐にわたる。そして、とくに筋ジ症の長年月の経過追跡に適する集約的検査は選定しにくい。とくに不安定な心身状態にある該症患者の特徴を考慮に入れれば検査は簡単で判定容易でなければならない。

著者らが筋ジ症者に対しておこなう検査は平衡感覚検査が主軸であり、そのほかいわゆるroutineの平衡機能検査も随時施行する。

平衡感覚検査は著者らの一人雨森の創案製作（昭和46年公表）によるもので、装置はautomatic tilting board、検査名はSwing tilt test（略称STT）である。

第一図は検査装置の外景である。図中の「電気信号変換機への出力コード」からの出力は結局1 ch.，熱ペンレコーダーに到り、第二図上段に示すように傾斜板のtiltingが正弦波様の繰返し波形として記録される。波形における峰と谷は、左右方向tiltingならばそれぞれ左および右への傾斜限界点を、前后方向へのtiltingならばそれぞれ前および後の限界点を示すように被験者の板上における起立方向を設定する。なお傾斜限界点における傾斜角度は図中に示すように水平を0°として±4°であり、傾斜角速度は10/secである。ただしこの数値については研究の進行にともなって変更される可能性がある。押しボタンは前記運動中の傾斜板上の被験者が、「水平」を感覚している間押しつづけるために第3図に示すとおり被験者に持たせてある。押しボタンマークは実際の水平と水平感覚との関係を系統的に示すのが通例であり、健康正常例においては開眼時水平感覚感受帯の方が、閉眼時のそれよりもbroadである。つまり閉眼時の方が実際の「水平」に近い位置で水平を感覚する、という事実がこの平衡感覚検査法STTの出発点となっている。

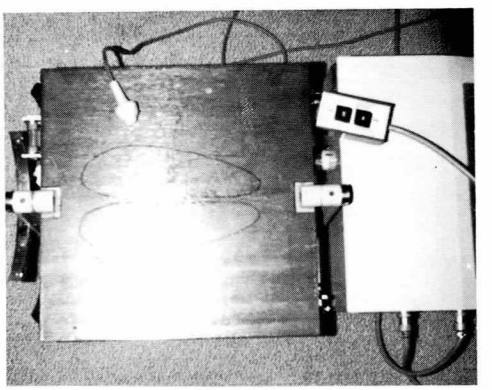
検査は開眼時tilting 5回、閉眼時5回とし、データ処理は開眼時10個の押しボタンマーク、閉眼時10個の押しボタンマークの位置を0の線（水平）を基準としてそれぞれ別個に読み取り、それぞれの標準偏差（SD）および$\bar{x}$、Σx^2などを計算するが、現在はSDに重点をおき、開眼時標準偏差SD_{EO}と閉眼時標準偏差SD_{EC}との比（SD_{EO}/SD_{EC}）を仮に平衡感覚指数と命名している。健康正常人において8才～45才を抽き出すとその指数は約1.2となり、55才以上ではバラツキが多い。現在は1.0以上をもって正常とみなす。

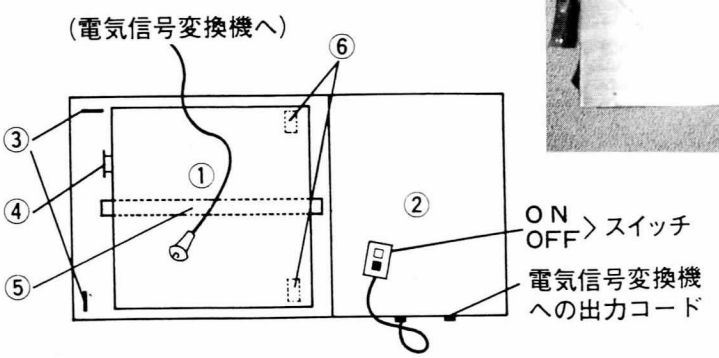
〔結果と考察〕

本報告は予報であり水平感覚検査法STTの紹介が中心であるから典型的な平衡感覚障害例における検査データ処理の実例をあげる。第四図はストレプトマイシン初回治療者にみられた平衡感覚障害であり、治療開始前日のSD_{EO}は4.04、SD_{EC}は3.34、1ケ月后ストレプトマイシン9g使用后にはSD_{EO}は3.12、SD_{EC} 3.81と、右のグラフに示すように逆転している。平衡感覚指数SD_{EO}/SD_{EC}は開始前1.21で正常、1ケ月后は0.82で平衡感覚障害がみられる。第五図はメニエール病の一例で、発作のたびに最下段に記した平衡感覚指数が1.0より小、つまり異常となることが明らかな例である。

筋ジ症者についてはDuchenne型2例、肩胛上腕型1例についてSTTを試みた。いずれも研究班制定のステージ1の症例であるが、今后長期にわたる経過追跡の初回の成績としての意味しかないけれども、第六回に示したDuchenne型の平衡感覚指数は0.64で著しい異常であるのに対し、第七図に示す肩胛上腕型では0.95で老人型に近い。起立姿勢の自已受容性制御の主なひきがねは足底乃至足関節であるから肩胛上腕型の指数が正常値に近いと簡単に考えてよいのかどうか、とにかく外来通院中の軽症例を中心とし、平衡感覚だけでなく平衡反射検査を含めて長年月の追跡の出来る態勢を整備しなければならない。

なお、平衡感覚検査を行なう上で忘れてならないのは姿勢制御の外受容性調整機序である前庭系や視器系、さらには姿勢制御系の統合責任部位である脳幹などについても可能なかぎり検索をすすめることである。





① 傾斜板 tilting board

② 制御部（内部に駆動モーター）

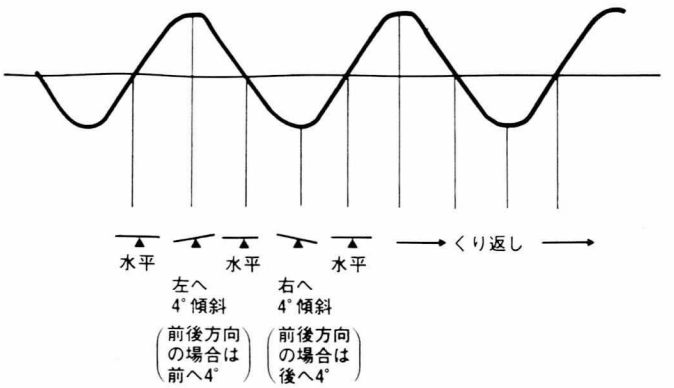
③ 基台水準計

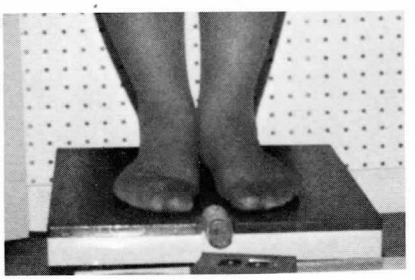
④ 傾斜板水準計

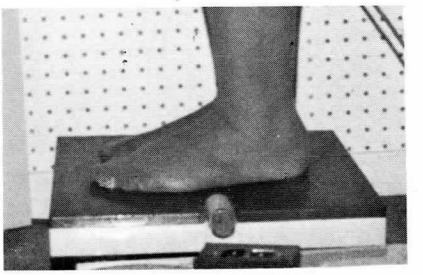
⑤ 軸

⑥ 傾斜板制御接点リレー

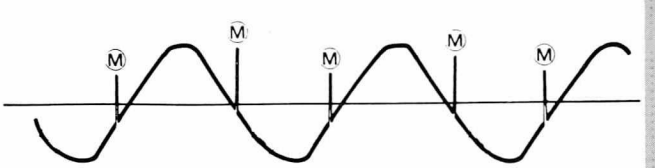
第　一　図



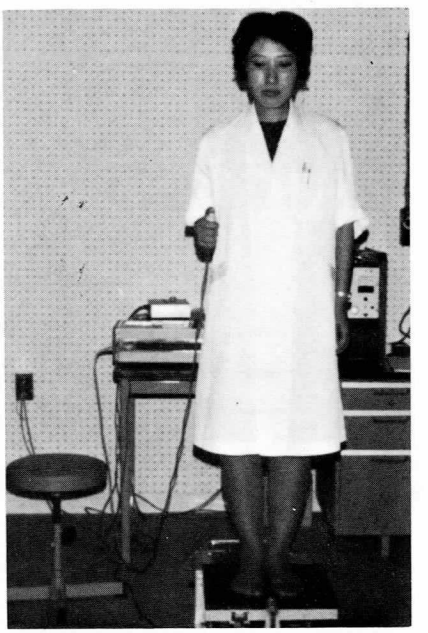




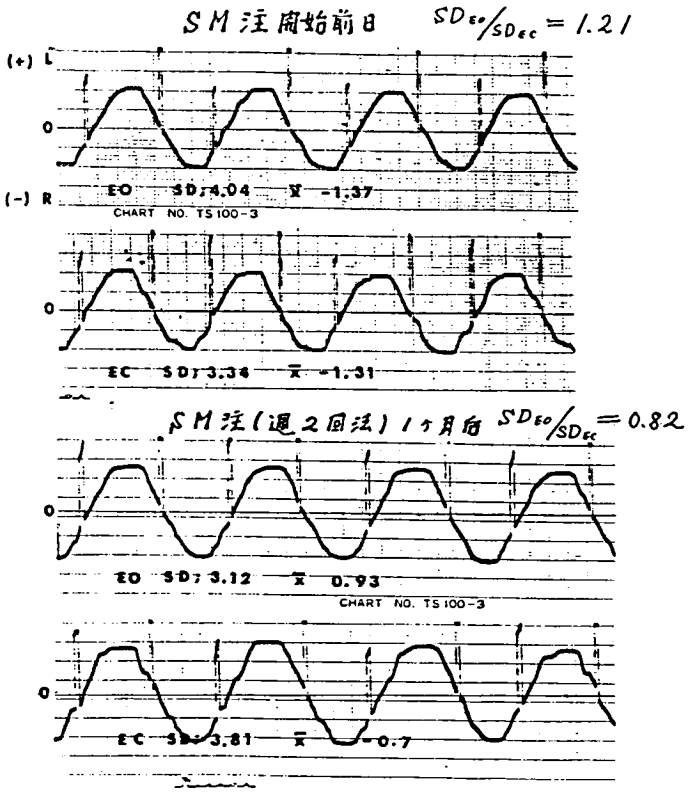
第　二　図

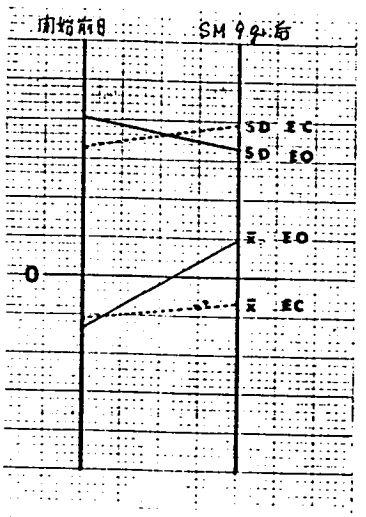


Ⓜ ： 押しボタンマーク



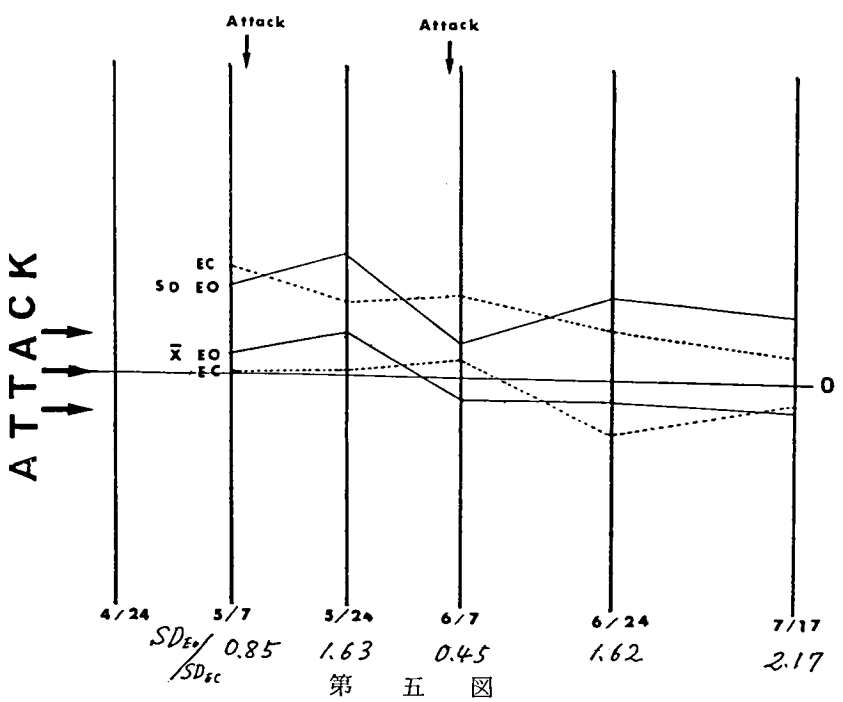
第　三　図



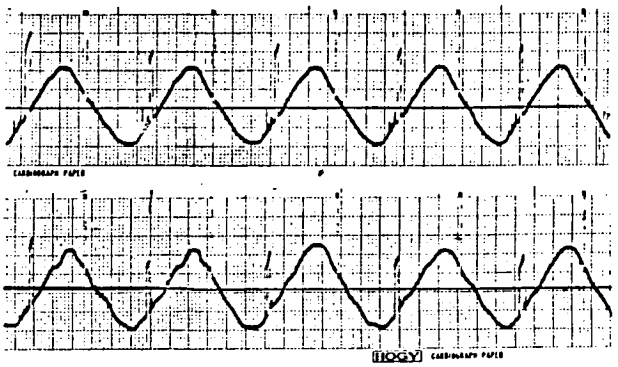


Streptomycinの注射が平衡感覚におよぼす影響

第　四　図

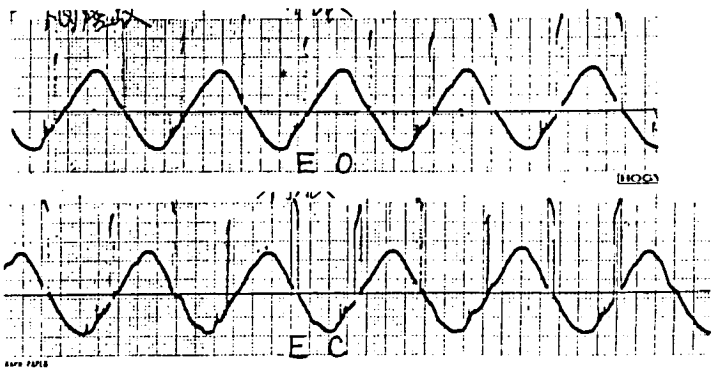


第　五　図



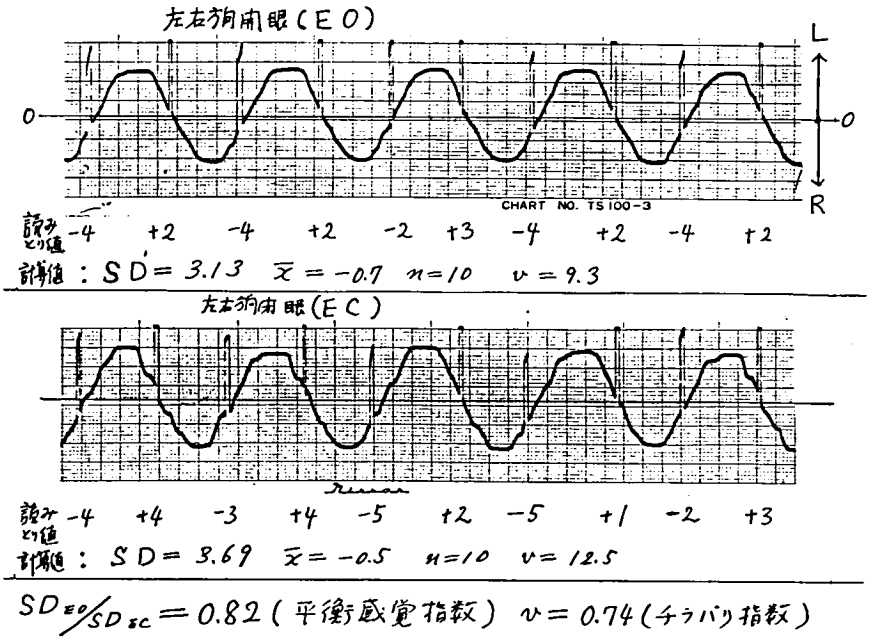
Duchenne 型　SD EO 4.20　$\bar{x}$ 0.68　SD_{EO}/SD_{EC} = 0.64
EC 6.60　$\bar{x}$ −0.31

第　六　図



肩胛上腕型　SD EO 2.12　$\bar{x}$ 0.2　SD_{EO}/SD_{EC} = 0.95
EC 2.22　$\bar{x}$ 0

第　七　図



第　八　図

〔ま　と　め〕

筋ジ症に対するあらたなアプローチとして平衡感覚検査法を紹介し、典型的な平衡障害例における検査の実例の若干を述べ、さらに少数例ながら筋ジ症者の検査成績から若干の考察と方法論上の問題点の一部をつけ加えて予報とした。

〔付　　録〕

第八図にデータ処理の実例を示したが、ここで指数というのは indexのことである。どちらかと云えば率とした方が適当かもしれない。なお標準偏差（SD）、分散（v）、いずれも標本標準偏差および標本分散である。数値を得るための検査の性質から、母集団を無限と仮定することが出来ないからである。

第八図の症例の場合は平衡感覚指数 0.82 で 1 より小であり「平衡感覚異常」例である。なおまたこの報告ではとくにふれなかったが、最近のデータ処理は分散（v）についても開閉眼比をとりチラバリ指数としている。この指数も標準偏差だけでは判らない平衡感覚異常度をあらわすものとして検討をつづけている。

以　上

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　小西保夫
（研究担当者）　森島尚子
現兵庫県立淡路病院　幸地芳郎

進行性筋ジストロフィー症は、骨格筋の原発性変性萎縮をきたす遺伝性疾患であるが、骨格筋以外にも、種々の合併症の存在が知られている。特に中枢神経系においては、知能障害の有無について論議されたり、あるいは痙攣発作の合併が注目されてきた。脳波所見についても、すでにいくつかの報告があるが、今回我々は当院入院中のPMD患者47名について、その脳波を撮り特に年令、重症度、肺機能等と関連させ、その結果を検討した。（表1）〈対象〉は、国立療養所兵庫中央病院、筋ジストロフィー病棟入院中の患者50名であり、44名がDuchene型、1名がLimb-Girdle型、2名がFSH型であった。その他として、多発性筋炎1名、シャルコーマリーツース型の神経原性筋萎縮症1名、フリードライヒ型遺伝性脊髄小脳変性症1名を含んでいた。年令は9才より28才まであり、平均は約16.4才、15才をピークとしていた。LG型、FSH型シャルコーマリーツース型に1名づつ女性を含んでいる以外はすべて男性であった。
（表2）それぞれの患者の障害度は、ほとんどII－5以上であり、大部分がII－6、II－7に属していた。

〔方　法〕

患者を暗くした部屋で仰臥位とし、10～20電極配置法により頭皮上に保持型電極を置き、12チャンネルの脳波計を用いて記録した。導出は同側の耳に基準電極をつけた単極導出と双極導出を併せて用いた。脳波検査時の患者は、安静にて覚醒しており、睡眠脳波は今回は含まれていなかった。賦活法として光刺激、過呼吸が、全例で施行されている。

〔結　果〕

（表3）PMD患者の脳波異常をI突発性異常、II基礎律動の異常に大別した。I突発性異常としては、①汎発性の棘徐波を4例に、②汎発性の徐波のバーストを1例に、③6＆14陽性棘波を2例に、合計で7例14.9%認めた。焦点性の異常、あるいは著明な左右差の出現する例は今回は認めなかった。II基礎律動の異常としては、①背景脳波に著明な徐波の混入をみるのが4例、②中等度の徐波の混入をみるのが8例、③Diffuse α Pattern を2例、④低振幅速波を5例、⑤低振幅でなお徐波の混入をみるものを1例に計19例40%に認めた。

表4は各年令におけるそれぞれの脳波異常の出現頻度を表わしており、突発性異常はむしろ低年令層に多いのに比し、基礎律動の異常を示す脳波は、15才以上において高い出現率を示してい

る。15才未満では基礎律動の異常を示す例は13％にすぎないが、15才以上では60％に達していた。（表５）、重症度と脳波異常の関係をみてみると、突発性異常、基礎律動の異常は共にこの分類では著明な相関を示さなかった。ただ Perlsteinらの重症度の分類に従えば、我々の症例は大部分〃重症　severe〃に分類され、軽症との関係等の基本的な傾向を得ることは出来なかった。ただ重症例において、基礎律動の異常が高率に出現するという事が言えよう。（表６）肺機能の指標として動脈血中の二酸化炭素分圧を取り、これと脳波異常との関係をみた。そうすると、突発性異常は二酸化炭素分圧の低いものに多いのに比し、基礎律動の異常は二酸化炭素分圧の高いものに多い事がわかる。

表１　当院筋ジストロフィー病棟入院中の患者の年令、病型、性

	病型			
年令	Duchenne 型	LG型	FSH型	その他
9	2			
10	1			
11	2			
12	3			
13	4			
14	4			多発性筋炎　1
15	9			
16	3			シャルコー・マリー・ツース病 1(♀)
17	1			
18	1			
19	3	1 (♀)		
20以上	11		2 (♀)	フリードライヒ型遺伝性小脳脊髄変性症　1
total	44	1	2	3

表２　Duchenne 型患者の障害度

	障害度	人数
	5	1
	6	16
	7	24
	8	3
total		44

表3　筋ジストロフィー症に見られた脳波所見の種類

	筋ジストロフィー		その他	
I．突発性異常				
1. 汎発性棘徐波結合	4	(8.5%)	2	(66.7%)
2. 汎発性徐波	1	(2.1%)	1	(33.3%)
3. 焦点性の棘波徐波	0	(0%)	0	(0%)
4. 6＆14陽性棘波	2	(4.2%)	0	(0%)
total	7/47	(14.9%)	3/3	(100%)
II．基礎律動の異常				
1. 背景脳波の著明な徐波化	4	(8.5%)		
律動性異常				
2. 〃 の中等度の 〃	8	(17.0%)		
3. Diffuse α pattern	2	(4.2%)		
4. 低振幅連波	5	(10.6%)		
5. 低振幅徐波＆slow α	1	(2.1%)		
total	19	(40%)		

表4　年令と脳波

	突発性異常	基礎律動の異常
9～10	0 (0%)	0 (0%)
11～12	2 (40%)	0 (0%)
13～14	3 (37.5%)	2 (25%)
15～16	0 (0%)	7 (58%)
17～18	0 (0%)	1 (50%)
19～20	1 (14.3%)	2 (29%)
21～	1 (10%)	7 (70%)
total	7	19

表5　重症度と脳波

	突発性異常	基礎律動の異常
1～5	1 (25%)	0 (0%)
6	4 (25%)	7 (44%)
7	2 (8.3%)	11 (46%)
8	0 (0%)	1 (33%)
total	7	19

表6　動脈血二酸化炭素分圧とＥＥＧ

PCO_2	突発性異常	基礎律動の異常
～40	6 (18%)	10 (31%)
40～45	1 (20%)	2 (40%)
45～50	0 (0%)	4 (80%)
50～	0 (0%)	3 (75%)
total	7	19

〔考　　察〕

以上に示した様に、年令が進み、肺機能低下が進み、動脈血二酸化炭素分圧が上昇すると基礎律動の異常が増加するという事がわかったが、この事から①基礎律動の異常は高二酸化炭素血症によって生じるという事が、また②高二酸化炭素血症によって突発性異常波が抑制されるのではないか、という事が推測出来る。即ち、主に視床、視床下部（中心脳性の）起源を持つと思われる突発性異常波が機能障害を反映しているのに対して、基礎律動の異常がこれ迄いわれて来た様に、先天性の要因による脳波の成熟の遅延というよりは、むしろ皮質の二次障害を反映していると考える事が出来るのである。

次に症例を一例挙げる。15才男性 Duchenne 型、障害度Ⅱ－7、脊髄の側彎、胸隔の変形著明で、肺機能は％VC　18％で拘塞性の換気障害が著しい。動脈血酸素分圧 82 ㎜Hg 、二酸化炭素分圧 48 ㎜ Hg 。脳波では特に、頭頂から後頭にかけて 4 ～5 Hz の徐波が混入し、連続性が悪く極めて不規則である。CT scanでは、前大脳裂の拡大等、皮質の委縮所見を示している。当例は、基礎律動の異常の代表例であり、CT scan でも brain atrophy が見られた症例である。

〔結　　論〕

① PMD 患者47名について覚醒時脳波をとり、14%の突発性異常の出現および40%の背景脳波の徐波混入を典型とする、基礎律動の異常の出現をみた。

②基礎律動の異常は年令、重症度、動脈血二酸化炭素分圧と正の相関を示し、特に二酸化炭素分圧の上昇が、徐波出現の大きな要因となっていると考えられる。

③突発性異常の出現率と、年令、重症度の相関は、はっきりしなかった。ただ、動脈血二酸化炭素分圧の高い例では、出現頻度が低下する傾向にあった。

筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析
筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図学的所見について

国立療養所長良病院　　古田富久
桑原英明　　杉本春夫

〔はじめに〕

処女歩行のおくれ、歩行動作緩慢、動揺性歩行などの症状ではじまるDuchenne型筋ジストロフィー症は、その後、筋力の低下、関節の拘縮が進むにつれ腰椎前彎、内旋尖足位等をとることにより安定性を保ちながらついには起立困難、歩行不能へと進展する。

この様な障害進展に対して、種々の補装具を使用することにより、起立歩行能の維持をはかろうとする試めがなされてきた。

我々もこの様な機能障害をもたらす病気の自然経過における姿勢変化と筋罹患の状態を把握する第1歩として、起立時における体重心の動揺とその時の筋電図所見につき健康小児と比較検討した。

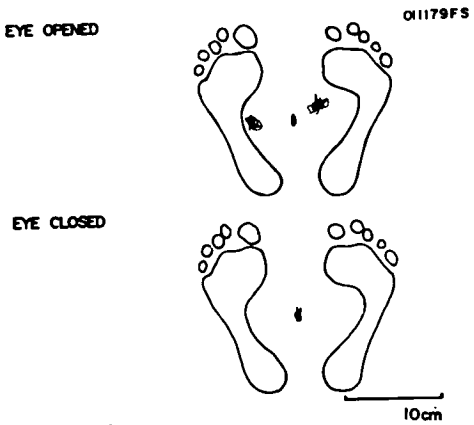
〔方　　法〕

起立可能な7才～12才の患児4名ならびに同年令の対照児5名につき、安楽起立時30秒間両足をつけたまま体重心を前後左右各方向へ10秒間づつ最大偏位させた時の体重心変動の軌跡を、渡辺らが考案した体重心動揺計を用いて、被験者をforce. plate上に立たせてX－Y recorderおよびdata recorderで記録した。この軌跡に足底痕を重複記録して、その位置ならびに動揺範囲等につき検討した。尚、前脛骨筋、腓腹筋、腰部の左右6ケ所に表面電極をおき筋電を同時記録した。

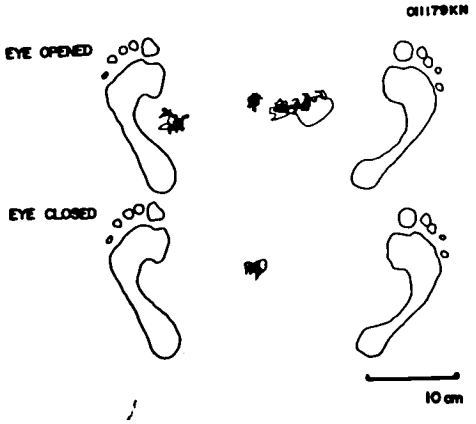
〔結　　果〕

安楽直立時の体重心は、健康児では写真1の如く踵と母趾球のほぼ中間で左右両足のほぼ中間に位置し、開閉眼によっても動揺はみられなかった。また左右への体重心の変動に際しその軌跡はほぼ完全にそれぞれの足に重心が移動していることがわかった。写真2は一応踵をつけて起立可能な患児での記録である。体重心は対照に比して前方に位置し、左右への移動でも完全に一足に乗りきれず動揺がみられた。通常はこの様に開脚して安定を保って起立しているが、歩巾をせまくして立たせると写真3の如く、その体重心は更に少し前に偏位する傾向がみられた。また前後への移動では、後方への偏位が制限されていることがわかった。

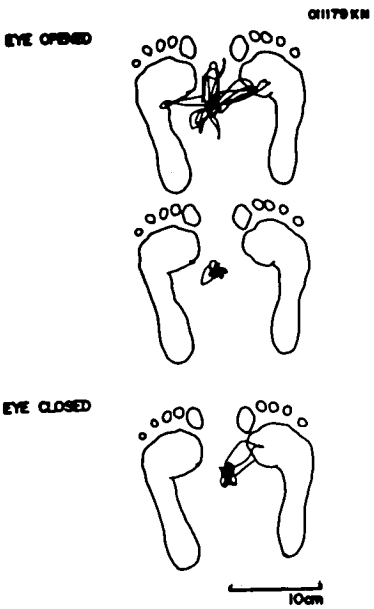
尖足位となった患児では、写真4の如く更に体重心は前方に偏位し、左右への移動範囲が極端にせまくなっていた。次に写真5は、腓腹筋、前脛骨筋での筋放電をみたもので、右が対照、左



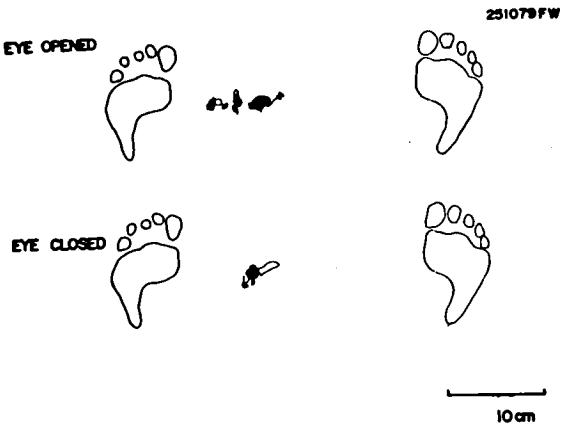
写 真 1



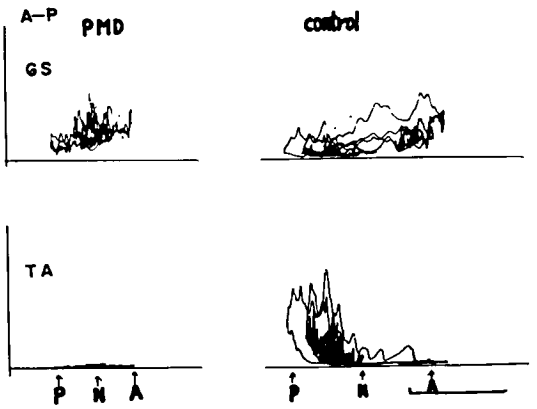
写 真 2



写 真 3



写 真 4



写 真 5

が患児で軸上前傾を右方向、後傾を左方向にとったものである。対照児では、前傾時に腓腹筋、後傾時に前脛骨筋の放電が強くみられるのに比して、患児では前傾時に比較的腓腹筋の筋放電が保たれているのに対し、後傾時に働くべき前脛骨筋の放電が極めて弱かった。

〔ま と め〕

患児の安楽起立時の体重心は、健康児のそれに比して前方に偏位する傾向を示し、その動揺範囲が広く、また体の各方向への最大偏位に伴う体重心の変動域は患児で足間距離が長いのにかかわらず、その範囲がせまく特に前後方向でその傾向が強く、筋電図所見でも後傾時の前脛骨筋の筋放電が極めて弱く、この筋の罹患程度が強いことが推測された。

Duchenne型筋ジストロフィー患者の傾斜反応および歩行能・立位能

国立神経センター　真野行生
豊島英徳　松井京子
安藤一也
東医歯大医器研　宮崎信次
東埼玉病院　石原伝幸
鈴鹿病院　河野慶三
小長谷正明
長良病院　桑原英明
名大第一内科　祖父江逸郎

〔目　　的〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症の立位・歩行能は8才より11才までのわずか数年で急激に低下・喪失する傾向がみられ、この立位・歩行能はADLと密接に関連している。本研究ではこの時期において歩行可能な患者および正常対照者の立位平衡機能および歩行能について、最近共同研究者の一人が新しく開発・使用しはじめた[1)2)]軽量な床反力測定器を用いて歩行分析を試み、さらに従来より行っている歩行足跡記録、重心計を用いた安静時重心動揺記録および tilting反応記録[3)]を行った。これらにより症例の経時的変化の動作力学的解析を試み、歩行能・立体能の

程度、およびその予後について検討することを目的とした。

〔方　　法〕

1. 床反力計測：床反力計測のための圧センサー部分を靴底の前足部を後足部に取り付ける。圧センサー部分の各々の寸法は 65㎜ × 35㎜ × 6㎜、重量は各々 32 gと小型軽量であり（図１）、簡単に任意の靴底に取り付けられ、被装着者の随意の場所への歩行が可能であり、従来のフォースプレートにはない利点がある。圧センサーから測定器へはテレメーターにより伝達した。

この装具を用いて、10才前後の Duchenne 型筋ジストロフィー症および正常人の床反力の計測を、被験者に５m隔った場所の往復歩行を行わせ、テレメーターを使用してペン書き記録器に記録し、同時にTeac データレコーダーに記録し、その分析を試みた。

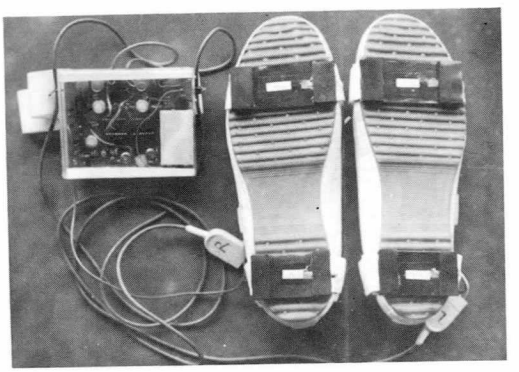


図　1

2. 歩行足跡の記録：６mの紙上を普通の速度で歩かせ、その中間の３m紙上に残った足跡について、足跡の一歩毎の前後の歩巾距離（ステップ距離）、左右の足跡爪先間の水平距離（ステップ幅）を測定した。さらに歩行時間も計測した。これを10才前後の ambulatory phase の施設入所中の Duchenne 型筋ジストロフィー症11名を対象に、昭和54年２月測定時と昭和54年９月測定時のを比較した。

3. 重心動揺の測定：被験者をアニマ社製重心計の測定板上に、両足の踵の後縁を測定板上にひかれた基線に一致させ、両上肢は自然に体測に下垂させ、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。次に tilting台上に起立させ、測定開始より10秒後に前方へ２～３度の tiltingを20秒行い、総30秒間の重心動揺測定を、tilting台上でtiltingしていない状態での重心動揺測定を交互に数回ずつ記録した。これを10才前後の Duchenne 型筋ジストロフィー症11名を対象に昭和54年２月と昭和54年９月測定時とのを比較検討した。

〔結　　果〕

1. 床反力計測：正常人の歩行時の床反力記録では規則正しく両足に交互に荷重をかけた状態を示し、図２は右足および左足についての記録を示したもので、上より右足前部センサー出力、右足後部センサー出力、右足全床反力、左足前部センサー出力、左足後部センサー出力、左足全床反力をあらわしている。全床反力には正常人に双峰性波形が観察され、その双峰性波形の前のピークは heel strike時の後部センサーへの床反力として示され、後のピークは toe off 時のけり出しの床反力として前部センサー出力を示している。歩行中期における heel strike

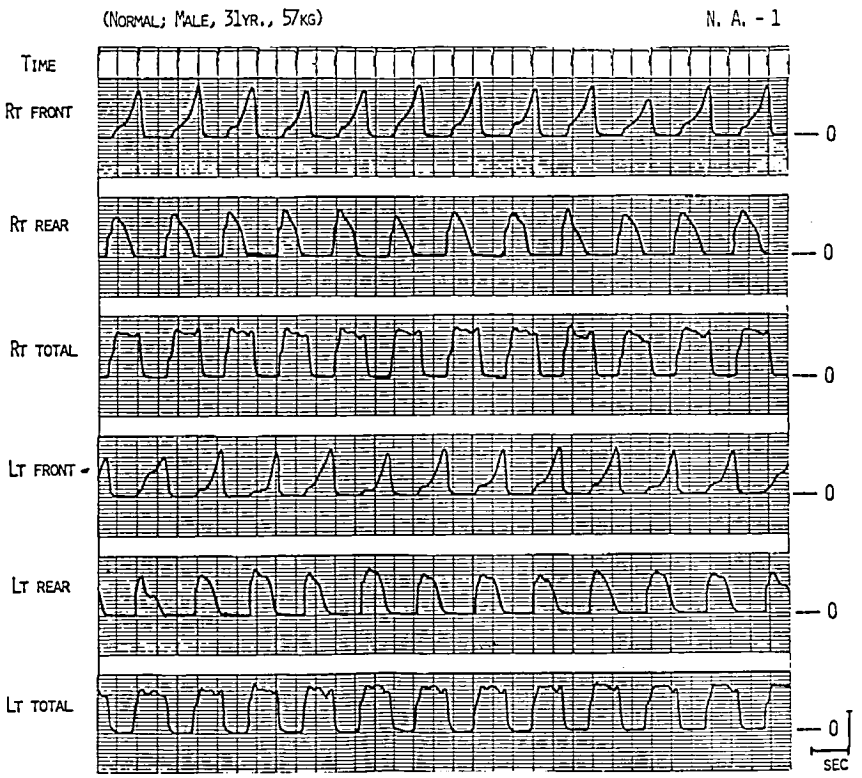


図　2

と toe offでの前部と後部センサー部での床反力ピーク値は同じである。

筋ジストロフィー症の歩行時の床反力記録では歩行の不規則性がみられた。図3はDuchenne型筋ジストロフィー症の床反力記録で図2と同じ順序である。正常人に比し、後部センサー出力が極端に小さく、全床反力のほとんどが前部センサー出力によることがみられる。これは踵でのheel strikeが軽微でしかないことを示しており、前部センサー部分でheel strikeとtoe offの両機能を行っていることが分かる。

これを各ステップでのheel srikeを基点として、その前のステップを重ねあわせたのが図4である。正常者（図4－A）では各ステップでの軌跡のずれは筋ジストロフィー症程著明ではない。二症例の筋ジストロフィー症（図4－B、4－C）では後部センサーからの出力はほぼ零であり、全床力はほぼ前部センサー出力に一致している。一症例（図4－B）では左側前部センサーは二峰性ピークを示し、正常者でみられる前部と後部センサーの出力と同じ機能を有している

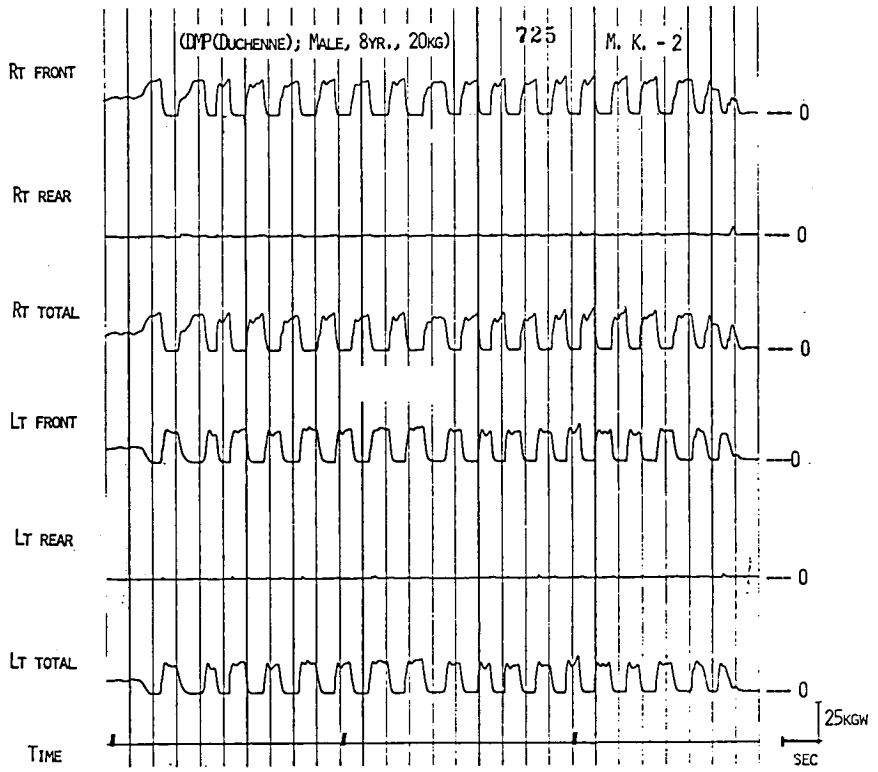


図 3

と推定されるが、もう一症例（図４－Ｃ）では軽度な二峰性を前部センサーにみるにすぎない。両者とも歩行時足は尖足位をとるが、後者では足幅は広く、より不安定な歩行である。また両者の足関節の拘縮には違いがみられ、後者では拘縮がより著明である。この前部センサー出力でみられた二峰性の床反力は足部の組織の柔軟性による筋力アンバランスへの compensat ion が働いていると考えられ、床反力パターンの左右差も関節可動域の左右差（contractureの差）に一致している。

2. 歩行足跡について：正常対照者の歩行足跡がリズミカルで、右足と左足間の足幅が比較的狭く、規則的であるのに対し、筋ジストロフィー症の足跡ではスラップ幅（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ゝめるため内旋位をとる症例を認める。昭和54年2月を昭和54年9月での同一患者での歩行の各パラメーターの比較においては11名中１例に歩行足跡測定不可能がみられた他は、ストライドおよびスラップ距離やストライド幅は各症例のばらつきは大きいが、ストライド（スラップ）距離に

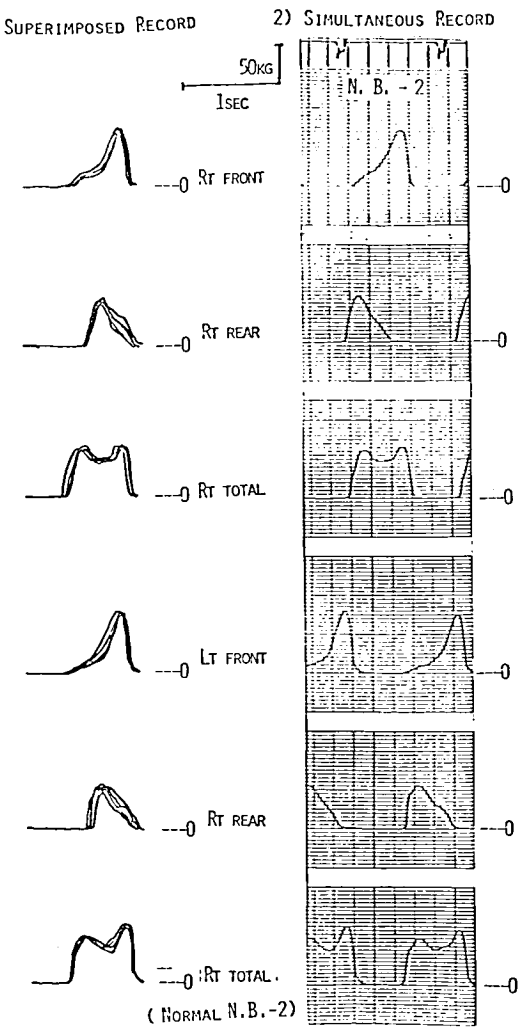


図４－A

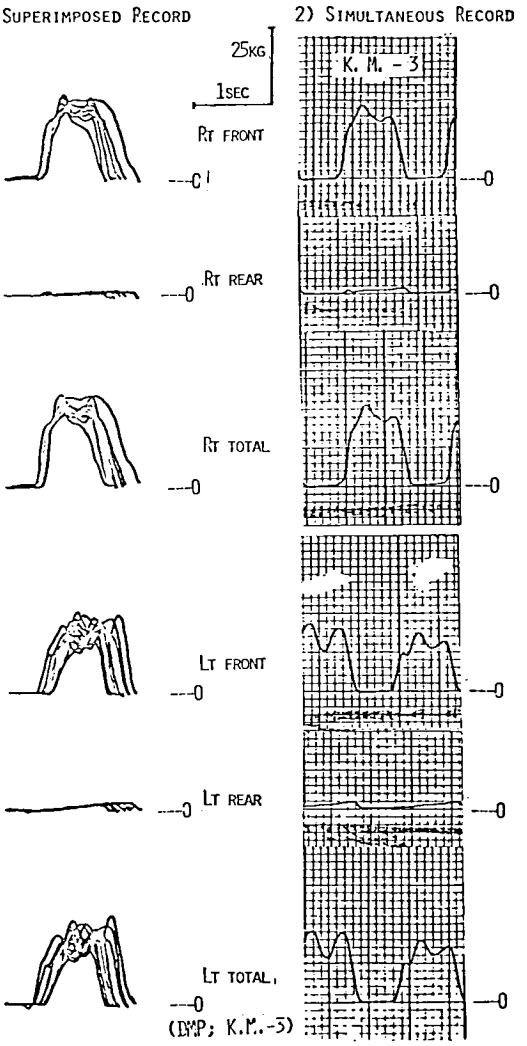


図４－B

成長による延長が認められる以外大きな変化はみられない。しかし歩行時間は症例により大きな差がみられ、一部の症例では著明な延長を示した（表１）。

表　1

	GAIT P.M.D S. 54.2	GAIT P.M.D S. 54.9	Normal
Stride Length	66.2 ±25.6	71.1 ±26.8	79.0 ±16.8
Step Length	33.1 ±13.4	36.9 ±13.9	38.8 ± 7.9
Stride Width	14.4 ± 7.1	13.3 ± 7.0	7.6 ± 3.5
Time in Walking 〔3m〕	14.9 ±28.0	23.0 ±52.3	7.0 ± 2.6

3. 重心動揺の測定：Duchenne 型筋ジストロフィー症の安静立位時の重心動揺軌跡の面積の開閉眼時の比較において、7ヵ月前の検査時、閉眼時は開眼時の平均約1.7倍であったが、今回同一被験者においてその比が平均約2.8倍であり、閉眼時での重心動揺軌跡の面積の増大が著明になった症例が多くみられた。これらの症例では tiltingテストでの小角度の負荷にも耐えられなくなったものもみられ、立位期の terminal stage においては閉眼や傾斜などの負荷に対する立位保持能の著明な低下を表わしていると考えられた（図5）。

さらに傾斜時の立位保持能を検査する目的で、前方への傾斜を行い、その重心動揺軌跡を記録した。図6は正常者と Duchenne 型筋ジストロフィー症の急激な前方への傾斜時の重心動揺軌跡を表わす。正常者の重心動揺軌跡ははじめは後方へ、次に前方へ、そして原点にもどる。筋ジストロフィー症では前方への重心動揺軌跡はわずかであり、短縮した heel cord やハムストリング筋が体を前方へ移動させようとする回転力に抗していることが観察される。この現象は7ケ月後ではさらに増強し、傾斜による前後への揺れはより狭まっており、重心安定域を狭くし、傾斜負荷に対する立位保持能の低下に反映している。前回傾斜反応が可能であった対象者11名のうち、今回転倒しなかったのは9名であった。

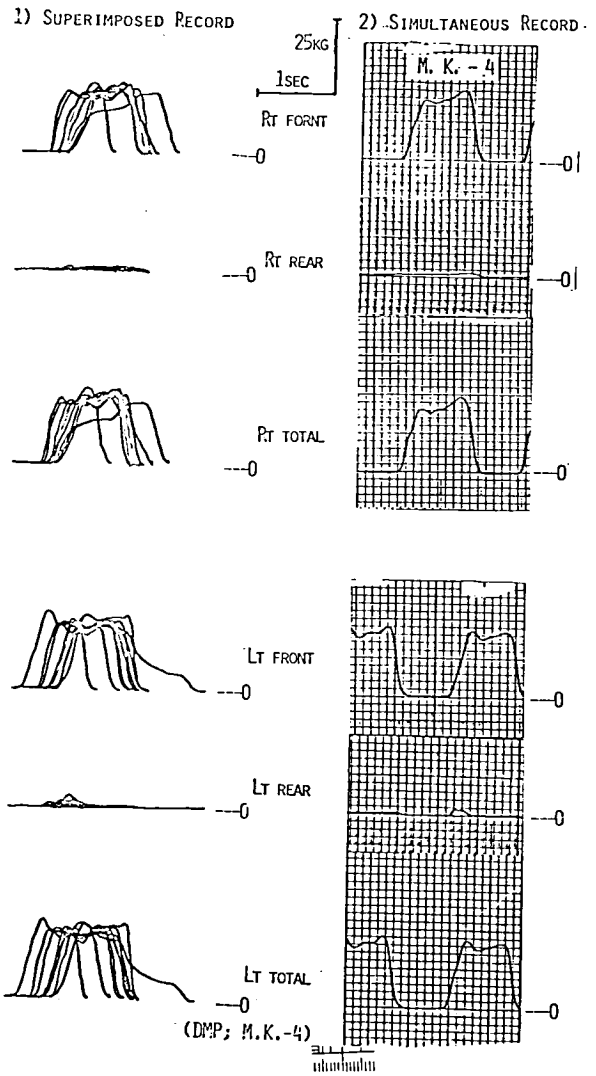


図4 −C

〔考　　察〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症に対して、新しく開発・使用しはじめた床反力測定器を用いて歩行分析を行い、また従来行っている歩行足跡記録および重心動揺記録により症例の経時的変

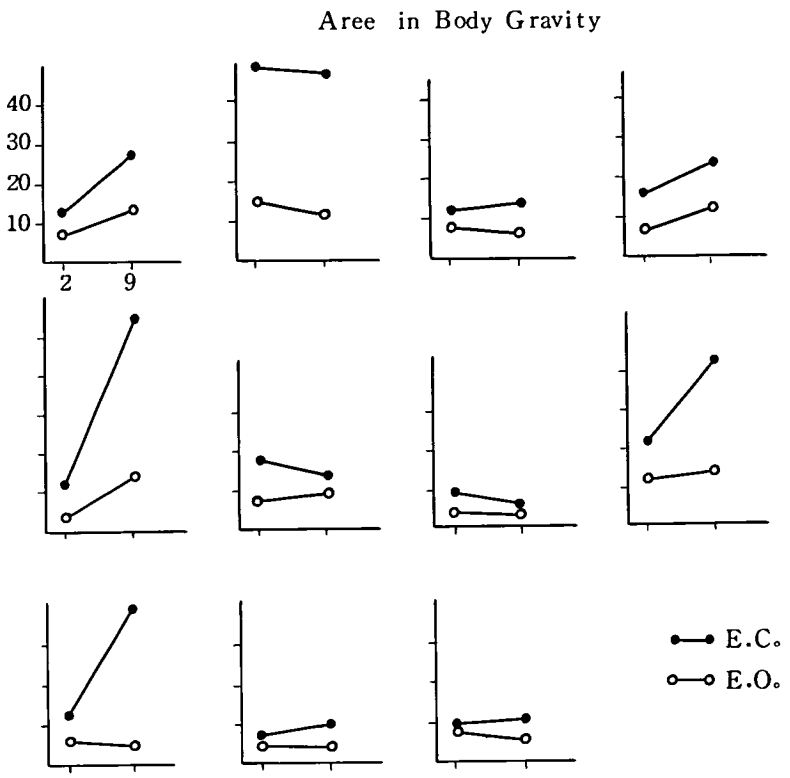


図 5

化を観察し、これらの記録を組み合せることにより、より細かい分析が可能となった。同じ尖足位歩行において、立脚期のけりだしに heel contracture の有無により差を認めた。また重心動揺では ambulatory phose の terminal stageでは閉眼時にて動揺がより増加する傾向がみられ、傾斜反応では病勢が進行すると重心の移動が smoothに行かず、外乱刺激への flexibilityを失っていき、本症の進行度と関連があると思われた。

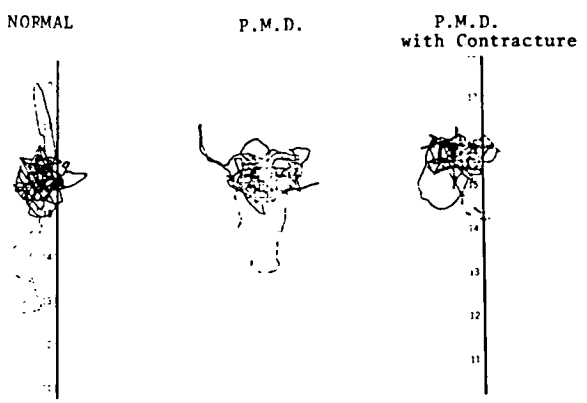


図 6

表2　Antere-Posterior distance in sway of body gravity without tilting and during tilting of standing board

	Tilting〔−〕	Tilting〔+〕
7 months ago 〔n = 11〕	1.42 ± 0.47	3.81 ± 1.04
at present 〔n = 9〕	1.56 ± 0.50	2.51 ± 0.65

〔ま と め〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能・立位能を床反力測定器、足跡記録法、重心動揺記録法により測定し、その継時的変化を追跡し、症状の進行度と予後との関連に検討を行った。

〔文　　献〕

1) 宮崎信次、岩倉博光：歩行評価のための床反力連続計測装置、医用電子と生体工学、15：487〜492，1977

2) 窪田俊夫、宮崎信次：歩行分析の臨床的応用について、総合リハ、7：181〜191，1979.

3) 真野行生、豊島英徳、向山昌邦、安藤一也、河野慶三、桑原英明、野々垣嘉男、祖父江逸郎：Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能・立位能について、昭和53年度厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究研究成果報告書、77〜83，1979.

Legend

図1：床反力計測靴、靴底の中足骨部分および踵の部分に二つの荷重センサー（前部センサーと後部センサー）がついている。

図2：正常者の歩行時床反力、Rt Front；右足前部センサー出力、Rt Rear；右足後部センサー出力、Rt Total；右足全床反力、Lt Front；左足前部センサー出力、Lt Rear；左足後部センサー出力、Lt Total；左足全床反力。

図3：Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行時床反力

図4：歩行の各ステップの床反力の重ね合せとその一ステップでの床反力記録。4−A；正常者、4−B& 4−C；Duchenne 型筋ジストロフィー症。

表1：歩行パラメーター（筋ジストロフィー症の同一患者グループの昭和54年2月と9月での比較）。

図5：開閉眼時の重心動揺軌跡の面積（11名の筋ジストロフィー症での昭和54年2月と9月での比較）。

図6：正常者と Duchenne 型筋ジストロフィー症の急激前方2° tilting 時の重心動揺軌跡。

表2：Duchenne 型筋ジストロフィー症の前方 tilting 時の前後への揺れ幅。

筋ジストロフィー症における胃拡張の成因について

国立療養所東埼玉病院　井上　満
石原伝幸　田村武司
今泉順吉　半谷満太郎
吉村正也
川崎市立川崎病院　福田純也

遺伝性進行性の悲惨な疾患であるDuchenne型筋ジストロフィー（以下DMDと略す）は未だに原因不明であり、根本的治療法のない現在では末期における合併症を把握し、早期診断し治療することが現場の主治医の最大の義務であることはいうまでもない。DMD児の死因としては心肺不全がほとんど占めているのが現状であるが、我々は急性胃拡張により死亡した一例を経験し本症における胃拡張の成因につき考察し昭和53年リハビリテーション学会で発表した。その後更に5例の救命し得た急性胃拡張を合併したＤＭＤ児を経験したので臨床症状、治療経験を加え報告する。

〔症　　例〕

16歳男児、ＤＭＤ、障害度Swinyard 8度、14歳頃より月に1～2回不定の消化器症状を訴えていたが保存的療法のみで軽快していた。昭和52七9月24日便器より落下し右大腿骨顆上骨折、副子固定後2日目より頻回の嘔吐あり、受傷後5日目に急性胃拡張と診断しマーゲンゾンデを挿入したが効なく同日死亡。剖検時（図1）拡張した胃は骨盤腔にまで達していた。拡張は胃のみではなく十二指腸の3rdportion以上に著明であった。胃大彎は正中線上剣状突起下部より22㎝、小彎は14㎝の場所に位置していた。胃壁の組織像では筋層やAuerbach神経叢に著変は認めなかった。図2は生前の仰臥位における胃透視像を示す。

さて、本症における胃拡張の重要性を確かめるために入院中のＤＭＤ児で最重症のswinyard 8度児12名の腹部単純Ｘ－Ｐを調査したところ、12例中11名に胃拡張状態を認めた。（ここでいう胃拡張とは臥位腹部単純Ｘ－Ｐ上で胃の形が全体にわたり縮少した部分なく認められた場合と定義した。）しかしＸ－Ｐ上の異常と消化器症状が平行してみられたのは2例であり、本症では急性胃拡張というより間歇的あるいは慢性的胃拡張状態が潜在する可能性が示唆された。

一般に急性胃拡張の成因として胃支配神経麻痺が第一に挙げられるが、本死亡例では胃壁神経叢には特に変化をみないことから否定的である。又ＤＭＤに急性胃拡張を合併した症例報告は1929年Berblinger[1]が最初であるが、1945年Bevans[2]は4例の剖検例中2例に胃拡張がみられたとし、その原因として胃筋層の浮腫と萎縮を挙げた。本死亡例では胃筋層の異常はみられなかった。急性胃拡張の原因として他に代謝疾患・腹腔内病変・腹部手術・麻酔などの薬物なども

可能性があるが、本症例ではあてはまらない。本例はCast syndrome としても理解できる。体幹装具は装着しなかったものの、DMDには腰椎前彎は必発であることから副子固定し仰臥位になると上腸間膜動脈の起始部の角度が小さくなり、上腸間膜動脈と腰椎の間を通る十二指腸の圧迫閉塞がおこり続発する胃拡張が更に小腸を圧迫し悪循環が成立するという Rokitansky 以来の上腸間膜動脈十二指腸圧迫説[3]で本例は説明可能である。図2には十二指腸3 rd portionにおけるバリウムの停滞がはっきり認められることからも妥当性が確認できる。以上、腰椎前彎が必発する本症では少くとも上腸間膜動脈による十二指腸圧迫が引きおこされやすい状態にあるといえ、これに何らかの誘因が加わることにより急性胃拡張として発現するものと考えた。

図 1

図3はその後マーゲンゾンデを留置し治療した5例の臨床症状のまとめを示す。全例が何らかの原因で臥床した時に発症していた。初発症状としては嘔気嘔吐が多い。初期で比較的軽症の場合は緑色の胃液が吸引されるか進行すると赤褐色の胃液が吸引される。吸引胃液量は大体1日に600～800 cc 位が多い。輸液量は心に対する影響を考慮し1500 ml／日 程度としたが Ht が上昇

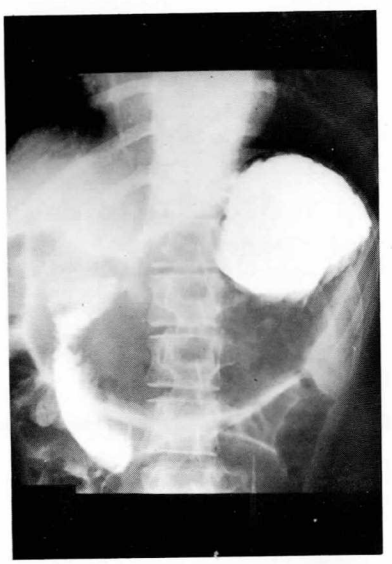


図 2

急性胃拡張を呈した5例

1. 年令・障害度

	CASE 1	2	3	4	5
AGE	15	16	16	19	20
STAGE	8	6	8	6	8

2. 誘因・・・・臥床（発熱 頻脈など）

3. 初発症状　食欲不振　1/5
吐気・吐吐　3/5
げっぷ　1/5
腹部膨満感　1/5

4. マーゲンゾンデ留置期間

1 DAY	2	3
1	3	1

5. 水分バランスなど

	輸液量	吸引量	尿量	Ht	WBC
CASE 1	3000 ML	630 ML	1450 ML	-	-
2	1500	700	350	47 %	7800
3	1000	800	300	46	6100
4	1500	200	1300	49	9300
5	1500	700	850	47	17000

図 3

した例もあり case 1 は最近経験した症例であるが3000 mℓ／日 輸液しても特に問題はなかった。マーゲンゾンデ留置は1日～3日で充分であり、胃液の色調が正常になったことを確認して抜去した。電解質バランスに関しては、hyponatremia と hypochloremia が見られるが、食餌開始と共に是正された。以上5例は救命でしたが、早期に気づけば100％近く救命と考えられ、末期の合併症のうち救命できるものとして重要と思われる。

〔文　　献〕

1. Berblinger, W. & Dukens, J. : Z. Kinderheilk. 47, 1, 1929.
2. Bevans, M. : Arch. Pathol. 40, 225, 1945.
3. Warner, T.F.C.S., Shorter, R.G. et. al. : JBJS. 56—A, 1263, 1974.

筋ジストロフィー症における消化管機能について

熊本大学医学部第一内科　　徳臣晴比古
竹川博之　　出田　透
国立療養所再春荘　　永田仁郎
岡元　宏　　小清水忠夫

〔目　　的〕

進行性筋ジストロフィー症（以下PMD）は横紋筋の進行性変性を特徴とするものであり、平滑筋は変性を受けず、消化管には変化を認めることはないとされている。筋ジストロフィー症の中でも、筋緊張性ジストロフィー症では、消化器症状としてしばしば腹痛、嚥下障害、排便回数増加、下痢、便秘等の症状を示すことが知られており、検査の上からも、食道・胃の蠕動運動の低下や、消化管の異常拡張像を認めたとする報告があるが、Duchenne 型（以下D型）や limb-girdle 型（以下L－G型）等のPMDに関して消化管機能異常を指摘した報告は殆んどみられない。しかしながら、入院中のPMD患者を観察していると、腹痛や嘔吐を頻繁に訴えたり、便秘の傾向を示したりする者が多く、何らかの消化管障害を疑わせる患者も少なからず存在するように思われる。以上の点から、今回我々は、PMDの消化管機能を追求する手始めとして、臨床症状の分析、消化管のX線学的検査、糞便検査等を行い検討したので報告する。

〔対象と方法〕

臨床症状の調査では、対象は国立療養所再春荘入院中のＰＭＤ患者24名、内訳はＤ型18名、Ｌ－Ｇ型３名、先天型３名であり、年令は９才から12才迄、平均16才であった。方法としてこれらの患者の過去１年間に呈した消化器症状をカルテ、看護記録より抜粋し集計を行った、比較対照として当療養所入院中の、神経筋疾患、消化器疾患を有さない小児10名、８才から18才迄、平均年令12才の者を選び同様の調査を行った。消化管Ｘ線検査の対象はＰＭＤ患者９名、うちＤ型７名、Ｌ－Ｇ型２名、比較対照小児２名を用い、全員約150㎖のバリウム剤を飲用させ、食道から大腸迄を経時的に透視観察し、器質的病変の有無、蠕動運動状態、腸管内ガス像、バリウム通過時間等につき調査を行った。尚、Ｄ型７名は全て歩行不能であり、その他は全例歩行可能な者であった。糞便検査は、ＰＭＤ患者15名、比較対照小児７名について行い、外観上の消化状態と共に、ズダンⅢ染色をほどこし、糞便中の脂肪滴の量を光学顕微鏡にて観察し、消化吸収状態をみた。

〔結　　果〕

臨床症状の調査では、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐等の症状は各症例により１年間の頻度にばらつきが多い為、より正確な頻度の表現方法として、１年間の消化器症状の出現総回数を調査人数で除し、年間１人当りの平均回数として表わした。その結果は表１に示す如くで、ＰＭＤには便秘及び嘔気・嘔吐を示す傾向の強いことが示された。

消化管透視結果は表２に示す如く、器質的病変を示した者はなく、食道・胃・小腸の蠕動運動

表 1.　消化器症状の頻度

	ＰＭＤ（24名）	対照（10名）
腹　　痛	0.87 回／年	0.8 回／年
嘔気・嘔吐	1.04 回／年	0 回／年
下　　痢	0.38 回／年	1.04 回／年
便　　秘	37　％	1％

表 2.　消化管透視結果

	ＰＭＤ（９名）		対照（２名）
	Ｄ型（７名）	Ｌ-Ｇ型（２名）	
器質的異常	0	0	0
蠕動異常	0	0	0
バリウム回腸末端到達時間	90 分(平均)	95 分(〃)	130 分(〃)
異常拡張像	１名	0	0
腸管内ガス増加	７名	0	0

の低下も明きらかではなく、バリウムの回腸末端到達時間にも遅延は認められなかった。しかし、腸管内ガス像の多い例が目立った。又、D型の1例に下行結腸、S状結腸の異常拡張像が認められた。腸管内ガス増加を示す例が多かったことに注目し、更に多くの例で腹部単純撮影を行い、運動障害の高度な重障心身障害児19名についても腸管内ガス像の観察を行ったところ表3の如く、ガス像増加は、重症心身障害者群が79%、PMD群は60.9%であり、対照小児群の16.7%と著しい違いが認められた。

検便結果は表4の如くで、外観上食物残渣等の未消化物を含む消化不良例は33%であり、又、脂肪滴の出現をみた者は13%で、比較対照小児の各43%、40%よりむしろ低値を示し、この検査からは消化吸収異常は明きらかではなかった。

その他、ヘモグラム、血清総蛋白、血清アミラーゼ値に異常を示した者はみられなかった。

表3　腹部単純写真よりみた腸管内ガス増加例

	PMD	対　照	重症心身障害児
例　数	23名	6名	19名
増加例	14名 (60.9%)	1名 (16.7%)	15名 (79.0%)

表4.　糞便検査結果

	PMD (15名)	対照 (7名)
外観的消化不良	5名 (33%)	3名 (43%)
脂肪滴出現	2名 (13%)	2名 (40%)

〔考　　察〕

今回の我々の調査結果よりみて、臨床症状の上からは便秘傾向を示す者の多いことが指摘できるように思われる。便秘の原因としては、腸管の器質的病変、機能的な蠕動運動低下以外にも、食事内容や運動量などの因子により影響を受けることが知られている。我々の例では器質的病変は否定され、食事内容も同一であり、明らかな蠕動運動低下も認め得なかった。運動量についてはPMDと同様、運動障害高度な重症心身障害児に便秘が多くみられることと併せ考え、運動量の低下が便秘ともっとも関連深いと思われる。

X線検査上は、腸管内ガスの増加が特徴的な所見であった。腸管内ガス増加の原因として、①消化吸収不良による異常発酵、②空気嚥下、③運動量の低下、④肺機能障害による血液ガス散布の増加などが挙げられているが、糞便検査からは消化吸収不良は明きらかではなく、又、肺機能の面からは血液ガスに異常は認めず、ガス交換に障害を来す程の肺機能低下も存在しないこと

より、血液ガス散布の影響も考え難い。腸管内ガス増加を示したＰＭＤ症例は、全例歩行不能のＤ型であったことより、便秘の原因と同じく運動量の低下の影響も考えられるが、その他の要素として、胃内ガスの増加が目立ったことより、空気嚥下がガス像増加の原因として可能性が高いように思われ、ＰＭＤ患者における咬合不全、咀しゃく機能低下と共に、嚥下機能についても更に目を向ける必要があると思われた。

消化吸収能を知る検査として、糞便中の脂肪量はもっとも鋭敏に消化吸収状態を反映させることより、ズダンⅢ染色を行い糞便中の脂肪滴を観察したが、特に明きらかな消化吸収不良は認められなかった。無論、この検査のみで消化吸収能の全体を把握できるものではなく、更に各方面からの検索が必要と思われる。

〔ま　と　め〕

1) ＰＭＤ患者の消化器症状の分析、消化管Ｘ線検査、糞便検査を行い、消化管機能につき検討した。

2) 消化器症状として、便秘の多い傾向がみられたが、運動量の低下に基因する可能性が強いとと思われた。

3) Ｘ線検査では、腸管内ガス像の増加を認め、原因として空気嚥下による可能性が疑われた。

4) 糞便検査では、消化吸収不良を示唆する所見は得られなかった。

進行性筋ジストロフィー症の膵機能について

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三内科　横峰凉子
吉田義弘

〔目　　的〕

筋ジストロフィー症によくみられる、るい痩の原因として筋萎縮の他に喫食率の低下や消化吸収能の低下が考えられる。Patterson.M (1964)[1)]は I^{131} オレイン酸吸収テストやDxylose test を行い、ＰＭＤで低下を示すとしており、これは主に腸管平滑筋の障害による変化を推定し

ているが、膵機能の観点から、消化吸収能を検索した報告は未だない。今回我々は、膵外分泌、膵内分泌の両面にわたり検索を行った。膵外分泌機能としてPancreatic function diagnostnt（PFD）testを行った。PFD試薬（BT−PABA）は、キモトリプシンの合成基質で、そのままでは消化管より吸収されないが、十二指腸液中のα−キモトリプシンにより、安息香酸、タイロシン、パラアミノ安息香酸（PABA）に加水分解されて始めて、腸管よりすみやかに吸収され、腎を経て尿中へ排泄される。この尿中へ排泄されたPABAを測定することにより、膵の強力な蛋白分解酵素である、α−キモトリプシンの分泌能を間接的にみることができる（図1）。

〔方法および対象〕

PFD試薬500mgを早朝空腹時水250ccと共に服用させ、服用後6時間にわたり経時的に採尿し、尿中のPABAをBratton-Marshallの原法[5]をSmithら[6]が改良した方法に従って、N−（1−naphtyl）−ethylen diamine dihydrochlorideとジアゾ化カップリングによる発色で比色定量した。対象は、Duchenne muscular dystrophy（DMD）21例（年令13.3±2.8才）、limb-girdle dystrophy（L−G）4例（33±10.0才）、Kugelberg-Welander病（KW）9例（20.2±8.4才）、正常コントロール22例の計56例である。

まづ、正常コントロールの尿中PABA排泄率をみると、図1の如くで、20〜30才でピークに達し、40才以降では低下することが判明した。従って本研究では、DMDの平均年令によく対応する10才台6例をコントロールとして使用した。各疾患別PABA排泄率をみると（図2）、DMD 66.5±9.1、KW 66.7±9.5、L−G 70.8±9.5で3群ともに有意（P＜0.01）に正常例（78.5±10.9）に比し低値を示した。

DMD 21例を年令との相関をみてみると、図3の如くで、年令との間には有意の相関はみられなかった。DMDの障害度は年令と強い相関を示すことから考えると、PABA排泄率は、障害度とは相関しないものと思われる。筋ジス養護班（第4班）で作製[7]した肥満度により、肥満、中等度、軽度に分け、体重とPABA排泄との関連があるか否をみてみたが（図4）差はなく、るい痩と肥満との

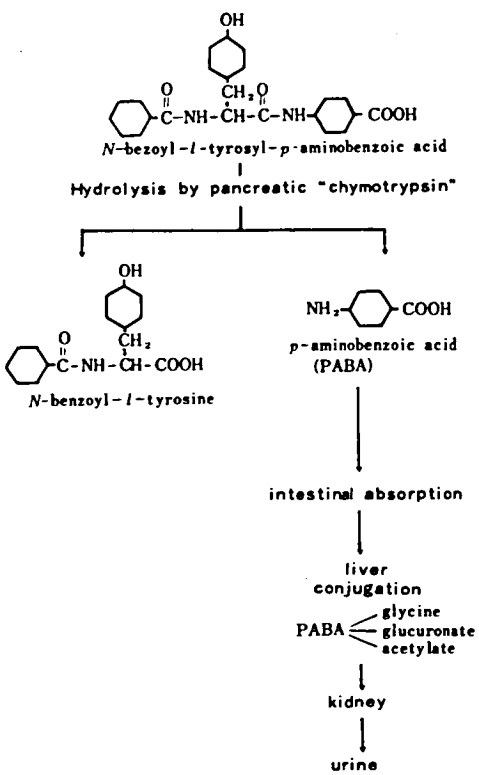


図1　BT−PABAの構造式とPFDの概要

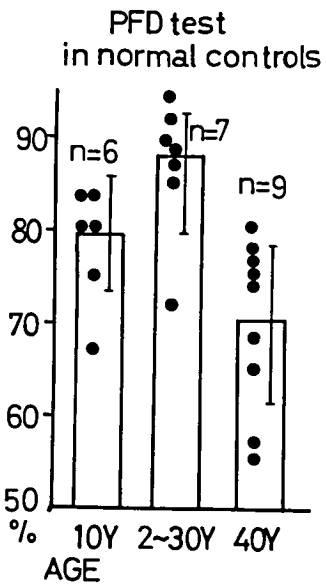


図 2

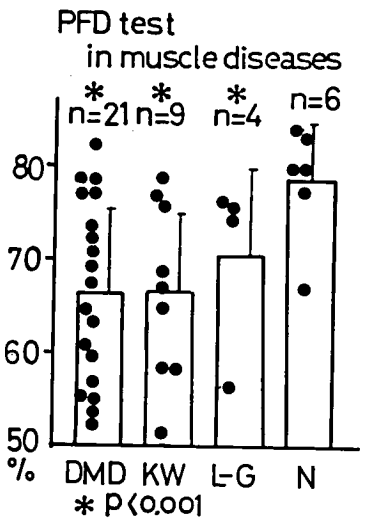


図 3

間に、特にα－キモトリプシン分泌能の差はみられなかった。ところでBT－PABA負荷による尿中へのPABAの排泄には、1)α－キモトリプシンの分泌能、2)小腸よりの吸収、3)肝での抱合、4)腎からの排泄の4つの因子が関与するため、厳密に考えれば、2)～4)の膵外性因子を除外する必要がある。このためPABA 169.5mgを経口負荷し、その排泄をPABA clearanceとして求めてみた（図5）。DMD 11例に行った結果は、94.9±11.6％と100％に近い平均値を示した。BT－PABA／PABA clearance の比はより厳密に、α－キモトリプシンの分泌能を反映しており、DMD 10例に行った成績は 70.9±17.1％であり、他の報告[4]の健常者 98.7±6.5％に比べても著るしく低値である。

次に、膵内分泌機能をみるため、50g糖負荷テストを行った。対象はDMD 26例（年令：14.1±2.9才）、KW 6例（18.0±4.6才）の計26例である。血糖曲線から、糖尿病学会の分類に従うと、DM型を呈するものは1例もなく、borderline caseがDMDでは28％、KWでは

DM型が1例みられた。膵のβ細胞のインスリン分泌能をみる指標（Insulinogenic index)として、空腹時と糖負荷後30分の血中インスリン値の差を分子にその時の血糖値の差を分母にした比を求めた。値いが高い程インスリンの反応の良好である事を示している（図6）。横軸には、DMDを肥満（＋）、中等度（0）、るい痩（－）の3群に分けてみると、DMD では、中等度（2.05±1.78）、るい痩（2.00±1.27）例で、肥満群（3.40±1.61）に対して有意（P＜0.05）にインスリン分泌能は低下を示した。肥満群は一般に、インスリン分泌能は高いとされているの

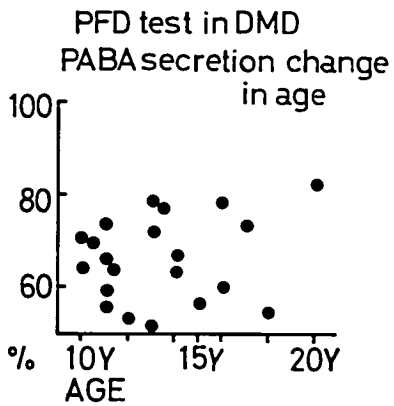


図 4

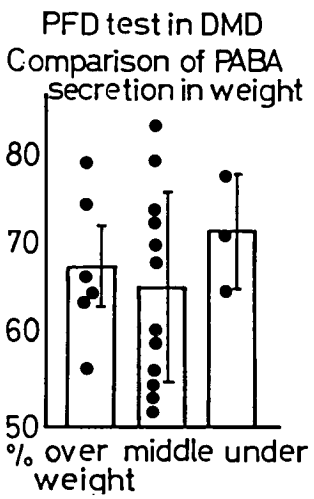


図 5

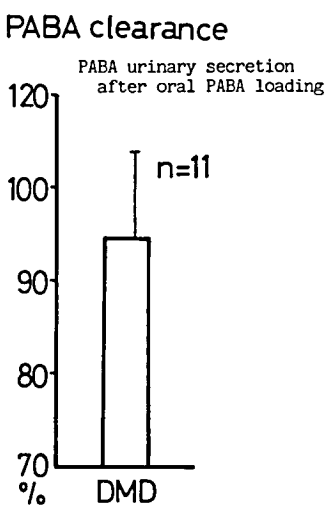
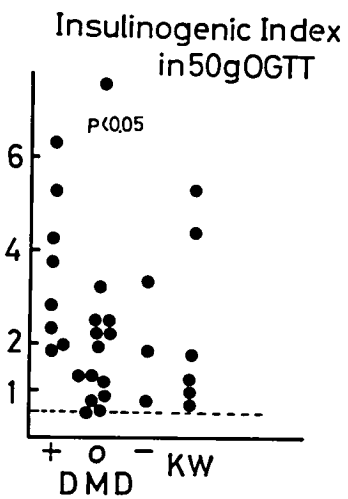


図 6



で、それ以外のＤＭＤで低いか否かは、正常例との比較を行い、より詳細に検討を行う予定である。

膵外分泌ならびに膵内分泌機能の双方の関連（膵内外分泌相関）について、ＤＭＤ17例に対して検討したが、今回の調査では、有意の相関は得られなかった。

〔考　　案〕

筋ジストロフィー症の消化吸収能については、Patterson.M (1964)[1]が、D－xylose test で、成人および小児のＰＭＤ 90例中39例に低値を示し、I^{131} オレイン酸吸収テストで、正常例は4時間目にピークがあるのに反し、ＰＭＤでは6時間にピークがあり、有意に遅延を示したとしており、これらの消化吸収能の低下は、腸管の平滑筋病変にもとづくものと推論している。ＰＭＤにおける平滑筋病変については、すでにいくつかの報告があり、Bunting (1908)[8] が胃平滑筋線維の萎縮と空胞化、結合織の増殖を、Andrew. G.Huvos (1967)[9]はＰＭＤのＧＩ fract の平滑筋病変の特徴を、脂肪浸潤や脂肪変性であるとしながらも、生前臨床症状は認めなかったと云う。Bevans (1945)[10]は4剖検例のうち2例に胃拡張を、2例に小腸平滑筋の浮腫、萎縮や消失を認めている。胃拡張液は、自律神経障害の関与や平滑筋障害の他に、石原(1979)[11]は上腸間膜動脈症候群による例を報告しており、いづれにしても本症は稀な疾患ではなく、Gurdon.C. Robin (1963)[12]はＰＭＤ 14例中12例に急性胃拡張症をきたしたと報告している。平滑筋の障害は、蠕動運動や粘膜上皮の機能にも影響を与えうるし、胃拡張症は、通過障害による吸収能遅延を招くと考えられる。今回我々が対象とした患者には、レ線学的に胃拡張症の有無を確認していないが、胃内に停留がないことは経時的に尿量排泄が充分であることから、明らかと考えている。以上述べたように、ＰＭＤの消化吸収能の障害は、腸管にその主座がありとされていたが、最も重要な臓器である膵臓については報告がなされていない。

ところで、ＰＦＤテストは膵のα－キモトリプシンの分泌能を間接的にみるものであるが、このものは、十二指腸液のｐＨや膵液量によっても反応は影響されるため、広く膵外分泌機能をとらえるものと考えた方が妥当であろう。またＰＦＤテストは、pancreozymin-secretin testによく相関を示すが、後者に比し感度が劣るが簡便であるため、経年変化を追跡できることと、重症例にも可能である利点がある。今回我々が行った成績からみると、ＰＦＤテストはＤＭＤ、Ｌ－Ｇ、ＫＷで有意に低値を示し、膵外性因子の関与を除外するため行った。ＰＡＢＡ clearance が高値であった事、ＢＴ－ＰＡＢＡ／ＰＡＢＡの比が著るしく低値であった事から、ＰＭＤにおける膵外分泌機能低下は明らかであると考えられる。

筋ジストロフィー症における膵機能障害の原因として推定されるのは、1) 自律神経障害[13] を含む何らかの神経内分泌学的異常、2) 膵臓における微少循環障害[14]の可能性、3) 筋萎縮に伴う生体の蛋白需要の低下とそれによる膵機能の抑制、4) 栄養摂取の減少[15][16]や偏食による膵機能低下があげられる。1) の可能性を推定しているが、膵臓を中心とする生体の消化吸収能は複雑な統禦機構の中にあり、どのレベルの障害でも膵へ直接、間接に影響し、膵の形態学的、機能的変化をきたし得るため、膵機能障害の原因を追求することは現在非常に困難である。2) については、

ＰＭＤの筋肉における微少循環障害や細少血管の変化が同じ様に膵にも存在するならば、当然機能障害をおこし得ると考えられるが、詳細は不明である。3)については、筋萎縮に伴う二次的膵の変化と考えられるが、今回の結果は、年令との間に相関々係のないことから、障害度の関連も考え難く、従って、筋萎縮による二次的変化とも断言し難い。4)について、栄養摂取は筋ジストロフィー症の療護班で作製した、筋ジフトロフィー症の食餌基準[17]にもとづいたバランスのとれた食事を給与しており、食事のかたよりがあるとは考えられない。患者のエネルギー代謝と食事摂取量との関連について、新山ら(1979)[18]は、筋萎縮によって運動が制限されているにもかかわらず、摂取エネルギーは正常人の所要量に近いか、またはこれを上廻っていることを明らかにし、更に患者の蛋白質所要量について、患者の窒素蓄積量(Ｙ)の間に有意の相関(Ｙ＝0.39×−78.2)があり、この0.39は、患者に給与されている食蛋白質の窒素蓄積のための利用率である。この式から算出された蛋白質所要量と栄養調査による実際の摂取量との関係をみると、両者に大きな差はなく、理論上ほぼ所要量を満たしているとしている。[18] 以上の事実より、膵にまで間接的に影響を与える程ＤＭＤに食事摂取の低下があるとは考え難い。ところで、患者の栄養の摂取量と所要量とのバランスがよく保たれているとすると、それでは何故ＤＭＤで血清蛋白、特に血清アルブミンやｒ−globulinの低下や栄養性貧血、あるいは必須アミノ酸の低下など[7]が生じ得るのであろうか。この点については、恐らく膵外分泌機能低下による蛋白質の消化吸収障害の関与の他に、生体内での蛋白の合成や分解に何らかの障害が存在し得るのではないかと考える。

蛋白質は、生体にとって極めて重要な栄養素であり、蛋白の消化吸収に障害を与える膵外分泌機能障害の存在は、本症の治療や栄養指導を行う上で重要な所見であるとともに、筋ジストロフィー症を全身疾患として考える上で重要な示唆を与えるものと思われる。

〔ま と め〕

1) 筋ジストロフィー症の膵外分泌機能を検索するため、ＰＦＤテストを行い、ＤＭＤ、Ｌ−Ｇ、ＫＷで正常に比し、有意に低値を示した。
2) 健常者では、20〜30才台をピークに40才以降では低下を示し、年令による変化を明らかにした。
3) ＰＡＢＡ clearanceは、ＤＭＤでは略正常であり、ＰＦＤテストの膵外性因子の影響は除外できると判断された。

〔文　献〕

1) Patterson, M.: Intestinal absorption in muscular dystrophy patients. Archives of Internal Medicine, 114: 67 70, 1964.
2) Imondi, A.R., et al.: A new test for exocrine pancreatic function. Pharmacologist, 13: 290, 1971.
3) Arvanitakis, C., et al.: Diagnosis of pancreatic diseases by a synthetic diseases by a synthetic peptide(N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid): A new test of exocrine pancreatic function. Lancet, 1: 663, 1973.

4) 加嶋　敬、衣笠勝彦、稲田安昭：ＰＦＤテスト一方法と臨床的意義、クリニカ　6 (12)：29～35，1979.

5) Bratton, A.C., et al.：A new coupling component for sulfanilamide determination. J. Biol. Chem., 128：537, 1973.

6) Smith, H.W., et al.：The renal clearances of substituted hippuric acid in dog and man. J. Clic. Invest., 24：388, 1945.

7) 木村　恒：進行性筋ジストロフィー患者と栄養、進行性筋ジストロフィー症食餌基準、筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究班編、P 29～57．昭和 54 年、

8) Bunting, C.H.：Chronic fibrous myocarditis in progressive muscular dystrophy Am. J. Med. Sci., 135 ; 244, 1908.

9) Andrew, G.Huvos., et al.：Smooth muscle involvement in primary muscle disease. Arch. Path., 83：234, 1967.

10) Bevans, M.：Changes in the musculature of the gastrointestinal tract and in the myocardium in progressive muscular dystrophy. Arch. Path., 40：225, 1945.

11) 石原伝幸：筋ジストロフィー症における胃拡張の成因について、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班会議、昭和 54 年．

12) Robin , G.C., and Falewski, G. De Le.：Acute gastric dilatation in progressive muscular dystrophy. Lancet, 2：171, 1963.

13) 呉　　健、沖中重雄：自律神経系、名論、金原出版、東京、P 203 ～249. 1956.

14) W.R. Bradley.：The peripheral circulation in Duchenne dystrophy. In" Pathogenesis of human muscular dystrophies." (edited by Lewis. P.Rowland.) Excerpta Medica. Amsterdam, 1977, p 672 677.

15) 木村　恒：進行性筋ジストロフィー患者の至適体位について、栄養と食糧、29 ：325～333. 昭和 51 年．

16) P.D. Webster., et al.：Effects of fasting and feeding on the pancreas. Gastroenterology, 62：600, 1972.

17) 三吉野産治、浅井和子、城戸美津子：患者の食餌と問題点、進行性筋ジストロフィー症食餌基準、筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学研究班編、p81～137．昭和54年．

18) 新山喜昭：栄養所要量、進行性筋ジストロフィー症食餌基準、筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究班編、P 59～77．　昭和54年．

Duchenne 型筋ジストロフィーの筋血流量

国立療養所東埼玉病院　井上　満
石原伝幸　田村武司
吉村正也
慶応大学神経内科　田中耕太郎

〔目　的〕

Duchenne 型筋ジストロフィーの原因は依然として不明であり種々の説が提唱され議論が続けられているところである。W.K. Engel, Hathaway の有名な実験結果より唱えられた血管原説に対して1974年 Paulsonら、1975年 Bradleyらは ^{133}Xe クリアランス法によりDuchenne 型筋ジストロフィーで筋血流量（以下MBFと略す。）を測定し対照群に比べて有意差がみられなかったと報告し本症の成因としての血管系の一次的な関与には否定的な意見を述べた。我々は昭和51年より水素クリアランス法によるMBF測定法を開発し検討を重ねてきた。その結果、本症患児のMBFは ^{133}Xe 法で報告された値に比し高値であることを発表した。本年度は更に症例を重ね安静時のMBFおよび過呼吸によるMBFの変動を検討したので報告する。

〔対象および方法〕

対象は本院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー患児24名で年令は10～19歳、障害度はスインヤード分類で5～8度。方法は直径500μの白金線で先端1 mmを白金黒化したものを電極とし大腿直筋に刺入する。図1に示すように等量混合し水素2.5％とした混合ガスを7～10分間吸入させ、250 kΩの回路抵抗に加わる電位差を連続記録する。同時に呼吸用ピックアップで呼吸曲線も同時記録し、検査中血圧測定を継時的に施行した。図2に実際の記録を示す。水素吸入により曲線が上昇しプラトーに達した後吸入を中止、中止後2分より5分間のクリアランスカーブの半減期からMBFを算出する。

〔結　果〕

① 平均動脈血圧（MABP）74～113 mmHgの範囲でMBFは4.7～12.8ml/100g/minであり、その平均は9.3±3.0 ml/100g/minであった。

② MBFは年令および障害度の上昇と共にやや増加する傾向にあった（図3）。

③ MBFと血清CPKとの間に有意の負の相関を認めた（図4）。

④ 過呼吸負荷によりMBFは47.7～208％、平均150％の増加が見られた（図5）。

〔考　察〕

本症のMBFは前述のように主にXe法により検索されてきたが、1970年Kapuscinska らは正常者に比し著明に減少していたとし、Paulsonらは正常と変化なしとしている。彼らの測定値

Schematic Diagram of Entire Assembly Measuring MBF by Hydrogen Method

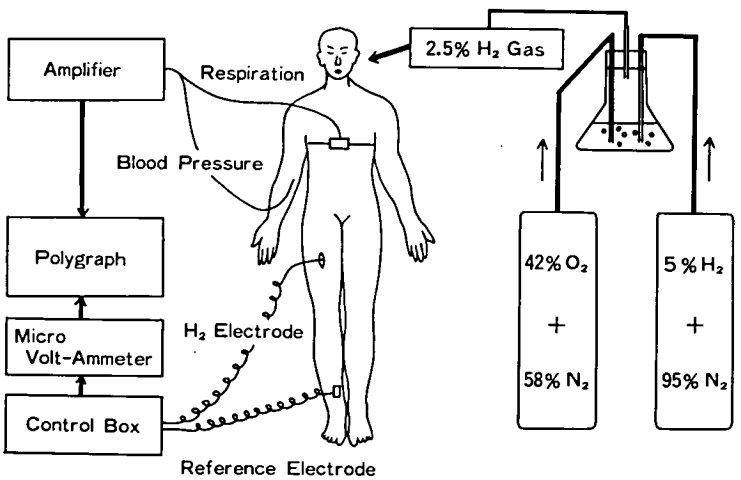


図 1

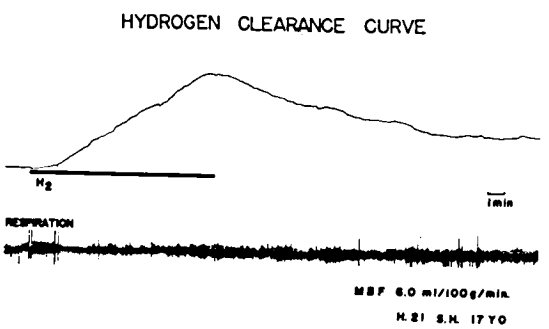


図 2

より我々の測定値が高いのは脂溶性 Xe の影響によると考えられる。今回血清 CPK 値と血流量の間に有意の負の相関をみたことは、血清 CPK 値が残存筋肉量と密接な関係を持つとされることから、ある程度進行した段階では残存筋肉量の減少と共に単位重量あたりの血流量が増加してゆくことが示唆されると考えた。次に過呼吸に対する MBF の増加は既に 1952 年 Clarke が正常ヒトで報告している。彼は plethysmograph で過呼吸により血流量が 200%の上昇をみたとしたが、そのメカニズムについては明確な考えは示さなかった。1957年 Roddie らは神経ブロックさしてもこの反応性が保たれることから体液性因子の関与を想定した。以上単位重量あたりの MBF が保たれていること、過呼吸に対する反応性も保たれていることが示唆され、本症の成因

としての血管原説とは一致しない結果であると考えた。

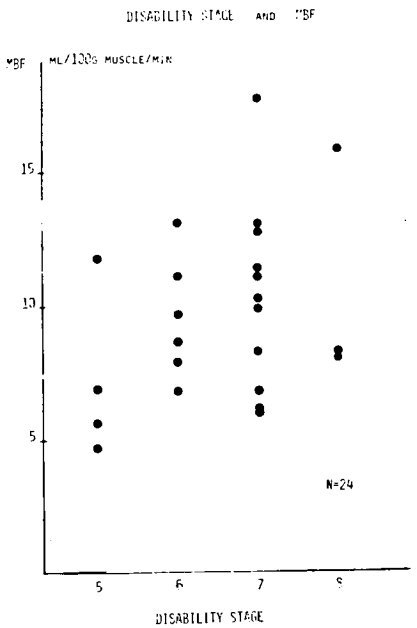


図 3

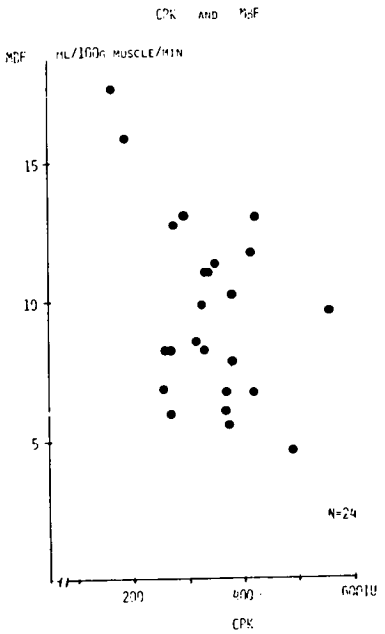


図 4

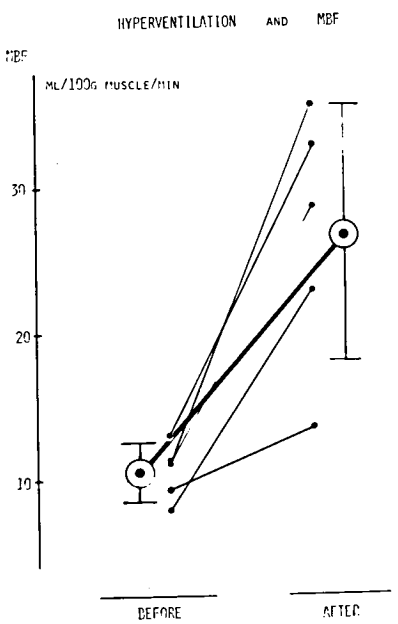


図 5

〔文　　献〕

1. Clarke, R.S.J. : The effect of voluntary overbreathing on the blood flow through the human forearm. J. Physiol. 118 : 537, 1952.
2. Roddle, I.C., Shepherd, J.T. & Whelan, R.F. : Humoral vasodilatation in the forearm during voluntary hyperventilation. J. Physsiol. 137 : 80, 1957.

進行性筋ジストロフィー症のBリンパ球に関する研究

国立療養所長良病院　　古田富久
杉本公行　　桑原英明

進行性筋ジストロフィー症では筋膜の透過性の異常がありそのために細胞内酵素が血清中に流出するのではないかという報告がある。

これに Pickard 等は注目し、Bリンパ球膜上での抗原抗体複合体の凝集という方法、すなわち capping 現象によって膜の流動性が確かめられるのではないかと考え、螢光抗体法を使用し、種々の神経筋疾患患者ならびにキャリヤーが疑われる親族について検討している。今回私達も同様の方法でPMD（Duchenne 型）およびその母親について検討してみたので報告します。なお同時にCPK値も測定した。

〔方　　法〕

表(1)に示す如く、末梢血をヘパリン加採血し、顆粒球ならびに単球を除くため iron powder を10分の1量加え室温に30 分間放置した。その後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、細胞数を 2×10^6/mℓに調整した。そのリンパ球浮遊液と等量の抗ヒト免疫グロブリン螢光抗体を加え4℃で30分間反応後、PBSで3回洗滌した。さらに37℃で30分間放置後、螢光顕微鏡で表面免疫グロブリン陽性細胞のうちで capping をおこしている細胞のパーセントを算定した。

〔結　　果〕

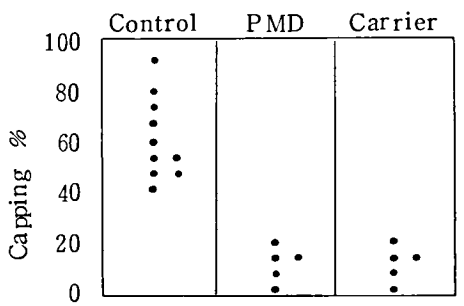
表(2)に示す如く、正常成人10人の capping は44％から88％の幅を示し、平均62.3％であった。一方 PMD 5人では7から18％となり平均13.2％となった。又母親も7.4から18％となり平均13.4％であった。次にCPK値と capping との関係を患者ならびに母親につき検討してみ

た。表(3)に示す如く、患者はいずれもＣＰＫは異常高値を示したが、capping との間に特に関係はみられなかった。母親(1)、(2)は probablecarrierでcappingならびにＣＰＫ値はそれぞれ

表(1)

(1) 末梢血をヘパリン加採血
(2) フィコールコンレイ比重遠沈法でリンパ球分離
(3) ＰＢＳで3回洗滌し、細胞数を 2×10^6／mℓに調整。
(4) リンパ球浮遊液と抗ヒト免疫グロブリン螢光抗体を等量加える。
(5) 4℃で30分間反応後ＰＢＳで3回洗滌
(6) 37℃で30分間放置
(7) 表面免疫グロブリン陽性細胞のうちで capping を起している細胞のパーセントを算定

表(2)



表(3)

		Capping(%)	CPK (mu／mℓ 30℃)
Patient	(1)	14	640
	(2)	10	1535
	(3)	20	1539
	(4)	7	1200
	(5)	15	1325
Mother	(1)	13	31
	(2)	18	37
	(3)	14	55
	(4)	7	37
	(5)	14	37

13, 18%, 31, 37mu／mℓ 30℃、(3)は definitecarrier で14%、55mu／mℓ 30℃、(4)(5)は possiblecarrier で7，14%，37，37mu／mℓ 30℃となり、ＣＰＫ値はいずれも正常だが capping は低値を示した。

〔ま と め〕

今回検索しえたのは小数ではっきりした事は言えないが、(1)PMD（Duchenne 型）で capping が異常低値を示す。(2) carrier と思われる母親においてＣＰＫ値が正常であっても capping は低値を示す。(3)今回の definite，probable，possiblecarrier の母親間に capping の差はみられなかった。以上より今後 carrier を疑われる症例につき capping を検討し、carrier を発見して、患者の発生をできるだけおさえる事ができるのではないかと考える。

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症保因者に於ける血小板粘着能について

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　健一郎　　森　一毅
渋谷統寿
長崎大学第一内科　　井手芳彦

〔目　的〕

最近、DMD患者に於ける検索の進展により種々の細胞の膜の異常が注目されている。中でも血小板異常は筋病変発現との関連で論じられておりさらに、同様の異常が保因者にも認められた事より保因者判定に有用であったとの報告も出されている。

そこで私達は、血小板機能特に膜の構造及び機能をあらわせる簡便法としての血小板粘着能をDMD患者、保因者及び正常人で測定しDMD患者、保因者での異常の有無及び保因者判定に有用かどうかについて検討した。

〔方　法〕

対象をA，B，C群に分けた。

A群は、保因者群で14名、内訳は definite 1名、probable 4名、possible 9名

B群はDMD患者群で12名

C群は、正常女性群で11名

血小板粘着能は、安永らにより改良されたSalzman法改良法により測定した。保因者については11名について、同時にCPKの測定も行った。

〔結　果〕

各群の平均値はA群 45.36％、B群 52.03％、C群 40.36％とDMD群、保因者、正常人の順で血小板粘着能の上昇を認めた。正常群とA，B群間の推計学的検索に於ては、DMD患者群に血小板粘着能の亢進の傾向を認めたが、保因者群では有意差を認めなかった。しかし保因者で正常者の上限以上を示すものが6例存在し内3例は definite ないし probable carrier に属し、残り3例は possible carrier であった。CPK値は2例に異常があり、これら2例はいづれも正常上限以上の血小板粘着能の亢進を認めた。

〔考　案〕

DMD患者群と正常者との比較に於いて、DMD患者群に於いて亢進する傾向が認められ、その平均値は安永らによる正常者の範囲を越えていた。この事は、DMD患者に於いて血小板粘着

能で示される血小板機能にも異常のある可能性が示唆される。

保因者と正常人との比較では有意差は認めなかったが、正常者の上限以上を示す6例については特にdefinite及びprobable carrierに多く認められ、又CPK異常を示した2例はいづれもこれら6例中に含まれていた。

以上の事より正常値を逸脱する高値を示したものでは保因者の疑いをもつ事が必要と思われる。今后は、正常値を逸脱した症例について、CPK及び血小板セロトニン代謝との関連を調べ保因者判定の簡便法として有効であるか否かについて検討を加えていきたい。

進行性筋ジストロフィー症に対するインフルエンザワクチン接種によるHI抗体

国立療養所　西別府病院　三吉野　産　治
石　津　棟　暎　大　谷　宣　伸
上　原　　哲　上木原　由美子
九大温研　横　井　忠　滋
久大内科　加　地　正　郎

〔はじめに〕

院内の流行性疾患は、筋ジス患者がいわゆる病棟内閉鎖集団であり、一旦流行性の感染症が入ると全病棟内に蔓延し、これが患児の重症化へつながることは、しばしば経験されていることである。特に冬期インフルエンザの流行がおこると、末期の心肺機能の低下を来している幾人かは、重篤な肺疾患を惹起し、不幸な転帰をとるものも少からずみられる。このようなハイ・リスク・グループに対して、積極的な予防法として、インフルエンザワクチン接種は重要なものと考える。

〔方法および対象〕

1) 使用ワクチン

A/USSR/92/77(HINI)、(以下　とする)、400 ccA. eq./mℓ

B/Kanagawa/13/76、(以下　とする)、300 cca. eq/mℓ。

2) 接種方法

歴年令では、必しも体重が標準に満たないために、特に体重を基準にして1回接種量を決め、

1週間間隔で2回皮下に接種した。すなわち9Kg未満 0.1 mℓ、9～19Kg 0.2 mℓ、20～52Kg 0.3 mℓ、53Kg以上 0.5 mℓ、で上腕の三角筋部の皮下に注射した。

3) 血清採取

Ⅰ：接種前、昭和53年11月下旬、Ⅱ：接種1カ月後 昭和53年12月下旬の2回

4) 対象およびHI価の測定

西別府病院筋ジス病棟に入所中の患者で、接種当日、支障のなかった筋ジス患者55例である。接種前とワクチン接種終了後1カ月日のペア血清を用い、同一時期にＲＥＤで処理した後、マイクロタイター法によりHI価を測定した。

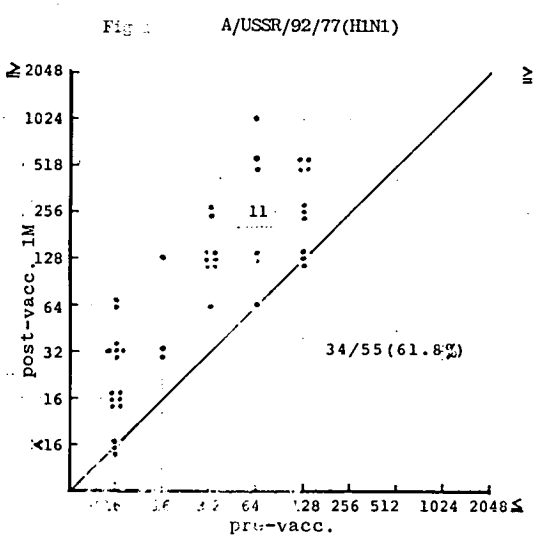
5) 成　績

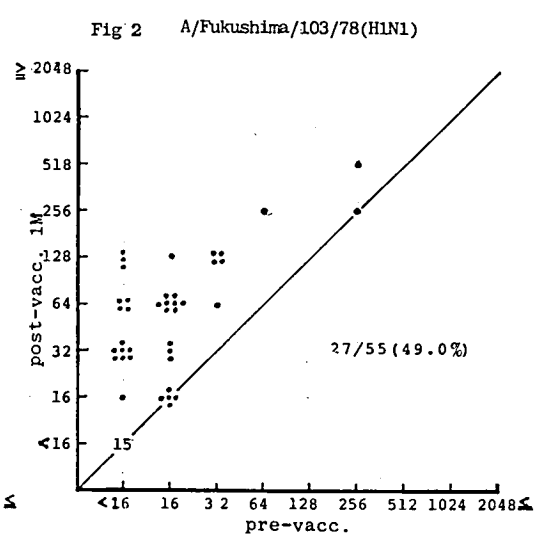
① 図1にA／Uに対するHI価の上昇について示す。接種前の価より接種後4倍以上の者が34例61.8％を占めており、1977年流行のオリジナルのワクチン株に対するHI価の上昇は良好である。これを1978年流行の福島株についてみたのが図2であり、流行の恐れが多いのは、今年度はこの株であろうと予想され、検討を加えたところ、A／Fの4倍以上の上昇をみた例は27例49.0例であった。A／Uと比らべ、やや、HI価の上昇は悪かった。図3にB／Kを示す。4倍以上の上昇例は10例18.2％であるが、例年B型の接種を行ってきており、16倍以下の例は20.0％程度で、接種前の価がすでに高く、HI抗体の保有があったことと関連して、上昇はよい方であると考えられる。

② 図4，5，6にHI価の接種前後における上昇の割合をプロットして比較した。

図4のA／Uは、接種前16倍以下の割合が30.0％、接種後には6.0％程度に減少している。接種後は128倍21.0％、256倍29.0％、512倍12.0％と極めてよくHI価の上昇を示した。感染防禦の指標として64倍以上のHI価が用いられるが、接種後64倍以上の例は39例70.9

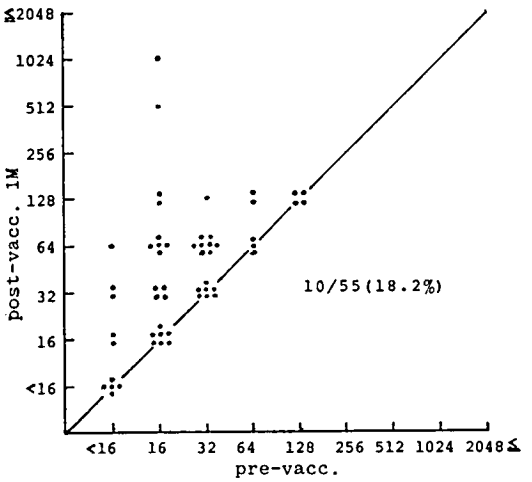
NISHBEPPU NATIONAL HOSPITAL (n=55)





NISHI BEPPU NATIONAL HOSPITAL

Fig 3　B/Kanagawa/13/76



%を示した。一応集団としての感染防禦の目標に達しているように思われる。

図5のA／Fは、'78年福島で発見分離された型のものであり、接種前16倍～16倍以下が80.0%以上であった。ワクチン接種後64倍以上の者は24例、43.0%で、上昇率は極めて良好と言えるが、集団としての感染防禦目標には及ばない。若しこの型のものが流行すれば、感染し蔓延の恐れがあるものと考えられる。

図6に、B／Kを示す。接種前のピークが16～32倍のところにあったが、接種後は64～128倍と軽度の上昇を示した。この図をみても、図4と同様、接種前すでに16倍以下であった者の割合が、A／UやA／Fと比らべて少なく、例年行って来たB型ワクチンの影響があったものと考える。

6）副反応

発熱37.5℃以上、注所局所の腫脹、頭痛、倦怠感などについて観察したが、55名中特

NISHI BEPPU NATIONAL HOSPITAL

Fig 4　A/USSR/92/77(H1N1)

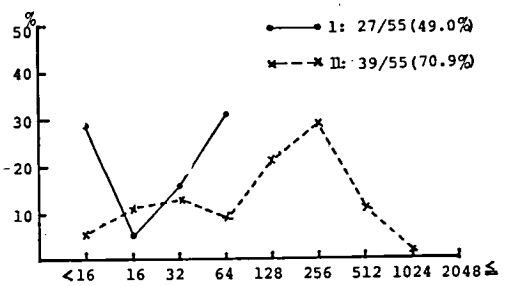


Fig 5　A/Fukushima/103/78(H1N1)

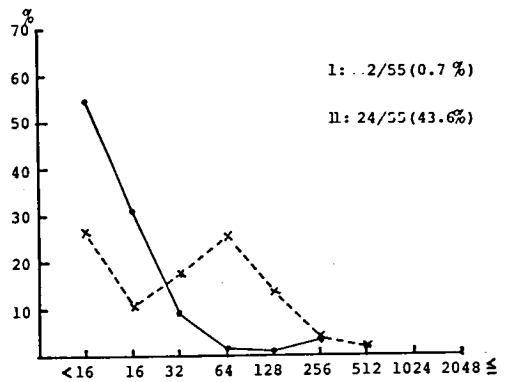
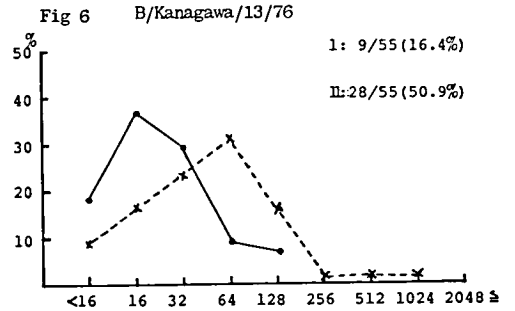


Fig 6　B/Kanagawa/13/76



記するような副反応は認められなかった。

7) ま と め

① A／U の HI 価の上昇は、極めて良好であり、A／F はそれに比べてかなりレスポンスが悪い。また64倍以上の割合は A／U で 70.0％程度を示し、感染防禦目標に到達し得たと思われるが、A／F には及ばなかった。

② B／K については、例年接種を行って来て、接種前からかなり HI 価は高い割合を示し、64倍以上の割合も A／F より良好で50.0％台を示した。

以上より、各年毎に流行の株が変異するインフルエンザウイルスに対するワクチン接種と HI 抗体価の測定は大事であり、今後とも積極的な感染予防対策と研究が望まれる。

神経筋促通手技によるＰＭＤ患者の咀嚼機能改善に関する研究

国立療養所原病院　和田正士
小林　誠　川添和幸
浜田泰三　山田早苗
升田慶三　平木康彦
生冨和夫　小出俊江
佐々木　千恵子

ＰＭＤ患者の顎口腔系において、神経筋促通手技を利用した運動療法の効果判定を、咀嚼値、咀嚼筋筋電図所見を示標にして、運動療法を６ケ月間行った前後について検討した。

被験者：国立療養所原病院に入院中のＰＭＤ患者（ 16～24才、Duchenne 型、開咬）７名。

観察方法：咀嚼値の測定は Manly & Braley (1950) の方法によるピーナツ粉砕能を示標とした。筋所見は、咬筋（習慣性咀嚼側、表面電極）の筋電図積分電位と咬合力を同時記録し、両値の関係を最小二乗法による回帰方程式 $Y=a+bx$ として求め、この勾配 b を示標とした[1]。咬筋反射活動は、下顎前歯部にあてた舌圧子を下方に叩打することにより誘発される response の潜時を示標とした。

運動療法：従来歯科領域においても応用されている頭の回転、前屈、後屈などによる関連筋の

緊張、弛緩（緊張性頸反射）、舌の運動に加えて、中等度の随意収縮下で振動刺激（110Hz，振巾約1㎜）を約5分間、咬筋筋腹に与え（緊張性振動反射）、計約15分間の咀嚼筋筋訓練を毎日機能訓練士により行い、6ケ月間の効果判定を行った。

結果：訓練期間中、咀嚼値の増加、上記誘発反応の潜時の短縮化傾向（健康者の潜時に近似）、咬みやすく感じる等の改善傾向を認めた。

以上のことから、訓練期間中少くとも咀嚼機能は悪化しているということは見当らず、むしろ効果的であったといえる。しかし、PMDにおけるこれら咀嚼値の変動が、常日頃からきわめて大きいことや、数ケ月～年にわたる記録で、いわゆるコントロールというものが一定でないため、訓練そのものが即効果的というためには、現時点ではさらに慎重であらねばならない。今後長期にわたって観察していく必要がある。

〔文　　献〕

1) Kawazoe, Y., Kotani, H. and Hamada, T.：Relation between integrated electromyographic activity and biting force during voluntary isometric contraction in human masticatory muscles, J. Dent. Res., 58：1440-1449, 1979.

Progressive Muscular Dystrophy への膵エキスの効果（第4報）

国立療養所川棚病院　　中沢良夫
森　一毅　　森　健一郎
渋谷統寿

〔目　　的〕

高岡らの膵エキス（Pancreatic Extract 以下PXと略）は表(1)の作用より骨格筋の蛋白合成の増進作用が示唆され、DMPへの応用がなされている。我々は昭和51年より当DMP班会議において3年間にわたって各種タイプのDMPへの臨床実験について報告して来たが、本年度もPXの臨床実験が4年3ケ月となったのでその結果を報告する。

〔方　　法〕

対象患者32名をA，B 2群に分けた。A群の内割けはDuchenne型11名、LG型1名、FSH

型1名、女性筋ジストロフィー症2名の15名。B群ではDuchenne型13名、LG型2名、FSH型1名、女性筋ジストロフィー症1名の17名。 A群には強PX 1mg per day投与、B群には弱PX（生物学的力価判定法で強PXの約50％の力価のPX）を投与、それぞれの病勢進行とA，B群の経過を比較検討した。効果判定のIndexとしては運動機能はActivity of daily livings（ADLと略）、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、経過表を作製、病勢進行を比較観察した。

〔結　　果〕

表(2)はA群全体のADL及び酵素の推移であるが数値はmean±S.E.を示している。すなわちADLは実験前値38.07点より4年3ケ月間に11.87点まで減点した。ADLの低下に伴いCPK、LDH、GOT、GPTも低下している。

表(3)はB群全体のそれであるがA群と同様の傾向が認められる。

表(4)はA群中のDuchenne型11名の推移であるがADL、各種酵素の減少が認められた。

表(5)は同様にB群中Duchenne型13名の推移である。

表(6)はA，B両群全体の推移差（前－後）を比較したものであるが、ADLの減点はA，B群とも差は認めなかった。しかしCPK、LDH、GPTがA群の低下がB群のそれに比しやや緩

表　1

膵エキス（Pancreas Extract PX）

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^{14}C-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^{3}H-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 SDRatの骨格筋のRNA合成を促進させる。
8 C57BL6J/dydy DMPマウスの延命効果を認める。

表(2)　A群全体の推移

	前（50年6月）	後（54年9月）	
ADL	38.07±4.85	11.87±2.03	0.001>P
CPK	336.87±54.89	156.40±29.16	0.01>P>0.001
Aldolase	27.19±2.12	25.11±2.69	
LDH	621.00±64.13	179.60±34.62	0.10>P>0.05
GOT	50.56±6.42	40.20±4.26	0.20>P>0.10
GOT	50.93±7.47	36.20±5.00	0.20>P>0.10
creatine	559.60±38.45	468.60±46.14	0.20>P>0.10

表(3)　B群全体の推移

	前（50年6月）	後（54年9月）	
ADL	46.00±5.29	16.68±3.89	0.001>P
CPK	498.26±99.38	221.87±17.25	0.01>P>0.001
Aldolase	31.77±3.20	23.81±2.02	0.05>P>0.02
LDH	726.16±85.54	468.26±35.71	0.01>P>0.001
GOT	60.58±5.96	38.26±3.28	0.01>P>0.001
GPT	65.58±8.72	36.63±3.34	0.01>P>0.001
creatine	469.05±38.45	423.89±28.67	

表(4)　A群中Duchenne型のみの推移

	前（50年6月）	後（54年9月）	
ADL	40.43±5.91	10.00±2.17	0.001>P
CPK	570.14±115.43	197.17±26.14	0.01>P>0.001
Aldolase	32.12±2.28	26.86±1.97	P>0.1
LDH	792.00±88.50	485.57±41.36	0.01>P>0.001
GOT	66.14±6.15	42.43±3.24	0.01>P>0.001
GPT	71.43±9.54	41.14±3.37	0.01>P>0.001
creatine	471.50±44.01	431.29±30.75	

表(5)　B群中 Duchenne 型のみの推移

	前 (50年6月)	後 (54年9月)	
ADL	39.55±5.57	10.55±2.15	0.001>P
CPK	414.27±57.86	188.45±34.98	0.02>P>0.01
Aldolase	29.21±2.44	27.61±3.19	0.001>P
LDH	714.09±66.51	517.45±41.45	0.05>P>0.02
GOT	59.73±6.87	43.45±5.04	0.10>P>0.05
GPT	61.73±7.91	40.00±6.43	0.05>P>0.02
creatine	512.18±37.58	425.00±40.62	0.20>P>0.10

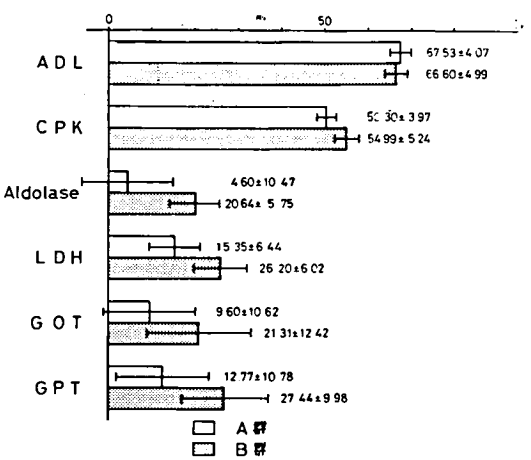
表(6)　A，B両群全体の推移差（前－後）の比較

	A群	B群	
ADL	26.20±3.77	29.32±4.21	
CPK	180.47±31.90	323.11±83.71	0.20>P>0.10
Aldolase	2.07±2.18	7.97±2.87	0.20>P>0.10
LDH	141.40±50.55	257.89±62.38	0.20>P>0.10
GOT	10.40±5.49	22.32±6.96	
GPT	14.73±6.86	28.95±7.43	0.20>P>0.10
creatine	91.00±47.64	45.16±34.00	

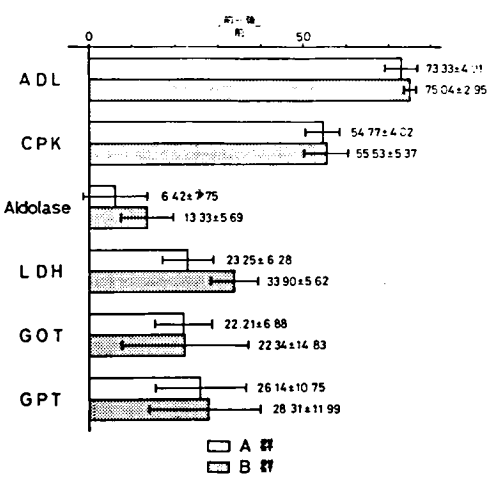
表(7)　A，B両群中の Duchenne 型のみの推移差（前－後）の比較

	A群	B群	
ADL	29.00±4.43	30.43±4.70	
CPK	225.82±33.07	373.00±103.24	
Aldolase	1.60±2.16	5.26±2.04	
LDH	196.64±59.70	306.43±68.08	
GOT	16.27±6.23	23.71±7.66	
GPT	21.73±8.34	30.29±7.64	
creatine	89.91±59.44	40.21±43.19	

表(8)　A，B両群の推移率（$\frac{前-後}{前}\times 100$）の比較



表(9)　A，B両群中の Duchenne 型のみの推移率の比較



徐な傾向が認められた（0.2 >P > 0.1）。

表(7)はA，B両群中の Duchenne 型のみの推移差を比較したものであるが、ADLと共に各種酵素なども差は認めなかった。

表(8)はA，B両群の推移率（$\frac{前-後}{前}\times 100$）の比較であるがA，B両群間に有意な差は認めなかった。

表(9)同様に Duchenne 型のみでの比較であるが同様であった。

〔ま と め〕

筋ジストロフィー症32名をA，B 2群に別け、A群には強膵エキス、B群には弱膵エキス1mg per day投与、4年3ケ月に互ってADL、各種酵素、クレアチン尿、クレアチン係数などで経過を観察した。A，B両群共ADLは両者間に差は認めず低下した。A群中1名のFSH型のみ不変であった。ADLの低下に伴いAldolase を除くCPKなどの酵素は低下した。両群の比較でCPK、LDH、GOTの低下がA群の方がB群に比しやや緩徐であった。しかしA，B両群中Duchenne 型のみをとりだして比較すると差は認められなかった。

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症における プロテアーゼインヒビターの使用経験

鹿児島大学医学部第三内科　井形昭弘
今隈　満
国立療養所南九州病院　谷口博康
中島洋明

〔目　　的〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症の成因は未だ不明であり、確たる治療法もないが、近年、今堀らのカルシウム依存性中性プロテアーゼや、勝沼らの新セリン型プロテアーゼが注目をあび、筋ジストロフィーの成因にこれらのプロテアーゼが関与している可能性が大きくクローズアップされてきた。我々は昨年の本班会議で筋ジストロフィー症患者の血液凝固線溶能について報告し、血中フィブリノーゲンが低く、FDPが高く、線溶能の亢進が存在しうることを結論づけたが、その原因として崩壊した筋組織由来のプラスミノーゲンアクチベーターの他に、骨格筋より流出したプロテアーゼが非特異的に働き、Fibrino (geno) lysis がおこる可能性が推定された。事実これらのプロテアーゼは筋構成蛋白、カゼイン、ヘモグロビン、ミオグロビンのみならず、フィブリノーゲンをも基質とする事が判明している。

さて、これらのプロテアーゼの存在が確認されたことは、そのインヒビターが、筋ジストロフィー症の治療に有用である可能性を示唆するものであり、この考えに立ってロイペプチンやE－64について本症の治療薬としての検討が開始されている。又、上記薬剤の他に、キモスタチンや

ヘパリン等もプロテアーゼの活性を阻止する事がわかっており、その他にもいくつかのプロテアーゼインヒビターがこれらの酵素を抑え、結果として本症の治療に用いうる可能性があると考えられる。この立場に立って、我々は現在入手しうるプロテアーゼインヒビターのいくつか（抗カリクレイン作用をもつ cetraxate hydrochrolide、抗プラスミン作用をもつ frars-AMCHA、さらに抗プラスミン作用、抗トロンビン作用のあるFOY 305）を筋ジストロフィー症患者に投与し、血液凝固線溶系への影響を含めて、臨床的にその効果の有無を検討した。

〔対象ならびに方法〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者（年令6～13才、上田式機能障害度Ⅱ－Ⅵ）の各5例2群に対して、frans AMCHA 1.5 g／日、cetraxate 600mg／日を経口的に4週間投与、さらに4例に FOY 305 800 mg／日を経口的に7日間投与し、それぞれの薬剤の影響を投与前後の血清酵素の変動、ADLの推移及び凝固線溶系因子の変化を検討した。

〔結　　果〕

1）血清酵素の変動（図1～図3）

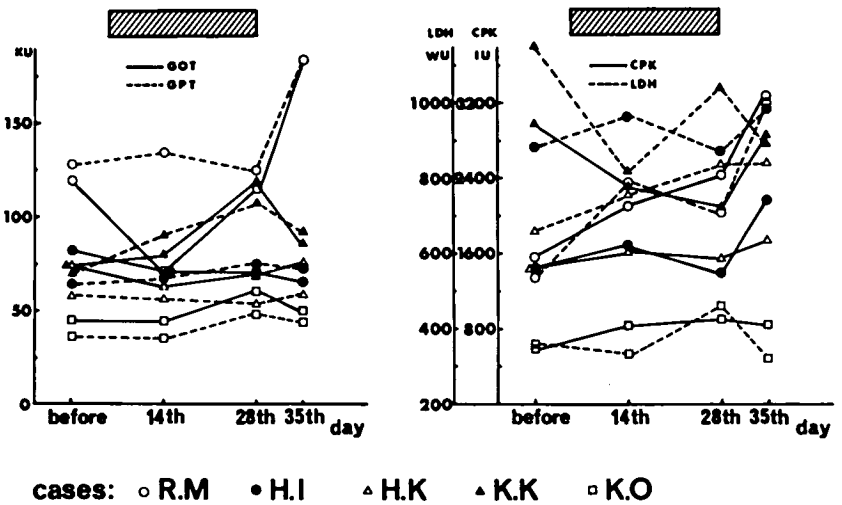
それぞれの薬剤投与前、（中）後の血清酵素の変動は図1から図3にグラフで示したが、いずれの群でも一定した変化は認められず、薬剤投与により明らかな低下もしくは上昇が認められる例もなかった。図4にコントロールとしたほぼ同年令の6症例につき、同じ期間の血清酵素の変動を示すが、この群でも血清酵素の上昇するものと下降するものが認められた。吉松らは、デュシャンヌ型筋ジストロフィーのCPKの値は自然の経過では一月単位で 200～800 の変動幅があることを指摘しておりこの点からも、今回の薬剤投与により血清酵素値の有意の変化はなかったと結論される。

2）ADLの推移

図5は cetraxate 及び trans-AMCHA 投与群のADLの変化をみたものである。（ADLは、日常生活動作のうち、歩行、起立、洗面などの25項目を各々0～4段階とし100点満点評価した。）いずれの群にもADLの好転をみたものはなく、徐々ではあるが悪化していた。

3）凝固線溶系因子の変動

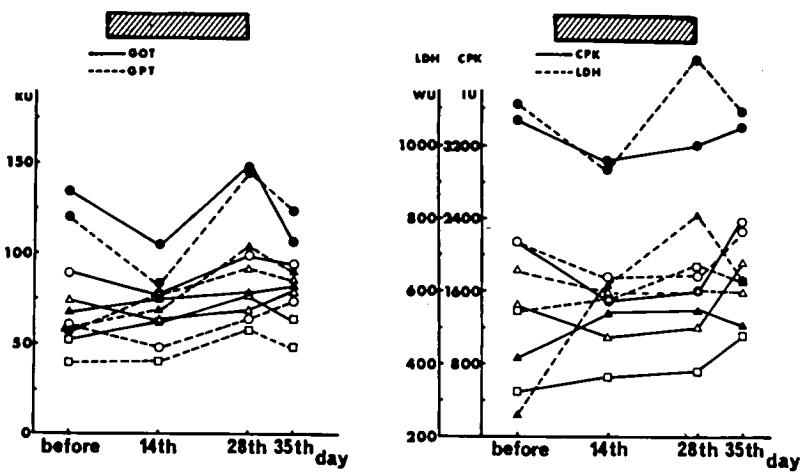
図6はFOY 305 投与前後の、プロトロンビン時間（以下PTと略、正常値 11～15秒）、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下 aPTT と略、正常値 40～100秒）、フィブリノーゲン（以下Fbgと略、正常値 170～300mg／dℓ）、FDP（正常値＜10 r）、α_1－アンチトリプシン（以下 α_1 AT と略、正常値 170～360mg／dℓ）、アンチトロンビンⅢ（以下 ATⅢ と略、正常値 24～32mg／dℓ）の値の変動を示す。図の如く、投与前に Fbg は4例中3例が正常値以下であり、FDP は4例共に高値を示しているが、FOY 305 800mg／日1週間の投与により、FDP の低下、Fbg の低下、aPTT の延長の傾向がみられ、又、生体内の凝固線溶系の inhibitor である α_1 AT の低下の傾向がみられた。一方、trans-AMCHA、cetraxate hydrochloride 投与群では、FOY 305 にみられたような変化は認められなかった。



cases: ○ R.M ● H.I △ H.K ▲ K.K □ K.O

図 1

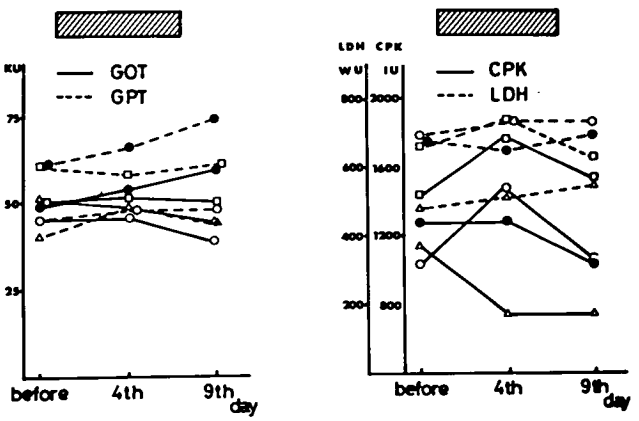
Change of serum enzyme level on administration of trans-AMCHA (1500mg/day)



cases: ○ T.I ● S.I △ H.S ▲ T.H □ K.M

図 2

Change of serum enzyme level on administration of FOY-305(800mg/day)



cases: ○H.I ●H.S □H.K △K.K

図 3

Control Group

○ K.H	11	7	△ H.N	11	7
● H.N	12	6	▲ Y.B	13	7
□ H.K	13	7			
■ T.U	14	6			
	AGE	STAGE			

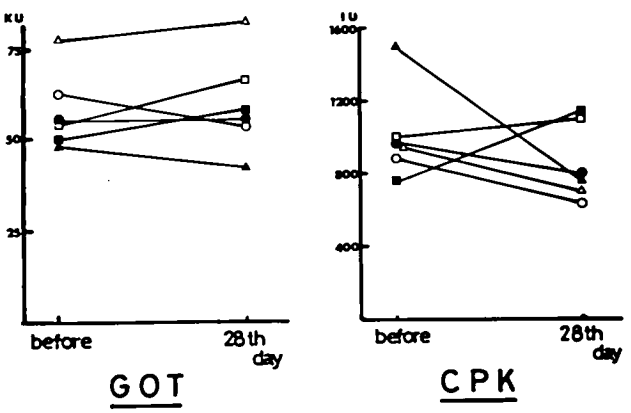


図 4

Change of ADL on administration of protease inhibitors

図 5

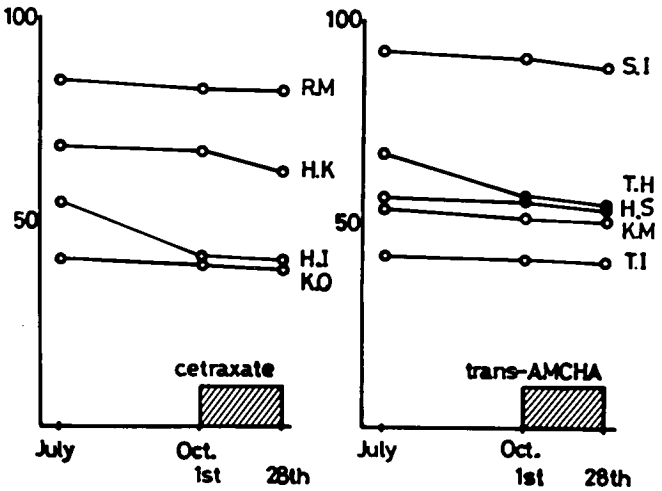
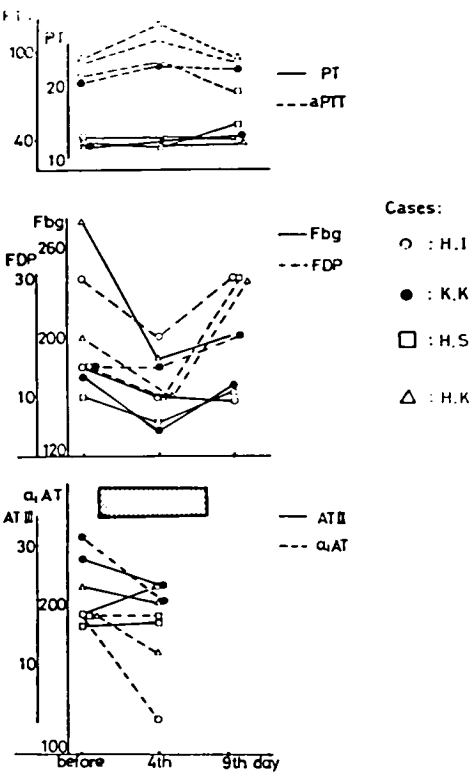


図 6



Change of hemorrheological factors on administration of FOY-305

〔考　　察〕

以上を小括すると、trans-AMCHA、cetraxate hydrochloride のいずれも、今回の投与方法では血清酵素、ADL、凝固線溶系において、有意の影響は認められなかったが、FOY 305は、凝固線溶系の異常に対してのみ抑制的に作用した。

即ち我々は、Duchenne 型筋ジストロフィー症において血液凝固線溶系のプロテアーゼを抑制しうる trans-AMCHA、cetraxate hydrochloride、FOY 305が、筋肉内あるいは末梢血中に流出したと考えられるプロテアーゼに対しても抑制的に作用することを期待したのであるが、少なくとも臨床上、あるいは血清酵素レベルでははっきりした影響は認められなかった。ちなみに、現在までにプロテアーゼインヒビターの効果に関する報告として、杉田らはジストロフィーチキンに対するE-64の投与 の効果を検討し、血清酵素の減少は認められないが、筋肉内のカルシウム依存性中性プロテアーゼは抑制されたと述べている。これらの効果を論ずる上でその判定法にも問題があり、自然経過でも変動の大きい血清酵素レベルや強度の機能障害におちいった症例を対象とするときに、薬剤投与の効果を血清酵素の減少や、ADLの好転で評価することは困難であるといわざるを得ない。それ故、今後は、発症後早期の患者により長期間にわたって使用し、血清酵素レベルの長期の自然経過や、ADLの増悪を抑制できないかという点から検討する必要があろう。又、FOY 305は少なくとも亢進した線溶能に対しては抑制的に作用したが、血清酵素やADLなどの筋障害自体には好影響をもたらしておらず、この事からFOY 305はむしろプラスミンの作用を抑える以外はあまり効果がなかったとも考えられた。しかし上述と同じ理由から、FOY 305が果して筋肉内プロテアーゼを全く阻止しないか否かについてはなお検討が必要であろう。又、Duchenne 型筋ジストロフィー症においてみられる線溶能の亢進がその発症機転は不明とはいえ、最終的にはプラスミンを介してのFibrinogenolysisが関与している事を明らかにしたと言えよう。

〔結　　論〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症に対してプロテアーゼインヒビターである trans-AMCHA、cetraxate hydrochrolide、FOY 305 を経口投与し、血清酵素、ADLの変動によりその効果を検討したが、いずれも血清酵素、ADLにおいて有意な効果は認められなかった。ただ、FOY 305は凝固線溶系の異常に対して一部抑制的に作用することを明らかにした。

Duchenne型筋ジストロフィー症患者へのベノプラント投与効果

国立神経センター　向山昌邦
国立療養所鈴鹿病院　木寺よし子
松田りと　曽根妙子
野尻久雄
名古屋市立大学病院理学療法部
野々垣嘉男

進行性筋ジストロフィー症の患者では、四肢末梢部の皮膚蒼白や冷感の認められることが多く、末梢の循環不全が考えられている。

今回 Duchenne 型筋ジストロフィー症患者に対して、局所循環治療剤であるベノプラントを長期投与し、四肢の循環不全の変化について検討したので報告する。

ベノプラント（図1）は、セイヨウトチノキ種子エキス、ハマメリス皮エキス、カルダウス種子エキスなどの配合製剤であり、緩和な循環促進作用を有する薬剤として注目されている。

VENOPLANT (1 Tablet)

Aesculus hippocastanum L.	10 mg
Hamamelis virginiana L.	6 mg
Carduus margianus	2 mg

図1　ベノプラントの成分表

〔対象と方法〕

対象は国立療養所鈴鹿病院に入院中の Duchenne型筋ジストロフィー症患者21名で全員男性である。年令は9～18才、重症度は1～7度である。

これらの患者に対して、ベノプラントを1日量3～6錠ずつ6カ月間投与した。ベノプラント使用前、3カ月使用時、6カ月使用時の3時点について、つぎの事項を検索した。

① 自覚的および他覚的な手足皮膚の冷感の程度の判定。

② 経皮的血中酸素飽和度を、測定装置 OXIMET MODEL MET－1471 を用いて、手指末端において測定。対照群としてほぼ同一の年令層、重症度の Duchenne 型筋ジストロフィー症患者13名を選び、これらの患者にはベノプラントを投与することなく、投与群と同じ時期に手指末端の血中酸素飽和度を測定し、ベノプラント投与群と非投与群との間に差があるか否かを検

討した。

③ 末梢血赤血球数、白血球数、血色素量および血清GOT、GPT、LDH値を測定し、ベノプラント投与による影響を調査。

〔結果と考察〕

① 手足皮膚の冷感の程度（表1）

normal(1)、cold(2)、very cold(3)の3段階にわけて記録した。表1に示したように、ベノプラント使用後、一時的に自覚的および他覚的に冷感の改善を示した症例がかなり認められるが、不変や増悪を示した症例もあり、データにかなりのばらつきがみられる。

検索時期が、ベノプラント使用前の時点は4月、3カ月使用時は7月、6カ月使用時は10月であり、外気温が各時点でかなり異るため、四肢の皮膚温の変化とベノプラント服用との関連を論ずる場合、これらのデータの取り扱いには慎重を要すると思われる。

表1：SKIN TEMPERATURE IN HANDS & FEET*

CASE	AGE	GRADE	SUBJECTIVE			OBJECTIVE		
			BEFORE	3 MONS	6 MONS	BEFORE	3 MONS	6 MONS
O.S.	16	I	1	1	1	1	1	1
U.K.	14	I	1	1	1	1	1	1
S.H.	9	I	1	1	1	1	1	1
K.M.	13	II	1	1	1	1	1	1
K.M.	9	II	1	1	1	1	1	1
T.T.	10	IV	1	1	2	1	1	2
S.Y.	12	V	1	2	1	1	2	1
Y.K.	14	VI	2	2	2	2	2	2
T.Y.	12	VI	1	2	1	1	2	1
A.H.	12	VI	1	2	2	1	2	3
M.S.	13	VI	1	1	3	1	1	2
M.T.	19	VI	2	2	2	2	2	2
I.Y.	17	VI	1	2	2	1	2	2
M.M.	15	VI	2	1	2	2	1	2
M.T.	16	VI	2	1	2	2	1	2
I.K.	17	VI	2	2	2	2	2	2
S.Y.	17	VII	2	1	2	2	1	2
N.K.	18	VII	2	1	2	2	1	2
W.Y.	14	VII	2	1	2	2	1	2
K.Y.	14	VII	2	1	2	2	1	2
Y.M.	16	VII	2	1	2	2	1	2

* 1: normal, 2: cold, 3: very cold,

② 経皮的血中酸素飽和度（表2，3）

ベノプラント服用群の酸素飽和度の経時的変化を表2に示した。ベノプラント使用前に比べて3カ月使用時にはかなりの酸素飽和度の増加が認められ、6カ月使用時には3カ月使用時に

比べてかなりの低下が認められた。

非服用群でも同様の傾向がみられた。測定時期の季節的な差異がこれらのデータに反映したものと思われる。

つぎにベノプラント服用群と非服用群の間の差異について検討する（表３）。

両群の使用前と３カ月使用時の間の血中酸素飽和度の増加の度合について検討すると、ベノプラント服用群の平均は 8.04 ±3.16、非服用群の平均は 5.64 ±2.41であり両群の間に有意の差（Ｐ＜0.05 ）を認めた。

しかし、両群の３カ月使用時と６カ月使用時の間、および使用前と６カ月使用時との間の血中酸素飽和度の変化の度合について検討した結果では、いずれも有意の差は認めなかった。

経皮的に血中酸素飽和度を測定することは、末梢、または局所循環の状態を判別する有力な手段として最近注目されており、ベノプラントの効果についてもこの方法を用いたデーターの一層の集積が必要であろう。

③　末梢血赤血球数、白血球数、血色素量および血清ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ値

これらの数値については、全経過を通して、どの患者にも悪化は認めなかった。従って、今回検索した限りでは、ベノプラントの長期投与によって末梢血や血清酵素値は何ら悪い影響を受けなかったと考えられる。

表２：OXYGEN SATURATION RATE (OXIMET-MET 1471)

CASE	AGE	GRADE	BEFORE	3 MONS	6 MONS
O.S.	16	I	- %	97.3%	97.1%
U.K.	14	I	-	99.4	96.9
S.H.	9	I	95.7	97.5	94.3
K.M.	13	II	-	98.0	-
K.M.	9	II	95.3	97.2	92.7
T.T.	10	IV	90.5	97.9	91.2
S.Y.	12	V	87.3	98.1	93.0
Y.K.	14	VI	87.7	97.8	90.3
T.M.	12	VI	88.1	97.8	91.0
A.H.	12	VI	89.5	97.1	89.3
N.E.	13	VI	86.4	98.3	89.3
N.T.	17	VI	89.4	98.1	90.4
I.Y.	17	VI	89.2	98.3	91.5
N.M.	15	VI	-	93.5	96.9
M.T.	16	VI	-	99.7	98.4
I.K.	17	VI	90.4	98.5	90.7
S.Y.	17	VII	-	95.7	97.6
N.K.	18	VII	-	93.4	94.8
W.Y.	14	VII	-	98.0	90.7
K.Y.	14	VII	90.0	99.4	97.1
Y.M.	16	VII	-	97.6	97.3

表3：OXYGEN SATUPATION RATE (OXIMET-MET 1471)の変化：対照群との比較

	DIFFERENCE OF VALUES BETWEEN:		
	BEFORE AND 3 MONTHS	3 MONTHS AND 6 MONTHS	BEFORE AND 6 MONTHS
VENOPLANT TREATED	8.04 ± 3.16 * (n = 12)	-4.01 ± 3.80 (n = 20)	1.78 ± 2.77 (n = 12)
Control	5.64 ± 2.41 (n = 13)	-4.45 ± 3.34 (n = 13)	1.19 ± 4.24 (n = 13)

* p<0.05

〔ま と め〕

ベノプラントをDuchenne型筋ジストロフィー症患者に投与し、手足皮膚の冷感の程度、経皮的血中酸素飽和度、末梢血および血清酵素値の変動などについて検索した。

手足皮膚の冷感の程度、および経皮的血中酸素飽和度では、一部の症例において一時的にかなりの改善を示唆する所見を得たが、ベノプラントの効果判定のためには、一層のデータの集積と検討が必要と考えられた。

末梢血および血清酵素値については、ベノプラントの6カ月投与の間、どの患者にも数値の悪化を示すものは認められなかった。

〔文　　献〕

1) 城　守、ほか：Duchenne 型の指尖皮膚温度ならびに薬物効果について、第32回国立病院療養所総合医学会抄録集、1977.

2) 野々垣嘉男、ほか：進行性筋ジストロフィー症（Duchenne type)の各年令におけるADL stageと肺機能の検討、総合リハビリテーション、投稿中.

3) 吉矢生人、ほか：新しい非観血的動脈血酸素飽和度測定装置（オキシメット）の測定原理と性能、ICUとCCU、2：455, 1978.

Duchenne型DMPへのEG626の長期使用経験

国立新潟療養所　高沢直之
川瀬康裕　白井邦夫
滝沢敬介
新潟大学脳研究所神経内科　佐藤修三

〔目　　的〕

EG 626(phthalazinol)は、phosphodiesterase(PDE)阻害作用をもち、血中、髄液中において、cyclic AMP 濃度を上昇させることが知られている。脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症などに対し、若干の効果を認めたという報告もある[1)]。

一方、筋ジストロフィ患者の筋肉において、adenyl cyclase-cyclic AMP システムの異常が認められている[2)]。我々は、EG 626のDuchenne型筋ジストロフィー症に対する、長期使用効

果について検討を行ったので報告する。

〔方　　法〕

対象は、Duchenne 型DMP 9例、投与群 5例、年令は 7才から 12 才、非投与群は 4例、7才から10才、投与開始時、全例、歩行可能な段階にあった。

投与期間は、昭和53年4月から昭和54年9月まであり、投与開始後3ケ目まで 600mgから1800mgまで漸増、その後18ケ月まで 1200mgを連日投与し、コントロールは 3ケ月までプラセーボ、以后休薬とした。判定項目は、体重、障害度、筋力テスト、肺活量、CPKとし、さらに副作用の有無につき調査した。

〔結果および考察〕

体重は両群共に、図①に示す如くゆるやかな増加を示した。個々の症例の変動はほぼ直線的であるので、Xを月数、YをKg単位の体重とし、回帰直線を各々の症例について求めた。回帰係数は、月ごとの体重増加量をあらわすことになり、g単位になおすとEG 626 投与群の平均は 189 g、コントロール群の平均は 197 g であり、これらの間には有意差を認めなかった。

機能障害度の判定は、国立病院会議基準に基づいて行った。段階 1から 5は歩行可能であり、6から 9は主に坐位保持可能、10は臥床である。投与前昭和53年4月と終了時昭和54年 9月での機能障害度の変化は図②の如くであり、差をとるとEG 626 投与群、コントロール群共に1から 3段階、平均で 2段階の低下を示した。変化の程度は両群で有意差を認めなかった。以后の検定は、ノンパラメトリック法U検定で行った。筋力テストは 0，1，1^{+}，2^{-}，2，2^{+}，3^{-}，3，3^{+}，4^{-}，4，4^{+}，5 と段階を定め、各々に 0から12と配点し、各被検筋の点数を加算したものの変化につき検討した。右上肢の大胸筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋の総和の変化は、昭和53 年 4 月と昭和54 年9月の差をとると、EG 626投与群で 3から 6点、平均 4.5 点、コントロール群で 2から 5点、平均 4点であった。図③この変化の程度も有意差は認められなかった。

肺活量の変動については、年令の増加と共に上昇しているようにみえたが、種々の要素によるバラツキが大きく、統計的検討は行わなかった。

CPKの変動についてみると、図④期間中徐々に低下しているようにみえるが、変動の大きい経過である。投与開始後 10ケ月目で大部分の例においてCPK値が低下しているが、これは昭和51年1月にあたる。季節による運動量等の影響があるのかもしれない。木村[3]らの調査によれば、年令が大きくなるにしたがい、CPK値の平均と標準偏差は低下してくる。我々の対象は投与群、非投与群共にこの変動の範囲におさまっていた。これらの季節や年令による変動を考慮し、投与前、昭和53年4月から昭和54年4月へのCPK値の減少率を比較したが、両群で有意差を認めなかった。

副作用について一般検査、検尿、肝機能検査、発疹の有無について調査を行ったが、あきらかなものは認めなかった。

〔ま　と　め〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症に対するEG 626 の長期投与の効果について体重、機能障

害度、筋力テスト、ＣＰＫなどで判定を行ったが、明らかな臨床効果を認めなかった。

図　1

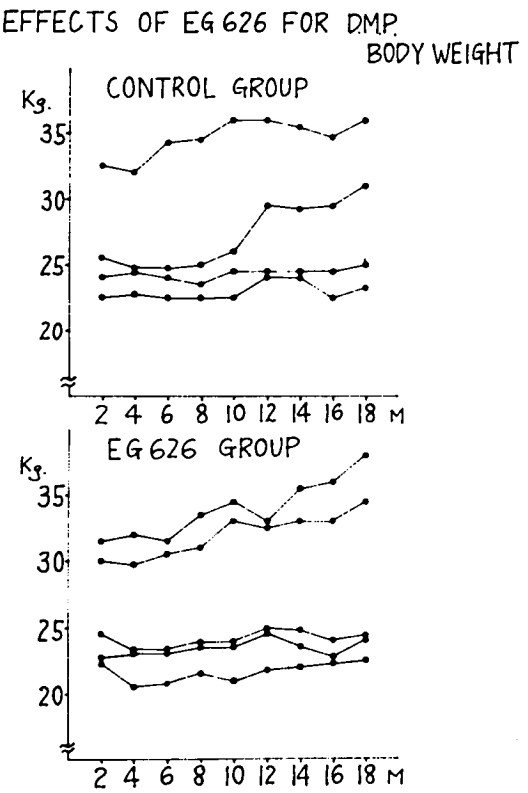


図　2

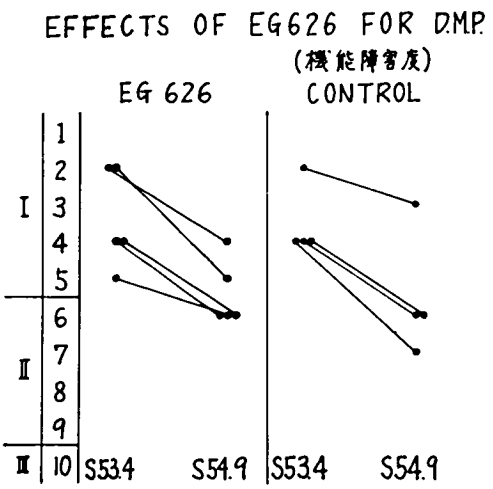


図 3

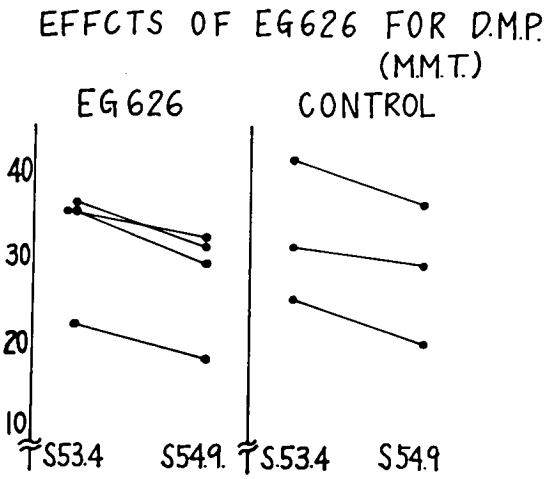
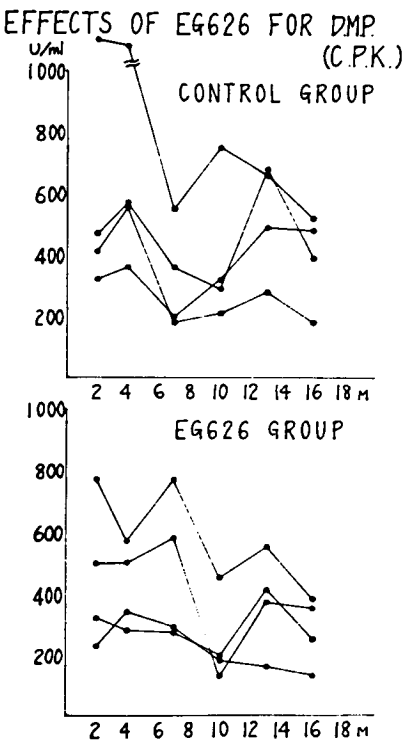

EFFCTS OF EG626 FOR D.M.P.
(M.M.T.)
EG626
CONTROL
40
30
20
10
S53.4
S54.9.
S.53.4
S54.9

図 4


EFFECTS OF EG626 FOR DMP.
(C.P.K.)
U/ml
1000
800
600
400
200
CONTROL GROUP
2 4 6 8 10 12 14 16 18 M
EG626 GROUP

〔文　　献〕
1) EG 626 研究会記録－神経内科－第2回、昭和54年
2) Susheela, A.K., Kaul, R.D., Sachdeva, K., et al.：Adenyl Cyclase activity in Duchenne Dystrophic Muscle. J. Neurol. Sci., 24：361, 1975.
3) 木村　恒：進行性筋ジストロフィー患者の至適体位について．栄養と食糧、29：325, 1976.

筋ジストロフィー症におけるアロプリノール投与効果について

国立療養所松江病院　加藤典子
黒田憲二
鳥取大学脳神経小児科　竹下研三

〔目　　的〕

尿酸抑制剤アロプリノールはキサンチン酸化酵素阻害剤であり、ヒポキサンチンの組織内増加をもたらす。ヒポキサンチンの増加はイノシン酸（IMP）の増加、アデノシン酸（AMP）の相対的増加をもたらすと予想され、これは筋ジストロフィー症の筋崩壊をふせぐ意味で期待がもたれている。一方このヒポキサンチン、キサンチンなどのオキシプリンの上昇がメチルキサンチンの上昇を同時にもたらすとすれば、人の行動に積極性を附加することが期待される。われわれは以上のような観点からアロプリノール投与による筋ジストロフィー症の行動上の変化、効果について検討を行ってみた。

〔方　　法〕

国立療養所松江病院入所中のデュシヤンヌ型筋ジストロフィー症11名（年令11才1ケ月～27才2ケ月、平均16才8ケ月）を選び、1ケ月間アロプリノール100mg／日を投与した。投与前、投与後の行動を20名の職員に下記の8項目について症例ごとに評価を求めた。行動特徴は自由さ（無邪気さ　①、非拘束性②、わんぱく③）、積極性（積極性④、好奇心⑤）、活動性⑥、明朗さ⑦、自発性（自立性）⑧の8項目について具体的に内容を説明し、各項目について5段階で評価を求めた。点数の高い方が上記の内容が高いことを意味する。なおアロプリノール投与前、投与後の血中尿酸値を測定し、その薬理効果をチェックした。また血清各種酵素活性値（CPK、LDH、GOT、GPT、HBD、Aldolase)についてもその変動をチェックした。

〔結　　果〕

1）血清尿酸値および各種酵素活性値

血清尿酸値は投与前　7.76 ± 1.72mg／dℓ であり、アロプリノール投与により全例尿酸値の低下をみた（投与後 4.90 ± 1.47mg／dℓ）。ＣＰＫをはじめとする各種酵素活性値には変動はなかった。

2）行動評価者間の相関

行動評価者が１人の症例について評価上のバラツキが高い場合、薬剤投与による評価の信頼性はおちる。行動評価者の評定結果を綜合したものの信頼性は $\gamma_{kk} = \frac{Vp - Ve}{Vp}$（Ｖｐ：分散分析における被評定者間の平均平方、Ｖｅ：同じく誤差の平均平方、Ｋ：評定者数　Ebel、1951）によって求めた。γ_{kk} は最高 0.93、最低 0.78　といずれも高い値を示した。症例に対する評価者の評価にはバラツキが少ないと判断された。

3）評価得点

各症例ごとに20名の評価者の得点（最高40点）を合計し得点とした。症例ごとのアロプリノール投与前後の得点は表１の通りである。投与前の最高 681、最低 392 であり、平均 567.0 ± 97.3であった。投与後は最高 677、最低 440、平均 595.1 ± 83.4 であった。投与前後で得点の

表　1

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	平均	SD
投与前	681	659	648	639	639	608	541	534	489	407	392	567	97.3
投与後	677	656	672	682	663	622	588	549	533	464	440	595.1	83.4
差	−4	−3	24	43	24	14	47	15	44	57	48	28.1	13.9

下ったもの、すなわち行動内容が低下したものが２例、得点の上昇したもの、すなわち行動内容が良好となったものが９例であった。変化の最高差は 57 であった。その差の平均は 28.1 ± 13.9 と上昇した。しかし $t = 0.69$ と有意差は認められなかった。

4）得点変化の症例検討

表１にみられる通り、一般に高得点者すなわち行動内容に自由さ、積極性、活動性の高いものほどアロプリノールによる効果は少なかった。逆に低得点者ほどアロプリノールによる効果が高くみられた。

〔考　　察〕

アロプリノールによる筋ジストロフィー症への治療は、アデノシン酸（ＡＭＰ）の上昇にその期待がこめられ試みられた。しかし今日までのところ有効な効果の報告はつゞいていない。われわれの症例でもＡＤＬをはじめとして筋力、活動能力についての効果はまったくみられていない。また血清酵素活性値の変化もみられていない。

一方、アロプリールによって上昇するオキシプリン濃度は メチルキサンチンの上昇を期待させる。メチルキサンチンはカフェインの別名のごとく人の思考を明瞭にし、行動を活発にする。われわれはこの前提にたって行動観察を行ってみた。結果はすでに述べたごとく有意差はなかった。高得点症例ほど変化がなく、低得点症例ほど変化をみせたのは多分に評価者が投与前に行なわれた薬剤の説明に影響を受けたものと考えられる。薬物の行動評価には評価者間にバラツキがあっては評価そのものの信頼性がおちるが、この点の心配は今回はみられなかった。

行動に与える薬物の量も行動評価のテストにあたっては考えねばならない点である。尿酸値は有意に低下をみたが、これ以上の内容については判断が出来ない。今後さらに 20 mg/日に増量し変化を追うことが望ましいことになろう。

アロプリノールによるヒポキサンチンの増加は痛風患者における長期大量使用による筋肉内石灰化の副作用が知られている。アロプリノールの長期大量投与にあたっては充分な注意が必要であろう。

〔ま と め〕

体内におけるメチルキサンチンの上昇、それによる療育行動上の積極性向上を目的としてアロプリノール（ 100 mg/日 ）投与を行ない行動変化を検討した。行動特徴を、自由さ、積極性、活動性、明朗さ、自発性に項目化し、20 人の職員による評価を行なった。対象は国立療養所松江病院入院中の11名のデュシャンヌ型筋ジストロフィー症で、血清尿酸値、ＡＤＬの変化にも注目した。血清尿酸値はアロプリノールにより明らかに低下したが、他の血液生化学値、ＡＤＬなどには変化はみられなかった。行動評価は投与前後で、評価の上昇したもの 9 例、下降したもの 2 例であったが、得点としての有意差は得られなかった。評価者間の評価の信頼性は高い値を示した。

Duchenne Muscular Dystrophy（DMD）に対する Allopurinol 投与の影響について

国立療養所川棚病院　　中沢良夫
森　一毅　　森　健一郎
渋谷統寿

〔目　的〕

最近 Thomson, Smith らは Duchenne muscular dystrophy（以下DMDと略）の患児に Allopurinolを投与、理学的改善をみたと報告している。我々もDMD患児10名に投与し、その効果を検討する目的で本臨床実験を行ったので報告する。

〔方　法〕

当科入院中のDMD患児10名を対象とした。内割けは8才2名、9才4名、10才2名、14才1名、15才1名である。Allopurinol は連日 200mg 経口投与、投与期間は今回は6ケ月間とした。効果判定の Index としては毎月測定したADL（Activities of daily livings　正常人100点）を運動機能の判定として用い、検査ではCPK、Aldolase、LDH、GOT、GPT 3日間平均1日尿クレアチン排泄量及びクレアチン係数を用いた。又、対象として当科入院中の他のDMD患児31名と比較した。

〔結　果〕

ADLは前値 60.1±7.8（mean±S.E 以下同じ）、Allopurinol 投与後6ケ月目 55.7±8.3と低下、しかしながらこの低下はT検定では有意ではなかった（P＞0.1）。

同様にCPK前 1092±260.4、後 1091±259.5

Aldolase：前 90.4±13.9、後 79.7±13.8

LDH：前 1071.4±140.5、後 1106.9±147.8

GOT：前 105.1±20.5、後 92.5±20.6

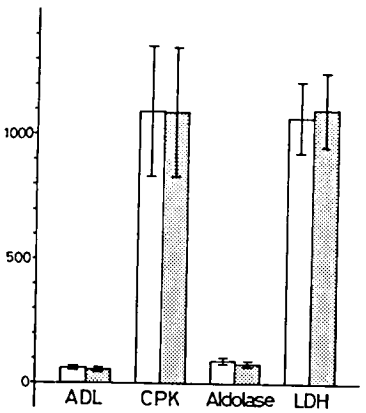
GPT：前 111.7±24.0、後 115.6±28.8

1日尿クレアチン排泄量：前 318.0±25.0、後 317.8±33.1

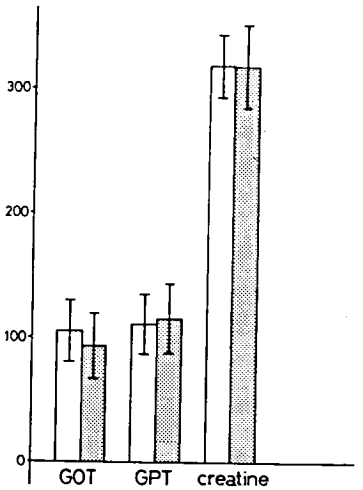
クレアチン係数：前 0.69±0.02、後 0.7±0.03

以上の結果をまとめるとAllopurinol 200mg 投与前後の各項目ともT検定では有意な変化は認められなかった　図(1)、(2)。

次に当科入院中の他のDMD患児のADLと Allopurinol 投与中の各年令におけるADLを比較した（図3）。これでも患者により8才～15才までの間でADLが減点する時期が異なるため Allopurinol の効果を判定出来なかった。

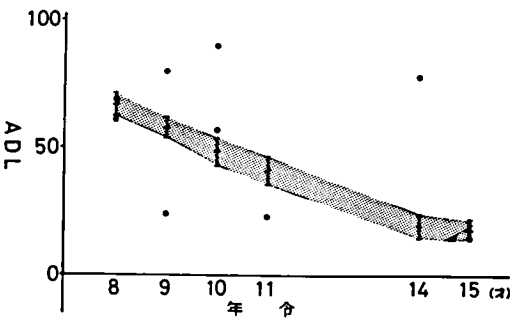


図(1)　白い Bar が投与後
　　黒い Bar が投与後



図(2)　同様

図(3)　黒点が Allopurinol 投与患者のＡＤＬ、黒いおび状の部分が当科入院中の各年令のＡＤＬの平均値を示す。



〔考察およびまとめ〕

ＤＭＤ患児 10 名に Allopurinol 200*mg*、6 ケ月間経口投与ＡＤＬより判定した運動機能、各種機能、各種酵素、クレアチン尿などの投与前後と各年令における他の患児31名のＡＤＬを比較検討した。

ＡＤＬは 60.1 ± 7.84 より 55.7 ± 8.31 と徐々に低下したが、Ｔ検定では有意ではなかった。しかしながら臨床実験が 6 ケ月間と短期であったため Allopurinol が ADL の悪化を緩徐にしたかどうかについては判定出来なかった。

我々は 5 年間のＤＭＤの経過を観察、ＡＤＬの低下すなわち病勢進行と平行して酵素の中ＣＰＫ、ＬＤＨ、ＧＯＴ、ＧＰＴは徐々に減少することを確認している。この 6 ケ月間の臨床実験中 Allopurinol 投与群のこれらの酵素は有意には低下しなかったが、これも短期であるため

Allopurinol の効果判定は出来なかった。

進行性筋ジストロフィー症に対するアロプリノールの効果（その１）

国立療養所　西別府病院小児科　三吉野　産　治
玉　利　秀　夫　　大　谷　宣　行
石　津　棟　楱
熊大小児科　　東　　明　正
松　田　一　郎

進行性筋ジストロフィー症（ＰＭＤ）においては慢性的な筋肉内アデノシン－３－燐酸（ATP）の不足がある。キサンチンオキシダーゼの阻害剤であるアロプリノールの投与はプリン体の損失を少なくし、結果的に筋肉内アデニン、ニユクレオチドを増やして、筋機能を回復させることが期待できる。（1976年W.H.S Thomson）

今回我々もアロプリノール経口投与によるＰＭＤの治療を計画しており、その方法について中間報告する。

〔研究計画〕

対象は、ズシャンヌ型14名、ウルリッチ型１名、クーゲルベルグヴェランダー病１名の計16名で、アロプリノール投与群とプラセボ投与群の２群にわけ、二重盲検法にて判定する。投与量は、４才以下 100mg、４才～６才 150mg、７才～９才 200mg、10才12才 250mg、13才以上300mgで投与期間は６ケ月である。効果判定のパラメータとして投与前と投与後１ケ月おき６ケ月まで下記の検査を行う。

① ＡＤＬ

② 血液：ＡＴＰ、尿酸、クレアチン、クレアチニン、ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ、ＣＰＫ、aldolare

③ 尿：尿酸、クレアチン、クレアチニン（３日間蓄尿の平均）

④ 筋肉：投与前と投与６ケ月後に筋生検を行い組織学、組織化学的変化とＡＴＰ含量の変化について検討する。

〔研究経過〕

① 尿中尿酸排泄量について

ＰＭＤ患者では、尿中尿酸の排泄低下がいわれている。我々は、基礎的データとしてＰＭＤ患児24名と、control として喘息患者12名を３日間連続蓄尿し、尿酸、クレアチン、クレアチニン値について検討した。尿酸はＰＭＤ 0.34 ±0.09 g／day（mean ± ＳＤ）control 0.39 ±0.09 g／dayで、平均値はＤＭＤの方が低いが、平均値検定では有意差はなかった。なおクレアチンは、ＰＭＤ 0.56 ±0.22 g／day control 0.21 ±0.09 g／day でＰＭＤの方が１％以下の危険率で有意に高く、クレアチニンは、ＰＭＤ 0.19 ±0.07 g／day control 0.48 ±0.14 g／day でＰＭＤの方が１％以下の危険率で、有意に低かった（図１）。

② 筋肉内ＡＴＰ含量の測定

筋肉を切除後、直ちに液体窒素にて凍結する。これをドライアイスで冷したステンレス管の中で紛砕して冷凍遠沈し、上清を測定に利用した。測定はベーリンガー、マンハイム社のＡＴＰ－test を使い、ＡＴＰが、グリセレート－３－燐酸と反応し、グリセロール－１－燐酸になる時のＮＡＤＨの吸光度の減少を分光光度計にて測定した。そして同時に測定したＡＴＰの標準曲線より検体中のＡＴＰ含量を求め、次の計算式により筋肉内ＡＴＰ含量を求めた。

検体 0.2 mℓ中のＡＴＰ量　　a μmole

筋肉の重量（g.wet weight）bg

稀釈量　　c ml

筋肉内の水分量を 75％とすると

$$a \times \frac{c + b \times 0.75}{0.2} \times \frac{1}{b}$$

μmole／g wet weight

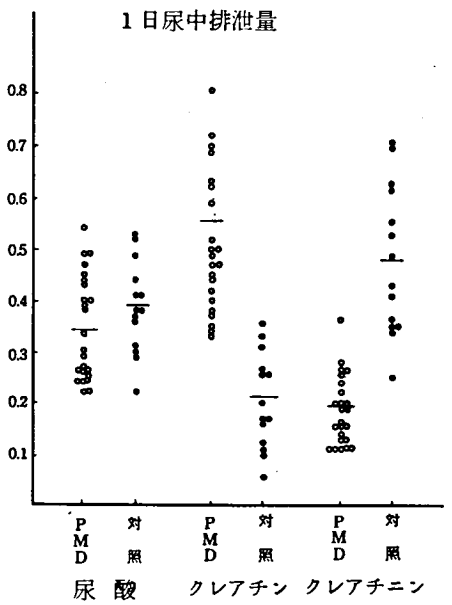


図 1

しかし、g. wet weight は、脂肪や結合織の影響があり不適当なので Lilienthal 法および、その変法によって non-collagenous-protein（ＮＣＰ）を求め、μmole／g ＮＣＰにて表わした。

現在、投与前の検査と基礎的実験がおわり、アロプリノール投与の段階である。

もし、臨床的に効果があるなら、アロプリノールの投与は、マススクリーニングなどにより早期に発見して投与することが必要になるかもしれない。

進行性筋ジストロフィー症に対するアロプリノールの臨床的効果の検討と筋肉内ＡＴＰについて（その２）

国立療養所　西別府病院小児科
三吉野　産　治
玉　利　秀　夫
松　倉　　誠
大　谷　宣　行

熊大小児科
東　　明　正
遠　藤　文　夫
松　田　一　郎

中間報告において、①allopurinol投与の意義、②投与計画、③１日尿中尿酸排泄量についてジストロフィー患児と喘息患児の比較、④筋肉内Adenosin- triphosphate（ＡＴＰ）、Non collagenous protein（ＮＣＰ）の測定法について報告した。

今回は、①６ケ月間 allopurinol と placebo を投与した結果と、②投与前の筋肉内ＡＴＰについて報告する。

〔方法及び結果〕

①　allopurinolについて

７才～13才のDuchenne型筋ジストロフィー症14名のうち、７名に allopurinol、７名に placeboを、double blind 法にて投与し、臨床的効果をＡＤＬにて測定した。同時に血中ＡＴＰ、ＣＰＫ、ＧＯＴ、ＧＰＴ、尿酸、クレアチン、クレアチニンと３日間連続蓄尿による尿酸、クレアチン、クレアチニンを測定した。

投与量は、Thomsonらの報告に従い、７才～９才 200mg、10才～12才 250mg、13才以上 300mgとした。

投与前から投与後６ケ月のＡＤＬの変化を表１に示した。白丸が allopurinol 投与者、黒丸が placebo投与者である。投与後６ケ月においては、ＡＤＬの向上したものはなく、又allopurinol 投与者と placebo投与者に差はなかった。同時に測定したＣＰＫなどは、allopurinol 投与者の尿中尿酸が低下した他には差はなかった。

②　筋肉内ＡＴＰについて

基礎的研究として、２才～７才の Duchenne 型７名、４ケ月～５才の先天型３名、10才～13才のクーゲルベルグーヴェランダー病（K.W）３名、14才のウイルスが原因と思われる良性筋炎１名、４才のTricho-Rhino-Phalangeal syndrome １名、原因不明の floppy infant １名について、筋肉内ＡＴＰを測定した。採取筋は、１例が前脛骨筋、他はすべて大腿直筋である。ＮＣＰについては、筋肉量の許すものについてのみ測定した。

測定は採筋後直ちに液体窒素にて凍結し、－70℃に保存しておき、測定に際しては、ドライアイスでよく冷したステンレス管の中でよく紛砕して、冷凍遠沈し、上清を測定に使った。測定は、ベーリンガーマンハイム社のＡＴＰテストにより、酵素学的に測定し、ＮＣＰはLilienthal の変法によって求めた。

Duchenne 型と先天型をPMDとしてあらわし、他の進行性でない筋疾患を other myopathy として表２に示した。平均値は、ＰＭＤ 1.31 μmole/g wet weight other myopathy 3.61 μ mole/g wet weight であった。ＰＭＤのうち4.54 μ mole/g wet weight と高値を示した患児は、２才の例では高値であるが、組織学的には、rounded dark staining fiber が、散見されるだけの例である。なお Lundberg らは、２ケ月～11才の正常人筋肉内ＡＴＰ量を 4.57±0.92 μmole/g wet weight と報告している。

表 1

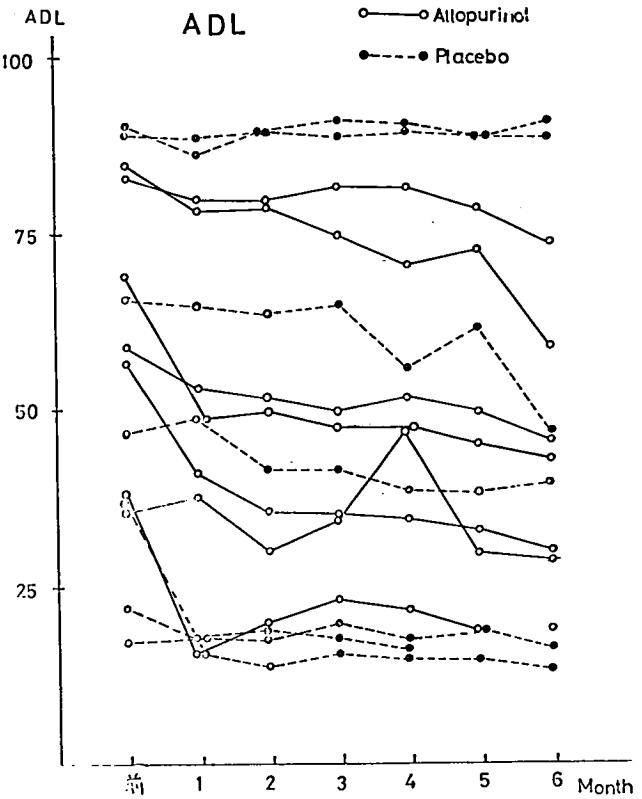


表３にＮＣＰの結果を示した。ＰＭＤは平均 104.8mg/g wet weight, other myopathyは、140.8mg/g wet weight , other myopathy であった。なお杉田らは正常、170mg/g wet weight , ＰＭＤ 100mg/g wet weight , 筋炎 120.0mg/g wet weight という値を報告している。

ジストロフィー症では結合織、脂肪の量が多く、湿重量にて比較するのは不適なので表４に、ＮＣＰ１g中のＡＴＰ量を比較した。平均値は、ＰＭＤ 12.4 mole/g ＮＣＰ、other myopathy 24.0 mole/g ＮＣＰ

〔考　　察〕

Thomson らは、ジストロフィー患者の尿中尿酸量の少ないことより、allopurinol の投与を考え、臨床的にはガース・サインの消失、生化学的には、筋肉内ＡＴＰが６ケ月後1.5倍、１年後２倍に増加したと報告している。

ＰＭＤに対し、有効な治療法のない現在、早速追討してみたわけであるが、中間報告で示した

表 2

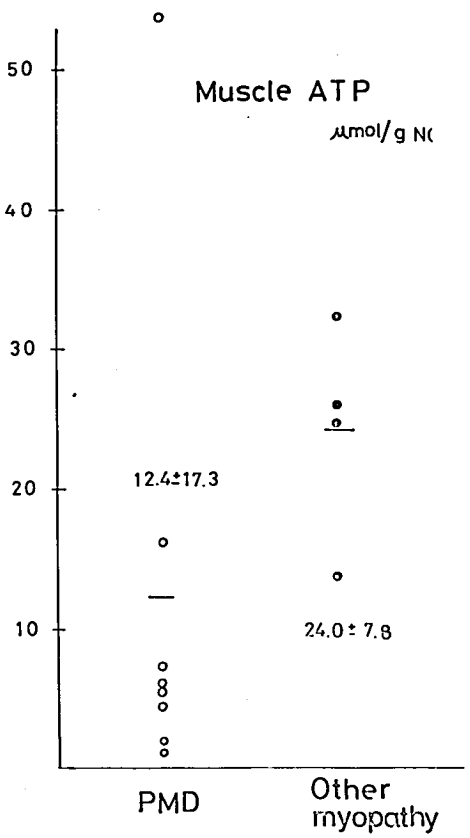
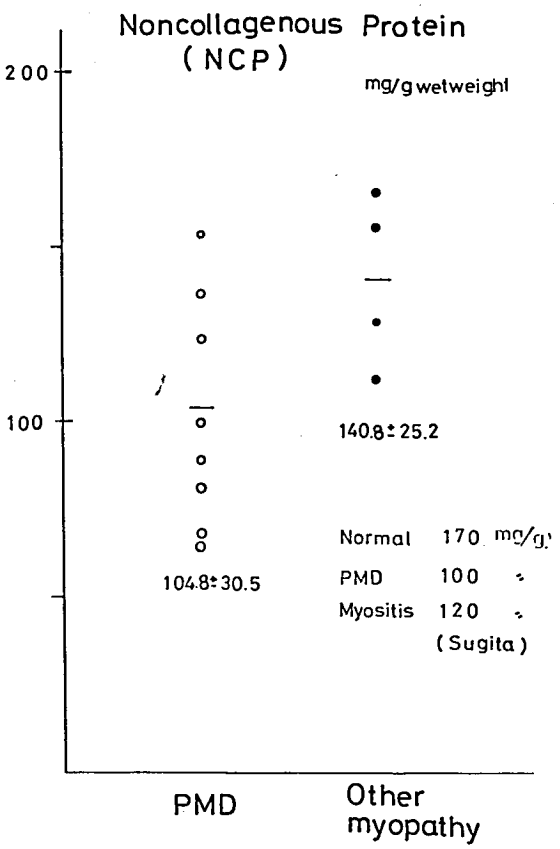


表 3



ように、1日尿中尿酸排泄量については、PMD 0.34±0.09 g／day、同年令の喘息児 0.39±0.09 g／day で、平均値はPMDの方が低いが、平均値検定では有意差はなかった。

又、double blind 法にて、投与後6ケ月間ADL及び血中ATP、CPKなどを測定したが、現在のところ placebo群との差はみられない。この study以外に、外来で経過をみている4才の患児は、allopurinol 投与でガース・サインがなくなり、階段も昇れるようになった。この例がallopurinolの効果なのか、単なる成長に伴うものかは今後の症例の集積に待ちたい。

allopurinol投与による効果のもう一つの指標として、筋肉内ATPを投与前投与後に測定することを計画した。しかし、現在のところ臨床的改善がみられていないので、投与後はまだ施行していない。今回は、基礎的研究として、いろいろの筋疾患の筋肉内ATPについて検討してみた。

K.W は、かなり高度の全身性の筋萎縮があるが、ATP濃度は正常に近く、一方ウイルス感染後歩行不能となり、短期間に正常に復し、良性筋炎と診断した症例は組織学的変化は軽微であるのに、ATP濃度は低かった。

ＰＭＤにおいては、２才児においては、4.5 μmole／g wet weightと正常であったが、３才になると 1.4 μmole／g wet weight となり、４才以上はすべて1.0 mole／g wet weight 以下であった。このことは、臨床的に自立歩行できなくなる前より、すでにＡＴＰ濃度はかなり低くなっていることを示している。

筋肉内ＡＴＰ量は、脂肪や結合織の影響を除いた単位蛋白あたりで比較しても、ＰＭＤでは他の筋疾患より減少しているので、ミトコンドリアにおけるＡＴＰ産生システムにも障害があるかもしれない。

〔結　　語〕

allopurinolは、筋の変性を防止するのではなく、xanthin oxidase を抑制し、salvage pathway を使って核酸を有効利用しようという治療である。それ故 allopurinolの投与は、患児がそれぞれの stage でもち得ている形態学的、生化学的能力を最大限に発揮できるように医学的に援助してあげるということについては意味があると考える。

今後は、①早期より投与したら、自立歩行できる期間が少しでも延長しないか、②長期投与により効果は出てこないのか、この２点について検討したい。

進行性筋ジストロフィー症 Duchenne 型の Vit. B_{12}（メコバラミン－CH_3B_{12}）投与による血中濃度の推移について

国立療養所　西別府病院小児科
三吉野　産　治　　菅　　博　明
陣　野　吉　廣　　穴　井　孝　信
上　原　マリ子

〔は じめ に〕

進行性筋ジストロフィー症 Duchenne 型（以下ＤＭＤ）は、文献上すでに一世紀を経ている。伴性劣性で仮性肥大がみられ、進行性に筋力の低下、萎縮を来たし、その大部分は 17 ～ 18 才で死亡するものであるが、その本態、原因等については未だ不明であり、根本的な治療法もない。さてメコバラミンがB_{12}同族体の中でメチル基転移反応に関与する唯一のビタミンで、生化学的には肝存在型のコバマミドとともに、核酸、蛋白、脂質代謝においてすぐれた生体内活性を有し、

また薬理学的には髄鞘形成促進作用、神経再生促進作用があり、神経組織の修復、異常知覚、運動障害の改善に有効といわれている。先に述べた如くＤＭＤの本態、病因に関しては未だ不明であるが、自律神経系の異常、筋内微小循環の異常、細胞膜の異常、酵素異常などの多くの説があって一定しない。最近では、single fiber EMGによる Jitter 現象がみられる事や、ＭＣＶの遅延を認める報告、生検による末梢神経および筋内神経の病理学的所見の報告などがあり、メコバラミンの投与については、国立療養所南九州病院、中島および鹿大井形らの報告がある。

〔対　　象〕（表１）

	Patient	age	sex	ADL	B.W (Kg)	CPK (U)	S-Protein (g/dl) total	alb.	Administration of V.B 12
1	Asthma	14	♂		65		7.8	5.1	(−)
2	〃	13	〃		65		7.3	4.3	(−)
3	DMP	10	〃	I−1	17	1200	6.9	4.5	(−)
4	〃	10	〃	I−1	18	1300	6.7	4.4	(−)
5	〃	9	〃	I−2	27	1050	6.0	3.8	(−)
6	〃	9	〃	I−1	26	1250	7.0	4.4	(−)
7	〃	10	〃	II−6	27	245	7.0	4.2	(−)
8	〃	20	〃	II−8	51	100	7.2	4.3	(+)
9	〃	19	〃	II−8	44	120	7.6	4.3	(+)
10	〃	20	〃	II−8	51	90	8.2	4.5	(+)
11	〃	21	〃	II−8	20	70	6.5	4.2	(+)
12	〃	23	〃	III−10	19	65	6.8	3.8	(−)

本院筋ジス病棟へ入院中のＤＭＤを、歩行可能群３～７番、歩行不能群８～12番、各５例あてコントロールとして、気管支喘息の２例をとった。歩行可能群５例は９、10才で厚生省筋ジス班による障害度のＩの１～２、II～６、体重 17Kg ～27Kg、ＣＰＫ 1050～1300 i.u.　７番だけがIIの６でＣＰＫが 245 iu である。歩行不能群は 19～23 才に至る年令で体重は、19Kg～ 51 Kg、ＣＰＫ 60～120 iu と殆んど中等度以下である。血清蛋白は 6.0 ～ 6.9 が５例、アルブミン 3.8 と低いのが２例みられる。B_{12} の製剤を服用中の症例は、歩行不能群の８～11番の４例あり、これらは本研究に先立って48時間の wash out を行なって後投与した。

〔投与方法および測定法〕

メコバラミン 1500μgを１回に経口投与した血清は、投与前１回、投与後１時間、３時間、６時間、24時間の５回採取し何れも採血後血清を分離し直ちに凍結保存し、24時間後、ＣＰＢＡ－セファデックス法（ 300～1000 pg/ml）より、ＳＲＬにて測定された。

〔結　　果〕

① 測定前値を 100 とした場合の血中濃度の推移を図１に示すと、II群（歩行可能なもの）の血中濃度の推移は、平均で３時間に peak があり、他の群よりも大きく上昇し24時間でなお投与前値より、やゝ軽く高目に推移した。

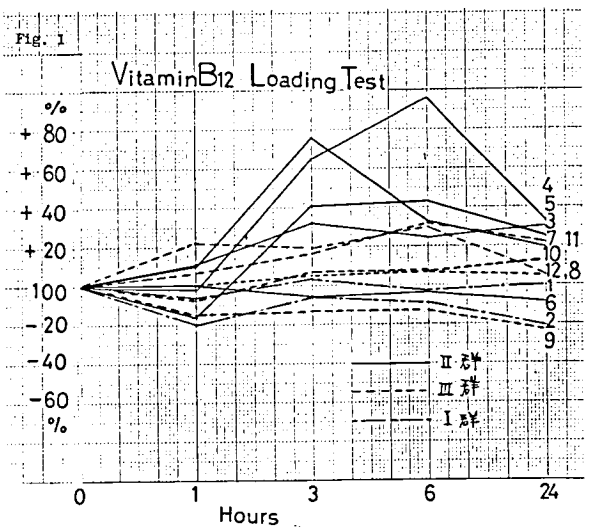
② Ⅲ群（歩行不能群）は±20％の範囲でほぼ平行に推移して一定の傾向を示さず、24時間目に軽度に高目の推移を示した。このうち8，9，10，11の4例はB12を服用中であった者であり、48時間のwash ontを行ったものである。最後にcontrol群（気管支喘息軽症）では、1例は殆ど直線的に、1例は－20％以内で動揺しながら推移している。

次に図2、これは実際の血中濃度の値をそれぞれプロットしたものである。

まず、太線で示すⅢ群（歩行不能群）は、投与前値が他の群と比らべ2倍近くも高く、高濃度で3時間～6時間でpeakを示した。9番のみは、奇異なことに投与後にむしろ血中濃度が低下した。原因はよくわからないが、後の4例は上昇を示した。

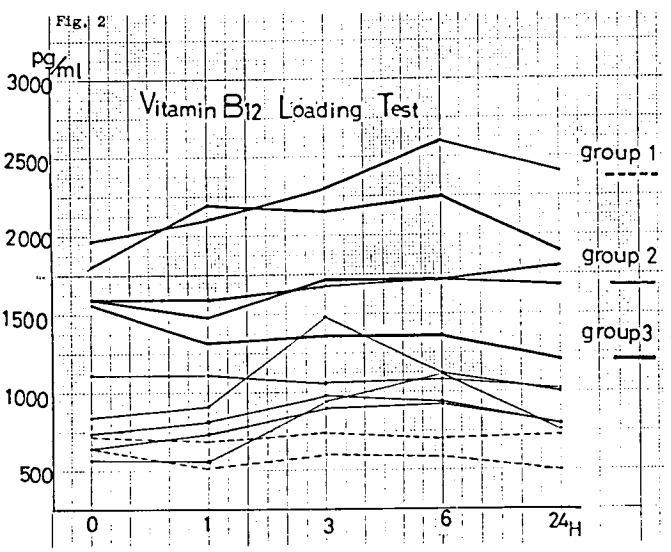
細い線で示したⅡ群（歩行可能群）は1例を除き、3時間でpeakを示し、6時間から24時間で投与前の平均に近くなった。

control群は破線で示す通り　殆ど血中濃度の変化はなく平行に推移した。



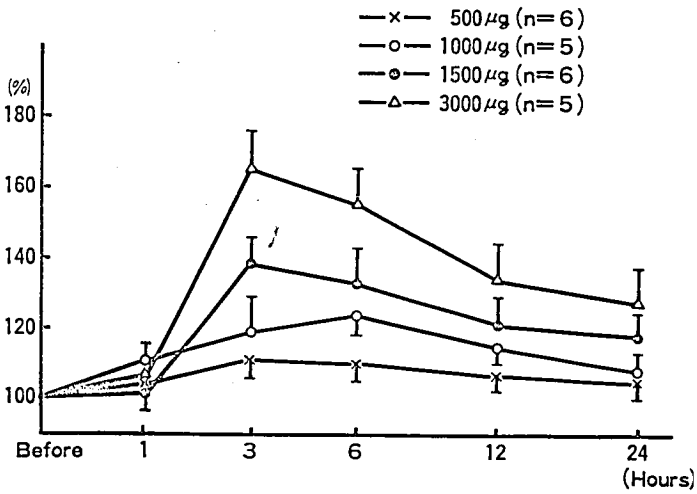
〔考　　察〕

引続き図3、宮尾，藤田らのデーターによる日内変動を示す。成人5～6例についてそれぞれの投与量と時間的な推移について示してある。1500 μg 1回経口投与の日内変動は、3時間目の所でpeakを示し、我々のDMD患者歩行可能群の日内変動とよく一致しているが、変動の巾は後者の方は少さい。測定法のちがいによるものかも知れないし、年令的な差、健康と疾病の差も考えられる。この表でみると、血中濃度の増加はDose dependentであることがわかり、大量服用による血中濃度の上昇がみられている。宮尾，藤田らの動物実験による成績では、腸管の吸収はよくないし、peakはラッ



トで3時間～4時間、モルモットで8時間以上で尿中と糞便への排泄は24時間でみると0.8±0.2が尿中へ、33.6±1.6が糞便中へ排泄されると言う。

Fig. 3
Changes of serum total vitamin B_{12} concentration after a single oral administration of methylcobalamin in normal individuals



我々は、南九州病院中島らの報告にもある様に難病である本症に対して何等かの期待をもって薬物療法について種々検索中であるが、先ず先述の如く、血中濃度を測定する事から着手した。歩行不能群に投与前からすでに高値を示していたのは、何故か一つは B_{12} の製剤を投与中であり、wash ont 48時間では不十分であった事が第一に考えられる。次回は少なくとも2週間程度はwash outをすべきであろう。次に腸管からの吸収について血中濃度から推定する事がよいかどうか、±20%の巾でわずかな変動しかしめさなかったが、実際の測定値でプロットした値は3時間～6時間で上昇を示した。control群と比べてはっきりしている。またⅡ群歩行可能群についてみると明らかに3時間でpeakを示しており、Ⅲ群とやゝ異なる所見であり、bed patientではやゝ腸管の吸収能に差があるのかも知れない、前二者、Ⅱ、Ⅲに比べてcontrol群は殆ど変動らしきものを示さなかったのはむしろⅡ、Ⅲ群のvolume distributionの面から考察すれば、或は骨格筋の大部分、或は殆んどが脂肪化している事などによる健康と疾患との差ではなかろうかとも考えられる。

今後、静脈内投与による変動、生物学的半減期の吟味が必要と考えられ、DMDにおける B_{12} のpharmacokineticsからみた病態像が探り出されるかも知れないと考える。

以上、B_{12} 経口投与によってDMD群control群との血中濃度の日内変動について報告した。

剖　検　例　の　検　討

D.M.P.本年度剖検例の検討
先天性（福山型）の心所見を中心として

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　生冨和男
小出俊江
広島大学整形外科　畑野栄二
広島大学内科　吉田正男

〔緒　言〕

昭和54年度、国療原病院におけるO.M.P.剖検例は、Duchenne型2例、先天性（福山型）2例の計4例であった。

これ迄我々は、同一Duchenne型間における各症例の臨床経過の差に着目し、剖検例を通じて、心筋、骨格筋、平滑筋等の病変の進行速度、程度に影響を与える因子を追求している。

今年度は福山型の2症例に、Duchenne型と類似の心病変を認めたので、その心病変に焦点を絞り報告する。

〔方　法〕

福山型の2症例は21才女子、13才男子で、生前の心電図所見の検討を行い、剖検心については、両心房、心室、後者については前後側壁より切片採取、更に心下方⅓より横断大切片を作製、以上の切片につき、H.E.Masson-Schaeffer, Elastica Van Gieson, PTAH, Bodian, LFB染色，0il red 0 による脂肪染色を併用し、病理組織学的検索を行う。

〔結　果〕

福山型2剖検例の臨床経過及び臨床的事項は表1の通りである。両例共1才迄にいざり這いに達し、以後10年間家庭内に放置された症例である。

死因は共に気管支肺炎による急性呼吸不全と考えられる。

共に生前より心電図変化を示し、左室側後壁の変化が推定されていた。

症例1では、心電図所見に異常を示して以来、過去8年間殆んど所見の変化が見られず、Duchenne型心電図の経年的変化の著明なのと対照的であった。

表2は現在入院中の福山型患者の中、心電図異常を示すものを表示した。

全例に左室側壁、前後壁、後壁及下壁等の病変を示唆する所見を示している。

表3は入院及び外来のDMP及び正常対照例の神経伝導速度の測定結果である。

表4は剖検心の病理解剖学的検索所見の一覧表である。心重量は120g、130gと軽く、両例と

も肉眼上、限局性あるいはやや広汎な線維化巣が認められる。

症例1では、線維化巣は小さく、主として左室後壁中間層外膜よりに散在性に認められるが、Duchenne 型に比しその扱度は極めて軽い。症例2では、線維化巣は、前、後、側、中隔更に右

表1. C.M.D 剖検例臨床事項

	症例	1　21　女	2　13　男
家族歴	血族結婚	＋（父母いとこ）	―
	同胞発症	―	＋（兄入院中）
	妊娠，分娩	正常　2800g	正常　3500g
発達	定頸	4　月	4　月
	坐位保持	1才（要支持）	1才（要支持）
	いざり	1才 ～ 11才	10月 ～ 10才
	起立歩行	―	―
現症	知能低下	高　度	高　度
	言語	2語文可能	単語のみ
	けいれん発作	あ り	な し
	筋性顔貌	高　度	高　度
	筋力低下	全身性高度	全身性高度
	腱反射	消　失	消　失
	仮性肥大	＋	―
	関節拘縮	上下肢すべて	膝・足
	C．P．K	420(11才) 45(20才)	275(12才)
	障害度	Ⅲ－10	Ⅲ－10
	% F V C	19 %	2.5 %
	脊柱側彎	＋＋	＋
	心肺係数	45 %	47 %
心電図	Q R S	QR　I Qr　aV_l qRs　$V_{5\sim6}$ RS　$V_{1\sim2}$	qRs　Ⅱ aV_F $V_{4\sim6}$ QR　Ⅲ RS（R/S>1）V_1
	S T	上昇　IaV_l	
	T		∞　Ⅱ V_1
	U		陰性　Ⅱ aV_F

表 2. C.M.D 心電図

症例	性	年令	血族結婚	同胞発達	処女歩行 歩行不能	C.P.K (原法)	障害度	心電図	
								QRS	ST.T
1 Y.T	F	7	−	−	2才6月 6才	740	Ⅱ−8	qRs I V_{5-6} qrs aV_{ℓ} qRs $V_{5\sim6}$	
2 H.S	M	9	−	−	−	147	Ⅱ−9	qRs I ⅢⅢ $aV_F V_{4\sim5}$ QRs V_6	
3 A.M	F	10	−	−	−	134	Ⅱ−7	Qr aV_{ℓ}	
4 C.K	F	11	−	−	−	203	Ⅱ−9	qRs I QR aV_{ℓ} RS $V_{1\sim2}$	
5 K.N	M	15	−	+	−	127 (13才)	Ⅱ−9	qrs I Qr aV_{ℓ} qRs V_5 qrs V_6 RS $V_{1\sim2}$	平低 I aV_{ℓ} 陰性 $V_{5\sim6}$
6 K.Y	F	17	−	−	2才8月 13才	380 (11才) 99 (17才)	Ⅱ−8	RS V_1	平低全般
7 A.S	F	18	−	+	−	288 (11才) 59 (18才)	Ⅱ−9	qRs I qrSr′ aV_{ℓ} qRs $V_{5\sim6}$ RS $V_{1\sim2}$	
8 Y.S	M	20	+	−	2才 11才	170 (12才) 93 (20才)	Ⅱ−9	qr aV_{ℓ} qRs $V_{5\sim6}$ RSr V_1	平低全般

表3. MCV OF MEDIAN NERVE

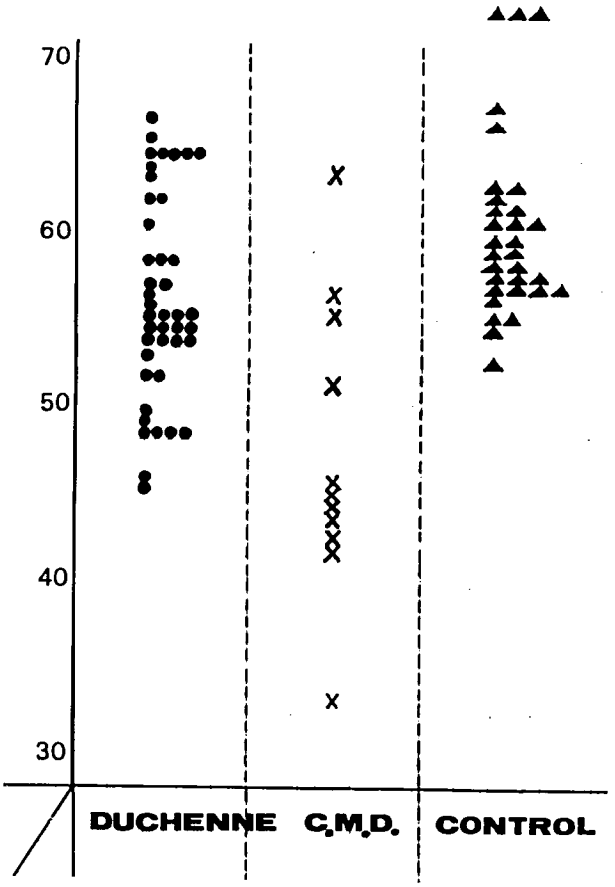


表4. C.M.D. 心病理解剖的所見

心肉眼所見

症例番号			①	②
年令			21	13
身長 cm			127	132
体重 kg			20.5	17
心重量 g			130	120
肥大	右室		—	—
	左		±	±
拡張	右室		±	+
	左		—	—
線維化の程度	右室	前壁	—	±
		後	—	±
	心室中隔		—	±
	左室	前壁	±	±
		側	±	+
		後	+	+
		下	±	++

左室側壁における病理組織学的所見

	①	②
肥大	±	+
萎縮	++	+
空胞変性	±	+
硝子様	+	—
顆粒状	+	+
心筋脱落巣	±	+
巣状萎縮	+	+
線維化	±	+

残存骨格筋 %	①	②
四肢近位筋	5	15
手指足趾筋	50	40

写真 1

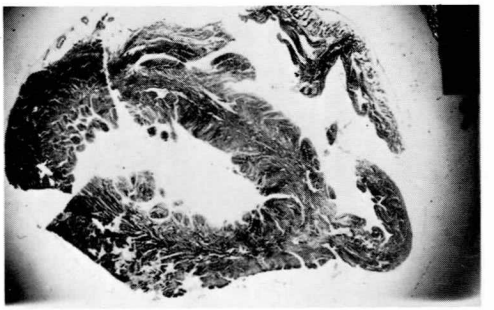
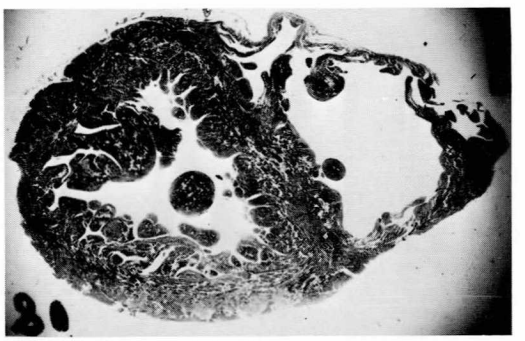


写真 2



室にも全般的に認められるが、後側壁に最も強い。症例 1 に比し、線維化の程度は高度である。

写真 1 、 2 は福山型剖検心下⅓の横断大切片である。

〔考　　按〕

福山型C.M.D.については、これ迄中枢神経系の病変が注目され、心病変についての報告は少い。

現在当院に11例のＣＭＤ（中10例が福山型）入院中で、この中 8 例に表 2 の如き心電図の異常所見を見出した。

これらは 7 才以上であり、外来患者も含めて、これ以下の年令では明かな異常所見は見出し難い。

瀬川[1]らはＣＭＤの中、心電図を施行した18例中、軽度のＳＴ、Ｔの低下及び平担化 7 例、左室肥大 3 例、不完全右脚ブロック 1 例が認められたという。

一方、ＣＭＤ剖検例でも心所見を認め 3 報告は少いが、殆んどが10才以下であり、塚越[2]らは22才迄生存した福山型男子例に、左心室に粟粒大班点状の線維化を認めている。

我々の症例では、女性は21才、男性は13才であるが、両者を比較すると剖検心の線維化の程度は低年令であるに関らず男性例に変化が著明であったのが注目された。

しかし乍ら、Duchenne 型の心病変に比べると変化は軽く、病理組織学的に類似性はあるものの、心変化の進展過程に、福山型に特異性があるものと推定している。

尚、本年度行った正中神経に関する運動神経伝導速度の検査結果を追加する。

表3の如く、CMDにおいて約半数が40〜50 m/sec に集中しており、コントロール群に比し、1%の危険率で有意の差を認めたが、Duchenne 型では5%の危険率で有意の差を認めなかった。

〔文　　献〕

1) 瀬川昌也：先天型筋ジストロフィー症，脳と発達，2：439・昭45.

2) 塚越　広・豊倉康夫・岩田誠・杉田秀夫・村上俊一：

生化学、免疫、組織培養
その他

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
大阪市立大学医学部刀根山結核研究所
任　太性　　楠瀬恵美
楠瀬正道

〔目　的〕

筋ジストロフィー症の病態に関しての膜脂質、とりわけリン脂質についての研究は、近年の脂質分析法の進歩および膜機能の重要性の認識に伴って数多くの研究がなされている[1)〜3)]。中でもガスクロマトグラフィーを用いて、リン脂質の構成脂肪酸を分析することにより、リン脂質の構成脂肪酸を分析することにより、筋ジストロフィー症の骨格筋リン脂質の脂肪酸組成について、いくつかの知見がみられている[1)〜4)]。しかしこれまでのガスクロマトグラフィーの方法では、リン脂質を水解して遊離脂肪酸として分析したものであった。筋ジストロフィー症膜リン脂質におこっている実際の変化をより充分な形で促えるため、今回我々は、骨格筋および心筋のリン脂質をトリメチルシリル（TMS）化ジグリセリドとしてガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー（GC－MS）により分析し、筋ジストロフィー症マウスにおけるリン脂質の分子種としての脂肪酸組成を検討した結果、若干の知見を得たので報告する。

〔方　法〕

C57B1/6J dy/dy ジストロフィー発症マウス（Jackson Laboratories）および同月齢の正常マウス（C57B1/6 +/+）雄および雌について標準飼料を与えたものを用いた。月齢、性別をそろえた正常マウス、ジストロフィー発症マウス各5匹ずつよりとり出した骨格筋（正常マウスでは両下肢筋、ジストロフィー症マウスでは両上下肢筋を用いた）および心筋を各組織ごとにあわせて用い、実験は3度くり返し行った。

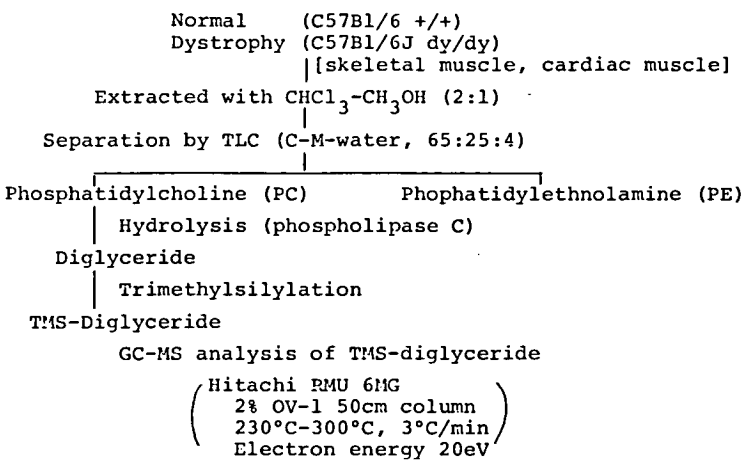
骨格筋、心筋よりの脂質の抽出は Folch の方法に従い、抽出脂質よりシリカゲルH（Merck）0.5㎜の薄層クロマトグラフィープレートにて、クロロホルム：メタノール：水（65：25：4）を展開溶媒としてホスファチジールコリン（PC）およびホスファチジールエタノールアミン（PE）を分取した。

脂脂および脂質の検出はヨウ素、50%硫酸、または Dittmer・Lester 試薬により行なった。

PC、PEの酵素分解によるジグリセリドの生成は矢野らの方法[5)]に準じて行った。即ち、PCおよびPE（Pi 100μg 相当）にホスフォリパーゼC 4ユニット、0.3Mトリス・塩酸緩衝液（pH 7.4）1.0㎖、0.05M $CaCl_2$ 0.5㎖ およびエーテル1.0㎖を加えて30℃、24時間強く振とうした後、クロロホルム：メタノール（2：1）により生じたジグリセリドを抽出した。ついで窒素下に溶媒を乾固させ、TMS化試薬（トリメチルクロロシラン1：ヘキサメチルジシ

ラザン2：ピリジン10）を試料1 mgにつき 0.25 mlを加え、40℃、20分振とうした後クロロホルムにより抽出してTMS化ジグリセリドを得た。TMS化ジグリセリドのGC・MSによる分析は、Hitachi RMU 6MGにて、50cmカラム、充てん剤として2% OV．1を用い、カラム温度230℃～300℃、3℃/分の昇温を行ない、マススペクトロメトリーの電子エネルギーは20 eVにより行った（Fig. 1）

Fig. 1 ANALYSIS OF MOLECULAR SPECIES OF PHOSPHOLIPIDS



〔結　　果〕

正常および筋ジストロフィー症発症マウスの骨格筋PC、PEおよび心筋PC、PEから得られたTMS化ジグリセリドのガスクロマトグラムを Fig 2、a～d に示す。これら各ピークの同定はマススペクトロメトリーに導入し、そのマススペクトラムにより行なった。その1例として骨格筋PCにおいて、$D_{38:6}$（炭素数38、不飽和数6のジグリセリド、脂肪酸構成 $C_{16:0}$、$C_{22:6}$）と同定されたピークおよび $D_{40:6}$（炭素数40、不飽和数6のジグリセリド、脂肪酸構成 $C_{18:0}$、$C_{22:6}$ および $C_{18:1}$、$C_{22:5}$）と同定されたピークのマススペクトラムを Fig.3 に示す。同様にして全ピークについてジグリセリドの炭素数と不飽和数およびそのジグリセリドの脂肪酸構成を同定した。以上の結果より正常および筋ジストロフィー症発症マウスについての骨格筋および心筋のPCおよびPEの $D_{32:1}$ から $D_{40:6}$ までの各分子種の量的比較を Fig. 4 a，b に示す。まず骨格筋PCについては、ジストロフィー症マウスでは正常マウスに比して $D_{34:1}$、$D_{34:2}$ および $D_{36:4}$ の炭素数の小さいジグリセリドの増加がみられる。$C_{22:6}$ を構成脂肪酸として含む $D_{38:6}$、$D_{40:6}$ のジグリセリドについては、ジストロフィー症では $D_{38:6}$ の減少をみとめるが、$D_{40:6}$ についてはむしろ増加している。しかしながら $C_{22:6}$ を含む $D_{38:6}$

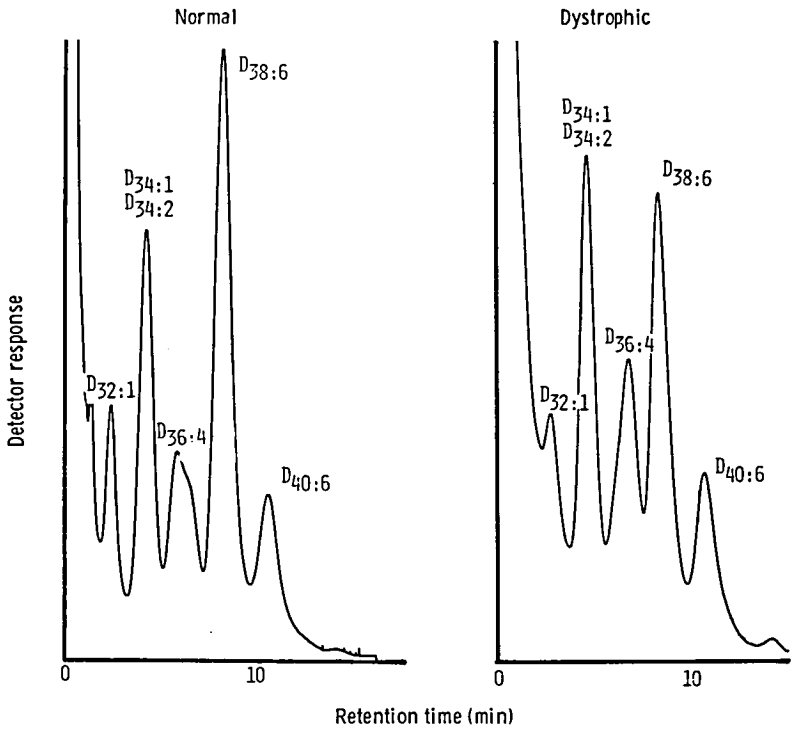


Fig.2-a GAS-CHROMATOGRAMS OF TMS-GLYCERIDES OF PC FROM SKELETAL MUSCLE

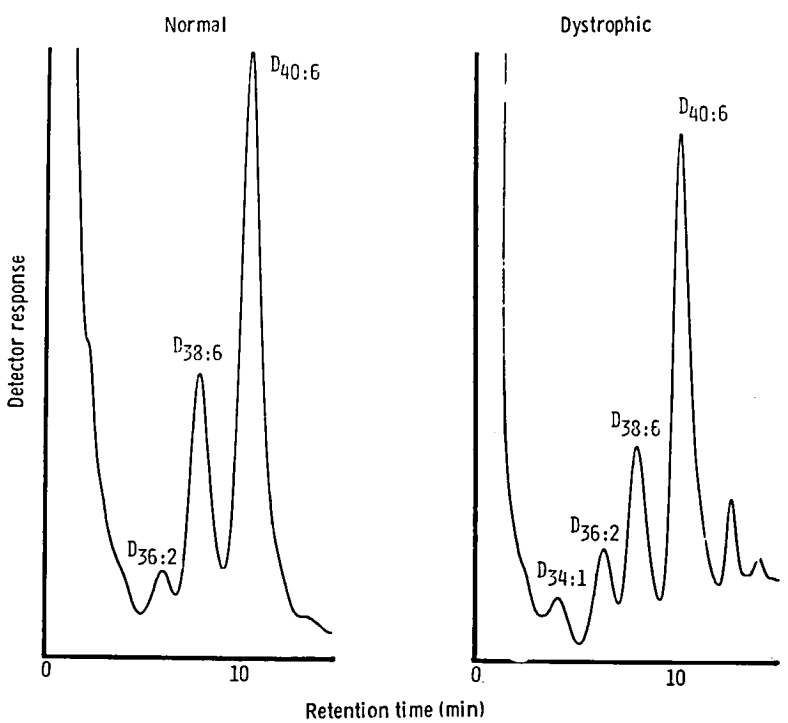


Fig. 2-b GAS-CHROMATOGRAMS OF TMS-DIGLYCERIDES OF PE FROM SKELETAL MUSCLE

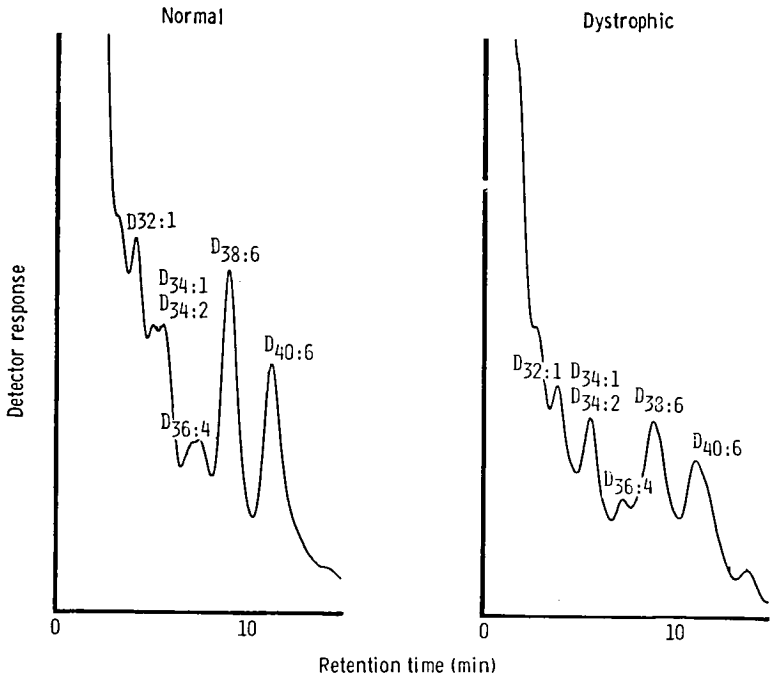


Fig. 2-c GAS-CHROMATOGRAMS OF TMS-DIGLYCERIDES OF PC FROM CARDIAC MUSCLE

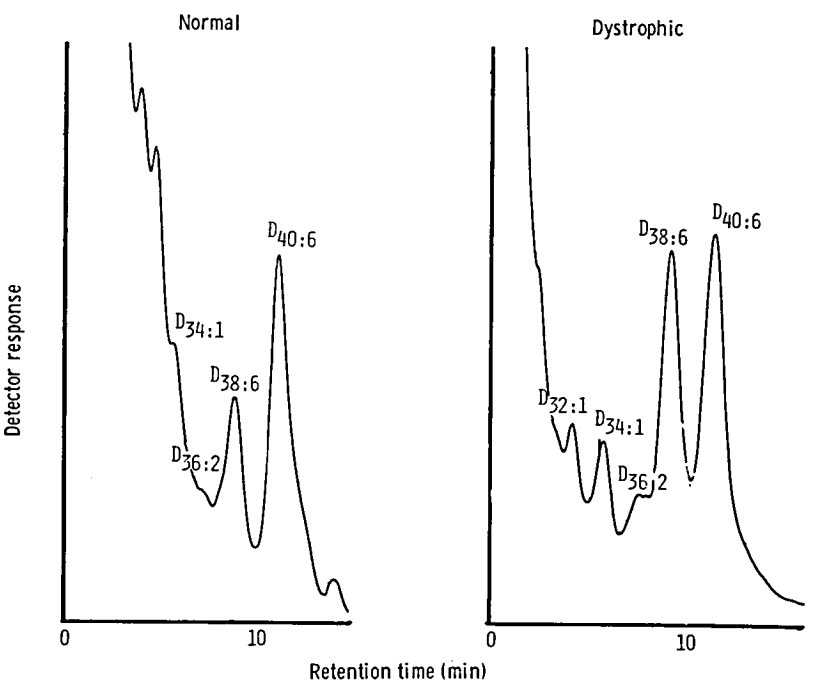


Fig. 2-d GAS-CHROMATOGRAMS OF TMS-DIGLYCERIDS OF PE FROM CARDIAC MUSCLE

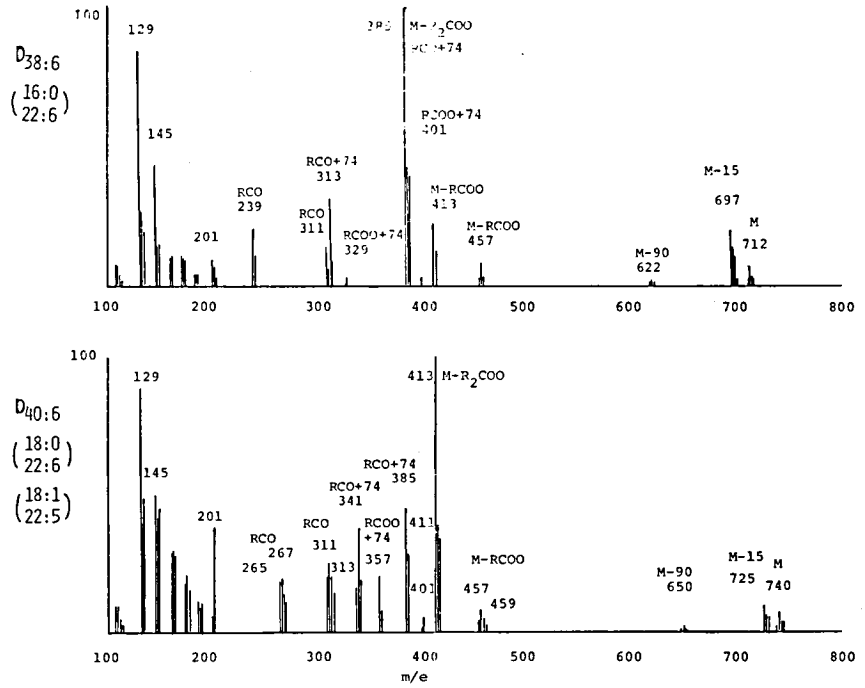


Fig.3 MASS SPECTRUM OF TMS-DIGLYCERIDES

と $D_{40:6}$ の和としてみた場合、正常よりも減少が認められた。骨格筋ＰＥにおいても筋ジストロフィー症マウスでは、$D_{34:1}$、$D_{36:2}$ の炭素数の小さいジグリセリドの増加がみとめられ、また $C_{22:6}$ を含む $D_{38:6}$、$D_{40:6}$ のジグリセリドはともに顕著な減少がみとめられた。しかし心筋ＰＣについては、$D_{32:1}$～$D_{40:6}$ について正常とジストロフィー症の間に著明な差異はみとめられない。また心筋ＰＥについては、筋ジストロフィー症では $D_{34:1}$、$D_{36:2}$、$D_{38:6}$ の増加および $D_{40:6}$ の減少がみられるが、$C_{22:6}$ を含む $D_{38:6}$ と $D_{40:6}$ の和は正常との間に差異はみられなかった。さらに $C_{22:6}$ を含むジグリセリド $D_{38:6}$（脂肪酸構成 $C_{16:0}$、$C_{22:6}$）および $D_{40:6}$（$C_{18:0}$、$C_{22:6}$ および $C_{18:1}$、$C_{22:5}$）の和が、全体のジグリセリド含量の中でどの様な割合を占めるかを Table Ｉに示す。筋ジストロフィー症においては骨格筋ＰＣ、ＰＥともに、$C_{22:6}$ を含むジグリセリド含量の減少をみとめるが、心筋ＰＣ、ＰＥについては正常と殆ど差をみとめなかった。

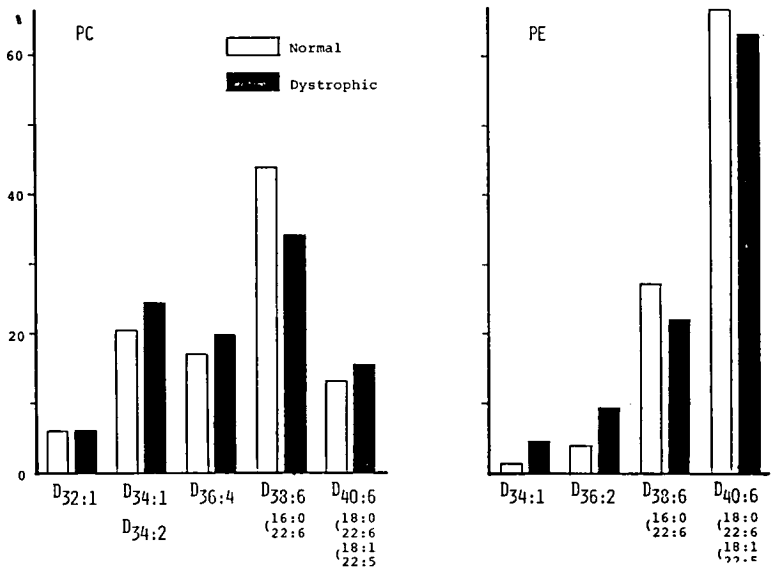


Fig. 4-a COMPARISON OF MOLECULAR SPECIES COMPOSITION OF PHOSPHOLIPIDS IN SKELETAL MUSCLE BETWEEN NORMAL & DYSTROPHIC MICE

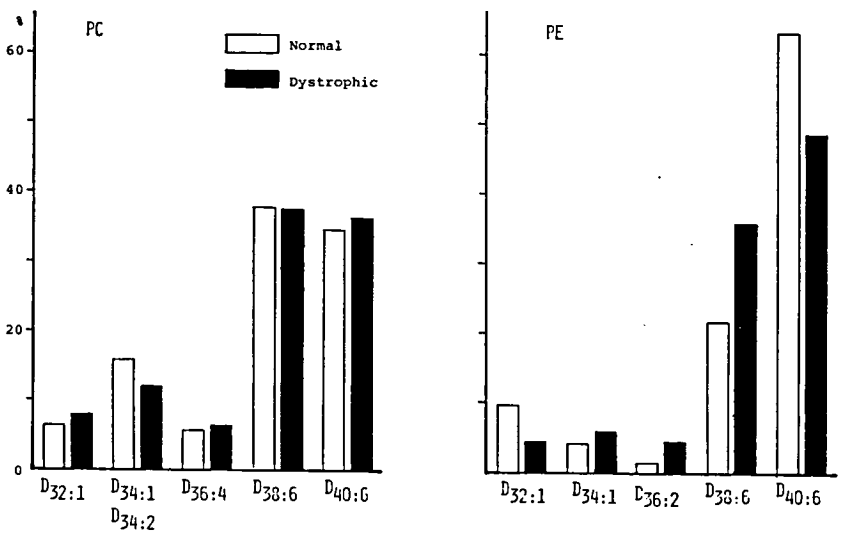


Fig. 4-b COMPARISON OF MOLECULAR SPECIES COMPOSITION OF PHOPHOLIPIDS IN CARDIAC MUSCLE BETWEEN NORMAL & DYSTROPHIC MICE

TABLE I　PERCENTAGE OF $D_{38:6}$(C16:0/C22:6) & $D_{40:6}$(C18:0/C22:6 + C18:1/C22:5) SPECIES

	Normal	Dystrophic
Skeletal muscle PC	56.4%	49.8%
" " PE	94.1	85.8
Heart PC	72.2	73.7
" PE	85.0	84.4

〔考察・まとめ〕

筋ジストロフィー症マウス骨格筋および心筋のリン脂質より得られた遊離脂肪酸についての組成分析は、古川ら[4]によって行われ、$C_{22:6}$脂肪酸が骨格筋PCにおいて特に著しく減少すると報告している。今回我々はリン脂質をTMS化グリセリドとして直接GC−MSにより分析し、筋ジストロフィー症マウス骨格筋リン脂質においては$D_{32:1}$〜$D_{36:4}$の炭素数の小さいジグリセリドが増加し、$D_{38:6}$、$D_{40:6}$の炭素数の多いジグリセリドが減少するという傾向をみとめ、特に骨格筋PEにおいて顕著であることを知った。この減少傾向のみられた$D_{38:6}$、$D_{40:6}$の構成脂肪酸がいづれも$C_{22:6}$脂肪酸を含む分子種であり、以前の古川ら[4]の報告をジグリセリドとしても実証した。しかし乍ら心筋PCおよびPEについては、ジグリセリドの各分子種に量的差異はみとめられず、古川らの報告とは異なる結果が得られた。古川らの用いた筋ジストロフィー症マウスと今回我々が用いたマウスにおいてはジストロフィー症としての病期が異っており、以上述べた組成の変動が、単に遺伝的素因によってのみおこるのではなく、発症に伴って順次筋組織が病理的変化をおこすことに附随するのかも知れない。今後組織学的所見をも加味した上での各病期における骨格筋、心筋のリン脂質組成、および筋ジストロフィー症以外の筋萎縮状態での筋組織のリン脂質組成を調べることなどにより、筋ジストロフィー症におけるリン脂質の脂肪酸組成の変動の意義を把握したいと考える。

〔文　　献〕

1) Kunze, D., Reichmann, G., Egger, E., Olthoff, D., & Dohler, K. : Europ. J. Clin. Invest., 5, 471 (1975).

2) Owens, K., & Hughes, B.P. : J. Lipids Res., 11, 486 (1970).

3) Takagi, A., Muzo, U., Takahashi, Y., & Nakao, K. : Clin. Chim. Acta, 20, 41 (1968).

4) 古川佳也，矢野郁也，福山興一，谷淳吉，楠瀬正道：医化学シンポジウム 9, 68 (1969).

5) 矢野郁也，弓岡恵子，斎藤国彦：第8回有機マススペクトロメトリー討論会予稿集，P.41 (1973).

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　前田定秋

〔目　的〕

進行性筋ジストロフィー症におけるアミノ酸尿におけるアミノ酸尿の発現は、すでに古くからみとめられている。尿中排泄増加のみられるアミノ酸としては、一般に、グリシンとタウリンが挙げられる[1,2]。古野と茂在[3]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増加のみならず、これに対応した骨格筋中のタウリンの減少をみとめたと報告している。一方、我々はDuchenne型進行性筋ジストロフィー症患者の血清中タウリンが有意に増加していることを明らかにした。タウリンは生体内のその75%が筋肉中に存在するとされており、又、蛋白質の異化によるタウリンの生成はみられないことを考え併せると、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。

一方、最近になりタウリンをはじめとする含硫アミノ酸が生体において種々の機能的役割を有することが明らかになってきた。そこで、我々は筋ジストロフィー症の病態発現と含硫アミノ酸の代謝の関連を知る目的で、主に筋ジストロフィーマウスの各組織における含硫アミノ酸代謝の変動について検索を加えた。

〔方　法〕

実験には、雄性筋ジストロフィーマウスC57BL/6J-dy/dyならびに対照群としてC57BL/6+/+を用いた。動物を断頭後、各臓器をすみやかに取り氷冷した生理食塩水中で洗滌、9倍量の0.4N PCAでホモゲナイズした。ホモジネートを10,000×g、15分の遠心分離した後に得られる上清にクロロホルムを添加しその脂質を除いた後、一部の上清をエバポレーターにて蒸発乾固した。その最終試料を一定量のキャリアー液（後述）に溶解し、高速液体クロマトグラフィーを用いて、タウリンをはじめとする酸性アミノ酸の微量分析を行なった。

酸性アミノ酸の微量定量には、島津高速液体クロマトグラフアミノ酸分析システムを用い、pH 3.25のキャリアー液で行なった。この条件下では、酸性アミノ酸のうちタウリン、アスパラギン酸、グリシン、アラニン、セリン、並びにバリンが単一のピークとして分離され、スレオニン、アスパラギン、グルタミンの三者の分離はできなかった。又、タウリンの前駆体であるシスティンスルフィン酸（CSA）とシスティン酸は、タウリンとは完全に分離していた。又、この方法の感度は充分に満足できるもので、例えばタウリンの場合、直線性の限界は10pmul（最低値）であった。

CSA decarboxylase 活性の測定はマウス肝の10%ホモジネート（0.32M sucrose）を酵素標品とし、0.5mM ^{14}C-CSAを基質とし生成する$^{14}CO_2$をカウントすることにより行なった。CSA transaminase活性の測定は Mandel らの方法[4]に準じ行なった。

〔結　　果〕

図1から図6に、各組織中のタウリン、アスパラギン酸、グリシン、アラニンの含量を示してある。まず血清については、筋ジストロフィーマウスでこれら全てのアミノ酸の減少がみられた（図1）。次に、肝についてはアラニンとアスパラギン酸の減少がみられるもののタウリンには有意の変化がみとめられなかった（図2）。脳については、タウリンのみが有意に増加していた（図3）。一方、心筋については何らの変化もみられず（図4）、前肢筋についてはタウリンのみが著明に減少していた（図5）。後肢筋については大きな変化としてはタウリンの著しい減少がみとめられた（図6）。又、データには示していないのがタウリンの前駆物質であるＣＳＡの各組織における含量については、対照群と筋ジストロフィー群との間に有意の差がみられなかった。

次に、タウリンの生合成酵素である CSA deacrboxylase と CSA の分解系としての意味を有する CSA transaminase活性について検討した（表1）。CSA decarboxylase 活性は脳及び肝においてのみ検出され得るが、筋ジストロフィーマウスの肝においてその活性が低下する傾向にあった。一方、CSA transaminase については後肢筋においてのみ有意の活性増加がみとめられた。しかし、このことに関しては活性をmg蛋白当りで表わしていることによるアーチファクトが考えられる。事実、mg蛋白あたりの活性で表わすと、この酵素以外にも、ＧＰＴ、ＧＯＴもほぼ同様の率で活性化されていることをみとめた。

次に、我々は Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の血清中タウリンが著明に増加することはすでにみとめている。そこで、ＣＰＫ値からみたその進行度と血清タウリン値の相関を求めてみたが、両者の間にみかけ上の関連はみとめられなかった。

Table 1. Activities of cysteinesulfinate-metabolizing enzymes

	Cysteinesulfinate decarboxylase (n moles/mg prot./hr)		Cysteinesulfinate transaminase (μ moles/mg prot./hr)	
	Control	Dystrophy	Control	Dystrophy
Brain	16.00 ± 0.32	14.80 ± 0.68	23.0 ± 1.2	23.9 ± 0.9
Liver	23.90 ± 4.14	13.90 ± 2.00	132.8 ± 7.4	128.6 ± 13.9
Heart	——	——	22.7 ± 1.0	23.6 ± 0.8
Fore leg muscle	——	——	35.6 ± 2.1	38.0 ± 1.4
Hind leg muscle	——	——	26.2 ± 1.8	41.1 ± 1.8*

*P<0.001, compared with Control.

Each value is the mean ± S.E. of five mice.

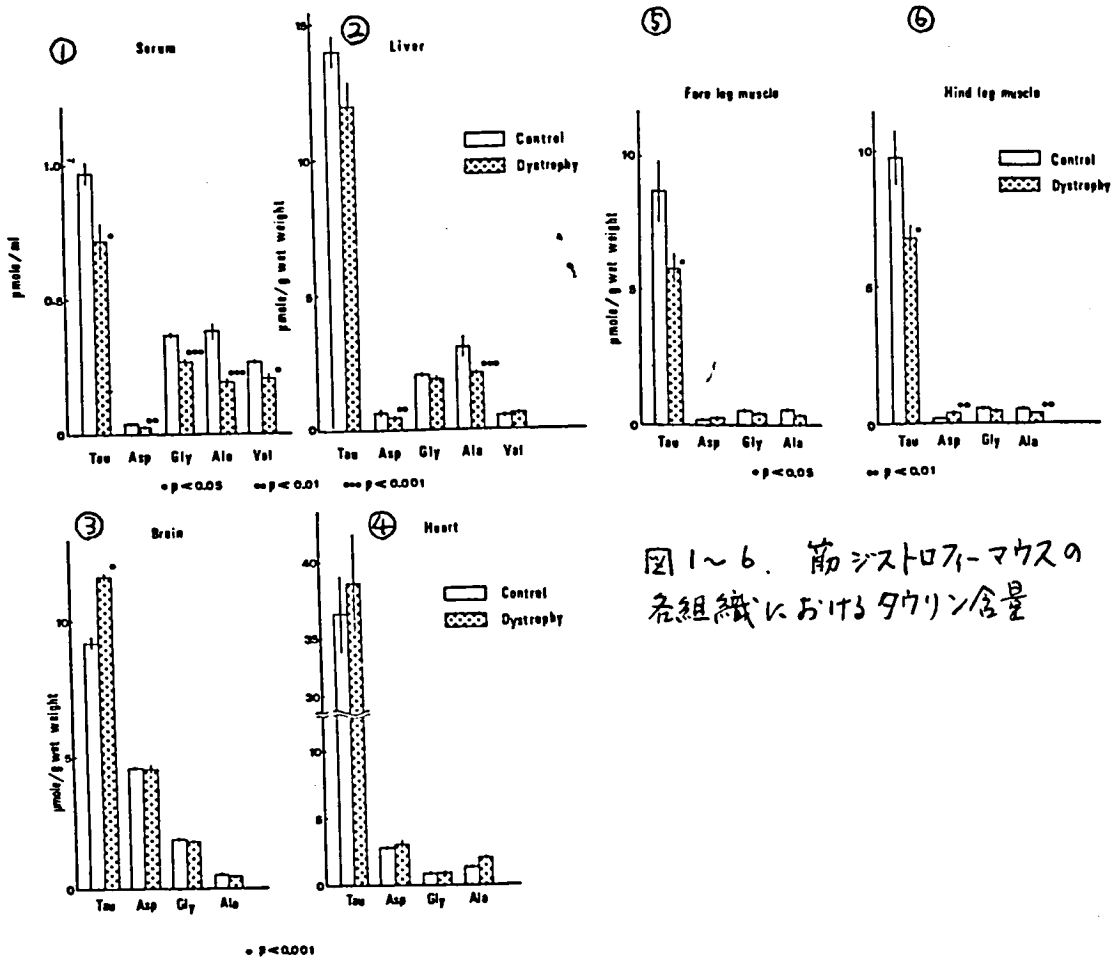


図 1～6. 筋ジストロフィーマウスの各組織におけるタウリン含量

〔考　　察〕

筋ジストロフィー症に尿中タウリン排泄の異常あるいは血清タウリンレベルの異常がみられるという知見から、筋ジストロフィーにおける含硫アミノ酸代謝の異常が想定される。この観点から、我々は今回筋ジストロフィーマウスを用い、各組織中のタウリン含量を検討した。一般に、各組織中のタウリン含量は、種々の因子あるいは条件によっても変動され難いとされている。その点において、今回の筋ジストロフィーマウスでの結果はきわめて興味ある例と云える。特に、筋組織の中では、骨格筋のみに著明なタウリンの減少がみられたことは注目すべきことであろう。

各組織におけるタウリンの turnover あるいはその代謝系については未だ明確でない面もある

が、一般に、心筋、骨格筋などは turnover も遅く、又、その合成系の存在もきわめて少ないとされ、一方、肝はその代謝系の活性も高く、 turnover も速いと云われている。事実、 今回の検討でもタウリンの合成酵素である CSA decarboxylase 活性は心筋、骨格筋では検出されなかった。筋ジストロフィーマウスの肝においてタウリン含量ならびに CSA decarboxylase活性に有意の変化がみられなかったことから、筋ジストロフィーマウスについては、タウリンの代謝系そのものの変動はないことが推定される。従って、すでにみとめられているように筋肉中のタウリンが単にプールとして存在していることを考え併せると、筋ジストロフィーマウスの骨格筋タウリン含量の低下は、その遊離あるいは取込みの変化に基因していると考えられる。

上述の骨格筋におけるタウリン含量の変化の機能的意義あるいは筋ジストロフィーの病態との関連は、未だ不明であるが、タウリンが神経筋接合における神経伝達を抑制するという知見を考えると、何らかの機能的関連を有することを示唆するものと思われる。

〔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) M. Recasens，M.M.Gabellec，G. Mack and P. Mandel，Neurochem. Res.，3，27 (1978).

筋ジストロフィー症および保因者における血中ミオグロビン値の動態

熊本大学第一内科　徳臣晴比古
植川和利　上野洋
出田透　安藤正幸
国立療養所再春荘　永田仁郎

筋ジストロフィー症をはじめ各種 myopathy において、血中ＣＰＫ、ＬＤＨなどの筋漿酵素の漏出が認められ、それら酵素活性の測定が診断及び病勢の把握に利用されている。近年、radioimmunoassay 法による血中物質の微量定量が可能になり種々応用されている[1)2)3)8)]。今回は、筋線維、筋漿膜下に局在し[4)]、酸素と結合能を有するミクグロビン myoglobin（分子量 17500）の血中濃度を、神経原性筋萎縮症、各種 myopathy、さらに Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者 carrier において測定し、同時に従来測定されているＣＰＫ、ＬＤＨ等の酵素活性との関係を検索し、血中ミオグロビン値測定の臨床的意義について検討した。

〔対象及び方法〕

各種神経筋疾患90名、Ｄ型保因者13名、他の神経筋疾患患児の母親７名、正常対照26名（男７、女19）について、ＣＩＳ社製ミオグロビン・Ｉ－125 キットを用い血中ミオグロビン値を測定した。また、同時に正常対照者以外についてはＣＰＫ、ＬＤＨの酵素活性を測定した。採血時間は、各種神経筋疾患患者は早朝空腹時であったが、保因者、正常対照者については一定しなかった。

〔結　　果〕

① 血中ミオグロビン値はＤ型 240±189 ng/mℓ、肢帯型 224±217 ng/mℓ、先天型 260±159ng/mℓ、筋強直性ジストロフィー症 210±141 ng/mℓ、多発性筋炎 226±145 ng/mℓ、神経原性筋萎縮症 66±61 ng/mℓ、Ｄ型保因者 62±67 ng ng/mℓ、健常者対照男性 29±15 ng/mℓ、女性 27±10 ng/mℓ であった（図１）。

② 同時に測定したＣＰＫ（シノテストによる）活性は、Ｄ型 1121±781 IU/ℓ、肢帯型 912±657 IU/ℓ、先天型 1304±1042 IU/ℓ、ＦＳＨ型 179±217 IU/mℓ、筋強直性ジストロフィー症 107±49 IU/ℓ、神経原性筋萎縮症 139±105 IU/mℓ、Ｄ型保因者 129±128 IU/mℓ だった（図２）。

③ ＣＰＫ活性、血中ミオグロビン値の相関をＤ型についてみると、相関係数 0.63（$P<0.05$）の正の相関が得られ、$y=2.9x+394$ なる関係を得た（図３）。同時にＬＤＨ活性とも相関係数

0.62（p〈0.05）、y＝2x＋260の関係を得た。

④　D型における年令と血中ミオグロビン値．CPK活性は加令とともに漸減現象がみられたが、血中ミオグロビン値がより緩徐な減衰を示した。

⑤　D型保因者13名については、血中ミオグロビン値62±47 ng/mℓ、CPK活性129±128 IU/ℓで、血中ミオグロビン値50 ng/mℓ以上が7名、CPK活性異常者は10名認められた（図5）。

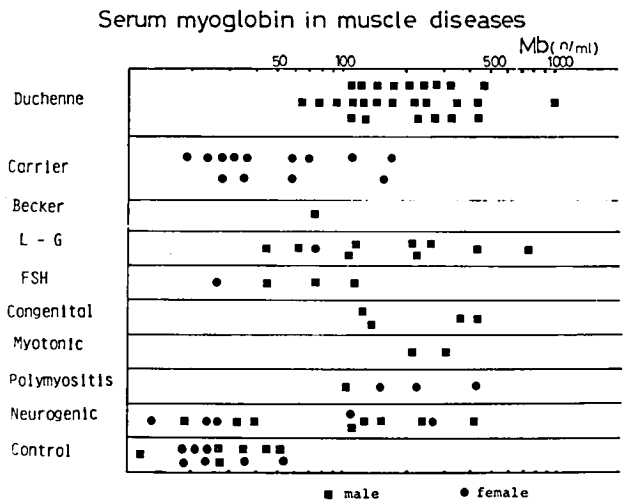


図　1

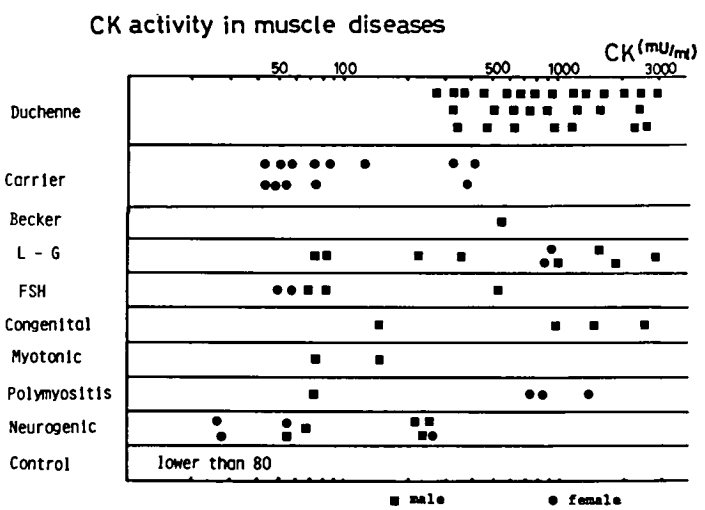


図　2

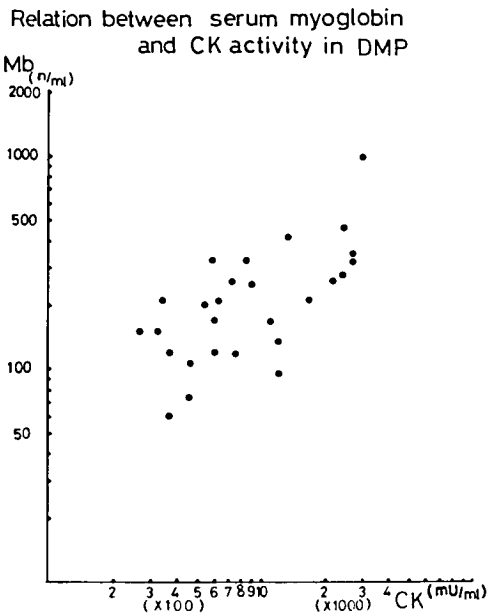

Relation between serum myoglobin
and CK activity in DMP
Mb (n/ml)
2000
1000
500
100
50
2 3 4 5 6 7 8 9 10
(x100)
2 3 4
(x1000)
CK (mU/ml)

図 3

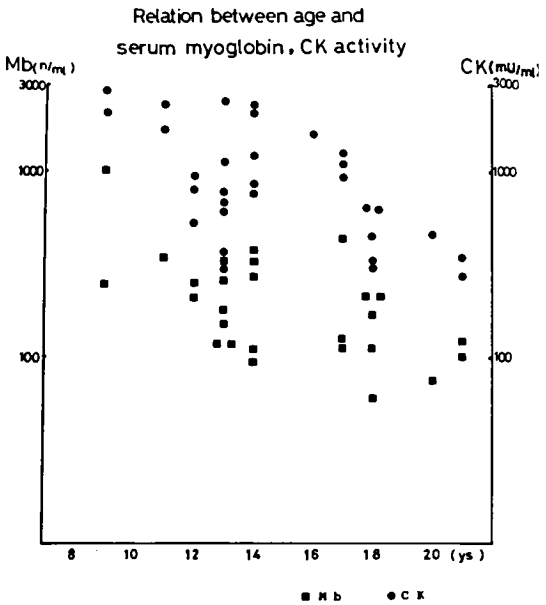

Relation between age and
serum myoglobin, CK activity
Mb (n/ml)
3000
1000
100
CK (mU/ml)
3000
1000
100
8 10 12 14 16 18 20 (ys)
■ Mb ● CK

図 4

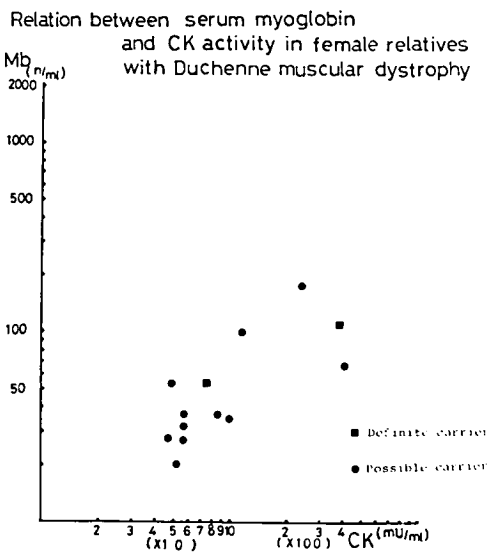

Relation between serum myoglobin
and CK activity in female relatives
with Duchenne muscular dystrophy
Mb (n/ml)
2000
1000
500
100
50
■ Definite carrier
● Possible carrier
2 3 4 5 6 7 8 9 10
(x10)
2 3 4
(x100)
CK (mU/ml)

図 5

〔考案およびまとめ〕

筋ジストロフィー症、特にD型の pathogenesis に関しては、血管説、神経性異常説、表面膜の遺伝性欠陥説が提唱されている。とくに表面膜の異常説は最近の生化学領域の進歩により注目されている。私どもは膜の透過性、ぜい弱性及び、筋の catabolismを見る場合には、筋肉内に存在し、ほぼ筋肉1g当り3～4mgで分子量が17500と低分子のミオグロビンが酵素活性により測定されるところの分子量81000のCPKよりも膜の透過性および、筋肉の catabolismの示標としてはより有効ではないかと考えている。しかしミオグロビンの血中での動態[5)6)7)]に関しては更に検討を要するところがあり、例えば今回測定した free myobinの他にα_2ないし β globulin分画と結合した高分子ミオグロビン値、低分子蛋白であるゆえに腎臓の近位尿細管からの排泄などに関しても、今後研究をすすめるつもりである。

〔文　　献〕

1) L. Kagen, S. Scheidt, L. Roberts, A. Porter and H. Paul : Myoglobinemia following acute myocardial infarction. Am. J. Med., 58 : 177, 1975.

2) M. J. Stone, J. T. Willerson, C. E. Gomez-Sanchez and M. R. Waterman : Radioimmunoassay of myoglobin in fuman serum. J. Clin. Invest., 56 : 1334, 1975.

3) T. G. Rosano and M. A. Kenny : A radioimmunoassay for human serum myoglobin : Method Development and Normal Values. Clin. Chem., 23 : 69, 1977.

4) L. J. Kagen and R. Gurevich : Localization of myoglobin in human skeletal muscle using eluorescent antibody technique. J. Histochem. Cytochem., 15 : 436, 1967.

5) W. Lathem : The binding of myoglobin by plasma protein. J. Exp. Med., 111 : 65, 1960.

6) L. J. Kagen and A. Butt : Myoglobin binding in human serum. Clin. Chem., 23 : 1813, 1977.

7) R. Hallgren, F. A. Karlsson, L.-E. Roxin and P. Venge : Myoglobin turnover - influence of renal and extrarenal factors. J. Lab. Clin. Med., 91 : 246, 1978.

8) 三好和夫，川井尚臣，佐々木尚子，岩朝勝，八木田正聖，伊勢浩，近藤彰，日浅光春：進行性筋ジストロフィー症の遺伝・臨床型と生化学的指標としてのクレアチン・キナーゼとミオグロビン．日本臨床，35：3891，1977．

筋疾患におけるミオグロビン微量定量について

国立療養所宇多野病院　西谷　裕
板垣泰子
京都大学附属病院小児科　吉岡三恵子
京都大学附属病院放射線科　高坂唯子

〔目　的〕

最近、Stone、三好らにより、Radioimmunoaccayによる測定法が開発され、容易に多数の検体の処理が可能となり、すでに各種疾患において臨床的応用がなされている。新たに血中ミオグロビン（Mbと略）の動態を知る事が可能となり、これら疾患の病態機序について、この方面より検討する事が可能となってきた。

今回我々も、各種神経筋疾患及びヅシャンヌ型筋ジストロフィー症（以下D型PMDと略）保因者において血清Mb値を測定し、主に血清CPK値と対比する事により若干の検討を加えたので報告する。

〔対象と方法〕

対象は筋ジストロフィー症68名（ヅシャンヌ型39名、肢帯型11名、顔面肩甲上腕型1名、遠位型3名、筋緊張型3名、ベッカー型1名、福山型11名）、脊髄性筋萎縮症10名、その他の神経疾患12名、D型PMDの母親及び姉妹22名で、血清Mb値の測定には、CIS製品であるMYO－Kを用いた。健常人21人（男10名，女11名）の測定値の平均値と標準偏差は、14.7±8.5 ng/mℓで、従来の報告とほぼ一致した値を得た。血清CPK値は、Rosalki法にて測定し、正常値は5～80 IU/ℓである。Mb値及びCPK値の測定には出来る限り同一血清を用いるようにした。

〔結　果〕

図1に示すように筋ジストロフィー症においては、D型PMDにきわめて高値を示すものが多く、又、肢帯型、福山型においても高値が得られた。しかし脊髄性筋萎縮症及び神経原性筋萎縮症においては、Mb値が高値を示した者は各々1名のみで、CPKが100～300 IU/L台の軽度～中等度の上昇を示すものでも正常域に分布した。

図2においてD型PMDにおけるCPK値とMb値との関係を見てみると、CPK値が3500 IU/L以下では、ほぼ直線的な相関が得られているように思われた。相関係数は0.64で、回帰曲線は、$y=445+3.2x$であった。しかしCPK値が3500 IU/L以上になると、Mb値にはかなりバラツキが認められ、CPK値がほぼ同様の値をとるものでも、Mb値は、277～1620ng/mℓ

とかなり広い変動が目立った。

肢帯型ＰＭＤにおいては、（図３）ほぼ直線的な相関が得られ、回帰曲線は $y=185+1.92x$ で、図２におけるＤ型ＰＭＤと比べると、ＣＰＫ値に比し Mb 値の上昇の割合は多いように思われた。

先天性筋ジストロフィー症（福山型）－以下福山型ＣＭＤと略－においては、（図４）前２者に比すと両値の相関はかなり低く、どちらかというとＣＰＫ値に比し Mb 値の低値をとるものが多いように思えた。

Ｄ型ＰＭＤにおいて、障害度別にＣＰＫ値と Mb 値の推移を見てみると、（図５）ＣＰＫ値は障害度が進むにつれて、ほぼ直線的な下降を示すように思われるが、Mb 値では１～５度の段階においてバラつきが多く、特に１，２，３度の active な段階においては、ＣＰＫ値はほぼ一致しているにもかかわらず、Mb 値の高値の者と低値をとる者が目立った。障害度の高値の者と低値をとる者が目立った。障害度が６度以上となり、ほぼ自力での移動が不可能な状態に陥入ってくると、Mb 値とＣＰＫ値は、ほぼまとまった数値をとっているように思われる。同様に年令別に比較してみると、（図６）ＣＰＫ値では10才頃まではかなり急な下降を示し、12才すぎよりその下降の程度は緩やかになるが、ほぼ一定の経時的な傾向を示しているのに比し、Mb 値はやはり低年令層でバラツキが目立ち、特に８才までは変動巾が大きかった。

Ｄ型ＰＭＤの保因者22名における検索では、（図７）definite carrier ６名中 臨床的に筋

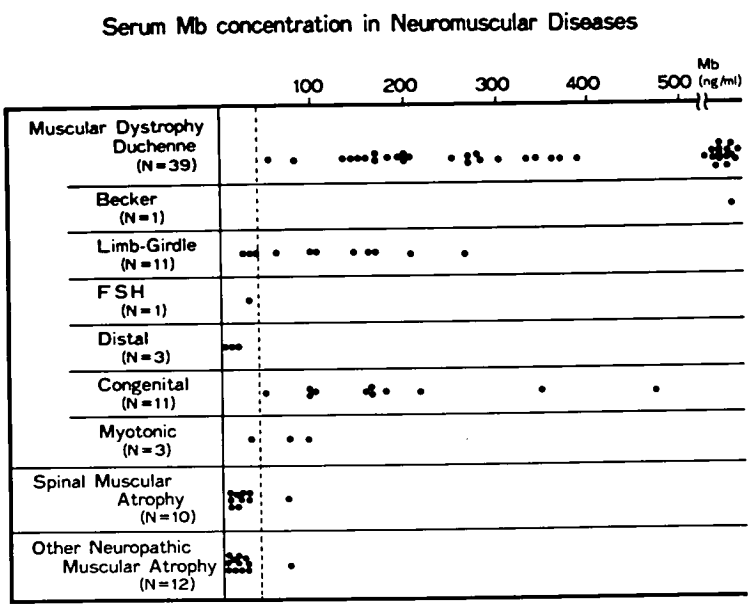


図　1

Correlation between serum CPK and Mb levels in Duchenne PMD

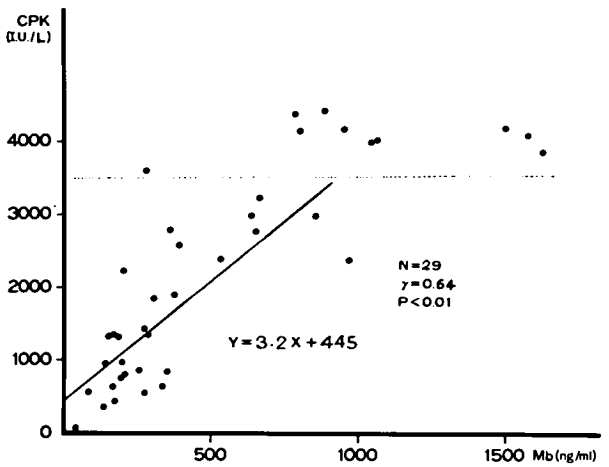


図 2

Correlation between serum CPK and Mb levels in L-G PMD

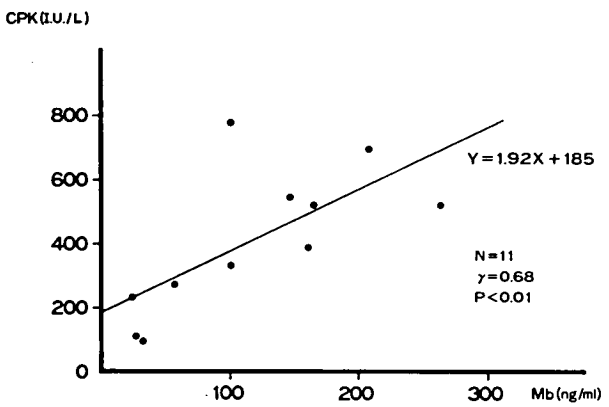


図 3

Correlation between serum CPK and Mb levels in L-G PMD

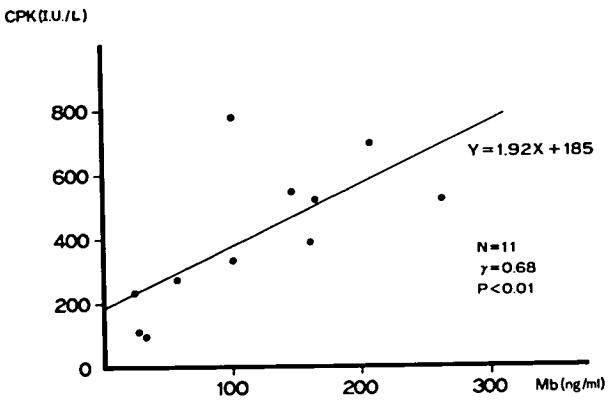


図 4

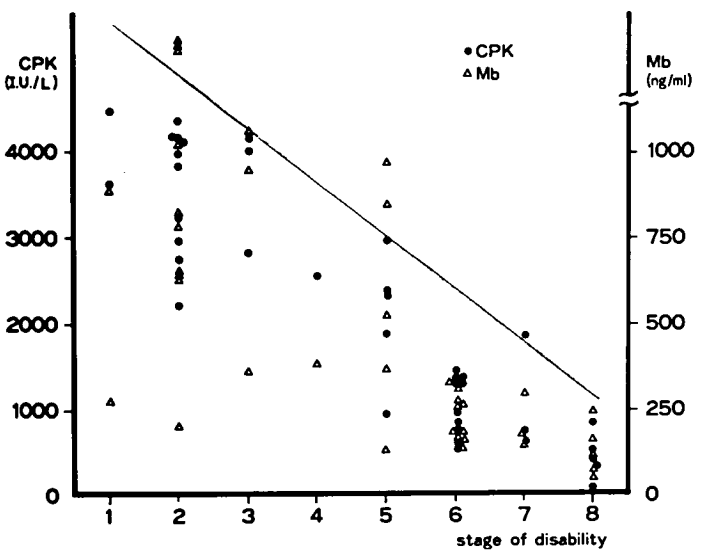


図 5

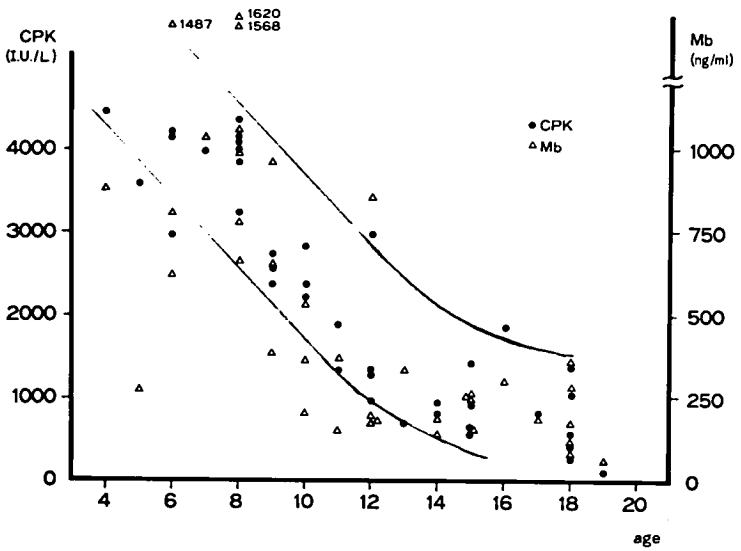


図 6

CPK and Mb Activity among Carriers of Duchenne PMD

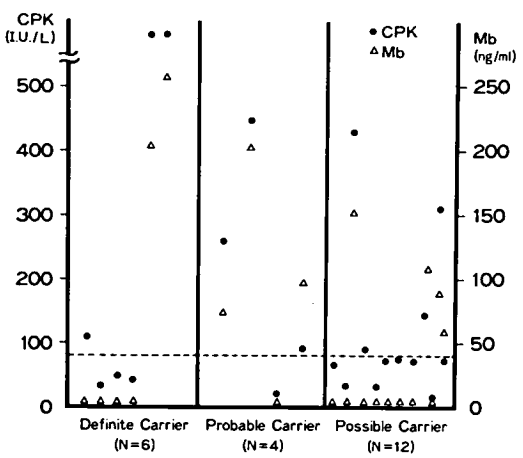


図 7

症状を有する2名においては、両値共高値を示したが、他の4名においては、1名にCPK高値を認めたのみで、Mb値はすべて正常範囲内であった。Probable carrier 4名では、1名のみ両値共正常で、他3名は両値共高値をとっており Carrier として確実性が高いように思えた。Possible carrier 12名では、CPK又はMb値のいづれか一方の上昇を認めたもの2名、両値共高値であったのは3名であった。従って、全保因者における陽性率はCPK値において45%、Mb値では41%であり、従来の報告に比し低値であると思われた。なお福山型CMDの母親10名においては、CPK値の上昇を認めたもの1名で、Mb値はすべて正常であった。

〔考察と結論〕

各種疾患におけるCPKとMbの骨格筋並びに心筋よりの血中への流出機序の相違については、種々のデーターが報告されている。

中でも筋ジストロフィー症においては、心筋硬塞、多発性筋炎等と比較して、CPK値に対比してMb値の上昇の低い事が明らかとなっている。又肢帯型PMDとD型PMDを比べてみてもD型PMDにおいてCPK値に比しMb値の上昇が少いように思われた。これはとくにD型PMDにおいてMbの形成不全が関与する所が大きいと考えられるが、その真の原因は遺伝的因子によりMbの形成が抑制されているためなのか、又は、筋変性過程に伴う二次的な変化によるものかは、今後の課題であると思われる。又D型PMDにおける低年令群で、未だ歩行可能であるような active stage においてCPK値に比しMb値の変動が大きいのが目立った。Mb は主に type I fiber により多く存在し、CPKは type II fiber により多く存在するといわれている事と併せ考えると、D型PMDの初期においては、type I fiber と type II fiber の崩壊又は流出機転には差違が存在するのかもしれない。又MbはCPKに比し、より anoxia に対して鋭敏に反応するといわれているが、D型PMDにおいても血管変化の存在は重要視されており、筋病変に加えて、ischemia の関与も考慮せねばならないと思われる。いづれにせよ、年令、障害度がほぼ同じで、CPK値もほぼ似た値をとっているのに、Mb 値にバラツキが認められる事は興味深い事であり、この事が病態の進行に関して何らかの意味をなしているかどうかは、長期的なMb測定による患者の追跡が必要と思われる。

福山型CMDにおいてはCPKとMbの相関は低く、患者の年令は2才から16才までかなり広範囲であり、障害度は全員7度又は8度である事を考えると、CPK値、Mb 値共他のD型PMDや肢帯型PMDのような障害度、年令との一定の傾向はとっていないように思われ、その流出様式は、他の病型のPMDと少し異なるように思われた。

D型PMD保因者におけるMb値の検索では、従来の報告に比し、陽性率が低く、特に definite carrier において陽性率が低かった事は、今後なお検討を要すると考えられた。今後は安静時のみの測定だけではなく、運動負荷等による上昇率の差異からも検索を進めてゆきたい。

又、神経原性筋萎縮症においてCPK値が上昇を示すものでもMb値は、大部分が正常域に分布した事は、神経原性と筋原性の鑑別上Mb測定が有用である事を示唆していると思われた。

〔文　　献〕
1）三好和夫他
日本臨床　35，2506～2517　1977.
2）高坂唯子他
核医学　16　583～590　1979.
3）三好昭夫他
日内会誌　66　974　1977.
4）三好和夫他
神経進歩　9　105～115　1965.
5）Koehler J.，他
Neurology 27　861－868　1977.

進行性筋ジストロフィー症のフィブリノーゲン代謝異常について

Plasmin nondependent fibrinogenolysis の可能性

国立療養所南九州病院　乗松克政
鹿児島大学医学部第三内科　今隅満
丸山征郎
国立療養所南九州病院　谷口博康
金久禎秀　中島洋明

〔目　　的〕

我々は、53年度の本班会議において、デュシエンヌ型筋ジストロフィー症に軽度の高ＦＤＰ血症を伴った低フィブリノーゲン血症が認められる事を報告した。今回は、これらを確かめると共に、この異常が primary なフィブリノーゲンあるいはフィブリンの分解酵素系（血液凝固線溶系）の異常によるものか、あるいはそれ以外の酵素の異常によるものかを探る目的で、新らしく

本邦の青木らによって発見されたプラスミンの特異的なインヒビターである α_2プラスミンインヒビターを測定し、検討した。さらに、凝固線溶系に阻止的に作用する蛋白分解酵素阻害剤であるFOY-305を投薬する機会を得たので、本剤投与による血液凝固線溶系への影響を調べ、本病態発現機転に対して若干の考察を加えた。

〔対象ならびに測定項目〕

今回新らしく対象としたのは、4例のデュシェンヌ型筋ジストロフィー症患者（年令、8～12才、上田式機能障害度3～5度）である。

測定項目は、Fibrinometer を用いる prothrombin time ならびに activated partial thromboplastin time、thrombin time法による Fibrinogen 量、Latex 凝集法による血漿中及び尿中FDP量、単元免疫拡散法による α_2 plasmin inhibitor 量である。さらに同一患者に抗プラスミン、抗トリプシン、抗トロンビン作用を有する FOY 305（小野薬品）を800 mg/日、一週間、経口投与し、上記各因子量の変動を調べた。

〔結　　果〕

1） prothrombin time, activated partial thromboplastin time.（図1）

prothrombin time, activated partial thromboplastin time は図1の如く全例正常であり、前回報告と同様であった。

2） Fibrinogen 及び FDP（図2）

血漿中 Fibrinogen量は4例中3例が、それぞれ 147 mg/dl、162 mg/dl、170 mg/dl と軽度ながら低値をしめした。血漿中FDPは4例とも15 r 以上であり、軽度とはいえ、やはり前回報告と同様に高値であった。尿中FDPは、正常人では0.25r 以下であるが、患者では1例が0.37 r であり、他の3例は正常であった。

3） α_2 plasmin inhibitor（図3）

健常人3人の血漿を混合したものを100％と表現すると患者では71％、66％、69％、80％と全例が低値の傾向であった。

4） FOY 305 の投与の影響（図4）

図4に、FOY 305 投与前後の prothrombin time, activated partial thromboplastin time, Fibrinogen, EDP, 及び凝固線溶阻止因子である α_1 anti-trypsin（α_1 AT）、antithrombin Ⅲ（AT Ⅲ）、の測定値の変化を示した。FOY 305 の投与により、FDPの低下、Fibrinogen の低下、α_1 AT の低下、aPTT の延長の傾向が認められた。

〔考　　察〕

以上の結果より、前回報告したのと同様に、低フィブリノーゲン血症と高FDP血症は、軽度ではあれ、大部分のデュシェンヌ型筋ジストロフィー症患者に認められる異常であると考えられた。

低フィブリノーゲン血症の原因としては、血中及び尿中のFDPが高い事、前回報告の如く、

図 1

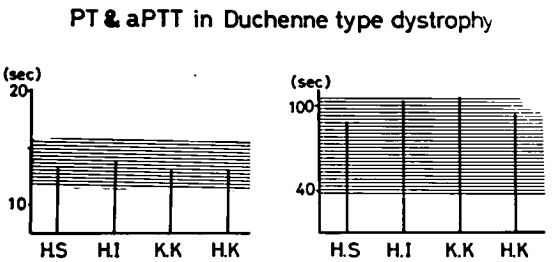

PT & aPTT in Duchenne type dystrophy
(sec)
20
10
H.S H.I K.K H.K
(sec)
100
40
H.S H.I K.K H.K

図 2

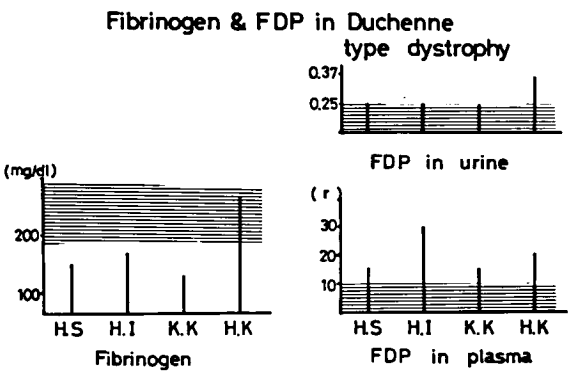

Fibrinogen & FDP in Duchenne type dystrophy
0.37
0.25
FDP in urine
(mg/dl)
200
100
H.S H.I K.K H.K
Fibrinogen
(r)
30
20
10
H.S H.I K.K H.K
FDP in plasma

図 3

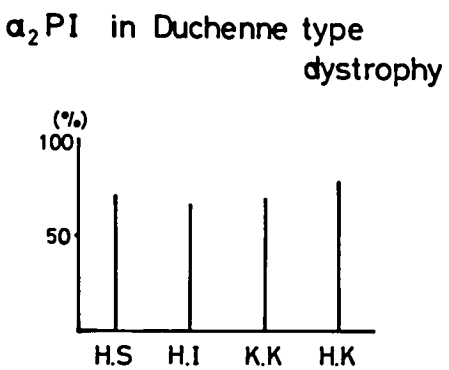
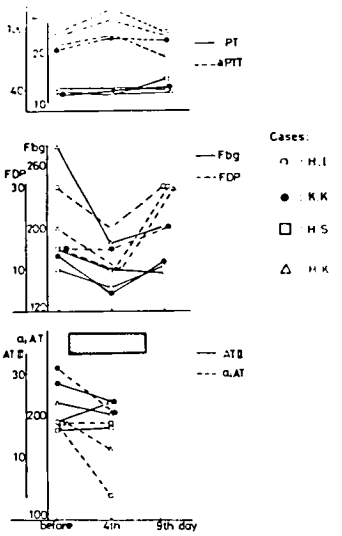

α2PI in Duchenne type dystrophy
(%)
100
50
H.S H.I K.K H.K

図 4



Change of hemorrheological factors on administration of FOY-305

Biogel A-15mのゲルろ過にてフィブリノーゲンの分子量をしらべると高分子フィブリノーゲンが含まれている事から考えて、フィブリノーゲンの産生低下によるよりも、フィブリノーゲンの血中での catabolismの亢進によるものと考えられる。

この catabolism の亢進が、一次的な凝固線溶系の異常であるのか、他の、筋ジストロフィー症に随伴して増加する酵素によるものか、あるいはフィブリノーゲンの質的異常によるものなのかを調べるためには、まず凝固線溶系のインヒビターについての検討が必要である。前回は α_1 anti trypsin、α_2 Macroglobulin、anti-thrombin Ⅲの測定を行ない、いづれも正常であると報告した。そこで今回は、α_2 plasmin inhibitor を測定した。α_2 plasmin inhibitor は in vitro では Kallikrein をはじめ、いくつかの酵素を阻害することが知られているが、in vivo では plasmin に対して最も affinity が強く、いわば plasminの特異的な inhibitor である。測定の結果、4例の全てが低値をしめした。現在症例数を増やして検討中であるが、これが低値であれば、血中の plasminogen から plasmin への転化がおこっていると考えるべきであり、線溶能の亢進を示唆するといえる。因みに床村らは、コーワ線溶測定キットを用いた

検討より、プラスミノーゲン活性の上昇とインヒビター活性が微弱であることを報告している。即ち、以上の事より、デュシェンヌ型筋ジストロフィー症には、低フィブリノーゲン血症、高FDP血症が存在し、その発症機転としては、何らかの機序による plasminogen → plasmin 系の活性化による Fibrino(geno) lysis の亢進がおこる事にあると推定される。次に FOY 305 の投与により、FDPの低下、Fibrinogen、α_1 AT の低下、aPTT の延長がみられた。高FDP血症が抗プラスミン剤の投与により正常化したことは、高FDP血症の原因として、plasmin あるいは plasmin 類似の酵素の活性化がおこっていることを意味する。この事もやはり、plasmin 系の亢進を示唆する所見といえよう。ところが、低フィブリノーゲン血症も、それが、plasmin 系の賦活化による Fibrino(geno) lysis によっているものと仮定すると、FOY 305 の投与にて、さらに低下した点が全く矛盾するものである。このフィブリノーゲンの低下したメカニズムとしては次の2点が考えられる。第一に、フィブリノーゲンの測定をトロンビン時間法で行なった為に、検体血漿中の FOY 305 の有する抗トロンビン作用が、検体に添加するトロンビンの作用に拮抗し、その為に、みかけ上、フィブリノーゲンが低値をしめした。第二に、α_1 AT が低下したように、FOY 305 の投与により、生体内のプロテアーゼインヒビターが活性低下を来たし、プラスミン系以外の酵素がフィブリノーゲンの catabolism を亢進させた。前者は通常経験しないことであり、さらに検討を要する。後者は、プラスミン系以外にフィブリノーゲンの catabolism に関与しうる酵素の存在を考えればよいが、それには、変性崩壊した筋から血中へ逸脱するであろう protease が考えられる。因みに、今堀らは、カルシウム依存性プロテアーゼが、in vitro で Fibrinogen を基質にすると報告しており、上記の事を考えると興味深いことといえよう。いづれにしても、FOY 305 に対する血中諸因子の変動をみると、筋ジストロフィー症患者における低フィブリノーゲン血症、高FDP血症の発症機転を線溶系機能亢進にのみもとめることには無理があり、他の酵素の影響や Fibrinogen 自体の質的異常の存在をもさらに検討する必要があろう。

〔結　　論〕

1）デュシェンヌ型筋ジストロフィー症患者には、軽度の低フィブリノーゲン血症、高FDP血症がみられる。

2）その発症機転としては、plasminogen → plasmin 系酵素を介する Fibrino(geno) lysis の促進の他に、さらに未知の protease による直接的な Fibrinogen の catabolism の亢進も考えられる。

Duchenne型筋ジストロフィー症における赤血球膜異常について

新潟大学脳研究所神経内科　椿　忠雄
長野泰甫
Division of Neurology, Duke University Medical Center, U. S. A.
Allen D. Roses

〔目　的〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症（Duchenne muscular dystrophy，以下DMDと略す）の真の原因は不明であるが、近年、赤血球変形能の低下[1)2)]や電子スピン共鳴法による検索で、赤血球膜の物理的変化が示唆され[3〜5)]、全身性の膜異常の概念が提出された。しかし、以上の研究結果から異常の局在まで推定することは困難である。Roses ら[6)]は、赤血球膜蛋白のりん酸化に関する研究を行ない、spectrin 蛋白のりん酸化が、DMD例で有意に高値を示すことから、spectrin そのものに異常が局在すると主張しており注目されている。spectrin は、赤血球内面に位置し、赤血球の特異な形態を維持する上で重要な物質と考えられている。また、同物質は、筋肉のアクチンを重合する能力をも有している[7)]。最近、Mohandas ら[8)]は、赤血球の変形能やりん酸化が、spectrin extractability とも関連していると報告している。また、Lux ら[9)]も、赤血球の energy level と spectrin extractability との関連について報告している。そこで我々は、DMD例の赤血球において、変形能やりん酸化に異常があるならば、spectrin extractability にも異常が認められるのではないかと考え、DMD例と対照例において比較検討したのでここに報告する。

〔方　法〕

DMD例と年令、性を一致させた対照例から、ヘパリン採血により、静脈血を得て、直ちに Dodge ら[10)]の方法で赤血球膜（ghost）を作製した。ghost の一部に7倍量の脱イオン水を加え、water bath（37℃）の中で20分間軽く振盪させた後、1.44×10^5 g で遠心（4℃，20分間）した。pellet の一部（蛋白量にして60ug）を使用して、6％SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動[11)]を施行した。ゲルは、Coomassie blue で染色し、densitometer でスキャンした。spectrin は、低張液で比較的容易に抽出されるが、一部は pellet 内に残存する。一方、band 3 蛋白は、膜を貫通しているため、低張液ではほとんど抽出されない。従って、pellet 内に残存している spectrin と band 3 の比を求めることにより、spectrin の残存率を知ることができる。この spectrin 残存率は、逆に、spectric extractability と考えることもできる。このよ

うな考えの基に、densitograph 上の spectrin の部分と band 3 の部分をハサミで切り、各々の重量を化学天秤で測定して spectric/band 3 ratio を求めた。上記の如き検索をDMD例、対照例各8例づつ、ペアで行ない、Student's t test で有意差の有無を検定した。

[結果]spectrin extractability は、DMD例において、0.422±0.081（平均値±標準偏差）、対照例では、0.320±0.070 で有意差（P＜0.01）を認めた。

〔考　　察〕

上記の結果は、spectrin extractability が、DMD例において有意に減少していることを示している。すなわち、DMD例の spectrin が、対照例のそれに比較して、より強く膜に結合していることを示唆している。

spectrin extractability は、赤血球膜に結合しているカルシウムの量によって影響されるが、カルシウムと特異的にキレートするEGTA を使用して実験を行なっても上記の変化がみられるので、カルシウムそのものが今回の結果に大きな影響を与えているとは思われない。なお、赤血球のATP含量も spectrin extractability に影響する因子の一つであるが、DMD例の赤血球内ATP量に関しては、各研究者により異なり、現在、一定の見解が得られていない。

一方、spectrin そのものに異常があれば、spectrin extractability は、当然影響されるはずである。これは、Roses らの spectrin 自体に primary defect があるという考え方に矛盾はしない。しかし、筆者の個人的見解ではあるが、spectrin primary defect 説に関しては、慎重でなければならないと考えている。何故なら、DMD例と対照例の間で、りん酸化の値に半分以上の overlap があるという事実[12]が、spectrin に primary defect があるという考え方を支持していないように思えるからである。また、さらに重要なことは、りん酸化の値が、spectrin のみならず、band 3 蛋白においても、対照例に比較して同様に高値を示している[6]という点である。これは、その後、Vickers ら[13]によっても確認されている。なお、spectrin が赤血球形態の維持に重要な因子であることを考慮すると、DMD例の赤血球形態や機能に異常を認めないない点も、spectrin primary defect 説を受け入れがたくしている。

さて、最近、spectrin を膜に結合させている結合物質が同定された[14]。同物質は、band 3 蛋白とも結合しているという。筆者は、spectrin そのものよりも、上記物質に primary defect があると想定した方が妥当ではないかと考えているが、この考えを証明するには、なお多くの仕事が残されている。

〔ま と め〕

DMD例と対照例において、spectrin extractability を比較し、前者において有意に低下しているという結果を得た。以上の結果から、DMD例の spectrin がより強く膜に結合しているものと考えた。

〔参考文献〕

1) Percy, A.K. & Miller, M.E., Nature, 258 : 147-148, 1975.

2) Missirlis, Y.F., Kohn, I.L., et al, in Erythrocyte Membranes: Recent Clinical and Experimental Advances (ed. Kruckeberg, W.C., Eaton, J.W. & Brewer, G.J.), 189-200, (Alan R. Liss, Inc., New York, New York, 1978).
3) Butterfield, D.A., Biochim. Biophys. Acta, 470: 1-7, 1977.
4) Wilkerson, L.S., Perkins, R.C., et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75: 838-841, 1978.
5) Sato, B., Nishikida, K., et al, J. Clin. Invest., 61: 251-259, 1978.
6) Roses, A.D. & Appel, S.H., Nature, 250: 245-247, 1974.
7) Pinder, J.C., Bray, D., et al, Nature, 258: 765-766, 1975.
8) Mohandas, N., Greenquist, A.C., et al, in The Red Cell (ed. Brewer, G.J.), 453-472, (Alan R. Liss, INc., New York, New York, 1978).
9) Lux, S.E. & John, K.M., in Cell Shape and Surface Architecture (ed. Revel, J.P., Henning, U. & Fox, C.F.), 481-491, (Alan R. Liss, Inc., New York, New York, 1977).
10) Dodge, J.T., Mitchell, C., et al, Arch. Biochem. Biophys., 100: 119-130, 1963.
11) Weber, K. & Osborn, M., J. Biol. Chem., 244: 4406-4412, 1969.
12) Roses, A.D. & Appel, S.H., J. Neurol. Sci., 29: 185-193, 1976.
13) Vickers, J.D., McComas, A.J., et al, Can. J. Neurol. Sci., 5: 437-442, 1978.
14) Bennett, V. & Stenbuck, P.J., J. Biol. Chem., 254: 2533-2541, 1979.

筋ジストロフィー症とHLAについて

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
国立療養所宇多野病院小児科　板垣泰子

〔目　的〕

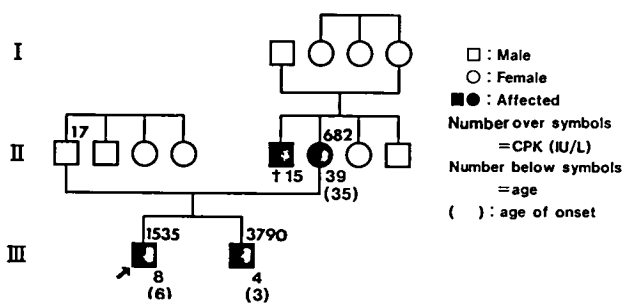
Duchenne 型筋ジストロフィー症の保因者に臨床的又は生化学的に微細な症状の認められることは以前から知られている。又、きわめて稀ではあるが、この型の保因者に筋疾患のみられることも報告されている。この heterozygotes における臨床症状は、これまで Lyon の仮説により説明されてきたが、我々は今回、母子に発症をみた筋ジストロフィー症の四家系を遺伝的に検討し、保因者の発症に関与する因子について考察を試みたので報告する。今回はとくにHLAについて調べてみた。

〔対象〕及び〔結果〕

Y家（Fig.1）：発端者は6才で発症し、現在8才の Duchenne 型筋ジストロフィー症と診断される男児で、その4才の弟と39才の母親にCPK高値が筋力低下と共に認められた。母親の兄は8才頃より歩行不能となり、15才で死亡しており、Duchenne 型筋ジストロフィー症と考えられる。これらのことより母親は definite carrier といえるが、この母親は35才頃から上肢の筋力低下、肘関節拘縮があらわれ、階段昇降が困難となる事、明らかな筋疾患の症状を呈している。4才の息子の筋生検像は典型的な Duchenne 型筋ジストロフィー症の初期像であったが、母の筋生検（大腿四頭筋）像は、きわめて高度の変性像を示し、ほとんど筋線維が消失してしまっていた。

Pedigree of Y Kindred (Case 1)

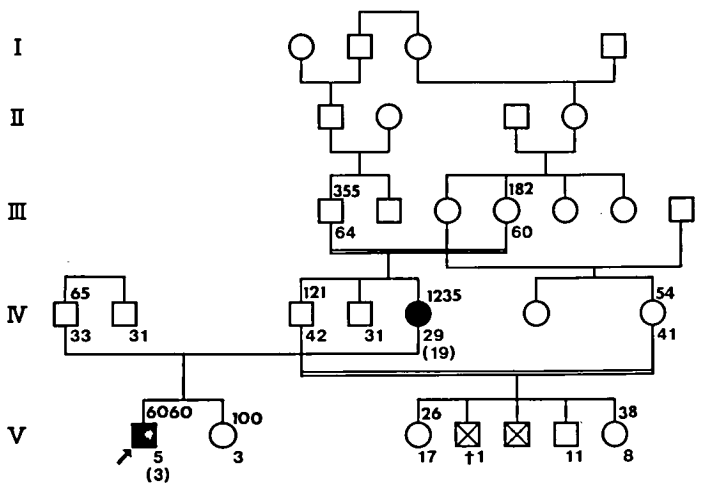
Fig. 1



Hr家（Fig. 2）：この家系では発端者が5才の男児で、29才の母親にも筋力低下が認められている。又、この母親にも筋力低下が認められている。又、この母親の両親が共にＣＰＫ高値を示し、特に父親のＣＰＫが高いが、現在筋力低下は認めていない。母方祖父母は血族結婚である。Hr.家の母子の大腿筋生検像では、母子共に軽度のジストロフィー様変化がみられていた。母親は心電図において V_1～ V_5 でＴの逆転、Ⅱ、Ⅲ、aV_F で ST suppression を認め、他に心室性期外収縮、不完全左脚ブロックがあり、心筋障害を思わせる所見であったので、ECHO 及び心カテーテル検査を施行した。心エコー図では左室後壁の動きが少なく、心カテーテルでは ejection fraction が 0.43 と正常人の約半分に低下していた。

Pedigree of Hr Kindred (Case 2)

Fig.2



Hm家（Fig. 3）：発端者は5才に発症した現在7才の男児で、その母親はＣＰＫ高値 と共に筋力低下、著明な仮性肥大を示している。4才の妹はＣＰＫ 576 IU/L と高値であるが、現在、臨床症状は何ら認められていない。母方祖母はＣＰＫ 47 IU/L で、発端者の父にも異常はない。

K家（Fig. 4）：発端者が16才の女子で、5才に発症、仮性肥大が著明で、筋電図で高度の筋原性変化を認めているが、16才の現在も歩行は可能で、Duchenne 型筋ジストロフィー症とするには、女性である点、進行がゆっくりしている点で困難がある。しかし、患児の母にも36才頃より登はん性起立がみられ、階段昇降が困難で、更に、この母の父親が52才頃より歩行困難であったというが、筋疾患の有無については明らかでない。又、母方祖父母はいとこ結婚である。

これら4家系の母親の状況をまとめてみると、Table 1 に示す如く、兄弟に発症をみるのはＹ家のみであるが、血族結婚は2家系に認められている。現在の年令は29～47才で、発病年令は19～36才に及んでいる。近位筋に筋力低下を認めているが、上肢の方に強い例もあり、又、左右差のある例が2例にみられたことは注目される。仮性肥大は最後に参考として示したＫ家以外の

Fig. 3

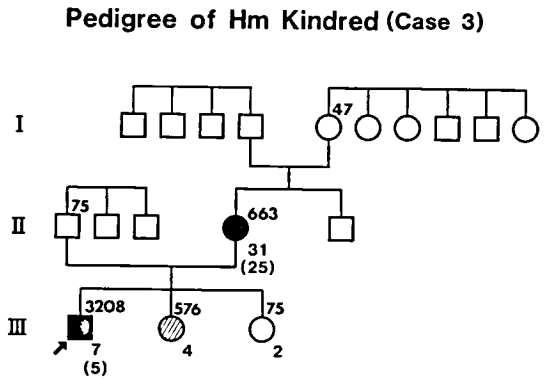
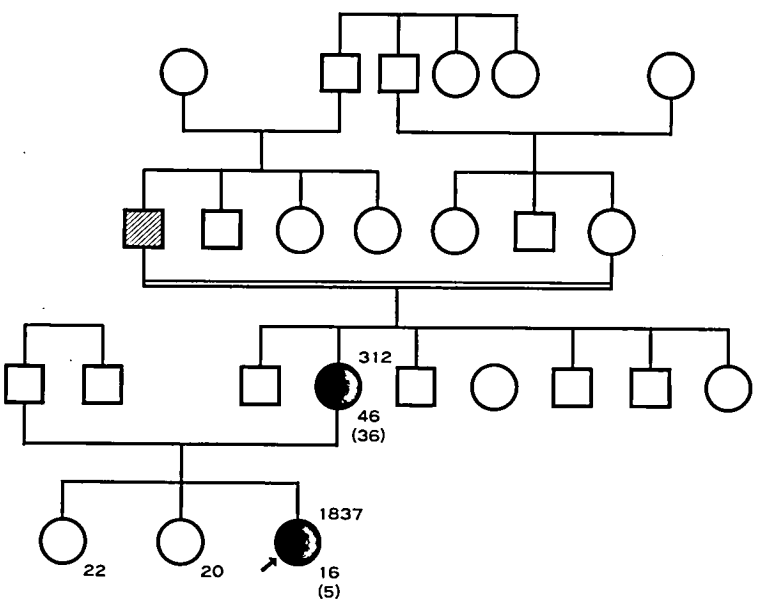


Fig. 4



三例の母親にすべて高度に認められている。CPKは663～1235 IU/L とかなりの高値を示し、筋生検は2家系の母子の両方に行い、いずれも軽度～高度のmyopathyの所見を得ている。筋電図ではいずれも軽度～中等度の筋原性変化を示し、とくにHm家の母はsingle fiber EMGでfiber density 1.87と高値を示した。染色体はいずれも正常の女性の核型を示し、一例にbanding を行ったが、異常を認めなかった。心筋障害は3例全例に認められ、内2例では程度が強かった。

この3家系のCPKを他のDuchenne型保因者のCPKを他のDuchenne型保因者のCPKとくらべてみると(Fig. 5)、左端のOffspringは発端者である各家の息子(■)及び娘(○)

を示し、その隣に夫々の母親のＣＰＫを示して、各家系毎に点線で結んでいる。どの家系においても、発症している息子のＣＰＫは母にくらべて高いが、これらの母親のＣＰＫは他の保因者にくらべると高く、丁度息子と他の保因者の中間値を示しているといえた。しかし、possible carrier（図の右端）の中にはこれらの母親と変らぬＣＰＫ値を示すものが３例ほどあり、これらの保因者は現在臨床症状は何ら認められていないが、今後の経過観察が重要であると思われた。

ＨＬＡをかなりの成員について調べ得たＨｒ家、Ｙ家について次に示す。Ｆｉｇ．６にみられるように、Ｈｒ．家では、ＣＰＫ高値を示す息子とその母親、母方祖父にＡ26－Ｂ44がみられ、他の家族では全くこの haplotype がみられず、臨床症状のみられなかったことが注目された。Ｙ家のＨＬＡ（Fig. 7）では母と二人の息子に、Ｂ12がみられたことが特徴的であった。

Fig. 5

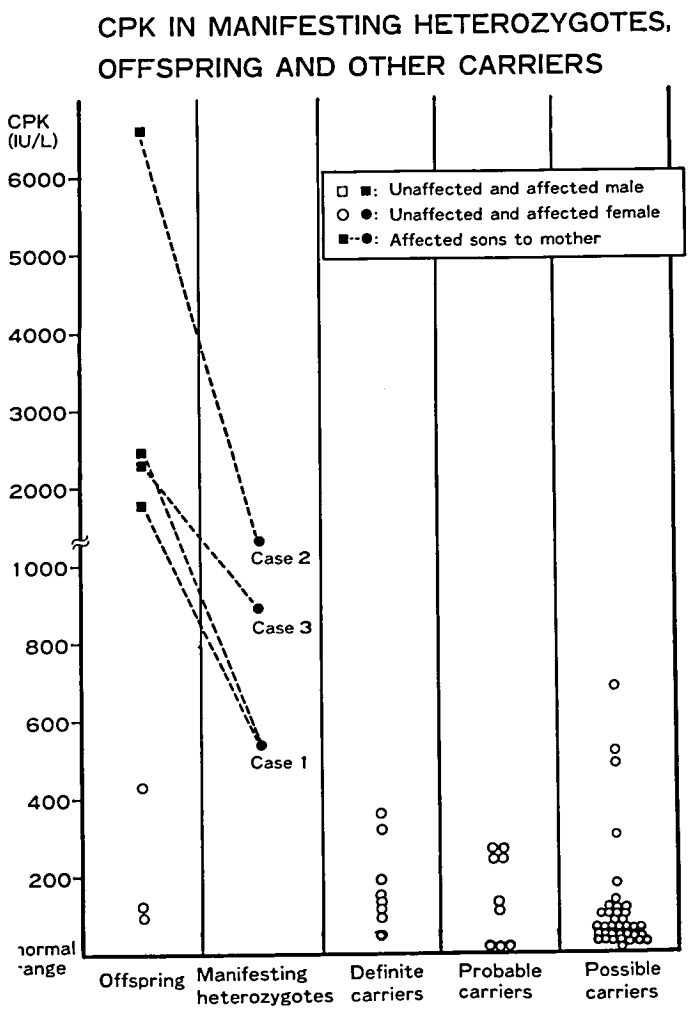


Fig. 6

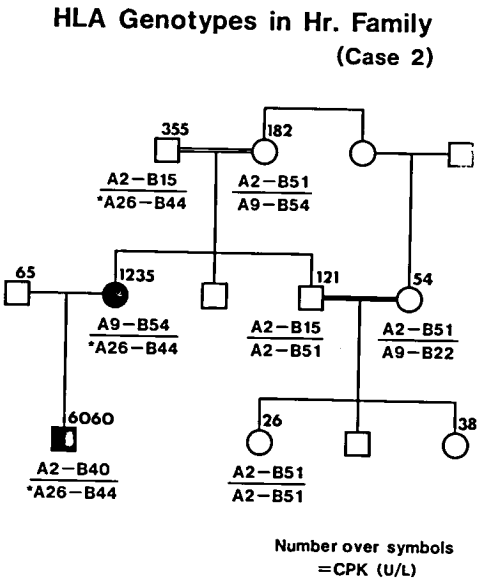
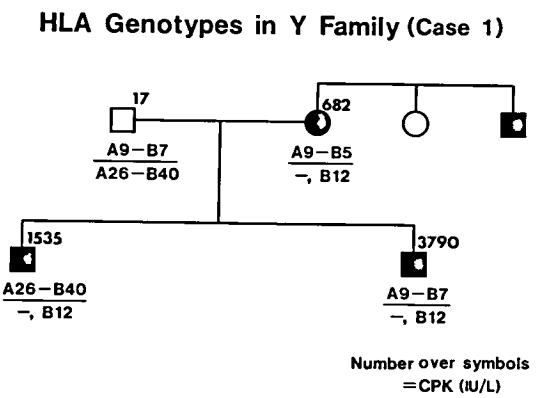


Fig. 7



〔考　　察〕

これまでの検査及び臨床症状から三家系の母親の病型は Duchenne 型よりもむしろ肢帯型に類似しているが、母親を肢帯型とすると子供に発症をみる家系は、父親と母親が近親結婚でない限

Table 1

Clinical and Laboratory Findings
in Three Manifesting Heterozygotes

	Patients			
	1 (Y.Y.)	2 (K.Hm.)	3 (K.Hr.)	(S.K.)
Affected brother	+	0	0	0
Consanguinity	0	0	+	+
Age in 1979 (years)	39	31	29	47
Age at onset (years)	35	25	19	36
Proximal weakness (0−5)				
Legs	3	4	R3, L2	3
Arms	3	R2, L3	4	4
Pseudohypertrophy (0−4+)	4	4	3	0
CPK (5~60 IU/L)	682	663	1,235	495
Muscle biopsy	+	−	+	−
EMG	+	+	+	+
fiber density (1.12~1.72)	−	1.87	−	1.45
Karyotype	N	N	N	N
Cardiac involvement	+	+	+	±

Abbreviations: N=normal; +=present; 0=absent; −=not done

り、きわめて稀なものとなる。Emery 等は Duchenne 型保因者にみられる発症例を Lyon の仮説から説明しているが、Kryschowa and Abowjan (1934)、Dreyfus et al (1961) 等は、何か不明の因子が時に heterozygote において、ふつうは劣性である因子をジストロフィーとして発症させるのではないかと述べている。又、Morton and Chung (1959) は、10,000 の保因者でせいぜい17人が、外的因子又は他の locus にある遺伝因子のためにジストロフィーを発症すると、これは散在性の肢帯型の発症頻度に一致すると述べている。現在の所、この発症因子を決定することは不可能であるが、今後、carrier、とくに manifesting heterozygote の遺伝的検索を中心に、検討を進めていきたいと考えている。

進行性筋ジストロフィー症とABO式血液型の関連

国立療養所西奈良病院　岩田真朔
同　小児科　渋谷信治
高橋幸博　飯田泰子
調査協力施設
国立療養所道北病院
国立療養所八雲病院
国立岩木療養所
国立療養所西多賀病院
国立療養所下志津病院
国立武蔵療養所
国立療養所箱根病院
国立療養所医王病院
国立療養所長良病院
国立療養所鈴鹿病院
国立療養所宇多野病院
国立療養所兵庫中央病院
国立療養所松江病院
国立療養所原病院
国立徳島療養所
国立療養所赤坂病院
国立療養所川棚病院
国立療養所再春荘
国立療養所赤江病院
国立療養所沖縄病院

〔目　的〕

進行性筋ジストロフィー症の遺伝様式は、主な病型については既に確立されている。しかしながら、いまだ遺伝子の染色体上の座位は決定されておらず、また遺伝子の直接的表現である異常蛋白あるいは酵素も発見されないままで、病因に不明な点も多い。一方、ＡＢＯ式血液型は、ヒトの普偏的かつ明瞭な特徴の１つであり、その適応度に差があるのではないかという想定の元にある種の疾患との関連が指摘されるようになった（表１）。また近年、人類遺伝学の進歩により

表1 ASSOCIATION BETWEEN ABO BLOOD GROUPS AND DISEASE

Reporter	Date	Disease	Freqency in ABO blood groups			Number of cases
Aird	1953	Canser of stomach	A	>	others	3632
Aird	1954	Peptic ulcer	O	>		3011
Pike	1954	Toxemia of pregnancy	O	>		541
Roberts	1957	Doudenal ulcer	O	>		8272
		Gastric ulcer	O	>		3999
		Cancer of the stomach	A	>		6795
		Pernicious anemia	A	>		1498
		Diabetes mellitus	A	>		2150
Parker	1961	Manic-depressive patients	O	>		86
Vogel	1963	Smallpox	B,O	<		*
		Pestilence	O	>		*
Irvine	1965	Involutional melancholia	O	>		34
Masters	1967	Manic depressive psychosis	O	>		35
Jick	1969	Venous thromboembolic disease	O	<		463
Mendlewicz	1974	Manic depressive illness	O	>		90
		Shizophrenia	A	>		293
Shapiro	1977	Manic depressive patients				
		bipolar	O	>		43
		unipolar	A	>		23
Beckman	1978	Psychotic patients				
		bipolar	B	>		51
		unipolar	B	>		90

* unknown

遺伝子地図が作成されつつあり、ＡＢＯ式血液型の座位も判明したと言われる。ここに、筋ジストロフィー症の病因解明の何らかの手掛りにならんことを期待して、筋ジストロフィー症とＡＢＯ式血液型の関連を検討する。

〔方　　法〕

全国26施設の国立療養所を対象に、進行性筋ジストロフィー症の４主病型（Duchenne型、肢帯型、顔面肩甲上腕型、先天性ミオパチー）についてＡＢＯ式血液型の調査を行った。そのうち21施設 1,017人について回答が得られ、それらを病型別に集計し、日本人対照群 1,148,623人と比較してカイニ乗検定を行った。

〔結果および考察〕

Duchenne 型 825人、肢帯型 92人、顔面肩甲上腕型 23人、先天性ミオパチー 77人、併せて 1,017人の結果を表２に示す。Duchenne 型は、825人中Ａ型が 362人（43.9%）、Ｂ型は 154人（18.7%）、Ｏ型は 236人（28.6%）、ＡＢ型は 73人（8.8%）であり、対照群と比較して表３のように検討すると、表現型はＡ型がＡ型以外の型に比べ多く（Ｐ＜ 0.001）、Ｂ型がＢ型以外の型に比べて少なく（Ｐ＜ 0.02）、Ｏ型、ＡＢ型については有意な差は認めなかった。さらに因子型頻度を表現型頻度から算出して表４のように検討すると、Duchenne 型ではＡ因子はＢ因子に対しても（Ｐ＜ 0.001）、Ｏ因子に対しても（Ｐ＜ 0.001）多く、Ｂ因子とＯ因子の間では有意な差

表 2

全国21国立療養所における進行性筋ジストロフィー症のABO式血液型分布

	A型	B型	O型	AB型	計
Duchenne型	362 (43.9%)	154 (18.7%)	236 (28.6%)	73 (8.8%)	825 (100%)
肢帯型	36 (39.1%)	20 (21.7%)	24 (26.1%)	12 (13.1%)	92 (100%)
顔面肩甲上腕型	7 (30.4%)	7 (30.4%)	8 (34.8%)	1 (4.4%)	23 (100%)
先天性ミオパチー	31 (40.2%)	17 (22.1%)	21 (27.3%)	8 (10.4%)	77 (100%)
対照例	428,843 (37.3%)	253,342 (22.1%)	361,963 (31.5%)	104,475 (9.1%)	1,148,623 (100%)

表 3

Duchenne型筋ジストロフィー症のABO式血液型頻度

	PMD群（%）	対照群（%）	PMD群/対照群	PMD群%-対照群%
A型	362(43.9%)	428,843(37.3%)	8.4413×10^{-4}	6.5%
AB型	73(8.8%)	104,475(9.1%)	6.9873×10^{-4}	−0.3%
O型	236(28.6%)	361,963(31.5%)	6.5200×10^{-4}	−2.9%
B型	154(18.7%)	253,342(22.1%)	6.0787×10^{-4}	−3.4%
計	825(100%)	1,148,623(100%)		

A型：A型以外の型，$\chi_0^2=15.1186>\chi_1^2(0.001)=10.827$　$P<0.001$
AB型：AB型以外の型，$\chi_0^2=0.0586<\chi_1^2(0.05)=3.841$　ns
O型：O型以外の型，$\chi_0^2=3.2372<\chi_1^2(0.05)=3.841$　ns
B型：B型以外の型，$\chi_0^2=5.5389>\chi_1^2(0.02)=5.412$　$P<0.02$

∴ A型＞AB型＞O型＞B型で
A型はA以外の型より多く（$P<0.001$）
B型はB以外の型より少ない（$P<0.02$）

表 4

因子型頻度

	PMD群 因子数(因子頻度)	対照群 (因子頻度)
A因子	521 (0.316)	(0.268)
B因子	252 (0.153)	(0.171)
O因子	883 (0.535)	(0.561)
計	1650 (1.004)	(1.000)

F.Bernstein, S.Wellishらの算出法による

A因子：B因子, $\chi_0^2=13.0636>\chi_1^2(0.001)=10.827$, $P<0.001$

A因子：O因子, $\chi_0^2=15.0698>\chi_1^2(0.001)=10.827$, $P<0.001$

B因子：O因子, $\chi_0^2=0.9623<\chi_1^2(0.05)=3.841$, ns

∴A因子＞B因子
A因子＞O因子

は認めなかった。さらに因子型頻度から算出して表4のように検討すると、Duchenne 型ではA因子はB因子に対しても（P〈0.001）、O因子に対しても（P〈0.001）多く、B因子とO因子の間では有意な差はみられなかった。肢帯型、顔面肩甲上腕型、先天性ミオパチーについては有意な差は認めなかった。

〔ま と め〕

進行性筋ジストロフィー症4主病型のうち、Duchenne 型とＡＢＯ式血液型との間に関連が認められた。

なお、本調査に御協力いただいた国立療養所の諸先生方と日本人対照群のデータを御教示いただいた東京女子医大心研の高尾篤良教授に深謝致します。

20－25ジアザコレステロールによる多臓器障害

国立療養所沖縄病院　川平　稔
鹿児島大学第三内科　福永秀敏
井形昭弘

〔はじめに〕

20－25ジアザコレステロールは、コレステロール生成を阻害することで、脱コレステロール剤として臨床的に用いられていたが、本剤の投与によりヒトで、ミオトニアが発生することが知られて以来、筋強直性ジストロフィー症及びその他の筋強直症におけるミオトニアの発生機序に関する多くの研究に用いられてきた。

我々は、これまで、20－25ジアザコレステロールを用い、動物において実験的にミオトニアが発生することを確認し、更に組織学的にも筋において軽度の変性変化が出現することを指摘した。今回は、ジアザコレステロール投与による、筋以外の臓器の障害について検討を行なった。

〔方法及び結果〕

先に報告したように、ラット及び家兎を用い、その腹腔内に生食にて溶解した20－25ジアザコレステロールを、体重kg当たり60mgを連日投与し、第2週、第4週において、筋の電気生理学的検索、及び組織学的検索を行ない、同時に血液生化学と内分泌学的検討を行なった。

ジアザコレステロール投与開始後2週目においては、筋電学的に刺入時電位の軽度の延長が認められたのみで、筋及び他臓器の組織学的変化、更に血液生化学、内分泌学的検査においても、対照と比し有意の変化を示すものは、なかった。第4週においては、筋病変は、先に報告したように筋電図と刺入時電位の延長が更に著明となり、安静時、dive bomber sound を伴うmyotonic discharge が頻発した（図1）。組織学的には、筋線維の大小不同と、筋紡錘の萎縮性変化が軽度みられた。

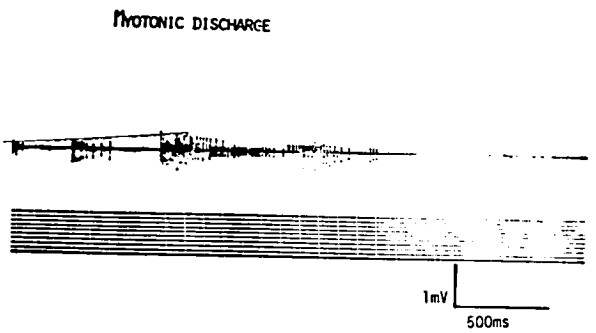


図　1

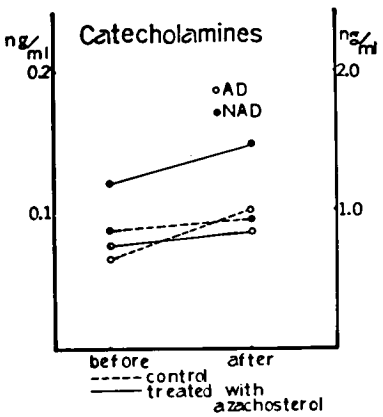


図 2

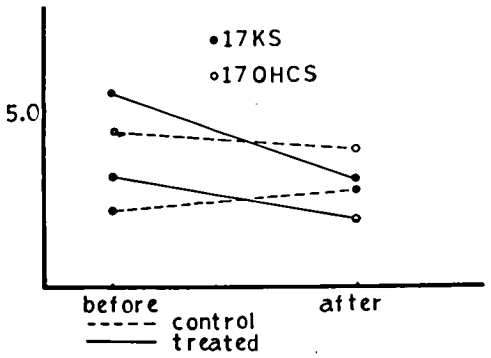


図 3

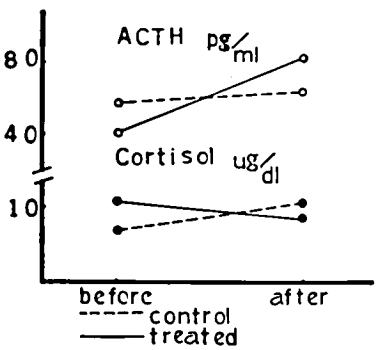


図 4

一方、血液生化学的には、ジアザコレステロール投与前と4週後を比較すると、血糖、クレアチニンは対照に比し有意の変化は示さず、尿素窒素、K値が軽度の上昇を示した。

血清コレステロール値は、ジアザコレステロール投与家兎において、186mg/dlが、136mg/dlへと減少し、CPKは、48単位が92単位へと上昇を示した。

内分泌学的機能検査は、雄の家兎を用い、副腎、性腺について、血中カテコラミン、17KS、170HCS、コーチゾル、ACTHの検索を行なった。

血中カテコラミンは、ノルアドレナリンを除き対照と比し、変化はみられなかったが、このノルアドレナリン上昇の原因は不明である(図2)。

更に、尿中17KS、170HCSは、対照に比し、いづれも減少を示しているが、中でも、17KSの減少傾向が著しい(図3)。

次に、血中コーチゾルは、被検家兎において、ジアザコレステロール投与前に比し、4週目では、減少を示し、同時にACTHが2倍にまで上昇した。一方、対照例では、コーチゾル、

ACTH 共に有意の差は示さなかった。

性腺及び副腎について、組織学的に検討を行なったが、ジアザコレステロール投与前後の比較では、明らかな変化は示さなかった。

〔考　　察〕

脱コレステロール剤によるミオトニアの発生については、Winer の指摘以来[5]、多くの報告がなされているが、ミオトニアを含めた筋病変[1]以外の報告は少ない。しかしながら、20-25 ジアザコレステロールをはじめとしていくつかの脱コレステロール剤により、脱毛等の皮膚病変[3]、白内障[3),4]、心律動異常[2]などが報告されている。

我々は、今回20-25 ジアザコレステロール投与により、ミオトニアの発生に加えて、筋の組織学的変化を確認し、更に家兎において内分泌学的検索を行ない、副腎及び性腺機能の低下が発生することをはじめて指摘した。このことは、ジアザコレステロール投与により、先にのべたような種々の病変が発生するという報告と併わせて考えると、ヒトの筋強直性ジストロフィー症と類似した病態を示すものと考えられる。今後、20-25 ジアザコレステロール投与動物における各臓器の障害と、筋強直性ジストロフィー症における障害との異同について、検索をつづける予定である。

〔ま と め〕

20-25 ジアザコレステロール投与により、家兎において筋病変のみならず内分泌機能、性腺機能の低下が発生することを指摘し、本剤による障害が多臓器におよぶものであることを考え、本実験動物が、ヒトの筋強直性ジストロフィー症の成因について示唆を与えるものであることを報告した。

〔文　　献〕

1) Langer, T., Levy, R. I. : Acute muscular syndrome associated with clofibrate New Eng. J. Med. 279 : 856, Oct, 17, 1 968 .

2) La Rosa, J.C., et al. : Clofibrate-induced ventricular arrhythmia Amer. J. Cardiol. 23 : 266, Feb, 1969.

3) Roe, D.A. : The effect of hypocholestemic agents on the skin. Geriatrics, 21 : 174, Oct. 1966.

4) Peter, J.B., et al. : Myotonia induced by Diazacholesterol Experimental Experimental Neurology, 41 : 738, 1973.

5) Winer, N., et al. : Induced myotonia in man and goat J. Lab. Clin. Med., 66 : 758, 1965.

ジストロフィー筋細胞の分化と筋特異的酵素の発現パターンについて

弘前大学医学医学部第三内科　松永宗雄
弘前大学医学部第二生化学　佐藤清美
畑山一郎　北原明夫

〔目　的〕

われわれはこれまで、筋特異的酵素、特にイソ酵素を指標として、DMPマウス骨格筋における生化学的分化度を検討し、さらにヒトDMP筋培養細胞についても同様な検索を進めてきた。その結果 in vivo ではDMP発症の時点ではクレアチンキナーゼ（CK）、ピルビン酸キナーゼ（PK）、グリコゲンホスホリラーゼ（Ph）などのイソ酵素は筋型が主体で、少量の臓器非特異的胎児型が発現していることが判明したが、in vitro の培養細胞では充分な筋型の発現をみなかった。そこで筋培養条件の検討を含め、ラット胎児骨格筋の培養細胞を用い、細胞融合に伴う筋細胞分化とイソ酵素パターン、特にCK、Rh の筋型発現との関係を詳しく検討した。またDMPチキン筋に関する予備実験も行なった。

〔材料と方法〕

培養には、19〜20日のS.D.ラット胎児の大腿筋から0.25%、トリプシン処理でえられた細胞を利用した。10%仔牛血清の他に、バクトペプトン、グリシン、L-セリンおよびピルビン酸ソーダを含むEagle の MEMに、1×10^6ケ 60㎜ シャーレの細胞を播種し、5%CO_2+95%空気、37℃の条件下で培養した。筋細胞の融合阻害剤として、ethylene glycol bis（β-aminoethyl ether）N, N′-tetraacetic acid（EGTA）（終濃度1.5mM）、5-bromodeoxyuridine（BUdR）（1.6×10^{-5}M）、dimethyl sulfoxide（DMSO）（2%）を用いた。また線維芽細胞を除去するため cytosine arabinoside（Arac）（1μg/㎖）を使用した。DMPチキンおよび対照チキンの骨格筋は孵化20日目の胎児の胸筋と大腿筋を用いた。

CK、Phのイソ酵素の解析はすでに報告した方法により[1,2]、1回の実験には5〜15ケの上記細胞数のシャーレを合わせ使用した。

〔結果と考察〕

培養細胞の処理条件を表1に、またその形態を図1に示した。培養24時間の筋芽細胞（myoblast）に比し、培養7日目の筋管細胞（myotube）のCK活性は7倍の増加を示し（表2）、寒天ゲル電気泳動法によるイソ酵素パターンも前者がBB-CKのみに対し、後者はMM-CKが

表 1.　細胞融合阻止剤処理、未処理ラット筋芽細胞、筋管細胞の培養条件

	Concentration of agents added	Culture days	Treatment period (days)	Fusion index (%)
Myoblasts	nontreated	1		< 1
Myotubes	nontreated	7		62
Ara C-treated cells	1 μg/ml	7	2-7	87
EGTA-treated cells	1.5 mM	7	0-7	< 1
BUdR-treated cells	1.6×10^{-5}M	7	0-7	5
DMSO-treated cells	2%	7	0-7	< 1
Fibroblasts	nontreated	7		< 1

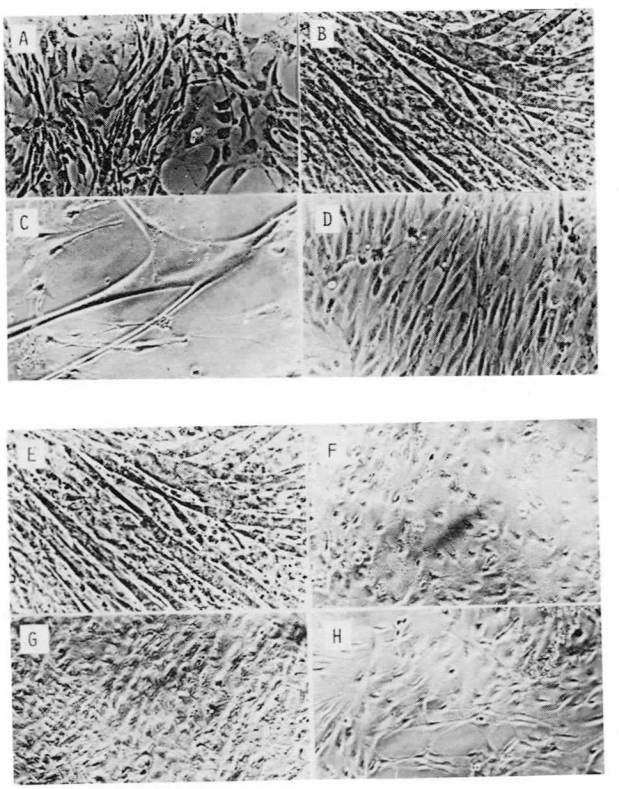


図 1.　培養筋細胞の位相差顕微鏡写真 (100×)
A，筋芽細胞；BおよびE，筋管細胞；C，AracC処理筋管細胞；D，線維芽細胞；F，EGTA処理筋芽細胞；G，BUdR処理筋芽細胞；H，DMSO処理筋芽細胞

表 2.　培養筋細胞のＣＫ活性

	CK Activity (munits/mg prot.)
Myoblasts(5)[a]	92.5± 20.7[b]
Myotubes(11)	626.1±35.3
Ara C-treated cells(7)	966.5±100.4
EGTA-treated cells(5)	167.0±9.4
DMSO-treated cells(5)	56.1±11.7
Fibroblasts(4)	222.5±8.7

a　(　　)内の数は実験回数

b　平均値 ± S.E.

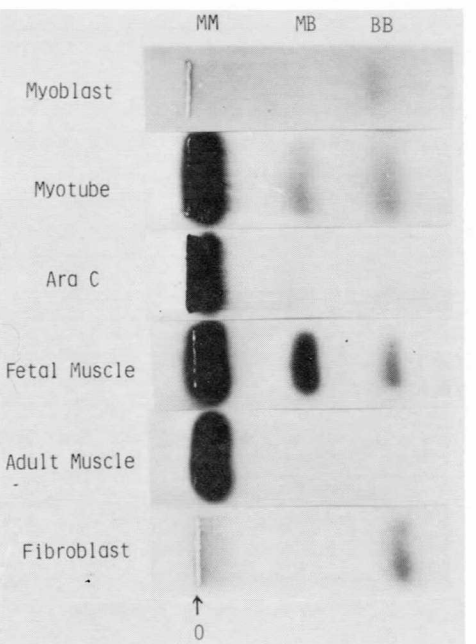


図 2.　ＣＫの寒天ゲル電気泳動
0：原点

主体をなし、わずかにBB-CKおよび両者のハイブリッド（MB）を含んでいた（図2）また、AraCによる筋管細胞の純培養では10倍の活性増加を示し（表2）、MM-CKのみが検出された（図2）。Rh活性は、筋芽細胞に比して筋管細胞では3倍、AraC処理によって10倍まで増加した（表3）。培養骨格筋細胞は胎児型（FF-Ph）、筋型（MM-Ph）、そして肝型とは電気泳動法によってのみ区別されうる肝類似型（LL-Ph）の、3種のPhイソ酵素を含んでいたが、

表3. 培養筋細胞のホスホリラーゼイソ酵素の活性

	Total	Glycogen phosphorylase Fetal-type (munits/mg protein)	Liver-type	Muscle-type
Myoblasts(4)[a]	7.0±1.1[b]	5.0±1.9	1.8±1.4	2.8±1.6
Myotubes(11)	21.8±2.0	5.0±0.8	5.3±0.5	16.7±1.5
Ara C-treated cells(7)	64.5±4.9	1.1±0.8	0.6±1.3	63.8±4.3
EGTA-treated cells(5)	6.7±0.9	3.1±0.7	4.2±0.5	4.2±1.1
BUdR-treated cells(8)	11.6±1.3	8.7±1.4	7.3±1.1	2.9±0.8
DMSO-treated cells(5)	9.9±1.5	5.2±0.9	6.4±1 2	2.1±1.0
Fibroblasts(4)	4.0±0.5	1.5±0.5	2.2±0.4	0

a （　）内の数は実験回数

b 平均値 ± S.E.

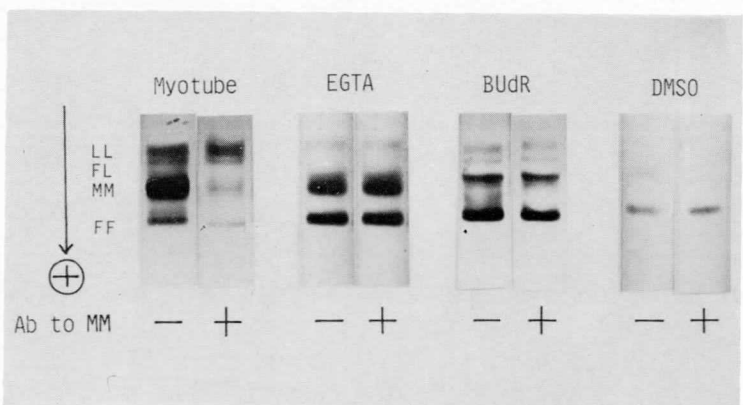


図3. Phのポリアクリルアミドゲル電気泳動
LL，肝類似型；MM，筋型；FF，胎児型；FL，胎児型と肝類似型のハイブリット；Ab to MM，筋型に対する兎抗体

各イソ酵素に対する特異抗体を用いた活性阻害実験より、筋管細胞の高いPh活性は筋芽細胞に誤差範囲にしか存在しないところのMM-Phに依存することが明らかにされた（表3、図3）。さらにポリアクリルアミドゲル電気泳動法でも、筋芽細胞にはFF-、LL-Ph および両者のハイブリッド、筋管細胞には上記のイソ酵素の他にMM-Ph の強い活性帯が現われ、これは抗MM-Ph抗体による吸収実験でも完全に吸収されることから確認された（図3）。また AraC で処理した場合には、ほとんど MM-Phの活性帯だけであった（図3）。以上のことは、活性変化およびイソ酵素変換からみてPhはCK同様、培養筋細胞の分化の優れた指標酵素であることを示す。さらに筋芽細胞はLL-Ph を含んでいるが、AraC処理で得られた筋管細胞の純培養ではそれが消失するというデータ（図3）は、培養7日目では分化過程にある種々の未成熟筋管細胞の集合からなり、それらはLL-Rhを含むが、AraCによって線維芽細胞とともに未だ分裂中の筋芽細胞が除かれたため、分化の同調化が生じLL-Rhを含まない成熟型筋管細胞のみがえられたことを示唆する。すなわち、LL-Rhは細胞の分化過程のある時期に現れるFF-Ph とは異なる第2の胎児型であることを強く示唆する。次に筋細胞融合が筋特異蛋白の発現に必須な条件かどうかについては議論のあるところであるのでEGTA、BUdR、DMSO によって融合を抑えた筋細胞において（図1）、CK、およびPhイソ酵素パターンを検索した。3種の融合阻害剤で処理されたいずれの細胞においても、CK、Ph ともに活性増加も筋型イソ酵素の発現も確認されず、筋芽細胞類似のパターンを示した（図4、5）。この結果は少なくともラット骨格筋細胞の初代培養では、細胞融合と筋特異イソ酵素の発現は密接な関係にあることを強く示唆する。

正常チキン胎児の骨格筋では（胸筋でも大腿筋でも）孵化20日目で、ラット胎児20日目に比して、CKのイソ酵素パターンはMMが主成分でBB、MBの順であったが、Ph ではMMの発現が弱く、胎児型が主成分であった。アルドラーゼ（ALD）でも筋型（M型）の発現は微量で、脳型（C型）乃至両者のハイブリッドが主成分であった。一方、DMPチキンの孵化率は悪く、胎児筋（20日目）で、正常対照筋とイソ酵素のパターンの上で、明らかな差異を認めることは出来なかった。

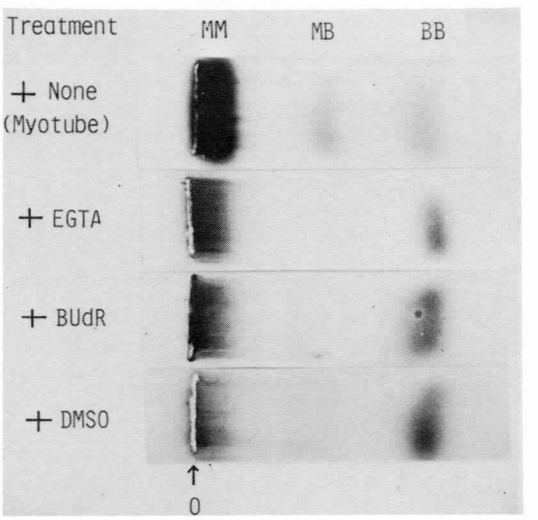


図 4.　CKの寒天ゲル電気泳動
EGTA, BUdR, DMSO 処理細胞の原点付近の色帯は非特異的なものでCKと色調を異にする。

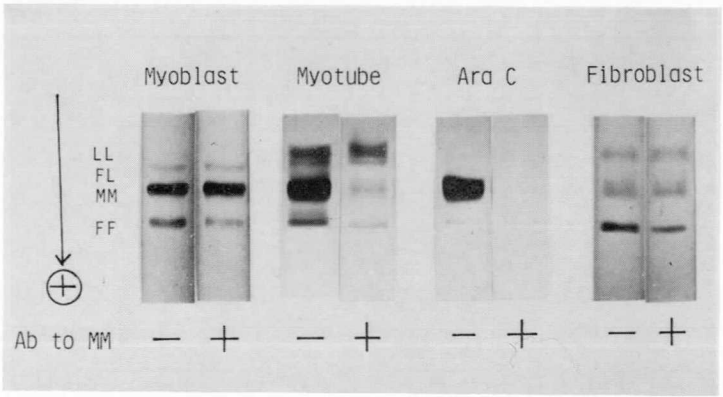


図5. Phのポリアクリルアミドゲル電気泳動略号は図3と同じ。

〔ま と め〕

骨格筋培養細胞レベルでDMP筋と正常筋細胞の間にCK、Phなどのイソ酵素パターンを指標として、筋細胞の分化度を比較することを意図し、そのための予備実験として、ラット胎児筋を用い、筋培養条件、特に筋型イソ酵素発現の条件を検討した。AraCで線維芽細胞の増殖を抑えることにより、筋管細胞の純培養を行い、筋芽細胞ではCK、Phともに胎児型(脳型)イソ酵素が主体であるが、筋管細胞では筋型イソ酵素が発現増加し、胎児型が消失することを特異抗体により、また電気泳動法により確認した。またEGTA、BUdR、DMSOによる筋芽細胞の融合阻止により、筋型イソ酵素の発現が細胞融合と深く関連していることを明らかにした。

チキンとラット(およびマウス)胎児骨格筋の筋特異酵素のイソ酵素パターンの比較から、種属差があることが示唆された。

本研究は昭和54年度第52回日本生化学会総会(東京)で発表された[3)]

〔文　　献〕

1) Kitahara, A., Imai, F., Takaya, S., Sato, K. Biochim. Biophys. Acta, 500, 256 266 (1977).

2) Sato, K., Imai, F., Hatayama, I., Roelefs, R. I. Biochem. Biophys. Res. Commun., 78, 663-668 (1977).

3) 畑山一郎, 佐藤清美, 生化学, 51 (8) (第52回日本生化学会大会抄録号) 899頁(1979)

筋の発生分化過程における筋組織のエネルギー代謝の異常

愛媛大学医学部　野島元雄
愛媛大学医学部生化学第二　奥田拓道
永井克也　澄田道博
愛媛大学医学部衛生学　浜田稔
渡辺孟
愛媛大学医学部共同研・分析部門
岡敬三

〔目　的〕

愛媛県下の筋ジス患者検診時に得られた血清並びに赤血球を対象に adenine nucleotide pool の平衡に関与する adenylate kinase（AK）isozyme を指標に本症における診断的有用性や成因究明に寄与できる手がかりを得るために酵素化学的、動力学的特性の差異を正常及び保因者のそれとの比較検討を行った。

〔方　法〕

さきに Duchenne type dystrophy（DMD）患者血清にのみＡＫ活性が有意に上昇し、しかも本症血清中に変性筋細胞から漏出したと考えられる肝型 isozyme の分離を報告[1]したが、今回は保因者と思われる患者の母親について赤血球膜局在の本酵素についても同様の検討を試みた。本酵素活性の測定は Cary model 219型分光光度計を用い、30℃で行い、反応液組成、活性の算出は Hamada らの方法[2]に従った。

〔結果及び考察〕

(i) 特異阻害剤の影響：本酵素は細胞内局在により各種阻害剤に対する挙動が異なっている[3]が、Lienhard ら[4]が報告した家兎骨格筋ＡＫの特異阻害剤である di-adenosine pentaphosphate（Ap5A）の影響を検索したところ（表１）、骨格筋、正常血清酵素が 10^{-8} M 濃度でそれぞれ 73.60%阻害されるのに対し、肝型は insensitive で、ＤＭＤ血清酵素で 40%阻害、保因者のそれは両者の中間的値で、さきの報告[1]に加えてDMD血清中に肝型酵素の存在を証拠付ける事実の一つと考えられる。一方赤血球酵素は10^{-8} M でDMD のそれが正常より強く阻害され、保因者のそれは両者の中間的値であり、赤血球膜局在ＡＫはＤＭＤのみならず保因者においても阻害剤に対する挙動に正常との差異が見られるところから、それらの高次構造上の差異が示唆された。

(ii) 熱安定性：各試料の熱安定性を比較したところ、30℃における比活性値を100とすると、55℃

表 1

EFFECT of ApsA on the ADENYLATE KINASE ACTIVITY

ApsA	Normal Serum	Normal Erythrocyte	Dystrophic Serum	Dystrophic Erythrocyte	Carrier Serum	Carrier Erythrocyte	Normal Muscle	Normal Liver
—	0.59	83.63	0.97	452.8	0.75	83.56	2.71	0.34
(5.44×10^{-8}M) *(5.44×10^{-6}M)	0.25	43.91	0.57	159.2	0.38	36.80	0.56	0.26*
% Inhibition	60.30	47.49	41.11	64.83	49.23	55.96	72.96	24.56

ApsA : p^1,p^5-Diadenosine pentaphosphate
Activity : mμmoles·min^{-1}·mg^{-1}
(μmoles·min^{-1}·mg^{-1} for muscle and liver)

表 2

HEAT STABILITY of ADENYL

Tissue		Temp.(°C) 30°	55°	60°
Normal	Serum	100	19.5	16.0
	Erythrocyte		5.2	1.4
Dystrophic	Serum	100	28.6	24.0
	Erythrocyte		8.8	5.6
Carrier	Serum	100	24.2	11.6
	Erythrocyte		19.2	15.8
Normal	Muscle	100	20.1	17.0
Normal	Liver	100	52.3	22.3

10分間の加熱処理後の残存活性は表2にみられるように、骨格筋酵素に比し肝酵素の熱安定性が高いが、DMD血清酵素では正常のそれより熱安定性は高い。保因者のそれが両者の中間的値を示し、DMD血清中に熱安定性の高い、骨格筋酵素とは構造上異なる肝型酵素の存在がうかがわれた。赤血球酵素の場合、正常より保因者のそれが熱安定性が高く、DMDは両者の中間的値で、60℃においても同じ傾向が認められた。ヒト乳酸脱水素酵素 isozyme 同様に[5]、DMD血清酵素にみられる熱安定性の増大は肝型酵素が正常のそれより更に"unfolding"なタンパク質高次構造を保持しているものと思われる。

(iii) 基質特異性：ATP-AMP の基質対による比活性値を 100 として各種 nucleotide triphasphate からのリン酸転移を比較検討した。(表 3)。DMD 血清酵素でUTPがATPの25%程度、またCTPで 3.3% phosphate doner となり、赤血球酵素でも同様に CTP( ) ITP≧UTP) が僅かphosphate donor となり、保因者赤血球酵素においてはCTPが僅かではあるがATP に代る phosphate donor となる。以上の基質特異性の低下は(ii)項同様にDMD 血清ならびに赤血球酵素や保因者赤血球酵素が正常のそれと異なり、"less organized"なタンパク質高次構造を有することを示唆するものと考えられる。IV

(IV) 動力学的解析：家兎骨格筋A Kには一次構造上 head に Mg-chelated 及び tail に unchelated nuleotide の 2つ基質に対する別個の結合部位が存在し、その両者が適切な "head

表 3

COMPARATIVE STUDY on SUBSTRATE SPECIFICITY

Substrate Pair	Normal Serum	Normal Erythrocyte	Dystrophic Serum	Dystrophic Erythrocyte	Carrier Serum	Carrier Erythrocyte	Normal Muscle	Normal Liver
ATP-AMP	100	100	100	100	100	100	100	100
GTP-AMP	0	0	0	0	0	0	15.5	144.6
UTP-AMP	0	0	25.2	2.7	0	0	5.7	238.1
ITP-AMP	0	0	0	2.8	0	0	13.6	20.0
CTP-AMP	0	0	3.3	5.4	0	7.2	13.8	20.8

VALUES for DERIVED KINETIC PARAMETERS at pH 7.4, 25°C and 0.16(Γ/2)
ADENYLATE KINASE from HUMAN TISSUES.

	Normal Serum	Normal Erythrocyte	Dystrophic Serum	Dystrophic Erythrocyte	Normal Muscle	Normal Liver
V^f_{max}/P_t * (mμmoles·min^{-1}·mg^{-1})	2.01	1.51 x10	7.06	2.00x10^2	1.98x10^3	2.93x10^2
V^r_{max}/P_t * (mμmoles·min^{-1}·mg^{-1})	2.68	4.61x10	9.59	2.28x10^2	1.00x10^3	6.41x10^2
	(M)		(M)		(M)	
K_1 ($\bar{K}_{MgATP^{2-}}$)	2.60x10^{-5}	5.00x10^{-5}	4.98x10^{-5}	6.35x10^{-5}	4.45x10^{-5}	4.67x10^{-5}
K_2 ($\bar{K}_{AMP^{2-}}$)	6.73x10^{-5}	8.14x10^{-5}	6.80x10^{-5}	4.07x10^{-5}	5.58x10^{-5}	3.23x10^{-5}
K_6 ($\bar{K}_{ADP^{3-}}$)	1.66x10^{-5}	3.89x10^{-5}	8.60x10^{-5}	1.05x10^{-4}	6.50x10^{-5}	1.82x10^{-5}
K_7 ($\bar{K}_{MgADP^{1-}}$)	2.30x10^{-5}	3.40x10^{-5}	3.89x10^{-5}	9.04x10^{-5}	6.15x10^{-5}	6.13x10^{-5}

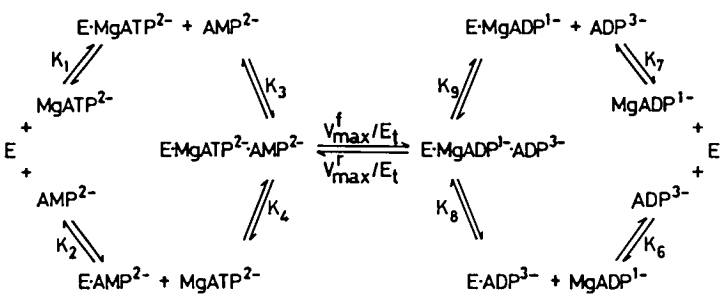
* P_t : Total Protein : In erythrocyte, activity was expressed by mg of Hb.

図 1

to tail alignment" をすることにより触媒作用が発輝される[6]ので、反応機序解析ならびにそれより算出される kinetic parament の検討を試みた[2]。図1に示す無順序系二基質反応モデルを設定し、それに対する速度式を誘導した。ヒト血清、赤血球、肝ならびに骨格筋酵素においても全く本反応機構を満たすところから、これらの酵素も ternary complex の相互転換部位に rate limiting step を有する quasi-equilibrium random mechanism に依ることが判明した。Kinetic parameter のうち特に binary complex の解離定数 (Kd′)を対比すると表4にみられるようにDMD血清及び赤血球酵素の Kd′値は正常のそれより大きく、

表 4

POSTULATED KINETIC MECHANISM OF ATP-AMP TRANSPHOSPHORYLASE



$$\begin{cases} V_0^f = V_{max}^f \left[1 + \dfrac{K_4}{(MgATP^{2-})} + \dfrac{K_3}{(AMP^{2-})} + \dfrac{K_1 \cdot K_3}{(MgATP^{2-})(AMP^{2-})}\right]^{-1} & ; K_1 \cdot K_3 = K_2 \cdot K_4 \\ V_0^r = V_{max}^r \left[1 + \dfrac{K_8}{(MgADP^{1-})} + \dfrac{K_9}{(ADP^{3-})} + \dfrac{K_7 \cdot K_9}{(MgADP^{1-})(ADP^{3-})}\right]^{-1} & ; K_7 \cdot K_9 = K_6 \cdot K_8 \end{cases}$$

つまり両酵素の基質との親和性の低下が認められた。特に赤血球酵素は Butterfield[7]により膜の fluidity の変化や、spectrin のリン酸化異常が指摘されているように膜の構造異常と機能の点から更に追求されるべきである。更に本酵素が glucose 1,6-diphosphate で活性されること[8]、Beitner ら[9]の報告の cGMP による本酵素への regulation の差異や、特異抗体[3]との相互作用の差異を追求すべく各 isozyme の精製を計っている。

〔総　　括〕

(i) DMD血清酵素の Ap5A による阻害効果は軽微で、(ii) DMD血清および保因者赤血球酵素の熱安定性が増大し、(iii) DMD 血清、赤血球酵素の基質特異性の低下ならびに (iv) DMD 血清、赤血球酵素の基質との親和性の低下がみられた。

〔文　　献〕

1) 野島ら，"筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学研究"昭和53年度報告集 (1979年)

2) Hamada, M., Kuby, S.A., ; Arch. Biochem. Biophys. 190(2) pp. 772-792(1978)

3) Kuby, S.A., et al. ; Arch. Biochem. Biophys. 187(1) pp. 34-52(1978)

4) Lienhard,G.E., Secemski,I.I.; J. Biol.Chem., 248, pp.1121-1123(1973)
5) Hamada,M.; "Isozymes" (ed. by Markert,C.L.), II, pp.143-156 Academic Press N.Y.(1975)
6) Hamada,M., et al.; Arch. Biochem. Biophys., 195(1) pp.155-177(1979)
7) Butterfield,D.A.; Acc. Chem. Res., 10, pp.111-116(1977)
8) Hamada,M.; Biochem. Biophys. Res., Commun.(in preparation)
9) Beitner R., Nordenberg,J.; FEBS Letters, 98(1) pp.199-202(1979)

筋肉疾患の解糖系におけるプリンヌクレオチドサイクルの調節的意義について

愛媛大学医学部整形外科　野島元雄
愛媛大学医学部小児科　長尾秀夫
貴田嘉一　松田博

〔はじめに〕

筋肉の収縮、とくに急速な収縮の主なエネルギー源はグリコーゲンから乳酸にいたる嫌気性解糖系であると言われている。この嫌気性解糖系は種々の調節を受けており、その律速酵素の1つはフルクトース-6-リン酸からフルクトース-1，6-二リン酸への反応を触媒するホスホフルクトキナーゼ(以下PFKと略す)である。PFKの調節因子としてプリンヌクレオチド、糖代謝産物、その他が報告されている。

プリンヌクレオチドについてはLowenstein[1]らによって、AMP、IMP、Adenylosuccinate(以下SAMPと略す)の間に、図1のようなプリンヌクレオチドサイクルが存在すると報告されている。即ち、IMPがアデニロコハク酸合成酵素の働きにより、GTPの存在下にアスパラギン酸と縮合してSAMPとなり、次にSAMPはアデニロサクシナーゼの働きによりフマール酸を分離してAMPとなる。更にAMPはアデニレートデアミナーゼの働きにより、アンモニアを遊離してIMPとなりサイクルが完成する。

解糖系とプリンヌクレオチドサイクルの相互調節作用と筋収縮との関係を図2に示した。筋肉の運動が始まるとATPの連続的消費がおこり、ATPによるPFKの阻害がとけ、解糖系が作

Purine nucleotide cycle

Reaction : Aspartate + GTP + H_2O ⟶ Fumarate + GDP + P_i + NH_3

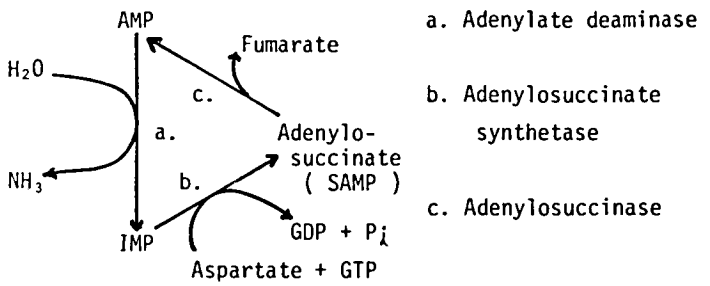


図 1

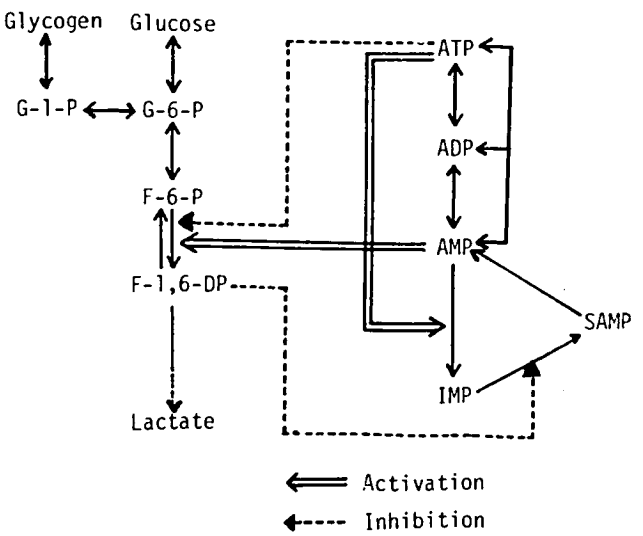


図 2

動してATPの産生が促される。ATPはATPaseの働きでADPへ、さらにミオキナーゼによりAMPとATPになる。こうして蓄積したAMPはPFKを活性化し、FDPが増加する。このFDPもPFKを活性化するので、解糖系はさらに促進される。しかし、ATPが一定値以上となるとPFKの活性を阻害し、同時にアデニレートデアミナーゼは活性化されて、AMPをIMPに分解する。また蓄積したFDPはアデニロコハク酸合成酵素を阻害する[2)]のでAMPは減少し、PFKの脱活性化がおこり解糖速度は低下する。その結果、FDP濃度は低下してアデニロコハク酸合成酵素の阻害はとれ、サイクルが回ってAMPとなり、解糖速度を促進することになる。

本研究の目的は、この解糖系とプリンヌクレオチドサイクルの同調的調節機構という観点から、筋肉のエネルギー代謝および筋ジストロフィー症の病態を解明することである。現在、プリンヌクレオチドサイクルの周期性について検討中であるので、途中経過を報告する。

〔方　　法〕

Ⅰ．筋肉抽出液の作成

ラットの後脚の筋肉2gを小さく切り、90mMリン酸カリウム、pH 6.5、180mM塩化カリウムの混合液を6mℓ加えて、20秒間ポリトロンにてホモジナイズした。得られた筋肉溶液を4℃で1時間攪拌した後ろ過した。ろ液を31,000gで10分間、85,000gで30分間遠心分離し、この上清にEDTAとジチオスレイトールを加えて、それぞれの濃度が5mM、0.1mMになるよう調整した。各5mℓをセファデックスG-25のカラム（1.8×15.5cm）アプライし、15mMリン酸カリウム、PH 6.5、280mM塩化カリウム、5mM EDTA、0.1mMジチオスレイトールの混合液で溶出した。溶出液は1mℓづつ分取し、蛋白濃度が6mg/mℓ以上の分画を反応液として用いた。なお蛋白定量にはLowry法を用いた。

Ⅱ．分光光度計によるAMP、IMP、SAMP濃度の測定

AMP、IMP、SAMPのそれぞれ0.35μM濃度液をPH 6.5に調整して、分光光度計でscanした。スリット幅は1cmで、波長は220nmから310nmまでを連続的にscanした。スリット幅は1cmで、波長は220nmから310nmまでを連続的にscanした。262.5nmと282nmのところに縦線を入れ、図3に示した。表1に示すごとくそれぞれの吸光係数を測定し、それをもとに△SAMP、△AMP、△IMP濃度を算出した。

Ⅲ．反応液

0.5mMATP、0.3mMGTP、4mMアスパラギン酸、10mMブドウ糖、0.03units/mℓの結晶酵母ヘキソナーゼ、1μMDPN、7.5mMリン酸、27mMイミダゾール塩酸緩衝液、PH 6.6、8.3mM塩化マグネシウム、および蛋白質濃度1.5mg/mℓの筋肉抽出液の混合液を反応液として用いた。反応はブドウ糖を加えることにより開始して、反応温度は27℃とした。初回のscanは30秒後に行い、その後は3分間に2時間後まで続けた。

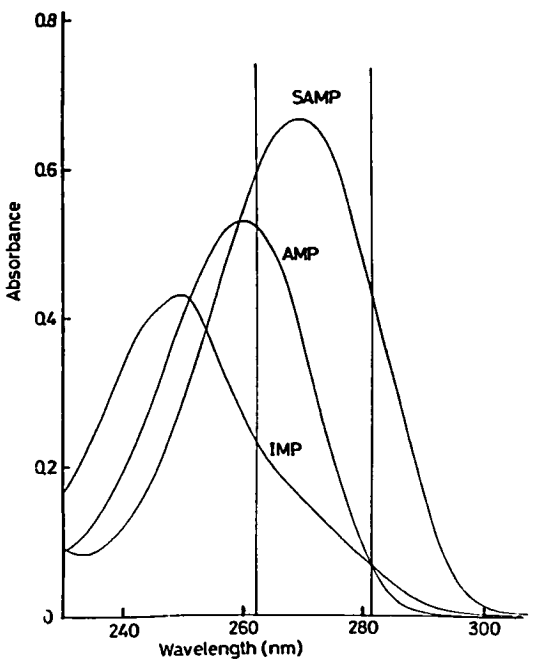


図　3

表1　[Spectrophotometric measurements of AMP, IMP, SAMP consentrations]

Millimolar extinction coefficients:

Substance	ε_{282}	$\varepsilon_{262\cdot5}$
IMP	2.0	6.6
AMP	2.0	15.0
SAMP	12.3	17.3

[Calculations of AMP, IMP, SAMP]

$\Delta SAMP = \Delta A_{282}/1.03$

$\Delta AMP = (\Delta A_{262\cdot5} - 1.04\ \Delta A_{282})/0.84$

$\Delta IMP = -(\Delta SAMP + \Delta AMP)$

〔結　　果〕

図4にいくつかの scan を示した。なお 0, 60, 120 は反応時間（単位は分である）をあらわしている。この図上で 262.5 nm、282 nm のそれぞれにおける吸光度を測定し、表1に示した計算式から SAMP、AMP、IMP 濃度を求めた。その結果を図5に示した。アデニンヌクレオチドというのは、AMP、ADP、ATP の総量を意味する。このアデニンヌクレオチドの減少にともなってIMPが増加し、さらにSAMPも漸増し、アデニンヌクレオチドが一定濃度まで減少するとIMPが減少してSAMP、アデニンヌクレオチドが増量するという周期性が示された。

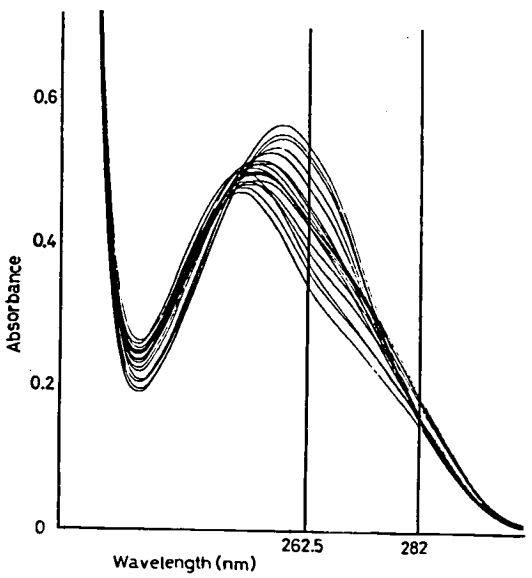


図　4

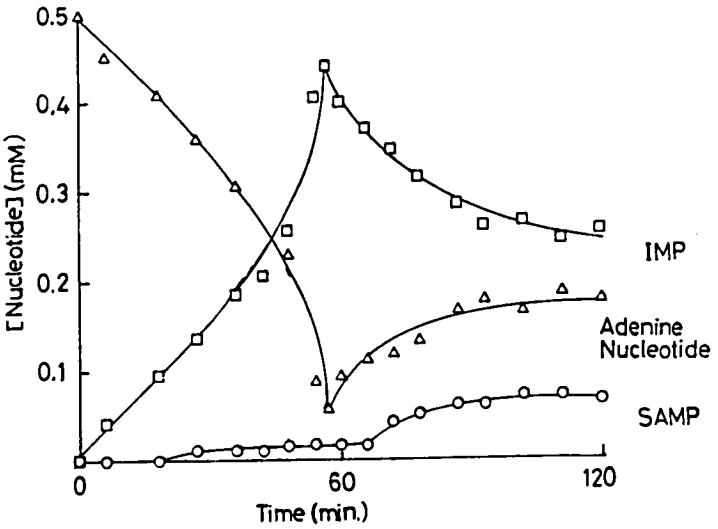


図 5

〔おわりに〕

プリンヌクレオチドサイクルの周期性がアデニレートデアミナーゼ活性の低下している除神経筋やジストロフィー筋においてはどのような変化をきたしているか検索し、さらに解糖系への影響をそれらの罹患筋について明らかにしていく方針である。

〔文　　献〕

1) Lowenstein, J., and Tornheim, K. : Science, 171, 397, 1971.

2) Ogawa, H., Shiraki, H., and Nakagawa, H. :
Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 524, 1976.

ジストロフィーチキン筋の組織培養

広島大学第3内科　鬼頭昭三
岡山　勁　糸賀叡子
岸田健伸　山村安弘

〔目　的〕

筋の維持に関する神経支配、いわゆる栄養支配については進行性筋ジストロフィー症の成因あるいは病態とどのようにかかわっているかについては従来より注目されている。一方著者らは、一昨年の本研究班でジストロフィーチキンの embryo はすでに14日胚頃から筋組織の cyclic AMP 濃度が低下していることをあきらかにした。そこで今年度はこのジストロフィーチキンの胚の筋組織の発育に神経支配の存在が影響をおよぼすか否かを知るため以下の検索をおこなった。すなわちジストロフィーチキン筋とコントロール筋の培養をおこない脊髄の存在下、非存在下でそれぞれ発育について位相差顕微鏡による観察をおこないまた組織化学的染色をおこない比較した。さらに筋の成長因子の問題を考える上からポリアミンであるスペルミジンを培養 medium に加えその影響を観察した。

〔方　法〕

実験に用いた試料は筋ジストロフィーチキンおよび健康チキンの14日胚の大胸筋と脊髄を用いた。培養は単層分離培養と器官培養の両方をおこなった。

単層分離培養はふ化中の卵より無菌的に脊髄と大胸筋を切出し、細切後 0.25% trypsin 溶液で37℃下で45分間処理し Eagle MEM 溶液中で機械的分離を行った。これを図1のように2回遠心しその上清を捨てたところで培養し medium を2日おきに交換した。

器官培養は同様に胚より脊髄、胸筋を取出し筋は細切し脊髄についてはカミソリの刃で薄切し collagen coated cover slip 上に筋と脊髄を交互に並べて培養をおこなった。その際ジストロフィーチキン筋とその脊髄、ジストロフィーチキン筋と健康チキン脊髄、逆に健康チキン筋とジストロフィー筋および健康チキン筋とその脊髄の4つの組合せをおこなって筋を観察した。また同様の組合せで単層分離培養についても観察した。

使用した medium は全て20% fetal calf serum in Eagle's medium にペニシリン100単位/dℓとストレプトマイシン100μg/dℓを加えたものを用いた。培養組織の観察はオリンパスの位相差顕微鏡で観察すると同時に組織化学染色として aldolase 染色、phosphorylase 染色および choline esterase 染色をおこなった。

spermidine 添加実験についてはジストロフィー筋と脊髄および健康チキン筋と脊髄の組合せの器官培養を5日間おこなったものに spermidine を高濃度の生理的量として 3μmol/mℓ

medium となるように加え48時間培養し観察した。

〔結　　果〕

単層分離培養の筋の発育はdystrophic chickenは control chicken と比較しmyotubeの形成が未熟で発育が悪い。図1は培養開始3日目の健康チキン筋の aldolase 染色標本である。myotube の形成が開始しているが図2の dystrophic chicken の同時期のものでは myotube の形成が不充分で空泡などの存在がみとめられた。組織化学的染色による染色性はジストロフィー筋、健康チキン筋のいずれにおいても aldolase 染色で濃染し phosphorylase 染色で黄色を示していた。

神経組織存在下での筋の発育をみるためおこなった器官培養の神経（脊髄）ー筋の CO-culture の結果では筋のみの単層分離培養よりも全体として筋の発育はより旺盛であった。

図3は健康チキン筋と脊髄の同時培養をおこなった際の筋組織周辺部の myotube の発育状態について aldolase 染色標本で示したものであり培養後5日目の状態である。図4はその拡大像である。myotube は aldolase 染色で濃染しており phosphorylase の染色性はみられていない。図5はジストロフィーチキン筋と脊髄の培養後5日前の aldolase 染色標本で単層分離培養後5日前の aldolase 染色標本で単層分離培養の場合よりも myotube の形成はさかんであるが健康チキンと比較すると myoblast の fusion が遅く個々の myotube も細い所見がみとめられた。ジストロフィー筋と健康チキン脊髄およびその逆の組合せの場合はいずれも相当する筋の性質の差は依存していると考えられる所見であった。すなわち脊髄がジストロフィーチキン、健康チキンいずれにおいても健康チキン筋の発育に差はなくその逆の場合も同様であり全体として健康チキン筋の発育の方がジストロフィーチキン筋のものよりも旺盛であった。しかし筋の小塊のみの器官培養をおこなったものはほとんど培地に発育せず脱落しており単層分離培養でのみ筋の発育が観察可能であった。

spermidine 添加実験では図6に健康チキン筋と脊髄の組合せの器官培養を5日おこなった後 medium に spermidine を加え48時間後に位相差顕微鏡で観察した所見を示した。これに対し spermidine を加えない同じ組合せのものは myotube の発育は図7に示された程度であった。ジストロフィーチキン筋と脊髄の組合せで7日培養したものは図8に示すように myotube が細いが図9のように spermidine を添加したものは、無添加で培養した健康チキンの筋の発育と同程度まで myotube の形成がみられた。

〔考　　案〕

著者らはジストロフィー病変がすでに開始していると考えられるジストロフィーチキンの14日胚の大胸筋を用いて単層分離培養と器官培養をおこない、筋発育因子という問題に注目し脊髄組織存在下と非存在下の比較、spermidine 添加と無添加での比較をおこなった。そした脊髄組織と同時に器官培養した筋は筋のみ器官培養した場合ほとんど発育しないのに対し myotube の形成がさかんであり、脊髄の加わった innervation の有無が dystrophy 筋の発育にとっても重要

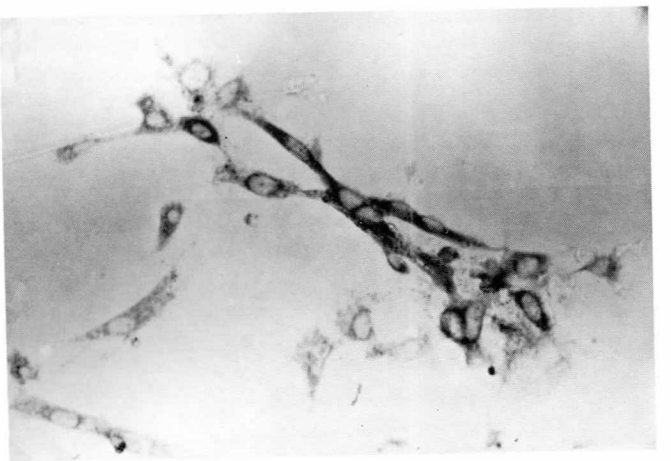


図 1.　コントロールチキン筋（14日胚）
単層分離培養 3 日目
aldolase 染色標本
200×

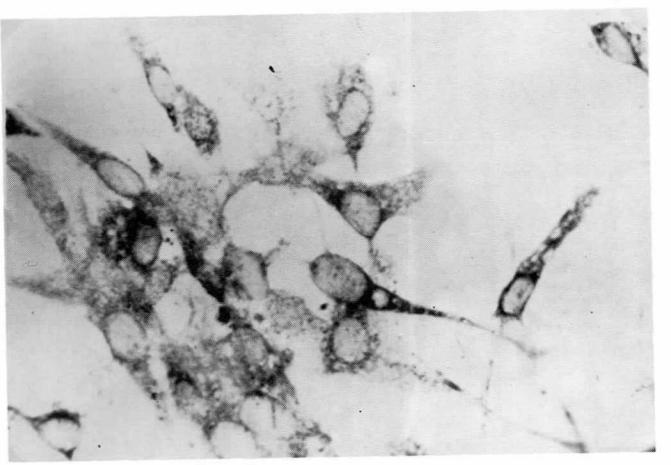


図 2.　ジストロフィーチキン筋（14日胚）
単層分離培養 3 日目
aldolase 染色標本
200×

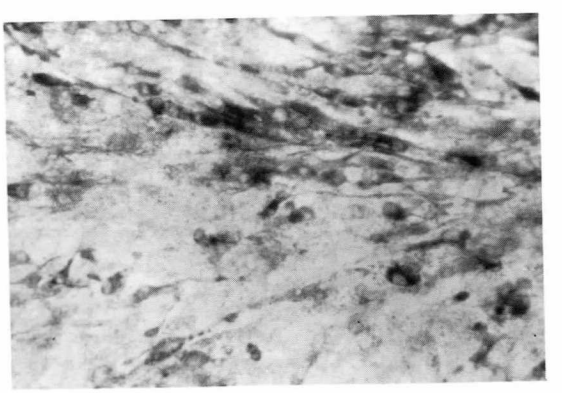


図 3.　健康チキン筋器官培養　培養後 5 日目
aldolase 染色標本
200×

図 4.　健康チキン筋の器官培養
培養後 5 日目
aldolase 染色標本　400×

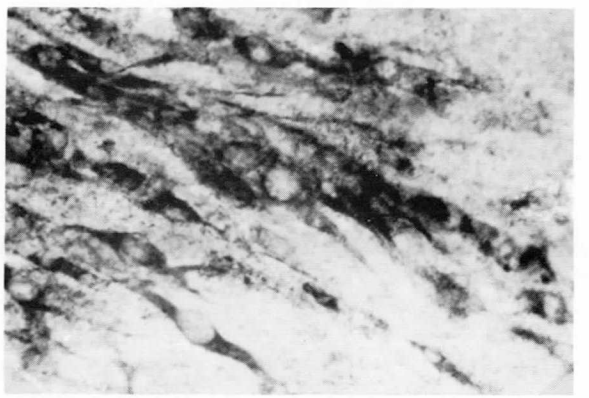


図 5.　ジストロフィーチキン筋
器官培養 5 日目
aldolase 染色標本　200×

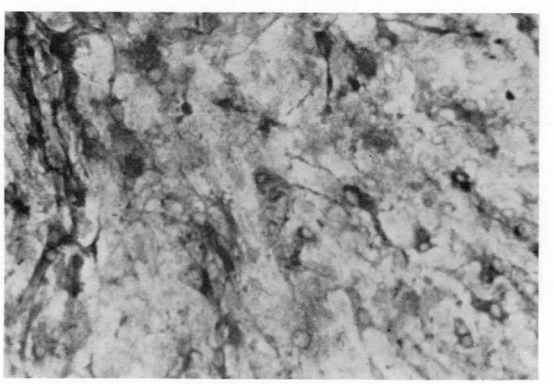
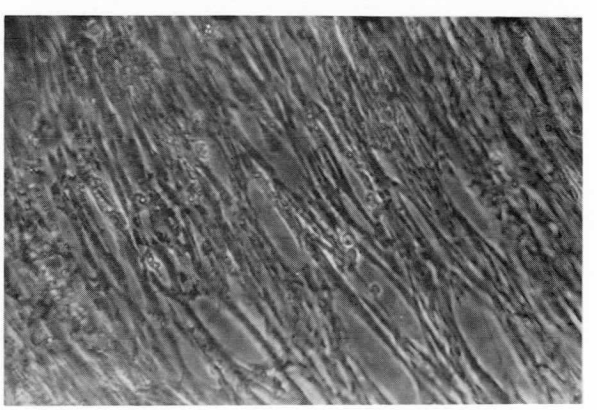


図 6.　健康チキン筋の器官培養
5 日後 spermidine 添加後
48 時間
位相差顕微鏡像



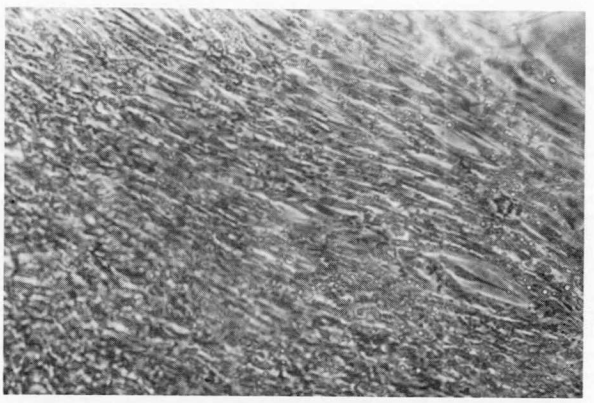


図 7. 健康チキン筋
器官培養 7 日目
位相差顕微鏡像

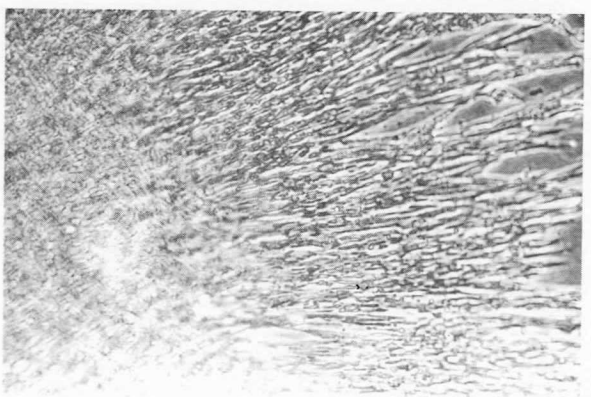


図 8. ジストロフィーチキン筋
器官培養後 7 日目
位相差顕微鏡像

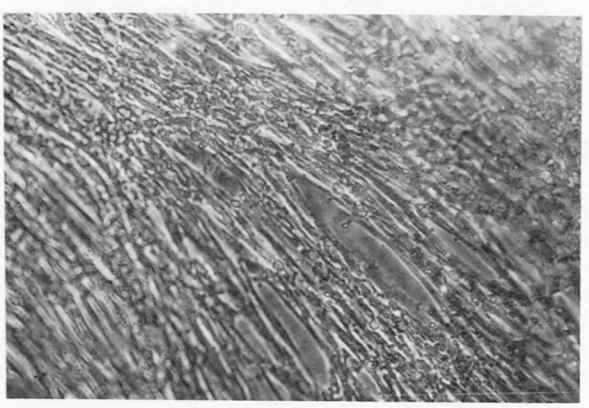


図 9. ジストロフィーチキン筋
器官培養 5 日後 spermidine
添加48時間後
位相差顕微鏡像

な意味をもつことを示唆した。しかしながら神経筋の co-culture の組合せによって健康又はジストロフィーチキン、いずれの脊髄の存在であっても筋の発育に差のみられないことからジストロフィー筋の primary site は筋原性因子がより大きいことが知られ従来の知見と一致する結果をえた。

spermidine は細胞増殖に関連する amine として従来より注目されているが一方 Krenzerらはジストロフィーマウスの筋あるいは脱神経した筋でポリアミンが増殖していることを指摘している。著者らの成績で培養系に spermidine を添加することによって myotube の増殖がコントロール筋、ジストロフィーチキン筋いずれにおいても認められた事実は筋のジストロフィー病変に対する治療という観点からも注目された。平滑筋や心筋における spermidine 代謝については各種の条件による濃度変化などの観察をとおして検索されているが骨格筋に対する影響を観察した検討は少なくまた治療的意義を考えてゆきたい。

福山型先天性筋ジストロフィー症の脳病変の成り立ちについての一考察

国立療養所下志津病院　飯田政雄
東京大学脳研神経内科　岩田誠
国立療養所下志津病院　板東充秋
国立療養所東京病院　栗崎博司

〔目　的〕

福山型先天性筋ジストロフィー症における脳病変に関しては、概にいくつかの報告がなされており[1)〜7)]、その病変が発生異常であるということが指摘されてきた。特に本症の大脳皮質においてほとんど常に見出される病変である verrucose dysplasia は、本症の病態および病因の解明において重要な変化の1つと考えられてきたが、その組織学的な検索は、必ずしも充分になされているとは言い難い[8)〜10)]。われわれは、この点を、2例の剖検脳において検討した。

〔方　法〕

福山型先天性筋ジストロフィー症の2剖検例（14才、および19才で死亡）の大脳皮質で通常の日常的病理組織学的検索、および、皮質の接線方向の連続切片による検索を行い、特に verru-

cosedysplasiaの構造と、血管構築に関して検討を加えた。対象としてはほぼ同年令で死亡したDuchenne型進行性筋ジストロフィー症の患者の同部分の皮質を同様に処理して検索した。

〔結　　果〕

Verrucose dysplasiaは、5例のDuchenne型ジストロフィー症の大脳皮質では全く認められなかったが、福山型先天性筋ジストロフィー症の2例では、大脳皮質全体にわたって広汎に存在していた。しかし、2例共、脳回の形成には、側頭葉一後頭葉一頭頂葉移行部のpachygyria様の変化以外、異常を認めなかった。

Verrucose dysplasiaを組織学的にとると、これは、第3層以上の欠損と、分子層への、恐らく、第3層の錐体細胞が主体ではないかと思われる多数のニューロンのaberrationから成っている。第4層、第5層、第6層は、よく保たれており、なんらの異常も認められない。

Verrucose dysplasiaの中心には必ず血管があるが、これを接線方向に平行な面で作製した連続切片により追跡すると、柔膜下の部分で急に大きく拡大して斜行し、軟膜静脈に注ぐ静脈であることがわかる。皮質内では、この中心静脈は、壁が極めてうすく、sinusoid様であるが、細静脈と云われる分枝を多数出している。これらの分枝の中には、分岐点でampullaを形成するものも見られる。

この中心静脈は、白質に達して皮質表面に平行に走る静脈と吻合する。

〔考　　察〕

従来、verrucose dysplasiaの中心血管は動脈であると考えられてきたが[8)〜10)]、本症における中心血管は、明らかに静脈であった。従って、本症のverrucose dysplasiaは、静脈中心性に形成されたものであることがわかる。

胎生期においてneuroblastのmigrationの方向を定めるのは、matrix cellの突起であることが知られているが、時間的に遅れてmigrateしてきたものほど、表層に来る、すなわち、matrix cellの突起が次第に長くなり、先に定着しているneuroblastの更に上方に生じた室内に、次にmigrateしてきたものが入りこんで行く、と考えられている[11),12)]。本症におけるverrucose dysplasiaでは、第4層までは正常に形成されており、それ以上は定着すべきneuroblastが、方向性を失ってしまったと思われるが、これは、第3層が形成される時期に、matrix cellの突起が途切れてしまい、grirde lineを失ったneuroblastが、方向を失って結節状にちってしまうのではないか、と解することができる。そのようなmatrix cellの突起の不全が、静脈中心性に生ずることになり、何らかの意義がするものと思われる。

〔ま と め〕

2例の先天性筋ジストロフィー症の剖検脳を検索し、大脳皮質に広汎に見られたverrucose dysplasiaの組織学的検索を行った。その結果、本症における発生異常は、大脳皮質の第3層の形成期に生ずる静脈中心性のmatrix cellの突起の異常にあるのではないか、と推測された。

〔文　　献〕

1) 岩瀬勝彦，渡辺一功，佐藤一郎：先天性筋ジストロフィー症の1例，小児科，12：363-367，1971.

2) Fowler, M. & Manson, J. I. : Congenital muscular dystrophy with malformation of the central nervous system. In " Clinical Studies in Myology," (ed. by Kakulas, B. A.), Excerpta Madica, Amsterdam, 1973, Part 2, p. 192-197.

3) 小西ユミ子，青山正征，瀬川昌也，鴨下重彦：知能障害，顔面筋罹患を伴う関節拘縮型先天性筋ジストロフィー症（福山型）の1剖検例，脳と発達，6：320-327，1974.

4) 粕渕康郎，羽場重尤，若泉悟，島田司己，三宅清雄：水頭症を伴った先天性筋ジストロフィー症の剖検例。脳と発達，6：36-41，1974.

5) Murakami, T., Konishi, Y., Takamiya, M. & Tsukagoshi, H. : Congenital muscular dystrophy associated with micropolygyria. -Report of two cases- Acta Pathol. Jap., 25 : 599-612, 1975.

6) Kamoshita, S., Konishi, Y., Segawa, M. & Fukuyama, Y. : Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. Arch. Neurol., 13 : 513-516, 1976.

7) 三宅捷太，後藤彰子，土田昌宏，三村信子，小宮和彦：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1剖検例，脳と発達 9：212-219，1977,

8) Morel, F. & Wildi, E. : Dysgénésie nodulaire disséminée de l''ecorce frontale. Rev. Neurol. (Paris), 87 : 251-270, 1952.

9) Bertrand, I. & Gruner, J. : Status verrucosus of the cerebral cortex. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 14 : 331-347, 1955.

10) Grcevic, N. & Robert, F. : Verrucose dysplasia of the cerebral cortex (Dysgénésie nodulaire disséminée of Morel & Wildi). J. Neuropathol. Exp. Neurol., 20 : 399-411, 1961.

11) 服部隆則，藤田哲也：中枢神経系の初期発生－I．神経管形成と神経発生の第I期，脳と神経，28：6-11，1976.

12) 服部隆則，藤田哲也：中枢神経系の初期発生（II）－神経発生の第II期－脳と神経，28：122－127，1976.

筋強直性ジストロフィー症における終夜睡眠脳波について

弘前大学医学部第3内科　松永宗雄
成田祥耕　馬場正之
小森哲夫　柏村英明
武部和夫

〔目　　的〕

筋強直性ジストロフィー症（myotonic dystrophy，以下MDと略）は単に末梢における筋や内分泌学的な病変のみならず，中枢神経系をはじめとする種々の器官が侵され，いわゆる代表的な多系統変性疾患である。中枢神経病変としては、知能低下や脳波異常がしばしばみられるほか、hypersomniaを来す例の多いことなどが報告されて来た。われわれも本班会議などにおいてMDに関する神経内分泌学的検討を行ない、視床下部・下垂体系異常について報告して来た。この中でMDにおける性腺機能低下は原発性であるが、成長ホルモン分泌動態の異常などは中枢性障害が示唆されることを明らかにした[1)]。今回われわれは過眠傾向にあるMD患者の終夜睡眠ポリグラフィを記録し、睡眠パターンの分析を行なった。睡眠パターン等の中枢性障害の有無の検討などを糸口として、MDにおける中枢神経病変出現機序解明の一助とすることを目的とした。

〔対象および方法〕

臨床所見に加え筋電図学的にも確認した典型的なMD患者3例を対象とした。第1例は37才男で、臨床経過7年、前頭部禿、白内障、軽度の知能低下、性腺機能低下などを認める。また心電図ではI度の房室ブロックがある。第2例は56才女で、臨床経過は約26年に及び、高度の白内障、著明な筋萎縮と筋力低下を伴い独立独歩不能である。心電図では完全右脚ブロック、I度房室ブロック、洞徐脈および不整脈を合併している。第3例は42才男で、臨床経過は13年、前頭部脱毛、知能の軽度の低下、性腺機能の低下を伴う。心電図では右房肥大、QRSの延長がみられる。症例とも夜間十分に睡眠をとった上、日中もよく眠る。対象とした3症例の概略を表1、2にまとめた。

終夜睡眠ポリグラフィの記録は、周囲と隔絶した脳波室（shield room）で施行した。遮光・換気が可能で、室温もほぼ安定しており、また夜具や枕は患者が日常使用しているものを用いるなど環境条件をよくした。脳波と同時に垂直および水平方向の眼球運動、心電図の他、症例によって呼吸運動または表面筋電図を記録出来るようにした。午後8時までに電極をつけ終り、原則として午後9時より翌朝患者が完全に覚醒するまで（午前6～7時）連続記録した。記録第1夜目の睡眠が客観的あるいは自覚的に不十分な症例は、翌日同様の検査を反復し、第2夜目の記録

Table 1. Clinical feature of examined 3 cases with myotonic dystrophy

CASE	AGE	SEX	DURATION OF MD	HYPER-SOMNIA	FRONT BALD	DEMEN-TIA	CATA-RACT	WEAK-NESS
1	37	M	7	+	+	+	+	+
2	56	F	26	+	±	−	++	++
3	42	M	13	++	+	+	+	+

Table 2. Endocrinological deta

Case	BMR	Triosorb	T_4	TSH by TRH load 0	peak	120	17-OHCS	17-KS
	%	%	μg/mℓ			μU/mℓ	mg/day	mg/day
1	-22	23.0	10.7	1.5	9.9	8.2	7.5	10.0
2	-32	27.4	8.4	<2	11.6	3.9	2.8-4.3	2.4-4.8
3	-13	28.3	6.9	5.4	14.0	8.4		

を採用した。睡眠深度の判定は、最初の入眠から翌朝の覚醒までの延べ時間を100％とし、覚醒（W）、非REM睡眠（Ⅰ～Ⅳ）、REM睡眠（R）に分けた。覚醒には入眠時のα波と低電位θ波の混入期でα波が優っている場合や夜間の運動覚醒なども含めた。非REM睡眠は、Ⅰは低振巾徐波がα波より優位の段階、Ⅱは紡錘波やKコンプレックスなどの出現する段階で、Ⅲ、Ⅳは高振巾徐波の出現段階で、そのうちⅣは高振巾徐波が過半数の時とした。すなわちⅠは浅睡眠期、Ⅱは中等度睡眠期、Ⅲ、Ⅳは深睡眠期を意味する。REMはⅠに近い脳波像に散発的な速い眼球運動の加わっている時期とした[2)]。

尚、脳波記録に際し一部の症例では、肘静脈にベニューラ針を刺入固定し、30～60分毎に終夜経時的にヘパリン化採血し、直ちに氷を充満したアイスボックスに保存した。これを0℃、3000回転で5分間遠沈し、血漿成長ホルモン測定に具した。測定までは-20℃に凍結保存した。

〔結　　果〕

各症例の睡眠深度別の時間（分）および構成比を表3にまとめた。REM期は27.3～55分(6.2～10.1%，平均9.1％）でやや短かく、かつ1回のREM持続時間も8.8分と短縮傾向を示した。しかしstage Ⅲ～Ⅳの深睡眠の構成比はほぼ正常で、各stageの全体的な構成比もそれ程大きな偏りはみられなかった。総睡眠時間は他の神経疾患々者に比し長い傾向にあったが、健常人とは大きな差はないものと考えられた（但し、これらのMD患者はこの他に日中にかなりの睡眠時間が加わる）。

Table 3. Sleep EEG patterns of 3 cases.

	normal %	case 1 min. %	case 2 min. %	case 3 min. %
W	5-15	73.6 (14.8)	93.3 (21.1)	71 (14.0)
I	10-20	29.3 (5.9)	138.3 (31.2)	91 (18.0)
II	25-50	264 (53.1)	79 (17.8)	176.6 (34.9)
III	5-10	51.6 (10.4)	91 (20.5)	82.3 (16.3)
IV	5-10	28.3 (5.7)	14 (3.2)	30 (5.9)
REM	15-25	50 (10.1)	27.3 (6.2)	55 (10.9)
	〔Total〕	497	443	506

〔考　　按〕

冒頭にも述べた如く筋強直性ジストロフィー症（MD）における中枢神経病変は古くから重視されて来た。例えば知能低下を高率に合併することは以前から知られており[3]、また Phemister ら[4] はMDにおける hypersomnia について述べ、Barwick ら[5] は脳波異常について報告している。更には Curebras ら[6] は剖検例において、視床内神経細胞に cytoplasmic inclusion body が豊富にみられたことを報告し、これらの病巣がMDの知能低下や脳波異常、hypersomnia などと関連があると考えた。加えて彼らはMD患者の夜間睡眠時の血中成長ホルモン動態について検索し、十分な深さの徐波睡眠が得られているにもかかわらず成長ホルモン値の上昇がみられず、しかも重症度と相関することを報告した[7]。われわれもMDにおける各種負荷試験を施行し、アルギニン負荷による成長ホルモン分泌不全などを報告し、視床下部を含む中枢性障害を示唆した[1),8)]。以上のようなホルモン分泌動態などを含む広義の中枢神経病変の追及は今後も一つの重要な課題であるといえよう。

今回われわれが睡眠脳波を記録した3例は、臨床的にいわゆる hypersomnia の状態の目立つ例である。彼らは入院中の他疾患の患者に比し、日頃からよく眠ることが目立ち、夜も早くから寝つき、朝6時の検温後もうとうとしていることが多い。また日中も検査や診察がないとしばしば眠り込んでおり、あたかも意識レベルの低下による drowsiness を思わせる。しかし起こして話かければ完全に覚醒し、またテレビを見る等意識的に何かしていれば眠らずにいることは可能である。ただ入院生活中放置しておれば、日中でも5～6時間も眠っていることも少なくない。

夜間の睡眠パターンでは、REM睡眠がやや少ないとはいえ、stage III、IV の深睡眠は減少していない。すなわち睡眠が単に浅く長いのではなく、少なくとも夜間は正常の深さの睡眠が続いていることを示している。一般に終夜睡眠脳波記録時には、環境の変化や不安、緊張などのために睡眠時間の短縮や浅い眠りになる。この傾向は特に第1夜目の記録で目立つ場合が多い。従

って複数夜の記録が必要であるが、MDでは第1夜目でも、Ⅲ、Ⅳの眠りが得られた点からも、MD患者がよく眠ることを裏付けている。このようにMD患者で深い睡眠が得られているにもかかわらず、血中成長ホルモン値の上昇がみられず、しかも重症例ほどこのことが明らかであるという報告[7]は、MDにおける hypersomnia と成長ホルモン分泌不全はそれぞれ別個の機序によっている可能性を示唆する。われわれも睡眠脳波記録時に採取した血漿の成長ホルモン値について現在測定中である。

一方、MDにおける hypersomnia と知能低下の間には一定の相関があるかも知れない。すなわち一般に知能低下の強い例ほど hypersomnia の傾向も明らかな症例が多い。従ってMD患者の hypersomnia を単に知能低下に帰する見方も成り立つ。しかし中には知能が正常な例で、相当程度の強い hypersomnia のみられた例もある。われわれの3例でも、そのうち2例は軽い知能低下を伴っているが、その程度に見合わない hypersomnia がみられた。また1例は非常に神経質であるが、知能はほぼ正常であった。神経質な患者は一般にはむしろ不眠を訴える場合が多いが、この例は日頃 hypersomnia が目立ち、睡眠脳波記録第1夜目にも stage Ⅲ、Ⅳ の睡眠出現頻度は少なくはなかった（症例2）。また3例とも基礎代謝率の低下傾向があるが、ホルモン学的に見て甲状腺機能は正常で、甲状腺機能低下症に伴う傾眠も否定出来る。MDの hypersomnia の責任病巣は現時点では断定し難いが、すべてを知能低下に依るとして片付けることは出来ない。今後更に種々の角度からの追求が必要であろう。

〔ま と め〕

日常 hypersomnia の目立つ3例の筋強直性ジストロフィー症（MD）の終夜ポリグラフィーを記録し、睡眠パターンを分析した。

各段階の睡眠の構成比はほぼ正常に近く、stage Ⅲ、Ⅳの深い睡眠の比率も正常と考えられた。ただREM睡眠はやや少なく、個々のREM期の持続時間も短い傾向にあった。

〔文　　献〕

1）松永宗雄，成田祥耕ほか：筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究—各種負荷試験成績—，筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究　昭和53年度研究成果報告書，1979, pp.165-172.

2）Rechtschaffen, A. & Kales, A.: A Manual of Standerdized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, 1968.

3）Rosman, P.N. & Kakulas, B.A.: Mental deficiency associated with muscular dystrophy. Brain, 89: 769-788, 1966.

4）Phemister, J.C. & Small, J.M.: Hypersomnia in dystrophia myotonia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 24: 173-175, 1961.

5）Barwick, D.D. et al.: Electroencephalographic studies in hereditary myopathy.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 28: 109-114, 1965.
6) Curebras, A. et al.: Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. J. Neurol. Sci., 19: 319-329, 1973.
7) Curebras, A. et al.: Absence of sleep-related growth hormone elevations in myotonic dystrophy. Neurology, 27: 165-167, 1977.
8) 豊田隆謙，佐藤信一郎ほか：Myotonic Dystrophy家系のインスリンおよび成長ホルモン分泌，最新医学，29:202-205，1974.

Oculopharyngeal Myopathy と鑑別を要した限局性筋炎の一症例

熊本大学第一内科　　徳臣晴比古
上野　洋　　植川和利
出田　透　　安藤正幸

〔はじめに〕

慢性多発性筋炎は孤発例の筋ジストロフィー症および他のmyopathyとの鑑別が困難なことが少なくない。このような筋ジストロフィー症と類似疾患を詳細に検討することも必要と考え、最近経験した、頸部のみに筋萎縮脱力が限局した特異な症例を報告する。

〔症　例〕

52才男。運搬業。主訴は嚥下困難、頸部筋萎縮および脱力。既往歴。家族歴に特記すべきことなし。

現病歴：生まれつき左眼瞼下垂があった。48才頃より長時間の会話で咽頭部の不快感を覚え、固形物摂取時に軽度の嚥下困難を認めるようになった。50才の4月頃、一時的に頭部を左へ囲わすことができなくなり、7月頃には流動物の嚥下困難を覚え、頸部が細くなったのに気付いた。その後、嚥下困難、頸部筋萎縮、脱力は一時的に軽くなったが、再び進行し現在に至った。

現症：一般身体所見では特記すべきことなし。神経学的所見では、左眼瞼下垂、嚥下困難、嗄声、胸鎖乳突筋を含めた頸筋の萎縮、脱力を認めるが（図1）、眼輪筋、口輪筋、軀幹四肢筋には脱力、萎縮はない。深部腱反射正常。病的反射もない。感覚系も著変ない。

検査成績：生化学検査では、GOT46、GPT 52 と軽度の上昇、クレアチン尿中排泄の軽度増加が認められるが、ＣＰＫ、血沈は正常。テンシロンテストは陰性。食道造影にて造影剤の梨状窩での貯留が認められた（図２）。筋電図では胸鎖乳突筋で low amplitude, short duration を示し筋原性変化と判断した（図３）。僧帽筋、手の背側骨間筋、眼輪筋、口輪筋、その他四肢筋の筋電図では著変なく、正中神経での知覚神経、運動神経の伝導速度は正常範囲であった。胸鎖乳突筋の生検では、筋線維の大小不同、種々の程度の変性像を呈し、横紋構造はほとんど消失し、一部筋の再生像も認められた。間質の結合織の増殖は著明で、血管周囲への著明な小円形細胞浸潤を認めた（図４）。電顕での観察では、筋線維の変性は高度で筋原線維の走行の乱れ、消

図　1

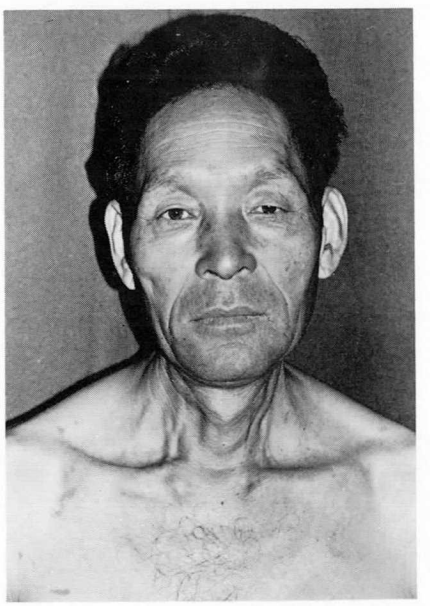


図　2

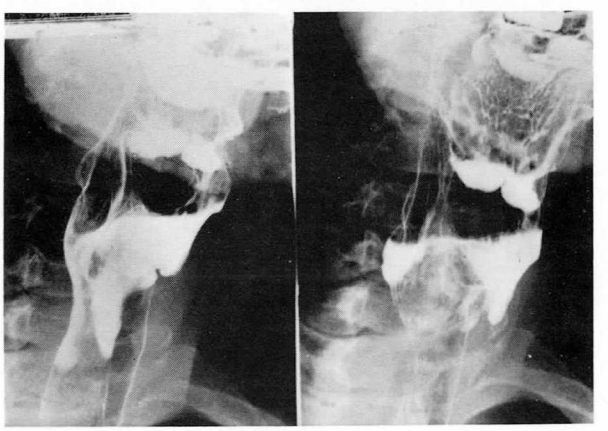


図 3

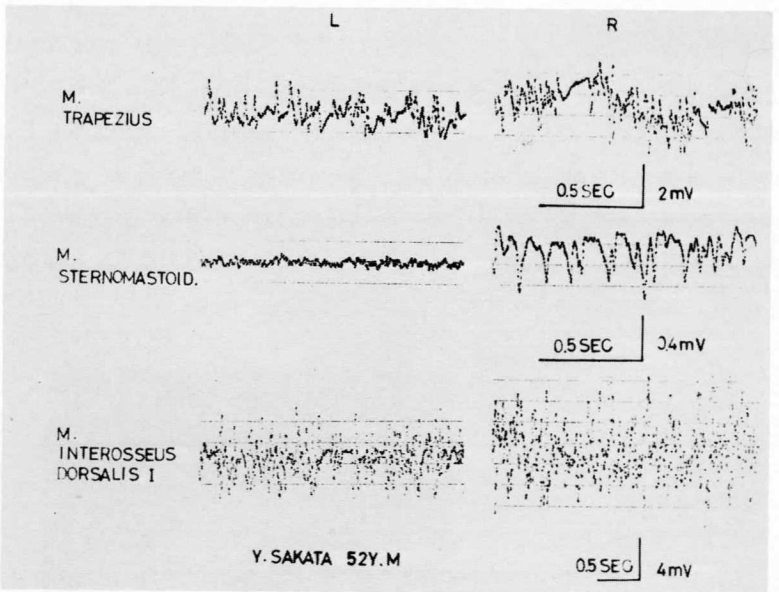
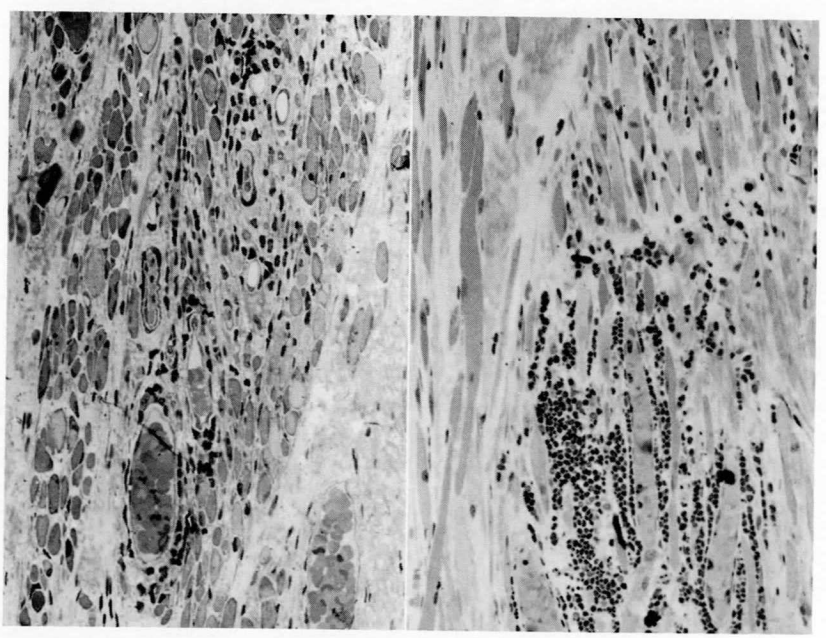

L
R
M.
TRAPEZIUS
0.5 SEC
2mV
M.
STERNOMASTOID.
0.5 SEC
0.4mV
M.
INTEROSSEUS
DORSALIS I
Y. SAKATA 52Y. M
0.5 SEC
4mV

図 4



失、Z帯も不明瞭となり膜様構造物の出現を認めたが、異常ミトコンドリア、封入体などは認めなかった。

〔考察およびまとめ〕

さて本例は、生まれつきの眼瞼下垂があり40代になり、頸部筋群の萎縮、脱力、嚥下障害が出現している。本症例では左右差が目立たず、胸鎖乳突筋の著明な萎縮、脱力の割には僧帽筋への障害が及んでいないなど、同一神経支配領域に不均等がみられ、筋電図、生検所見ともあわせ、種々の原因による多発性脳神経障害では説明がつかない。

筋原性疾患の中で、重症筋無力症、Myotonic dystrophy においても同様な症状を呈することがあるが、テンシロンテスト、筋電図所見などより考えがたい。

さらに Oculopharyngeal Myopathy の孤発例、polymysitis，馬渡ら[1]の外眼筋、咽頭筋、胸鎖乳突筋に限局した筋炎、などでも本例と同様の症状を呈している。この Oculopharyngeal Myopathy はジストロフィーの分類に入れられ、筋組織は筋ジストロフィー症の所見と類似しており、筋線維の萎縮、大小不同、横紋の消失、硝子様変性、筋核の増加、中心核、間質の結合織の増殖などが主な所見であるが、筋炎の所見を呈した報告もある[2]。本例では詳細な検索の結果、上記筋生検所見に加え、血管周囲に小円形細胞浸潤を認め、筋炎を示唆しているが、この鑑別には注意を要する。本例は眼瞼下垂は先天的に認められ、片側で進行は全くなく、眼輪筋、口輪筋、四肢筋には萎縮脱力もなく、電気生理学的にも異常を認めなかった。さらに嚥下障害、頸筋の脱力に一時的に改善が認められたことが特徴的である。入院後、ステロイドの大量隔日投与をおこない、血清酵素の正常化、嚥下困難の改善をみて、さらに頸部筋力も徐々に改善を示した。これらは Oculopharyngeal myopathy では考えがたい。

入院後の経過も含めて、本症例は頸部に限局する筋炎と診断した。polymyositis における頸筋障害、嚥下障害などの合併頻度は高いが、いずれも他の部位に高度の障害を伴っており頸部のみに限局し、四肢に異常を認めない例は非常にまれである。ジストロフィーの中で Limb-Girdle 型、F•S•H 型と診断されている中にも、このように治療可能な症例が含まれている可能性もあり、詳細な検索が必要であると考える。

〔文　　献〕

1) 馬渡志郎，大田典也，荒木淑郎，黒岩義五郎：Ocular-Pharyngeal-Sternomastoid Myopathy　臨床神経　8：569，1968.

2) E.P.Bosch，J.D.C. Gowans and T.Munsat.：Inflammatory myopathy in oculopharngeal dystrophy. Muscle & Nerve，2：73，1979.

アカバネウイルスの胎内感染による筋病変

東京女子医科大学小児科　福山幸夫
斎藤加代子　大沢真木子
鈴木暘子　平山義人
国立予研ウイルス部　緒方隆幸
大谷明

〔目　的〕

福山型先天性筋ジストロフィー症（福山型CMD）の成因に関して、主に病理学的立場から、胎内感染を疑わせる所見があることが指摘されている。RNA－Arbo virus群のアカバネウイルス[1]による牛の異常産と垂直感染による児の奇形[2)3)]に注目し、前回我々は、福山型CMDの患者母子の血清ウイルス抗体価に関して発表した[4]。今回ハムスターのアカバネウイルス垂直感染系において、外見上の異常を呈したものの特に筋病変に関して報告する。

〔方　法〕

1. ウイルス：Akabane virusのOBE－1株。乳のみマウス脳内接種により3～4代継代されたウイルス。$10^{8.2}$～$10^{9.2}$ LD_{50}/mℓのtiterを有する。
2. 動物：予研獣疫部生産の妊娠ゴールデンハムスターを使用。
3. ウイルス接種：上記ウイルス1.0mℓをハムスターの妊娠各時期に筋注および腹腔内接種した。なおコントロールにはウイルス接種していない妊娠ハムスターを使用した。
4. 妊娠16日目に自然分娩または開腹によって得られた新生ハムスターの状態を調べ以下の実験を行なった。
   i）ウイルス証明：胎児組織の10%乳剤の遠心上清を哺乳マウスに脳内接種し、発症死の有無によって判定した。
   ii）血清中和抗体測定：初乳摂取前の新生ハムスターより採血した血液を1腹分プールし、2の血清を56℃、30分非働化した。HmLu－1細胞にて、$10^{6.5}$ $TCID_{50}$/mℓのtiterを有するアカバネウイルスJaGAr－39株を用いて、マイクロプレート法により、cytopathic effect（CPE）抑制血清稀釈終末値から、血清の中和抗体価を測定した。
   iii）病理組織学的検討：得られた異常新生ハムスターの骨格筋（腓腹筋、上腕二頭筋）を光顕および電顕で検討した。光顕材料は10%ホルマリン固定後、アルコール脱水、パラフィン包埋、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を実施し鏡検した。電顕材料は2%グルタールアルデヒド、1%オスミウム固定後、脱水、Luft原法によりEpon812包埋し、約0.5μの切片をトルイジンブルーで鏡検し、ダイアモンドナイフで超薄切片作成後、酢酸ウラン、ク

エン酸鉛二重染色を実施し、日立12A型電子顕微鏡により加速電圧75KVにて鏡検した。

〔結　　果〕

1. 外見上の異常を有する新生ハムスターは表1のように415例のうち13例得られ、うち12例は死産または生直後に死亡した。ウイルス接種群の死産・死亡率は415例中51例(12.3%)で、コントロールの134例中4例(3.0%)に比べ有意に高値だった。外見上の異常とはswollen fetus(浮腫状になった胎児)、mummified fetus(ミイラ化胎児)、short stature、脊椎側彎、arthrogryposis、口蓋裂、頭蓋の変形などである。swollen fetusとは図1-C, E, Fのように水腫状であり、脊柱側彎、四肢関節拘縮が認められた。脳は肉眼的には浮腫状で、脳からのウイルス分離はいずれも陽性であった。mummified fetusとは図1-A, B, Dのようにミイラ化または圧迫された外見を有するハムスターである。図1－Bの例は頭頂部が突出し、後頭部が陥凹し、脳は肉眼的に頭頂の突出部に一致した大きさで小さく濃い黄色を呈して

表1. 新生ハムスターにおける肉眼的異常

	Inoculated group		Control group	
	Total	Stillbirth or death	Total	Stillbirth or death
Pregnant hamster	54		18	
Neonatal hamster	415	51	134	4
Gross abnormalities	13	12	2	0
1) Swollen fetus	6	6	0	
2) Mummified fetus	4	4	0	
3) Short stature	10	9	2	0
4) Scoliosis	5	4	0	
5) Arthrogryposis	4	3	0	
6) Cleft palate	2	2	0	
7) Cranial deformity	4	4	0	

表2. 新生ハムスターからのウイルス分離成績

Neonatal hamsters	Positive rate	
i) With Gross abnormalities	3/6* (50%)	5/9** (56%)
ii) Apparently normal siblings of i)	2/9 (40%)	
iii) Without Gross abnormalities	5/16 (31%)	

* litter number

** hamster number

表3. 血清のアカバネウイルス中和抗体陽性率

	inoculated group	control
sera from dam	40/40 (100%)	2/ 9 (22.2%)
precolostral sera	5/15 (33.3%)	0/ 4 (0%)
postcolostral sera	13/15 (86.7%)	1/ 9 (11.1%)

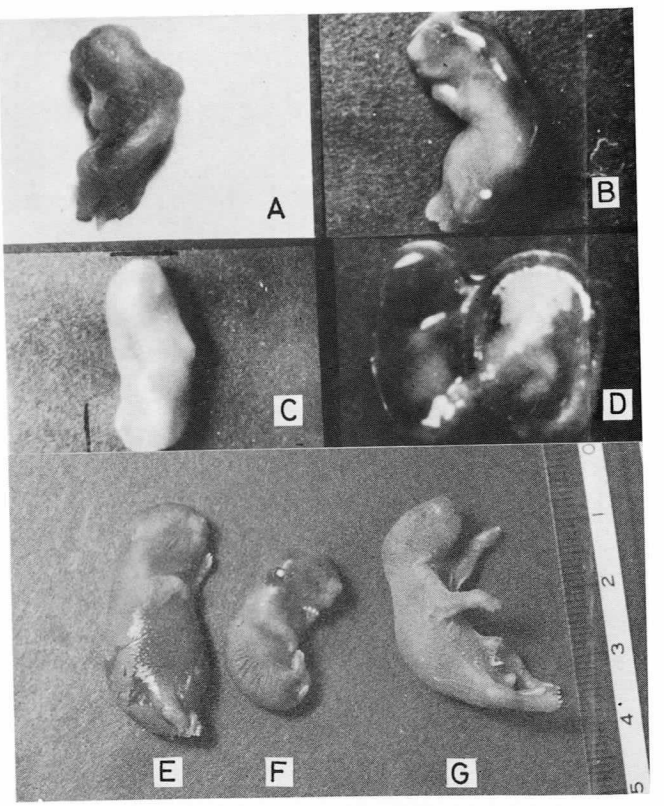


図 1.　アカバネウイルス接種妊娠ハムスターより得られた新生ハムスター

A：妊娠10日目接種，mummified，側彎，四肢関節拘縮
B：9日目，mummified，側彎，四肢関節拘縮，頭蓋変形
C：9日目，swollen，側彎，四肢関節拘縮
D：9日目，mummified，側彎，四肢関節拘縮（右は胎盤）
E：9日目，swollen，側彎，四肢関節拘縮
F：9日目，swollen，側彎，四肢関節拘縮，G：control

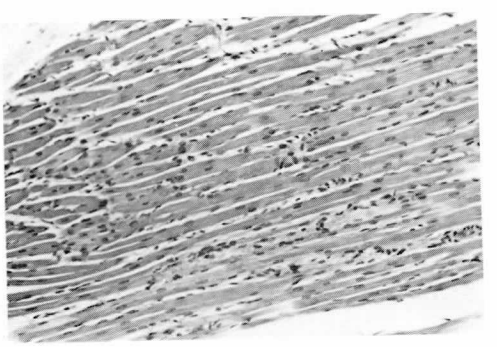


図 2.　コントロールの上腕二頭筋　H－E染色　×200

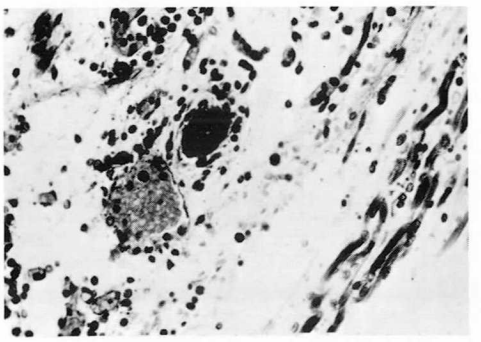


図 3.　swollen type（妊娠 8 日目接種）の血管周囲の小円形細胞浸潤
H－E 染色　×400

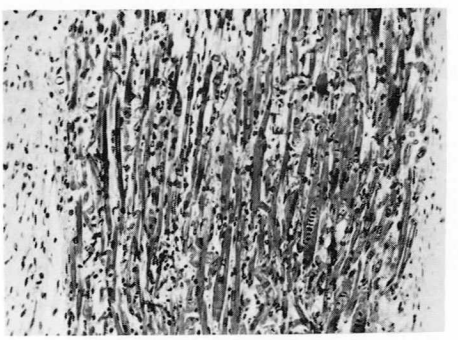


図 4.　swollen type の上腕二頭筋　　H－E 染色　×200

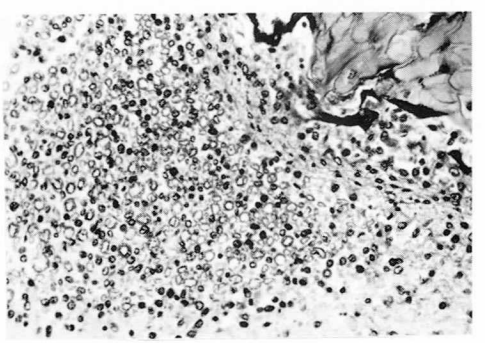


図 5.　mummified type の腓腹筋（右上は骨）　H－E 染色　×200

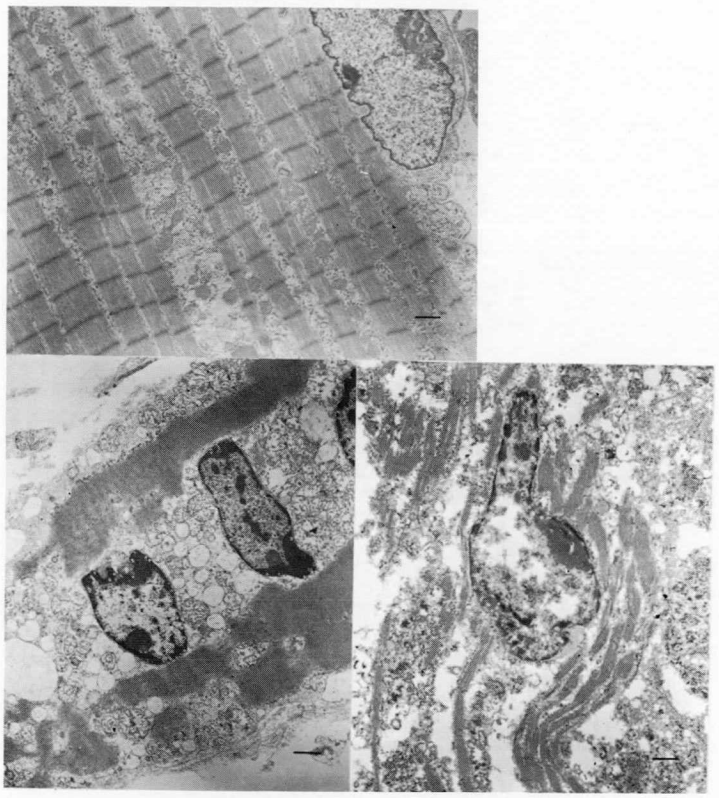


図 6.　新生ハムスターの腓腹筋の電顕像（bar = 1μ）
上：コントロール
左下：swollen fetus
右下：mummified fetus

いた。四肢は拘縮していた。

2.　胎児組織からのウイルス分離では、表2のように外見上の異常を呈するハムスター9例中5例、6腹中3腹で陽性であった。外見上の異常を有さず胎児組織からのウイルス分離陽性例が16腹中5腹認められた。

3.　中和抗体の陽性率は抗体8倍以上を陽性として、接種群の初乳摂取前血清で、33.3%の陽性率を示した（表3）。

4.　組織学的には、コントロールの上腕二頭筋では図2のように光顕で筋組織は整然と並んでいる。新生ハムスターにおいては正常でも胎生期の特徴である中心核を有している。電顕的には、A帯、H帯、Z盤などが筋線維の構築が整然と保たれている（図6－上）。swollen type の上腕二頭筋では、光顕で小円形細胞の浸潤が筋線維間および血管周囲にみられ、血管は中膜が

肥厚していた（図3）。断裂した筋線維は粗で間隙が多く、コントロールより中心核が目立つ。筋の発育不良が著しい状態と考えられる。また硝子様変性、断裂像、再生像の認められる例もあった（図4）。横断では筋線維の小径化、大小不同があり、筋原性変化を示していた。電顕では図6－左下のように myofilament は膨化し、Z盤消失がみられる。ミトコンドリアは比較的保たれている。Sarcoplasmic reticulum の拡張、sarcolemma の消失の認められるものもあった。核は濃縮し、変性像を示している。mummified type では、拘縮の認められる下肢の腓腹筋部の横断で多少の小円形細胞浸潤、多数の中心核をとりまく著しく発育の悪い myotube 様の筋線維がみられる。全体にコンパクトに圧縮したような印象である（図5）。また細胞浸潤がなく、胎生期の骨格筋のような連鎖状の中心核を有し、間隙の多い myotube の像を呈した例もあった。電顕上は myofibril が細く蛇行している。swollen type より程度の軽い間隙がみられ、核の変性が認められる（図6－右下）。

〔考　　察〕

アカバネウイルスによる牛の異常産と垂直感染による児の大脳欠損、水頭症、四肢の関節拘縮、脊椎側彎、骨格筋萎縮などの奇形[2)3)]に関して、主な病理学的所見として非化膿性脳脊髄炎、神経組織内の嚢胞状空胞、脊髄前角細胞の消失と減少、骨格筋の多発性筋炎像、筋線維の小型化・消失・脂肪組織への置換などが知られている[5)]。本実験におけるハムスターの実験系では、妊娠中期（8, 9, 10日）のウイルス接種により、牛のアカバネ病に類似した特徴を有す新生ハムスターが得られた。即ち、脊椎側彎、関節拘縮、頭蓋の変形などであるが、さらにそれらは swollen fetus（浮腫状胎児）、mummified fetus（ミイラ化胎児）であった。病理組織像では、両者はともに多数の連鎖状の中心核をとりまく著しく発育の悪い myotube 様の筋線維がみられるが、これは胎生期のある時期に骨格筋の発達の阻止が生じ、未分化な像を呈しているものと考えられる。風疹感染による低出生体重児の成因に関して、風疹ウイルス感染により細胞の分裂活動が障害され、胎内成長発育遅滞が生ずると考えられている[6)]が、アカバネウイルス胎内感染による骨格筋の未分化、未発達、全身の short stature も細胞の mitosis の抑制によっている可能性が考えられる。多発性筋炎像－小円形細胞の浸潤は swollen type で目立ったが mummified type では軽度かまたは全くみられず、胎児組織からのウイルス分離は swollen type で陽性、mummified type で陰性であった。このことから、swollen type はウイルスの侵襲に対する胎内発育の一段階における反応として多発性筋炎像および筋の発達障害を呈しているものと考えられる。一方、mummified type では胎盤へのウイルス侵襲により、胎児－胎盤機能不全が生じ、栄養障害、血行障害によってミイラ化が生じたという可能性が考えられる。

福山型CMDと比較すると、筋線維の円形化、萎縮、数の減少、粗糙化、核の増加は共通であるが、結合織増生、脂肪浸潤はみられなかった。本実験では、生直後の新生ハムスターの組織像であるので、perimysium endomysium への結合織の浸潤は認められていないが、ウイルス接種により得られた新生ハムスターを飼育し、継時的観察により検討可能であると思う。中枢神経

系の検討は追って報告したい。

〔ま と め〕

1. 実験室レベルで扱える小動物としてハムスターを用いて、胎内感染による筋炎および筋萎縮、を生ずる実験系を作成した。
2. 筋病変は変性、再生を伴うことのある多発性筋炎像および著しい筋の発育不良であった。
3. 福山型CMDのモデルとして論ずるためには中枢神経系の検討が必要である。

〔文　　献〕

1) Oya, A., Okuno, T., Ogata, T., Kobayashi, I. and Matsuyama, T.: Akabane, a new arbovirus isolated in Japan. Jap. Med. Sci. Biol. 14 : 101-108, 1961.

2) Inaba, Y., Kurogi, H. and Omori, T.: Akabane disease : epizootic abortion, premature birth, stillbirth and congenital arthrogryposis-hydranencephaly in cattle, sheep and goats caused by Akabane virus. Aust. Vet. J. 51 : 584-585, 1975.

3) 大森常良：昭和47年以降本邦に多発した牛の異常産ー異常産の病原ー。家畜繁殖研究会誌 22 : XXV-XXXVIII, 1977.

4) 福山幸夫，小川加代子，大沢真木子ほか：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。厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究。昭和53年度研究報告書。昭和54年3月，pp. 225-229.

5) 紺野悟：昭和47年以降本邦に多発した牛の異常産ーアカバネ病の病理ー。家畜繁殖研究会誌 22 : XXXIX-lv, 1977.

6) Hughes W. T. : Infections and Intrauterine growth retardation. Pediat. Clin. North. Amer. 17 : 119-124, 1970.

経　　過

経　　過

昭 54. 6. 1	昭和54年度　幹事及びプロジェクトリーダー会（名古屋愛知会館）
昭 54. 7. 4	昭和54年度　神経疾患研究委託事業計画書　提出依頼
昭 54. 8. 7	〃　　〃　　事業申請書　提　　出
昭 54. 8. 8	昭和53年度　支出証拠書提出　（受検用）
昭 54. 8. 18	筋ジストロフィー症研究連絡協議会（東京ステーションホテル）
昭 54. 9. 28	研究委託費配付をうける
昭 54. 10. 23	研究発表プログラム及び研究発表予稿集作成の為資料提出依頼
昭 54. 11. 27	幹事及びプロジェクトリーダー会開催通知、プログラム抄録集送付
昭 54. 12. 6 12. 7	研究班会議研究発表会（竹橋会館） 幹事及びプロジェクトリーダー会 班　員　会　議　} 同時開催
昭 55. 1. 20	総合研究班会議（全共連ビル）
〃	収支決算書の提出依頼
昭 55. 2. 6	研究委託費残額配布

昭和54年度研究班組織一覧

昭和54年度研究班組織一覧

区分	氏名	所属	〒	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	鹿児島市宇宿町 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	副院長
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	医長
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	徳臣 晴比古	熊本大学医学部等一内科	860	熊本市本荘 2－2－1	0963－63－1111	〃
〃	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 元雄	愛媛大学医学部整形外科	791－02	愛媛県温泉郡重信町大字志津川	089964 － 5111	〃
〃	桧澤 一夫	徳島大学医学部病理	770	徳島市蔵本町 3 丁目18－15	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	愛知医科大学附属病院中央検査部	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	052－741－2111	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
〃	篠田　実	国立療養所八雲病院	049－31	北海道山越郡八雲町宮園町 128	01376－3－2126	院長
〃	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	宮域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	所属	〒	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	広島県佐伯郡廿日市町 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
〃	藤原潤三	国立療養所再春荘病院	861－11	熊本県菊地郡西合志町大字須屋 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	弘前大学医学部第三内科	036	弘前市在府町 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
〃	岩田真朔	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数515	09425－2－2195	〃
〃	川平　稔	国立療養所沖縄病院	901－22	沖縄県宜野湾市我如子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	千葉市穴川4－9－1	0472－51－2111	室長
〃	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	03－815－5411	講師
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	025534－3131	医師

事務局

大阪府豊中市刀根山5丁目1番1号

国立療養所刀根山病院会計課　気付

兵庫県多紀郡丹南町大沢新115

国鉄福知山線篠山口駅前

森本誠文舎印刷所　納

電話丹南07959④1151番代