

④

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4年度研究報告書

班長 高橋 桂 一

平成5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		
★北海道における Duchenne 型筋ジストロフィーの疫学	国立療養所八雲病院 南 良 二	7
★Duchenne 型筋ジストロフィー患者のデータベースについて	国立療養所南九州病院神経内科 福 永 秀 敏	11
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の検討(2)―遺伝相談に 対するクライアントのニーズを中心として―	国立精神・神経センター精神保健研究所 白 井 泰 子	25
異常ジストロフィン蛋白を発現する Duchenne 型筋ジストロフィー症例の検討	東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝学 鈴 木 義 之	29
進行性筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子イントロン内変異の検討	慶応義塾大学医学部微生物学教室 加 藤 真 吾	33
Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子欠失と臨床症状との比較検討	国立療養所西多賀病院 鴻 巣 武	36
進行性筋ジストロフィーにおける非放射性標識プローブを用いた サザンブロット法による遺伝子診断	国立療養所東埼玉病院内科 石 原 傳 幸	40
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(第2報) ―“保因者”の RFLPs を用いた解析―	国立療養所筑後病院 岩 下 宏	43
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 ―第2報―	国立療養所新潟病院神経内科 近 藤 浩	47
Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の出生前診断における PCR 法の有用性の検討	東邦大学医学部第1産婦人科 片 山 進	50
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の実際	大阪大学小児科 乾 幸 治	54
PCR-HPLC 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者診断	国立療養所原病院 福 田 清 貴	57

遺伝子量解析による DMD carrier の遺伝子診断 —PCR と HPLC を用いて—	61
国立療養所川棚病院神経内科 金 沢 一	
2 世代にわたり発症した Duchenne 型筋ジストロフィー 症候性保因者の一家系	64
国立療養所宇多野病院神経内科 斎 田 恭 子	
DMD 症候性保因者のリンパ球に認められた正常ジストロフィン mRNA 量の減少	67
神戸大学医学部附属医学研究国際交流センター 松 尾 雅 文	
ジストロフィン遺伝子の完全欠失例と筋型プロモーターの 部分欠失例における臨床像の相違について	70
国立療養所医王病院小児科 本 家 一 也	
筋型プロモーター, 脳型プロモーターの欠失を有するにも拘らず 正常知能である Duchenne 型筋ジストロフィーの 1 例	73
東京女子医科大学小児科 福 山 幸 夫	
ジストロフィンの脳型プロモーターと Xp21 muscular dystrophy に おける mental retardation との関係	77
国立療養所八雲病院小児科 南 良 二	
南九州における Duchenne および Becker 型筋ジストロフィーの 遺伝子欠失と臨床症状について	80
国立療養所南九州病院神経内科 福 永 秀 敏	
ジストロフィン遺伝子エクソン 3~4, 3~7, 3~11欠失症例の検討	84
国立療養所兵庫中央病院 高 橋 桂 一	
先天性筋緊張性ジストロフィー症における DNA 診断	88
札幌医科大学小児科 館 延 忠	
日本人筋緊張性ジストロフィー症における遺伝性不安定 DNA 領域	92
大阪大学医学部老年病医学講座 三 木 哲 郎	
遺伝相談と不法行為責任	96
国立精神・神経センター精神保健研究所 白 井 泰 子	
プロジェクト II 臨床病態	
II-A 画像診断	
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける筋病変の MRI による研究 —化学シフトイメージング法による脂肪量の検討—	99
愛媛大学医学部小児科 松 田 博	
デュアル X 線骨密度測定装置を用いた Duchenne 型筋ジストロフィー 患者のステージ別評価	103
国立療養所兵庫中央病院神経内科 荻 田 典 生	
断層心エコー図を用いた心機能の評価と治療法の検討	106
国立療養所長良病院小児科 矢 嶋 茂 裕	
Duchenne 型筋ジストロフィー患者における CT による心臓・ 胸郭比の測定	109
国立療養所東埼玉病院内科 石 原 傳 幸	

Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形	111
国立療養所宮崎東病院内科 井上 謙次郎	
筋ジストロフィーにおける MCP (metacarpophalangeal pattern profile) の検討	113
国立療養所沖縄病院 大城 盛夫	
Myotonic dystrophy における中枢神経障害について (SPECT, MRI, CT による脳病変の検討)	117
名古屋大学医学部神経内科 松岡 幸彦	
筋強直性ジストロフィーにおける大脳白質病変の perfusion MRI	123
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 春原 経彦	
II-B 臨床・病態生理	
★筋ジストロフィー症の新しい靴型装具開発の試み	127
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 一床反力からみた筋ジストロフィーの歩行一	131
国立療養所徳島病院 松家 豊	
筋ジストロフィー症の車椅子用クッションの検討	137
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 viability と左心機能の検討	141
国立療養所川棚病院神経内科 金沢 一	
筋ジストロフィー患者の循環機能—深夜帯の酸素飽和度との関連について—	145
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における心不全と血栓準備状態	148
国立療養所徳島病院 松家 豊	
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血漿エンドセリン濃度について	152
国立療養所八雲病院小児科 南 良二	
筋ジストロフィーにおける皮野異常	156
国立療養所西別府病院神経内科 三宮 邦裕	
筋ジストロフィーにおけるピロカルピン発汗試験	159
国立療養所西別府病院神経内科 三宮 邦裕	
DMD 患者の顎関節形態に関する研究	163
国立療養所岩木病院 五十嵐 勝朗	
筋ジストロフィー患者の睡眠時呼吸障害の特徴と咽頭の形態学的評価	168
国立療養所下志津病院神経内科 川井 充	
筋緊張性ジストロフィー症における筋交感神経活動 一筋血流量と血圧に及ぼす影響一	172
名古屋大学環境医学研究所 高次神経統御部門自律神経・行動科学 間野 忠明	
筋緊張性ジストロフィーにおける心電図 R-R 間隔について	178
国立療養所道北病院神経内科 橋本 和季	
耳下腺腫瘍を合併した筋緊張性ジストロフィーの二例	181
国立療養所札幌南病院神経内科 島 功二	

定量的筋電図法の研究 (第四報) —myotonic dystrophy における myopathy index—	185
東京都立府中病院神経内科 広瀬和彦	
筋緊張性ジストロフィーの中樞神経障害に対する ¹ H-MR spectroscopy の検討	189
京都大学神経内科 秋口一郎	
肢帯型筋ジストロフィー症患者に対する dantrolene sodium の影響 —電気生理学的検討—	192
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 春原経彦	
難聴と糖尿病を合併したミトコンドリアミオパチーの1例	196
国立療養所道北病院神経内科 橋本和季	
高齢発症ミトコンドリア脳筋症—MELAS との異同について—	199
弘前大脳研神経内科 松永宗雄	

II-C 生化学・内分泌

★筋強直性ジストロフィー症に併発する糖尿病 —全国個人票調査成績—	203
弘前大脳研神経内科 松永宗雄	
筋ジストロフィーマウス (mdx マウス) 顎下腺中の EGF, NGF レベルと生化学的諸性質について	206
岐阜薬科大学分子生物 林恭三	
Duchenne 型筋ジストロフィー患者血清中の心筋特異性トロポニン T値測定の意義	211
国立療養所鈴鹿病院神経内科 酒井素子	
Myotonic dystrophy におけるホルモン負荷試験の検討 —TRH 負荷試験, Ellsworth-Howard 試験—	215
東京都立府中病院 広瀬和彦	
筋緊張性ジストロフィー症患者の血清ナトリウム値 —経時的变化, ADL, 内分泌学的検査との関連について—	220
国立療養所箱根病院神経内科 岡崎隆	
遺伝性筋萎縮マウス (wobbler) の脊髄遊離アミノ酸の変化について	227
弘前大脳研神経内科 松永宗雄	

II-D 先天性筋ジストロフィー

★先天型進行性筋ジストロフィー	231
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	
常同運動, 自閉傾向を伴う分類困難な先天性筋ジストロフィーと 臨床的に診断し, ジストロフィン DNA 欠失の証明によって DMD と判明した1例	235
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	
先天性筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子欠失の検討	238
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	

知能正常でありながら瀰漫性脳白質低吸収域を呈する先天性筋ジストロフィー	243
東京女子医科大学小児科	福山 幸夫
生前、重症型 DMD (福山) と診断され、剖検上多少脳回および筋ジストロフィン免疫染色陽性を認めた 1 例	247
東京女子医科大学小児科	福山 幸夫
夜間低酸素血症を呈した先天性筋ジストロフィーの 1 例	252
国立療養所岩木病院	五十嵐 勝朗
福山型先天性筋ジストロフィー症の臨床病態の検討 一筋・眼・脳以外の合併症と予後について	256
神戸市立中央市民病院小児科	吉岡 三恵子

プロジェクト III 病 理

III-A 剖検例集積

★福山型先天性筋ジストロフィーの寿命、死因および剖検所見の統計学的研究	259
国立療養所中部病院臨床研究部	向山 昌邦
再生筋線維に存在する筋衛星細胞の起源について	263
徳島大学医学部第一病理	檜澤 一夫
mdx マウスにおける筋再生能の検討 (2)	267
国立療養所宇多野病院神経内科	斎田 恭子
進行性筋ジストロフィーにおける間質線維化と TGF- β 1 の発現	271
国立療養所下志津病院神経内科	川井 充
球脊髄性筋萎縮症におけるアンドロゲンレセプターの分布	275
奈良県立医科大学神経内科	高柳 哲也

III-B ジストロフィン関連

★末梢血リンパ球中におけるジストロフィン遺伝子の発現 一RT-PCR 法による分析	281
熊本大学医学部小児発達学	三池 輝久
マウス網膜におけるジストロフィンの発現	285
熊本大学医学部小児発達学	三池 輝久
無症候 Becker 型筋ジストロフィー症筋における dystrophin および dystrophin-related protein の発現様式	290
札幌医科大学小児科	舘 延忠
DMD の dystrophin 陽性線維に関する免疫組織化学的検討	293
国立療養所再春荘病院	寺本 仁郎
ジストロフィンパッチにおけるジストロフィン解析	297
愛知医科大学第 4 内科	佐藤 功
免疫走査電子顕微鏡によるジストロフィン局在の検討	303
国立療養所松江病院小児科	河原 仁志

プロジェクト IV 治療

IV-A 評価法と治療法の開発

★Duchenne Muscular Dystrophy に対する Prednisolone の臨床効果	307
国立療養所刀根山病院神経内科 姜 進	
Duchenne muscular dystrophy の下肢拘縮変形に対する外科治療経験	312
国立療養所刀根山病院神経内科 姜 進	
筋ジストロフィーに対する鼻マスクによる人工呼吸 (NIPPV) について	316
国立療養所岩木病院 五十嵐 勝 朗	
成長促進因子のジストロフィンに及ぼす影響	319
東邦大学医学部第 4 内科 木 下 真 男	

ワークショップ

遺伝相談と胎児診断の法律問題—筋ジストロフィーの場合を中心に—	325
神戸大学法学部 丸 山 英 二	
筋ジストロフィーの出生前診断	328
東邦大学医学部第 1 産婦人科 片 山 進	
筋ジストロフィーの遺伝相談 —その問題点とジレンマ 問題解決の第一歩—	330
東京女子医科大学小児科 大 澤 真木子	
特別発言—前向きの遺伝相談とネットワーク—	333
北海道大学医学部公衆衛生学 近藤 喜代太郎	
研究成果の刊行に関する一覧表	337
運営の経過	377
研究班組織図	378
班員名簿	379

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副院長

本研究班は、西谷 裕班長の後を受けて、平成2年に新たに分担研究者を公募し、再編成を行って〔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〕の班課題を掲げ発足した。翌年、運営委員会の評価を受け、指示により班研究課題を〔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〕に変更し、発足よりはや3年が経過した。

当初に掲げた本研究班の3年間の研究目標は筋ジストロフィーの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、発生子防をはかることと、臨床病態を解明し、治療を充実させることであった。班員の協力と、顧問の適切な助言によって、所期の目標をほぼ達成でき、ここに当研究課題による研究を終了することができることに感謝の意を表したい。

本研究班の特色は27の国立療養所と、大学や研究機関の50余名の班員と顧問よりなる全国的なフィールドを持った協力体制である。研究体制は4分野9系列で構成し、プロジェクトリーダーにより研究の推進を行った。組織図および班員構成は巻末に掲げてある。

以下、各分野の本年度および過去2年間の特記すべき研究成果をまとめた。

I. 遺伝・疫学

A. 疫学・データベース

本年度は南らによって、北海道におけるDuchenne型(DMD)の疫学がまとめられた。発生率は18.2人/新生男児10万人、有病率は5.64人/男子10万人でYasuda & Kondo(1980)のそれぞれ21.5および4.99と比べると、発生率

は低下し、DMDの延命を反映していると推測された。昨年度、三宮らは西別府病院の入院患者の動向を分析し、入院時年齢の上昇、重症化、体外式人工呼吸器着用による延命は導入初期のみにみられたことなどを報告している。気管切開や最近行われるようになった鼻マスクによる人工呼吸治療を含む呼吸器療法とその他の薬物、理学的療法、ケアの進歩など延命にはたした療養所の役割が認識された。発生子防の見地から、近藤らは前向的遺伝相談の必要性を強調し、家系登録およびDNA解析データの登録の可否、データベースの構築とそれを利用した遺伝相談ネットワークの可能性を初年度に検討した。これは次に述べる遺伝相談のプロジェクトに引き継がれ、更に発展してゆくことが期待されている。

西谷班より継続中の臨床データベースは1992年11月現在で登録数は576例に達し、機能獲得年齢、喪失年齢、生活様式、臨床症状、日常生活動作、治療内容などのデータ集積がなされ、各施設からの要望に応じてデータの出力が可能であり、より一層活用されることが望まれる。

B. 遺伝相談・遺伝子診断

本邦におけるジストロフィン遺伝子の欠失や重複の頻度などについて、cDNAプローブを用いたサザンプロット法による多数例の検索がなされた(加藤, 乾, 片山, 亀尾, 松村, 山田)。欠失の頻度は報告者により相違するが43~59%、重複の頻度は4~13%である。欧米の報告ではそれぞれ50~70%、6~7%でほぼ同率と思われる。

Polymerase Chain Reaction (PCR)の急速の普及と相俟って、DMDおよびBecker型(BMD)

の遺伝子診断は大きく進展した。Multiplex PCR について検討がなされた（鈴木，金沢，乾，三宮，鴻巣，高橋）。欠失の 98% を検出するとされる Chamberlain と Beggs の計 19 のプライマーを組み合わせた方法が本邦のどこの施設でもオーダーできる状況に至り，診断の向上と遺伝相談の基礎づくりが進展した。鴻巣はキットを用い DNA を抽出し，病院検査室で Multiplex PCR による欠失検出を行っている。

欠失の有無と臨床症状の関連について検討が行われたが（南，亀尾），明らかな関連があると結論できなかった。欠失部位と臨床症状や経過との関連は明らかであり（高橋），診断の精度が向上し，予後予測が可能になりつつある。

本年度には，鈴木らによってジストロフィン蛋白の二次元電気泳動によるウエスタンブロットにより，exon 53-60 欠失例における cysteine-rich domain を欠く 320 kD の蛋白発現が報告された。加藤らはイントロン内の変異による junctional fragment を検討したが，EcoRV 切断の 15 例中 1 名のみであった。サザンブロット法の普及をめざし石原らは非放射線法を検討したが，実用化には更に改良が必要である。

保因者診断についても，この 3 年間に大きな進歩と普及が達成された。従来より行われてきた cDNA をプローブとするサザンブロット法と pERT 87 あるいは 84 座の DNA に対するプライマーを用いて PCR を行い，制限酵素を組み合わせて多型性を解析する方法（PCR-RFLPs）との比較検討がなされ，その有用性と実用性が確証された（金沢，乾，片山）。さらにジストロフィン遺伝子近傍の CA 繰り返し配列の多型性を組み合わせると 90%～100% で保因者診断が可能となった（金沢，乾，保住）。片山らは妊娠初期絨毛採取と PCR-RFLPs を組み合わせ，DMD の出生前診断に最も有用であることを報告し，実績をあげている。

保因者診断において遺伝子量の測定はサザンブロットのデントメトリーで行われていたが（加藤），欠失エクソンと非欠失エクソンに対するプライマーを用いた PCR 産物のアガロース泳動の画像解析による方法（鈴木）や反応産物を高速液体クロマトグラフィーで定量する方

法（金沢，福田）により遺伝子量を測定し，保因者の検出が可能となった。いずれにおいても，反応条件の設定が肝要である。針生検により得られた筋ジストロフィン染色を含む組織所見も有力な保因者診断の方法であり（南），遺伝子解析と組み合わせ用いられる。DMD 症候性保因者のリンパ球の mRNA 量と症状が関連する 2 世代にわたる家系の報告がなされた（松尾，斎田）。いわゆる illegitimate の mRNA や DNA がいかに筋のそれらと関連するかという課題は完全に解決されていないが，これまでの報告では肯定的立場が多い。脳型プロモーター欠失と知能障害の対比がなされたが（本家，福山，南）現時点で 1 対 1 の対応はなく，さらに症例の蓄積と検討が必要である。

筋緊張性ジストロフィンの原因遺伝子の cDNA が単離され，それをプローブとしてサザンブロット法による家系の連鎖解析が行われ，また 3' 側の非翻訳部の不安定領域（CTG 繰り返し）の拡大が特異的にみられることが確められ，臨床像との対比が行われている（三木）。白人と日本人との差があるようで（三木），興味もたれる。

遺伝相談の倫理に関して，全班員にアンケート調査がなされ，経験の有無とカウンセラーの任務，適切な行動，情報の開示に関する考え方などが統計的手法を用いて解析され，担当医師の現状についての資料が得られた（白井）。今後，患者や家族の理解と遺伝相談に関する考え方，さらに DNA 保存に関するコンセンサスなどを考慮しながら，遺伝相談とそのネットワークを充実させてゆく必要がある。

II. 臨床病態

A. 画像診断

筋 CT，心エコーの有用性は各施設における 5 年以上にわたる経時的観察（石原，矢嶋）や症例の検討により確められた不可欠な検査となった（井上，松村，鴻巣，堀川）。心筋シンチグラム（石原）と筋 MRI（松田，長柄，松永）は各施設における設備の充実がなされると更に普及すると思われる。新しい画像診断としてデュアル X 線骨密度測定装置を用いたステージ別評

価(苅田, 高橋)や, MRIによる化学シフトイメージング法による脂肪量の測定が可能となった(松田)。顔面肩甲上腕型の筋 CT 所見より進展過程が明らかにされた(堀川)。筋緊張性ジストロフィーの中樞機能障害に関して, 睡眠時無呼吸(松岡, 秋口, 高橋), MRI(松岡), perfusion MRI 所見(春原), N-acetyl aspartate のスペクトル(秋口), ^{123}I -IMP による SPECT の比較検討(松岡)がなされた。福山型の三次元脳表 MR 画像と剖検所見との対比(松村)は, 臨床診断に直結する大きな成果であった。

B. 臨床・病態生理

運動機能の DMD に対する新しい評価法として, 床反力計を用いた歩行の発達分析(松家)や, 圧計測センサーシートを用いての座位保持能力の評価や歩行分析(岩垣)が可能となった。

脊柱変形は種々の障害をもたらすが, 筋 CT, X線所見, 座圧測定などを用いて変形と進展過程の評価がなされ, 予防と治療への方策が立てられるようになった(高柳)。

DMD の循環機能について Signal Averaged ECG を用い late duration の延長が 54% にみられ ST-T の変化との関連がみられた(松家)。領域選択性 ^{31}P -Magnetic Resonance Spectroscopy は心不全や心筋障害の指標になることが明らかになった(松村)。心房性ナトリウム利尿ペプチドも心不全例で高値を示し, 治療で低下し, 治療および病態把握の指標になることが示された(姜)。筋血流量と交感神経活動の客観的測定法が確立され, 筋緊張性ジストロフィー(MyD)における α_1 受容体の機能低下が示された(間野)。MyD の病態について多くの成果が報告された。中樞機能に関し, 知能低下例が多い事, 脳波の基礎波の徐波化, 脳室拡大と脳溝の開大がみられ, 髄液中の neuron specific enolase, s-100b, CK-BB の高値がみられた(松岡)。瞬目反射から脳幹内伝導路障害が示された(南)。事象関連電位の検討では N300 の聴覚刺激や体性感覚刺激による振幅低下がみられた(春原)。ポリグラフィー及びパルスオキシメーターを用い睡眠時無呼吸は中

枢型と閉塞型が混在するが, 主体は中枢型であり, 低酸素血症と随伴する高炭酸血症に対する呼吸中枢の反応低下の可能性はあるが実証はなく, 呼吸筋障害, 臥位, 睡眠による低酸素血症が引き金となると解釈された(堀川, 高橋)。定量的筋電図を用い上腕二頭筋と三頭筋を比較し, 後者の障害が強いことなどが示された(広瀬)。

C. 生化学・内分泌

筋ジストロフィーにおける内分泌学的検討のレビューがなされ, これまでの第3班における成果が整理された。MyD に併発する糖尿病の実態調査が行われ, 552 使中 63 例(11.4%)に合併することが明らかになった(松永)。炭酸脱水素酵素アイソザイム III 型は骨格筋に多量かつかなり特異的に存在し, 多施設の検討から筋の I 型線維の異常を反映し, 心筋梗塞や肝障害に影響されず, その有用性が確立された(島)。MyD における偽副甲状腺機能低下 II 型の存在は当班員により新しく見いだされ, MyD の 11 例中 7 例に観察された。アルギニンやインスリン負荷による成長ホルモンや ACTH の反応, さらに TRH 負荷による TSH とプロラクチンの低反応から多臓器における adenylate cyclase-cyclicAMP 系および phosphatidyl inositol 系の障害が存在することが示された(広瀬)。また遊離 T_4 の低下が MyD の 37% にみられた(村上)。血清のミオシン軽鎖 I, 心筋特異性トロポニン-T の測定意義が臨床例で検討されたが, 骨格筋との交差反応があり, 心筋特有のマーカーとしては問題が残った(福永)。血清中の神経成長因子(NGF)は正常では 100 pg/ml 程度であるが DMD では測定不能であった。一方 mdx マウスの顎下腺の NGF は 8 週以上で正常より高値を示し, 酵素免疫測定法では上皮成長因子と交差反応がみられた(林)。

D. 先天性筋ジストロフィー

疫学調査の基礎調査が開始され, 福山型が 344 例, 非福山型が 67 例登録された。ジストロフィン染色や DNA 解析の進歩により, これ迄分類不能の症例が整理され, 種々の臨床症状との対比がなされ, 先天性の筋ジストロフィーの診断と病態解明, 遺伝相談などが大きく進展

した(福山)。先天異常要因の解析, 血清酵素の経過, 筋 CT 所見, 頭部 MRI, 三次元脳表 MRI (上述), Walker-Warburg 症候群との異同(吉岡), 合併症と予後などが検討された。死因は呼吸不全, 心不全の順であった(檜澤, 向山)。

III. 病 理

A. 剖検例・病理

班員施設すべてにおける剖検例の集積が継続して行われている。1992年11月迄で 334 例が登録されている。1991年11月までの登録分でみると, 327 例が登録され 249 例が DMD であり, 福山型が 24 例登録されている。1970～1974 年の DMD 60 例の死亡年齢は 17.82 ± 3.84 歳で 1985～1989 年の 44 例のそれは 20.50 ± 5.62 歳と明らかに延長しており, ケアの改善と人口呼吸器着用の影響の可能性がある。福山型 24 例の平均寿命は DMD より短命である。1983 年以前に死亡した 12 例の平均寿命は 11.58 ± 5.11 歳で 1984 年以降に死亡した 12 例のそれは 17.00 ± 6.44 歳であり, 最近の症例での寿命の著しい延長がみられている。死因は呼吸器感染症が 54.2% と最も多く, 次いで心不全 29.2%, 呼吸不全 12.5% の順である。最近は感染症での死亡割合が減少している(檜澤, 向山)。

内咽頭筋, 呼吸筋の組織学的検索, 血栓症の合併, 心不全を示した症候性保因者や BMD 症例, 平滑筋病変, 心肥大の検索, 横紋筋肉腫の合併, 再生筋における増殖細胞核抗原の動態, mdx マウスの筋再生能や培養筋におけるジストロフィン発現, 先天性筋緊張性ジストロフィーにおける細胞骨格蛋白の検討などがなされた。

B. ジストロフィン関連

ジストロフィンテストは DNA 解析と共に臨床解析の基礎となる。プロジェクトリーダーによってジストロフィン抗体の供給とジストロフィン反応の多様性に関する検索がなされ, ジストロフィンテストの普及と実用化が大きく進展した(三池)。先天性筋ジストロフィーではジストロフィンは存在し DMD と明確に鑑別されるようになった。BMD のジストロフィン染色も症例により様々であり, ジストロフィン量

と分子量の測定は診断と予後推定に不可欠の検査となってきた(館, 佐橋)。大腿四頭筋ミオパチーは BMD の不全型であることが確証された(春原)。エクソン 19 の欠失を持った DMD で, mRNA 前駆体二次構造の異常がスプライシング時のスキッピングをもたらすことが報告された(松尾)。ジストロフィン C 末端ドメインが保たれ N 末端の染色性を欠く X 染色体性劣性の重症例があり, エクソン 3～19 の欠失を伴っていることが報告された(福永)。無症候性 BMD で集簇するジストロフィン陰性の再生線維がみられ, ジストロフィン関連蛋白に対する抗体では染色された。DMD でジストロフィン陽性線維が散見されるが, 種々の抗体で検索した結果, 同一個体でも種々の染色体の差異がみられた(寺本)。

IV. 治 療

A. 評価法と治療法の開発。

可動型等尺性筋力計が開発され, 筋ジストロフィーの経過や薬物療法などの評価に応用された(高橋)。DMD にブレドニソロンの隔日投与が小数例で開始され, 血清 CK の低下と一過性の四頭筋力の増加がみられた(姜, 高橋)。mdx マウスにプロスタグランディン E₁ の投与により壊死線維の減少がみられた(木下)。DMD に経口プロスタグランディン E₁ 誘導体が投与され, 夏期では下肢の末梢循環の改善が, 冬期では上肢のみの末梢循環の改善がみられた(本家)。人工換気療法により DMD のクレアチン代謝の改善がみられた(笠木)。DMD に対する脊柱変形及び下肢拘縮変形に対する矯正手術が行われ, 病例を選べれば有効である(姜)。夜間低酸素血症に対する鼻マスクによる人工呼吸の有用性が明らかとなった(五十嵐)。心不全に対するカプトプリルの有効性が実証された(金沢)。

ま と め

以上, 当班における主な成果を述べたが, この 3 年間における筋ジストロフィーに関する世界の研究の進歩は文字どおり日進月歩である。当班でも平成 3 年には遺伝相談・遺伝子診断お

よびジストロフィンテストについて、関係諸氏の協力を得てワークショップを行い、遺伝相談と遺伝子診断の現状と問題点を明らかにし、ジストロフィンテストの普及に大きな成果を挙げることができた。平成4年には国立精神・神経センターにおいて、遺伝相談と胎児診断の法律問題、出生前診断、遺伝相談の問題点とジレンマ、前向き遺伝相談とネットワークなどについて第2回目のワークショップを行い、また新装なった研究所の見学をさせていただき、班員に益すること大であった。

遺伝相談の基礎となる遺伝子診断の技術的基礎はほぼ確立され、今後、遺伝相談担当者のカウンセリングの知識と技術の修得、倫理の向上が課題である。また、患者や家族への情報提供

と理解の促進は、効果のある遺伝相談を行うために不可欠の条件であり、今後のすすめるべき課題である。

臨床症例の詳しい検討により、多くの有意義な所見が得られ、呼吸器療法をはじめ理学療法、薬物療法、外科的療法などが地道に進められ、疫学調査や病理学的検討により明らかにされたように、患者の生存期間は著しく延長した。個々の症例の遺伝子レベルから臨床症状や治療効果まで詳細な検討が蓄積されつつあり、当班での研究成果は益々患者や家族に具体的に還元されると思われる。

この3年間、班研究の推進にご援助下さった関係各位に深謝致します。

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

北海道における Duchenne 型筋ジストロフィーの疫学

班 員 南 良 二

国立療養所八雲病院

共同研究者 永岡正人, 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

北海道内の神経筋疾患を専門にしている病院, 診療科に DMD の調査を依頼し, 現在生存中の DMD 患者数を調査した。その結果12の病院, 診療科から寄せられた患者と八雲病院の入院, 外来患者を合わせると 131 名となった。若年による診断漏れ, および疾患による死亡が無いと思われる 7~11歳の有病率は男児10万人当たり 18.18であった。この有病率が最も発生率に近いと考えられ, 発生率 18.18として6歳以下の患者数を補正すると, 現在北海道における DMD 患者数は, 154人と推定された。またこの数値より, 北海道における DMD の有病率は人口10万人当たり 2.73であった。1980年の Yasuda & Kondo のデータと比較すると, 発生率においては減少, 有病率においては上昇傾向が見られた。

一方, 八雲病院に入院中の患者と, 在宅の患者の年齢を比較すると, 入院患者は平均 19.50歳で, 在宅患者の 10.95歳に較べて有意に高いことが判った。

目 的

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の疫学調査は過去において全国各地で行われている。しかし, 近年遺伝相談の効果による発生率の減少¹⁾²⁾, および呼吸管理等による延命効果から³⁾, 有病率の増加が推測される。また出生数も著しく減少しており (図1), 改めて北海

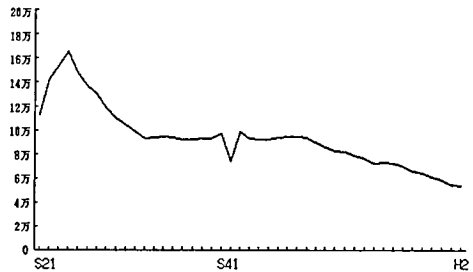


図1 北海道の出生数の推移 (男女)

道における DMD 患者の実態を調査する必要性が生じた。

方 法

北海道内の3つの医学部 (医科大学) を中心とした神経筋疾患を専門にしている病院, 診療科に DMD 患者の名前, 生年月日, CK, 遺伝子解析の有無, dystrophin 染色を含む筋生検の有無, 歩行歴, 家族歴のアンケート調査を依頼し, 現在生存中の DMD 患者数を調査した。このアンケートより, 八雲病院を含め, 複数の病院に重複している患者を除き, DMD 患者の名簿を作成した。そして, この名簿と国勢調査を基とする北海道の日本人人口 (5歳階級) からそれぞれの階級における有病率を算定した (表1)。

この5歳階級有病率のうち7~11歳の階級の有病率を発生率と見なし, まだ診断されていない患者がいると思われる6歳以下の予想患者数

表1 北海道の男児人口（5歳階級）と DMD 数

階級（歳）	男児人口	DMD 患者数	階級有病率
0-1	推定48,000	1	2.18
2-6	149,000	12	8.05
7-11	176,000	32	18.18
12-16	202,000	32	15.84
17-21	225,000	30	13.33
22-26	176,000	15	8.52
27-31	168,000	7	4.17
32-36	175,000	1	0.57
37-41	214,000	1	0.47

を推定した。またこの値より、全体の有病率を求めた。

一方、北海道における在宅患者と入院患者の比率および年齢分布も比較した。

結 果

全道の12の病院、診療科（表2）から44名のDMD 患者が寄せられた。その中から重複している患者を除くと26名となり、八雲病院に入院中の74名および外来患者31名を合わせると131名のDMD 患者の名簿が出来上がった。

5歳階級有病率は2～6歳で8.05、7～11歳で18.18、12～16歳で15.84、17～21歳で13.33、22～26歳で8.52と7～11歳をピークにその前後で低くなっていた（図2）。またこの年齢の階級における死亡者はいなかったことから、7～11歳の有病率をもって発生率と仮定し、それ以前の2～6歳および0～1歳のDMD 患者数を推定すると、それぞれ27名、9名となり、北海道のDMD 患者数は154名と推定された。

そこで北海道の人口を5,649,829人（平成4年3月31日現在）として人口10万人当たりの有病率を算定すると2.73となった。

一方入院患者と在宅患者の比率はほぼ同数で、北海道のDMD 患者の約半数が八雲病院に入院していることになる。また年齢分布を見ると、在宅患者の最高年齢は22歳で平均年齢10.5歳に対し、入院患者では最高年齢39歳平均年齢19.5歳と有意な差（有意水準0.1%）を認めた

表2 御協力戴いた病院および診療科

札幌医科大学 小児科
北海道立旭川肢体不自由児総合療育センター 小児科
北海道大学医学部 小児科
北見赤十字病院 小児科
帯広厚生病院 小児科
北海道大学医学部 神経内科
国立療養所札幌南病院 神経内科
旭川医科大学 小児科
北海道立旭川肢体不自由児総合療育センター 小児科
国立療養所道北病院 神経内科
国立療養所西札幌病院 整形外科
釧路労災病院 リハビリ科

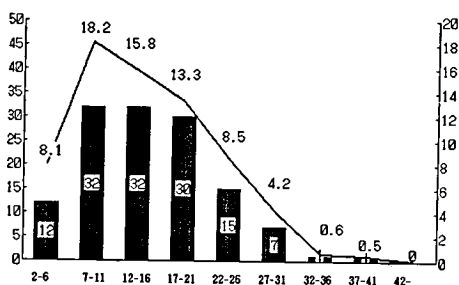


図2 DMD の年齢分布と各年齢層の人口10万人当りの有病率

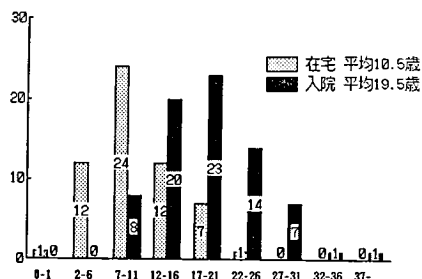


図3 北海道における年齢別入院患者数と在宅患者数

（図3）。

考 察

DMD の疫学調査は、過去において詳細かつ、正確な報告が数多くあり、患者数は国ごとの偏りを示さないとされている⁴⁾。しかし、近年 dystrophin の発見、遺伝子解析の発達により、保因者診断がかなり可能となり、遺伝相談

表3 全国各地の有病率と発生率の報告

調査区域	調査年	有病率($\times 10^{-5}$)	発生率(出生男児 $\times 10^{-5}$)	DMD患者数	報告
千葉	1965~74	2.50*	21.7*	46	1980: Yasuda, Kondo ⁶⁾
鹿児島	1980	2.55	22.8	45	1981: 乗松ら ⁷⁾
北海道, 北陸, 九州	1979~82	3.55*	29.2*	384	1988: 金森 ⁸⁾
熊本	1983	1.7		31	1984: 荒木ら ⁹⁾
沖縄	1989	3.44		42	1990: 中川ら ¹⁰⁾
北海道	1992	2.73	18.18	131	

*: Morton の分離比解析法による間接的推定

も大きな成果を上げつつある⁵⁾。また治療法においても、積極的な呼吸管理を含めて、かなりの延命が可能となってきた³⁾。これらのことは、当然発生率、有病率に大きな変化を与えるものと考えられる。

今回我々はアンケート方式により北海道内のDMD患者の把握を行ったが、この方法による正確さに疑問が無い訳ではない。特に発生率を7~11歳の有病率から算出しているために、この年齢層の患者が1名漏れたとすると発生率は0.57ほど上昇する。しかしこの年齢層は北海道のDMD予想総数の21%程度であるので、DMD患者1名が漏れたことによる発生率の上昇は 0.57×0.21 で、約0.12程度上昇することになる。逆にDMDの誤診の可能性については、アンケートの依頼は神経専門の診療科を通して行うために考えられない。

結果的には広い北海道の直接法による発生率の調査としては、今回の方法が最良でありまた誤差も少ないと考える。

そこで発生率18.18、有病率2.73として過去の報告を見てみると、Yasuda & Kondo (1980)に比べ、有病率の増加および発生率の減少が伺える(表3⁶⁻¹⁰⁾)。しかし全体的には今回のデータが過去の報告に比較して、必ずしも有病率および発生率が変わったとは言い切れない。おそらくそれぞれ調査方法の違うことや、対象とした人数が少ないことなどが影響しているものと思われる。

一方、入院と在宅の比較では、入院で高齢者が多く、在宅に若年者が多かった。このことの

みから、一概に入院の方が医療の進歩を享受し、在宅より延命していると結論づける訳にはいかないが、入院患者の平均年齢や、入院死亡患者の平均年齢が上昇していることを考え合わせると³⁾、入院における筋ジス医療の進歩は著しいものがあると思われる。

また、在宅に若年層が多いことは、家族の出来得る限り自宅に患児を置いておきたいという気持ちの現われであり、今後在宅におけるより一層の医療の充実が必要と考える。

文 献

- 1) Emery AEH: Duchenne Muscular Dystrophy. Oxford University, Oxford, 1987 p. 156.
- 2) Takeshita K, Kasagi S et al: Decreased incidence of Duchenne muscular dystrophy in Western Japan 1956-1980. Neuroepidemiology 6: 130, 1987.
- 3) 南 良二, 永岡正人ら: 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. 厚生省神経疾患研究依託費, 筋ジストロフィー症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, 5, 1992.
- 4) 荒畑喜一, 石浦章一ら: DMD/BMD と mdx マウス. 神経進歩 33: 637, 1989.
- 5) 中村浩一郎, 荒畑喜一ら: 筋ジストロフィー症. 日本臨床 50 (増刊 本邦臨床統計集 (上巻)): 179, 1992.
- 6) Yasuda N, Kondo K: No sex difference in mutation rates of Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet 17: 106, 1980.
- 7) 乗松克政, 中島洋明ら: 鹿児島県における Duchenne 型筋ジストロフィー症の臨床疫学的研究.

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55年度研究成果報告書，16，1981.

- 8) 金森雅夫：我が国の Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝疫学. 北海道医誌 63 : 851, 1988.
- 9) 荒木淑郎，熊本俊秀ら：熊本県における各種ミオ

パチーの疫学調査. 厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和58年度研究報告書，170，1984.

- 10) 中川正法，川平 稔ら：沖縄県における Duchenne 型筋ジストロフィー症の疫学および臨床症状の検討，国療沖縄医誌 11 : 26, 1990.

Duchenne 型筋ジストロフィー患者のデータベースについて

班 員 福 永 秀 敏

国立療養所南九州病院

共同研究者 鴻 巣 武¹⁾、佐 藤 恵²⁾

¹⁾ 国立療養所西多賀病院 ²⁾ 医療情報システム開発センター

要 旨

“筋ジス第3班”の研究プロジェクトの一つとして、全国規模での統一入力フォーマットによるデータベースの構築が企画され、現在データの入力が行われ、有効に活用されつつある。本年度も例年と同様な年報出力による調査票の結果について報告したい。

年報出力について

現在20の国療筋ジス施設がこのプロジェクトに参加している。登録患者数は576例、経過調査票の総数は1784件である。本年度は1990年と1991年度分の入力データを別々に分けて報告したが、報告書には1991年のデータについての統計を掲載した。

出力件数が少ないので今後各施設での有効利用が望まれる。

I 基礎調査票からの統計

1. 施設別誕生月別基礎調査票登録件数 (図1)
2. 生活様式別年齢階層別患者数 (図2)
3. 機能獲得時年齢階層別患者数 (図3)

4. 機能喪失時年齢階層別患者数 (図4)

II 経過調査票からの統計

1. 施設別誕生月別経過調査票登録件数 (1992. 11. 01までの総計) (図5)
2. 施設別誕生月別経過調査票登録件数 (図6)
3. 脊柱側彎・仮性肥大・症状別年齢階層別患者数 (図7)
4. 外傷別患者数 (図8)
5. 起立動作・這行動作区分別患者数 (図9)
6. 上肢機能別患者数 (図10)
7. 機能障害度別患者数 (図11)
8. ADL 別年齢階級別患者数 (図12)
9. ADL 別機能障害度別患者数 (図13)
10. 機能障害度別関節拘縮変形平均スコア (図14-1)
11. 機能障害度別関節拘縮変形平均スコア (図14-2)
12. 機能障害度別筋力テスト平均スコア (図15)
13. 治療内容別年齢階級別患者数 (図16-1)
14. 治療内容別年齢階級別患者数 (図16-2)

図1 施設別誕生月別基礎調査票登録件数

施設名	合計	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
総計	576	53	60	62	38	49	52	56	42	47	40	42	34
国立療養所道北病院	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
国立療養所八雲病院	85	15	11	9	1	3	9	6	5	7	9	3	7
国立療養所若木病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所西多野病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所道川病院	4	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
国立療養所西崎玉病院	5	0	1	0	0	0	1	2	0	0	1	1	0
国立療養所下志津病院	48	3	6	5	2	4	7	2	3	4	3	5	4
国立療養所新穂病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立精神・神経センター	6	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
国立療養所箱根病院	4	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
国立療養所医王病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
国立療養所長良病院	36	3	7	2	0	6	3	5	3	1	1	0	0
国立療養所持越病院	67	3	4	8	6	8	5	10	3	1	4	7	3
国立療養所宇多野病院	37	3	4	2	1	3	6	2	2	3	6	3	8
国立療養所刀根山病院	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
国立療養所兵庫中央病院	37	1	3	6	3	3	2	5	6	3	1	4	0
国立療養所西奈良病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所松江病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所原病院	20	5	1	6	4	1	0	0	0	0	1	1	1
国立療養所徳島病院	45	0	3	5	3	2	8	4	4	5	4	6	0
国立療養所築後病院	8	1	0	3	1	3	0	1	0	0	0	0	0
国立療養所川崎病院	36	3	3	1	5	3	2	3	3	6	3	2	2
国立療養所青森荘病院	20	4	2	1	1	1	0	1	1	5	3	1	0
国立療養所西別府病院	35	3	7	5	1	6	2	4	1	2	1	1	2
国立療養所宮崎病院	9	1	0	2	1	1	1	0	0	2	0	0	1
国立療養所南九州病院	34	4	3	3	4	3	3	4	5	2	0	3	0
国立療養所神栖病院	39	4	4	3	4	2	2	6	4	6	2	1	1

図2 生活様式別年齢階級別患者数

生活様式区分	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5-9歳	10-14歳	15-19歳	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35歳以上
1. たたみ	60	0	0	1	4	4	9	17	17	8	0	0
2. ベッド	473	0	0	0	1	1	30	154	87	32	10	5
3. すり違い	60	0	0	0	0	0	0	38	18	3	0	1
4. 四つ違い	45	0	0	0	0	0	4	33	4	4	0	0
5. 手動車いす	232	0	0	0	0	0	6	138	70	15	2	1
6. 電動車いす	210	0	0	0	0	0	0	14	98	65	22	4
7. 寝具歩行	19	0	0	0	0	0	0	14	4	1	0	0
8. 介助歩行	8	0	0	0	0	0	3	5	0	0	0	0
9. 歩行	72	0	0	1	5	3	34	26	3	0	0	0

図3 機能獲得時年齢階級別患者数

機能獲得区分	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5-9歳	10-14歳	15-19歳	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35歳以上
(1) 定額	463	235	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
(2) 座位確保	293	136	11	3	2	0	1	0	0	0	0	0
(3) 四つ違い	213	82	25	0	2	0	1	0	0	0	0	0
(4) 歩行開始	549	3	447	53	5	2	1	0	0	0	0	0

図4 機能喪失時年齢階級別患者数

機能喪失区分	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5-9歳	10-14歳	15-19歳	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35歳以上
(1) 動揺性歩行	410	1	23	65	89	73	138	5	0	0	0	0
(2) 座位確保	362	0	23	27	56	56	178	8	0	0	1	1
(3) 階段昇降	347	0	1	4	6	6	196	105	7	0	0	1
(4) 歩行	463	0	1	0	0	0	157	272	17	2	0	0
(5) 遠行	492	0	0	0	0	0	24	162	46	10	1	0
(6) 座位保持	459	0	0	0	0	0	0	46	70	24	2	1

図5 施設別誕生月別経過調査票登録件数

施設名	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
合計	1784	180	162	129	152	163	189	130	134	140	143	112
施設名												
総計	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所道北病院	47	42	42	8	10	33	25	19	33	33	9	22
国立療養所八雲病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
国立療養所岩木病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所西多摩病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所道川病院	5	0	1	0	0	1	2	0	0	1	0	0
国立療養所東埼玉病院	55	4	7	4	7	7	2	3	4	3	5	4
国立療養所下志津病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所鹿沼病院	10	0	2	0	0	0	2	2	0	0	1	1
国立精神・神経センター	4	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
国立療養所箱根病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所医王病院	90	5	20	5	18	6	12	8	5	2	4	5
国立療養所長良病院	393	16	25	48	40	26	61	16	10	25	41	50
国立療養所輪鹿病院	216	14	20	12	16	44	12	12	15	32	24	5
国立療養所宇多野病院	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
国立療養所刀根山病院	43	1	3	7	4	2	4	6	3	2	5	0
国立療養所兵庫中央病院	34	2	4	0	2	4	2	4	2	4	8	3
国立療養所西奈良病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所松江病院	31	0	3	0	5	0	0	0	0	3	4	0
国立療養所原病院	13	0	3	5	4	2	0	0	0	0	0	0
国立療養所徳島病院	8	1	0	3	1	3	0	0	0	0	0	0
国立療養所築後病院	165	12	8	2	8	12	18	12	30	18	12	12
国立療養所川橋病院	20	4	2	1	1	0	1	1	5	3	1	0
国立療養所丹波病院	35	3	7	5	1	6	2	4	1	2	1	2
国立療養所西別府病院	4	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所宮崎東病院	243	22	22	19	17	22	32	34	13	7	23	6
国立療養所南九州病院	91	13	11	5	8	5	3	11	12	6	4	1
国立療養所沖縄病院												