

②

厚生省精神・神経疾患研究委託費

# 筋ジストロフィーの臨床病態と 遺伝及び疫学に関する研究

平成2年度研究報告書

班長 高橋 桂 一

平成3年3月

# 目 次

(★:プロジェクト研究)

## 総括研究報告書

班 長 高 橋 桂 一 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遺伝相談ネットワークの可能性について ..... 5  
北海道大学公衆衛生 近藤 喜代太郎

#### I-B 遺伝子診断・遺伝相談

- ★遺伝相談の現状把握と今後解決すべき課題の検討 ..... 11  
東京女子医大小児科 福 山 幸 夫

- Multiplex Polymerase Chain Reaction を利用した Duchenne 型  
筋ジストロフィーのスクリーニング ..... 15

東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝学 鈴木 義 之

- PCR 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィー症での遺伝子診断 ..... 17  
国立療養所川棚病院 金 沢 一

- 進行性筋ジストロフィー患者における遺伝子欠失及び重複の検討 ..... 20  
慶応大学微生物 加 藤 真 吾

- 筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝子欠失に関する研究 ..... 25  
大阪大学小児科 乾 幸 治

- Duchenne 型筋ジストロフィーの DNA 診断多  
型分析, cDNA 法, PCR 法による比較検討 ..... 29

東邦大学第一産婦人科 片 山 進

- 日本人の Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィー症患者における  
原因遺伝子の欠失及び重複の検出 ..... 34  
国立療養所原病院 亀 尾 等

- Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーにおける  
ジストロフィン遺伝子の解析 ..... 37  
国立療養所下志津病院神経内科 松 村 喜一郎

- 筋緊張性ジストロフィー症の遺伝子単離に向けて  
—Not I リンキングライブラリーと in situ ハイブリダイゼーション— ..... 40  
大阪大学老年病 三 木 哲 郎

- 筋緊張性ジストロフィー症における Apolipoprotein CII の in situ  
hybridization における遺伝子マッピング ..... 44  
国立療養所西多賀病院 鴻 巣 武

針生検における DMD carrier 診断 .....	47
	国立療養所八雲病院 南 良 二
<b>プロジェクトII 臨床病態</b>	
<b>II-A 画像診断</b>	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの心筋病変の評価 —断層心エコー図法による5年間の follow up study— .....	51
	国立療養所東埼玉病院 石原 傳 幸
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における脊椎変形の検討 —血清筋原性酵素とX線 CT による各種骨格筋の評価— .....	57
	国立療養所宮崎東病院 井上 謙次郎
デュシャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) における骨格筋 CT 所見の 経時的变化の検討 —第2報— .....	61
	国立療養所下志津病院神経内科 松村 喜一郎
筋ジストロフィーの臨床病態の画像診断法による研究 .....	67
	愛媛大学小児科 松田 博
筋ジストロフィー症患者の筋 MRI-T <sub>1</sub> 値変化と関節可動範囲 .....	72
	国立療養所筑後病院神経内科 長柄 均
Duchenne 型筋ジストロフィー症における咬筋X線 CT 所見の 経時的变化の検討 .....	76
	国立療養所西多賀病院神経内科 鴻巣 武
心エコー検査による心不全の評価 .....	80
	国立療養所長良病院小児科 矢嶋 茂裕
<b>II-B 臨床・病態生理</b>	
★Duchenne 型筋ジストロフィー症における坐位保持能力の検討 .....	83
	奈良医科大学神経内科 高柳 哲也
筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究 .....	88
	国立療養所徳島病院整形外科 松家 豊
Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形について —高度進行群の検討— .....	93
	国立療養所岩木病院 五十嵐 勝朗
定量的筋電図法の研究 —myopathy index の筋肉差— .....	98
	東京都立神経病院神経内科 廣瀬 和彦
筋緊張性ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィーの電気生理学的検討 —瞬目反射による脳幹機能評価— .....	103
	国立療養所八雲病院 南 良 二
筋ジストロフィーの Axonal Stimulation Single Fiber EMG .....	108
	国立療養所神縄病院 大城 盛夫
レーザー・ドップラー法によるヒト骨格筋血流の測定 .....	112
	名古屋大学環境医学研第6部門 間野 忠明
筋ジストロフィー患者の自律神経障害 .....	117
	国立療養所西別府病院院長 三吉野 産治

筋緊張性ジストロフィーにおける血圧の日内変動 .....	120
国立療養所道北病院内科 坂井英一	
筋緊張性ジストロフィーにおける中枢神経障害の臨床的検討 .....	123
名古屋大学神経内科 松岡幸彦	
中枢性と考えられる sleep apnea を主徴とした筋緊張性ジストロフィーの一例 .....	127
京都大学神経内科 秋口一郎	
筋緊張性ジストロフィーにおける肺胞低換気 —臥位と立位での差異— .....	130
国立療養所兵庫中央病院神経内科 堀川博誠	
筋緊張性ジストロフィーにおける睡眠時無呼吸 —昼間での検討— .....	135
国立療養所兵庫中央病院神経内科 高橋桂一	
筋ジストロフィー患者に合併する無症候性胆石症 .....	139
国立療養所箱根病院内科 村上慶郎	
筋ジストロフィーにみられた Chilaiditi 候群について .....	140
国立療養所沖繩病院 大城盛夫	
Rimmed vacuole を伴う常染色体優性遺伝のミオパチーの臨床像の検討 .....	143
弘前大学脳研神経内科 松永宗雄	
筋ジストロフィーか否か .....	146
奈良医科大学神経内科 高柳哲也	
Duchenne 型筋ジストロフィー症の心筋 Viability の検討 .....	149
国立療養所川棚病院 金沢一	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋障害 —Signal Averaged ECG での検討— .....	152
国立療養所徳島病院整形外科 松家豊	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における心室遅延電位の臨床的意義について —心肺機能及び体格との関係について— .....	157
国立療養所西奈良病院小児科 岩垣克己	
Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害 —領域選択心筋 <sup>31</sup> P-Magnetic Resonance Spectroscopy による検討— .....	162
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患者の心機能 —血球との関連性の面から— .....	165
国立療養所岩木病院 五十嵐勝朗	
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心筋ミオシン軽鎖 I 測定の臨床的意義 .....	169
国立療養所南九州病院神経内科 福永秀敏	
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全死の検討 .....	173
国立療養所鈴鹿病院神経内科 酒井素子	
Becker 型筋ジストロフィー症の心病変 .....	178
国立療養所徳島病院 松家豊	

## II-C 生化学・内分泌

★筋ジストロフィー症における内分泌学的ならびに生化学的研究	
—本班における内分泌学的検討の経緯—	183
	弘前大学脳研神経内科 松永宗雄
筋ジストロフィー症患者血清中の NGF レベル	
—ヒト NGF に対する酸素免疫測定法の確立—	186
	岐阜薬科大学薬剤 林恭三
種々の神経筋疾患における骨格筋内 CA-III の量的変動について	189
	国立療養所札幌南病院 島功二
筋ジストロフィーにおける血清ミオン軽鎖 I の検討	192
	名古屋大学神経内科 松岡幸彦
筋緊張性ジストロフィーにおける糖代謝及び脂質代謝異常の検討	
—内臓脂肪及び皮下脂肪との関連—	195
	国立療養所刀根山病院神経内科 姜進
Myotonic dystrophy の Ca 代謝	
—Ellsworth-Howard 試験による再検討—	199
	東京都立神経病院神経内科 廣瀬和彦
進行性筋ジストロフィー症における骨代謝についての検討 —第3報—	205
	国立療養所宮崎東病院 井上謙次郎
ラット骨格筋の脱神経筋における生化学的検討	208
	東邦大学第四内科 木下真男
糖原病 II b 型 (Pompe 病小児・成人型) 3 症例の臨床的及び生化学的検討	212
	神戸市立中央市民病院小児科 吉岡三恵子

## II-D 先天性筋ジストロフィー (特別プロジェクト)

★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2報：皮膚紋理について	217
	東京女子医大小児科 福山幸夫
先天性筋ジストロフィー症児における CK, GOT, GPT, LDH の自然歴	222
	東京女子医大小児科 福山幸夫
先天性筋ジストロフィー症, 特に幼少例における	
下腿筋 CT 値変化について	227
	東京女子医大小児科 福山幸夫
先天性筋ジストロフィー症の頭部 MRI	
—福山型と非福山型の対比—	231
	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 画像による検討 (第2報) —剖検所見との対比を含めて—	236
	国立療養所下志津病院神経内科 松村喜一郎

## プロジェクト III 病理

### III-A 剖検例・病理

#### ★筋ジストロフィー症剖検例の登録および神経筋疾患における

内喉頭筋の病理組織学的検討	243
徳島大学第一病理 檜澤一夫	
gad-mdx ダブルミュータントマウスの臨床病理学的研究	247
国立療養所中部病院臨床研究部 向山昌邦	
「呼吸筋セントラルコア」の組織化学的検討	249
国立療養所東埼玉病院 石原傳幸	
左室内血栓と脳梗塞を合併した Duchenne 型筋ジストロフィー症の 1 剖検例	
—臨床及び病理所見—	254
国立療養所徳島病院 松家豊	
心不全にて発症した DMD manifesting carrier の一例	
—骨格筋及び心筋の免疫組織学的検討—	258
国立療養所新潟病院神経内科 山崎元義	
拡張型心筋症様病態を呈し、心不全にて死亡した Becker 型筋ジストロフィー症の 1 例	261
国立療養所岩木病院小児科 五十嵐勝朗	
筋ジストロフィー症の平滑筋病変	
第 1 報：筋緊張型ジストロフィー症について	265
国立療養所筑後病院神経内科 長柄均	
ミトコンドリアミオパチーにおける cytoplasmic body	
—臨床病理学のおよび遺伝学的検討—	269
愛知医科大学第四内科 佐橋功	
炎症性ミオパチーの筋内神経	273
奈良医科大学神経内科 高柳哲也	

### III-B ジストロフィン関連

★現在使用されている 5 種類のジストロフィン抗体について	277
熊本大学小児発達学 三池輝久	
ジストロフィン遺伝子第 19 エクソンの部分欠失により生じた第 19 エクソンのスキッピング	282
神戸大学小児科 松尾雅文	
Becker 型筋ジストロフィー症の筋組織化学および免疫組織学的検討	285
札幌医科大学小児科 舘延忠	
Quadriceps Myopathy	
—Becker 型筋ジストロフィーの不全型—	289
国立精神神経センター武蔵病院神経内科 春原経彦	
福山型先天性筋ジストロフィー症および多発筋炎におけるジストロフィン染色	292
国立療養所宇多野病院神経内科 斎田恭子	
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 3 報)	296
国立療養所再春荘病院 寺本仁郎	

シナプス, 中枢神経系におけるジストロフィン .....	300
熊本大学小児発達学 三池輝久	
<b>プロジェクト IV 治療</b>	
<b>IV-A データ・ベースの確立とネットワーク化</b>	
★Duchenne 型筋ジストロフィー患者のデータベースの活用 .....	305
国立療養所南九州病院神経内科 福永秀敏	
<b>IV-B 評価法と治療法の開発</b>	
★筋ジストロフィーの薬物治療 .....	317
国立療養所刀根山病院神経内科 姜進	
進行性筋ジストロフィー症 (Duchenne 型) の日常生活動作評価基準の検討 .....	319
広島大学整形外科 畑野栄治	
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心機能障害と ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの関係について .....	322
国立療養所八雲病院 南良二	
mdx マウス治療の試み ープロスタグランジン E <sub>1</sub> の効果ー .....	326
東邦大学第四内科 木下真男	
Duchenne 型筋ジストロフィー患者の末梢循環不全に対する経口 プロスタグランジン E <sub>1</sub> 誘導体制剤 (リマプロスト) の有効性について .....	329
国立療養所医王病院小児科 本家一也	
遺伝性筋萎縮マウス (wobbler mouse) に対する MK-801 の治療効果 .....	334
弘前大学脳研神経内科 松永宗雄	
筋ジストロフィーにおける人工換気療法開始後の筋再生と萎縮に関する検討 .....	338
国立療養所松江病院小児科 笠木重人	
Duchenne muscular dystrophy に対する脊柱変形矯正手術の治療経験 .....	342
国立療養所刀根山病院神経内科 姜進	
運営の経過 .....	347
班員名簿 .....	349

## 総括研究報告書

主任研究者 高 橋 桂 一

国立療養所兵庫中央病院

本研究班は、昭和59年度～61年度の〔筋ジストロフィー症の疫学、病態および治療開発に関する研究〕および昭和62年度～平成元年度の〔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〕(西谷 裕班長)の後を受けて、新たに分担研究者を公募し、再編成を行って発足した。本研究班の目標は国立療養所と関連大学、研究機関の密接な協力体制を確立し、全国的なフィールドで、筋ジストロフィーの病態、遺伝及び疫学に関する研究を行い、治療への発展をめざすことにある。27の国立療養所と、大学や研究機関より52名の公募班員と3名の顧問の班構成で、4つの分野において10系統のプロジェクト体制を発足した。今年度は83題の報告がなされた。組織図および班員構成は巻末に掲げた。以下各分野の研究成果をまとめ、今後の発展の方向性について考察する。

### 1) 遺伝・疫学

#### I-A 疫学

遺伝子診断の発達にともない正確な保因者診断、出生前診断が可能となってきた。近藤らは近年の産児数減少と出生間隔短縮をとらえて、後向的遺伝相談は意味が少なくなり、女子近親に対する前向的遺伝相談の必要性を強調し、国立療養所を中心とする診療機関に端末をおいた全国的遺伝相談ネットワークの可能性について検討した。家族の協力体制や、秘密保持などの問題点はあるが、ハイリスクを避けることは重要であり、データベースとリンクさせて効率的な遺伝相談が行われるように発展が望まれる。

#### I-B 遺伝子診断・遺伝相談

一方、DNA 診断が進歩しても、患者家族に

対する遺伝相談の現場においては様々な問題が残ることを大澤らは指摘して、今年度は当班班員全員にアンケート調査を行った。その結果、相談件数は77%の施設で年間5件以下で、遺伝子診断は保因者で11～20%、出生前診断は9～14%の現状である。カウンセリングと医療行為の間をどのようにしてみたすのか、倫理をふくめた検討が今後なされるべきである。

遺伝子診断の進歩には目ざましいものがある。特に Polymerase Chain Reaction (PCR) の手技の普及は特に遺伝子欠失例の診断において大きな成果をもたらした。鈴木らは独自に合成した22種のオリゴヌクレオチドプライマーを用い22家系で55%の欠失を検出している。金沢らは従来の制限酵素による DNA 多発性の解析 (RFLP) と PCR 法を比較検討し、PCR のスクリーニングとしての有用性を確証した。乾らも同様の方法で種々の臨床例を検索し、臨床像との対比を行った。遺伝子重複の検索に関して加藤らはサザンプロットの手技の改良により検出が可能であることを報告した。出生前診断への応用について片山らは多形分析、cDNA 法、PCR 法を比較し、臨床例を紹介した。その他亀尾、松村らもサザン分析の結果を報告し、本年度の報告および従来の日本人での解析結果を合わせると、方法論はほぼ確立してきたと考えられる。最近 Roberts らにより報告された、リンパ球より mRNA を抽出し、cDNA に逆転写し、PCR で増幅して分析する方法は保因者検出の有力な標準法をして急速に普及すると考えられる。今後は日本の数カ所の地区で遺伝子診断をおこなうセンターの設立が期待さ



れるが、設備、人、ランニングコストの点で直ちに実現することは困難かもしれない。多くの患者や家族をかかえている療養所と大学や研究所がタイアップした遺伝子診断グループがとりあえず各地域で組織化され、その活動の情報が患者や家族に伝えられ、効率よく利用されることが実際的である。

筋緊張性ジストロフィーの遺伝子座位は第19染色体長腕に存在することが知られているが、三木らは遺伝子単離をめざしてレーザー光線によるマイクロダイセクションをおこない、鴻巣らは Apo CII 遺伝子と対比染色マッピングを試みた。いまや原因遺伝子の確立は追い込みの状況にあり、大家系の遺伝子解析など、当班員各位の協力が期待される。

## 2) 臨床・病態

### II-A 画像診断

石原らは画像診断の欧米の現状を紹介し、問題点をまとめた。心エコーによる心機能あるいは病変の評価は、ほぼ確立されたと考えられる(石原、矢嶋)。近年のX線CTによる筋の画像解析はルーティン化され、筋CT所見と機能あるいは経過との関連が検討された(井上、松村、鴻巣)。さらにMRIの所見と病変進展部位(松田)、MRIのT1値と関節拘縮の関連(長柄)などMRIによる機能的画像診断が報告され、今後MRI装置の普及とともに、機能評価とより関連して有用な所見が蓄積されることが考えられる。

### II-B 臨床・病態生理

機能評価について、上肢機能とCT所見(松家)、座位保持機能の評価法の開発(高柳)、電気生理(広瀬、南、大城)、レーザードップラーによる筋血流量の測定(間野)、自律神経機能(三吉野)など種々の方向からの検討がなされた。客観的機能評価法の確立は治療法の開発における評価法としても極めて重要である。日本におけるDuchenne型(DMD)の自然歴について、新潟のグループよりの報告があるが、一般に治療効果の判定に用いられるに至っていない。ジストロフィンテストによる病型確定と臨床経過の客観的記載とそのデータベース化は当班で進めるべき重要な課題と考えられる。

筋緊張性ジストロフィーに関しては、中枢障害(松岡、秋口、高橋)、肺機能(堀川)、自律神経機能(坂井)の検討が報告された。これらの成果は治療にただちに還元されるものであり、薬物療法の工夫とともに病態の解明は重要である。また本症の胆石症の合併に関して検討がなされたが(村上)、従来胆汁組成の異常も報告されており、さらに全国的な規模での調査がなされ、結論が期待される。

DMDの心病変に関してSPECT(金沢)、心電図の遅延電位(松家、岩垣)、<sup>31</sup>P-MRスペクトル(松村)などにより解析が行われた。ベッカー型との相違など今後検討されるべき課題がのこされている。心不全死の検討は呼吸不全との関連もあり、治療法の検討とあわせて第4班とともに調査が必要である。心不全をきたした症例の同胞例で運動負荷や薬物療法の影響を検討する必要がある。

### III-C 生化学・内分泌

松永はこれ迄報告された筋ジストロフィーにおける内分泌異常および生化学的研究を考察した。血中のNGF(林)、CA-III(島)、ミオシン軽鎖I(松岡)の意義について検討がなされた。筋緊張性ジストロフィーの糖・脂質代謝異常(姜)は画像診断を用いた興味ある所見である。偽副甲状腺機能低下症II型類似病態の確認(広瀬)は新しい知見である。さらに他施設からの追加検討が待たれる。

### III-D 福山型特別プロジェクト

先天性筋ジストロフィー特に福山型に関する調査の要請はすでに西谷班で取り上げられていたが、さらに調査と診療の充実が社会的にも期待されているので、福山によりプロジェクトが発足し、遺伝子解析に関しても第2班と協力して家族発症の症例の登録の調査がスタートした。筋のCT(福山)、頭部MRI(吉岡、松村)などの画像診断の進歩がみられ、特に松村らの三次元脳表MRIによる異常脳回の描出は極めて印象的な成果であった。

## 3) 病理

### IV-A 剖検例・病理

全国の剖検例の登録は西谷班より持続して行われ、本年度は16例が追加された。また内喉頭

筋(桡澤),呼吸筋(石原)の病理や,心不全を呈したDMDの保因者発症例,拡張型の心病変を示したベッカー型など興味ある症例が報告された。最近では剖検率が低下しているが,個々の症例の詳細な検討が治療にまで反映されることは疑いが無い。班会議でも熱心な討論がなされ有意義であった。

#### IV-B ジストロフィン関連

ジストロフィンに関する研究は病因,診断,遺伝子解析あるいは治療につながる重要な課題である。三池により現在日本で使用されている5種類のジストロフィン抗体について免疫組織化学,ウエスタンブロットなどによる検討がまとめられた。ジストロフィンテストの普及は当班の促進すべき重要課題で,病型分類,遺伝子解析あるいは実験治療の判定の基本となる。杉田,荒畑らにより開発された抗体が一日も早く発売されることが期待される。来年度はジストロフィンテストの普及のためのワークショップが予定されている。

ジストロフィン遺伝子に関して,松尾らによるDMDの第19エクソンのスキッピング例は,コンセンサス配列の異常を伴わない特異なスプライシングの異常によると考えられる症例で,今後の各症例の検索のあり方に大きな示唆を与えた。ベッカー型(館ら)や福山型(斉田ら)のジストロフィン染色の結果,染色の多様性と再生や壊死過程との関連など興味ある今後の課題が示された。寺本らはmdxマウスにおけるジストロフィンを検索し,筋以外の組織における発現とその意義を考察した。中枢におけるisoformの存在の可能性を三池らは考察しており,ジストロフィンの生体膜における機能の解明も含めて今後の発展が期待される。春原らは

ジストロフィンテストの結果と臨床症状をあわせて検討し,quadriceps myopathyがベッカー型の不全型であることを報告した。以前は肢帯型の不全型とされていたものである。

#### IV-A データ・ベースの確立とネットワーク化

データ・ベースの基本体制は既に西谷班により発足し,全国患者のほぼ半数がこれに参加しているが,一部の参加が得られず疫学的見地からは不完全な状況であり,是非とも当班員の協力によって全国を包括したものに確立されることが期待される。またこのデータ・ベースが新しい治療法の判定などに利用されることが望まれる。福永らは今年度の全体統計を示し,今後の問題点と方向性について検討した。

#### IV-B 評価法と治療法の開発

プロジェクト研究として,姜らは,これまでの筋ジストロフィーの薬物療法を考察し,プレドニソン治療が最も有力として,当班で多施設による治療研究を行う計画を立てている。具体的な投与量,評価法などが検討されている。プロスタグランディングの効果(木下,本家)は循環改善に役立つと思われる。人工換気療法によるクレアチン代謝の改善(笠木)は興味ある報告である。脊柱変形が予後に大きく関与することはよく知られているが,その予防と治療には困難を伴う。姜らは脊柱変形矯正手術の4症例を報告した。欧米では以前より行われている治療法ではあるが,今回手術適応の意義についても熱心な討論がなされた。

以上,各分野の総括を行ったが,今後一層班研究の特徴を生かした研究がなされることが期待される。

# I. 遺伝・疫学

## A. 疫学

## 筋ジストロフィーの遺伝相談ネットワークの可能性について

班 員 近 藤 喜代太郎

北海道大学医学部公衆衛生学講座

共同研究者 南 良 二<sup>1)</sup>、松岡 幸彦<sup>2)</sup>、福山 幸夫<sup>3)</sup>  
三吉野 産治<sup>4)</sup>、鈴木 義之<sup>5)</sup>、金沢 一<sup>6)</sup>  
三木 哲郎<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> 国立療養所八雲病院 <sup>2)</sup> 名大神経内科 <sup>3)</sup> 東京女子医大小児科 <sup>4)</sup> 国立療養所西別府病院  
<sup>5)</sup> 東京都臨床研 <sup>6)</sup> 国立療養所川棚病院 <sup>7)</sup> 阪大老年科

### 要 旨

Duchenne 型の遺伝相談、発生子防は DNA 技術の進歩により有効になった反面、産児数減少、出産間隔短縮のため、組織的な前向の体制を必要とするようになった。

本研究では、この立場で全国的システムを作るかどうかを考える前提として、Duchenne 型について、

- 1) 家系登録
- 2) データバンクと入出力
- 3) DNA 技術の導入
- 4) 任意の時点・施設から家系登録にアクセスして遺伝相談を行なう仕組み

などについて、若干の国療筋ジス施設との共同研究を計画している。

### I 研究の意義と必要性

プロジェクト I A は疫学を課題としているが、Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) はじめ、当班の対象疾患の疫学的知見はすでにかなり整っているため、IA ではメンバーの自由課題の他に、疫学的手法で診療を側面支援する課題を共通に研究することにしている。

本年度からは表記の課題をとり上げ、当面、技術的問題の検討をすすめる予定である。

現状では筋ジストロフィーは不治で、とくに DMD、先天型など致死性疾患が多いので発生

の予防が大切である。しかし筋ジストロフィーは単因子遺伝性疾患なので、その予防は「遺伝相談」を通じて患児が誕生する確率を減少する以外にはない。

この分野は世界的にも関心もたれ、多くの国で、治療・リハと遺伝相談とが対策の2本柱になっているが、日本では前者がきわめてよく体系化された反面、後者の発展が充分でなかった。しかし DMD に限っても、つぎのような動向のため、この分野は新しい取組みを要する段階に入っている。

- 1) 患者・家族が養育施設における遺伝対策の充実を望んでいる (表1)<sup>1)</sup>
- 2) 産児数減少・出産間隔短縮のため、後向的遺伝相談がほとんど無意味になった (表2)<sup>2)</sup>。
- 3) DNA 技術の進歩のため、確率によらず、yes/no 型の保因者診断ができる場合が増した。
- 4) 胎児診断の進歩で、罹患する胎児を特定できる場合が増した。
- 5) 患児の大半が第1子となるため、年長児の発病を動機とする後向的遺伝相談の機会が激減し、保因者を事前に検出し、前向的遺伝相談を行なう仕組みが必要となった。

このような変化のため DMD の遺伝相談は、個々の事例の主治医が個別的・後向的に対応するだけでは不十分となり、全国の関連施設・専

表1 北海道の Duchenne 型筋ジストロフィー患者の家族の意見

	国立八雲病院入院中 (49人)	在宅または他施設入所中 (16人)
1. 長く家庭生活できるように「在宅ケア」を充実して欲しい	14 ( 8.4)	9 ( 17.0)
2. 筋ジスと種々の障害を一緒にした施設がよい	3 ( 1.8)	1 ( 1.9)
3. 筋ジス患者を施設に閉じこめるのは好ましくない	15 ( 9.0)	11 ( 20.8)
4. 筋ジスでは専門スタッフのもとで「施設ケア」を充実するのが正しい	33 ( 19.9)	4 ( 7.5)
5. 「在宅ケア」が望ましいが、筋ジスでは最終的には専門施設がよい。	42 ( 25.3)	11 ( 20.8)
6. 現行の筋ジス専門施設は、筋ジスの特性を最大限に考えて医療・生活・勉学が一元的に行なわれていて、筋ジス独自の施設としては理想的である。	30 ( 18.1)	8 ( 15.1)
7. 予防、とくに遺伝対策を筋ジス専門施設で充実して欲しい	29 ( 17.5)	9 ( 17.0)
	166 (100.0)	53 (100.0)

複数回答可，回答延べ数（カッコ内は延べ数の合計に対する％）  
近藤：神経進歩34：211，1990

門家が協力して継続的に進めなければならない状況となった。

本研究では、患者・家族の希望、療育に当る施設の実情などに配慮しながら、今後、DMD

表2 Duchenne 型筋ジストロフィーをもつ兄の診断時期 (X<sub>1</sub>) と次位同胞の誕生時期 (X<sub>2</sub>) の関係

X <sub>2</sub> -X <sub>1</sub>	観察数	累積数	(%)
-10	6	284	
-9	8	278	
-8	11	270	
-7	20	259	
-6	23	239	
-5	25	216	
-4	30	191	
-3	35	161	
-2	31	126	
-1	26	95	
0	33	69	24.3
1	20	36	12.7
2	8	16	5.6
3	5	8	2.8
4	0	0	1.1
5	3	3	1.1
計	284		

近藤ら：昭和60年度当班報告書，1985

の前向的遺伝相談を組織的に進めるに当って、なにか問題であるかを検討する。

勿論、遺伝相談は各施設の診療行為そのものであるから、この研究で検討する仕組みが実施に移される前には、患者団体の賛意、施設の同意による参加、ネットワーク体制の確立、その運用にかかわる問題（経費、マンパワー、機密保持など）をはじめ、多くの問題がある。

しかし IA のプロジェクト研究の段階では、主につぎの各点を検討し、実施するかしないかの判断資料としたい。

## II 遺伝相談ネットワークの確立の前に検討すること

ここで DMD の「遺伝相談ネットワーク」では複数の施設が参加し、継続的に運用される「家系登録」に基いて、DMD の前向的遺伝相談を行う仕組みを指している。

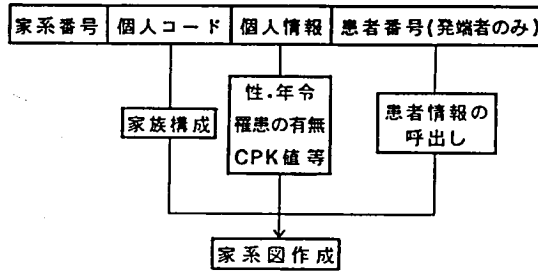
### 1. 家系登録

遺伝性疾患の「家系登録」では、疾患を限り（血友病、腸管ポリポシスなど）または地域を限って、患者・近親者に関する多くの情報をデータベース化し、遺伝相談をふくむ医療保健福祉サービスに活用する活動で、英国でとくに発達している。

表3 遺伝病の家系登録に関する報告要旨

- 1) 遺伝病を伝える確率が高い (1/10以上) 家系を登録し、遺伝相談に活用する。
- 2) 地域の遺伝病センターにおかれるべきで、特定の疾患 (血友病など) の全国的登録制度とは協力する。
- 3) 本人の承諾を得て登録する。
- 4) 地域の家庭医と協力して運用する。
- 5) 他地域の登録制度と協力できるように、仕組み、コード化などを共通にする。
- 6) 電算機の利用が前提である。端末操作上の資格、秘密保持、機種プログラムの統一など、技術的問題を解決する。
- 7) 専門スタッフと給与

Clinical Genetics Society Working Party, UK : J med Genet 15 : 435, 1978



家系図レコードの構成

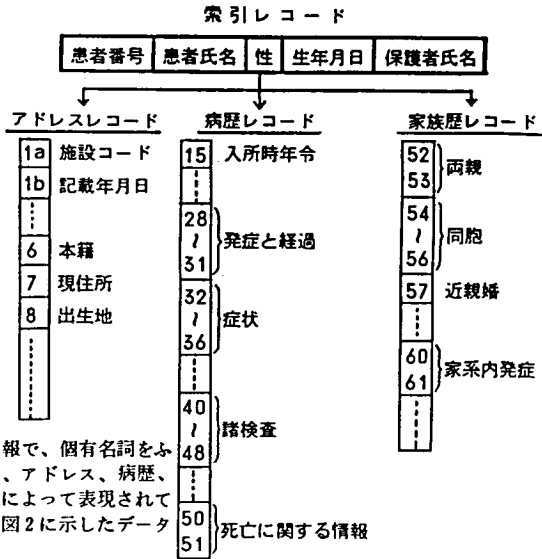


図1 患者レコードの構成

索引レコードは個人同定に用いる情報で、個有名詞をふくみ、必要に応じて秘密化する部分、アドレス、病歴、家族性レコードはすべて数値コードによって表現されている。1a, 1b, ... 6, 7, 8, ... は図2に示したデータカードの構成を示している。

近藤ら; 昭和58年度当班研究報告書, 192, 1984

英国では保健と医療を包括化し、National Health Service という国営の組織が担当しており、地域別に構成された1次、2次、3次機関が実務を行っている。表3はこの仕組みを前

提としてはいるが<sup>3)</sup>、DMD の場合にも参考になる点をふくんでいる。国療筋ジス施設をネットワーク化して DMD の遺伝相談を試行する場合、当初、つぎのような手順が考えられる。

```

0006 ff x 1 1
0006 fm x 2 1
0006 f1 1 1
0006 f2 x 401 2
0006 f3 2 1
0006 f4 2 1
0006 f5 1 1
0006 f6 2 1
0006 mf x 1 1
0006 mm x 2 2
0006 m1 x 372 5 2
0006 m2 2 1
0006 1 x 101 4
0006 2 82 2
0006 3 72 2

```

左上は家系図レコードがそのまま出力された状態であるが、これに基づいて自動的に右下のような家系図が描記できる。

0006

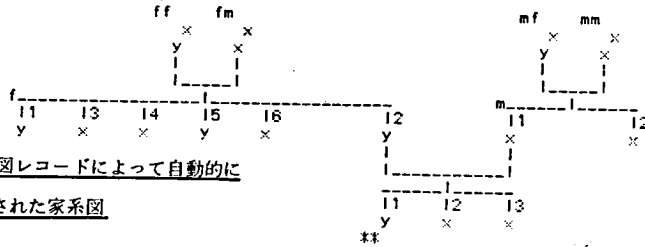
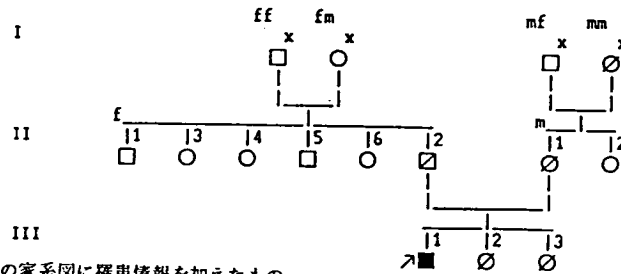


図2 家系図レコードによって自動的に描記された家系図

.0006



その家系図に罹患情報を加えたもの

近藤ら；昭和58年度当班研究報告書

- 1) ある施設、例えば北大公衆衛生に親コンピュータを置き、登録に参加する施設と「パソコン通信」ができるようにする。
- 2) DMD を診断したとき、その女子近親、とくに姉妹の保因者検査などを行なう。
- 3) 患者の保護者などに遺伝相談の意義、DNA による保因者診断、絨毛穿刺による出生前診断などについての知識を提供し、希望があれば家系登録ができることを説明する。
- 4) 希望があった場合、パソコン通信によって親コンピュータに家系登録を行なう。

## 2. データバンク

臨床の場で慣用される方法で描いた家系図と

近親の情報を電算化し、それを数値出力し、さらに元の家系図として自動的に描記する方法はすでに確立されている(図1, 2)<sup>4)</sup>。

## 3. DNA 技術など

保因者診断、DMD の出生前診断には従来の方法もあるが、DNA 技術の導入でその精度が著しく高まる場合があり、確率によらないで、yes/no 型で診断できることも少くない。そこでこのネットワークは DNA 技術の利用を前提として拡大することがより望ましい。

## 4. 任意の時点・施設から家系登録にアクセスする仕組み

初期登録の内容を、事後の時点で、他の施設から改変し、または出力する行為をパソコン通

信で試行する。

### III 今後の方針

IIの2はすでに完成し、プログラム化されている。それで3をもつ施設と共同してネットワークの原形となるチームをつくって、若干の家系の実例、またはプライバシー問題を避けるため、架空の事例を用いて、1, 2, 4を試行し、技術的な問題点を明らかにしたい。

この段階で本班の他のプロジェクト、とくにIB 遺伝相談との協力が必要である。さらに広い範囲、とくに患者団体の意見を得て運用にもなる問題を検討することとしたい。

### 文 献

- 1) 近藤喜代太郎ら：平成元年度当班研究報告書, 5, 1990
- 2) 近藤喜代太郎ら：昭和60年度当班研究報告書, 66, 1986
- 3) Emery AEH, Brough C et al: A report on genetic registries based on the report of the Clinical Genetics Society Working Party. *J med Genet* 15: 435, 1978
- 4) 近藤喜代太郎ら：昭和58年度当班研究報告書, 192, 1984



I. 遺伝・疫学

B. 遺伝子診断・遺伝相談

プロジェクト研究I 遺伝・疫学  
I-B 遺伝子診断・遺伝相談

## 遺伝相談の現状把握と今後解決すべき課題の検討

班 員 福 山 幸 夫

東京女子医科大学小児科

共同研究者 三吉野 産 治<sup>1)</sup>, 鈴木 義 之<sup>2)</sup>, 金 澤 一<sup>3)</sup>

三 木 哲 郎<sup>4)</sup>, 大 澤 真 木 子<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 国立療養所西別府病院小児科 <sup>2)</sup> 東京都臨床医学総合研究所 <sup>3)</sup> 国療川棚病院神経内科国立療養所

<sup>4)</sup> 阪大老年病医学 <sup>5)</sup> 東京女子医大小児科

### 要 旨

遺伝相談ネットワークの確立は本班の目的の1つである。そこで本班における遺伝相談の現状を把握し、今後解決すべき問題を探るために班員および顧問55名を対象にアンケート調査を実施し、44施設80%から回答を得た。遺伝相談は30施設で実施されていたが、1年間の相談件数は5件以下が22施設77%と最も多かった。回答施設の遺伝子診断の実施状況は、患者で21-27%、保因者で11-20%、出生前診断で9-14%であった。14施設から出生前診断の適応につき意見が述べられ、保因者又はその可能性のある女性の妊娠後の相談で実施が9施設で、妊娠前から計画的に出生前診断を勧めるが12、勧めないが2であった。患者の遺伝子診断、保因者診断、出生前診断に対し倫理的な配慮については、必要が順に55, 57, 57%, 不要が18, 14, 16%であった。遺伝子診断が遺伝相談サービスに実際的に応用可能となるよう技術の向上・経済的基盤の確立・倫理的コンセンサスを得ることが重要である。

### 目 的

本プロジェクトは、平成元年度には、患児家族への遺伝相談サービスのため教育材料として小冊子『筋ジストロフィー症のやさしい遺伝相談～患者・家族のために～』を作成した。同冊子の読後アンケートが約10人より送付された

が、主として患者家族とパラメディカルスタッフからのものである。筋ジス協会より事業の1つとして同冊子印刷の要望も出されており、患者家族からの遺伝相談への要求が大きいと考えられる。本研究班の目的の1つとして遺伝相談ネットワークの確立がかかげられている。そこで本研究班における遺伝相談の現状を把握し、今後解決すべき問題を探るためにアンケート調査を実施した。

### 方 法

本研究班班員および顧問55名を対象に、表1に示すアンケート調査を実施した。

### 結 果

1. アンケート回収率：回答は44施設80%から得られた。

2. アンケート結果：1) 遺伝相談を実施：30施設68%、非実施：14施設32%、前者における過去1年の相談件数は5件未満22施設、5～9件2施設、10～14件3施設、15件以上1施設、不明2施設で、後者の理由は、1. 臨床例を扱っていない7施設、2. 患者からの要求がない5施設、3. 遺伝相談をしている時間がない2施設、4. 相談をする自信がない2施設であり、項目3と2ないし4の重複回答が各々1件あった。

2) 遺伝子診断の実施状況、適応は、表2、3の如くであった。各方法ごとの遺伝子診断の

表1 アンケート調査の実際の設定内容

1) 遺伝相談を a している b していない	4. 性別の判定のみ a している b していない
1)-1 a とお答えの先生は、過去1年に何件くらい 遺伝相談をされましたか _____	B 1. 絨毛膜を用いて a している b していない
1)-2 b とお答えの先生は、理由をお答え下さい	2. 羊水を用いて a している b していない
1. 臨床例を扱っていない、	4)-1, 2, 3, 4 a とお答えの先生 出生前診断の適応はどのようにしておられますか
2. 患者さんからの要求がない	A 保因女性または保因者である可能性のある女性が 妊娠した後に相談をうけた場合
3. 遺伝相談をしている時間がない	1. 保因女性がすでに妊娠しており、 a. 患者の cDNA における欠失が判明している場 合のみ
4. 遺伝相談をする自信がない	b. 患者の cDNA における欠失が判明していなく ても
2) 患者の遺伝子診断を	2. 保因者が否かは不明だが可能性のある女性がす でに妊娠している場合
1. RFLP を用いて a している b していない	a. 患者の cDNA における欠失が判明している場 合
2. cDNA を用いて a している b していない	b. 患者の cDNA における欠失が判明していなく ても
3. PCR 法を用いて a している b していない	3. 保因女性がすでに妊娠しているが、患者の cDNA の検査はまだ実施されていない場合も行なう
2)-1, 2, 3, a とお答えの先生 遺伝子診断の適応はどのようにしておられますか	4. 保因者が否かは不明だが可能性のある女性が既に 妊娠しており、患者の cDNA の検査はまだ実施 されていない場合も行なう
1. 患者または家族には特に理由を説明しないが、 必要な検査として採血する	5. その他 ( _____ )
2. 患者または家族に説明し、極力協力してもらう	B 保因女性または保因者である可能性のある女性が 今後妊娠したいと思っている時点から、出生前診 断の可能性について話し、計画的に妊娠を
3. 患者または家族に説明し、希望があった場合	1. 勧める 2. 勧めない
4. 遺伝相談の希望があった場合に、遺伝子診断の 可能性について説明する。	C. その他 ( _____ )
5. 遺伝相談をしている他施設の医師から依頼があ った場合に分析をうけおう。	5) 患者の遺伝子診断、保因者診断、出生前診断につ いて何か倫理的な配慮をしておられますか
6. その他 ( _____ )	1. 患者の遺伝子診断について倫理的配慮は 必要 不要
2)-1, 2, 3, a とお答えの先生、各々の検出率ほど の程度ですか	2. 保因者の遺伝子診断について倫理的配慮は 必要 不要
1. RFLP	3. 出生前診断について倫理的配慮は 必要 不要
2. cDNA	6) 具体的にどのような配慮をしておられますか
3. PCR	1. 貴施設の倫理委員会に a 申請し許可を得た b 申請中 c 申請予定 d 倫理委員会がない a とお答えの先生具体的条件をお知らせください
3) 保因者の遺伝子診断	2. その他 _____
1. RFLP a している b していない	7) 何か御意見がございましたら御記入下さい _____ _____
2. cDNA a している b していない	
3. PCR 法を利用 a している b していない	
3)-1, 2, 3, a とお答えの先生 遺伝子診断の適応はどのようにしておられますか	
1. 患者または家族には特に理由を説明しないが、 必要な検査として採血する	
2. 患者または家族に説明し、極力協力してもらう	
3. 患者または家族に説明し、希望があった場合	
4. 遺伝相談の希望があった場合に、遺伝子診断の 可能性について説明する。	
5. 遺伝相談をしている他施設の医師から依頼があ った場合に分析をうけおう。	
6. その他 _____	
4) 出生前診断を	
A 1. RFLP を用いて a している b していない	
2. cDNA を用いて a している b していない	
3. PCR 法を用いて a している b していない	

検出率は算出していないという回答が多かったが、1. RFLP では10%~90%、cDNA では

10%~70%、PCR では31~50%という回答があった。

表2 遺伝子診断の実施状況 (対象44施設)

方法	対象	実施施設数	施設%	他施設に依頼施設数	依頼%	非実施施設数	施設%	無回答施設数	施設%
1. RFLP	患者	9	21	3	7	29	66	3	7
	保因者	9	20	1	2	27	61	7	16
	出生前診断	6	14	0	0	35	80	3	7
2. cDNA	患者	12	27	1	2	27	61	4	9
	保因者	5	11	1	2	30	68	8	18
	出生前診断	6	14	0	0	35	80	3	7
3. PCR	患者	11	25	1	2	30	67	3	7
	保因者	7	16	1	2	28	64	8	18
	出生前診断	4	9	0	0	36	82	3	7
4. 伴性遺伝の性別判定		2	5	0	0	37	84	5	11
出生前診断の方法									
	絨毛膜採取	4	9	1	2	36	82	3	7
	羊水採取	4	9	1	2	35	79	4	12

表3 遺伝子診断の適応

患者または家族に	患者数 (%)	保因者数 (%)
1. 理由を説明せず、必要な検査として採血する	1 ( 5)	0 ( 0)
2. 説明し、極力協力してもらう	9 ( 47)	3 ( 27)
3. 説明し、希望があった場合	6 ( 32)	4 ( 36)
4. 遺伝相談の希望があった場合に、遺伝子診断の可能性を説明	7 ( 37)	6 ( 55)
5. 遺伝相談をしている他施設からの依頼により分析をうけおう	8 ( 42)	4 ( 36)
回答施設数	19 (100)	11 (100)

注：2，4，5は重複回答があった。

3) 出生前診断の適応については14施設から回答が得られ、残りの30施設は無回答であった。保因者/可能性のある女性が妊娠後に相談をうけた場合実施するのが9施設で、そのうちわけとして、まず明確な保因者が既に妊娠しており、患者のcDNAにおける欠失が判明している場合のみ実施が1、判明していなくても実施が2で、次に、保因者の可能性のある女性が既に妊娠している場合に、患者のcDNAの欠失が判明している場合に限るのは0で、判明していなくても実施が2であった。さらに、患者のcDNAの検査はまだ実施されていない場合も明確な保因者が既に妊娠していれば実施が2、保因者の可能性のある女性が既に妊娠していれば

実施が3であった。

次に保因者/保因者の可能性のある女性が、将来妊娠したいと思っている時点から、出生前診断の可能性につき話し、計画的に妊娠・出生前診断を1. 勧めるが12施設、2. 勧めないが2施設で、3. その他：本人家族の希望に添うという回答もあった。

4) 遺伝子分析による患者・保因者・出生前診断に対する倫理的配慮の要否は、表4の如くであった。

5) 具体的対策として、施設の倫理委員会にa申請し許可を得た2、b申請中0、c申請予定2に対し、d倫理委員会がないが16、倫理委員会に申請は不要が5件あった。

