



厚生省精神・神経疾患研究委託費

# 筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学, 臨床および治療開発に関する研究

平成元年度研究報告書

班長 西 谷 裕

平成2年3月

# 目 次

(★：プロジェクト研究)

## 総括研究報告書

班 長 西 谷 裕 1

## 分担研究報告

### プロジェクト I 遺伝・疫学

#### I-A 疫 学

##### ★筋ジストロフィーの施設ケアの便益性

— 国療筋ジス施設以外の患者の実態 — ..... 5

北海道大学公衆衛生 近藤 喜代太郎

北海道における国療筋ジス施設以外の Duchenne 型患者の実態 ..... 9

北海道大学公衆衛生 近藤 喜代太郎

##### 進行性筋ジストロフィーの療養のあり方に関する研究

(第3報)：国立療養所以外の施設に入所している事例について ..... 10

国立療養所築後病院 岩 下 宏

##### Duchenne 型筋ジストロフィーの ADL 障害の進展過程

— とくに施設入院患者と在宅療養患者の比較について — ..... 13

名古屋大学神経内科 松 岡 幸 彦

沖縄県における Duchenne 型在宅療養患者の動向 ..... 16

国立療養所沖縄病院 大 城 盛 夫

#### I-B 遺伝相談

★筋ジストロフィー症患者向け教育冊子について ..... 19

東京女子医大小児科 福 山 幸 夫

##### Duchenne 型筋ジストロフィー症家系の遺伝子診断

— 保因者診断と遺伝相談への応用 — ..... 22

東京女子医大小児科 福 山 幸 夫

#### I-C 遺伝子診断

★Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子変異に関する研究 ..... 29

国立療養所川棚病院 渋 谷 統 寿

筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子に関する研究 ..... 32

京都大学医化学 本 庶 佑

##### DNA プローブと絨毛採取法の組み合わせによる Duchenne 型

筋ジストロフィー症の出生前診断法の確立 ..... 35

東邦大学第1産婦人科 片 山 進

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の遺伝子診断 ..... 39

国立療養所原病院 亀 尾 等

Polymerase chain reaction 法による Duchenne muscular dystrophy 遺伝子部分欠失の診断 .....	42
国立療養所兵庫中央病院 高橋 桂 一	
Becker 型筋ジストロフィー症 4 男児例の分子生物学的考察 .....	45
神戸市立中央市民病院小児科 吉岡 三恵子	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における染色体脆弱性の研究 .....	48
国立療養所西多賀病院 服部 彰	
慢性進行性外眼筋麻痺における非侵襲的遺伝子診断の試み 一血小板ミトコンドリア DNA 欠失の PCR 法による分析 .....	53
名古屋大学神経内科 松岡 幸彦	
慢性進行性外眼筋麻痺と欠失ミトコンドリア DNA .....	59
愛知医科大学第 4 内科 佐橋 功	
ミトコンドリア DNA の多重欠失を認めた再発性ミオグロビン 尿症の兄弟例 .....	63
愛知医科大学第 4 内科 佐橋 功	
筋ジストロフィー症の HLA 検査 .....	67
国立療養所箱根病院神経内科 村上 慶郎	
<b>プロジェクト II 臨床病態</b>	
<b>II-A 臨床・画像診断</b>	
★DMD における心不全分類の試み .....	71
国立療養所鈴鹿病院 飯田 光男	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討 .....	74
国立療養所宮崎東病院内科 井上 謙次郎	
<sup>201</sup> Tl 心筋 SPECT による進行性筋ジストロフィー症の心筋障害の検討 .....	79
国立療養所川棚病院 渋谷 統寿	
心エコー図による心不全の評価方法の検討 .....	82
国立療養所長良病院 山田 重昭	
重症呼吸不全を伴う Duchenne 型筋ジストロフィーにおける 心筋障害の検討 .....	87
国立療養所松江病院 笠木 重人	
Becker 型筋ジストロフィー症と心筋症 .....	91
国立精神神経センター武蔵病院神経内科 春原 経彦	
筋ジストロフィーにおける心室遅延電位 .....	95
国立療養所松江病院小児科 笠木 重人	
神経筋疾患における Late Potential の検討 .....	99
国立療養所西奈良病院小児科 岩垣 克己	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症重症における 下肢動脈造影検査所見 .....	101
国立療養所東埼玉病院内科 石原 傳幸	
Becker 型筋ジストロフィーにおける臨床症状とジストロフィンの関連 .....	103
国立精神神経センター武蔵病院神経内科 春原 経彦	

肢帯型筋ジストロフィー症における臨床像の多様性に関する研究 .....	106
国立療養所徳島病院 松家 豊	
低ゴナドトロピン血症, 難聴などを伴った先天性顔面肩甲上腕型 筋萎縮症の1例 .....	110
都立神経病院神経内科 廣瀬 和彦	
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症 (DMD) における 骨格筋 CT 所見の経時的変化の検討 .....	114
国立療養所下志津病院神経内科 松村 喜一郎	
MRI (縦断画像) による Duchenne 型筋ジストロフィー症の単一筋における 脂肪変性の進行についての検討 .....	119
国立療養所下志津病院神経内科 松村 喜一郎	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における各種骨格筋 X線 CT 所見と脊柱変形の程度との相関について .....	123
国立療養所宮崎東病院内科 井上 謙次郎	
筋ジストロフィー症 (Duchenne 型) の骨格筋病変と筋力との関連性について 一骨格筋 CT, MRI 所見と筋力 — .....	127
愛媛大学整形外科 首藤 貴	
セントラルコア病姉弟例骨格筋の CT 所見と超音波断層所見 .....	132
東京女子医科大学小児科 福山 幸夫	
MELAS の脳循環代謝病態について (第2報) 一ポジトロン CT による脳血管反応性の検討 — .....	137
弘前大学脳研神経内科 松永 宗雄	
<b>II-B 生化学</b>	
★Myotonic dystrophy における内分泌異常 .....	143
京都大学第二内科 葛谷 英嗣	
筋緊張性ジストロフィー症における High Density Lipoprotein の 異常について .....	146
国立療養所医王病院 西川 二郎	
ジストロフィン蛋白の機能に関する研究 .....	150
熊本大学第一内科 荒木 淑郎	
In vitro における dystrophin の分解について .....	154
国立療養所下志津病院神経内科 松村 喜一郎	
ジストロフィン抗体作製の試み .....	157
国立療養所宇多野病院 西谷 裕	
進行性筋ジストロフィー症患児における骨代謝についての検討(2) .....	159
国立療養所宮崎東病院内科 井上 謙次郎	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究 (第二報) 一剖検例における骨組織および骨パラメーターの検討 — .....	162
国立療養所南九州病院神経内科 福永 秀敏	
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究: 骨格筋におけるタウリンの細胞内分布 .....	166
国立療養所東高知病院 谷 淳吉	

神経原性萎縮筋 CA-III について	
—ALS 剖検筋より CA-III 精製の試み—	169
	国立療養所札幌南病院 島 功 二
各 IIC 線維の生化学的特徴について	173
	東邦大学第四内科 木 下 真 男
神経筋疾患における血清 Mn-Superoxide Dismutase (Mn-SOD) について	178
	国立療養所道北病院 坂 井 英 一
mdx マウスの坐骨神経内の NGF について	181
	宮崎医科大学第3内科 大 井 長 和
筋ジストロフィーマウス (mdx マウス) 顎下腺中の EGF と NGF レベル	184
	岐阜薬科大学 林 恭 三
<b>II-C 生理機能</b>	
★筋ジストロフィーにおける求心性および遠心性筋収縮時の肘関節	
屈曲力の検討 (第二報) 筋ジストロフィーにおける検討	187
	奈良医科大学神経内科 高 柳 哲 也
進行性筋ジストロフィーの横隔膜誘発電位の検討	191
	奈良医科大学神経内科 高 柳 哲 也
定量的筋電図法の研究 (第一報) —myopathy index の応用—	200
	東京都立神経病院神経内科 廣 瀬 和 彦
近位性脊髄性筋萎縮症における運動ニューロンの変性過程について	
—F波を用いた最大伝導速度による検討—	205
	国立療養所八雲病院 南 良 二
Rimmed vacuole 型 distal myopathy の筋電図学的検討	209
	弘前大学脳研神経内科 松 永 宗 雄
進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能の研究 (アセチルコリン Sweatspot test による発汗機能の検討)	212
	国立療養所沖繩病院 大 城 盛 夫
筋緊張性ジストロフィー症における筋交感神経活動	216
	名古屋大学環境医学研究所第6部門 間 野 忠 明
DMD 患者における咀嚼筋機能と咬合形態との関連に関する累年の研究	223
	国立療養所岩木病院 秋 元 義 巳
<b>II-D 先天性筋ジストロフィーの臨床病態 (特別プロジェクト)</b>	
★先天性筋ジストロフィー症における先天異常要因に関する研究	
第1報: 身体小奇形について	227
	東京女子医科大学小児科 福 山 幸 夫
当病院で経験された先天性筋ジストロフィー症 (福山型) の臨床的・ 疫学的検討	231
	国立療養所西別府病院 三吉野 産 治
福山型筋ジストロフィー症の頭部 MRI 所見について (予報)	235
	東京女子医科大学小児科 福 山 幸 夫

福山型先天性筋ジストロフィー症乳児の頭部 MRI .....	239
神戸市立中央市民病院小児科 吉岡三恵子	
福山型先天性筋ジストロフィーにおける中枢神経病変の 三次元脳表 MR 立体画像による検討 .....	243
国立療養所下志津病院神経内科 松村喜一郎	
筋ジストロフィー症骨格筋病変の CT による評価 —先天型を中心に— .....	247
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	
<b>プロジェクト III 治療</b>	
<b>III-A 評価法の開発</b>	
★筋ジストロフィー症患者のデータ・ベースの活用(3) .....	251
鹿児島大学 井形昭弘	
Duchenne 型筋ジストロフィーの障害進行度に対する環境の影響についての検討 —データベースを利用して— .....	266
国立療養所沖繩病院 大城盛夫	
平均加算心電図による進行性筋ジストロフィー症の心筋病変の評価 .....	270
国立療養所鈴鹿病院 飯田光男	
Duchenne 型筋ジストロフィー患者の体格・CPK の推移 .....	274
広島大学整形外科 畑野栄治	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における脊柱変形について .....	278
国立療養所岩木病院 秋元義巳	
<b>III-B 治療法の開発</b>	
★筋緊張性ジストロフィー症の臨床評価法の検討とタウリンの 効果について .....	283
国立療養所兵庫中央病院神経内科 高橋桂一	
★Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における digoxin 至適投与設計 のための Population Pharmacokinetic Parameters の設計 (まとめ) .....	288
国立療養所西別府病院 三吉野産治	
治療開発のための評価法 —等尺性握力測定について— .....	293
国立療養所兵庫中央病院 高橋桂一	
デュシェンヌ型筋ジストロフィー症における低栄養状態の治療 .....	296
国立療養所刀根山病院神経内科 姜進	
筋ジス患者への循環動態改善薬使用選択の基準 (試案) .....	300
国立療養所岩木病院 秋元義巳	
筋ジストロフィー症に認めた心室性期外収縮に対する メキシレチン投与経験 .....	304
国立療養所八雲病院 南良二	
重症呼吸不全を伴った筋ジストロフィー患者における器械的 人工呼吸療法開始後の臨床経過に関する研究 .....	311
国立療養所松江病院小児科 笠木重人	

## プロジェクト IV 病 理

### ★筋ジストロフィー症剖検例の検討:

FSH 筋ジストロフィー症と考えられる兄妹2剖検例 .....	317
徳島大学第1病理 檜 澤 一 夫	
筋ジストロフィー症と正常外眼筋のジストロフィンの免疫 組織化学的観察 .....	322
徳島大学第1病理 檜 澤 一 夫	
筋緊張性ジストロフィーの中樞神経病変 .....	329
国立療養所中部病院 向 山 昌 邦	
Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者の生検筋における組織化学 および免疫組織 (抗ジストロフィン抗体を用いた) 的検討 .....	330
札幌医科大学小児科 館 延 忠	
抗ジストロフィン抗体で証明され心不全にて若年死した Becker 型 筋ジストロフィー症の一例 .....	334
国立療養所新潟病院神経内科 山 崎 元 義	
Duchenne 型筋ジストロフィー症家系内女性20名の針生検による carrier 診断 .....	337
国立療養所八雲病院 南 良 二	
筋ジストロフィー剖検例における肺梗塞について .....	340
国立療養所東埼玉病院内科 石 原 傳 幸	
心不全で死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー症の2剖検例 .....	343
国立療養所鈴鹿病院 飯 田 光 男	
dystrophin : 局在と推定される生理機能 .....	348
熊本大学発達小児科 三 池 輝 久	
Mdx mouse 及び control mouse における dystrophin の局在及び 組織特異性について (第2報) .....	354
国立療養所再春荘病院 寺 本 仁 郎	
mdx マウスの筋所見 —特に血管所見との関連について— .....	357
東邦大学第四内科 木 下 真 男	
mdx マウスにおける筋組織所見 —変性像を中心として— .....	361
国立療養所宇多野病院神経内科 斎 田 恭 子	

### ジョイント・ワークショップ

運営の経過 .....	365
班員名簿 .....	367

## 総括研究報告書

主任研究者 西 谷 裕  
国立療養所宇多野病院

### 1. 3年間の研究目標とその成果

「筋ジストロフィー症の遺伝、疫学、臨床及び治療開発に関する研究」班（筋ジス第3班）は昭和62年度から平成元年度までの3年間、筋ジス第2班（杉田班）、及び第4班（青柳班）との協力下に新たな班を編成し、研究活動を行い、わが国における筋ジストロフィーに関する独創的な重層的研究を形成してきた。

筋ジス第2班が大学研究機関の神経内科を中心にして基礎的研究を行い、第4班が国立療養所のパラメディカルに重点をおいた実践的研究であるのに対して、第3班では国立療養所の神経内科、小児科、整形外科などが、全国の関連大学研究機関と協力して多面的なフィールドで、プロジェクト制を中心にしてユニークな筋ジストロフィー（以下、筋ジスと略す）研究を進展させてきた。その結果、この班は国立療養所のみならず世界的にも前例のない、緊密な共同研究体制を確立することができた。

本班では毎年、約50名の班員から約10題のプロジェクト研究と70題を越える各個研究が報告されている。過去6年間の班会議における研究の発表演題数を課題別に集計してみると表1の如くなる。これらの多数の課題の全てに触れることはむずかしいので、ここでは10のプロジェクトについて詳細を述べる。

### 2. 当該研究の成績と未解決の問題および国外の研究状況

#### 1) 遺伝子診断

デュシャンヌ型筋ジス（以下、DMD）の遺伝子診断プロジェクト（渋谷ら）では、出生前

診断と保因者診断を行ってきた。ここ数年でDMD 遺伝子異常が解明され、X染色体短腕のXp21にあるDMD 遺伝子座と連鎖したプローブが数多く作成されたので、そのプローブの制限酵素断片長多型（RFLP）を用いた遺伝子診断を行った。しかし、DMD 遺伝子内部のプローブでも5%の組み替えがあり、また日本人と欧米人ではRFLPの出現頻度の違いが考えられるため、本プロジェクトではまず日本人一般集団でのAlleleの頻度を求め、日本人に有用なプローブと制限酵素の組み合わせを決定した。このプロトコルに従ってDMD家族のRFLP解析を行った結果、80~99%の信頼性で遺伝子診断が可能であることが判明した。

次に、1987年 Kunkel らにより骨格筋のジストロフィン蛋白のcDNAが単離され、DMD患者の約50%に遺伝子欠損のあることが報告された。本プロジェクトでも Kunkel らのcDNAプローブを用いて日本人患者で欠失検索を行い、44%の患者に遺伝子欠失のあること、その出現部位も欧米人と差がなく、cDNA 1-3 とcDNA 8 にホットスポットのあることが判った。女性のDMD患者も遺伝子量解析により男性患者と同様の遺伝子欠失があることが判明した。また、欠失の有無により臨床像に差異があるかについて興味ある検討も行われた。文献的にもベッカー型の方がデュシャンヌ型よりも欠失率も高く、同一兄弟における同一遺伝子欠失の有無と発症とも無関係であることが報告されている。即ち、phenotypeの相違とジストロフィーの発症とを欠失範囲の大きさや部位特性だけで説明することは困難である。今後は遺伝子発現調節領域の検索が必要であろう。



筋緊張性ジストロフィー（本庶，三木ら）については欧米人では原因遺伝子は第19染色体長腕側 19q13.2 に存在することが認められている。本プロジェクトでは日本人でも同様であることが確認され、その原因遺伝子の単離の試みがなされた。

この3年間のプロジェクト研究により DMD の遺伝子診断は欠失検索と RFLP 解析により DMD 家系の約50%は100%の信頼性でもって、80%～99%以上の家系が診断可能であることが示された。

今後は、このような高度の遺伝子診断室を全国の数カ所に確立し各療養所の現場とネットワーク化して家族計画を進めることにより本症発症患者の減少をはかることが要請される。

## 2) 疫学

従来の筋ジストロフィーの疫学的研究は、頻度調査、地域での実態調査からスタートして、遺伝学的研究へと進んできた。しかし、最近では、「第3世代の疫学」（近藤）とあって、保健対策という「原因」の「結果」としての健康水準の向上を集団レベルで疫学的に検討し、今後の対策の立案に役立てることを目的とした新しい疫学が注目されている。これは医療経済の観点から、その対策システムの社会的費用とそれが生み出す社会的便益とを対比し、その価値を評価しようとするものである。

本プロジェクトではまず、4つの国立療養所において筋ジストロフィーでの施設ケアの一人あたりのコストの算出が試みられて、いずれの施設でも一人あたり年間約1000万円余りと算定された。筋ジストロフィー患者の入院希望のもっとも大きな理由は自宅からの「通学困難」と在宅での「看護の困難さ」であり、入院しない場合に家族の費やすべき時間は1日5～10時間と推定された。北海道全域についての調査により筋ジストロフィー患者の1/3が在宅であり、入院（所）患者の2/3が国療八雲病院に収容されている実態が判明した。従って今後の筋ジストロフィー施設に望まれるものは、施設の充実に加えて遺伝対策の拡充と在宅ケアへの協力であることが明かとなった。

松岡らは過去10年間の筋ジストロフィーの経年的検診の結果から、入院患者の方が在宅患者よりも2年

間の有意差をもって死亡年令の延長を認め、ADL についても下肢機能が在宅よりも良く保たれていることを示した。

今後は、在宅ケアと施設ケアとのより有機的な結合のために必要な筋ジストロフィー病棟のあり方や、遺伝相談、ミオパチー外来、デイケアなどを含む継続医療室（仮称）の創設など社会的便益性をも考慮に入れた可能性が追求されなければならない。

## 3) 遺伝相談

本班では昭和60年に医師、および全国児童相談所などを対象にした筋ジストロフィーの遺伝相談の教育用パンフレットを発行した。その後、患者家族への遺伝相談サービスの冊子の発行の要望が強いため、福山、大沢、石原、三吉野、近藤、吉岡らの共同作業により本年度、B5版、44ページ、図31点の冊子が発行される運びとなった。その試みの社会的影響の大きい点から日本筋ジストロフィー協会の全面的な理解と協力を得るために細心の注意が払われた。これは遺伝子対策における教育的試みとして高く評価される。

## 4) 画像診断

CT による四肢筋の障害度の解析および病期との関連性については、本研究班の各施設で検討され実用化されるに至った（松村、首藤、岩垣ら）。

とくに障害筋群の同定と筋萎縮の進展の動態が明確になり、これまで本班で蓄積されてきた運動機能の障害進展過程の研究との対応及び特殊病型（ベッカー型、福山型やセントラルコア病など）における解析などにまで研究は広げられた。

さらに核磁気共鳴画像（MRI）の導入によって新しい知見が加えられた。とくに本年度は福山型の三次元 MRI 構築によって、幼年で死亡する重症症例と成人に達する軽症症例とでは脳の MRI 所見に差異が存在する可能性が示唆された。福山型については本年度より特別プロジェクトが組織され、これらの研究にはずみをつけたことになり、来年度以降、さらに系統的な共同研究が期待される。

## 5) 心肺機能

飯田、石原らを中心として長時間血液ガス分析、Holter 心電図、心エコー、心筋 SPECT から心表面心室遅延電位の測定に至る心肺機能の詳細な解析が行われ、デュシャンヌ型筋ジスの心肺機能病態はかなり明瞭になり、治療のためのステージ分類(飯田)も試みられつつある。とくに呼吸機能については最近数年間全施設で体外式レスピレーターが多用され、その生命予後に対する有効性(石原ら)が示された。また、心機能に対してはジギタリス(digoxin)の適応使用のための血中濃度を指標にしたシュミレーションソフト(三吉野)が完成された。

## 6) 運動機能・生理

本症の進行性の筋力低下、筋萎縮に対する根本的な治療法が見いだされていない現在、筋の不用性萎縮、廃用を防ぎ、変形拘縮の発生を阻止するために運動機能を評価し広義のリハビリテーションを行うことは極めて重要な課題である。そのため、過去約10年間にわたって高柳、松家らを中心として本研究班では運動機能の進展の段階を明確化し、各種筋力測定用具及び補助装置の開発のため研究が行われてきた。今後は運動機能のより合理的で全面的な指標を設定することが治療評価の面からも必須となろう。

## 7) 内分泌・生化学

本研究班においては筋緊張性ジストロフィーの内分泌生化学的研究が葛谷らによって精力的に行われた。その結果、本症における高インシュリン血症がインシュリンに対する感受性の低下によることが明らかになった。その機序として、インシュリン受容体分子の遺伝的な異常よりも、受容体を取りまく細胞膜の異常によるものと推定された。

さらに、筋緊張性ジストロフィーには白内障、基底核石灰化、後縦靭帯骨化症(村上、西谷)や骨代謝異常(井上、福永)などを伴いやすいことが報告されている。葛谷らは50名の本症患者の内分泌、生化学的共同研究の結果、二次性副甲状腺機能低下症の存在を推定している。

生化学面では、Kunkel らのジストロフィーの発見以来、本研究班でも Kunkel らの抗ジストロフィン抗体を用いたベッカー型とデュシャ

ヌ型との比較解析などが試みられている。

また抗ジストロフィン抗体の作成についても新たな試みも行われている(西谷、太田)。さらに、ジストロフィーの生理的機能や NGF(林、大井)など他の機能性蛋白の本症発症機序への関与が検討され、独創的な研究が生まれつつある。血清酵素についても CA-III 測定の有用性及び特異性の検討(島、太田)が行われている。

## 8) ネットワーク化とデータベースの確立

井形、福永らにより昭和59年度より全国の筋ジス病棟に入院中のデュシャンヌ型筋ジス患者を対象としてデータベースの構築が計画された。その結果、昭和62年1月より約500人の患者につき年2回の臨床データが医療情報システム開発センターに集計され各施設よりの要求により全体統計、施設別統計などがデータベースとして活用できるようになった。既に種々の年齢別の諸機能の変化が出力され、各施設へ報告され、さらに「服用薬剤別筋力の推移」(福永)や「障害度に対する環境の影響」(中川)などが検討されている。

このシステムは、今後長期的な経年変化や治療予後などのために、世界的にみても類例のないデータベースとして、継続事業として運用されることが期待される。

## 9) 治療法の開発

筋ジストロフィーの治療法は、現在のところある程度の仮説(予測)に基づく原因的治療法と対症的治療法に大別される。前者としては、低分子酵素阻害物質(ロキシスタチン、BST)および NK 421(ベスタチン)の二重盲検法が本班員の多くの参加により進行中である。しかし、本症はジストロフィンという高分子の構造蛋白の欠損によることが明かとなり、それだけに原因的治療の困難性が浮き彫りになってきた(高橋)。今後は、ジストロフィーの生理機能の解明と細胞膜への誘導の可能性の研究が当面の課題となってきた。

## 10) 剖検症例の集積

筋ジスの剖検例の大規模な集計が本班の檜沢、向山等の努力により全国24の主要な筋ジス施設からの登録数は1989年までに301例に達し

ている。その死因分析によると感染症が減少し呼吸不全が増加し、デュシャノヌ型の死亡年齢は10～29才（平均18.28±3.55才）、最近5年間の平均寿命（19.96±3.90才）は、10年前の5年間のそれ（17.81±3.68才）より有意に延長している。心肥大、拡張を示すことが少なくなく、心筋の変性は95%にみられ、病的には筋線維変性の他に心不全傾向と関連すると思われる筋核の多倍体化が見いだされた。

福山型筋ジストロフィー（13例）の脳病理所見についても（1）小多脳回、皮質構造の欠如、（2）錐体路の走行異常および発育不良、（3）脳軟膜の肥厚、癒着、リンパ球浸潤、などが認められている。

とくに国際的にみても前例のないこの登録リストには、ベッカー型（3例）や筋緊張性ジストロフィー型（12例）も含まれており今後も本疾患群の病理学的研究のために有効に利用されることが期待される。

### 3. 研究のまとめ

（1）多数の共同プロジェクトの推進により国際的にも類をみないユニークな大規模な筋ジスの研究、医療、福祉を包括する全国的なネットワークが27カ所の国立療養所をフィールドとして確立された。

しかし、今後もこのネットワークシステムを維持、発展させるためには一定の研究費の援助

が絶対的に必要である。

（2）本班の遺伝、疫学的研究は、大きな転換点にある世界の筋ジス研究に互して、国立慢性疾患専門病院における「政策医療としての筋ジストロフィー包括医療」の方向を見定めていく上で必要欠くべからざる資料を提供する。（3）国立療養所は約2000人の筋ジス患者の診断、治療からターミナルケアまでを担うための医師団を維持しなければならない。そこに優秀な人材を育成し、高度の医療サービスを提供していくためには、その研究内容は自己満足的、閉鎖的であってはならず、絶えず関連する医育機関からの建設的な批判にさらされ、密接な連携を保っていく必要がある、このためにはほぼ同数のこれらの諸機関からの参加を得ることが必要不可欠である。

（4）援助を求める筋ジス患者の約1/3が在宅生活を送っている。従ってその間の生活の質（QOL）の保証と、それらの患者がより容易に高度のターミナルケアをも享受できるようにすることが今後の大きな課題であろう。このためには、筋ジス施設の高度化と外来部門の即応性、機動性など、専門病院としての質的変革が社会的要請となる。この重大な変革期に本班は、冒頭に述べた第1、2、4班との連携をより強化していくことによって始めて、他に類例をみない世界的にもユニークな筋ジスの包括医療政策を推進することができるものと信ずる。

表1 『筋ジストロフィー症の遺伝、疫学、臨床および治療開発に関する研究』研究課題の経年的変遷

研究課題名（プロジェクト別）	昭和59年	60年	61年	62年	63年	平成元年
遺伝・疫学	9	11	10	12	18	18
デュシャノヌ型筋ジストロフィー	3	2	3	5	8	5
先天性筋ジストロフィー	1	4	1	0	1	3
筋緊張性ジストロフィー	2	2	3	4	1	1
早期発見法の開発	3	3	3	3	7	4
その他					1	5
臨床・画像	8	11	10	19	14	10
臨床病態	48	40	46	32	36	35
心肺機能	16	14	15	7	8	8
運動・生理	18	13	17	11	11	8
内分泌・生化学	14	13	14	14	17	13
先天性筋ジストロフィー（特別プロジェクト）						6
評価法・治療法の開発	6	4	2	7	7	12
病理	10	9	13	11	11	12
合計	81	75	81	81	86	87

# I. 遺伝・疫学

## A. 疫学

## 筋ジストロフィーの施設ケアの便益性

——国療筋ジス施設以外の患者の実態——

班 員 近 藤 喜代太郎

北海道大学医学部公衆衛生

共同研究者 岩 下 宏<sup>1)</sup>，松 岡 幸 彦<sup>2)</sup>，南 良 二<sup>3)</sup>  
福 山 幸 夫<sup>4)</sup>，村 上 慶 郎<sup>5)</sup>，向 山 昌 邦<sup>6)</sup>  
大 城 盛 夫<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> 国立療養所筑後病院 <sup>2)</sup> 名古屋大学神経内科 <sup>3)</sup> 国立療養所八雲病院 <sup>4)</sup> 東京女子医科大学小児科  
<sup>5)</sup> 国立療養所箱根病院 <sup>6)</sup> 国立療養所中部病院 <sup>7)</sup> 国立療養所沖繩病院

### 要 旨

国療筋ジス施設に入院していない Duchenne 型患者の実情と保護者の意見を調査した。

- 1) 初期・軽症患者を中心に在宅患者が 1/3 あり，のこりの患者は国療筋ジス施設と他の種々の施設の入所・院者がほぼ 3 : 1 であると思われた。
- 2) 保護者は非入院者をふくめて，現在の筋ジス対策をつよく支持し，評価しているが，遺伝対策への要望が入院・非入院を問わず 1/2 から寄せられた。
- 3) 他施設入所患者の保護者は「ノーマライゼーション」，種々の障害を混じた対策を肯定するものが多かった。

### I. はじめに

昭和62年度の研究班発足に当って，「プロジェクト IA」(疫学)は，8名のメンバーが個々の研究を行うとともに，共通課題として表記の問題を分析することとなった。

本稿では共通課題に関する従来の知見を顧み，本年度の成績をのべ，考察を加える。

なお，本年度はメンバー個々の研究報告はなかった。

### II. 従来の知見

昨年度までは62年度報告書 pp. 1~4 でのべた方針に従って，主として国療筋ジス施設入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) について，入院経費と両親の意見を調査した。その結果，63年度報告書 pp. 5~6 でのべたように，

- 1) DMD 患者 1 人当たりの年間経費は調査した 4 院とも 1 千万円余りであった。
- 2) 保護者の意見は DMD に対する専門的施設ケアをつよく支持した。
- 3) 在宅患者に比べて入院患者の平均寿命が長かった。

以上は一定の経費的負担によって患者の生活・生命を支えるに当って施設ケアが有効であり，しかも患者とその家族にもつよく支持されていることを示している。

しかし近年，患者とその家族の考え方，希望が多様化し，在宅者または国療筋ジス施設以外の在所者が増しつつあるといわれる。

### III. 本年度の研究の目的・材料・方法

国療筋ジス施設非入院者の概数を把握し，その保護者の意見を調査し，入院者と対比する。

#### 1. 国療筋ジス施設非入院者の検出

非入院者でもごく早期の患者を除いて、つぎのような情報源から把握できる。

- 1) 最寄りの国療筋ジス施設の外来、訪問指導などの記録。
- 2) 都道府県の「中央児童相談所」の「筋萎縮症児」の記録。
- 3) 養護学校（級）、特殊学校（級）の記録。

そこで各分担研究者は地域の実情に応じてこれらを活用し、該当者の把握につとめる。

## 2. 入院者と非入院者の比率の推定

1が概数にとどまり、早期患者に偏る反面、入所者は中一後期患者に偏るなど、相当の歪みが予想されるので、表記の推定はつぎの手順によることとした。

- a. 地域の年間出生数。その国療筋ジス施設の診療圏となる都道府県の、昭和40年～同60年の出生数の算術平均。
- b. 地域のDMD患者数。DMDの発生率を $21.7 \times 10^{-5}$  男子（Yasuda と Kondo, 1981）とし、aを乗じて1/2で割り（男子のみが発病するため）年間発生数を求める。平均15～20年生存するとして、これに15, 20を乗じ、患者数の上限、下限を得る。
- c. なんらかの施設に入所・院中の患者数、DMDは経過の1/3で入院するから（近藤ら、当班昭和57年報告書 p.4）、bに2/3を乗じて求める。
- d. 実患者数への対比、種々の施設に入所・院中の患者数を実際に調べてcと対比する。

## 3. 非入院者の保護者の意見

昨年度、入院者の保護者に配布したアンケートにつぎの1質問を加えて、同様の方法で意見を求める。

質問Ⅷ「あなたは〇〇病院という筋ジストロフィー症の専門病院があることを知っていますか？」

（知っている場合）

関連質問「将来、患者さんをそこに入院させることを考えていますか？」

なお〇〇は当該研究者が院内を記入することとした。

## 4. ADL 障害の進展過程

昨年度 I 3) の研究を行った名古屋大学と鈴鹿病院は、本年度はADLについて、鈴鹿病院入院患者と在宅患者を比較した。その方法の詳細は当該の分担研究報告にゆづる。

## 5. 分析の手順

この共通課題は方法を統一しているが、結果の分析、考察はメンバーの自由としているので、本年度もその方針に従うが、3は保護者数が少ないため、合せて集計する。

## IV. 結 果

まずII 1～3についてのべ、節を改めてII 4に触れる。

### 1. Duchenne 型患者の実態

II 1～3を所定のかたちで調査できたのは、島を診療圏とする北海道と沖縄県のみであった（表1）。

在宅率は30～40%で、DMD患者が経過の1/3で入院するとした既報（近藤ら、当班昭和57年報告書 p.4）とよく一致したが、他施設の入所状況とは大差があった。この点にはもともと地域差が予想されていたので、今後、資料を増す必要がある。

福岡県での状況は種々の筋ジストロフィーを混じた資料に関して報じられ、成人をふくめて在宅患者97、国立筑後病院入院者17であった（岩下ら、当班昭和62年報告書 p.16）。

私見ではあるが、全国の平均的状況は北海道の罹患期間15年の比に近いと思われる。すなわち、在宅患者は1/3で、のこりが3：1で国療筋ジス施設と他施設に入所・院中であると推測される。

表1 北海道と沖縄県における Duchenne 型筋ジストロフィー患者と施設入所・院の状況に関する推測（%）

地 域	北海道		沖縄県	
	15	20	15	20
仮定罹病期間（年）	15	20	15	20
在 宅	33	50	27	44
国療筋ジス施設 <sup>1</sup>	50	38	73	56
その他の施設	16	12	0	0

1 国立八雲病院、国立沖縄病院

表2 国療筋ジス施設に関する Duchenne 型筋ジストロフィー患者の保護者の意見、質問：種々の考え方が順不同に述べてあります。全文を読み、御意見に近いものをいくつでも選んで下さい。

地 域	北 海 道		福 岡 県		沖 縄 県		計 (％) <sup>2</sup>	
	入院中	入院外	入院中	入院外 <sup>3</sup>	入院中	入院外	入院中	入院外
入院中・入院外 <sup>1</sup> 保 護 者 数	49	16	31	12	16	7	96	35
1. 患者がもっと長く家庭で生活できるような「在宅ケア」に力を入れて欲しい	14	9	11	7	2	4	27(28.1)	20(57.1)
2. 筋ジスの患者だけでなく、種々の障害の患者と一緒にした施設の方がよい	3	1	0	6	2	0	5 (5.2)	7(20.0)
3. 筋ジス専門施設は専門スタッフの手で筋ジスの特性を最大限に考えて医療・生活・勉強が一元的に行われていて、筋ジス独自の施設としては理想的である	30	8	21	1	16	7	67(69.8)	16(45.7)
4. 発病後の対策だけでなく、予防、とくに遺伝対策を筋ジス専門施設で充実させて欲しい	29	8	10	6	6	3	45(46.9)	17(48.6)
5. 「在宅ケア」が望ましいが、筋ジスでは障害が進んだ場合、最終的にはやはり専門施設が頼りになる	42	11	24	1	10	5	76(79.2)	17(48.6)
6. 障害者も正常者とおなじように家庭・社会生活を送るのが良く、行政はそれを支援すべきで筋ジス患者を施設に閉じこめるのは好ましくない	15	10	6	7	3	1	24(25.0)	18(51.4)
7. 社会参加といっても筋ジスの場合、重い障害が進行し、合併症の恐れもあるので専門スタッフのもとで「施設ケア」を充実するのが正しい方針だと思う	33	4	18	6	16	5	67(69.8)	15(42.9)

1 入院中の資料は当班昭和63年度報告書による。入院外は在宅患者と他施設入所者をふくむ

2 その意見を持つ保護者の％

3 Duchenne 型のほか Werdnig-Hoffman 病など他疾患を若干ふくむ

## 2. 保護者の意見

国療筋ジス施設に関する意見を入院中と入院外に分け、3地域での成績を表2に掲げる。

- 1) 国療筋ジス施設への評価、回答肢3, 7が入院中・入院外とも高い評点を得ている点から、現行の対策に対して患者側のつよい支援がある。
- 2) 遺伝対策への要望、回答肢4に対して半数の保護者の要望がある。
- 3) 「ノーマライゼーション」、入院外の保護者が回答肢1, 6を高率に肯定し、また7を肯定する率が低いことから、入院外の患者側にはこの点への要望があると考

えるべきである。

- 4) 種々の障害を混じた施設、入院中の保護者には肯定はほとんどないが、入院外では1/5で、その患児のほとん全てが現に国療筋ジス施設以外の入所者であった。つぎに現在まで国療筋ジス施設に入院していない患者の保護者の施設利用に関する意見を表3に掲げる。

- 1) 施設の知名度は1/4であった。
- 2) 将来の利用は考えている、いない、未定が1/3づつで、「考えていない」という積局的否定もかなりあった。

## 3. ADL 障害の進展過程

表3 国療筋ジス施設に入院していない  
Duchenne 型筋ジストロフィー患  
者の保護者の施設利用に関する意  
見

地 域	北海道	福岡県	沖縄県	合計(%) <sup>2</sup>
保護者数	16	12	7	35
〇〇病院を <sup>1</sup>				
知らなかった	2	6	0	8(23.5)
知っていた	14	5	7	26(76.5)
不明・不回答	0	1	0	1
将来、〇〇病院 入院を <sup>1</sup>				
考えていない	6	4	0	10(33.3)
考えている	4	0	5	9(30.0)
決めていない	5	6	0	11(36.7)
不明・不回答	1	2	2	5

1. 〇〇病院は国立八雲，筑後，沖縄病院
2. 有効回答の内訳

鈴鹿病院入院患者の下肢機能は同令の在宅患者よりよく保たれていた。詳細は発該の分担研究報告にゆずる。

## V. 考 察

初期・軽症患者を中心に在宅患者が1/3あり，施設入院・所患者は国療筋ジス施設と他の種々の施設の利用者がおよそ3：1であると思われた。

患者側は非入院者もふくめて現在の筋ジス対策を概してつよく支持し，高く評価しているが，遺伝対策に対する要望が1/2から寄せられた。

他施設入所患者の保護者の意見には「ノーマライゼーション」，種々の障害を混じた対策を，肯定するものもかなり多かった。



## 北海道における国療筋ジス施設以外の Duchenne 型患者の実態

班 員 近 藤 喜代太郎

北海道大学医学部公衆衛生

共同研究者 南 良 二

国立療養所八雲病院

「プロジェクト I A」の共通課題の方法に従って、北海道に在宅し、国立八雲病院に入院したことの無い Duchenne 型筋ジストロフィー患者の実態などを調査した。

### I. 学令期の「筋萎縮症」の把握

本道では八雲病院への入院は原則として道立中央児童相談所を經由し、他施設の入所患者、在宅患者のほとんども同所に報告されている。

60年度の「筋萎縮症児」は同所の資料によるつぎの通りであった。

在宅患者 14

特殊学校(級)在籍者 2

(肢体不自由 2, 病弱 0)

養護学校\* 70

(肢体不自由 20, 病弱 50)

\*道内の看護学校中、「筋萎縮症児」の在籍するのは真駒内(札幌市)9, 山の手(同)

10, 旭川市立12, 八雲病院併設 54, 計85

以上は学令期で、「筋萎縮症」の実情をみたもので、診断が不明確なものを除くと約70%が DMD であった。

### II. 道内の DMD の患者数の推定教

共通課題の方法によると、

1) 男子出生数  $8.2 \times 10^{+4}$ /2

2) DMD 発生率  $21.7 \times 10^{-5}$ /男子

3) 平均罹病期間 15年または20年

以上を乗じて、平均15, 20年生存と仮定して135人, 180人が現存すると考えられる。

### III. 施設に入所・院中の DND 患者

八雲病院68, その他の種々の施設22, 計90であった。

経過の1/3ですべて入所・院するならIIで推定した患者数の下限の2/3がちょうど90で、実数とよく符合した。

### IV. 八雲病院非入院患者の保護者の意見

「プロジェクト I A」の報告にゆずる。

### V. 考察と要約

1) 道内の DMD 患者の1/3は在宅, 残りは八雲病院とその他の施設に3:1の割合で入所・院していると推定された。

2) 保護者の意見には八雲病院入院中・入院外で若干の相異があったが、同院のような専門施設への支持には差がなかった。

今回の調査の際の見聞によると、広大な北海道では面会しやすいなどの理由から身近かの施設に患児をまづ入所・院させ、DMD の進展にともなって結局は八雲病院へ入院するのが通例であって、同院のような専門施設でのケアに対する積極的な反論には少くとも道内では接したことがない。

## 進行性筋ジストロフィーの療養のあり方に関する研究（第3報）

### 国立療養所以外の施設に入所している事例について

班 員 岩 下 宏

国立療養所筑後病院

共同研究者 近 藤 喜代太郎

北海道大学医学部公衆衛生学講座

#### 要 旨

福岡県と佐賀県において、国立療養所以外の施設に長期入所している進行性筋萎縮症（筋ジス）児15例中12例（男6，女6，年齢13～25歳，平均15.2歳，デュシェンヌ型筋ジス4，肢帯型筋ジス3，その他）の保護者から、「筋萎縮症の施設ケアと問題点」についてアンケート調査した。保護者（代理人含む）の多くは、国立療養所筋ジス病棟を評価していなかった。これは、国立療養所筋ジス病棟に患児を入院させている保護者が国立療養所筋ジス病棟の施設ケアを高く評価しているのと同対称的であった。

#### 目 的

進行性筋ジストロフィー（筋ジス）患者の長期療養形態として、1）在宅療養，2）国立療養所筋ジス病棟入院および3）他施設入所がある。

本年度は、最後の国立療養所以外の施設に長期入所している事例について調査したので報告する。

#### 方 法

1. 平成元年9月現在における福岡県児童相談所と福岡県内政令都市（福岡市，北九州市，大牟田市）ならびに佐賀県総合福祉センター児童相談所管内における進行性筋萎縮症（筋ジス）児のうち、国立療養所筋ジス病棟以外の施

設に長期入所している事例の有無を各相談所担当官に直接問い合せた。

2. 筋ジス児が入所している施設へ「筋萎縮症の施設ケアと問題点」アンケート用紙を送付し、国立療養所筋ジス病棟以外の施設における施設ケアの実態を調査した。アンケート内容は、第2報<sup>1)</sup>とほぼ同様である。

3. アンケート回答者は患児の保護者または施設における保護者の代理人とした。

#### 結 果

1. 福岡県では3例，そのうち2例は社会福祉法人施設に，1例は療育センターに入所していた。佐賀県では，社会福祉法人に入所している15例中9例を調査した。

表1は各例の年齢，性，病名，入所施設などを示す。男6例，女6例の計12名で，年齢13～25歳（平均15.2歳），デュシェンヌ型筋ジス4例，肢帯型筋ジス3例，福山型先天性筋ジス2例，ウェルドニヒ・ホフマン病2例およびジャ

表2 筑後病院についての意見

在宅ケアに力を	7
種々の障害を混じよ	6
筋ジス施設理想的	1
遺伝対策せよ	5
在宅ケアよいが最後は施設	2
ノーマリゼーション	8
筋ジス施設充実が正しい	6

ルコ・マリ・トゥース病1例である。

事例1. Y. H. 17歳 男

入所施設 社会福祉法人  
重症心身障害児施設

病 名 1) DMD  
2) 精神薄弱

現 症 座位可能, 言語不能

父 親 44歳, 建築業

母 親 病死S. 61年11月

弟 16歳, 正常, 父親と同居

入所時期 S. 61年11月

入所理由 在宅での看護困難  
筋ジス病棟への入院 決めていない

事例2. Y. K. 20歳 女

入所施設 社会福祉法人  
重症心身障害児施設

病 名 Charcot-Marie-Tooth 病

現 症 車椅子生活  
知能ほぼ正常

父 親 47歳, 離婚, 住所不定

母 親 3回目の夫と同居  
パートタイマー

入所時期 3歳

入所理由 通学困難, 介護困難  
筋ジス病棟への入院 決めていない

2. アンケート結果

- 1) 入所理由: 通学困難7例, 在宅での看護困難4例, その他1例。
- 2) 国立療養所筑後病院知っていたか: 知っていた5例, 知らなかった6例。
- 3) 国立療養所筑後病院への入院: 考えていない4例, 考えている0, 決めていない6例。
- 4) 国立療養所筑後病院についての意見: 表2。

考 察

国立療養所入院中の筋ジス患者や在宅療養患者の実態ならびに筋ジスの施設ケアなどについては多くの研究があり, 私共も第1報<sup>2)</sup>, 第2報<sup>1)</sup>で若干の研究を行った。

今回は, 国立療養所以外の施設に長期入所している12例について調査した。従来, このような研究はほとんどなされていなかったようである。調査できた例数は, 人口の多い福岡県で患者数が少なく, 人口の少ない佐賀県で患者数が多い。これは, 福岡県には筋ジス専門病棟を有する国立療養所筑後病院があるが, 佐賀県にはこのような国立療養所がないからと考えられ

表1 国療以外施設長期入所例

No.	患 者	年 齢	性	病 名	入所施設	場 所
1	Y. H.	17	M	D	社法	福 岡 県
2	Y. K.	20	F	CMT	"	"
3	T. M.	5	"	F	療育センター	北九州市
4	S. K.	13	M	W-H	社法	佐 賀 市
5	S. I.	14	"	D	"	"
6	H. K.	14	"	W-H	"	"
7	N. W.	16	"	D	"	"
8	K. H.	25	"	"	"	"
9	Y. T.	13	F	F	"	"
10	M. Y.	13	"	L-G	"	"
11	T. Y.	15	"	"	"	"
12	K. O.	17	"	"	"	"

M: 男 F: 女 D: デュシェンヌ型筋ジス  
CMT: シャルコ・マリ・トゥース病 F: 福山型先天性筋ジス  
W-H: ウェルドニヒ・ホフマン病 L-G: 肢帯型筋ジス  
社法: 社会福祉法人

