

3

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 遺伝相談及び疫学に関する研究

平成3年度研究報告書

班長 高橋 桂 一

平成4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・データベース		
★国立療養所八雲病院における Duchenne 型筋ジストロフィー患者の推移	国立療養所八雲病院 南 良 二	5
北海道における Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子欠失と 臨床症状の多様性	国立療養所八雲病院 南 良 二	9
当院筋ジス病棟における入院患者動向	国立療養所西別府病院神経内科 三 宮 邦 裕	13
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける若年心不全の検討	国立療養所鈴鹿病院神経内科 酒 井 素 子	17
★Duchenne 型筋ジストロフィー患者のデータベース と DNA 分析に関するアンケート結果	国立療養所南九州病院神経内科 福 永 秀 敏	21
I-B 遺伝相談・遺伝子診断		
★Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談倫理についての検討	東京女子医科大学小児科 福 山 幸 夫	35
本院における遺伝相談の現況	国立療養所西別府病院神経内科 三 宮 邦 裕	39
進行性筋ジストロフィー患者の遺伝子解析において ジャンクションフラグメントを高率に検出するための方法	慶応義塾大学医学部微生物学教室 加 藤 真 吾	42
PCR-RFLP 法による Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝子診断	国立療養所川棚病院 金 沢 一	46
Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の保因者診断および 出生前診断における PCR-RFLP 法の有用性の検討	東邦大学医学部第 1 産婦人科 片 山 進	49
PCR 法を用いた Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーの 保因者診断と出生前診断について	大阪大学小児科 乾 幸 治	53
Duchenne /Becker 型筋ジストロフィーの遺伝子診断: 遺伝子増幅とイメージプロセッシングによる患者及び保因者の同定	東京都臨床医学総合研究所 鈴 木 義 之	56

CA dinucleotide repeat polymorphism を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの非保因者診断	59
国立療養所新潟病院神経内科 保 住 功	
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—第2報—	62
国立療養所下志津病院 山 田 広 樹	
PCR 法を用いた進行性筋ジストロフィー患者の遺伝子診断	65
国立療養所西別府病院神経内科 三 宮 邦 裕	
病院検査室における PCR 法を利用した Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの遺伝子診断	70
国立療養所西多賀病院 鴻 巣 武	
Multiplex PCR によるジストロフィン遺伝子欠失の検出 Chamberlain 法と Beggs 法について	73
国立療養所兵庫中央病院 高 橋 桂 一	
Multiplex PCR による Xp 21 筋ジストロフィーの遺伝子診断 Chamberlain 法と Beggs 法の比較	77
国立療養所兵庫中央病院 高 橋 桂 一	
Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子重複例及び欠失例における臨床所見	79
国立療養所原病院 亀 尾 等	
筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子近傍における連鎖不平衡及び PCR-RFLP 法による簡便遺伝子診断	83
大阪大学医学部第4内科 三 木 哲 郎	
Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談倫理の検討 遺伝相談の定義にかかわる問題を中心として	87
国立精神・神経センター精神保健研究所 白 井 泰 子	
DNA 技術と筋ジストロフィー対策	92
北海道大学医学部公衆衛生学講座 近藤 喜代太郎	
<b>プロジェクト II 臨床病態</b>	
<b>II-A 画像診断</b>	
進行性筋ジストロフィーの心筋病変に対する心臓核医学的検討	95
国立療養所東埼玉病院 石 原 傳 幸	
心エコー検査による心機能評価と治療の検討	99
国立療養所長良病院小児科 矢 嶋 茂 裕	
神経筋疾患の病態についての骨格筋 MRI による研究	103
愛媛大学医学部小児科 松 田 博	
副腎皮質ステロイド反応性の再発性急性横紋筋壊死：骨格筋 MRI 所見について	107
弘前大学医学部脳研神経内科 松 永 宗 雄	
筋ジストロフィー患者でのデュアル X 線骨密度測定装置による筋萎縮の定量的評価法	112
国立療養所兵庫中央病院 高 橋 桂 一	

顔面肩甲上腕筋ジストロフィーの筋障害の CT による検討	116
国立療養所兵庫中央病院神経内科	堀川博誠
Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形	121
国立療養所宮崎東病院	井上謙次郎
<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脊柱側彎発生のメカニズム	
—傍脊柱筋 X 線 CT による検討—	123
奈良県立医科大学神経内科	高柳哲也
筋ジストロフィーの運動機能に関する研究 (第一報)	
—床反力からみた小児の歩行の発達—	129
国立療養所徳島病院	松家豊
筋ジストロフィーの足の機能障害	135
国立療養所徳島病院	松家豊
Duchenne 型筋ジストロフィー症の新しい歩行分析	139
国立療養所西奈良病院小児科	岩垣克己
Becker 型筋ジストロフィーにおける多面的臨床解析	145
愛知医科大学第四内科	佐橋功
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの筋障害以外の臨床的特徴	150
奈良県立医科大学神経内科	高柳哲也
筋ジストロフィー症患者の循環機能	154
国立療養所岩木病院	五十嵐勝朗
心不全合併筋ジストロフィー患者における心房性ナトリウム利尿ペプチド	
の変動について	159
国立療養所刀根山病院神経内科	姜進
筋交感神経活動が筋血流量に及ぼす影響	164
名古屋大環境医研高次神経統御部門 自律神経・行動科学	間野忠明
定量的筋電図法の研究 (第三報) —distal myopathy における	
myopathy index—	173
東京都立神経病院神経内科	廣瀬和彦
筋ジストロフィーにおける jitter 現象の異常	
—筋緊張性ジストロフィーと他の型の筋ジストロフィーの比較—	177
国立療養所沖繩病院	大城盛夫
事象関連電位を用いた筋強直性ジストロフィー患者の知的機能の検討	181
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	春原経彦
筋緊張性ジストロフィーにおける睡眠ポリグラフィーの検討	186
国立療養所沖繩病院	大城盛夫
筋緊張性ジストロフィーにおける脳核磁気共鳴スペクトロスコピーの検討	191
京都大学神経内科	秋口一郎
Myotonic dystrophy における中枢神経障害の臨床的検討	
—睡眠中動脈血酸素飽和度および安静時動脈血ガス分析と髄液中	
神経組織特異蛋白の関連性について—	194
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血圧の日内変動—第二報—	199
国立療養所道北病院	坂井 英一
<b>II-C 生化学・内分泌</b>	
★筋強直性ジストロフィー症に併発する糖尿病の実態調査	203
弘前大脳研神経内科	松永 宗雄
シビレエイ電気器官からのジストロフィンタンパクの精製の試み	206
岐阜薬科大学分子生物	林 恭三
血清 CA-III 測定の普及にむけて、多施設での臨床検討	209
国立療養所札幌南病院神経内科	島 功二
筋萎縮マウス (wobbler) 脊髄蛋白の異常について	214
弘前大学脳研神経内科	松永 宗雄
Myotonic dystrophy におけるホルモン負荷試験の検討	
—Ellwnorth-Howard 試験, Arginine 負荷試験, Insulin 負荷試験—	217
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に於ける free T3, 及び free T4 値の検討	222
国立療養所箱根病院神経内科	村上 慶郎
進行性筋ジストロフィーにおける骨代謝についての検討	226
国立療養所宮崎東病院	井上 謙次郎
<b>II-D 先天性筋ジストロフィー</b>	
先天性筋ジストロフィー児に認められるけいれんに関する検討	229
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の遺伝学的・臨床的検討	
—同胞罹患例を中心に—	232
神戸市立中央市民病院小児科	吉岡 三恵子
<b>プロジェクト III 病理</b>	
<b>III-A 剖検例集積</b>	
★筋ジストロフィー剖検登録例の集計と解析	235
国立療養所中部病院臨床研究部	向山 昌邦
Duchenne 型筋ジストロフィー症の心肥大について	
—臨床ならびに剖検所見の検討—	238
国立療養所徳島病院	松家 豊
Duchenne 型筋ジストロフィー患児に発生した横紋筋肉腫の免疫組織化学的検討	242
東京女子医科大学小児科	福山 幸夫
筋萎縮性側索硬化症における呼吸筋の組織化学的検討	247
国立療養所東埼玉病院	石原 傳幸
増殖細胞核抗原 (PCNA) を指標とした骨格筋再生の動態	250
徳島大学医学部第1病理学教室	檜澤 一夫
mdx マウスにおける筋再生能の検討	255
国立療養所宇多野病院神経内科	斎田 恭子
Heterozygote mdx マウスの培養筋細胞におけるジストロフィン発現に関する研究	259

先天性筋緊張性ジストロフィー症筋における細胞骨格蛋白  
 (ジストロフィン, ジスミン, スペクトリン) の免疫組織学的研究……………263  
 札幌医科大学小児科 館延忠

**III-B ジストロフィン関連**

★症例におけるジストロフィン反応の多様性……………267  
 熊本大学医学部小児発達学 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 —モノクローナル抗体による検討— (第4報)……………272  
 国立療養所再春荘病院 寺本仁郎

先天性ミオパチーにおけるジストロフィン……………276  
 熊本大学医学部小児発達学 三池輝久

先天性筋ジストロフィーの筋組織におけるジストロフィンの研究……………281  
 東京女子医科大学小児科 福山幸夫

ヒト正常筋と Duchenne 型筋ジストロフィー症罹患筋の筋肉培養  
 における各種細胞骨格蛋白発現に関する免疫組織学的検討……………286  
 札幌医科大学小児科 館延忠

ベッカー型筋ジストロフィーにおけるジストロフィン分析……………291  
 国立療養所筑後病院 岩下宏

ジストロフィン神戸にみられた mRNA 前駆体 2 次構造の異常……………294  
 神戸大学小児科 松尾雅文

ジストロフィン C 末端ドメインが保たれた筋ジストロフィーの重症例……………298  
 国立療養所南九州病院神経内科 福永秀敏

**プロジェクト IV 治療**

**IV-A 評価法と治療法の開発**

★デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するプレドニゾンの臨床効果……………301  
 国立療養所刀根山病院神経内科 姜進

可動型等尺性筋力計の開発と治療評価への応用……………303  
 国立療養所兵庫中央病院 高橋桂一

先天性筋ジストロフィーの脊柱変形……………307  
 国立療養所岩木病院 五十嵐勝朗

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の余命の予測……………311  
 広島大学整形外科 畑野栄治

長期器械的人工呼吸療法における動脈性出血の検討……………315  
 国立療養所松江病院小児科 笠木重人

Duchenne 型筋ジストロフィー呼吸不全期のレニン-アンギオテンシン-  
 アルドステロン系の動態と血圧上昇に対するカプトプリルの効果について……………319  
 国立療養所医王病院小児科 本家一也

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の心不全に対する captopril の  
 治療効果……………322  
 国立療養所川棚病院 金沢一

## ワークショップ

### <第1部 遺伝相談・遺伝子診断>

遺伝相談の問題点 .....	327
東京女子医科大学小児科	大澤 真木子
筋ジストロフィーの遺伝子診断の現状と問題点 .....	331
東京都臨床医学総合研究所	鈴木 義之

### <第2部 ジストロフィンテスト>

ジストロフィン総論	
ージストロフィンとその抗体についてー .....	334
熊本大学医学部発達小児科	三池 輝久
ジストロフィン染色 ABC 法の実際 .....	338
徳島大学医学部第一病理	伊井 邦雄
ジストロフィン染色 ABC 法の症例 .....	341
札幌医科大学小児科	館 延忠
ジストロフィン染色 FITC 法 .....	344
熊本大学発達小児科	吉岡 毅
Western blotting の基礎と臨床 .....	348
国立療養所再春荘病院神経内科	内野 誠
PCR 基礎編 .....	352
神戸大学医学部小児科	西尾 久英
PCR の臨床面 .....	357
東京女子医科大学小児科	斎藤 加代子
運営の経過 .....	363
研究班組織図 .....	365
班員名簿 .....	367

## 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

班の課題に遺伝相談をかかげ、新たな班員を加えて2年度が発足した。班の基本構成は4分野9系列で、データ・ベースが幹事会の検討を経て疫学部門に移行した。本研究班の目標は遺伝子診断の方法の確立と普及を図り、それを基盤として倫理に支えられた遺伝相談を行い、発生子防をはかり、また筋ジストロフィーの臨床病態を解明し、治療を充実させることである。

今年度は遺伝相談・遺伝子診断とジストロフィンテストについてワークショップを行い、現状の把握と技術の普及に大きな成果を挙げた。報告書の後半にその内容を掲載した。演者および司会の方々の労に深謝する。

以下各分野の研究成果をまとめ、今後の発展の方向について考察する。

### 1) 遺伝・疫学

疫学に関しては、北海道および九州での20数年間のDMD患者の推移の分析から、入院時年齢及び死亡年齢の上昇傾向が明らかにされ、体外式人工呼吸器の導入による延命効果と療養所の存在価値が認識された(南, 三宮ら)。また若年心不全死の国立療養所25ヶ所のアンケート調査の結果が報告された(酒井)。

データベースは現在20の国立療養所筋ジス施設が参加している状況であり、登録患者数は570例に達した(福永ら)。より有効な利用が望まれる。今回、福永によりDNA分析に関する現状と意識調査が行われた。DNA分析結果をデータベースに含めることについて13施設の賛同をえたが、秘密の保持や家族の了解については慎重に対処すべきであるとの意見が多かつ

た。

遺伝相談倫理に関して全班員と関係者にアンケート調査がなされ、相談者の経験の有無と遺伝相談の目的、カウンセラーの任務や適切な行動、情報の開示などに関連した回答との連関が統計手法により解析され、倫理のコンセンサスのための基礎資料がえられた。班員のカウンセリングに関する研修と、各施設における倫理委員会の設置の必要性が指摘された(白井)。西別府病院では、三吉野らの努力により、近接する九州大学生体防御研究所付属病院とタイアップして出生前診断を含めた遺伝子診断と遺伝相談が開始された。今後、各地区で設置されるべき遺伝相談のキーステーションの一つのモデルとなるであろう。

遺伝子診断は Polymerase Chain Reaction (PCR) の応用により、方法の確立と普及が目ざましく、関連した13の演題が報告された。PCR-RFLP法の有用性は確立され、保因者診断と出生前診断が進展した(金沢, 片山, 乾)。新しくCA線り返し領域の多形性による保因者に関する検索の有用性が確かめられ、報告された(保住, 乾)。ジストロフィン遺伝子欠失の検出は Multiplex PCR 法の普及により著しく進展し、全国の症例で検索が可能となった。その手技と応用および有用性に関し、Chamberlain法とBeggs法の比較やDNA定量法を含めて5題の報告がなされた(高橋, 鈴木, 三吉野, 鴻巣, 乾)。欠失および重複の有無と臨床症状との関連が検討されたが、有意差がみられなかった(亀尾)。本邦での欠失や重複の頻度は、欧米と比較して差がないことがcDNAプ



ローブを用いたサザンブロット法を用いて結論された(山田)。欠失や重複に伴って生じるジャンクションフラグメントを高率に検出する方法が開発された(加藤)。欠失部位および reading frame 機構と臨床症状の関連は Koenig や Beggs らにより検討された結果が報告されているが、あとで述べる福永らの症例のような興味ある所見が報告され、また中間型とされていた患者の遺伝子解析が進み、点変異の解析とあいまって、各症例が分子レベルで分類されるようになるであろう。

筋緊張性ジストロフィー(MyD)の原因遺伝子座位はせばめられ、p37.1(DNA マーカー)で強い連鎖不均衡が見いだされ、遺伝子単離に重要な手がかりが得られた(三木)。

顧問の近藤は前向的遺伝相談の必要性を強調している。現状分析と予想される効果を述べているので、報告書に補遺として掲載する。今後の遺伝相談のあり方に一つの方向を示すと思われる。

## 2) 臨床病態

画像診断に関しては、RI, エコー, MRI, CT などによる病態解析が行われている(石原, 矢嶋, 松田, 堀川)。デュアルX線による筋萎縮の定量法が新しく開発された(高橋)。さらにソフトウェアの開発により実用性の向上が期待される。

臨床病態に関して、側弯発生の機構は治療面からも関心が高く、CT やX線での解析がなされた(井上, 高柳)。歩行分析は床反力や足圧測定による新しいアプローチがなされ、障害度との関連が示された(松家, 岩垣)。MyDの病態に関し、事象関連電位の p300 の振幅低下(春原)、睡眠ポリグラフィーによる異常(大城)、MRI スペクトロによる N-acetyl aspartate の脳内低下(秋口)、血圧の日内変動の減少(坂井)などが明らかになった。

内分泌・生化学からのアプローチでは、MyDにおける糖尿病の合併について全班員施設における調査が行われ11.4%に合併することが明らかになった(松永)。MyDにおける偽副甲状腺機能低下症II型の存在は当班員において見いだ

されたが、アルギニンやインスリン負荷による成長ホルモンや ACTH の変動より系統的な adenylate cyclase-cAMP 系の異常が示唆された(広瀬)。先天性筋ジストロフィーについては痙攣に関する検討がなされた(福山)。また兄が福山型で弟が Walker-Warburg 症候群を合併した例の報告があった(吉岡)。今後、福山型の全国調査、医療の実態調査、家族例の遺伝子解析など、プロジェクトを活かした研究を行う必要がある。

## 3) 病 理

剖検例は1991年11月末迄で327例で、DMDは249例に達した。平均寿命は $18.96 \pm 4.11$ 歳で最近の5年間でも延長傾向にあり、死亡前の呼吸器装着の状況も合わせ調査が行われた(向山)。人工呼吸器の装着は神経筋疾患の治療の一環となりつつあり、生存期間も呼吸器の着用状況を把握せずに解析できない状況になってきた。

mdx マウスの筋再生能は徐々に低下すること、heterozygote の場合培養細胞はジストロフィン陽性と陰性の筋管細胞が存在し、あと融合により陰性細胞にもジストロフィンが発現することが示された(木下)。mdx マウスは筋力低下が少なく、再生能が高いためとされているが、マーカインによる壊死を繰り返し起こすと、徐々に再生能力が低下する(斎田)。檜澤らは正常ラットで増殖細胞核抗原を用いて筋の再生過程を調べ、HE 染色よりも速く反応がみられ、また速く反応が消失するようである。ジストロフィン筋での検索が期待される。先天性筋ジストロフィーではジストロフィンはずべての型で存在し、その染色は重症 DMD との鑑別に重要である(福山)。BMDにおけるジストロフィンの解析は臨床症状や経過との関連において興味もたれる(佐橋)。福永らは DMD 類似の臨床経過を示し、ジストロフィン染色では C 末端及び rod 中央部に対する不連続な染色性を示し、N 末端に対する染色性を欠き、PCR で Exon 3~19 の欠失を示す重症 BMD と呼ぶべき症例を報告した。松尾らは mRNA の 2 次構造の異常より生ずるエクソンのスキッピング例を報告した。三池は種々のジストロフィン抗体

について検討し、班員への抗体の供給も行い、ワークショップのジストロフィンテスト部門のアレンジを行い、当班におけるジストロフィンの研究を大きく推進させた。

#### 4) 評価法と治療法の開発

DMD に対するプレドニソロンの投与の小数例での結果が報告された(姜, 高橋)。客観的評価には筋力の測定が不可欠であり、簡便な等尺性筋力計の開発と実測例が報告された(高橋)。薬物療法としてカプトプリルの有効性が明らかとなった(本家, 金沢)。

班会議では特別に、石原により1991年10月にソレントにおいて行われた第1回筋ジストロフィーおよび関連疾患の治療に関する国際会議の概要がスライド写真を用いて報告され、班員に益すること多大であった。

以上、各分野での研究を総括した。今後、遺伝相談がどこでも客観性を持って行われる体制の確立が必要である。全体を通じ研究の進め方は、よりプロジェクトの特徴を活かすことが望ましく、各部門のリーダーおよび全班員の一層の協力が期待される。

# I. 遺伝・疫学

## A. 疫学・データベース

プロジェクト研究I 遺伝・疫学  
I-A 疫学・データベース

## 国立療養所八雲病院における Duchenne 型 筋ジストロフィー患者の推移

班 員 南 良 二

国立療養所八雲病院

共同研究者 永岡正人, 岡部 稔, 石川幸辰  
石川悠加, 木林正弘, 野呂浩史  
国立療養所八雲病院

### 要 旨

国立療養所に筋ジス病棟が開設されて27年が経過している。そこで筋ジス病棟の運用およびその患者の動向を、国立療養所八雲病院の特に DMD 患者を中心に調査した。

その結果、神経筋疾患の患者はコンスタントにほぼ9割、DMD 患者は6割以上を占めていた。また、入院患者の平均年齢は、DMD を含めて確実に上昇していた。これは、DMD の気管切開等の呼吸管理による延命効果により、有意に生存期間が長くなっていったことと思われる。このことは延命という意味では、これまでの国立療養所の価値と筋ジス研究班の成果は評価されるが、今後出生率の低下および保因者診断および出生前診断に基づく遺伝相談の効果から DMD 患者の発生数の極端な減少が予想され、高齢化した筋ジス患者の対応、および患者数の減少に対する療養所の在り方が問われることになるとと思われる。

### 目 的

国立療養所に進行性筋萎縮症（筋ジス）病棟が開設されたのが昭和39年であり、すでに27年が経過している。厚生省の整備計画によると、昭和39年に八雲病院を含む全国8つの療養所に100床、その後昭和54年までに2500床が整備された（図1）。

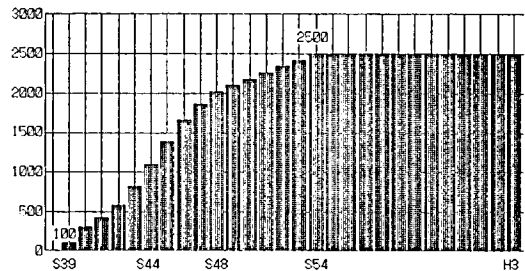


図1 全国27の国立療養所の筋ジスのベッド総数の推移（整備年度）

そこで、筋ジス病棟の運用およびその患者の動向を、国立療養所八雲病院の特に Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者を中心に調査し、筋ジス病棟の価値について考えてみた。

### 方 法

過去の入退院簿、死亡診断書、入院原簿から、2カ月以上入院した患者を抽出し、病名、生年月日、入院年月日、退院年月日もしくは死亡年月日を調べた。病名は DMD, BMD, CMD, MyD, LG や FSH などのその値の筋ジス, WH や CMT など筋ジス以外の神経疾患の6つの群に分類した。それらの疾患の毎年10月における人数、平均年齢を求め、年代の推移による疾患の構成比率、疾患の人数による構成比および延べ入院月数で見た構成比、疾患別の平均入院期間、各疾患の平均年齢の推移を調べた。

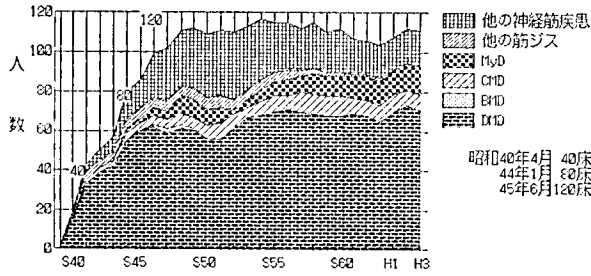


図2 国立療養所八雲病院筋ジス病棟入院患者の推移 (昭和47年頃より120床満床)

また DMD に関しては名年度における新規入院数とその平均年齢，死亡数とその平均年齢を調べ，さらに気管切開などの呼吸管理の有無での死亡年齢の比較を行なった。

### 結果

対象となった2カ月以上の筋ジス患者は総数で，308名であった。

筋ジス病棟の開設は昭和40年4月であるが，最初の患者は DMD で，昭和39年9月に入院しており，病棟開設時には14名（そのうち DMD 患者が10名）が入院していた。開設は40床であるが，44年1月に80床となり，45年6月に現在と同じ120床となった。47年頃から満床となっているが，当院では一般病棟がないため，喘息，肺炎，癲癇などの患者が常に数名入院して

おり，筋ジス患者はほぼ9割を保っている。

患者の内訳を見ると，53年頃までは DMD 患者が筋ジスのうちの約5割を占め，それ以降現在までは6割以上を占めており，DMD 患者の減少は見られない。

その他の疾患については，CMD が常に10%ほど入院しており，BMD は初期の一時期を除いて長期入院はない（図2）。

入院患者の疾患群別の構成を人数および在院月数で見ると，どちらも約6割が DMD 患者で占められていた。また BMD に関しては，人数で1%ほど在院しているが，入院期間で見るとわずかに0.3%に過ぎなかった（図3）。

患者一人当たりの入院期間は，CMD が約10年で最も長く，DMD 患者は9年弱であった（図4）。

入院患者の平均年齢を見ると，53年以降に限ると CMD と MyD はほぼ1年で1歳の自然上昇に近い推移を示したが，DMD はそれよりは緩やかではあるが，確実に上昇していた。昭和46年6月の120床になった時点では，DMD 患者は62名で平均年齢は13.7歳であったが，平成3年10月の時点では，71名，平均19.2歳で20年間で5.5歳も平均年齢が上昇していた（図5）。

入院患者の平均年齢は新規入院患者の年齢と退院患者の年齢によって変動する。DMD 患者の入院時年齢の推移を見ると，開設時よりほぼ10歳前後であり，入院時年齢の上昇は見られない（図6A）。一方 DMD 患者の退院はほとんどが死亡退院であるが，退院時の年齢の推移を見ると，全体として確実に上昇しているのが伺えた（図6B）。

次に，DMD 患者の動向を見ると，入院患者

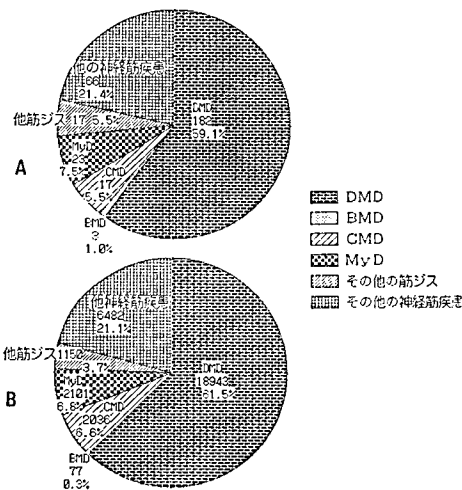


図3 A；国立療養所八雲病院における昭和40年から平成3年10月までの筋ジス病棟入院患者308名の疾患の内訳 B；同期間の疾患別在院月数

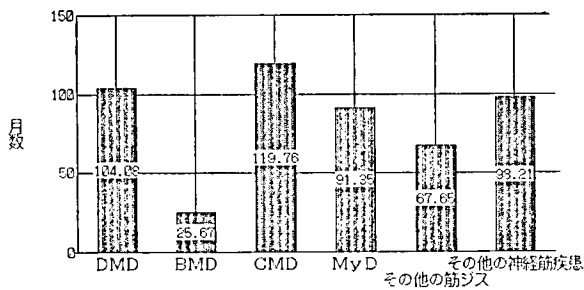


図4 患者1人あたりの平均入院月数

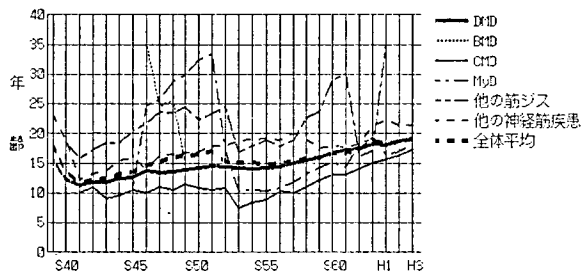


図5 疾患別平均年齢の推移

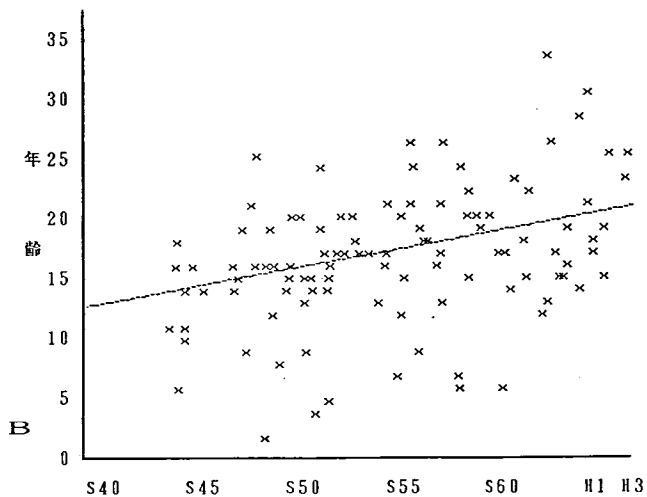
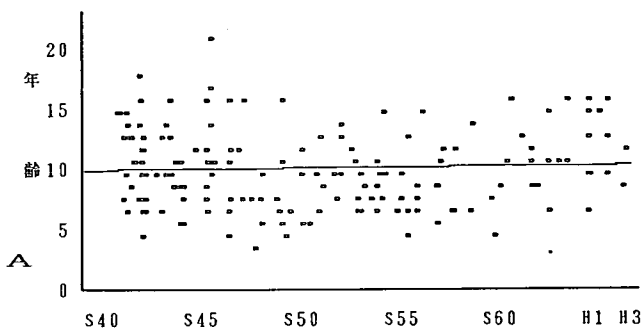


図6 A ;新規 DMD 入院患者の年齢の分布 B ; DMD 患者の退院(死亡)年齢の分布

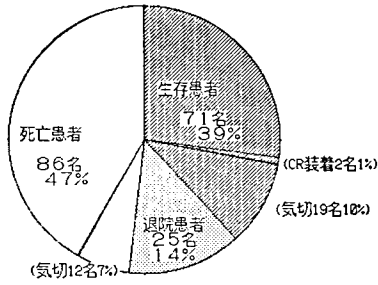


図7 DMD 患者182名の動向

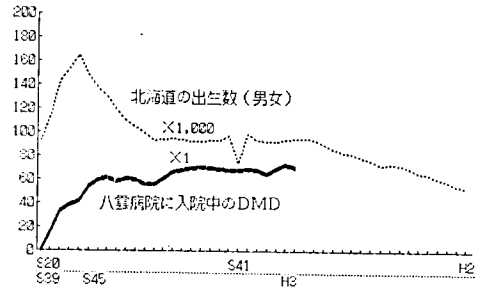


図9 北海道の出生数の推移と八雲病院のDMD患者数の推移

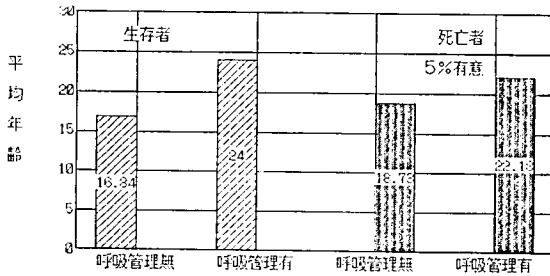


図8 DMD 生存者と死亡者の呼吸管理の有無による平均年齢の比較

の総数は182名で、そのうち86名(47%)が死亡し、現在の生存者は71名(39%)である。また、退院患者も25名(14%)見られた(図7)。

生存者と死亡者を気管切開等の呼吸管理の有無で見ると、死亡者で呼吸管理を行なわなかった者は74名で、平均18.73歳しか生存していないが、呼吸管理を行なった者では12名で、22.18歳と有意に生存期間が長くなっていた(有意水準5%)。因みに、生存者で呼吸管理を現在行なっている者の平均年齢は24歳である。(図8)。

## 考 察

八雲病院に筋ジス患者が入院するようになって27年、現在と同じ120床になって19年になるが、筋ジス病棟としての稼働率はコンスタントにおよそ9割であり、DMD患者の占める割合

は6割を超し、出生率の低下が言われているにもかかわらず、むしろ増加の傾向さえ伺える。しかし現在入院中のDMD患者の平均年齢はすでに19歳を上回っている。そこで概略的に19年前の北海道における出生数との比較を行なってみると、19年前はまだそれほどの出生率の低下はなく、その後の低下が著しい。現在の出生数は19年前の約1/2である(図9)。さらに保因者診断および出生前診断に基づく遺伝相談が効を奏してきており<sup>1)</sup>、今後DMD患者の発生数の極端な減少が予想される。

一方DMD患者の平均年齢は自然増加には及ばないものの、積極的な呼吸管理などによる死亡時の年齢の上昇の影響を受け、確実に増加しているのも事実であり、疾患の防止および延命という意味では、これまでの国立療養所の価値と筋ジス研究班の成果は評価されると思われる。しかし、今後高齢化した筋ジスの対応、および患者数の減少に対する療養所の在り方を迫られることになるのではないだろうか。

## 文 献

- 1) Takeshita K, Kasagi S et al: Decreased incidence of Duchenne muscular dystrophy in Western Japan 1956-1980. Neuroepidemiology 6: 130, 1987.

## 北海道における Duchenne 型筋ジストロフィーの 遺伝子欠失と臨床症状の多様性

班 員 南 良 二

国立療養所八雲病院

共同研究者 石川 悠加, 石川 幸辰, 野呂 浩史\*

岡部 稔, 永岡 正人

国立療養所八雲病院 小児科 神経内科\*

### 要 旨

今回我々は Beggs 等の報告した19対のプライマーを用いて PCR を行い, Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の遺伝子欠失と, その臨床症状との関係について検討した。対象は当院入所中の DMD 67家系77人とした。

DMD の38%に欠失を認め欠失率は本邦報告例と同等であった。欠失部位は Major hot spot に集中し, 他報告例と同様であった。MR は exon 47~52 の欠失者に多いが, 特定の exon と MR との関係は, 今回みられなかった。

遺伝子欠失群と非欠失群で臨床症状を比較すると, 歩行消失年齢, 心不全出現率年齢および合併率, 呼吸不全合併率に差はなかった。また, 年齢, 遺伝, 脊柱側彎, 呼吸不全出現年齢は欠失群で重篤な傾向があり, MR, 痩せは非欠失群で重篤な傾向があったが, これらは統計学的に有意差を認めなかった。しかし, 歩行開始遅延は非欠失群に高率で, 統計学的に有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。

### 目 的

近年 Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の臨床症状の多様性と, DMD 遺伝子異常の Heterogeneity との関係に興味もたれている。今回私達は, 北海道における DMD 遺伝子の欠失と, その臨床症状との関係を検討した。

た。

### 方 法

対象は当院に入所している67家系77人の DMD 患者で, 末梢血から DNA を抽出し, Beggs 等<sup>1)</sup> の報告した19対のプライマーを用いて通常の方法で PCR を行い, 遺伝子欠失を調べた。さらに臨床症状を, 遺伝子欠失群と非欠失群で比較した。

### 結 果

DMD の38%に遺伝子欠失を認め欠失部位は Major hot spot に集中していた (図1)。MR は, Lindlöf 等<sup>2)</sup> が報告した Probe 8 すなわち exon 47~52 の欠失者に多いという傾向と一致していた。しかし, Rapaport 等<sup>3)</sup> が報告した exon 52 の欠失者の77%に MR を認めたり, Covone 等<sup>4)</sup> が報告した MR の86%に exon 50の欠失を認めたというような特定の exon と MR との関係は, 今回みられなかった。

各 exon の欠失率を本邦<sup>5-7)</sup> 及び欧米の報告<sup>2-4)</sup> と比べると, exon 51 の欠失が他の全報告例に対して統計学的に有意に少ない以外は差を認めないものがほとんどであった (表1)。

遺伝子欠失群と非欠失群で臨床症状を比べると, 年齢は欠失群が17.2歳で非欠失群の18.6歳より若い統計学的に有意差はない (図2)。歩行開始月齢は欠失群の16カ月に比べ, 非欠失群で18.4カ月と遅く, これは有意水準0.05で統



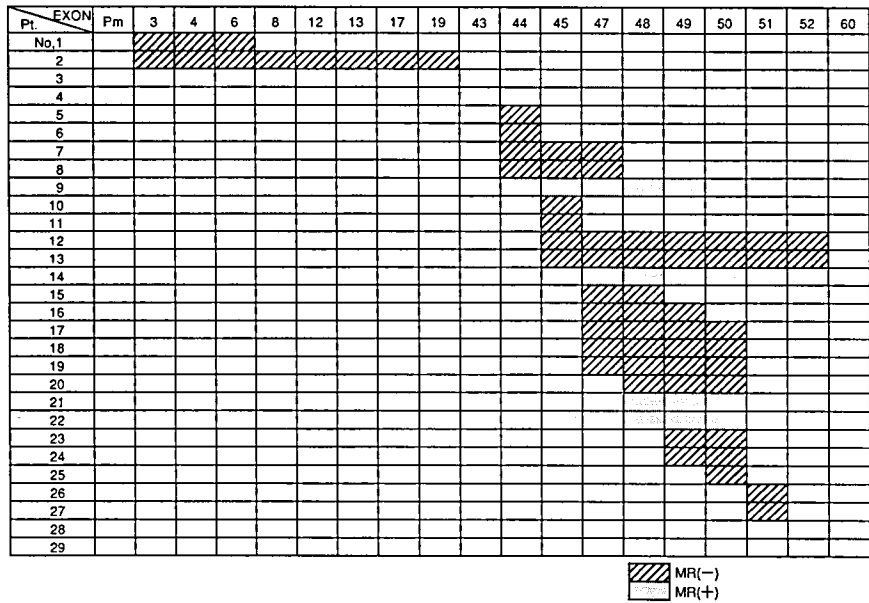


図1 PCR 法による欠失部位

表1 各 exon の欠失率の比較

EXON DEL	EXON DEL (%)					
	当院 77人	Covoneら 127人	Lindlöfら 90人	松村ら 82人	鈴木ら 29人	西尾ら 47人
Pm	0.0	—	—	—	—	—
3	2.6	5.5	5.6	3.7	6.9	—
4	2.6	6.3	5.6	3.7	—	—
6	2.6	7.1	5.6	2.4	6.9	—
8	1.3	5.5	8.9	4.9	3.4	6.3
12	1.3	5.5	10.0	4.9	—	—
13	1.3	5.5	10.0	3.7	3.4	—
17	1.3	3.9	8.9	2.4	6.9	4.3
19	1.3	3.9	10.0	3.7	—	6.3
43	1.3	3.9	4.5	1.2	3.4	—
44	9.1	4.7	1.1	0.0	—	4.3
45	11.7	13.4	4.5	6.1	—	19.1
47	15.6	26.0	10.0	12.2	20.7	—
48	16.9	26.8	12.2	15.9	—	19.1
49	18.2	23.6	15.6	18.3	—	—
50	18.2	24.4	17.8	19.5	24.1	—
51	9.1	18.9	24.5	18.3	—	—
52	6.5	15.7	10.0	17.0	—	—
60	1.3	0.8	1.1	0.0	—	—

当院と統計学的に有意差(P<0.05)

計学的に差があるといえる。歩行消失年齢は両群ともに10.6歳であった。心不全出現年齢(心エコーで Ejection Fraction 0.5 以下でジギタリス製剤や利尿剤を開始した時期)は両群で20.5歳, 20.6歳と差が無く, 若年性心不全の1例では欠失は検出されなかった。呼吸不全出現

年齢(PaCO<sub>2</sub> が 60 mmHg 以上になった時期)は欠失群で19.1歳と非欠失群の21.5歳より若い, 統計学的には有意差を認めなかった。肥瘦度(DMD患者の身長別肥瘦判定の目安<sup>8)</sup>による)は非欠失群でやせが目立つが, 肥瘦度の分布には両群で統計学的に有意差を認めなかった

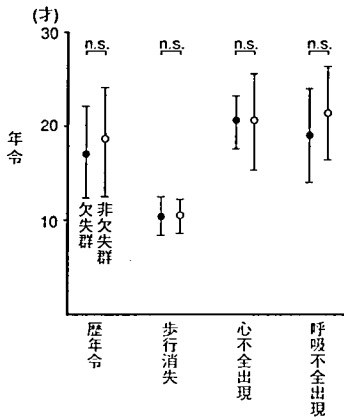


図2 DMD の遺伝子欠失群と非欠失群の臨床症状の比較

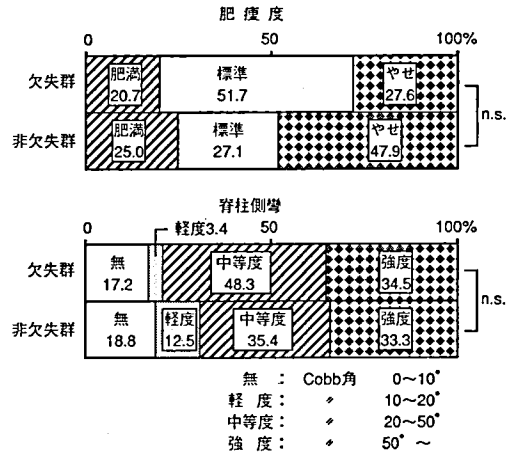


図3

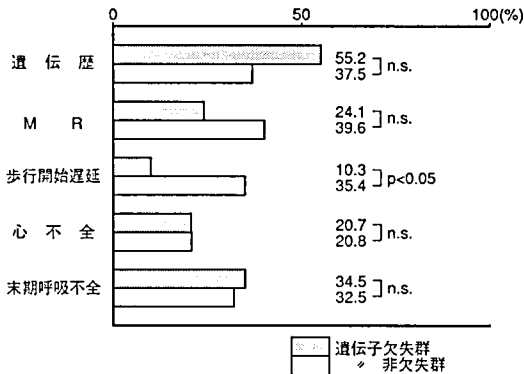


図4 DMD の遺伝子欠失群と非欠失群の臨床症状の比較

(図3)。脊柱側彎 (Cobb 角  $10^\circ$  未満を側彎無し,  $10^\circ$  から  $20^\circ$  を軽度,  $20^\circ$  から  $50^\circ$  を中等度,  $50^\circ$  以上を強度) は側彎中等度以上が欠失群で高率であるが, 統計学的に有意差を認めなかった。遺伝は欠失群で55.2%に認め, 非欠失群の37.5%に比べ高率であるが統計学的に有意差はなかった(図4)。IQ 70 以下でMR と判定された者は欠失群の24.1%に対して非欠失群で39.6%と高率であるが統計学的に有意差を認めなかった。歩行開始時期が1歳7か月を過ぎて歩行開始遅延と判定された者は欠失群で10.3%

表2 臨床症状の多様性と遺伝子欠失

報告	欠失群で重篤な傾向	欠失群=非欠失群	非欠失群で重篤な傾向
当院	歴年令 遺伝歴あり 脊柱側彎 呼吸不全出現年令	歩行消失年令 心不全出現年令 心不全合併率 呼吸不全合併率	歩行開始遅延* MR やせ
西尾ら	歩行消失年令 運動機能障害度 呼吸不全出現年令	IQ 歩行開始年令	
金沢ら	%VC* 12才時のADL* 死亡年令* 心・呼吸不全症状出現率	身長・体重 14才時のADL 脊柱側彎 心・呼吸不全症状出現年令 心機能・CTR 動脈血液ガス	
Baumbach ら		診断時年令 歩行消失年令 歴年令	
Medori ら			重症度 score* (歩行消失年令)

\*統計学的に有意差あり (p<0.05)

