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 …… 7
国立療養所八雲病院　南　良二

★Duchenne 型筋ジストロフィー患者のデータベースについて……11
国立療養所南九州病院神経内科　福永秀敏

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エントのニーズを中心として—……25
国立精神・神経センター精神保健研究所　白井泰子

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 ……29
東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝学　鈴木義之

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……33
慶応義塾大学医学部微生物学教室　加藤真吾

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……36
国立療養所西多賀病院　鴻巣　武

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……40
国立療養所東埼玉病院内科　石原傳幸

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—……43
国立療養所筑後病院　岩下　宏

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—……47
国立療養所新潟病院神経内科　近藤　浩

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 ……50
東邦大学医学部第1産婦人科　片山　進

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……54
大阪大学小児科　乾　幸治

PCR-HPLC 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者診断……57
国立療養所原病院　福田清貴

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　舘　　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　苅　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 MCPP (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 ―床反力からみた筋ジストロフィーの歩行―…… 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 ―筋血流量と血圧に及ぼす影響―…… 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枢神経障害に対する
^{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
—経時的変化，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
—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-β1 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
—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
ジストロフィノパチー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—前向き的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，発生予防をはかることと，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織された。発生予防の見地から，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え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ブ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cystein-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シ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 産物のアガローズ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て用いられる。DMD 症候性保因者のリンパ球の mRNA 量と症状が相関する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相関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ーの原因遺伝子の 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)，興味がもたれる。

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枢機能障害に関して，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の分析（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。中枢機能に関し，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，ケアー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(舘，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にプレドニゾ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E_1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E_1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），改めて北海道における DMD 患者の実態を調査する必要性が生じた。

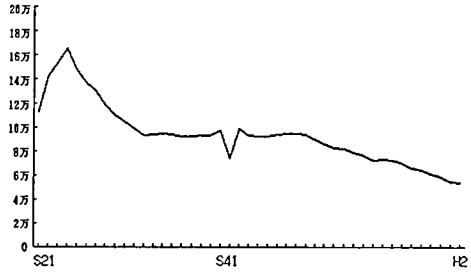


図1　北海道の出生数の推移（男女）

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（図3）。

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

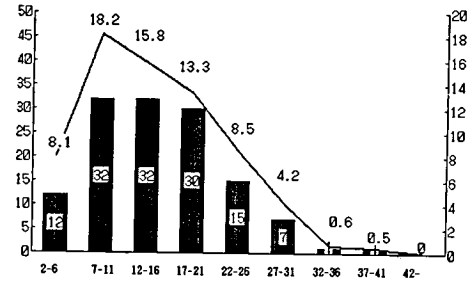


図2　DMD の年齢分布と各年齢層の人口10万人当りの有病率

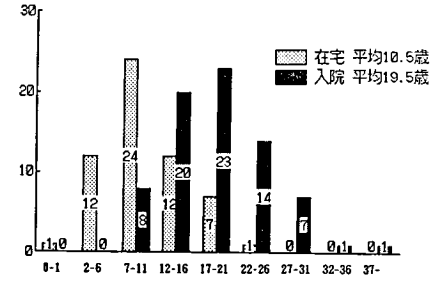


図3　北海道における年齢別入院患者数と在宅患者数

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(×10⁻⁵)	発生率(出生男児×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ている[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いる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) に較べ，有病率の増加および発生率の減少が伺える（表3[6~10]）。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
国立療養所岩木病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所西多賀病院	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	1	1	0
国立療養所東埼玉病院	5	0	1	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0
国立療養所下志津病院	48	3	6	5	2	4	7	2	3	4	3	5	4
国立療養所新潟病院	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	1	1
国立療養所箱根病院	4	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
国立療養所医王病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所長良病院	36	3	7	2	0	6	3	5	3	1	1	2	3
国立療養所鈴鹿病院	67	3	4	8	6	8	5	10	3	1	4	7	8
国立療養所宇多野病院	37	3	4	2	1	3	6	2	2	3	6	3	2
国立療養所刀根山病院	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
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
国立療養所川棚病院	36	3	3	1	5	3	2	3	3	6	3	2	2
国立療養所再春荘病院	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
国立療養所宮崎東病院	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
国立療養所沖縄病院	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	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
1．たたみ	60	0	0	1	4	4	9	17	17	8	0	0	0
2．ベッド	473	0	0	0	1	1	30	154	153	87	32	10	5
3．ずり這い	60	0	0	0	0	0	0	38	18	3	0	0	1
4．四つ這い	45	0	0	0	0	0	4	33	4	4	0	0	0
5．手動車いす	232	0	0	0	0	0	6	138	70	15	2	0	1
6．電動車いす	210	0	0	0	0	0	0	14	98	65	22	7	4
7．装具歩行	19	0	0	0	0	0	0	14	4	1	0	0	0
8．介助歩行	8	0	0	0	0	0	3	5	0	0	0	0	0
9．歩　行	72	0	0	1	5	3	34	26	3	0	0	0	0

図3　機能獲得時年齢階級別患者数

機能獲得区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
(1)　定　　頸	463	235	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)　座位確保	293	136	11	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(3)　四つ這い	213	82	25	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(4)　歩行開始	549	3	447	53	5	2	1	0	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	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
(1)　動揺性歩行	410	1	23	65	89	73	138	5	0	0	0	0	0
(2)　登はん性起立	362	0	23	27	56	56	178	8	0	0	0	1	1
(3)　階段昇降	347	0	1	4	6	6	196	105	7	0	0	0	1
(4)　歩　　行	463	0	1	0	0	0	157	272	17	2	0	0	0
(5)　這　　行	492	0	0	0	0	0	24	162	46	10	1	0	0
(6)　座位保持	459	0	0	0	0	0	0	46	70	24	2	1	0

図5　施設別誕生月別経過調査票登録件数

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	1784	144	180	162	129	152	163	189	130	134	140	143	112
国立療養所道北病院	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所八雲病院	323	47	42	42	8	10	33	25	19	33	33	9	22
国立療養所岩木病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
国立療養所西多賀病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所道川病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所東埼玉病院	5	0	1	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0
国立療養所下志津病院	55	4	7	5	4	7	7	2	3	4	3	5	4
国立療養所新潟病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立精神・神経センター	10	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	1	1
国立療養所箱根病院	4	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
国立療養所医王病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所長良病院	90	5	20	5	0	18	6	12	8	5	2	4	5
国立療養所鈴鹿病院	393	16	25	48	35	40	26	61	16	10	25	41	50
国立療養所宇多野病院	216	14	20	12	9	16	44	12	12	15	32	24	5
国立療養所刀根山病院	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
国立療養所兵庫中央病院	43	1	3	7	4	6	2	4	6	3	2	5	0
国立療養所西奈良病院	34	2	4	0	0	2	4	2	4	2	4	8	3
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	31	0	3	0	15	5	0	0	0	0	3	4	0
国立療養所徳島病院	13	0	3	5	4	2	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所築後病院	8	1	0	3	1	3	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所川棚病院	165	12	8	2	21	8	12	18	12	30	18	12	12
国立療養所再春荘病院	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
国立療養所宮崎東病院	4	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所南九州病院	243	22	22	19	17	22	22	32	34	13	7	23	6
国立療養所沖縄病院	91	13	11	5	8	5	3	12	11	12	6	4	1

図6　施設別誕生月別経過調査票登録件数

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	174	17	16	11	10	16	24	13	12	15	16	14	8
国立療養所道北病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所八雲病院	65	11	9	8	2	3	6	5	4	7	6	2	2
国立療養所岩木病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所西多賀病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所道川病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所東埼玉病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所下志津病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所新潟病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立精神・神経センター	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所箱根病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所医王病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所長良病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所鈴鹿病院	13	0	0	1	0	2	4	0	0	1	1	2	2
国立療養所宇多野病院	36	1	2	1	2	5	9	1	2	1	5	5	2
国立療養所刀根山病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所兵庫中央病院	5	0	1	0	1	2	0	0	0	0	1	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所徳島病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所築後病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所川棚病院	28	2	1	0	3	3	2	3	2	5	3	2	2
国立療養所再春荘病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所西別府病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所宮崎東病院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国立療養所南九州病院	25	3	2	1	2	1	3	4	4	1	0	2	0
国立療養所沖縄病院	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

図7　脊柱側彎・仮性肥大・症状別年齢階級別患者数

症状区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	173	0	0	0	0	0	4	44	78	25	18	2	1
脊柱側彎	169	0	0	0	0	0	4	43	78	25	16	2	1
背部より見て 右	88	0	0	0	0	0	0	13	41	17	14	2	1
背部より見て 左降	50	0	0	0	0	0	0	13	30	7	0	0	0
高度	44	0	0	0	0	0	0	3	30	8	3	0	0
中程度	35	0	0	0	0	0	0	8	17	8	0	1	1
軽度	55	0	0	0	0	0	1	14	20	8	11	1	0
なし	34	0	0	0	0	0	3	18	10	1	2	0	0
仮性肥大	41	0	0	0	0	0	2	24	15	0	0	0	0
呼吸不全	47	0	0	0	0	0	0	1	18	14	13	1	0
心不全	21	0	0	0	0	0	0	0	9	6	6	0	0
食欲不振	19	0	0	0	0	0	0	4	7	4	4	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
便秘	63	0	0	0	0	0	1	4	35	11	11	1	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	13	0	0	0	0	0	0	1	6	4	2	0	0
発汗異常	3	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
しもやけ	7	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0	0	0
嚥下障害	5	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0
高口蓋	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
痙攣	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚症状	10	0	0	0	0	0	0	2	8	0	0	0	0
感染	4	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0
奇形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	10	0	0	0	0	0	0	3	6	1	0	0	0

図8 外傷別患者数

外傷部位	合計	外傷の種類									
		骨折	関節脱臼	捻挫	内部損傷	開放創	表在損傷	挫傷	圧挫損傷	熱傷	その他
総計	173	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
頭部	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
頚部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
多部位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

図9 起立動作・這行動作区分別患者数

動作区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
起立動作	57	0	0	0	0	0	3	25	15	6	8	0	0
1 手を使わずはずみ＋−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 手で膝を押えて片手両手	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 手を床で頭ではずみ＋−	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
4 捉って立ち上れる	7	0	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0
5 捉っても立ち上れない	34	0	0	0	0	0	0	7	13	6	8	0	0
6 その他	13	0	0	0	0	0	1	10	2	0	0	0	0
這行動作	42	0	0	0	0	0	2	17	9	6	8	0	0
1 指前方	6	0	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0
2 指外方	11	0	0	0	0	0	1	8	2	0	0	0	0
3 指外方 90°以上後方	25	0	0	0	0	0	0	4	7	6	8	0	0

図10 上肢機能別患者数

上肢機能区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	173	0	0	0	0	0	4	44	78	25	18	2	1
1 500g以上直上挙上	4	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0
2 500g↑70〜90°	6	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	0	0
3 重量0で直上挙上	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
4 重量0で↑70〜90°	6	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	0	0
5 重量0で肘関節屈曲	23	0	0	0	0	0	0	9	13	0	1	0	0
6 肘伸展・手の水平移動	24	0	0	0	0	0	0	10	12	1	1	0	0
7 体幹反動肘伸展手の移動	9	0	0	0	0	0	0	4	4	1	0	0	0
8 体幹反動手の運動・移動	17	0	0	0	0	0	0	2	6	5	4	0	0
9 手の運動・手の前方移動	44	0	0	0	0	0	0	2	20	10	10	1	1

図11 機能障害度別患者数

機能喪失区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数	173	0	0	0	0	0	4	44	78	25	18	2	1
1 階段昇降可能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1−a 手の介助なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1−b 手の膝おさえ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 階段昇降可能	7	0	0	0	0	0	2	5	0	0	0	0	0
2−a 片手手すり	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
2−b 片手手すり，ひざ手	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2−c 両手手すり	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
3 椅子から起立可能	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4 歩行可能	7	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0	0	0
4−a 独歩で5m以上	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
4−b 物に捉まれば歩ける	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4−b−1 歩行器	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4−b−2 手すり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4−b−3 手びき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 歩行不能、四つ這い可能	3	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
6 四つ這い不能ずり這い可	38	0	0	0	0	0	2	15	19	2	0	0	0
7 座位保持可能	34	0	0	0	0	0	0	9	17	3	5	0	0
8 座位保持不能	57	0	0	0	0	0	0	5	23	16	11	2	1

図12　ADL 別年齢階級別患者数

ADL 区分		合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数		173	0	0	0	0	0	4	44	78	25	18	2	1
1 片足で立つ	可	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	難	8	0	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0	0
	不可	153	0	0	0	0	0	2	36	70	25	17	2	1
2 床からの立ち上り	可	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	難	3	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	不可	157	0	0	0	0	0	3	39	70	25	17	2	1
3 床からの起座	可	10	0	0	0	0	0	1	7	2	0	0	0	0
	難	8	0	0	0	0	0	1	4	3	0	0	0	0
	不可	145	0	0	0	0	0	2	33	65	25	17	2	1
4 ズボンの着脱	可	15	0	0	0	0	0	1	7	7	0	0	0	0
	難	23	0	0	0	0	0	1	9	12	0	1	0	0
	不可	124	0	0	0	0	0	2	27	51	25	16	2	1
5 シャツの着脱	可	18	0	0	0	0	0	1	9	8	0	0	0	0
	難	26	0	0	0	0	0	1	8	16	0	1	0	0
	不可	117	0	0	0	0	0	2	26	45	25	16	2	1
6 寝返り	可	29	0	0	0	0	0	2	13	13	0	1	0	0
	難	10	0	0	0	0	0	1	4	4	1	0	0	0
	不可	124	0	0	0	0	0	1	27	53	24	16	2	1
7 コップで水を飲む	可	68	0	0	0	0	0	3	30	29	3	3	0	0
	難	39	0	0	0	0	0	0	10	24	3	2	0	0
	不可	55	0	0	0	0	0	1	3	17	19	12	2	1
8 歯をみがく	可	65	0	0	0	0	0	3	29	27	3	3	0	0
	難	45	0	0	0	0	0	0	9	28	6	2	0	0
	不可	52	0	0	0	0	0	1	5	15	16	12	2	1
9 箸を使って食事する	可	68	0	0	0	0	0	3	28	31	3	3	0	0
	難	48	0	0	0	0	0	0	12	28	6	2	0	0
	不可	46	0	0	0	0	0	1	3	11	16	12	2	1
10 字を書く	可	77	0	0	0	0	0	3	31	37	2	3	1	0
	難	54	0	0	0	0	0	0	9	27	11	6	0	1
	不可	30	0	0	0	0	0	1	3	6	11	8	1	0
11 下肢装具歩行	使用	9	0	0	0	0	0	2	4	3	0	0	0	0
	否	140	0	0	0	0	0	2	35	59	24	17	2	1
12 手動車いす移動	使用	58	0	0	0	0	0	3	23	30	1	1	0	0
	否	85	0	0	0	0	0	1	11	32	22	16	2	1
13 電動車いす	使用	54	0	0	0	0	0	1	3	26	13	9	1	1
	否	82	0	0	0	0	0	3	34	26	10	8	1	0

図13　ADL 別機能障害度別患者数

ADL 区分		合計	機能障害度 1	1a	1b	2	2a	2b	2c	3	4	4a	4b	/1	/2	/3	5	6	7	8
総　数		173	0	0	0	6	1	1	4	1	6	3	0	0	0	0	3	38	34	57
1　片足で立つ	可	4	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	難	13	0	0	0	3	0	0	3	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	不可	137	0	0	0	1	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	3	38	34	57
2　床からの立ち上り	可	6	0	0	0	3	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	難	6	0	0	0	2	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	不可	142	0	0	0	1	0	0	1	1	5	2	0	0	0	0	3	38	34	57
3　床からの起座	可	16	0	0	0	5	1	1	3	0	1	1	0	0	0	0	2	2	0	0
	難	11	0	0	0	1	0	0	1	1	3	2	0	0	0	0	0	3	0	0
	不可	127	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	33	34	57
4　ズボンの着脱	可	18	0	0	0	5	1	1	3	0	1	1	0	0	0	0	2	4	0	0
	難	23	0	0	0	1	0	0	1	1	5	2	0	0	0	0	1	10	2	0
	不可	112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	32	57
5　シャツの着脱	可	20	0	0	0	6	1	1	4	0	1	1	0	0	0	0	2	4	0	0
	難	26	0	0	0	0	0	0	0	1	4	2	0	0	0	0	1	15	3	0
	不可	106	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	18	30	57
6　寝返り	可	33	0	0	0	6	1	1	4	1	3	2	0	0	0	0	2	10	2	1
	難	9	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	5	1	0
	不可	112	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	23	31	56
7　コップで水を飲む	可	68	0	0	0	6	1	1	4	1	6	3	0	0	0	0	2	28	14	2
	難	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	17	11
	不可	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	44
8　歯をみがく	可	66	0	0	0	6	1	1	4	1	6	3	0	0	0	0	2	26	13	3
	難	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11	18	11
	不可	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	43
9　箸を使って食事する	可	69	0	0	0	6	1	1	4	1	5	2	0	0	0	0	2	28	16	3
	難	44	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	9	17	15
	不可	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	39
10　字を書く	可	77	0	0	0	6	1	1	4	1	6	3	0	0	0	0	2	32	17	4
	難	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	16	28
	不可	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	24
11　下肢装具歩行	使用	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	1	0
	否	133	0	0	0	5	1	1	3	0	4	2	0	0	0	0	1	32	33	51
12　手動車いす移動	使用	53	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	33	11	2
	否	82	0	0	0	5	1	1	3	0	3	1	0	0	0	0	0	2	17	49
13　電動車いす	使用	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	17	29
	否	84	0	0	0	5	1	1	3	0	4	2	0	0	0	0	3	28	15	22

図14-1　機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア

障害度区分	合計	頸		肩				肘				前腕				手			
		屈曲	伸展	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	回内R	回内L	回外R	回外L	背屈R	背屈L	掌屈R	掌屈L
総　計	173	2.3	3.8	3.3	3.3	3.8	3.7	3.5	3.6	2.7	2.8	2.8	2.9	2.8	2.8	2.9	2.9	3.0	3.1
1　階段昇降可能	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	0.0	0.0	0.0
1－a　手の介助なし	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	0.0	0.0	0.0
1－b　手の膝おさえ	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	0.0	0.0	0.0
2　階段昇降可能	6	3.3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.8	3.8	4.0	3.8	3.8	3.8	3.8
2－a　片手手すり	1	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
2－b　片手手すり，ひざ手	1	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
2－c　両手手すり	4	3.3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.8	4.0	3.8	3.8	3.8	3.8
3　椅子から起立可能	1	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0
4　歩行可能	6	3.5	3.8	3.8	3.8	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.7	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.7
4－a　独歩で5m以上	3	3.0	4.0	3.7	3.7	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.7	4.0	4.0	4.0	3.7	3.7	4.0	3.7
4－b　物に捉まれば歩ける	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	0.0	0.0	0.0
4－b－1　歩行器	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	0.0	0.0	0.0
4－b－2　手すり	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	0.0	0.0	0.0
4－b－3　手びき	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	0.0	0.0	0.0
5　歩行不能、四つ這い可能	3	2.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.3	3.3	3.3	3.7	3.7	3.7	3.0	3.3
6　四つ這い不能ずり這い可	38	2.7	3.9	3.7	3.6	3.8	3.8	3.8	3.9	2.8	2.8	3.2	3.3	3.1	3.2	3.4	3.5	3.3	3.4
7　座位保持可能	34	1.7	3.7	3.4	3.4	3.8	3.7	3.4	3.4	2.6	2.7	2.5	2.8	2.5	2.4	3.0	3.1	2.9	2.6
8　座位保持不能	58	1.5	3.8	2.7	2.7	3.5	3.5	3.2	3.3	2.1	2.2	2.2	2.4	2.2	2.1	1.9	2.0	2.6	2.8

図14-2　機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア

障害度区分	合計	股				TFL短縮		膝				足背屈			
		屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	R	L	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	膝屈R	膝屈L	膝伸R	膝伸L
総　計	173	3.6	3.6	1.9	1.9	1.9	1.9	3.7	3.7	2.2	2.1	1.5	1.5	1.4	1.5
1　階段昇降可能	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
1－a　手の介助なし	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
1－b　手の膝おさえ	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
2　階段昇降可能	6	4.0	4.0	1.6	1.8	1.5	1.5	4.0	4.0	2.2	2.2	1.4	1.6	1.8	1.8
2－a　片手手すり	1	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	2.0	2.0
2－b　片手手すり，ひざ手	1	4.0	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
2－c　両手手すり	4	4.0	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	4.0	2.0	2.0	1.0	1.3	2.0	2.0
3　椅子から起立可能	1	4.0	4.0	1.0	1.0	0.0	0.0	4.0	4.0	3.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0
4　歩行可能	6	4.0	4.0	2.6	2.6	2.6	2.6	4.0	4.0	3.5	3.5	2.3	2.7	2.2	2.7
4－a　独歩で5m以上	3	4.0	4.0	1.7	1.7	1.5	1.5	4.0	4.0	3.3	3.3	2.3	3.0	1.7	2.3
4－b　物に捉まれば歩ける	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
4－b－1　歩行器	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
4－b－2　手すり	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
4－b－3　手びき	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　歩行不能、四つ這い可能	3	3.7	3.7	1.7	1.7	0.0	0.0	3.7	3.7	2.3	2.3	2.5	2.0	1.3	1.3
6　四つ這い不能ずり這い可	38	3.8	3.8	2.1	2.1	2.0	2.0	3.8	3.9	2.5	2.5	1.5	1.5	1.5	1.4
7　座位保持可能	34	3.4	3.4	2.1	2.1	0.0	0.0	3.5	3.5	2.1	2.0	1.2	1.2	1.2	1.2
8　座位保持不能	58	3.5	3.5	1.6	1.7	0.0	0.0	3.6	3.6	1.7	1.7	1.2	1.1	1.1	1.0

図15　機能障害度別筋力テスト平均スコア

障害度区分	合計	頸		肩				肘				手				股				膝				足			
		屈曲	伸展	外転R	外転L	伸展R	伸展L	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	背屈R	背屈L	掌屈R	掌屈L	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	背屈R	背屈L	底屈R	底屈L
総　計	173	1.8	2.9	1.8	1.8	1.3	1.3	2.2	2.2	2.1	2.1	2.9	2.9	3.0	2.9	1.6	1.6	1.4	1.4	2.1	2.1	1.6	1.6	2.2	2.2	2.4	2.4
1　階段昇降可能	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	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1－a　手の介助なし	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	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1－b　手の膝おさえ	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	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2　階段昇降可能	6	2.2	3.8	3.1	3.1	1.8	1.8	3.4	3.4	3.2	3.2	3.6	3.6	3.6	3.6	2.5	2.4	1.8	1.8	3.5	3.5	2.6	2.6	3.6	3.7	4.0	4.3
2－a　片手手すり	1	2.0	3.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.5	3.5	3.0	3.0	3.5	3.5	3.5	3.5	3.0	2.5	2.0	2.0	3.5	3.5	2.5	2.5	4.0	4.0	4.0	4.0
2－b　片手手すり，ひざ手	1	2.5	4.0	3.5	3.5	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.5	2.5	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	4.0	3.5	5.0
2－c　両手手すり	4	2.1	3.8	3.0	3.0	1.5	1.5	3.3	3.3	3.0	3.0	3.5	3.5	3.5	3.5	2.4	2.4	1.8	1.8	3.4	3.4	2.3	2.3	3.5	3.5	4.1	4.1
3　椅子から起立可能	1	2.0	3.5	3.0	2.5	1.5	1.5	3.5	3.5	2.5	2.5	3.5	3.5	3.5	3.5	2.0	2.0	1.5	1.5	3.5	3.5	2.0	2.0	3.5	3.5	3.0	2.5
4　歩行可能	6	2.0	3.3	2.3	2.3	1.4	1.5	2.8	2.8	2.6	2.6	3.2	3.2	3.3	3.3	1.8	1.8	1.3	1.3	2.8	2.8	2.0	2.0	2.5	2.5	3.1	3.1
4－a　独歩で5m以上	3	2.0	3.3	2.3	2.3	1.2	1.3	3.0	3.0	2.5	2.5	3.5	3.5	3.5	3.5	1.8	1.8	1.5	1.5	2.5	2.5	2.2	2.2	2.5	2.5	2.8	2.8
4－b　物に捉まれば歩ける	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	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－1　歩行器	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	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－2　手すり	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	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－3　手びき	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	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5　歩行不能、四つ這い可能	3	2.0	3.7	2.3	2.3	1.3	1.3	2.7	2.7	2.8	2.8	3.8	3.8	3.7	3.7	2.0	2.2	1.7	1.7	3.5	3.5	1.7	1.7	2.8	2.7	2.8	2.8
6　四つ這い不能ずり這い可	38	2.0	3.4	1.8	1.8	1.3	1.3	2.6	2.6	2.2	2.3	3.3	3.3	3.4	3.4	1.8	1.8	1.5	1.5	2.6	2.6	1.5	1.5	2.4	2.4	2.7	2.7
7　座位保持可能	34	1.9	2.7	1.5	1.5	1.2	1.2	1.9	2.0	1.9	1.9	2.9	2.9	3.0	2.9	1.4	1.4	1.2	1.2	1.8	1.8	1.3	1.4	1.8	1.9	2.2	2.2
8　座位保持不能	58	1.6	2.2	1.2	1.2	1.1	1.0	1.6	1.6	1.5	1.4	2.3	2.2	2.5	2.4	1.1	1.1	1.0	1.0	1.4	1.3	1.1	1.1	1.6	1.5	1.8	1.8

図16-1　治療内容別年齢階級別患者数

治療内容	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数	173	0	0	0	0	0	4	44	78	25	18	2	1
1000. 薬物療法	109	0	0	0	0	0	5	33	50	16	5	0	0
1010. ヌクレオタイド	10	0	0	0	0	0	0	1	6	2	1	0	0
1011. レバドシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1012. アデニン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1013. ATP	10	0	0	0	0	0	0	1	6	2	1	0	0
1014. イノシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1015. UTP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1020. ホルモン剤	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
1021. 蛋白同化ホルモン	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
1022. 成長ホルモン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1023. 副腎ホルモン	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
1030. アミノ酸製剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1031. ロイシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1032. グリシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1040. プロテアーゼ抑制剤	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0
1041. ロイペプシン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1042. ベスタチン	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0
1043. ホルヘェニシノル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1050. カルシウム拮抗剤	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
1060. CoenzymeQ	25	0	0	0	0	0	1	7	10	5	2	0	0
1070. ビタミン剤	18	0	0	0	0	0	1	9	8	0	0	0	0
1071. B1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1072. E	5	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
1073. 混合ビタミン剤	3	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
1080. 抗セロトニン剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1090. アロプリノール	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1100. デスペリオキサミン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1110. ジギタリス	16	0	0	0	0	0	0	0	10	4	2	0	0
1120. 利尿剤	11	0	0	0	0	0	0	0	10	1	0	0	0
1130. カテコールアミン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1140. 末梢血管拡張剤	12	0	0	0	0	0	2	8	2	0	0	0	0
1150. 抗生物質製剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1160. 化学療法剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1170. その他	7	0	0	0	0	0	0	3	1	3	0	0	0
1171. 鎮咳きょ去痰剤	3	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
1172. 消炎鎮痛剤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

図16-2　治療内容別年齢階級別患者数

治療内容	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数	173	0	0	0	0	0	4	44	78	25	18	2	1
2000. 理学療法・作業療法	78	0	0	0	0	0	3	24	41	8	2	0	0
2010. 理学療法	59	0	0	0	0	0	3	20	28	6	2	0	0
2011. 運動療法	15	0	0	0	0	0	1	8	5	1	0	0	0
2012. 装具歩行	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2013. 体幹装具	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2020. 肺理学療法	14	0	0	0	0	0	0	4	9	1	0	0	0
2030. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2040. 作業療法	4	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0
3000. 整形外科療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3010. アキレス腱延長術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3020. 腸茎靭帯切離術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3030. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4000. 人工臓器	22	0	0	0	0	0	0	1	9	5	6	1	0
4010. 人工呼吸器	22	0	0	0	0	0	0	1	9	5	6	1	0
4011. 体外式	10	0	0	0	0	0	0	0	6	2	2	0	0
4012. IPPB	4	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0
4013. 気管切開	8	0	0	0	0	0	0	1	2	1	3	1	0
4020. ペースメーカー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4030. 人工透析	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4040. 血漿交換	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4050. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5000. 吸入療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5010. 酸素吸入	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5020. 高圧酸素療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5030. 超音波ネブライザー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5040. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6000. 食事療法	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6010高蛋白食	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6020. 栄養補給	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6021. IVH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6022. 経腸栄養	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6030. その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7000. 遺伝相談	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8000. 心理療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ⅰ．遺伝・疫学

B. 遺伝相談・遺伝子診断

プロジェクト研究Ⅰ　遺伝・疫学
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エントのニーズを中心として—

班　員　白　井　泰　子
国立精神・神経センター精神保健研究所

共同研究者　大　澤　真木子，福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談倫理の検討のための基礎資料の作成を目的として，昨年度は本研究班班員及び顧問の方々の協力を得て『遺伝相談倫理に関するアンケート調査』を行い，遺伝相談の定義に関わる諸問題に対する態度について分析した。本年度は，クライエントの立場からこの問題を考えるために，患者・家族がこれまでの治療過程において医師の側から受けてきた応対や遺伝相談に対するニーズを把握することを目的として，日本筋ジストロフィー協会の御協力の下に『「筋ジストロフィーの遺伝相談」についての調査』を実施した。今回の報告では，「遺伝相談の目的」「相談過程における カウンセラーの 適切な 行動」という観点から，昨年度の調査結果と関連付けつつ，調査データの分析を行った。

目　的

より良い遺伝相談を行うためには，カウンセラーが遺伝相談の目的に合致した適切な行動を

表1　アンケート調査の質問項目一覧

◎Face Sheet項目：
回答者の年齢；性別；患者との続柄 etc.

Ⅰ．患児の疾患に関する質問
- Q1．病型
- Q2．筋生検の有無
- Q3．患児の疾患に関して医師から説明を受けた事項
  - 1．病気の性質
  - 2．病気の経過・予後
  - 3．治療方法
  - 4．遺伝子の異常との関係（含 DNA 診断）
  - 5．保因者診断
  - 6．出生前診断
  - 7．その他
- Q4．患児の疾患について医師から話を聞きたいこと（あるいは医師と話したいこと）

Ⅱ．患児の疾患に関連する問題についての質問
〔筋ジストロフィーの遺伝形式に関する簡潔な解説〕
- Q5．患児の疾患と遺伝子の異常との関係について医師と話したことがあるか
- Q6．保因者診断の必要性についての医師からの説明の有無
- Q7．説明時期及び説明を受けた人物
- Q8．保因者診断の必要性に関する医師の説明の必要性，説明時期，及び説明相手
- Q9．次子出産に際しての出生前診断受診希望
- Q10．同胞・親族に対する遺伝情報の開示
- Q11．患者の姉妹に対する保因者診断について医師から説明することの必要性
- Q12．上記問題についての説明時期
- Q13．上記問題についての説明相手
- Q14．家族計画に関する医師への相談の有無

とることが重要であることは論を待たない。しかしそのためには，先ず，クライエントが遺伝相談に対して如何なるニーズを持っているのかを理解することが必要である。

本年度は，遺伝相談に対するクライエントのニーズを明らかにするために，日本筋ジストロフィー協会の御協力の下に，『「筋ジストロフィーの遺伝相談」についての調査』を実施した。本報告では，今回の調査で得られたデータのうち，「遺伝相談の目的」及び「相談過程におけるカウンセラーの適切な行動」という問題に対応する部分のデータについて，昨年度の調査結果[1)2)]と関連付けつつ分析を行い，遺伝相談に対する両者の考え方・対応の仕方の相違について検討を行う。

方　法

日本筋ジストロフィー協会の御協力の下に，同協会の支部役員の方々を中心とする150名を対象に表1に示す内容のアンケート調査を実施した。調査の実施に際しては，自己記入式の調査用紙に返信用封筒を添えて協会事務局の手を通じて関係者に送付し，79名の方から回答を得た（回収率は52.7％）。調査実施期間は1992年11月～12月である。

結　果

(1)回答者の属性及び患者のプロフィール

回答者の属性及び患者のプロフィールは表2に示す通りである。

(2)患者・家族に対して説明すべき事項

より良い遺伝相談の第一歩は，「クライエントが必要とする遺伝情報を提供すること」である。昨年度の調査[1)]では，患者の遺伝子診断・保因者診断・出生前診断などの実施を決める際にクライエントに何を説明すべきかという問題については図1に示す結果を得ている。今回の調査で，患者本人あるいは家族が「主治医から説明を受けた事項」について尋ねたところ図2に示す結果となった。図1によれば8～9割の医師が，各々の診断の実施に際しては検査の性質や精度あるいは診断のメリット・デメリットについて患者・家族に説明すべきだと考えていることがわかる。しかし，こうした事柄について説明を行うためには，「病気の性質や経過，予後の説明，治療方法，遺伝子異常との関係」など表1のQ3に示した事項について説明されていることが前提となる。ところが図2に示したように，病気の性質や経過・予後については回答者の大多数が主治医から説明を受けたとしているが，遺伝子異常との関係や保因者診断などについて説明を受けた者は4～5割前後に留まっている。

(3)DMDの遺伝相談における情報の開示

昨年度の調査[2)]では，DMDと診断された児の母が，診断及び関連する遺伝情報を，同じ疾患の患者をもつ可能性のある自分の姉妹など他の親族に伝えることを拒んだ場合，遺伝カウンセラーとしてどう対処するかを尋ねたところ図3に示す結果を得た。この問題に対する患者・

表2　回答者の属性と患者のプロフィール

回答者の属性	患者のプロフィール
1．性別： 男性37名（46.8％）女性41名（51.9％） 無答1名（1.3％） 2．平均年齢：48.8歳（SD＝±13.5） 3．患者との続柄： 父　35名（44.3％）母 36名（45.6％） 本人　4名（5.1％）夫　1名（1.3％） 無答　3名（3.8％）	1．性別： 男性 73名（92.4％）女性　6名（7.6％） 2．平均年齢：23.9歳（SD＝±11.1） 3．病型： DMD　48（60.8％）ベッカー型　5（6.3％） 福山型　3（3.8％）その他　18（22.8％） 無　答　5（6.3％） 4．筋生検の有無：有　55名（69.2％） 無　22名（27.8％） 無答 2名（2.5％）

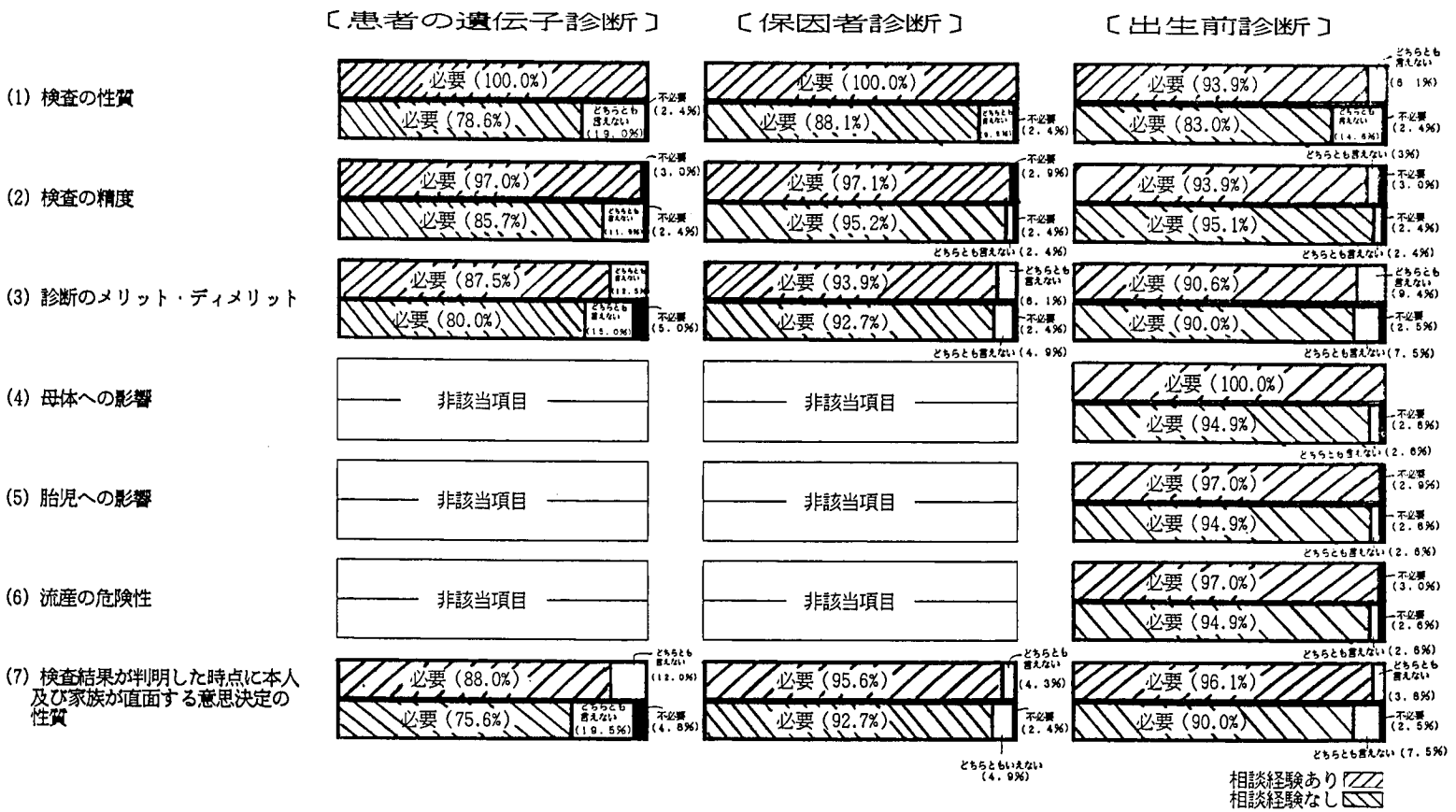


図1　診断の実施の決定の際にクライエントに説明すべき事項

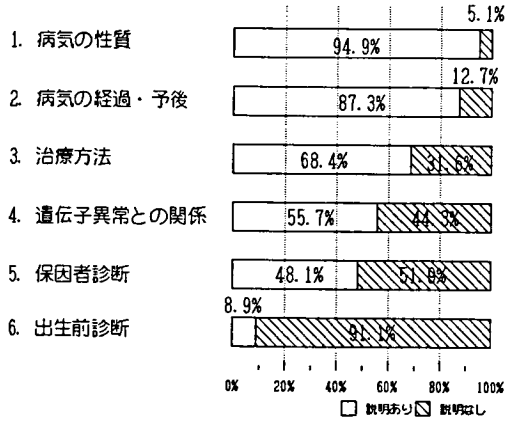


図2　主治医から説明を受けた事項

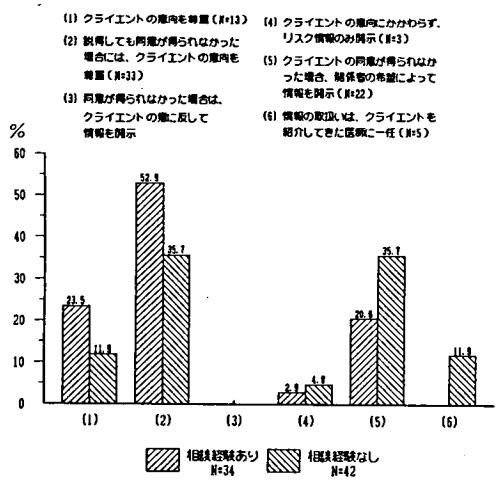


図3　Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談における情報の開示

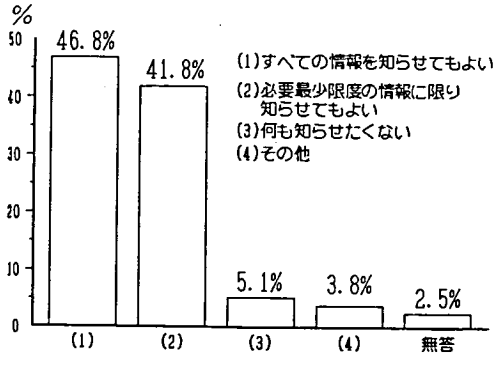


図4　情報の開示に対する患者・家族の態度

家族の考え方は図4に示す通りである。「診断及び関連する遺伝情報などすべての情報を知らせてもよい」「必要最少限度の情報に限り知らせてもよい」を合わせると，回答者の9割近くは他の親族への情報の開示に対して肯定的な態度を有することが示唆された。また，筋ジストロフィー患者の母親が保因者である場合，患者の姉妹に対して保因者診断に関する説明を医師が行うことを“望ましい”と考えている者が62%あった。

考　察

より良い遺伝相談を行うためには，1）クライエントの必要とする遺伝情報の提供，2）提供された遺伝情報の扱い方（理解・判断）についての援助，3）問題事態に対してクライエントが適切な対処行動をとるための援助，4）問題に含まれる心理的側面に対するサポートの4つの要素が満たされねばならない。本報告においては第1の要素に関する医師と患者・家族との考え方の相違を検討したが，両者の見解にはいくつかの点で重要な相違が示唆された。今後は，遺伝相談においてインフォームド・コンセントの原理を実現してゆくために何が必要かという視点から調査結果の検討を行う必要があろう。

最後に，アンケート調査に御協力下さった日本筋ジストロフィー協会の皆様方に対して感謝の意を表する。

文　献

1）福山幸夫，白井泰子ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談倫理についての検討。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年度報告書：35-38，1992

2）白井泰子，大澤真木子ら：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―。（同上），87-81，1992

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

班　員　鈴　木　義　之
(財)東京都臨床医学総合研究所

共同研究者　桜　庭　　均[1)]，新　本　美智枝[1)]，花　香　里　子[2)]
阿　部　敏　明[3)]，堀　　眞一郎[4)]

[1)] (財)東京都臨床医学総合研究所　[2)] 同，兼帝京大学　[3)] 帝京大小児科　[4)] (財)東京都神経科学総合研究所

要　旨

ジストロフィンは，筋形質膜と関連して細胞膜裏打ち骨格を構成する蛋白と考えられ，その分子量は 427 kDa と推定される。Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の殆どの例では，frame shift や premature chain termination を伴う遺伝子変異に基づき，発現ジストロフィンは分解されると推測される。今回，遺伝子解析と蛋白分析の結果から，分子量が 320 kDa で，等電点がアルカリ側にシフトした異常ジストロフィンを発現する DMD 症例を経験した。本例での発現蛋白は，ロッド様ドメインの尾部からC末端ドメインの頭部までの領域が欠損していると考えられた。最近の「膜糖蛋白複合体に結合するジストロフィン領域は多システインドメイン周辺である」という説を考え併わせ，この領域の機能上の重要性を示唆する貴重な例と思われた。

目　的

DMD では，その原因となる遺伝子変異の大要が明らかになりつつある。しかし，DMD 遺伝子の発現産物であるジストロフィンの構造と機能との関係や，遺伝子変異に基づく蛋白分子の変化と発症機構に関しては，なお不明な点が多く存在する。これらを明らかにしていくため，異常ジストロフィン蛋白を発現する特異な DMD 症例について検討した。

方　法

1．症例

症例は男性で，1歳7カ月時には運動発達の遅れに気づかれ，近位筋優位の筋力低下，血中 creatine kinase 活性値の上昇と筋電図上の筋原性変化を指摘された。2歳6カ月時に初めて歩行可能となったが，筋力の低下が進行し，11歳時には完全に車椅子上の生活となった。心エコー検査で左心室の拡張と心収縮力低下が認められた。患者は16歳時に心不全で死亡したが，剖検病理で，全身の骨格筋に筋線維径の大小不同，筋形質の変性壊死と筋再生所見がみられた。

2．DMD 遺伝子解析

患者由来の白血球から DNA を分離し，polymerase chain reaction（PCR）法で，DMD 遺伝子のうち12箇所の exon 部分（exon 1, 3, 6, 8, 13, 17, 43, 47, 50, 52, 53, 60）を増幅した(1)。

3．ジストロフィン蛋白分析

剖検筋を試料とし，2次元電気泳動法とイムノブロット法とを組み合わせて，ジストロフィン蛋白を分析した(2)。試料を塩酸グアニジン処理した後，塩化カリウム溶液に対して透析してミオシンの大部分を沈澱として除去した。その上清を尿素溶解液で透析した後，2次元電気

泳動で蛋白を分離した。次に，ジストロフィンの各領域に対する種々のモノクローナル抗体を用いたイムノブロット法で，ジストロフィン蛋白の検出を行った。抗体は，ジストロフィンのN末端ドメインを認識する A1C（帝京大清水輝夫先生の御供与による；アミノ酸番号215-264に対応），ロッド様ドメインの一部を認識する Dys1（Novocastra 社；アミノ酸番号1181-1388に対応），C末端ドメインの各々中間部及び最後の17アミノ酸部分を認識する 4-4C5（帝京大清水輝夫先生の御供与による；アミノ酸番号3495-3544）と Dys2（Novocastra 社；アミノ酸番号3669-3685）を用いた。

結　果

PCR による遺伝子解析の結果，DMD 遺伝子の exon 1, 3, 6, 8, 13, 17, 43, 47, 50, 52の部分は検出されたが，exon 53, 60の部分は検出されなかった（図1）。一方，2次元電気泳動とイムノブロット法によるジストロフィン蛋白の分析では，患者由来の筋において，量は減少しているものの，抗体 A1C, Dys1 及び Dys2 に反応するスポットが検出された（図2）。その推定分子量は 320 kDa で，等電点は正常ジストロフィンのそれよりもやゝアルカリ側に偏っていた。抗体 4-4C5 に対しては，いかなる反応性スポットも認められなかった。遺伝子及び蛋白分析の結果を総合して，本例では，ロッド様ドメイン尾部からC末端ドメイン頭部までの領域を欠く，in frame の異常ジストロフィンが発現していると考えられた（図3）。この結果から推定される発現産物のサイズは，約 320 kDa と計算されたが，この値は2次元電気泳動／イムノブロット分析で得られた結果に一致した。

考　察

ジストロフィンは，細胞骨格蛋白のひとつで，筋形質膜と糖蛋白複合体を介してつながっていると考えられる。これまで，糖蛋白複合体と関連して機能発現に重要なジストロフィン領域はC末端ドメインであると考えられてきた。しかし，最近になって，C末端ドメインは筋形質膜との結合に必ずしも絶対的に必要ではないという報告(3)や，カルパインで限定分解したジストロフィン—結合蛋白複合体の分析から，ジストロフィンの領域中で糖蛋白複合体との結

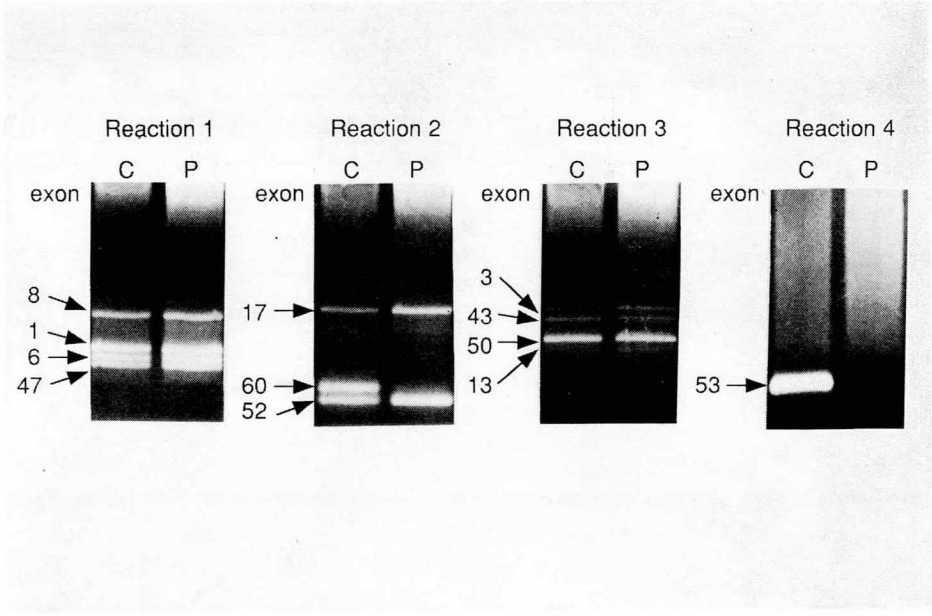


図1　PCR によるジストロフィン遺伝子の分析
Cは対照者由来の DNA を，Pは当該患者由来の DNA 試料を示す。患者では exon 53 と60に相当する DNA 断片が検出されない。

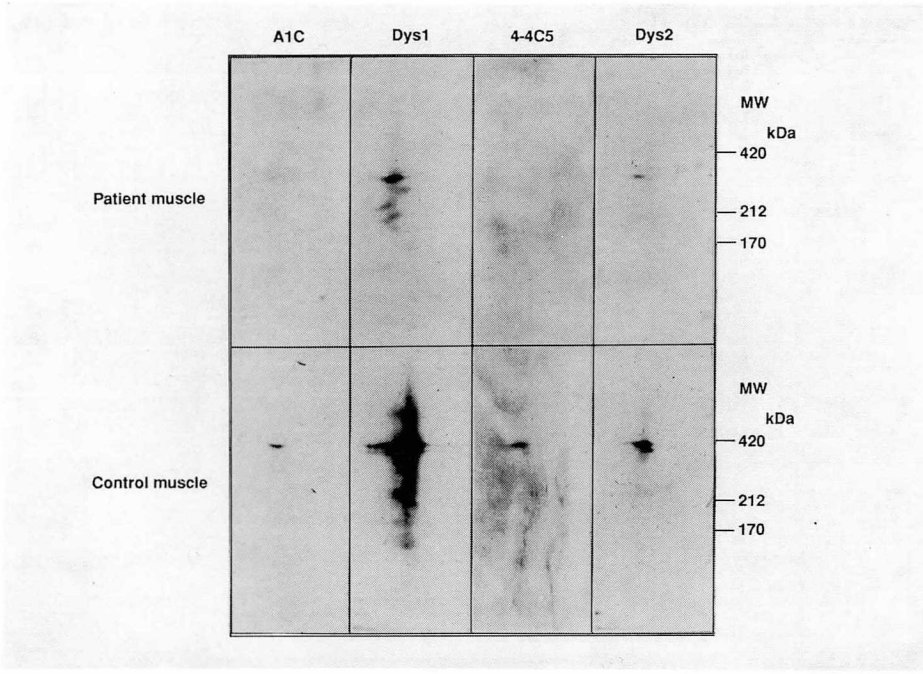


図 2　2 次元電気泳動／イムノブロット法による筋肉のジストロフィン蛋白分析
患者筋においては，対照筋に比して 2 倍量の試料がアプライされている。各々のレーンにおいて，左側にいく程に等電点はアルカリ側であり，上側にいく程に分子量が大きいことを示している。対照筋では，全ての抗体に対して，分子量が 320 kDa の位置に反応性スポットがみられる。一方，患者筋では，抗体 A1C, Dys 1, Dys 2 に対して，等電点がわずかにアルカリ側で分子量が 320 kDa の位置にスポットが認められる。抗体 4-4C5 に対しては，反応性スポットはみられない。

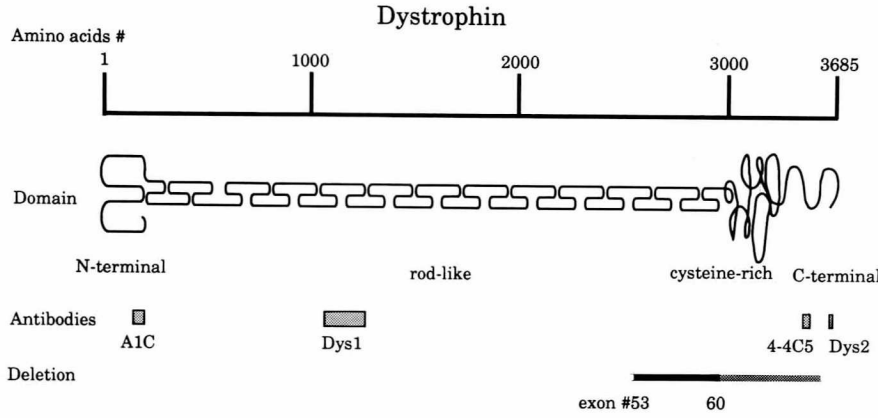


図 3　ジストロフィンの構造と当該患者での発現蛋白の推定欠損部位
最下段に示した四角部分のうち，黒い部分が遺伝子解析による，また網状部分が蛋白分析による患者の推定ジストロフィン欠損領域を表わす。

合に直接係わるのは多システインドメインとその周辺であるという報告(4)がなされた。従って，この領域を欠く異常ジストロフィンを発現するDMD例は，ジストロフィンの構造と機能との関係を調べていく上で貴重であり，今後，本例を更に詳細に分析する必要があると思われた。

文　献

1) Sakuraba H, Ishii K et al : A screening for dystrophin gene deletions in Japanese patients with Duchenne／Becker muscular dystrophy by the multiplex polymerase chain reaction. Brain Dev **13** : 339, 1991.

2) Hori S, Sugiura H et al : Detection of dystrophin on two-dimensional gel electrophoresis. Biochem Biophys Res Commun **161** : 726, 1989.

3) Hoffman EP, Garcia CA et al : Is the carboxy-terminus of dystrophin required for membrane association ? A novel, severe case of Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol **30** : 605, 1991.

4) Suzuki A, Yoshida M et al : Glycoprotein-binding site of dystrophin is confined to the cysteine-rich domain and the first half of the carboxy-terminal domain. FEBS Lett **308** : 154, 1992.

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

班　員　加　藤　真　吾
慶応義塾大学医学部微生物学教室

共同研究者　山　岸　敬　幸[1)]，平　石　佳　之[2)]
高　野　利　也[2)]，石　原　傳　幸[3)]

[1)] 慶応義塾大学医学部小児科学教室　[2)] 慶応義塾大学医学部微生物学教室
[3)] 国立療養所東埼玉病院内科

要　旨

進行性筋ジストロフィー患者の60～70%においてジストロフィン遺伝子の部分欠失あるいは部分重複が検出されているが，残りの30～40%については不明である。そこで従来のサザンブロット法によって変異が検出できなかった症例を対象にして，低頻度切断制限酵素と，高分子量DNAの分離能に優れた“一本鎖DNA電気泳動法”を用いたサザンブロット法による解析を行い，エクソンを含まないDNAの構造変化によるジストロフィン遺伝子の異常がどの程度の頻度で存在するかを検討した。その結果，19例のうち1例のみでjunction fragmentの可能性があるものが認められた。したがって，イントロンに影響を与える欠失，重複，逆位，転座のような変異の頻度は非常に低く，点変異のような微少な変異がサザンブロット法によって検出できない症例の大部分を占めていると考えられる。この研究の過程で3個の新しいRFLPsを発見した。

目　的

進行性筋ジストロフィー患者の60～70%においてジストロフィン遺伝子の部分欠失あるいは部分重複がcDNAを用いたサザンブロット法やPCR法によって検出されているが，残りの30～40%にどのような遺伝子変異が生じているのかはいまだ不明である。従来の方法で主に検出されている変異はエクソンを含む比較的大きな構造変化であるため，それ以外の変異としてはプロモーターやエクソンなどの内部にある点変異のような微少変異，プロモーターやイントロン内の比較的大きな欠失や重複，逆位，転座が考えられる。これらのうち微少変異以外はゲノムDNAを低頻度で切断する制限酵素を用いたサザンブロット法においてjunction fragmentを生じるはずである。そこで従来のサザンブロット法によって変異が検出できなかった症例を対象にして，低頻度切断制限酵素と，高分子量DNAの分離能に優れた“一本鎖DNA電気泳動法”を用いたサザンブロット法による解析を行い，エクソンを含まないDNAの構造変化によるジストロフィン遺伝子の異常がどの程度の頻度で存在するかを検討した。

対象と方法

我々はこれまで国立療養所東埼玉病院入院加療中の進行性筋ジストロフィー患者を対象に，制限酵素Hind IIIとジストロフィンcDNAを用いたサザンブロット法による遺伝子診断を行なってきた。その結果，血縁関係のない84症例のうち47症例（56%）に部分欠失を12症例（14%）に部分重複を認めた[1)]。この研究において

いずれの変異も認められなかった25症例のうち19症例を今回の対象とした。また13症例の健常人を正常対象とした。

末梢ヘパリン血から通常の方法で抽出したDNAを低頻度切断制限酵素であるApaI, BstPI, EcoRV, KpnIによってそれぞれ切断し，グリオキサール処理によって二次構造を形成しない一本鎖DNAにした後，ゲル強度の高いFMC社製Fast Lane Agaroseを用いて作製した0.4％アガロースゲルで電気泳動した。その後，ジストロフィンcDNAの9個のサブクローン（cDNA 1-2a, 2b-3, 4-5a, 5b-7, 8, 9, 10, 11, 12）をそれぞれプローブにしてサザンブロット法を行なった。

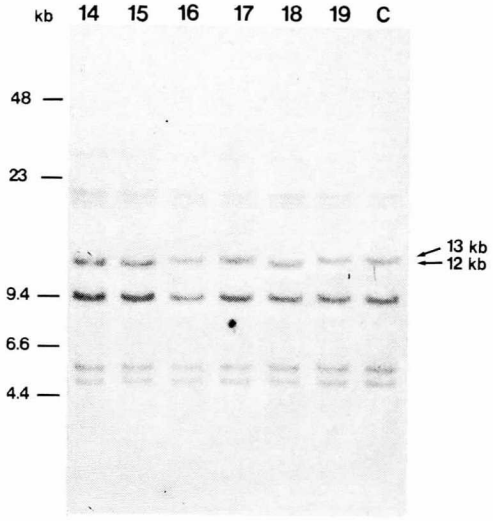


図　一本鎖DNA電気泳動を用いたサザンブロット法による解析例。患者（14-19）と正常人（C）のDNAをKpnIで切断し，cDNA2b-3をプローブとした。

結果と考察

今回の研究ではjunction fragmentの検出効率を高めるために，ヒトゲノムDNAを低頻度で切断する制限酵素ApaI, BstPI, EcoRV, KpnIを用いてサザンブロット法を行なった。このような制限酵素を用いた場合，観察されるDNAバンドが通常よりも長くなるため，標準的な電気泳動では分離が困難である。そこで，我々が独自に考案した，約100 kbまでのDNAを分離することのできる“一本鎖DNA電気泳動法”を用いることにした。この方法によるサザンブロット法の典型的な結果を図に示す。ここでは，12 kbのバンドと13 kbのバンドの電気泳動度の差が明瞭に読み取られていることがわかる。

進行性筋ジストロフィーと診断されるにもかかわらず部分欠失あるいは部分重複が認められない19症例と正常対象13例について，4種の制限酵素を用い，ジストロフィンcDNAのほぼ全領域にわたって先のような解析を行なった結果，4ケ所でバンドの変化が認められた。それを表にまとめる。1），2），3）のバンド変化は患者群でも対照群でも認められることから，これらはRFLPsによるものと考えられる。一方，4）の27 kbのバンドは対照群にはなく，また患者1例のみで認められたことから，イントロン内部のDNA構造変化によって生じた

表　進行性筋ジストロフィー患者および対照例のサザンブロット解析におけるバンド変化

領域	制限酵素	バンド変化	頻度 患者群	頻度 対照群	診断
1) cDNA2b-3	ApaI	+40 kb	0.53	0.23	RFLPs
		−40 kb	0.47	0.77	
2) cDNA2b-3	KpnI	12 kb	0.42	0.54	RFLPs
		13 kb	0.58	0.46	
3) cDNA2b-3	EcoRI	+21 kb	0.37	0.62	RFLPs
		−21 kb	0.63	0.38	
4) cDNA8	EcoRV	19 kb	0.95	1.00	Junction
		27 kb	0.05	0	Fragment?

junction fragment である可能性がある。しかし，このバンドも頻度の低い RFLPs である可能性は否定できない。RFLPs と考えられる 1）と 3）において片方の allele でバンドが検出されるにもかかわらず，もう片方では消失している。これは DNA の部分欠失によるものではなく，後者のバンドが電気泳動の分離限界より長かったためであると考えられる。新しく発見した 3 種類の RFLPs はいずれも頻度が50%に近いことから，RFLPs による遺伝子診断の有用なマーカーとして使用できる。

今回用いた 4 種の低頻度切断制限酵素と“一本鎖 DNA 電気泳動法”による サザンブロット分析を，エクソンを含む部分欠失あるいは部分重複が認められる症例に対して行なったところ，約75%でこれらの変異に起因する junction fragment が検出された（未発表）。したがってイントロン内部に同様な変異があった場合，これと同程度の確率で junction fragment が検出されるはずである。しかし，今回の結果では19例のうち 1 例で junction fragment の可能性があるものが見つかったにすぎない。このことからイントロンのみに影響を与える欠失，重複，逆位，転座のような変異の頻度は非常に低いと考えられる。部分欠失と部分重複以外の進行性筋ジストロフィーの病因変異としては，エクソン内の点変異が現在までに 8 例報告されている[2)3)]。今回の研究結果と考え合わせると，おそらくサザンブロット法や PCR 法では同定できない約30〜40%の病因変異の大半は，エソクン内の点変異が占めているのではないかと推察される。しかし 14 kb のジストロフィー cDNA の中の点変異を検出することは現在のところ簡単ではない。進行性筋ジストロフィーの診断をより正確に行なうためには，点変異を迅速かつ容易に検出する方法を確立することが今後重要になるであろう。

文　献

1）Hiraishi Y, Kato S et al. : Quantitative Southern blot analysis in the dystrophin gene of Japanese patients with Duchenne of Becker muscular dystrophy : a high frequency of duplications. J Med Genet **29** : 897, 1992.

2）Bulman DE, Gangopadhyay SB et al., : Point mutations in the human dystrophin gene : Identification through Western Blot Analysis. Genomics **10** : 457, 1991.

3）Roberts RG, Bobrow M et al. : Point mutations in the dystrophin gene. Proc Natl Acad Sci USA **89** : 2331, 1992.

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

班　員　鴻　巣　　武
国立療養所西多賀病院神経内科

共同研究者　長　沢　治　夫
国立療養所西多賀病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者87家系96名を対象に，Chamberlain らと Beggs らの報告した19対のプライマーを用いて multiplex PCR を行い，遺伝子欠失の有無と，その臨床症状との関連について検討した。multiplex PCR の結果から，39症例（40.6%）に遺伝子欠失を認めた。欠失部位はジストロフィン遺伝子中央部分の hot spot に集中していたが，遺伝子欠失の大きさおよび部位は多様であった。遺伝子欠失群と非欠失群で臨床症状を比較すると，歩行開始時期や運動機能障害度の進行状況には差を認めなかった。また心不全と呼吸不全の出現年齢は，ともに遺伝子欠失群が非欠失群に比べてやや若い年齢で出現したが，両群には有意な差を認めなかった。また知能指数においても遺伝子欠失群と非欠失群には統計学的に有意な差を認めなかった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の遺伝子欠失部位やその大きさは従来から指摘されているように多様であり，また DMD 遺伝子異常の heterogeneity が知られている。さらに最近，DMD 遺伝子異常の heterogeneity と，臨床症状の多様性との関連について関心がもたれるようになった。今回我々は当院における DMD 患者を対象に，polymerase chain reaction（PCR）法を用いて遺伝子欠失の診断を行ない，遺伝子欠失群と非欠失群とにおける臨床症状の比較検討を行なった。

対象・方法

対象は当院へ通院ないし入院中の DMD 患者87家系96名とした。DMD の診断は臨床症状，血清筋酵素，筋生検等の所見によった。末梢血から DNA を抽出し，Chamberlain ら[1]とBeggsら[2]の報告した19対のプライマーを用い，multiplex PCR にて遺伝子欠失の有無を検索した。臨床症状との関連では歩行開始時期，運動機能障害度の進行状況，心不全と呼吸不全の出現年齢，知能指数のそれぞれについて，遺伝子欠失群と非欠失群で比較検討した。

結　果

(1)　遺伝子欠失

Chamberlain らの方法では96名中 36例に遺伝子欠失を認めた。Chamberlain らの方法で欠失を認めなかった症例に，Beggs らの方法を行なったところ，さらに3例に欠失を見出した。すなわち，両者をあわせて39例（40.6%）に遺伝子欠失を認めた（図1）。欠失の大きさおよび部位は多様であったが，欠失部位の分布は従来の報告と同様にジストロフィン遺伝子中央部分の hot spot に集中していた。

(2)　遺伝子欠失と臨床症状との関連

歩行開始時期を遺伝子欠失群と非欠失群で比

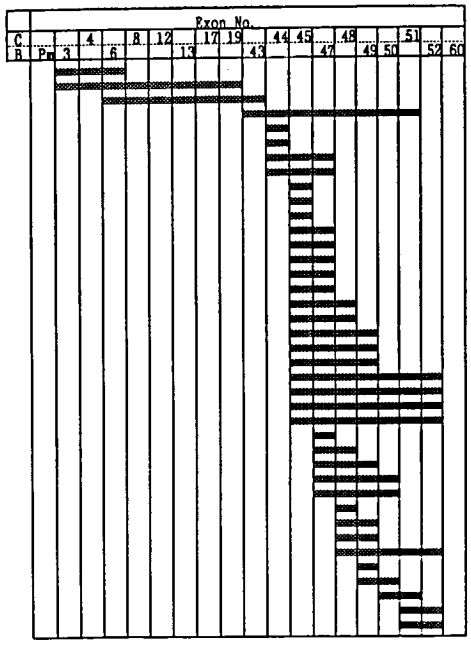


図1　PCR 法による遺伝子欠失

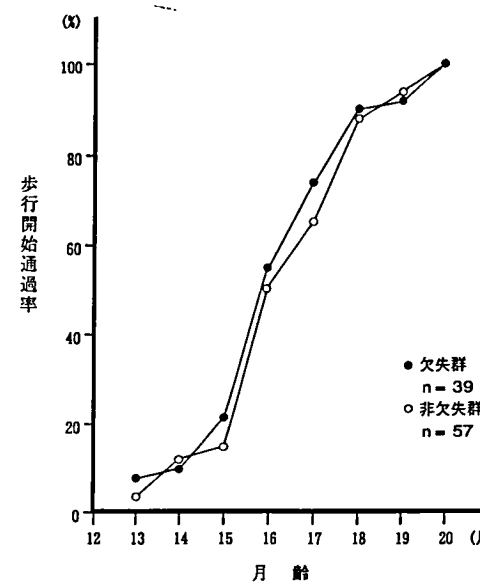


図2　歩行開始時期

較検討するため，各月齢における歩行開始の通過率を求めた（図2）。50%の患者が歩行を開始する月齢は遺伝子欠失群と非欠失群ともに16カ月で，両群には差を認めなかった。90%の患者が歩行を開始する月齢も両群ともに18か月で同様に差を認めなかった。6才から20才まで運動機能障害度（厚生省研究班分類）の全経過を追跡することができた患者15例を対象にその進行状況を検討した（図3）。グラフには遺伝子欠失群，非欠失群それぞれにおける運動機能障害度の平均値を示した。歩行不能となる Stage 5に達したのは遺伝子欠失群で13才，非欠失群で12才であったが，両群には有意な差はなかった。また全経過における運動機能障害度にも両群には有意な差を認めなかった。心不全出現年齢（心エコー検査で左室駆出率が0.5以下）は

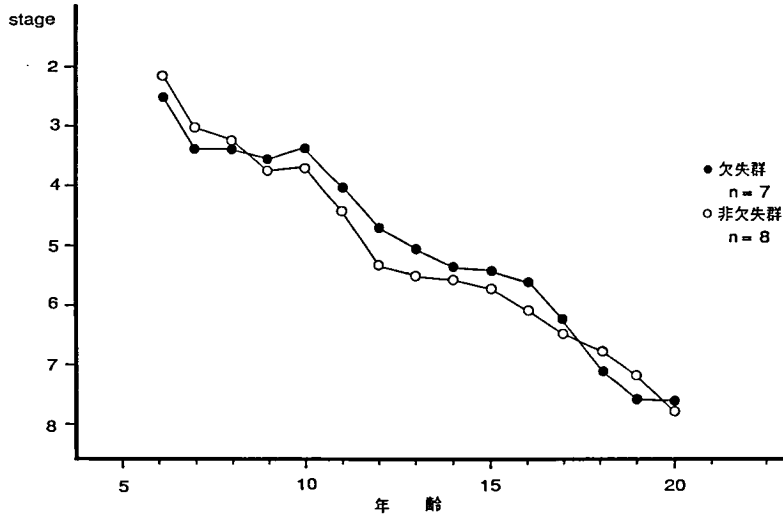


図3　運動機能障害度の進行状況

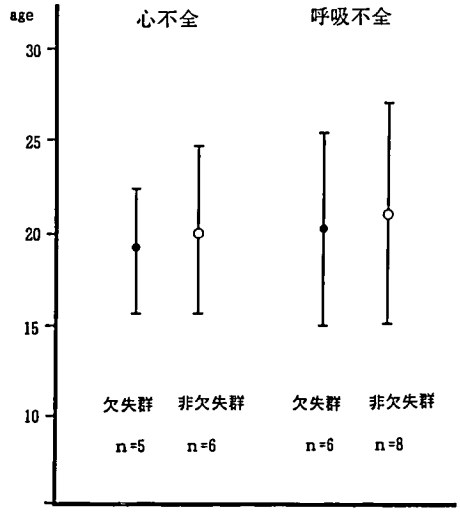


図4　心不全・呼吸不全出現年齢

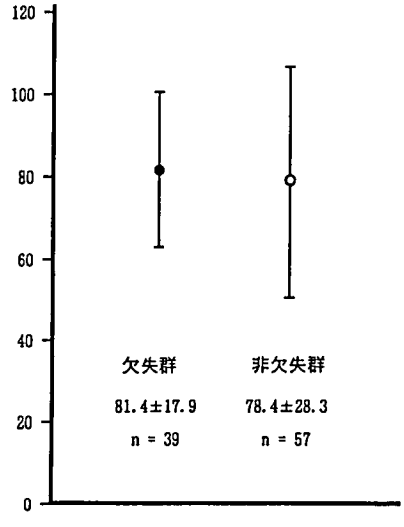


図5　DMD 患者の知能指数

遺伝子欠失群で18.8才，非欠失群で20.1才であった（図4）。呼吸不全出現年齢（動脈血ガス分析で $PaCO_2$ が 60 mmHg 以上）は遺伝子欠失群で20.2才，非欠失群で21.1才であった（図4)。心不全と呼吸不全の出現年齢はともに遺伝子欠失群が非欠失群に比べてやや若い年齢で出現したが，両群には有意な差を認めなかった。知能指数についてみると，遺伝子欠失群の知能指数は81.4に対して非欠失群では78.4であったが，両群には有意な差を認めなかった（図5）。

考　察

遺伝子欠失群と非欠失群における臨床症状の比較検討に関する報告では，Medori ら[3]は遺伝子欠失群より非欠失群の方が臨床症状はより重篤であったとしており，一方 Baumbach ら[4]は両群には臨床症状の差がなかったとしている。本邦では，南ら[5]は歩行開始の遅れが非欠失群で多いとし，西尾ら[6]は歩行不能になった年齢，運動機能障害度の進行状況，呼吸不全に入った時期について，遺伝子欠失群の方が非欠失群よりも重篤な傾向があったが，いずれも有意差を認めなかった[5]としている。今回の我々の検討では，歩行開始の遅れの他は，南らや西尾らと同様，運動機能障害度の進行状況，心不全・呼吸不全の出現年齢で遺伝子欠失群と非欠失群には有意な差を認めなかった。

今回我々が実施した PCR 法による遺伝子欠失の検出率は従来報告されているサザンブロッティング法に比較して低いものとなった。我々が用いたプライマーは19個であるため，DMD 遺伝子欠失のすべてを検出することができなかったためによると推定される。従って，非欠失の症例に本来の遺伝子欠失の症例が含まれている可能性がある。今後，サザンブロッティング法をも併用して遺伝子欠失の検出率を向上させ，臨床症状と遺伝子欠失との関連についてより詳細な検討を行なう予定である。

文　献

1）Chamberlain JS, et al : Delection screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. Nucl Acids Res **16** : 1141, 1988

2）Alan H. Beggs et al : Detection of 98% of DMD /BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum Genet **86** : 45, 1990

3）Medori R et al : Genetic abnormalities in Duchenne and Becker dystrophies : Clinical correlations. Neurology **39** : 461, 1989

4）Baumbach LL et al : Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neulology **39** : 465, 1989

5）南　良二，石川　悠ら：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．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：9，1992
6）西尾久英，松尾　保ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における遺伝子部分欠失と臨床症状との関係に関する検討．小児科臨床　44：1235，1991

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

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院内科

共同研究者　川　村　　潤[1)]，加　地　英　生[1)]
青　柳　昭　雄[1)]，加　藤　真　吾[2)]
[1)] 国立療養所東埼玉病院内科　[2)] 慶応義塾大学医学部微生物

要　旨

Digoxigenin を標識物質とした非放射性プローブによるサザンブロット法で進行性筋ジストロフィーの遺伝子診断を試みた。本法は RI 設備のない一般病院レベルの検査室で施行可能であった。しかし現時点ではバックグラウンドが高く，シグナル強度が低く，ジストロフィン遺伝子異常の検出にはまだ実用的ではないが，今後改良を加える予定である。

目　的

デュシャンヌ型およびベッカー型進行性筋ジストロフィーにはX染色体上のジストロフィン遺伝子の異常が存在し，これを利用していくつかの遺伝子診断が行なわれている。なかでもサザンブロット法は定量性にも優れた有力な診断法であり，ジストロフィン遺伝子の欠失だけでなく重複の検出が可能であり，また患者の診断のみならず保因者診断にも利用されている。しかし ^{32}P などの放射性同位元素（以下 RI と略す）を使用する Southern Blot 法は特別の施設，設備を必要とし，RI の減衰のため使用期間が限定され，被爆や汚染防止のため廃棄法を厳守しなければならない，などの制約がある。このため一般の病院の臨床検査室では実施が困難であるのが現状である。今回我々は放射性同位元素を使用せず Digoxigenin（DIG）を用いて標識したサザンブロット法によりジストロフィン遺伝子診断を試みましたので報告する。

方　法

末梢血採血より白血球を分離し RNase 処理，プロテアーゼ処理の後にフェノール，クロロフォルム抽出を行い，エタノール沈澱により DNA を抽出した。この DNA を Hind III で処理し精製した後に，5 μg を 0.7％ agarose gel で電気泳動を行い，ゲルを脱プリン処理を行なった後に，0.4 N NaOH でナイロンメンブレン（アマシャム社 Hybond-N+）にトランスファーした。

cDNA の標識は Digoxigenin-11-dUTP（以下 DIG）で行い，Boehringer Mannheim 社の DIG Labeling Kit を用いた。cDNA に DIG をランダムプライム標識法で標識した後，エタノール沈澱，Sephadex G-50 カラムでプローブを精製した。

DIG の検出には DIG Detection Kit を用いて化学発光をレントゲンフィルムにより検出した。はじめにアルカリフォスファターゼ結合抗 DIG 抗体を結合させ，次に AMPPD と反応させインキュベーション後に発光をフィルムに感光するものである。

結　果

図1は DIG を用いた正常男性の DNA の

図1

図3

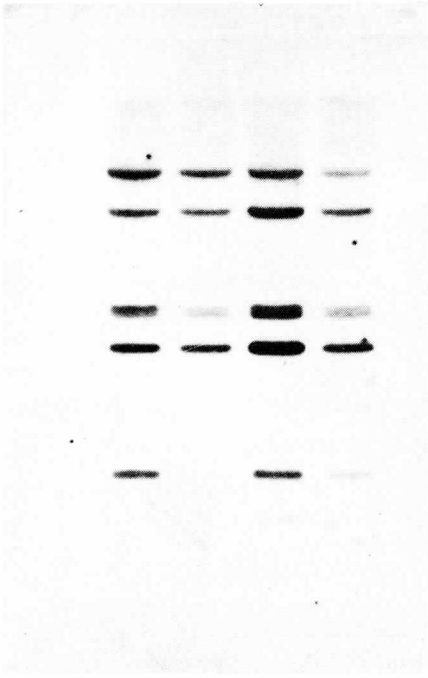


図2

図4

Hind Ⅲ 消化物 5, 10, 20, 30 μg の Southern Blot の結果である。RI 標識に比べてシグナルの強度が強く，バックグラウンドも高くノイズが大である。

図2は RI を用いた Southern Blot による保因者診断の結果で左2レーンが保因者，正常女性，正常男性である。左の女性にはエクソン50から52，右の女性にはエクソン48から52が一方

の遺伝子が欠失しており保因者であることがわかる。

図3は同じ症例の DIG を用いた Southern Blot の結果である。やはり RI 標識に比べてシグナルの強度が弱く，バックグラウンドも高くノイズが大である。

更にインキュベーションの時間を延ばすと，バンドのシグナル強度もバックグラウンドも増加するが，バンド同士のシグナル強度の違いは不明瞭になり定量性が損なわれる傾向があった(図4)。

考　察

DIG を用いた Southern Blot 法の感度，バックグラウンドに影響を及ぼす因子は現在までに我々が知り得た限りでは，1）ナイロンメンブレンの種類，2）DIG 標識後のプローブの精製法，3）Hybridization solution の組成，4）AP 結合抗 DIG 抗体の濃度，5）AMPPD 反応後のインキュベーション時間が考えられた。DIG を用いたサザンブロット法は一般病院の検査室レベルの設備で充分に実施が可能であった。その所要時間は約3日間で，RI を用いた場合と比較して短縮することができたが，DNA のバンドのシグナルの強度は RI に比較して弱く，バックグラウンドやノイズは高い難点があり，また発光反応後のシグナルの強度が経時的に変化するため定量性に配慮しなければならなかった。現時点では DIG を用いたサザンプロット法はジストロフィン遺伝子異常の検出には実用的ではないが，RI 設備のない一般病院で検査が行える利点があり今後更に改良を加える予定である。

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—

班　員　岩　下　　宏
国立療養所筑後病院

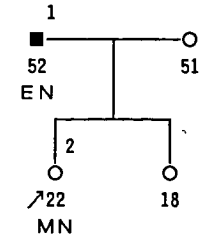
共同研究者　酒　井　徹　雄[1]，山　森　俊　治[2]
[1] 国立療養所筑後病院神経内科　[2] 三菱油化ビーシーエル

要　旨

ベッカー型筋ジス（BMD）2家系における女性親族を4つのプローブを用いる制限酵素断片長多型（RFLPs）解析を行った。

BMD 患者の娘であり，息子が BMD 患者である41歳女性とその娘14歳（弟と祖父が患者）は共に保因者で，別の家系における患者の長女22歳も保因者と考えられた。

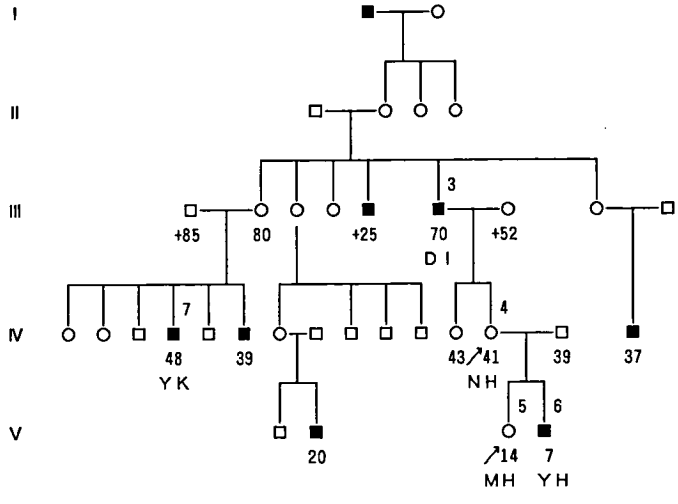
これらのことから，僅か2家系の調査であるが，RFLPs は BMD 保因者の遺伝子学的検索と遺伝相談に有用と考えられた。



N FAMILY OF BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

↗CARRIER?

Fig. 1



I・H FAMILY OF BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

■BMD，↗CARRIER?　+DIED

Fig. 2

目　的

昨年度の第1報[1]では，BMD 患者におけるジストロフィン遺伝子欠失は64%にみられたが，保因者と考えられる女性親族にはみられなかったこと等を報告した。そこで，本年度はBMD 2家系における保因者と考えられる女性親族について，多型を認識する DNA 断片をプローブとして，ristriction fragment length polymorphism 制限酵素断片長多型（RFLPs）解析を行ったので報告する。

対象と方法

Fig. 1（N 家系），**Fig. 2**（I・H 家系）の2家系を対象とした。家系員の直下の数字は年齢を示す。資料を採取した家系員は下方にローマ字のイニシャル，右上に資料番号（1～7）を示す)。資料番号8はコントロール（24歳，女）である。対象者からヘパリン採血で得られた mononuclear cell の cellular DNA 5 μg を各制限酵素で digest して電気泳動後，nylon membrane filter へ transfer を行った。

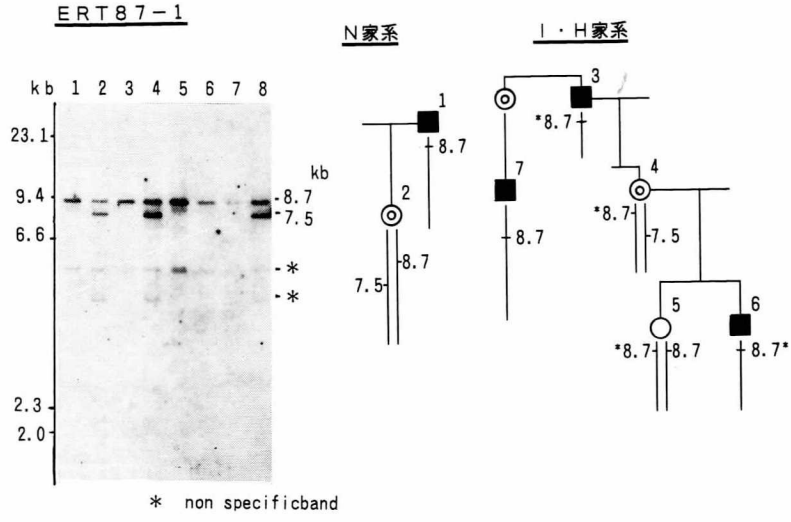


Fig. 3

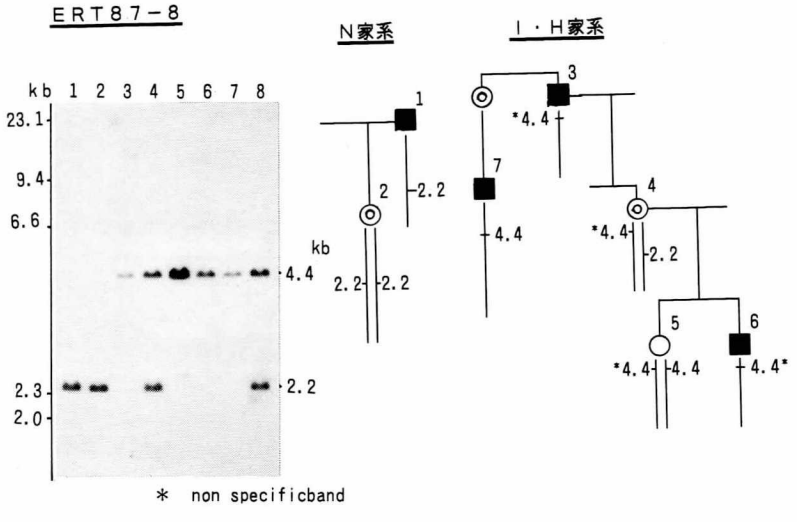


Fig. 4

下記の probe を用い ^{32}P-label し，2〜4×10^7 cpm/membrane で hybridize した。

使用 probe と酵素

pERT87-8	BstX I
pERT87-1	Xmn I
J-Bir	BamH I
XJ5-1	Sph I

これらの実験操作は三菱油化ビーシーエル遺伝子特別研究室で行った。

対象とした女性親族 MN，NH，MH に脱力などの症状はない。血清 CK（正常値 38-172 IU/l）はそれぞれ 212，173，117 であった。

結　果

(1) プローブ ERT87-1 での解析（**Fig. 3**）：

MN（資料番号 2）は，父 EN（同 1）と同じ部位に 1 本と，7.5 キロベース（kb）にもう 1 本のバンドがみられる。

NH（同 4）は，父 DI（同 3）と息子 YH（同 6）と同じ 8.7 kb に 1 本のバンドのほか，

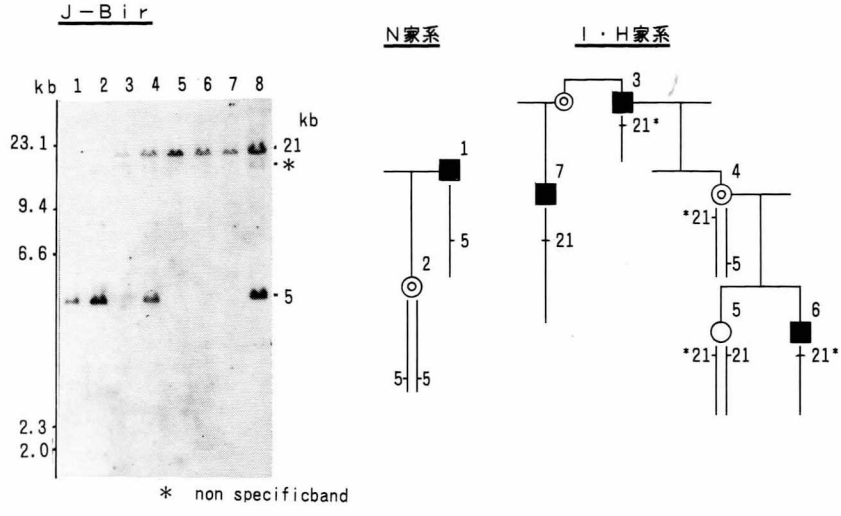


Fig. 5

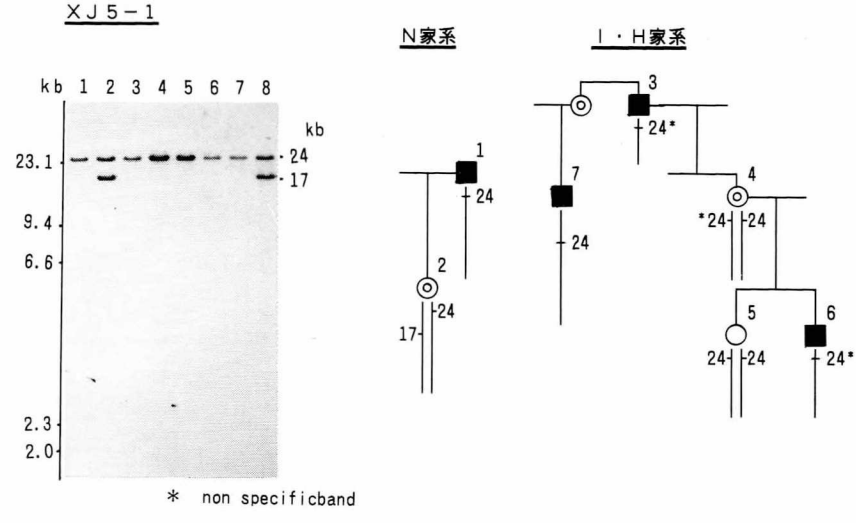


Fig. 6

7.5 kb にもう1本のバンドがみられる。

MH（同5）は 8.7 kb に2本のバンドがみられる。

これらより，MN は父 EN より異常遺伝子 8.7 kb のX染色体を受け継いだ heterozygote の保因者と考えられ，NH も同様である。

MH は，母 NH から異常な 8.7 kb のX染色体と父即ち NH の配偶者から正常な 8.7 kb のX染色体を受け継いだ homozygote の保因者と考えられる。

(2) プローブ ERT87-8 での解析（**Fig. 4**）：

MN（同2）は 2.2 kb にバンド，NH（同4）は 4.4 と 2.2 kb にバンド，MH（同5）は4.4 kb にバンドがみられる。

(3) プローブ J-Bir での解析（**Fig. 5**）：

(4) プローブ XJ5-1 での解析（**Fig. 6**）：

NH（同4）は homozygote に出ている。MH（同5）でも 24 kb の長さを持つバンドがみられるが，母親 NH の異常の 24 kb 由来か父親の正常の 24 kb に由来しているか，区別がつかないため，このプローブでの保因者である可能性は50%となる。

考　察

今回の RFLPs 解析では，ジストロフィン遺伝子欠失検査で異常のみられない BMD 女性親族3名に異常がみられている。今回は対象数が少ないので，さらに多数の BMD 女性親族について脱力の有無，血清 CK，筋生検像（ジストロフィン染色など）等の関連について検討する必要があろう。

しかし，RFLPs は BMD 保因者の遺伝子学的検索と遺伝相談に有用と考えられる。

文　献

1）岩下　宏，安徳恭演ら：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．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，291-293，1992.

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—

班　員　近　藤　　浩
国立療養所新潟病院神経内科

共同研究者　青　木　賢　樹[1)]，小野寺　　理[2)]，出　塚　次　郎[1)]
田　中　　一[2)]，辻　　省　次[2)]
[1)] 国立療養所新潟病院　[2)] 新潟大学脳研究所神経内科

要　旨

近年，ヒト遺伝子中のＣＡ繰り返し配列の長さの多型性が高いことが知られている[1)]。ジストロフィン遺伝子においてもその両端に，多型性を持つＣＡ繰り返し配列の存在が報告されている[2~5)]。我々は，昨年度に STR-49 を加え[5)]，日本人での多型性を検討し，DMD 家系での保因者診断の応用と，さらに診断確率の向上を試みた。正常日本人女性の99%は5種類の多型性を持つＣＡ繰り返し配列のうち少なくとも1種類に多型性を示す事が計算上確認できた。ジストロフィン遺伝子の両側で多型性を確認できた正常女性は24%であった。

保因者診断は，DMD 10家系すべてに可能であり，3家系において母親のジストロフィン遺伝子の両側で多型性を確認できた。患児の姉妹が患児と同じ allele を持たず非保因者であると確認できたのは7名である。

本法は保因者診断において極めて有用な方法であると考えられた。

目　的

ヒト遺伝子中のＣＡ繰り返し配列の長さの多型性が高く[1)]，連鎖解析法に有用で，ジストロフィン遺伝子も多型性を持つＣＡ繰り返し配列がその両端を含め4種類報告されている[2~5)]。前年度に引き続きＣＡ繰り返し配列の多型性を利用した保因者診断を行った。しかし，連鎖解析法[6)]では遺伝子内の組み替えが問題となる。ジストロフィン遺伝子でも約12%の割合で組み替えが生じていることが知られており[7)]，これを解決するには，より多くのマーカーの多型性を検討する必要がある。イントロン49（STR-49）のＣＡ繰り返し配列の多型性が高いことが報告され[5)]，昨年度に加え5種類のＣＡ繰り返し配列の多型性を検討し，DMD 保因者診断を行った。

方　法

対象は，日本人における多型性の解析のために遺伝的に独立した正常女性31名とした。DMD の保因者診断には，今回の検査の内容を説明の上，家族より希望のあった DMD 患者を含む10家系（44名）を対象とした。

DNA は末梢血中の白血球から John らの方法により抽出した[8)]。200 ng の DNA を5種類の primer で Taq DNA polymerase を用い ^{32}P-dCTP 存在下に30回増幅し，5%変性ポリアクリルアミドゲルにて電気泳動を行い解析した。

結　果

正常日本人女性の99%は5種類の primer のうち少なくとも1種類に多型性を示すことが計算上確認できた。さらに，ジストロフィン遺伝

Table 1 Informativeness of CA repeat polymorphisms in Japanese

	% Heterozygous	PIC*
5'DYS 1	54.8	0.468
5'DYS 2	60.7	0.600
5'DYS 3	48.8	0.530
STR-49	84.0	0.835
3'DYS	48.2	0.450

*PIC for these markers was calculated by the formula. $PIC = 1 - \sum_{i=1}^{n} Pi^2$, where Pi is the allele frequency.

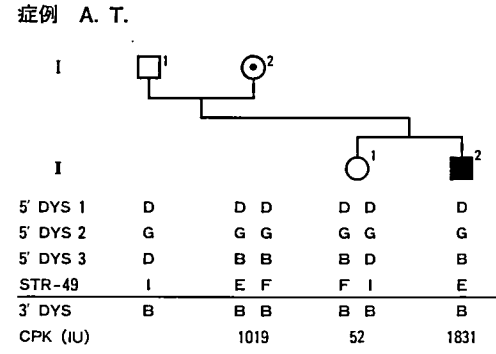


Fig. 1

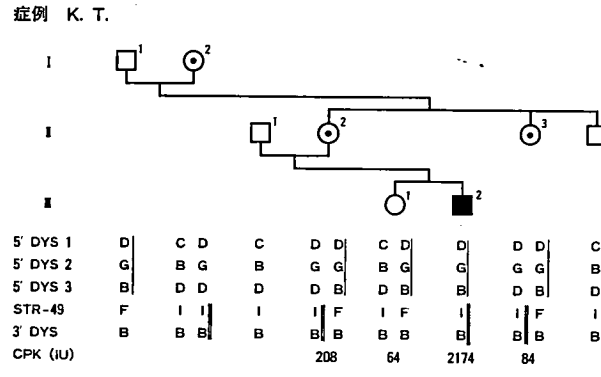


Fig. 2

子の両側で多型性を確認できた正常女性は24%であった。STR-49 は多型性が多く認められ，正常日本人女性のヘテロ接合性は他の primer に比べ84.0%と高かった (Table 1)。

保因者診断は，DMD 10家系すべてに可能であった。3家系においては母親のジストロフィン遺伝子の両側で多型性の存在を確認した。

症例患者 A. T. を含む家系 (Fig. 1) では，STR-49 が有効であった例である。母親の CPK は 1019 IU と高値であるため，母親は保因者と考えられる。しかし母親の allele は STR-49 以外は同じであったため，昨年度は診断出来なかったが，本年度追加した STR-49 の多型性により，患児の姉は患児の DGBEB の allele と違う母親由来の DGBFB の allele を持つため非保因者と診断された。

症例患者 K. T. を含む家系 (Fig. 2) では患児の DGBIB の allele は母親の allele が 5' DYS-3 と STR-49 との間で組み替えが，患児の母親もしくは患児の代で起こったことが推定された。母親のジストロフィン遺伝子は祖父の allele DGBFB と祖母の allele DGDIB から由来すると考えると，患児の allele は組み替えを考慮しないとありえない遺伝子多型性を示している。患児の祖父はアナムネ上，DMD と考えられないので allele の DGBFB は正常と考えられる。すると患児の遺伝子 allele DGBIB のうち母親さらに祖母由来の IB のところに異常があったと考えると，叔母は患児の IB と同じ allele を持っており保因者の可能性があり，患児の姉は DGBFB の allele なので非保因者と考えられた。この結果は STR-49 を加える前の前年度の結果と反対になる。ジストロフィン遺伝子内で組み替えが考えられる症例では，保因者診断は慎重な判断が必要となる。

症例患者 K. F. を含む家系 (Fig. 3) では患児

症例　K. F.

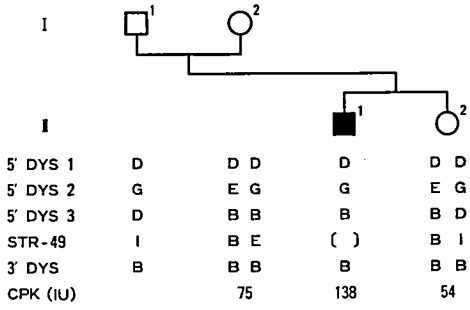


Fig. 3

の allele の STR-49 の部分は PCR 産物が無く，この患児のジストロフィン遺伝子の欠失部分は Chamberlain と Beggs らの方法[9)10)]よりエクソン45, 47, 48, 49, 50と解っており，そのことと一致する。しかし患児の母親の STR-49には PCR 産物がB，Eと2種類ともあり，患児の母親の卵子か患児の代で突然変異があっただろうと考えられた。患児の姉は患児と違うもう一方の allele が遺伝しており，非保因者と推測された。

考　察

日本人においても CA dinucleotide repeat polymorphism は高いヘテロ接合率を示し，連鎖解析に有用であることが判明した。本法は5種類の primer にて理論的に99%の家系で連鎖解析に応用でき，高い確率で非保因者であることが確認できる。本法は母親が保因者であることが推定される家系においては有効な方法と考えられるが，組み替えや孤発例が疑われる家系に対しては，慎重に対応する必要がある。

文　献

1) Weber JL, May PE : Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. Am J Hum Genet **44** : 388, 1989.

2) Oudet C, Heiling R et al : An informative polymorphism detectable by polymerase chain reaction at the 3' end of the dystophin gene. Hum Genet **84** : 283, 1990.

3) Feener CA, Boyce FM et al : Rapid detectoin of CA repeat polymorphisms in cloned DNA : application to the 5' region of the dystrophin gene. Am J Hum Genet **48** : 621, 1991.

4) Beggs AH, Kunkle LM : A polymorphic CACA repeat in the 3' untranslated region of dystrophin. Nucleic Acids Res **18** : 1931, 1990.

5) Clemens PR, Fenwick RG et al : Carrier Detection and Prenatal Diagnosis in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Families, Using Dinucleotide Repeat Polymorphisms. Am J Hum Genet **49** : 951, 1991.

6) Bekker E, Hofker MH et al : Prenatal diagnosis and carrier detection of Duchenne muscular dystrophy with closely linked RFLPs. Lancet **1** : 655, 1985.

7) Abbes S, Roberts RG et al : Accurate assement of intragenic recombination frecuency within the Duchenne muscular dystrophy gene. Genomics **7** : 602, 1990.

8) John SWM, Weitzner G et al : A rapid procedure foe extracting genomic DNA from Leukocytes. Nucleic Acids Res **19** : 408, 1991.

9) Chamberlain JS, Gibbs RA, et al : Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. Nucleic Acids Res **16** : 1931, 1988.

10) Beggs AH, Koenig M, et al : Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum genet **86** : 45, 1990.

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

班　員　片　山　　進
東邦大学医学部第1産婦人科

共同研究者　竹　下　直　樹[1)]，矢　野　ともね[1)]，丘　　小　瑾[1)]
久　保　春　海[1)]，百　瀬　和　夫[1)]，祖母井　庸　之[2)]
[1)] 東邦大学医学部第1産婦人科　[2)] 東邦大学医学部微生物学教室

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）では出生予防を前提とした出生前診断が重要である。そこで出生前診断を行う際の PCR 法の有用性について検討した。分析方法は PCR-RFLP 法を利用し，一部の症例については CA repeat polymorphism や multiplex PCR 法を併用した。胎児18例のうち男児は11例，女児は7例であった。男児11例のうち PCR-RFLP

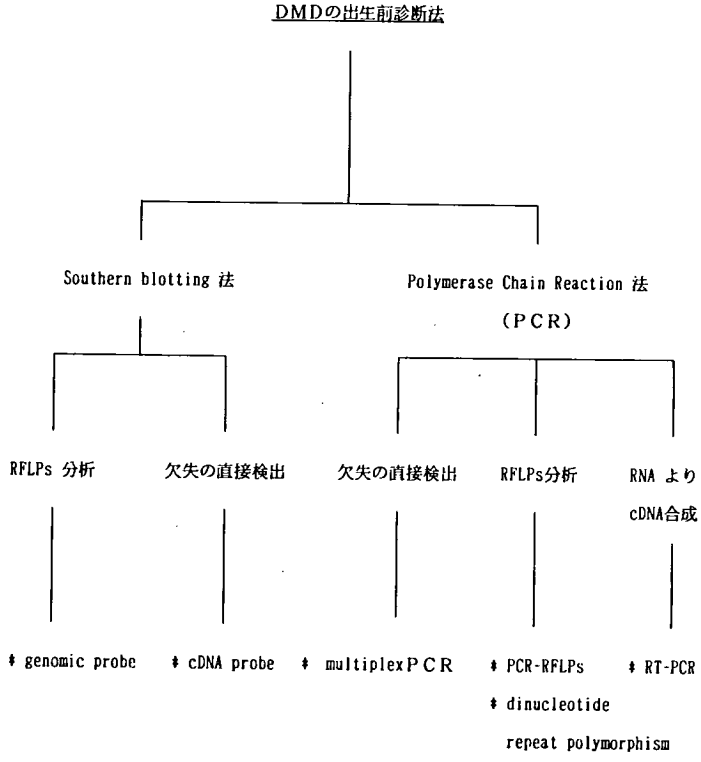


図1　現在利用されている DMD の出生前 DNA 診断法

法で診断できたのは7例で6例が正常，1例が罹患と診断された。残り4例のうち1例がmultiplex PCR 法で罹患，CA repeat polymorphism で1例は罹患，1例は正常と診断された。1例は PCR-RFLP 法で多型は検出できたが診断不能であった。女児7例はすべてPCR-RFLP 法で診断可能で，3例が保因者，1例が非保因者で残り3例は多型は検出できたが保因者状態の決定を希望しなかった。合計94％（17/18例）で PCR 法による診断が可能で，PCR-RFLP 法は78％（14/18例）の診断率であった。

目　的

重篤で治療法のないX連鎖劣性遺伝病であるDuchenne 型筋ジストロフィー（DMD）では出生予防を前提とした出生前診断が最も重要である。その出生前診断は従来 genomic probe や cDNA probe を利用したサザン法により行われてきた。近年，目的 DNA を短時間で増幅する PCR 法が出現した。PCR 法には増幅産物を制限酵素で切断して DNA 多型を見る PCR-RFLP 法[1]，CA repeat polymorphism[2]，エクソンの欠失をみる multiplex PCR 法[3]などがある（図1）。これらの方法はそれぞれ一長一短がある。そこで出生前診断を行う際のこれらの PCR 法の有用性について検討した。

方　法

出生前診断を希望した18症例を対象とした。DNA は末梢静脈白血球（94名）より常法により，胎児 DNA は絨毛組織（9例）か羊水細胞（9例）より直接または培養後に抽出した。診断に先だちY染色体特異配列（154 bp）を増幅して胎児の性別を決定した（図2）。分析方法は主として PCR-RFLP 法を利用した。PCR-RFLP 法の多型の検索領域は 87-1/BstNI，87-8/TaqI，87-15/Xmnl，87-15/BamHI の4領域とした（表1）。Template DNA 500 ng に，primer 15 μmol，Taq polymerase 2.5 単位を添加し，合計 100 μlとして，first denature 94°C 6分，denature 94°C 1分，annealing 60°C 2分，extention 72°C 10分，last extention 72°C 10分の条件で32回増幅した。増幅 DNA

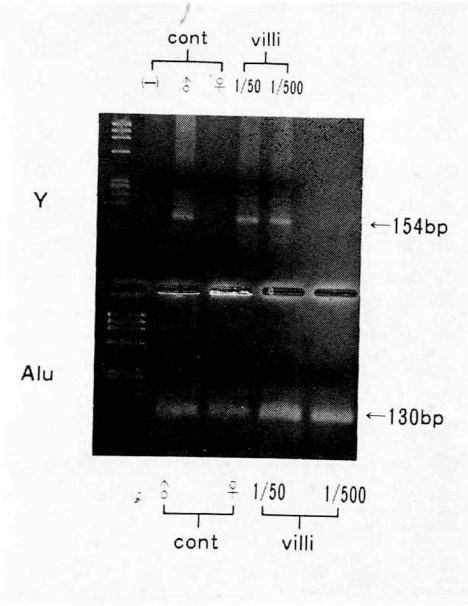


図2　絨毛組織を利用した PCR 法による性別診断法。154 bp のバンドが増幅され男児と診断された例。

表1　PCR-RFLP 法による増幅領域と制限断片長多型

	増幅領域／制限酵素	増幅産物	制限断片長多型	
(1)	pERT87-1/BstNI	400 bp	400	(−allele)
			250＋150 bp	(＋allele)
(2)	pERT87-8/TaqI	155 bp	145＋ 10 bp	(−allele)
			74＋ 71＋10 bp	(＋allele)
(3)	pERT87-15/XmnI	740 bp	730＋ 10 bp	(−allele)
			520＋210＋10 bp	(＋allele)
(4)	pERT87-15/Bam HI	226 bp	216＋ 10 bp	(−allele)
			166＋ 50＋10 bp	(＋allele)

表2　出生前診断の結果

胎児数	性別	PCR-RFLPs 診断可能	PCR-RFLPs 診断不能	multiplex PCR	CA repeat	診断不能
18	男11	7 正常 6	4			
		罹患 1		1 罹患	1 正常	1
					1 罹患	
	女 7	1 正常				
		3 保因者				
		3 未決定				
		14 (78%)	4 (22%)		17 (94%)	

15 μl を10単位の制限酵素で切断し，6％アクリラマイドゲルで電気泳動した（15 mA，45分）。PCR-RFLP 法が無効な一部の症例については CA repeat polymorphism による多型の検出を，また家系内に患児が生存する時は multiplex PCR 法による欠失の検出を併用した。Multiplex PCR 法の欠失の検索領域は Chamberlain らのジストロフィン遺伝子 9 領域（exon 4，8，12，17，19，44，45，48，51）と Beggs らのジストロフィン遺伝子10領域（muscle- specific promoter, exon 3, 6, 13, 43, 47, 49, 50, 52, 60）の合計19領域とした。CA repeat polymorphism による多型の検出領域は 5' DYS 1, 2, 3, STR 49, 3' DYS の 5 領域とした。

結　果

胎児18例のうち男児は11例，女児は 7 例であった。男児11例のうち PCR-RFLP 法で診断できたのは 7 例で 6 例が正常，1 例が罹患と診断された。残り 4 例のうち 1 例が multiplex PCR 法で罹患，2 例は CA repeat polymorphism で診断可能で 1 例は罹患，1 例は正常と診断された。1 例は PCR-RFLP 法で多型は検出できたが診断不能であった。女児 7 例はすべて PCR-RFLP 法で診断可能で，3 例が保因者，1 例が非保因者で残り 3 例は多型は検出できたが保因者状態の決定を希望しなかった。合計18例中17例（94％）で PCR 法による診断が可能で，PCR-RFLP 法は18例中14例（78％）の診断率（多型検出可能）であった（表 2）。

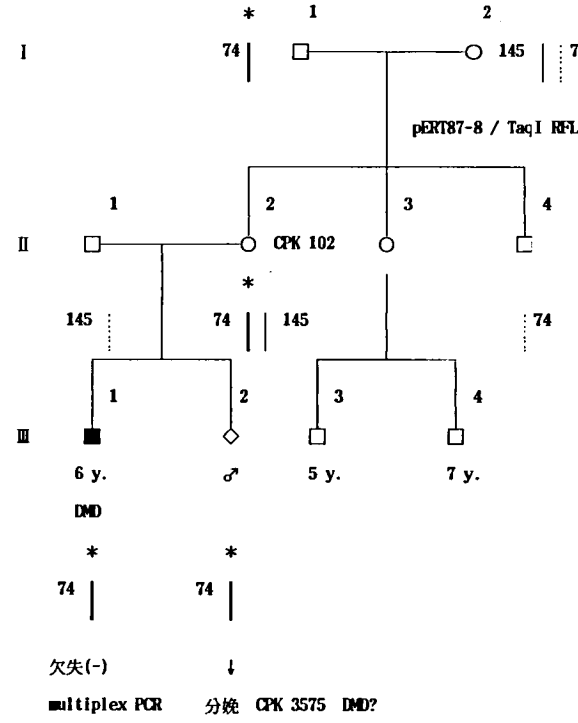


図 3　胎児は男児で PCR-RFLP 法により妊婦に多型が検出されたが出生前診断が不可能であった例。X染色体はクライアントの父由来であることが判明した。しかし new mutation がクライアントの父の配偶子に発生したのか，あるいはクライアントの配偶子に発生したのか不明のため保因者状態は決定できなかった。

図 3 は PCR-RFLP 法で多型は検出できたが胎児の罹患の有無が決定できなかった例である。第 1 子Ⅲ-1 が DMD の弧発例である。胎児Ⅲ-2 は性別診断で男児と診断された。この例では妊婦Ⅱ-2 と妊婦の母親Ⅰ-2 に多型が検出され，患児Ⅲ-1 の * で標識されるハプロタ

イプは明らかに妊婦Ⅱ-2の父（Ⅰ-1）由来であることが判明した。この男児は患児Ⅲ-1がもつハプロタイプと同じハプロタイプを母親から受け継いだことが判明した。しかし new mutation が妊婦Ⅱ-2に発生したか，患児Ⅲ-1に発生したのか，不明のためこの胎児の carrier status は決定できなかった。また multiplex PCR による欠失の直接検出でも患児に欠失はみられなかった。妊婦の CPK は正常値であった。妊婦に筋生検によるジストロフィン染色をすすめたが妊婦の判断で妊娠は継続された。しかし分娩時の臍帯血の CPK は 3575 IU/L の高値をしめし，患児であることが強く疑われた。

考　察

DMD の出生前診断には保因者診断とは違った特徴がある。第1は診断に胎児の細胞が不可欠なことである。出生前に採取可能な胎児細胞は微量であり，診断に使用可能な DNA は胎児細胞を培養で増殖しても極めて微量である。第2は出生前診断を求めるクライエントの多くがしばしば妊娠してから診断を希望して外来をおとずれる点である。現実には受診時にすでに妊娠10週前後であることが殆どである。現在，我が国では優性保護法によっていかなる理由がある場合でも，つまりたとえ胎児が DMD であっても妊娠中絶が認められるのは妊娠21週までである。したがって遅くとも妊娠20週までに診断する必要があり，その意味で時間との闘いとなっている。PCR 法はこれらの出生前診断に付随する特殊条件をクリヤ可能にする優れた方法といえる。Multiplex PCR 法と PCR-RFLP 法は放射性物質を使用する必要がない。しかし multiplex PCR 法の最大の欠点は DMD 患児の生存が前提となることであり，その有用性は限定されている[4]。その場合 PCR-RFLP 法が極めて有効となる。しかしこの方法による多型検出率も 100％ではない。今回 PCR-RFLP 法で多型検出が不可能であった2症例で CA repeat polymorphism による診断が可能であった。放射性物質を使用するディメリットもあるが最後の手段として試みるべき価値がある。また図3の症例のように DNA 多型が検出されても診断できない例もあるのでジストロフィン染色による保因者診断も併用すべきであろう。

ま と め

DMD の出生前 DNA 診断を行う際に PCR-RFLP 法に multiplex PCR 法や CA repeat polymorphism を併用することにより診断を向上させることができた。

文　献

1）Robert RG, Cole CG et al : Rapid carrier and prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Nucleic Acids Res **17** : 811, 1989.

2）Oudet C, Heilig R et al : An informative polymorphism detectable by polymerase chain reaction at the 3' end of the dystrophin gene. Hum Genet **84** : 283, 1990.

3）Chamberlain JS, Gibbs RA et al : Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy via multiplex DNA amplification. Nucleic Acids Res **16** : 11141, 1988.

4）片山　進，竹下直樹ら：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．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，p. 49.

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

班　員　乾　　幸　治
大阪大学小児科
共同研究者　塚本浩子，福島久雄，田中順子
松岡太郎，柳原　格，岡田伸太郎
大阪大学小児科

要　旨

pERT87 座の PCR-RFLPs 分析とジストロフィン遺伝子両端の CA リピート部位の RFLPs 分析を組み合わせて，DMD 4家系，BMD 1家系の計5例（男児4例，女児1例）について出生前診断を行った。2例を正常男性胎児，1例を DMD 胎児，1例を非保因者と診断できたが，残り1例（DMD 孤発家系）は判定不能であり，gonadal mosaicism または new mutation が疑われた。このように本法は昨年報告のとおり，そのヘテロ率の高さから保因者診断のみならず，出生前診断においても有効であることが確認できた。また，SSCP を用いた RFLPs 分析では，遺伝子欠失例の母親が発端者の欠失エクソン（exon 48）においてヘテロを示したことから，非保因者と診断でき遺伝子欠失家系の保因者診断において試みるべき方法と考えられた。

目　的

進行性筋ジストロフィー，特に DMD は現在も有効な治療法がないこと，本邦でも出生男児4900人に1人の頻度の高い疾患であるため，その出生前診断が日常しばしば問題となる。私達はこれまでに，pERT87 座とジストロフィン遺伝子両端の CA リピート部位のマーカーを組み合わせた PCR-RFLP 法による保因者診断の本邦での有用性を報告してきた。今回，この方法を用いて現在までに経験した5例の出生前診断について述べるとともに，SSCP（single strand conformation polymorphism）を応用した保因者診断を試みたので報告する。

方　法

A．出生前診断　対象は DMD 4家系と BMD 1家系，それぞれ母親の妊娠16週に羊水穿刺を行い羊水細胞を得た。これより直接または培養後に DNA を抽出した。胎児の性別判定はY染色体特異配列を増幅する PCR 法または染色体分析で行った。発端者や他の家系内の構成員については常法より末梢血より DNA を抽出して分析に用いた。検索は昨年までに報告しているとおり，ジストロフィン遺伝子5'端より約700 kb の pERT87 座の RFLPs 分析（A；pERT-87-15/BamHI, B；pERT87-8/TaqI, C；pERT-87-15/XmnI）[1] と 5' 3' 端の CA リピート部位の RFLPs 分析（5' DYS-Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，3' CA）[2)3)] を組み合わせて行った。

B．*SSCP*　対象は PCR 法，サザンブロット法で欠失を認めなかった DMD/BMD 患者と欠失部位の明らかな DMD/BMD 患者の女性血縁者（母，姉妹など）とした。Chamberlain らのプライマーを用いてアンチセンスプライマーの5'エンドラベルを行い，DNA を増幅後，非変性アクリルアミドゲルに泳動し分析した[4]。

結果と考察

A．出生前診断　対象となった胎児の性別は男児4名，女児1名であった。

家系1；BMD 家系（家族例）（図1）。発端者の母方従兄弟を祖母とする男性胎児が対象。発端者に認めた exon 45 の欠失はなく，多型パターンも発端者と異なる正常パターンを受け継いでおり正常男性胎児と判定した。本家系では5'端の組換えを認めた。

家系2；DMD 家系（孤発例）（図2）。胎児は女児で兄は孤発 DMD で欠失を認めなかった。pERT87 座の多型パターンが発端者の兄と異なったため，姉と同様に非保因者と判定した。

家系3；DMD 家系（孤発例）（図3）。第1子が DMD で欠失を認めなかった。多型パターンが第1子 DMD，第2子正常男児，今回の男性胎児と全く一致したため，判定不能であった。本例では gonadal mosaicism または new mutation の可能性が示唆された。また母親の CK は正常であった。

家系4；DMD 家系（家族例）（図4）。母の弟

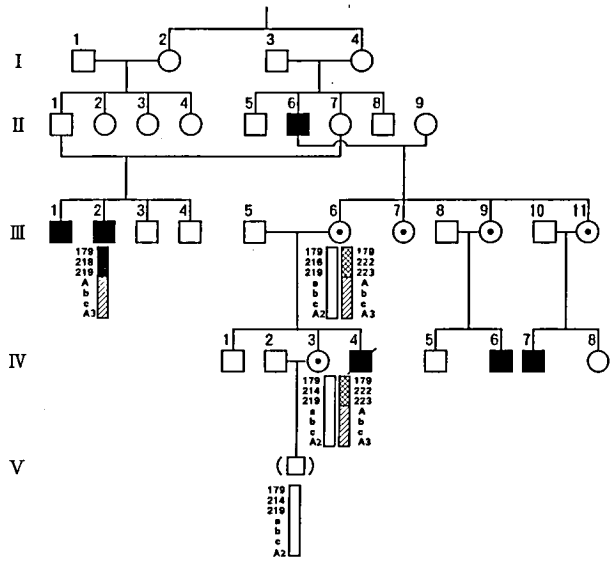


図1

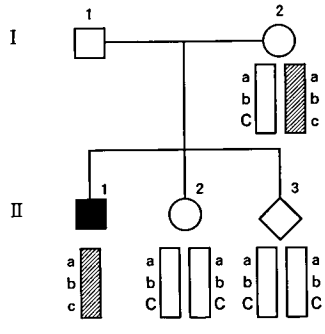


図2

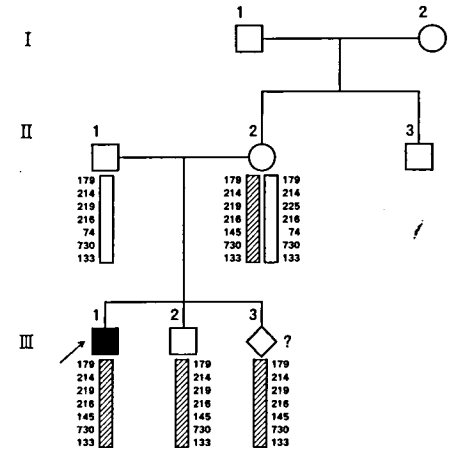


図3

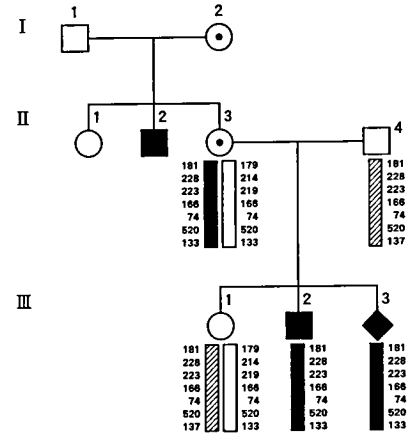


図4

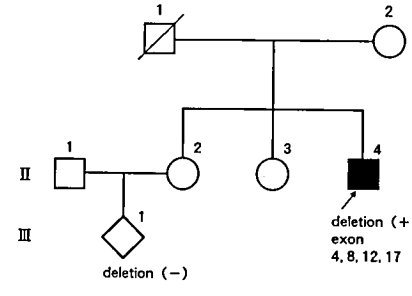


図5

と対象男性胎児の兄が DMD で遺伝子欠失を認めなかった。母の妹は以前出生前診断で正常男児出産歴があり，非保因者と診断されている。pERT87 座のみでは母が 3 種すべてでホモを示したため，CA リピートを追加したところ，兄（DMD）のパターンと胎児のパターンは母の一方の染色体パターンと全く一致したため，DMD 胎児と判定した。中絶後，胎児大腿筋の抗ジストロフィン抗体染色陰性より確認した。また母を保因者，第 1 子の姉を非保因者と判定した。（本家系は東邦大学産婦人科 片山進先生より御紹介いただいた。）

家系 5 ；DMD 家系（孤発例）（図 5）。母の弟が DMD で PCR 法にて exon 4, 8, 12, 17 の欠失を認めた。胎児は PCR 法で男児と診断されたが欠失はなく正常男性胎児と判定した。

B. *SSCP* 現在のところ，新たな点突然変異を示した症例はない。遺伝子欠失を示した DMD 家系において，サザンブロット法で非保因者と判定した母が SSCP で発端者が欠失を示した exon 48 についてヘテロを示したことより非保因者であることを再確認できた。以上のように new mutation が多く孤発例が多いこと，遺伝子欠失を示す例が全体の 6 ― 7 割であることなどから，判定困難な場合も多かった DMD/BMD の出生前診断において，PCR-RFLP 法とＣＡリピート分析を組み合わせた本法はその高いヘテロ率より非常に有効な方法であることが確認できた。しかしながら，new mutation や gonadal mosaicism の存在する場合にはなお判定不能な場合もあり，今後 SSCP や chemical cleavage 法などによる発端者での点突然変異の検出がこういった出生前診断の糸口になるものと考えられた。また SSCP による多型を用いた保因者診断は現在までに多型の報告されている exon 17, 45, 48 の欠失を示す家系においては試みるべき有効な手段と考えられた。

まとめ

pERT87 座の PCR-RFLPs 分析とジストロフィン遺伝子両端の CA リピート部位の RFLPs 分析を組合せて，DMD 4 家系（男性胎児 3 例，女性胎児 1 例）と BMD 1 家系（男性 buii 胎児 1 例）の出生前診断を行った。結果は，正常男児 2 例，DMD 胎児 1 例，非保因者 1 例，判定不能 1 例であった。また，SSCP を用いた RFLPs 分析は遺伝子欠失家系の保因者診断に活用すべき方法と考えられた。

参考文献

1) Roberts RG, Cole CG et al : Rapid carrier and prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Nucleic Acids Res **17** : 811, 1989.

2) Oudet C, Heilig R et al : An informative polymorphism detectable by polymerase chain reaction at the 3' end of the dystrophin gene. Hum Genet **84** : 283, 1990.

3) Feener CA, Boyce FM et al : Rapid detection of CA polymorphisms in cloned DNA : Application to the 5' region of the dystrophin gene. Am J Hum Genet **48** : 621, 1991.

4) Zietkiewicz E, Sinnett D et al : Single-strand conformation polymorphism (SSCP) : detection of useful polymorphism at the dystrophin locus. Hum Genet **89** : 453, 1992.

PCR-HPLC 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者診断

班　員　福　田　清　貴
国立療養所原病院

共同研究者　亀　尾　　等[1)]，唐　川　武　典[2)]，佐　藤　千代子[3)]
浅　川　順　一[3)]，小　平　美江子[3)]

[1)] 国立療養所原病院，名誉所長　[2)] 国立療養所原病院，現府中市開業　[3)] 放射線影響研究所

要　旨

Polymerase chain reaction (PCR) 法は患者の遺伝子診断には優れた方法だが，保因者の診断には不適当と考えられている。我々は，浅川，佐藤らの開発した PCR-HPLC (high performance liquid chromatography) 法により Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD) 7家系に保因者診断を行った。6家系の母親で欠失あるいは重複が見つかり，4家系4名の姉妹が保因者であることが判明した。このうち1家系では，妹は保因者で姉は非保因者であった。また，このうち3家系で pulsed field gel electrophoresis (PFGE) 法により保因者の確認ができた。一方，1家系で PCR-HPLC 法で母，妹が非保因者であることが判明し，PFGE 法でも同一の結論が得られた。以上により，PCR-HPLC 法を用いれば，遺伝子の欠失あるいは重複により生じた DMD の保因者診断が可能と思われた。

目　的

DMD の保因者診断にはサザンブロット法に基づいた連鎖解析法が現在行われている。一方，PCR 法は，患者の遺伝子診断には優れた方法だが保因者診断には不適当と考えられている。そこで我々は，浅川，佐藤らの開発した PCR-HPLC 法[1)] により保因者診断を行った。

対　象

サザンブロット法で DMD 遺伝子の部分欠失または重複の検出されている DMD 患者[2)] の7家系の父母，祖父母，姉妹の28名を対象とした。

方　法

PCR 法で DNA 断片を増幅する際，ある一定の条件下では，増幅後の産物中で，あるエクソンの割合が，原料 DNA 中の存在割合と同一になるようにできる。従って，原材料の微量のエクソン量を測定できなくても，もとの原料中の量を知ることが可能である。特に存在比を知ることは容易である。増幅後の量を定量する方法として高速液体クロマトグラフィーを使う方法が PCR-HPLC 法である。

また，同時に一部の症例には PFGE 法[3)] を行い結果の確認を行った。この方法は，100～1000 kb の巨大 DNA の電気泳動法で，欠失，重複があると，バンドの長さの変異として検出できる。泳動後のゲルについては，通常のアガロース電気泳動法と同様に southern transfer した後，オートラジオグラフィーを行う。

結　果

図1は DMD エクソン13 (Ex 13)，エクソン48 (Ex 48)，Hemoglobin ß の一部 (HBB) の

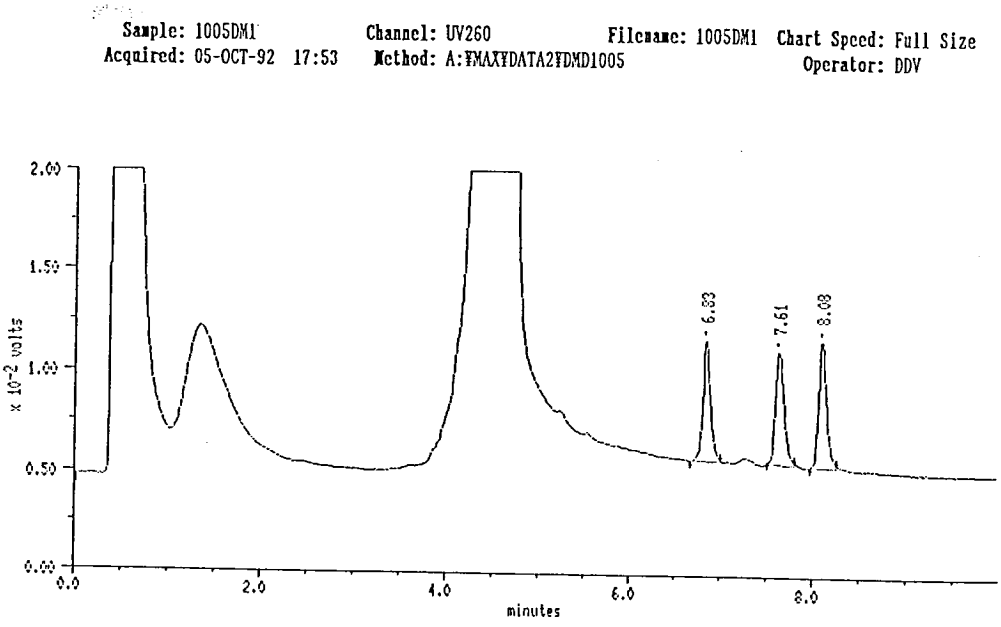


図1　HPLC pattern of PCR products

MAXIMA (c)1990 Dynamic Solutions,Division of Millipore

SUMMARY OF PEAK RESPONSES

Printed: 6-OCT-1992 13:04:33
Method: PCR-DEAE NPR
Instrument: Instrument 1
Database: DMD1005.SUM

	1 P1D1	2 P2D1	3 P3D1	
1005DM1	.93025225	1.0128167	36387.062	←Normal female
1005DM2	.40251742	.46688229	40302.746	←Normal male
1005DM3	0	.43060413	45351.215	←Patient
1005DM4	.45701346	1.0163636	42474.059	←Mother
1005DM5	.89594747	.97750086	36458.535	←Sister 1
1005DM6	.45155978	.98444122	41322.387	←Sister 2
1005DM7	0	.42686898	35624.367	他家族
1005DM8	.43163103	.49578336	40394.477	他家族
1005DM9	.42795882	.98233622	46204.426	他家族
1005DM1	33849.148	36853.422	36387.062	
1005DM2	16222.598	18816.639	40302.746	
1005DM3	0	19528.422	45351.215	
1005DM4	19411.217	43169.090	42474.059	
1005DM5	32664.969	35638.250	36458.535	
1005DM6	18659.527	40679.461	41322.387	
1005DM7	0	15206.937	35624.367	
1005DM8	17435.510	20026.910	40394.477	
1005DM9	19773.592	45388.281	46204.426	

図2　A family study for a deletion-type DMD patient ; Summary of peak responses

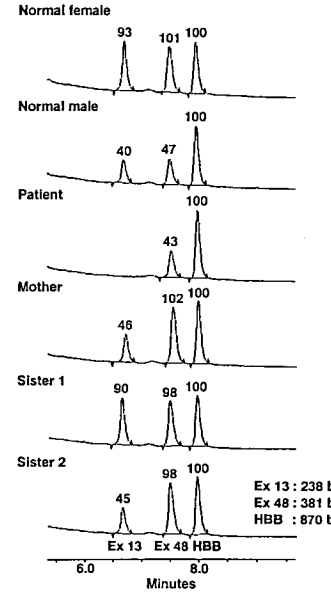


図3　A family study for a deletion-type DMD patient ; HPLC patterns of the triplex PCR products

PCR 産物の HPLC パターンである。サイズの小さい順にピークとして分離検出される。つまり，6.38分で出ているピークが Ex 13，7.61分のものが Ex 48，8.08分が HBB である。

図2はサンプル1から9までの各ピークの面積を（マイクロボルト）×（セカンド）の積算で示したものをまとめたものである。下段は面積の値そのもので，上段は HBB を内部標準としてこの値で各ピーク面積値を除した値である。サンプル1が正常女性，サンプル2が正常男性である。サンプル3が患者で Ex13 は欠失

MAXIMA (c)1990 Dynamic Solutions,Division of Millipore

SUMMARY OF PEAK RESPONSES

Printed: 6-OCT-1992 14:28:10

Method: PCR-DEAE NPR

Instrument: Instrument 1

Database: DMD1005.SUM

	1 P1D1	2 P2D1	3 P3D1	
1005DM20	18729.123	42337.535	45413.828	
1005DM21	9356.2842	20995.656	45201.531	
1005DM22	19057.367	21066.148	44786.797	
1005DM23	10153.303	22189.047	46184.227	
1005DM24	30055.783	46468.742	46523.059	
1005DM25	10944.881	22553.568	47736.973	
1005DM26	19353.691	43691.598	47439.836	
1005DM27	17416.650	37735.469	40735.855	
1005DM28	11201.502	0	52724.344	
1005DM29	13326.549	30794.447	59046.426	
1005DM30	23365.205	28767.367	57600.715	
1005DM31	24476.176	28468.971	59497.641	
1005DM20	.41241011	.93226087	45413.828	←Normal female
1005DM21	.20699042	.46448994	45201.531	←Normal male
1005DM22	.42554306	.47036517	44786.797	←Patient
1005DM23	.21984351	.48044643	46184.227	←Father
1005DM24	.64604056	.99883252	46523.059	←Mother
1005DM25	.22927472	.47245491	47736.973	←Grandfather
1005DM26	.40796286	.92065636	47439.836	←Grandmother
1005DM27	.42755088	.92634529	40735.855	←Sister
1005DM28	.21245408	0	52724.344	他家族
1005DM29	.22569612	.52152938	59046.426	他家族
1005DM30	.40564087	.49942723	57600.715	他家族
1005DM31	.41138059	.47848907	59457.641	他家族

図4　A family study f0r a duplication-type DMD patient ; Summary of peak responses

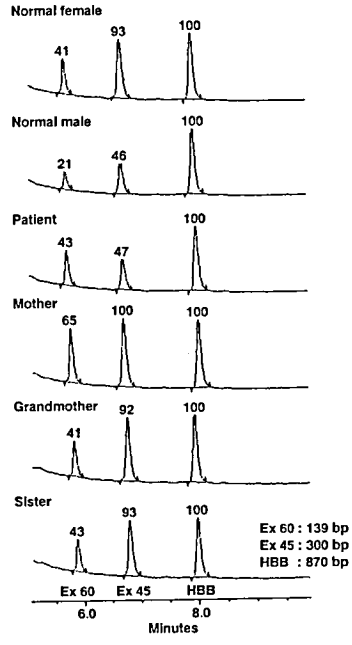


図5　A family for a duplication-type DMD patient; HPLC patterns of the triplex PCR products

表1

Case NO.	Family	Sample NO.	変異領域 Hind Ⅲ	変異領域 exon	PCR 増幅領域	結果 PCR-HPLC	結果 PFGE
33	Y　英　之（患者）	DS142	10～15	12～23	exon 13	欠失	
	美千子（母，41才）	DS240				欠失あり	
	あづさ（長女19才）	DS238				normal	
	美　和（次女18才）	DS239				欠失あり	
25	N I 祐司（患者）	DS119	46～60	56～	exon 60	重複	重複
	（父）	DS214				normal	normal
	（母）	DS215				重複あり	重複あり
	（祖父）	DS216				normal	
	（祖母）	DS217				normal	normal
	（妹）	DS213				normal	normal

しているため PCR で増幅されず，サンプル4の母とサンプル6の次女の Ex13 の値は正常女性の約50%で保因者と判定される。サンプル5の長女は非保因者であることがわかる。サンプル7，8，9は他の家系の患者，父，母（保因者）である。

上記サンプル1から6までのピーク部分を取り出して比較したのが図3である。保因者である母と次女の Ex13 のピークが正常女性の約半分であることがよくわかる。

図4は重複家系（サンプル20から27）のピーク面積を示したものである。比較しやすくする

表2

Case NO.	Family	Sample NO.	変異領域		PCR 増幅領域	結果	
			Hind Ⅲ	exon		PCR-HPLC	RFGE
55	NA泰　治（患者）	DS161	33	45	exon 45	欠失	欠失
	龍　彦（父40才）	DS231				normal	
	たつゑ（母40才）	DS232				欠失あり	
	しおり（妹15才）	DS230				欠失あり	
51	H　実　（患者）	DS154	41	52	exon 52	欠失	欠失
	アサエ（母54才）	DS237				欠失あり	欠失あり
	みどり（姉24才）	DS236				欠失あり	欠失あり
59	K　昌　一（患者）	DS165	40	51	exon 51	欠失	欠失
	昌　利（父45才）	DS228				normal	normal
	良　子（母39才）	DS229				欠失あり	欠失あり
	恵美子（姉11才）	DS227				欠失あり	欠失あり
20	T　太　（患者）	DS137	33～38	45～49	exon 48	欠失	欠失
	正　明（父45才）	DS234				normal	normal
	秋　枝（母42才）	DS235				normal	normal
	寿　子（妹15才）	DS233				normal	normal

ためピーク部分を取り出すと図5のようになる。患者の Ex60 のピークは正常男性の約2倍ある。つまり正常女性とほぼ同じである。母親は正常女性の約1.5倍で保因者ということになる。祖母と妹は正常女性とほぼ同じ値で非保因者であることがわかる。

以上の2家系の結果をまとめると表1のようになる。Y 家系は欠失例，NI 家系は重複例である。後者では PFGE 法にても同一の結果が得られている。

表2は同様の方法によって検索した残りの5家系の結果である。全て欠失例である。H家，K家，T家の結果については PFGE 法により確認された。

考　察

PCR-HPLC 法を用いて6家系の母親で欠失あるいは重複が見つかり，4家系4名の姉妹が保因者であることが判明した。このうち，Y家系では妹が保因者で姉は非保因者であった。また，このうち3家系で PFGE 法により保因者の確認ができた。一方，TE 家系では，母，妹がともに非保因者であることが判明し，PFGE 法でも同結果であった。これは患児が突然変異例であるということを示している。

以上の如く，遺伝子の欠失あるいは重複により生じた DMD の家系では，PCR-HPLC 法を用いれば保因者診断が可能と思われる。

参考文献

1）Asakawa J, Satoh C, et al : Accurate and rapid detection of heterozygous carriers of a deletion by combined polymerase chain reaction and high-performance liquid chromatography. Pro. Nati. Acad. Sci. **89** : 9126-9130, 1992

2）亀尾　等，唐川武典ら：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，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，高橋班，平成2年度研究報告書，1991，p. 34

3）Kodaira M, Hiyama K, et al : Duplication detection in Japanese Duchenne muscular distrophy patients and identification of carriers with partial gene deletions using pulsed-field gel electrophoresis. (submitted)

遺伝子量解析による DMD carrier の遺伝子診断

—RCR と HPLC を用いて—

班　員　金　沢　　一
国立療養所川棚病院

共同研究者　末　永　章　人，渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院

要　旨

DMD の遺伝子診断は遺伝子多型を用いる方法[1] と遺伝子欠失を用いる方法が主に行われている。しかし保因者診断においては遺伝子欠失を調べても更に遺伝子量解析を施行しなければならず診断を困難にしていた。遺伝子多型による診断法もすべての家系で可能なわけではなく簡便な遺伝子量解析法が求められている。今回私達は PCR 法に高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を組み合わせた遺伝子量解析を試み，DMD 保因者診断の検討を行った。

対象・方法

対象は exon 47 の欠失があり exon 19 は欠失がない DMD 家系の女性16名（うち definite carrier 6名）および正常女性4名。方法は血液より抽出した DNA を用いてまず definite carrier と正常女性について exon 47 と exon 19 の2種類のプライマーで同時に PCR を施行し，得られた PCR 産物を高速液体クロマトグラフィー (Ultrahydrogel 500) で測定し exon 47と exon 19 の PCR 産物比を求めた。PCR 回数は21回から30回まで検討した。

次に DMD 家系で保因者かどうかわかっていない女性10名について同様の実験をおこない exon 47 と exon 19 の PCR 産物比を求めた。

結　果

HPLC による PCR 産物の測定例を示す（図1)。Retension time 11.5分のピークは exon19 の，13.6分のピークは exon 47 の増幅された

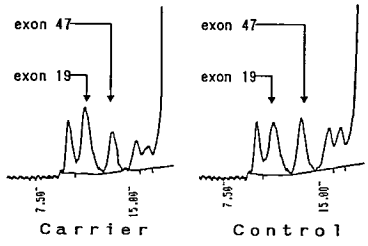


図1　高速液体クロマトグラフィーによる PCR 産物量の測定
PCR 26回，DNA 10 μg/ml

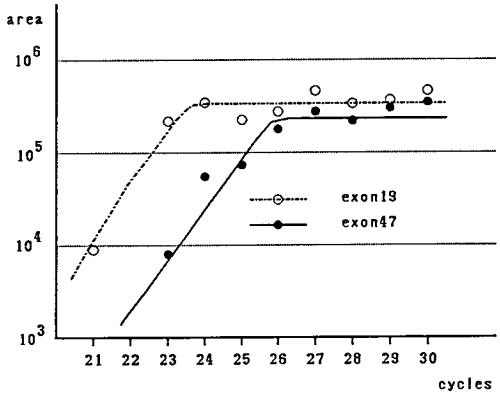


図2　PCR 回数と PCR 産物の関係（10 μg/ml Carrier DNA)

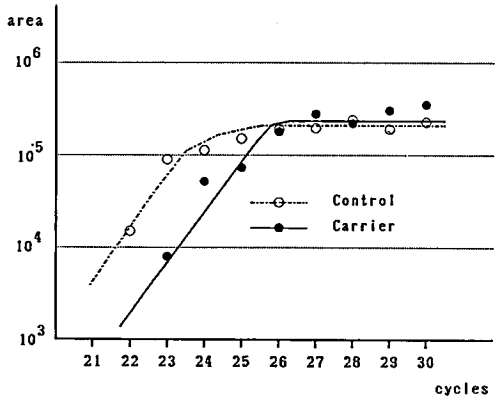


図3 Carrier と Control の PCR 産物の比較 (exon 47, DNA 10 μg/ml)

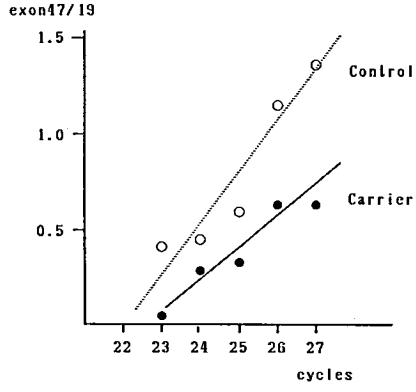


図4 Carrier および Control の PCR 産物比の比較 (PCR 23〜27回, 10 μg/ml DNA)

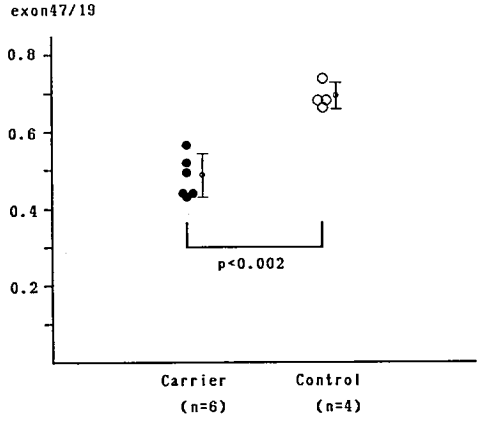


図5 Carrier および Control の PCR 産物比 (PCR 26回, 10 μg/ml DNA)

PCR 産物であり，これはそれぞれ単独に PCR をかけて確認した。Definite carrier では control に比べ exon 47 のピークが小さくなっていた。このピークの面積を PCR 21回から30回にかけて測定した（図2）。Carrier DNA 10 μg/ml で PCR をかけた時の exon 47 産物量は PCR 26回までは PCR 回数が増すにつれて増加しその後プラトーに達した。

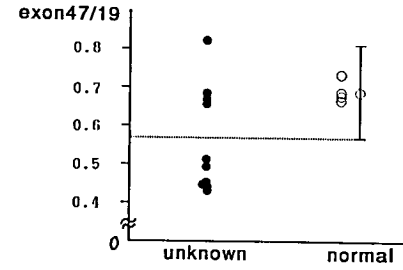


図6 PCR 産物比 (exon 47/19)

Exon 47 について carrier と control で比較してみると carrier では control に比べ exon 47の PCR 産物量が少なく，およそ PCR 1回分グラフが右方偏位していた（図3）。

Exon 47 の PCR 産物量の比較だけではサンプリングの誤差が生じやすいと考えられたので内部標準として exon 19 を用い exon 47/19 の PCR 産物比を求めた。Control も carrier も PCR 回数が増すにつれて exon 47/19 比は増加したが23〜27回では carrier は control より産物比が小さくなっていた（図4）。

DNA 10 μg/ml, PCR 26回に条件を設定し definite carrier 6名・control 4名について同様の実験を行い exon 47/19 比を求めた（図5）。Carrier は平均0.48±0.05, control は平均0.69±0.03であり 0.2％の危険率で carrier は control より exon 47/19 比が小さいことがわかった。

次にこれら DMD 家系で保因者かどうか判っていない女性10名について同様の実験を行った。Unknown 群は exon 47/19 比が高い群と低い群に分かれ，それぞれ正常者群と保因者群であることが予想された。

考　察

遺伝子多型を用いた保因者診断はスクリーニングとして有用と考えられるが，検索のためには患者と両親の DNA も必要でありまた組替え

があると診断が困難になる。このため正確かつ簡便な遺伝子量解析がのぞまれる[2]。昨年この班会議で鈴木らが報告したイメージプロセシングを用いた方法[3]もそのひとつである。今回私達が行った PCR 法と HPLC を組み合わせた方法でも遺伝子量の半定量が可能であり RI を必要としない。Exon の組合せや PCR の条件を調整すれば欠失のある家系であれば 100 %診断が可能であり DMD の保因者診断として有用であると考えられた。

まとめ

PCR 法と HPLC を組み合わせた遺伝子量解析を試みた。PCR 法はある条件下で半定量性があり HPLC でそれを確認しえた。

この方法は DMD の保因者診断に有用であると思われる。

文献

1) Roberts RG, Cole CG, et al : Rapid carrier diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Nucleic Acids Res **17** : 811, 1991.

2) Prior TW, Papp AC, et al : Determination of carrier status in Duchenne and Becker muscular dystrophies by quantitative polymerase chain reaction and allele-specific oligonucleotides. Clin Chem **36** : 2113, 1990.

3) Ishii K, Sakuraba H, et al : Carrier detection of Duchenne/Becker muscular dystrophy : Computer-assisted direct quantitation of gene amplification products. Brain Dev **14** : 80, 1992.

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

班　員　斎　田　恭　子
国立療養所宇多野病院神経内科

共同研究者　板　垣　泰　子[1)]，西　谷　　裕[2)]
松　尾　雅　文[3)]，西　尾　久　英[4)]

[1)] 国立療養所宇多野病院小児科　[2)] 国立療養所宇多野病院神経内科
[3)] 神戸大学医学部附属医学研究国際交流センター　[4)] 神戸大学医学部小児科

要　旨

デュシャンヌ型筋ジストロフィー（DMD）保因者の発症率は Moser らによれば約8％としている[1)]。最近の遺伝子解析や抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織学的検索により，さらに正確な発症率が明かになるものと期待される。今回我々は母，娘の2世代に渡り発症したDMD 保因者の一家系を経験し，X染色体不活化の過程を考察する上で興味ある症例と考えられたので報告する。

症　例

図1に家系図を示す。症例1の父親は，50歳頃より介助歩行となり，54歳で歩行不能となった。55歳で急死した。死亡原因は不明である。

Pedigree of Family K

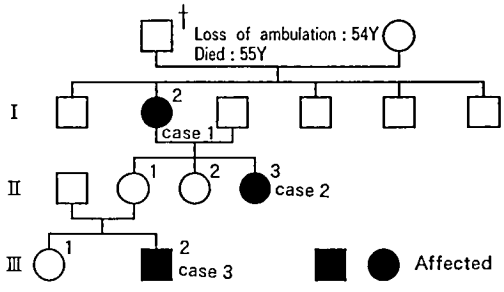


図1

症例1の兄弟は皆健康であり，その子供も全員健康である。

症例1（I－2）：60歳，女性

32歳頃より疲れやすく，階段昇降が困難となった。45歳頃より登攀性起立となり，動揺性歩行が目立つようになった。50歳頃より腓腹筋の仮性肥大を来した。現在起立は不能。歩行は杖にて遅いが可能である。

血清生化学的所見では，GOT 33-45 IU/L，GPT 37-53 IU/L，CK 580-1093 IU/L と筋原性酵素は軽度から中等度高値を呈した。染色体分析は46XXで正常であった。IQ は68。

症例2（II－3）：30歳，女性。症例1の3女。

処女歩行2歳6ヶ月，初語1歳半と遅延していた。5歳頃より両下腿の筋痛をよく訴えるようになり，走行が困難であった。13歳頃より起立困難，階段昇降困難等が目立つようになり，両腓腹筋の仮性肥大が強くなってきた。20歳にて歩行不能。現在障害度7度。

血清酵素値は GOT 19-42 IU/L，GPT 16-40 IU/L，CK 436-1289 IU/L。染色体分析は46XXで正常。IQ は56。

症例3：6歳，男児。症例1の孫（長女の第1子）。

幼稚園にて他児に比し運動能力が劣るため精査を受けた。歩行は動揺性だが，登攀性起立はない。跳躍，片足立ちは不能。舌，両下肢に仮

性肥大を認める。

血清 CK 値は 12000 IU/L，GOT 199 IU/L，GPT 346 IU/L，LDH 2255 IU/L と高値。IQ は65。

PCR 法によるジストロフィン DNA 解析で，Exon 19-21 の欠失が認められ，DMD と診断された（図２）。

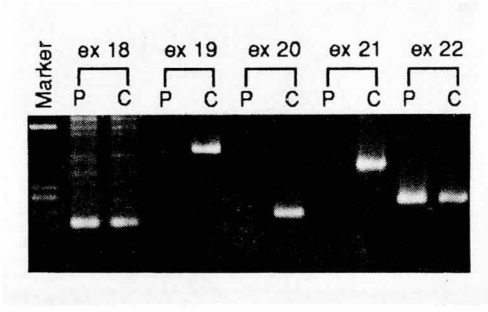


図２　PCR 法による症例３のジストロフィン遺伝子診断　C：コントロール　P：症例３

筋生検は，症例１，症例３にて左大腿四頭筋より行った。ともに筋繊維の大小不同，間質への脂肪織，結合織の増生が見られた。ジストロフィン染色は，症例１では，陽性繊維，陰性繊維が混在するモザイクパターンを示した（写真１）。

症例３では，殆ど全ての繊維がジストロフィン陰性で，ごく数本の陽性繊維が散在性に認められた（写真２）。

症例２では，本人の同意が得られず，かつ筋力からみて殆ど脂肪織化していると思われたので施行しなかった。15歳時アキレス腱延長術施行時の腓腹筋所見であるが，筋束単位で変化が見られるのが特徴的と思われた（写真３）。

Nested PCR 法による本家系の保因者分析では，症例１，症例２，および症例３の母親と姉が保因者であると判明した。また RFLP 解析でも同様の結果を得た（図３）。

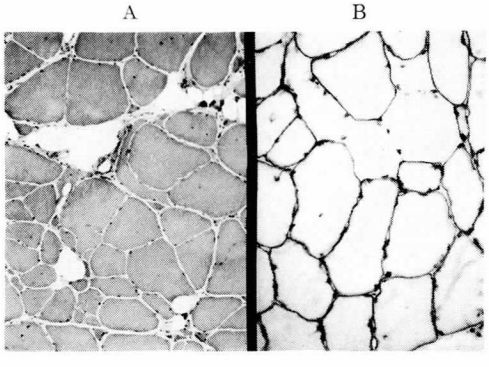


写真１　A．HE 染色（×200）
B．Dys 2 によるジストロフィン染色(×400)

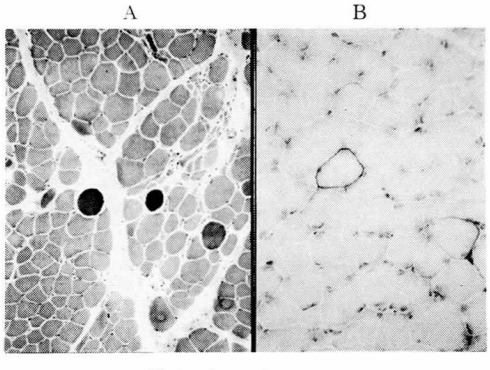


写真２　A　HE 染色（×100）
B　Dys 2 によるジストロフィン染色(×200)

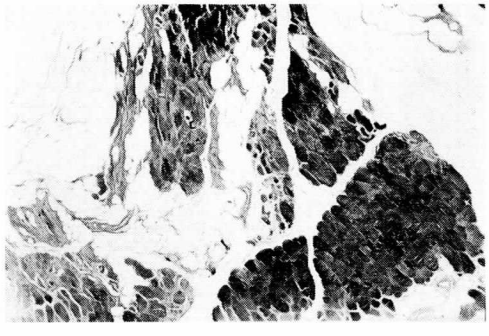


写真３　トリクローム染色（×10）

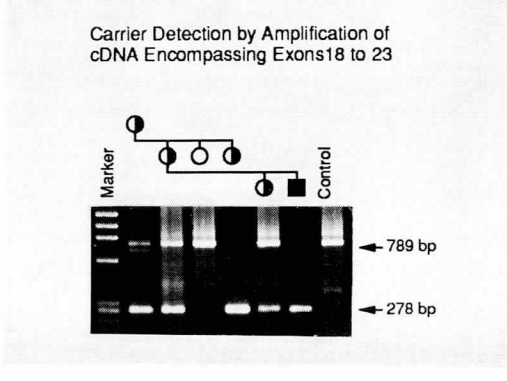


図３

考　察

一般に保因者の発症は Lyon の仮説でもって説明されている[2]。本家系内でも同じ遺伝的変異を有しながら，無症状のものから症例2のように DMD に近い臨床形態が存在することは Lyon の仮説で説明可能とも思われる。

しかし近年 Lyon の仮説に必ずしも従わない症例の報告も多くみられる。DMD 保因者の発症に関しても，特定の家系内での発症率が高いことは Moser, Emery らも指摘していることである[3]。本家系においても，発症率は現在の所50%で，Moser らの推定する8%よりはるかに高値を示す[1]。これらの家系ではX染色体の不活化は random ではなく何等かの遺伝的な要素が加味されている可能性が考えられる。

恐らくこのような家系では，異常を有する変異遺伝子が，もう一方の正常なX染色体の不活化を容易にさせる機序を有しているのではないかと推察される。すなわち父親由来のX染色体の活性化は，母親由来のX染色体に部分的であれ，コントロールされている可能性が考えられる。特に本例のように母娘2世代にわたる発症はその推測を裏付けるものと思われる。ただ特定の家系において何故このような現象が生じるのか，特定の遺伝子の欠失に関連したものなのか，今後の症例の集積と遺伝的な研究に期待したい。

まとめ

1）2世代にわたり発症した DMD 保因者の一家系を報告した。

2）本家系や家系内に DMD 保因者の発症が多い家系では，X染色体の不活化は random でなく，何等かの遺伝的な要素が加わっていると考えられた。

文　献

1）Moser H, Emery AEH : The manifesting carrier in Duchenne muscular distrophy. Clin Genetics **5** : 271, 1974.

2）Lyon MF : Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. Am J Hum Genet **14** : 135, 1962.

3）Emery AE : Duchenne muscular dystrophy. Oxford university Press, New York, 1987, p 190.

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

班　員　松　尾　雅　文
神戸大学医学部附属医学研究国際交流センター

共同研究者　西　尾　久　英[1)]，木　藤　嘉　彦[1)]，成　田　奈緒子[1)]
萩　原　容　子[1)]，板　垣　泰　子[2)]
[1)] 神戸大学医学部小児科　[2)] 国立療養所宇多野病院小児科

要　旨

2世代にわたり発症した DMD 症候性保因者の一家系を対象に，リンパ球中のジストロフィン mRNA の発現量と臨床症状の関連について検討した。保因者間において，リンパ球の［正常ジストロフィン mRNA／総ジストロフィン mRNA］比が低いほど，運動機能はより強く障害されていた。また，リンパ球の［正常ジストロフィン mRNA／総ジストロフィン mRNA］比が低いほど，血清 CK 値はより高値であった。このことは，リンパ球中の正常ジストロフィン mRNA の発現量と骨格筋の障害の程度が並行していたことを示唆している。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）は伴性劣性遺伝疾患であり，90％の保因者は筋に関連した症状や検査所見を示さずに経過する（無症候性保因者）。しかし，残りの10％の保因者は筋力低下，高CK血症等の所見を示す（症候性保因者）。また症候性保因者間において症状に軽重の差が認められることが知られているが，その原因は未だ明らかでない[1)]。今回，私たちは，ジストロフィン遺伝子に欠失を有する DMD 患者の同一家系内に発生した臨床症状の異なる症候性保因者について，リンパ球ジストロフィン mRNA の発現を検討した。その結果，より重篤な症状を示した症候性保因者ほど，リンパ球中の正常ジストロフィン mRNA 量が少ないことを明らかにした。

対　象

図1に対象患者の家系図を示した。発端となった DMD 患児（Ⅲ-2）は6歳男児で，ジスト

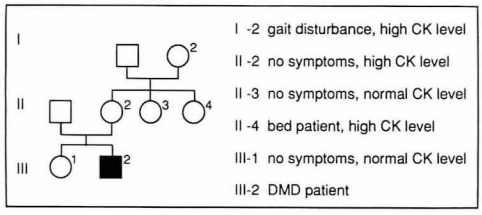


図1

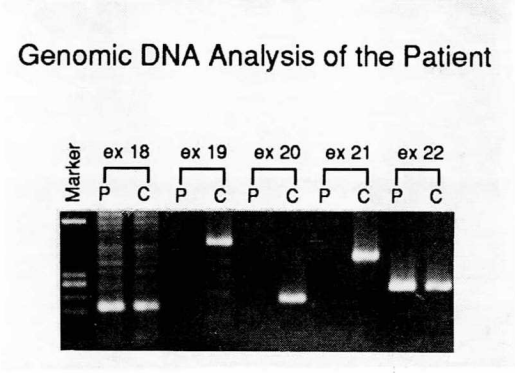


図2

ロフィン遺伝子においてエクソン19-21の欠失が認められた（図2）。

今回の研究対象となったのは，患児の母方祖母（I-2），患児の母親（II-2），および患児の叔母1，2（II-3，II-4）である。祖母は40歳頃より腰帯部を中心に筋力が低下して歩行困難となり，60歳現在，杖歩行が可能である。叔母2は29歳で，4歳頃より両下肢痛，下腿仮性肥大を認め，その後次第に歩行困難が進行し，20歳で歩行不能となっている。また祖母も，叔母2も，高CK血症を示した。母親は高CK血症を示していたが全く無症状であった。叔母1は高CK血症を示さず，全く無症状であった。

方　法

ジストロフィン mRNA 解析は RT-nested PCR 法[2] で行なった。DNA の欠失部位を挟んだエクソン18から23までの領域をフラグメントA，DNA の欠失部位に相当するエクソン19から21までの領域をフラグメントB，mRNA の定量基準となるエクソン22から23までの領域をフラグメントCとして増幅した。フラグメントB，Cに関しては定量性のある範囲内で PCR 条件を設定した。PCR 産物は，電気泳動した後，エチジウム・ブロマイドで染色し，紫外線下で蛍光発色させた。また得られた DNA バンドの強度はデンシトグラフ（アトー社）にて測定した。

結　果

1）保因者の診断

発端者である DMD 男児，姉，母，叔母1，叔母2，祖母のリンパ球ジストロフィン mRNA を RT-nested PCR 法で解析したところ，フラグメントAについては欠失部位に相当する塩基対数だけ小さなバンド（278 bp）が検出でき，姉，母，叔母2，祖母は，DMD 男児と同じ遺伝子異常を有することが明らかになった。これらのことより，姉，母，叔母2，祖母は女性保因者であると診断できた。叔母1は遺伝子異常を有していなかったことより保因者でないと判断され，またこの結果は遺伝子の多型性解析の結果と矛盾しなかった。しかし，姉，母，祖母では欠失を有していない，正常の大きさのバンド（789 bp）も検出できたのに対し，叔母2はこのバンドを検出できなかった（図3）。

2）保因者の正常ジストロフィン mRNA 量の検討

叔母2で正常の大きさのバンドを検出できなかったのは何故か。叔母2では正常ジストロフ

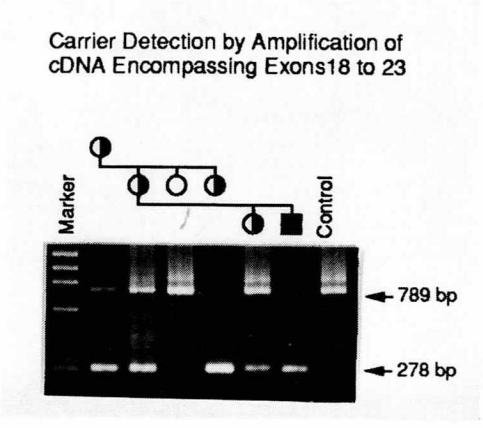


図3

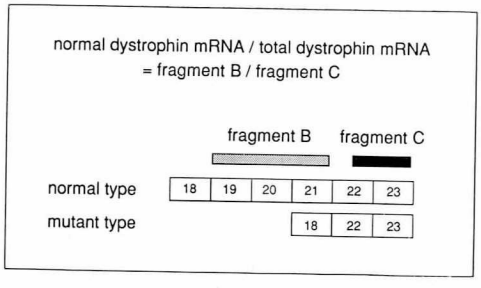


図4

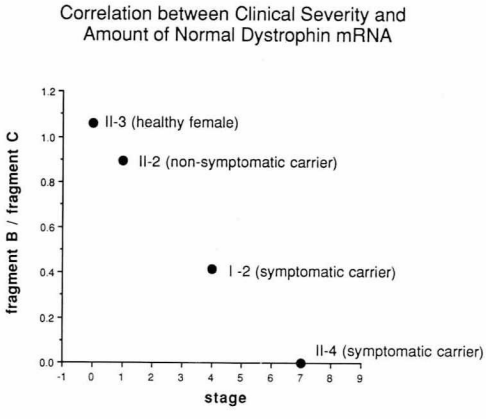


図5

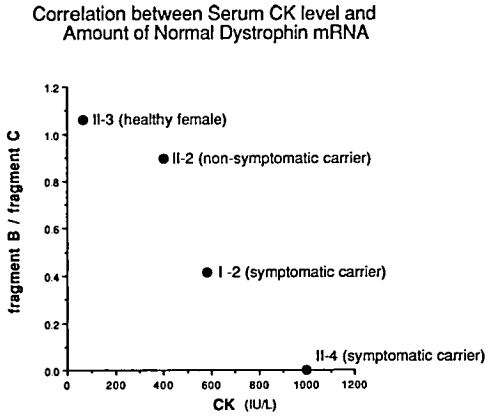


図6

ィン mRNA 量が減少しているのではないか，と考え，以下の検討を行った。すなわち，母，叔母1，叔母2，祖母のリンパ球ジストロフィン mRNA について，［正常ジストロフィン mRNA／総ジストロフィン mRNA］比を反映するパラメーターとして［フラグメントB／フラグメントC］比を比較した（図4）。

［フラグメントB／フラグメントC］比は，高い方から叔母1，母，祖母，叔母2の順であった。図5，6にB／C比と臨床症状の関係を示した。図5で，縦軸は［フラグメントB／フラグメントC］比，横軸は運動機能障害度であり，リンパ球の［フラグメントB／フラグメントC］比が低いほど，臨床症状はより重篤であった。図6で，縦軸は［フラグメントB／フラグメントC］比，横軸は血清CK値であり，リンパ球の［フラグメントB／フラグメントC］比が低いほど，血清CK値はより高値であった。

考　察

重篤な臨床症状を呈し，血清CK値が高い保因者の方が，［フラグメントB／フラグメントC］比が低かったことは，リンパ球中の正常ジストロフィン mRNA の発現量と骨格筋の障害の程度が並行していたことを示すとともに，本家系内の保因者においてはリンパ球のX染色体の不活化は骨格筋と同じように行われたことを示唆している。

また従来より illegitimate transcription とされてきたリンパ球中のジストロフィン mRNA であるが[3]，DMD 保因者のリンパ球中のジストロフィン mRNA においてX染色体の不活化の偏りを認めたのは，DMD 症候性保因者の運動機能の予後を知る上で，臨床的に非常に重要な知見であると思われる。

文　献

1）Hoffman, E.P., Arahata, K., et al.: Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. Neurology, 42(5), 967-75, 1992.

2）Roberts, R.G., Bentley, D.R., et al.: Direct diagnosis of carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy by amplification of lymphocyte RNA [published erratum appears in Lancet 1991 Feb 23; 337 (8739): 504]. Lancet, 336 (8730), 1523-6, 1990.

3）Chelly, J., Gilgenkrantz, H., et al.: Illegitimate transcription. Application to the analysis of truncated transcripts of the dystrophin gene in nonmuscle cultured cells from Duchenne and Becker patients. J Clin Invest, 88(4), 1161-6, 1991.

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

班　員　本　家　一　也
国立療養所医王病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィーでは知能障害の合併をみることが多いが，脳型ジストロフィンの発見以来，知能障害と脳型ジストロフィン異常との関連が注目されている。本研究では，Chamberlain 及び Beggs らの方法によるジストロフィン DNA 解析で19領域の Exon 全てに欠失を認める症例と筋型プロモーター，Exon 1 にのみ欠失を認める症例について，その臨床像を比較することにより，知能障害と脳型ジストロフィンの関連を考えてみた。全欠失例では筋型，脳型ジストロフィンは共に欠損，筋型プロモーターの部分欠失例では筋型ジストロフィンのみが欠損している可能性が考えられるが，前者では IQ は40と低く，成長障害も合併していたが，後者では知能，成長とも正常であった。このことから中枢性障害の合併には脳型ジストロフィンの異常が関係している可能性が示唆され，今後，さらに詳しく検討したい。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）では比較的高率に知能障害の合併を認めるが，

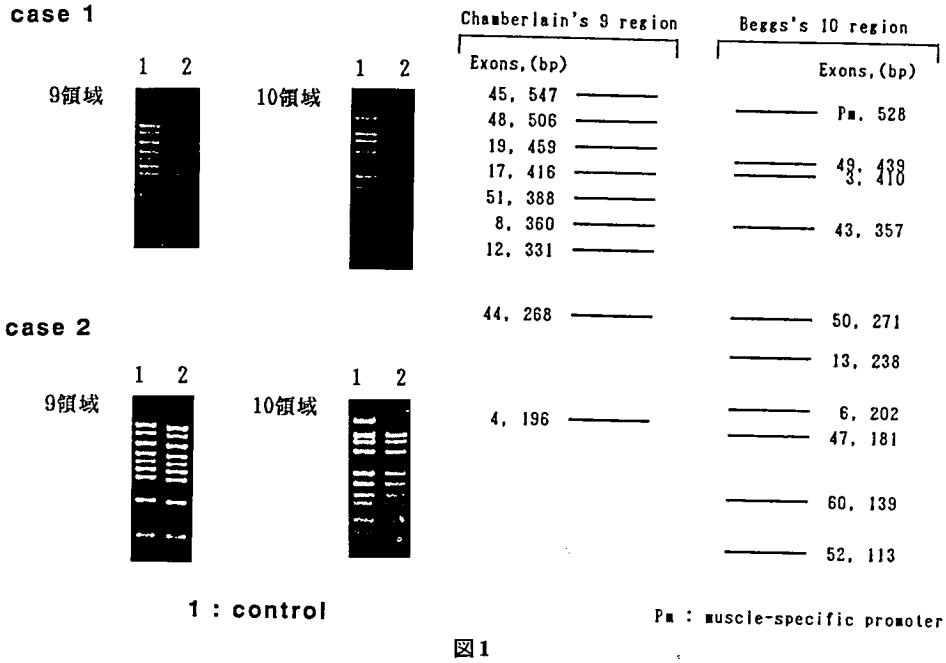


図1

知能障害とDNAの欠失部位，欠失の有無，あるいは筋症状の重症度には特に関連を認めないとの報告[1)2)]が多い。一方，脳型ジストロフィンの発見以来，DMDにおける知能障害と脳型ジストロフィンの関連が注目を集めているが，結論はでていない。本研究では，ジストロフィンDNA解析において，それぞれ特異的な欠失を認める2症例の臨床像を比較することにより，知能障害に脳型ジストロフィンの異常が関わっている可能性があるかを検討した。

対象及び方法

Chamberlain及びBeggsらの方法[3)4)]によるジストロフィンDNA解析で19領域全てのExonに欠失を認める症例1と筋型プロモーター，Exon 1にのみ欠失を認める症例2について（図1），生育歴，IQ，成長曲線，運動機能障害の進行状況，努力肺活量の推移を調べ，比較検討した。なお，症例1のDNA解析ではSRY，K-RAS遺伝子の増幅，及び，コントロールの増幅を確認しており，反応系には異常はないと考えられた。

結　果

1）生育歴，IQ検査結果

症例1は40週 2820 g で出生，出生時は特に異常を認めなかったが，歩行開始は1才6カ月と遅れ，5才6カ月時の発達テストでは言語2才，社会生活3才相当であった。IQは40で，尿中17 OHCS，17 KS，血清グリセロール，T4，T3，TSH値には異常を認めなかった。

症例2は40週 2800 g で出生，歩行開始は1才3カ月とやや遅く，3才時に歩行異常からDMDの診断をうけた。精神発達には異常はみられずIQは108であった（表1）。

2）成長曲線

10才以後の身長は変形のため正確ではないが，症例1では成長過程を通じて身長は −2SD以下で推移し，体重増加も不良であった。症例2では身長，体重とも −2SD以内で推移していた（図2）。

3）運動機能，呼吸機能の推移

運動機能障害の進行状況については，症例1，2は，共に，歩行不能となる機能障害度ステー

表1

	Case 1	Case 2
家族歴	筋疾患なし	筋疾患なし
在胎週数	40週	40週
生下時体重	2820 g	2800 g
出生時異常	なし	なし
歩行開始	18カ月	15カ月
精神発達	5才6カ月時	正常
	言語　2才	
	社会生活　3才	
IQ（WISC-R）	40	108
二次性徴	異常なし	異常なし
その他	尿中 17OHCS	
	17KS	
	血清グリセロール	
	T4, T3, TSH	
	正常値	

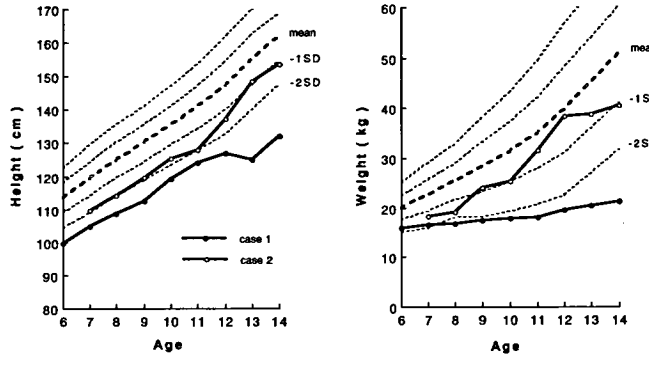


図2　症例1，2の成長曲線

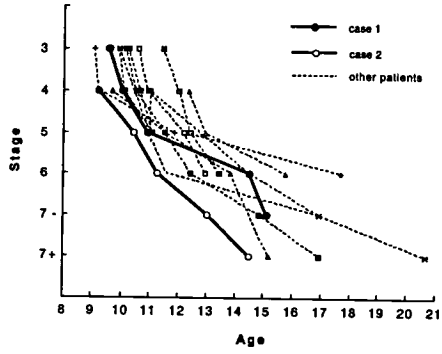


図3　機能障害度の推移

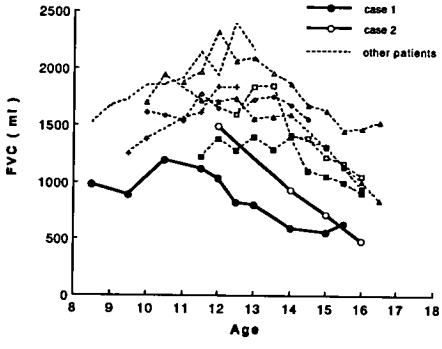


図4　努力肺活量の推移

ジ5に10才で移行し，イザリ移動が不能となるステージ7には症例1は15才，症例2は13才で移行していた（図3）。

努力肺活量については，症例1，2のピーク値は，それぞれ 1190 ml，1490 ml で，2症例共入院中の他の患者に比べ早期に低下していた（図4）。

考　察

今回の2症例に対するジストロフィン DNA 解析は筋型プロモーター，Exon 1 から Exon 60までの19 Exon についてのものであり，症例1では Exon 60 より下流の欠失範囲，症例2では筋型プロモーターより上流の欠失，Exon 2 の欠失の有無を明かにする必要があるが，症例1では筋型，脳型ジストロフィンは共に欠損，症例2では筋型のみが欠損している可能性が考えられる。2症例とも運動機能，呼吸機能は早期に悪化し，DMD の中では最重症型であるが，症例1では知能障害，成長障害の合併を認め，症例2では認めなかった。このことから，DMD における中枢性の障害の合併に脳型ジストロフィンの異常が関係している可能性が示唆され，今後，さらに詳しい DNA 解析をおこなうと共に，このような特異的欠失例の集積をしたい。

ま と め

Chamberlain 及び Beggs らの方法によるジストロフィン DNA 解析において19領域全ての Exon に欠失を認めた症例と筋型プロモーター，Exon 1 にのみに欠失を認めた症例の臨床像を比較検討した結果，2症例とも筋症状は最重症型であったが，全欠失例では知能障害，成長障害の合併を認め，筋型プロモーターの部分欠失例では認めなかった。

文　献

1）乾　孝治，塚本浩子ら：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．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，P 25

2）南　良二，石川　悠ら：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．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，P 9

3）Chamberlain JS et al : Multiplex PCR for diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In PCR protocols. A guide to methods and applications. (Eds Innis. MA. et al) : Academic Press, pp. 272-281, 1990.

4）Beggs AH, Koenig M et al : Deletion of 98 % of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum Genet 86 : 45, 1990.

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

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　佐久間　泉，斎　藤　加代子，山　内　あけみ
池　谷　紀代子，森　田　玲　子，今　野　真　紀
大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

要　旨

正常知能の21歳 Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）において，脳型及び筋型プロモーターを含むエクソン7より上流の遺伝子欠失を示したので報告した。近年，DMD にしばしば認められる精神遅滞と脳型ジストロフィンの関係が論議されている。更に，1991年に Boyce, Kunkel らはジストロフィンの遺伝子塩基配列を解析し，筋型プロモーターと異なる脳型プロモーターを同定した[1]。しかし，これまでに脳型プロモーターの欠損例の報告はなく，その臨床的意義は明らかにされていない。今回我々が経験した症例は脳型及び筋型プロモーターを欠失しているにも拘らず，知能は正常に保たれていた。本症は，脳におけるジストロフィンの欠損と知能障害の関係を明らかにしていく上で，貴重な症例と考えたので報告した。

目　的

近年の分子遺伝学的研究の進歩によって，DMD 遺伝子がクローニングされ，それによってコードされる膜関連細胞骨格タンパク質「ジストロフィン」が発見されて，DMD の病因がジストロフィンの欠損にあることが明らかになった。更に，DMD 遺伝子の発現は筋組織（骨格筋・心筋・平滑筋）のみならず脳（ニューロン）にも認められることが分かり，続いて筋型プロモーターとは異なる脳型プロモーター[1]の存在も明らかとなった。一方，DMD の約30%に精神遅滞を伴う事が知られており[2]，脳型プロモーターの異常が何らかの関連を示すのではないかと考えられてきている[1]。今回我々は脳型プロモーターが欠損しているにも拘らず，正常知能を有する DMD 男児を経験したので報告する。

症　例

症例　21歳，男子。
主訴　筋力低下，筋萎縮。
家族歴　特記すべき事なし（図1）。
既往歴　在胎40週，3000 g（AFD）にて出生。

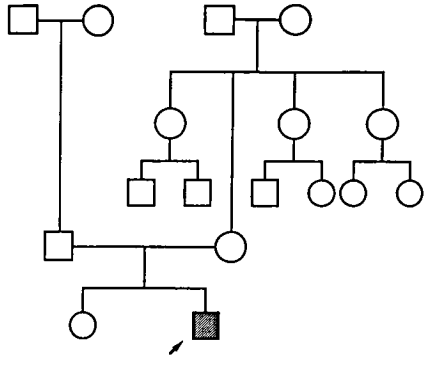


図1　家族歴

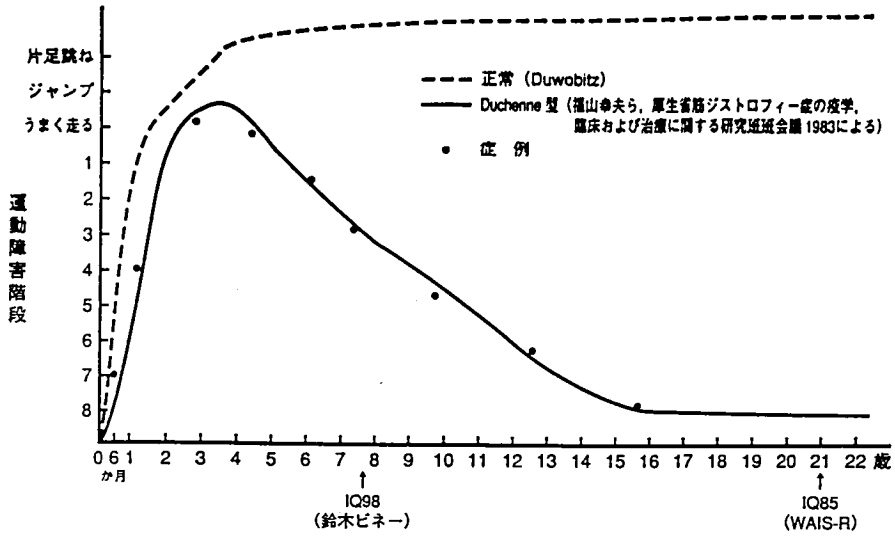


図2　年齢による運動機能変化の模式図（左縦軸の運動障害段階は上田による）
段階1：歩行可能，介助なく階段昇降可能（手すりも用いない）
段階2：階段昇降に介助（手すり，手による膝おさえなど）を必要とする。
段階3：階段昇降不能，平地歩行可能，通常の高さの椅子からの立上り可能
段階4：平地歩行可能，椅子からの立上り不能
段階5：歩行不能，四つんばい可能
段階6：四つんばい不能だが，それ以外のはいかた（いざりばい）可能
段階7：はうことはできないが，自力で座位保持可能
段階8：ベッドに寝たままで体動不能，全介助

出生前，周産期の異常はなし。

発達歴としては，定頸は3カ月，坐位は6カ月，歩行は1歳3カ月，排尿自立は1歳6カ月，有意語は11カ月からと3歳までは成長発達の異常を指摘されたことはなかった。

現病歴　4歳時に，転びやすい事を主訴に他院の小児科を受診し，筋生検等でDMDと診断された。図2の様に機能障害が進展し，7歳11カ月より転居後，当科転科，9歳より歩行不能となった。21歳5カ月より夜間の睡眠時には体外式陰圧呼吸器と酸素吸入を行っている。

小学校は普通学級に入学し，成績も普通であ

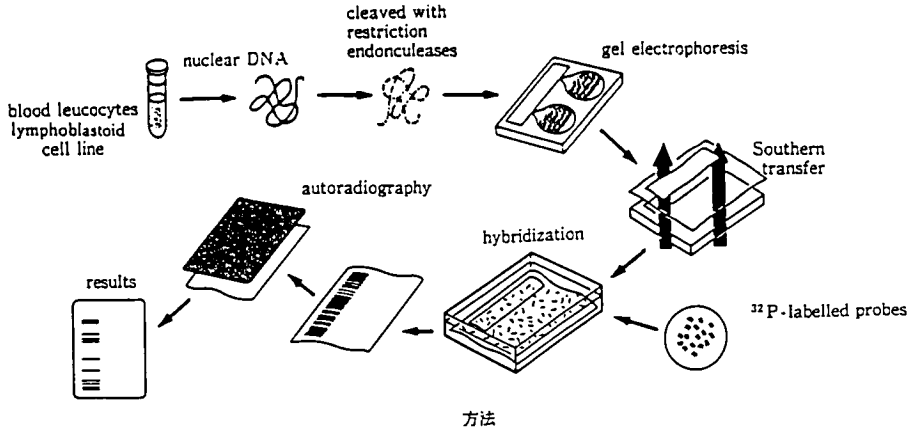


図3　ヘパリン採血から，オートラジオグラフィーまでの過程を図示した。

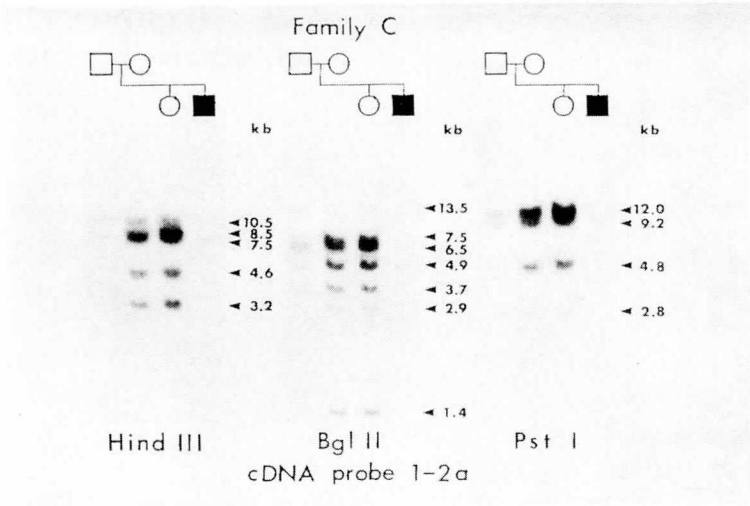


図4

ったが，7歳11カ月に東京への転居に伴って養護学校へ移った。当科を受診した7歳11カ月時の IQ テストは鈴木ビネー式で98であった。13歳時にハム無線免許，及び17歳時に英検3級を取得し，養護学校を卒業後，簿記3級の資格を取り，障害者労働自立センターに勤務してワープロの仕事を週に3回行っている。21歳時の IQ テストは WAIS-R 知能検査にて85（言語97，動作72）であった。動作性 IQ は制限時間内での動作完了が困難なため低い値となっているが，言語性 IQ は97と正常であり，Duchenne 型筋ジストロフィーの平均81.4±12.1と比較しても +1.3 SD とかなり優れていると言えた。

方　法

患者及び家族の末梢血をヘパリン採取し，リンパ球から高分子 DNA を調製した。これを制限酵素処理した後，アガロースゲル電気泳動，サザンブロッティング，^{32}P でラベルしたプローブを用いてのハイブリダイゼーション，オートラジオグラフィーを行った（図3）。また患者の高分子 DNA に対して Beggs らの方法[3]に従って polymerase chain reaction（PCR）を行った。PCR の条件は 94°C で7分間ディネイチャーした後，94°C を30秒（ディネイチャー）；65°C を4分（アニーリング）のサイクルで30サイクル行い，最後のサイクルのみアニーリングを10分間に延長した。その後，PCR

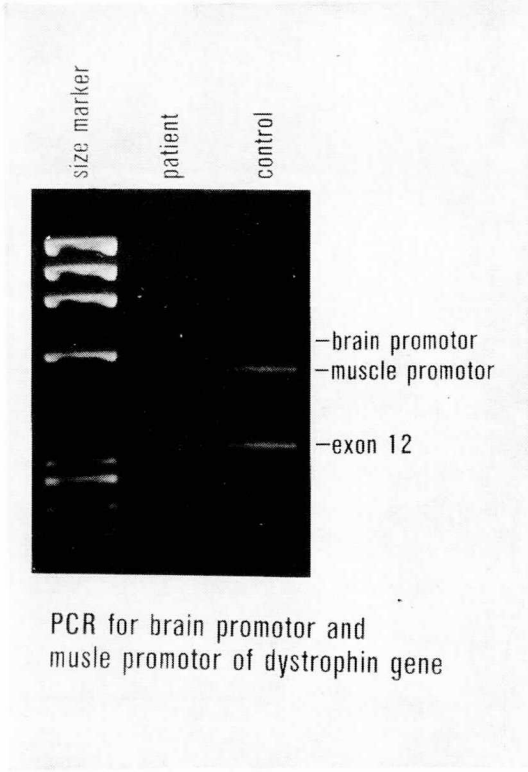


図5

産物は 4°C で保存した。

結　果

サザンブロッティングによって症例ではエクソン1から7のジストロフィン遺伝子の欠損が

確認された（図4）。PCR の結果では症例のエクソン12は出現したがプロモーターは両者共に欠失していた（図5）。

考　察

ジストロフィンの局在を解明しようとする研究がなされて[5]，現在ではニューロンの post-synaptic membrane 上にもジストロフィンが発現している事が明らかになっている[5]。また，筋には脳型ジストロフィンの mRNA の発現が少なく，脳には筋型ジストロフィンの mRNA が少ない事[4] も確認されており，これより，脳のジストロフィンの異常，つまりは，脳型プロモーターの異常が精神遅滞と関係するのではないかと考えられるようになった[4]。1991年に，Boyce, Kunkel ら[1] は筋型プロモーターより 90 kb 以上も上流にある脳型プロモーターを同定し，脳型プロモーターの特異的な欠失がX染色体連鎖性の精神遅滞の一因ではないかと述べている。彼らはまた，脳型プロモーターは正常であり，筋型プロモーターのみが欠失した Becker 型筋ジストロフィーの1例を報告した。しかし，これまでに脳型プロモーターの欠損例の報告はなく，脳ジストロフィンの役割も明らかでない。今回私達が経験した症例はサザンブロッティングでエクソン1から7の欠損が確認されていた DMD で，筋型及び脳型プロモーターの欠失も証明されたが知能は正常であった。従って，脳型プロモーターの欠失が精神遅滞の直接の原因にはならないのではないかと考えられる。BAR ら[6] はジストロフィン遺伝子の 3' 端側から発現する 6.5 kb の新しい DMD mRNA を発見し，これらは筋には少なく脳や肝，睾丸に多い事を報告している。精神遅滞にはこの mRNA 等の他の因子が関与している可能性も考えられる。本症は脳におけるジストロフィンの欠損と知能障害との関係を明らかにしていく上で，貴重な症例と考えた。

ま と め

①正常知能の 21歳 Duchenne 型筋ジストロフィーにおいて，脳型及び筋型プロモーターを含むエクソン7より上流の遺伝子欠失を示したので報告した。
②脳型プロモーターの欠失が精神遅滞の直接の原因にはならないと考えられた。

参考文献

1）Boyce FM, Beggs AH, et al : Dystrophin is transcribed in brain from a distant upstream promoter. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **88** : 1276, 1991.

2）Moser H : Duchenne muscular dystrophy : Pathogenetic aspects and genetic prevention. Hum Genet **66** : 17, 1984.

3）Beggs AH, Koenig M, et al : Detection of 98 % of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum Genet **86** : 45, 1990.

4）Barnea E, Zuk D, et al : Specificity of expression of the muscle and brain dystrophin gene promoters in muscle and brain cells. Neuron **5** : 881, 1990.

5）Lidov HGW, Byers TJ, et al : Localization of dystrophin to postsynaptic regions of central nervous system cortical neurons. Nature **348** : 725, 1990.

6）Bar S, Barnea E, et al : A novel product of the Duchenne muscular dystrophy gene which greatly differs from the known isoforms in its structure and tissue distribution. Biochem. J. **272** : 557, 1990.

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

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　石川悠加[1]，石川幸辰[1]，西尾久英[2]
松尾雅文[3]，成田奈緒子[2]，木藤嘉彦[2]
[1] 国立療養所八雲病院小児科　[2] 神戸大学小児科
[3] 神戸大学医学部付属医学研究国際交流センター

要　旨

MR を合併した Xp 21 muscular dystrophy 31例では，ジストロフィンの脳型プロモーターの欠失が無く，正常知能の DMD 1 例に脳型プロモーターの欠失を認めた。正常知能の DMD 1 例では，筋型プロモーターと exon 52 にまで及ぶ広範な DMD 遺伝子欠失を伴っていた。

この事から，脳型プロモーター異常と Xp 21 muscular dystrophy の MR を直接結びつける事はできないと考えられた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）の約30%に非進行性の mental retardation（以下 MR）が合併し[1]，最近では，Becker 型筋ジストロフィー（以下 BMD）でも知能低下を認める事が報告されている[2]。この筋症状の重症度に相関しない中枢神経異常が，筋型と異なる脳型プロモーター[3]によって発現する脳型ジストロフィン[4]の質的，量的異常により引き起こされる可能性も示唆されている。今回，私達は，ジストロフィンの構造遺伝子及び脳型プロモーターの欠失が，DMD 等の Xp 21 muscular dystrophy の MR の発症にどの様に関わっているのか検討した。

対象と方法

DMD 62例，Intermediate 13例，BMD 2 例の Xp 21 muscular dystrophy 77例を対象とした。遠城寺式による DQ を測定した DMD 2 例以外は，WISC-R により IQ を測定し，IQ 70以下を MR と判定した[5]。

患者の末梢血から DNA を抽出し，Beggs 等[6]の報告したプライマーを用いた PCR 法により遺伝子欠失を調べ，MR との関係を検討した。

さらに，MR を合併した DMD 25例，Intermediate 4 例，BMD 2 例の Xp 21 muscular dystrophy 31例と，正常知能であるがジストロフィンの筋型プロモーターの欠失を認め，脳型プロモーターの欠失が疑われた DMD 1 例及び正常対照 3 例について，Boyce 等[3]の報告したジストロフィンの脳型プロモーターの primer を用いて PCR 法を行い，脳型プロモーターの欠失を調べた。

結　果

Xp 21 muscular dystrophy 77例の IQ の平均は 73.0で，MR は，40.3%に合併していた（図 1）。

Xp 21 muscular dystrophy 77例のうち36.4%に exon 60 までの DMD 遺伝子の欠失を認

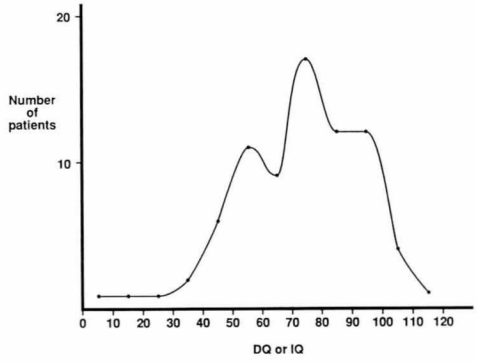


図1 Xp21 muscular dystrophy における知能指数分布

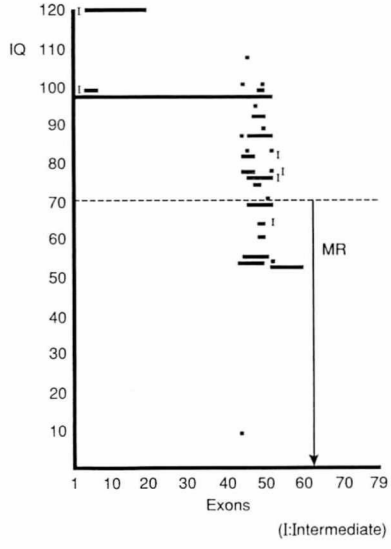


図2 PCR 法によるエクソン欠失部位と IQ の関係

めた。MR を合併した31例のうち exon 60 までの遺伝子欠失を認めたのは25.8%と少なく，その遺伝子欠失部位は，8 例全例 central portion であった。これまで Covone 等[7] や Rapaport 等[5] がジストロフィンの exon 50 及び52等の欠失が MR を高率に合併したと報告しているが，私達は exon 60 までの特定 exon の欠失と MR の関係は認めなかった。しかし，5' site の遺伝子欠失を認めた 3 例の IQ は 97～120 と高く，Bushby ら[2] の報告と同様に，欠失が 5' end から 3' end に近くなるにつれて IQ の低下が多くみられた（図 2）。

図3 DMD 患者におけるジストロフィンの脳型プロモーターの PCR 法による増幅産物

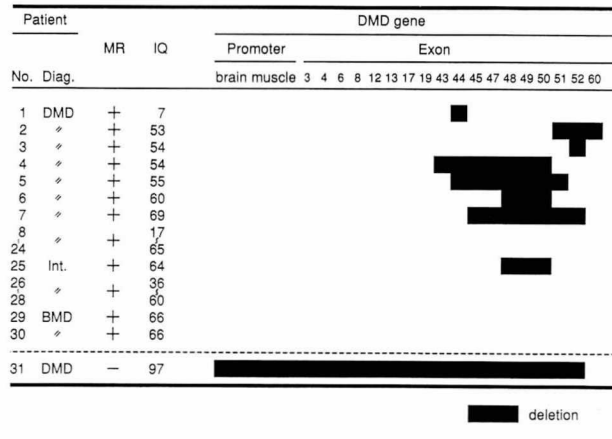


図4 脳型プロモーターを含む DMD 遺伝子欠失と Xp21 muscular dystrophy の MR の関係

正常知能の DMD 1例を除き，正常対照3例と MR を合併した Xp 21 muscular dystrophy 31例で，ジストロフィンの脳型プロモーターの primer を用いた PCR 法により，600 bp よりやや大きい増幅産物を検出した（図3）。これは，正常対照と MR を合併した Xp 21 muscular dystrophy 31 例では，ジストロフィンの脳型プロモーターの欠失が無く，正常知能の DMD 1 例に脳型プロモーターの欠失を認めた事になる。この正常知能の DMD 1 例では，脳型だけでなく，筋型プロモーターと exon 52にまで及ぶ広範な DMD 遺伝子欠失を伴っていた（図4）。

考　察

これまで，Den Dunnen 等[8]が，ジストロフィンの脳型プロモーターから exon 1 までの欠失を認めたにもかかわらず正常知能を有する例を報告している。

今回の結果をまとめている最中に，Rapaport 等[9]は，Southern blot 法を用いて調べた DMD 142 例と BMD 19例におけるジストロフィンの脳型プロモーターの欠失について報告した。一例を除いては，MR を合併した54例を含む Xp 21 muscular dystrophy 160 例でジストロフィンの脳型プロモーターの欠失を認めなかった。唯一脳型プロモーターの欠失を認めた DMD 1 例は，exon 18 までの欠失を伴っているにもかかわらず正常知能であった。

私達の結果でも，MR を合併した Xp21 muscular dystrophy 31 例でジストロフィンの脳型プロモーターの欠失を認めなかった事から，MR の原因としての脳型プロモーターの欠失は，非常に稀なものと考えられる。

一方，今回見つかった唯一の脳型プロモーター欠失例が，さらに筋型プロモーターと exon 52にまで及ぶ広範な構造遺伝子の欠失を伴っているにもかかわらず正常知能であった事から，脳型プロモーター異常と Xp 21 muscular dystrophy の MR を直接結びつける事はできないと考えられた。また，exon 60 までの構造遺伝子欠失と MR の関係も明らかでなかった事より，脳型あるいは筋型ジストロフィンの異常が MR に関与している可能性について再評価する必要があると考えられた。

今後，exon 61 以降の DMD 遺伝子欠失や，最近報告された脳における DMD 遺伝子の主要産物である Dp 71[10] と MR の関係に興味がもたれると考えられた。

文　献

1) Smith RA, Silbett JR et al : Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol **32** : 519, 1990
2) Bushby KMD : Genetic and Clinical Correlations of Xp 21 muscular dystrophy. J Inher Met Dis **15** : 551, 1992
3) Boyce FM, Beggs AH et al : Dystrophin is transcribed in brain from adistant upstream promoter. Proc Natl Acad Sci **88** : 1276, 1991
4) Nudel U, Zuk D et al : Duchenne muscular dystrophy gene product is not identical in muscle and brain. Nature **338** : 509, 1989
5) Rapaport D, Passos-Bueno MR et al : Apparent association of mental retardation and specific patterns of deletions screened with probes cf 56a and cf 23a in Duchenne muscular dystrophy. Am J Med Genet **39** : 437, 1991
6) Beggs AH, Koenig M et al : Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum Genet **86** : 45, 1990
7) Covone AE, Lerone M et al : Genotype-Phenotype correlation and germline mosaicism in DMD/BMD patients with deletions of the dystrophin gene. Hum Genet **87** : 353, 1991
8) Den Dunnen JT, Casula L et al : Mapping of dystrophin brain promoter : a deletion of this region is compatible with normal intelect. Neuromuscular Disorders **1** : 327, 1991
9) Rapaport D. Passos-Bueno MR et al : A deletion including the brain promoter of the Duchenne muscular dystrophy gene is not associated with mental retardation. Neuromuscular Disorders **2** : 117, 1992
10) Lederfein D, Levy Z et al : A 71-kilodalton protein is a major product of the Duchenne muscular dystrophy gene in brain and other nonmuscle tissues. Proc Natl Acad Sci **89** : 5346, 1992

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

班　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院神経内科

共同研究者　大　窪　隆　一[1)]，加世田　　俊[1)]，樋　口　逸　郎[2)]
[1)] 国立療養所南九州病院神経内科　[2)] 鹿児島大学医学部第三内科

要　旨

今回我々は Chamberlain[1)] と Beggs[2)] らの報告した19対のプライマーを用い multiplex PCR 法にて Duchenne 型筋ジストロフィーおよび Becker 型筋ジストロフィーの遺伝子分析を行い，その結果と臨床症状との関係について検討した。対象は入院および通院中の患者44家系，58人である。

結果は遺伝子欠失を38%に認め，欠失部位はホットスポットと呼ばれる部分に多く，従来の報告とほぼ同様であった。欠失の大きさおよび部位については，従来からの指摘通り多様であった。臨床症状との関連については遺伝子欠失の有無という観点からは統計学的な有意差を認められなかった。

また Chamberlain 法と Beggs 法との比較については，両者の検出率は38%と同じであった。また併用した場合は48%と向上した。両者の併用は欠失の大きさと Endpoint の情報についても有用であった。

目　的

近年，各施設において遺伝子欠失の検索が進むにつれて，欠失と臨床症状の関連が検討されている。今回我々も Multiplex PCR 法にて Duchenne 型筋ジストロフィーおよび Becker 型筋ジストロフィーの遺伝子分析を行い，その結果と臨床症状との関係について検討し，さらに現在まで報告されている結果と比較した。また Chamberlain 法と Beggs 法を併用した場合の実際の有用性についても若干の検討を加えたため報告する。

対象・方法

対象は入院および通院中の患者，44家系，58人である。末梢血リンパ球より DNA を抽出し遺伝子欠失を検索した。欠失率，欠失部位を明らかにし，更に遺伝子欠失群と非欠失群に分け，それぞれ臨床症状との関連について検討を加え，現在までの報告例と比較した。検討した症状は遺伝歴，歩行開始遅延，心不全合併率で，それぞれについて欠失群及び非欠失群との相関を，また歩行開始月齢，歩行消失年齢，呼吸器開始年齢，心不全出現年齢については両群の間で有意差を求めた。

結　果

結果は遺伝子欠失を38%に認め，欠失部位はホットスポットと呼ばれる部分に多く，従来の報告とほぼ同様であった（図1）。欠失の大きさおよび部位については，従来からの指摘通り，多様であった。これらの中には特殊な症例として昨年報告した例[3)]であるが，「ジストロフィン染色にてC末端は保たれているがN末端は欠失しており PCR にて 3～19の領域に連続した欠失があり，筋力低下が急速に進行した症例」を認め，他の症例についても欠失の大き

さ，部位と重症度との関連について検討したが，明かな相関は認められなかった。

臨床症状との関連については，まず遺伝歴，歩行開始遅延，心不全合併率について検討した（図２）。遺伝歴を認めた症例は，欠失群が26.3％，非欠失群が47.0％で，非欠失群で比較的高い傾向が認められたが，統計学的には相関は認められなかった。遅れるとされている歩行開始時期については，１才７カ月以上を遅延と考え検討したが，欠失群で27.8％，非欠失群で9.1％と欠失群で高かった。歩行開始月齢についても欠失群で平均18.3カ月，非欠失群で平均15.8カ月と欠失群で遅延が認められた（図３）が，統計学的には相関及び有意差は無かった。心不全合併については当院にて顕在性の心不全患者が現在は２名と少なく，潜在性心不全患者（左室駆出率40％以下，心胸郭比50％以上）を含めて対象としたが，それぞれ５％と９％で，相関は認められなかった。

歩行消失年齢は症状の進行度と関連するが，欠失群で12.7才，非欠失群で11.6才と両群で有意差は認められなかった（図３）。呼吸不全に関係する呼吸器装着年齢についても欠失群で19.2才，非欠失群で19.9才と同様であった。心不全出現年齢については対象が２例と少なく統計学的な検討は出来なかった。

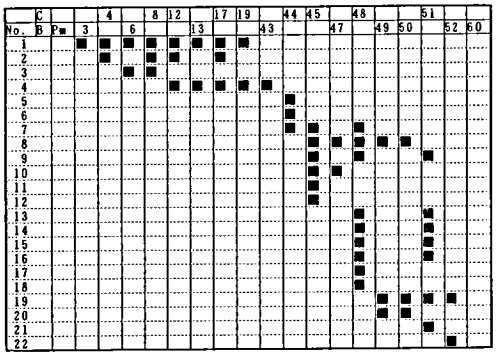


図１　PCR 法による欠失部位

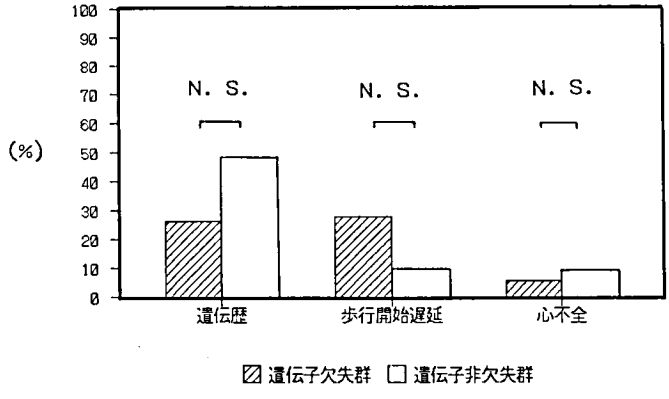


図２　遺伝子欠失群と非欠失群の臨床症状の比較

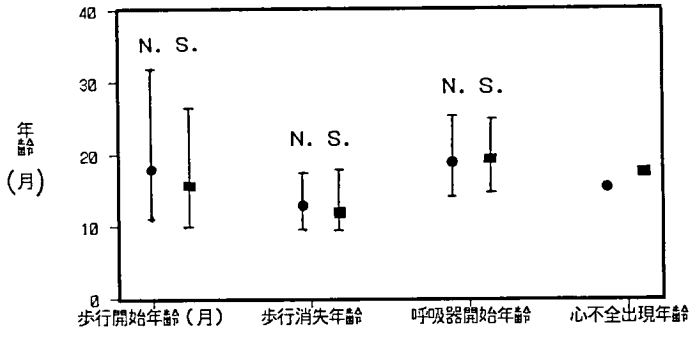


図３　遺伝子欠失群と非欠失群の臨床症状の比較

表1　従来の報告例と当院における臨床症状の比較

報告例	欠失群で重篤	両群で差なし	非欠失群で重篤
当院（1992）		遺伝歴 歩行開始年齢 歩行開始遅延 歩行消失年齢 心不全合併 呼吸器開始年齢	
南ら（1991）	歴年齢 遺伝歴 側彎 呼吸不全出現年齢	歩行消失年齢 心不全出現年齢 心不全合併 呼吸不全合併	歩行開始遅延* MR やせ
西尾ら（1991）	歩行消失年齢 機能障害度 呼吸不全出現年齢	IQ 歩行開始年齢	
金沢ら（1991）	%VC* 12才時の ADL* 死亡年齢* 心・呼吸不全出現率	身長・体重 14才時の ADL 側彎 心・呼吸不全出現年齢 心機能・CTR 動脈血ガス	
Baumbach ら（1989）		診断時年齢 歩行消失年齢 歴年齢	
Medori ら（1989）			重症度スコア*

*：統計学的に有意差有り（P<0.05）

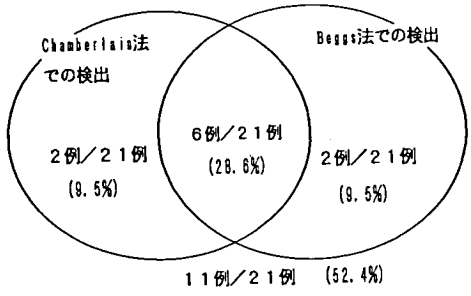


図4　Chamberlain 法と Beggs 法による検出例数の比較

今回の我々の欠失，非欠失群と臨床症状の比較においては，遺伝歴が非欠失群で，歩行開始遅延が欠失群で認められ易い傾向はあったが，いずれも統計学的な結論は出せなかった。症状の進行と関連があると思われる歩行消失年齢，呼吸器装着年齢，心不全出現年齢についても両群で有意差は認められなかった。

従来の報告例と当院における臨床症状の比較をまとめて示した（表1）。現在まで各施設において症状の発現，進行，循環及び呼吸機能，遺伝歴の面から比較が行われているが一連の報告に共通した症状は捉えられていない[4~8]。

Chamberlain 法と Beggs 法との検出率の比較については20家系，21人について両法を併用し検索を行ったが，両者の検出率は21例中8例で38%と同じであった（図4）。また併用した場合の検出率は，38%から48%とやや向上した。

考　察

遺伝子欠失と臨床症状との関連については，遺伝子欠失の有無という観点からは統計学的な有意差は認められなかった。現在までの一連の

報告においても同様の傾向があり，臨床症状と遺伝子異常の関係についてはジストロフィン遺伝子の欠失以外の要素も考慮する必要があると思われる。

昨年，高橋らにより Beggs 法にくらべ Chamberlain 法の検出率の高いことが報告された[9]。当院の場合，両法とも同じ検出率であったが，対象数は高橋らに比べて少なく，正確な対比のためには対象人数の蓄積が必要であると思われる。また両者の併用は検出率の向上の他に，欠失の大きさと Endpoint の情報についても有用であり，この点については高橋らとほぼ同様の結果であった。

文　献

1）Chamberlain, J.S., et al : Multiplex PCR for diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In PCR protocols. A guide to methods and applications. (Eds Innis, M. A., et al) : Academic Press, 272-281, 1990.

2）Beggs, A. H., et al : Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction., Hum. Genet., **86**, 45-48, 1990.

3）福永秀敏ら：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．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：298, 1992.

4）南ら：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：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，9, 1992.

5）西尾久英，松尾　保ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における遺伝子部分欠失と臨床症状との関係に対する検討．小児科臨床　**44**：1235, 1991.

6）Hajime Kanazawa, Hidetoshi Takashima et al: Correlation between clinical features and deletions of the dystrophin in Duchenne muscular dystrophy. Jpn J Med　**30**：1, 1991.

7）Baumbach L.L., Chamberlain J.S., et al: Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurology　**39**：465, 1989.

8）Medori R. Brooke M.H. et al : Genetic abnormalities in Duchenne and Becker dystrophies: Clinical correlations. Neurology　**39**：461, 1989.

9）高橋桂一ら：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—．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：73, 1992.

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

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　苅田典生[1)]，森下智行[1)]，栗林繁樹[1)]
高井恒夫[2)]，竹村一男[3)]

[1)] 国立療養所兵庫中央病院・神経内科　[2)] 淀川キリスト教病院・内科　[3)] SRL 遺伝子部

要　旨

ジストロフィン遺伝子の最初の10エクソンの欠失例では reading frame 説に従わない症例がある。症例1は16歳の男で6〜7歳頃から走行が遅く，14歳で階段昇りに手摺必要，膝折れしやすくなり受診。CK：2146 IU/l. 症例2は38歳男。2歳で初歩行。10歳で階段手摺必要，20歳で車椅子，父母が従兄弟結婚。従兄弟に同疾患。CK：1007 IU/l. 症例3は33歳男。4歳で易転倒，10歳で歩行が遅く，18歳で歩行不能。CK：699 IU/l. PCR で症例1は 3-4 の欠失，2は 3-6 の欠失，3は 3-8 の欠失．サザンブロットでそれぞれ 3-4，3-7，3-11 の欠失が明かとなり，1は in frame，2は frame shift になる。症例1ではジストロフィンはC端，Rod，N端とも染色性の低下がみられ，量は23〜29%，分子量は 421 kD. BMD の exon 45-47，45-48，45-49 の欠失例に比して，これらの症例は発症が早く，歩行不能の時期も早く，中間型に近い経過であった。

目　的

Xp21 muscular dystrophy の表現型の差は Monaco らの reading frame theory で90%以上の症例が説明されるが[1)]，Malhotra らの指摘したように特に最初の10エクソンの欠失例では臨床像は比較的良性でも frame shift を伴う欠失例があり，その機構の可能性について報告している[2)]。我々の観察した3症例の検討を述べる。

対象と方法

症例1．1976年8月生。男。小学校低学年の頃より走りが遅く，13歳で動揺性歩行，14歳で階段昇りに手摺必要。膝折れしやすくなる。家族歴なし。筋炎とジストロフィーの鑑別のため紹介され1992年7月当院受診。歩行可能。上下肢近位筋筋力4。CK：2146，LDH：515 IU/l.

症例2．1954年7月生。男。2歳で初歩行。10歳階段昇りに手摺必要。13歳登攀性起立著明。20歳で車椅子。家族歴：父母が従兄弟結婚。従兄弟に同疾患。38歳時手関節屈伸，足底屈筋力3，他概ね2。CK：1007 IU/l。

症例3．1959年1月生。男。4歳頃転倒し易い。10歳歩行が遅い，12歳ステロイド治療で走行一時改善。18歳で歩行不能。家族歴なし。24歳時 CK：699 IU/l. 33歳 CK：234 IU/l.

遺伝子解析：Multiplex PCR（Chamberlain & Beggs の方法）および Suthern hybridization（cDNA プローブ）（SRL 及び MBC による）。

ジストロフィン染色：Novocastra 社の NCL-DYS1 (mid rod domain), DYS2 (C-terminus), DYS3 (N-terminus) の各抗体を用い ABC 法でジアミノベンチジンで発色した。

Western Blot（ジストロフィン）：我々の改良した定量的方法で行い，画像解析による定量を行った。

結　果

PCR の結果症例1では Exon 3 と 4, 症例2では 3, 4, 6, 症例3では 3, 4, 6, 8 の欠失が明らかとなった。境界領域の Exon の欠失の検索は必要である。特に米国，カナダの症例では Exon 3-7 の欠失例の報告が多い。cDNA プローブによるサザンブロットの結果では症例1は

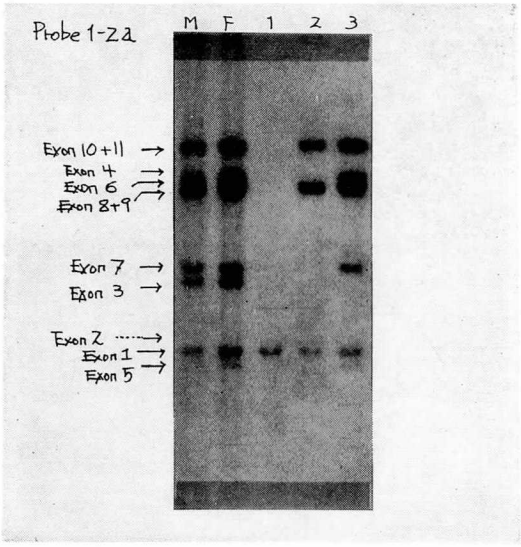


図1　cDNA プローブ 1-2a による症例1 (lane 3), 症例2 (lane 2) および症例3 (lane 1) のサザンブロット。Mは男性対照，Fは女性対照。

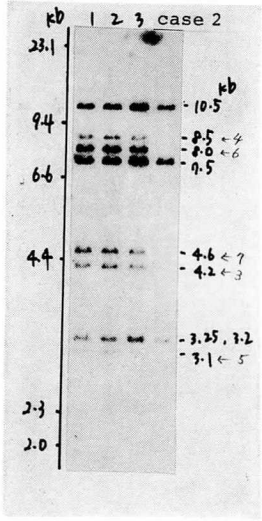


図2　cDNA プローブ 1-2a による症例2と母親 (lane 3) のサザンブロット。lane 1 は男性対照，lane 2 は女性対照。

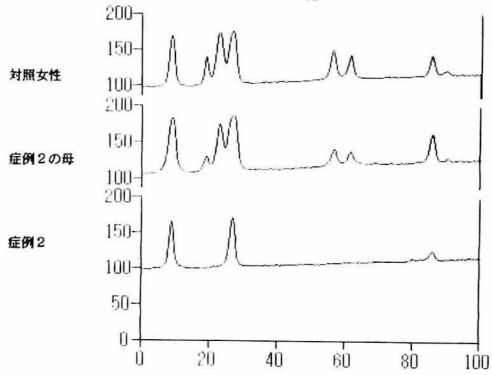


図3　症例2の母および対照のサザンブロットの画像解析パターン

表1　症例2とその母親のサザンブロットの Densitometry. 症例2では Exon 3-7 が欠失し，母親では Exon 3 から 7 のピーク高は対照の約半分 (Exon 6 では87%) で，保因者と診断される。

Exon	Control fem		Mother		Case 2	
Exon	height	area	height	area	height	area
10+11	69	436	74	613	66	370
4	39	180	20	107	0	0
6	72	577	63	455	0	0
8+9	72	604	75	754	67	428
7	40	263	23	160	0	0
3	32	190	18	132	0	0
2+1	27	159	37	224	11	65
5	7	45	3	12	0	0

Exon 3, 4 の欠失，症例2は 3-7 の欠失，症例3は3-11の欠失であることが明らかとなった (図1)。transcription 時の missing codons を推定すると症例1は57で in frame，症例2は $185^{1/3}$ で frame shift, 症例3は $412^{2/3}$で frame shift となる。症例2とその母親のサザンブロットを図2に，その画像解析によるデンシトメトリーを図3に示す。表1はその解析数値で母親の Exon 3-7 のピーク高が対照の約半分 (Exon 6 は87%) であり，保因者と診断される。

症例1では上述の臨床像と欠失解析より，分子量の小さいジストロフィンの筋における発現が予測される。既に筋生検がなされており，ケロイドができたこともあって，再度の open

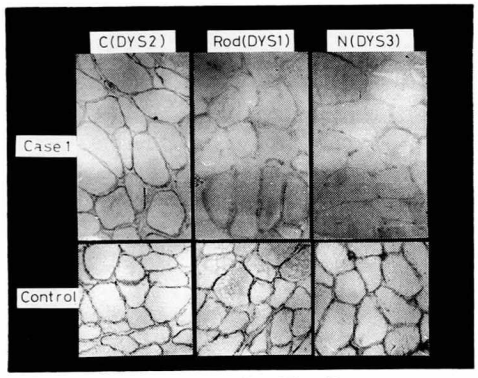


図4　症例1の右上腕二頭筋（針生検）のジストロフィン染色。抗体は本文参照。

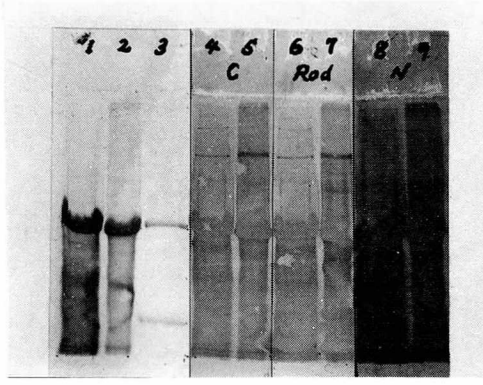


図5　症例1の筋ジストロフィンのウエスタンブロット。lane 1 は症例1，lane 2 は正常対照のクマシーブルー染色。lane 3 は分子量マーカー。lane 4, 6, 8 は症例1，lane 5, 7, 9 は対照。4, 5 は DYS2 で，6, 7 は DYS1，8, 9 は DYS3 を用い streptoavidin biotin complex 法により alkaline phosphase の発色によった。

biopsy は拒否された。パラフィンブロックより，脱パラフィンを通常の方法および室温でのキシレンによる方法など検討したが，ジストロフィンは染色されなかった。ブロックからの戻し染色の結果の判断は慎重に行うべきである。特別に製作した針による筋生検が承諾され，外来にて生検を行った。図4にジストロフィン染色を示す。いずれの抗体でも正常に比べ，薄く染色され量の減少が想定された。

針生検の 10 mg の組織より定量的ウエスタンブロットを行った結果を図5に示す。C端および Rod ドメインに対する抗体での染色性に比しN端の染色性は低かった。画像解析の結果，正常ジストロフィンを 427 kD とすると症例2のジストロフィン分子量は 421 kD で，量はC端染色では対照の23%，Rod 染色では対照の29%であった。

症例2はすでにステージ7で，筋 CT による検索でも残存筋は少なく，筋生検の承諾が得られていない。家系図からは常染色体劣性と伴性劣性の両者の可能性があったが，今回の検討でジストロフィン遺伝子異常によることが判明した症例である。

症例3は PCR では Exon 3-8 の欠失であったが，サザンブロットの結果，3'側は Exon 11 までの欠失が明かになった。筋生検が下腿で行われたが，腓腹筋ではすべて脂肪変性に陥り，筋線維のジストロフィン染色は不可能であった。血管壁の染色より，ジストロフィンの部分

表2　BMD の臨床像と遺伝子欠失

症例男	年齢	幼時	発　　症	診　断	欠失（PCR）
1	39	遅走行	18歳大腿萎縮	BMD	45，47*
2	40		16歳大腿弱力	BMD	45，47*
3	38		21歳走行困難	QM	45，47*
4	41		13歳走行困難	QM	45，47*
5	49		18歳登攀起立	BMD	45，47，48*
6	22	易転倒	13歳動揺歩行	BMD	45，47，48，49*
7	36	腓腹痛	29歳階段困難	BMD	45，47，48，49*
8	18	遅走行	16歳階段困難	BMD	45，47，48，49*
			18±4.8歳	現在すべて歩行可能	

*：in frame

発現が推測されたが，筋線維で確かめる必要がある。

考　案

ここに示した3症例はいずれも5歳以下で発症し，経過は典型的 Duchenne 型に比べ，明らかに遅く，歩行は16歳以上で可能であり，20歳未満で歩行不能となっている。ちなみに，筋ジストロフィーデータベース（第3班）の DMD としての登録総数は1992年11月6日現在で 576 例であるが，この内，歩行喪失例は449例あり，12歳以下の喪失例は391例（87.1%）(：DMD)，13〜15歳での喪失例は 45例（10.0%）（：中間型)，16歳以上は13例（2.9%）(：BMD）である。表2に我々の経験した major hot spot に欠失をもち，PCR で in frame と判断された8例の BMD を示す。いずれの症例も歩行可能で，ここに示した Exon 3〜11 の欠失例とは明かな臨床経過の相違がみられた。

Monaco らの reading frame theory には約90%の症例が従うが，重複例を除くと，約6%がこれに合致しない。既に1988年 Malhotra らは最初の10個の Exon の欠失例に frame shift を伴った BMD もしくは中間型が多いことを報告し，3-7 欠失例では Exon 8 における転写の再開始を推定している[2]。Beggs らは3症例の 3-7 欠失例を報告しているが，いずれも中間型である[3]。南らの PCR による 3-6 欠失例はサザンブロットで 3-7 欠失が確かめられ，臨床型は中間型であった[4]。我々の症例1は reading frame theory に合致し，ここに示したように，欠失より予想されたジストロフィンの分子量の減少と，これまでの報告にみるような量の減少が確証された。問題は 3-7 欠失例で，最近 Worton 一派の Gangopadhyay らは7症例を検討し，いずれの症例でもやや小分子のジストロフィンの存在と正常の12〜15%の量の減少があることを報告している。さらに mRNA の sequence より，Exon 2 から 8 への splicing を確かめ，frame shift を伴うこと，alternative splicing の事実がないことより，cryptic promotor, ribosomal frame shifting, reinitiation など transcription あるいは post transcription の異常を想定している。Intron 7 における切断点を Ray らの JXprobe で検索した結果，BMD と中間型などの臨床型との対応はなく，reinitiation が最も可能性があるものの，今後の検討を残している[5]。我々の症例2も更に検討が必要である。

ジストロフィン遺伝子の欠損部位と臨床像の対比は個々の症例において予後推定と治療プランのために有用になるであろう。初期において transcript 機構を含めた遺伝子診断と，ジストロフィンの発現を確認するためのジストロフィン染色と定量的ウエスタンブロットは不可欠と考えられる。さらに症例の蓄積が重要である。

文　献

1）Monaco AP, Bertelson CJ et al : An explanation for the phenotypic differences between patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Science **242** : 755-759, 1988.

2）Malhotra SB, Hart KA et al : Frame-shift deletions in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Science **242** : 755-759, 1988.

3）Beggs AH, Hoffman EP et al : Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy : Dystrophin gene and protein studies. Am J Hum Genet. **49** : 54-67, 1991.

4）南　良二，石川悠加ら：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。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および疫学に関する研究　平成3年度研究報告書　9-12頁，1992，および私信。

5）Gangopadhyay SB, Sherratt TG et al : Dystrophin in frameshift deletion patients with Becker muscular dystrophy. Am J Hum Genet **51** : 562-570, 1992.

先天性筋緊張性ジストロフィー症における DNA 診断

班　員　舘　延　忠
札幌医科大学小児科
共同研究者　大屋一博，佐藤俊哉
渡辺幸恵，若井周治
札幌医科大学小児科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症(DM)の原因遺伝子が単離された。我々は，先天性DM児11人とその家族（10家系）に対して，cDNA 25 をプローベとして Southern 法を行った。DM患者では 10 kb 以上の不安定バンドを認め，先天性DM児ではさらに大きな不安定バンドを認めた。不安定バンドのサイズは世代を経るに従いより大きくなり，表現促進が示された。また，この不安定バンドは先天性重症DM児の剖検臓器においても認めた。10家系中9家系では母親がDM患者で，両親とも正常パターンを示した家系については現在検討中である。

先天性DMにおいては cDNA 25 をプローベとした Southern 法により直接診断が可能になった。

目　的

分子生物学的手法により筋緊張性ジストロフィー症（DM）の原因遺伝子と考えられる cDNA が単離され[1~3]，DM患者の DNA 異常が明らかにされた。これにより，DMの原因遺伝子そのものを標的とした直接診断が可能となった。我々は，先天性重症DM児4人を含む10人の先天性DM児とその家族（主に母親）の末梢血リンパ球および先天性重症DM児の剖検臓器に関して DNA 分析を行った。

対　象

9家系27人から採取した末梢血リンパ球と先天性重症DM児の剖検臓器である横隔膜，腸腰筋，小腸，肝，子宮，舌，脳，脊髄，膀胱を対象検体とし，成人末梢血リンパ球，未熟児剖検臓器の腸腰筋，心筋，肝を正常対照とした。

方　法

患者末梢血リンパ球および剖検臓器より抽出したゲノム DNA を EcoRI で消化後，0.8％アガロースゲルで電気泳動を行った。その後，Capillary transfer 法でナイロン膜へ移転し，プローベの cDNA 25（ロンドン大学 Dr. Keith Johnson より供与。）とハイブリダイズさせ，オートラジオグラフィーした。

結　果

健康人では 8.6/8.6 kb，9.8/9.8 kb のホモ接合体か 9.8/8.6 kb のヘテロ接合体のバンドが形成される[2]。第1から4（図1）まではいずれも母親にミオパチー顔貌，ミオトニアなどの DM 症状があり，患児は生下時より呼吸障害，筋緊張と自発運動の低下を示した，先天性重症 DM の家系で，家系1では母親が 11 kb，患児が 15.5 kb，家系2では母親が 14 kb，患児が 17.5 kb，家系3では無症状の母系祖母が正常パターンで，母親が 12 kb，患児が 16 kb，家系4では母親が 13 kb，患児が 17 kb の不安定バンドを認めた。不安定バンドは世代を経る

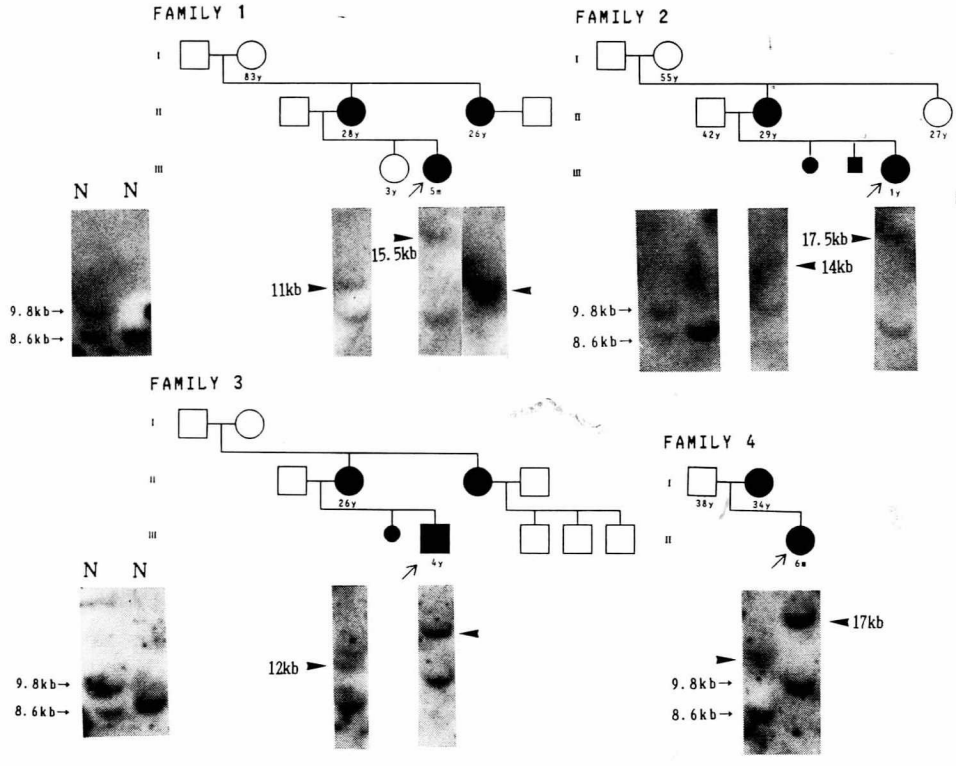


図1　先天性重症DM児を持つ4家系の Southern 分析

に従いより大きくなり，世代による表現促進が示された。

第5から8（図2）まではいずれも母親にDM症状があり，患児は生下時無症状で，以後軽度の精神運動発達遅延を主訴とした症例で，幼児期から学童期になってDMの診断のついた家系である。家系5では母親が11.5 kb，患児が15.5 kb，家系6では母親が11.5 kb，患児が15 kb，家系7では母親が 11.5 kb，患児が 14 kb，家系8では母親が 12 kb，患児が 16 kb の不安定バンドを認めた。

第9家系（図3）は，在胎31週3日，生下時体重 1560 g の女児で生下時より自発呼吸はなく，筋緊張は極度に低下し，自発運動と嚥下運動もなく生後28日に動脈管開存，肺高血圧症から心不全，呼吸不全のため死亡した先天性重症DM児で，コントロールの腸腰筋，心筋，肝に対し，すべての剖検臓器（横隔膜，腸腰筋，膀胱，小腸，肝，子宮，舌，脳，脊髄）において19 kb の極めて大きな不安定バンドが確認された。

第10家系（図4）では，両親はミオパチー顔貌やミオトニアはなく，まったく無症状であった。第1子も正常発達で無症状であったが，第2子は生下時より筋緊張が弱く，頸定6カ月，座位9カ月，四つ這い1歳3カ月と運動発達遅延があり1歳7カ月より精神運動発達遅延の診断もとで訓練が行われていた。第3子も生下時より筋緊張と自発運動が弱く，6カ月より精神運動発達遅延の診断の下で訓練中であった。今回の DNA 分析では，第2子は 15 kb，第3子は14 kb の不安定バンドがみつかり先天性DMと診断できた。また両親はともに正常型であったが，無症状の長男は 11.5 kb の不安定バンドを認め，無症候性DMと診断された。

考　案

連鎖分析によりDMの責任遺伝子は染色体19 q-13 に存在することがわかり，さらに ERCC 1と D19S51 で区切られる約 600 kb ゲノム DNA のほぼ中央部に DM に特異的な 10 kb

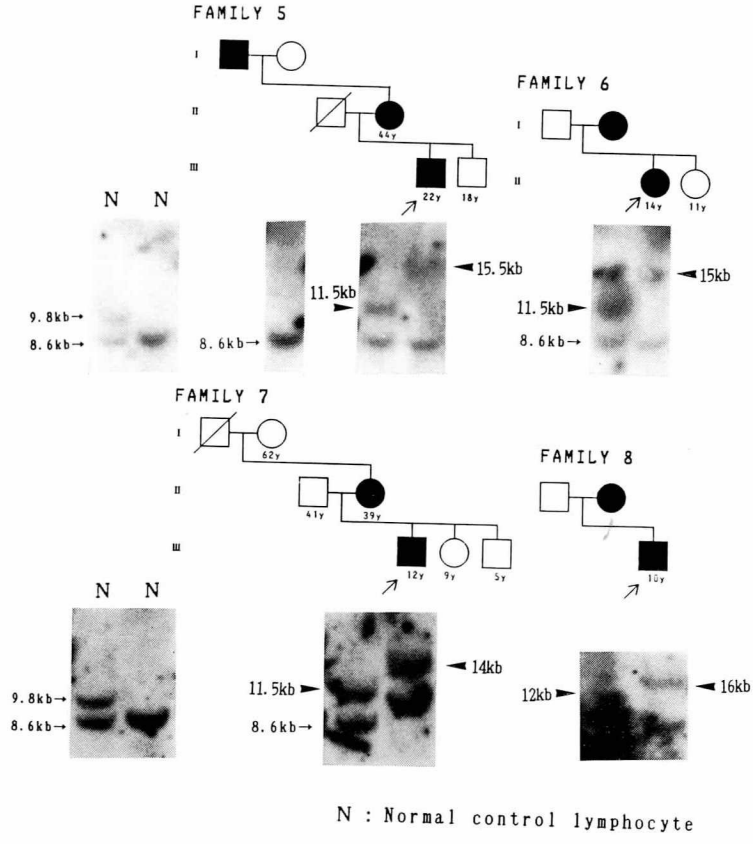


図2　先天性DM児を持つ4家系の Southern 分析

の不安定領域が明らかにされた。DM患者では，正常のDM遺伝領域よりサイズの大きい対立遺伝子が検出されこの変異したDM遺伝子のサイズは極めて不安定で，しかも疾患の重症度と相関していた。そして，シークエンスによりこの不安定領域は CTG の繰り返し配列であることがわかり，健康人では5～27回以内なのに対しDM患者では50回以上（～数千回にもおよぶ。）に及んでいた。CTG リピートは DM 遺伝子として転写されるが，その位置は DM mRNA の 3' 部分の非翻訳領域に存在し，コードするペプチドが cAMP-dependent protein kinase family と強い Homology を持つことが判明している[4]。

今回の DNA 分析は，単離された原因遺伝子の cDNA を用いて行われ，末梢血での DM の直接診断が可能になったことを示し，剖検組織においても DNA 異常があることが確認できた。また，1人の無症候性DM児と2人の先天性 DM 児を持ち，EcoRI 断片による Southern blot で不安定バンドを認めなかった両親については今後，PCR 法による検索[4)5)] とゲノム DNA を BamHI と SacI で切断し Southern 法を行う予定である。

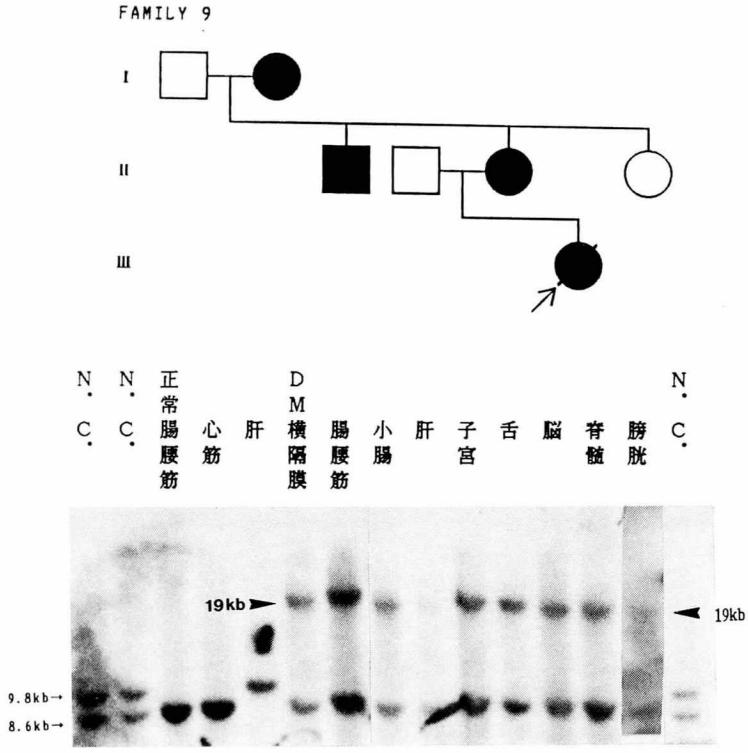
結　語

1）多型 DNA マーカーを用いる連鎖分析に対して，原因遺伝子そのものを標的とした直接的分析が可能となった。

2）先天性重症DM児の剖検臓器においても大きな不安定バンドを確認できた。

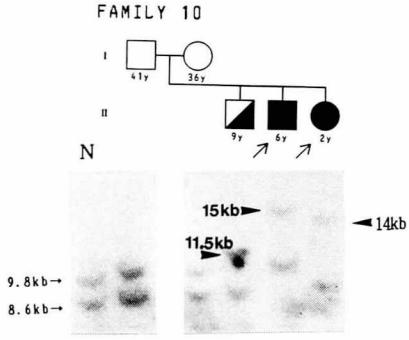
3）無症候性DMの直接診断も可能になった。

4）先天性 DM児を持ち，今回行った Southern 法では DNA 異常を認めなかった家系の両親の DNA 異常の有無については現在検討中である。



N. C. : Normal control lymphocyte

図3　先天性重症DM剖検臓器の Southern 分析



N : Normal control lymphocyte

図4　先天性DM児２人と無症候性DM児を持つ家系の Southern 分析

文　献

1）Harley HG, Brook JD et al : Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. Nature **355** : 545, 1992.

2）Buxton J, Shelbourne P et al : Detection of unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. Nature **355** : 547, 1992.

3）Aslanidis C, Jansen G et al : Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. Nature **355** : 548, 1992.

4）Brook JD, McCurrach ME et al : Molecular basis of myotonic dystrophy : expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell **68** : 799, 1992.

5）Mahadevan M, Tsilfidis T et al : Myotonic dystrophy mutation : an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. Science **255** : 1253, 1992.

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

班　員　三　木　哲　郎
大阪大学医学部老年病医学講座

共同研究者　山　縣　英　久，山　中　直　樹
名　倉　　潤，荻　原　俊　男
大阪大学医学部老年病医学講座

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（DM）の原因遺伝子と考えられる cDNA が最近単離され，患者における DNA 異常の実態が解明された。この遺伝子はプロテインキナーゼの1種をコードするが，3' 側非翻訳部に遺伝性不安定領域が存在し，(CTG)n の繰返し構造をとっている。

この繰返しは，正常人は5～30回，患者で50～2000回（推定）に拡大している。またDM患者において，世代を経る毎に繰返し数が増大する表現促進（anticipation）現象が確認されている。

今回われわれは，日本人DM家系約200名のDNA 解析を行い，サザンハイブリダイゼーションと PCR 法の組み合わせによる DM の遺伝子診断系を確立した。また患者の重症度と(CTG)n の長さの相関性を確認した。さらに正常人の（CTG)n 繰返し数の分布が，日本人と白人で有意に異なることを見出した。

目　的

最近，ポジショナルクローニングの手法により第19染色体長腕 19q13.3 に存在する筋緊張性ジストロフィー症（DM）の原因遺伝子 c-DNA が単離同定された。白人では，この遺伝子（MT-PK）の 3' 側にある非翻訳部の不安定領域がDM患者において異常に拡大している。

今回われわれは，日本人DM患者における実態を調べるためにDM家系についてこの領域を遺伝子解析した。

方　法

（1）サザンハイブリダイゼーション

日本人DM家系（40家系約200名）の高分子量 DNA を EcoR I，Bgl I，Pst I により消化した後，原因遺伝子 cDNA である cDNA 25 を用いてサザンハイブリダイゼーションを行った。得られたデータは，先天型 DM，古典型 DM，軽症DMの3群に分け，異常バンドの長さを比較した。

（2）PCR 法

(CTG)n 繰返し部分を 5' 側プライマー DM 101 (CTTCCCAGGCCTGCAGTTTGCCCA-TC) 及び 3' 側プライマー DM 102 (GAACG-GGGCTCGAAGGGTCCTTGTAGC) を挟んで PCR 法にて増幅（95°C 1.5分，62°C 1分，72°C 2分を35サイクル，ゲノム DNA 約 20 ng，各プライマー 50 pmol，DM 101 の 5' 末端を [γ-^{32}P]ATP で標識したホットプライマー 0.5 pmol，Tth DNA polymerase (TOYOBO) 1U，全体積 25 μl）後，6％変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動し，オートラジオグラフィーを行って（CTG）繰返し数を決定した。繰返し数の頻度を比較するため，血縁関係のない日本人（正常37人，DM 32人）とヨーロッパ人（正常55

人，DM 20人）を調べた。

結果及び考察

cDNA 25 を用いてサザンハイブリダイゼーションを行った結果，正常では 9.8 kb と 8.6 kb の2つの EcoR I 多型が各々 0.45 と 0.55 の頻度（白人：0.53と0.47）で出現した。大部分の患者では，9.8 kb か 8.6 kb の正常バンド1つと 10 kb 以上の長い異常バンド1つが検出された（図1）。症状の軽い患者では 9.8 kb のバンドと重なったため，EcoR I サザン法による診断は困難であった。このような場合，Bgl I-cDNA 25 によるサザン法によって，DM 患者は正常の 3.4 kb のバンド1本と 3.4 kb 以上のバンド1本が検出された（図2）。また，Pst I-cDNA 25 によるサザン法によっても，わずかな異常バンドは 1.3 kb 以上のバンドとして

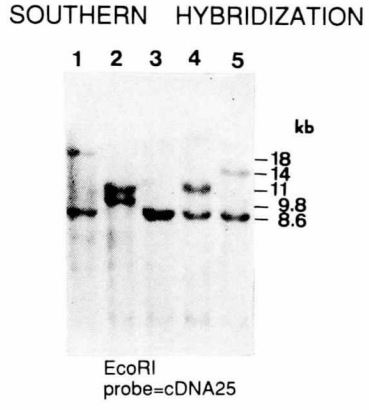


図1 サザンハイブリダイゼーションの例
リンパ球から抽出した高分子量 DNA を EcoRI で消化した後，アガロース電気泳動し，^{32}P で標識したプローブ cDNA25とハイブリダイゼーションした．
レーン1，2，4，5は DM 患者．レーン3は正常．
8.6，9.8 kb のバンドは正常における多型性 DNA 断片．

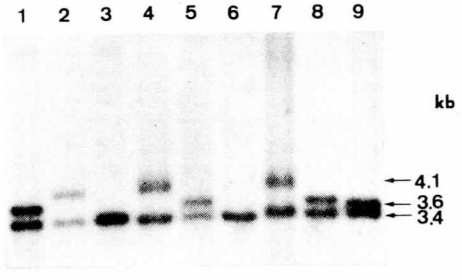


図2 サザンハイブリダイゼーションの例．
ヒト DNA を BglI で消化後，アガロース電気泳動し，^{32}P で標識したプローブ cDNA 25 を使ってハイブリした．
レーン3，6は正常，レーン1，2，4，5，7，8，9は DM 患者．（ほとんど軽症例）

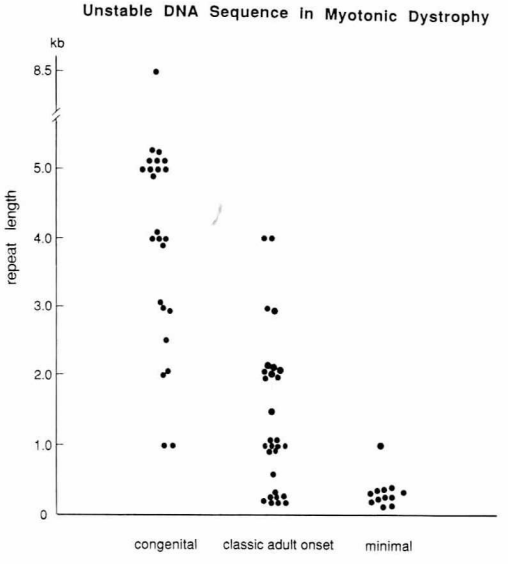


図3 先天型，古典型，軽症型 DM の患者における (CTG)n の長さ

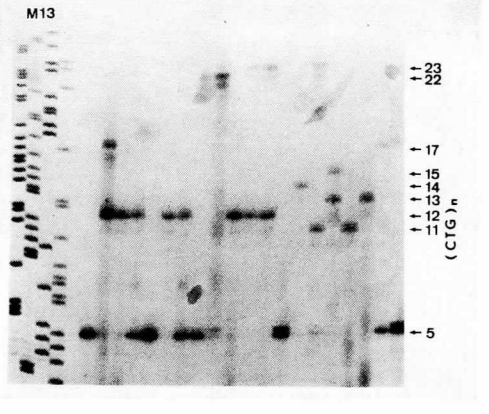


図4 (CTG)n 繰返し数の多様性．
DM 101 プライマーの 5' 末端を [γ-^{32}P]ATP で標識して PCR 反応を行い，8 M 尿素を含んだ 6％アクリルアミドゲルで電気泳動し，オートラジオグラフィーを行った．
M13：サイズマーカー．5，11～23は (CTG)n の繰返し数．

《筋緊張性ジストロフィー症の遺伝子診断》

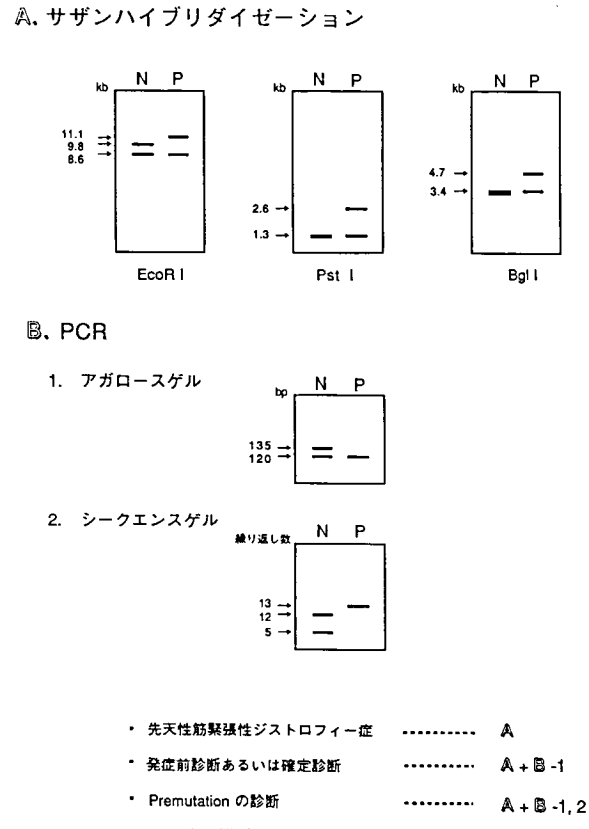


図5 DM の遺伝子診断の模式図.
A：サザンハイブリダイゼーションのバンドパターン例.
B：PCR 法のバンドパターン例.
N：正常,　P：DM 患者.
先天性 DM の診断にはかなり長いバンドが検出できるため，Aのみで十分である．Bの PCR では長すぎて異常バンドは検出できない.
発症前診断あるいは確定診断にはA及び B-1 で確認する方が安全である.
premutation（本人は発症しないが子供が患者になる可能性あり）は，ごくわずかのバンド延長のため，B-2 まで要求される.

検出できた。

サザンハイブリダイゼーションの結果を基にして，DMを先天型，古典型，軽症型の3群に分け，不安定 DNA 配列の長さを比較すると，図3のようになった。これまで白人で報告されているように，日本人においてもDMの重症度や発症年齢と，拡大した長さとの間の相関関係が認められた。また同一家系内において，罹感した親よりも罹感した子供のほうが（CTG）繰返しが伸びている傾向が認められ，表現促進現象が遺伝子レベルで確かめられた。

PCR 法を行った1例を図4に示した。結果としてほとんどの患者では正常のアレル1本しか検出できなかった。これは，GC に富む長い部分の増幅が困難であるためと思われた。正常でもホモ接合体の場合，1本のアレルしか見られないので，PCR のみで DM の診断をするのは困難な場合が生ずるため，サザン法と併用すべき補助診断と思われた。以上のデータをまとめて，DM の遺伝子診断を模式的に図5にまとめた。PCR 法より得られた（CTG)n 繰返しの分布の結果を図6に示した。白人，日本人とも

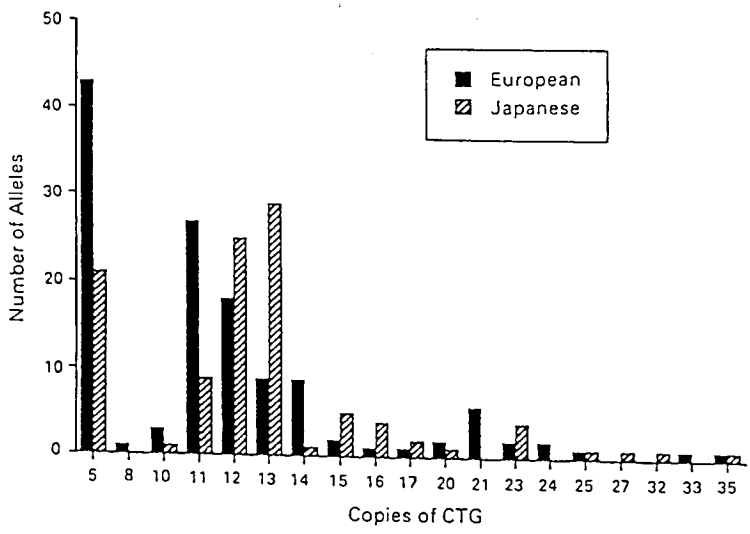


図6 ヨーロッパ人と日本人における（CTG）繰返し数の分布

5～35回が正常範囲と考えられたが，ピークは日本人の場合13回（29%），白人では5回（41%）と有意に異なっていた（p<0.001）。また白人，日本人とも繰返し数が5，11，12，13回だけで8割以上を占めていた。

まとめ

1．（CTG）繰返しからなる遺伝性不安定領域がDM患者特異的に拡大しており，DMの直接診断にサザン法が有用であった。

2．遺伝子レベルでも表現促進現象が認められた。

3．（CTG）繰返しの多型は，日本人と白人で分布が異なっていた。

文　献

1）Buxton J, Shelbourne P, et al : Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. Nature **355** : 547, 1992.

2）Brook JD, McCurrach ME, et al : Molecular basis of myotonic dystrophy ; Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell **68** : 799, 1992.

3）Yamagata H, Miki T, et al : Expansion of an unstable DNA region in Japanese myotonic dystrophy patients. Lancet **339** : 692, 1992.

4）Harley HG, Rundle SA, et al : Unstable DNA sequence in myotonic dustrophy. Lancet **339** : 1125, 1992.

5）Shelbourne P, Winqvist R, et al : Unstable DNA may be responsible for the incomplete penetrance of the myotonic dystrophy phenotype. Hum Mol Genet **1** : 467, 1992.

6）Davies J, Yamagata H, et al : Comparison of the myotonic dystrophy associated CTG repeat in European and Japanese populations. J Med Genet **29** : 766, 1992.

遺伝相談と不法行為責任

班　員　白　井　泰　子
国立精神・神経センター　精神保健研究所
共同研究者　丸　山　英　二
国立精神・神経センター　神戸大学法学部

要　旨

遺伝子病の遺伝相談における不法行為責任をめぐって下された最近のアメリカの判決を紹介し，遺伝相談における過失の態様を示すとともに，責任の内容を略説する。

遺伝相談と不法行為責任

遺伝相談に過失（合理的な医師に期待される注意義務を怠ったこと）があれば，医師・病院は不法行為による損害賠償責任を問われることになる。

遺伝子病の遺伝相談において認定され得る過失の類型としては，概ね，①過去における障害児の出産，本人・家族・親族の病歴，人種などから，親が遺伝子病の保因者である可能性を正しく認識する義務を怠った過失，②そのような認識に基づいてその可能性を正しく説明する義務を怠った過失，③保因者であるか否かを調べるために利用し得る検査について正しく説明する義務を怠った過失，④その検査を正しく実施および報告する義務を怠った過失，⑤検査結果に基づいて，障害児出産の可能性を正しく説明する義務を怠った過失，を考えることができる。

わが国では，（染色体異常や胎芽病・胎児病をも対象に含める）広義の遺伝相談における過失をめぐる訴訟事件として，風疹症候群の事件がいくつか報告されている（別掲のワークショップ記録の拙稿参照）が，（遺伝子病に対象を絞る）狭義の遺伝相談における訴訟事件は未だ存在しないようである。そこで，この種の訴訟が多く報告されているアメリカの状況について管見を試みる。

ワークショップ記録の拙稿において紹介したNelson v. Krusen事件は，デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関する遺伝相談上の過失をめぐる事件で判決が公表されている唯一の事件である。この事件において，原告側は，医師・病院側に上記の④⑤の類型の過失があったと主張した。テキサス州最高裁は，原告側が主張する事実が真実であれば，両親に，患児の障害のために必要とされる治療・看護費用の賠償が認容されることを認めた。この事件においては，患児自身も障害のために必要とされる費用などの賠償を請求していた。しかし，この患児自身の請求については，たとえ障害を持っていても，中絶されずに出産されたことによって児が損害を被ったといい得るかどうかは，合理的な決定を下し得ない問題であるとして，それを認容しなかった。

上述したように，筋ジストロフィーをめぐる訴訟はNelson事件以外に報告されていないので，以下では，他の遺伝子病をめぐる最近の判決を紹介することにしたい。

(a)Siemieniec v. Lutheran General Hosp., 117 Ill. 2d 230, 512 N.E. 2d 691 (1987)

本事件における母親は1980年2月に懐胎した。彼女には，血友病を患う従兄弟が二人いた（二人ともすでに死亡）ため，懐胎中の子に血

友病が発症する可能性を懸念して被告病院で遺伝相談を受けた。その病院の医師は彼女に，子が血友病に罹患している可能性を判定する検査が存在しており，それは妊娠中絶ができる時期に結果が判明するように実施することができると説明した。彼女は，血友病の可能性が相当高い場合には中絶を希望する旨，医師に告げた。

その医師は別の病院（この病院も被告とされた）の医師を紹介した。この医師も検査については前の医師と同じ説明をした。この医師はさらに，彼女の従兄弟が血友病の登録患者であったかどうかを調べるとともに，その死亡証明書を調査することを約束した。

二週間後，後の医師は先の医師に手紙を送り，その中で，この母親が classic hemophilia（血友病A）の保因者である可能性は非常に低いという所見を述べた。先の医師はこの手紙のコピーを母親に送った。これに基づいて両親は出産を選択したが，生まれた児は血友病Bに罹患していた。

両親は，二人の医師は，①血友病には色々な種類があり，その中には信頼できる検査方法がないもの（自分たちの児の血友病はこのタイプのものであった）が存在することを説明せず，②母親の医学的背景について問診を尽くさず，③従兄弟の死亡証明書を入手すれば血友病Bの罹患が分ったはずであるのにそれを怠った，と主張して，彼ら自身として，児が未成年の間に必要とされる治療・看護費用の賠償と慰謝料の支払を求めて，さらには，児を代理して，児の成人後の治療・看護費用の賠償を求めて，二つの病院を被告とする訴訟を提起した（冒頭で述べた過失類型のうち，①②③が犯されたと主張された）。

イリノイ州最高裁は，両親の申し立てる事実が真実であれば，両親の請求については，患児の治療・看護費用に限って認容されるとした（慰謝料は認めない）が，児自身の請求については，障害を背負った命の可能性しかない場合であっても，生命を得たことによって法的に認識される損害を被ったということはできないとして，その認容を否定した。

(b)Lininger v. Eisenbaum, 764 P. 2d 1202 (Colo. 1988)

この事件においては，両親の第一子が先天性視神経形成不全であった。両親は，第二子について，視力が正常な子であれば第一子のためにもなるのでつくりたいと思ったが，盲目の子をあと一人持つことは望まなかった。二人目が盲目で生まれる可能性に関して複数の眼科医の助言を求めたところ，彼らの意見は，第一子の病気は遺伝性のものではない，というものであった。この助言に基づいて第二子がつくられたが，この子も盲目であった。後に判明したところでは，二人とも，レーベル先天性黒内障という常染色体劣性遺伝病に罹患していた。両親と第二子は，眼科医は第一子の病気の性格と第二子が同じ病気に罹患する可能性について正しく説明しなかった（冒頭の過失類型の①②）として，彼らを相手どって損害賠償請求訴訟を起こした。コロラド州最高裁は，両親には，病気のため必要とされる医療費・教育費などの賠償が認容され得るが，第二子には，人の存在は，いかなる障害を背負うものであっても，非存在との比較のうえで法的に損害と認められるものではない，として賠償は認容され得ない，と判示した。

(c)上記以外に，無汗症性外胚葉性異形成を患う児の出生に関する Viccaro v. Milunsky, 406 Mass. 777, 551 N.E. 2d 8 (1990)（被告は遺伝学の泰斗）や奇形と精神発達遅滞を患う児の出生に関する Lloyd v. North Broward Hosp. Dist., 570 So. 2d 984 (Fla. App. 1990) などの事件が見られた。

(d)これらの判決における共通の特徴については，ワークショップ記録II (2) (b) を参照していただきたい。親からの請求をめぐるいわゆる wrongful birth 訴訟において，賠償が認められる損害に精神的苦痛を含める判決が少し増えているように感じられるが，まだ大勢を占めるまでには至っていないようである。

なお，1986年までのアメリカの判決の分析を試みた文献として，丸山英二：先天性障害児の出生と不法行為責任，藤倉皓一郎編：英米法論集，東京大学出版会，1987。

Ⅱ．臨床病態

A. 画像診断

プロジェクト研究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——

班　員　松　田　　博
愛媛大学医学部小児科
共同研究者　長　尾　秀　夫[1)]，仁井田　　明[2)]
三　木　　均[2)]，貞　本　和　彦[3)]
[1)] 愛媛大学教育学部障害児病理　[2)] 鷹の子病院放射線科　[3)] 鷹の子病院脳神経外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィーの筋病変を明らかにするために，MRI の一手法である化学シフトイメージング法（CSI）を用いて，筋組織内の脂肪量を測定した。対象は5歳から16歳までの男児21例で運動機能障害度は筋ジス研究班の stage 1 から stage 7 までのものであった。MRI 装置は日立 G-50，0.5 tesla を用い，modified multi spin echo パルス系列によって CSI を行った。脂肪含量の9段階と脂肪信号強度（SI 値）との間には，r=0.987 の高い相関があり，SI 値の測定により脂肪量の定量的評価が可能であることが明かとなった。下腿筋の SI 値によって，病期を7段階に分類し，運動機能障害度の8段階分類と比較すると，両者の間に良好な相関が認められた。従って，客観的な筋肉内脂肪浸潤の評価及び病期分類に SI 値が有用と考えられた。

緒　言

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）における筋病変を明らかにするために超音波断層法[1)]，CT[2)]，MRI[3)] などの画像診断法が有用であることは，すでに報告した。今年度は MRI の一手法である化学シフトイメージング（CSI）法を用いて，筋組織内の脂肪量を測定し，若干の知見を得たので報告する。

対象及び方法

DMD 患者は5歳から16歳までの男児21例（平均9.7歳）で，運動機能障害度は筋ジス研究班の8段階分類で stage 1 が1例，stage 2 が3例，stage 3 が3例，stage 4 が1例，stage 5 が5例，stage 6 が2例，stage 7 が6例であった。正常対照は6歳から11歳までの男児9例（平均10歳）であった。

MRI 装置は日立 G-50，0.5 tesla を用い，modified multi spin echo パルス系列により CSI[4)] を行った。TR は 1000 ms，TE は 25 ms，スライス厚は 10 mm で，T1 強調 SE 像を撮影した。標準ファントムには食用油（ナタネ油）を用い，それを患者の下腿と同時に撮影して，脂肪信号強度（SI 値）を算出した。すなわち，SI 値は被検体の信号強度の平均値を標準脂肪ファントムの信号強度の平均値で除し，1000倍したものである。検査部位は右下腿最大径部の横断面を撮影し，腓腹筋，ヒラメ筋，長腓骨筋，長指伸筋，前脛骨筋，後脛骨筋について検討した。

結　果

初めに本法が水，脂肪を画像上で分離しうるか否か検討した。図1の左の水画像（生理的食塩水）は無信号，右の脂肪画像（食用油）は高信号に描出された。次に脂肪含量，すなわち脂肪の面積を2％から18％までの9段階についてSI値を測定したところ r＝0.987 の高い相関があり，SI値の測定により脂肪量の定量的評価が可能であることが明らかとなった（図2）。

そこで正常対照について撮影してみた。図3の左は水画像，右は脂肪画像である。正常筋は水画像では中等度の信号域として描出され，脂肪画像ではほぼ無信号域として描出された。以下の図も同様に示す。図4は運動機能障害度stage 3の画像である。脂肪画像で腓腹筋に高信号域がみられる。図5は運動機能障害度stage 7の画像である。脂肪画像で後脛骨筋を除く全ての筋が高信号域となっている。

各筋のSI値を運動機能障害度と比較検討してみた。図6は腓腹筋について示したが，stage 1, 2のSI値は正常と差がなく，stage 3, 4, 5ではSI値が200から400の範囲に上昇し，stage 6, 7ではSI値が400以上に著しく上昇していた。ヒラメ筋，長腓骨筋も同様の傾向を示した。長指伸筋（図7）については，stage 1から4までのSI値は正常と差がなく，stage 5, 6で軽度上昇し，stage 7では著しく上昇していた。前脛骨筋も同様の傾向を示した。後脛骨筋

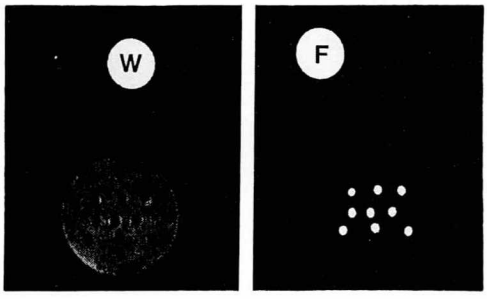


図1　左側は水画像（W），右側は脂肪画像（F）

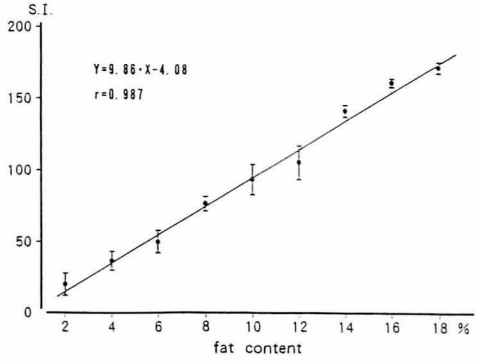


図2　脂肪含量とSI値

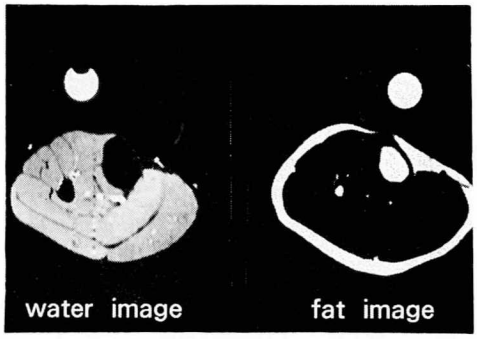


図3　正常対照の下腿

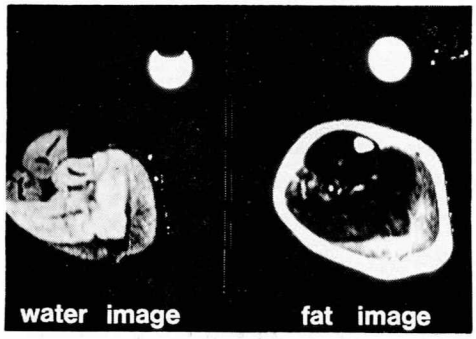


図4　運動機能障害度stage 3の下腿

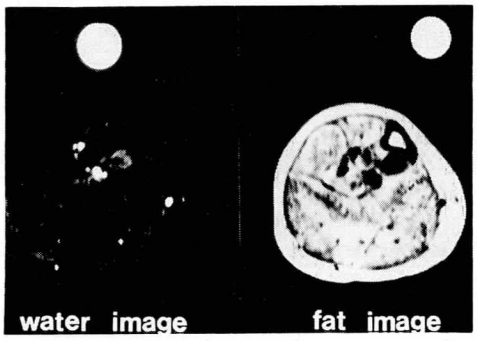


図5　運動機能障害度stage 7の下腿

(図8) については，stage 1から6までのSI値は正常と差がなく，stage 7でも軽度のSI値の上昇を認めるのみであった。

以上の各筋におけるSI値の変化をもとに，病期を7段階に分けて表1に示した。正常(−)，軽度(＋)，中等度(＋＋)，高度(＋＋＋)はSI値の70，200，400を目安にして，表の下段に示したように分けた。SI値による病期のstage 1は全ての筋が正常のもの，stage 2は腓腹筋，ヒラメ筋，長腓骨筋のいずれかに軽度の変化を認めるもの，stage 3はその3筋に軽度の変化を認めるもの，stage 4は腓腹筋，ヒラメ筋に中等度の変化を認めるもの，stage 5は長指伸筋，前脛骨筋にも軽度の変化を認めるもの，stage 6は腓腹筋に高度の変化，長腓骨筋に中

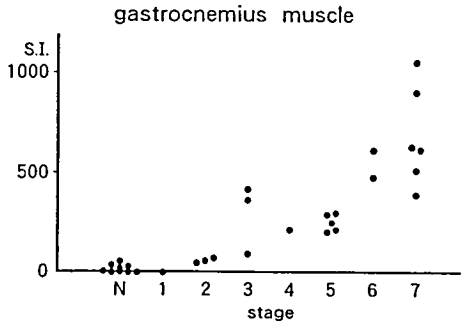


図6 腓腹筋の運動機能障害度とSI値

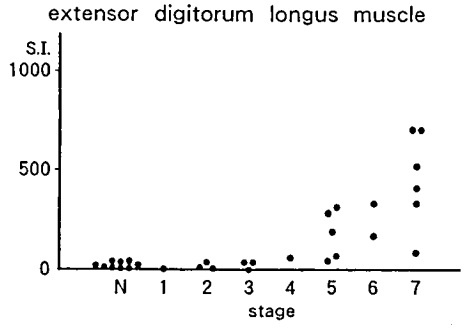


図7 長指伸筋の運動機能障害度とSI値

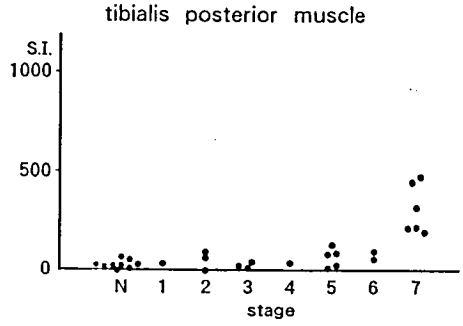


図8 後脛骨筋の運動機能障害度とSI値

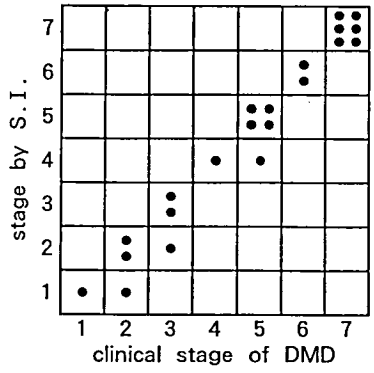


図9 SI値による病期分類と運動機能障害度

表1 各筋のSI値による病期分類

	gastro-cnemius m.	soleus m.	peroneus longus m.	extensor digitorum longus m.	tibialis anterior m.	tibialis posterior m.
stage 1	−	−	−	−	−	−
stage 2	＋／−	＋／−	＋／−	−	−	−
stage 3	＋＋	＋	＋	−	−	−
stage 4	＋＋	＋＋	＋	−	−	−
stage 5	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	−
stage 6	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	−
stage 7	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋

− : normal (S.I. : <70), ＋ : minimal fatty replacement (S.I. : 71〜200), ＋＋ : mild fatty replacement (S.I. : 201〜400), ＋＋＋ : sever fatty replacement (S.I. : 401<), m. : muscle

等度の変化を認めるもの，stage 7はヒラメ筋，長腓骨筋に高度の変化，長指伸筋，前脛骨筋に中等度の変化，後脛骨筋に軽度の変化を認めるものとした。すなわち，病期が進むとSI値が上昇し，病変が多くの筋に及ぶ傾向がみられた。このSI値による病期分類と運動機能障害度との関係を図9に示した。両者の間には良好な相関が認められた。

結　論

MRIの一手法であるCSIを用いることにより，筋肉内脂肪量を定量化できる可能性が示唆された。そして，本法を用いてDMDの脂肪量の指標となるSI値は運動機能障害度と良い相関があり，客観的な筋肉内脂肪浸潤の評価及び病期分類にSI値が有用と考えられた。

文　献

1）長尾秀夫，高橋　貢ら：筋ジストロフィーの診断における骨格筋の超音波断層法の有用性―とくに超音波断層法とcomputed tomographyとの対比―．脳と発達，**18**：423，1986

2）長尾秀夫，高橋　貢ら：神経筋疾患の骨格筋computed tomography（CT）．日児誌，**90**：140，1986

3）長尾秀夫，森本武彦ら：Duchenne型筋ジストロフィーの骨格筋MRI―特に軸断面，矢状断面の連続記録による検討―．脳と発達，**23**：39，1991

4）Yamamoto E, Kohno H：Resolution of NMR chemical shift images into real and imaginary components. Phys Med Biol, **31**：713, 1986

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

班　員　苅　田　典　生
国立療養所兵庫中央病院神経内科

共同研究者　高　橋　桂　一[1)]，森　下　智　行[1)]，栗　林　繁　樹[1)]
中　島　敏　博[2)]，藤　井　芳　夫[3)]，藤　田　拓　男[3)]

[1)] 国立療養所兵庫中央病院神経内科　[2)] 国立療養所兵庫中央病院小児科
[3)] 国立療養所兵庫中央病院内科

要　旨

DMD患者の病期の進行度を定量的に評価するために，デュアルX線骨密度測定装置を用いて各ステージ毎の体重，骨量，脂肪量，筋肉量，肥満度（BMI）などを測定した。脂肪量はステージの進行とともに増大する傾向を示し，筋肉量は，逆に低下する傾向を示した。この結果，脂肪／筋肉比はステージの進行と平行して明かに増加する傾向を示した。脂肪／筋肉比とBMIは良く相関しており，その結果に基づいて，脂肪／筋肉比をBMIで補正した「脂肪変性指数」を求めた。DMD患者の脂肪変性指数はステージの進行にともない増加していた。

また下腿と大腿に分けて行なった検討では，DMD患者の早期のステージでは下腿に比して大腿の筋萎縮が著明であったが，進行するにつれて下腿も萎縮が顕著となる傾向がみられた。

目　的

これまでに，我々はデュアルX線骨密度測定装置（DXA）が筋ジストロフィー等の神経・筋疾患における筋肉の萎縮と脂肪化が定量的に表現できること，脂肪／筋肉比が神経原性の筋萎縮と筋原性の筋萎縮の鑑別にも役立つことを報告した[1)]。今回は，Duchenne型筋ジストロフィー患者の各ステージ毎に評価し，この方法がステージの進行をどの程度正確に反映するかを研究した。また脂肪量と直接的に関係する肥満度との相関についても検討し，Body Mass Index（BMI）を考慮にいれた脂肪変性指数の算出のための公式を求め，検討を加えた。

方　法

当院入院中または外来通院中のDuchenne型筋ジストロフィー患者27名を対象とした。正常対照は当院の職員とその家族を中心に27名，年齢は11歳から35歳とした。DMD群の年令は10歳から33歳。臨床上のステージは3から7であり，身長はステージが上がるにつれて高値をとり，また，体重もステージ6から著明に増大していた。しかし，肥満度の指数であるBody Mass Index（BMI）は，ステージ後半で増加傾向がみられるものの，対照群に比較して，全体に低値であった（表1）。

デュアルX線骨密度測定装置は米国ノーランド社製のXR-26を用い，全身の体重，脂肪量，骨量，筋肉量（正確には除脂肪軟部組織量）を測定した[1)]。その結果から脂肪／筋肉比を算出し各ステージで検討した。

さらに，Duchenne型筋ジストロフィーで特徴的とされる下腿の仮性肥大など，障害の分布を観察する目的で，下肢を大腿部と下腿部に分けて重量の測定も行った。実際には全身のスキ

表1　対　　象

	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	BMI
対照 (n=27)	23.0	166.9	58.6	21.0
SD	8.5	6.5	10.0	3.2
DMD 患者 (n=27)				
3 (n=5)	13.2	147.2	34.2	15.5
	3.3	18.1	10.0	1.6
4 (n=5)	12.8	146.4	32.6	14.8
	2.8	14.1	10.1	2.1
5 (n=3)	20.0	148.3	32.4	14.8
	9.5	20.1	6.7	1.6
6 (n=4)	15.3	157.0	49.3	20.2
	4.0	16.8	12.8	5.5
7 (n=10)	18.5	158.2	47.0	18.9
	5.9	9.9	7.0	3.2

ャンを行なった後，左下肢を骨盤骨下端から膝蓋骨中央部までの「大腿」と膝蓋骨中央部から脛骨果部までの「下腿」の2箇所の関心領域を設定し，全身と同様に，脂肪量，骨量，筋肉量を測定した。

結果及び考察

図1に各ステージ毎のそれぞれの body composition の平均値を示した。棒グラフ全体は体重を表しているが，体重はステージの早い群では正常対照より減少し，ステージの進行とともに増大する傾向を示していた。筋ジストロフィー患者の全てのステージで筋肉量の減少を認め，脂肪量はステージの後半で増大していた。

筋ジストロフィー患者においては骨格筋が萎縮し脂肪織に置換されていくので，脂肪量を筋肉量で割った値，脂肪／筋肉比をステージ別に計算したものを図2に示した。ステージの進行と平行して脂肪／筋肉比は明かに増加していた。

一方，表1に示したように，DMD 患者ではステージ3から5にかけて，BMI は低値をとり，運動が極度に制限されるステージ6以上では BMI は上昇していた。DXA で測定される脂肪量は BMI との関係で評価する必要があると考えられたので，脂肪／筋肉比と BMI の関係を，まず，正常対照群について，図3に表した。脂肪／筋肉比と BMI のあいだには密接な相関関係がみられ，

BMI＝(脂肪／筋肉比)×0.0327－0.3762

の相関式が得られた (R＝0.84)。

同じ脂肪／筋肉比と BMI の関係を，DMD 群も加えて示したのが図4である。DMD 群でステージの早い間は，BMI，脂肪／筋肉比とも

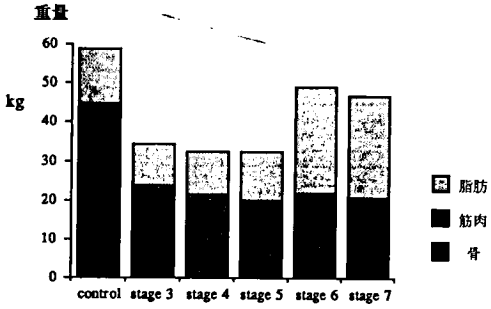


図1　DMD 患者の各ステージにおける body composition

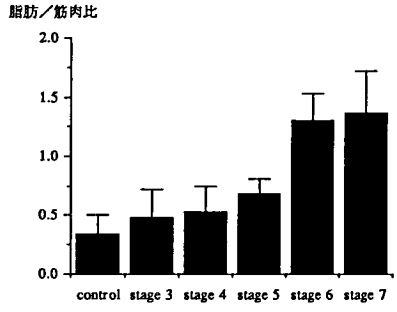


図2　DMD 患者の各ステージにおける脂肪／筋肉比

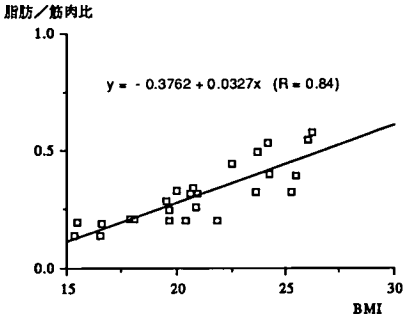


図3　正常対照における脂肪／筋肉比と BMI との相関関係

に比較的低値であるが，ステージの進行と共にBMIは高くなり，それ以上に脂肪／筋肉比も上昇し，正常対照群とは一層離れる傾向が明らかであった。このことは筋ジストロフィー群でみられる脂肪／筋肉比の増加が，運動量が低下したための単純な肥満に因るものではなく，筋肉が変性萎縮し，脂肪織に置換されたことを表現していると考えられる。しかもステージ末期になってさらに脂肪／筋肉比が高値をとるのは，末期になっても筋肉の脂肪変性が進行している様子を表していると考えられた。

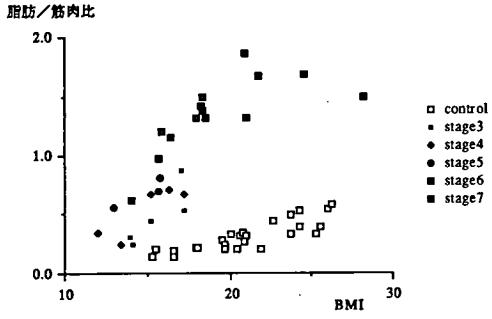


図4　DMD患者の各ステージにおける脂肪／筋肉比とBMIとの相関関係

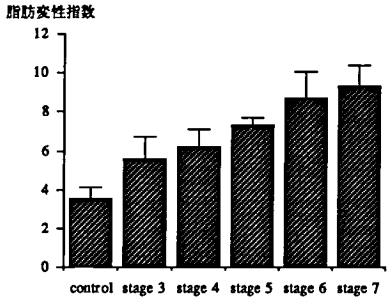


図5　DMD患者の各ステージにおける脂肪変性指数

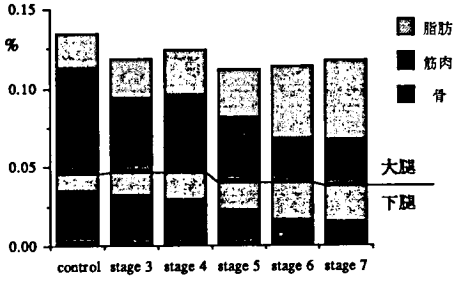


図6　DMD患者における大腿と下腿のbody compositionの体重に対する割合

この相関式より逆に脂肪／筋肉比をBMIで補正した下記の計算式を作成し「脂肪変性指数」を算出した。

脂肪変性指数

$$=\{(\text{脂肪}/\text{筋肉比})\times 100+40\}\div \text{BMI}$$

脂肪変性指数もステージの進行にともなって増加していた（図5）。

今回我々が使用したノーランド社XR-26は，腰椎部や股関節などの局所的な評価が可能なだけでなく，全身のスキャンを行った後，任意の範囲を設定して，その範囲内のbody compositionを算出することも可能である。そこで各症例の全身スキャンの結果から大腿部と下腿部を特に抽出し，それぞれに別個に骨，脂肪，筋肉量を算出したのち，全身の体重に対する比で表現することを試みた（図6）。仮性肥大が明瞭な早期のステージでは下腿に比して大腿の萎縮が著明であった。大腿に於ける早期からの著明な筋萎縮と下腿の脂肪増加が仮性肥大の外観を表出したものと考えられた。その後下腿にも筋萎縮が及び，全体的な下肢の筋萎縮に至っている。このことは仮性肥大の病態を考えるのに貴重な情報であると思われた。このようにDXAの部分的なデータを用いて，ステージによる病変分布の変化をもとらえることが可能であった。

今回の結果からDXAはDuchenne型筋ジストロフィー患者のステージを良く反映しており，病期の進行の客観的な評価にも有用であることが示された。

文　献

1）高橋桂一，苅田典生ら：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，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年度報告書 112，1992

断層心エコー図を用いた心機能の評価と治療法の検討

班　員　矢　嶋　茂　裕
国立療養所長良病院小児科

共同研究者　山　田　重　昭
国立療養所長良病院副院長

要　旨

断層心エコー図を用いて左室収縮能の変化を4年間にわたって測定した。さらに昨年からは左室壁応力と左室平均円周短縮速度との関係を調べた。左室拡張末期径は4年間で有意な変化はなかったが，左室短縮率，駆出率は有意に低下していた。左室壁応力と左室平均円周短縮速度は昨年と有意な変化はなく，両者の関係は高い壁応力と低い円周短縮速度の状態で拡張型心筋症に類似していた。この1年間に心不全で1名が死亡し，1名がきわめて心機能が低下した状態に陥っている。血管拡張剤はこの2名を含めて計4名に使用してきたが，臨床的にもエコー上も効果を認めている症例も有るが，心不全が進行した症例では効果が明らかでなかった。Duchenne 型筋ジストロフィー症では，臨床症状がなくとも軽度心機能が低下している場合が少なからず有り，早期に治療を開始することが大切であると思われる。

緒　言

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）において，一部の症例で呼吸不全に先行して心不全が進行することが知られている。断層心エコー検査は簡便な心機能検査法として有用であるが，さらに左室壁応力（ESWS）と心拍補正左室平均円周短縮速度（mVcfc）の関係を見ることで，より詳細な評価ができる。本年は過去4年間の左室収縮能の変化を検討し，さらに昨年からの ESWS と mVcfc の変化を調べた。

対象および方法

DMD 入院患者を対象に4年間にわたって，断層心エコー装置を用いて，左室拡張末期径（Ded），収縮末期径（Des）を計測し，左室短縮率（SF），駆出率（EF）を求めた。年度により対象数に変動が有るが，過去4年間で DMD 35例に対し延べ109回の計測を行った。

使用した装置はアロカ社製 SSD-730，SSD-870で，Mモード心エコー図をストリップチャートに記録し，3心拍の平均で左室径を求めた。さらに昨年からは同時に血圧，頸動脈波，心音図を記録し，Grossman らの式に基づいて ESWS を求めた。左室平均円周短縮速度は左室短縮率を左室駆出時間で除したもので，これを心拍で補正して mVcfc を求めた（図1）。

左室壁応力（end-systolic wall stress : ESWS）

$$=\frac{1.35(Pes)(Des)}{4(Hes)\{1+(Hes/Des)\}}$$

Pes：収縮末期圧　Des：収縮末期左室径
Hes：収縮末期左室後壁厚

心拍補性左室平均円周短縮速度
（mean velocity of circumferential fiber shortening : mVcfc）

$$=\frac{SF\sqrt{RR}}{ET}$$

SF：左室短縮率　ET：駆出時間

図1　左室壁応力と短縮速度の計算方法

結　果

1．4年間の変化について

年度毎に対応している症例について，左室拡張末期径（Ded），左室短縮率（SF），左室駆出率（EF）の変化を検討した。Ded は4年間で有意な変化は無かったが，SF，EF は有意に低下していた（図2）。

2．ESWS と mVcfc の関係について

ESWS と mVcfc を求めるために，計測した左室径，左室後壁厚，RR 時間，駆出時間，血圧などの結果を表1に示す。昨年と比較し，左室短縮率（SF），駆出時間（ET），拡張期血圧に有意な変化が有ったのみで，ESWS，mVcfc には有意な変化はなかった。駆出時間については本年度より心音図に加え大動脈弁位での流出路血流のドプラシグナルを利用したので，昨年に比較し短くなっていると思われる。

ESWS と mVcfc の関係は，昨年と同様に高い ESWS と低い mVcfc が特徴であった（図3）。同時期に計測した筋緊張性ジストロフィー，Kugelberg-Welander 病，先天性筋ジストロフィー症では正常範囲ないし軽度の異常のみであった。

血管拡張剤の治療については本年度は新たに投与を開始しておらず，継続して内服中の4症例のみが対象であったが，1例は心不全が悪化し死亡した。他の3例については計測上悪化，変化なし，改善各1例づつであった（図4）。

考　案

心エコー検査は非侵襲的検査であり，簡便に行える半面，計測の困難な場合や記録にバラツキがでるなどの不確かさが残る。本研究の様に

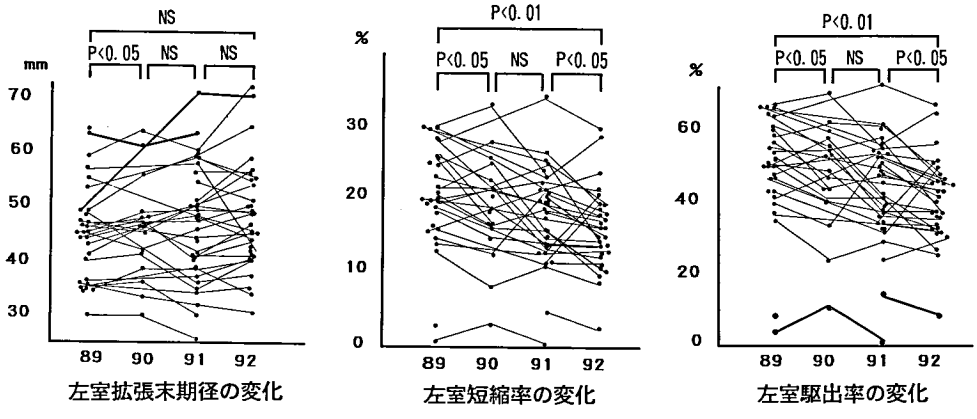


図2　4年間の左室拡張末期径，収縮能の変化

表1　計測値の変化　(n=29)

	1991年	1992年	
左室短縮率 (%)	18.3 ± 6.2	16.7 ± 5.5	P<0.05
左室後壁厚 (mm)	7.63± 1.20	7.84± 1.99	NS
左室拡張末期径(mm)	47.6 ± 9.37	48.2 ± 9.80	NS
駆出時間 (msec)	0.28± 0.02	0.25± 0.06	P<0.05
RR 時間 (msec)	0.71± 0.12	0.68± 0.17	NS
収縮期血圧 (mmHg)	106.6 ±10.7	101.0 ±21.1	NS
拡張期血圧 (mmHg)	63.0 ± 9.1	56.4 ±13.1	P<0.05
収縮末期血圧 (mmHg)	83.1 ±11.2	77.4 ±16.2	NS
短縮速度 (circ/sec)	0.56± 0.20	0.52± 0.21	NS
左室壁応力 (g/cm²)	125.0 ±48.8	110.8 ±42.3	NS

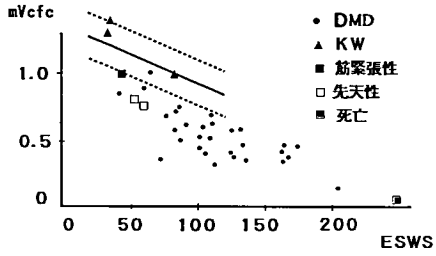


図3　左室壁応力と平均円周短縮速度
KW：Kugelberg-Welander 病
筋緊張性：myotonic dystrophy
先天性：先天性筋ジストロフィー症
実線と点線は Colan らの正常値 ±2SD を示す

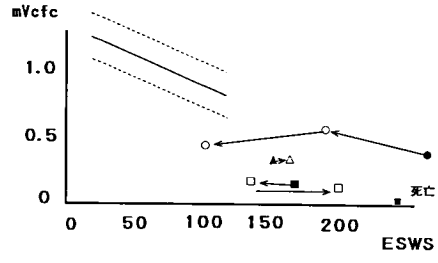


図4　血管拡張剤による変化
死亡例は治療後の値
その他は白抜きが治療後の値

一人の検査者が4年間継続して検査した結果でも，年によって計測困難と判断して除外した症例も有り，エコーでの評価には慎重でなくてはならない。それでも今回の検討では，左室の収縮能が有意に低下しているにもかかわらず左室拡張末期径が有意な変化を示さなかったことは，心不全の進行を胸部レントゲン写真のみで評価することが危険であることを示唆している。当然左室径の大きな症例ほど左室収縮能が低下している傾向は有るが，左室径 60 mm 以下でも心機能が中程度に低下している症例もみられた。従ってレントゲン上心拡大が有れば心不全と判断できるが，心拡大が無い段階でも心機能が低下している場合には，心エコー検査などを合せて評価する必要が有る。

ESWS と mVcfc の関係は，全体でみると昨年と大きな変化はなかった。DMD 症例の多くが，正常域からはずれているので，手技的な問題も懸念されたが，同時期に行った DMD 以外の結果は概ね正常に近かった。従って，DMD では左室収縮能，左室壁厚，後負荷などを総合的にみると，多くの症例で正常域から外れて，高い壁応力と低い短縮速度の傾向，すなわち拡張型心筋症に類似した傾向に有ると思われた。

近年，血管拡張剤による心不全の治療が注目されているが，有効性の評価は容易ではない。本薬剤が体血圧を下げ，心筋にも直接的に作用して心不全の改善が得られると言われるので，単に左室径，左室収縮能等で評価するよりは，後負荷を評価のパラメーターに含んでいる ESWS と mVcfc の関係を見ることがより良好な指標になると思われる。これまで使用してきた症例では，心不全症状が出現してから強心剤，利尿剤と併用で血管拡張剤を使用しており，心不全症状があまり進行してからでは，その効果は十分とはいえない。今後は臨床症状やレントゲン検査で心不全が明らかになる以前の潜在的心機能低下患者に対し，積極的に血管拡張剤を使用していくことが望ましいと考える。

結　語

4年間の計測で，左室収縮能は低下していたが，左室拡張末期径は有意な変化がなかった。左室壁応力と左室平均円周短縮速度はそれぞれ昨年と有意な変化がなく，両者の関係は高い壁応力と低い短縮速度の関係に有り，多くの DMD 患者において心不全準備状態に有り，早期に心不全の治療を開始することが望ましいと思われた。

文　献

1）Colan SD, Borow KM et al : Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation : a load-independent index of myocardial contractility. J Am Coll Cardiol **4** : 715, 1984

2）Grossman W, Jones D et al : Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest **56** : 56, 1975

3）Cohn JN, Franciosa JA : Vasodilator therapy of cardiac failure. N Engl J Med **297** : 27, 1977

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

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院内科
共同研究者　加　地　英　生，川　村　　潤，青　柳　昭　雄
国立療養所東埼玉病院内科

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の最終病態は約80％が呼吸不全に起因する右心不全であり，約10％が左心不全であることが明かとなって来ています。我々の努力は呼吸不全の治療に向けられてきましたが，最近は治療法の確立されていない左心不全治療が再び注目を集めるようになって来ました。

呼吸不全の指標は血液ガス所見であり，左心不全については非観血的でかつ簡便な指標はこれまでレントゲン写真上の心陰影拡大と肺うっ血所見でした。心陰影拡大については胸部レントゲンの心臓胸郭比（CTR）の計測で行なわれてきました。しかし胸郭変形のある本症のCTRは心陰影拡大の指標としては不正確なデータと考えられます。

今回我々は CTR に代わる心陰影拡大の指標として胸部ＣＴ写真による心臓胸郭体積比（CTRV）を測定し，臨床的な心陰影拡大の指標として有用かどうかを検討したので報告します。

対象と方法

対象は本院入院中の DMD 患者40例。その内訳は男性39人，女性11人。平均年齢は16.5歳です。

胸郭変形度を臨床的に変形の少ない例より０群（30例），より変形の強い例を１群（10例）と二つの群に分けました。

各症例につき胸部ＣＴ検査を施行し，その記録は 1 cm スライスにて行いました。この記録の気管分岐部以下から肝臓のレベルまでの心臓と胸郭を各スライス毎にトレースし面積を求め，その値を積算し心臓が胸郭に占める体積を計測し CTRV としました。さらに同時に撮影した平面写真から通常の方法で CTR を計測しました。

図１は胸郭変形の強い群の一例で上は胸部レントゲン写真下は胸部ＣＴ写真です。胸郭の変形のため正確な CTR は計測困難です。胸部ＣＴでは図１に示すように心臓と胸郭のトレースを行いました。図２は胸郭変形の少ない群の一例です。同様の方法にて計測しています。

結　果

全40例における CTR と CTRV の相関係数は0.4でした。変形の少ない群の30例（グラフ１）では相関係数は0.49であり１％の危険度で有意に正の相関を示していました。

変形の強い群（グラフ２）では相関係数は0.36であり有意差が認められませんでした。以上の事より変形の少ない群では CTRV は CTR と同等の指標と考えられまた，変形の強い群では心拡大の評価のより正確な指標と考えられました。

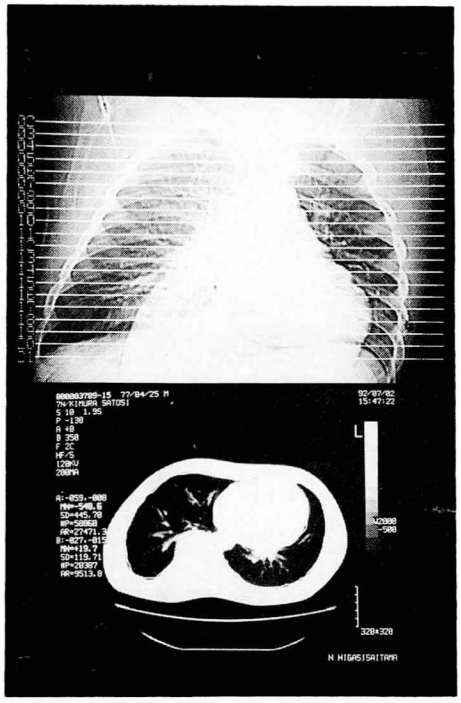
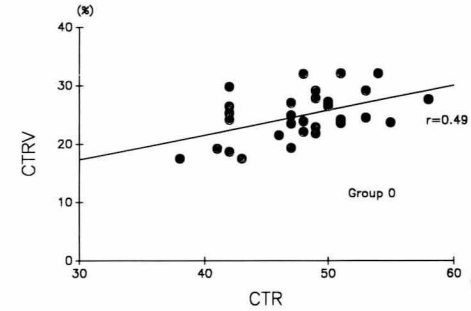
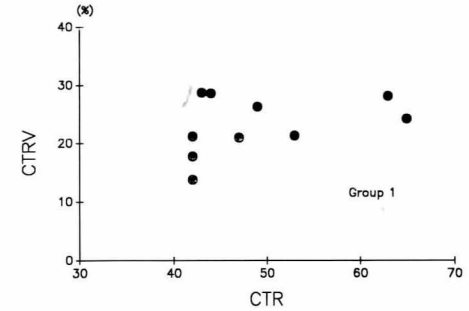


図　1



グラフ1



グラフ2

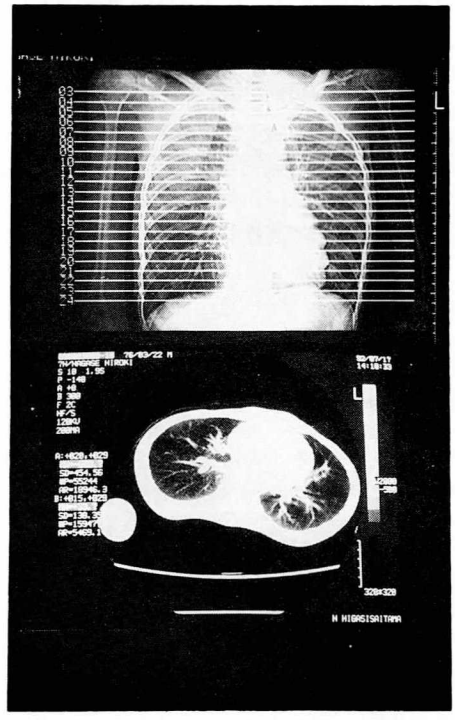


図　2

考　　察

最近左心不全治療が見直されて，新しい治療の試みがなされるようになっており治療効果の判定法の確立が急務と思われます。しかし，従来の CTR は胸郭変形や脊柱と心臓の重なりや横隔膜挙上の為 CTR をどこで計測するかなどの問題点があり前述したように胸部レントゲンによる心胸郭比は胸郭変形の強い症例では正確ではありません。この為従来の CTR を使用しての心拡大の経過観察や心不全治療の評価には不向きであると思われます。また心臓超音波検査は非常に有用な検査ではあるが患者によっては心臓の描出の困難な症例があり，また，検者によって測定値が異なる場合もあるので必ずしも万能ではないと考えられます。

今回我々の CTRV は CTR の欠点を多くの部分で克服でき，今後 DMD における心不全の経過観察や，治療効果判定に有用な指標となりうると考えられました。

Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院内科

共同研究者　仲　地　剛，吉　原　明　子，諸　冨　康　行
国立療養所宮崎東病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）における脊柱変形の合併は，この疾患患者の予後に重大な影響をおよぼす。そこで8歳から22歳のDMD 患者11名の脊柱側彎および腰椎骨塩量の変化を平成2年度から2年間追跡調査を行い経年的変化について検討した。

歩行可能時は順調に腰椎骨塩量の増加はみられるものの，歩行不能より減少し始め，歩行不能2年後より加齢とともに側彎角度の増加をみた。

DMD 患者の側彎は骨格筋の機能低下による脊柱の collapse とともに，骨自身の変化により生じるとも考えられた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィーに対する各分野の研究が進み，死亡年齢も次第に延長してきた。そのうち比較的長命の患者には脊柱変形が少なく，反対に若年で死亡する患者には脊柱変形が強度であることが多いということはよく知られている。脊柱変形は，骨盤周囲筋を主にした骨格筋の筋力低下による collapse spine により生じるとされている[1]。しかし Duchenne 型以外の筋ジストロフィーに脊柱変形が見られることは多くない。そこで，DMD の脊柱変形は骨自身にも原因があるのではないかと考え，第3腰椎骨塩量との関係を検討した。今回この結果に若干の文献的考察を加え報告する。

対象および方法

対象は，国立療養所宮崎東病院筋ジス病棟に入院中の DMD 患者11名。全例男性。年齢は平成2年度の時点で8歳から22歳。平均14.4歳。機能的には stageⅣa が2名，Ⅵ2名，Ⅶ5名，Ⅷ2名であったが，現在 stage Ⅶ3名，Ⅷ8名となった。全例カルシウム・骨代謝に影響するような薬物は投与されていない。検査は平成2年から毎年，9月から10月にかけて行った。

側彎の評価は全脊柱の正面からX線撮影を行い，Cobb 法にて計測した（図1）。腰椎骨塩量の推定には，X線CT装置を用い scout view にて第3腰椎椎体部の slice を得，椎体中央部のCT値と，骨量ファントム中の既知炭酸カルシウム濃度のCT値を比較する Quantitative CT 法を用いた。

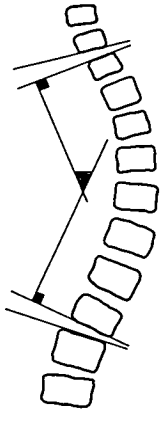


図1　側彎角度（Cobb 法）

結　果

側彎は平成２年度では，無し３名，Ｃ型７名，Ｓ型１名。３年度は無し２名，Ｃ型８名，Ｓ型１名。本年度では無し１名，Ｃ型７名，Ｓ型３名と変化した。10名のうち腰椎側彎が７名，胸椎側彎１名，胸腰椎側彎２名。左凸は８名，右凸は２名。

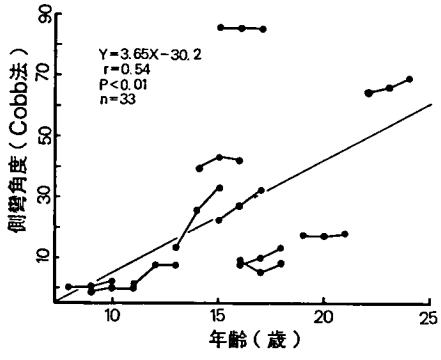


図　2

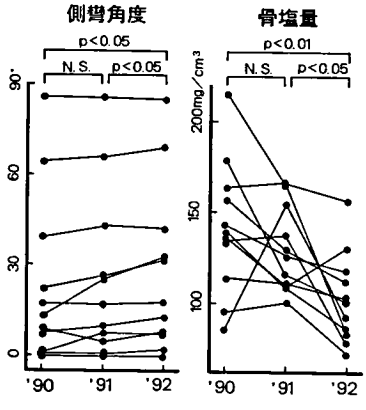


図　3

側彎は歩行不能時には見られないが，歩行不能２年後の12歳頃より加齢と共に角度を増すことが分かった（図２）。

側彎角度と腰椎骨塩量をみると，平成２年度から３年度にかけて有意の変化はみられない。３年度から４年度にかけて，および２年度から４年度にかけては側彎角度の有意な増加，骨塩量の有意の減少がみられた。また側彎の無い症例にも骨塩量の減少がみられた（図３）。

考　察

我々は昨年度，歩行不能年齢では腰椎骨塩量が順調に増加することを報告した[2)]。また歩行不能となる年齢から骨塩量の減少がみられ，遅れて側彎の発生を見た。DMD の側彎は傍脊柱筋，骨盤周囲筋の機能低下により，脊柱が collapse をおこすことにより発生すると考えられている。しかし筋力低下による２次的な変化として側彎が生じると同時に，12歳前後の成長期の脊柱の骨自身に脆弱化がおこる１次的な変化として側彎が生じるとも考えられた。

文　献

1）Wilkins KE, Gibson DA : The Pattern of Spinal Deformity in Duchenne Muscular Dystrophy, J Bone Surg **58A** : 24, 1976

2）井上謙次郎，仲地　剛ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形・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・121，1992

筋ジストロフィーにおける MCPP (metacarpophalangeal pattern profile) の検討

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　迫　田　俊　一，富　山　由美子，高　嶋　　博
国立療養所沖縄病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は，ステージが進むにつれて筋萎縮と骨萎縮が進行し，手指にも拘縮が出現する。DMD と Becker 型筋ジストロフィー (BMD) はジストロフィンの量および質的な異常を有することが判明したが，入院中の DMD と BMD の手指を観察するにつけ，拘縮が出現する以前から BMD の手指が DMD に比較して長いような印象を受けた。このため，metacarpophalangeal pattern profile (MCPP) を用いて DMD と BMD，さらに福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) についても手管骨長径の分析を試みた。DMD の MCPP では第1，第5基節骨と第5中節骨，第1末節骨が相対的に延長する傾向がみられたものの，BMD ではそのような傾向はなく，FCMD では2姉妹のパターンが非常に類似していた。表現型比較の一手段として MCPP も有用であると思われた。

はじめに

手の骨格は14個の指節骨と，5個の中手指，8個の手根骨からなり，解剖学的に複雑な構造をとり，いずれの骨も出生から成人に至るまで，成熟度を反映して常に変化している。骨年齢は，主に骨の形態的変化の度合から算出されるが，骨長径の変化も骨格発達の評価に利用されている。Poznanski ら[1] が1972年に発表した MCPP は，手管骨長径の変異をグラフ化することにより，変異の組み合わせをパターンで認識できるようにしたものである。各種疾患で MCPP が特徴的なパターンを示すことが報告されており[1~3]，今回，この MCPP を利用して筋ジストロフィーの手管骨変異の分析を試みた。

対　象

対象は10才から17才までの，当院に入院中または外来通院中の DMD が10例，BMD が2例，FCMD が4例である（表1）。DMD の3例，BMD の2例については生検筋のジストロフィン染色を施行済みである。

方　法

手のX線写真をフィルム管球距離 100 cm で，手背から手掌方向に，中心線を第三中手骨小頭部に向けて撮影した。撮影の際には手とフィルムを密着させた。そして，指節骨・中手骨の19個の手管骨について，遠位・近位の軸に沿って骨端を含めた最大長径を 0.1 mm まで計測した（図1）。手管骨長径の変異をパターンで認識できるようにするために，同性同年齢の正常小児の平均値と標準偏差で各計測値を標準化し，Z 値をグラフにプロットして直線で結んだ。正常値としては，Matuura ら[4] が，0才から17才までの正常日本人小児1585人の手部X線写真を，同様に計測して得られた平均値と標準偏差を用

表1　MCPP 分析の対象

	No.	age	sex		No.	age	sex		No.	age	sex
DMD	1.	10y	M	BMD	*1.	17y	M	FCMD	1.	10y	F
	*2.	12y	M		*2.	17y	M		2.	14y	F
	3.	12y	M						3.	14y	F
	*4.	13y	M						4.	17y	F
	*5.	14y	M								
	6.	14y	M								
	7.	15y	M								
	8.	16y	M								
	9.	16y	M								
	10.	16y	M								
	11.	17y	M								

* ジストロフィン染色施行例

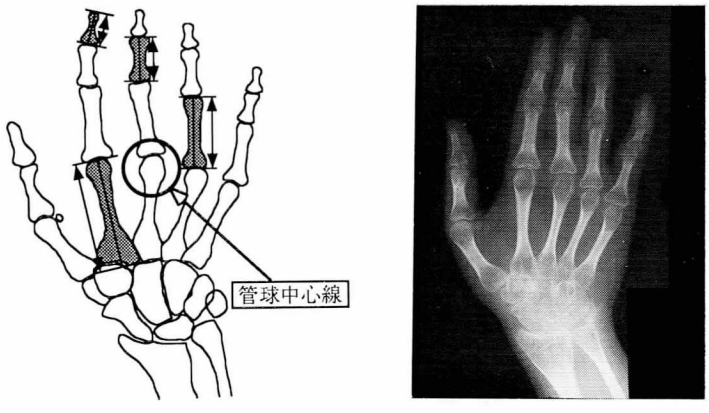


図1　手のX線写真と手管骨長径の計測

いた。

結　果

DMD 12才児の MCPP であるが，第1基節骨，第5基節骨，第5中節骨が相対的に延長しており，左右ほぼ同じパターンを示した(図2)。

DMD 10症例の右手のパターンを一つのグラフにプロットしたものであるが，第1，第5基節骨と第5中節骨，第1末節骨が相対的に延長している傾向がある（図3）。また，全体的に標準より各手管骨が短く，また，年長になるほど短くなるような印象を受ける。

BMD 2症例の MCPP であるが，症例数は少ないものの DMD の平均的なパターンとは異なるように思われる（図4）。

FCMD 4例の右手の MCPP であるが，手管骨が全体的に正常より短い。2姉妹のパターンが非常に類似しており，これは DMD の平均的なパターンとも似ている（図5）。

考　察

DMD は，ステージが進むにつれて筋萎縮と骨萎縮が進行し，手指にも拘縮が出現してくる。ジストロフィンの発見以来，DMD と BMD はジストロフィンの量および質的な異常を有することが判明したが，当院に入院中の DMD と BMD の手指を観察するにつけ，拘縮が出現する以前の時点から BMD の手指が DMD に比較して長いような印象を受けた。そこで，手管骨長径の変異を比較する指標として MCPP を用いることにした。これまで筋ジストロフィーの身体発育に関する形態測定値としては，DMD

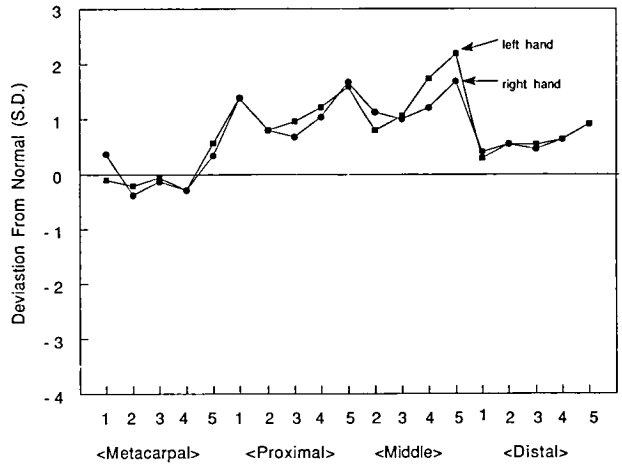


図2　DMD 12y M の MCPP

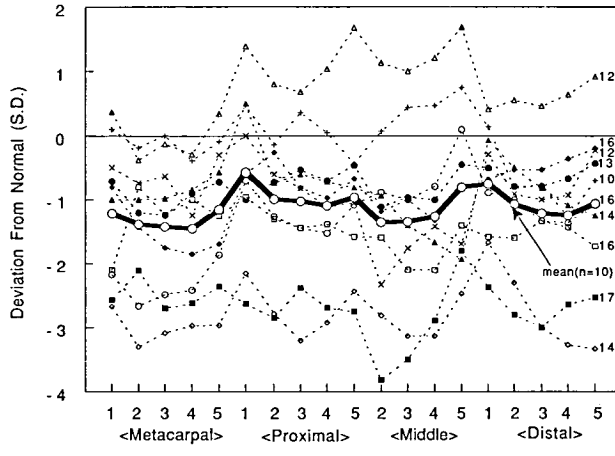


図3　DMD 10例右手の MCPP

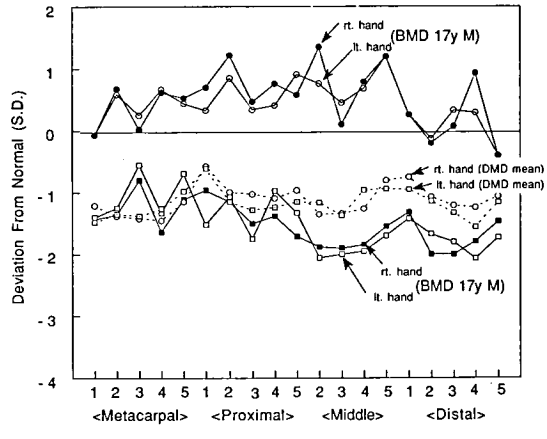


図4　BMD 2例の MCPP

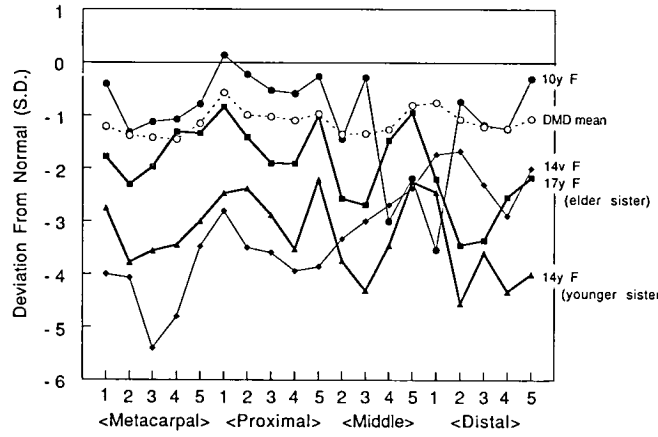


図5 FCMD 4例右手の MCPP

で身長，体重，上腕囲，胸囲，皮下脂肪厚の年齢別平均値と標準偏差が[5]，先天性筋ジストロフィーでは身長，体重，胸囲，頭囲についての値がそれぞれ導き出されている[6]。筋ジストロフィーの手管骨に関しては，骨年齢の評価[6]やマイクロデンシメトリー法による骨量の測定[7)8)]が行われている。手は27個の骨から構成されており，構成骨の長さと幅の組み合せパターンは何千もの数に上ることになる。MCPP 分析は19個の手管骨をそれぞれの正常値と標準偏差とで標準化することによって，相互の関係をグラフ上にパターン化したものであり，Holt-Oram 症候群や hand-foot-uterus 症候群など非常に特徴的なパターンを有することが知られている[1]。今回，Matuura ら[4]による正常値を使用して DMD, BMD, FCMD の MCPP 分析を試みたわけであるが，DMD に関しては特異的なものであるかどうかは別にして，第1，第5基節骨と第5中節骨，第1末節骨の相対的な延長が平均的なパターンであるように思われた。BMD は症例数が少ないものの2症例のパターンを見るかぎり DMD とは異なるように思われた。FCMD も含めて今後症例数を増やして検討する必要があるが，MCPP が表現型比較のための客観的な指標のひとつになるものと思われる。

文　献

1）Poznanski AK, Garn SM et al : Metacarpophalangeal pattern profiles in the evaluation of skeletal malformations. Radiology **104** : 1, 1972.

2）Poznanski AK : Pattern profile comparisons. Differences and similarities. Ann Radiol **27** : 89, 1984.

3）Tonoki H, Ohura T et al : Cryptomicrotia and short, stubby fingers with excess fingertip arch patterns in a mother and son. Am J Med Genet **29** : 857, 1988.

4）Matsuura S, Kajii T : Radiographic measurements of metacarpophalangeal lengths in Japanese children. Jpn J Hum Genet **34** : 159, 1989.

5）木村　恒：PMD 患者の体格・体力の評価，筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究，青柳班，昭和59年度研究成果報告書 1985, p. 280.

6）福山幸夫，大沢真木子ら：先天性進行性筋ジストロフィー症の身体発育，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，西谷班，昭和59年度研究報告書 1985, p. 198.

7）高柳哲也，小長谷正明ら：マイクロデンシメトリー法による Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨萎縮の検討，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，祖父江班，昭和56年度研究報告書 1982, p. 224.

8）福永秀敏，北島　勲ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究，一活性型ビタミンD投与による骨代謝改善作用について一，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，西谷班，昭和63年度研究報告書 1989, p. 180.

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)

班　員　松　岡　幸　彦
名古屋大学医学部神経内科

共同研究者　米　山　　榮，本　田　　仁，高　橋　　昭
名古屋大学医学部神経内科

要　旨

Myotonic dystrophy (MyD) 20例を対象にSPECTを施行し，また頭部CT, MRIにおける脳病変について検索し，本症の中枢神経障害との関連性を検討した。SPECT検査では，明らかなup takeの低下あるいはdefectを示したのは20例中7例であった。また，CT検査では大脳白質内にLDAが18例中4例に，MRI検査（T2, proton）ではHIAが19例中13例に認められた。動脈硬化性変化の指標としてのHDL-cholesterolの異常，眼底細動脈の異常はほとんど見られなかった。呼吸障害の指標として検討した動脈血酸素飽和度（SaO_2），安静時動脈血ガス分析では，昼夜の低酸素血症が証明された。以上のことより，MyD例では，虚血性因子よりは低酸素血症が一因と考えられる器質的脳病変が存在することが示唆された。

はじめに

我々はMyDの中枢神経障害について注目し，その成因の一つにhypercapniaを伴う神経組織損傷が関与していること[1)2)]，また，高頻度に画像診断上明らかな大脳白質病変を伴っていること等を報告してきた[3)]。今回は，さらに大脳白質病変の病因を明らかにする目的で，新たに症例を増やしMRI, CTに加えてsingle photon emission computed tomography (SPECT)を施行した。今回は，特にMyD患者に見られる大脳白質病変の成因に大脳の血流障害（虚血性変化）が関与しているか否かに注目して検討を行った。そして，これらの画像所見と中枢神経障害の指標である脳波所見，知能検査結果と呼吸障害の指標である動脈血ガス分析（ABG），睡眠中動脈血酸素飽和度（SaO_2）の結果との関連性について検討を加えた。

対象と方法

Myotonic dystrophy (MyD) 20例（男：13例，女：7例），年齢21～58歳，平均43.1±10.3歳を対象に，single photon emission computed tomography (SPECT) (20例)，MRI検査（19例），頭部単純CT検査(18例)を施行し，脳病変の有無とその特徴について検討した。SPECT (GE製，STARCAM 400 AC-T)については，^{123}I-IMP (N-Isopropyl-I-123-Iodoamphetamine)を用い，3 mCi静注20分後のearly image (64 steps 5.6° Scan時間，30分間）を撮像し，axial像，coronal像，sagittal像にて血流状態を判定した。MRI（島津製，SMT-150）では，T1強調画像(TR：500 ms, TE：80ms)，proton密度強調画像(TR：200 ms, TE：30 ms)，T2強調画像（TR：2000 ms, TE：20 ms）の3種類の撮影条件にて，脳病変の有無を検索した。頭部CT（東芝製，SMT-150）では，単純撮影にて脳室拡大と脳実質内病変の有無を検索した。また，MRIにて異常信号域を示した例について，既に報告したのと同様にその大きさ，

拡がりを長径でS(1 cm以下)，M(1〜2 cm)，L(2 cm以上)に分類して評価し[1~3]，さらに中枢神経障害の指標として知能検査(WAIS-R)，脳波検査と呼吸障害の指標である動脈血ガス分析(ABG)，睡眠中動脈血酸素飽和度(SaO_2)について測定し，これらの結果と画像診断所見との関係について検討を行った。その他，動脈硬化の指標として，各症例のHDL-cholesterol値と眼底所見(Scheie分類)，糖尿病の有無，高血圧の有無も検討した。

結　果

1) SPECT検査，MRI検査，CT検査所見

SPECT検査は，前頭葉領域，側頭葉領域，頭頂葉領域，後頭葉領域，基底核領域の5つの領域に分けて脳局所血流状態を判定した(表1)。^{123}I-IMPのuptakeの低下あるいは明らかな局所的なdefectが認められた症例が20例中7例，明らかな異常を認めない例は20例中13例であった(表1)。

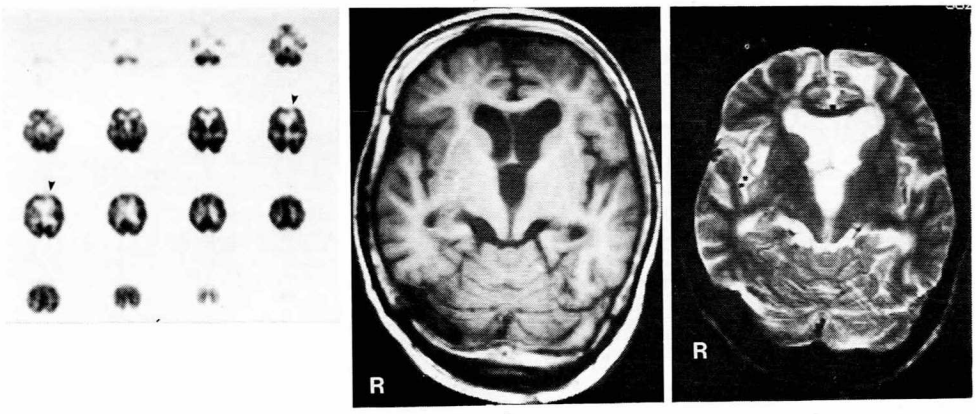
異常所見を認めた7例については，Case 7, 12が基底核領域に，Case 8, 17は側頭葉領域，頭頂葉領域，後頭葉領域のうちの2領域にまたがって局所血流の低下を示し，Case 9, 13, 15はそれぞれ，左の頭頂葉，左の前頭葉，右の頭頂葉に局所的defectを認めた(表1，図1a)。

MRI検査では，19例中13例でT2強調画像，proton密度強調画像においてhigh intensity area(HIA)が大脳白質を中心に散在性に大小認められた(表1)。そのパターンは，Sのみの例5例(Case 2, 4, 6, 7, 17, 図2c)，Mを示す例3例(case 11, 14, 16)，Lを示す例は1例

表1
SPECT, MRI and CT findings in 20 patients with MyD

Case No.	Age	Sex	SPECT findings					MRI findings			CT findings	
			frontal area	temporal area	parietal area	occipital area	basal ganglia	T1	T2	proton	LDA	CVI% (B/E)
1	21	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
2	21	F	—	—	—	—	—	—	S	S	—	15.5
3	26	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17.9
4	34	F	—	—	—	—	—	—	S	S	*	*
5	41	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20.8
6	41	M	—	—	—	—	—	—	S	S	—	18.9
7	42	M	—	—	—	—	↓	—	S	S	—	16.9
8	42	M	—	↓	—	↓	—	*	*	*	—	17.7
9	44	M	D	↓	↓	↓	↓	M	S, L	S, L	+	21.1
10	45	M	—	—	—	—	—	—	L	L	—	25
11	46	M	—	—	—	—	—	—	M	M	—	18.7
12	47	M	—	—	—	—	↓	—	—	—	—	19
13	48	M	D	—	—	—	—	L	M, L	M, L	+	19.4
14	49	F	—	—	—	—	—	—	M	M	—	19.9
15	49	F	—	—	D	↓	—	S, M	S, M, L	S, M, L	+	16.5
16	51	F	—	—	—	—	—	—	M	M	*	*
17	51	M	—	—	↓	↓	—	—	S	S	—	16.7
18	51	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15
19	55	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18.9
20	58	M	—	—	—	—	—	—	S, M	S, M	+	19.4

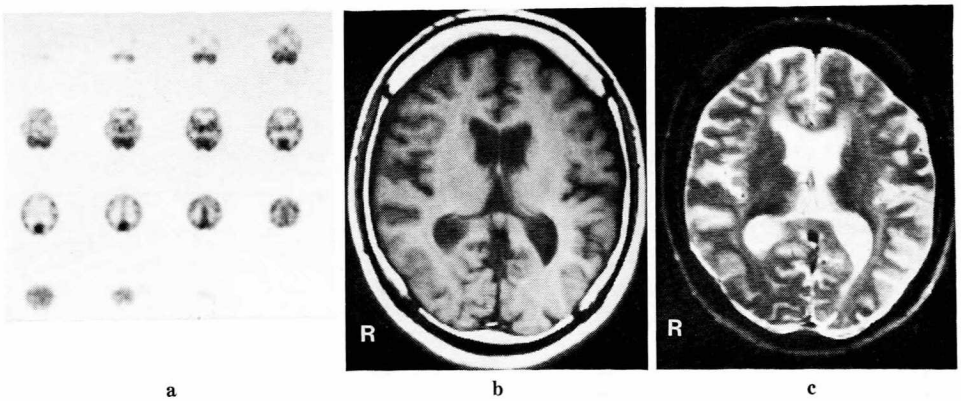
T1 : T1 weighted imaging　T2 : T2 weighted imaging　proton : proton density weighted imaging
LDA : low density area　CVI% : cerebral ventricular index　↓ : hypoperfusion　D : defect
size of lesion (diameter), S : <1 cm, M : 1-2 cm, L : 2 cm>　* : not examined



a　　b　　c

図1　Case 13　48歳，男。

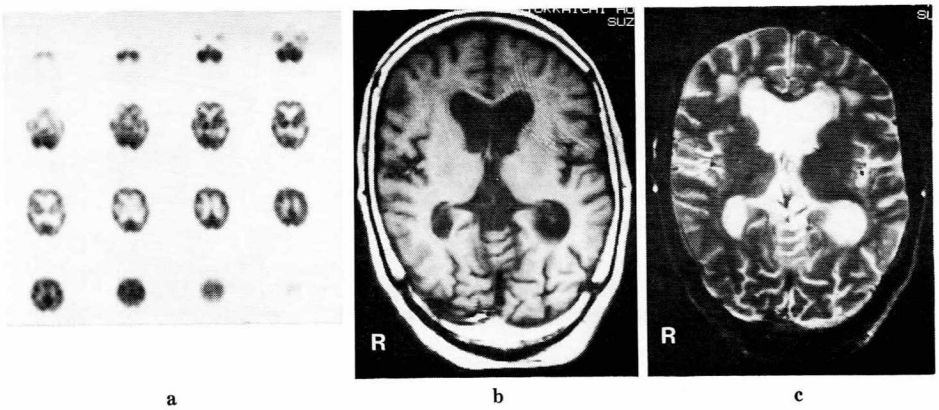
a：SPECT で左の前頭葉に明らかな defect が見られる（矢印）。
b：T1 強調画像にて左側前頭葉に皮質を含む比較的大きい low intensity area (LIA) が認められる。
c：T2 強調画像にて左前頭葉白質を中心に一部皮質を含む high intensity area (HIA) が認められる。



a　　b　　c

図2　Case 6　41歳，男。

a：SPECT にて明らかな局所血流低下は認められない。
b：T1 強調画像にて脳萎縮以外明らかな異常所見は認められない。
c：T2 強調画像にて右の前頭葉と左の側頭葉の皮質下に小さな HIA の散在を認める。



a　　b　　c

図3　Case 20　58歳，男。

a：SPECT にて明らかな局所血流の低下は認められない。
b：T1 強調画像では脳萎縮以外に明らかな異常所見は認められない。
c：T2 強調画像にて両側の側脳室前角近傍の白質に HIA が認められる。

(Case 10), S～L の2つ以上の所見を示す例は4例 (Case 9, 13, 15, 20 図1c, 図3c) であった。異常信号域の分布の範囲は，前頭葉，側頭葉，頭頂葉，後頭葉の白質の広範囲におよび，側脳室前角あるいは後角に近接した白質にやや多い傾向を示した。残りの6例は，MRI 検査では，異常信号域は認められなかった。CT 検査では，18例中4例に low density area (LDA) が認められ，LDA は脳室近傍に比較的広範に分布する傾向がみられた。CT で LDA を示した4例では解剖学的に MRI 所見 (T2, proton) と部位の一致を示した。また，17例に軽度から中等度の脳溝の開大と側脳室の拡大が認められた。

SPECT 所見と CT, MRI 所見との関連性については，SPECT にて異常所見を示した7例のうち，血流低下を示した4例はいずれも MRI 検査にて異常信号を認めたが，その部位は必ずしも一致せず (図2a, b, c, 図3a, b, c), Case 9, 13, 15 のみ SPECT での defect 部位と CT の LDA, MRI の HIA の部位に一致が認められた (図1a, b, c)。一方，MRI で HIA を示した13例中6例は SPECT では全く異常所見を認めなかった。

2) HDL-cholesterol 値，眼底所見 (Scheie 分類)，糖尿病，高血圧症の合併の有無

MyD 患者 (16例) の HDL-cholesterol 値は，48.6±15.9 mg/dl (正常値30～80) であり，異常値を示したのは1例 (Case 20, 29.9 mg/dl) のみであった。眼底所見 (Scheie 分類) では，高血圧病変の指標 H (hypertensive changes) および動脈硬化性病変の指標 S (sclerotic changes) については，検討した14例のうち3例のみ S_2 を示し残りの11例は H_0～H_1, S_0～S_1 であった。糖尿病の合併は4例 (Case 7, 16, 17, 18) で，1例がインスリン療法，3例が食事療法にてコントロール良好であった。なお，これら4例全例に MRI で HIA があり，3例 (Case 7, 16, 18) で SPECT で脳局所血流低下を認めた。しかし，明らかな糖尿病性眼底変化は認められなかった。高血圧の合併例は認めなかった (表2)。

3) 知能検査 (WAIS-R)，脳波所見

知能検査では，知能低下 (IQ 70 以下) を示したのは18例中14例，境界線知能 (IQ 70～79) が

表2

Evaluation of parameters for arteriosclerosis in 20 patients with myotonic dystrophy

Case No	Age	Sex	HDL	Scheie S	Scheie H	Diabetes	Hypertension
4	34	F	61.1	0	1	—	—
5	41	M	54	0	0	—	—
6	41	M	34.6	0	0	—	—
7	42	M	49.5	1	1	—	—
8	42	M	40.7	2	1	+	—
9	43	M	43.5	1	1	+	—
10	45	M	46	*	*	—	—
11	46	M	38.8	1	1	—	—
12	47	M	65.3	1	1	—	—
13	48	M	71.4	0	1	—	—
14	49	F	72.9	2	1	—	—
15	49	F	82	0	0	—	—
17	51	M	49.8	1	1	—	—
18	51	F	46.3	*	*	+	—
19	55	M	45.1	2	1	+	—
20	58	M	29.9	0	0	—	—

HDL : high density lipoprotein (mg/dl)　Scheie S : sclerotic changes, 0-4
Scheie H : hypertensive changes, 0-4　* : not examined

18例中1例，正常知能を示したのは3例であった。脳波検査では，18例中14例に基礎波の徐波化（8 Hz 以下）を認め，4例が正常脳波所見を示した。

4）昼間安静時動脈血ガス分析（ABG）と睡眠中動脈血酸素飽和度（SaO_2）の連続モニタリングの結果

ABG の結果は，検討例18例の PaO_2, $PaCO_2$ 値の mean±SD は，77.7±9.1 torr, 52.2±4.1 torr であった。全例で $PaCO_2$ が 45 torr 以上を示し，11例で PaO_2 が 80 torr 以下であった。睡眠中動脈血酸素飽和度（SaO_2）の連続モニタリングの結果では，18例の測定時の SaO_2 の値は平均 74.8±7.8(%) で，既に報告した[2)4)] desaturation time/sleep time（DT/ST %）が1%以上の症例は16例であった。

5）画像診断所見（SPECT, CT, MRI）とその他の臨床所見との関連性

画像上の脳病変の数や拡がりと WAIS-R の値，脳波の徐波化の程度との間には有意な関連は認めなかった。

一方，画像診断所見と呼吸障害の指標と関連性では，MRI での異常所見を示した13例のうち12例に SaO_2 monitoring, ABG を施行した。12例全例で $PaCO_2$>45 torr, 8例で PaO_2<80 torr であり，また全例で DT/ST % が1%以上を示した。

考　察

我々は，MyD の中枢神経障害について，これまで様々な角度からその病態を検討してきた[1~3)]。今回は，脳局所血流という観点から SPECT を用いて20例の MyD を検討した。その結果，うち7例で脳局所血流の分布異常を認めた。また，CT 検査では18例中4例で，MRI 検査では19例中13例と，高頻度に明らかな脳病変が証明された。脳病変の分布部位は大脳白質を主体とし，一部皮質も含まれていた。病変の大きさはその長径が 1 cm 以下の小梗塞様のものから 3 cm 近くある大きい病変まで認められた。今回の結果は，MyD の MRI 所見が前頭葉と関連性があることを指摘している Steven らの報告[5)] とは一致しなかった。SPECT 検査で異常を示した7例では MRI 検査においても大小の HIA が観察されたが，4例では SPECT と MRI 所見の一致はなく，また，MRI 検査において明らかな HIA が認められるにもかかわらず，SPECT 検査が正常という例が6例存在した。したがって MRI 検査と SPECT 検査での異常所見の解剖学的一致度は13例中3例（23.1%）と少なかった。以上の結果から，MyD 例では脳局所血流の低下を示す例が存在することは事実であるが，細動脈硬化の指標として認められている眼底所見で全例有意な動脈硬化所見を示さなかったことや HDL 値が1例のみで異常値を示したことを併せて考えると，脳実質内血管の動脈硬化性変化という機序からだけでは今回の SPECT 所見，MRI 所見は説明が困難と考えられた。一方，呼吸障害との関連性では，やはり先に報告[2)] したごとく，低酸素血症に伴う高炭酸血症が確認された。

SPECT, MRI による Alzheimer 痴呆，脳血管性痴呆の検討報告は多く存在する。Jagust ら[6)] は，Alzheimer 痴呆と多発性脳梗塞痴呆についての SPECT の検討を行い，前者では両側頭頂葉，後者では前頭葉の局所脳血流の低下を報告している。我々の調べた限り，MyD について PET（positron emission tomography）の報告[7)] はあるが，SPECT による脳局所血流の検討は，佐藤ら[8)] による検討があるのみである。彼らは，前頭葉，頭頂葉の血流低下が認められたとしている。今回の我々の検討結果では局所血流や全体の脳血流の低下した症例は存在したが，佐藤らのように報告の前頭葉，頭頂葉に限局するものではなかった。また，Jagust らの痴呆症例の検討結果とも類似した結果は認められなかった。

MyD 例では，動脈硬化症を示唆する例はほとんど認められなかったが，今回の検討で一部の症例で MRI 所見と SPECT 所見の一致を示す例が存在したことから，本症の脳病変の成因として血管性因子の関与も完全には否定しきれない。しかしながら，MyD に見られる脳実質内病変の一因として，本症が示す睡眠中や昼間の低酸素血症が関与している可能性をむしろ強調したい。

文　献

1）米山　榮，杢野謙次ら：Myotonic dystrophy における中枢神経障害の臨床的検討—髄液中 neuron-specific enolase (NSE), S-100b, creatine kinase-BB isozyme (CK-BB) を指標として—，臨床神経　**32**：572, 1992

2）米山　榮，本田　仁ら：Myotonic dystrophy における中枢神経障害の臨床的検討（呼吸障害との関連性について）．臨床神経　**32**：583, 1992

3）米山　榮，本田　仁ら：Myotonic dystrophy における器質的脳病変—頭部 CT と MRI による検討—，臨床神経　32巻9号　印刷中

4）K Yoshiko, T Okada et al：A home monitoring for screenning of sleep apnea syndrome (SAS) using Pulse Oximetry and APNOMONITOR R. 3rd World Congress on Sleep apnea and Rhonchopathy：1991, abst

5）Steven JH, John TK et al：Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. Arch Neurol **46**：536, 1989

6）Jagust WJ, Budinger TF et al：The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. Arch Neurology　**44**：258, 1986

7）Fiorelli D, Duboc D, Mazoyer BM：Decreased cerebral glucose utelization in myotonic dystrpophy. Neurology　**42**：91, 1992

8）佐藤　温，武内　透，武井直樹：筋緊張性ジストロフィー症（MyD）における知的機能と脳 CT, SPECT の対比検討，第89回日本内科学会講演会，1992，抄録

筋強直性ジストロフィーにおける大脳白質病変のperfusion MRI

班　員　春　原　経　彦
国立精神神経センター武蔵病院神経内科
共同研究者　鎌　田　和　彦，岸　林　　潤，瀬　川　文　徳
国立精神神経センター武蔵病院神経内科

要　旨

筋強直性ジストロフィー（MyD）の病変は筋にとどまらず，脳においてもMRI上脳萎縮・脳室拡大・白質高信号（T2強調）所見などが認められる。Perfusion MRIを施行し，MyDの大脳白質病変に関して検討した。T2強調MRIにて白質に高信号所見を認めたMyD 5例，多発性脳梗塞（MI）3例，正常対照4例に対し，SMT100-X（1.0 T）STAGE法を用い，Gd-DTPA（0.2 mmol/kg）急速静注前後で側脳室レベル横断面の連続撮像（撮像時間4秒／image，間隔1秒）を行なった。前・後頭葉白質に関心領域を設定し，Gd-DTPAによる信号低下率よりcerebral blood volume（CBV）に比例するとされる$\int \Delta R2^*$の値を計算した。前・後頭葉白質ともに$\int \Delta R2^*$の値は，MyDと正常対照の間に差は認められず，両者よりMIにおいて有意な低下を認めた。MyD大脳白質においてCBVは低下していないことが示唆され，T2強調MRI上の高信号所見は循環障害による虚血性病変とは異なると思われた。

目　的

筋強直性ジストロフィー（MyD）は筋病変にとどまらず，多系統臓器病変をきたす疾患として知られている。中枢神経系においては，脳萎縮・脳室拡大や白質病変さらに視床ニューロンにおける封入体の存在などが明らかにされている[1]。我々は，T2強調MRI上高信号所見の認められる大脳白質病変に注目してPerfusion MRI[2~4]を施行し，白質の微少循環を評価して検討したので報告する。

方　法

対象は，T2強調MRIにて大脳白質に高信号所見を認めた25～61歳のMyD 5例（全例女性），発症年齢は6～34歳，経過は4～55年にわたっている。5例のうち3例にAuditory P_{300}のデータが予め得られているが，3例ともに潜時は正常で2例に振幅の低下が認められた（表1）。さらにT2強調像より大脳白質に散在性の高信号所見を認めた62～77歳の多発性脳梗塞（MI）3例（1例男性2例女性）と49～64歳の正常対照4例（2例男性2例女性）。

Perfusion MRIは，SMT100-X（Shimadzu），1.0 T超伝導装置にて，STAGE法（TR 44 ms，TE 17 ms，flip angle 10°，slice厚8 mm，撮像時間4秒/image，間隔1秒）を用い，まずGd-DTPA静注前に側脳室レベル横断面を8 images連続撮像し，第9 image撮像開始と同時に右肘静脈よりGd-DTPA（0.2 mmol/kg）を5秒以内に急速静注し，引き続いて同一面を16 images連続撮像した。前頭葉と後頭葉の白質に各々2カ所（各々ROI 2・3，ROI 4・5）計4カ所，さらに同時に撮像したファントムの水（ROI 1）に関心領域を設定し（図1），信号値の経時的推移を描き，白質の各信号値を水の

表 1

	年齢／性	発症	経過	知能評価	ADL	合併症	P_{300} (Auditory)
症例 1	38歳／女性	34歳	4年	長谷川：28.5(/32.5) MMS ：25 (/30)	II	卵巣のう腫	latency ：正常 amplitude：正常
2	41 ／女	29	12	WAIS：正常	II	糖尿病(軽度)	
3	38 ／女	20	18	長谷川：26.5(/32.5) WAIS：55	II	なし	latency ：正常 amplitude：低下
4	25 ／女	6	19	WAIS：30 MMS ：19 (/30)	II	なし	latency ：正常 amplitude：低下
5	61 ／女	6	55	長谷川： 0 (/32.5)	IV	なし	

ADL：I—日常生活に殆ど支障なし，II—上・下肢に軽度筋力低下あり，III—日常生活に支障があるが自力で可能，IV—日常生活にる部介助を要する，V—日常生活に殆ど介助を要する

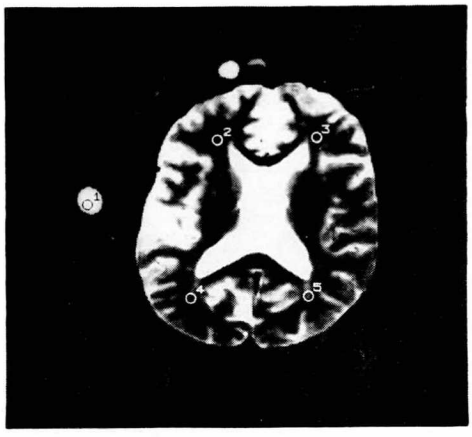


図1 関心領域（ROI）の設定：MyD 症例 3

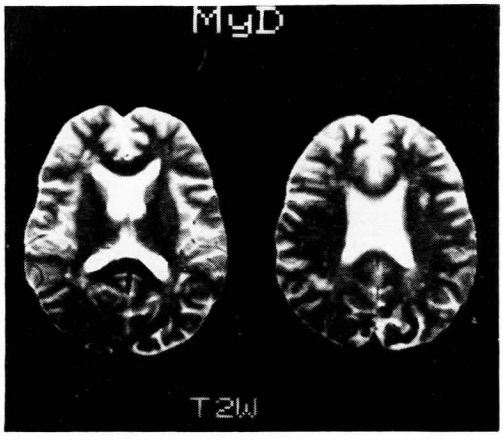


図3 T2 強調 MRI：MyD 症例 1

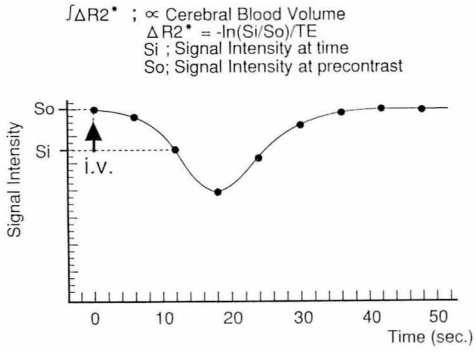


図 2

信号値で補正した上で Gd-DTPA による信号低下率を基に cerebral blood volume（CBV）に比例するとされる $\int \Delta R2^*$ の値を算出し[3]，比較した。ここで $\Delta R2^* = -1n\ (Si/So)/TE$ であり，So は Gd-DTPA 静注前の第 3 image から第 8 image までの平均信号値，Si は Gd-DTPA 静注後の第 9 image 以降の各 image の信号値とする（図 2）。

結　果

MyD において，T2 強調 MRI 上高信号所見が 5 例ともに前頭葉・後頭葉白質に明らかに認められた。軽度脳萎縮・脳室拡大も認められた（図 3）。

正常対照において Perfusion MRI により連続撮像を行なうと，Field Echo 法の一種である今回の STAGE 法では T2 強調に近い画像（T2*）が得られ，Gd-DTPA の微少循環に伴って常磁性体である Gd の paramagnetic effect により信号低下が起こった（図 4）。正常対照の信号値の推移では，40 秒後より Gd-DTPA を静注したが，その約20秒後に前頭葉・後頭葉

白質に明らかに最大の信号低下が認められた（図5）。MyD の信号値の推移でも前頭葉・後頭葉白質ともに約20秒後をピークに信号低下が明らかであった（図6）。MI の信号値の推移では前頭葉・後頭葉白質ともに信号低下は明らかではなかった（図7）。

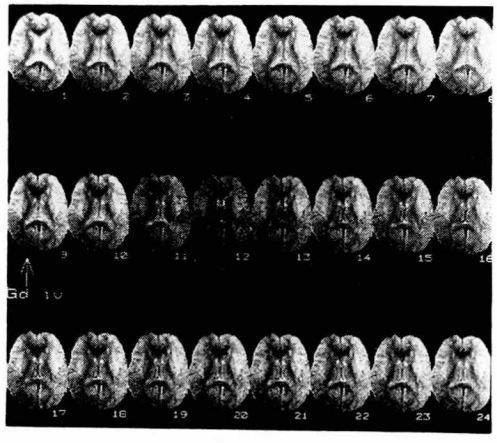


図4　Perfusion MRI

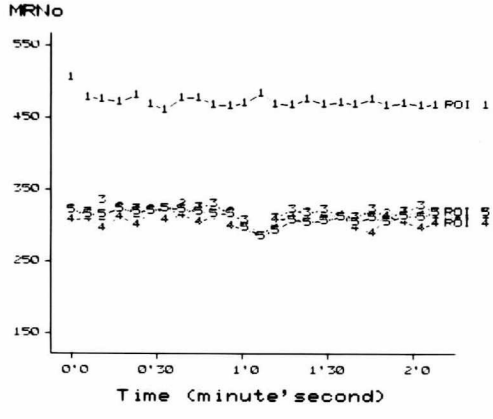


図5　正常対照の信号値の推移

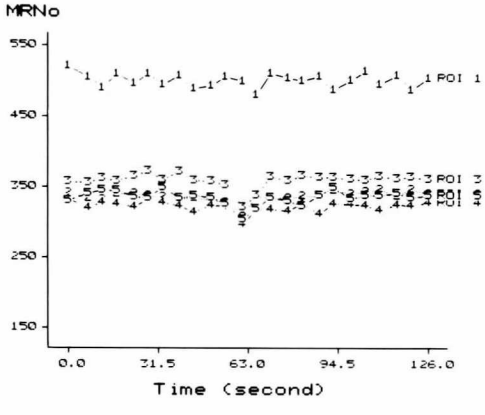


図6　MyD（症例3）の信号値の推移

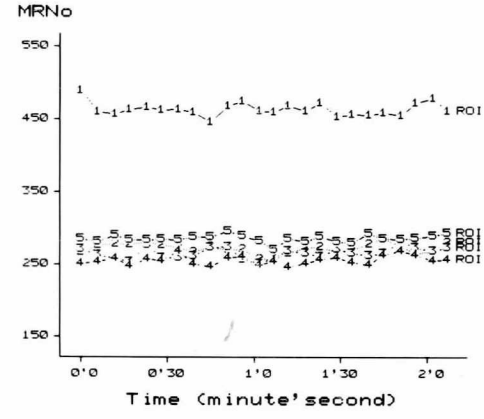


図7　MI の信号値の推移

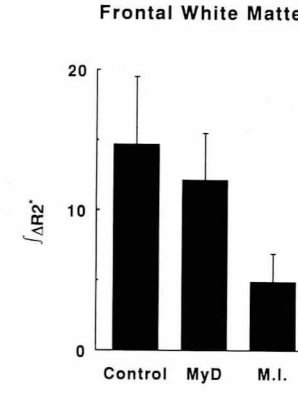


図　8

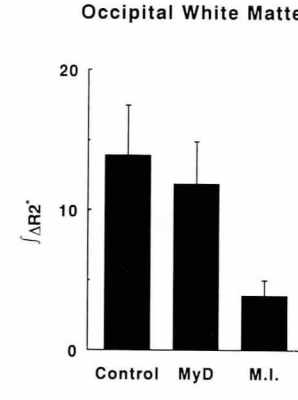


図　9

前頭葉白質においては，MyD 5例の $\int \Delta R2^*$ の平均値と正常対照4例の $\int \Delta R2^*$ の平均値の間に差はなかったが，この両者と MI 4例の間には有意差があり MI で $\int \Delta R2^*$ が明らかに低下していた（図8）。一方，後頭葉白質における $\int \Delta R2^*$ の平均値を比較すると，MyD 5例と正常対照4例に差は認められず，両者と MI 4例を比較すると MI では有意に $\int \Delta R2^*$ が低下していた（図9）。

考　察

T2 強調 MRI 上高信号所見を認める MyD 大脳白質においては，MI 白質におけるような CBV の低下は認められず，正常対照の如く CBV が保くれていることが示唆された。よって，MyD において T2 強調像で高信号を呈する白質病変は，MI におけるような循環障害による虚血性病変とは異なることが推定された。

既に MyD の大脳皮質に関しては PET 等で検索が行なわれており，CBV の有意な低下は皮質では認められずグルコース利用率の低下が認められたという報告[5] もあり，multi systemic cell membrane dysfunction やインスリン受容体の機能障害などが機序として考えられている。

一方，MyD の大脳白質病変に関しては，Dynamic な解析は未だ行なわれていないため，Perfusion MRI は MyD に限らず白質の CBV を評価する上で，有力な手段となると思われる。但し，知的機能障害は T2 強調 MRI で認められる白質病変と相関しているという報告[6] もあるが，今回の Perfusion MRI では白質病変や CBV との関連は明らかにできなかった。Perfusion MRI による白質の CBV の各症例における各部位ごとの評価も重要であり，知的機能障害や P_{300} の振幅低下との関連も含めて今後症例を積み重ねて検討する必要がある。

ま と め

T2 強調 MRI 上高信号所見を認める MyD 大脳白質において，CBV は低下していないことが示唆された。

参考文献

1）Glantz RH, Wright RB et al : Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy. Arch Neurol **45** : 36, 1988

2）Villringer A, Rosen BR et al : Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain : Contrast due to sasceptibility effects. Magne Reson med **6** : 164, 1988

3）Rosen BR, Belliveau JW : Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. in Magnetic Resonance Quarterly, vol 5, Raven Press, 1989, p. 263

4）Edelmann RR, Mattle HP et al : Cerebralblood flow : Assesment with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 T. Radiology **176** : 211, 1990

5）Fiorelli M, Duboc D et al : Decreased cerebral glucose utilization in myotonic dystrophy. Neurology **42** : 91, 1992

6）Huber SJ, Kissel JT et al : Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. Arch Neurol **46** : 536, 1989

Ⅱ．臨床病態

B. 臨床・病態生理

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
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

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

共同研究者　安　東　範　明[1)]，真　殿　浩　之[2)]，藤　本　泰　代[1)]
安　東　美波留[3)]，真　野　行　生[3)]

[1)] 国立療養所西奈良病院神経内科　[2)] 川村義肢株式会社　[3)] 奈良県立医科大学神経内科

要　旨

足圧を計測する新しい歩行分析システムF-SCANを用いて，筋ジストロフィー症の異常足圧パターンを正常パターンに矯正し，日常使用できる靴型装具の開発を試みた。症例は10歳で，厚生省筋ジス班機能障害度stage Ⅲの顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症である。まずF-SCANセンサシートを内蔵した計測用靴を製作し，これに，くさび型の〈heel elevation調節板〉と〈wedge調節板〉を着脱しながら計測を繰り返し，適切なsoleの形状を追求した。次に，この計測結果に基づき，さらに各種の工夫を加えて靴型装具を製作した。完成した靴型装具は患者の歩容を著明に改善した。

はじめに

今回，我々は，新しい圧計測センサシステムF-SCANによる歩行分析[1)]を応用し，異常な足圧パターンを正常パターンに矯正し，なおかつ日常生活に使用できる靴型装具の開発を試みた。

対象と方法

対象は10歳男子。顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症(FSH)。厚生省筋ジス班の下肢機能障害度では，stage Ⅲに相当する。ROMは股関節及び膝関節には制限なし。足関節は左は背屈－30度，底屈90度。右は背屈－25度，底屈85度。腰帯部から下肢近位部の筋力低下と内反尖足のため著明な動揺性歩行を呈していた。

計測には，Tekscan社製のF-SCANと呼ばれる足型の圧計測センサシートを用いた。このシートは0.1mmと紙のように薄く，足の形に合わせて，ハサミなどで整形が可能で，両面テープで足底に貼り付けたり，靴に中敷きの様に挿入しての計測が可能である。このシートは加える力の大きさに応じて電気抵抗値が変化する物質を薄膜形成し，その上下に行電極と列電極を一定の間隔でマトリックス状に配置したもので，それぞれの交点が力検出点となるよう構成されている。歩行時に，センサの行電極と列電極を周期的にスキャンし，その時点のそれぞれの交点における電気抵抗値をコンピュータに連続的に取り込み力情報に変換表示した（図1）。

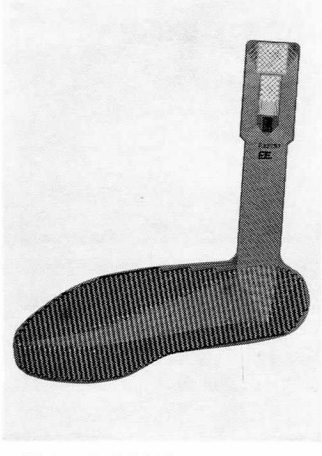


図1　F-SCANセンサシート

まず，歩行分析を行い，適切な sole の形状を追求するための計測用靴を製作した。患者の両足を立位でトレースした後で，foot width, foot length, ball girth, waist girth, instep girth, ankle girth を測定した。

upper は，F-SCAN センサシートの insole 上への装着や，計測時に，患者の足への計測用靴の装着を容易にするため toe open type とし（図2），sole には 60 mm までの heel elevation を 5 mm 及び 10 mm 単位で12段階で行えるような8枚のゴム製の〈heel elevation 調節板〉と，40 mm までの outer wedge と inner wedge を 5 mm 及び 10 mm 単位で，それぞれ8段階で行えるようなゴム製の〈wedge 調節板〉12枚を，ベルクロで outer sole 上に自由に着脱し，適切な sole の形状を求めることができるように工夫した（図3）。

図2　計測用靴

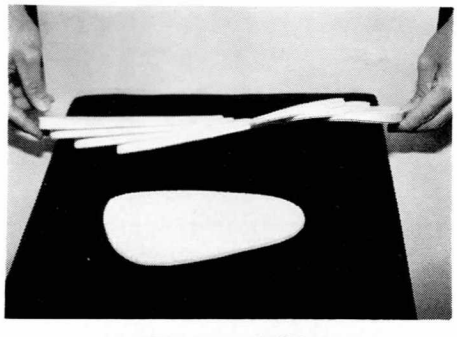


図3　sole 調節板

向かって左が〈heel elevation 調節板〉，右が〈wedge 調節板〉である。それぞれの調節板の上面と下面にはベルクロがついており，計測用靴へ，あるいは調節板どうしを自由に着脱することができる。手前は outsole となる部分で，底面には滑り止め用の波形がついている。

結　果

正常の足圧パターンでは，足圧の中心は踵部から始まり，Heel contact に充分な時間を費やした後，スムーズに前方に移動し，toe off 期に，前足部でやや長い時間を経過した後に，第Ⅰ趾から第Ⅱ趾の方向に抜けることがわかっている（図4）。患者の足圧パターンは，sole に全く調節板を装着しない状態では，左足は，踵部からの圧はみられず，前足部のみに圧がみられ，右足は，踵部からすぐに前足部に圧が移動し，前足部に圧が存在する時間が延長していた。内反尖足位の足関節変形，及びそれに伴う体重心の前方移動の影響によるものと考え，まず，heel elevation を加えるため，〈heel elevation 調節板〉を着脱しながら，適切な heel の高さを検討したところ，左足は 25 mm，右足は 20 mm の heel elevation で，踵部と前足部の両方に適当な圧のかかるパターンが得られた。しかし，まだ圧の中心は足の外側寄りを前方に移動していた。正常パターンにさらに近づけるため，wedge 調節板を着脱して計測したところ，左右とも 10 mm の outer wedge により，圧の中心が踵から始まり，充分な heel contact があり，足のほぼ中央を前足部へ移動し，toe off 時の前足部の圧も充分な，正常パターンの足圧が

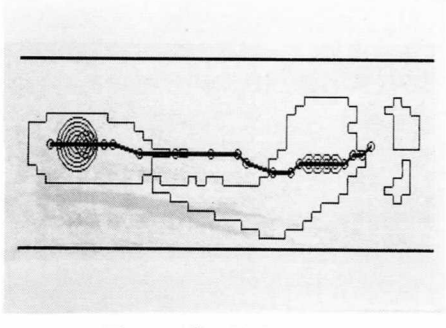


図4　正常の足圧パターン

13歳健常男子の例。フットプリントの上の実線は足圧の中心の軌跡を示す。実線の上の同心円は時間の経過を表すもので，円1個が0.02秒，円2個が0.04秒と，円の数が多いほどその場所に長時間，足圧の中心が存在したことを示す。（安東ら，1992[1] より）

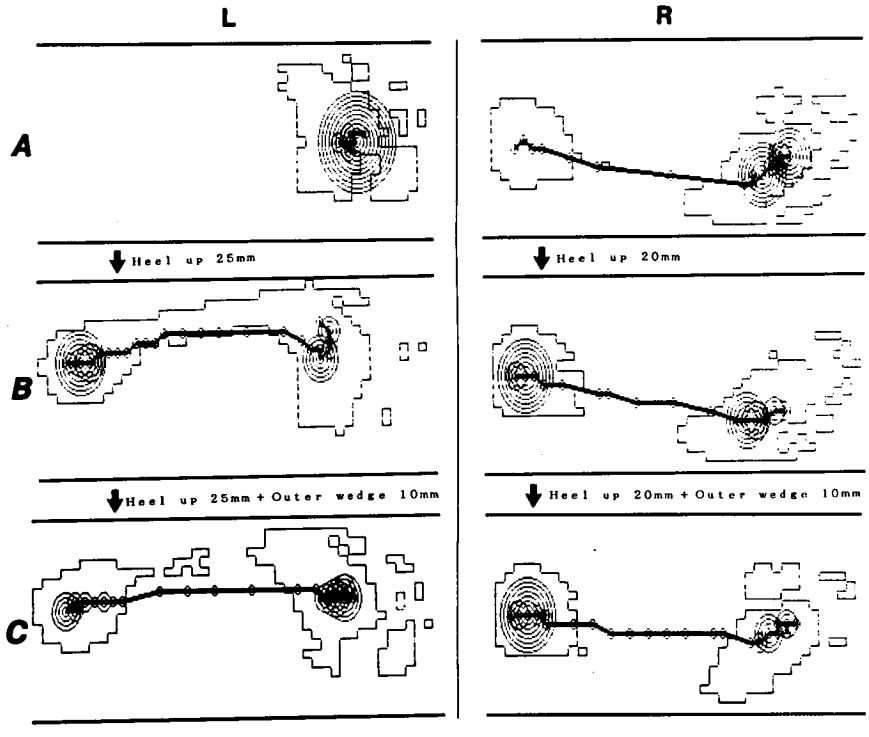


図5 計測用靴を用いた適切な sole の形状の追求
左に左足(L)，右に右足(R)の計測結果を示す。上段(A)は調節板を全く装着しない状態。中段(B)は左足は 25 mm, 右足は 20 mm の heel elevation を加えた状態での結果。下段(C)は左足，右足とも，さらに 10 mm の outer wedge を加えた状態での結果。

得られた（図5）。

この計測結果に基づいて，靴型装具を製作した。計測に合わせた heel elevation と outer wedge を創造するために，sole の形状は flat type とし，sole の補強のため steel shank を入れた。outer sole に，左足は heel にかけて 25 mm の elevation を，右足は 20 mm の elevation を作った。また，両足共に，insole と out sole の間に 10 mm の outer wedge を有する filler を挿入した。また，heel の部分は安定化を目的にして外側に flare をつけ，heel contact の安定を得るため約 10 mm の cut off を行った。toe の部分には，踏み返しを容易に行うための約 5 mm の toe spring を入れた。以上の sole の素材にはゴムを用い，滑り止めのため cut sole は波形のものを用いた。

upper の素材は，軽さと耐久性の両者を考慮して革製とした。opener は着脱の容易さを考えて apo type とし，closure は，さらに確実性をも考慮して，ベルクロの3点止めにした。

高さはトップラインが内顆部より1横指上方にある high quater とし，足関節に対する支持を与えた。

全体の色は，患者の好みを取り入れて黒で統一し，ハトメの一番上を白色のワンポイントとし，wedge の filler を白色として sole に白色のラインを作った。これは，白のワンポイントと白のラインの位置関係を見ることにより，歩行状態を肉眼で観察しやすくするためである（図6）。

この靴型装具を患者に装着させたところ，大変歩きやすくなったと好評を得た。足圧パターンが正常化すると共に，動揺性歩行も改善し，スムーズかつリズミカルな歩行が得られた。裸足時には平均12.7秒だった 10 m 歩行時間も平均 8.8 秒に短縮された。

図6　完成した靴型装具

考　察

筋ジストロフィー症の病的歩行を，肉眼的観察にとどまらず，客観的歩行分析でとらえるため，従来，様々な歩行分析が行われてきた[2~5]。歩行分析などの動作解析の究極の目的は，それを，単に障害の把握にとどまらせることなく，病的所見の改善を目標に，治療に利用することである。そこで我々は，歩行分析により個々の患者に最も適した装具を開発することを考えた。

従来，下肢装具は足の形態的変化に機能的変化を考慮して，static な状態で患者の足に合わせるべく設計されてきた。しかし，歩行という dynamic な場面では，static な状況とは異なった様々な微妙な変化が生じる可能性がある。今回の我々の方法では，患者の歩行における dynamic な変化を矯正する装具であり，なおかつ，日常生活で使用できるという実用的な面を考えて靴型装具の開発を試みた。

開発当初，我々には，動揺性歩行は大殿筋や中殿筋などの腰帯部の筋力低下を代償する合理的な動作であり[1]，それが足圧パターンに反映しているとしたら，足圧パターンを正常化することで，かえって歩容を悪化させるのではないかという危惧もあった。しかし，足圧パターンの正常化により，動揺性歩行の減少など著明な歩容の改善が得られ，患者自身も大変歩行しやすくなったと訴え，さらに歩行速度も改善したことは興味ある結果であった。これは，歩行異常に関しては，内反尖足などの末梢性の要因が大きなウェイトを占めていて，これを改善したことで良好な結果が得られたのか，あるいは，より中枢側の筋力低下による変化が合理的に改善されたのか，今後，いっそうの注意深い観察や，三次元動作解析などを用いて検討していく予定である。

文　献

1）安東範明，藤本泰代ら：筋ジストロフィー症の新しい歩行分析．臨床神経 **32**：962～968，1992

2）真野行生，豊島英徳：Duchenne 型筋ジストロフィー症の立位・歩行障害．神経進歩 **32**：300-307，1991

3）Melkonian GJ, Cristofaro RL, et al：Dynamic gait electromyography study in Duchenne muscular dystorophy (DMD) patients. Foot & Ankle **1**：78-83，1980

4）Sutherland DH, Olshen R, et al：The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. Develop Med Child Neurol **23**：3-22，1981

5）Toyoshima E, Mano Y, et al：Recording and analysis of gait foot-forces using telemetric force transdusers in patients with Duchenne muscular dystrophy. Electromyogr clin Neurophysiol **27**：355-361，1987

筋ジストロフィーの運動機能に関する研究

—床反力からみた筋ジストロフィーの歩行—

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　村　川　和　義[1)]，阿瀬川　聡　美[1)]，水　谷　　滋[2)]
西　原　　司[2)]，橋　本　俊　顕[3)]

[1)] 国立療養所徳島病院小児科　[2)] 国立療養所徳島病院整形外科　[3)] 徳島大学小児科

要　旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下DMD）の歩行を大型床反力計を用いて正常小児と比較検討した。対象はDMD児19名でそれらを7歳未満の初期歩行可能群，7歳以上の進行期歩行群および装具歩行に移行した群の3群に分け，延べ67回の歩行分析をした。得られたデータはストライド毎に正規化し以下の結果が得られた。初期歩行群では立脚期は正常児より長く，6～7歳で正常児の値に近づく。垂直分力および前後分力での制動期と駆動期の極大値は正常児より小さい。進行期歩行群では歩行不能となる1～2年前から歩行時間および1歩行周期での立脚期の時間比が著明に延長してくる。垂直分力および前後分力での制動期と駆動期の極大値は正常児より小さい。装具歩行移行群では垂直分力および前後分力での制動期と駆動期の極大値は著明に小さい。また，側方分力での最大値は大きい。床反力と筋力・ROMとの関連についても検討した。

はじめに

昨年は正常小児の加齢による歩行の変化を床反力で検討した[3)]。本年はデュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下DMD）の症例について昨年と同様に大型床反力計を用いて歩行分析を行い正常小児との比較検討を行った。

対象と方法（表1，図1）

対象は4歳から13歳のDMD児19名でそれらを7歳未満の初期歩行群（A群，7名），7歳以上の進行期歩行群（B群，5名）および装具歩行移行群（C群，7名）の3群に分け延べ67回の歩行分析を行った。対照は2歳から15歳の正常小児142名である。

方法は大型床反力計（アニマ社製）を用い，裸足または装具で複数回自由歩行させた。得られたデータを垂直，前後および側方の3分力についてスライド毎に正規化し加算平均処理を行

表1　対象および方法

対象 DMD（4～13歳）19名	
A．初期歩行群	7歳未満の歩行児（7例）
B．進行期歩行群	7歳以上の歩行児（5例）
C．装具歩行移行群	装具移行，手術　（7例）
対照　2～15歳の正常小児　142名	
方　法	
大型床反力計（アニマ，0.8×2.5 m）を用い，裸足，装具での自由歩行，垂直，前後，側方の3分力についてストライド（歩行周期）ごとに正規化し，加算平均処理	
時間因子（歩行時間，立脚・遊脚期，制動・駆動）	
力の因子（制動・駆動の極大値＝垂直・前後分力　側方分力の最大値）	
MMT，ROM 計測	

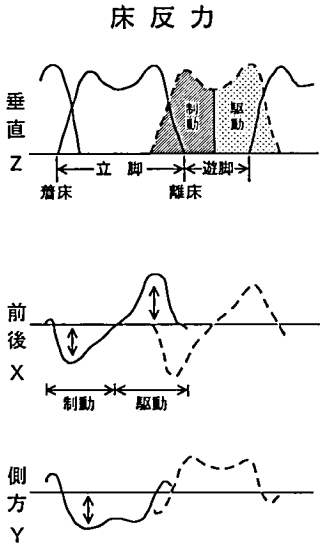
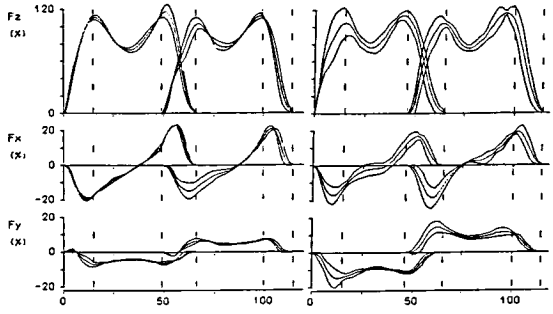


図1　床反力波形の模式図



	成人 27歳	小児 6歳
歩行時間(秒)	1.05	0.83
立脚期(%)	0.66	0.65
制動/駆動(%)	1.28	1.24
制動・駆動(Z)	1.37・1.48	1.39・1.49
制動・駆動(X)	19.8・23.40	17.40・17.00
側　方(Y)	7.20	14.90

図2　正常人の歩行（成人男性，6歳男児）

った。そして，時間因子としては歩行時間，1歩行周期での立脚期の時間比および制動期と駆動期の時間比を求めた。力の因子としては垂直分力および前後分力のそれぞれでの制動期と駆動期の極大値と側方分力の最大値について検討した。なお，床反力と MMT, ROM との関連についても検討した。

結　果

〔1〕 床反力からみた代表的症例

（1） 正常歩行（図2）

成人では1歩行周期の歩行時間は約1秒で小児ではそれより短い。また，立脚期の時間の比は約65%で遊脚期より長い。駆動期・制動期の時間比では制動期の時間が長い。これらの時間因子は小児も成人と同様であった。力の因子は成人では垂直分力・前後分力ともに駆動期の値が大きいが，小児では前後分力では制動期の値が大きい。側方分力は成人では体重の約7%である。小児では成人に比べ大きく，バランスの悪さがうかがわれた。

（2） 初期歩行群（図3）

初期歩行期の代表例を図3に示した。5歳9か月と6歳8か月のときである。歩行時間は正常児より延長している。立脚期の時間比は正常児の値に近づいている。垂直分力および前後分力での制動期と駆動期の極大値は正常児に近づいている。

（3） 進行期歩行群（図4）。

進行期歩行群の代表例を図4に示した。10歳6か月で歩行不能となったが，歩行時間は進行とともに長くなり，とくに立脚期の時間比が延長する。筋力低下につれて歩行困難になると，制動期と駆動期の時間比では駆動期が次第に長くなる。また，垂直分力および前後分力での制動期と駆動期の極大値は正常児と比較して次第に小さくなり，とくに駆動期では低下が著明となる。このことは側方分力が大きくなり，動揺性が強くなることとも関連していると思われる。

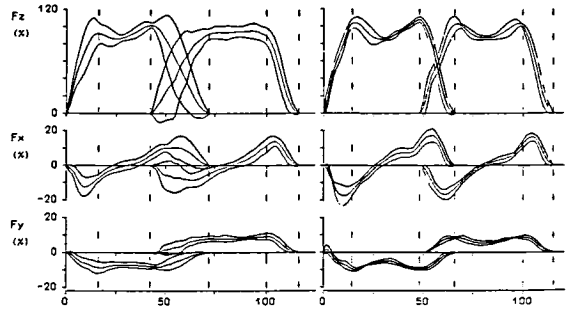
（4） 装具歩行移行群（図5）

10歳より装具歩行となった装具歩行移行群の代表例を図5に示した。装具歩行になると筋力低下が強くなり，歩行時間および立脚期の時間比が著明に延長し，駆動期の時間も長くなる。装具歩行での特有な床反力波形のパターンがみられる。下肢の MMT では歩行時よりもさらに低下し，関節の拘縮も加わっている。

〔2〕 DMD 児の床反力の特徴と経過

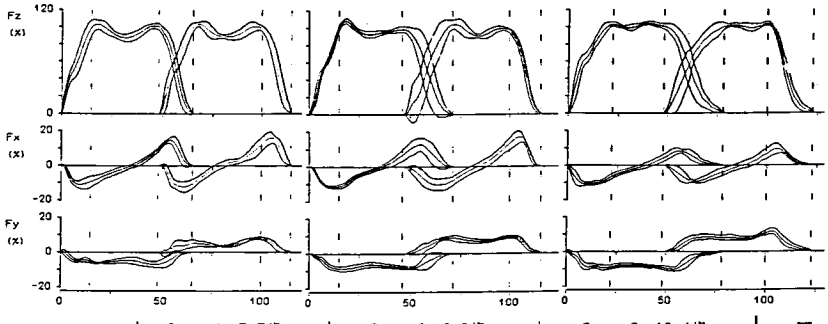
（1） 歩行時間（図6）

歩行時間は8歳頃より著明に延長している。このうちで，装具歩行に習熟した症例では短く



	Stage1 5.9歳	Stage1 6.8歳	正常 6歳
歩行時間(秒)	0.95	1.03	0.83
立脚期(%)	0.72	0.66	0.65
制動/駆動(%)	1.18	0.86	1.24
制動・駆動(Z)	1.07・1.19	1.23・1.27	1.39・1.49
制動・駆動(X)	12.60・10.30	17.60・17.40	17.40・17.00
側方(Y)	8.80	10.00	14.90
MMT 股伸筋	4+	4	
MMT 膝伸筋	4+	5-	

図3 初期歩行群の代表例（5.9→6.8歳）



	Stage1 7.7歳	Stage2 9.3歳	Stage3 10.4歳	正常
歩行時間(秒)	1.10	1.35	1.64	1.05
立脚期(%)	0.65	0.71	0.78	0.65
制動/駆動(%)	1.17	0.97	0.81	1.28
制動・駆動(Z)	1.18・1.16	1.17・1.07	1.04・1.05	1.37・1.48
制動・駆動(X)	11.30・14.70	11.80・12.90	10.90・10.30	19.8・23.40
側方(Y)	7.10	8.90	10.30	7.20
MMT 股伸筋	3	2	2	
MMT 膝伸筋	4	3	3	

図4 進行期歩行群の代表例（7.7→9.3→10.4歳，10歳6か月で歩行不能となる）

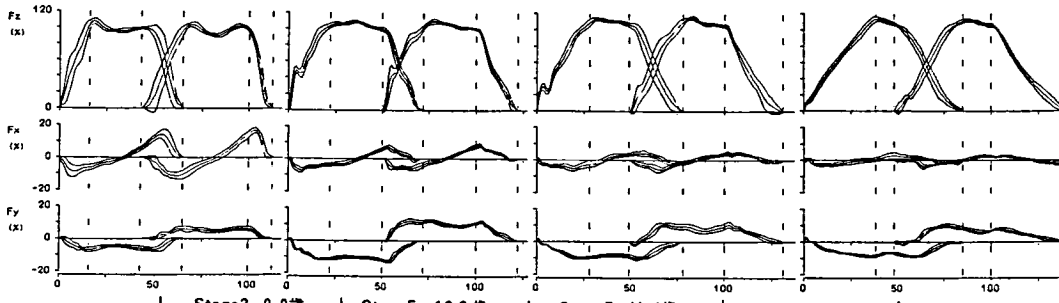
なる場合がある。

（2） 1歩行周期での立脚期の時間比（図7）

1歩行周期での立脚期の時間比は正常小児では7歳頃から成人化し一定となる。DMD 児では7歳頃に一旦正常児の値に近づくが，8歳頃から再び延長していく。

（3） 垂直分力での駆動期の極大値（図8）

垂直分力での駆動期の極大値は初期歩行期には増加傾向をみるが，進行とともに低下していてばらつきが大きい。



	Stage3 9.0歳	Stage5 10.3歳 装具歩行（術前）	Stage5 11.4歳 装具歩行	Stage6 11歳10カ月 装具歩行	正 常
歩行時間(秒)	1.29	1.95	2.29	2.58	1.05
立脚期(%)	0.65	0.72	0.78	0.85	0.65
制動/駆動(%)	1.10	1.06	0.77	0.84	1.28
制動・駆動(Z)	1.13・1.04	1.00・1.03	／	／	1.37・1.46
制動・駆動(X)	9.10・14.20	7.60・7.40	5.40・4.40	3.20・2.80	19.8・23.4
側 方(Y)	7.10	13.20	10.20	9.10	
MMT 股伸筋	3-	2-	1.5	2-	
MMT 膝伸筋	3+	2+	2-	2+	
ROM 股伸展 右/左	5/5	-30/-35		-10/-10	
ROM 足背屈 右/左	-10/0	-25/-15		-10/-10	

図5 装具歩行移行群の代表例（9.0，独立歩行→10.3，装具歩行→11.4→11.10歳）

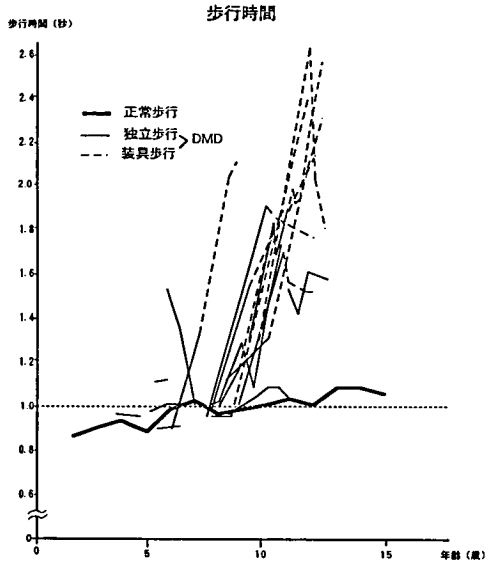


図6 歩行時間（進行とともに著明に延長している）

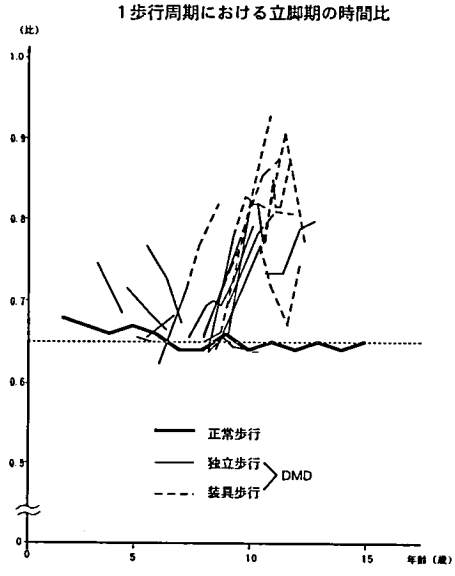


図7 1歩行周期における立脚期の時間比

（4） 前後分力での駆動期の極大値（図9）

前後分力での駆動期の極大値は垂直分力での駆動期の極大値に比べ著明に低下している。なお，装具歩行においてより顕著である。

（5） 側方分力（図10）

側方分力は装具歩行になると大きく，ばらつきも大きい。

考　察

DMD の床反力については亀尾[1]，畑野[2] ら

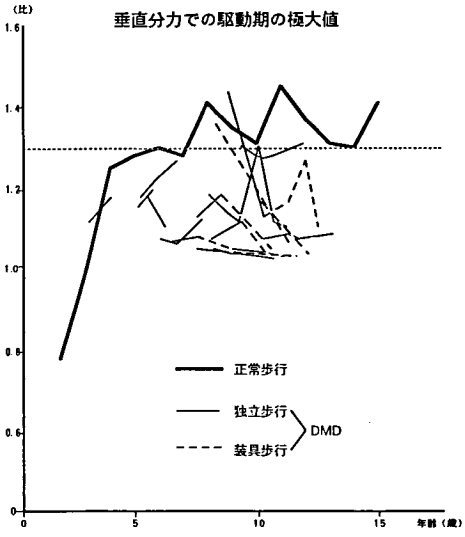


図8　垂直分力での駆動期の極大値

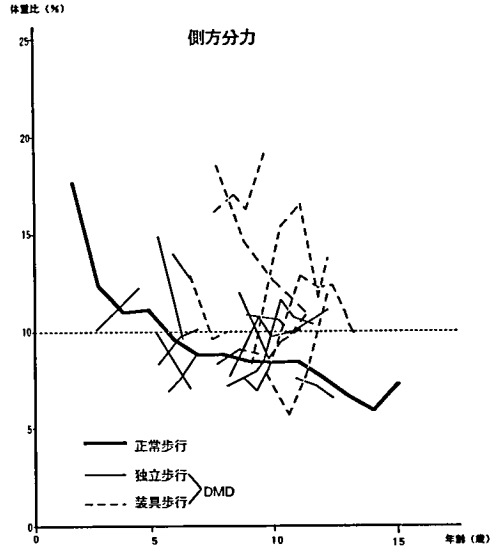


図10　側方分力

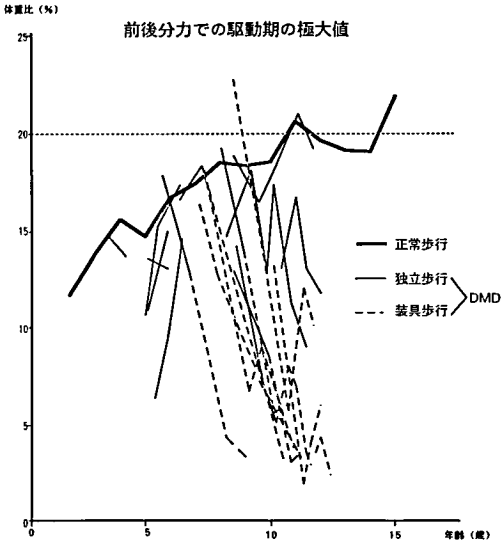


図9　前後分力での駆動期の極大値

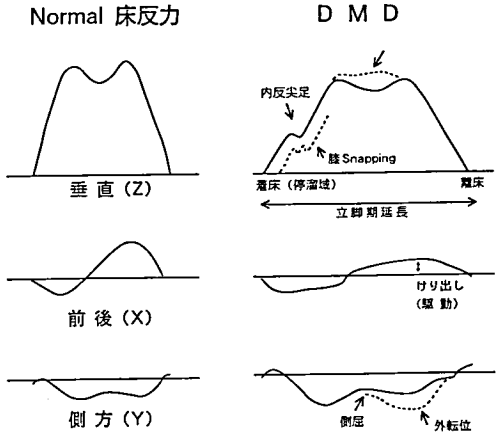


図11　DMD の床反力波形の特徴

の報告があるにすぎない。前年度報告した正常小児の床反力からみた歩行の発達過程[3]を基準にして DMD 児の異常歩行を比較検討した。正常児では野口の報告[4]と同様に立脚期の時間比は6歳頃に，垂直・前後分力での制動・駆動期の極大値は5～6歳頃に，側方分力は9歳頃に成人パターンに移行する。DMD 児の立脚期の時間比は年少児で延長していたが6～7歳頃に一旦正常児の値に近づき8歳以後は再び延長し，歩行の限界に達する。この6～7歳頃までは生理的発達の影響が推測される。また，装具歩行に習熟した頃に立脚期の短縮がみられる。したがって，この時期の運動機能訓練は重要である。筋力低下ではとくに大殿筋，大腿四頭筋，下腿三頭筋などの筋力が制動・駆動の歩行能力に最も関与し床反力に反映する。このために垂直・前後分力での駆動期の極大値は障害の進展につれて低下し，蹴り出しが弱くなり，進行するとずり足様歩行となって制動・駆動波形は平担化してくる。垂直分力では膝の運動性が低下

し二峰性がくずれる。また，内反尖足が強いと着床での波形がとげ状を示す。立脚期の延長は着床，離床の円滑性を欠くことになる。側方分力では中殿筋・大殿筋歩行のため体幹を後側方に傾ける代償性の動揺性歩行を印象づける。装具歩行では足関節後方制動，下肢伸展位のため垂直分力では単峰性の特有な床反力パターンとなり，側方分力は大となる。正常とDMDの床反力の波形の特徴を図11に示した。床反力は負担の少ない歩行能力の評価法でありDMDの進行過程を分析する指標となりうる。

まとめ

床反力計を用いてDMDの独歩および装具歩行での自由歩行について正常歩行との比較検討を行った。筋力低下による立脚期の延長，駆動力の低下，側方動揺などDMD歩行の特徴を示した。

文　献

1）亀尾　等ら：PMD症における歩行分析及び下肢CT所見．昭和61年度筋ジス第3班研究報告書：1986，p. 189.

2）畑野栄治ら：歩行分析支援システムを使用しての進行性筋ジストロフィー症の歩行解析．昭和62年度筋ジス第3班研究報告書：1987，p. 189.

3）松家　豊ら：筋ジストロフィーの運動機能に関する研究―床反力からみた小児の歩行の発達．平成3年度筋ジス第3班研究報告書：1991，p. 129.

4）野口雅夫：小児期における歩行の発達―床反力から見た小児歩行の特徴．日整会誌，**60**：787，1986.

筋ジストロフィー症の車椅子用クッションの検討

班　員　岩　垣　克　己
国立療養所西奈良病院小児科

共同研究者　安　東　範　明[1)]，藤　本　泰　代[1)]，安　東　美波留[2)]
真　野　行　生[2)]，高　柳　哲　也[2)]
[1)] 国立療養所西奈良病院神経内科　[2)] 奈良県立医科大学神経内科

要　旨

車椅子期の筋ジストロフィー症患者は，脊柱側彎や骨盤傾斜などを有することが多く，座面の圧の変化により殿部に褥瘡などの皮膚障害を生じることが多い。NASA が開発した新しい圧吸収素材テンパーフォームが，筋ジストロフィー症用の車椅子クッションとして有用かどうかを，圧計測システム BIGMAT を用いて検討した。健常者では座圧は左右の殿部に均等に分布するのに対して，DMD では，左右どちらか一方のみに座圧が集中していることが多かった。テンパーフォームはこのような座圧のピークを有意に減少させ，座圧面積を有意に増加させ，座圧パターンを健常者のものに近づける効果のあることがわかった。

はじめに

筋ジストロフィー症患者は，歩行不能となる頃より，車椅子で過ごす時間が長くなり，脊柱変形や骨盤傾斜などの体幹変形[1)2)]は，座面に対する体重負荷に変化を及ぼし[3)]，殿部に褥瘡などの皮膚障害を発生する危険が生じる。

NASA に代表される宇宙工学は，スペースシャトルのシートなどの研究を通して，圧吸収素材テンパーフォームを開発した。テンパーフォームは加えた圧の大きさに応じて形状が変化し，圧を分散する構造になっている。今回，我々は，新しい圧計測センサシステムを用いて，筋ジストロフィー症の座圧の分布を検索し，新しい圧吸収素材テンパーフォームが，筋ジストロフィー症の車椅子用クッションとして有用か否かを検討した。

対象と方法

対象は17歳から21歳までの stage Ⅶ（厚生省筋ジストロフィー研究班による機能障害度分類）以上の Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）5例で，いずれも胸腰椎型の側彎と後彎とを有し，側彎の程度は cobb 法で16度から37度であった。健常対照として18歳の健常男子も計測した。

座圧の計測には，Tekscan 社製の BIGMAT と呼ばれる圧計測センサシートを用いた。このシートは，加える圧の大きさに応じ電気抵抗値が異なる物質の薄膜の上下に，行電極と列電極を一定の間隔でマトリックス状に配置したもので，それぞれの交点が力検出点となるように設計されている。縦 50 cm，横 45 cm，厚さ0.1mm と紙の様に薄く，フレキシブルなため，クッション座圧の計測も可能である。このセンサの行電極と列電極を周期的にスキャンし，その時点のそれぞれの交点における電気抵抗値をコンピューターに連続的に取り込み，力情報に変換表示した。

このシステムを用いて，以下の3つの条件で座圧の計測を行った。

A．車椅子シートの上に BIGMAT をセットし，座らせた時の，座面にかかる圧。

B．車椅子シートの上に，厚さ約 50 mm の

通常のウレタンフォーム製クッションマットを乗せ，その上に BIGMAT をセットし，座らせた時の座面にかかる圧。

C．車椅子シートの上に，厚さ約 50 mm のテンパーフォーム製クッションマットを乗せ，その上に BIGMAT をセットし座らせた時の座面にかかる圧。

結　果

健常者を条件Aで測定した座圧の変化を図1に示した。左右の殿部にかかる座圧の大きさはほぼ同等で，座圧のピークは左右の殿部に均等に分布していた。

DMD の一症例（17歳男子, stage Ⅶ）で条件Aにより測定した結果は，左の殿部のみに座圧がかかり，対側の座圧はみられなかった。左の坐骨結節部に座圧のピークがあり，このピークは褥瘡の部位と一致していた（図2）。

条件Bでは，条件Aに比べて，坐骨結節部の座圧のピークは減少し，座圧のかかる総面積は増加したが，座圧の分布は未だ左殿部が中心であった。テンパーフォームを使用した条件Cでは，坐骨結節部の座圧のピークはほぼ消失し，座圧の総面積は条件Bよりさらに増加，対側殿部の座圧も出現し，健常者の座圧パターンに近づいていた（図3）。

条件Aに比べて，条件Bでは，強い座圧面積は減少し弱い座圧面積が増加した。条件Cでは，強い座圧面積はさらに減少し弱い座圧面積はさらに増加した。すなわち殿部の多くの部分で体重を支えるようになり，局所の座圧は弱くなり，皮膚障害の危険性が減少したことがわかる（図4）。

同様の条件で DMD 5例について座圧分布を計測した。247 g/cm² 以上の強い座圧のかかる面積は，条件Bでは条件Aに比べ低下傾向にあるが有意差はない。しかし条件Cでは座圧面積が全例で著しく低下し，条件A及び条件Bとの間で，いずれも5％水準で有意差があった（図5）。10 g/cm² 以上の座圧面積は，条件Bでも全例で増加したが，条件Cではさらに増加

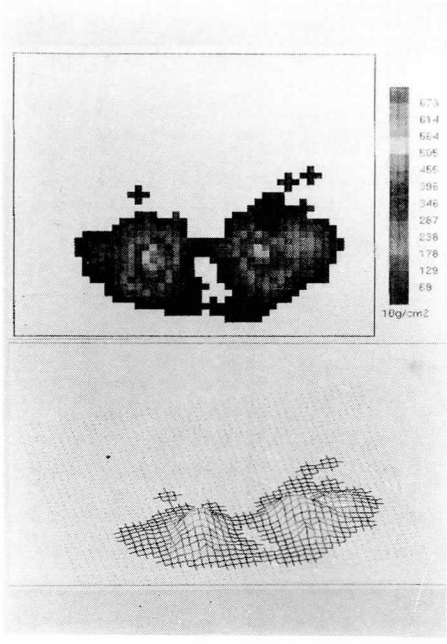


図1　健常者の条件Aでの座圧分布
18歳健常男子。上は2次元表示，下は3次元表示。図の上方が被検者の前方である。座圧のピークは左右の殿部に均等に分布している。

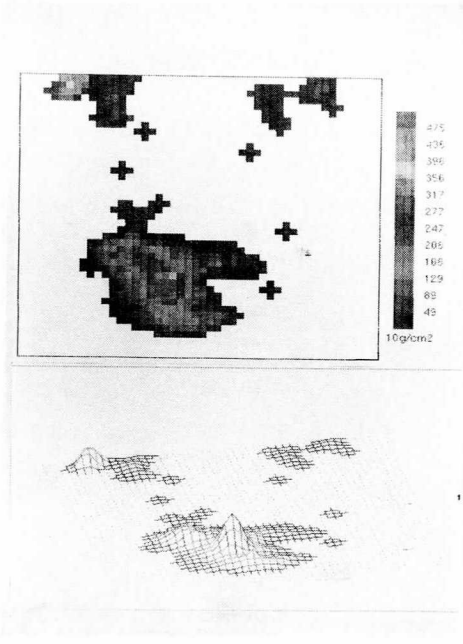


図2　DMD の条件Aでの座圧分布
17歳 DMD 男子，Stage Ⅶ，脊柱左側彎32°＋後彎（胸腰椎型）。上は2次元表示，下は3次元表示。図の上方が被検者の前方である。座圧は左殿部を中心にみられ，左座骨結節部に大きなピークがある。

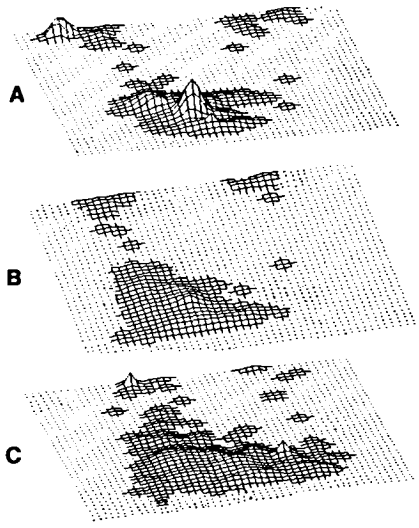


図3　ウレタンフォーム製及びテンパーフォーム製クッションマットによる座圧の変化（3次元表示）
17歳 DMD 男子（図2と同一症例）。テンパーフォームを用いた条件Cでは左座骨結節部の座圧の集中は解消され，右殿部にも座圧が出現し，広い面積に座圧が分散されている。

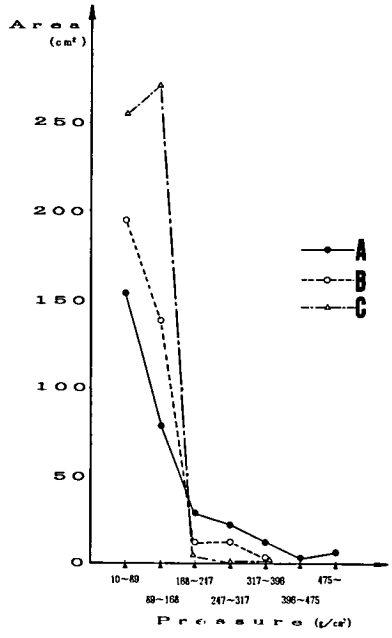


図4　A, B, C 3つの条件での座圧分布
17歳 DMD 男子（図2，3と同一症例）。条件A，条件Bに比べ条件Cでは強い座圧の面積が減少し，弱い座圧の面積が著明に増加している。

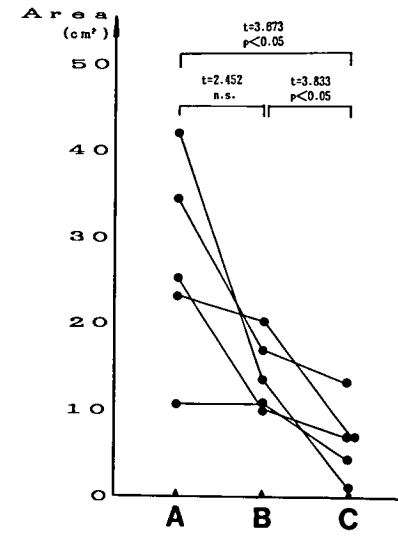


図5　DMD 5例におけるA，B，C 3つの条件での，247 g/cm² 以上の強い座圧のかかる面積

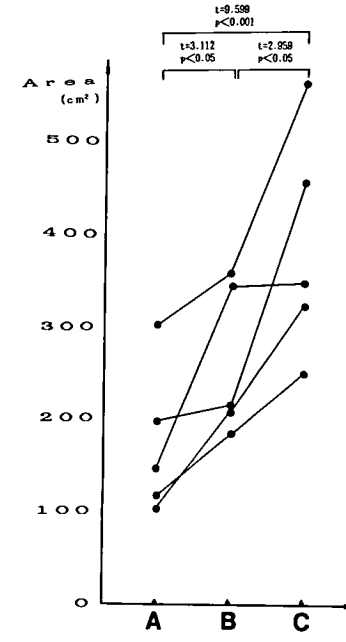


図6　DMD 5例におけるA，B，C 3つの条件での，10 g/cm² 以上の座圧のかかる面積

し，条件Aに対して0.1%，条件Bに対しては5%の水準で有意差があった。すなわち，殿部の広い部分に座圧が分散し，広い座面で体重を支えるようになったことがわかる（図6）。

考　察

DMD にみられる脊柱側彎や骨盤傾斜などの骨格変形は，左右どちらか一方の殿部への座圧の局所的な集中をもたらし，これは褥瘡などの皮膚障害部と一致していた。DMD では，車椅子期の初期には，車椅子を自分で操作し，上体の前後の動きにつれて座面も変化し，また殿部に痛みが生じれば自分で座面を変換することが可能なため皮膚障害発生の危険も少ない。しかし機能障害が進行し，車椅子操作が困難となり，胸部のベルトで車椅子に固定されるようになると，全く座面の調節が不可能となり，褥瘡などの皮膚障害発生の危険が増加する。

通常使用しているウレタンフォーム製クッションは，座圧のピークを分散し，座圧面積を増加させるのには有効であったが，座圧のパターンを改善させるには至らなかった。新しい圧吸収素材テンパーフォームは，通常のウレタンフォーム製クッションに比べ，座圧のピークを有意に減少させ，座圧の面積をより一層増加させたが，さらに座圧のパターンも，左右の殿部に座圧が分布する健常者のパターンに近づけることがわかった。

ただし，テンパーフォーム製クッションは，圧の大きさに応じて容易に形状を変えるため上体の固定性は悪くなり，自分で車椅子を操作し，それに伴う上体の動きがある時期にはやや不向きといえる。しかし，もはや受動的に車椅子に固定されることを余儀なくされた stage Ⅶ から stage Ⅷ の時期には，皮膚障害防止や患者の苦痛軽減の面から，たいへん有用な手段であると考えられる。

文　献

1）Gibson AD, Wilkins EA : The management of spinal diformity in Duchenne muscular dystrophy. Cin Orthop **108** : 41, 1975

2）安東範明，高柳哲也，藤本泰代，真野行生：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―．臨床神経　**32** : 956, 1992

3）高柳哲也，安東範明，真野行生：Duchenne 型筋ジストロフィー症における座位保持能力の検討．厚生省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：83, 1991

Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋 viability と左心機能の検討

班　員　金　沢　　一
国立療養所川棚病院
共同研究者　田　村　拓　久，渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院

要　旨

心筋 SPECT と心プールシンチを用い Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の心筋 viability と左心機能との関係を検討した。

心筋 SPECT は仰臥位安静で ^{201}T1 静注10分後（INT）と4時間後（DEL）の2回撮像し，INT と DEL の灌流欠損部位より固定性灌流欠損（FD）部位を推定した。また，FD 部位間の左心機能を比較検討した。さらに，INT と DEL の count 数より最大 washout rate（WR）を測定した。心プールシンチでは左室駆出率（LVEF）を算出した。

INT の灌流欠損は FD である可能性は少なく，心室中隔や左室前壁の灌流欠損は DEL で消失する確立が高かった。また，FD が左室下壁や左室前壁に認められる症例は LVEF の低下が高度であった。灌流欠損部位の変化と WR より DMD 左室心筋の viability は低下していることが考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の心筋 viability と左心機能との関係を検討することを目的とした。

対象・方法

対象は男性 DMD 20例。年齢は11才から20才（平均15.0才）。骨格筋機能障害度別症例数（年齢）はV度1例（12才），Ⅵ度9例（14.6±2.7才），Ⅶ度7例（14.0±0.9才），Ⅷ度3例（19.7±0.5才）である。

方法は GE 社製 Starcam 400 AC/T を用い心筋 SPECT と心プールシンチを行った。心筋 SPECT は，仰臥位安静で ^{201}T1 を 74 MBq 静注し，10分後（INT）と4時間後（DEL）に撮像し，Bull's eye 法を用いて灌流欠損部位と欠損率（% FD）を測定した。

INT と DEL の欠損部位を比較し欠損面積の小さな方を固定性灌流欠損（FD）部位と定義した。次に，FD 部が存在しないものをⅠ群，左室側壁のみに FD 部を認めるものをⅡ群，左室前壁に認め，かつ左室下壁には認めないものをⅢ群，下壁に認める症例をⅣ群と4群に分類した。さらに，灌流欠損部位の pixel 数を Bull's eye 表示の全 pixel 数で除した値を % FD とした。また，INT と DEL の count 数より最大 washout rate（WR）を測定した。

心プールシンチでは Multigate 法により左室駆出率（LVEF）を測定した。さらに，動脈血ガス分析を行い，各群間で比較検討した。

結　果

① 灌流欠損部位

図1に各症例の INT と DEL の灌流欠損部位の変化を示した。各灌流欠損部位の消失率は DEL で灌流欠損が全て消失した症例は19例中5例（26.3%），心室中隔は9例中8例（88.9

%)，左室前壁が15例中6例（40.0%），心室中隔と左室前壁が8例中4例（50%），左室下壁が7例中2例（28.6%），心室中隔と左室下壁が4例中1例（25.0%）であった。

② FD

FD 部位別年齢では，FD のないⅠ群や，側壁のみのⅡ群は若年に多く存在したが，年長の症例にも認められた（図2）。一方，前壁のⅢ群や下壁のⅣ群にも若年の症例を認めた。また，FD 部位と骨格筋機能障害度との間にも関係はなかった。

% FD は年齢と関係なかったが，機能障害度別ではⅧ度の% FD はⅥ度と比べ有意に拡大していた（$p<0.05$）。

Ⅲ・Ⅳ群の% FD はⅡ群と比べ大きい傾向にあったが有意差はなかった（図3）。

③ LVEF

各群間で LVEF に差はなかったが，Ⅰ・Ⅱ群と比べⅢ・Ⅳ群で低下傾向にあった。また，Ⅰ・Ⅱ群の LVEF は全て40%以上であったが，Ⅲ群の1例とⅣ群の2例は40%以下であった（図4）。一方，% FD と LVEF との間には相関はなかった。

④ WR

Ⅲ群の1例を除き WR は40%以下であった（図5）。また，FD 部位のないⅠ群にもⅢ・Ⅳ群と同様に WR の低い症例を認めた。

WR と heart rate との間には相関はなかった（図6）。

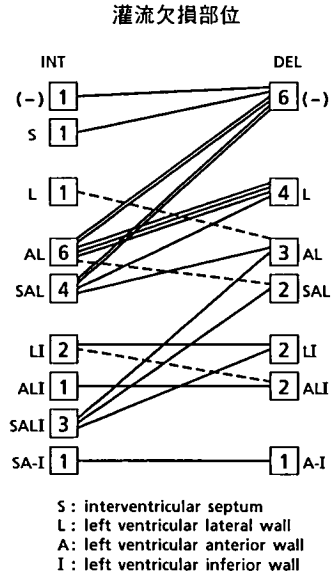


図 1

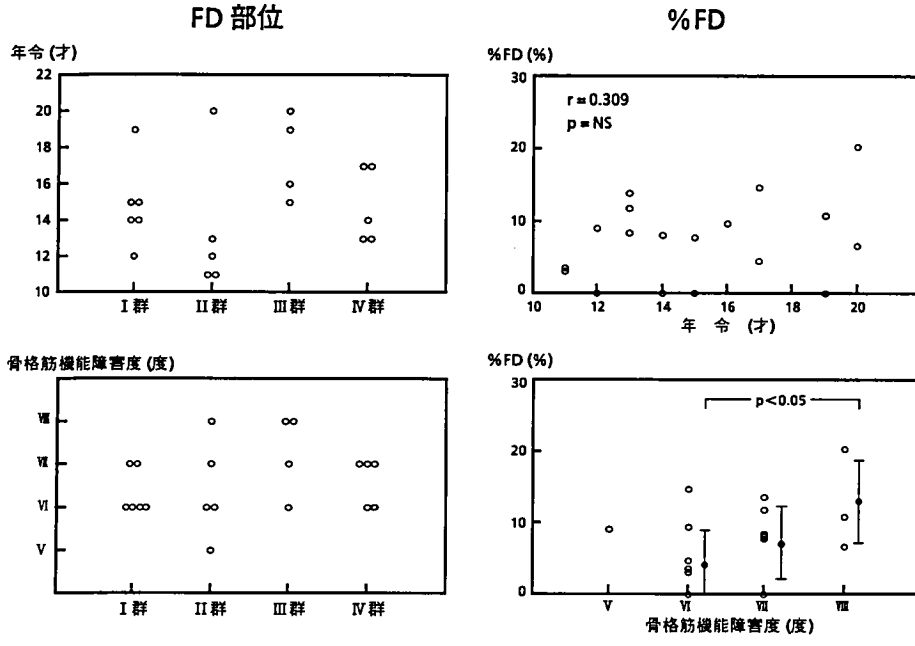


図 2

⑤ 血液ガス所見

PaO_2 ではⅡ群の1例を除き全て 80 torr 以上を示したが，$PaCO_2$ ではⅢ群とⅣ群の各2例は 45 torr 以上であった（図7）。

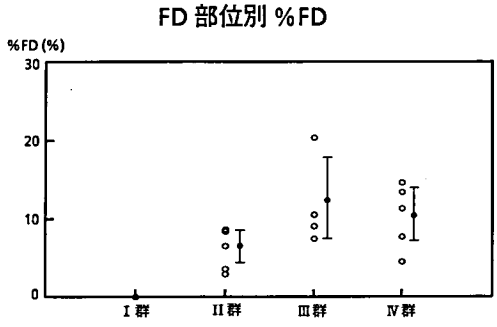


図 3

考　察

安静時心筋 SPECT により DMD 心筋障害の FD 部位を推定したところ，INT の灌流欠損は FD である可能性は少なく，特に心室中隔や左室前壁の灌流欠損は DEL で消失する症例が多く認められた。つまり DEL で消失する灌流欠損部は心筋の線維化を必ずしも表現するものではなく，同部位の心筋代謝等の異常によるものと考えられる。

FD 部位と左心機能との関係では，FD が左室下壁や左室前壁に認められるⅢ・Ⅳ群では，FD を認めないⅠ群や FD が左室側壁のみに認められるⅡ群と比べ LVEF の低下がより高度であることが明らかとなった。また，血液ガス所見においてもⅢ・Ⅳ群の各2例は PaO_2 が正

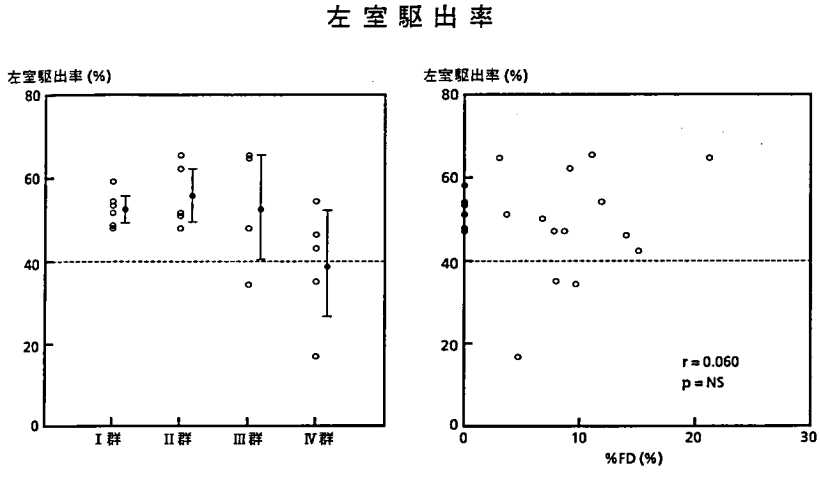


図 4

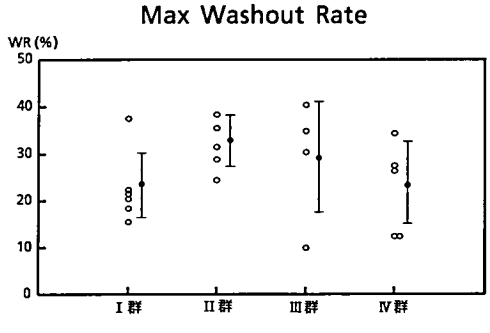


図 5

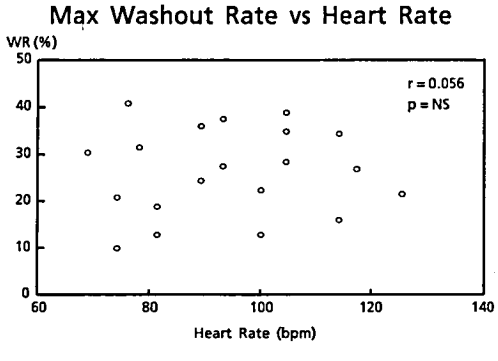


図 6

血液ガス所見

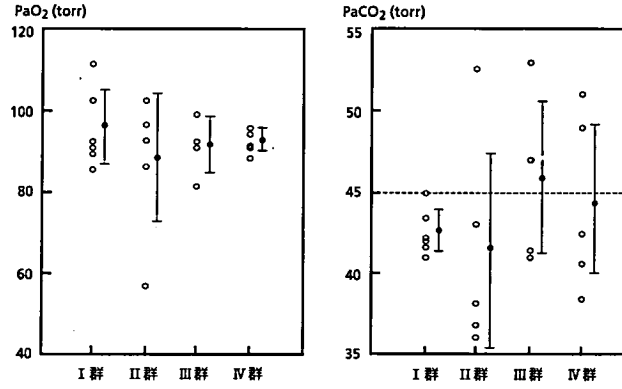


図 7

常であるにもかかわらず $PaCO_2$ は 45 torr 以上を呈していたことは前述の所見と一致する。

WR に関してみると20症例中19例 (95.0%) が40%以下を呈し，各群間に有意差は認められなかったがIII・IV群にきわめて低値を呈した症例が認められた。以上の所見と灌流欠損部位の変化より DMD 左室心筋の viability は低下していることが分かった。

まとめ

① 安静時心筋 SPECT により DMD 心筋障害の FD 部位を推定した。

② INT の灌流欠損は FD である可能性は少なく，心室中隔や左室前壁の灌流欠損は DEL で消失する確立が高い。

③ FD が左室下壁や左室前壁に認められる症例では LVEF の低下が高度である。

④ 灌流欠損部位の変化と WR より DMD 左室心筋の viability は低下していると考えられた。

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—

班　員　五十嵐　勝　朗
国立療養所岩木病院

共同研究者　五十嵐　勝　朗，黒　沼　忠由樹，小　出　信　雄
塩　谷　睦子，大　竹　　進，中　島　菊　雄
川　原　禮　子，佐々木　正　則，小笠原　英　治
国立療養所岩木病院

要　旨

筋ジストロフィー（筋ジス）患者では臨床症状が進行するにつれて総心拍数が増加することを，これまでにこの当班会議で報告してきた。その原因の一つが深夜帯の分時最少心拍数の増加が関与しているということを推察してきた[1)2)]。今回はこの考えを確かめるために，臨床症状の悪化を遅らせるために経鼻的に人工呼吸をおこない夜間の酸素飽和度を亢める治療を行ってきたことに便乗して，このような条件の下での心拍数の変化について検討した。

対　象

約3年前から夜間の酸素飽和度が80%以下にまで低下する筋ジス患者に毎日21時から翌朝6時まで Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) を施行してきた。そのうちの6名の筋ジス患者である。年齢は14〜19歳である。

方　法

人工呼吸器（KV1, Newport, LP-6）を使用し，NIPPV を施行した。毎日21時から翌朝6時まで行い，動脈血酸素飽和度を測定してできるだけ100%に近づくように努力した。このような条件の下に，同一患者で誕生日を中心にホルター心電図を記録し，総心拍数，分時最少心拍数，分時最大心拍数などをチェックした。その他，NIPPV 施行前，施行6カ月，12カ月の心肺係数，% Vital Capacity, Ejection Fraction の変化をも併せて調べた。

成　績

1）総心拍数（図1）

いずれも平均値で求めた。その結果，NIPPV 施行前が149728拍，施行6カ月が137278拍，12カ月が133802拍であった。総心拍数は NIPPV 施行前と施行12カ月の間では有意に施行後が減

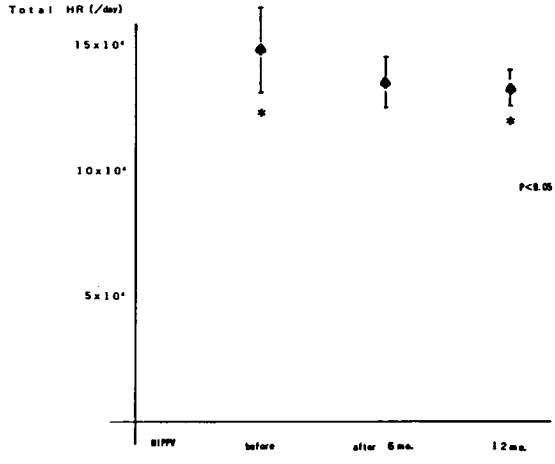


図1　総心拍数

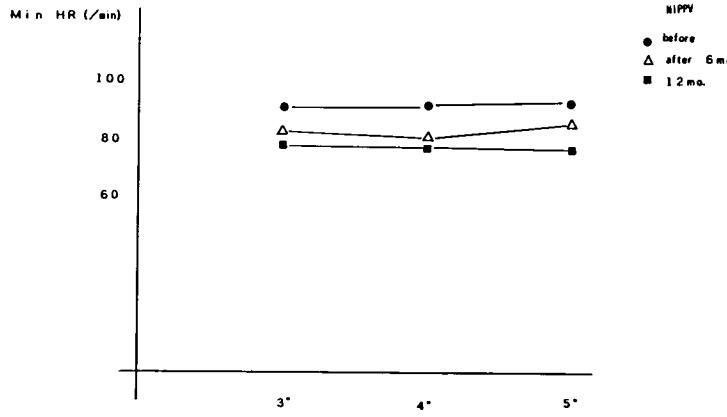


図2　分時最少心拍数

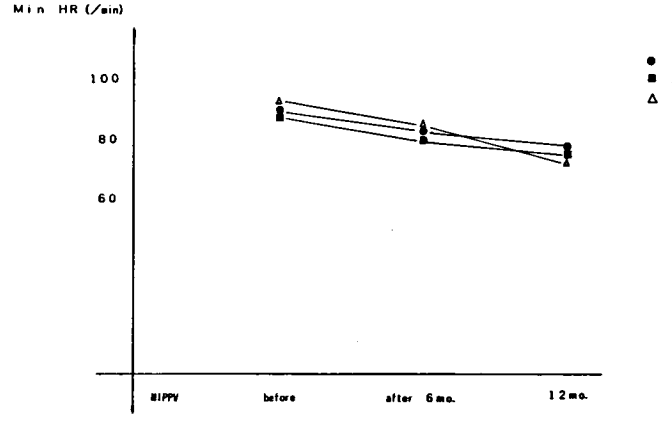


図3　分時最少心拍数

少した。

2）分時最少心拍数（図2，3）

いずれも平均値で求めた。その結果，NIPPV施行前の3時が91拍，4時が92拍，5時が94拍，施行6カ月の3時が84拍，4時が81拍，5時が86拍，12カ月の3時が79拍，4時が78拍，5時が77拍であった。分時最少心拍数は施行前に比較し，施行12カ月では減少傾向にあった。

3）心肺係数（CTR），% Vital Capacity（VC），Ejection Fraction（EF）（図4）

NIPPV施行前，施行6カ月，12カ月のCTRは52%前後，% VCは30%前後，EFは50%で，NIPPV施行とは関係はみられなかった。

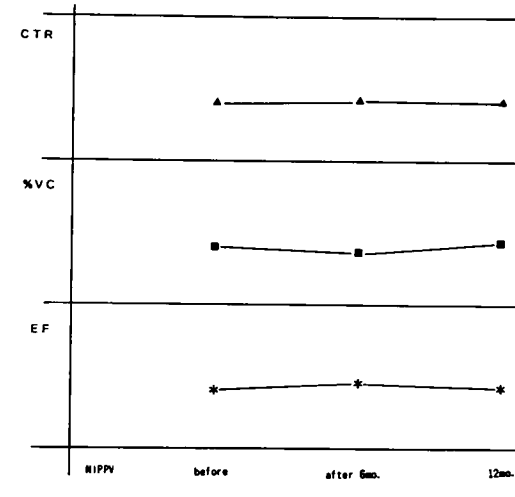


図4　CTR，%VC，EF

考　察

心不全とは症候群と考えられる。従って，単一の症状や所見から判断することは困難である。筋ジス患者で臨床症状が悪化した場合，一つの所見として総心拍数の増加があることが知られていた。そこで著者らは分時最大心拍数の増加に注目し検討を重ねてきた。分時最大心拍数の増加には交感神経の興奮の関与が最も考えられる。筋ジス患者の日常生活，特に ADL が低下した患者の大部分はベッド上の生活である。そのため運動を主とする肉体の興奮より精神的興奮が心拍数の増加に関与すると考える方が妥当である。ホルター心電図で心拍数を分析すると，このような患者では分時最大心拍数はあまり増加しないことがわかった。それにもかかわらず総心拍数が増加するということは分時最少心拍数の増加が関与することを強く示唆された。分時最少心拍数の日内変動は健康者では深夜帯が最も少ないことが知られている。しかし筋ジス患者ではこの時間帯が増加するということをこの班会議で報告してきた。特に臨床症状が悪化した場合は有意に増加することがわかった。そこで今回は夜間に経鼻的に人工呼吸を施行し酸素飽和度をほぼ100％にしたときの最少心拍数の変化について検討した。

今回のデータから，総心拍数は NIPPV 施行前に比較して，施行12カ月後では有意に減少していた。さらに深夜帯の3時から5時までの分時最少心拍数の NIPPV 施行後の経過ではどの時間帯でも同じように減少傾向であった。

このように総心拍数の減少に深夜帯の3時から5時までの分時最少心拍数が関与することを推察していたので，見方を変えて NIPPV 施行後を経過を追って観察した。その結果，NIPPV 施行で分時最少心拍数が減少することが明らかになった。

NIPPV 施行後有意に分時最少心拍数が減少したことは，夜間の最少心拍数の増加には深夜帯の酸素飽和度の低下が関与することを強く示唆するものである。

結　論

1）夜間の SaO 2 が80％以下の筋ジス患者6名（14〜19歳）に NIPPV を連日夜間（21時から6時まで）に実施した。

2）実施6カ月，12カ月後にホルター心電図にて総心拍数，分時最少心拍数を観察した。

3）総心拍数と深夜帯（3〜5時）の分時最少心拍数は減少傾向を呈した。

4）深夜帯の分時最少心拍数に動脈血酸素飽和度の関与が示唆された。

文　献

1）五十嵐勝朗ほか：筋ジストロフィー症患者の循環機能　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

2）五十嵐勝朗ほか：筋ジストロフィー患者の分時最少心拍数の日内変動　筋ジストロフィーの療養と看護に関する総合的研究　平成3年度

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

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　足立克仁[1)]，木村千代美[1)]，鳴尾隆子[1)]
美馬伸章[1)]，中村由利子[1)]，柏木節子[1)]
乾　俊夫[2)]，伊井邦雄[3)]，春藤玲子[4)]
重清俊雄[4)]，川井尚臣[4)]

[1)] 国立療養所徳島病院内科　[2)] 国立療養所徳島病院神経内科
[3)] 徳島大学第一病理　[4)] 徳島大学第一内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者に併発する血栓症の成因を明らかにするため，DMD の剖検29例について血栓症の頻度を調べるとともに，入院中の15例(15～27歳)について凝固線溶系ならびに心機能を検討した。剖検例では，心肥大群（心不全死）で8例中5例に肺，腎などに血栓症がみられたが，非心肥大群では21例中2例と低頻度であった。入院例では，15例中2例に thrombin-antithrombin III complex（TAT）と血小板第4因子（PF4）の両値の上昇がみられ，凝固亢進状態が示唆された。これらの例の心胸郭比（CTR）は61%，51%と拡大し，心エコーの ejection fraction（EF）はそれぞれ 26.0%，9.5% と低下しており，いずれも拡張型心筋症を呈し，これらは著明な心機能障害例であった。以上より，心機能低下の強い DMD 例は血液凝固能が亢進し，血栓準備状態にあり，血栓症併発の可能性が示唆された。

はじめに

DMD の剖検例では，しばしば各種の臓器に血栓症がみられ[1~3)]，これが本症の予後を悪くする可能性があるが，本症にみられる血栓症の成因は不明である。本研究では，剖検例について血栓症の頻度の検討を行い，さらに，入院例について凝固線溶系の検討を行い，本症における血栓症の成因を明らかにする。

対象と方法

対象は昭和46年から平成2年までに当院で剖検した DMD の男子29例である。このうち心重量が各年齢における正常範囲を明らかに逸脱し増加した例を心肥大群として分類[4)]すると8例あり，死亡年齢は13～20歳（17.9±2.2，mean ±SD)であった。残りの心重量が正常または減少例を非心肥大群とすると，21例あり，死亡年齢は14～27歳（20.0±3.4）で，両群とも死亡時の厚生省研究班の下肢機能障害度（stage）はVI～VIIIであった。

これら二群において，各種臓器の血栓症の出現頻度を検討した。

別に，年齢15～27歳（20.4±3.8），stage VI～VIIIの入院中の15例で，止血・血栓の分子マーカーの測定（一部は経過を追った）を行うと同時に，心機能を評価した。すなわち，EF が 40%以下を心機能障害例とし，また，CTR は心拡張の一指標とした。

結　果

1．剖検例における血栓症の出現頻度

心肥大群では8例中5例に血栓症がみられたが，非心肥大群では21例中2例と低頻度であった。血栓部位と例数は，心肥大群では心室内血栓2例，脳1例，肺2例，脾1例，腎4例であり，非心肥大群では肺1例，脾1例であった（表1）。

2．入院例における止血・血栓の分子マーカーと心機能

1）DMD における TAT 値ならびに PF4 値

図1に示したように，TAT, PF4 値の殆どが正常範囲にあったが，正常よりやや高い例や，上昇例もみられ，これらの例は殆どが心機能障害例であった。

表1　DMD 剖検例における血栓症の出現頻度

		心肥大8例	非心肥大21例
各種臓器血栓症		5例(62.5%)	2例 (9.5%)
内訳	心室内血栓	2例(25.0%)	0
	脳梗塞	1例(12.5%)	0
	肺梗塞	2例(25.0%)	1例 (4.8%)
	脾梗塞	1例(12.5%)	1例 (4.8%)
	腎梗塞	4例(50.0%)	0

2）CTR と TAT 値ならびに PF4 値との関係

図2に示したが，CTR と TAT, PF4 値はともに正の相関を示した。すなわち，TAT, PF4 値の上昇例の殆どは CTR 50%以上の心拡大例であり，さらに心機能障害例であった。

3）TAT, PF4 の両値が上昇を示した2症例

年齢は15歳と27歳で，運動機能はそれぞれ stage Ⅵ, Ⅷ であり，心機能は CTR の拡大（61%, 51%）と EF の低下（26.0%, 9.5%）があり，ともに拡張型心筋症が考えられ，後者では僧坊弁逸脱がみられた。血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度は僅かな上昇がみられた。凝固機能は TAT 値（12.8, 4.4 ng/ml）に加え，fibrinopeptide A（FPA）値も上昇（23.2, 10.5 ng/ml）を示した。血小板機能は PF4 値（33, 22 ng/ml）に加え，β thromboglobulin（β TG）値の上昇（59, 76 ng/ml）がみられた。線溶機能は D-dimer 値は正常範囲で，plasmin-α_2-plasmin inhibitor complex 値は1例で僅かな上昇がみられた。（表2）。

4）TAT 値の経時的変動

図3に示したように，1年間で正常値から高

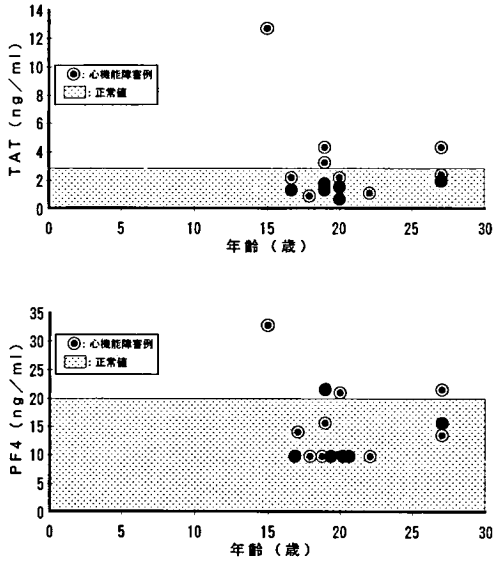


図1　DMD における thrombin-antithrombin Ⅲ complex 値（上段）ならびに血小板第4因子値（下段）

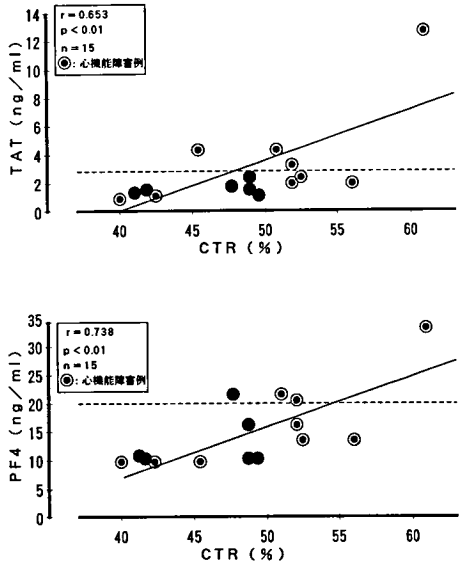


図2　心胸郭比と thrombin-antithrombin Ⅲ complex 値（上段）ならびに血小板第4因子値（下段）との関係

表2 Thrombin-antithrombin Ⅲ complex, 血小板第4因子の両値が上昇を示した2症例

[運動機能]

症例	年齢	欠失エクソン	stage	日常生活
H. S.	15歳	(+)	Ⅵ	電動車椅子
H. T.	27歳	(+)	Ⅷ	24時間CR装着中

[心機能]

症例	胸部X-p CTR (50%>)	心エコー			血漿 ANP濃度 (61 pg/ml>)
		EF (58〜89%)	DCM	MVP	
H. S.	61	26.0	+	−	63
H. T.	51	9.5	+	+	68

[凝血学的検査]

症例	凝固機能		血小板機能		線溶機能	
	TAT 3 ng/ml>	FPA 3 ng/ml>	PF4 20 ng/ml>	β TG 50 ng/ml>	D-D 140 ng/ml>	PIC 0.8 μg/ml>
H. S.	12.8	23.2	33	59	91	1.0
H. T.	4.4	10.5	22	76	20	0.8

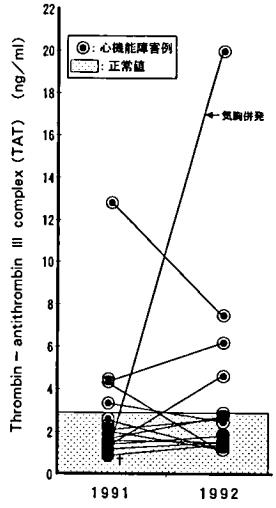


図3 Thrombin-antithrombin Ⅲ complex 値の経時的変動

値へ移行したのは2例みられたが，この間，心機能の著明な増悪がみられた。また，TAT の高度上昇例では両側の気胸を併発していた。

考　察

当院における DMD の剖検例で，心不全死と考えられる症例に各種臓器にしばしば血栓症がみられることから，まず，心不全死群と非心不全死群との区別を試みた。しかし，本症には呼吸不全の要因が加わり，両者の区別は困難であるため，心重量を一指標として心肥大群と非心肥大群に分類した。前者では胸水や心のう液の増量，肺，肝などの重量の増加やうっ血所見などがみられ，心不全死が考えられた。後者ではこれらの所見が殆どみられないことから非心不全死例と考えられた[4]。この二群で血栓症の頻度を検討した結果，心肥大群に圧倒的に高率に認められた。

従来より，特発性拡張型心筋症では6〜25%と高率に血栓症がみられると報告[5]されており，また，本症でも拡張型心筋症と血栓症を併発した例は何例か報告[1)2)]されている。我々もさきに当研究班で報告[3]した。

本症における心不全と血栓症との関係をさらに調べるために，現在入院中の比較的年長の DMD 例について，心機能を評価するとともに，凝固亢進状態の有無について直接的で，鋭敏な止血・血栓の分子マーカーを測定した。その結果，15例中2例に凝固亢進状態が示唆された。この2例はいずれも拡張型の心筋症を示し，著しい心機能低下が認められた。しかし，線溶機

能がほぼ正常範囲であったことは，凝固機能が極端に亢進してないと思われ，血栓準備状態にあることが推定された。

以上より，心機能低下の高度な DMD 例は血栓準備状態になっていて，血栓症併発の可能性が考えられた。

TAT 値の経時的変動では，正常値から高値へ移行した症例が2例にみられたが，この間，心機能は著明に低下していた。TAT 値の高度上昇例では，両側の気胸の併発による全身状態の増悪が凝固機能に何らかの影響を及ぼしたものと思われる。いずれにせよ，これら凝固系の分子マーカーの経時的な測定は病状評価の一指標になると考えられる。

本症における血栓症の発症機序については従来よりいくつかの機序[1)2)]が提唱されてきたが未だ不明である。長期臥床の影響もあると思われるが，本論文の2例中の1例は運動機能が比較的軽いにもかかわらず凝固能の亢進が認められた。我々は心不全が血流の停滞をおこし，血液凝固能が亢進し，血小板活性化も加わり，血栓準備状態になり，さらに血栓症へと伸展するものと考えている。

文　献

1) Gaffney JF, Kingston WJ et al : Left ventricular thrombus and systemic emboli complicating the cardiomyopathy of Duchenne's muscular dystrophy. Arch Neurol **46** : 1249, 1989

2) Riggs T : Cardiomyopathy and pulmonary emboli in terminal Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J **119** : 690, 1990

3) 松家　豊，米田賢治ら：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―．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，1991，p. 254

4) 松家　豊，足立克仁ら：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―．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，1992，p. 238

5) Johnson RA & Palacios I : Dilated cardiomyopathies of the adult. N Engl J Med **307** : 1051, 1982

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

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院小児科
共同研究者　石　川　幸　辰，石　川　悠　加
国立療養所八雲病院小児科

要　旨

強力かつ持続的な血管平滑筋収縮作用を有するペプチド，エンドセリン（ET-1）の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）における様々な病態への関与を調べる目的で DMD 30例の血漿濃度について検討した。

正常成人の血漿 ET-1 値は 2.24±0.39 pg/ml（正常域 1.4〜3.0 pg/ml）であり，これに対し，DMD 群は 2.80±0.75 pg/ml と統計学的に有意に上昇していた。心胸郭比，左室駆出率，血中 α-ANP 値などの心不全因子と相関関係を認めなかった。% VC，Cobb 角などの呼吸不全因子とも相関はなかったが，安静時炭酸ガス値とは，5%以下の危険率で正の相関を認め，Pa CO_2 50 mmHg 以上で ET 値は 3.0 pg/ml 以上となった。DMD における ET-1 上昇の病因として，存在する肺高血圧，ジストロフィン蛋白欠損により生ずる血管機能異常が示唆された。以上より，ET-1 は，DMD の病態を修飾するホルモンのひとつと考えられた。

はじめに

エンドセリン（以下，ET-1 と略す）は，1988年，柳沢らにより発見された21残基のアミノ酸よりなる強力かつ持続的な血管平滑筋収縮作用を有するペプチドで，その特異的な構造と活性から，全く新しい生理活性物質として注目されている[1]。ヒトでは ET-1〜3 の3種のアイソペプチドが存在し，ヒト血中では ET-1 が主たる活性を有し，ET-3 も微量ながら血中に存在している[2]（図1）。ET-1 の薬理作用は，表に示すごとく，心血管系のみならず血管外でも多岐にわたり，あたかもホルモンのごとく作用している。最近，in vitro, in vivo の系において，ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（α-ANP と略す）が ET-1 分泌を抑制し，逆に ET-1 は α-ANP 分泌を促進するという cardiac-endothelium feedback 機構の存在が示唆されている[3]。私どもは，昭和63年度の本班会議において，α-ANP が心機能低下を有する Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD と略す）で有意に上

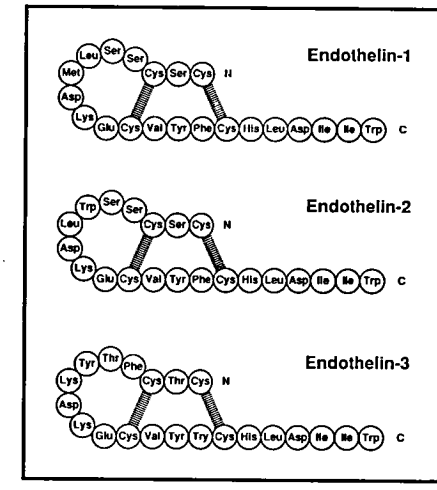


図1　ヒトに存在するエンドセリンファミリーの構造[2]

表　エンドセリン-1の薬理作用[5]

血管平滑筋	血管の太さ，動静脈の別を問わず持続的な血管収縮を来たす
血管以外の平滑筋	気管，腸管，膀胱，腎盂，子宮の収縮
心	陽性変力作用，陽性変時作用，ANP 分泌の促進
腎	糸球体からのレニン分泌の抑制，集合管の Na/K ポンプの抑制
交感神経	神経末端からのカテコラミン放出の調節
副腎	アルドステロン，コーチゾル分泌の刺激
中枢神経系	下垂体前葉からの LH，FSH 分泌の刺激
肝	グリコーゲン分解の促進
血管内皮	EDRF，エイコサノイドの遊離促進
細胞増殖	血管平滑筋，線維芽細胞の DNA 合成の促進

昇し心不全の早期発見のマーカーとなることを報告した[4]。今回，DMD の心機能低下における α-ANP と ET-1 の相関を調べると共に，ET-1 が DMD の様々な病態とどのように関わっているのかを検討した。

対象および方法

国立療養所八雲病院入院中の DMD 30例（心不全4名，心機能低下2名，呼吸不全2名，気管切開5名，CR 使用2名，NIPPV 施行1名，年齢9～39歳）を対象にした。ET-1 測定は，抗 ET-1 抗体（Peninsula 社）を用いた二抗体 RIA により行なった。健康成人90名，筋緊張性ジストロフィー4名，Werdnig-Hoffmann 病4名をコントロール群とした。DMD 患者では，DMD 機能障害度，心胸郭比，左室駆出率，血中 α-ANP 値，安静時炭酸ガス分析値，パーセント肺活量，脊柱側彎度との相関について検討した。

結　果

ヒト血中免疫活性 ET-1 値は，平田による第2回エンドセリン研究会での総括[5]では，各施設で用いた抗体の特異性，抽出操作によりバラツキがあり，その絶対値は 1.0 pg/ml と極めて微量であろうと推定している。今回，私どものアッセイ系による血漿 ET-1 値は健康成人で 2.24±0.39 pg/ml であり，平均値 ±2SD よりその正常域は 1.4～3.0 pg/ml と考えられた。従って，今回の検討では 3.0 pg/ml 以上をET-1 高値とした。コントロール群と比較すると DMD 群は 2.80±0.75 pg/ml と統計学的に有意（$p<0.001$）に高値であり，DMD 30例中11例（36.7%）が 3.0 pg/ml 以上であった（図2）。DMD の年齢，DMD 機能障害度群と ET-1 値とは統計学的に相関を認めなかった（図3）。また，心不全因子である心胸郭比，左室駆出率，血中 α-ANP 値などとも統計学的に相関関

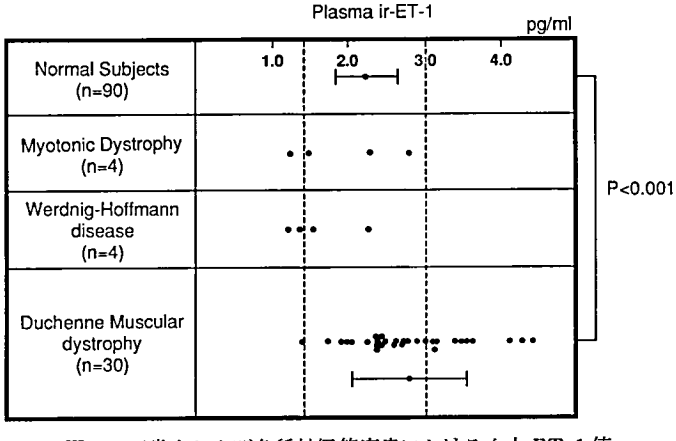


図2　正常人および各種神経筋疾患における血中 ET-1 値

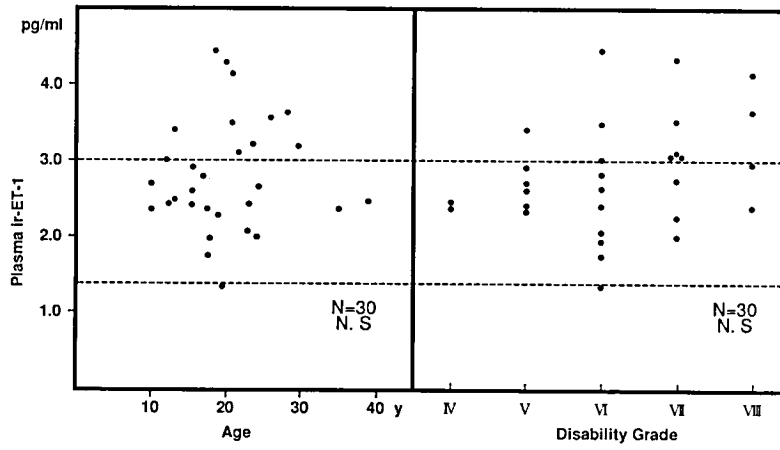


図3　年齢，DMD 機能障害度と血中 ET-1 値との相関

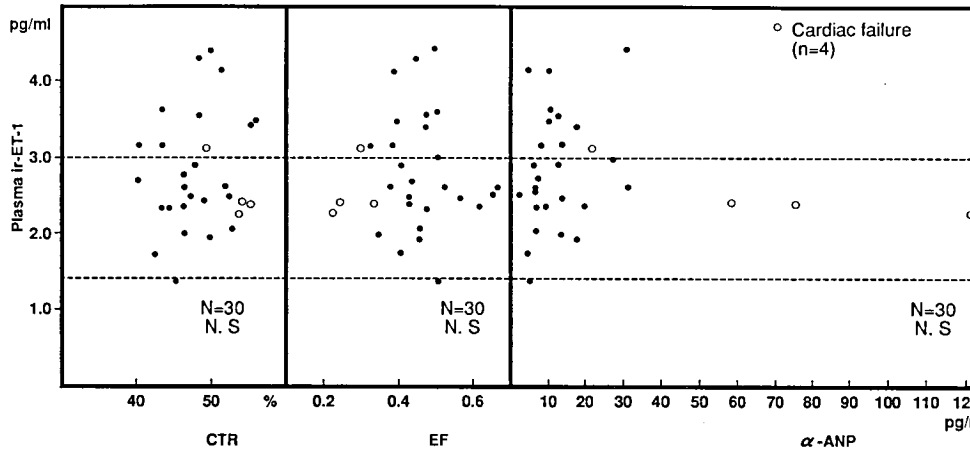


図4　DMD 心不全因子 (CTR%，EF，α-ANP) と血中 ET-1 値との相関

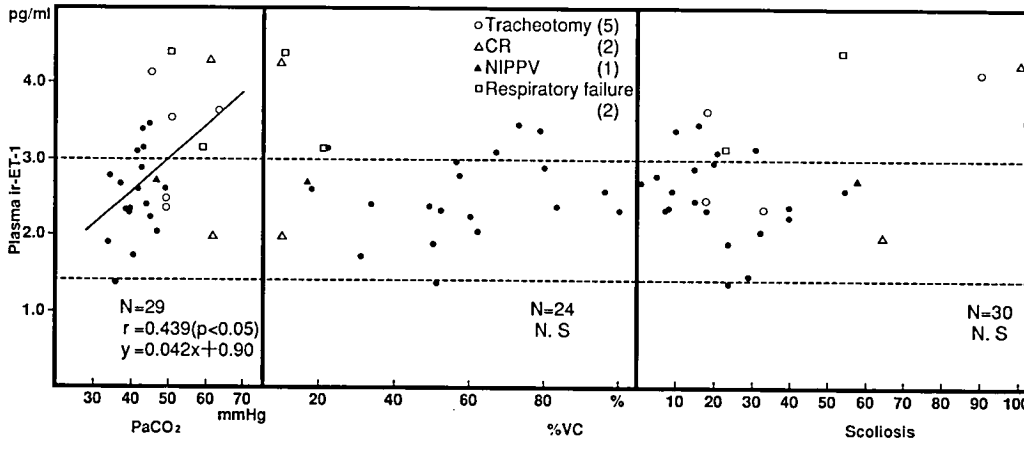


図5　DMD 呼吸不全因子 ($PaCO_2$，%VC，Cobb 角) と血中 ET-1 値との相関

係を認めなかった（図4）。ET-1 高値例のうち，呼吸不全2名，気管切開3名，CR 使用1例が含まれており，%VC, Cobb 角との呼吸不全因子とは相関はなかったが，安静時炭酸ガス値とは5%以下の危険率で正の相関（r＝0.439, p＜0.05）を認め，$PaCO_2$ 50 mmHg 以上で ET-1 値は 3.0 pg/ml 以上となった（図5）。

考　按

今回，DMD 30症例と限られた検体数ではあるが，DMD において初めて血中 ET-1 高値を証明した。血中 ET-1 は，すでに外科手術，糖尿病，高血圧，心筋梗塞，腎不全などで上昇することが報告されている[5]。これらの疾患・病態では血管内皮障害による漏出，高血糖による分泌刺激，腎クリアランスの低下などが考えられている。石原らは，DMD の呼吸不全例に対し，心カテーテル検査を施行し，全例，肺動脈圧が上昇した肺高血圧を呈していると報告している[6]。また，最近，Cody らは，慢性うっ血性心不全で肺高血圧を呈した症例では ET-1 が有意に上昇しており，ET-1 値が肺高血圧症の進展と相関していると報告した[7]。今回の検討で ET-1 高値例に，呼吸不全2名，気管切開3名，CR 使用1例が含まれていたことより，これらの DMD 呼吸不全症例に存在する肺高血圧が ET-1 高値の原因である可能性が示唆された。ET-1 は，血管内皮細胞より産生・分泌されるため，今後，DMD 剖検組織での ET-1 産生の所見，臓器血流障害の有無などを免疫組織学的に検索する必要がある。

従来より DMD の原因として血管機能異常による微小循環不全説を示唆する報告があり，Miike らは，preclinical stage の DMD 児において，小動静脈を含む小血管系における内皮細胞障害や血小板の接着，凝集といった血管の変化を報告している[8]。従って，全く合併症がなく ET-1 高値を示す DMD 症例（3例）が存在することは，DMD での血管平滑筋においてもジストロフィン蛋白が欠損しているために生ずる血管機能異常が ET-1 上昇に関与している可能性も示唆された。以上，今回の検討より，ET-1 は DMD の病態を修飾するモルモンのひとつと考えられた。今後さらに，経時的な検討が必要であろう。

文　献

1）Yanagisawa M, Kurihara H et al : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature **332** : 411, 1988

2）Inoue A, Yanagisawa M et al : The human endothelin family : Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. Pro. Natl. Acad. Sci. USA **86** : 2863, 1989

3）河野雅和，武田忠直：エンドセリンの分泌調節—cardiac-endothelium feedback の存在—．医学のあゆみ **163** : 137, 1992

4）南　良二，亀田桂司ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症におけるヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドの血漿濃度について．“厚生省「精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィーの遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究”（西谷班）昭和63年度研究報告書，p. 190, 1989

5）平田結喜緒，柳沢正史編：エンドセリン—最新情報．中外医学社，東京，1990年，p. 11

6）Yotukura M, Miyagawa M et al : Pulmonary hypertension in progressive muscular dystrophy of Duchenne type. Jpn Circ J **52** : 321, 1988.

7）Coby RJ. Haas GJ, Binkley PF : Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. CIRCULATION **85** : 504, 1992

8）Miike T, Sugino S et al : Vascular endothelial cell injury and platelet enbolism in Duchenne muscular dystrophy at the preclinical stage. J Neurol Sci **82** : 67, 1987.

筋ジストロフィーにおける皮野異常

班　員　三　宮　邦　裕
国立療養所西別府病院神経内科

共同研究者　後　藤　勝　政[1)]，秦　　かおり[1)]，黒　川　　徹[2)]
[1)] 国立療養所西別府病院神経内科　[2)] 国立療養所西別府病院小児科

要　旨

筋ジストロフィーにおける皮野異常を痕跡法にて検討した。当院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）10例（年齢18～29歳，平均22.3±4.3歳），福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）8例（年齢17～36歳，平均24.4±5.7歳），および健常人10例（年齢22～26歳，平均23.5±1.6歳）を対象とした。健常人においては皮野異常は1例も認められなかった。筋ジストロフィーでは，DMD で10例中8例（80%），FCMD で8例中6例（75%）と高率に皮野異常（皮膚線条の減少・不鮮明化）が認められた。

目　的

正常の皮膚表面は皮丘と皮溝が錯綜し，数個ずつに区切られて，三角形，菱形，多角形の網目を作っており，これは皮野と呼ばれている。今回，筋ジストロフィーの自律神経障害を調べる目的でピロカルピンによる薬物発汗を行い，皮膚の鋳型を採ったが，その際，皮野に異常のある症例が多いことを見出したので報告する。

対　象

対象は，国立療養所西別府病院に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）10例（年齢18～29歳，平均22.3±4.3歳，男性10例），福山型先天性筋ジストロフィー（以下 FCMD）8例（年齢17～36歳，平均24.4±5.7歳，男性3例・女性5例），および年齢を一致させた健常人10例（年齢22～26歳，平均23.5±1.6歳，男性3例・女性7例）である。

方　法

足背において1%塩酸ピロカルピン溶液を陽極側におき，生理食塩水を陰極側にして，2mAで5分間の通電（iontophoresis）を行った。通電終了後，歯科で使うシリコン印象材を薄く塗布し，十数分後，固まった印象材を皮膚から剝し，皮膚の鋳型を採った。光学顕微鏡で弱拡に拡大し，写真撮影をおこない判定した。

結　果

図1は26歳女性健常人の皮膚表面の鋳型であるが，皮丘と皮溝が錯綜して三角形，菱形，多角形の網目が明瞭に認められた。調べた10例の健常人すべてにおいてこのような正常の皮膚所見を認めた。

図2は DMD の29歳男性で人工呼吸器・IVH管理の症例の皮膚所見であるが，皮膚表面に線条は全く認められず平坦であった。また，汗滴数の減少が認められた。図3は22歳の DMD の所見であるが，全体的な皮膚線条の形態は残っているものの不明瞭であった。さらに，図4のように一方向のみに皮膚線条を認める症例もあった。DMD の10例中2例（27歳と18歳）は正常の皮野所見と考えられた。

FCMD においては，図5のように皮膚線条をほとんど認めない症例から，図6のように大きな線条のみ残っているもの，全体に皮膚線条が不鮮明である症例などを認めた（図7）。

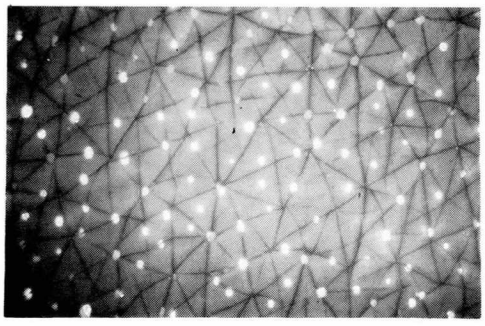


図1　健常人　26歳女性の皮膚表面

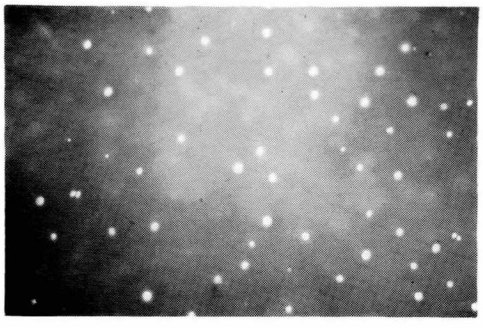


図2　DMD　29歳男性

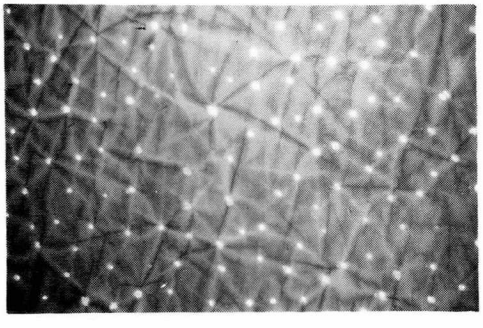


図3　DMD　22歳男性

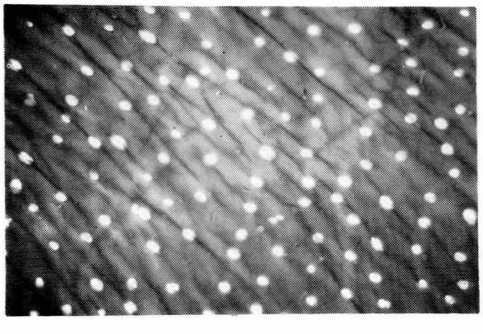


図4　DMD　26歳男性

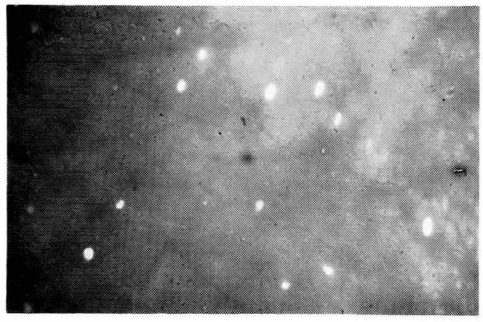


図5　FCMD　17歳女性

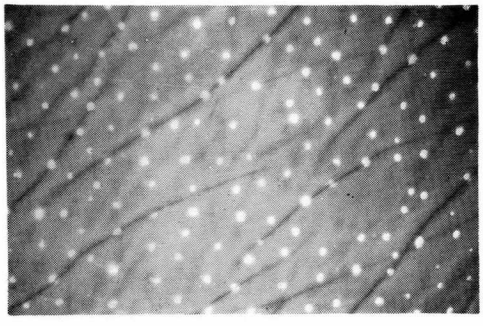


図6　FCMD　21歳女性

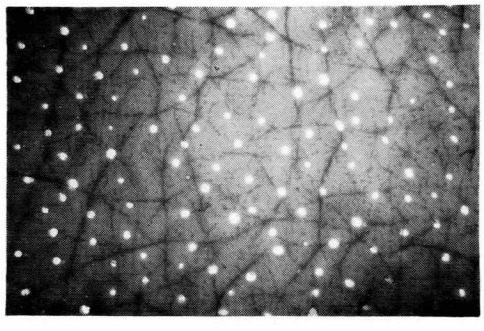


図7　FCMD　25歳男性

表1　筋ジストロフィーにおける皮野異常の頻度

	皮野の異常
健常人	0/10例（0%）
DMD	8/10例（80%）
FCMD	6/ 8例（75%）

FCMD 8例中2例（26歳女性と19歳女性）に関しては皮野所見は正常と思われた。

以上の結果を皮野異常の有無で判定すると，健常人では皮野異常を1例も認めなかったのに対し，DMDでは10例中8例（80%），FCMDでは8例中6例（75%）と高率に異常を認めた（表1）。

考　察

我々は，以前筋ジストロフィー患者の自律神経症候についての報告[1]を行ったが，DMDでは湿疹やアトピー性皮膚炎などの皮膚症状が24%と高率に認められた。また，下肢冷感や下肢のチアノーゼ様皮膚変化はDMDのみではなく，FCMDにおいてもよく経験される。しかしながら，そのほかの皮膚病変についての報告はあまりない。

筋緊張性ジストロフィーの皮膚病変[2]では早期前頭部脱毛が有名であるが，そのほか，石灰化上皮腫，四肢の冷感やチアノーゼなどの皮膚血管運動系の異常が知られている。

今回，筋ジストロフィー患者において高率に皮膚表面（皮野）の異常が観察された。その原因として，① 疾患特異性，② 長期入院，③ 外因，④栄養障害等が考えられ，今後さらに検討していきたい。

まとめ

1．筋ジストロフィーにおける皮野異常を皮膚の鋳型を採って検討した。なお，健常人においては皮野異常は認めなかった。

2．筋ジストロフィーでは，DMD，FCMDともに高率に皮野異常（皮膚線条の減少・不鮮明）を認めた。

文　献

1）三吉野産治，三宮邦裕ら：筋ジストロフィー患者の自律神経障害．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　117，1991

2）小田嶋奈津，古川哲雄：筋緊張性ジストロフィーの皮膚病変．神経内科　**29**：595，1988

筋ジストロフィーにおけるピロカルピン発汗試験

班　員　三　宮　邦　裕
国立療養所西別府病院神経内科

共同研究者　後　藤　勝　政[1)]，秦　　かおり[1)]，木　下　裕　俊[2)]
岡　田　稔　久[2)]，黒　川　　徹[2)]
[1)] 国立療養所西別府病院神経内科　[2)] 国立療養所西別府病院小児科

要　旨

筋ジストロフィー患者の自律神経機能を検討するためにピロカルピンの iontophoresis による薬物発汗試験を行った。当院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）10名（年齢18～29歳，平均22.3±4.3歳），福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）8名（年齢17～36歳，平均24.4±5.7歳），および健常人10名（年齢22～26歳，平均23.5±1.6歳）を対象として足背において1%塩酸ピロカルピン溶液の iontophoresis による薬物発汗を痕跡法にて検討した。1 cm^2 あたりの汗滴数（汗腺密度）は DMD 150±59，FCMD 130±59，健常人 187±22 であった。FCMD は健常人に比べ，有意に低値を示した。筋ジストロフィー，特に FCMD においてピロカルピン局所発汗で障害が認められ，交感神経節後線維の障害が推定された。ただし，汗腺自体の障害の可能性も否定できなかった。

目　的

筋ジストロフィーの自律神経機能に関してはこれまで多くの報告がなされているが，発汗機能についての報告は少ない。今回我々は，筋ジストロフィー患者に対して，皮膚交感神経，特にコリン作動性節後線維の機能検査とされているピロカルピンの iontophoresis による薬物発汗試験を行ったので報告する。

対　象

対象は，国立療養所西別府病院に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）10名（年齢18～29歳，平均22.3±4.3歳，男性10名），福山型先天性筋ジストロフィー（以下 FCMD）8名（年齢17～36歳，平均24.4±5.7歳，男性3名・女性5名），および年齢を一致させた健常人10名（年齢22～26歳，平均23.5±1.6歳，男性3名・女性7名）である。

方　法

足背において1%塩酸ピロカルピン溶液を陽極側におき，生理食塩水を陰極側にして，2 mA で5分間の通電（iontophoresis）を行った。通電終了後，歯科で使うシリコン印象材を薄く塗布し，十数分後，固まった印象材を皮膚から剝し，皮膚の鋳型を採った。光学顕微鏡で弱拡に拡大し，写真撮影をおこない，1 cm^2 あたりの汗滴数（汗腺密度）を求め，各群間で比較検討した。

結　果

DMD では汗滴数は 1 cm^2 あたり 150±59，FCMD では130±59，健常人では 187±22 であった（図1）。各群間の比較では，FCMD が健常人に比べ，5%以下の危険率で有意に低値を示した。そのほかの群間においては，有意差は認められなかったが，健常人の汗滴数がすべて159以上であったのに対して，FCMD だけでは

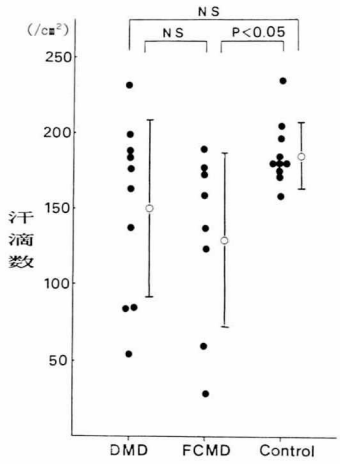
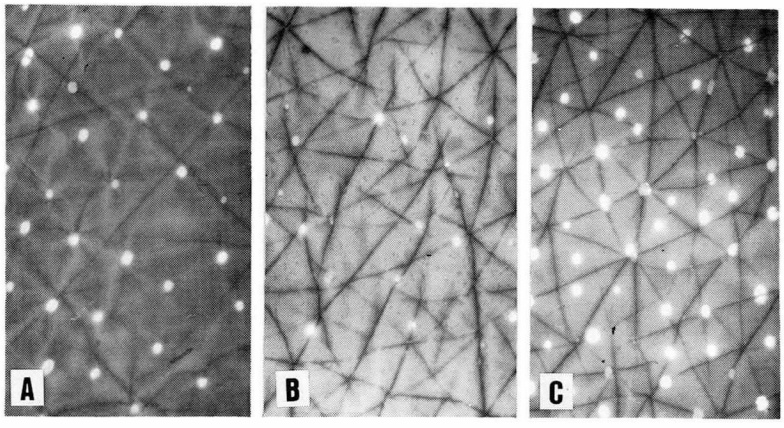


図1　DMD, FCMD, および健常人の1 cm² あたりの汗滴数（汗腺密度）

なく，DMD においても明らかに低い値を示した症例が認められた（図2）。皮野との関係については，皮野異常の強い症例で汗滴数が少ないように思われたが，皮野所見が正常であるのに汗滴数の少ない症例もみられた。

図3は牟田ら[1] による正常人の足背部活動性汗腺密度と年齢との関係をみたものであるが，加齢にともない，汗腺密度の有意な低下が認められている。男女差については，認められなかったと述べている。この成績と比べると，今回の我々の健常人の値は若干低い値を示した。

図4は DMD において汗腺密度と年齢の相関を調べたものであるが，明かな相関関係は認めなかった。FCMD では，むしろ年齢と正の



A．DMD　18歳男性。
B．FCMD　19歳女性。
C．健常人　26歳女性。
DMD, FCMD は健常人に比べ汗滴数が少ない。

図2　痕跡法による足背部汗滴

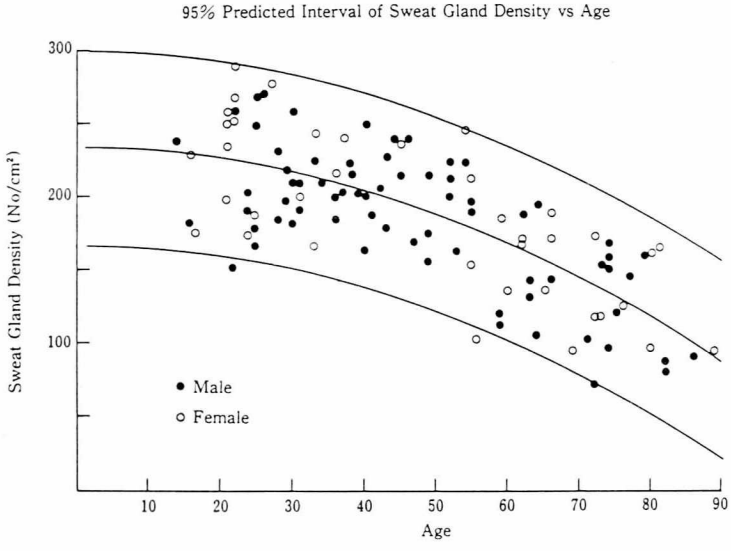


図3　正常人の足背部活動性汗腺密度と年齢の関係（牟田ら[1] より引用）

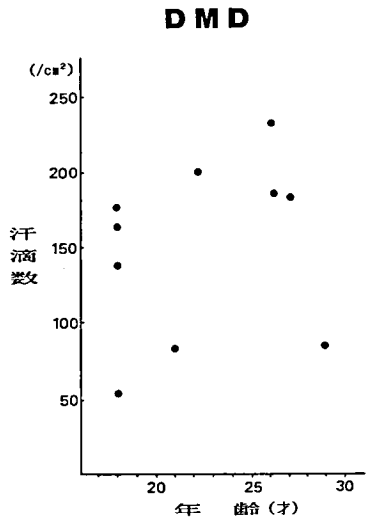


図4　DMDにおける汗腺密度と年齢の関係

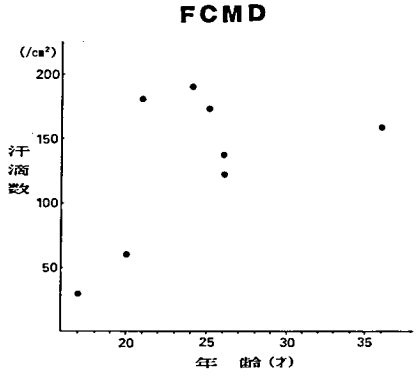


図5　FCMDにおける汗腺密度と年齢の関係

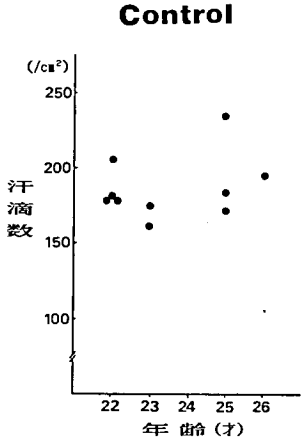


図6　健常人における汗腺密度と年齢の関係

相関関係の傾向を示したが，有意ではなかった(図5)。健常人についても検討してみたが，年齢の幅も狭く，相関は認めなかった（図6)。

考　察

ピロカルピン刺激による発汗検査法では汗腺へのピロカルピンの直接作用によって発汗が惹起されるが，汗腺の脱神経後には汗腺に対するコリン系薬剤の直接作用は低下または消失することが報告されている。それ故，汗腺・汗管に形態学的に異常がない例では，ピロカルピン刺激による発汗低下は汗腺の脱神経を示唆する所見と考えられている。

筋ジストロフィーにおける発汗機能に関しては，大城ら[2]により，アセチルコリン皮下注による軸索反射を介した局所発汗の定量的な評価法 (acetylcholine sweatspot test) を用いた報告があり，Duchenne 型，Becker 型，肢帯型，筋緊張性ジストロフィーで障害が認められ，交感神経節後線維の障害が示唆されている。また，筋緊張性ジストロフィーにおいては，microneurogram による検討[3]や，head-up tilting 負荷による検討[4]で交感神経節後線維レベル，あるいは末梢血管 α 受容体レベルでの機能異常の存在が示唆されている。さらに，皮膚汗腺細胞の興奮によって発生する電位差を定量化した皮膚—交感神経系の新しい評価法である sympathetic skin response (SSR) の異常も報告されている[5]。一方，市川ら[6]は，筋緊張性ジストロフィーの発汗障害において，下腿皮膚生検でエクリン汗腺の萎縮を認め，発汗障害の原因が汗腺自体にあることを推定している。さらに，中等・重症群ではピロカルピン全身発汗試験での発汗消失域より広範囲な全身での発汗消失域を温熱発汗試験で認め，中枢性発汗機能障害も並存する可能性が考えられたと述べている。

今回我々は，DMD，FCMD に対してピロカルピン局所発汗を行ったが，特に FCMD において有意な障害が認められ，交感神経後線維の障害が推定された。しかし，皮膚生検による汗腺の形態学的検討を行っていないので，汗腺自体の障害の可能性も否定できなかった。

まとめ

1．ピロカルピンの iontophoresis による薬物発汗を行った。

2．筋ジストロフィー，特に FCMD において有意な汗滴数の低下を認めた。

3．筋ジストロフィーでは交感神経節後線維の障害が推定された。

文　献

1）牟田好博，大西晃生ら：足背部活動性汗腺密度の加齢による変化．臨床神経　**31**：1165，1991

2）大城盛夫，竹永　智ら：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）。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　212，1990

3）間野忠明，岩瀬　敏ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経活動―微小神経電図法による解析―．筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，病態および治療開発に関する研究　昭和61年度研究報告書　302，1987

4）姜　　進，階堂三砂子ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経機能―傾斜負荷による検討―。筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，病態および治療開発に関する研究　昭和62年度研究報告書　267，1988

5）大城盛夫，中村昭範ら：進行性筋ジストロフィー症における Sympathetic Skin Response (SSR) の検討．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　昭和63年度研究報告書　246，1989

6）市川桂二，影山恭史ら：筋緊張性ジストロフィーにおける発汗障害．臨床神経　**29**：707，1989

DMD 患者の顎関節形態に関する研究

班　員　五十嵐　勝　朗
国立療養所岩木病院

共同研究者　石　川　富士郎，亀　谷　哲　也
三　浦　廣　行，金　野　吉　晃
岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

要　旨

本研究では，咀嚼筋群の機能低下が成長期の顎骨に与える影響のひとつとして，下顎頭および下顎窩の形態について検討した。

その結果，下顎切歯変位量として示した下顎の限界運動範囲の大きさと，下顎窩の深さ，および関節結節の大きさには相対的な関連性があることが示唆された。

また DMD 患者では咀嚼筋障害による咀嚼機能量の低下によって顎関節部におけるリモデリングの低下をきたした結果，下顎頭の前方屈曲が少なくなったものと考えられた。

このような発達期における筋機能の低下は，DMD 患者の顎関節部の構造ばかりではなく，下顎骨各部の形態形成にも影響を与え，本症患者特有の顎骨形態を示し，健常者に認められるような調和のとれた顎骨形態を示さなくなるものと考えられた。

はじめに

これまでの研究から，DMD 患者の顎顔面形態ならびに歯列咬合に現われる変化は，舌を含む咀嚼筋群の病的変化に起因するものであることが明らかになっている[1~6]。

本研究では，このような咀嚼筋群が成長期の顎骨に与える影響のひとつとして，下顎頭及び下顎窩の形態について検討した。

研究方法

1）資料

国立療養所岩木病院に入所中の DMD 患者8名（平均年齢23歳5カ月）を対象とし，当科所蔵資料より顎関節に異常の無い，比較的健全な咬合を有する健常者成人男子12名（平均年齢23歳5カ月）を対照群とした（表1）。

表1　調査対象

	人数	平均年齢	最　大	最　小
DMD 患者	8	23y5m	27y3m	19y7m
対　照　群	12	23y5m	25y3m	22y2m

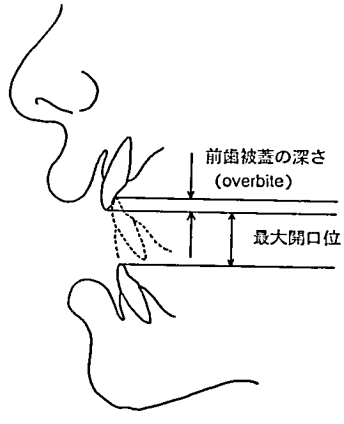


図1　前歯被蓋の深および下顎切歯変位量の計測下顎切歯変位量は最大開口時における上下中切歯切縁間の距離に前歯被蓋の深さを加えた値である

2）方法

顎顔面形態については，頭部X線規格写真上で通法により角度的ならびに距離的計測を行った。また，前歯被蓋の深さ，および中心咬合位から最大開口位までの下顎切歯でみた下顎限界運動範囲を下顎切歯変位量として頭部X線規格写真上で計測した（図1）。

顎関節規格写真は，AXアライナー（テレダインハノー社製）を用いて撮影し，下顎頭屈曲度ならびに下顎窩の深さを計測した（図2，3，4）。

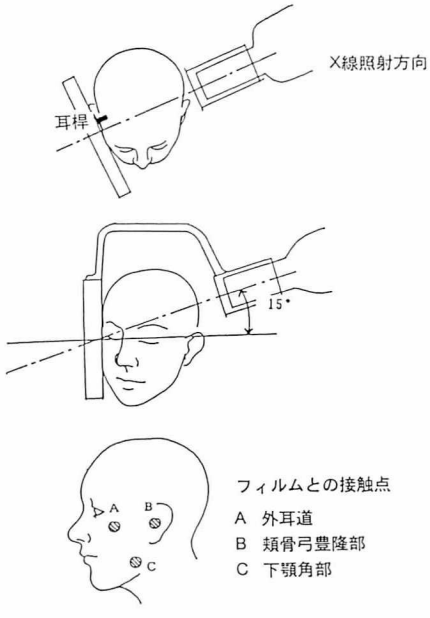


図2 AXアライナーを用いた顎関節部撮影法

結　果

1）頭部X線規格写真分析による顎顔面形態の計測（表2，図5）

DMD患者のAB平面の傾斜，頭蓋に対する下顎歯槽基底部の突出度，上顎前歯のSN平面に対する傾斜は，対照群に比べて大きかった。フランクフルト平面に対するSN平面の傾斜，上下顎歯槽基底部前方限界の前後関係，上顎の臼歯からの歯槽基底前方限界までの距離は，対照群に比べて小さかった。

前歯被蓋の深さは対照群の2.9 mmに対してDMD患者は－2.9 mmと開咬を呈していた。

下顎切歯変位量はDMD患者の42.7 mmに対して対照群は53.8 mmと大きかった。

2）顎関節形態の計測（表2）

下顎頭屈曲度は，DMD患者の17.1度に対して対照群は26.3度と大きく，下顎窩の深さは，DMD患者5.7 mm，対照群7.1 mmであった。

3）計測項目間の相関（表3）

下顎骨と顎関節から求めた計測値の相関を検討したところ，DMD患者では前歯被蓋の深さと下顎下縁平面角，下顎枝傾斜角に明かな関連性のあることが認められた。対照群では下顎窩

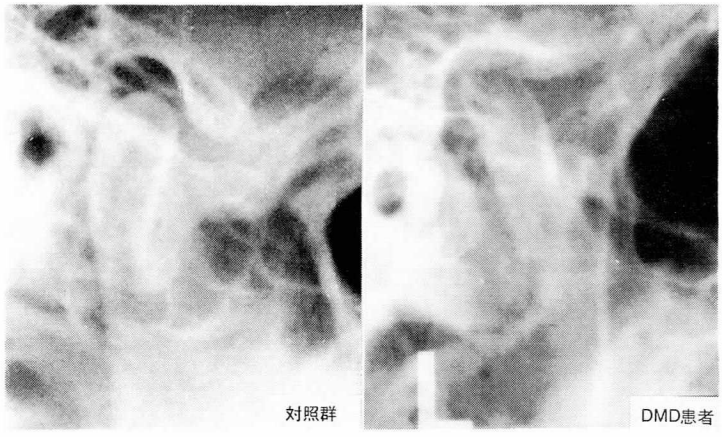


図3 AXアライナーを用いた顎関節部規格写真
DMD患者の細く棒状の下顎頭に比べ，対照群の下顎頭は大きく前方屈曲も強いこと，さらに関節窩が深めであることが伺われる。

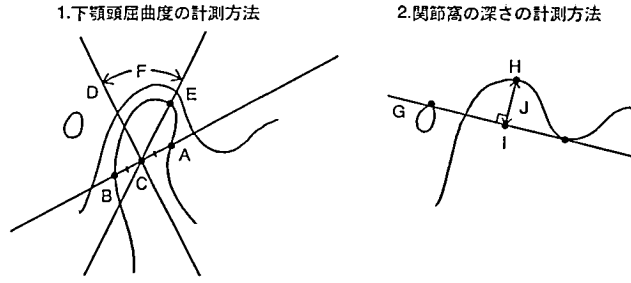


図4　顎関節部の計測方法

A　下顎頭頸部の前方変曲点
B　下顎頭頸部の後方最突出点
C　A－Bの垂直二等分点
D　A－Bの垂直二等分線
E　C点より最も離れた下顎頭外縁の点
F　下顎頭屈曲度（DとC－Eのなす角）
G　外耳孔上縁と関節結節最下縁を結んだ線
H　Gより最も離れた関節窩外縁の点
I　HよりGに下ろした垂線の足
J　関節窩の深さ（H－Iの距離）

表2　平均値の比較

			DMD 患者	対照群	t-test
前歯被蓋の深さ (mm)			−2.1	2.9	**
下顎切歯変位量 (mm)			42.7	53.8	**
下顎頭屈曲度	(度)	左	16.3	25.1	*
		右	17.9	27.3	*
		平均	17.1	26.3	**
下顎窩の深さ	(mm)	左	5.6	7.6	
		右	5.7	6.6	
		平均	5.7	7.1	

表3　計測項目間の相関

		DMD 患者	対照群
前歯被蓋の深さ	一下顎下縁平面角	−0.86**	−0.26
前歯被蓋の深さ	一下顎枝傾斜角	0.74*	0.47
下顎長	一下顎枝長	0.72*	0.64*
下顎長	一下顎骨体長	0.68*	0.50*
下顎長	一下顎角間距離	0.69*	—
前歯被蓋の深さ	一下顎長	0.32	−0.60*
関節窩の深さ	一下顎切歯変位量	0.18	−0.73**
下顎角	一下顎下縁平面角	−0.12	−0.87**
下顎角	一下顎枝傾斜角	0.61	0.52*
下顎角	一下顎枝長	−0.05	−0.68**
下顎角	一下顎骨体長	−0.32	−0.67**
下顎下縁平面角	一下顎枝長	0.15	−0.86**
下顎骨体長	一下顎下縁平面角	−0.56	−0.59*
下顎頭屈曲度	一下顎下縁平面角	−0.22	−0.62*
下顎頭屈曲度	一下顎枝長	0.19	0.61*

**：$p<0.01$　*：$p<0.05$

の深さと下顎切歯変位量，下顎下縁平面角と下顎頭屈曲度，下顎骨体長と下顎角，下顎枝長と下顎角の間に明かな関係が認められた。

考察とまとめ

頭部X線規格写真の分析から，図5に示すように，対照群ではいずれの項目も日本人成人平均値の ±1 S.D. に存在していた。

DMD 患者における顎顔面形態の累年的な変化については既に報告してきた[1~6]。本研究からも DMD 患者では，オトガイの突出のみられる骨格型の異常を示す反対咬合症例に類似した顎顔面形態を呈していた。しかし，一方で健常者の反対咬合症例でみられる代償的な下顎切歯の舌側傾斜は認められず，逆に唇側傾斜が著明であった。このような形態の異常は DMD 患者特有の舌の肥大が強く影響しているものと考えられた。

顎関節部については，図3，表3にみられるように DMD 患者の下顎頭は健常者の太く前方に屈曲し下顎窩も深いのに比較して，細く棒状を呈し下顎窩も浅い傾向が認められた。

Wolff's Law[7] と Moffett[8] らのリモデリングの理論によると，咀嚼運動によって顎関節にかかる機能的な力は，下顎頭前面部での骨添加と後面での骨吸収を促進し，その結果として下顎頭頸部の前方屈曲を示すという。また，関節結節では開口量が大きければ大きいほど，機能部位である関節隆起後方斜面での骨吸収が促進

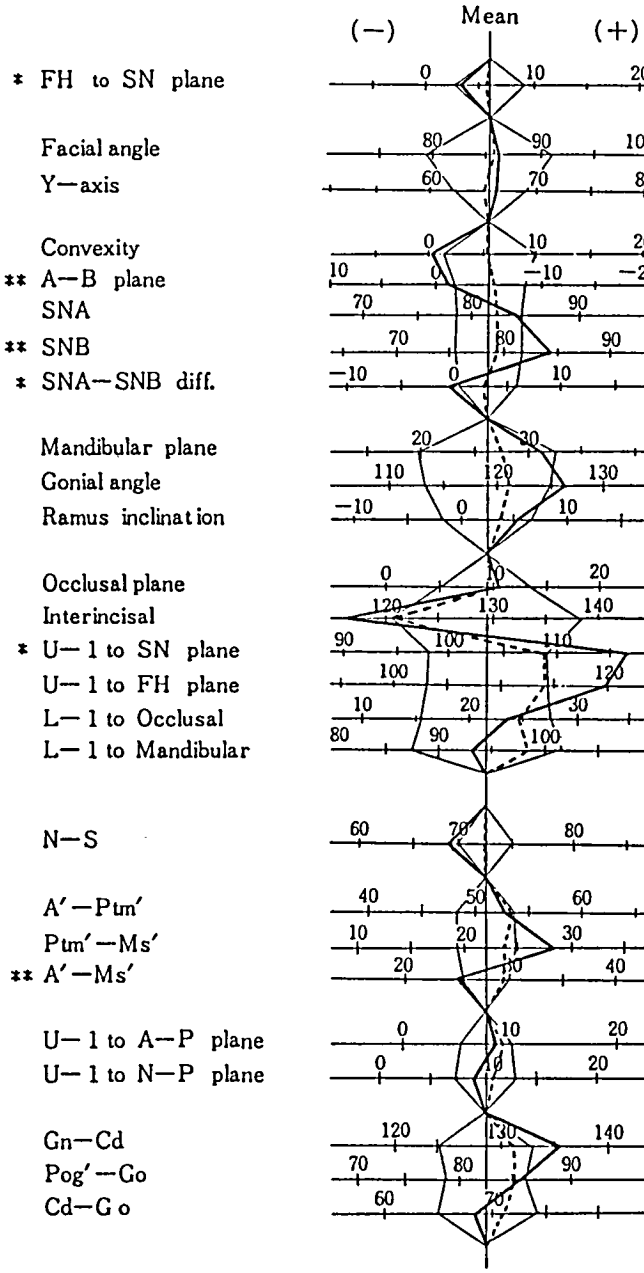


図5 DMD 患者と対照群の頭部X線規格写真計測上の比較
—— DMD 患者 …… 対照群

されることになる。

このことから，DMD 患者の顎関節構造にみられる下顎頭の形態は，健常者と比較して，この部における機能量の低下を伺わせる。すなわち，DMD 患者では咀嚼筋障害による咀嚼機能量の低下が推察され，このことが顎関節部の発達に影響を与え，この部分が未発達のままにあるものと考えられる。

このような発達期における筋機能の低下は，DMD 患者の顎関節部の構造ばかりではなく，

下顎骨各部の形態形成にも影響を与え，顎角の開大，下顎の後方回転，下顎枝高の短小という異常な特徴を示し，健常者に認められるような調和のとれた顎骨形態を示さなくなるものと考えられる[9]。

文　献

1）木村　要，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬合面形態と口腔機能との関連に関する累年的研究，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和55年度研究報告書　208-211，1981

2）三浦廣行，中野廣一ら：進行性筋ジストロフィー症患者における咬筋筋電図に関する研究．岩手医大誌　**7**：194-202，1982

3）三浦廣行，亀谷哲也ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋機能に関する検討．臨床脳波　**28**：182-186，1986

4）秋元義己，石川富士郎ら：長期観察を行った DMD 患者の咬合変化について，厚生省神経疾患研究委託費，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，昭和62年度研究報告書　271-275，1988

5）三浦廣行：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者における咀嚼筋機能，並びにその累年変化に関する研究，岩手医誌，**40**：619-635，1988

6）秋元義己，石川富士郎ら：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疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和63年度研究報告書　239-241，1989

7）Enlow, D. H.：Wolff's law and the factor of architectonic circumstance. Am. J. Orthod. **54** 803-822, 1968

8）Moffett, B. C., Johnson, L. C., McCabe, J. B. and Askeww, H. C.：Articular remodeling in the adult human temporomandibular joint. Am. J. Anat. **15**：119-142, 1964

9）金野吉晃，三浦廣行，天日久子，亀谷哲也，石川富士郎，秋元義巳：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の顎関節形態および下顎骨形態に関する研究，岩手医大歯誌，**17**：82-91，1992

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

班　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院

共同研究者　今　福　一　郎[1)]，山　田　広　樹[2)]
[1)] 国立療養所下志津病院（現東大神経内科）　[2)] 国立療養所下志津病院（現帝京大神経内科）

要　旨

入院中の Duchenne 型（29人），福山型（1人）筋ジストロフィーの患者，Kugelberg Welander 病（1人）の患者にパルスオキシメータを装着し，夜間動脈血酸素飽和度の著しい低下がみられた9人について咽頭の MRI をとり，舌，軟口蓋，咽頭の断面積，舌から咽頭壁までの距離などを計測，対照14人との比較を行った。

患者群と対照群で舌の断面積に有意差がないのに対し，軟口蓋の断面積は患者群が有意に大きく，咽頭断面積は患者群が有意に小さかった。また，舌ー咽頭後壁間距離の短い患者では舌骨が低位にある等，特徴がみられた。

患者群の中で，軟口蓋の断面積と体重は正の相関関係にあり，咽頭断面積と舌の比と体重とは負の相関関係にあった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー患者は，呼吸筋萎縮・呼吸筋力低下により呼吸不全に至り死亡する。呼吸不全の進行に伴い，睡眠時動脈血酸素飽和度の低下することが知られているが[1)]，本研究では，咽頭の構造的異常がその原因の一つである，ということを明らかにするのが目的である。

方　法

1）入院中の Duchenne 型（29人），福山型（1人）筋ジストロフィーの患者及び Kugelberg Welander 病（1人）の患者に，22時から翌朝6時までパルスオキシメータ（日本光電工業株式会社，OLV1200）を装着し，指尖動脈酸素飽和度を測定した。

2）夜間動脈血酸素飽和度の著しい低下がみられ，撮影時の安静を保つことが可能な9人（Duchenne 型7人，福山型1人，Kugelberg Welander 病1人）について咽頭の MRI をとった。脊椎変形の強い患者についても，axial 像の喉頭蓋のみえる level で撮影方向に傾きをつけることにより，正中矢状断面像を得た。

3）対照群として，26歳～32歳の健常な男性6人の MRI をとった他，脳外科で頸部 MRI をとったが，所見がほとんど正常であった8人の正中矢状断面像を用いた。

4）咽頭部正中矢状断面像において，舌，軟

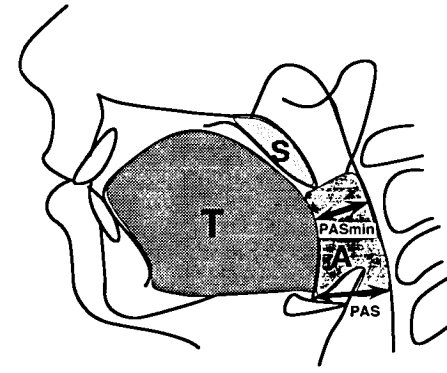


図　1

口蓋，咽頭の断面積（A），舌根部から咽頭後壁までの距離（PAS），舌から咽頭後壁までの最短距離（PAS min）を計測し（図1），患者群と対照群とで比較した。

結　果

咽頭部 MRI をとった患者9人の夜間動脈血酸素飽和度の各段階の出現率を示す（表1）。Case 1〜Case 7 が Duchenne 型で，Case 8 が Kugelberg Welander 病，Case 9 が福山型の患者である。血液ガス所見は，昼間覚醒時のものである。

舌の断面積は，対照群14人（3026.0±243.7 mm^2, mean±SD）と患者群9人（2956.6±495.4 mm^2）との間に有意な差はなかった。

軟口蓋の断面積は，患者群（368.4±63.4 mm^2）の方が対照群（284.9±35.4 mm^2）より有意に大きかった（$p<0.001$）。Duchenne 型筋ジストロフィー患者（DMD）7人（348.6±57.5 mm^2）も対照群より有意に大きかった（$p<0.01$）。

咽頭断面積Aは，患者群（317.6±106.0 mm^2）の方が対照群（426.5±80.0 mm^2）より有意に小さかった（$p<0.05$）。その舌断面積との比 A/T も患者群（11.0±4.1%）のほうが対照群（14.2±2.7%）より有意に小さかった（$p<0.05$）。DMD 患者7人と患者群との間には，A，A/T とも有意な差がなかったが，DMD 患者のうち3人は，A/T が，Case 1 と Case 2 で7.9%，Case 3 で6.5%と対照群の平均をかなり下回っていた。

PAS と PASmin は，患者群と対照群で有意な差はなかった。対照群の PAS（17.6±3.4 mm）及び PASmin（11.5±2.9 mm）に比べて，Case 1 は PAS=11.2 mm，PASmin=4.3 mm であり，Case 8 も PAS=10.2 mm，PASmin=6.8 mm と距離が著しく短かったが，両者とも睡眠中の「いびき」が頻回であった。前者は，睡眠中の SaO_2 が96%以上から75%以下まで幅広く分布しており，後者も昼間の動脈血液ガス所見が正常にもかかわらず，睡眠中に SaO_2 の著しい低下がみられた。

図2は咽頭部の MRI（T_1 強調）である。Case 1 は以上述べてきたような気道狭窄の特徴がみられる以外に，舌骨の上端が C_4/C_5 椎体間に位置しており，対照のそれが C_3/C_4 椎体間であるのに対し，舌骨の低位化が認められる。Case 2 は，PAS，PASmin は対照とほとんど差がないが，軟口蓋が長いために結果として咽頭断面積Aが小さい。

PAS，PASmin が十分に長く，A/T も大きかった DMD 患者は4人いた（Case 4〜Case 7）。Case 4 は睡眠中の下顎の落ち込みが著しく，気道閉塞音とともに SaO_2 の低下がみられた。体外式人工呼吸器（CR）に比べて，気管切開術が夜間呼吸障害の改善に著効した（図3）。患者群の中で A/T が16.4%と最も大きかった Case 5 には CR が著効した（図4）。

患者9人の体重と軟口蓋の断面積は正の相関関係にあり（図5），体重と A/T は負の相関関

表1　夜間動脈血酸素飽和度各段階の出現率

SaO_2 %	96-100	91-95	86-90	81-85	76-80	-75	pCO_2/pO_2 mmHg
Case 1	5%	25%	22%	20%	18%	10%	62.1/87.8
Case 2		17%	50%	13%	10%	10%	55.8/67.8
Case 3	58%	31%	9%	2%			50.3/98.7
Case 4		26%	61%	10%	2%	1%	64.3/65.9
Case 5	70%	25%	4%	1%			51.3/93.9
Case 6	50%	46%	3%	1%			57.4/79.5
Case 7	49%	43%	5%	2%	1%		43.6/95.7
Case 8 Kugelberg Welander	27%	61%	12%				36.7/92.2
Case 9 福山型	60%	40%					41.5/98.3

対　照　　Case 1　　Case 2

図　2

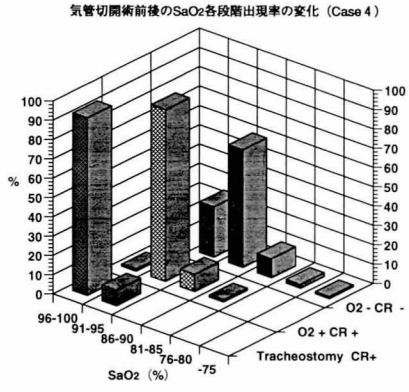


図　3

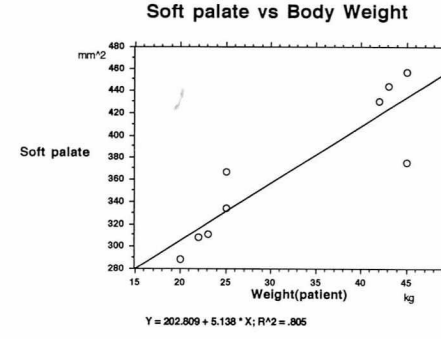


図　5

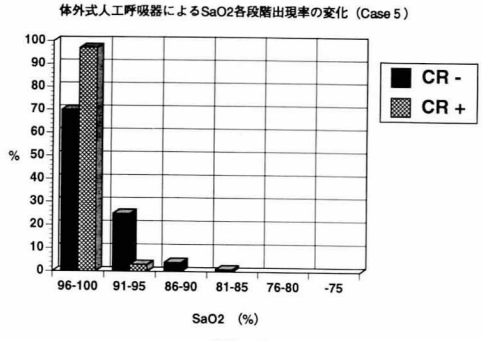


図　4

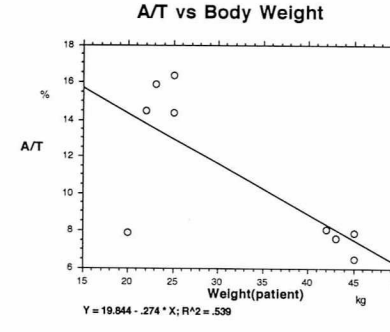


図　6

係にあった（図6）。

考　察

睡眠時動脈血酸素飽和度低下の著しい DMD 患者7人が，対照群と比較して軟口蓋が大きく，うち3人は舌後方の咽頭断面積が狭かった。さらにそのうち1人は Posterior airway space が短く，舌骨が低位にあった。こうした特徴は，開塞型無呼吸症候群の患者に指摘されている[2)3)] 咽頭の形態学的特徴とほぼ同等のものであり，夜間呼吸不全増悪の重要な因子となりうる。

Kugelberg Welander 病の患者も，PAS が短く，舌骨が下方へ偏位しており，同様の所見を示した上記 DMD 患者とともに，成長過程における下顎の前方突出が不良で，下顎内腔が狭

小化したために，舌が上下方向に直立した形を呈するようになったことが推測される。

福山型筋ジストロフィーの患者も MRI 上気道狭窄を疑わせる所見がみられたが，DMD で A/T が狭かった3人のうち2人と，Kugelberg Welander 病の患者とともに肥満体型であった。文献上，肥満度と咽頭部最狭小面積の間に負の相関があるとの報告もあり[4]，夜間呼吸障害の増悪因子の1つとなっている可能性がある。

気道狭窄が疑われる患者は，夜間動脈血酸素飽和度が幅広く変化する傾向があるようだが，MRI 上咽頭に異常がなくとも同様の変化を示す患者もあり，中枢型無呼吸や上気道筋の病的トーヌス低下が関与していると思われる。

まとめ

夜間動脈血酸素飽和度の著しい低下がみられた Duchenne 型，福山型筋ジストロフィー患者，Kugelberg Welander 病患者の咽頭部 MRI をとり，気道狭窄を示唆する構造的異常が多くみられることを確認し，治療の選択に際し十分考慮しなければならない問題と考えた。

文献

1）中野今治，下平雅之ら：末期呼吸不全状態の Duchenne 型筋ジストロフィー症児における夜間の呼吸及び睡眠の評価．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：150-155, 1986

2）Riley R, Guillemiault et al : Cephalometric analysis and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. Sleep **6** : 304-317, 1983

3）Lyberg T, Krogstad O et al : Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome : II Soft tissue morphology. J. Laryngol Otol **103** : 293-297, 1989.

4）石川勝憲，野崎公敏：1．睡眠時無呼吸症候群を呈する疾患の病態と治療．広島医学 **41**(9)：1571-1574, 1988

筋緊張性ジストロフィー症における筋交感神経活動

—筋血流量と血圧に及ぼす影響—

班　員　間　野　忠　明
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

共同研究者　岩瀬　敏[1)]，齊藤　満[2)]，渡辺丈眞[3)]
岡本哲也[4)]，杉山由樹[1)]，竹内茂雄[5)]
山本浩二[6)]，祖父江　元[7)]，美和千尋[1)]

[1)] 名古屋大学環境医学研究所　[2)] 豊田工大　[3)] 愛知医大衛生学　[4)] 名大第1外科
[5)] 名大神経内科　[6)] 愛知医大第4内科　[7)] 愛知医大第4内科

要　旨

針型レーザードップラー血流量計を用いて，ヒト骨格筋の血流量を筋支配の交感神経活動とともに筋緊張性ジストロフィー症患者において測定した。被検者にValsalva試験，静的掌握試験（最大収縮時の30％2分，10％5分），寒冷昇圧試験（4℃の冷水に2分），head-up tilting（静的・受動的・段階的なhead-up tilting）を負荷し，筋交感神経活動，筋血流量，筋血管抵抗を連続的に測定した。安静時における筋交感神経活動は本症例において，同年代の対照群に比しやや亢進したが，血圧と筋血流量の変動は，本症において少なかった。本症ではValsalva試験，静的掌握試験，寒冷昇圧試験に対する筋交感神経活動の賦活化は少なく，それに対する血圧および筋血流量の変動も少なかった。本症においては，筋交感神経活動の賦活化による血管反応の低下が推測されたが，これには筋交感神経活動自体の賦活化の低下のみならずそれにより放出されるノルアドレナリンに反応するα_1受容体の機能低下が関与する可能性が示唆された。

目　的

筋労作能力の低下に及ぼす原因の1つに筋血流量の減少がある。この定量化に関しては，従来から各種方法が試みられてきたが，一昨年われわれが報告したレーザードップラー方式による筋血流量計は，その侵襲性が低いこと，リアルタイムで血流量が測定できることなどから，臨床的にも有用な方法として報告してきた[1)2)3)]。昨年度はこの筋血流量と筋支配の交感神経活動，筋交感神経活動，および血圧を同時測定し，3者の関係を解析することにより筋の血行動態の解明にも有用であることを報告した[4)]。本年度はこの筋血流量と筋交感神経活動，血圧とともに筋緊張性ジストロフィー症において測定し，筋緊張性ジストロフィー症における筋の血行動態を解析した。

症　例

症例は37歳女性。手足に力が入らないことを主訴として来院した。家族歴としては，父母兄弟おじおばに筋疾患は認められないが，祖父母およびその兄弟姉妹に関しては不明である。現病歴としては，高校生のころから起きる時に頸部筋に力が入らないことを自覚し始めたが放置していた。26～7歳ころより階段での昇降が手すりを使用しないと不能となる。28～9歳ころよりしゃがみ立ちができなくなる。31歳時に初診，筋緊張性ジストロフィー症と診断された。以後，外来通院をしているが，その後の筋力低

下は認められない。身体所見としては，顔貌が myotonic face，歩行が waddling gait，母指球の percussion myotonia を認め，grip myotonia はかなり著明であった。軽度の近位筋優位の筋力低下を認め，握力は右：7.5 kg，左 10 kg と低下していた。筋電図で myotonic discharge が観察された。Creatin kinase 値は 130〜190 mU/ml（正常値：20〜130 mU/ml）と上昇していた。甲状腺腫が認められたが，甲状腺機能は正常であった。75 g ブドウ糖経口負荷試験によって境界域糖尿病パターンを示した。白内障は軽度であった。頭部 CTに異常はなく，胸部X線写真にて軽度の心拡大を認めた。心電図には異常がなく，心不全徴候はなかった。白髪を多少認めた。以上より錫村の ADL 分類[5]［1＋：普通に仕事（家事）ができる，2＋：仕事（家は事）しているが他人と同様にはできない，3＋：身のまわりのことはできるが仕事（家事）はできない，4＋：身のまわりのことも介助を要する］1＋ の筋緊張性ジストロフィー症と診断した。

方　法

被検者を tilting bed 上に仰臥位にさせ，右膝窩部において脛骨神経から下腿三頭筋支配の交感神経活動（筋交感神経活動）を微小神経電図法により導出・記録した。筋血流量測定のためには直径 0.5 mm，長さ 10 cm の針型プローブを装備したレーザードップラー血流量計（ALF-21，アドバンス社製）を用いた。右ヒラメ筋外側の皮膚を 0.5％リドカイン皮内注により局所麻酔した後，測定用の針型プローブを皮下 2〜4 cm の深さのヒラメ筋腹に刺入した。同時に容積補償法による連続指血圧測定器（フィナプレス2300, Ohmeda 社製）により右指動脈圧を連続測定した。さらにインピーダンス法による心拍出量の測定も併せ行った。被検者に対し，以下の交感神経賦活試験を行った。

(1) Valsalva 試験

被検者に十分な吸気の後に声門を閉じさせ，胸腔内圧を 40 mmHg に上昇させた。20秒間の息こらえを行わせて，血圧を低下させた際の，筋交感神経活動，血圧，筋血流量の変化をに解析した。

(2) 静的掌握試験

仰臥位のままで，ストレインゲージ式の握力計を掌握させ，最大随意収縮力を測定した。被検者にオシロスコープで自分自身の掌握力をモニターさせながら，安静 2 分間の後に最大随意収縮力の30％の力で 2 分間掌握させ，さらに 2 分間の回復をとらせた。次に 2 分間の安静の後，最大随意収縮力の10％の力で 5 分間掌握させ，2 分間の回復をとらせた。これら 2 回の静的掌握試験のそれぞれにおいて，筋交感神経活動，血圧，筋血流量の変化をに解析した。

(3) 寒冷昇圧試験

仰臥位のままで，2 分間の安静の後に，4°C の冷水に左手関節まで 2 分間浸し，さらに 2 分間の回復をとらせた。初回の精神的な負荷を除去するため，同様の試験を 4 回繰り返し，2 回目から 4 回目までの試行時に筋交感神経活動，血圧，筋血流量を解析した。

(4) Head-up tilting

被検者を仰臥位で 3 分間の安静をとらせ，ティルトベッドで段階的に 10°, 20°, 30°, 40°, 60°, 90°（立位）とティルトアップした。各角度には 3 分間停留し，安定化を待って計測を行った。それぞれの角度における筋交感神経活動，血圧，筋血流量の変化を解析した。指血圧測定位置は，左心室の高さに保ち，静水圧の影響がないようにした。

(5) 解析方法

それぞれの交感神経賦活化状態における筋交感神経活動，筋血流量，動脈血圧間の関係を昨年度報告した健康成人被検者を対照例として解析した。筋交感神経活動は，burst rate（1 分間のバースト数）として定量的に評価した。さらに血圧を組織血流量で除した商を筋血管抵抗として，筋交感神経活動との関係を解析した。

結　果

① 安静時における筋交感神経活動と血圧，筋血流量の関係：健常被検者におけるのと同様に，筋血流量は動脈血圧と相同的な脈波様変動を呈した。筋緊張性ジストロフィー症では，安静時の筋交感神経活動は同年齢の健常被検者に比し

やや亢進していた。筋交感神経活動の発射後，血圧の上昇がおこり，それとともに筋血流量の上昇が観察されたが，その直後筋血流量は僅かに低下した。

② Valsalva 試験：息こらえとともに，対照例におけるのと同様に筋交感神経活動，血圧，筋血流量の変化が観察されたが，筋交感神経活動の反応に比し，血圧の上昇は比較的軽度で，第Ⅳ相のオーバーシュートもほとんど認められなかった（図1）。

③ 静的掌握試験：最大収縮力の30%の負荷では，筋収縮開始30秒後から1分にかけて20 mmHg 程度の血圧低下が観察され，後半1分に血圧は前値に復帰した。この時，筋血流量が6 ml/(min・100 g 組織）減少したが，その減少は，対照例におけるほど顕著ではなかった（図2）。最大収縮力の10%の負荷では，血流減少は殆どみられなかった。

④ 寒冷昇圧試験：4°C 水浸後，筋交感神経活動は徐々に増加し，血圧も 20 mmHg ほど上昇したが，筋血流量には変化がみられなかった。還流抵抗はやや上昇した（図3）。

⑤ Head-up tilting：40° までの tilt 負荷が可能であった。筋交感神経活動は，体位傾斜角度の正弦値と線型関数をなして増加したがその増加は同年齢の対照例に比し，低下していた。血圧には変化はみられなかったが，筋血流量は，体位傾斜角度の増加とともに減少した。筋血管抵抗は増加したが，その減少，増加の割合は，対照例におけるほど顕著ではなかった。

⑥ 筋交感神経活動と筋血管抵抗との間の関係を検討したところ，昨年度に報告した対照例に比較して，筋交感神経活動の増加に対する還流抵抗の増加がみられなかった（図4）。

考　察

平成元年度の研究成果報告書において，筋緊張性ジストロフィー症の筋交感神経活動には，基礎活動の亢進と刺激反応の低下が観察されたと報告した[6]。この原因を解明するため，筋交感神経活動に対する血管反応を定量化する目的で，血圧と筋血流量を同時測定したところ，対照例に比し，筋交感神経活動に対する血圧上昇と筋血流量低下が十分ではなかった。さらに筋

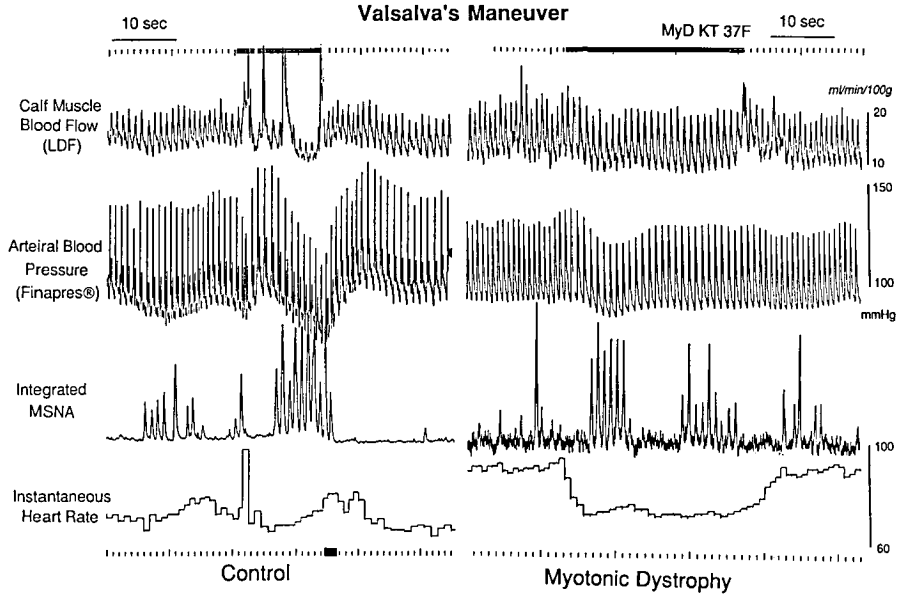


図1　Valsalva 試験時の上から筋血流量，血圧，筋交感神経活動，瞬時心拍数の変化．対照例（左）と筋緊張性ジストロフィー症例（右）で比較したもの。筋緊張性ジストロフィー症例での Valsalva 試験時における血圧の変化が対照例に比較して著明でない。

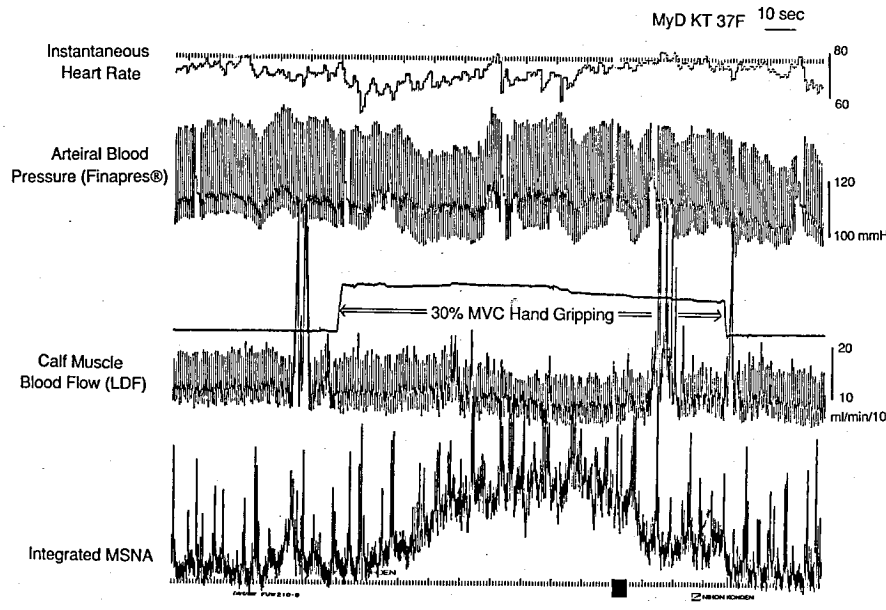


図2 筋緊張性ジストロフィー症例における2分間の最大収縮力の30%掌握運動負荷時の瞬時心拍数，血圧，筋血流量，筋交感神経活動の変化。筋緊張性ジストロフィー症例では，血圧上昇が著明に観察されず，筋血流量の低下も顕著ではない。

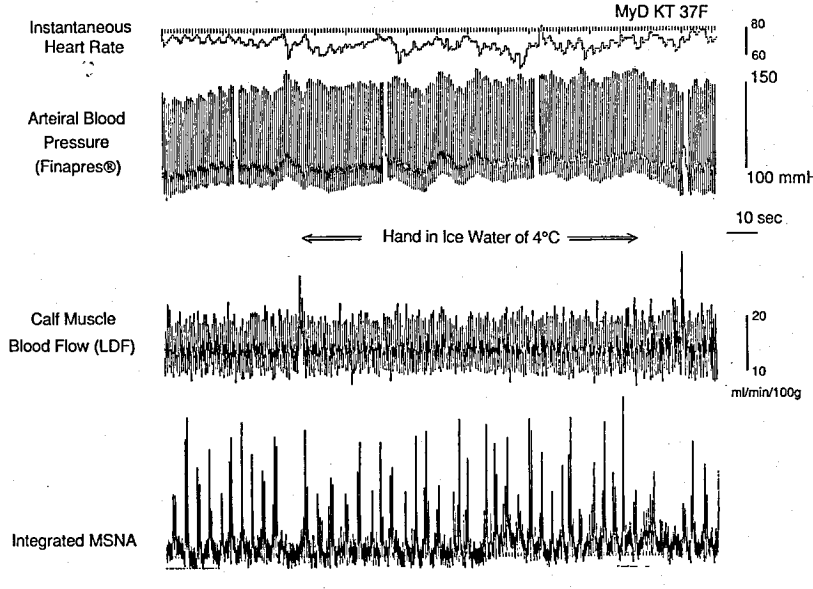


図3 筋緊張性ジストロフィー症例における2分間の寒冷昇圧負荷時の瞬時心拍数，血圧，筋血流量，筋交感神経活動の変化。筋緊張性ジストロフィー症例では，寒冷昇圧に対する血圧上昇が著明に観察されず，筋血流量にも変化がみられない。

交感神経活動と血圧および血流量から1分毎に算出した還流抵抗との間の相関をみたところ，1例ではあるが，血管反応の減少がみられた。

先回の筋緊張性ジストロフィー症における筋

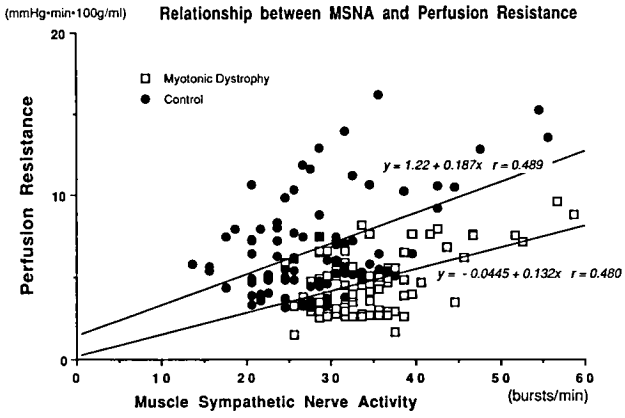


図4 筋緊張性ジストロフィー症例（□）と対照例（●）における筋交感神経活動と筋血管抵抗との関係。横軸に筋交感神経活動の1分間の burst rate，縦軸にその期間における平均筋血管抵抗をとってその関係を示したもの。筋交感神経活動に比例して筋血管抵抗は増加するが，筋緊張性ジストロフィー症例においてはその増加が正常対照群よりも低い。

交感神経活動の基礎活動は，女性においては正常範囲内で，反応性がやや低下していた[6]が，今回も同様の傾向であった。

筋交感神経活動，すなわち血管運動神経に対する筋血流量の低下および血圧の上昇は，今回1例のみであったが，筋緊張性ジストロフィー症において低下していた。これは正常対照例に比して筋交感神経活動の賦活化にもかかわらず筋血管抵抗が増加しないためと思われ，本症における血管反応の低下が推測された。

最近，筋緊張性ジストロフィー症における交感神経機能が詳細に報告された[7]。それによると，本症には不整脈，起立性低血圧，消化管運動低下，膀胱障害などがみられ，それらは末梢性交感神経障害でなく標的器官の機能変化によるものと推定されており，われわれの結果と矛盾しない。さらに，姜らによる筋緊張性ジストロフィー症の血漿ノルアドレナリン値も増加している報告[8]も，本結果を支持する。

本報告は1例のみの検査結果であるため，今後症例を増し検討したい。

まとめ

1．レーザードップラー法による筋血流の測定と，microneurography による筋交感神経活動の同時測定を行うことにより，筋緊張性ジストロフィー症における筋支配の交感神経活動が同症の血管反応に及ぼす影響を解析した。

2．筋緊張性ジストロフィー症においては，筋交感神経活動自体の反応が低下したが，さらに筋交感神経活動に対する血管の反応性も低下していた。

3．筋緊張性ジストロフィー症においては，交感神経賦活化に対する反応が低下しているのみならず，アドレナリン性 α_1 受容体のノルアドレナリンに対する反応性が低下している可能性が示唆された。

文　献

1）間野忠明，齊藤　満ら：レーザードップラー法によるヒト骨格筋血流量の測定．厚生省精神・神経疾患研究　平成2年度研究報告書（班長　高橋桂一）筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝および疫学に関する研究，1991，p. 112

2）渡辺丈眞，間野忠明ら：レーザー血流量計により測定した筋血流量と血圧，筋交感神経活動との関係．環研年報　**41**：330，1990

3）岩瀬　敏，齊藤　満ら：筋交感神経活動が筋血流量と血圧に及ぼす影響．環研年報　**43**：52，1992

4）間野忠明，岩瀬　敏ら：筋交感神経活動が筋血流量に及ぼす影響．厚生省精神・神経疾患研究　平

成3年度研究報告書（班長　高橋桂一）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　1993, p. 164
5）錫村明生：筋緊張性ジストロフィーにおける免疫異常．神経内科　**29**：489, 1988
6）間野忠明，岩瀬　敏ら：筋緊張性ジストロフィー症における筋交感神経活動．厚生省精神・神経疾患研究　平成元年度研究報告書（班長　西谷　裕）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，1991, p. 216
7）Olofsson B-O, Niklasson U et al.：Assessment of autonomic nerve function in myotonic dystrophy. J Autonom Nerv Syst **29**：187, 1990.
8）姜　進，階堂三砂子ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経機能―傾斜負荷による検討―．厚生省精神・神経疾患研究　昭和62年度研究報告書（班長　西谷　裕）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，1988, p. 267

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

班　員　橋　本　和　季
国立療養所道北病院神経内科
共同研究者　木　村　　隆
国立療養所道北病院神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MYD と略）における副交感神経系の機能異常を調べる目的で CV R-R を指標に検討した。対象は MYD 患者12例で，内訳は歩行可能例3例，車椅子例5例，先天型4例（いずれも歩行可能）である。CV R-R は歩行可能例3例では正常であり，異常を認めたのは車椅子例5例中1例と先天型4例中3例だった。これら異常を認めた4例はいずれも臨床的に中等度から高度の眼球運動障害をともなっている点で共通していた。このことから，MYD における副交感神経機能異常は，病期の違いにより出現してくるのではなく，病型の違いにより出現してくるものと考えられた。

先天型 MYD 患者で高率に異常を認めることから anticipation の現象の一つの可能性もあり，今後臨床症状（重症度）と遺伝子異常の関係について検討する必要があると思われた。

目　的

我々は本班会議において筋緊張性ジストロフィー（以下 MYD と略）の自律神経機能に着目し研究報告してきた[1)2)]。そのなかで，24時間自動血圧計を用いた検討で MYD 患者では収縮期血圧が低下しておりこれは病期の進行にともなって認められること，病期に関係なく血圧の日内変動が小さくなる傾向があることを示した。また，尿中のカテコールアミンを測定し日中に高く夜間低下するという日内リズムはあるもののアドレナリン，ノルアドレナリン量はともに低下しており交感神経系の機能異常が疑われることも報告した。

本年度は MYD 患者の副交感神経系の機能を評価する目的で心電図 R-R 間隔の測定を行なった。

方法及び対象

日本自律神経学会編自律神経機能検査法[3)]に基づき日本光電 ECG-8210 を用いて連続する100 R-R 間隔について変動係数 CV R-R を測定した。RR ヒストグラム，トレンドグラフも同時に描出し不整脈のあるものは除外した。測定結果は藤本（1987）の標準予測値：

$$-0.066\times\text{年齢}+6.840^{4)}$$

と比較し60%以下のものを異常と判定した。

対象は，当院入院中の MYD 患者12例でその内訳は，独歩3例（男性2例，女性1例，平均年齢55歳），車椅子5例（男性4例，女性1例，平均年齢49.4歳），先天性筋緊張性ジストロフィー4例（男性2例，女性2例，平均年齢34.5歳，いずれも独歩可能）である。また，肢帯型筋ジストロフィー5例（男性3例，女性2例，平均年齢51.8歳，1例を除き車椅子生活），多系統萎縮症3例（男性1例，女性2例，平均年齢50.3歳，いずれも独歩可能）についても検討を行った。

結　果

表1に示すように，MYD 患者で CVR-R が60%以下の異常を示したものは独歩3例中0，車椅子5例中1例のみで CV R-R が1.53，%予測値46.7%だった。先天性筋緊張性ジストロフィーでは4例中3例に CV R-R が 2.02〜2.29，%予測値が51—53%と異常低値を示した。この異常を認めた4例はいずれも中等度から高度の眼球運動障害を有している点で臨床的に他の MYD 患者となっていた。

表1　MYD 患者における CV_{R-R} 値

	年令	性	CV_{R-R}	予測値	%予測値
独　歩	44	M	5.25	3.94	133
	56	M	2.52	3.14	80
	65	F	2.38	2.55	93
車椅子	43	F	3.79	4.00	95
	43	M	3.83	4.00	96
	45	M	4.21	3.87	109
	54	M	1.53	3.28	47
	62	M	2.92	2.75	106
先天型	20	M	5.36	5.52	97
	37	M	2.27	4.40	52
	38	F	2.29	4.33	53
	43	F	2.02	4.00	51

表2　肢帯型筋ジストロフィー患者における CV_{R-R} 値

	年令	性	CV_{R-R}	予測値	%予測値
独　歩	38	F	3.54	2.35	150
車椅子	47	F	3.15	3.74	84
	48	M	4.22	3.67	115
	60	M	2.50	2.88	87
	66	M	3.01	2.48	121

表3　多系統萎縮症患者における CV_{R-R} 値

	年令	性	CV_{R-R}	予測値	%予測値
独　歩	45	F	1.71	3.87	44
	51	M	0.93	3.47	27
	55	F	0.58	3.21	18

一方，表2に示すように肢帯型筋ジストロフィー症患者では CVR-R が 2.50〜4.22，%予測値が 84〜150%と異常を呈するものはいなかった。

多系統萎縮症患者では，CV R-R が 0.58-1.71，%予測値が18〜44%と高度の異常値を呈した（表3）。

考　察

筋緊張性ジストロフィー症における副交感神経系の機能異常の報告は少ない。小松本ら[5]は歩行可能な MYD 患者で Aschner 試験と Valsalva 試験の反射性徐脈を検討し，その程度が本症において亢進していることを示し，副交感神経系の機能亢進の存在を報告している。また，Bird ら[6]は MYD 患者5例中1例に R-R 間隔の異常を，3例に瞳孔反応の異常（光刺激してから縮瞳するまでの時間で副交感神経機能を反映している）を報告している。

本研究では，副交感神経機能の指標として CV R-R を用いた。CV R-R 値は交感神経系の機能亢進でも異常低値になることが知られているが，昨年度の本研究報告で MYD における交感神経機能はむしろ低下していることを示しており[2]，従来の報告でも機能亢進例はないことから，副交感神経系の機能を反映していると考えてよいと思われる。

検討結果は，肢帯型筋ジストロフィー患者5例中全例で異常を認めなかったのに対し，成人型 MYD 患者8例中1例に，先天型 MYD 患者4例中3例に異常を認めた。この異常を認めた4例はいずれも臨床的に，中等度から高度の眼球運動障害を有している点で共通していた。このことは，MYD における副交感神経系の機能異常は，病期の進行にともなって出現して来るというより，病型の違いにより出現して来る可能性があることを示唆していると考えられる。

最近，MYD における遺伝子異常が明らかにされ，臨床的に認められていた anticipation の現象を CTG repeat 数の増加という遺伝子レベルで説明可能になってきており[7]，先天型 MYD 患者に認められた副交感神経系の機能異

常は anticipation の現象の1つと考えられるかも知れない。今後は臨床徴候（重症度を含め）と遺伝子異常の関係を明らかにしていく必要があると思われる。

結　語

筋緊張性ジストロフィー症における副交感神経機能を調べる目的で CV R-R を測定した。その結果，成人型 MYD 患者8例中1例，先天型 MYD 患者4例中3例に異常低値を認め，これらは臨床的に眼球運動障害をともなっていたことから，病期の違いではなく，病型の違いにより副交感神経機能異常が出現していると考えられた。

文　献

1）坂井英一，黒田健司ら：筋緊張性ジストロフィーにおける血圧の日内変動．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，p. 120

2）坂井英一，橋本和季ら：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―．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，p. 199

3）平田幸一，片山宗一：心電図 R-R 間隔検査．自律神経機能検査，自律神経学会編　1992，p. 21

4）藤本順子，弘田明成ら：心電図 R-R 間隔の変動を用いた自律神経機能の正常参考値および標準予測式　糖尿病　**30**：167，1987

5）小松本悟，後藤文男：筋緊張性ジストロフィーにおける自律神経障害．神経内科　**29**：589，1988

6）Bird TD, Reenan AW, et al : Autonomic Nervous System Function in Genetic Neuromuscular Disorders, Hereditary Motor-Sensory neuropathy and Myotonic Dystrophy. Arch Neurol **41** : 43, 1984

7）Tsilfidis C, MacKenzie AE, et al : Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenatal myotonic dystrophy. Nature Genet **1** : 192, 1992

耳下腺腫瘍を合併した筋緊張性ジストロフィーの二例

班　員　島　　功　二
国立療養所札幌南病院・神経内科

共同研究者　土井静樹[1)]，中根一好[1)]，武井麻子[1)]
南　尚哉[1)]，間口四郎[2)]，吉田哲憲[3)]
田代邦雄[4)]

[1)] 国立療養所札幌南病院・神経内科
[2)] 北大耳鼻咽喉科　[3)] 北大形成外科　[4)] 北大神経内科

要　旨

1）耳下腺腫瘍を合併した筋緊張性ジストロフィー（MyD）の二症例を報告した。
2）MyD の筋病変以外の多系統にまたがる臨床病変のうち良性腫瘍に関しては，石灰化上皮腫や稀に下垂体腺腫が報告されているにすぎず耳下腺腫瘍の報告は，初めてである。
3）一施設で2例の MyD に耳下腺腫瘍の合併をみたことは，MyD に耳下腺腫瘍を合併しうる素因が内在しているのではとの疑問が生じる。耳下腺を無選択的に大切片で検討すると無症状に経過している小腫瘍が発見されることがあることから，今まで報告例がないのは見過ごされていた可能性もあり両者の関係が多系統異常のリストに連なるものかどうか注意を喚起すべきと思われた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー（MyD）はミオトニア現象をはじめ筋脱力，萎縮など骨格筋異常を中核とするが，種々の臓器障害を伴う遺伝性多系統疾患である。しかしながら，耳下腺腫瘍を合併したという報告は文献的に調べえた範囲では認めなかった。我々は，過去10年間に当院にて経験した22例の MyD 患者のうち両者の合併例2例を経験したので報告しその関係について注意を喚起したい。

症　例

＜症例1＞　T．M．38歳女性。主訴：右側耳下部の鈍痛と圧迫感。既往歴：21歳時，胆嚢炎。25歳頃から四肢脱力が徐々に出現し，27歳時，右足関節複雑骨折で入院中，筋緊張性ジストロフィー（MyD）と診断され，以後当科外来通院中。家族歴：母が MyD に罹患。現病歴：MyD の経過観察中，35歳時に右耳下部の圧迫感，鈍痛と共に腫張が生じてきたため平成2年11月当院入院。右耳下腺腫瘍が疑われたため某耳鼻科に精査を依頼。右耳下腺深葉の腫瘍（図1）と診断され手術適応のため同年12月北大耳鼻咽喉科入院し摘出術を受けた。

現症（平成2年11月当院入院中）：身長 162 cm，体重 63 kg，右側耳下部に弾性硬，表面滑らかな約 40×30 mm の腫瘤を触知，圧痛（±）。表在リンパ節触知（－）。その他の理学的所見（－）。神経学的陽性所見：ミオパチー様顔貌，軽度構音障害，両側顔面筋力低下あるも左右差（－）。両側胸鎖乳突筋萎縮，遠位筋優位の四肢筋脱力萎縮と下垂足。腱反射消失。把握，叩打ミオトニア陽性。

検査所見：末梢血，検尿：異常なし。血液生化学：LAP 77(21-42 IU/l)，γ-GTP 128 (7-32 IU/l)，CK 242(24-170 IU/l)，TG 168mg/dl。内分泌検査：甲状腺機能，副腎機能正常。筋電図：BISAP パターンに加え myotonic discharge を

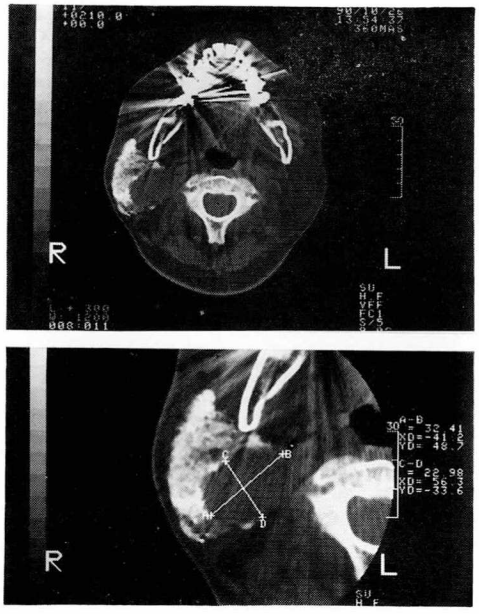


図1　頭頸部 CT
症例1．シアログラム後の頭頸部 CT
右耳下腺深葉由来の楕円形腫瘍を認める。

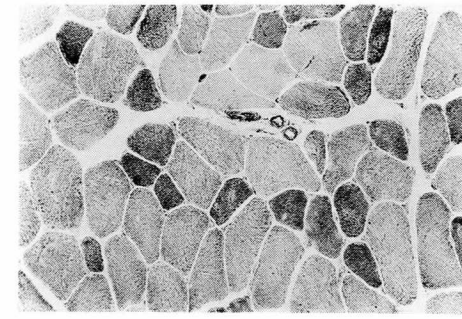


図2　症例1の筋生検病理像
タイプⅠ　線維萎縮を認める(NADH-TR, X100)。

認めた。筋生検(27歳時)：筋線維大小不同，筋壊死，中心核増加などの筋原性変化に加え，タイプⅠ線維萎縮を示した（図2）。

術中所見（北大 耳鼻咽喉科 入院時）：全身麻酔にて施行。麻酔トラブル（－）。顔面神経の直下に耳下腺深葉由来の薄い線維性被膜で覆われた 30×25 mm の充実性腫瘍が認められ完全摘出可能であった。

病理診断：monomorphic adenoma，薄い被膜で覆われた solid tumor で malignancy（－）。

術後経過：良好で2週間で退院し以後，当院で経過観察中，顔面神経麻痺は生ぜず再発もなく MyD に関しても ADL はほぼ自立のレベルで経過している（図3）。

＜症例2＞　T．Y．43歳男性。主訴：耳下腺の無痛性腫瘤と四肢脱力。既往歴：26歳時，左耳下腺の無痛性腫瘤にきづき某外科医受診，摘出術を受けた。3年後同部に腫瘤が再発し再手術を受け，以後左末梢性顔面神経麻痺を認めていた。家族歴：母及び母方の叔母に MyD が疑われている。

現病歴：33歳頃から再度左頬部の腫瘤が徐々に大きくなり（図4），加えて四肢脱力と階段昇降困難も生じてきた。精査のためまず北大形成外科受診，再発性耳下腺腫瘍として3度目の手術（昭和58年8月）が施行され 40×45 mm の2個の腫瘍（図5）が摘出され病理診断は reccurent pleomorphic adenoma で malignancy（－）であった。術後，北大神経内科経由で当科に四肢脱力の精査を依頼され昭和58年10月入院となった。

現症：身長 155 cm，体重 42 kg。ミオパチー様顔貌と前頭部脱毛，白内障，開口制限，左側頬部の陥凹と手術痕，表在リンパ節触知（－）。

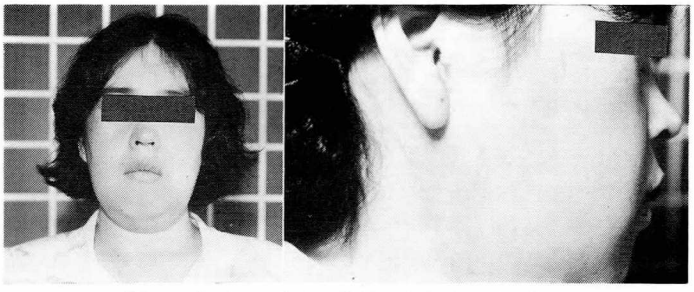


図3　症例1．右耳下腺腫瘍摘出後の顔写真。
ミオパチー様顔貌と右耳下部の手術瘍を認める。

図4　症例2，再発性左耳下腺腫瘍術前の顔写真。
左頬部の腫瘤のほかにミオパチー様顔貌と前頭部脱毛および両側胸鎖乳突筋萎縮を認める。

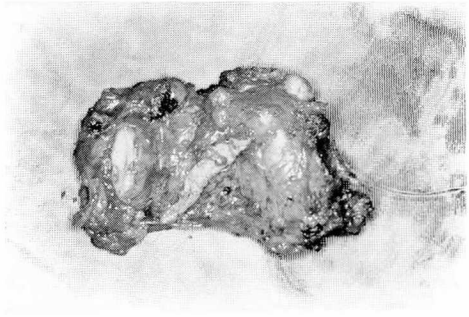


図5　2個に分葉化した摘出時の耳下腺腫瘍

その他の理学所見（－）。

神経学的陽性所見：軽度構音障害，両側顔面筋力低下に加え左末梢性顔面神経麻痺（兎眼＋），gustatory sweating（Frey 症候群），両側胸鎖乳突筋萎縮，遠位筋優位の四肢筋脱力萎縮，腱反射消失，把握，叩打ミオトニアなどを認めた。

検査所見：末梢血，検尿：異常なし。血液生化学：低 γ-globulin 血症（7％），境界型 GTT，CK 140（8-80 IU/l）内分泌検査：甲状腺機能正常。17-OHCS，17-KS 軽度上昇。頭蓋骨 XP：thick calvaria, hyperostosis frontalis interna, microsella を認めた。筋電図：BISAP パターンを示し，myotonic discharge（＋）であった。

筋生検：筋線維大小不同，中心核増加，筋壊死などの筋原性変化に加え，タイプⅠ線維萎縮を示した。

その後の臨床経過：当科外来で経過をみてきたが，平成2年頃より糖尿病の合併をみており経口糖尿病薬で加療中。しかし，耳下腺腫瘍の再発はなく MyD に関しても ADL は自立のレベルで経過している。

考　察

MyD の筋病変以外の多系統にまたがる臨床病変（図6）のうち良性腫瘍に関しては，皮膚の良性腫瘍である石灰化上皮腫や内分泌障害の中で稀に下垂体腺腫や甲状腺腫が報告されているにすぎない。一施設で二例の MyD に耳下腺腫瘍の合併をみたことは単なる偶然と考えるよりは，MyD に耳下腺腫瘍を合併しうる遺伝性腫瘍素因が内在しているのではないかとも疑わ

1）眼症状
2）内分泌障害（稀に下垂体腺腫）
3）中枢神経障害
4）末梢神経障害（？）
5）自律神経障害
6）内臓平滑筋障害
7）心病変
8）呼吸器病変
9）骨病変
10）免疫グロブリン異常
11）皮膚病変（石灰化上皮腫，稀に黒色腫）

図6　MyD における多系統異常と腫瘍

れてくる。二例の共通点として，1）母方よりMyD の遺伝，2）成人発症，3）良性一側性耳下腺腫瘍などが挙げられる。これらの項目を検討しても二症例のみでは，両者の因果関係に決め手となるようなものは見出しがたい。しかし，最近唾液腺腫瘍の培養系を用いた染色体分析において一定の転座が高頻度に認められるとの報告が出てきており[1]MyDの遺伝との関連において興味深くもあり，また班会議席上でも二施設から両者の合併例の存在について話しがあり全国レベルで合併例のアンケート調査をしてみる価値があると思われた。特に耳下腺を無選択的に大切片で検討すると無症状に経過している小腫瘍が発見されることがあることから[2]，今まで報告例がないのは見過ごされていたか，症状が少ないため良性腫瘍として放置され確定診断に至らなかった可能性もあり両者の関係が多系統異常のリストに連なるものかどうか再検討すべき課題と思われた。

文　献

1）Sandros J, Stenman G et al : Cytogenetic and Molecular Observation in Human and Experimental Salivary Gland Tumors. Cancer Genet Cytogenet 44 : 153, 1990

2）北村　武：唾液腺．'臨床腫瘍学' 石川七郎 編，1982, p. 171-185, 朝倉書店.

定量的筋電図法の研究（第四報）

——myotonic dystrophy における myopathy index——

班　員　廣　瀬　和　彦
東京都立府中病院神経内科

共同研究者　小　森　哲　夫[1)]，大　竹　敏　之[1)]
長谷川　　節[1)]，木　下　正　信[2)]
[1)] 東京都立神経病院神経内科　[2)] 埼玉医科大学総合医療センター第四内科）

要　旨

定量的筋電図法的に，筋原性変化の特徴を表わす myopathy index（MI）（12項目，10点満点）を，今年度は myotonic dystrophy（MyD）の上腕二頭筋（B），第1背側骨間筋（I），前脛骨筋（T）に応用し，MyD における筋原性変化のあり方と MI の臨床的意義について検討した。対象は，MyD 8例（24～64歳，男4，女4）のB，I，Tから記録した，それぞれ19，11，18の最大随意収縮時筋電図である。MyD における MI（平均値）は，Tで高値で，筋力低下の程度とも一致し，Tで筋障害の強いことが示唆された。MI の項目別異常出現率ではBでは，ジグザグのパターンがみられ，筋原性変化の初期像に相当するとみなされ，Tでは，波形成分の計測値とその対総棘数比が共に高い平坦なパターンがみられ，進行した筋障害が示唆された。MI は，筋障害の指標として，MyD の多臓器障害の比較検討にも有用と考えられる。

最大随意収縮時筋電図波形の筋原性変化の特徴を定量的に表すために，定量的筋電図法的に myopathy index（MI）を設定し，その臨床的意義に関する研究を進めている[1)2)3)]。これまでに，①MI 2以上を病的とし，高値ほど myopathy の程度の強いこと，②MI 高値例では total number of spikes（TNS）（1秒間の総棘数）の低いほど障害の強い傾向が示唆される，③MI のあり方には筋肉差があり，上腕二頭筋と第1背側骨間筋を比較した場合，第1背側骨間筋では上腕二頭筋と異なり，TNS 増加の過程が目立たない，ことなどを報告した。

今年度は，myotonic dystrophy（MyD）に応用し，MyD における筋原性変化のあり方を，上腕二頭筋，第1背側骨間筋，前脛骨筋について検討した。

対象と方法

対象は，MyD 8例で，年齢，性，発病年齢，罹病期間および MMT による上肢・下肢の近位，遠位別の筋力は，表1のごとくである。分析した筋電図数は，上腕二頭筋（B），第1背側骨間筋（I），前脛骨筋（T）の順に，それぞれ，19，11，18である。なお，Case 7と8では，I は検査されていない。

分析方法は，これまでの報告と同じである[1)]。略述すると，1秒間の最大随意収縮時筋電図波形を 250 μ sec の時間間隔で AD 変換し，noise level 100 μV または 50 μV 以上の修正波形から，1秒間の棘（spike）数（TNS）と，その振幅（A）と持続（D）のヒストグラムおよびA・D相関表（A：区間 100 μV，級1～40；D：区間 1 msec，級1～40）を作成し，さらに noise level を 100 μV から 50 μV に下げた際の TNS 増加分（increase of TNS, INS）を算出し，表2に示す12項目を抽出し，正常の限界（mean±

表1　対　　象

Case No.	年齢 (歳)	性	発病年齢 (歳)	罹病期間 (年)	上肢 MMT 近位	上肢 MMT 遠位	下肢 MMT 近位	下肢 MMT 遠位	分析筋電図数 (B, I, T)
1	24	M	15	10	4−	4−	4+	4−	1, 2, 2
2	42	M	16	27	3	3	3	1	3, 2, 4
3	44	M	18	23	5	3	5	3	1, 2, 2
4	45	M	21	25	5	5	5	4	2, 3, 3
5	48	F	30	19	4+	4	4−	3	3, 1, 2
6	52	F	35	18	3	3	2	2	2, 1, 2
7	61	F	47	15	5	5	5	4	4, 0, 1
8	64	F	48	17	4	3	4	3	3, 0, 2

表2　Myopathy Index (MI)

		Normal limit B	Normal limit I	Normal limit T	MI score
1	Total No. of Spikes (TNS)	*>306	>402	>375	1
2	Mean Amplitude, micro Volt (MA)	**<120	<260	<89	0.5
3	Maximum Frequency (MxF)	>92	>86	>87	0.5
4	% to TNS (%)	>37.7	>29.8	>30.5	1
5	Increase TNS (INS)	>71	>80	>82	0.5
6	% to TNS (%)	>29.8	>28.2	>34.0	1
7	Class A1 NS (A1)	>30	>32	>28	1
8	% to TNS (%)	>12.9	>11.2	>11.7	1
9	Class A1, 2 NS (A1, 2)	>119	>118	>112	0.5
10	% to TNS (%)	>50.6	>40.9	>42.5	1
11	Class A1, D2 NS (A1, D2)	>13	>11	>12	1
12	% to TNS (%)	> 4.9	> 3.7	> 4.8	1
			(mean±3SDs)		10

B : Biceps brachii, I : Interosseus dorsalis I, T : Tibialis anterior
* : more than mean+3SDs, ** : less than mean-3SDs
Class : Class interval of frequency distribution, A : Amplitude, D : Duration

3SDs) を超える場合，診断上の重みづけを加味した得点0.5または1を与え，10点を満点とするMIを求めるものである。

結　果

1．MyDにおけるMIを，B，I，T別に，MMTと対比して，mean±SDで示したのが表3である。Tで高値となっており，MMTによる筋力の低下にもほぼ符号する傾向がみられる。Tで筋原性変化の強いことが示唆される。BとIでは，近似した値であるが，SDがIで大きいことが指摘される。

2．項目別異常出現率は，表4のごとくで，Bでは，1秒間の棘数TNSと，noise levelを100 μVから50 μVに下げた時のTNSの増加分を示すINSで高く，Tでは，振幅ヒストグラムの最大頻度MxF，とその対TNS%とINS，さらに7番以降の低振幅，短持続成分が，対TNS%を含め全般的に高い傾向がみられる。Iも，数値は低いが，Tに近い傾向を示している。

以上をグラフ化したのが，図1で，Bはジグザグのパターンを示し，Tは，INSとその対TNS%を除き，MxFとその対TNS%にみるように，波形成分の計測値とその対TNS%

表3　myotonic dystrophy における MI と MMT（筋肉差）

	B	I	T
MI mean	3.5	3.3	5
SD	2.9	4	3.5
MMT mean	4.1	3.7	3
SD	0.8	0.9	1.1

MI：myopathy index, MMT：manual muscle testing
B：Biceps brachii, I：Interosseus dorsalis I, T：Tibialis anterior

表4　Myotonic dystrophy における MI と項目別異常出現率

MI 項目	B	I	T
1　TNS	47.4%	16.7	11.1
2　MA	0	0	0
3　MxF	26.3	41.7	61.1
4　%	15.8	41.7	61.1
5　INS	52.6	33.3	55.6
6　%	26.3	16.7	27.8
7　AI	47.4	41.7	72.2
8　%	26.3	41.7	66.7
9　A1, 2	31.6	41.7	66.7
10　%	15.8	41.7	61.1
11　A1, D2	26.3	33.3	66.7
12　%	21.1	33.3	44.5
MI：mean+/−SD（範囲）	3.5+/−2.9 (0−8.5)	3.3+/−4.0 (0−8.5)	5.0+/−3.5 (0−8.5)

が，ともに高い平坦な傾向を示している。Iの傾向は，どちらかといえば，Tに近いと推測される。

3．罹病期間・発病年齢と，MI の値との間には，有意な関係はないと思われる。

考　察

MyD における MI に関する成績は，B，I，Tの3筋を比較した場合，MI の値は，Tで高値で，Tで筋障害の強いことを示唆した。また，MI の項目別異常出現率をみた場合にも，本研究の第一報[1] の成果に照らすと，Tでみられた平坦なパターンは進行した筋障害に相当し，Bでみられたジグザグのパターンは筋障害の初期像に相当するとみなされ，Tで障害程度の強いことが推察される。このことは，従来の本症における臨床所見やCT所見での筋障害の程度のあり方[4)5)] と一致し，また，これまでに報告した MI の有用性も加味すれば，本症における筋障害度の指標としても役立つものと推測される。

近年，MyD における遺伝子解析の進展は目ざましく，遺伝子が第19染色体長腕に位置していることが確認され，さらに遺伝子異常と protein kinase との関連が示唆される段階にまで至っている[6)7)]。この分子生物学の進歩が，本症の病態生理の研究にも影響し，本症の多臓器障害の本態の解明に，手掛かりを与えることも推測される。その際，本症の多臓器障害の比較検討に，この MI が，筋障害の指標として役立

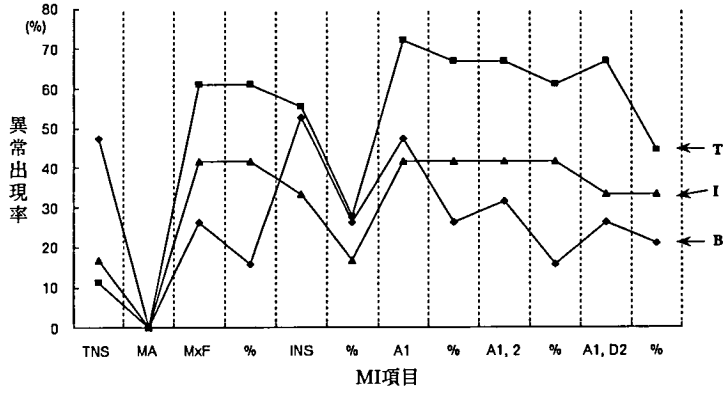


図1　myotonic dystrophy における MI 項目別異常出現率の筋肉差

つものと考えられる。

参考文献

1）廣瀬和彦，大竹敏之ら：定量的筋電図法の研究（第1報）——myopathy index の応用——，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，平成2年3月，p. 200-204

2）廣瀬和彦，大竹敏之ら：定量的筋電図法の研究（第2報）——myopathy index の筋肉差——，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　平成3年3月，p. 96-102

3）廣瀬和彦，大竹敏之ら：定量的筋電図法の研究（第3報）——distal myopathy における myopathy index——，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，平成4年3月，p. 173-176

4）Harper, PS : 2. Myotonic dystrophy—the clinical picture, in Myotonic Dystrophy, 2nd ed, WB Saunders, London, 1989, p. 13-36

5）Bulcke JAL, Baert AL : Myotonic dystrophy, in Clinical and Radiological Aspects of Myopathies, CT Scanning・EMG・Radioisotopes, Springer-Verlag, Berlin, p. 126-135

6）Harley HG, Brook JD et al : Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy, Nature, **355** : 545-546, 1992

7）Brook JD, McCurrach ME et al : Molecular basis of myotonic dystrophy : expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member, Cell, **68** : 799-808, 1992

筋緊張性ジストロフィーの中枢神経障害に対する ^{1}H-MR spectroscopy の検討

班　員　秋　口　一　郎
京都大学神経内科

共同研究者　中　村　道　三[1)]，田　中　まや子[1)]，木　村　　淳[1)]
木　村　亮　之[2)]，半　田　譲　二[2)]
[1)] 京都大学神経内科　[2)] 滋賀医科大学脳外科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー10例について脳 ^{1}H-MRspectroscopy (MRS) を施行し，N-acetyl aspartate (NAA)/creatine+phosphocreatine (Cr) ratio を求めた所，0.93±0.20 (mean±SD) と正常対照の 1.39±0.23 に較べ有意な低下を認めた。NAA/Cr と知能低下の有無，脳萎縮の有無，罹病期間との間には相関が見られなかった。NAA/Cr ratio 低下の本態は不明であるが，MyD の中枢神経障害を従来とは違った角度から捉えたものと考える。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー (MyD) では高率に知能低下，性格異常など中枢神経異常を伴うことが知られている。臨床検査上は脳波で基礎波の徐波化，CT で脳室拡大や皮質萎縮，MRI で白質病変，PET で糖代謝の低下などが報告されている。我々は近年脳血管障害や腫瘍性疾患のみならず，Alzheimer 病などの変性疾患においても有用な情報が得られることが明らかとなった脳 ^{1}H-MRS により MyD の中枢神経障害の一面を捉えることを試み，昨年度 N-acetyl aspartate (NAA)/creatine+phosphocreatine (Cr) ratio が低下していることを報告した。本年度は症例数を増やして検討した。

対象と方法

MyD 10例，probable Alzheimer 病13例，正常対照24例について検討した。

GE SIGNA system (磁場強度 1.5 tesla) を使用し，T_1 強調画像を撮影した後 insula を含む 3 cm×3 cm×3 cm, 27 ml の部分を関心領域にとり，S-TEAM 法 (Tr 2,500 msec, Te 19 msec) にて ^{1}H-MR スペクトルを得た。convolution correction により各ピーク下の面積を求め，creatine と phosphocreatine よりなるピーク (Cr) を内部標準として NAA/Cr ratio, choline/Cr ratio を算出し，比較検討した。

結　果

control と MyD の NAA/Cr ratio を年齢に対してプロットしたものを図1に示す。control の年齢 (21～71才) において NAA/Cr と年齢の間に相関は見られないことから年齢を考慮せずに求めた NAA/Cr ratio の平均±標準偏差は control 1.39±0.23, MyD 0.93±0.20, Alzheimer 病 1.1±0.26 であり (図2)，MyD ($p<0.0001$), Alzheimer 病 ($p<0.005$) のいずれにおいても有意に低下していた。MyD 各例のプロフィールを表に示すが，知能低下の有無，脳萎縮の有無，罹病期間と NAA/Cr ratio との間に相関は認めなかった。Choline/Cr ratio はいずれの群でも有意差を認めなかっ

表

Case	Age	Sex	Duration (years)	HDS	Brain atrophy	NAA/Cr	
1	15	F	10	subnormal	−	0.81	daughter of case 9
2	21	M	5	subnormal	−	0.95	son of case 7
3	30	F	6	normal	−	0.78	
4	31	M	25	subnormal	−	1.06	
5	31	M	5	normal	−	0.8	
6	41	F	5	normal	−	0.83	
7	48	F	10	normal	−	1.34	
8	48	F	7	normal	+	1.12	
9	50	M	10	normal	+	0.64	
10	54	F	10	subnormal	+	0.98	most severe case

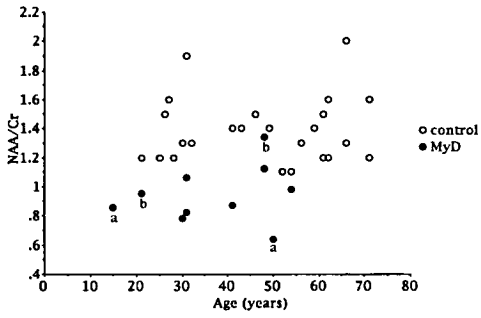


図1　aは父子例，bは母子例

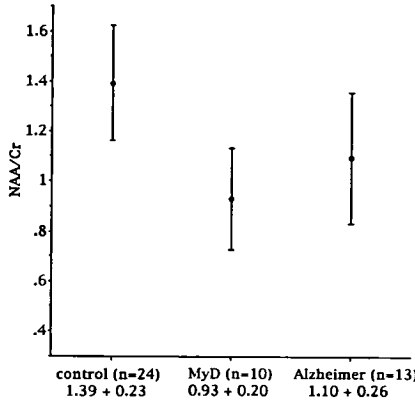


図　2

た。

考　察

MyD における NAA/Cr ratio 低下の原因としては NAA の低下と Cr の上昇の二つの可能性が考えられるが，choline/Cr ratio は control と MyD の間に有意差を認めなかったことから NAA の低下による可能性が高いと考えている。しかし choline/Cr ratio は症例間のばらつきが大きくこのために有意差とならなかったことも考えられ，この点についてはさらに症例を増やして検討する必要がある。

NAA は中枢神経系では2番目に多いアミノ酸であり脳 ^{1}H-MRS では最も高いピークとして認められるにもかかわらずその機能は必ずしも明らかではない。ヒトおよびラットによる研究から脳内 NAA は出生前後に急速に増加し，脳の発育期において脂肪合成のためのアセチル基の有効な供給源となることが示されている[1]。また neurotransmitter/neuromodulator と目される N-acetyl-aspartylglutamate (NAAG) や aspartate の前駆体や分解産物としてアミノ酸プールをつくっているとの考え方がある[2]。

NAA の際立った特徴は neuron と axon に限局して存在し，glia には見られないことである[3]。このため神経細胞の脱落や代謝異常の指標になると考えられ，脳梗塞，脳腫瘍，多発性硬化症，AIDS 脳症，Alzheimer 病，その他多数の変性疾患で NAA/Cr ratio が低下することが報告されている[4)5)]。また NAA の分解酵素である N-acetyl aspartate amidohydrolase が低下する Canavan 病では NAA/Cr ratio の上昇が報告されている[6]。

MyD では知能障害が見られず脳萎縮も認めない症例においても NAA/Cr ratio が低下し，重症度や年齢，罹病期間との間に相関は見られなかった。MyD の脳病理は intracytoplasmic

inclusion body, Marinesco body, neurofibrillary tangle の出現など progeria としての変化を思わせるものが多いが[7)8)]，皮質の構築異常や層状構造の乱れ[7)] といった発生期の異常が考えられるものもある。正常加齢では NAA/Cr ratio に変化がないことや，MyD で罹病期間との間に相関が見られないことを考えればNAA/Cr ratio の変化はこのような構造異常を反映しているのかも知れない。代謝面での検討とともに，Alzheimer 病でされているのと同様の詳細な皮質神経細胞の morphometry が MyD においても有意義ではないかと考える。

MyD における NAA/Cr ratio 低下の本態は現在推測の域を出ないが，既に NAA/Cr ratio の低下が報告されている Alzheimer 病[5)] と較べ同等以上の低下を示したことは注目される点であり，MyD の中枢神経障害を示す一側面として重要な意味を持っていると考える。

文　献

1) Burri R, Steffen C et al : N-acetyl-L-aspartate is a major source of acetyl groups for lipid synthesis during rat brain development. Dev Neurosci **13** : 403, 1991

2) Birken DL, Oldendorf WH : N-acetyl-L-aspartic acid : A literature review of a compound prominent in ^{1}H-NMR spectroscopic studies of brain. Neuroscience & Biobehavioral Reviews **13** : 22, 1989

3) Simmons ML, Frondoza CG et al : Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. Neurosci **45** : 37, 1991

4) Knaap MS, Grond J et al : ^{1}H and ^{31}P magnetic resonance spectroscopy of the brain in degenerative cerbral disorders. Ann Neurol **31** : 202, 1992

5) Shiino A, Matsuda M et al : Proton magnetic resonance spectroscopy with dementia. (in press)

6) Austin SJ, Connelly A et al : Localized ^{1}H NMR spectroscopy in Canavan's disease : A report of two cases. Magn Reson Med **19** : 439, 1991

7) Ono S, Inoue K et al : Neuropathological changes of the brain in myotonic dystrophy —some new observations. J Neurol Sci **81** : 301, 1987

8) Kiuti A, Otsuka N et al : Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy. Acta Neuropathol **82** : 1, 1991

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——

班　員　春　原　経　彦
国立精神神経センター武蔵病院神経内科
共同研究者　富　英　明，遠　藤　千　晶
国立精神神経センター武蔵病院神経内科

要　旨

肢帯型筋ジストロフィー，Becker 型筋ジストロフィー症例に dantrolene sodium を経口投与し，血清 CK 値に与える変化，ならびに筋収縮—弛緩機構への影響を電気生理学的に検討した。

結果：肢帯型筋ジストロフィー症例5例中4例，Becker 型筋ジストロフィー症例2例中1例に血清 CK 値の低下を認めた。末梢神経の低頻度反復刺激による筋張力の漸増現象（positive staircase）は全例で低下し，CK 値低下例では単収縮力，最大筋収縮速度の低下を認めた。臨床的改善は認められなかった。

dantrolene sodium による CK 値低下の機序として，電気生理学的検討より筋収縮系とくに筋小胞体よりの Ca イオン遊離抑制の可能性が考えられた。弛緩系への作用は認められなかった。

目　的

正常人において末梢神経に低頻度反復電気刺激を与えていくと，筋活動電位は一定のまま，筋張力が最初一過性に低下した後，徐々に増強していく現象がみられる。これが positive staircase 現象とよばれる生理学的な現象で，反復刺激による筋小胞体からの Ca イオン遊離の増大，また筋小胞体への Ca イオン再吸収の増強などがその機序として考えられ，筋細胞内での収縮，弛緩機構の検索に用いられている。今回この方法を用い，肢帯型筋ジストロフィー，Becker 型筋ジストロフィー症例に dantrolene sodium を経口投与し，血清 CK 値ならびに筋収縮—弛緩機構への影響を検討した。

表1　対　象

症例	年齢(才)	性	病　型	罹病期間(年)	STAGE(厚生省分類)	dantrolene sodium 投与量
1	35	M	L-G	20	Ⅲ	75 mg/day
2	42	F	L-G	24	Ⅶ	50
3	52	F	L-G	37	Ⅶ	50
4	61	M	L-G	23	Ⅴ	75
5	20	M	L-G	15	Ⅲ	50
6	48	M	Becker	44	Ⅵ	75
7	35	M	Becker	14	Ⅲ	50

L-G：肢帯型筋ジストロフィー
Becker：Becker 型筋ジストロフィー

［対象］　肢帯型筋ジストロフィー患者5例（年齢20～61才，男性3例，女性2例，罹病期間15～37年，厚生省分類による stage はⅢが2例，Ⅴが1例，Ⅶが2例），Becker 型筋ジストロフィー症例2例（年齢35.48才，男性2例，罹病期間14.44年，stage はⅢ，Ⅳ）。（表1）

方　法

1）血清 CK 値測定：安静臥床状態にて採血

をおこない前値を測定した。その後，dantrolene sodium 25 mg/日より投与開始し，50 mg～75 mg/日まで増量後，安静臥床状態にて採血した。

2）電気生理学的検査：尺骨神経を肘窩部にて2HZ，1分30秒間反復電気刺激し，母指内転筋筋腹上に設置した皿電極から筋活動電位を，母指基部より transducer を介して筋張力を測定し，低頻度反復刺激による筋張力の漸増効果（staircase 現象）を観察した。この際の筋活動電位より振幅を，筋張力曲線より，筋張力，筋収縮時間，1/2 筋弛緩時間を測定した。さらに筋収縮曲線の一次微分より，最大筋収縮速度をもとめた。（図1）

結　果

1）血清 CK 値（U/L）の変化（前→後）：症例1は1830→332，症例2は940→300，症例3は388→136，症例4は997→253，症例5は1384→1514，症例6は597→248，症例7は676→763と変化し，症例5，7をのぞいて低下した。（図2）

2）電気生理学的検査：全例筋活動電位には変化を認めなかった。

staircase 現象は，7例全例で抑制が認められた。一発目の筋張力と反復刺激中の最大筋張力との比は，症例1は1.01→0.67，症例2は0.78→0.74，症例3は0.97→0.88，症例4は1.56→0.17，症例5は0.60→1.35，症例6は1.15→0.91，症例7は1.66→1.33と7例全例で危険率0.5％の有意差で低下がみられた。（図3）

単収縮力は（g）は，症例1は488→199，症例2は183→71，症例3は518→247，症例4は755→504，症例5は250→265，症例6は253→101，症例7は137→157と変化し，症例5，7をのぞいて危険率5％の有意差で低下した。（図4左）

単収縮における最大筋収縮速度（g/sec.）は，症例1は8530→2920，症例2は1520→690，症例

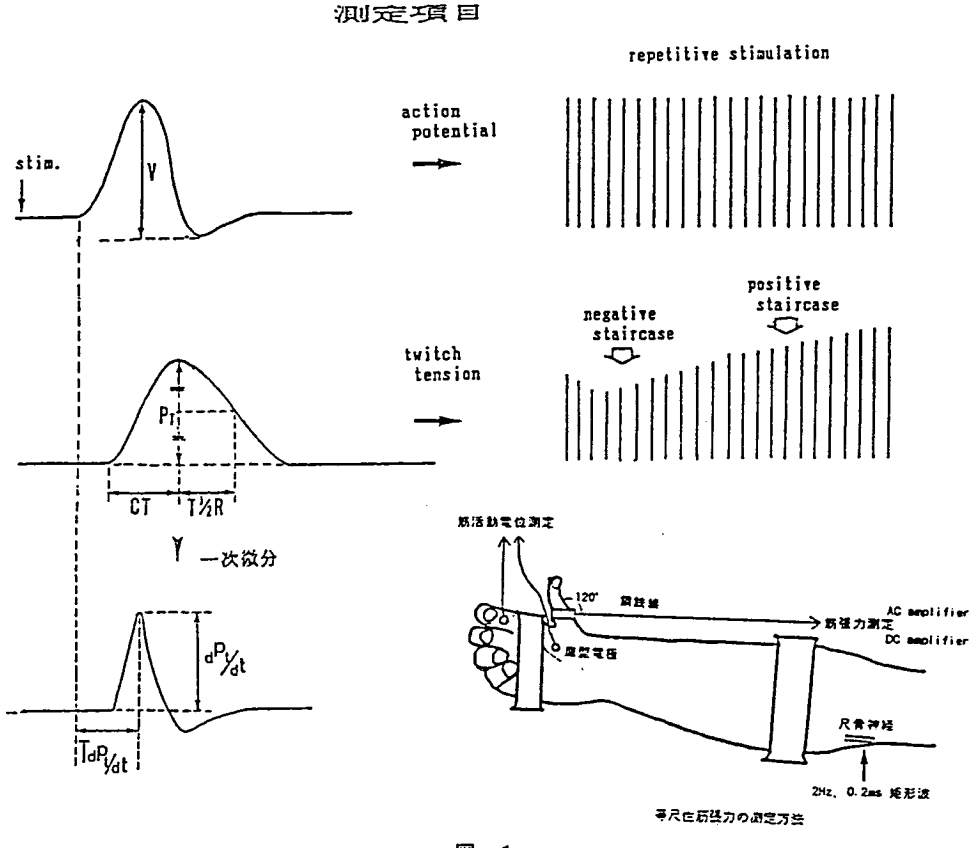


図　1

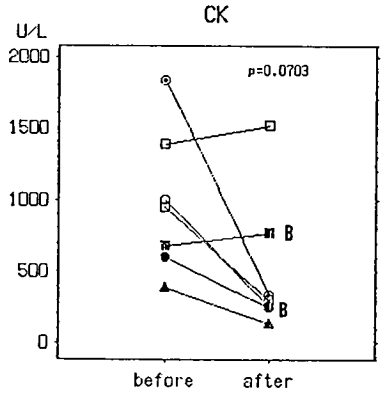


図 2

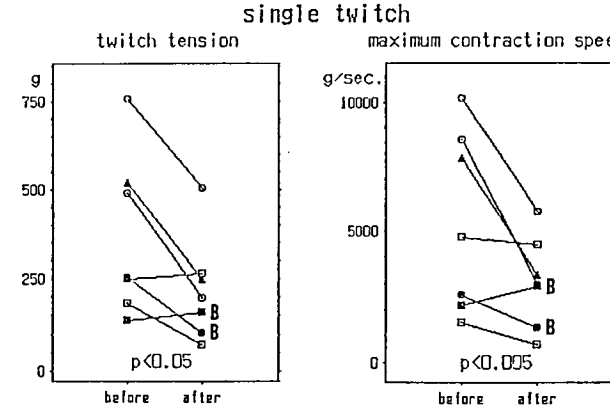


図 4

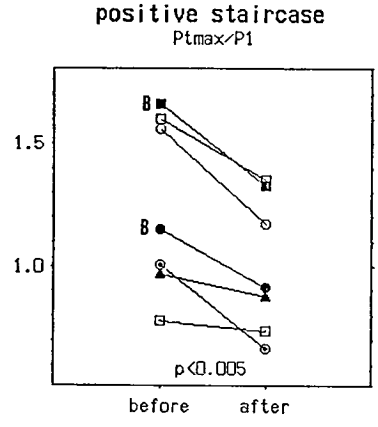


図 3

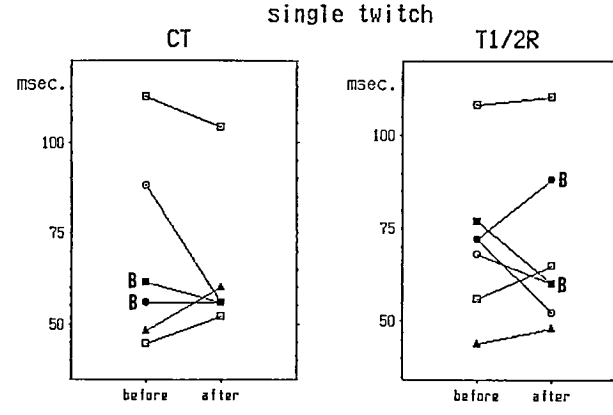


図 5

3は7790→3290，症例4は10130→5710，症例5は4730→4480，症例6は2530→1290，症例7は2170→2890と変化し，症例5，7をのぞいて危険率5％の有意差で低下した。(図4右)

単収縮における筋収縮時間（msec.）は症例1は88.0→56.0，症例2は112.0→104.0，症例3は48.0→60.0，症例4は56.0→56.0，症例5は44.8→52.0，症例6は56.0→56.0，症例7は61.5→56.0と変化し，投与前後で一定した傾向は示さなかった。(図5左)

単収縮における1/2収縮時間（msec.）は症例1は72.0→52.0，症例2は108.0→110.0，症例3は44.0→48.0，症例4は68.0→60.0，症例5は56.0→64.8，症例6は72.0→88.0，症例7は76.8→60.0と変化し，投与前後で一定した傾向は示さなかった。(図5右)

まとめ

dantrolene sodium 投与により肢帯型筋ジストロフィー症例5例中4例，Becker 型筋ジストロフィー2例中1例に血清 CK 値の低下を認めた。

電気生理学的には全例に positive stair case 現象が認められた。血清 CK 値低下例では，単収縮力，最大筋収縮速度の低下を認めた。

臨床的には血清 CK 値低下例では，一過性の脱力がみられ，筋力の改善は認められなかった。

考　察

低頻度反復電気刺激による筋張力の漸増現象（positive staircase）や最大筋収縮速度の低下

は，反復刺激による小胞体からの Ca イオンの遊離増加，あるいは筋小胞体への Ca イオン再吸収増加によりもたらされると考えられている。一方 dantrolene sodium は骨格筋の興奮一収縮連関に作用し，Tシステムから筋小胞体に信号が伝達される場が主作用部位として推測され，これにより筋小胞体からの Ca イオン遊離機構の抑制，さらにはトロポニンに結合する Ca イオンの減少が生じると考えられている。以上のことより dantrolene sodium が筋ジストロフィー例において興奮一収縮連関の課程を抑制し，これが筋崩壊の抑制に何らかの形で関与することにより，血清 CK 値が低下してきた可能性が考えられた。今後，さらに長期投与をおこない，臨床症状ならびに筋収縮機構に及ぼす影響について観察していきたい。

参考文献

1）高守正治，辻畑光宏ら：神経筋疾患における Electro-Mechanical Coupling の研究．臨床神経 **9**：497，1969

2）Takamori M, Gutmann L et al：Contractile Properties of Human Skeltal Muscle Arch Neurol **25**：535，1971.

3）富　英明：一次ニューロン障害，二次ニューロン障害の staircase 現象（低頻度反復電気刺激による筋張力の漸増現象）に及ぼす影響について．臨床神経　**28**：284，1988

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

班　員　橋　本　和　季
国立療養所道北病院神経内科

共同研究者　木　村　　隆
国立療養所道北病院神経内科

要　旨

家族性の糖尿病と難聴を合併したミトコンドリアミオパチー例を報告した。症例は59歳の男性で，47歳頃から徐々に，両側感音性難聴，構音障害，四肢近位筋優位の筋萎縮と筋力低下が出現した。患者の母親に四肢筋力低下と糖尿病を，兄弟2人に糖尿病と難聴を認めた。検査所見では，血中および髄液中の乳酸およびピルビン酸の増加を認めた。筋病理所見では，ragged-red fiber は認めなかったが，筋鞘膜下および筋内のミトコンドリアに結晶状封入体を認めた。ミトコンドリアDNA 解析では塩基番号3243, 3271, 8344における点変異は認めなかった。家族性の難聴と糖尿病に MELAS と同様のミトコンドリア DNA 点変異が報告されているが，本例では確認できなかった。この背景には，上記以外の点変異あるいは欠失の存在している可能性が考えられた。今後，ミトコンドリア遺伝子異常と表現型との関係を明らかにするためには，全ゲノムの解析が必要と考えられた。

目　的

ミトコンドリア ミオパチーの臨床型には，Kearns-Shy 症候群（KSS），MELAS（syndrome of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode），MERRF（myoclonus epilepsy with ragged-red fibers），慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）などが知られてるが，最近ではミトコンドリアミオパチーに多彩な神経症状の報告がなされている。今回，家系内に糖尿病と難聴を持ち，母系遺伝子と考えられたミトコンドリアミアパチー例を経験したので報告する。

症　例

59歳，男性。

主訴：四肢近位筋の筋力低下と筋萎縮。

現病歴：1980年頃から両下肢の筋力低下が出現し，階段昇降が困難になってきた。'81年頃から呂律の回りづらさが出現した。'84年には糖尿病を指摘された。筋力低下は徐々に増悪し，'86年には座位から立位が困難になった。またこの頃から難聴も出現した。'88年頃から両上肢の筋力低下と筋萎縮も出現し，'92年8月当科に入院となった。

既往歴：'84年に高血圧を指摘された。

家族歴：患者の母親が四肢筋力低下と糖尿病を有しており，2人の弟にそれぞれ糖尿病と難聴があった。検索は出来なかったが，母親は本例と同病と考えられた。

入院時神経学的所見：脳神経系では両側の感音性難聴，構音障害を認めた。運動系では，頸部を含めた四肢近位筋優位の筋力低下と筋萎縮および四肢深部腱反射の消失を認めた。知覚系では軽度の両下肢振動覚の低下を認めた。上下肢協調運動には異常なかった。

検査所見：血算には異常なかった。生化学では，CK は 197 IU/l とほぼ正常上限であり，アルドラーは 1.3 IU/l と正常範囲だった。空復

時血糖は 156 mg/dl と高値を示し，糖負荷試験でもインスリン非依存性糖尿病のパターンを示した。安静時の乳酸は 1.6 mg/dl，ピルビン酸は 28.7 mg/dl とそれぞれ上昇していた。内分泌検査では，下垂体ホルモンには異常なかった。髄液検査では，細胞数 0.7/mm^3，蛋白 51 mg/dl, 糖 70 mg/dl であり，髄液蛋白の軽度の上昇を認めた。髄液中のピルビン酸，乳酸もそれぞれ 1.1 mg/dl，18.6 mg/dl と上昇していた。

電気生理学的所見：針筋電図で四肢筋に低振幅短潜時の筋原性変化を認めた。神経伝導速度では，運動神経伝導速度には異常なかった。知覚神経伝導速度では，正中神経で軽度の振幅の低下を認め，腓腹神経は導出不能だった。運動負荷試験：エルゴメーターを用い，15W 5 分間の運動を負荷し，その前後で乳酸およびピルビン酸を測定した。ピルビン酸は 1.6 mg/dl から 1.8 mg/dl へ，乳酸は 28.7 mg/dl から 50.8 mg/dl へと上昇を認めた。

筋肉病理所見：筋生検は右大腿四頭筋より施行した。凍結切片・HE 染色像では，筋線維は円形で大小不同を示し，中心核をもつ線維が多数認められた。一部に壊死線維も認められたが，再生線維は認められなかった。ゴモリトリクローム染色では，ragged-red fiber は認められなかった。SDH 染色は施行しなかった。電子顕微鏡所見（図 1）では，筋線維には明かな異常は認めなかったが，筋鞘膜下および筋内のミトコンドリア内に結晶状封入体が多数認められた。

ミトコンドリア DNA 解析：生検筋を用いて，PCR 法で増幅したのち，制限酵素 Apa I, Afl II, Bgl I にて消化して点変異の有無を測定した。塩基番号3243，3271，8344における点変異はそれぞれ検出できなかった。欠失に関しては現在検索中である。

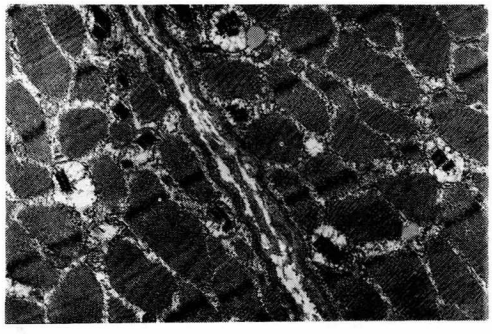


図 1

考　察

ミトコンドリア症は，従来臨床像の違いにより分類されてきた。近年になって，特定の臨床像に一定のミトコンドリア DNA 異常の存在が報告され，臨床像と遺伝子異常が対応することで注目されている。本例で認めた臨床像は肢体型筋ジストロフィーに類似していたが，血中および髄液中の乳酸・ピルビン酸の上昇や，生検筋のミトコンドリア内に結晶状封入体を認めたことからミトコンドリアミオパチーと考えられた。しかしながら，その症状は，KSS や MELAS といった代表的な臨床像とは異なるものであった。本例で特徴的なのは，家族性の難聴と糖尿病が合併していることである。最近，このような糖尿病や難聴にはミトコンドリア DNA の異常を伴うことが記載されており，Ouweland ら[1] は母系遺伝の糖尿病を伴うミトコンドリアミオパチーの 1 家系に，Ballinger ら[2], Zeviani ら[3] はそれぞれ家族性の糖尿病と難聴を伴う家系にミトコンドリア遺伝子異常を報告している。後 2 者の報告では筋病変は確認されていないが，Zeviani らの点変異はMELAS で認められる変異と同じであることは注目される。一方，最近では MELAS と同様の点変異を示しながら，MELAS とは異なる臨床像を有する症例の報告も散見されており，そのような症例ではそれ以外の変異が併せて存在しているか，あるいは症状を引き起こすのに充分量のミトコンドリア遺伝子変異が生じていない可能性がある[4]。本例では従来報告されているミトコンドリア遺伝子の点変異は確認できなかったが，臨床像からはミトコンドリア遺伝子異常の存在が示唆され，新たな変異あるいは欠失が存在する可能性が疑われる。いずれにしても，糖尿病と難聴はミトコンドリア遺伝子異常の中の重要な表現型の一つと考えられ，ミトコンドリア異常の検出に手がかりを与えてくれるものと

考えられた。今後，ミトコンドリア遺伝子異常と表現型の関係を明らかにするためには，ある特定の点変異あるいは欠損を同定するのみではなく，ミトコンドリア全ゲノムの解析が必要になってくるものと思われる。

（ミトコンドリア DNA 解析をして頂いた北海道療育園小児科の楠祐一先生，山口明弘先生に深謝いたします。）

文　献

1）Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, et al : Mutation in mitochondrial $tRNA^{Leu(UUR)}$ gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. Nature genetics **1** : 368, 1992

2）Ballinger SW, Shoffner JM, et al. Nature genetics **1** : 11, 1992

3）Zeviani M, Gellera C, et al : Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy : association with mutation in mitochondrial DNA $tRNA^{Leu(UUR)}$. Lancet **338** : 143, 1991

4）宝来聡：ミトコンドリア脳筋症の遺伝子解析．神経進歩：967，1992

高齢発症ミトコンドリア脳筋症
——MELAS との異同について——

班　員　松　永　宗　雄
弘前大脳研神経内科

共同研究者　石　丸　浩　平[1)]，柏　村　英　明[2)]
埜　中　征　哉[3)]，作　田　亮　一[3)]

[1)] 弘前大第三内科　[2)] 八戸市立市民病院神経内科　[3)] 国立精神・神経センター

要　旨

61歳時に健忘失語と Gerstmann 症候群を主徴とする卒中様発作で発症したMELAS男性例を報告した。低身長，難聴あり。糖尿病とてんかんの先行あり。平成3年12月急に発語が減少し，4年1月には右上肢の疼痛と不全麻痺を合併。2月に下顎の振戦と流涎の発作を起こした後，痴呆様状態となった。神経学的には，健忘失語と Gerstmann 症候群の巣症状を中核とした高度の知的機能障害と両側難聴，右半身の痛覚過敏を認め，頭部 MRI では左側頭一頭頂葉から一部後頭葉にかけて，大脳皮質とそれに接する白質に拡がる T2 高信号域を認めた。血中乳酸軽度上昇。髄液蛋白上昇。筋生検で神経原性変化と ragged-red fiber あり。CoQ 治療にて MRI 異常は徐々に消褪した。本例は高齢発症で髄液乳酸上昇や SDH 強染血管像およびリンパ球のMit-DNA の 3243 点変異は認めない，非典型的な MELAS であった。類例を検討し，成人例には不全型ないし軽症例も多いことが注目された。

はじめに

乳酸アシドーシスと脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症（以下 MELAS）は，Pavlakis らによる疾患概念の提唱[1)]以来，小児例を中心に多くの報告があるが，こと成人発症例に限ると，その臨床像は一様ではない。今回我々は60歳代という高齢で卒中様発作を発症した非定形例を経験したので，若干の考察を加えて報告する。

症　例

61歳　男性

［家族歴］　特記事項なし。

［既往歴］　20歳代に難聴を指摘された。また，53歳より糖尿病で経口剤治療中であった。54，59，60歳時の計3回，強直間代を伴う意識消失発作を経験した。

［現病歴］　平成3年12月5日夜，急に発語が減少し意志疎通が困難になり，近医に入院した。平成4年1月になり，約2週間にわたって右上肢の疼痛と不全麻痺を合併した。2月に下顎の振戦と流涎を主徴とするてんかん発作を起こし，数日間の不穏状態を経て痴呆様状態に至った。当時の頭部 MRI には異常はなかったが，血液乳酸値の軽度上昇と髄液蛋白の上昇を指摘され，平成4年4月八戸市民病院神経内科に紹介された。

［入院時所見］　身長 149 cm と低身長，神経学的には，意識清明。気分の変調が著明で，徘徊を認めた。言語理解は比較的良好だが，発語は減少し物品呼称が強く障害され，高度の健忘失語を呈していた。また Gerstmann 症候群を認めた。局所神経学的所見としては，両側難聴，

右半身の痛覚過敏があった。筋萎縮は認めなかった。

［検査成績］ 末梢血，生化学一般検査では軽度貧血と糖尿病があり，糖尿病はインスリン治療でコントロール良好だった。CK 値は正常範囲内だった。血液乳酸値は 23.0 mg/dl と軽度上昇していたが，髄液乳酸は正常で，髄液蛋白が 96 mg/dl と上昇していた。脳波では基礎律動の全汎性徐波化と左頭頂後頭部に θ 波の burst を認めた。鈴木ビネー式 IQ は 19 だった。末梢血リンパ球，および骨格筋のミトコンドリア DNA 診断では tRNA 3243 の点変異は認めなかった。頭部 MRI では左側頭・頭頂葉から一部後頭葉にかけての皮質と，接する白質に拡がる T_2 高吸収域を認めた（写真 1）。同部位は IMP-SPECT で集積低下を示したが，6 時間目（再分布像）での集積は良好だった。左上腕二頭筋より採取した生検筋所見は，小群集萎縮の神経原性変化が主体であったが，数%の割合で ragged red fiber を認めた（写真 2）。SDH 染色での血管の染色性は正常範囲であった。

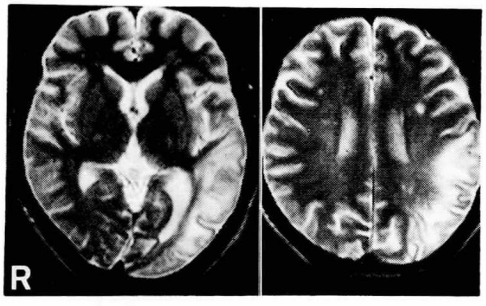


写真 1　頭部 MRI T_2 強調画像。
写真左が右側（R）
左側頭・頭頂葉から一部後頭葉にかけての皮質とそれに接する白質に拡がる T2 高信号域を認める。

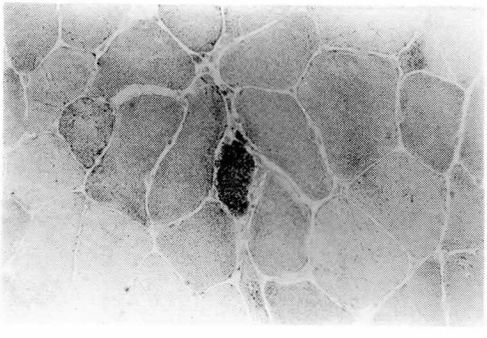


写真 2　骨格筋生検所見（SDH 染色）。
小群集萎縮の神経原性変化を主体とし，ragged-red fiber が散在する。

［経過］ Coenzyme Q と Idebenon にて治療したが，知的機能は変化しなかった。MRI 異常は数カ月間で徐々に消褪し，同時に IMP-SPECT 異常も改善していった。

考　察

本例は低身長と難聴の合併所見を有し，先行する糖尿病とてんかん発作の後，60歳を過ぎてから健忘失語と Gerstmann 症候群の巣症状を中核とした卒中様エピソードを示し，その後痴呆様状態に至った患者である。髄液蛋白の上昇と血中乳酸の軽度上昇があり，筋生検で神経原性変化と ragged-red fiber を認めたため，ミトコンドリア脳筋症と診断した。そして，その病型は Pavlakis らの定義[1] に従うならば，MELAS に含めて妥当であると考えた。しかし，既報告例と比較して，以下に挙げるいくつかの問題点を指摘し得た。

まず画像診断上の問題点であるが，本例の MRI 異常は大脳皮質とそれに接する白質に，血管領域で説明不能な分布で拡がる T_2 高信号域と要約できるが，これ自体は MELAS 典型例とよく合致する[2]。しかし本例では，こうした MRI 異常が精神神経症状の完成に約 2 ケ月以上遅れてやっと顕在化した点が特異であった。さらに，同時に検査した IMP-SPECT では，MRI 異常部位の集積低下所見を呈したが，6 時間目の再分布が良好であった。この所見は，脳卒中例の検討から乏血組織に viability があることを表現するものとされている[3]。これまで，MELAS の脳血流代謝異常については，本例とは異なり病変部位の脳酸素代謝量の低下とそれに反する脳血流の亢進が記載されており，これは脳組織の乳酸アシドーシスとそれに引き続く血管麻痺を表現するものと考えられている[4]。以上の事項から本例における MRI 異常を解釈すれば，脳血管の乳酸アシドーシスに起因する血管攣縮や狭窄による不全虚血がまず存在し，一方で脳組織の乳酸アシドーシスが存在し，血

流と代謝の不均衡状態が複雑に変化して出現消褪した所見であろうと考えられた。

その他本例でMELASとして非典型的な点をまとめると，①高齢発症②髄液乳酸上昇が確認されず，中枢神経の乳酸アシドーシスを証明し得なかった③筋生検でSDH強染血管像がなく，MELAS発症の少なくとも一端を担うと考えられるvasculopathyが証明されなかった④ミトコンドリアDNAの点変異を認めなかった，ことである。今回，成人期になって初めて卒中様発作を起こした「MELAS成人例」の本邦報告20例を検索し得たが，初回卒中様発作の平均年齢は34歳，最高齢は栗山らの第2例[5]の47歳で，やはり本例は非常な高齢発症であった。14例において痴呆を中心とした精神症状が記載され，それが中核症状である例も見られた。5例では乳酸アシドーシスが顕著でなかった。また検査された9例のうち3例で（本例を含めると40%で）点変異を欠いていた。すなわち成人例は一般に軽症例や不全型であり，点変異を欠くことが多い。また最近，MELASの点変異を持ちながら卒中発作を示さない例が散見される[6)7)8)]。今後，MELAS成人例を小児例の不全型としてとらえるべきか，独立した臨床病型と考えた方がよいか，さらなる症例の蓄積と臨床像の解析が必要と思われた。

文　献

1）Pavlakis SG, Phillips PC et al : Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : A distinctive clinical syndrome. Ann Neurol **16** : 481, 1984

2）Matthews PM, Tampieri D et al : Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. Neurology **41** : 1043, 1991

3）Creutzig H, Schober O et al : Cerebral dynamics of N-isopropyl-(^{123}I)p-iodoamphetamine. J Nucl Med **27** : 178, 1986

4）渡引康公，冨山誠彦ら：MELASの脳循環代謝．脳と発達 **20** : 404, 1988.

5）栗山　勝，中川正法ら：脳梗塞様症状を呈するmitochondrial encephalomyopathy．神経内科 **24** : 133, 1986

6）安達充芳，白岩伸子ら：糖尿病，精神分裂病を伴い，胸鎖乳突筋の著明な萎縮を呈したミトコンドリア・ミオパチーの一例．臨床神経（会） **32** : 556, 1992

7）山田博子，原　一ら：AIDP様症状で発症し経過中激烈な乳酸アシドーシス，rhabdomyolysisを生じたミトコンドリア脳筋症の一例．臨床神経（会） **32** : 566, 1992

8）阿部　治，飯島昌一ら：MELASの変異をもち呼吸不全，筋力低下のみの症状を呈した一例．臨床神経(会) **32** : 557, 1992

Ⅱ．臨床病態

C. 生化学・内分泌

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
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——

班　員　松　永　宗　雄
弘前大脳研神経内科

共同研究者　島　功二[1]，林　恭三[2]，冨山誠彦[3]
石丸浩平[3]，筒井理裕[3]
[1] 国立療養所札幌南病院神経内科　[2] 岐阜薬科大生物学　[3] 弘前大第三内科

要　旨

糖尿病を合併する筋強直性ジストロフィー症（myotonic dystrophy, 以下 MyD）の実態調査を前年度に引き続き施行した。本年度は前年のアンケート調査で糖尿病併発例ありと回答のあった施設に対し，第二次調査として個人票を送付して糖尿病の治療の実態，コントロール状況などについて検討を行った。

糖尿病合併 MyD 39例中，調査時点での治療は食事療法のみ16例，経口血糖降下薬15例，インスリン8例であり，そのコントロール状況は good 9例, fair 15例, poor 15例であった。グルコース負荷試験が施行され，インスリン分泌動態も測定された19例では，Σ IRI が 100 μU/ml 未満の分泌不良例が多かったが，中には肥満などを伴わぬにも拘らず 600 μU/ml を越える症例も見られた。糖尿病が重症な例が必ずしも多くはなかったが，コントロール不十分な例が多かったのは，知能低下のため食事を守れなかったり，受診が不規則であったりすることが問題点として挙げられた。

目　的

われわれは多系統にまたがる多彩な症状・所見を呈する MyD における内分泌代謝異常について一連の検索を続けて来たが，中でも治療上重要な糖尿病について，次の様な点を明らかにすることを本研究の目的とした。すなわち，MyD 症例の糖尿病合併率，MyD に伴う糖尿病の特徴の有無，糖尿病併発のメカニズムやインスリン分泌動態，糖尿病治療の実態と問題点，などを調査・検討した。

対象・方法

前年度に本研究班員および全国大学病院の関連科に対してアンケート調査を施行して，その結果を報告した。今年度は「糖尿病合併例あり」と回答を寄せた施設に第二次調査として個人票の記載を依頼した。そのうち86%の施設から回答が得られた。また，同時に自験例（弘前大学症例）のうち 75 g GTT で糖尿病がないことが確認された MyD 24例をインスリン分泌動態検討上の比較対照群とした。個人票の内容は①MyD および糖尿病の発症年齢，②他の合併症の有無，③グルコース負荷試験の成績，④現在の治療と糖尿病のコントロール状況，⑤糖尿病合併症（網膜症，腎症，ニューロパチーなど）⑥治療上の問題点，などについて記載を依頼した。

結　果

糖尿病を伴った MyD 39例は男25例，女14例で平均年齢は42.5歳，冒頭の要旨にまとめた如く治療は食事療法のみ16例，経口血糖降下薬15例，インスリン8例で，コントロール状態は

good 9, fair 15, poor 15例であった（表1）。このうち75 g GTT が施行された症例は25例で，インスリンも同時に測定されたのは19例であった。自験例のうち75 g GTT で糖尿病の合併のないことを確認した24例（男12例，女12例，平均年齢34.7歳）とインスリン分泌動態を比較検討した。図1（a）には血糖曲線を示したが，これは糖尿病群と非糖尿病群に分けた訳であるから当然のことながら大きな差が見られる。その際のインスリン分泌曲線を図1（b）に示す。群間比較すると，30分におけるインスリンレベルは非糖尿病群で有意に高値であった。また2時間までの総インスリン分泌量（Σ IRI）も非糖尿病群で高かった（図2）。一方，個々の症例においてのインスリン分泌は両群ともばらつきが大きく，低分泌のものから過剰分泌の例まで広く分布していた（図3）。また2時間値までの血糖値の総和（ΣBS）とΣIRI とに有意の相関は見られなかった。Insulinogenic index（ΣIRI をΣBS で除した値）は非糖尿病 MyD では健常人に比し大で，1を越える症例もあったが，糖尿病合併群では1を越えた症例はない代わり，ばらつきが大きかった。

糖尿病合併例は罹病年数の長いものに多く見

表1　糖尿病を伴う筋強直性ジストロフィー症

★治療内容	
食事療法のみ	16例
経口血糖降下薬	15
インスリン	8
★コントロール状況	
Good	9例
Fair	15
Poor	15

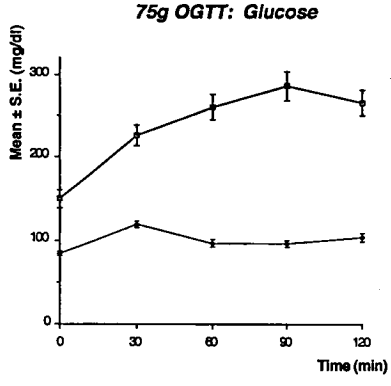


図1a　75 g OGTT 時の血糖曲線

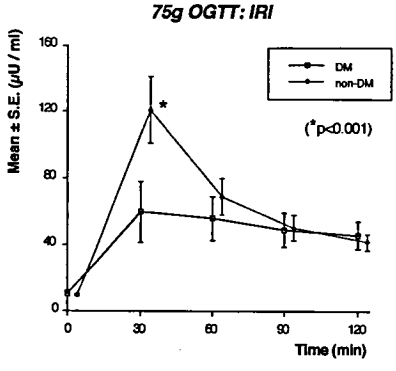


図1b　75 g OGTT 時のインスリン分泌曲線

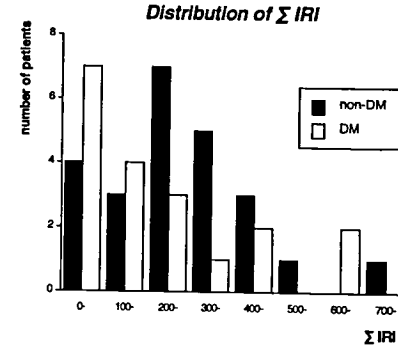


図2　75 g OGTT 施行時のΣIRI の分布

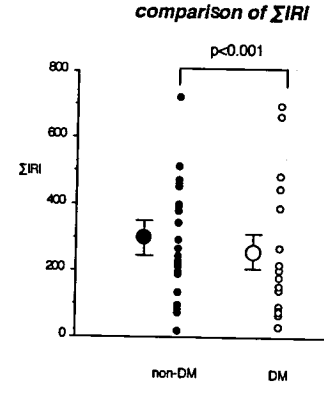


図3　75 g OGTT 施行時のΣIRI の2群間比較

られる傾向にあったが，必ずしも一定せず，筋病変に気付くより前から糖尿病を指摘されていた症例もあった（3例）。筋病変の重症度と糖尿病合併の有無や血糖曲線・インスリン動態との相関も見られなかった。

考　察

MyD は相当数の高インスリン血症を伴うことや，糖尿病合併率も高いことは従来から指摘されて来た事実である[1)2)]。高インスリン血症はインスリンレセプターの異常によることが主因と考えられている。斎田ら[1)]は全国アンケート集計の検討から，MyD の重症度が進むと，インスリン過剰反応性はより異常となる傾向があると報告した。今回のわれわれの非糖尿病症例におけるインスリン分泌動態は罹病年数と相関を認め得なかったが，症例数が少なくこの点について論じるにはデータが不足であろう。ただし罹病年数が長く，しかも糖尿病を有する例を1例1例検討して見ると，インスリン分泌不良例が多い。他方，糖尿病が筋病変より先行した例もインスリン分泌は低値を示した（インスリン検索がなされたのは，糖尿病歴各9年と10年の2例のみであったが……）。Insulinogenic index が比較的高い有糖尿病例4例の罹病期間はそれより短く，数年以内であった。以上のことからは，高インスリン状態が持続している症例のある部分は膵ラ氏島の疲弊を来して，糖尿病状態に至る可能性が示唆される。反面糖尿病を発症後も高インスリン状態が続いている例では受容体の障害がより悪化していることも考えられる。筋病変より糖尿病が先行した例については更に検討が必要であろう。すなわち，筋病変の発現に患者が気付かなかった可能性や両疾患の偶然の合併の可能性をまず除外しなくてはならない。現在の日本人の糖尿病有病率の高さを思えば，如何なる疾患にも糖尿病が偶発的に重なることは有り得るからである。

すでに一次調査でも指摘した如く[3)]，MyD に伴う糖尿病は必ずしも重症例が多い訳ではない。しかし，その割にコントロール状態は良いとは言えない。これは患者の知能低下，性格の偏奇，ADL 障害の進行などにより食事療法が遵守されないこと，通院の間隔が次第に空くことが主な原因と考えられる。網膜症・腎症・ニューロパチーなどの糖尿病合併症が顕性化している例数は比較的少なかったが，日常診療で余り注意が向けられていない懸念が持たれた。

参考文献

1）斎田恭子，東　理ら：筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学　第Ⅱ報：重症度と糖代謝異常，発病年齢，罹病期間の関連．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　昭和61年度研究報告書　1987, p. 71

2）松永宗雄，増田光男ら：筋強直性ジストロフィー症の耐糖能に関する臨床的検討．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　昭和59年度研究報告書　1985, p. 209

3）松永宗雄，島　功二ら：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，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　1992, p. 203

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

班　員　林　　恭　三
岐阜薬科大学分子生物
共同研究者　村　瀬　勝　人，米　岡　孝　友
伊　藤　利　晃，古　川　昭　栄
岐阜薬科大学分子生物

要　旨

mdx マウス顎下腺に多量に存在する抗 EGF 抗体，抗 NGF 抗体と交叉反応性を示す EGF, NGF 様免疫交叉性物質を分離精製し，その生化学的諸性質について検討した。両物質は分子量，等電点，N末端周辺のアミノ酸配列，EIA 系での免疫学的交叉反応性において正常マウス顎下腺由来の EGF, NGF のそれらの諸性質と同じであり，同一蛋白分子種であることが明らかとなった。さらに，mdx マウス顎下腺中の EGF，NGF 量は8週齢以降顕著に増加すること，4週および8週齢で嗅球，前脳基底核，海馬内の NGF 量は増大するが，心筋，骨格筋の NGF 量は変動しないことが観察された。

目　的

筋ジストロフィーマウス（mdx マウス）はヒト Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィー患者と同様，X染色体劣性遺伝の形式をとり，同疾患研究の有用なモデル動物である[1]。同症患者やmdxマウスでは，筋細胞や神経細胞中にジストロフィン蛋白が欠損しており，このことが発症に直接関係していると推定されている[2~3]。しかし mdx マウスの場合，活発な筋組織の再生により骨格筋の萎縮や麻痺は観察されず，同症との相違点も認められる[4]。

我々は細胞増殖因子や神経栄養因子と同症の成因との関連について検討し，mdx マウス顎下腺中の EGF および NGF レベルが，4週齢までは正常マウスに比べ両因子のレベルは低いが，8週齢以上ではそのレベルが数倍高いことを酵素免疫測定法（EIA）[5)6)] を用いて測定し報告している[7]。最近，生体の種々な組織器官中に EGF や NGF に類似した様々な成長因子や増殖因子が存在していることが明らかにされている[8~10]。そこで，今回は mdx マウス顎下腺中の著しく増加している抗 EGF 抗体や抗 NGF 抗体と免疫交叉反応性を示す物質が，従来知られているマウス顎下腺中の EGF, NGF 分子と同一な蛋白分子種であるか否かについて，それらの物質を分離精製し生化学的諸性質を比較検討した。

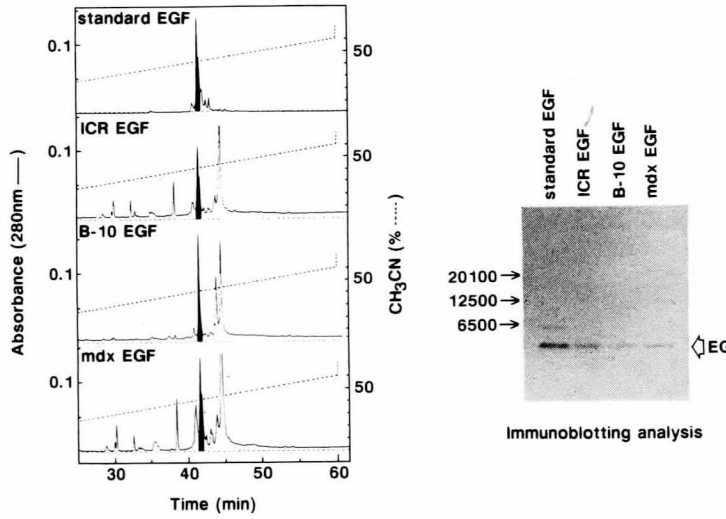
方　法

(1)材料：C57BL/10 ScSn mdx（mdxマウス）と正常コントロールとして C57BL/10 ScSn（B 10マウス）を用い，雌雄4週，8週および11週を用いた。また，コントロールとして ICR マウスも用いた。(2)EGF および NGF 免疫交叉性物質の分離精製：イオン交換クロマトグラフィー，疎水性クロマトグラフィー，ゲルろ過を組み合わせて精製した。(3) EGF および NGF 測定試料の調製：各種組織を 2～5％（W/V％）になるように 1 M NaCl, 2％ BSA, 2 mM EDTA, 80 U/l アプロチニン，0.02％ NaN3 を

含む0.1Mトリス－塩酸緩衝液（pH 7.6）中で超音波処理した後，100,000 xg で超遠心分離して得られた上清を試料とした。(4) EGF および NGF に対する EIA 系：ウサギ抗マウス EGF 抗体および抗マウス NGF 抗体を用い，すでに著者らが報告[6] しているビオチンストレプトアビジン法に基づいて作製した。すなわちイムノプレート上に抗マウス EGF 抗体もしくは抗マウス NGF 抗体を結合させ，抗原（標準マウス EGF，NGF あるいは試料中に含まれる EGF，NGF）をビオチン化した同抗体を用いてサンドイッチした後，反応生成物にストレプトアビジン－ガラクトシダーゼ複合体を結合させ，蛍光基質の発光を測定した。(5) アミノ酸配列：Applied Biosystems 社製 Sequencing System Model 473A を用いた。

結果および考察

8週齢mdxマウスの顎下腺から抗 EGF 抗体もしくは抗 NGF 抗体と免疫交叉反応性を示す



Elution profiles of EGFs on a column of μBondapack C_{18}

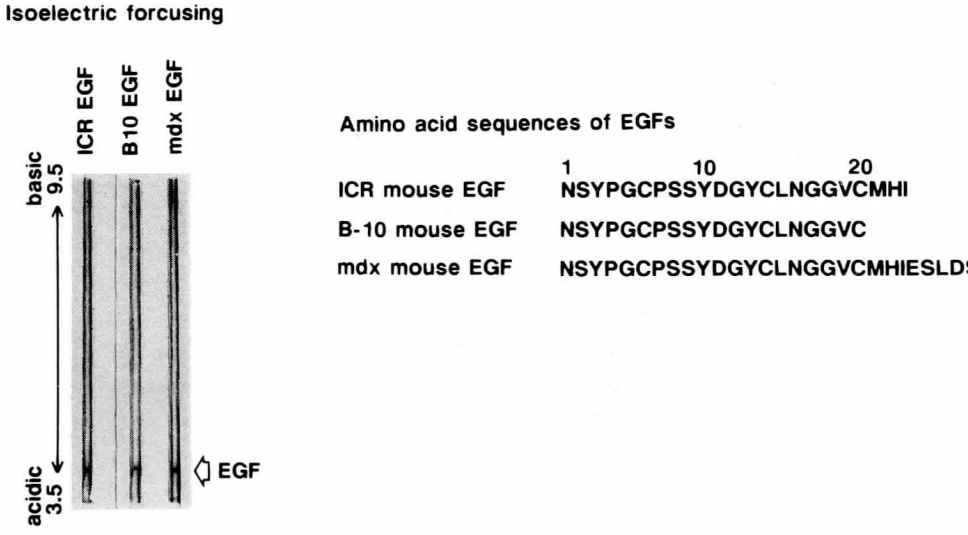


図 1 Comparisons of molecular weight and dilution curve generated with NGFs obtained from ICR, B-10, mdx mouse

蛋白質を各種クロマトグラフィーを組み合わせて分離精製した。得られた蛋白質の分子量，等電点，EIA 系での交叉反応性，N末端付近のアミノ酸配列は，いずれも B10, ICR マウス顎下腺から精製した EGF（図1），NGF（図2）のそれらと同一の値を示した。これらの結果から，mdx マウス顎下腺中の正常マウスに比し著しく増大している EGF, NGF 様免疫交叉性物質は，それぞれ従来マウス顎下腺から分離精製されている EGF, NGF と同一分子種であると確認された。mdxマウス顎下腺中の両因子レベルの変動と病態の因果関係は今後の研究課題である。

つぎにジストロフィン蛋白が欠損している心筋や骨格筋中の NGF レベルについて検討した。その結果，筋肉中の NGF レベルは，正常マウスと比較して週齢や性差にかかわらずほぼ同程度であることが観察された（図3）。これらの結果は，筋肉中のジストロフィンの有無は NGF レベルに影響を及ぼさないことを示唆している。

また，中枢神経系として脳の各部位を採取し，

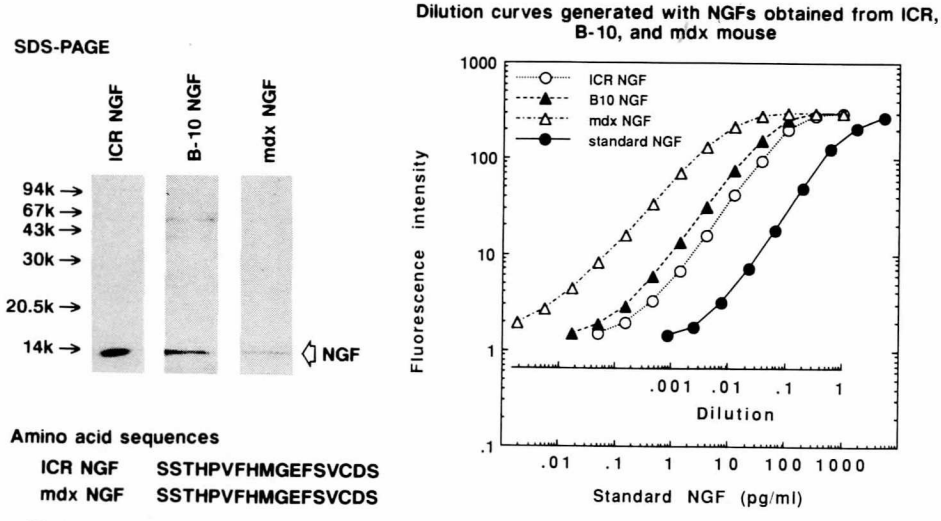


図 2 Comparisons of elution profiles on a colum of μ Bondapack C_{18} and immunobrotting analysis of EGFs obtained from ICR, B-10, and mdx mice

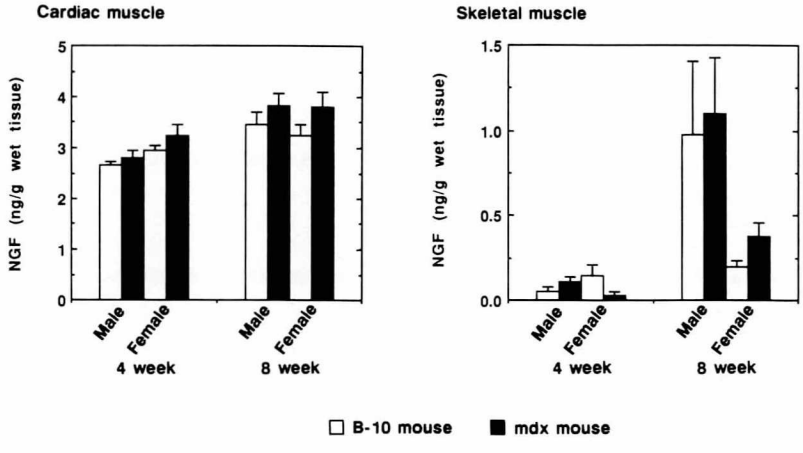


図 3 NGF levels in the cardiac and skeletal muscles of B-10 and mdx mice

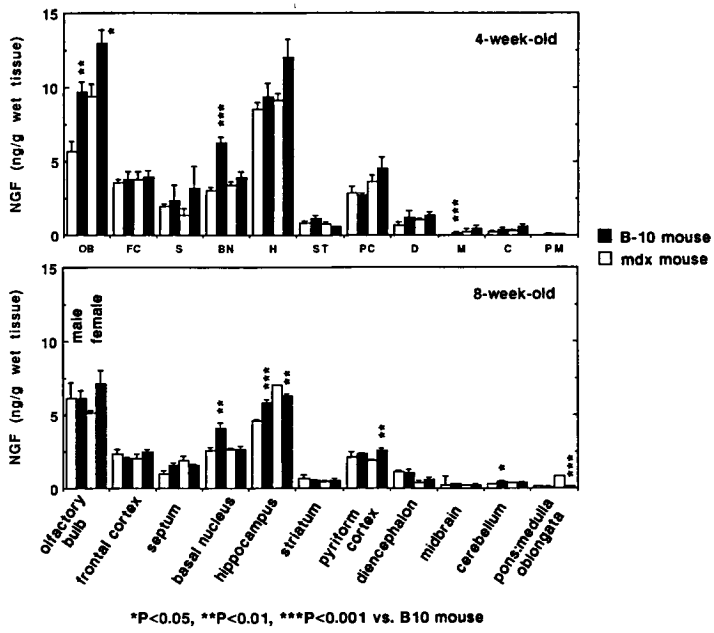


図 4　NGF levels in the central nervous systems of B-10 and mdx mouse

NGF レベルを調べた。その結果，4週，8週齢ともに NGF の生合成部位とされる嗅球，海馬，前頭葉皮質，梨状葉皮質，および生合成された NGF が輸送される部位と考えられている中隔や前脳基底核において正常マウスより有意に高値を示した（図4）。現在，mdx マウス顎下腺において週齢とともに増加する NGF レベルとこれら脳内レベルとの相互関係や，このような変化とジストロフィン蛋白欠損との因果関係，さらに EGF レベルの変動についても検討を進めている。

まとめ

mdx マウス顎下腺中の EGF および NGF レベルは，正常マウスに比べ週齢とともに著しく増加する傾向を示した。また，4週および8週齢では嗅球，前脳基底核，海馬内の NGF レベルの増加傾向が観察された。しかし心筋，骨格筋では変動は観察されなかった。

文　献

1）Bulfield G, Siller WG et al : X chromosome linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. Proc Natl Acad Sci USA **81** : 1189, 1984.

2）Monaco AP, Bertelson CJ et al : Detection of deletions spanning the Duchenne muscular dystrophy locus using a tightly linked DNA segment. Nature **316** : 842, 1985

3）Ryder-Cook AS, Sicniski P et al : Localization of the mdx mutation within the mouse dystrophin gene. EMBO J **7** : 3017, 1988.

4）Tanabe Y, Esaki K et al : Skeletal muscle pathology in X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) mouse. Acta Neuropathol (Berl) **69** : 91, 1986.

5）Kurobe M, Tokida N et al : A highly sensitive enzyme immunoassay (EIA) for mouse epidermal growth factor. Biochem Int **11** : 825, 1985

6）Murase K, Takeuchi R et al : Highly sensitive enzyme immunoassay for β-nerve growth factor (NGF) : A tool for mesurement of NGF level in rat serum. Biochem Int **22** : 807, 1990

7）林　恭三，篠田一三ら：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。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　平成元年研究報告書，184，1989

8）Leibrock J, Lottspeich F et al : Molecular cloning and expression of brain derived neurotrophic factor. Nature **341** : 149, 1989

9) Hohn A, Leibrock J et al : Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain derived neurotrophic factor family. Nature **344** : 339, 1990

10) Higashiyama S, Abraham JA et al : A heparin-binding growth factor secreted by macrophage-like cells that is related to EGF. Science **251** : 936, 1991

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

班　員　酒　井　素　子
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者　本　田　　仁[1)]，飯　田　光　男[2)]
石　井　潤　一[3)]，外　畑　　巌[3)]

[1)] 名古屋大学医学部神経内科　[2)] 国立療養所鈴鹿病院神経内科
[3)] 藤田学園保健衛生大学医学部七栗サナトリウム内科

要　旨

これ迄行なった死因調査により，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の約17%が心不全死し，その中に若年死亡群の存在が注目された。これらの症例では，より早期での診断治療，予後判定が重要である。そこで今回，近年心筋梗塞においてその診断や経過の判断に有用とされている，心筋特異性トロポニンT（TnT）の血清値を測定し，DMD の心筋障害の指標となりうるか，幼少時の段階で若年心不全群への移行例を把握しうるか否かを検討した。その結果，DMD での TnT 値の年齢別分布は，若年ほど高い傾向にあり，また CK 値と TnT 値は相関傾向にあった事から，DMD における TnT 値は，そのかなりの部分が骨格筋由来と考えられた。しかし，CK 値に比し TnT 値が高い一群では，hANP 値が高く左室駆出率が低いなどの特徴があり，この群では，心筋由来の TnT もかなり存在する可能性があり，この群では TnT 値は心筋障害の指標となりうる可能性が示唆された。

はじめに

これまで私共は，進行性筋ジストロフィーにおける心不全について検討してきた。特に Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）では，死因調査の結果，DMD 患者の約17%が心不全により死亡するが，その中で特に呼吸不全出現以前に若年で死亡する一群が存在することが注目された[1)2)]。これらの若年心不全死例では，より早期での診断治療，予後判定が重要な課題と考えられる。そこで今回は，近年心筋梗塞において，その診断や経過の判断に有用とされている，心筋特異性トロポニンT（TnT）[3)4)] の血清中の値を測定し，DMD 患者の心筋障害を評価する指標となりうるか，また，特に幼少時の段階で，若年心不全群への移行例を把握しうるか否かを検討した。

対象および方法（表1）：

対象は DMD 65例，Becker 型12例，先天型7例，筋緊張型15例，肢帯型12例，顔面肩甲上腕型3例の合計111例で，これらの症例の血清中の TnT を測定し，同時に CK，CK-MB，Aldolase，心筋ミオシン軽鎖I，ヒト心房性 Na

表1　SUBJECTS

Clinical type	No. of cases	Age (mean)
Duchenne	65	4～28 (16.1)
Becker	12	15～38 (26.2)
Congenital	7	9～28 (17.8)
Myotonic	15	2～58 (45.2)
Limb-Girdle	12	13～59 (40.9)
FSH	3	44～60 (49.9)

利尿ペプチド（hANP）の各測定値，心胸郭比（CTR），左室駆出率（EF），心電図所見（今回は，異常q波を示す誘導数）との関係について比較検討した。血清 TnT の測定は，Boehringer Mannheim 社のキットによる EIA 法により行なった。今回は特に DMD に関して検討を行なった。

結果および考察

まず，各病型において，TnT を含め筋系逸脱物質が異常高値を示す症例の割合を表2に示した。TnT 値が 0.2 ng/ml 以上の異常値を示した症例は，DMD で65例中32例，49.2%，Becker 型で12例中3例，25%，先天型で7例中2例，28.6%，肢帯型で12例中1例，8.3%であり，顔面肩甲上腕型，筋緊張型では異常高値は見られず，DMD において最も高率であった。TnT 値が異常高値を示す者の割合は，他の筋系逸脱物質に比し少なかった。

次に，DMD 症例において各種の検討を行なった。まず，TnT 値の年齢別分布は，若年ほど高い傾向にあり，最高値は4歳例の 8.18 ng/ml であった（図1）。この結果から，骨格筋由来の TnT の存在の可能性を考慮し，CK 値と TnT 値との関係を調べた。その結果，CK 値が高いほど TnT 値が高い傾向にあった（図2）。しかし，中にはその傾向と反する症例が存在していたため，DMD 症例を，CK 値と TnT 値との関係より4群に分けて検討した。図3のごとく，CK・TnT とも低値の第Ⅰ群，CK 低値・TnT 高値の第Ⅱ群，CK・TnT ともに高値の第Ⅲ群，CK 高値・TnT 低値の第Ⅳ群に分けて検討した。今回は，TnT は 0.2 ng/ml 以上，CK は正常上限の8倍である 1000 IU/L 以上を高値として分類した（表3）。その結果，CK・TnT ともに高値の第Ⅲ群は，平均年齢が 11.7±3.5歳と4群中最も若年で，TnT 値の平均は，4群中最も高くこの群は骨格筋由来の TnT がかなりを占めるのではないかと考えられた。また，CK・TnT ともに低値の第Ⅰ群では，平均年齢が20.6±3.9歳と最も高く，TnT の平均値は4群中最も低かった。この群は，骨格筋の崩壊が高度に進行した DMD の末期症例であると思われた。CK 低値・TnT 高値の第Ⅱ群で

表2 Incidence of the Patients with an Elevated Value in Each Parameter in Several Types of Muscular Dystrophies

Type	No. of cases	TnT	CK	CK-MB	Ald.	Myb.	MLC-1	hANP
Duchenne	65	49.2%	95.4	96.9	76.9	81.3	90.2	6.3
Becker	12	25	91.7	100	66.7	18.2	100	0
Congential	7	28.6	85.7	100	57.1	71.4	71.4	0
Myotonic	15	0	6.7	26.7	6.7	7.1	46.7	0
Limb-girdle	12	8.3	66.7	83.3	25	83.3	66.7	0
FSH	3	0	33.3	66.7	33.3	66.7	0	0

表3 Comparison of Each Parameter in 4 Groups of DMD patients

Group	Age (year)	CK (IU/L)	TnT (ng/ml)	hANP (pg/ml)	EF (%)	CTR (%)	ECG*
Ⅰ	20.6±3.9 24**	455± 258 24	0.09±0.00 24	12.5±3.30 24	37.2±16.5 19	49.9±6.6 24	2.3±2.3 24
Ⅱ	17.5±4.3 7	589± 316 7	0.51±0.67 7	33.3±42.8 7	37.5±18.8 4	53.7±9.7 7	2.0±1.4 7
Ⅲ	11.7±3.5 25	3989±3607 25	1.34±2.12 25	7.7±12.0 24	48.7±25.4 6	50.6±4.8 25	0.9±1.2 24
Ⅳ	15.4±2.0 9	1335± 515 9	0.12±0.04 9	5.2± 0.3 9	51.1± 4.9 3	52.5±4.1 9	1.5±1.6 8

* abnormal q index
** number of cases examined

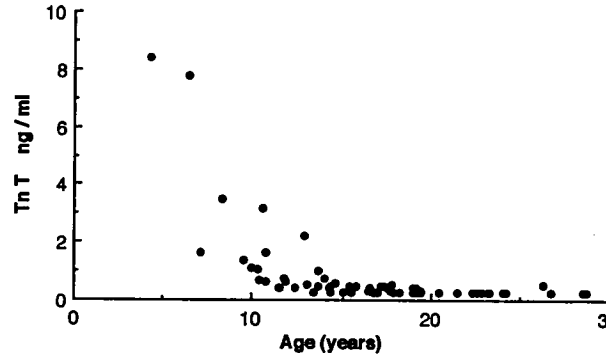


図 1 Relationship between Age and TnT Level in 65 Duchenne Patients

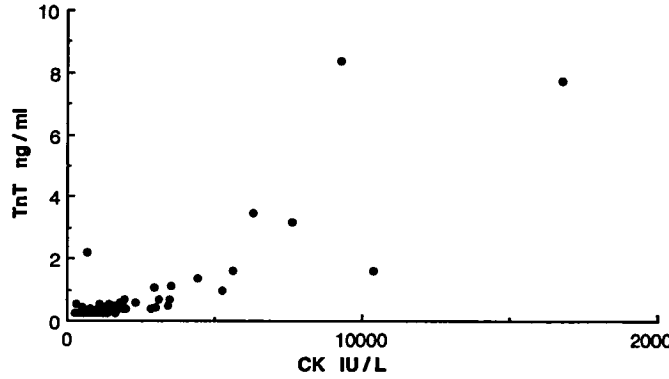


図 2 Relationship between TnT and CK Level in 65 Duchenne Patients

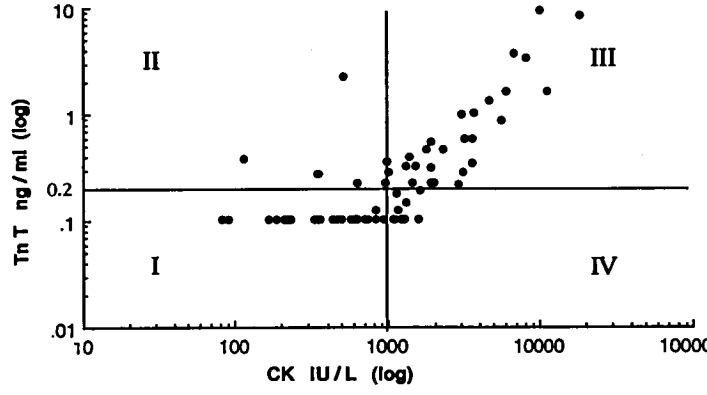


図 3 Relationship between TnT and CK Level in 65 Duchenne Patients

は，例数は7例で全体の10.8%を占めていた。この群は，平均年齢では CK 高値・TnT 低値である第Ⅳ群と類似していた。しかし，hANP 値が高く，EF が低いなどの特徴があり，この群では骨格筋由来の TnT に加え，心筋由来の TnT がかなりの比率を占めている群である可能性が考えられ，この CK 高値・TnT 低値群では，血清中の TnT 値は心筋障害の指標となりうる可能性が示唆された。

以上より，DMD における血清中の TnT はそのかなりの部分が骨格筋に由来していると考えられるが，CK 値が高くとも TnT 値が正常である群も存在し，TnT 値は必ずしも CK 値と同様な動態を示すとは限らず，特に CK 値に比して TnT 値が高い群に関しては，TnT が心筋障害の指標となりうる可能性が示唆された。また，若年で CK とともに TnT が高値を示す症例の中にも，心筋障害の指標とされる hANP 高値・EF の低値が散見され，これらの症例にも TnT 高値が心筋障害を反映している可能性もありうる。よって，これらの症例でも，慎重に心機能の推移を観察する必要があると考えられる。これまで，筋ジストロフィーにおける TnT 値に関しては数例の報告があるのみ[5]で，いずれも詳細な検討はなされていない。今後，正常例の TnT の年齢分布の検討をはじめ，症例数を重ねて経時的な変化を追跡し，更に骨格筋における TnT の有無の追及が必要であると考えられる。

文　献

1）酒井素子，本田　仁ら：Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全の検討。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，173，1991

2）酒井素子，本田　仁ら：Duchenne 型筋ジストロフィーにおける若年心不全の検討。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：17，1992

3）Katus HA, Remppis A et al：Enzyme linked immuno assay of cardiac Troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J Mol Cell Cardiol **21**：1349, 1989

4）高木　康，五味邦英：新しい心筋梗塞診断指標「トロポニン—T」の評価。Jpn J Clin Pathol **39**；1166，1991

5）高木　康，大村元美ら：新しい心筋梗塞診断指標「トロポニンT」測定の基礎的・臨床的評価。医学と薬学　**26**：497，1991

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——

班　員　廣　瀬　和　彦
東京都立府中病院神経内科

共同研究者　木　下　正　信[1)]，相　楽　達　男[1)]，長　澤　龍　司[1)]
長谷川　節[2)]，小　森　哲　夫[2)]，田　邊　等[3)]
[1)] 埼玉医科大学総合医療センター第四内科　[2)] 東京都立神経病院神経内科　[3)] 東京都立神経病院

要　旨

Myotonic dystrophyの多臓器障害の病因の1つに個々の臓器の情報伝達機構の異常が考えられる。これまでEllsworth-Howard (EH) 試験の尿中リン酸排泄増加反応 (⊿P) からⅠ群 (正常群)，Ⅱ群 (偽性副甲状腺機能低下症Ⅱ型) と大別し，adenylcyclase cAMP (AC) 系の異常を示した。今回phosphatidylinositol (PI) 系の伝達機構の下垂体TSH分泌細胞に注目しTRH負荷 (TRH) 試験を施行し，PI系の異常と各臓器の障害程度の類似性をEH試験の成績と比較検討した。TRHはTSH，Prolactin (PRL) の分泌をともに促進させる。TRH試験の成績からTSHは低反応，PRLは正常反応を示すことからTRH受容体を含めたPI系伝達機構の異常が考えられた。EH試験のⅠ群はTSH頂値も⊿TSH (頂値一前値) も健常群と有意差なく，Ⅱ群はTSH頂値も⊿TSHも有意な低下を認め，さらに⊿PとTSH頂値，⊿Pと⊿TSHがそれぞれ有意な正相関を示すことからAC系，PI系の個々の細胞の障害程度の類似性が確認された。

はじめに

Myotonic dystrophy (MyD) の異常は多臓器に及び個々の臓器の細胞機能が同一の原因により障害されていることが考えられる[1)]。これまでEllsworth-Howard (EH) 試験，Arginine負荷 (Arg) 試験，Insulin負荷 (Ins) 試験の成績を報告し，MyDの一部の症例でadenylcyclase cAMP (AC) 系の細胞内情報伝達機構の異常を見い出した[2)3)]．さらに，Arg試験，Ins試験の成績はEH試験で大別したⅠ群 (正常群)，Ⅱ群 (偽性副甲状腺機能低下症Ⅱ型；PHPⅡ型) でそれぞれ正常反応，低反応を示したことから[3)]，本症の個々の臓器の障害程度の類似性についてAC系と異なるphosphatidylinositol (PI) 系情報伝達機構の下垂体TSH分泌細胞 (TSH細胞) に注目し[5)]，TRH負荷試験 (TRH試験) とEH試験の成績を比較検討した。さらにTRH試験のTSH，Prolactin (PRL) の反応様式から間接的に受容体を含めた情報伝達機構の異常についても検討した。

対　象

対象はMyD 11例 (男6例，女5例，平均44.0±10.5歳)，control (cont) 群はage matchした7例 (男6例，女1例，平均42.7±14.9歳) である。

方　法

1）EH試験

合成ヒトPTH 100単位を静脈内に投与し，投与前・後の尿中リン酸排泄増加 (⊿P) 反応，尿中cAMP排泄増加 (cAMP) 反応を用いて検

討した[4]。

2）TRH 試験

TRH 試験は全対象症例で血漿 TSH 基礎値が正常であることを確認した後施行した。早期空腹時に TRH 500 μg を静脈内に投与し，血漿 TSH, PRL をそれぞれ 0 分，15分，30分，60分，90分，120分に測定し，それぞれ Peak 値と Peak 値から Pre 値を引いた ΔTSH，ΔPRL を用いて解析した。

結　果

1）TRH 試験

TRH は TSH 細胞，PRL 分泌細胞（PRL 細胞）に作用しともに分泌を促すホルモンであり，その情報伝達機構は TSH 細胞では PI 系であるが[5]，PRL 細胞では未だ解明されていない[6]。血漿 TSH の基礎値は MyD 全症例で 1.3±0.5 μU/ml と正常で，かつ個々の症例の値もすべて正常であった（Fig. 1）。TRH 試験の成績は MyD 群，cont 群で Peak TSH は各 6.9±2.4 μU/ml, 12.5±4.5 μU/ml, ΔTSH は 5.7±2.3 μU/ml, 10.6±4.1 μU/ml を示しともに cont 群に比し有意な低下を示した（Fig. 1）. Peak PRL は MyD 群，cont 群で各 53.9±27.6 ng/ml，74.0±33.0 ng/ml，ΔPRL は各 38.8±20.4 ng/ml, 53.5±31.6 ng/ml を示したがいずれも cont 群と有意差を認めなかった（Fig. 1）。この成績から MyD 群の TSH 細胞では TRH 受容体もしくはそれ以降の PI 系の障害が考えられた。

次に，本症の個々の臓器の障害程度の類似性について EH 試験と TRH 試験の成績を比較した。

2）EH 試験

MyD の全症例は ΔP 反応の成績から陽性反応を示すⅠ群（5 例），陰性反応を示すⅡ群（6 例）に大別された。ΔP 反応はⅠ，Ⅱ群で各 43.6±8.4 mg/2hr，4.6±19.2 mg/2hr を示し両群間に有意差を認めた（Fig. 2）。cAMP 反応ではⅠ，Ⅱ群で ΔcAMP で各 2.5±0.9 μmol/hr, 3.5±1.2 μmol/hr，after/before cAMP は各 21.5±6.0，67.1±50.6 を示し，両群ともに陽性反応で有意差を認めなかった（Fig. 2）。この成績からⅠ群は正常もしくは特発性副甲状腺機能低下症（IHP），Ⅱ群は PHP Ⅱ型が考えられた。IHP, PHP Ⅱ型を確定するために血清 Ca, P, high sensitive PTH（PTH-HS）を測定した。Ⅰ群では血清 Ca, P, PTH-HS は各 8.76

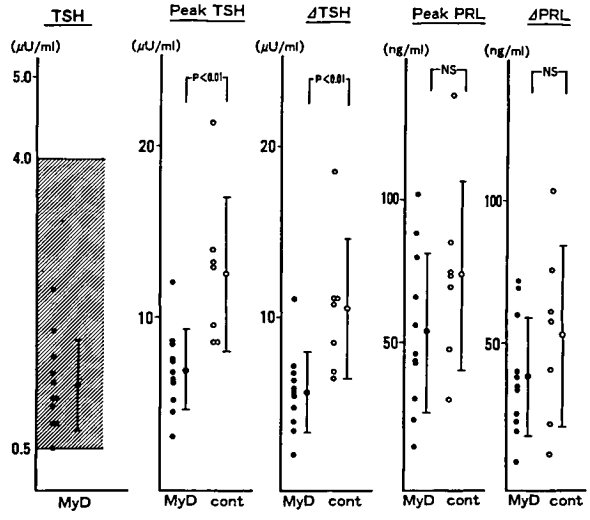


Fig. 1 Plasma basal TSH level in 11 patients with myotonic dystrophy and TRH tolerance test in patients with MyD and 7 normal subjects.
Values are expressed as mean±SD. Hatched areas represent normal range.

±0.66 mg/dl, 3.34±0.69 mg/dl, 626.0±284.9 pg/ml を示し，血清 Ca，PTH-HS が低値でないことから EH 試験の反応は正常と判定した[2] (Fig. 3)。一方，Ⅱ群では血清 Ca，P，PTH-HSは各 8.15±0.58 mg/dl, 3.48±0.24 mg/dl, 878.2±396.8 pg/ml を示し，血清 PTH-HS が高値で血清 Ca が低値を示すことから PHP Ⅱ型と診断した[2] (Fig. 3)。

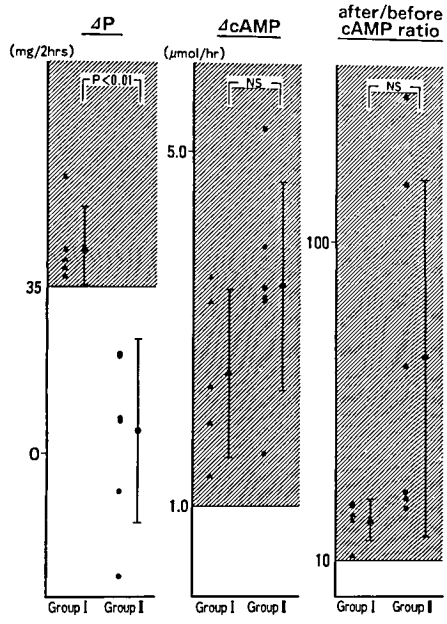


Fig. 2 Results of Ellsworth-Howard test in 11 patients with MyD.
Values are expressed as mean±SD. Hatched areas represent the criteria for positive response in the Ellsworth-Howard test.

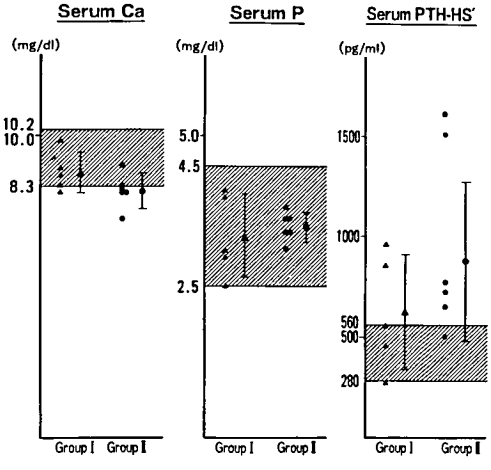


Fig. 3 Serum calcium, phosphate and high sensitive PTH(PTH-HS) levels in the Ellsworth-Howard test.
Values are expressed as mean±SD. Hatched areas represent normal range.

3）EH 試験と TRH 試験の比較検討

EH 試験で大別したⅠ，Ⅱ群について TRH 試験の成績を再検討した。Peak TSH はⅠ群，Ⅱ群，cont 群で各 8.8±1.9 μU/ml, 5.4±1.4 μU/ml, 12.5±4.5μU/ml を示した (Fig. 4)。ΔTSH はⅠ群，Ⅱ群，cont 群で各 7.4±2.1 μU/ml, 4.3±1.4 μU/ml, 10.6±4.1 μU/ml を示した (Fig. 4)。Peak TSH も ΔTSH もⅡ群はともに cont 群，Ⅰ群に比し有意な低下を示したが，Ⅰ群では cont 群に比し低下傾向を示したが有意差は認めなかった (Fig. 4)。以上の成績から EH 試験と TRH 試験の成績が類似していることが考えられた。そこで，個々の臓器

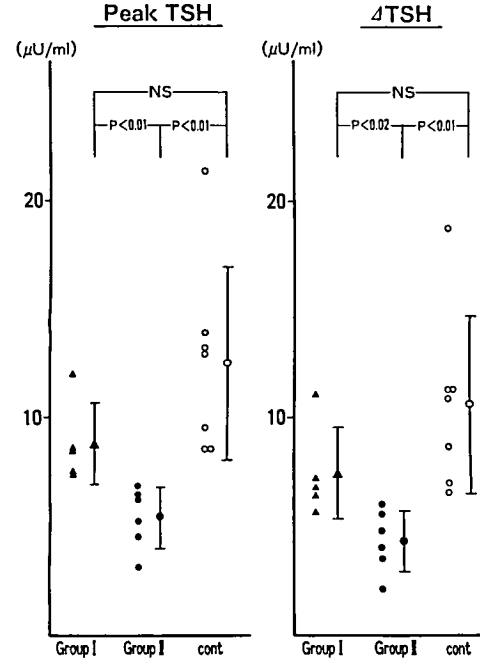


Fig. 4 Reexaminations in the results of the TRH tolerance test. All patients with MyD were divided into two groups according to the results of the Ellsworth-Howard test.
Values are expressed as mean ±SD.

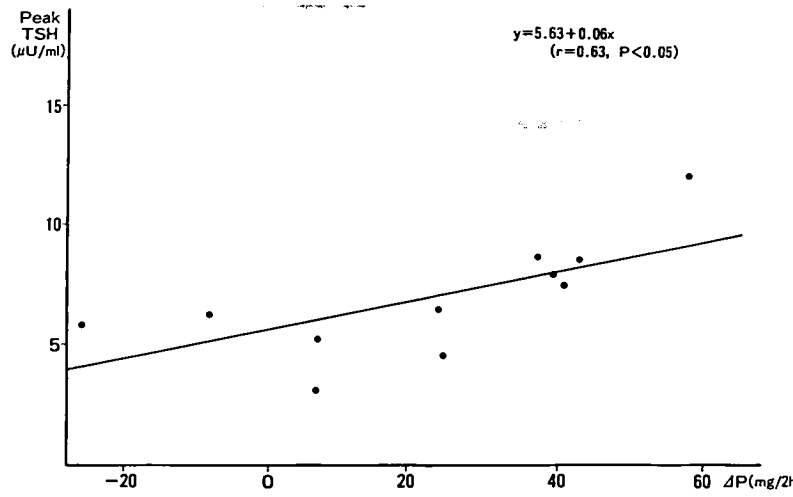


Fig. 5 Regression lines of plasma peak TSH level in TRH tolerance test v. s. ΔP in the Ellsworth-Howard test.

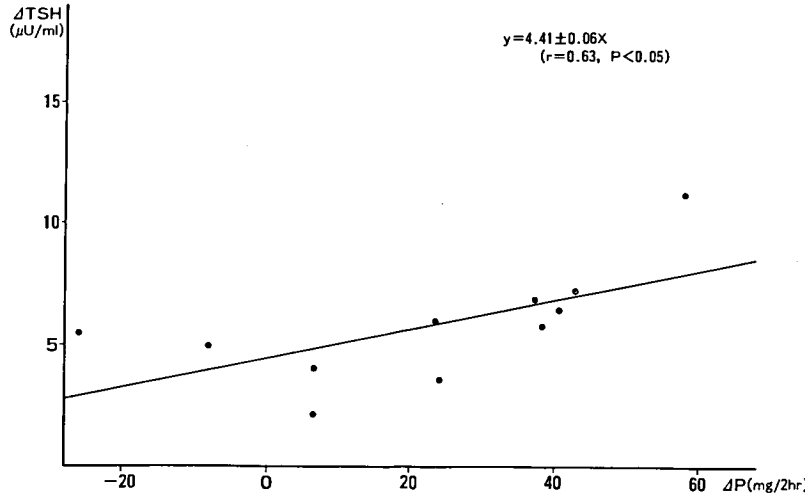


Fig. 6 Regression lines of plasma ΔTSH level in TRH tolerance test v. s. ΔP in the Ellsworth-Howard test.

の障害程度の類似性を EH 試験で有意差を認めた ΔP と TRH 試験の Peak TSH, ΔTSH を用いて相関関係を検討した。ΔP と Peak TSH, ΔP と ΔTSH の間にそれぞれ有意な正相関が認められた (Fig. 5, 6)。これらの成績から, AC 系の腎尿細管 PTH 受容体 (PTH 受容体) 細胞と PI 系の TSH 細胞の障害程度の類似性が明確となった。

考　案

MyD の異常は多臓器に及び個々の臓器の細胞機能が同一の原因により障害されていることが考えられる[1]。今回 AC 系と異なる PI 系情報伝達機構を有する TSH 細胞に注目し, TRH 試験を施行し TSH, PRL の反応様式から間接的に細胞内情報伝達機構の異常について検討した。その結果, TSH は低反応, PRL は正常反応を示したことから TSH 細胞と PRL 細胞では受容体を含めた情報伝達機構が異なることが示唆され. TSH 細胞では TRH 受容体を含めた PI 系の異常が考えられた(Table 1)。次に, 本症の個々の臓器の障害程度の類似性について AC

Table 1 Summary

	Age (ys) (meat±SD)	Basic hormone levels		TRH tolerance test		Ellsworth-Howard test				TRH tolerance test TSH response
		free T_3	TSH	TSH response	PRL response	P response	cAMP response	Serum Ca levels	Serum PTH-HS′ levels	
Group I	37.0±3.7	↓	N	↓↓	N	+	+ (nearly normal response)	N	↑	nearly normal response
Group II	49.5±9.4					−	+ (PHP type II)	↓	↑↑	↓↓

N : normal
PHP : Pseudohypoparathyroidism

系の異常を示す EH 試験と PI 系の異常を示す TRH 試験の成績を比較検討した。EH 試験で PHP II型を示すII群では Peak TSH, ⊿TSH がともに有意な低反応を示し，EH 試験の ⊿P と Peak TSH, ⊿P と ⊿TSH がそれぞれ有意な正相関を示したことから PTH 受容体細胞と TSH 細胞の障害程度が類似していることが確認された (Table 1)。最近，本症の遺伝学的解析から原因遺伝子の cDNA が多臓器で証明されており[1]，我々の示した個々の臓器の障害程度の類似性は本症の遺伝学的観点からも興味深い。今後本症の原因検索として細胞内情報伝達機構の解析とともに個々の臓器の障害程度の類似性についても検討していくことが望まれる。

まとめ

MyD では TRH 試験で TSH は低反応，PRL は正常反応を示すことから PI 系の細胞内情報伝達機構の異常が考えられた。EH 試験の ⊿P と TRH 試験の Peak TSH, ⊿TSH がそれぞれ有意な正相関を示すことから AC 系，PI 系の個々の細胞の障害程度が類似性を有していることが示唆された。

文　献

1) Brook JD, McCurrach ME et al : Cell **68** : 799, 1992
2) 廣瀬和彦，木下正信ら：平成2年度厚生省研究報告書，1990, p. 199
3) 廣瀬和彦，木下正信ら：平成3年度厚生省研究報告書，1991, p. 217
4) 尾形悦郎，山本通子ら：日内誌 **60** : 971, 1984.
5) 小出義信，井上節子：日本臨床 **44** : 119, 1986.
6) Szilagyi A, Csermely T et al : Gynecol Endocrinol **2** : 313, 1988

筋緊張性ジストロフィー症患者の血清ナトリウム値
——経時的変化，ADL，内分泌学的検査との関連について——

班　員　岡　崎　　隆
国立療養所箱根病院神経内科

共同研究者　鈴　木　光　一[1)]，村　上　慶　郎[2)]，西　岡　昌　紀[1)]
[1)] 国立療養所箱根病院神経内科　[2)] 国立療養所箱根病院

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症患者の血清 Na 値について，1）患者群24名と正常対照群24名の平均値の比較，2）ADL の異なる患者3群の平均値の比較，3）各症例の経時的変化についての傾向検定を行った。さらに一部の症例に高張食塩水負荷試験および水負荷試験を施行した。患者群の血清 Na 平均値は正常対照群の平均値に比して有意に高かった。ADL の異なる患者3群の血清 Na 平均値の間には有意な差は認められなかった。各症例の血清 Na 値の経時的変化についても有為な傾向は認められなかった。但し栄養方法が傾向摂取から非経口へ変化すると血清 Na 値は低下した。高張食塩水負荷試験による ADH の分泌は6例中4例が低値であった。一方水負荷試験の反応は全例正常反応であった。筋緊張性ジストロフィー症患者の高 Na 血症の原因については口渇感の障害と視床下部浸透圧受容器の異常の関与が示唆される。

目　的

1980年 Smals ら[1)] は筋緊張性ジストロフィー症（以下 MyD）患者の血清 Na 値が健常者に比し有意に高いことを報告した。その後，MyD における血清 Na 値についての報告は散見されるにすぎない[2~4)]。今回我々は MyD 患者の血清 Na 値の異常を検討するために MyD 患者と健常者の血清 Na 値を比較検討した。また MyD の重症度や病状進行と血清 Na 値の間に相関があるかを検討するために ADL の異なった群での血清 Na 平均値の比較や各症例の血清 Na 値の経時的変化を調べた。さらに内分泌学的検査との関連についても検討した。

方　法

1．MyD 患者の血清 Na を計測しその平均値と正常対照群の血清 Na 平均値を比較検討した。患者群は臨床症状および筋電図にて MyD と診断された当院入院中の24名で男性12名，女性12名，平均年齢は51.0歳であった（表）。正常対照群は age-match した健常者24名，男性5名，女性19名，平均年齢は47.4歳であった。患者群，対照群とも採血は同時期に行った。

2．患者の ADL と血清 Na 値の相関を検討するために患者群をさらに

A群：飲水行動が全く自立しているもの，

B群：車椅子等では自由に飲水行動がとれるが車椅子等への移動に介助が必要なもの，

C群：ベッド上にほぼ寝たきりのもの，

の3群に分け各群の血清 Na 平均値を比較検討した。

3．MyD の進行と血清 Na 値に相関があるかを検討するため1カ月毎の患者の血清 Na 値を調べその変化を検討した。期間は最長7年6カ月，最短1年6カ月であった。

4．浸透圧受容器を介する抗利尿ホルモン（以下 ADH）の分泌状態をみるために高張食塩水

表　患者の性別，年齢，ADL，栄養方法，血清 Na 値，BUN，Creatinine および Hematocrit

		Sex	Age	ADL	Nutrition	Na	BUN	Cr	Ht
症例1	GT	M	56	A	P.O.	146	14.6	0.8	37.7
症例2	OM	M	49	A	P.O.	148	10.0	0.5	41.9
症例3	HK	F	57	A	P.O.	148	15.6	0.3	35.3
症例4	HM	F	58	A	P.O.	148	15.5	0.9	34.2
症例5	KT	F	55	A	P.O.	146	12.7	0.4	38.2
症例6	HH	M	56	A	P.O.	148	12.0	0.8	39.2
症例7	HT	M	47	A	P.O.	148	13.7	0.9	41.9
症例8	TY	F	45	B	P.O.	145	10.2	0.4	43.0
症例9	NJ	F	48	B	P.O.	146	8.3	0.4	41.7
症例10	KK	M	57	B	P.O.	148	21.2	1.2	45.9
症例11	MT	F	45	B	P.O.	143	11.4	0.3	37.2
症例12	WK	F	46	B	P.O.	148	12.7	0.3	40.3
症例13	KH	M	35	B	P.O.	149	12.0	0.3	45.1
症例14	KY	M	44	B	P.O.	148	17.9	0.4	43.3
症例15	MH	F	45	B	P.O.	148	12.1	0.6	36.5
症例16	TE	F	55	B	P.O.	147	16.5	0.5	34.8
症例17	MT	M	49	C	P.O.	149	20.8	0.4	45.7
症例18	KS	M	62	C	P.O.→DIV	150	10.6	0.4	46.5
症例19	IN	M	45	C	P.O.→T	149	19.2	0.9	39.5
症例20	OK	M	47	C	P.O.→T	150	6.1	0.4	42.9
症例21	KE	F	61	C	P.O.→T	149	27.6	0.5	40.1
症例22	YK	F	60	C	P.O.	146	9.8	0.4	37.6
症例23	TM	F	53	C	P.O.→T	146	9.9	0.3	34.9
症例24	MO	M	51	C	P.O.	145	9.4	0.4	34.3

P.O.：経口摂取　DIV：経静脈栄養　T：経管栄養

負荷試験を6例に，水負荷試験を14例に施行した。高張食塩水負荷試験は体重 1 kg あたり 6 ml の5％食塩水を2時間で点滴静注し 静注前30分から30分毎に血漿浸透圧および血漿 ADH を測定した。水負荷試験は体重 1 kg あたり 20 ml の5％ブドウ糖を1時間で点滴静注し 点滴前後と点滴後1時間毎に3時間まで尿量，尿および血漿浸透圧，血漿 ADH を測定した。

結　果

患者群の血清 Na 平均値は 147.4 mEq/l と正常対照群の 平均値 142.5 mEq/l に比して 有意に高値であった（図1）。有意差の 検定はウェルチの検定で行った。

ADL の異なるA，B，C各群の血清 Na 平均値はA群 147.4 mEq/l，B群 146.9 mEq/l，C群 148.0 mEq/l で各群には 有意差を 認めなかった（図2）。

各症例の1カ月毎の血清 Na 値はいずれも一定の傾向は 示さなかった（図3，4，5）。但し症例18，20，21においては経口摂取から他の栄養方法へ変更されてから血清 Na 値の低下が認められた（図5）。また 症例8の血清 Na 値

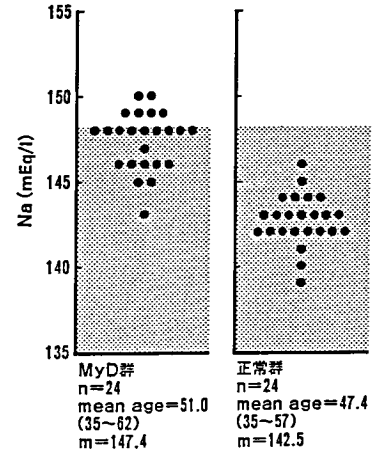


図1　MyD 群および正常対照群の血清 Na 値の分布と平均値（m）

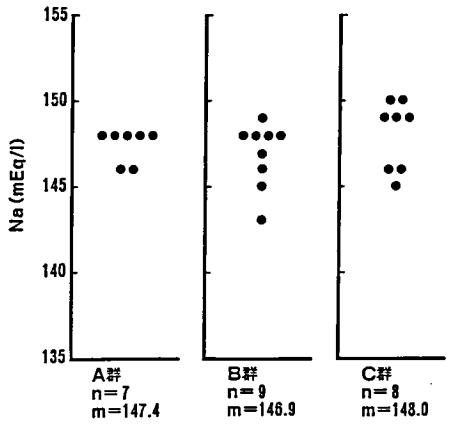


図2　各群の血清 Na 値の分布と平均値（m）

は常に正常範囲内にあり経過中高 Na 血症を認めることは無かった（図4）。

症例1，9，10，11，17，19に施行した高張食塩水負荷試験では何れの症例も正常範囲には完全には入らず特に症例9，11，17，19では血漿浸透圧の上昇に対し ADH は常に低値であった（図6）。

水負荷試験では全例とも正常反応すなわち水負荷後3時間までに負荷水分量の50%以上の排尿があり，尿浸透圧が血漿浸透圧より低下し，水負荷後に血漿 ADH の抑制が認められた（図7，8，9，10）。

考　察

MyD 患者では血清 Na 値が健常者に比し有意に高値であった。その原因として Smals ら[1]は口渇感の欠如と視床下部浸透圧受容器の異常を推定している。また岩崎ら[4]は浸透圧刺激に対する部分的 ADH 分泌障害が存在するが口渇感障害が合併しているため多尿を呈さず血清 Na 値がやや高く reset された状態としている。我々の症例でも高 Na 血症を呈しながら口渇感を訴えた者は1例もなく，また高張食塩水負荷試験においても ADH の分泌障害が認められた。高 Na 血症を呈する患者は追跡し得た期間中ほぼ常に高 Na 値を呈しており MyD の進行と共に顕著になるということはなかった。このことは ADL の異なる患者群での血清 Na 平均

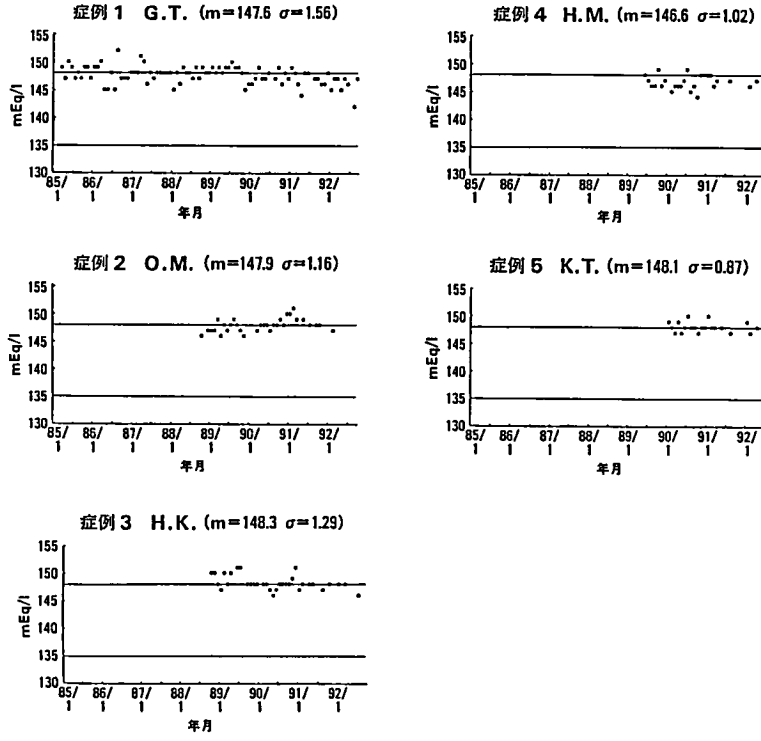


図3　A群の MyD 患者の血清 Na 値の経時的変化と平均値（m）

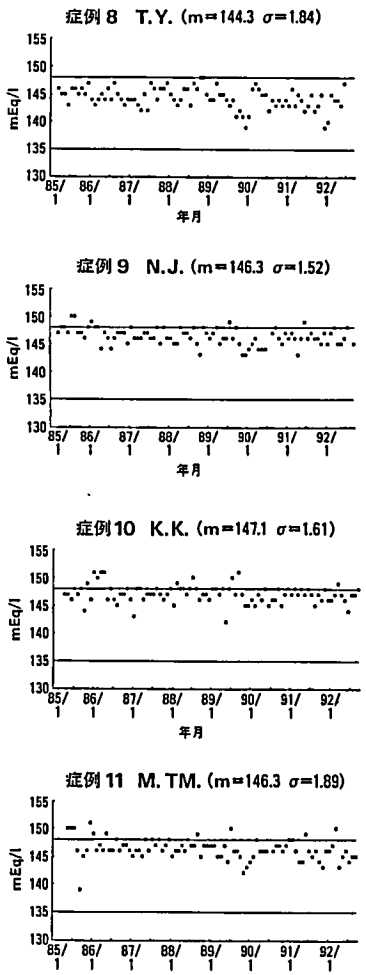
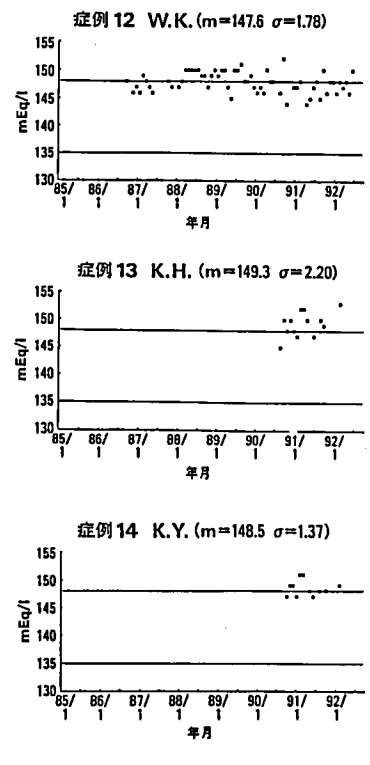
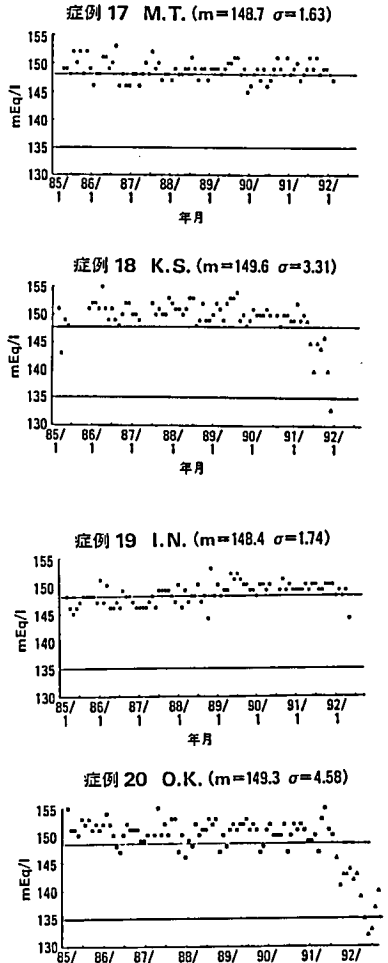


図4　B群の MyD 患者の血清 Na 値の経時的変化と平均値（m）





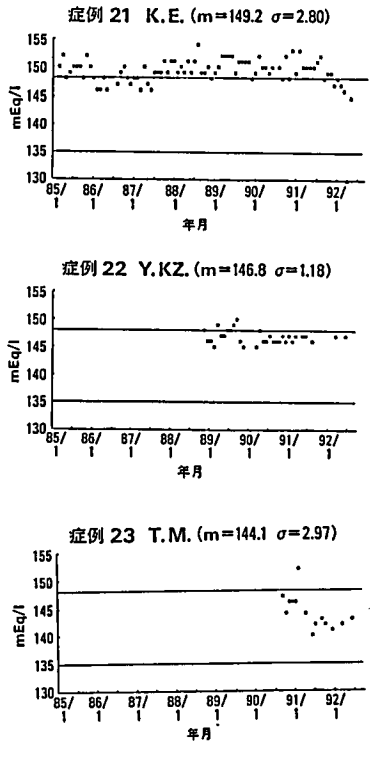


図5　C群の MyD 患者の血清 Na 値の経時的変化と平均値（m）

値に有意差が無いことからも裏付けられる。一方 MyD 患者の中に常に血清 Na 値正常の者がいることは MyD の病態の hetero-geneity を示唆する。また栄養方法が経管栄養や中心静脈栄養に変わった症例では血清 Na 値は有意に低下したが，水負荷試験では負荷直後の血清 Na 値は低下するがその後急速に負荷前値まで上昇

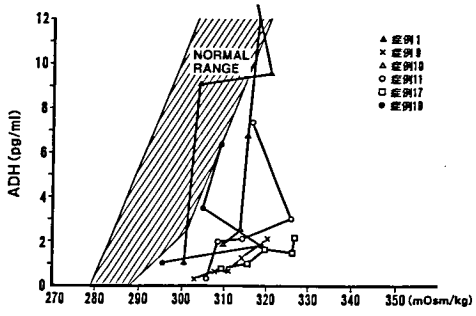


図6　高張食塩水負荷試験

しており低 Na 血症を持続するということは認められなかった。栄養方法の変更により低 Na 血症を呈した原因は病状進行による心不全の合併や腎不全の存在なども考えられるがさらに詳細な検討が必要と思われる。

文　献

1）Smals AGH, Kloppenborg PWC : Hypernatraemia in human myotonic dystrophy. Neth J Med **23** : 95, 1980

2）坂本政信，西村嘉郎ら：筋緊張性ジストロフィー症における水・Na 代謝異常の検討．臨床神経 **26** : 619, 1986

3）玉岡　晃，園生雅弘ら：筋緊張性ジストロフィー症における抗利尿ホルモン分泌動態について―水負荷試験による検討―，臨床神経　**27** : 589, 1987

4）岩崎泰正，大磯ユタカら：筋緊張性ジストロフィー症におけるバソプレシン分泌能の検討．日内分泌会誌　**64** : 69, 1988

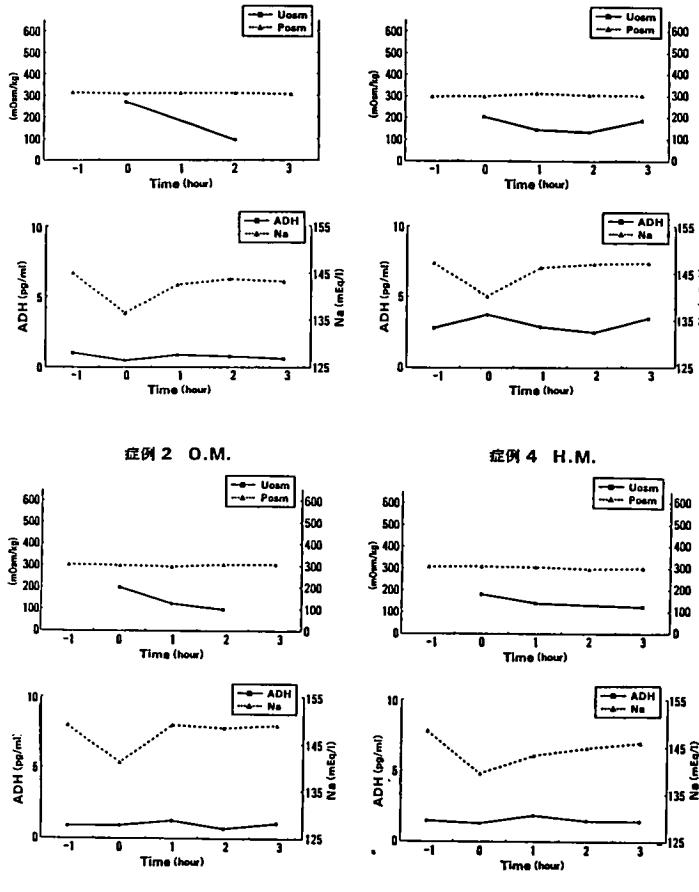


図7　水負荷試験

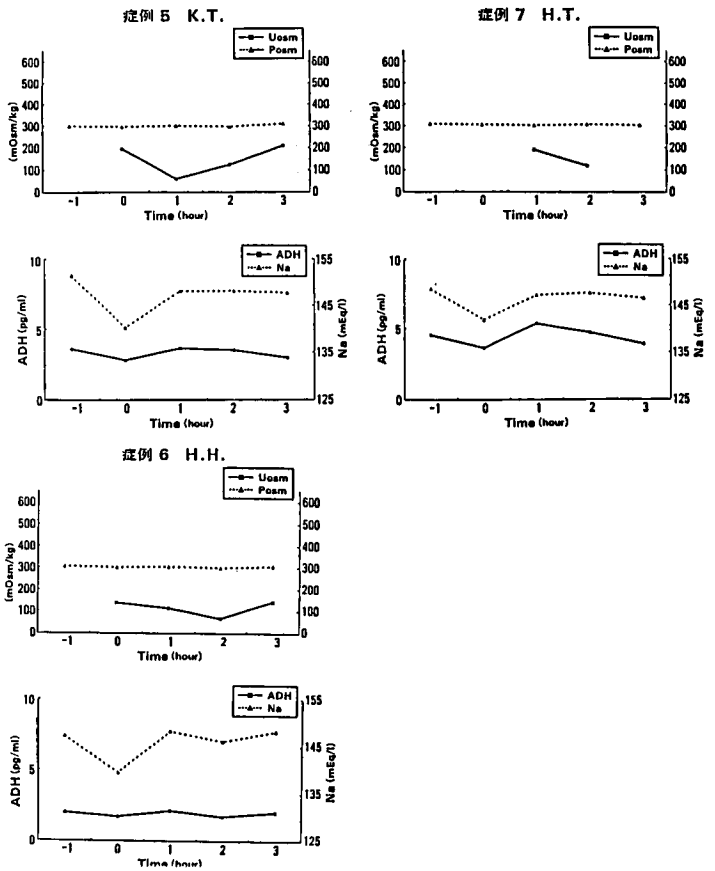


図8　水負荷試験

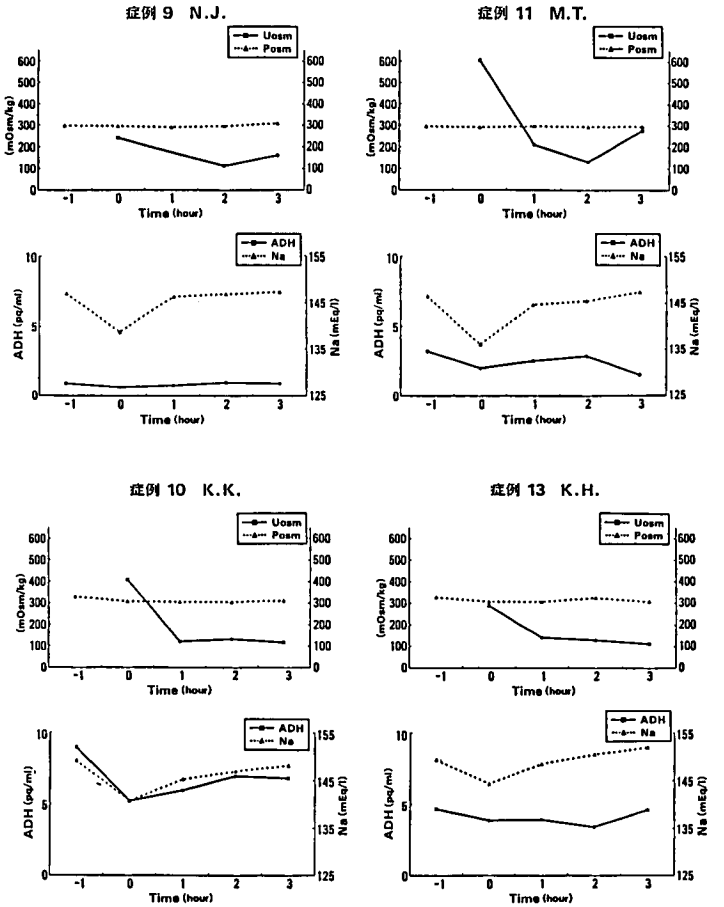


図9　水負荷試験

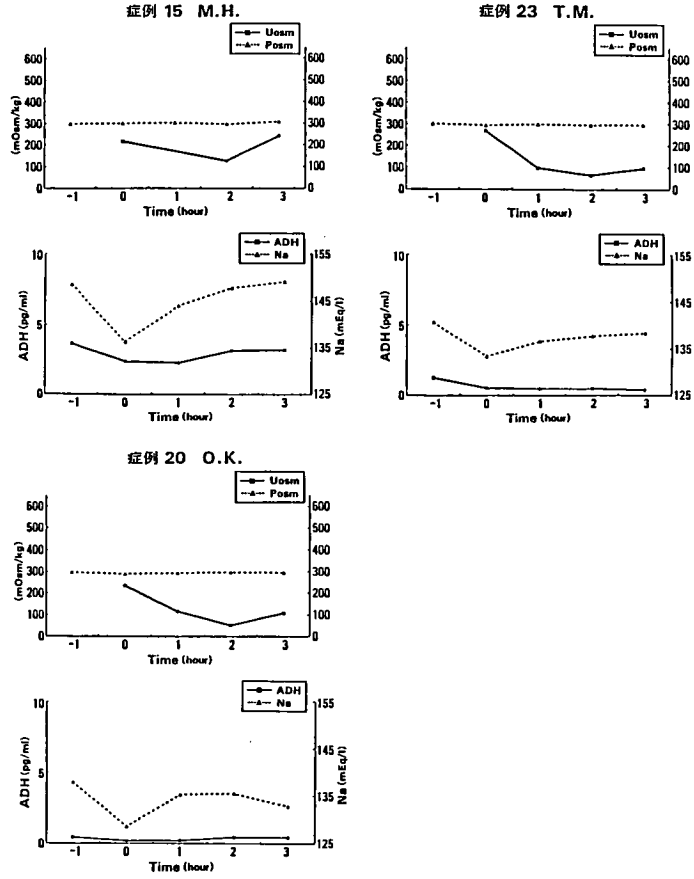

症例 15 M.H.
Uosm
Posm
(mOsm/kg)
Time (hour)
ADH
Na
ADH (pg/ml)
Na (mEq/l)
症例 23 T.M.
症例 20 O.K.

図10 水負荷試験

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

班　員　松　永　宗　雄
弘前大学脳研神経内科

共同研究者　布　村　仁　一[1)]，冨　山　誠　彦[2)]，神　成　一　哉[2)]
[1)] 八戸市民病院神経内科　[2)] 弘前大第三内科

要　旨

常染色体劣性遺伝形式をとる進行性筋萎縮マウス—wobbler mouse (Wr)—の脊髄遊離アミノ酸濃度を，最も病変の強い頸髄と比較的病変の軽い腰髄で，発症初期（8週）と症状完成期(16週）で検討した。Wr 頸髄では8週齢，16週齢ともタウリン (Tau)，アスパラギン酸 (Asp)，グルタミン酸 (Glu)，グリシン (Gly) 濃度がコントロールマウスに比べ有意に低下していた。Wr 腰髄では同様に Glu, Gly 濃度の低下が認められた。Glu, Gly は Wr 脊髄で病変の程度，疾患の進行に関わらず濃度低下が認められ，Wr における運動ニューロン変性に関与し，筋萎縮をもたらすことが示唆された。

目　的

進行性の筋萎縮を呈する筋萎縮性側索硬化症をはじめとする運動ニューロン疾患 (MND) において脳，脊髄組織中のグルタミン酸をはじめとする興奮性アミノ酸濃度異常が報告されている[1~4)]。近年興奮性アミノ酸の神経細胞死に対する役割が想定されるようになり[5~7)]，MND における神経細胞変性に対するこれらのアミノ酸の役割が注目されている。一方，常染色体劣性遺伝に従う進行性筋萎縮マウスである wobbler mouse (Wr) においても脳，脊髄組織中のグルタミン酸をはじめとする遊離アミノ酸濃度異常が注目されている[8)]。本研究では，Wr における脊髄遊離アミノ酸濃度を，Wr では最も病変が強い頸髄と，比較的軽い腰髄で[9)]，発症比較的初期と症状完成期で検討し，脊髄遊離アミノ酸濃度異常の存在とその筋萎縮に対する役割について考察する。

対象及び方法

Wr は Falconer により1956年に報告された mutant マウスで[10)]生後3～4週頃より前腕，顔面に強い進行性の筋萎縮を示し，常染色体性劣性遺伝で発症する。症状は生後4カ月程度で極期となりその後はほぼ一定に経過する。病理学的には頸髄に強い脊髄前角細胞の空胞変性が認められる。今回の研究では8週齢，及び16週齢の Wr 各6匹と，コントロール（C）として同週齢の健常同胞マウス各6匹を使用した。マウスはエーテル吸入麻酔下で心腔内生食灌流にて屠殺，C3～C7 に相当する部位より頸髄と，L2～L4 に相当する部位より腰髄を速やかにとりだし −70°C にて保存した。脊髄組織は 0.1％ピクリン酸でホモジナイズ，除蛋白後遠心分離し，上清をイオン交換樹脂 Dowex 2-x8 (cl-) に通した。流出液を凍結乾燥し sample dilution buffer で再構成した。遠心後の沈査は蛋白量測定に使用した。アミノ酸分析は高速液体クロマトグラフィーを用いた。リチウム緩衝系を移動相として，分析カラムは MCI GEL CK10S（ガスクロ工業）を使用した。検出はニンヒドリン発色法を用い 570 nm の吸光度を測定した。除

蛋白後の沈査を用い，ブラッドフォード法により組織中の蛋白量を測定し，試料中のアミノ酸濃度は蛋白量あたりに換算して検討した。統計学的には Man-Whitney U test で検討した。

結　果

［8週齢頸髄の遊離アミノ酸濃度］今回の検討で分離測定可能だったのはタウリン（Tau），アスパラギン酸（Asp），アスパラギン（Asn），グルタミン酸（Glu），グルタミン（Gln），グリシン（Gly），GABA であった。8週頸髄では Wr 群では Tau 1.16±0.29（1.54±0.28）；Asp 0.75±0.22（1.08±0.15）；Glu 1.40±0.59（2.02±0.37）；Gly 1.46±0.42（2.11±0.41）（単位 n mol/mg, mean±SD で表記，かっこ内は C 群）が有意の減少を認めた（$p<0.05$）。Asn, Gln, GABA には変化なかった。［8週齢腰髄の遊離アミノ酸濃度］（図1）8週腰髄では Wr 群で Glu；0.78±0.14（1.01±0.08），Gly；1.00±0.12（1.35±0.23）が有意の減少を認めた（$p<0.05$）。頸髄で減少していた Tau，Asp には差がなかった。［16週齢頸髄の遊離アミノ酸濃度］（図2）8週と同様に16週頸髄でも Wr 群では Tau 1.00±0.24（1.54±0.63）；Asp 0.68±0.18（1.20±0.45）；Glu 1.13±0.24(2.04±0.70)；Gly 1.25±0.36(1.99±0.66) が有意に減少していた（$p<0.05$）。Wr 群，C群とも8週と16週の間では有意な変化は見られなかった。［16週齢腰髄の遊離アミノ酸濃度］（図3）16週齢腰髄でも Wr 群では Glu 0.73±0.24(1.12±0.20)，Gly 1.13±0.37(1.58±0.30) が有意に減少していた（図4）。腰髄においても Wr 群，C群とも8週と16週の間で有意な変化は見られなかった。

考　察

以上の結果より Wr 頸髄では疾患の進行に関係なく，常に Tau, Asp, Glu, Gly 濃度の低下が示された。Wr 腰髄ではやはり疾患の進行に関係なく Glu, Gly 濃度低下が認められた。頸髄と腰髄の間に見られる違いは病変の程度の差が反映したものと考えられる。Glu, Gly は Wr 脊髄での病変の程度，疾患の進行にかかわらず減少しており，Wr における運動ニューロン変性に関与し，筋萎縮をもたらしている可能性が示唆される。また特に Glu は脊髄におけ

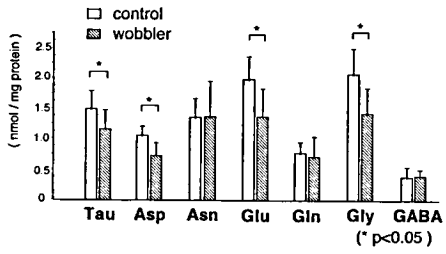


図1　8週齢 wobbler mouse 及びコントロール頸髄中遊離アミノ酸濃度

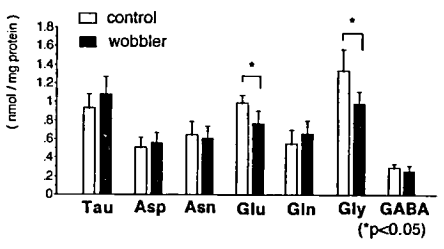


図2　8週齢 wobbler mouse 及びコントロール腰髄中遊離アミノ酸濃度

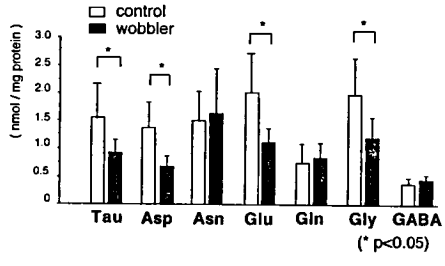


図3　16週齢 wobbler mouse 及びコントロール頸髄中遊離アミノ酸濃度

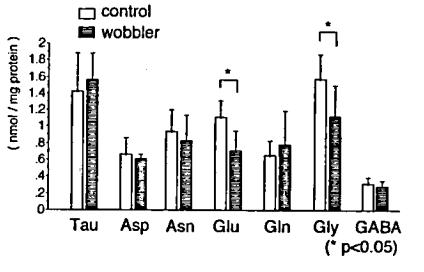


図4　16週齢 wobbler mouse 及びコントロール腰髄中遊離アミノ酸濃度

る興奮性ニューロトランスミッターと考えられ，また神経細胞死への関与も想定されている[7]。Glu はヒト MND においても脊髄での濃度低下が報告されており，Wr は必ずしもヒト MND と同じ疾患ではないが，運動ニューロン変性に伴う筋萎縮に対する興奮性アミノ酸の関与を考えるのに興味深い結果と言える。

文　献

1) Robinson N : Chemical change in the spinal cord in Friedrich's ataxia and motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry **31** : 330, 1968.

2) 吉野佳一，小池秀海ら：筋萎縮性側索硬化症．臨床神経 **16** : 768, 1976

3) Perry TL, Hassen S et al : Brain glutamate deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology **37** : 1845, 1987

4) Plaitakis A, Constantakakis E et al : The neuroexcitotxic amino acids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol **24** : 446, 1988

5) Olney JW, Ho OL et al : Cytotoxic effect of acidic and sulphur containing amino acids on the infant mouse central nervous system. Exp Brain Res **14** : 61, 1971

6) Coyle JT : Neurotoxic amino acids in human degenerative disorder. Trends in Neuroscience **5** : 287, 1987

7) Rothman S : Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. J Neurosci **4** : 1884, 1984

8) Krieger C, Perry TL et al : The wobbler mouse : amino acid contents in brain and spinal cord. Brain Reserch **551** : 142, 1991

9) Mitsumoto H : Histmetric characteristics and regenerative capacity in wobbler mouse motor neuron disease. Brain **113** : 497, 1990

10) Duchen LW, Strich SJ : An hereditary motor neuron disease with progressive denervation of muscle in the mouse : the mutant 'wobbler'. J Neurol Neurosurg Psychiatry **31** : 535, 1968

Ⅱ．臨床病態

D. 先天性筋ジストロフィー

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
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

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　大　澤　真木子，斎　藤　加代子
坂　内　優　子，近　藤　恵　理
東京女子医科大学小児科

要　旨

本プロジェクトチームでは，『小児期早期発症の筋ジストロフィーの分類の確立』，『先天型筋ジストロフィーの遺伝子検索』を最終目標としている。具体的には，1．班員へ『非典型的徴候あるいは経過を示した例の検討の呼びかけ』をし，一方当科で経験した非典型的徴候あるいは経過を示した例の3報告，2．『文献展望による臨床的・病態学的・疫学的検討』，3．『班員を対象とした疫学的分布状況の第一次調査』を行った。また同時に4．『遺伝子分析へ向けてシステム作り』を提案する。

3の班員を対象とした疫学的分布状況の第一次調査では，アンケートを高橋班班員全員（国立療養所29，大学基礎医学系6，臨床医学系14に送った。対象症例なしという回答は18施設，ありという回答は36施設より得，FCMDは合計344名，NFCMD（非福山型）67名，病型不詳16名であった。

本プロジェクトチームでは，『小児期早期発症の筋ジストロフィー分類の確立』，『先天型筋ジストロフィーの遺伝子検索』を最終目標としている。具体的には，1．班員へ『非典型的徴候あるいは経過を示した例の検討の呼びかけ』をし，一方当科で経験した非典型的徴候あるいは経過を示した例の3報告，2．『文献展望による臨床的・病態学的・疫学的検討』，3．『班員を対象とした疫学的分布状況の第一次調査』を行った。また同時に4．『遺伝子分析へ向けてシステム作り』を提案する。

1．については別途報告されるのでここでは述べない。

2．今回精力的な文献展望の結果，国内では550編以上，国外では200編以上の報告がある事が判明した。そのうち疫学的な報告に目をむけると，以下の様である。CMDは，欧米では稀であるが，本邦の小児期発症筋ジストロフィーでは，Duchenne型（DMD）に次で2番目に多いのではないかと思われる。1965-75年に全国の大学病院および研修病院の小児科の協力下に実施したアンケート調査では，CMDとDMDの相対頻度は1：2.1-2.3であった。しかし，他の病型，特に肢帯型の有病率の調査が正確とは言えず，病型間の相対頻度については，今後の調査研究を待たねばならない。

一方，CMDの年間発生率を，1982年祖父江班として行った全国調査資料に基づいて検討し直したところ，表1の如く，1974年から1978年までの5年間について，FCMDの年間発生率は，最低 0.93×10^{-5}，最高 1.25×10^{-5}，平均 1.11×10^{-5}，NFCMDを含めたCMD全体では，最低 1.34×10^{-5}，最高 1.64×10^{-5}，平均 1.45×10^{-5} となった。

当時から15年経過した現在で，同様の調査研究を行い，両調査結果を比較することによって，多くの事が解明されるにちがいない。

表1 ANNUAL INCIDENCE ($\times 10^{-5}$) OF FCMD & NFCMD IN JAPAN

Year of birth	Live-born babies	FCMD		NFCMD		TOTAL	
		Patients	Incidence	Patients	Incidence	Patients	Incidence
1974	2,029,989	22	1.08	9	0.44	31	1.53
1975	1,901,440	22	1.16	4	0.21	26	1.37
1976	1,832,617	17	0.93	7	0.38	24	1.31
1977	1,755,100	22	1.25	3	0.17	25	1.42
1978	1,708,643	19	1.11	9	0.53	28	1.64
Total	9,227,789	102	1.11	32	0.35	134	1.45

表2 PREVALENCE RATES OF FCMD IN JAPAN

Authors (year)	Year of survey	Area of survey	Method of survey	Age range	Size of population	Patients ascertained	Prevalence rate ($\times 10^{-5}$)	Consanquinity rate (%)
Takeshita et al (1977)	1975	Shimane prefecture	Population-based	Under 20	178,457	11	5.6	29.6
Osawa (1978)	1976	ns, Majority in Kanto	Hospital-based	Unlimited	ns	153	6.2～11.9	26.8
Oshiro et al (1988)	1985	Okinawa prefecture	Population-based	Unlimited	1,010,000	10	1.0	0(?)
Hirayama et al (1992)	1988	Tokyo	School-based	6-14	1,227,000	26	2.1	ns

ns=not specified

表3 DIAGNOSTIC VARIETIES OF NEUROMUSCULAR DISORDERS
Tokyo Women's Medical College
(Jan 1971-Sept 1992)

GRAND TOTAL OF OUTPATIENTS:		78,776	
TOTAL CASES WITH NEUROMUSCULAR DISORDERS:		1,045	(1.3%)
I. Motor Neuron Diseases		99	9.5%
A. Spinal muscular atrophies			
a. Werdnig-Hoffman I. II. III	64		
b. Kugelberg-Welander	13		
c. Fazio-Londe	1		
B. Amyotrophic lateral sclerosis	5		
C. Spino-cerebellar degeneration	10		
D. Hereditary spastic paraplegia	4		
E. Cord injury due to birth trauma	2		
II. Peripheral Neuropathies		43	4.1%
A. Charcot-Marie-Tooth	13		
B. Guillain-Barré syndrome	13		
C. Mono/poly-neuritis	9		
D. Others	8		
III. Disorders of N-M Junction		105	10.0%
A. Myasthenia gravis			
a. Ocular type	79		
b. Generalized type	26		
B. Others	0		
IV. Disorders of Muscle		675	64.6%
V. CNS Disorders		124	11.9%
A. Cerebral hypotonia	80		
B. Cerebral palsy (hypotonic type)	8		
C. Down syndrome	14		
D. Prader-Willi syndrome	22		

本症の有病率は，島根県に於ける竹下らの研究によれば表2の如く，10万人当り5.6人である[1]。大澤（1978）によれば，近親婚率に基いたCMDI型の遺伝子頻度の推定値は5.2-9.7×10^{-3}で，これより一般集団における本症の発生頻度は10万人当り6.2-11.9人と推定された[2]。これに対し最近の沖縄県での検討では，有病率は10万人当りCMDが1.0人，FCMDが0.8人で

表4　DISORDERS OF MUSCLE
Tokyo Women's Medical College
(Jan 1971-Sept 1992)

CASES WITH NEUROMUSCULAR DISORDERS :		1,045	
CASES WITH DISORDERS OF MUSCLE :		675	(64.6%)
A. Progressive Muscular Dystrophy		326	48.3%
a. Duchenne	162		
b. Becker	14		
c. Limb-girdle	16		
d. Facioscapulohumeral	9		
e. Scapuloperoneal	3		
f. Autosomal recessive in childhood	6		
g. Congenital	114		
h. Manifested carrier of Duchenne	2		
B. Myotonias		21	3.1%
a. Myotonic dystrophy	16		
b. Myotonia congenita	5		
C. Inflammatory Disorders		49	7.3%
a. Viral myositis	24		
b. Dermatomyositis	16		
c. Polymyositis	9		
D. Congenital Myopathies		22	3.3%
a. Nemaline	2		
b. Central core	4		
c. Minicore	3		
d. Myotubular	2		
e. Congenital fiber type disproportion	4		
f. Others (unclassifiable)	7		
E. Metabolic Myopathies		124	18.4%
a. Mitochondrial			
CCO deficiency	14		
PDH deficiency	4		
MELAS (unknown origin)	3		
Kearns-Sayre syndrome	2		
Others (with lactic acidosis)	66		
b. Lipid storage myopathy	16		
c. Glycogen storage disease	9		
d. Others			
OTC dificiency	1		
Methylmalonic aciduria	1		
Thyrotoxic myopathy	2		
Malignant hyperthermia	5		
Hoffmann syndrome	1		
F. Periodic Paralysis		4	0.6%
G. Benign Congenital Hypotonia (Walton)		24	3.6%
H. Floppy Infant Syndrome, Unclassifiable		84	12.4%
I. Arthrogryposis Multiplex Congenita		4	0.6%
J. Rigid Spine Syndrome		2	0.3%
K. Others (hyper CKemia)		14	2.1%

Ⅲ／Ⅳ型と思われる例が3名含まれている。また1992年平山らは東京都における学齢期の本症の実態調査の結果，26名の FCMD を確認し，あったという[3]。この FCMD の中には CMD 有病率は10万人当り 2.1 人と報告している[4]。最近になって CMD の患者数が減少しているのかという問題が出現する。

表5　CMD 患者実態調査アンケート結果

回 収 率	54/54	100%
対象症例	なし	18施設
	あり	36施設

	1989（含旧患）	1990*（初診）	1991***（初診）	1992**（初診）	計
FCMD	256	27	27	34	344
NFCMD	47	5	7	8	67
病型不詳	5	2	5	5	16

* 含1施設の旧患
** 含4施設の旧患
*** 含1施設の旧患

表6　FCMD 成因解明のための研究システム

〔参加施設〕

東京女子医大	小児科
東京大学	神経内科
新潟大学	脳研神経内科
癌研究所	生化学部
国立精神神経センター	
大阪大学	第四内科

〔方　法〕

1．患者登録
2．登録患者からの採血　一部より染色体分析
3．細胞バンク作成　リンパ球
　皮膚線維芽細胞
　筋細胞
　胎盤
4．連鎖解析
　-VNTR を利用した RFLP　Southern blotting
　-microsatellite gene を利用した RFLP　PCR-RFLP
5．candidate gene の検索
　-染色体異常を有する例
　代謝異常を示す例
　細胞構造蛋白，細胞骨格蛋白と遺伝子の検討
　-中枢神経の構造と骨格筋の構造に関連する遺伝子，蛋白

我々の外来の患者の中で CMD の患者が占める割合を検討してみた。1971年9月から1992年9月までの外来患者総数は 78,776名，うち神経筋疾患患者は1,045名，うち筋疾患患者は675名，筋ジストロフィーは 326 名，CMD は114名であった。CMD に限って各年の新患患者数をみると表3，表4のようであった。

3．班員を対象とした疫学的分布状況の第一次調査では，アンケートを高橋班班員全員｛国立療養所29，大学病院基礎 6，臨床14（小児科，内科各 6 その他 2），研究施設 3，公立病院 2｝に送った。対象症例なしという回答は18施設，ありという回答は36施設より得，FCMD は合計344名，NFCMD（非福山型）67名，病型不詳は16名であった。施設ごとの回答結果は表5に示す通りであった。全国の大学病院に対する同様のアンケート調査を実施中であり，全国規模での集計を出す予定にしている。

4．『遺伝子分析へ向けてシステム作り』
表6に示したような構成で実施する。

文　献

1）Takeshita K, Yoshino K, Kitahara T, et al. Survey of Duchenne type and congenital type of muscular dystrophy in Shimane, Japan. 人類遺伝学雑誌　**22**：43, 1977
2）大澤 真木子：先天型 進行性 筋ジストロフィー症（福山型）の遺伝学的ならびに 疫学的研究．東女医大雑誌　**48**：204, 1978
3）大澤真木子，福山幸夫：先天型筋ジストロフィー症の 疫学と遺伝．祖父江逸郎ら（編）：筋ジストロフィー症の臨床，東京：医歯薬出版，1985．pp. 20-31
4）中川正法，中村昭範，ら：沖縄県における筋ジストロフィー症の疫学および臨床病態の検討．国療沖縄病院医誌　**10**：45, 1989
5）平山義人，鈴木文晴，有馬正高：東京都における学齢期の福山型先天性筋ジストロフィーの実態．脳と発達　**24**：27, 1992

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

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　大　澤　真木子，斎　藤　加代子，炭　田　澤　子
新　井　ゆ　み，宍　倉　啓　子，鈴　木　暘　子
山　内　あけみ，平　山　義　人
東京女子医科大学小児科

要　旨

乳児期にけいれん頻発と共に知的退行を呈し，常同運動・自閉傾向・錐体路徴候・著明なCK高値・筋ジストロフィー所見を呈し，下肢筋優位，顔筋罹患が軽度で，『福山型とは異なる分類困難な先天性筋ジストロフィー』例を経験した。染色体検査で，G-band法で46，XY，15p^{+}を認め，同様の変化を健康な母と兄で認めた。同部はQ-bandで蛍光を示し，FISH法でY染色体q12である事が判明した。高精度分染上X染色体には異常を認めなかった。PCRによるジストロフィンDNA分析で，exon48と51に欠失を認めた。また針筋生検にてジストロフィン染色を実施した所，ジストロフィンは染色されなかった。最終的には，Duchenne型筋ジストロフィーの児が，乳児期にけいれん性脳症を合併し，臨床症状が修飾されたものと判断した。非典型例を経験した場合は慎重な検討を要すると痛感した。

目　的

乳児期にけいれん頻発と共に知的退行を呈し，常同運動・自閉傾向・錐体路徴候・著明なCK高値・筋ジストロフィー所見を呈し，下肢筋優位，顔筋罹患が軽度で分類困難な先天性筋ジストロフィーを経験し，その児に正常変異と思われる15番短腕の過剰染色体とジストロフィンDNAの欠失を認めたので報告する。

症例：10歳，男児

家族歴：両親に近親婚なく，13歳の健康な兄が1人。血清CK値は父と兄は正常，母では167 mu/mlと軽度上昇。

現病歴：妊娠中異常なく，40週3480 gで出生。2-3か月に追視，あやし笑い出現したが，3か月でも定頸は不十分。4か月時，全身性強直性痙攣出現。持続時間は1-2分。以後発作漸増し，7か月時嘔吐・意識障害を主とする発作を契機に，笑い・手足の自発運動消失し，11か月時当科初診。初診時現症：体格中等度。顔貌無欲状で意識混濁あり。胸部異常なく，腹部で肝2横指触知。ひき起し反応で頭部後屈著明，腹臥位水平吊りで逆U字型を呈する。膝蓋腱反射正常，アキレス腱反射亢進，足間代陽性。手指の振戦。眼瞼ミオクローヌス有。対光反射正常。前眼部・透光体・眼底異常なし。

入院後経過：2，3日で痙攣抑制，足間代，手指の振戦，眼瞼ミオクローヌスは消失。しかし痙攣が周期的に群発し，意識混濁，著明な食欲低下，筋緊張低下，足間代，手指の振戦。

眼瞼ミオクローヌスがみられたが，最終的にcarbamazepinにてコントロールされた。

その後の経過：社会性・知的発達：1歳4か月時，家族の認識有，追視180度可，玩具を摑ませれば握って振る。ハンカチテスト陰性。1歳8か月より喃語。1歳11か月より時に視線があい，声を出して笑う，4か月29日相当の発達，発達指数21。3歳11か月玩具に手を出し，持ち変えて，口に入れて遊ぶ。全経過で，視線は合い難く，自閉傾向有り，有意語なし。テレビのアニメ・音楽は喜ぶ。乳児期より，目をこする，両手を合わせて揉む，手で舌を触るなどの常同運動が目だつ。

運動発達：寝返りは1歳7か月より腹臥位になれ，1歳11か月より自由自在。腹臥位姿勢は1歳7か月より嫌わず，頭部挙上可。4歳7か月には，肘関節で上体を支えて手を口に入れて遊び，膝関節は屈曲位をとる。軀幹背屈筋の筋緊張強い。1歳7か月より支持による座位保持可なるも，自力での坐位保持，sit up，四つ這いは未獲得。上肢挙上2歳時は，上腕は，肩と水平にしか挙上できず。肘より以遠は90屈曲可。4歳頃より上腕180度挙上可。1歳4か月陽性支持反応一時的に陽性，以後消失し立位，歩行は未獲得。仮性肥大は，大腿二頭筋に軽度認めたのみ。

関節拘縮：2歳時，指節間関節，膝伸展制限軽度，足首背屈は過伸展性を示すが底屈制限あり，手首過伸展性あり window sign 陽性，肩・肘なし。徐々に増強，足指長く底屈位。

9歳時現症（図1）：頭蓋短頭，顔は，前頭部狭く鼻が高く，顔筋罹患なし。口を開き，舌はやや大きく，挺出傾向有り。舌の正中部の溝が深く，表面平滑で光沢を放ち，常同的に手の2-3指を口に入れている。胸廓扁平の他胸腹部理学的所見異常なし。PTR，ATR，Babinskiその他の病的反射陰性。仰臥位では肩関節内転，肘は回内位，股・膝屈曲位をとるが，この際股の内転が強く，両膝がぶつかり合う。腹臥位にて，肘支えで胸まで挙上可能。右凸側彎。大腿二頭筋仮性肥大，大腿・下腿は非常に細く，筋萎縮著明。下肢内転筋の筋力強く，股関節開排制限。ミオトニー陰性，筋線維束攣縮陰性。

検査所見：血清CK値は3500-22000 mU/mlを呈しGOT，GPT，LDH，HBD，Aldも軽度高値，代謝性酸血症なく，乳酸・ピルビン酸正常。トキソプラズマ抗体価陰性，バルプロ酸投与中一過性に尿中 α-ケトグルタル酸が著明高値を呈した。

筋生検：組織は筋ジストロフィー所見。酵素学的検索では pyrvate dehydrogenase, lipoate acetyltransferase, lipoamidedehydrogenase, pyrvate carboxylase, lactate dehydrogenase, 2-oxoglutarate dehydrogenase complex, 2-oxoglutaratedehydrogenase 全て正常。

頭部CT（11か月，1歳2か月，6歳8か月）前頭部の脳溝，Sylvius裂が軽度拡大，脳室拡大軽度。白質の低吸収域なし。

筋CT：2歳11か月：腰椎第3レベルの傍脊柱筋と大腿部大内転筋の軽度の萎縮，虫喰い状の

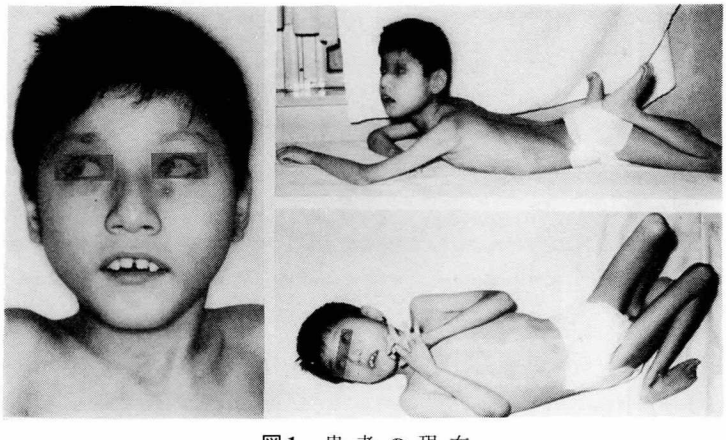


図1 患者の現在

低吸収域を認め，下腿筋は保存され軽度の虫喰い状の低吸収域を認めるのみ。6歳9か月（図2），腰椎第3レベルでは外側を中心に傍脊柱の軽度の萎縮，虫喰い状の低吸収域を認め，下腿では gastrocnemius の外側頭に明確な低吸収域を認めるものの，他の筋は比較的良く保存され，軽度の虫喰い状の低吸収域を認めるのみ。大腿部では，大内転筋は低吸収域が著明で筋膜の残存を認めるのみ，長内転筋，gracillis は，よく保存され仮性肥大を思わせる。大腿四頭筋は，外側広筋と中間広筋の筋の軽度の萎縮と虫喰い状の低吸収域を認めるのみ。下腿筋よりも大腿部の変化の方が著明。

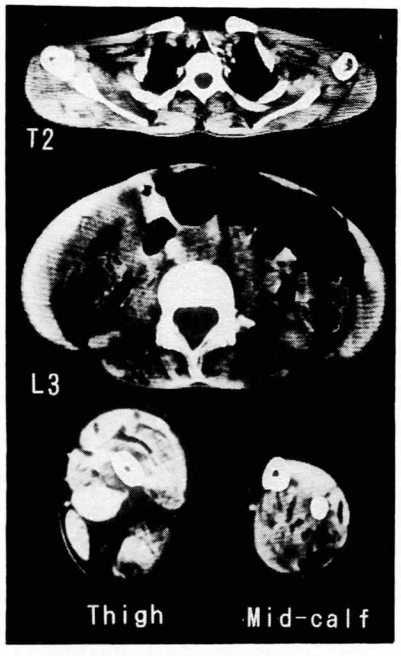


図2　筋 CT 所見（6歳9か月）

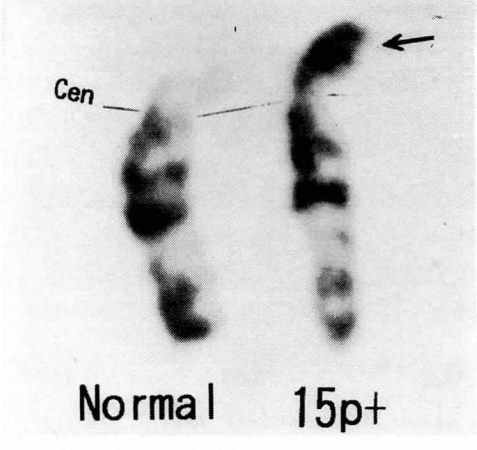


図3　患者の染色体 G-banding による15番染色体

短腕に過剰部を認める。同部は Y q12 であることが FISH 法で判明した。同様の所見は，健康な母と兄にも認められた。

染色体検査：G-band 法で 46，XY，$15p^+$ を認め（図3），同様の変化を健康な母と兄で認めた。同部は Q-band で蛍光を示し，FISH 法でY染色体 q12 である事が判明し，最終的な核型は，46，XY，−15，+der(15) t(Y；15)(q12：p13) mat. となった。高精度分染上X染色体には異常を認めなかった。PCR によるジストロフィン DNA 分析で，exon 48と51に欠失を認めた。また針筋生検にてジストロフィン染色を実施した所，ジストロフィンは染色されなかった。

考察：本例は，乳児期発症の中枢神経系障害を呈する筋ジストロフィーであるが，自閉傾向，常同運動を呈し，顔筋罹患が明瞭ではなく，血清 CK 値が2万にも達したことがある点などで福山型とは異なる。また眼科的異常・脳白質の低吸収域がないことなど，乳児期には既存の筋ジストロフィーに分類することが不可能で経過観察していた。下肢筋優位の筋力低下を示し，10歳現在腹臥位で，上肢で上体を支え得る筋力が保たれている事，筋 CT 上も下腿筋の低吸収域が大腿部のそれよりも目立つという所見がなかった点等経過を追う程に福山型とは異なるという印象をうけていた。患児に認められた染色体異常については，健康な母と兄にも認め，c-banding 濃染し，q-banding で蛍光を呈し FISH法で Yq12 と同じ塩基配列が検出された。最終的には，ジストロフィン DNA の欠失と筋のジストロフィン染色陰性で，乳児期に急性脳症を合併し臨床症状が修飾された Duchenne 型筋ジストロフィーと考えられた。DNA 分析結果の詳細は斎藤が別途報告する。

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

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　斎　藤　加代子[1)]，大　澤　真木子[1)]，原　田　隆　代[1)]
山　内　あけみ[1)]，池　谷　紀代子[1)]，近　藤　恵　里[1)]
海　井　秀　之[2)]

[1)] 東京女子医科大学小児科　[2)] ㈱エスアールエル染色体部

はじめに

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）より早い時期に，DMD より強い骨格筋のジストロフィー変化を示し，さらに中枢神経系の奇形性病変を呈する。常染色体性劣性遺伝形式をとることが家系調査で証明されているが，その遺伝子異常や発症機序は不明である。近年ジストロフィンの遺伝子レベル，蛋白質レベルの異常を示した FCMD，先天性筋ジストロフィー（CMD）の症例の報告がある。この病因に関して，Beggs ら[1)]はその機構として，FCMD 遺伝子変異がヘテロ接合，DMD 遺伝子変異がヘミ接合の状態にあるとの仮説を発表した。我々は，臨床的に FCMD，CMD と診断された患者のジストロフィン遺伝子変異および骨格筋のジストロフィン発現を調べた。中枢神経障害を有する非福山型 CMD（n-FCMD）の1例でジストロフィン遺伝子欠失を認めたので報告する。また，臨床的に CMD と診断され，ジストロフィン欠損を示す他の文献報告例についても述べる。

対象と方法

臨床診断 FCMD 33例，n-FCMD 1例の合計34例の患者のリンパ球より得た DNA に関して，multiplex PCR[2)3)] を行いジストロフィン遺伝子の18個のエクソンと脳型プロモーターについて遺伝子欠失を調べた。遺伝子欠失例は，cDNA プローブを用いたサザンブロット法にて欠失の範囲の確認をした。

遺伝子欠失を示した症例 O.

乳児期に発症し，四つ這い，座位保持，起立，歩行共に未獲得の採血時10歳の男児（図1）。家族歴なく孤発例。4カ月時に無熱性全身性強直性痙攣が発症，7カ月時に痙攣重積があった。以後 carbamazepine にて部分的にコントロールされている。有意語はない。常同運動，自閉傾向あり。顔面筋罹患がなく，仮性肥大なし。腱反射陰性。血清 CK 値 3,500-22,000 mU/ml。頭部 CT スキャン：中等度脳室拡大。染色体検査：Gバンド法にて 46, XY, 15p+であった（図2）。臨床症状の全くない母親は 46, XX, 15p+，兄も 46, XY, 15p+ であった。

結　果

multiplex PCR の結果，FCMD 33例には，遺伝子欠失を認めず，n-FCMD の1例（症例 O.）においてジストロフィン遺伝子のエクソン 48，50，51，52の欠失を認めた（図3）。さらにエクソン 53，54は正常に存在していた（図4）。症例 O. の遺伝子欠失領域はエクソン 48-52 であると推定し，cDNA プローブを用いたサザンブロット法を行ない，PCR の結果と同様，エク

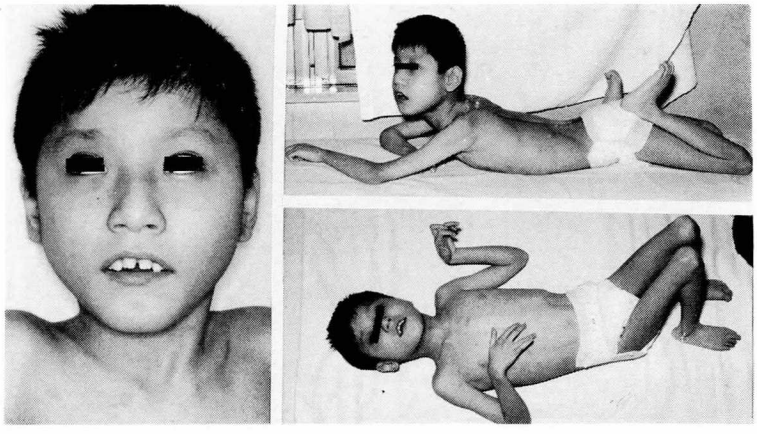


図1　n-FCMD と臨床診断していたがジストロフィン遺伝子欠失を示した症例 O.

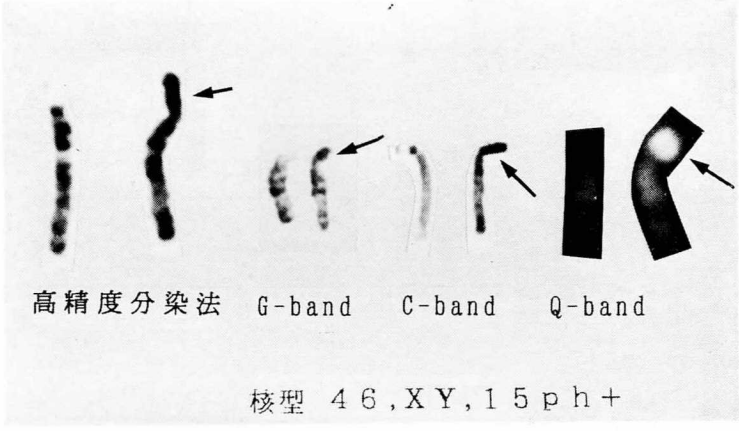


図2　症例 O. の染色体検査結果
矢印が15番染色体短腕の過剰部位。

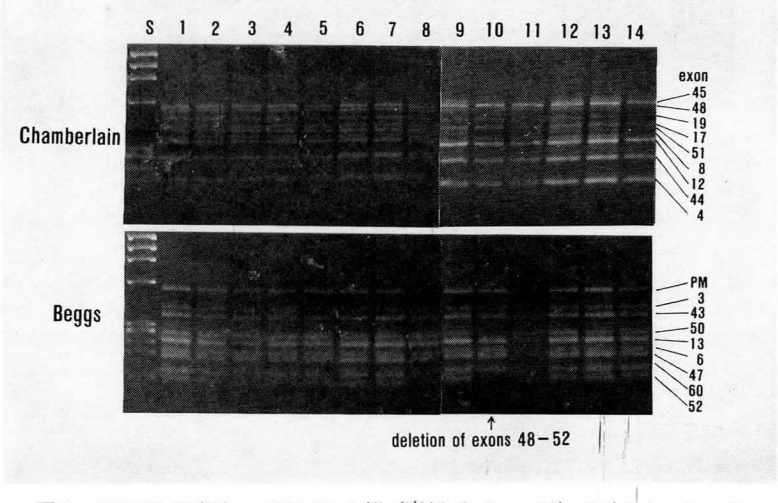


図3　FCMD 33例と n-FCMD 1例（症例 O. lane 10）のジストロフィン遺伝子領域の multiplex PCR 増幅の結果。14例のみを示す。

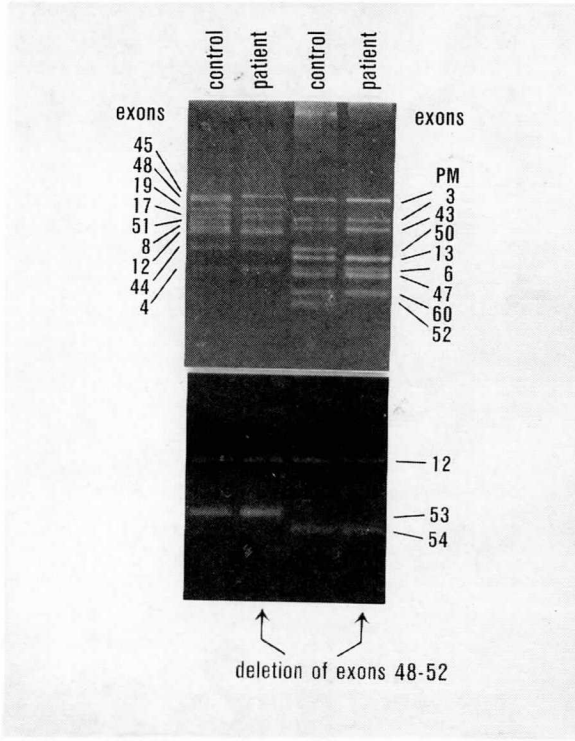


図4　症例 O. のジストロフィン遺伝子領域の multiplex PCR 増幅の結果
エクソン53, 54の増幅時に内部標準としてエクソン12を一緒に増幅した。

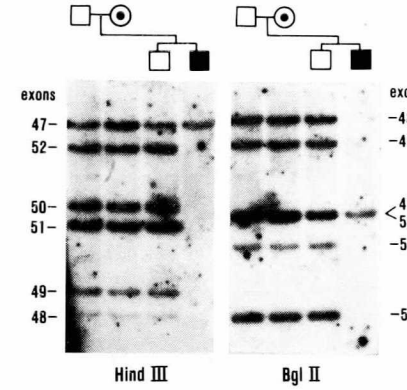


図5　症例 O. の家族の DNA における, cDNA プローブ8を用いたサザンブロット法の結果。

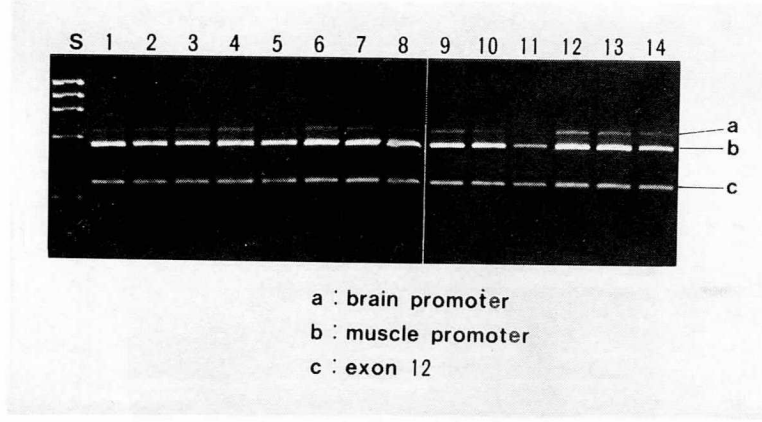


図6　FCMD, n-FCMD における筋型プロモーター, 脳型プロモーターの PCR 増幅の結果。14例のみ示す。

ソン48-52の欠失を確認した（図5）。また, 母親が保因者であると考えられた。

FCMD 33例, n-FCMD 1例の合計34例全例において, 筋型プロモーター, 脳型プロモーターを同時に PCR 増幅したところ, 異常なかった（図6）。

考　察

ジストロフィン遺伝子の欠失を示した症例 O. は, 臨床的には n-FCMD と診断していた。

しかし，臨床経過を見直してみると，本来はDMDであったが，7か月時の痙攣重積を契機に発達が著明に遅れ，CMDと診断される臨床像をとった可能性がある。本症例の染色体核型分析の結果，15番染色体に過剰部位を見いだしたため，染色体異常を伴ったCMDの可能性を考えたが，以下に述べるような種々の染色体分染法を施行して（図2），正常範囲に入るものであるとの結論に達した。Cバンド法はYの長腕端とその他の染色体の着糸点にある異質染色質 heterochromatin を特異的に染色する。Qバンド法はY染色体の長腕端に蛍光を示すことができる。この結果と高精度分染法により，第15番染色体の短腕の過剰部位は，Yq12と同じ塩基配列を有すると推定された。これはFISH法によって確認が可能である。

染色体の分染法の発達に応じて，一般に，染色体の特定部位に多様性があることが明かになってきた。これらの染色体の heteromorphism は個人差として理解されており，特定の遺伝的発現には関与しない変化であると考えられる。この患者と母親と兄に認められた核型はこの染色体の heteromorphism と考えられた。

臨床的に，CMDまたはFCMDと診断され，ジストロフィンが陰性であった報告例をまとめると表1のようになる。大阪大学小児科の田中，塚本らの2例[4]，Beggs，Kunkel，荒畑ら[1]の3例，イタリアの1例[5]と今回報告した1例である。このほかに，アルゼンチンで開かれた国際小児神経学会でフランスより1例報告された。その共通する特徴は，

1）全員男性である。

2）乳児期の発症であり，歩行開始年齢が遅いか獲得できない。

3）歩行不能年齢はDMDより早期である。

4）全例に知能障害を認める。

5）CTの変化は皮質の萎縮，脳室拡大はあっても，脳回の異常，白質の低吸収域が認められない。

顔面筋罹患はBeggsの3例では存在すると記載されている。田中ら，Prella，本症例では顔面筋罹患はない。遺伝子欠失は共通の領域はないようであり，ジストロフィン遺伝子のN端の欠失が2例，rod部分の欠失が3例，遺伝子変異の同定されなかったものが2例であった。

DMDとしての phenotype を修飾するような出来事としては本症例では生後7カ月の痙攣発作があげられる。先に述べたように，これを契機として退行し，その後の発達が極めて遅れ，本来のDMDの臨床経過を示さなかった可能性も考えられる。しかし，他の報告例では，大阪大学の2例目において，生後8日目に原因不明の一過性チアノーゼが認められたこと以外には，特に何もなかった。

Beggsら[1]はFCMDにおいて，その一部にジストロフィン遺伝子異常に関してはヘミ接合であり，FCMD遺伝子異常はヘテロ接合であるものが存在するという仮説を述べている。本症例をはじめ表1の報告例について全てこの仮説はあてはまるのであろうか。DMDが従来考えられていた臨床型以上に広いスペクトラムを有しており，その程度の重いもの即ち発症の早い

表1 臨床的に，CMDまたはFCMDと診断され，ジストロフィンが陰性であった報告例のまとめ

	race	age	sex	diag.	walk	loss of walk	MR (DQ)	CT, MRI a	CT, MRI b	CT, MRI c	karyotype	deletion of dystrophin gene
Tanaka (1991)	Japan	5	M	CMD	4y		+(48)	+	+	−	46, XY, del (X) (p21.2)	−1.0kb of 5′ end—exon 55
〃	Japan	4	M	CMD	2y		±(70)	−	−	−	ND	—
Beggs (1992)	Japan	5	M	FCMD	2y8m	5	+(65)	+	+	−	ND	exon 51-54
〃	Japan	6	M	FCMD	1y8m	5	+	+		−	ND	—
〃	Japan	15	M	FCMD	3y	7	+	+	+	−	ND	—
Prella (1992)	Italy	5	M	CMD	not yet		+	−	−	−	ND	exon 9
present case	Japan	10	M	CMD	not yet		+	+	+	−	46, XY, 15p+	exon 48-52

a : cortical atrophy　b : ventricular dilatation　c : gyrus abnormality　ND : not done

グループがCMDまたはFCMDと診断されている可能性もある。さらに，本来はDMDの臨床像を示すべきものが，出生後のなんらかの因子によって（本症例では痙攣重積）CMDまたはFCMDと診断される可能性もある。これらの解決のためには，中枢神経系の奇形性病変の有無，顔面筋罹患，仮性肥大，腱反射，血清CK値などの臨床所見，常染色体性劣性遺伝を示すかなどの観察と記載が必要である。さらに，FCMD遺伝子変異の追求がこれらの症例の病因成立機構の解明として望まれる。

文　献

1）Beggs AH, Neumann PE, Arahata K, et al : Possible influences on the expression of X chromosome-linked dystrophin abnormalities by heterozygosity for autosomal recessive Fukuyama congenital muscular dystrophy. Proc Natl Acad Sci USA **89** : 623-627, 1992

2）Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, et al : Multiplex PCR for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ(eds) : PCR Protocols : A Guige to Methods and Applications, Academic Press, New York, London, pp. 272-281, 1990

3）Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, et al : Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum Genet **86** : 45-48, 1990

4）田中順子，塚本浩子，谷地雅子他：発達遅滞を伴ったDuchenne型筋ジストロフィーと福山型先天性筋ジストロフィーの比較．第8回小児神経筋疾患懇話会，東京，1991

5）Prella A, Medori R, Moggio M et al : Dystrophin deficiency in a case of congenital myopathy. J Neurol **239** : 76-78, 1992

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

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　大　澤　真木子，宍　倉　啓　子，鈴　木　暘　子
平　山　義　人，炭　田　澤　子，新　井　ゆ　み
斎　藤　加代子
東京女子医科大学小児科

要　旨

我々は，1975年生下時より著明な筋力低下を呈し，知能正常，瀰浸性白質低吸収域を呈する先天性筋ジストロフィー（CMD）例を報告し，1981年 CMD II型として分類した。同様の CT 異常を示す例の報告が欧米で散見される。我々は同例を3例経験した。いずれも3か月以前発症，定頸が7か月以降と遅れていた。しかしながら1例を除き座位保持は1歳未満で獲得しており，いざり這いも可能となる。仮性肥大を認めず，独立歩行は不能。顔筋罹患は軽度に止まり，年長時には顔が細長くみえる。クレアチンキナーゼの上昇は FCMD に比し軽度である。Fenichel の分類によれば，本型は CMD with cerebral involvement の中の With hypomyelination となる。Topaloglu はこれらの例に occidental type cerebromuscular dystrophy の名称を提唱し，一部でこの名称も用いられている。

我々は1975年生下時より著明な筋力低下を呈し，知能正常，頭部 CT 上瀰漫性白質低吸収域（LD）を呈する先天性筋ジストロフィー（CMD）例を報告し，1981年 CMD II型と分類した[1]。Bernier ら[2]，Nogen ら[3] の報告を始め，同様の CT 異常を示す例の報告が散見される。本邦にも無視できない割合で，この型の患児が存在すると思われ，班員諸氏に関心を持って頂く事を目的に報告する。

1．症例1：19歳，男性

主訴：筋力低下

家族歴：両親に近親婚なく，健康な兄が2人。母兄共に血清 CK 正常。

妊娠中：異常なし，39週 3300 g にて出生。1カ月健診で内反足を指摘され，マッサージをうけ，生後3カ月より矯正靴を1カ月間装着。追視2カ月，あやし笑い3カ月。生後5か月を過ぎても定頸なく，8カ月時某医にて CMD と診断された。生後10カ月定頸可能，坐位保持可能。1歳10カ月より寝返り可能。2歳6か月いざり這い移動開始。2歳の流行性耳下腺炎罹患時熱性痙攣合併。2歳5か月当科初診

現症（図1）：診察には協力的で，知能正常。全身の筋力・筋緊張低下あり。上肢挙上180度可能だが翼状肩甲，弛緩肩現象陽性。腰椎前彎。深部腱反射消失。仮性肥大なし，顔筋罹患はあるが閉眼・閉口は可能。足は内反足，膝伸展制限有り。踵突出。

その後の経過：独立歩行は不可能だが，2歳11か月時，浴槽の中では掴まって立位保持可。11歳よりいざり這い移動不可，19歳現在短時間のみ座位保持可能。普通小・中・高等学校を上位の成績で車椅子で卒業。19歳現在（図2）福祉学園でワープロ，絵画，将棋を楽しむ。検査所

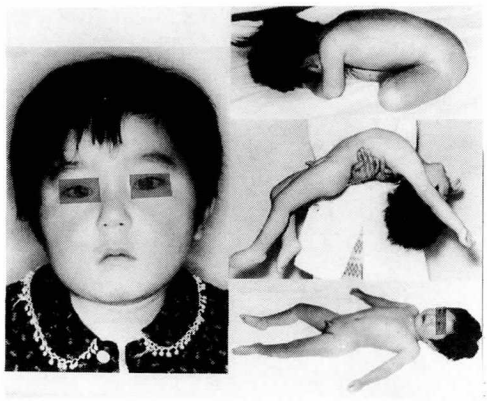


図1　2歳6か月　患児（症例1）の現症
顔面では鼻唇溝がやや浅いが，口はきちんと閉じており，目には輝きが認められる。2つ折れ現象陽性，背臥位水平吊りで軀幹の著明な筋力低下を認める。

図2　19歳時の患児（症例1）の現症
頬筋の萎縮あり，顔は細長い。

見：2歳時血清クレアチンキナーゼ（CK）935 mU/ml と軽度上昇。CK アイソザイムでは MM 90%, MB 4%, BB 0%。白血球酵素：N-acetyl-β-glucosaminidase, arylsulfatase A, 4-MU-β-galactosidase 正常。髄液脱髄抗体陰性。大脇式知能指数（2歳5か月）：117。筋生検：ジストロフィー所見。末梢神経伝導速度：正常。頭部 CT：白質の瀰漫性の LD。

2．その他の症例（表1）

表1　CT 上白質瀰漫性低吸収域を示す知能正常な CMD

	1	2	3
性	M	F	F
初診年齢(y:m)	2：5	3：4	0：9
現在年齢(y:m)	20：0	5：6	7：0
推定発症年齢	3カ月以前	3カ月以前	生後まもなく
家族歴	健康な兄2人	n. p.	近親婚
定頸(mos)	9	11	7
座位保持(y:m)	0：10	1：6	0：11
いざり獲得(y:m)	2：6	不能	1：11
最高運動機能	いざり	座位方向転換	いざり
筋萎縮	＋	＋	＋
支持反応	±	?	±
筋力低下の分布	全身性	全身性	全身性
顔面筋罹患	＋	＋	＋
関節拘縮	生下時内反足，足，膝，指，股	足，膝，指，股	足，膝，指，股，手首，肘
仮性肥大	－	－	
PTR	－	－	＋（9カ月）
けいれん	＋（f. c.）	－	－
IQ	117	125	n. p.
CK 最高値	935 (mU/ml)	43.7 (Unit/ml)	246 (mU/ml)
頭部 CT	白質 LD	／	／

他の2例の主要所見は，症例1と共に表1に一括した。いずれも3か月以前発症，定頸が7か月以降と遅れていた。しかし1例を除き座位保持は1歳未満で獲得，いざり這いも可能となった。顔筋罹患があるが，FCMD のような下口唇が外反し厚くなるという表情筋の変化は乳幼児期には目立たない。年長になると顔が細長く見えるようになった。CK 上昇は FCMD に比し軽度。

考察：以上の3症例は欧米から報告のある重症 CMD と同一と考えられる。CMD の分類は未だ確立されたとは言い難いが，我々は下記の如き Fenichel の分類[4] が最も簡明かつ包括的な分類であると考えている。

A．CMD without cerebral involvement

1．Mild (static, slowly progressive, improved)

2．Severe

3．Hypotonic-sclerotic

B．CMD with cerebral involvement

1．Fukuyama type

2．With hypomyelination

3．With cerebro-ocular anomalies

C．CMD with dominant inheritance

以上の分類に従うと，ここに報告した3症例はCMD with cerebral involvement の中の With hypomyelination (B2) に分類される。Topaloglu ら[5] はこれらの例に occidental type cerebromuscular dystrophy の名称を提唱した。生後まもなく筋力低下が強く，仮性肥大を認めず，独立歩行は不能。CK は軽度上昇。頭部 CT 上白質の瀰漫性の LD を認める。しかし occidental type という命名法に対して，強い異論がある[6] のも当然である。つまり西洋人に限定された疾患ではないからである。

なお症例1は，CMD の頭部 CT 上白質の瀰漫性 LD の存在を指摘した最初の報告 (1977)[7] に含まれていた事を附記する。

本邦に於いて，同様に福山分類による CMD II型で CT 上白質 LD を認めた他の報告がある。古賀ら[8] の剖検例2は，生下時から筋力低下著明，知能ほぼ正常で，一時的脳波異常，CT 上大脳白質に瀰漫性高度の LD を認め，血清 CK 値も比較的低値と報告され，II型に属する可能性がある。小脳虫部，両側頭葉と後頭葉の底面から一部外側面にかけ，後大脳動脈灌流領域にほぼ一致する分布を示す境界明瞭な皮質構造の乱れが認められた。彼らは，病変が

表2　知能正常で CT 上瀰漫白質低吸収域を呈す CMD

	症例	年歳	性	家族歴	座位保持	独歩	CK*	脳波	反復 CT	その他
Bernier ('79)	1-5	1m-9y	2F 3M	3同胞 2孤発	1y (1/5)	4y (1/5)	2～ 90X	異常 (5/5)		哺乳力低下 長頭，細長い顔
Nogen ('80)	1	6y	F	姉妹	1y	3.5y		?	無変化 (19m, 42m)	水頭症術後
	2	1y7m	F		—	—	13X	?	—	
Egger ('83)	1	14y	F	姉妹	10m	2y3m		異常	無変化 (8y,11y,13y)	知的退行 (8y)
	2	10y	M		7m	3y		正常	無変化 (9y,10y)	
	*3	5y	F	2C	1y3m	—		正常	進行性 (7m,28m)	白質脱髄　小多脳回
岩下 ('82) 古賀 ('84)	1	15y	M	2C	遅れ	—	1-4X			髄鞘染色性の低下 厚脳回
Castro-Gago ('85,'88)	1	4y	M	1C	1y6m	—				下腿仮性肥大　大頭
Echenne ('87)	1	ND	F	?	—			?	—	
Yoshioka ('87)	1	9y	M	—	9m	—		正常	無変化 (9y5m,10y1m)	哺乳力低下
堀川 ('88)	1	10y	F		?	—		異常	—	
Streib ('89)	1	12y	F		+	+			無変化 (23y,26y)	視力↓進行性
	2	27y	M		+	+				
Tanaka ('90)	1	3y	M	近親婚	1y	—		異常	進行性	下腿仮性肥大
Topaloglu ('90,'91)	1-11	1y-12y	4F 7M	1c/2c/sib (8/11)	+ (8/11)	—	1-25X			皮膚の萎縮(7/11)
Trevisan ('91)	1-5	2y-16y	2F 3M	+ (1/5)	10m−2y (5/5)	2−4y (2/5)				白質脱髄，小多脳回 厚脳回，ヘテロトピア

* 正常上限の何倍かで示してある。

silent area に属するので脳症状が軽微であったのであろうと推測している。堀川ら[9]の症例1も本群に属する。

欧米では，同様の CT 所見を呈する CMD 姉妹例を最初に Nogen[3] が報告した。いずれも脳室拡大なく，白質の瀰漫性の LD が主な所見で，造影剤使用により影響をうけないという。姉は生後3カ月で交通性水頭症でシャント術施行，運動発達は遅れており1歳で独座，3歳半で装具歩行可能となるも，6歳には歩行不能となった。知的発達は正常だが視覚一運動認知がやや低下。血清 CK は軽度上昇。妹は，座位保持13カ月，18カ月時未だ歩行不能。CK 中等度上昇，知的発達正常。ライソゾーム酵素・末梢神経生検・運動伝導速度・聴覚脳幹反応は正常。Bernier ら[2]は，myoencephalopathy とし，年齢に関係なく同様の CT 所見を呈する5例を報告，知的発達は正常だが，癲癇合併，脳波異常例があるという。生下時より筋力低下著明で，かろうじて定頸可能，1例のみで座位保持可能，外眼筋異常を伴い細長い顔が特徴という。Yoshioka ら[10]も本邦例を報告している。

欧米例も含み，代表と思われる報告を表2に示した。男女両性に発症，常染色体性劣性遺伝を示唆する家庭歴を有し，CK 値は軽度上昇。白質の瀰漫性 LD が進行性という例があるが，いずれも3歳以下で反復検査している。Egger ら[11]及び Streib ら[12]の症例1は，臨床上中枢神経症状が進行性となっており，別疾患として扱うべきかもしれない。Egger ら[11]の症例3，古賀ら[8]，Trevisan ら[13]の例では，小多脳回や厚脳回等 FCMD と類似所見を認め，FCMD との異同が今後の課題である。

同様症例（Fenichel 分類による B.2 型）の文献上症例の収集は，まだ途中経過であり，今後検索し続けて，より包括的な展望結果を後日発表する予定である。

文　献

1）Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H : Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev **3** : 1, 1981

2）Bernier JP, Brooke MH, et al : Myoencephalopathy : cerebral hypomyelination revealed by CT scan of the head in a muscle disease. Ann Neurol **6** : 165, 1979

3）Nogen AG : Congenital muscle disease and abnormal findings on computerized tomography. Dev. Med. Child Neurol. **22** : 658, 1980

4）Fenichel GM : Congenital muscular dystrophies. Neurol Clin **6** : 519, 1988

5）Topaloglu H, Yalaz K, et al : Congenital muscular dystrophy with cerebral involvement—Report of a case of occidental type cerebromuscular dystrophy? Neuropediatrics **21** : 53, 1990

6）Dubowitz V : Personal communication, 1991

7）福山幸夫，丸山　博ら：先天型筋ジストロフィー症の中枢神経異常に関する神経放射線学的検討．筋ジストロフィー症の病因究明に関する研究，昭和51年度研究報告書　1977，116

8）古賀　誠，阿部雅光ら：先天性筋ジストロフィー症福山型の2剖検例一典型例および非典型例 Brain & Nerve **36** : 1103, 1984

9）堀川博誠，小西敏彦ら：先天性筋ジストロフィーの中枢神経病変X線 CT と MRI による検討．臨床神経　**28** : 102, 1988

10）Yoshioka M, Kuroki S, et al : Congenital muscular dystrophy of non-Fukuyama type with characteristic CT images. Brain Dev **9** : 316, 1987

11）Egger J, Kendall BE, et al : Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophies. Dev Med Child Neurol **25** : 32, 1983

12）Streib EW, Lucking CH : Congenital muscular dystrophy with leuko-encephalopathy. Eur Neurol **29** : 211, 1989

13）Trevisan CP, Carollo C, et al : Congenital muscular dystrophy : brain alterations in an unselected series of western patients. J Neurol Neurosurg Pshchiatry **54** : 330, 1991

生前，重症型DMD（福山）と診断され，剖検上多小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

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

共同研究者　大　澤　真木子[1)]，池　谷　紀代子[1)]，炭　田　澤　子[1)]
宍　倉　啓　子[1)]，鈴　木　暘　子[1)]，平　山　義　人[1)]
新　井　ゆ　み[1)]，斎　藤　加代子[1)]，近　藤　恵　里[1)]
森　川　智　子[2)]，豊　田　智　里[2)]，小　林　槇　雄[2)]
[1)] 東京女子医科大学小児科　[2)] 東京女子医科大学第一病理

要　旨

Duchenne型（DMD）患児が比較的高率に知能障害を伴うことは古くから注目されてきた。我々は，1975年度本班会議で，乳児期発症，顔筋罹患，知能障害を有し，仮性肥大高度な例を重症DMDとして提唱した。今回我々は，生前に重症型DMD（福山）と診断していた児で，剖検上脳の奇形性病変および，ジストロフィン免疫組織染色陽性を認め，患児の死と相前後して妹がfloppy infant，先天性筋ジストロフィー（CMD）と判明した1同胞例を報告した。重症型DMD（福山）との臨床的鑑別を後方視的に考案すると，本例で指節関節拘縮の出現が早いこと，血清CK値が1万単位未満に止まったことがあげられる。CMDの中の比較的軽症例とCMDの中の重症例との臨床的鑑別は必ずしも容易ではなく，DMD遺伝子の検索／生検筋におけるジストロフィンテストが必要と考えられた。

目　的

臨床上Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）患児に知能障害や脳の奇形性病変が認められる事は古くから注目されてきた[1)]。我々は，1975年度本班会議で，乳児期発症，顔筋罹患，知能障害を有し，仮性肥大高度な例を重症DMDとして提唱した[2)]。今回，生前に重症DMDと診断していた児で，剖検上脳の奇形性病変を認め，ジストロフィン免疫組織染色陽性，患児の死と相前後して妹がfloppy infant，先天性筋ジストロフィー（CMD）と判明した例を経験したので報告する。

症例：14歳，男児

現病歴：新生児黄疸強く，光線療法施行。同時に高CK値を指摘され，生後3か月某医で先天性筋炎の診断下にステロイド剤投与開始。乳児期早期の発達はほぼ正常で，9カ月でつかまれば立位保持可能であったが，寝返り1歳，sit upは不可能。1歳1か月当科初診。

現症：頬部筋の仮性肥大，軽度弛緩肩現象を認めたが，立位保持可能，下肢深部腱反射共正常（図1）。手の長指屈筋の短縮を認めた。支持歩行1歳4カ月，sit up 1歳11カ月，歩行開始2歳1カ月，床からの立ち挙がり（登攀性）2歳8カ月。4歳3カ月時上肢挙上可，ストロー吹き可。仰臥位からの立ち上がり（登攀性）所要時間14秒。

知能発達：乳児期早期はほぼ正常であったが，言語発達は1歳1カ月でマンマのみ。2歳5カ月でも有意語はママのみ，2歳8カ月単語10語，3歳8カ月単語20語，身振りで意志表示する。

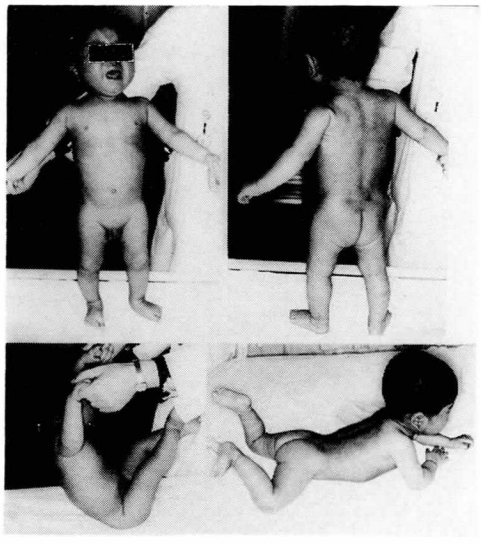


図1　1歳1か月時の患児
立位保持可，引き起こし反応では頭

4歳二語文，4歳6カ月で数・色の理解なし。

筋生検（1歳1か月）peri-, endomysium への結合織・脂肪の漫潤は軽度。散在性に肥大線維や，phagocytosis, opaque fiber, 再生線維を認む。筋線維は著明な大小不同円形化を呈し，総合的に筋ジストロフィー所見。

頭部CT：透明中隔嚢胞，Sylvius裂軽度開大。

その後の経過：図2の如く，運動機能は，5歳頃が最良で，階段も両手で手摺につかまれば昇れたが，両足跳び，走行は終生不可能。筋力低下，関節拘縮は進行性。血清CK値は常に1万以下。

知的能力も上昇し，13歳時には，一桁のたし算可能，推測知的レベルは5.6歳程度。1歳頃より複合型熱性痙攣を認め，脳波上は，発作波はなかったが，extreme spindle を認めた。10歳11カ月無熱性複雑部分発作出現。

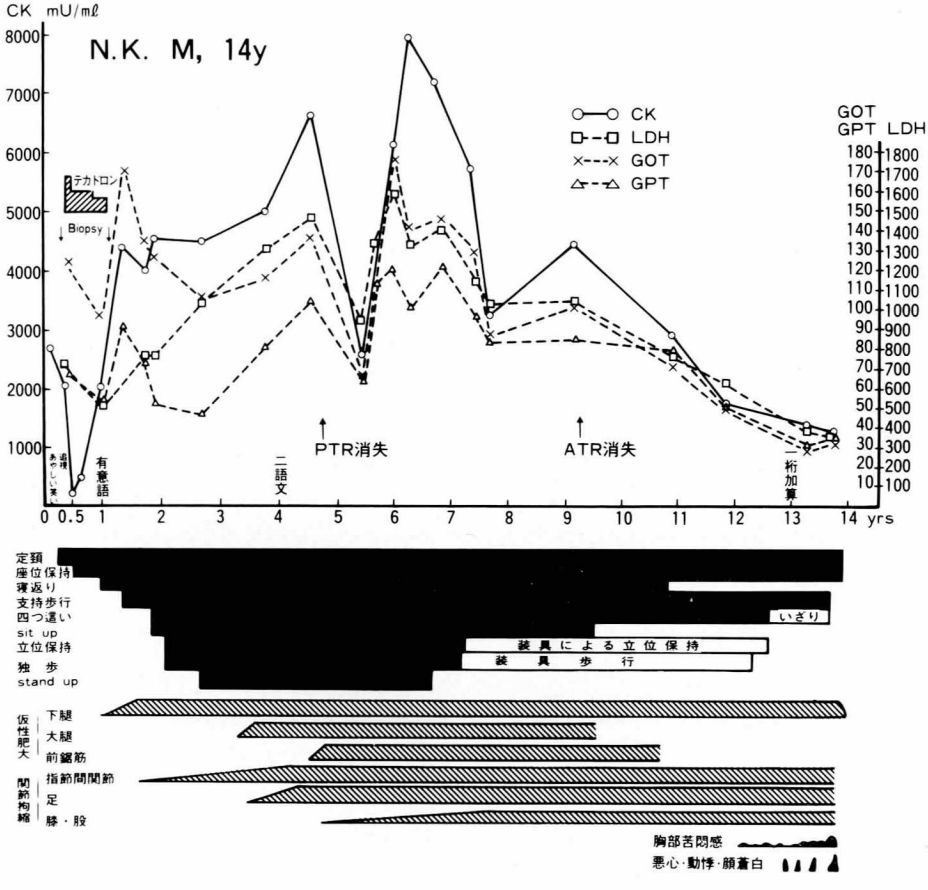


図2　臨　床　経　過

死に至った経過：12歳9カ月頃より時々悪心を訴え，顔面蒼白となるエピソードがあった。14歳　下痢・嘔吐を伴う感染症で，近医にて加療中。夜間胸部苦悶感を訴えていたが，家族が気付いた時には心停止，救急車で来院，蘇生に反応なく永眠。

剖検所見：大脳・小脳に多小脳回が，半球底面と脳幹には glioneuronal heterotopia が認められた。錐体路は内包以下に左右差なく，形成状態も良好であったが，脊髄では側索の発達も不良。心重量は 375 g であった。剖検筋ジストロフィン免疫染色では，rod domain からC末端の抗体（P 23, 4-4C5, P 34）に対し反応性の低下あるいは陰性の細胞が多かった。イムノブロットでは，ジストロフィンは約 400KD と正常。リンパ球の DNA 分析で Chamberlain, Beggs の18のプライマーには欠失を認めなかった。

妹：8カ月時当科初診し（患児他界の前日），floppy infant で，兄よりは特に下肢の筋力低下が著明であり，1歳より坐位保持可能だが，深部腱反射陰性，陽性支持反応は認めず，今後の歩行獲得は期待できない。血清 CK は 6.000 mU/ml, 染色体は46, XX。1歳5か月時の大腿部の針生検所見で，極めて著明な脂肪ならびに結合織浸潤を認め，残存する筋細胞は，小径・円形で肥大線維や再生線維が少数認められた。ジストロフィー所見を呈し，ジストロフィン免疫染色では陽性。

考察：本家系の一つの問題点は兄の診断である。DMD としては，知能障害，筋力低下，関節拘縮，顔筋罹患の程度が強く早期に出現しており，典型例とは異なるが，全身の仮性肥大が著明で，乳児期に下肢の支持反応陽性，2歳過ぎには歩行可能となり，臨床的には重症 DMD とも考えられる。表1に重症 DMD，良性 FCMD，と本例の臨床像を比較した。重症 DMD

表1　DMD，良性 FCMD と本例の比較

	DMD	重症 DMD	CMD Ⅲ／Ⅳ (n=10)	本　例
運動機能				
座位保持 (mos)	8.2±5.3	9	8.6±2.6	7
独歩獲得	1y6m±5.8m	2y6m	2y10m±11.3m	2y1m
歩行不能	10y6m±2y6m	9y8m	9y2m	7y1m
上肢挙上	180°	180°	180°	180°
初発関節拘縮				
指節間関節	−	−	＋(初診時)	＋(1y)
足関節	内反尖足	内反尖足	内反足	内反足(4y)
顔面筋罹患	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋
精神遅滞	±	＋	＋	＋
2語文	＋	＋	＋	＋
けいれん	−	−	＋	発熱で群発→CPS
多小脳回	−	?	＋	＋
肥大線維	＋	＋	＋	＋
DYS* 免疫染色	−	−	＋	＋
血清 CK 値				
最高値 mU/ml	約1～2万	21060	約9000	8022
家族歴	XR	XR	AR	妹罹患
母 CK 値	高値	高値	正常	正常

*ジストロフィン

は我々の提唱した診断基準に該当し，ジストロフィン免疫染色陰性であった例である。歩行開始はいずれも2歳過ぎと遅いが，本例と重症DMDを比較すると，本例の方が歩行開始は早く，歩行開始年齢からは本例を重症DMDと鑑別不能である。結果的には独立歩行喪失は重症DMDよりも少し早い。剖検上福山型CMDに特徴的とも思われる脳の奇形性病変を認め，免疫組織化学にてジストロフィンの存在は確認されDMDである事は否定された。本例がCMDであった事をより示唆する乳児期の所見としては，長指屈筋の短縮が乳児期の早期に認められた事，CK値が常に1万未満であった事である。

次に兄と妹の臨床症状の相異が問題である。妹は，坐位保持が遅れ，1歳5か月現在，下肢の支持反応，深部腱反射全て陰性で歩行の獲得は期待できずCMDの病像を呈している。兄妹であるので，両者は同じ遺伝的異常に因ると考えるのが自然である。両者の臨床症状が異なる原因の一つに，兄が乳児期に一時的にうけたステロイド療法の効果がある。また一つには同じ遺伝的異常が異なった表現型をもたらしている事である。表2は，過去の同胞間病型の異なる例の報告であるが，本家系同様DMDとCMDの同一家系内発症として報告されているものがある。またRosmanら[1]は，知能障害を伴なう臨床的DMD 3例に厚脳回又はheterotopiaを認めている（表3）。ジストロフィンテストや遺伝子分析は未施行で，これらが本例同様にDMDではなくCMDである可能性も残る。

表2　家族内発症例でありながら症例間の臨床症状が異なる家系例の報告

報告者	年	両親の近親婚	症例	臨床診断	MR	仮性肥大	CK	最高運動機能	関節拘縮関始部位
塚越ら	'73	−	兄 22y	CMD	++	±	↑	つかまり立ち (6y6m〜7y)	?
			妹 4y+	CMD	++	?	?	?	?
桑島ら	'74	−	姉 14y	不明のPMD	++	?	↑	支持歩行 (5y〜11y)	膝
			妹 5y6m	CMD	++	+?	↑〜↑↑	いざり	?
西川ら 症例2	'74	−	兄 8y	CMD	?	?	↑	?	?
			弟 4y	Duchenne	++	+	↑↑	歩行 (2y6m)	内反尖足
西川ら 症例3	'74	−	姉 4y8m	肢帯型	++	+		歩行 (3y3m〜)	?
			弟 3y1m	CMD	?	?	?	?	?
板垣ら	'80	−	兄 14y5m	CMD	++	?	↑↑	坐位(12m)	?
			弟 3y1m	Duchenne	++	+	↑↑↑	歩行 (1y10m〜8m)	内反尖足
陸ら	'82	−	姉 17y	ARCMD	+	+	↑↑	歩行 (1y6m〜9y)	内反尖足
			弟 10y	CMD	+	+	↑	つかまり立ち	股・膝・足
陸ら	'83	2C	父 51y	肢帯型	−	−	↑	走行	?
			長兄	FCMD	?	?	?	?	?
			次兄	脳性麻痺	?	?	?	?	?
			妹	FCMD	+	+	↑↑	支持歩行(5y)	?
Hayashiら	'86	?	兄 4y	atyp-FCMD	±	−	→	坐位(9m)	股・膝
			弟 9m	FCMD		+	↑	臥床	股・膝・足

表3　筋ジストロフィーにおける中枢神経の異常（Rosmanら，1966）[2]

症例No.	性	年齢(歳)	臨床病型	脳重量(g)	IQ	脳奇形	厚脳回	顕微鏡的ヘテロトピア	歩行開始	発語
1	M	16	DMD	1,240	70	0	+	+	3y	2y6m
3	M	21	DMD	?	30	0	+	+	1y	1y6m
6	M	13	DMD	1,300	27	+	0	+	5y	

結　語

臨床的に，重症 Duchenne 型と診断していた男児で，ジストロフィンの免疫染色が陽性で，剖検上多少脳回を認め，同時に妹がおそらく歩行不能な CMD である事が判明したので報告した。

重度 DMD とは，指節関節の拘縮が早期から認められる事，血清 CK 値が1万を越えない事などが乳幼児早期の鑑別点と考えられた。

乳幼児早期において，良性の FCMD と重症 DMDとの鑑別は時に困難なので，孤発例で母の血清 CK 値が正常な男児においては，DMD 遺伝子の検索／生検筋におけるジストロフィンテストが必要と考えられた。

参考文献

1）Rosman NP, Kakulas B : Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study. Brain **89** : 769, 1966

2）福山幸夫，平山義人ら：早期乳児期発症の進行性筋ジストロフィー症の分類について．筋ジストロフィー症の病因究明に関する研究　冲中班　昭和50年度研究報告書。昭和51年3月，p. 126

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

班　員　五十嵐　勝　朗
国立療養所岩木病院

共同研究者　大竹　進[1)]，中島菊雄[1)]，川原禮子[2)]
佐々木正則[2)]，黒沼忠由樹[3)]，小出信雄[3)]
塩谷睦子[3)]

[1)] 国立療養所岩木病院整形外科　[2)] 国立療養所岩木病院内科　[3)] 国立療養所岩木病院小児科

要　旨

先天性筋ジストロフィーは顔面筋を含む全身の筋が障害されるが，デュシェンヌ型に比較し呼吸筋は末期まで保たれ呼吸機能の低下もゆるやかである。同時に中枢神経系の形態，機能の異常を合併し夜間の突然死も問題にされているが，夜間の低酸素血症の報告は少ない。今回重症の夜間の低酸素血症を呈し，酸素療法を開始した1例を経験したので報告した。症例は9才男児で，生下時より筋緊張低下あり。運動発達の遅滞，左の水腎症も指摘されていた。下腿の仮性肥大，上下肢の関節拘縮が認められ歩行不能であったが，けいれん発作はなかった。MRIでは頭蓋骨の非対称性は見られたが，大脳皮質の萎縮，脳室の拡大などの異常は見られなかった。9才で夜間の低酸素血症がみられ，終夜ポリグラフィーでは，閉塞性・中枢性無呼吸が頻発していた。口蓋扁桃摘出，酸素療法により夜間の低酸素血症は改善した。

はじめに

先天性筋ジストロフィー（以下CMDと略）は顔面筋を含む全身の筋が障害されるが，デュシェンヌ型に比較し呼吸筋は末期まで保たれ呼吸機能の低下もゆるやかである。同時に中枢神経系の形態，機能の異常を合併し[1)]，夜間の突然死も問題にされているが，夜間の低酸素血症の報告は少ない[2)]。今回，重症の夜間の低酸素血症を呈し，酸素療法を開始したCMDを経験したので報告する。

症　例

9才男児，CMD

家族歴：血族結婚・類症はない。

現病歴：在胎43週，生下時体重 3,880 g，仮死はなく，新生児黄疸のため3日間の光線療法をうけた。生下時より筋緊張低下あり。生後6カ月で運動発達遅滞のため他医にて筋生検をうけCMD と診断され，左の水腎症も指摘されていた。4才で当院を紹介され，軽度の精神発達遅滞，下腿の仮性肥大，上下肢の関節拘縮が認められ歩行不能であったが，けいれんの既往はなかった。7才頃より体重 16 kg となり，肥満が目だち，仰臥位でいびきをかくため側臥位で寝るようになった。夜間の低酸素血症は SaO_2：85%以上でステージ2であった。9才で夜間の低酸素血症は SaO_2：80% 以下にまで低下し，ステージ4と悪化したため，精査目的で入院した。

入院時四つ這いは不能であったが，坐位保持は可能で機能障害度は7であった（図1）。上肢は筋力 2^- で上肢機能障害度は8であった。顔面筋も障害され，下腿の仮性肥大が認められた。昼間の動脈血ガス分析では，PaO_2 96 torr，$PaCO_2$ 41 torr と正常であった。血液検査所見

では，GOT：51 IU/L，GPT：50 IU/L，LDH：794 IU/L，CK：1996 IU/L，Aldolase：15.9 IU/L と上昇していたが，他の検査データーは正常範囲内であった。耳鼻科的には舌の肥大はないが，アテノイドと口蓋扁桃の肥大を認めた。

MRI では頭蓋骨の非対称性，軽度の脳溝拡大が見られたが，脳室の拡大などの異常は見られなかった（図2）。心プールシンチグラフィーでは EF 53%，心筋シンチでは軽度心室壁の肥厚を認めたが，虚血性の変化はなかった。

入院後パルスオキシメータによる酸素飽和度と呼吸・脳波の記録を同時に行なった（図3）。睡眠の全体のステージ分類は行なっていないが，深睡眠と REM 睡眠が減少している印象であった。無呼吸は最初の REM 睡眠直前の stage-Ⅳ にて閉塞性無呼吸が出現した（図4）。

続いて1分以上にも及ぶ中枢性無呼吸が出現し（図5），以後1.5～2時間毎に長短の無呼吸が周期的にみられた。脳波記録では，突発波の

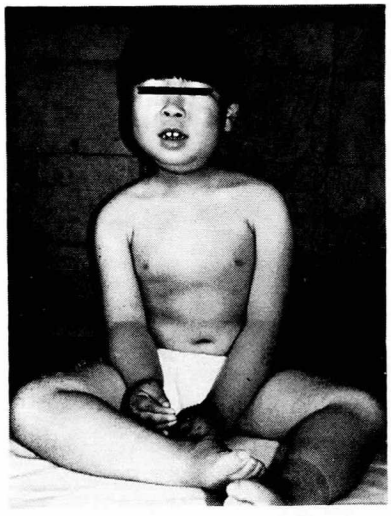


図1　先天性筋ジストロフィー　9歳児

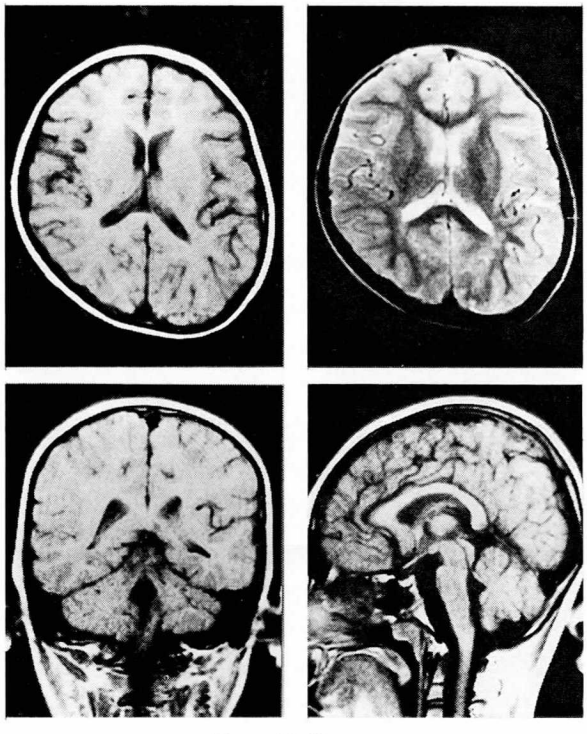


図2　頭部 MRI

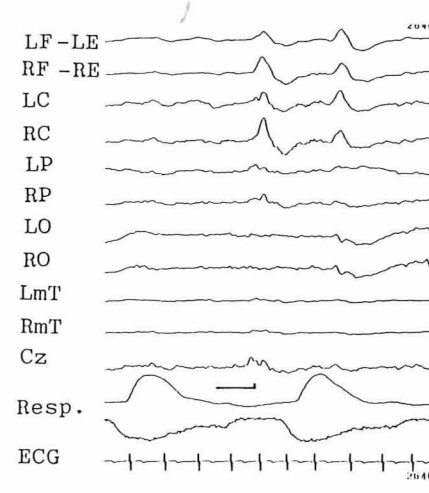


図3　終夜ポリグラフィー
呼吸曲線は上が鼻の気流，下が胸郭運動を示す。

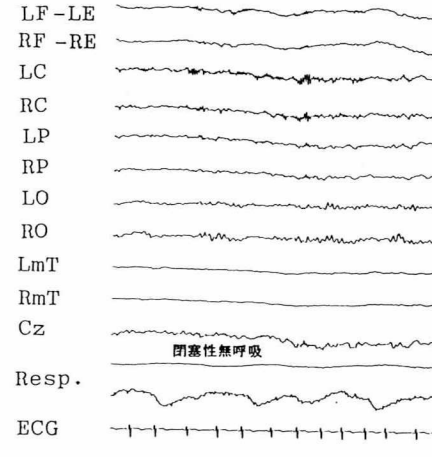


図4　閉塞性無呼吸

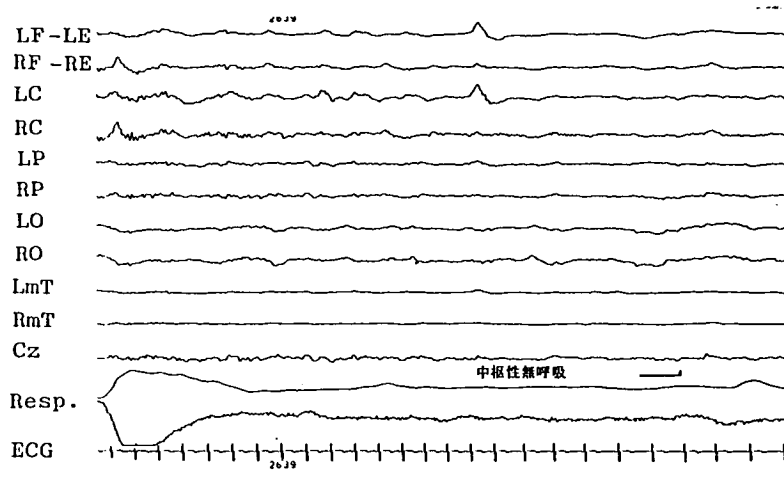


図5　中枢性無呼吸

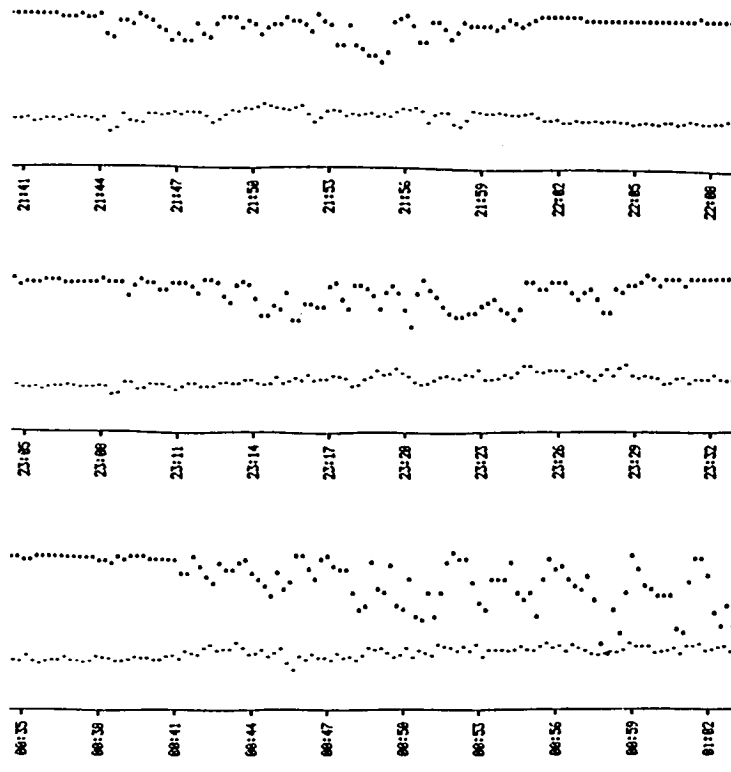


図6　酸素投与前の動脈血酸素飽和度（上段が SaO_2，下段が脈拍数）

出現・増加はもとより背景活動の不整・徐波化も見られなかった。無呼吸頻発時の脳波は発作波はむしろ減少し，22 Hz 前後の β 波の前頭部優位の出現をみた（図4）。

低酸素血症は無呼吸に引き続き観察され，明け方は特に著しく（図6），SaO_2 は55％まで低下する事もあった。ヒストグラムによる分析では，SaO_2 85％以下の時間が，全記録時間の5％もしめていた（図7）。

翌日より低流量での酸素療法を開始したが，

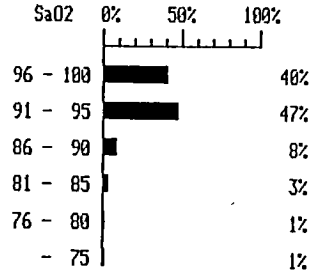


図7　低酸素血症のヒストグラムによる分析

睡眠時無呼吸は若干減少し，SaO_2 の低下は殆どなく，β波も著明に減少していた。その後，在宅酸素療法を行なっていたが，低酸素血症が次第に増悪し，adenoidectomy，tonsilectomy を行なった。

考　察

CMD における夜間の低酸素血症の報告は少なく，当院における5年間7症例の観察でも見られていない。しかし，1991年 Kryger[2] が，発作歴のない CMD で，年長になって中枢性無呼吸と共に大発作を来たし，酸素療法により抑制された例を報告している。また，在宅で19才で夜間突然死[3] した CMD 症例もあり，あわせて考えると夜間の低酸素血症の早期発見・早期治療[4)5)6)7)] が重要と思われた。

脳波記録では低酸素血症時，β波が著明に出現し，酸素投与により β 波が減少したことから，β波出現が低酸素血症による変化であろうことが強く示唆された。また，脳幹の血栓や循環不全時，β波が優勢に出現する事から，本例も脳幹機能について検討する必要があると思われた。本例の夜間の低酸素血症の病態[7] については，中枢性または閉塞性無呼吸により SaO_2 が低下していた。

睡眠のステージあるいは，SaO_2 低下による脳幹の障害が筋トーヌスを変化させ，閉塞性，中枢性無呼吸を引き起こし，さらに呼吸筋の疲労が重なり，明け方に SaO_2 が著しく低下するとも考えられた（図8）。

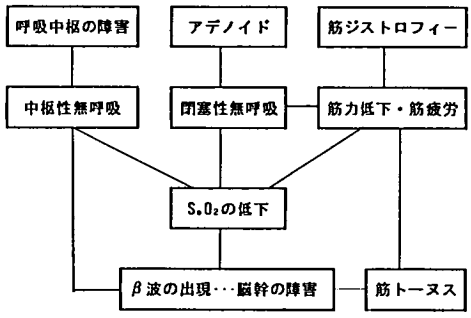


図8　夜間の低酸素血症の病態

いずれにしても，CMD の低酸素血症に酸素療法が有効で早期発見，早期治療が重要と思われた。

参考文献

1）Fukuyama Y, Osawa M, et al : Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type. —Clinical, genetic and pathological considerations— Brain Dev **3** : 29, 1981

2）Kryger MH et al : Central sleep apnea in congenital muscular dystrophy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry **54** : 710, 1991

3）松井　潔ほか：重度痙直型アテトーゼ脳性麻痺にみられた cardiac arrest encephalopathy. 脳と発達 **24**, 480, 1992

4）福地義之助，石田喜義：Sleep apnea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）。呼吸　**2** : 752, 1983

5）West P, Kruger MH : Sleep and respiration : Terminology and methodology, Clinic Chest Med **6** : 691, 1985

6）大竹　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）の試み。リハビリテーション医学　**29**(10), 817, 1992

7）大竹　進，中村隆二郎，五十嵐勝朗，黒沼忠由樹他：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における夜間動脈血酸素飽和度の低下とその治療について。呼吸と循環　**38** : 463, 1990

福山型先天性筋ジストロフィー症の臨床病態の検討
——筋・眼・脳以外の合併症と予後について——

班　員　吉　岡　三恵子
神戸市立中央市民病院小児科

共同研究者　黒　木　茂　一
神戸市立中央市民病院小児科

要　旨

我々がこれまでに経験したFCMD 47例と情報の得られた3例の同胞例について，到達した最高運動能力，2－3語文が可能な症例数及び熱性または無熱性けいれんの合併例数を家族例と散発例について比較した。家族例の運動能力が散発例に比し，やや劣る傾向がみられたが，言語能力には差は見られなかった。けいれんについても，無熱性けいれんが家族例でやや多い傾向が見られたが，熱性けいれんには差は見られなかった。

FCMDにおける筋・脳・眼以外の先天奇形としては，唇裂または口蓋裂，鎖肛，性器の奇形（停留睾丸または小陰茎，子宮と膣の完全重複，卵巣嚢腫），両側腎の多発性嚢腫，心奇形が認められた。いずれも散発しており，これらの奇形を合わせもつものはなかった。一方，予後についての検討から，死亡年齢における大きなばらつきは，FCMDの臨床症状に大きな幅があることを伺わせた。

目　的

昨年度，我々は福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の遺伝学的検討を行い，同胞間に見られる臨床像の差異について検討した[1]。本年度は同胞発症のみられる家系（家族例）と同胞発症のない散発例との臨床像を更に分析した。又，FCMDでは常染色体劣性遺伝が示唆されているが，その遺伝子座位はまだ決定されていない。今回，遺伝子座位の決定に何らかの手がかりを得，又，類似疾患との関連を見るために，FCMDにおける筋・脳・眼以外の奇形の合併を自験例及び報告例について検討した。更に我々がこの20年間に経験した症例の長期予後を調査した。

対象・方法

我々がこれまでに経験したFCMD 47例と情報の得られた3例の同胞例について，到達した最高運動能力，2－3語文が可能な症例数及び熱性または無熱性けいれんの合併例数を家族例と散発例について比較した。更に，これらの症例及び集め得た症例報告から，FCMDに見られる筋・脳・眼以外の先天奇形を集積した。又，予後については，FCMD 50例中，経過観察のできた41例について死亡年齢及び死因を検討した。

結　果

家族例と散発例の臨床症状の比較についてまず述べる。最高運動能力では図1に示すように家族例では4例で首のすわりが得られていないが，散発例では1例のみであった。歩行可能な症例は家族例，散発例に各々1及び2例ずつ認められるが，両群の大多数の症例は座ることが出来る段階であった。一方，精神発達については，2－3語文が可能な症例は家族例では33%，散発例で34%と差は見られない（表1）。又，けいれんの合併については，無熱性けいれんの

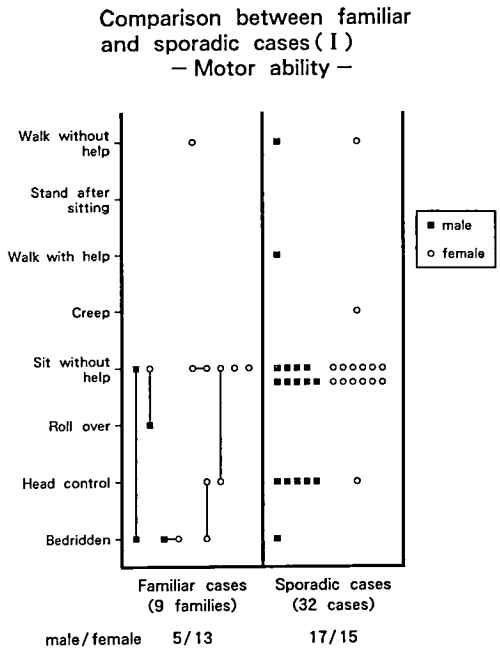


図 1

表1 Comparison between familiar and sporadic cases (II)

—Mental status—

	familiar cases	sporadic cases
could say sentences of two orthree words	5/15(33%)	11/32(34%)

—Afebrile or febrile convulsions—

	familiar cases	sporadic cases
afebrile convulsions	6/15(40%)	11/32(34%)
febrile convulsions	2/15(13%)	5/31(16%)

合併が家族例にやや多いが，熱性けいれんについては両者の間に差は見られていない（表1）。

次に筋，脳及び眼以外の奇形の合併について述べる。表2に示すように，顔面の奇形としては4種の奇形が認められた。高口蓋や耳介低位等の小奇形については，既に福山らの報告[2]があるが，今回の調査で唇裂・口蓋裂が1例に認められた。性器の奇形としては停留睾丸が最も多く3例に認められたが，他の奇形は1例ずつであった。腎の奇形としては嚢胞腎が，又消化管の奇形として鎖肛がみられた[3]。心臓の奇形

表2 Other Congenital Anomalies than Muscle, Eye and Brain in Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy

Abnormalities of facial appearance	
Cleft lip/palate	1
High arched palate	5
Micrognathia	1
Low-set ears	3
Genital anomalies	
Cryptorchidism	3
Micropenis	1
Bicornuate uterus and double vagina	1
Cystic ovary	1
Renal anomalies	
Polycystic kidney	1
Anorectal malformations	
Imperforate anus	1
Cardiac malformations	
Ventricular septal defect (VSD)	1
Tetralogy of Fallot	1
VSD+Pulmonary stenosis	1
Patent foramen ovale	1

としては4種の奇形が報告されている[4)5)]。

最後に予後について述べる。死亡例は41例中16例で，年齢は1歳11カ月から30歳，平均16歳であった。死因としては呼吸不全が最も多く，次いで心不全であった。

考　察

家族例と散発例の臨床症状の比較では，家族例の運動能力が散発例に比し，やや劣る傾向がみられたが，言語能力には差は見られなかった。けいれんについても，無熱性けいれんが家族例でやや多い傾向が見られたが，熱性けいれんには差は見られなかった。今後，症例数を増して更に検討したい。

脳・筋・眼以外の奇形の合併については，自験例及び報告例の検討から5種の奇形の合併が明らかになった。これらの内，唇裂・口蓋裂及び性器の奇形はFCMDと類縁関係にあるWalker-Warburg症候群（WWS）においても多くの例で報告されている[6]。又，腎形成不全及び鎖肛もWWSで各々1例ずつに認められている。両症候群の関係をみる上で興味深く思われた。

一方，予後については死亡年齢と死因を検討したが，死亡年齢における大きなばらつきは，FCMDの臨床症状に大きな幅があることを伺わせた。平成4年度の班会議で向山ら[7]は12施設から提出された24症例について死亡年齢と死因を検討しているが，24例の平均寿命は14.29±6.18歳であった。歴年別に分けて集計すると，1983年以前に死亡した12例の平均寿命は11.58歳±4.88歳，1984年以降に死亡した12例の平均寿命は17.00±6.16歳であり，最近の症例では寿命が著しく延長していると述べている。今回の我々の検討では1972-1992年にわたっているが，平均16歳となっており，向山らの結果とほぼ類似の値を示している。また死因については向山らは24例のうち，肺炎・気管支肺炎が13例（54.2%）と最も多く，次いで心不全7例，呼吸不全3例の順であったと報告している。しかし，最近の症例では感染症での死亡の割合が減少していると述べている。我々の検討では大部分が呼吸不全で死亡していた。

まとめ

FCMDの家族例と散発例について臨床症状の差異を検討し，家族例にやや重い傾向を認めた。又，FCMDにおける筋・脳・眼以外の先天奇形としては，唇裂または口蓋裂，鎖肛，性器の奇形（停留睾丸または小陰茎，子宮と膣の完全重複，卵巣嚢腫），両側腎の多発性嚢腫，心奇形が認められた。いずれも散発しており，これらの奇形を合わせもつものはなかった。一方，予後についての検討から，死亡年齢における大きなばらつきは，FCMDの臨床症状に大きな幅があることを伺わせた。

文　献

1）Yoshioka M, Kuroki S et al : Clinical variation within sibships in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Brain Dev **14** : 334, 1992

2）福山幸夫，大沢真木子ら：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——身体小奇形について　第1報——。平成元年度研究報告書　p.227

3）荻原ゆかり，八木芳雄ら：鎖肛を合併した福山型先天性筋ジストロフィー症の1例．脳と発達 **21**：392，1989

4）Nihei K, Naitoh H et al : Three cases of congenital muscular dystrophy with cardiac malformations. Brain Dev **3** : 241, 1989

5）Kamoshita S, Konishi Y et al : Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. Arch Neurol **33** : 513, 1975

6）Dobyns WB, Pagon RA et al : Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet **32** : 195, 1989.

7）向山昌邦，檜沢一夫ら：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。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班会議　平成4年度抄録　p. 63

Ⅲ．病理

A. 剖検例集積

プロジェクト研究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

班　員　向　山　昌　邦
国立療養所中部病院臨床研究部

共同研究者　檜　澤　一　夫，香　川　典　子
徳島大学第一病理

要　旨

剖検登録プロジェクトに登録された筋ジストロフィー症例のうち，福山型先天性筋ジストロフィー24例について検討した。1）福山型症例の寿命は近年著しく延長している。2）死因では，近年肺炎の割合が減少している。3）病理所見では，①中枢神経系の奇形性病変，②骨格筋と③心筋のジストロフィー変化，および④肺炎の4つが目立った。このうち①と②は本症の概念を形成する二大徴候であり，③と④は本症の二大死因に対応する病理所見である。

目的と方法

当研究班の剖検登録プロジェクトに登録された筋ジストロフィー症例数は1992年11月現在334例であり，このうち福山型先天性筋ジストロフィーは24例である。この24例について，死亡年齢，死因，病理所見について検討した。検討した症例は国立療養所八雲病院，新潟病院，東埼玉病院，中部病院，宇多野病院，原病院，徳島病院，川棚病院，筑後病院，西別府病院と東京女子医大，都立神経病院の計12施設から提出されたものである。病歴，家族歴，臨床経過，剖検所見などの欄を設けた所定の登録票に症例ごとに記入されたデータを集計した。

結果と考察

1）24例の内訳（表1）は男12例，女12例。

表1　福山型先天性筋ジストロフィー

症例数	24例（男12例，女12例）	
家族歴 1）同胞の発症		7例
	男―男	4例
	男―男―男	1例
	男―女	1例
	女―女	1例
2）いとこの発症		1例
	（女―女	1例）
3）両親が血族結婚		3例
知能障害		24例
筋萎縮・筋力低下		24例
血清 CK 値上昇		24例

表2　症例の分布

北海道	3	
宮城	1	
新潟	1	
東京	6	区部 4 多摩地区 2
埼玉	1	
愛知	1	
京都	2	
広島	1	
山口	3	
徳島	1	
福岡	1	
長崎	1	
大分	2	
計	24例	

家族歴では同胞の発症のあるもの7例，いとこに発症のあるもの1例のほか，両親の血族結婚3例を数えた。発症者の組合せは表1の通りで，常染色体劣性遺伝を示唆する。知能障害，四肢，体幹筋の障害，血清 CK 値上昇は24例全例に認めた。

2）症例の地域分布は表2の通り，特別な地域集積性は認めない。剖検登録票が提出された施設の所属する地域の症例をピックアップした形である。

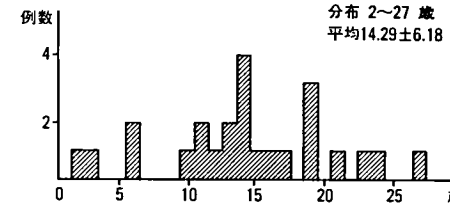
3）死亡年齢（図1）は2～27歳の間に分布し，平均寿命は14.29±6.18歳である。歴年別に分けて集計する（表3）と1983年以前に死亡した12例の平均寿命は 11.58±5.11歳，1984年以降に死亡した12例の平均寿命は 17.00±6.44歳であり，最近の症例では寿命が著しく延長している。昨年度当班会議で報告した通り Duchenne 型筋ジストロフィーでも近年寿命の延長が著しい。

4）死因（表4）。24例のうち肺炎が13例(54.2%）と最も多く，ついで心不全7例(29.2%)，呼吸不全3例（12.5%）の順である。歴年別にみると，1983年以前の12例では，肺炎が10例（83.3%）であるのに対し，1984年以降の12例では心不全6例（50.0%），肺炎3例（25.0%）であり，最近では感染症による死亡の割合が減少している。感染症による死亡の割合が近年減少していることは Duchenne 型筋ジストロフィーの死因調査でも認められており，このことが両型筋ジストロフィーの寿命の延長に大きく関与しているものと思われる。その他，福山型先天性筋ジストロフィーや Duchenne 型筋ジストロフィーの病態が少しずつ解明され，治療や療護の方法が確立されてきたことも寄与していると考えられる。

5）病理所見

(1)脳・脊髄（表5）。脳重は登録票に記載されている18例では1,010～1,540 g であり，各年齢の対照脳とほぼ同程度の重量である。大脳や小脳の小多脳回（それぞれ77.8%，55.6%），厚脳回（44.4%），橋・延髄の錐体路走行異常(33.3%)，大脳皮質の神経細胞配列の乱れ(27.8%）など種々の奇型性病変の記載がある。その他脳浮腫（22.2%）や髄膜の肥厚（16.7%），髄膜へのリンパ球浸潤(16.7%）が記入されている。

(2)骨格筋（表6）。ジストロフィー病変は21例全例に記載されている。



死亡年齢

図 1

表3　歴年別の寿命

歴年別区分	症例数	死亡年齢分布	平均±標準偏差
1983年以前	12例	2～21歳	11.58±5.11歳 *
1984年以降	12例	3～27歳	17.00±6.44歳 *

* $p<0.05$

表4　死　因

	全　体	1983年以前	1984年以降
肺　炎	13例(54.2%)	10例(83.3%)	3例(25.0%)
心不全	7例(29.2%)	1例(8.3%)	6例(50.0%)
呼吸不全	3例(12.5%)	1例(8.3%)	2例(16.7%)
不　明	1例(4.1%)		1例(8.3%)
計	24例(100%)	12例(100%)	12例(100%)

表5　病理所見

1）脳・脊髄	
脳重	1,010～1,540 g(18例)
脳浮腫	22.2%(4例/18例)
大脳小多脳回	77.8%(14例/18例)
厚脳回	44.4%(8例/18例)
神経細胞配列の乱れ	27.8%(5例/18例)
脳軟膜肥厚	16.7%(3例/18例)
小脳小多脳回	55.6%(10例/18例)
橋・延髄錐体路走行異常	33.3%(6例/18例)
脊髄錐体路走行異常	10.0%(1例/10例)

表6　病理所見

2）骨格筋	
ジストロフィー病変	100%(21例/21例)
3）心	
心重量	60～220 g(20例) 1例のみ460 g
ジストロフィー病変	83.3%(15例/18例)
拡張	38.9%(7例/18例)
肥大	29.4%(5例/17例)
血栓	5.9%(1例/17例)

表7　病理所見

4）肺	
胸水	35.0%(7例/20例)
肺炎	76.2%(16例/21例)
浮腫	42.1%(8例/19例)
出血	16.7%(3例/18例)
梗塞	11.1%(2例/18例)
無気肺	11.1%(2例/18例)
5）肝	365～980 g(22例)
6）膵	13～ 70 g(11例)
7）脾	25～120 g(20例) 1例のみ800 g
8）腎	30～240 g(22例)

表8　病理所見

9）消化管		
食道	粘膜出血	3例
	食道炎，粘膜びらん，潰瘍	各1例
胃	粘膜びらん	3例
	潰瘍	2例
小腸	粘膜出血	2例
	十二指腸炎，潰瘍，うっ血	各1例
結腸	メラノーシス	1例

(3)心（表6）。心重量は60～220 g に分布し，名年齢相応の重量である。ただ1例のみ 460 g と異常を示した。心筋のジストロフィー病変は83.3%に記載されている。

(4)肺（表7）。肺炎の所見が76.2%に記載されている。その他肺浮腫42.1%，胸水（35.0%）が目立った。

(5)肝（表7）。肝重量は365～980 g で年齢相応である。

(6)膵（表7）。膵重量は13～70 g で年齢相応である。

(7)脾(表7)。脾重量は25～120 g で年齢相応であるが，感染症で死亡した1例は800 g と異常を示した。

(8)腎（表7）。腎の重量は一側30～240 g で年齢相応である。

(9)消化管。表8に示したように食道，胃，小腸，結腸の各部位に粘膜出血，びらん，潰瘍，メラノーシスなどの記載があるが，それぞれ少数である。

病理所見で目立ったのは，①中枢神経系の奇形性病変，②骨格筋と③心筋のジストロフィー変化，および④肺炎である。このうち①中枢神経系の奇型性病変と②骨格筋のジストロフィー病変は，福山型先天性筋ジストロフィーの概念を形成する二大徴候である。本研究は別々の病理学者が記載した登録票の病理所見を集計したものであるが，中枢神経系における個々の奇型性病変の発現頻度は，向山らが1987年に福山型症例の脳および脊髄の標本を集めて，個々の所見を確認して集計した数値と大体一致している。登録票の個々の記入欄を点検し，記入もれや記入ミスと思われる個所については，各施設に問い合わせて，できるだけ正確なデータを得られるように努力したが，本研究で得られた発現頻度は，本症における正しい頻度を表わしていると思われる。

また③心筋のジストロフィー変化と④肺炎は本症の二大死因に対応する病理所見である。

参考文献

1）向山昌邦，檜澤一夫ら：筋ジストロフィー症の病理変化。本邦剖検例の概況。筋ジストロフィー症の臨床，祖父江逸郎，西谷裕編，医歯薬出版，1985, p. 49

2）向山昌邦，檜澤一夫ら：筋ジストロフィー症剖検例の登録と福山型先天性筋ジストロフィー症の神経病理学的研究。厚生省精神・神経疾患研究委託費・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昭和61年度研究報告書，班長西谷裕，1987, p. 319

3）向山昌邦，無江昭子：福山型先天性筋ジストロフィー症の大脳白質病変に関する研究。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　昭和63年度研究報告書，班長西谷　裕，1989, p. 320

4）向山昌邦，檜澤一夫ら：筋ジストロフィー剖検登録例の集計と解析。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，班長高橋桂一，1992, p. 235

再生筋線維に存在する筋衛星細胞の起源について

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学医学部第1病理学教室

共同研究者　小　野　一　雄，森　内　　幹
広　瀬　隆　則，伊　井　邦　雄
徳島大学医学部第一病理学教室

目　的

正常骨格筋の再生時に現れる筋芽細胞は，筋衛星細胞に由来することが広く認められている[1]。筋衛星細胞の由来は筋発生時の筋芽細胞が筋鞘下に残存したものと一般的に考えられているが，筋線維の筋核が細胞膜を形成して生ずるとする説や，筋芽細胞でない血流由来の細胞が筋鞘下に収まって生ずるとする説もある。他方，再生した筋線維もまた衛星細胞を有しており，その由来は再生時に増殖した筋芽細胞が融合せず残存したものとされているが[2]知見は乏しい。今回，実験的骨格筋壊死の後，再生過程において現れる衛星細胞の由来について電顕的検討を行った。

方　法

成熟ラット（Wistar ♂約350 g）ヒラメ筋に，マーカイン(塩酸ブピバカイン0.5％ 0.2 ml)を1回筋肉注射し，注射後12時間から6日まで経時的に筋を摘出し，一部を電顕観察用に3％グルタールアルデヒドおよび1％オスミウム酸にて二重固定，エポン包埋の後，超薄切片を作製し，さらに一部の筋をPLP 2％にて固定し，凍結切片をSAB法で免疫組織反応を施して免疫電顕的検討を行い，残りの筋を光顕観察用にホルマリン固定，パラフィン切片を作製した。1次抗体としてAnti-rat macrophage (Serotec, ED1 & ED2, monoclonal, 1：400) を用いた。

結　果

マーカイン注射後24時間内で筋線維はmyofilamentの構造は崩壊し，好中球や貪食細胞が浸潤した壊死筋線維の筋鞘に極少数の胞体成分に乏しいが明瞭な核小体を持つ衛星細胞を見る。24時間以降，衛星細胞は大型化し糸粒体やERが見られ，予定筋芽細胞として数も増し始めるが，未だ特徴的な小器官には乏しく未分化な形態である。3日後頃，細胞質が広くなった筋芽細胞にmyofilamentが現れ，一部の細胞は融合して幼若な筋管を形成しmyofilamentも増加する。以後急速に再生筋管の成長が進み幅20 μm径になるとその筋鞘部に，光顕的には筋核の他，トルイジンブルー染色にて濃染する単核細胞が認められた（Fig. 1)。電顕的には同線維の筋鞘部には筋核の他，3種類の単核細胞，すなわち核が明るく細胞質にmyofilamentを有する融合していない筋芽細胞（MB）(Fig. 2)，偽足，貪食胞を有する細胞（Mφ）(Fig. 3)，紡錘形で核は不整形，少量の糸粒体，ER，pinocytotic vesicle，短い偽足を持ち全体に暗調な細胞（Dark cell）(Fig. 4) が識別され，トルイジンブルーにて濃染する細胞はDark cellに相当すると思われた。再生筋線維の幅が30 μmになるとその筋鞘部には光顕的にトルイジンブルー濃染する細胞は数が減り，電顕的には単核細胞としては少数のMφ，Dark cellの他，核に比し細胞質に極めて乏しい未分化な筋衛星細

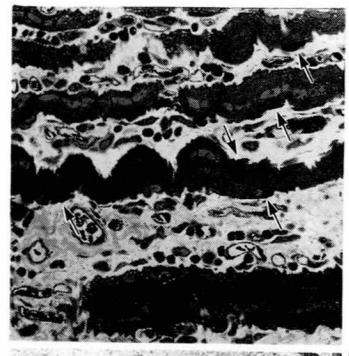
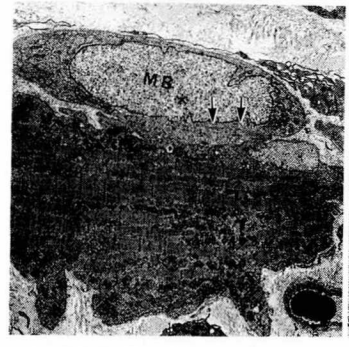


Fig. 1

Fig. 2 | Fig. 3



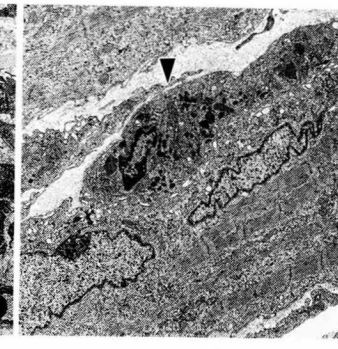
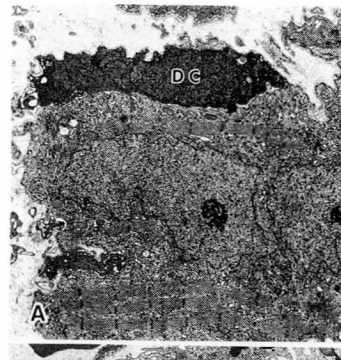


Fig. 1 再生筋線維の筋鞘下に見られたトルイジンブルーで濃染する単核細胞(↑)。(×430, トルイジンブルー染色)

Fig. 2 再生筋線維の筋鞘下に見られた単核の筋芽細胞 (MB), その細胞質内には筋原線維(↑)を認める。(×3200)

Fig. 3 再生筋線維の筋鞘下に浸潤し留まっている macrophage (▲)。(×4000)



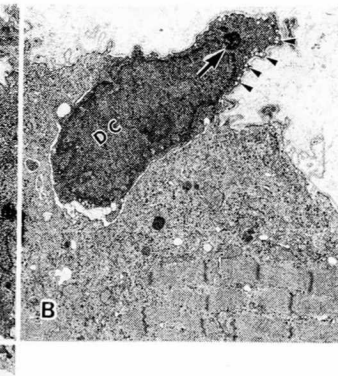


Fig. 4 再生筋線維の筋鞘下に見られたトルイシンブルーで濃染する細胞 (Fig. 1) の電顕像。
(A) 細胞質が比較的豊富な dark cell (DC)。(×4200)
(B) 乏しい細胞質内に lysosome (↑), pinocytotic vesicles (▲) を有する dark cell (DC)。(×6900)
(C) 細胞質が極めて乏しく衛星細胞に類似した dark cell (DC)。(×4400)

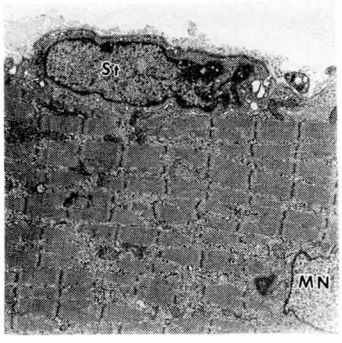


Fig. 5 中心核 (MN) の見られる再生筋線維に再形成された衛星細胞 (St)。その細胞質の辺縁部には pinocytotic vesicles を認める。(×5300)

胞が現れていた (Fig. 5)。この衛星細胞は再生筋線維筋鞘下の各種単核細胞の動きから上述の Dark cell に由来すると思われた。Dark cell の由来は筋芽細胞か Mφ の何れか，あるいはその両方であろうと思われたが，Dark cell は微細構造上，分化に乏しく何れかを結論するのは困難であった。認識抗原の異なる2種類の抗ラット Mφ 抗体 (ED1, ED2) を用いた免疫電顕的検討では再生線維の筋鞘下の単核細胞の多くは ED1 陰性であったが，Mφ としての微細構造に乏しい Dark cell と思われる細胞の一部に ED1 陽性であった (Fig. 6)。ED2 抗体による反応は典型的な Mφ にのみ陽性で他の細胞には陰性であった。

考　察

再生筋線維の衛星細胞は，再生線維が成熟を完了する前（径 30 μm）に形成されていた。これは衛星細胞が骨格筋の再生に寄与する事，および反復する壊死再生に耐える骨格筋の旺盛な再生能力を裏付ける結果であった。再生筋線維の衛星細胞の起源については，再生時に増殖した筋芽細胞に由来すると考えられているが確証的な報告は見られない。今回の検索では再形成される衛星細胞への中間段階にあると思われる細胞が Dark cell として認められた。Dark cell の由来は電顕的には筋芽細胞の他，Macrophage である可能性も考えられた。Dark cell は myofilament を有せず Macrophage の特徴としての pseudopodia, lysosome 等も目立たない細胞であった。骨格筋再生の後半期において Mφ がその特徴的な微細構造を失い，筋芽細胞や衛星細胞との判別が困難な未分化な間葉系細胞に似た形態を呈することは Trupin ら[3] が最初に報告しているが，その間葉系細胞に似た Mφ が衛星細胞になる可能性については未だ論じられていない。今回の検索では，融合せず再生線維内に残存した筋芽細胞が衛星細胞となる可能性も考えられたが，Dark cell の一部に抗ラット Mφ 反応陽性のものが見られたことは，骨格筋再生時に現れる Mφ は急性炎症期のみならず再生筋線維の成熟過程において相当長く再生筋線維内に留まっていることが明かとなっ

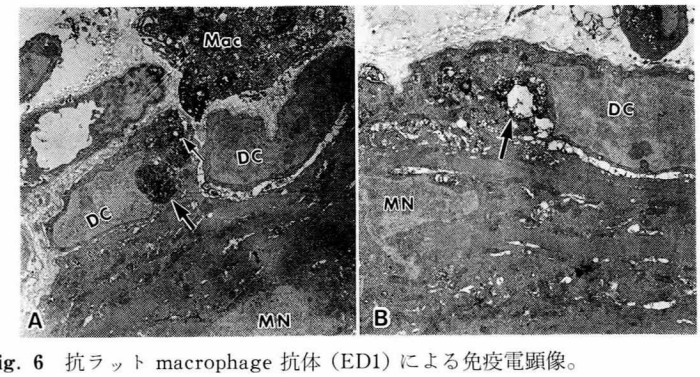


Fig. 6 抗ラット macrophage 抗体 (ED1) による免疫電顕像。
(A) ED1 陽性反応が一部の Dark cell (DC) の細胞質内 (lysosome) (↑)に認められた。MN：中心核 Mac：macrophage (×4200)
(B) 同様の dark cell に認められた ED1 陽性反応 (↑)。(×4400)

た。この Mφ のその後の動きとしては，1）すみやかに再生線維の外に消失していく，2）衛星細胞になっていく，3）再生線維の成熟に必要な細胞として働き，さらに永く留まり続ける等の可能性が考えられる。

近年，筋線維自体が貪食能を有するという報告[4]や骨格筋の発生時に Mφ が筋組織内に出現し，それらが間葉系細胞に類似すること[5]，実験的に Mφ の浸潤が乏しい条件下では筋の再生が不活発であること[6]などが知られてきており，今回の結果もこれまで重視されなかった Mφ と骨格筋との関わりについての一知見としたい。

まとめ

正常骨格筋の再生過程において衛星細胞が再形成される時期とその由来について，実験的骨格筋壊死により得られた材料を用いて，電顕的，免疫電顕的検討を行った結果，再生筋線維の衛星細胞は再生線維が横径約 30 μm に成長した頃に現れていた。この衛星細胞の由来は再生時に増殖した筋芽細胞の一部が融合せず筋鞘下に残ったものである可能性の他，Mφ の一部である可能性も考えられた。

文　献

1）Mauro A : Satellite cells of skeletal muscle fibers. J. Biophys. Biochem. Cytol 1961 ; **9** : 493-495.

2）Mazanet R. Franzini-Armstrong C. : The satellite cell. in Myology ed. by Engel AG, Banker BG. Mcgraw-Hill Inc 1986, p. 295.

3）Trupin GL, Hsu L et al. : Satellite cell mimics in regenerating skeletal muscle. in Muscle Regeneration, ed. by Mauro A. Raven Press, New York, 1979, p. 101-114.

4）Fidzianska A, Goebel HH. : Phagocytic capacity of human muscle fibers. Human Pathol. 1992 ; **23** ; 1044-1047.

5）Abood EA, Jones MM. : Macrophages in developing mammalian skeletal muscle ; Evidence for muscle fiber death as a normal developmental event. Acta Anat 1991 ; **140** : 201-212.

6）Akiyama C, Kobayashi S, Konaka I. : Comparison of behavior in muscle fiber regeneration after bupivacaine hydrochloride and acid anhydride induced myonecrosis. Acta Neuropathol. 1992 ; **83** : 584-589.

mdx マウスにおける筋再生能の検討 (2)

班　員　斎　田　恭　子
国立療養所宇多野病院神経内科

共同研究者　板　垣　泰　子[1)]，岩　村　京　子[2)]
丸　山　秀　子[2)]，西　谷　　裕[3)]

[1)] 国立療養所宇多野病院小児科　[2)] 国立療養所宇多野病院臨床研究部
[3)] 国立療養所宇多野病院神経内科

目　的

mdx マウスは，その筋膜に dystrophin 蛋白が欠損していることが知られ，Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) のモデルと考えられている。しかしその臨床像は，DMD と異なりはっきりした筋力低下は認められず，寿命も正常である。その原因の一つとして mdx マウスの活発な筋再生能があげられている。mdx マウスでは生後15日頃より広範囲に筋壊死が生じるが，それらはほぼ完全に修復され，これらの再生筋は再度壊死に陥りにくいと言われている[1)]。我々は，昨年度に引続き，局所麻酔剤マーカイン（塩酸ブピバカイン）を，mdx マウスのヒラメ筋に反復して注射をし，壊死・再生を反復させ，その筋再生能を対象マウスのそれと比較し検討した[2)]。

方　法

昨年度は生後3ケ月と5ケ月のマウスを使用したが，今年度は生後9ケ月および12ケ月の mdx マウスと対照マウス各10匹にて検索を行った。生後麻酔下で右ヒラメ筋に0.5％マーカインを 0.1 ml, 左ヒラメ筋には生食水 0.1 ml の筋注を反復した。両側ヒラメ筋を採取後，凍結切片を作製し HE 染色，ATPase 染色にて壊死，再生状態の観察と筋線維径の計測を行った。また抗マウスフィブロネクチン抗体を用いた免疫染色にて間質結合織・基底膜の増殖状態を比較し，ピアス自動画像解析装置により定量的に計測を行った。

結　果

9ケ月マウスの組織像は，mdx マウスでは筋線維径はマーカイン側及び生食側ともに筋線維の大小不同，核内方転移，endomysium 結合織の増加がみられた。マーカイン側，生食側でこれら所見の差は見られなかった。

コントロールマウスでは，マーカイン側で核内方転移がみられたが，大小不同，結合織増加は著明でなかった。（写真1）

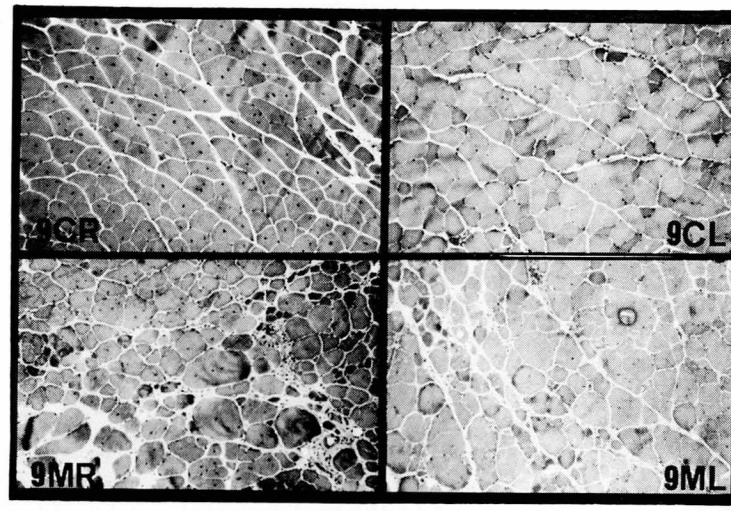
12ケ月マウスの組織像もほぼ同様であった。

ヒストグラムは，9ケ月mdxマウスでは，両側に小径線維の増加が見られたが，平均径はマーカイン側 29.3 μm，生食側 29.7 μm，と差はなかった。コントロールマウスにおいてもマーカイン側，生食側で差はみられなかった。（表1）

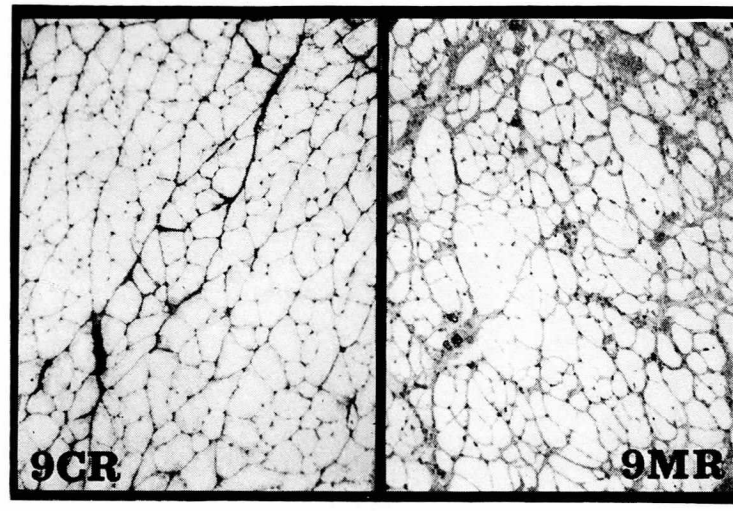
12ケ月マウスでも同様の所見であった。

抗マウスフィブロネクチンを用いて結合織成分を染色し，筋束内の endomysium 結合織，細胞基底膜部分の筋肉断面積に占める割合を求めた。（写真2）

筋肉断面積に占める endomysium 結合織の割合はmdxマウスで加齢と共に増加を認めた。9ケ月mdxマウスマーカイン側で17.5％，生食側で18.3％，12ケ月mdxマウスではマーカイン側27.6％，生食側24.7％であった。右側と左側



写　真　1



写　真　2

12ケ月後

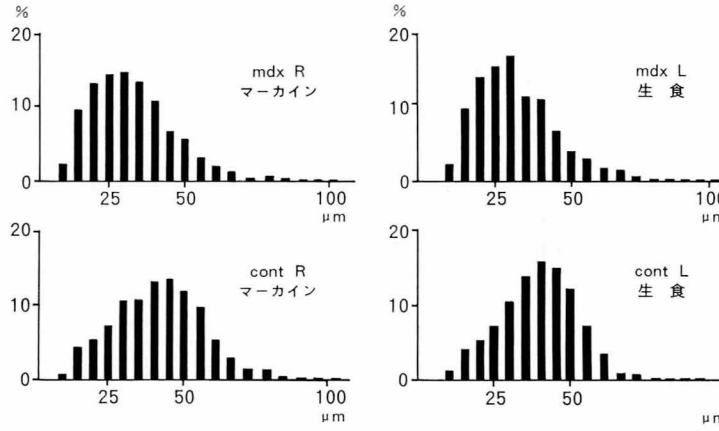


表　1

図1　再生ヒラメ筋の結合織面積率(%)

	9カ月 マーカイン	9カ月 生食	12カ月 マーカイン	12カ月 生食
mdx マウス	17.5	18.3	27.6	24.7
コントロールマウス	3.7	2.2	3.9	3.5

で差は見られなかった。コントロールマウスでは両側ヒラメ筋とも加齢による結合織の増加は認められなかった。(図1)

考　察

mdxマウスで，マーカインにより繰り返し壊死・再生を生じさせた筋肉の筋繊維のヒストグラムは，生食を注入して壊死・再生が殆ど無い筋肉のそれと殆ど差はなかった。また間質の結合織量にも左右差は認められずmdxマウス筋線維の短期的な再生能力は良好であると考えられた。しかしKarpatiらによる破壊されにくい小径線維の線維径20 μm を一応基準とすれば[3]，mdx マウスでは，両側とも12カ月めでは9ケ月に比し小径線維の割合は減少していた。また結合織面積率は，12ケ月mdxマウスでは9ケ月に比し増加を認めた。(図2) このことは加齢とともに長期的には再生能力は低下し，筋線維面積の減少を来たしているものと思われた。マーカイン側と生食側で差を見なかったことはこの長期的な筋再生能力低下が反復壊死による頻回の再生によるものではなく，二次的なものである可能性が考えられた。特にmdxマウスで結合織の増加は著明であり，結合織の増加が筋再生能に大きな影響を与えていることは十分考えられる。この結合織の増加は，コントロールマウスで反復壊死を生じさせても認められなかったことよりmdxマウス固有の異常に基ずくものと考えられた。IonasescuらはDMDの筋細胞で異常に多い膠原線維成分の合成が起こっていると報告している[4]。筋線維の収縮伸展に際しては筋胞膜と同時に結合織，特にendomysiumの結合織の収縮伸展が同期して生じなければならないと思われるが，dystrophinの欠損のため形質膜の損傷が生じると筋細胞膜とendomysium結合織のcross-linkした機構に異常を来たすことになり，膠原線維の動態に異常を来す可能性も考えられる。また血管中膜のdystrophinの欠損による微小循環の障害のため線維芽細胞が活性化され膠原線維の合成が増大する可能性も考えられる[5]。いずれにせよ間質結合織の増加は筋線維再生能に影響するものと思われた。

まとめ

1) mdx マウスでマーカインにより反復して壊死を起こさせた筋の再生状態は生食を注入して殆ど壊死を生じさせなかった筋の再生と相違なかった。

2) mdx マウスでは加齢と共に endomysium 結合織の増加を来たし筋線維面積は減少した。

3) mdx マウス長期的な筋再生能力の低下は

図2　再生ヒラメ筋データまとめ

	9ケ月 MDX マーカイン	9ケ月 MDX 生食	12カ月 MDX マーカイン	12カ月 MDX 生食
平均直径 (μm)	29.3±14.0	29.7±14.7	31.9±15.4	31.0±15
直径 <20 μm 筋線維%	30.9	28.8	25.3	26.3
筋維線面積率 (%)	82.5	81.7	72.4	75.3

	9ケ月コントロール マーカイン	9ケ月コントロール 生食	12カ月コントロール マーカイン	12カ月コントロール 生食
平均直径 (μm)	37.1±13.5	37.9±14.9	41.0±16.0	39.0±13.9
直径 <20 μm 筋線維%	11.9	12.1	10.6	10.7
筋線維面積率 (%)	96.3	97.8	96.1	96.5

結合織の増加等による二次的なものと考えられた。

文　献

1) DiMario JX, Uzman A et al : Fiber regeneration is not persistant in dystrophiW (mdx) mouse skeletal muscle. Dev Biol **148** : 314, 1991

2) Nonaka I, Takagi A et al : Pathophysiology of muscle fiber necrosis induced by bupivacaine hydrocloride (Marcaine). Acta Neuropathol **60** 167, 1983

3) Karpati G, Carpenter S et al : Small-caliber skeletal muscle fibers do not sulffer necrosis in mdx mouse dystrophy. Muscle Nerve **11** : 795, 1988

4) Ionasescu V, Ionasescu R : Ircreased collagen synthesis by Duchenne myogenic clones. J Neurol Sci **54** : 79, 1982

5) 三池輝久，宮竹聖彦ら：ジストロフィンの局在。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　昭和63年度研究報告書 1989, pp. 327

進行性筋ジストロフィーにおける間質線維化と TGF-β1 の発現

班　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　山　崎　峰　雄[1)]，金　澤　一　郎[1)]，簑　田　清　次[2)]
桜　井　裕　之[2)]，山　田　　明[2)]，宮　園　浩　平[3)]
[1)] 東京大学神経内科　[2)] 東京大学第3内科　[3)] Uppsala 大学 Ludwig 癌研究所

要　旨

進行性筋ジストロフィーにおける間質の線維化のメカニズムは未だに解明されてはいない。種々の疾患で細胞外マトリックスの蓄積と関連があるとされている TGF-β1 の PMD における機能を明らかにするため，TGF-β1 と潜在型 TGF-β1 に結合している latent TGF-β1 binding protein（以下 LTBP）に対する抗体を用いて，その免疫細胞化学的局在と間質増生の関係を検討した。DMD と BMD においては，多くの症例において筋線維と間質が抗 TGF-β1 抗体陽性の染色性を認めたが，他の線維化の強い筋疾患では筋線維にはほとんど染色性を認めなかったことから，TGF-β1 が間質の線維化の強い疾患，特に筋ジストロフィーにおいて多く発現している事が示され，筋線維で産生されている可能性が強く示唆された。以上から TGF-β1 は進行性筋ジストロフィーの細胞外マトリックスの合成と蓄積に関して重要な役割を担っていると考えられた。

目　的

進行性筋ジストロフィーでは，筋病理学的には，いわゆる dystrophic change と呼称される筋の壊死・再生像がよく知られているが，これに加えて間質の増生を伴う点が特徴的である。dystrophin の発見以降，免疫細胞化学的検討によって正常筋と筋ジストロフィーが容易に鑑別されるようになったが，筋ジストロフィーにおいて筋の壊死が常に進行性であるのに対して，同様に dystrophin を欠損している mdx mouse の病勢は非進行性であり，筋再生が筋変性を代償しているのは何故かという疑問に対しては回答は未だに得られていない。mdx mouse において筋組織学的に進行性筋ジストロフィーと最も異なるのは，筋ジストロフィーにおいては筋病理学的マーカーのひとつとされている“endomysium の増生”が非常に軽いと謂う点である。さらに間質の増生は関節の拘縮をきたし，進行性筋ジストロフィー患者にとって ADL 上大きなデメリットとなる。従って，このメカニズムの検討は筋ジストロフィーにおける病態生理，さらには機能予後および生命予後を考える上で極めて重要なテーマである。

近年，肝硬変，糸球体腎炎，間質性肺臓炎において細胞外マトリックスの増加をきたす大きな原因の一つとして，transforming growth factor-β1（以下 TGF-β1）が注目を集めている。われわれは進行性筋ジストロフィー，線維化の強い炎症性筋疾患および他の筋疾患について，この TGF-β1 および潜在型 TGF-β1 に結合している latent TGF-β1 binding protein（以下 LTBP）に対する抗体を用いて，その免疫細胞化学的局在と間質増生の関係を検討した。

対象・方法

対象は東大神経内科および関連病院で臨床診

表 1

Diagnosis	Cases
Duchenne type muscular dystrophy	9
Becker type muscular dystrophy	8
Manifesting carrier	2
Limb-Girdle type muscular dystrophy	3
Facio-scapulo-humeral type muscular dystrophy	5
Dermatomyositis	4
Polymyositis	7
Inclusion body myositis	1
Oculopharyngeal dystrophy	1
Distal myopathy with rimmed vacuole	3
Centronuclear myopathy	3
Kennedy-Alter-Sung syndrome	1
Amyotrophic lateral sclerosis	1

断された Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）9例，Becker 型筋ジストロフィー（以下 BMD）8例，manifesting carrier 2例に加えて，肢帯型筋ジストロフィー3例，FSH 型筋ジストロフィー5例，炎症性筋疾患として皮膚筋炎4例，多発性筋炎7例，および他の筋疾患等である（表1）。

これらのホルマリン固定パラフィン包埋生検材料に対して，TGF-β1 および LTBP に対するポリクローナル抗体を1次抗体として[1]，peroxidase anti-peroxidase 法（PAP 法）を用いて，DAB で発色させた。この際，発色を増強するための前処置として抗 TGF-β1 抗体の場合は 60°C の 0.2M 塩酸に60分間，さらに 0.05% Triton-X に10分間 incubation し[2]，抗 LTBP 抗体の場合は 0.5% トリプシンに5分間 incubation した。

結　果

(1)TGF-β1 の免疫細胞化学的局在

進行性筋ジストロフィーにおいて，壊死線維以外では小径の筋線維よりは大径の筋線維に多く陽性線維が認められ，subsarcolemma に顆粒状の染色パターンを呈するものを多く認めた（図1A，B）。陽性線維の頻度は一定ではなく，細胞外マトリックスの増大の程度とも必ずしも比例関係にはなかった。DMD 以外の筋疾患では，肢帯型筋ジストロフィー症および FSH 型筋ジストロフィーで軽度の間質の増生を認めるにもかかわらず，筋線維はほとんど染色されなかった。また，他の疾患でも壊死線維以外には筋線維では陽性の染色は得られなかった。一方，細胞外マトリックスの染色性は必ずしも一定の傾向は認めなかった。すなわち，DMD 全例および BMD 8例中6例で筋線維自体が陽性に染色された。

(2)LTBP の免疫細胞化学的局在

本抗体による染色パターンは TGF-β1 とは異なり，筋線維全体にびまん性に染色され，TGF-β1 とは細胞内分布が異なる可能性が示唆された（図2A，B）。筋線維が陽性に染色されたのは，DMD 全例および BMD 8例中4例で，他の筋疾患では多発性筋炎2例以外には筋線維はほとんど染色されなかった。一方，細胞外マトリックスの染色性は線維化の強い症例では陽性を呈する傾向を認めた。以上から，LTBP の筋線維の染色性は DMD と BMD で疾患特異性が高く，細胞外マトリックスの染色性は逆に疾患特異性に乏しく，線維化の程度と相関を有する傾向が明らかとなった。

考　案

本研究によって TGF-β1 と LTBP が間質の線維化の強い疾患，特に進行性筋ジストロフィーにおいて多く発現している事が示され，筋線維で産生されている可能性が強く示唆された。この事実は TGF-β1 が進行性筋ジストロフィーの筋組織において細胞外マトリックスの合成と蓄積を増強する mediator として作用している事を示唆している。

TGF-β1 は細胞外に分泌される時は潜在型として分泌される。すなわち，通常 TGF-β1 の2量体，不活性状態と密接に関わる latency associated peptide（LAP）と LTBP が複合体を形成しており，TGF-β1 が活性化されると蛋白質の立体構造が変化して放出される事が知られている。LTBP の正確な機能は未だ定かではないが，TGF-β1 のターゲティングに関与している可能性も示唆されており，特に進行性筋ジストロフィーにおいて筋線維が強い LTBP の

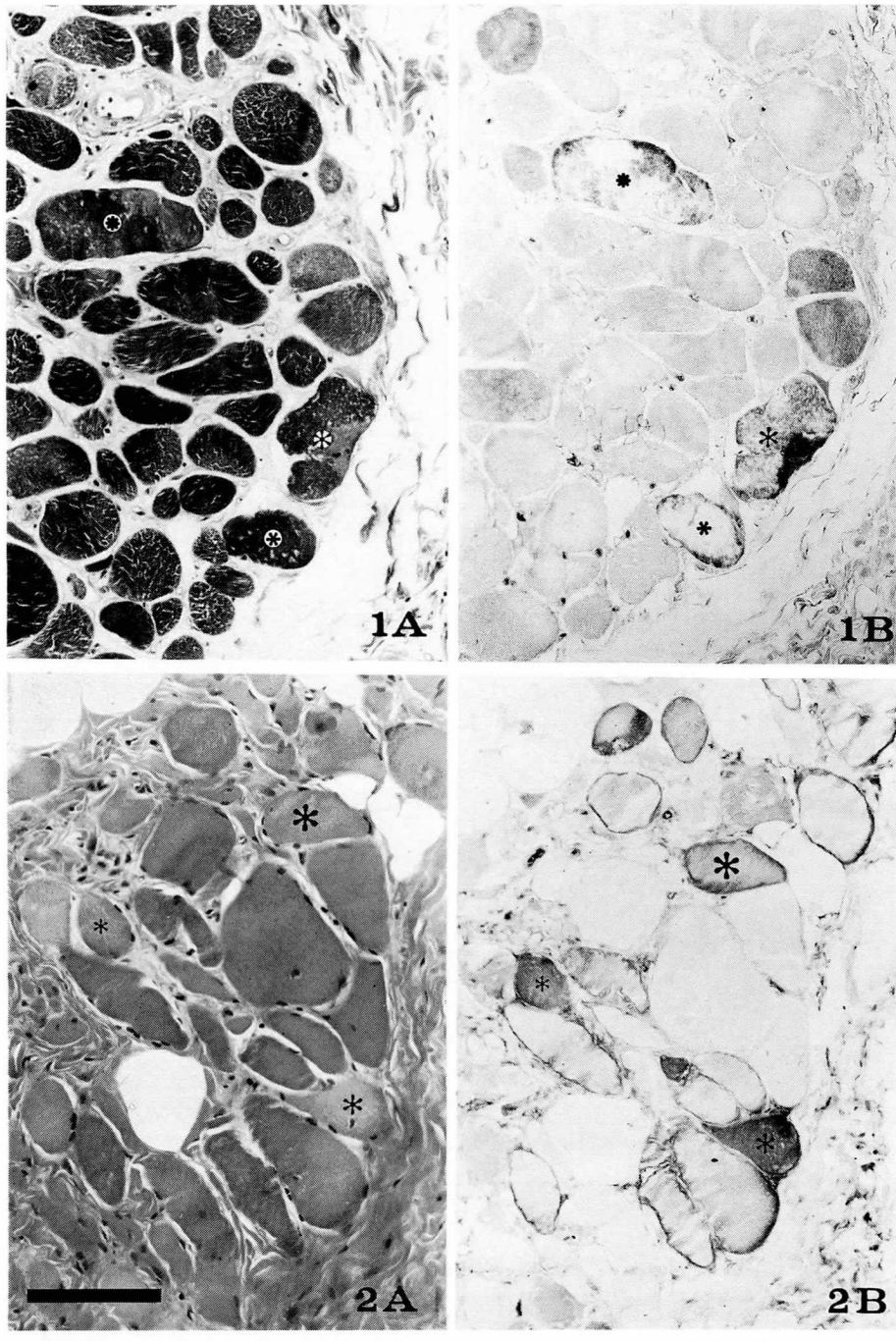


Fig. 1A & 1B Serial sections of skeletal muscle from DMD patient. (A) : Hematoxylin-Eosin stain. (B) : TGF-β1 (immunocytochemistry). Positive reaction for anti-TGF-β1 serum was observed in subsalcolemmal area of muscle fibers and extracellular matrix (ECM).

Fig. 2A & 2B Serial sections of skeletal muscle from patients with DMD. (A) : Hematoxylin-Eosin stain. (B) : LTBP (immunocytochemistry). Diffuse staining of muscle fibers and ECM for anti-LTBP serum in contrast to subsalcolemmal granular labeling by anti-TGF-β1 serum. Scale bar is 100 μm.

免疫反応性を呈した点は興味深い。さらにTGF-β1は細胞外マトリックス増生作用に加えて細胞増殖抑制作用，免疫抑制作用があることが明らかとなっているが，筋芽細胞の分化にも関与している事も知られており[3]，進行性筋ジストロフィーにおいても筋線維壊死後の再生過程に影響を与えている可能性も考えられる。また，今回本抗体を用いた免疫染色において凍結切片では有意の染色性は得られず，ホルマリン固定パラフィン包埋切片に上記の前処置を加える必要があったことから，TGF-β1を活性化することが今後TGF-β1の免疫組織学を検討する上では重要と思われた。

文　献

1）Miyazono K, Olofsson A et al : A role of the latent TGF-β1-binding protein in the assembly and secretion of TGF-β1. EMBO J **10** : 1091, 1991

2）Griffiin WST, Stanley LC et al : Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA **86** : 7611, 1989

3）Zentella A & Massague J : Transforming growth factor β induces myoblast differentiation in the presence of mitogens. Proc Natl Acad Sci USA **89** : 5176, 1992

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

班　員　髙　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

共同研究者　村　田　顕　也，真　野　行　生
奈良県立医科大学神経内科

要　旨

骨格筋の組織化学染色と抗アンドロゲン受容体抗体の免疫組織染色を BSMA3 症例を対象とし行った。BSMA は1例が Type 1，2例が Type 2A 線維優位を認め，更に筋線維タイプ優位の筋線維が群化を形成し，BSMA では脱神経後，筋線維は Type 1 線維や Type 2A 線維に群化しやすい傾向が見られた。一方，AR の免疫反応は，角化線維・萎縮筋線維・pyknotic nuclear clump の筋核では陰性で，3症例とも Type 2A 線維の筋核にのみ陽性を示した。近年 BSMA では AR 遺伝子の配列異常が指摘されているが，この遺伝子異常により，BSMA の Type 2A 線維の筋核に，通常とは異なった構造の AR が形成され，そのため本抗体では本来認識できないヒト骨格筋の AR が認識できたと推測された。神経再支配時における，アンドロゲンの骨格筋への直接の関与の有無，並びに筋線維群化と AR との関連は不明であるが，BSMA において，今後 AR 遺伝子異常がいったい何と関連しているのか更なる検討が必要と考える。

はじめに

近年 La Spade らは[1]，球脊髄性筋萎縮症（以下 BSMA と略す）ではアンドロゲン受容体（以下 AR と略す）遺伝子の第1エクソンの CAG 繰り返し配列が特異的に延長していると報告しており，BSMA の病因の一つとして AR 異常が最近注目されている。今回我々は，BSMA の骨格筋の AR 分布につき抗 AR 抗体を用い免疫組織学的に検討した。

表1　対　象

	症例1	症例2	症例3
年　　齢	33歳	31歳	66歳
罹病期間	2年	6年	4年
CK (IU/1)	1108	915	743
DHEA 硫酸塩 (ng/ml)	1680	1750	N. D.

N. D. : not done
DHEA 硫酸塩：500-3000 ng/ml（正常範囲）

対　象

対象は奈良医大神経内科に精査目的で入院した BSMA 3例である（表1）。

方　法

①組織化学染色

筋生検は全例左上腕二頭筋で施行し，6 μm の連続凍結横断切片を作製し，HE 染色・ATPase 染色（PH 10.6, 4.6, 4.2）を行った。ATPase 染色の標本は，横断切片全体を写真撮影し，各筋線維タイプの数を検討した。また任意に200個以上の筋線維を抽出し，各筋線維タイプ毎に筋線維直径[2]を計測し，ヒストグラムを作製し，Atrophy Factor (AF)，Hypertrophy Factor (HF) を算出した[3]。尚，萎縮筋線維の中には直径が 10 μm 以下のものも多く，これらの筋線維はタイプ分別が困難であったた

表2　抗 AR 抗体染色の対照群

○神経原性疾患	4例
ALS	1例
SPMA	1例
K-W 症候群	2例
○筋原性疾患	7例
Duchenne 型筋ジストロフィー	1例
肢帯型筋ジストロフィー	1例
筋緊張性ジストロフィー	1例
ミトコンドリアミオパチー	1例
低K血性ミオパチー	1例
ウイルス性筋炎	1例
多発性筋炎	1例

* 対象は全例男性である。

め，ヒストグラム作製の対象から除外した。

②抗 AR 抗体染色

抗 AR 抗体は，Affinity Bioreagents 社製のモノクローナル抗 AR 抗体（ラット Ig-G）を用いた。組織染色と連続した 6 μm の凍結切片を，4°C 4％ のパラホルムアルデヒド液内で固定。正常ウサギ血清でブロッキング後，5 μg/ml に希釈した抗 AR 抗体を 100 μl 滴下し，室温で3時間反応させた。ビオチン化2次抗体で40分間反応させ，アビシン－ビオチン化ワサビペルオキシダーゼ複合体（Vector 社製 VECTA-STAIN Elite ABC キット）をかけて室温で40分間反応させた。DAB-H_2O_2 反応液にて5分間反応させ，1％メチルグリーンにて核染後，脱水して包埋した。また，神経原性疾患4例，筋原性疾患7例の計11例（全例男性）を対照群とし，BSMA 3例と同様の処理を行い検討した（表2）。更に陰性コントロールとして，1次抗体と同濃度の Pured Rat Ig-G（Chemicon 社製）を BSMA・対照群に用い対照実験とした。

結　果

①組織化学染色

BSMA は，3例とも，小角化線維や pyknotic nuclear clump が散在的に存在し，更に群集萎縮も認め，BSMA に特徴的な神経原性変化が認められた。一方，症例1・3では筋線維は全体的に肥大しており，筋線維の壊死・再生・fiber splitting 像が見られるなど筋原性変化の混在を認めた（図1）。筋線維タイプ分布は症例1は Type 1 線維優位，症例2は Type 2A 線維優位の傾向，症例3は Type 2 A 線維優位であった。一方3症例とも Type 2 B 線維欠損であ

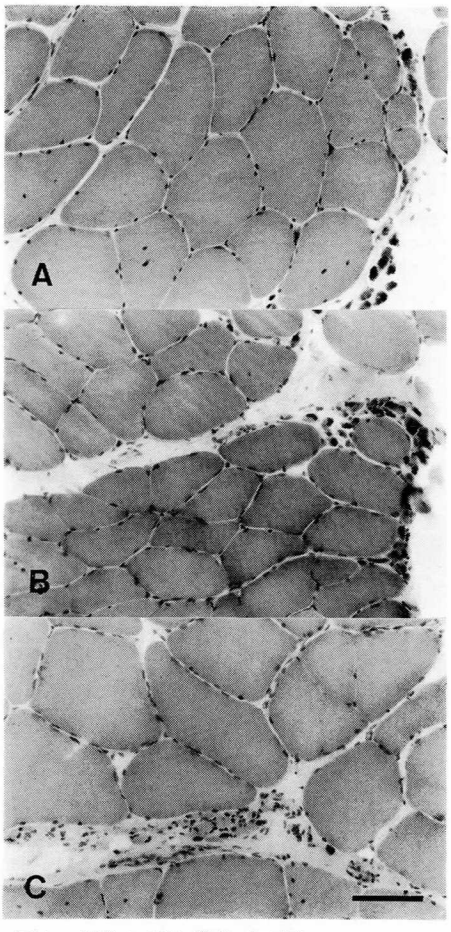


図1　対象の HE 染色（40倍）
A：症例1　B：症例2　C：症例3
bar は 100 μm を示す。
3症例とも群集萎縮が存在し，A・C では特に筋線維肥大が著明である。

表3　対象の筋線維タイプ分布

	症例1	症例2	症例3
Type 1 線維	61.7％	40.4％	29.0％
Type 2A 線維	34.3％	54.4％	62.9％
Type 2B 線維	0.0％	2.7％	0.0％
Type 2C 線維	4.0％	2.5％	8.1％

症例1は，Type 1 線維，症例3は Type 2A 線維優位を呈した（下線）。症例2は，Type 2A 線維優位の傾向を認めた。

った（表3）。更に，症例1では Type 1 線維が，症例2・3では Type 2 A 線維がそれぞれ集属しており，各症例とも筋線維タイプ優位の筋線維が，群化を形成していた。症例1・3では，Type 2 A 線維・Type 1 線維の平均線維直径は共に拡大しており，更に，HF もそれぞれ正常上限の 500・300 を越えており Type 2A 線維・Type 1 線維肥大を呈していた。AF は，3症例とも 150 以下であった（表4，5，6，7）。

②抗 AR 抗体染色

BSMA のDAB 反応は，3症例とも非萎縮筋線維の筋核のみ陽性で，角化線維・萎縮筋線維・pyknotic nuclear clump の筋核では陰性であった(図2)。非萎縮筋のなかでも，Type 2A 線維の筋核が主に陽性を示し，その他の筋線維タイプでは，ほとんど陽性線維は認められなかった(図3)。そこで各横断切片の全 Type 2A線維に占める，DAB 反応陽性の筋核を持つ Type 2A 線維数の割合を，AR 陽性率と定義し検討したところ，症例1は 12.5％，症例2は 10.0％，症例3は 12.2％ であった（表8）。一方，BSMA の細胞質や対照群では，AR に対する免疫反応は全く認められず，BSMA・対照群の陰性コントロールでも DAB 発色は全く認められなかった（図4，5）。

考　察

BSMA では，Type 1 線維優位・Type 2B線維欠損が骨格筋の組織学的特徴として報告されている。[4]。しかし，今回検討した3例では，筋線維タイプ優位の筋線維が，群化を形成しており，Type 1，Type 2A 線維の筋線維タイプ

表4　対象の筋線維直径

	症例1	症例2	症例3
Type 1線維	73.6±21.0	56.0±16.4	78.3±16.0
Type 2A線維	106.9±33.1	67.1±15.2	101.7±32.0
Type 2B線維	**	55.0±18.6	**
Type 2C線維	41.5±12.9	54.4±22.8	64.4±33.4

mean±S. D.(μm)

症例1・3は Type 2B 線維が存在ししないめ，星印で示した。

表5　対象の Hypertrophy Factor（上）と Atrophy Factor（中）及び健康成人男子の HF・AF の上限値（下）

	症例1	症例2	症例3
Type 1 線維	1019.7	149.7	1049.2
Type 2A 線維	3964.6	449.5	3439.4
Type 2B 線維	**	200.0	**

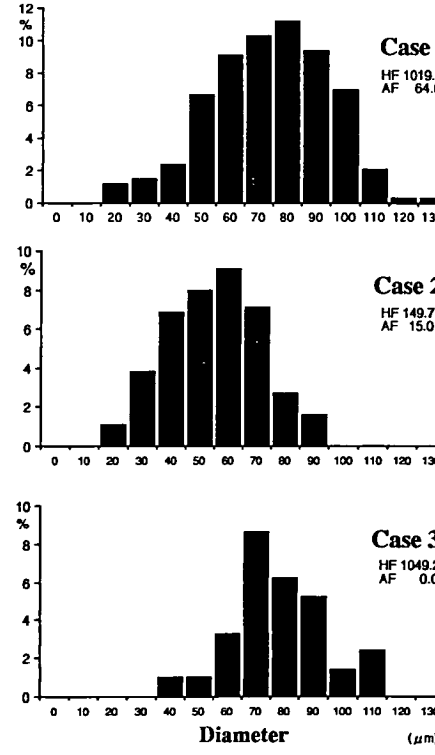
	症例1	症例2	症例3
Type 1 線維	64.0	15.0	0.0
Type 2A 線維	17.7	3.0	30.3
Type 2B 線維	**	20.0	**

	HF	AF
Type 1 線維	300	150
Type 2A 線維	500	150
Type 2B 線維	500	150

症例1・3は共に Type 2A, Type 1 線維肥大を認めた。

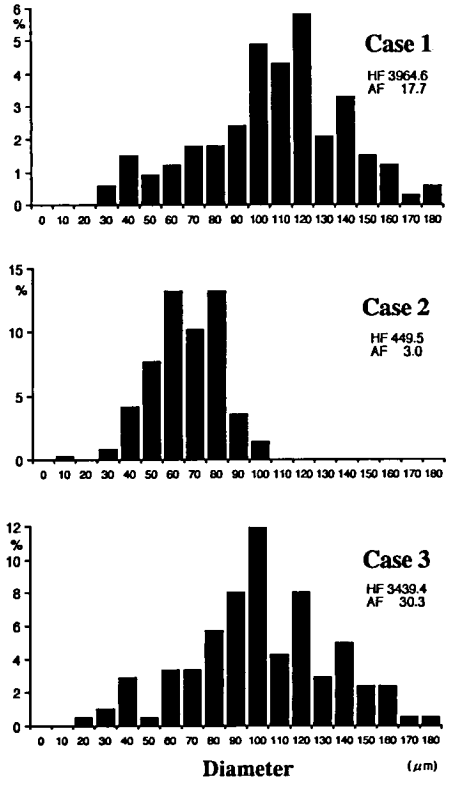
(Dubowitz V, Caroline A et al : Muscle Biopsy, A Practical Approach, Saunders, London, 1985, p.94)

表6　対象の Type 1 線維のヒストグラム



直径 10μm 以下の筋線維は scale out しているので省略した。

表7　対象の Type 2A 線維のヒストグラム



直径 10 μm 以下の筋線維は scale out しているので省略した。

表8　対象の筋線維タイプ毎の HF 及び AR 陽性率

	症例1	症例2	症例3
Type 1 線維(HF)	1019.7	149.7	1049.2
Type 2A 線維(HF)	3946.6	449.5	3439.4
Type 2B 線維(HF)	**	200.0	**
AR 陽性率	12.5%	10.0%	12.2%

下線は正常を越えた HF を示す。
AR 陽性率：

$$\frac{\text{DAB 反応陽性の筋核を持つ Type 2A 線維数}}{\text{全 Type 2A 線維数}} \times 100$$

優位は，それぞれの筋線維の群化の結果によるものと推測された。一方，Type 2B 線維欠損の傾向は本症例でも認められ，BSMA では脱神経後の神経再支配時に筋線維が Type 1 線維や Type 2A 線維に群化しやすく，Type 2B 線維にはなりにくい可能性が示唆された。最近，AR の cDNA がクローニングされ，AR に対するモノクローナル抗体も精製されている。Takeda ら[5]は，ラットの免疫組織学的検討で，AR は前立線のみならず，骨格筋のほとんど全ての核に存在すると報告している。しかし，今回の我々の検討では，AR に対する免疫組織反応は BSMA の全ての筋線維の筋核ではなく，Type 2A 線維の筋核にのみであり，BSMAの萎縮筋線維や対照群では反応しなかった。井上らは[6]，AR のバインディングアッセイの検討で，運動負荷を与えたラットの筋肉は，コントロール群と比べ AR 数が増加するとし，AR の増加が筋肥大に関与する可能性を報告している。しかし，今回の検討では，AR 陽性率は Type 2A 線維の肥大の有無にかかわらず，ほぼ同じであり，AR 陽性と Type 2A 線維肥大との関連は少ないと推測された。BSMA の Type 2A 線維にのみ免疫反応が認められた理由としては，AR 遺伝子の配列異常により，BSMA では通常とは異なった構造の AR が Type 2A 線維の筋核に形成され，本来は本抗体では認識できないヒト骨格筋の AR が認識できるようになったことが推測される。

BSMA の病因としては，運動ニューロン障害以外に一次的な筋障害の可能性も推測されるが，AR 遺伝子異常がいったい何と関連しているのか今後も引き続き検討が必要である。

参考文献

1）La Spada AR, Wilson EM et al : Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature **352** : 77, 1991

2）Dubowitz V, Caroline A et al : Muscle biopsy, A practical approach, Saundes, London, 1985, p. 86

3）Brooke M H, Engel W K : The histrographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 2. Disease of the upper and lower motor neuron. Neurology **19** : 378, 1969

4）木村文治，細川真哉ら：運動ニューロン病における筋組織学的検討—筋線維径分析，type grouping および Type IIC fiber 定量分析—. 臨床神経 **28** : 653, 1988

5）Takada H, Chodak G et al : Immunohistochemical localization of androgen receptors with

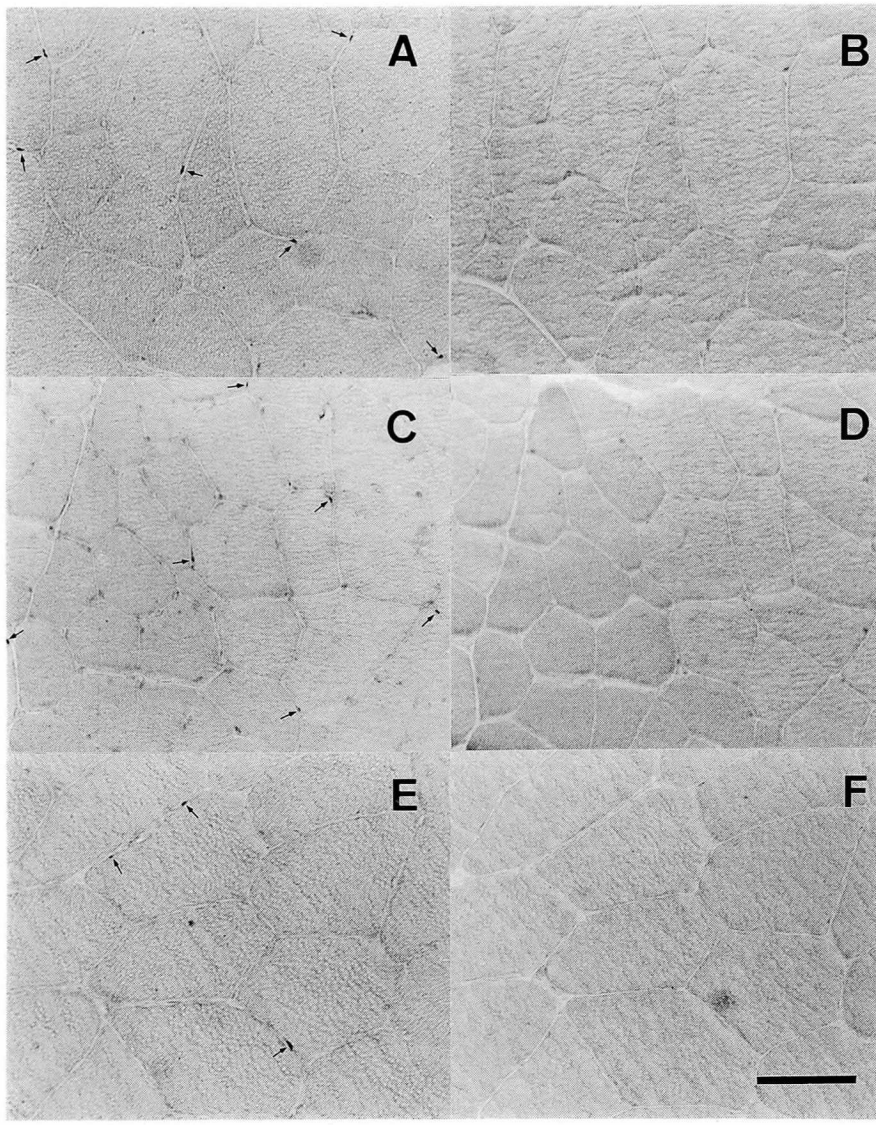


図2　抗 AR 抗体による免疫染色（A・C・E）と陰性コントロール（B・D・F）（40倍）
A・B：症例1，C・D：症例2，E・F：症例3
bar は 100 μm を示す。
抗 AR 抗体を用いた場合は，筋線維の筋核に DAB の発色（矢印）を認めたが，陰性コントロールでは発色を認めなかった。

mono- and polyclonal antibodies to androgen receptor. J Endocrinol **126**：17, 1990

6）井上和生，加納知美ら：骨格筋での筋肉肥大を起こす運動によるアンドロジェン受容体の増加―筋肉肥大機構への関与―．日本栄養・食糧学会44回講演要旨集，1990, p. 129

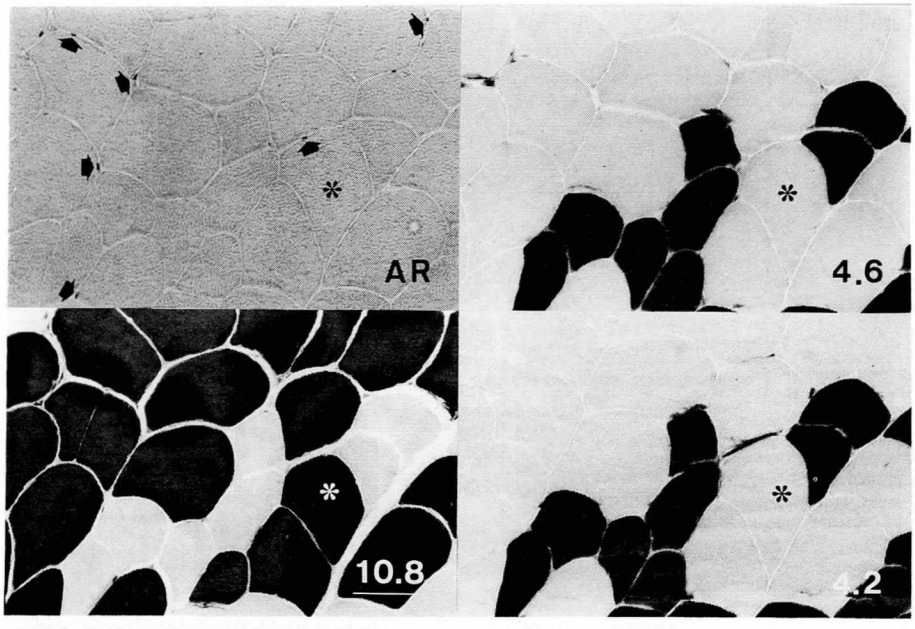


図3　症例1の抗 AR 抗体の免疫染色（AR）と ATPase（PH 10.8, 4.6, 4.2）染色（40倍）
bar は 100 μm を示す。
DAB の発色（矢印）は Type 2A 線維（*）に認められる。

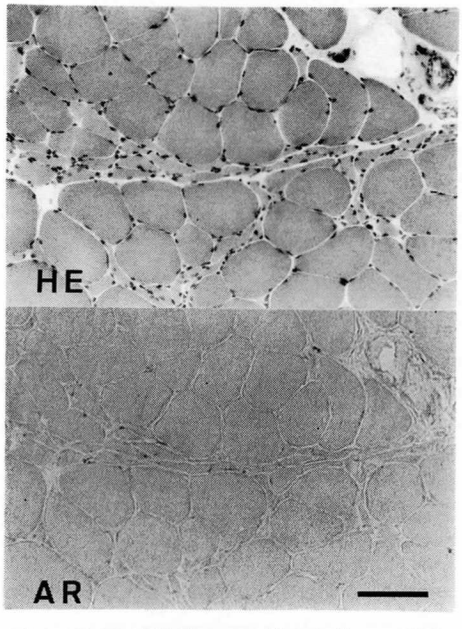


図4　K-W 症候群の HE 染色と抗 AR 抗体の免疫染色（40倍）
bar は 100 μm を示す。
K-W 症候群では，筋核はメチルグリーンで染色されるのみで，DAB の発色は認めない。

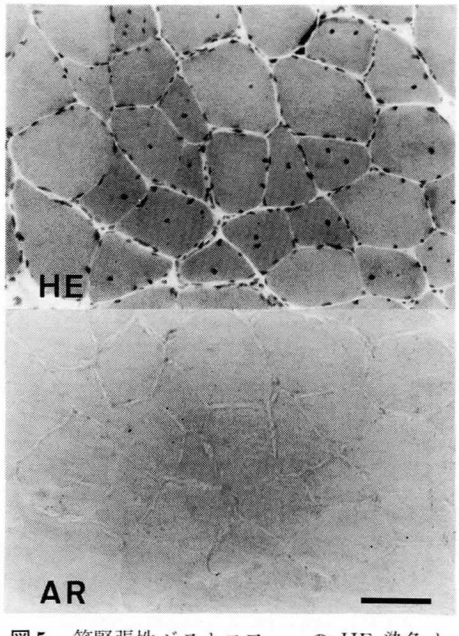


図5　筋緊張性ジストロフィーの HE 染色と抗 AR 抗体の免疫染色（40倍）
bar は 100 μm を示す。
筋緊張性ジストロフィーでは，筋核はメチルグリーンで染色されるのみで，DAB の発色は認めない。

Ⅲ．病理

B. ジストロフィン関連

プロジェクト研究Ⅲ　病　　理
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
—RT-PCR 法による分析

班　　員　三　池　輝　久
熊本大学医学部小児発達学

共同研究者　杉　野　茂　人
熊本大学医学部小児発達学

要　旨

種々の組織又は血液中の mRNA を材料とする RT-PCR (Reverse transcription-Polymerase chain reaction) 法は genomic DNA を材料とする PCR 法に比べ，一度に広範囲の cDNA を増幅できる，保因者診断が容易である，転写後の遺伝子を分析するのでスプライシングの異常等をより発現に近いレベルで分析できる等の利点がある。我々は人の9ヶ所の臓器及びリンパ球より得られた RNA を用い，RT-PCR を行ない，いずれにもジストロフィン遺伝子の転写産物：DMD-mRNA が存在することを確認した。次に6対の primer (for First PCR) 及び12対の primer (for second PCR) を用いた RT-PCR で 14 kb のDMD-cDNA を全てカバーすることに成功した。この方法を用いた DMD の保因者診断の例を示すと共に，この方法がジストロフィン遺伝子の発現レベルでの解析に有用であることを示唆した。

目　的

DMD 患者の50%以上に検出可能なジストロフィン遺伝子欠失が存在することが明らかとなり，Southern 法や PCR 法による遺伝子診断が広く行われるようになった。しかし，その保因者診断や遺伝子重複，挿入の検出は，依然 RFLP 分析や gene dose 解析又は生検筋組織を用いた免疫組織化学的分析が必要であり，その手技の煩雑さや結果の信頼度などの問題が指摘されていた。最近リンパ球中の mRNA を用いた RT-PCR 法による分析がこれらの診断や分析に極めて有用であることが報告された[1,2]。またこの方法は RNA を材料とするため，より発現段階に近いレベルで分析することができ，スプライシングの異常等も検出することができる。さらに各組織での発現の違いなどの研究にも応用できるものと考えられる。我々はより簡便な RT-PCR 法の開発を目的とし各組織及び末血リンパ球中の mRNA を用いたジストロフィン遺伝子の分析を行なったので報告する。

方　法

RT-PCR 法は組織又は白血球より AGPC (Acid Guanidinium Thiocyanate-Phenol-

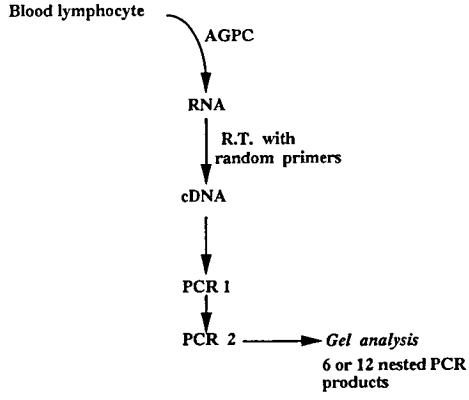


図1　RT-PCR 法

1. Skeletal muscle
2. Liver
3. Spleen
4. Brain
5. Kidney
6. Retina
7. Lung
8. Heart
9. Testis

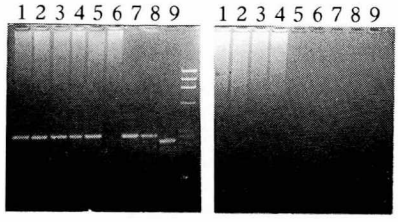


図2　正常人の種々の組織でのジストロフィン mRNA-RT-PCR による増幅

Chloroform Extraction）法[3] により Total RNA を抽出し逆転写酵素（Reverse transcriptase）により cDNA を合成し，これを鋳型（Template）とする PCR をおこなうものである（図1）。この際，Nested PCR 法で Boost することにより，微量な Template から分析に充分な PCR products が得られる。

結　果

1）種々の臓器におけるジストロフィンの発現

図2は正常人の9ヶ所の組織より得られた Total RNA を用いた RT-PCR である。primer は DMD 遺伝子の P20 領域のものである。右側は逆転写をかけずに RNA をそのまま Template として用いたコントロールである。左の泳動写真のレーン9は意図的にやや内側の別の primer を用いたものである。また網膜（レーン6）ではバンドが得られず，ジストロフィンの発現量は極めて少ないと考えられた（その後の分析で極めてうすいが，バンドが認められた）。以上より，発現量の違いはあってもジストロフィンは筋肉だけではなく人体の種々の組織で発現していると考えられた。またここには出していないがリンパ球中の RNA を用いた場合も同様にバンドが認められた。リンパ球中では筋肉の数百分の1の確率で転写されていることが報告されている。

2）全 DMD-cDNA を増幅する RT-PCR

つぎに全長 14 kb の DMD-cDNA をカバーするべく，そのエクソン配列から6対の Primer を合成し，逆転写で合成された cDNA を鋳型（Template）とする PCR を行なった（reaction A-F）。逆転写には randome primer を用いた。さらにこれらの Primer Sets の内側の配列より6対の Primer を合成し，reaction A-F の PCR product を template とする second PCR を行なった（Nested PCR）。しかし期待される products のサイズは約 1.8〜2.5 kb と比較的大きくコンスタントに分析可能な量の PCR products は得られなかった。

そこで各 First PCR からの Second PCR を二つに分け，12（reaction 1-12）の PCR で全 cDNA をカバーするべく Primer を設計し合成した（図3）。これによってほぼコンスタントに，約 0.7〜1.6 kb のバンドが得られるようになった（図4）。

3）欠失の分析及び保因者診断

DMD 男性患者末血リンパ球を用いた分析結果では4例中2例に正常に比し小さなサイズのバンドがいずれも reaction 7 で得られた。図5はそのうちの1例で，reaction 7 の患者(lane P)ではコントロール（lane C）に比しバンドのサ

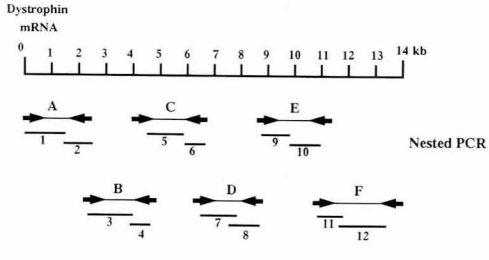


図3　12 nested PCR spanning the entire DND cDNA.

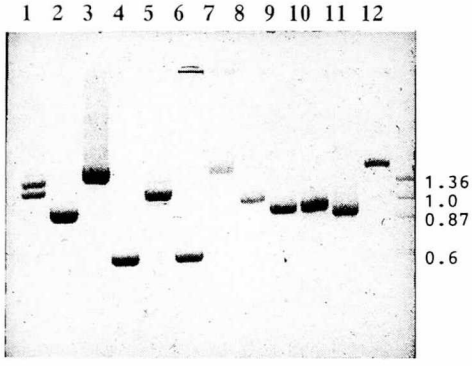


図4　正常人リンパ球中のジストロフィン mRNA-RT-PCR による増幅

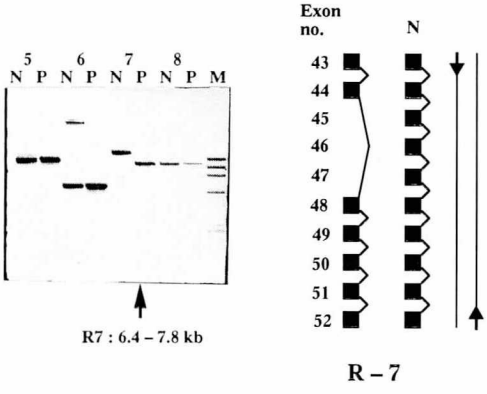


図5　RT-PCR 法による DMD 遺伝子欠失の検出

イズが小さいことが分かる。しかしこの方法ではどのエクソンが欠失しているかの同定はできない。図右は Multiplex PCR で得られた欠失エクソン 45-47 を示し，塩基配列表から得られたそのサイズ 314bp は RT-PCR でのバンドサイズの差と一致した。

この様に一般的に RT-PCR では遺伝子欠失がある場合その出現バンドは欠損するのではなく小さくなる。このことは保因者診断に応用する上で極めて有利である。

図6は図5に示した患者の母親（lane C）のリンパ球からの RNA を用いた RT-PCR の結果である。患者（lane P）のバンドと正常コントロール（lane N）のバンドを合わせもったような2本のバンドが得られた。このことからこの母親は正常X染色体由来と DMD の遺伝子欠失をもつX染色体由来の両方のジストロフィン遺伝子転写産物をもつと考えられ，保因者と

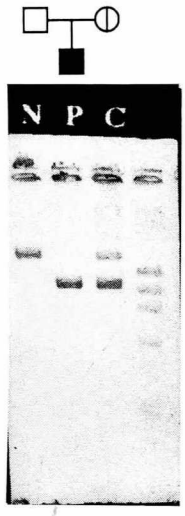


図6　RT-PCR 法による DMD carrier の診断

診断された。

ま と め

末血リンパ球を用いた RT-PCR 法は，1．患児に遺伝子欠失がある場合は極めて有用な保因者診断法である。2．duplication や insertion，また alternative splicing の検出にも有用と考えられる。また PCR products の sequence を調べることにより，遺伝子発現レベルでの種々の研究に応用できる。3．RT-PCR 法における PCR は First PCR が 2.5-3 kb 前後，Second PCR は 1.5 kb 前後が安定して結果が得られる限界と考えた。4．この方法の欠点としては，欠失のサイズが大きい場合，あるいは Primer の位置を越えて欠失が存在する場合，当然その部の PCR products は得られないことである。この場合欠失部位を挟み込むよう Primer をセットしなければならない。

参考文献

1）Roberts RG, Bentley DR et al : Direct diagnosis of carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy by amplification of lymphocyte RNA. Lancet **336** : 1523, 1990.

2）Roberts RG, Barby TFM et al : Direct detection of Dystrophin gene rearrangements by analysis of Dystrophin mRNA in peripheral blood. Am

J Hum Genet **49** : 298, 1991
3) Chomczynski P, Sacchi N : Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal Biochem **162** : 156, 1987

マウス網膜におけるジストロフィンの発現

班　員　三　池　輝　久
熊本大学小児発達学

共同研究者　田　村　俊　也[1)]，吉　岡　　毅[1)]
陣　野　吉　広[2)]，新　川　詔　夫[2)]
[1)] 熊本大学小児発達学　[2)] 長崎大学原研遺伝

要　旨

ジストロフィン遺伝子は，骨格筋や脳を始め様々な組織で発現する。我々は以前免疫組織化学的手法を用い，ジストロフィンがマウスの網膜にも発現しており，その C-末端は脳のジストロフィンと異なる可能性を報告した。我々は本研究で reverse PCR 法を用い，マウスの脳および網膜のジストロフィン mRNA を解析し両組織間での相違を調べた。

網膜ジストロフィン mRNA の第1エクソンは主に脳型であった。脳および網膜から通常のジストロフィン mRNA に加え 3' 末端に39塩基対，139塩基対，330塩基対および32塩基対の欠失を持つ亜型が検出された。脳では 330 塩基対の欠失を持つ亜型が多く，一方網膜では通常のタイプが多かった。これらの結果から，マウスの網膜にはジストロフィンが確かに存在し，そのタイプは脳型であると考えられた。

目　的

ドゥシャンヌ型筋ジストロフィー症で欠損するジストロフィン[1)]は，骨格筋[2)]だけでなく脳[3,4)]やその他の組織でも発現する。我々は以前免疫組織化学的手法を用い，ジストロフィンがマウスの網膜にも発現していること[6)]，ジストロフィン C-末端に対する抗体 DMDP-IV を用いると網膜は陽性に染まる[7)]が脳の神経細胞は染まらず[8)]両組織のジストロフィン C-末端は異なる可能性があることを報告した。

我々は網膜にジストロフィンが本当に存在するのか，また DMDP-IV 抗体に対する反応が網膜と脳で異なるのはなぜか調べるため，reverse PCR 法（以下 RT-PCR 法と略）を用いマウスの脳と網膜のジストロフィン mRNA（以下 DT と略）を解析した。

材料および方法

1．正常マウスより骨格筋，脳および網膜を摘出し AGPC 法 (acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extruction method)[9)] で RNA を抽出した。

2．マウス DT の第1エクソンを解析するため，筋型第1エクソンに特異的な forward primer：1M，脳型第1エクソンに特異的な forward primer：1B および両者に共通な reverse primer：2C を Chelly らの報告[1)]に従い合成した。マウス DT の 3' 末端領域の解析には，二組の増幅する領域が重なり合う primer set：DYSaF/DYSaR および DYSbF/DYSbR とこれらより 3'側の reverse primer：DYScR をマウスジストロフィン cDNA の塩基配列[11)]より新たに合成した。各 primer の塩基配列を表1に示す。

3．Reverse primer：2C または DYScR を用い各組織の RNA から逆転写酵素で cDNA を合成した。

4．DT の第1エクソン領域は，primer 1M/2C

表1　ジストロフィン第1エクソンとC末端領域の解析に用いたプライマーの塩基配列と位置

Name	Primer sequence (5′-3′)	Nucleotide position
1M	ATGCTTTGGTGGGAAGAAGTAGAG	221-244
1B	AAAACAGCTGGCATGGAAGATG	143-154
2C	CTTAGAAAATTGTGCATTTATCCA	313-290
DYSaF	TGCCAGTGCAGACTGTGTTA	10,383-10,402
DYSaR	CAGCAATGAGCTCAGCATCC	10,880-10,861
DYSbF	CAGCAGCATGAGCATAAAGG	10,803-10,784
DYSbR	AACCATGCGGGAATCAGGAG	11,374-11,355
DYScR	TCTACAGTATAGTACCACTACC	11,470-11,449

Primers, 1M, 1B and 2C, are according to Chelly et al. (1990).
Nucleotide positions are from the mouse dystrophin cDNA (Chamberlain et al., 1991), expect those for 1B, which are from the rat cDNA (Nudel et al., 1989).

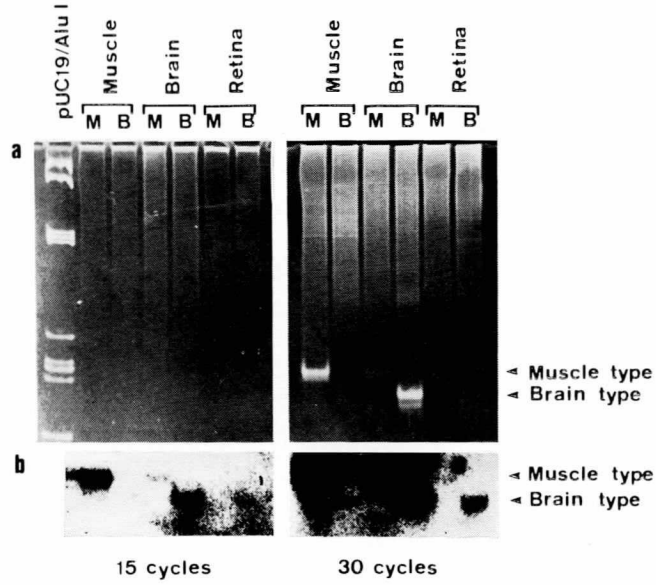


図1　ジストロフィン第1エクソンの亜型
筋型に特異的なプライマー DMD1M/2C(M) と脳型に特異的なプライマー DMD1B/2C(B) を用い増幅した RT-PCR 産物のエチジウムブロマイド染色(a)，およびサザンブロット解析(b)。

および 1B/2C を用い PCR で増幅した。PCR 産物は電気泳動で分離しナイロン膜にトランスファーした後，^{32}P でラベルしたジストロフィン cDNA，1-2a でサザン解析を行った。

5．DT のC末端領域は primer DYSaF/DYSaR および DYSbF/DYSbR を用い PCR で増幅した。PCR 産物は電気泳動で分離したエチジウムブロマイド染色を行った。分離した DNA 断片はゲルから回収しプラスミドに組み込み，sequencing を行い塩基配列を決定した。

結　果

DT 第1エクソン領域の RT-PCR 産物のエチジウムブロマイド染色およびサザン解析の結果を図1に示す。骨格筋からは筋型の第1エクソンが検出された。脳からは筋型および脳型の

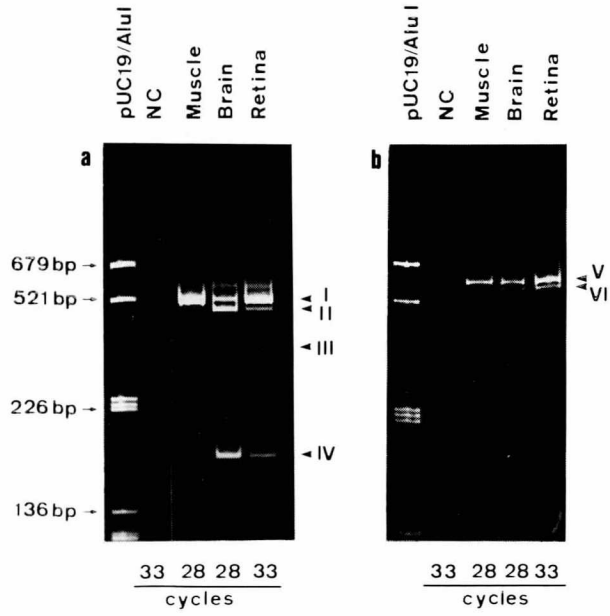


図2　ジストロフィンC末端領域の亜型
ジストロフィンC末端領域を2組のプライマー，DYSaF/DYSaR（a）および DYSbF/DYSbR（b）を用た増幅した RT-PCR 産物のエチジウムブロマイド染色。

```
                        10,431      10,471
Human          5' GGACAACATGGAAACGCCTGCCTCGTCCCCTCAGCTTTCACACGATGATA 3'
                   ****************************** ******************
Fragment II    5' GGACAACATGGAAACGCCTGCCTCGTCCCCCCAGCTTTCACACGATGATA 3'

                          10,602      10,762
Human          5' CTCTCCTAATGAGAGCATGAATCTGCAAGCAGAATATGACCGTCTAAAGC 3'
                   ************************************** ** ** ****
Fragment III   5' CTCTCCTAATGAGAGCATGAATCTGCAAGCAGAATATGATCGCCTGAAGC 3'

                        10,431      10,762
Human          5' GGACAACATGGAAACGAATCTGCAAGCAGAATATGACCGTCTAAAGCAGC 3'
                   ************************************ ** ** *******
Fragment IV    5' GGACAACATGGAAACGAATCTGCAAGCAGAATATGACCGTCTAAAGCAGC 3'

                                    11,222      11,255
Human          5' CAACAACTCCTTCCCTAGTTCAAGAGGACACAATGTAGGAAGTCTTTTCC 3'
                   ****************************************** *******
Fragment VI    5' CAACAACTCCTTCCCTAGTTCAAGAGGACACAATGTAGGAAGCCTTTTCC 3'
```

図3　マウスジストロフィンC末端領域の RT-PCR 産物の塩基配列とヒトジストロフィン cDNA の塩基配列の比較
矢印は欠失の断端を示す。

両者が検出されたが，後者のほうが多かった。網膜からは主に脳型の第1エクソンが検出された。

DT のC末端領域のエチジウムプロマイド染色の結果を図2に示す。DYSaF/DYSaR を用いると，予想された498塩基対の PCR 産物

(fragment I) の他に3つのより小さい PCR 産物が検出された (fragment II, III, IV)。脳と網膜には4つの fragment が全て認められたが，骨格筋では fragment I および III しか認められなかった。これらの fragment の塩基配列を調べると fragment I はマウスのジストロフィン cDNA[11] と完全に一致し，一方 fragment II, III, IV はそれぞれ 39, 156, 330 塩基対の欠失をもっていた (図3)。DYSbF/DYSbR を用いると全ての組織から2つの PCR 産物 (fragment V, VI) が検出された。塩基配列を調べてみると fragment V には欠失がなく，fragment VI に 32 塩基対の欠失があった (図3)。

考　察

網膜 DT の第1エクソンは脳型が主であった。RT-PCR 法は検出感度が高く，ヒト培養線維芽細胞やリンパ球のような非特異的な組織からも DT を検出しうる[5,10]。しかし非特異的な DT の第1エクソンは筋型[10]であることから，我々が検出した網膜の DT は生理的意義をもつと推測した。

DT のC末端領域には少なくとも4つの変異が観察された。この領域をヒトジストロフィン cDNA[12] と比較してみると，欠失していた 33, 156, 330, 32 塩基対の配列はそれぞれヒト DT の71, 74, 71〜74, 78エクソンに相同であり，alternative spricing により生じた亜型であると考えられた。その中で 330 塩基対の欠失をもつ亜型は脳と網膜で検出され骨格筋で認められなかったこと，これと相同なヒトの亜型も筋より脳に多い[13]ことも網膜の DT は脳型に属すると言う仮説を裏付けると思われた。

ジストロフィンC末端に対する抗体 anti-DMDP IV を用いた免疫組織化学染色で，マウスの網膜は陽性に染まるが[7] 中枢の神経細胞は染まらない[8]。マウス DT 亜型のうち 330 塩基対の欠失をもつ亜型は anti-DMDP IV に対する抗原決定基領域 (ヒトジストロフィン c-DNA の 10,691〜10,840 塩基間)[15]の半分近くを欠くため，この亜型蛋白は抗体に反応しない可能性がある。図2を見ると脳では 330 塩基対の欠失をもつ DT の量が比較的多く，一方網膜では通常の DT のほうが多い。両組織間の anti-DMDP IV に対する反応性が異なるのは，330 塩基対の欠失をもつ亜型の発現量に差があるためと推測された。

参考文献

1) Kunkel, L. M. and co-authors : Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. Nature **322** : 73-77, 1986

2) Hoffman, E. P., A. P. Monaco et al : Conservation of the Duchenne muscular dystrophy gene in mice and humans. Science, **238** : 347-350, 1987

3) Hoffman E. P., M. S. Hudecki et al. : Cell and fiber type dystribution of dystrophin. Neuron **1** : 411-420, 1988

4) Chamberlain, J. S., J. A. Pearlman et al. : Expression of the murine Duchenne muscular dystrophiy gene in muscle and brain. Science **239** : 1416-1418, 1988

5) Chelly, J., J-C. Kaplan et al. : Transcription of the dystrophin gene in human muscle and non-muscle tissues. Nature **333** : 858-860, 1988

6) Miike, T., M. Miyatake et al. : Immunohistochemical dystrophin reaction in synaptic regions. Brain Dev (Tokyo) **11** : 344-346, 1989

7) Zhao, J-E., M. Uchino et al. : Dystrophin in control and mdx retina. Brain Dev (Tokyo) **13** : 135-137, 1991

8) Yoshioka, K., J-E. Zhao et al. : Dystrophin isoforms and/or crossreactive proteins at the neurons and glial cells in control and mdx central nervous system. J Neurol Sci **108** : 214-220, 1992

9) Chomczynski, P. and N. Sacchi (1987) Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction Anal. Biochem. **162** : 156-159, 1987

10) Chelly, J., G. Hamard et al. : Dystrophin gene transcribed from different promoters in neuronal and glial cells. Nature, **344** : 64-65, 1987

11) Chamberlain, J. S., J. Pearlman et al. : Mouse dystrophin mRNA, complete cds. In : GenBank 70.0 December, 1991, Accession No. M68854,

1991

12) Koenig, M., A. P. Monaco and L. M. Kunkel. : The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell **53** : 219-228, 1988

13) Feener, C. A., M. Koenig and L. M. Kunkel : Alternative splicing of human dystrophin m-RNA generates isoforms at the carbocy terminus. Nature, **338** : 509-511, 1989

14) Ishiura, S., K. Arahata et al. : Antibody against the C-terminal portion of dystrophin cross-rects with the 400 kDa protein in the pia mater of dystrophin-deficient mdx mouse brain. J Biochem., **107** : 510-513, 1990

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

班　員　舘　　延　忠
札幌医科大学
共同研究者　大　屋　一　博，渡　辺　幸　恵，若　井　周　治
札幌医科大学小児科

要　旨

偶然の機会に発見された無症候性 BMD 3症例に筋生検を行ない以下の結果を得た。3例とも筋線維の大小不同，軽度の壊死線維，cluster した basophilic に染る再生線維が特徴で，それらの再生線維は，他の筋線維が，patchy にジストロフィンが発現されているのに比べて，全く発現されていなかった。又，dystrophin related protein (DRP) は，筋個胞膜に発現されていた。日齢53日目の mdx マウス筋において，cluster した再生筋に DRP が発現されていた事より，再生線維における DRP の発現は，ジストロフィン欠損の代償として発現されている可能性が示唆された。

はじめに

Becker 型筋ジストロフィー症（以下 BMD）は，Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）と同様に Xp 21 領域に遺伝子欠失を有するが，一般的に進行は少なく予後良好な疾患である[1]。BMD のジストロフィン分析では，immunoblot 法で，正常に比べ質的・量的に変異したジストロフィンを特徴としている[2]。免疫組織化学では，ジストロフィンの発現は "patchy" として認められる[3]。我々は，若年・無症候 BMD において cluster した再生線維がジストロフィン陰性であることが特徴であると報告した[4]。今回，若年・無症候 BMD 症例において，cluster したジストロフィン陰性線線の dystrophin-related protein（以下 DRP）の発現様式に関して報告する。

対象と方法

症例（表）：症例は，4才と8才の兄弟と10才孤発例で，感染症罹患に高 CK 血症を指摘された。症例3の軽度の仮性肥大以外に神経学的異常を認めなかった。CK は 5,000 から 10,000 と高値を示した。Chamberlain と

表1　3症例のまとめ

	症例1	症例2	症例3
年　齢	4歳	8歳	10歳
家族歴	(+)	(+)	(−)
主　訴	高 CK 血症	高 CK 血症	高 CK 血症
独立歩行	1歳6カ月	1歳	10カ月
筋力低下	(−)	(−)	(−)
筋萎縮	(−)	(−)	(−)
仮性肥大	(−)	(−)	(±)
P T R	低下	低下	低下
血清 CK	5,195	10,220	6,200
経　過	良好	良好	良好
DNA 分析 Chamberlain & Beggs	deletion なし	deletion なし	deletion なし

Beggs 法による DNA 解析では，欠失は全例に認められなかった。筋生検は，上腕二頭筋より行なった。一般組織化学（H & E, modified Gomori trichrome, NADH-TR, ATPase）に加えて，抗ジストロフィン抗体（DYS1, DYS2, DYS3）および抗 DRP 抗体（石浦先生より供与）を用いて免疫染色を連続切片にて行なった。

結　果

一般組織化学では，3症例とも同一の所見を認めた。筋線維の大小不同，散在性の壊死線維および cluster した再生線維を認めた。これら cluster した再生線維は，ATPase 染色で主に type IIC 線維であった。又，ジストロフィン染色では，これらの再生線維は陰性であったのに比べ他の線維は，patchy に染色された。抗 DRP 抗体を用いた DRP 染色では，これらの線維は，陽性に染まった（図）。

考　案

BMD におけるジストロフィンの免疫染色では，faint で discontinous ないわゆる "patchy" な所見が特徴であると言われている[3]。Nicholson らは，patchy な染色性をとる以外に，正常と変わらない染色性をとる BMD も存在し，BMD のジストロフィン染色の多様性を報告した[5]。我々は，若年で無症候性で，Chamberlein と Beggs 法で遺伝子欠失は認められなかった BMD 筋にて共通の所見，すなわち，壊死後の cluster した再生線維には，ジストロフィンが陰性であることが特徴であると報告した[4]。今回さらに症例を追加し，この事を確認し，これら BMD の筋における DRP の発現を検討した。DRP は，ジストロフィン遺伝子の 3' 翻訳領域の配死をプローブとしてヒト胎児筋 cDNA ライブラリーからスクリーニングして発現され，ジストロフィン遺伝子産物と 3' 翻訳領域のみ相同性を有する 13 kb の mRNA を持つ蛋白である[6]。

DRP の局在は，神経筋接合部で[7]，DMD 筋では，筋細胞膜に不均当に表われる。正常筋細胞膜には認められず DMD 筋細胞膜に認められることは，ジストロフィン欠損の代償として発現すると考えられている[8]。又，mdx マウス再生筋に DRP が発現することが報告[9]されている。今回，我々が提示した3症例は，同一臨床および検査所見を有している。又，遺伝子欠失を認めない若年・無症候性 BMD で，筋組織学的には，ジストロフィン陰性の cluster した再生筋線維の存在が特徴として挙げられる。これらジストロフィン陰性線維は，DRP 陽性であったことは，ジストロフィン欠損および減少の代償として DRP が発現したと考えられる。

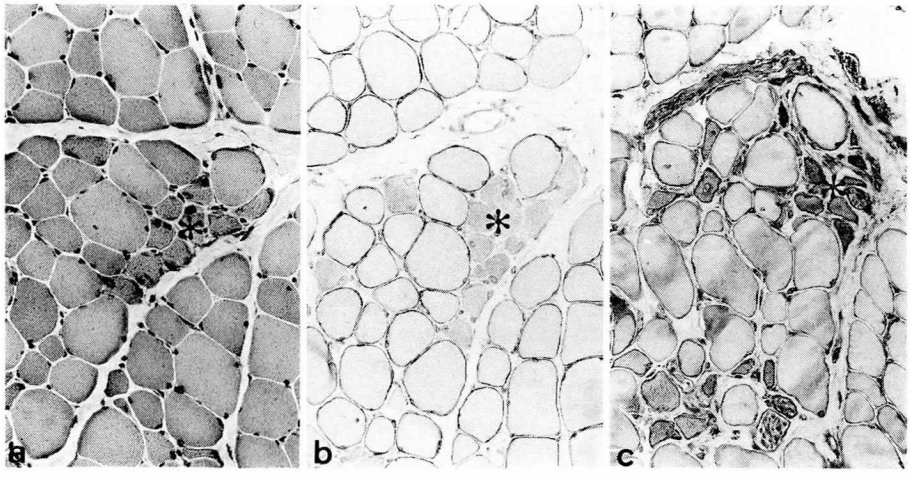


図　cluster した basophilic に染る再生線維（*）はジストロフィン陰性，DRP 性である。
a：H & E　b：抗ジストロフィン抗体（DYS2）による免疫染色
c：抗 DRP 抗体による免疫染色　×170

文　献

1) Grimm T : Becker dystrophy. in Myology, ed by Engel AG, Banker BQ, McGraw-Hill, New York, 1986, p. 1241

2) Hoffman EP, Fischbeck KH et al : Characteristics of dystrophin in muscle -biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Eng J Med **318** : 1363, 1988

3) Arahata K, Hoffman EP et al : Dystrophin diagnosis : comparison of dystrophin abnormalities by immunoblot and immunofluorescent analyses. Proc Natl Acad Sci USA **45** : 498, 1989

4) Tachi N, Wakai S et al : Delayed expression of dystrophin on regenerating muscle fiber from two siblings with asymptomatic Becker muscular dystrophy. J Neurol Sci **110** : 165, 1992

5) Nicholson LVB, Johnson MA et al : Heterogeneity of dystrophin expression in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Acta Neuropathol (Berl) **80** : 239, 1990

6) Love DR, Hill DF et al : An autosomal transcript in skeletal muscle with homology to dystrophin. Nature **339** : 55, 1989

7) Ohlendieck K, Ervasti JM et al : Dystrophin-related protein is localized to neuromuscular junctions of adult skeletal muscle. Neuron **7** : 499, 1991

8) Tanaka H, Ishiguro T et al : Expression of a dystrophin-related protein associated with the skeletal muscle cell membrane. Histochemistry **96** : 1, 1991

9) Takemitsu M, Ishiura S et al : Dystrophin-related protein in the fetal and denervated skeletal muscles of normal and mdx mice. Biochem Biophys Res Commun **180** : 1179, 1991

DMDのdystrophin陽性線維に関する免疫組織化学的検討

班員 寺本 仁郎
国立療養所再春荘病院

共同研究者 内野 誠[1], 原 暁生[1], 直江 弘昭[2]
三池 輝久[3], 吉岡 毅[3]

[1] 国立療養所再春荘病院神経内科 [2] 国立療養所再春荘病院
[3] 熊本大学医学部発達小児科

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)並びにその動物モデルmdxマウスにおいてはXp21のdystrophin遺伝子の異常により筋細胞膜直下の骨格蛋白dystrophinが産生されず,各種の抗dystrophin抗体による免疫染色でも筋線維は陰性に染色されるという共通の病理学的特徴を有する。ただmdxマウスにおいては筋組織中にしばしばdystrophin陽性線維が散見され,月齢とともに陽性線維の頻度が増加していくことが知られており,DMDにおいても筋線維全体に占める割合は極めて低率ながら,症例の約半数にdystrophin陽性線維が存在することが明らかになっている。これらのdystrophin陽性線維の出現機序に関してはdystrophin遺伝子に起ったforward mutationに対して,体細胞レベルでのreverse mutationにより生じたrevertantであろうとする説が有力であるが,詳細は不明である。今回DMDにおけるdystrophin陽性線維の出現機序について検討するため,認識部位の異なる7種類の抗dystrophin抗体を用いて免疫染色による検索を行い,併せてPCR及びImmunoblotによる検索を実施した。

対象並びに方法

DMD 15例(2～18才)の生検筋(上腕二頭筋から採取)の連続横断凍結切片を作成し,7種の抗dystrophin抗体(DYS-1, 2, 3, 60 kD, 30 kD, p-20, DMD peptide Ⅳ)を用いて免疫染色を行った。またchamberlain及びBeggsらの19プライマーによる多重PCR分析並びにImmunoblotによる分析を併せて行った。

結果

15例中8例にdystrophin陽性線維を認めた(Table 1)。出現頻度は0.06～0.74%で,陽性線維はsingle fiberか,複数の線維が集団をなしたclusterの形で認められ,single fiberの場合も全筋線維束に均等に分布するのではなく,特定の筋線維束に集中して存在する傾向が認められた。また連続切片による検索で,dystrophin陽性線維はdystrophinのN端側抗体(DYS-3),Rod領域の抗体(DYS-1, 60 kD, 30 kD, p-20),C末端抗体(DMD peptide IV, DYS-2)の全抗体で陽性に染色される例が8例中6例も占めた。一方8例中2例においてはN端側とC端の抗体では陽性に染色されるが,Rod領域の一部DYS-1では染色されないという特徴的染色パターンを示した。さらにそのうちの1例においては,染色パターンの異なる2種類のdystrophin陽性線維を含有していた。すなわち,N端側(DYS-3)で陽性で,Rod領域の一部(DYS-1)では陰性,C末端(DYS-2)では陽性の線維と,N端側からC末端まで全抗体で陽性に染色される線維が共存していた(Fig. 1)。また15例中2例は一卵性双生児で

Table 1 Description of DMD patients who underwent multiplex PCR analysis and dystrophin testing

pt	age (y)	clinical stage*	deletion (exons)	immunostaining		immuno-blotting absence of dystrophin	family history
				dystrophin-positive muscle fibers+	total fibers per section		
1	2	1	nd	0	3,020	nd	−
2	2	1	nd	0	4,333	nd	−
3	5	1	nd	3	5,328	nd	−
4	6	1	None	4	2,918	+	+
5	6	1	None	18	4,389	+	+
6	7	2	None	13	5,068	+	−
7	8	2	None	0	1,616	+	+
8	9	3	None	0	950	+	−
9	12	5	None	2	1,444	+	−
10	12	5	47-50	17	2,306	+	−
11	14	5	52	0	546	+	−
12	15	6	None	3	486	+	−
13	16	6	44-47	2	466	+	−
14	16	6	nd	0	518	nd	−
15	18	8	nd	0	218	nd	−

* Swinyard's classification　　nd : not done
\+ Number of dystrophin-positive fibers using DYS-2 antibody.
Patients 4 and 5 are twins.

あったが，dystrophin 陽性線維の出現パターン（陽性線維の分布，抗体に対する反応性など）が酷似していた。また cluster を構成する筋線維は ATPase 染色で type I 及び type II 線維の両者が認められた。多重 PCR 分析で15例中3例に exon 1ケないし4ケの欠失がみられ，7例では欠失を認めなかったが，欠失の有無と陽性線維の出現の有無には相関はみられなかった。Immunoblot ではいずれの抗体でも dystrophin band の発現はみられなかった。

考　案

mdxマウスでは比較的高率に dystrophin 陽性線維を認め，2ケ月齢で 30/4000，6ケ月齢で200/4000と月齢とともに陽性線維の頻度が増加することが知られている[1]。ヒト DMD でも dystrophin 陽性線維が存在することは Shimizu[2]，Nicholson ら[3] により明らかにされ，その後この dystrophin 陽性線維の出現の機序については種々検討されてきた。Hoffman ら[4] は mdx マウス骨格筋の連続凍結切片で dystrophin 陽性線維がN端側からC末端にいたる6種の抗 dystrophin 抗体で同様に染色されることから，これらの dystrophin は cross-reactive protein ではなく，真の dystrophin であること，さらに体細胞レベルの reverse mutation または suppression により生じた revertant である可能性を論じている。Burrow[5] は cDNA による遺伝子分析とも合わせ，N端側に近い欠失を有する DMD では dystrophin 陽性線維は認められず，N端より下流域での欠失例や欠失を認めない症例では dystrophin 陽性線維が認められることを報告した。一方 Klein[6] は欠失(+)例，(−)例とも約50%に陽性線維が認められること，またN端側とC末端の抗体では検索した14例の DMD 全例が陽性に染色され，Rod 領域の exon 48 に相当する抗体では陰性の線維も認められることから，second site in-frame deletion により dystrophin 陽性線維が産生される可能性が高いことを述べている。今回の我々の検索でも dystrophin 陽性線維の殆んどはN端側及びC末端の抗 dystrophin 抗体では全例陽性に染色され，

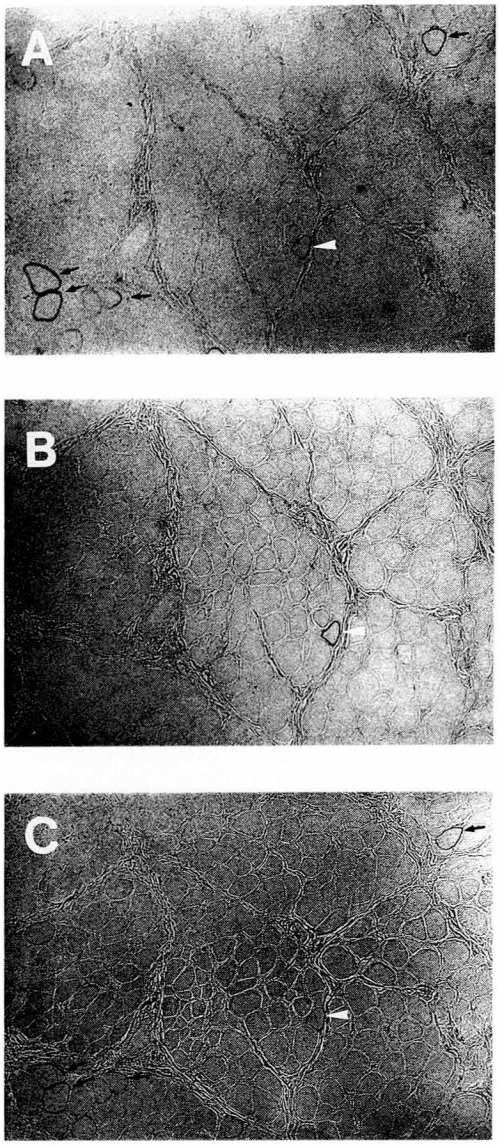


Fig. 1 Immunostaining of dystrophin-positive fibers in the serial sections from the biopsied muscle of patient 9. Panels A, B, and C show the sections stained with Dys-3 (N-terminal antibody), Dys-1 (mid-rod region antibody), and Dys-2 (C-terminal antibody). Note that one dystrophin-positive fiber is stained with Dys-3, Dys-1, and Dys-2 (arrow head), but the other fibers are not stained with Dys-1 (arrows).

Klein の報告に一致する成績が得られた。これまでの報告も含めて，DMD における dystrophin 陽性細胞出現の機序は Xp 21 の dystrophin 遺伝子に生じた forward mutation により，dystrophin 産生が不可能な遺伝情報をもつ筋芽細胞の分裂増殖過程で，その中の一つの筋芽細胞が再度 mutation をおこして in-frame deletion の状態となり，欠失部をとばしてN端からC端にいたるまでアミノ酸への翻訳が可能となり，低分子ながらも dystrophin を産生する能力を回復することによると思われる。さらに dystrophin 陽性細胞はしばしば小さな cluster をなして存在することから，同一クローン由来であろうと推定されているが，今回の検索でも陽性細胞は特定の筋線維束に集中して出現する傾向がみられ，同一クローン由来を支持する成績が得られた。また一卵性双生児例では互いに陽性線維の出現パターンが酷似していたが，reverse mutation が個体発生のどの時期におこるのかを考える上で興味深い所見と思われた。すなわち一個の受精卵が卵分割をくりかえし，2つの個体に分れた後（胎芽期，または胎児期の早い時期）に類似した reverse mutation が別々に起ったのか，あるいは2つの個体に分れる前に reverse mutation が起こり，双方の個体にひきつがれたのか確認は困難であるが，いずれにしても胎生のかなり早い時期に reverse mutation が起こった可能性は否定できない。また今回の検索では一例において免疫染色パターンの異なる複数の dystrophin 陽性線維を含有しているのが認められた。このことは dystrophin 陽性線維が筋発生過程の単一の reverse mutation により生じた単一のクローン由来の線維ばかりでなく，症例によって翻訳 frame の修復様式の異なった復数の reverse mutation が生じて，アミノ酸組成の異なる複数の dystrophin 陽性線維が産生されている可能性も示唆された。

文　献

1）Danko I, Chapman V. et al. Pediatr Res **32**: 128-131, 1992
2）Shimizu T, Matsumura K, et al. Proc Japan Acad **64**(B): 205-208, 1988
3）Nicholson LVB, Davison K, et al. J Neurol Sci **94**: 137-146, 1989
4）Hoffman EP, Morgan JE, et al. J Neurol Sci

97 : 9–25, 1990
5) Burrow KL, Coovert DD, et al. Neurology, **41** : 661–666, 1991
6) Klein CJ, Coovert DD, et al. Am J Genet **50** : 950–959, 1992

ジストロフィノパチーにおけるジストロフィン解析

班　員　佐　橋　　功
愛知医科大学第四内科

共同研究者　衣　斐　　達[1)]，周　防　　拡[1)]，堀　　眞一郎[2)]
[1)] 愛知医科大学第四内科　[2)] 東京都神経科学総合研究所神経生化学

要　旨

ジストロフィノパチーにおいてジストロフィン（dys）解析を(A)二次元免疫電気泳動および，(B)免疫組織化学染色を5種の抗 dys 抗体にて行った。結果：(A)dys 蛋白解析では DMD では dys は検出されず，DMD 保因者では正常分子量（420 kd）の dys のほかに低分子の異常スポットを検出した。BMD では dys 遺伝子欠失例では欠失サイズに対応した低分子の dys を検出し，さらに major hot spot 欠失例ではさらにアルカリよりかつ低分子（240 kd 前後）のスポットを検出した。(B)DMD ではほとんど dys 抗体に染色されなかったが一部陽性線維があり，症例により各抗体の染色性に差異が見られた。DMD 保因者ではモザイクパターンを呈し，BMD では染色性が低下し，minor hot spot 欠失例で欠失付近の抗体にて染色されず，欠失非検出例の一部でC末端の染色性が見られなかった。

目　的

骨格筋障害を主徴としたジストロフィノパチー［Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD），Becker 型筋ジストロフィー（BMD）］の診断確定は臨床・病理・生化学・分子遺伝学的に総

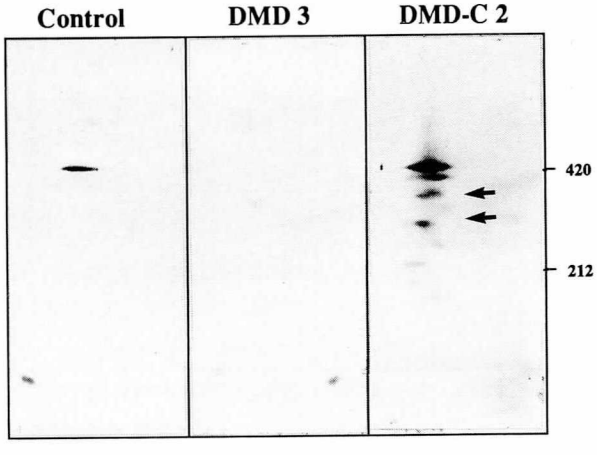


図1　Dys2 抗体を用いた免疫二次元電気泳動法による DMD，DMD 保因者（DMD-C）ジストロフィン（dys）分析
DMD では Control に見られるような dys は検出されず，保因者では正常分子量のスポットの他の低分子スポット（矢印）が検出された。

合的になされるようになった。

本報告ではジストロフィノパチー生検筋においてのジストロフィン（dys）分析を二次元電気泳動法および免疫組織化学染色にておこない，dys 遺伝子解析の結果と比較検討した。

対象および方法

対象は DMD 4 例，DMD 保因者 3 例（2 例は顕性保因者），BMD 12例であった。DMD，BMD では dys 遺伝子解析を Chamberlain と Beggs の primer を用いた multiplex PCR 法にて行ない，DMD では 2 例，BMD は 8 例（1 例が minor hot spot，残りが major hot spot 領域であった）に欠失を確認した。

方法は dys 蛋白分析では，患者生検筋を用い，Dys1, 2, 3, A1C 抗体を用い二次元電気泳動後イムノブロットを行なった[1]。Dys 染色は生検筋凍結連続切片にて Dys1, 2, 3, 2-5E2(5E2), 4-4C5(4C5) 抗体を用い ABC 法を行なった。なお抗体 Dys1, 2, 3 は Novocastra 社製を用い，AlC 抗体は帝京大清水輝夫先生，4C5 抗体は富士レビオ，5E2 抗体は神経センター荒畑喜一先生から供与を受けた。

結　果

①ジストロフィン蛋白分析

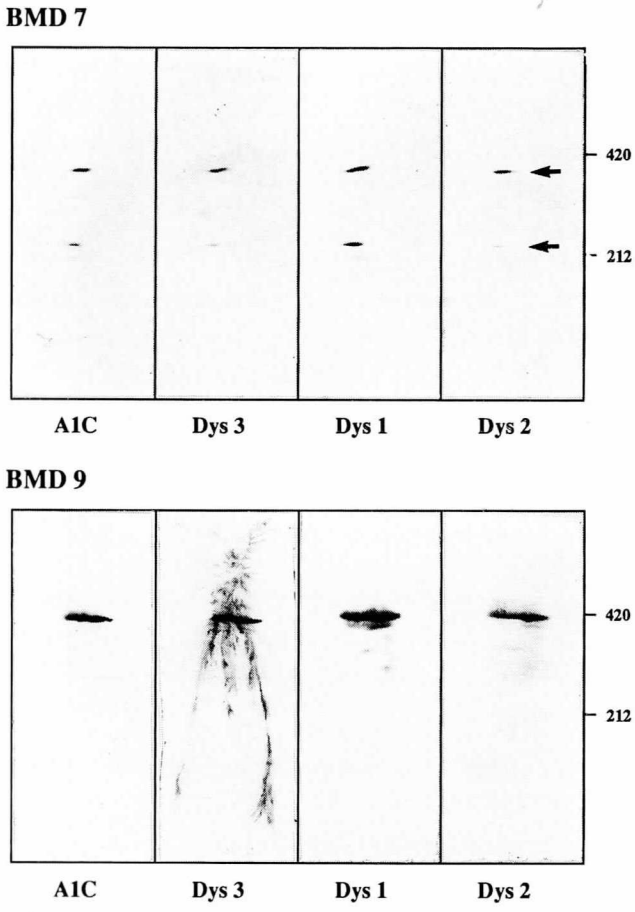


図 2　BMD での各抗体を用いた免疫二次元電気泳動法によるジストロフィン分析
Major hot spot 領域に欠失を持つ症例（BMD7：exon 45-49 欠失）では正常 dys（420 kd）よりやや低分子の部位および，240 kd 付近のやや塩基よりの 2 個所（矢印）にN端からC端までのすべての抗体でスポットが検出された。欠失を検出できなかった症例（BMD9）では蛋白量としては正常より少量であるが正常 dys と同一分子量の部位に検出された。

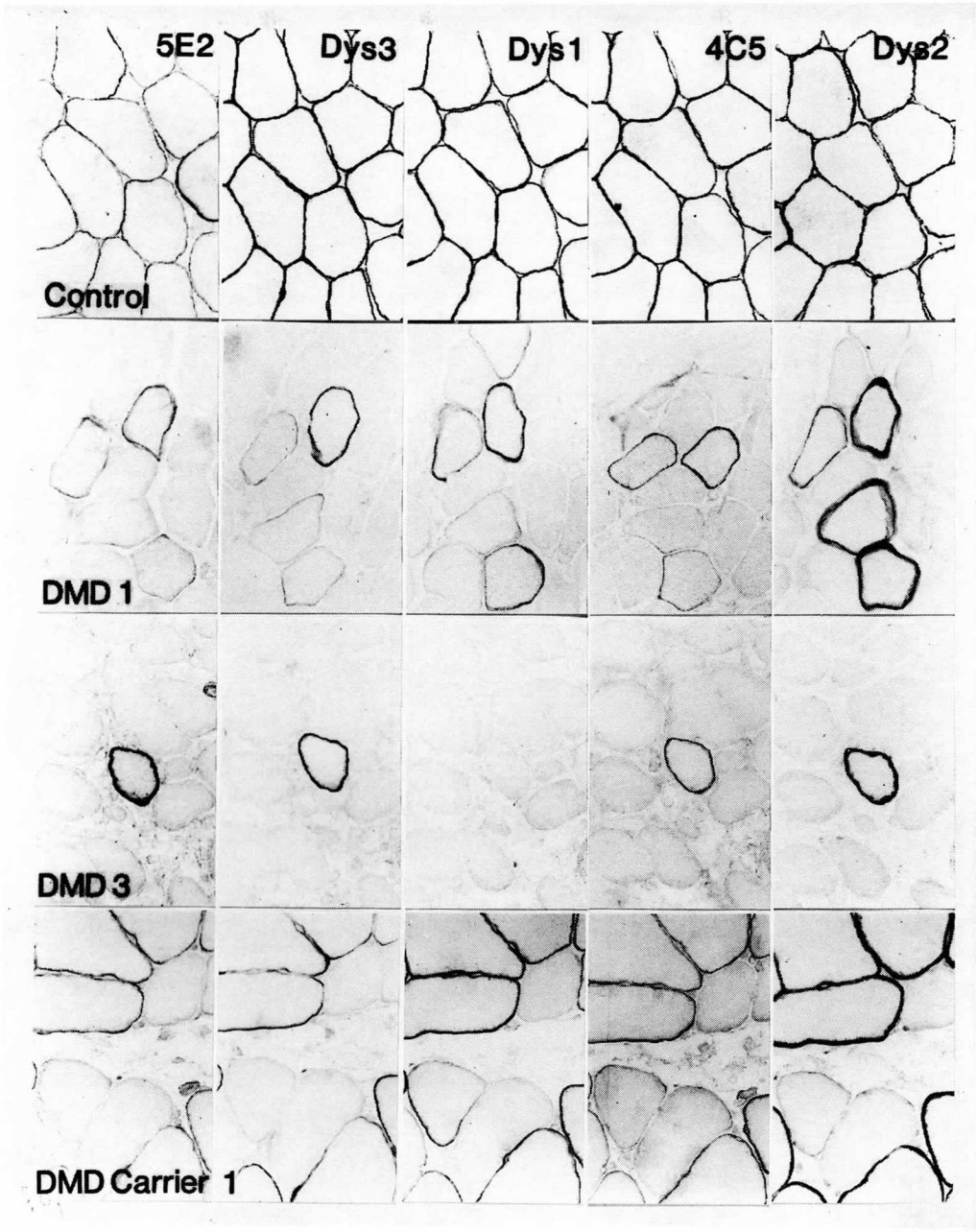


図3 DMD および DMD 保因者の連続切片での各抗 dys 抗体による免疫組織化学染色
DMD における dys 陽性線維は症例により抗体に対する反応性が異なっていた（DMD1, DMD3）。DMD 保因者（DMD Carrier 1）ではモザイクパターンを示していた。

DMD 筋では抗体 Dys1, 2, AlC とも revertants（後述）由来と推定される蛋白を含め dys は検出されず，DMD では dys 蛋白が欠如していた。DMD 保因者では 420 kd の正常分子量の dys の他に正常では見られない 360, 290 kd のスポットを認めた（図1）。

BMD では major hot spot 欠失例では dys より低分子 395-370 kd の dys とさらに低分子かつ塩基側に 240 kd 付近にN端からC端までの各抗体で検出されるスポットが出現した（図

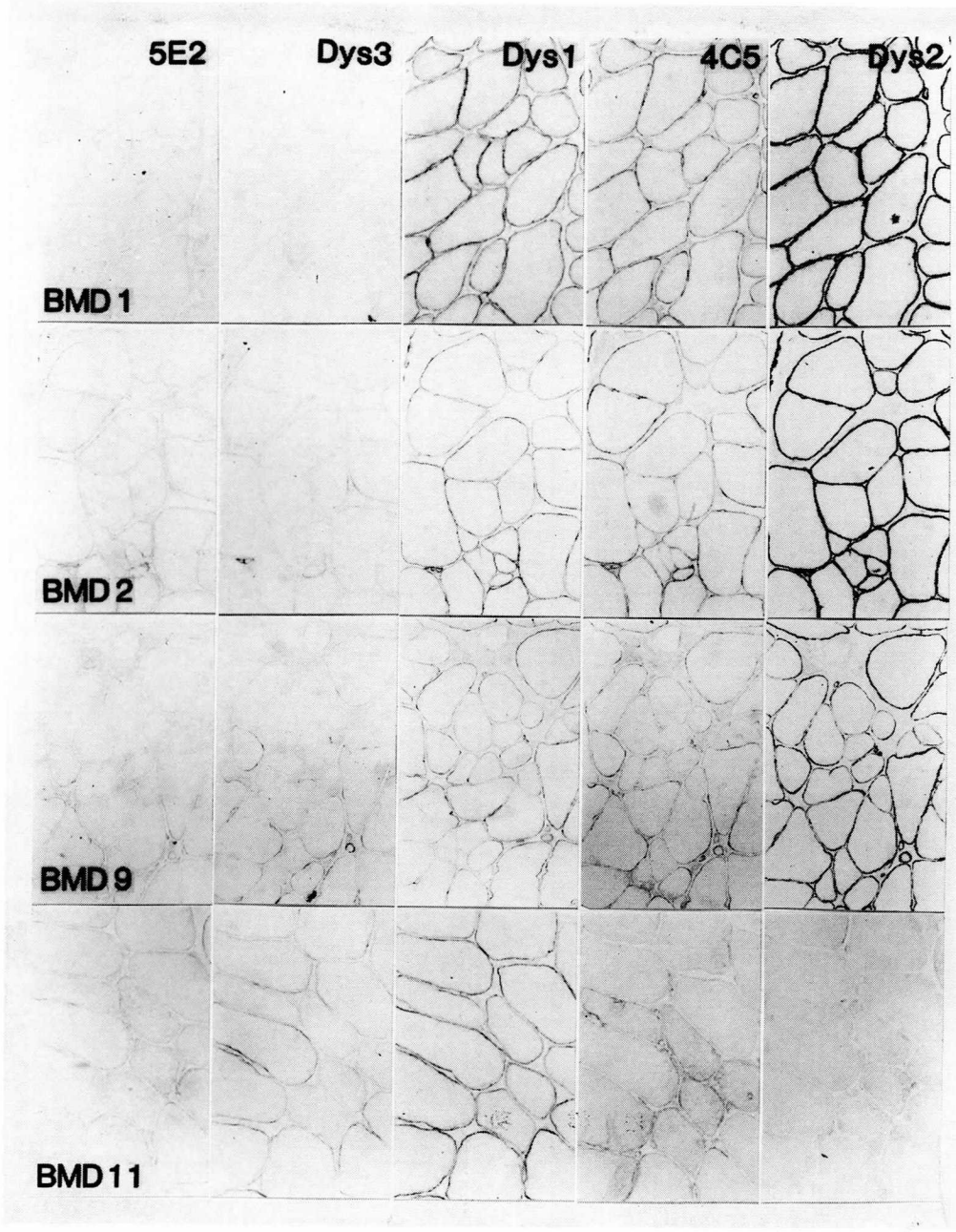


図4　BMD の連続切片での各抗 dys 抗体による免疫組織化学染色
Minor hot spot 領域欠失例（BMD 1：exon 12-17 欠失）では欠失領域に対応する抗体（5E2, Dys3）では染色さなかった。欠失が確認されなかった症例（BMD11）ではC末端に対する抗体（4C5, Dys2）で染色されなかった。他の症例では各抗 dys 抗体に対し染色性の低下を見た。

2）。minor hot spot 領域 exon 12-17 欠失例では欠失サイズ担当の 360 kd の低分子 dys を検出したが，major hot spot 領域欠失例のような低分子スポットは検出されなかった。dys 遺伝子欠失例の dys 蛋白分子量は遺伝子欠失サイズとほぼ相関していた。欠失非検出例では dys 分子量は正常で蛋白量が低下していた。

②ジストロフィン染色

DMD では殆どの筋線維は各抗 dys 抗体にて染色されないが，一部 dys 染色性を保つ線維

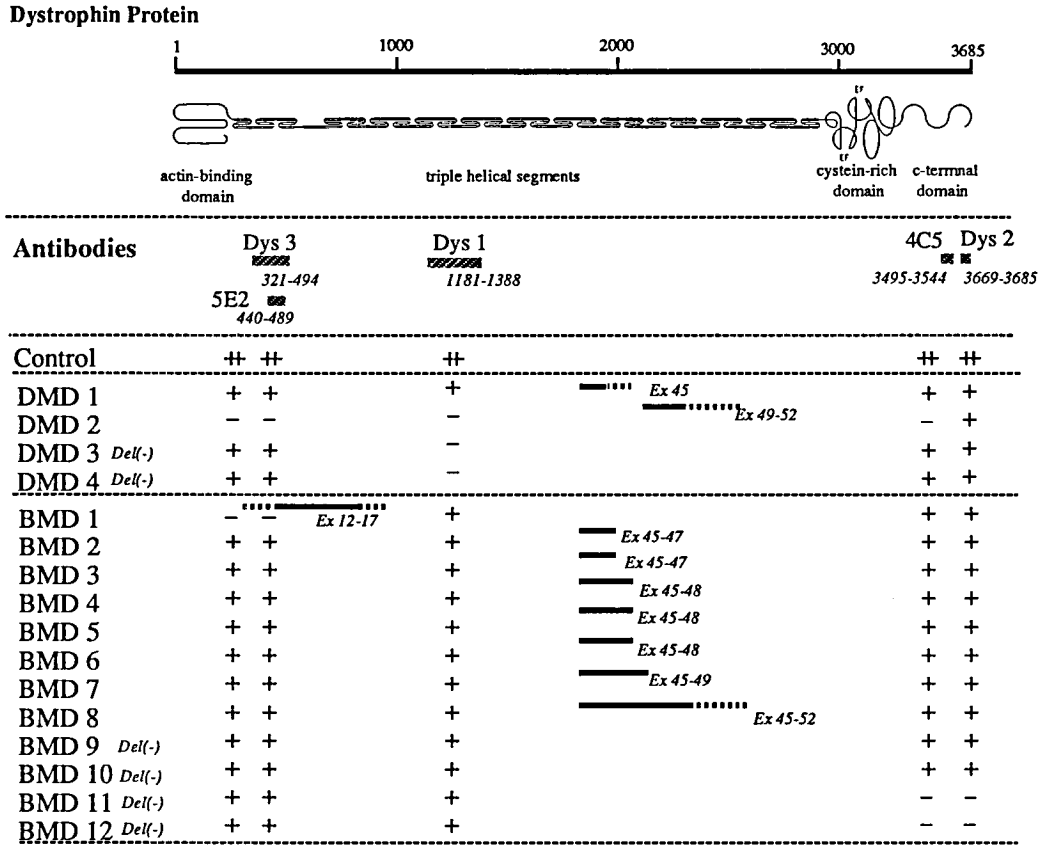


図5 DMD-BMD 各症例の dys 遺伝子欠失部位と各種抗 dys 抗体による染色性の対比

DMD 1～4 は dys 陽性線維（revertants）の染色態度を示したが，症例により染色態度が異なっていた。dys 遺伝子非検出例（DMD3, 4）では rod domain に対する抗体（Dys1）では染色性されなかった。

BMD では全般性に染色性が低下していたが，BMD1 では欠失部位に対応した 5E2, Dys3 抗体で染色されず，欠失の確認できなかった BMD 11, 12 ではC末端の抗体（4C5, Dys2）で染色されなかった。

いわゆる revertants を認めた。連続切片による各抗体による染色では，revertants は exon 45 欠失例では各抗体にてほぼ染色され，exon 49-52 欠失例では Dys 2 抗体でのみ染色され，欠失を確認できなかった2症例では Dys1 にのみ染色されなかった（図3，図5）。

DMD 保因者ではモザイクパターンを示したが，dys 陰性線維数は陽性線維に比し低頻度であった（図3）。

ほとんどの BMD 例では全線維に染色性が低下（faint pattern）し，一部線維に濃淡差いわゆる patchy pattern を示した。また minor hot spot 領域の exon 12-17 欠失例では欠失部位に相当するN端側 5E2, Dys3 抗体に染色されなかった。Dys 遺伝子欠失非検出例で C端抗体(Dys2, 4C5) の染色性の欠如した症例があった（図4，図5）。

考　察

①ジストロフィン蛋白分析

DMD では dys が欠如し，DMD 保因者では正常分子量の dys に加え，通常は見られない複数の低分子のスポットを検出したが，保因者に特異的所見であるか否かに現時点では断定できなかった。

BMD では dys 遺伝子欠失例では欠失サイズ

にほぼ対応した低分子の dys 蛋白を検出した。さらに major hot spot 領域欠失例では 240 kd 付近のやや塩基よりのスポットを検出したが本スポットの蛋白はN端および rod domain, C 端の各抗体で検出されたことより，dys 蛋白の分解産物と考えることは困難であり，dys 遺伝子の alternating splicing などにより作られた異常 dys 蛋白の可能性が示唆された。

②ジストロフィン染色

DMD では dys 陽性線維いわゆる revertants が僅かに存在するが，各抗 dys 抗体による染色性は dys 遺伝子欠失例の 1 例はすべての抗体で染色され，1 例では Dys2 でのみ染色され，非欠失例では rod domain の Dys1 抗体では染色されなかった。これは再 mutation の結果 out-of-frame から in-frame に変化したのか，alternating splicing の結果，部分欠失を持つ dys 蛋白が発現した可能性が考えられた。しかしながら二次元電気泳動で revertants に由来すると考えられる異常 dys 蛋白は今回検出は出来なかった。

DMD 保因者ではすべての抗体にてモザイクパターンを示し，孤発の顕性保因者の診断が可能であった。また dys 陰性線維は dys 陽性線維より低頻度であり，dys 陰性線維の増加に何等かの抑制機序などの関与も推察された。

BMD では minor hot spot 領域欠失例で欠失部位の抗体（2-5E2, Dys3）での染色性が見られず，dys 遺伝子欠失部位と蛋白欠損部の対応が見られた。また欠失非検出例で C末端の Dys2, 4C5 抗体に反応しない症例があった。その他の症例では各抗体とも染色性の低下が見られ，筋細胞膜における dys 蛋白量の減少が示された。

文　献

1）Hori S, Sugiura H et al : Detection of dystrophin on two-dimensicnal gel electrophoresis. Biochem Biophys Res Commun **161** : 726, 1989

免疫走査電子顕微鏡によるジストロフィン局在の検討

班　員　河　原　仁　志
国立療養所松江病院小児科

共同研究者　満　嶋　　明[1]，高　田　邦　安[2]
[1] 鳥取大学医学部解剖学第2　[2] 東京都神経研臨床神経病理

要　旨

ジストロフィンの筋細胞膜内面における存在様式を明らかにするため，超高分解能走査型電子顕微鏡にてラット骨格筋細胞膜内面の観察を行った。筋細胞膜内面には線維状構造物がみられコロイド金標識抗ジストロフィン抗体を用いた検討では，この線維状構造物に金粒子がほぼ一定の間隔（100-150 nm）で付着していた。したがって観察された線維状構造物はジストロフィン分子と考えられた。その分布は格子状ではなく様々な方向に広がる樹枝状であった。走査型電子顕微鏡による広範囲な筋細胞膜内面の観察はジストロフィンの存在様式の形態学的研究に有用である。

はじめに

走査型電子顕微鏡は細胞内小器官の3次元的観察[1]のみならず細胞膜などの平面的構造物の表面を広い視野で観察することが可能である。ジストロフィンは筋細胞膜内面（細胞質側）に存在する線維状の蛋白と考えられる[2)3)]がその分布様式や機能は不明である。そこで我々はラットの筋細胞を使用して走査型電子顕微鏡による細胞膜内面の観察法を開発し，それによりジストロフィンの細胞内存在様式およびその3次元的形態を観察したので報告する。

材料および方法

成 Wistar ラットを用い麻酔下でヒラメ筋を摘出した。摘出した筋を速やかに PHEM バッファー[4]に入れ，顕微鏡下で数本の筋細胞の塊にほぐした。それらを ポリ-L-リジン を塗布したカーボンプレート[5)6)]上に載せ，静かにスライドガラスにより圧迫した。ピンセットを用いてスライドガラスを剝がしプレート上に筋細胞膜内面を剖出した。2％パラフォルムアルデヒドと0.1％グルタールアルデヒドの混液にて浸漬固定後，牛血清アルブミンにて処理し，各々異なるジストロフィンの部位を認識する3種の抗ジストロフィン抗体（4-4C5，2-5E2，60 Kd）を同時に反応させた。洗浄後これらの抗体をプロテイン A金（粒子径：15 nm）にて標識し，2％グルタールアルデヒドにて再固定した。ついでオスミウム酸，タンニン酸による導電染色，70〜100％上昇エタノール系列脱水後，t-ブチルアルコール凍結乾燥法により乾燥し金属蒸着を行わずに超高分解能走査型電子顕微鏡（Hitachi UHS-T1）にて観察した。

結　果

筋細胞膜内面が広範囲に観察でき，その表面には長さ約1 μm の棒状構造物や小胞状構造物が散在していた（図1）。強拡大で観察すると，数多くの線維状構造物が見られ，抗ジストロフィン抗体の存在を示す金粒子が付着し，ほぼ一定の間隔（100-150 nm）で配列していた。その線維状構造物の分布は樹枝状に見られる部位があった（図2）。

考　察

今回我々は，筋細胞膜内面の走査型電子顕微

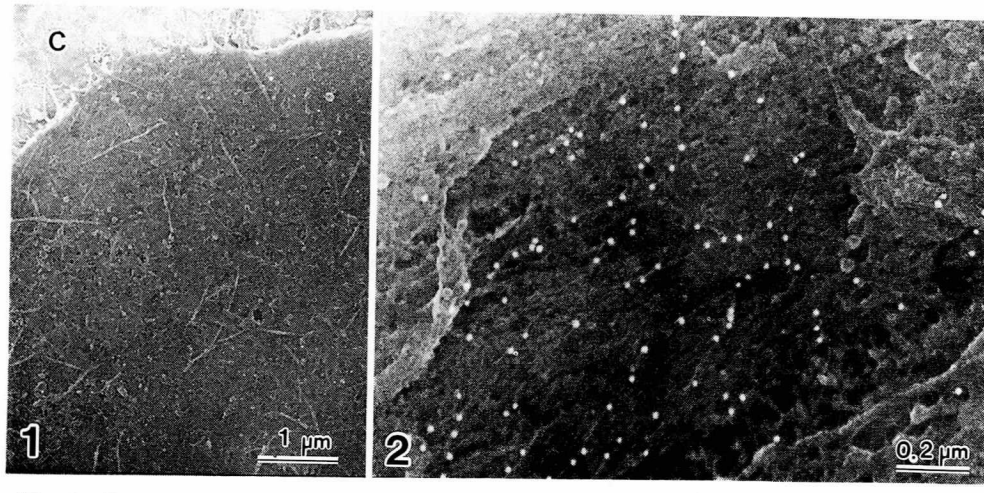


図 1 Scanning electron micrograph of the cytoplasmic face of the plasma membrane of the muscle cell. Plasma membrane, its inner face up, covers the carbon plate (c). Some myofilamentous structures are remained.

2 The immunogold labelling of dystrophin. The gold particles attach to the fibrous structures, which are considered as dystrophin molecules. Dystrophin fibers form a linear or arborescent pattern.

鏡による観察法を考案し，さらに金コロイド標識法を応用して細胞膜裏打ち構造の要員であるジストロフィンの分布および形態を調べた。透過型電子顕微鏡による in vitro での観察ではジストロフィンは線維状の形態をとり，長く連なりやすい性質があると言われている[7)8)]。これらの形態的特徴は我々が観察した抗ジストロフィン抗体が付着した線維状構造物の観察所見と良く一致する。したがって我々が観察に成功したこの線維状構造物はジストロフィンと考えられた。またジストロフィンの存在様式は免疫透過型電子顕微鏡法により格子状の配列をとると想像されている[9)10)11)]。しかし我々の観察では少なくとも一部はジストロフィンが長く連なり樹枝状の配列をとると考えられた。

走査型電子顕微鏡による細胞膜内面の観察は，ジストロフィンのみならず細胞膜裏打ち構造の存在様式の解明やその他の細胞骨格との相互関係の解析に有用である。

文　献

1) Kawahara H, Houdou S et al : Scanning electron microscopic observations on muscle cells of experimental mitochondrial myopathy produced by 2,4-dinitrophenol. J Submicrosc Cytol Pathol **23** : 397-403, 1991

2) Koenig M, Monaco AP et al : The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell **53** : 219-228, 1988

3) Hoffman EP, Kunkel LM : Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron **2** : 1019-1029, 1989

4) Schliwa, M, Van Blerkom, J : Structural interaction of cytoskeletal components. J Cell Biol **90** : 222-235, 1981

5) Mazia, D, Schatten, G et al : Adhesion of cells to surfaces coated with polylysine. Applications to electron microscopy. J Cell Biol **66** : 198-200, 1975

6) Tanaka K, Mitsushima A et al : Direct visualization of colloidal gold-bound molecules and a cell-surface receptor by ultrahigh-resolution scanning electron microscopy. J Microsc **161** : 455-461, 1991

7) Murayama T et al : Molecular shape of dystrophin purified from rabbit skeletal muscle myofibrils. Proc Japan Acad **66** : 96-99, 1990

8) Pons F, Augier N et al : Isolated dystrophin mulecules as seen by electron microscopy. Proc Natl Acad Sci USA **87** : 7851-7855, 1990

9) Watkins SC, Hoffman E P et al : Immunoelectron microscopic localization of dystrophin in

myofibres. Nature **333** : 863-866, 1988

10) Cullen MJ, Walsh J et al : Ultrastructural localization of dystrophin in human muscle by using gold immunolabelling. Proc R Soc Lond **240** : 197-210, 1990

11) Cullen MJ, Walsh J et al : Immunogold labelling of dystrophin in human muscle, using an antibody to the last 17 amino acids of the C-terminus. Neuromuscular disorders **1** : 113-119, 1991

Ⅳ．治療

A. 評価法と治療法の開発

プロジェクト研究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

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者　松村　剛[1)]，宮井一郎[1)]，野崎園子[1)]
植田能茂[2)]，藤本康之[2)]
[1)] 国立療養所刀根山病院神経内科　[2)] 国立療養所刀根山病院理学診療科

要　旨

Duchenne muscular dystrophy (DMD) に対して，Prednisolone (PSL) を体重 1 kg あたり 1 mg を隔日投与し，その有効性を検討した。対象は PSL 投与時年齢が 7 歳台の 5 名で，4 名が既に48週以上にわたり服用している。既に終了している EST 治療研究と同様の ADL テスト，筋力テスト，運動機能テストを行い，EST 偽薬群（7 歳台に服用開始した12名）の成績と比較検討した。ADL テストでは，EST 偽薬群では ADL 総点数が服薬後直線的に減少していくのに対し，PSL 48週以上服用の 4 名中 3 名では開始時の総点数がほぼ維持されていた。ADL 総点数の差（48週時 ADL 総点数－開始時総点数）で評価すると，EST 群では 9 名が悪化（－3 以下）であるのに対し，PSL 群では 4 名中 3 名が不変（－2～＋1）であり，PSL 群に ADL が維持されている患者が多かった。また運動機能テストでも ADL が維持されている 3 名では，6 動作中 3 動作以上において所要時間の短縮がみられた。重篤な副作用はみられていない。

目　的

プロジェクト研究として1991年10月から Duchenne muscular dystrophy (DMD) 患者に Prednisolone (PSL) を投与し，その効果を観察している。既に48週以上の長期服用を続けている患者 4 名を経験しているので，その成績を報告する。

対象・方法

当初，対象は投与開始時年齢が10歳以下で，独歩可能な DMD 患者としたが，進行中の治療研究の対象患者は，投与時年齢が 7 歳 1 ケ月から 7 歳11ケ月の 5 名である（表 1）。DMD 発症は 1 歳11ケ月から 3 歳で，2 名は家族歴を有している。

PSL 投与に先立ち，患者や保護者に欧米における PSL 治験成績や PSL の副作用を充分説明し，同意を得た。

PSL 治療のプロトコールを図 1 に示す。PSL は体重 1 kg あたり 1 mg を隔日朝に投与した。投与期間は48週以上を目標にした。

臨床評価項目は，表 2 に示すように ADL テスト（9 項目について 4～7 段階評価，満点は

表 1　PSL 治療の DMD 患者一覧

	生年月日	発症年齢	PSL投与時年齢	家族歴
1. M. S.	S59. 5.12	1歳11ケ月	7歳4ケ月	(−)
2. I. R.	S59. 7. 3	3歳	7歳3ケ月	(+)
3. K. A.	S58.11. 8	3歳	7歳11ケ月	(−)
4. T. K.	S59.10.13	2歳7ケ月	7歳1ケ月	(+)
5. I. T.	S59. 9.29	2歳	7歳6ケ月	(−)

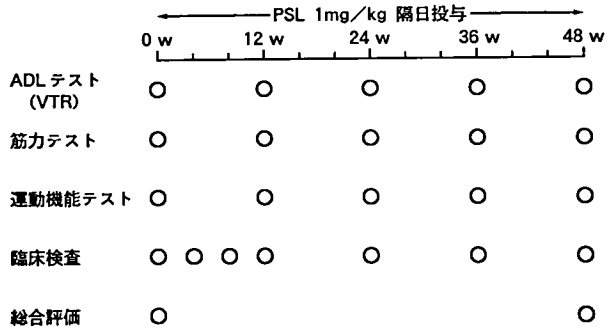


図1　PSL 治療プロトコール

表2　臨床評価項目

ADL テスト（VTR 判定）	
(1) 立っている	5段階評価
(2) 椅子に坐る	4　〃
(3) 椅子から立ち上がる	5　〃
(4) しゃがむ	5　〃
(5) 這う	5　〃
(6) 床から立ち上がる	5　〃
(7) 階段を昇る	7　〃
(8) 階段を降りる	6　〃
(9) 歩く	5　〃

運動機能テスト（所要時間測定）
(1) 仰臥位からの立ち上がり
(2) 仰臥位からの起き上がり
(3) 椅子から立ち上がり
(4) 階段4段昇り
(5) 10m 走行
(6) 3m 這行

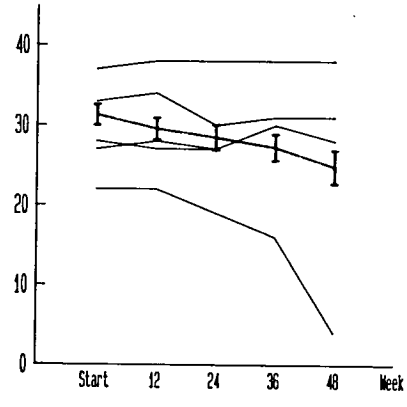
38点)，筋力テスト（ダニエル法)，運動機能テスト（6動作の所要時間を測定）であり，各テストを PSL 投与開始時，投与後12週ごとに実施した。

臨床検査項目は末梢血液像，血清電解質，血液生化学（CK, GOT, LDH, Mb, MLC, 血糖)，検尿などであり，投与開始時，投与後4，8，12週，12週以降は12週ごとに調べた。

今回得られた成績は，多数の DMD 患者を対象に，上記のほぼ同様のプロトコールを用いて実施された EST 二重盲検試験の成績と比較，検討した。すなわち，対照として7歳時に EST の偽薬を投与された12名の成績を利用した。

結　果

1992年11月4日時点における PSL 服用期間



—：Prednisolone投与例，　I：EST DB study プラセボ群（平均±S.E.，n=12）

図2　ADL テスト—総点数の経時的変化

は，症例1から4までの4名では48週に，症例5では28週に達した。各々の臨床評価の成績は以下のとおりである。

ADL テスト：まず総点数の経時的変化を図2に示す。EST の偽薬群12名の開始時平均 ADL 点数は 30.8±4.1，48週終了時は 24.3±7.1 であり，直線的に平均総点数は減少していくのに対し，PSL 群では48週終了の3名が開始時の総点数を維持していた。ADL テストの具体例として，床（正座位）から立ち上がり動作の成績

評価基準

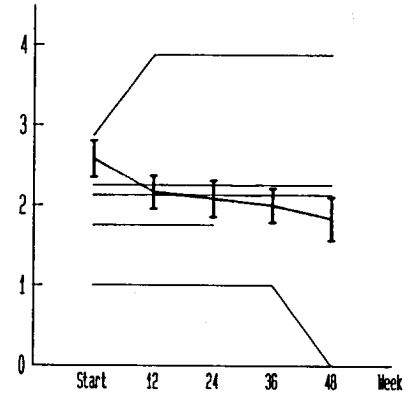
4：手を使わずに立ち上がれる。

3：床に手をつかずに、手で膝を押して立ち上がる。

2：床に手をつき、手で膝を押して立ち上がる。

1：物につかまれば立ち上がれる。

0：全くできない。



—：Prednisolone投与例

I：EST DBstudy プラセボ群（平均±S.E.，n=12）

図3 ADL テスト—正座位からの立ち上がり

表3 ADL テストによる評価判定

PSL 治療群	PSL 服用48週時 ADL 総点数(a)	開始時 ADL 総点数(b)	(a)−(b)	判定
1. M.S.	31	32	−2	不変
2. I.R.	28	27	+1	不変
3. K.A.	4	22	−18	著明悪化
4. T.K.	38	37	+1	不変
EST プラセボ群	**EST 服用48週時 ADL 総点数(a)**	**開始時 ADL 総点数(b)**	**(a)−(b)**	**判定**
1. K.M.	18	27	−9	中等度悪化
2. E.Y.	25	32	−7	中等度悪化
3. K.T.	38	36	+2	改善
4. T.O.	32	34	−2	不変
5. K.I.	27	30	−3	軽度悪化
6. Y.H.	25	29	−4	軽度悪化
7. T.K.	21	26	−5	軽度悪化
8. D.A.	30	31	−1	不変
9. T.S.	13	21	−8	中等度悪化
10. T.M.	24	31	−7	中等度悪化
11. K.I.	22	33	−11	中等度悪化
12. K.T.	14	24	−10	中等度悪化

判定基準：+2 以上改善　−2〜+1 不変　−3〜−5 軽度悪化
−6〜−15 中等度悪化　−16以下著明悪化

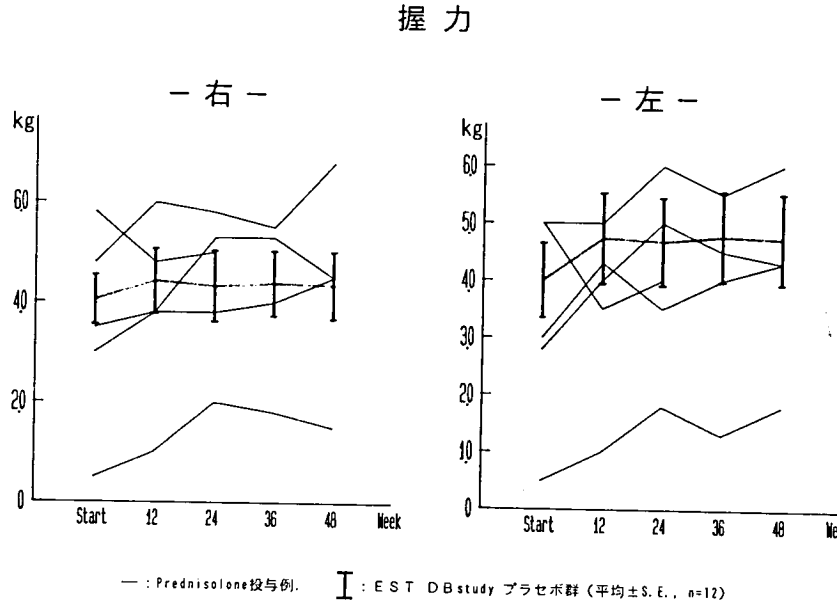


図4 筋力テスト—握力の経時的変化

を図3に示す。48週終了時に，開始時の総点数がほぼ維持できた PSL 服用の3名は，立ち上がり動作の方法においても変化がみられなかった。

PSL および EST 偽薬服用48週時の ADL 総点数(a)と開始時 ADL の総点数(b)の差(a)−(b)を算出し，＋2以上を改善，−2〜＋1を不変，−3〜−5を軽度悪化，−6〜−15を中等度悪化，−16以下を著明悪化と判定した。EST 偽薬群では改善1名，不変2名，軽度悪化3名，中等度悪化6名であったが，PSL 群では不変3名，著明悪化1名であった（表3）。PSL 服用群において不変と判定された患者の割合が高く，これは PSL により ADL が維持されていることを示唆している。

筋力テスト：PSL 服用48週終了の4名において筋力の著明な変化はみられなかった。握力は PSL 群，EST 偽薬群において若干増強した（図4）。

運動機能テスト：運動遂行の所要時間が短縮した動作数は，症例1では5項目，症例2では3項目，症例3では1項目，症例4では5項目であった。ADL テストで著明悪化と判定された症例3を除く3名は，半数以上の動作において所要時間の短縮を示した。

PSL 投与後における血清 CK の変動を図5に示す。症例2を除く4名で下降する傾向がみられた。

血糖上昇，尿糖陽性を呈した患者や PSL 服用との関連が疑われる重篤な副作用を示した患者はみられなかった。

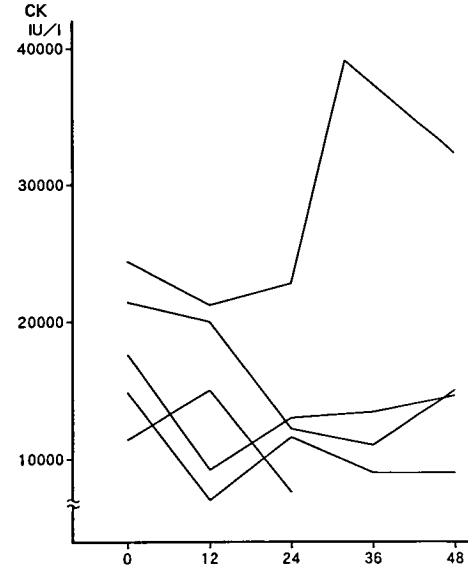


図5 血清 CK 経時的変化

考察・結論

1974年, Drachman ら[1] は14名の DMD 患者に副腎皮質ホルモンを投与し，その有効性を報告した。その後，副腎皮質ホルモンの有効性をめぐって議論が交わされた[2]。1987年，Brooke ら[3], DeSilva ら[4] は，体重 1 kg あたり 1.5～2 mg の prednisone を投与し，運動機能障害の進行抑制や歩行能の維持を認め，副腎皮質ホルモンの有効性を再確認した。Griggs ら[5] は，副腎皮質ホルモンの効果は投与量に依存していること，すなわち体重 1 kg あたり 0.75 mg の連日投与は 0.3 mg の連日投与よりも効果が明瞭であることを示した。また同時に副腎皮質ホルモンの投与量を増量すると，副作用も高率に出現することを指摘した。今回，体重 1 kg あたり 1 mg の PSL 隔日投与を選択したのは，副作用に抑えながら効果を期待できるのではないかと考えたからである。体重 1 kg あたり 1 mg の PSL を隔日48週間にわたり服用した DMD 4名中3名が，投与前の運動機能をほぼ維持できたことは，これまでの報告同様に PSL が運動機能障害の進展を抑制する効果を有している可能性を示唆している。またこの投与量・投与方法では心配されるような副作用はみられなかった。

今後，副作用に充分注意し，さらに PSL の投与を続け，PSL の長期効果を観察する予定である。

文　献

1) Drachman DB, Toyka KV et al : Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Lancet **2** : 1409, 1974

2) Siegel IM, Milier JE et al : Failure of corticosterone in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year double-blind study. IMJ **145** : 32, 1974

3) Brooke MH, Fenichel GM et al : Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone. Arch Neurol **44** : 812, 1987

4) Desilva S, Drachman DB et al : Prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. Long-term benefit. Arch Neurol **44** : 818, 1987

5) Criggs RC, Moxley RT et al : Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. Arch Neurol **48** : 383, 1991

EST 治験成績を使用にするにあたり，快諾を下さいました国立精神・神経センター神経研究所所長杉田秀夫先生，国立療養所東埼玉病院副院長石原博幸先生に感謝いたします。

Duchenne muscular dystrophy の下肢拘縮変形に対する外科治療経験

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院・神経内科
共同研究者　鍋　島　隆　治[1)]，平　林　伸　治[1)]
小　畠　秀　人[1)]，米　延　策　雄[2)]
[1)] 国立療養所刀根山病院・整形外科　[2)] 大阪大学・整形外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）では，進行する筋力低下と拘縮のため，立位・歩行能が6才から12才までの間に急激に低下，喪失する。完全に車椅子に依存するようになると脊柱の変形が出現し，その進行に伴って患者の心肺機能や ADL の障害をもたらす。喪失した立位・歩行能の再獲得を図ることは，脊柱変形を予防し，ADL を向上させるうえで重要である。歩行不能に至った DMD 児7例の下肢拘縮に対して，外科的矯正手術を施行し，術後長下肢装具装着により平均1年9ヶ月の装具立位・歩行を再獲得できた。尖足拘縮に対しては，アキレス腱延長術単独では内反拘縮を再発し，後脛骨筋腱前方移行術を併用することが必須である。同時に両股関節拘縮の解離により，良好な下肢アライメントが得られる。長期に立位・歩行を維持するためには，根気よくリハビリテーションを継続し，患児の意欲と家族の理解援助を得ることが必要である。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）では，進行する筋力低下と拘縮のため，立位・歩行能が6才から12才までの間に急激に低下，喪失する。完全に車椅子に依存するようになると脊柱の変形が出現し，その進行に伴って患者の心肺機能や ADL の障害をもたらす。喪失した立位・歩行能の再獲得を図ることは，脊柱変形を予防し，ADLを向上させるうえで重要である。歩行不能となれば起立歩行装具が処方されるが，下肢拘縮の進行に伴って，手術的矯正が必要になる。今回，われわれが行なった DMD の下肢拘縮変形に対する外科治療の結果と問題点を検討した。

対象と方法

1987年以降，7例の DMD 男児の下肢拘縮変形に対して手術治療を行なった。手術時年齢

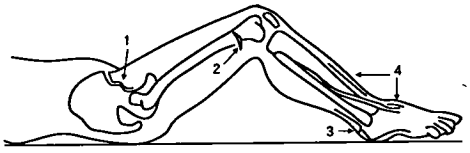
表1　症例

	症例	手術時年齢	歩行不能期間	不肢拘縮変形
1	MN	9才7月	10月	E,　FA
2	AT	12才2月	24月	EV,　FA+
3	TO	12才	30月（15月）	EV+，FA++
4	KU	10才6月	3月	E,　FA+
5	RT	8才2月	4月	E,　FA
6	TT	11才6月	15月	E,　FA+
7	MS	12才4月	18月（14月）	EV+，FA++

（　）：完全車いす生活
E：equinus contracture　　+：moderate
V：varus　　++：severe
FA：hip flexion abduction contracture

表2　手術方法

I	アキレス腱延長術　単　独	1
II	アキレス腱延長術＋後脛骨筋腱前方移行術	
	＋腸脛靭帯切離	2
III	アキレス腱延長術＋後脛骨筋腱前方移行術	
	＋腸脛靭帯切離	4
	＋大腿筋膜張筋切離	
	(＋腸腰筋切離	1)



1 : release of m. tensor fascia late
2 : release of iliotibial band
3 : elongation of Achilles fendon
4 : transfer of tibialis posterior tendon

図1　手術方法

は8才2カ月～12才2カ月（平均10才10カ月），機能障害度5度，追跡期間は1年5カ月～5年1カ月（平均2年9カ月）である。

いずれも急速に歩行能が低下し長下肢装具歩行に移行したが，中等度以上の内反尖足拘縮を有し，股関節屈曲外転拘縮・膝関節屈曲拘縮も合併していた。歩行不能・長下肢装具歩行となってから手術までの期間は，平均1年3カ月（3カ月～2年6カ月）で，2例は約1年間車椅子完全依存生活であった（表1）。

手術方法は，アキレス腱延長術単独例が1例，アキレス腱延長術および後脛骨筋腱前方移行術，腸脛靭帯切離の合併例が6例で，4例に大腿筋膜張筋解離を追加した。さらに股関節屈曲拘縮の強い1例に腸腰筋切離を追加した（表2）。

手術は全身麻酔あるいは腰椎麻酔下に，両下肢の各部位で対称的に行なった（図1）。

術後長下肢ギプス固定により，1～2日後より斜面台立位訓練を開始し漸次歩行訓練に移行した。4週後，膝継手歩行ギプスあるいは長下肢装具装着により歩行訓練を継続した。

表3　Result obtained on patients treated

patients	preope. condition	statusof ambulation	operation	result of correction	ambulation or standing	scoliosis	postop. follow-up
1	E, FA++	dependent W/C	A only	recurrence EFA+++	standing 2Y3M	++	5Y1M
2	E, FA++	ambulation with braces	A+TP +ITB	E− FA+++	ambulation with braces 1Y4M standing 7M	++	3Y9M
3	E, FA+++	completely dependent W/C	A+TP +ITB	E, FA+	standing 1Y	+++	3Y4M
4	E, FA++	ambulation with braces	A+TP +ITB	E, FA−	ambulation with braces	±	2Y2M
5	E, FA++	ambulation with braces	A+TP +ITB +TFL	E, FA−	ambulation with braces 1Y5M	−	2Y2M
6	E, FA++	ambulation with braces	A+TP +ITB +TFL	E, FA−	ambulation with braces	±	1Y7M
7	E, FA+++	completely dependent W/C	A+TP +ITB +TFC +IP	E, FA	standing	−	1Y5M

E ; equinus, F : flexion contracture, A ; hip abduction contracute, + : mild, ++ ; moderate, +++ ; severe
A ; elongation of Achilles tendon, TP ; transfer of tibialis posterior tendon, ITB ; release of iliotibial band, TFL ; release of m. tensor fascia late, IP ; release of iliopsoas

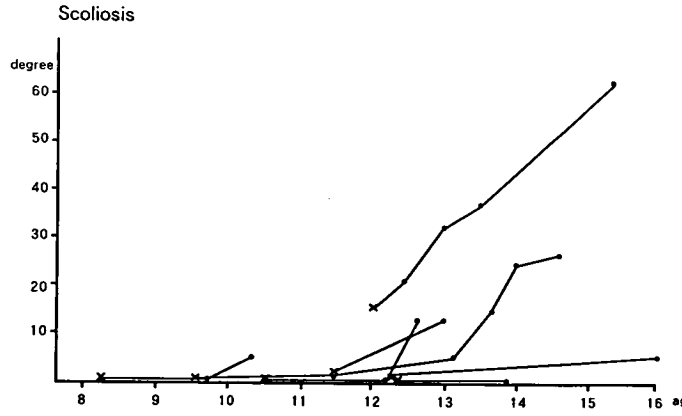


図2　各症例の側彎の推移

学校での立位訓練を容易にするための立位台を作製し，できるだけ長期に使用している。

結　果

手術後の装具立位・歩行期間は平均1年9カ月（1年～2年3カ月）で，3例は装具立位・歩行継続中（1年4カ月～2年3カ月）である（表3）。股・膝関節拘縮は装具立位不能後ふたたび進行したが，足部変形はアキレス腱延長単独例を除いて矯正が保たれていた。手術後立位・歩行不能に至った原因は，拘縮の再発，転倒による恐怖感，急激な肥満，意欲の低下であった。脊柱変形は立位不能後13才以降に出現，増強した。

各症例の脊柱変形の推移では（図2），1例を除いて比較的軽度の変化にとどまっていた。これらはいわゆる stable pathway に属している可能性もあり，外科治療の効果とは即断できない。

尖足拘縮に対するアキレス腱延長術単独では後に内反拘縮を来し，後脛骨筋が比較的末期まで保たれることからも後脛骨筋腱前方移行を追加することで足部変形の再発を予防できる。矯正手術の目的が下肢アライメントの改善であり，他関節の拘縮アンバランスがあればその解離術も追加することが望ましい。

考　察

DMD の生命予後は近年心肺不全のケアの向上により，徐々に延長している。車椅子に依存するようになると1～2年で脊柱変形が増強し，心肺機能障害をもたらす。車椅子依存の時期を遅らせれば，それだけ脊柱変形を予防できる可能性がある。DMD においては歩行可能な早期から腎筋や大腿四頭筋の筋力低下により腰椎前彎と尖足歩行が見られ，同時に大腿筋膜張筋や腓腹筋の短縮によって股関節屈曲拘縮と重心軸の前方移動が生じる。尖足拘縮の固定化により前足部での重心安定面が減少し，歩行は不安定となる。やがて筋力低下により歩行困難になるが，その前後の下肢筋力の差は軽微で，拘縮の増強による下肢アライメントの変化が立位・歩行不能の要因となる。下肢装具によって支持性は一時回復されるが拘縮の進行とともに不安定性が増し，疼痛などによって装着が困難になる。この時期の変化は急速で，立位・歩行不能を3カ月以上放置すれば回復は困難となるので矯正手術のタイミングが重要である。

Rideau らは，4～6才頃の股関節拘縮の明らかになった時期に手術を行ない，装具を用いずに歩行延長する方法を提唱している。

手術後平均1年9カ月の長下肢装具立位・歩行を再獲得できたが，術前歩行不能期間が長い症例では装具立位にとどまっていた。手術治療の効果は，手術方法だけでなく起立歩行訓練などのリハビリテーションをいかに長く根気よく継続できるかに左右され，患児自身の意欲と家族の理解援助が必要となる。現状では DMD に対する外科的治療はまだまだ消極的であり，今後治療体系全体のなかで一つの柱になるため

には患児の心理的側面も含めたQOLの向上にどのように寄与しているかを検討することが必要である。

結　　語

1　歩行不能に至ったDMD児7例の下肢拘縮に対して，外科的矯正手術を施行し，術後長下肢装具装着により平均1年9カ月の装具立位・歩行を再獲得できた。

2　尖足拘縮に対しては，アキレス腱延長術単独では内反拘縮を再発し，後脛骨筋腱前方移行術を併用することが必須である。同時に両股関節拘縮の解離により，良好な下肢アライメントが得られる。

3　長期に立位・歩行を維持するためには，根気よくリハビリテーションを継続し，患児の意欲と家族の理解援助を得ることが必要である。

文　　献

1）Eyring EJ, Johnson EW et al : Surgery in muscular dystrophy. JAMA **222** : 1056, 1972

2）Rideau Y : Treatment orthopedic deformity during the ambulatory stage of Duchenne muscular dystrophy. in Neuromuscular disease, ed. by Serratrice G et al, Raven Press, New York, 1984, p. 557

3）Vignos PJ, Wagner MB et al : Predicting the success of reambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg **65A** : 719, 1983

4）小田剛紀，鍋島隆治ら：Duchenne型筋ジストロフィーの脊椎変形—その進行の縦断的研究—．臨整外誌　**25** : 919, 1990

5）Williams EA, Read A et al : The management of equinus deformity in Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg **66** : 1623, 1984

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

班　員　五十嵐　勝　朗
国立療養所岩木病院

共同研究者　大竹　進[1)]，中島菊雄[1)]，川原禮子[2)]
佐々木正則[2)]，小出信雄[3)]，黒沼忠由樹[3)]
塩谷睦子[3)]

[1)] 国立療養所岩木病院整形外科　[2)] 国立療養所岩木病院内科　[3)] 国立療養所岩木病院小児科

要　旨

進行性筋ジストロフィーでは夜間の低酸素血症が高頻度で見られている。これら呼吸不全を伴う11例の筋ジストロフィーに鼻マスクによる人工呼吸（NIPPV）を試みた。デュシェンヌ型8例，筋緊張性2例，肢体型1例で，経過観察期間は129日から789日であった。肺炎・肺梗塞による急性呼吸不全と重症の夜間の低酸素血症を呈した症例でNIPPVを行った。人工呼吸器は従量式を用い，マスクはNasal Mask Systemを用いた。10例は夜間だけ行ったが，1例は昼間のNIPPVも併用した。

高炭酸ガス血症，低酸素血症を呈した症例もNIPPV開始後数分で$ETCO_2$, SaO_2は正常化し，夜間の低酸素血症が改善し，さらに昼間の動脈血ガス分析でも改善がみられ，長期に渡りNIPPVを継続できた。

神経筋疾患におけるNIPPVは換気効率がよく，気管切開より非侵襲的で，さらに術後の呼吸管理にも適応があると思われ，気管切開の時期を遅らすことが出来ると思われた。

はじめに

最近，睡眠時無呼吸症候群として夜間の低酸素血症が注目されているが，筋ジストロフィーでも高頻度で見られている[1)]。これに対し酸素投与を始め，体外式陰圧人工呼吸器（以下CRと略）が使用され効果が認められているが[2)]，症例によってはCRを使用しても低酸素血症が改善されず，気管切開を余儀なくされる場合もある。1987年には，Kerby[3)]が，5例の神経筋疾患患者にNasal Maskと従量式人工呼吸器を用いた人工呼吸（NIPPVと略）を行い有効であったと報告した。演者も1988年の本班会議にてNIPPVについて報告したが[4)]，今回はその後のNIPPVの短期成績について報告する。

対象および方法

現在まで11例の筋ジストロフィーにNIPPVを行った。鼻マスクはRespironics社製Nasal Mask Systemを用いた。人工呼吸器は従量式を用い，1回換気量600 ml，呼吸回数10回，分時換気量を6Lとし，加温，加湿器は用いず，症例により至適酸素濃度を選択した。睡眠時は全例，口から気流がもれるため，マウスピース（マウススクリーン）を使用した。

結　果（Table 1）

現在までNIPPVを行った例は，デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下DMDと略）8例，筋緊張性ジストロフィー2例，肢体型ジストロフィー1例で，DMDの開始時年齢は，14才から24才，平均19才であった。11例のNIPPVを

Table 1 Clinical data in eleven patients with progressive muscular dystrophy

Case no.	Diag.	Age at starting (years)	Duration (days)	Treatment before NIPPV (night time)	Before NIPPV				After NIPPV			F_IO_2 during NIPPV
					%vc	PaO_2*	$PaCO_2$*	stage (SaO_2)**	PaO_2*	$PaCO_2$*	stage (SaO_2)**	
1	DMD	19	789	CR+O_2	21	53	69	4	74	55	2	0.21
2	DMD	18	622	CR+O_2	17	74	57	4	72	52	2	0.21
3	DMD	14	548	CR+O_2	20	64	60	4	68	62	2	0.35
4	DMD	17	525	O_2, Intub.	11	66	54	4	61	62	1	0.21
5	DMD	18	395	O_2	18	77	61	4	83	52	2	0.3
6	DMD	19	335	O_2, Intub.	—	89	45	2	80	44	1	0.21
7	DMD	23	271	O_2	18	69	59	3	82	55	1	0.35
8	DMD	24	129	O_2	10	82	55	3	68	60	1	0.35
9	MyD	40	617	O_2	22	40	65	4	51	61	1	0.35
10	MyD	50	667	O_2	55	57	47	4	61	40	1	0.35
11	LG	51	369	O_2	37	69	56	4	69	56	1	0.35

Abbreviations
DMD : Duchenne muscular dystrophy, MyD : myotonic dystrophy, LG : limb-girdle dystrophy,
CR : cuirass respirator, O_2 : oxygene theraphy, Intub. : intubation of endotracheal tube,
* : arterial blood gass in daytime (torr),
** : stages of nocturnal hypoxia according to lowest SaO_2

開始してからの経過期間は，129日から789日であった。酸素療法を併用したCRからNIPPVに移行したのが3例，酸素療法からCRを経ずにNIPPVに移行したのが6例であり，さらに肺炎と肺梗塞と思われる急性呼吸不全で経口的気管内挿管後翌日抜管し，NIPPVに移行したのが2例であった。高炭酸ガス血症，低酸素血症はNIPPV開始後数分で正常化し，夜間の低酸素血症の障害度分類も改善した。さらにNIPPVを行っていない昼間の動脈血ガス分析でも改善がみられ，NIPPVを開始してから気管切開に移行した例は1例もなかった。room airでは低酸素血症が改善せずF_IO_2をあげた症例が7例あったが，CO_2ナルコーシスはおこさなかった。合併症としては，鼻根部の皮膚の障害が，8例に認められたが，重篤なものはなかった。

症例1：DMD 16才で，CRを開始し順調に経過していたが，低酸素血症が徐々に進行し，19才でNIPPVを開始した。20才より昼間のNIPPVも希望し，時々車椅子上でもNIPPVを使用するが，外泊，旅行については，携帯用人工呼吸器を持参して今まで通りの生活を送っている。

症例5：DMD 18才で呼吸器感染症のため排痰が困難になり，F_IO_2 0.3でNIPPVを開始した。胸水の貯留も認めたが，10日後にはほぼ正常化した。この間，鼻汁鼻閉には，点鼻薬を用いることにより，NIPPVを継続でき，気管切開あるいは気管内挿管による人工呼吸と同じように管理することができた。

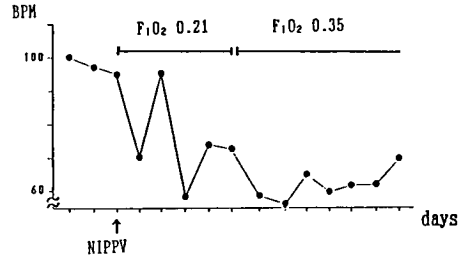


Fig. 1 Clinical course of heart rate and NIPPV

症例11：肢体型 51才，酸素投与にもかかわらず夜間の低酸素血症が改善せず，朝6時の脈拍数は110から120 BPMで1991.03.18よりF_IO_2 0.21でNIPPVを開始した。しかし，低酸素血症は改善されずF_IO_2 0.35として頻脈も低酸素血症も改善した（Fig. 1）。

考　察

神経筋疾患における夜間の低酸素血症の病因としては，肺胞低換気・気道の閉塞などがあげ

Table 2 Stages of nocturnal hypoxia according to lowest SaO_2

stage 1…90%≦SaO_2
stage 2…85%≦SaO_2<90%
stage 3…80%≦SaO_2<85%
stage 4…SaO_2<80%

られている。NIPPV は神経筋疾患による呼吸不全末期の症例に有用で，さらに肺炎などの急性増悪期にも応用可能である。酸素療法でも夜間の低酸素血症が改善されない症例，術後など気管内チューブ抜管後にも適応があると思われた。

NIPPV の特徴として，気管切開が不要なため日常生活の規制が少なく，人工呼吸器の種類を選択すれば，外出・外泊，在宅療養も可能である。CR に比較し，装着が簡単，十分な換気が得られ，快適で，体位変換・排尿が容易，騒音が少ない，などの利点がある。そのほか，Delaubier ら[5] によると，DMD の肺活量の低下が NIPPV により防げたと報告しており呼吸不全の進行を遅らせる効果についても期待できるかもしれない。

NIPPVの開始時期については，夜間の低酸素血症による呼吸障害の評価で決めている(Table 2)[6]。ステージ4になったときは，酸素療法を開始し，それでも夜間の低酸素血症がステージ4の時は NIPVP を開始するようにしてきた。しかし，今回の検討で NIPPV を行いステージ3と低酸素血症が改善されたにもかかわらず，頻脈が改善されず，F_IO_2 を上げて改善した例の経験から，安全率も考慮し，ステージ3で酸素療法を開始し，改善されない時は，NIPPV を開始している。

さらに，DMD の経時的な夜間の低酸素血症の観察では各ステージの経過期間は，ステージ2から3へは7カ月，ステージ3から4へは10カ月で移行することから，各ステージ別の夜間の SaO_2 の検査間隔をステージ1では年1回，ステージ2では年2回チェックし，ステージ3の評価が早い段階で出来るようにしている。

まとめ

1．NIPPV の短期成績について検討した。
2．NIPPV は神経筋疾患の呼吸不全に適した方法である。
3．開始時期は，夜間の低酸素血症による呼吸障害の評価から決定するのがよいと思われる。

文　献

1）大竹　進，中村隆二郎，五十嵐勝朗，黒沼忠由樹他：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における夜間動脈血酸素飽和度の低下とその治療について．呼吸と循環　**38**：463，1990
2）松家　豊：進行性筋ジストロフィー症に対する体外式人工呼吸．医療　**43**：1250，1989
3）Kerby ER, Mayer LS, Pingleton SK：Nocturnal Positive Pressure Ventilation via Nasal Mask. AM REV RESPIR DIS **135**：738, 1987
4）大竹　進，中村隆二郎，秋元義巳，五十嵐勝朗，他：DMD 呼吸不全患者に対する NIPPV および NCPAP の試み．厚生省精神神経疾患委託費　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　昭和63年度研究報告書，1989, p. 309
5）Delaubier A, Guillou C, Mordelet M, Ridou Y：Assistance ventilatoire precocepar voie nasale dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Agressologie, **28**：737, 1987
6）大竹　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．リハビリテーション医学，29，10，817，1992

成長促進因子のジストロフィンに及ぼす影響

班　員　木　下　真　男
東邦大学医学部第4内科
共同研究者　仁　科　牧　子，杉　本　英　樹
東邦大学医学部第4内科

要　旨

筋芽細胞の成長促進因子である PGE1, LIF. b-FGF の mdx マウスの下腿筋の筋病理及びジストロフィン発現に対する影響について検討した。4週齢の mdx マウスに各種薬剤を4週間連日腹腔内投与し，8週齢時に下腿筋を採取し，H-E 染色およびジストロフィン染色を施行した。その結果，PGE1, LIF の投与により各筋線維直径は増加し，特に LIF で大径化が顕著であった。ジストロフィン発現については LIF の投与にて有意な増加傾向が認められたが，筋全体のジストロフィン定量は施行しえず，regional な変化である可能性も否定できなかった。また radiation によるジストロフィン陽性線維の増加傾向についても検討したが，今回は明らかな増加は認められなかった。

はじめに

我々は，以前mdxマウスに生下時よりプロスタグランジン E1 を投与することにより筋線維の大径化をきたすことを報告し[1]，また昨年は heterozygote の mdx マウスの培養筋細胞を用いて，ジストロフィン陽性の筋芽細胞と陰性の筋芽細胞が共存していればそれらは融合により筋管細胞の一部にジストロフィンが発現していることを証明した[2]。ところで，mdx マウスや Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の生検筋に revertant が存在することも知られている。それらを何等かの方法で増加させればDMD の臨床症状を改善できる可能性がある。mdxマウス，DMD では筋の壊死，再生が繰り返されており，筋の衛星細胞が賦活化されている状態と考えられる。今までにも培養系においては筋芽細胞に対するいくつかの成長促進因子が知られており[3~5]，それらが体内においてジストロフィン陽性の衛星細胞の増殖あるいは融合に作用すれば revertant を増加させる可能性があり，今回それについて検討してみた。

方　法

壊死，再生過程が最も活発な生後4週齢の mdxマウスに対し，筋芽細胞の融合を促進する prostaglandin E1（PGE1）10 μg/kg，筋芽細胞の増殖を促進する basic-fibroblast growth factor（b-FGF）0.1 μg/kg，筋芽細胞の増殖と融合を促進する leukemia inhibitory factor（LIF，D因子）10 ng/kg および生理食塩水を4週間連日腹腔内投与し，その後8週齢時にその下腿筋を採取し，H-E 染色，60 kd の抗ジストロフィン抗体を用いたジストロフィン染色を施行し，筋病理像と revertant の数と群の数を検討した。次に，Hoffman らにより radiation によって revertant の増加が指摘されているが[6]，我々も生後4週齢の mdx マウスに対し1～2 Gray の radiation を行い，その後4週間 LIF, PGE1 を同様に投与して，その下腿筋について同様の検討を行った。

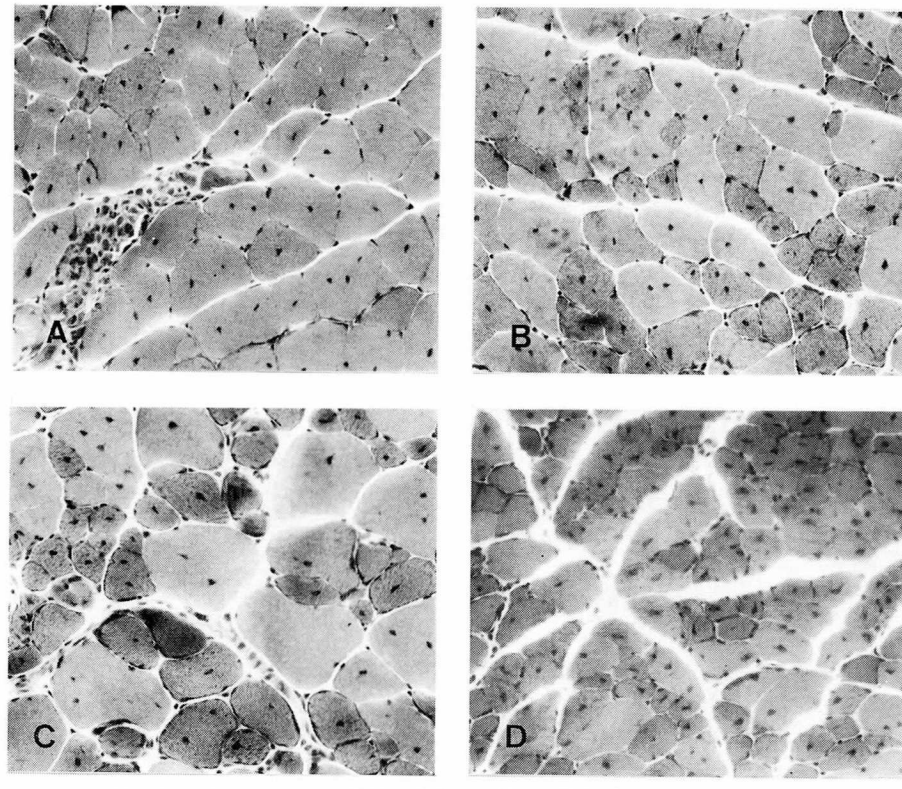


Fig. 1 mdx マウス（8週齢）腓腹筋の H-E 標本（×200）
A：対照群，B：PGE1 群，C：LIF 群，D：b-FGF 群

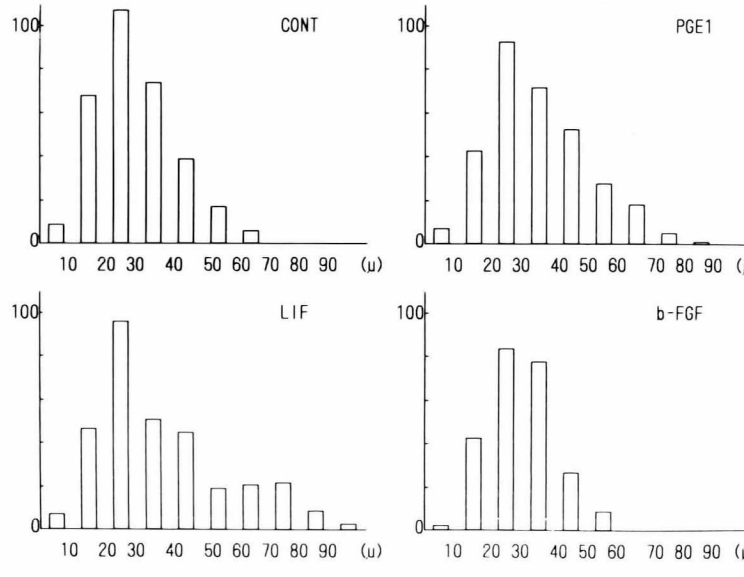


Fig. 2 mdx マウス腓腹筋における筋線維径の分布

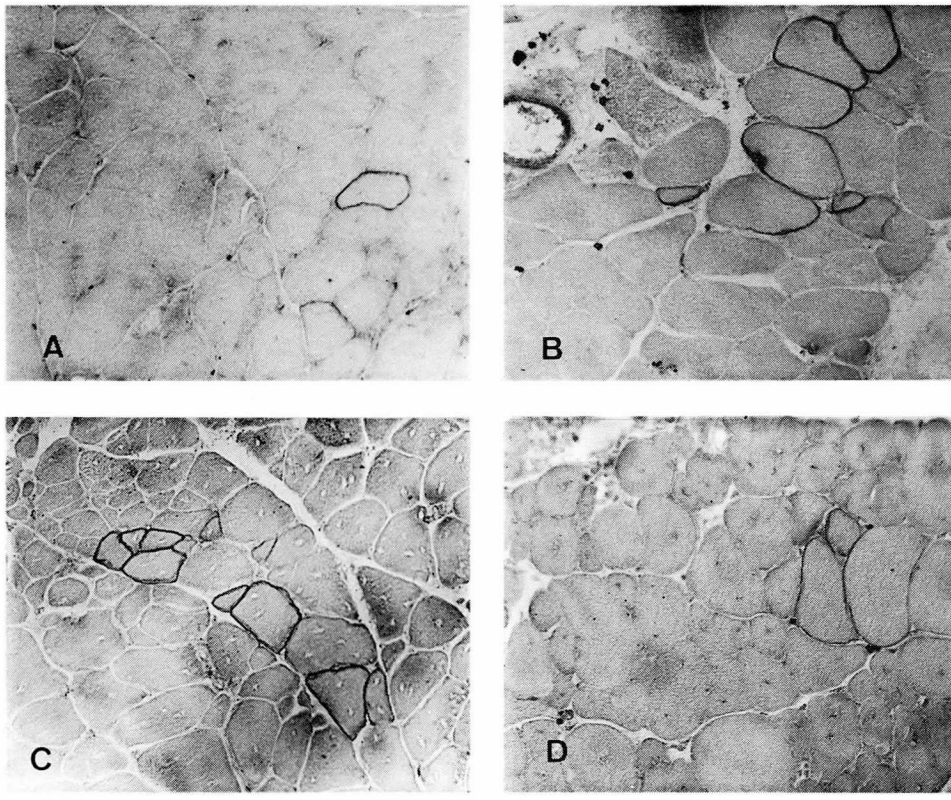


Fig. 3　mdx マウス（8週齢）の腓腹筋におけるジストロフィン染色(×200)
A：対照群，B：PGE1 群，C：LIF 群，D：b-FGF 群

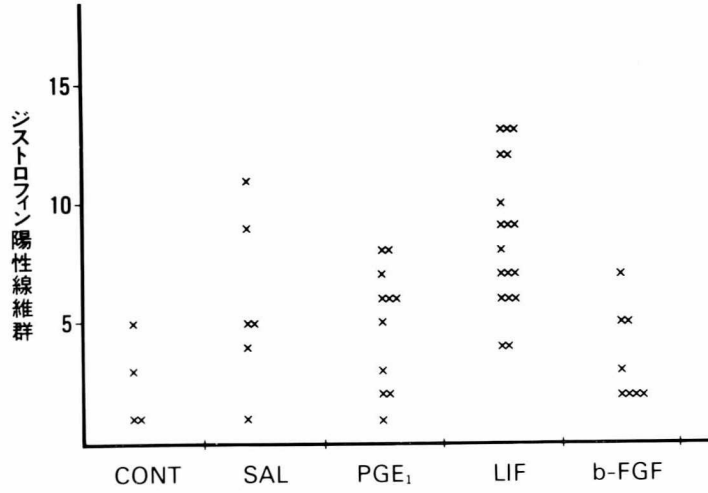


Fig. 4　腓腹筋におけるジストロフィン陽性線維群の数

結　果

1．筋病理所見

HE 染色では周知のごとく殆ど総ての線維が中心核線維であり，所々に focal necrosis が認められた。PGE1 投与群では以前にも報告したように全体の筋線維直径が増加していた。

LIF 投与群ではさらに大径化した線維が目立ち，大小不同が強調されていた。b-FGF，生食投与群は対照群と同様だった。(Fig. 1)

各筋ごとのヒストグラムを見てみると，対照群では 20〜30 μm が最も多く，一峰性だったが，PGE1 投与群では全体に筋線維径の増大傾向があり，LIF 投与群は対照群と同様の 20〜30 μm の山の他に，さらに 70〜80 μm にもう一つの山が見られた。b-FGF は対照群と大差なかった。(Fig. 2)

2．ジストロフィン発現に対する影響

mdxマウスの腓腹筋ではジストロフィン陽性線維が孤立性または小さな cluster を作り稀で

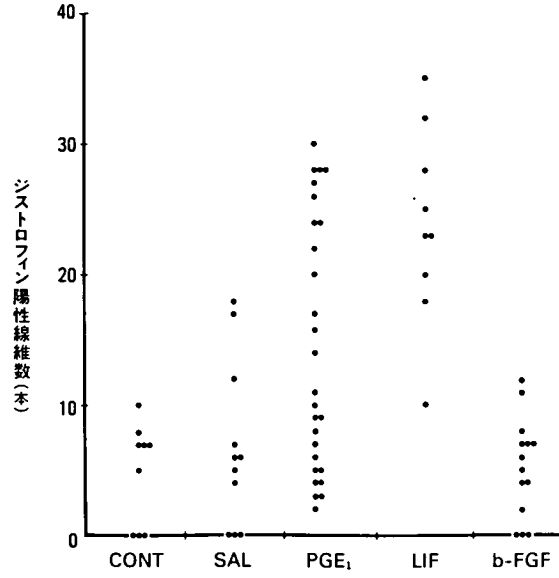


Fig. 5　腓腹筋におけるジストロフィン陽性線維数

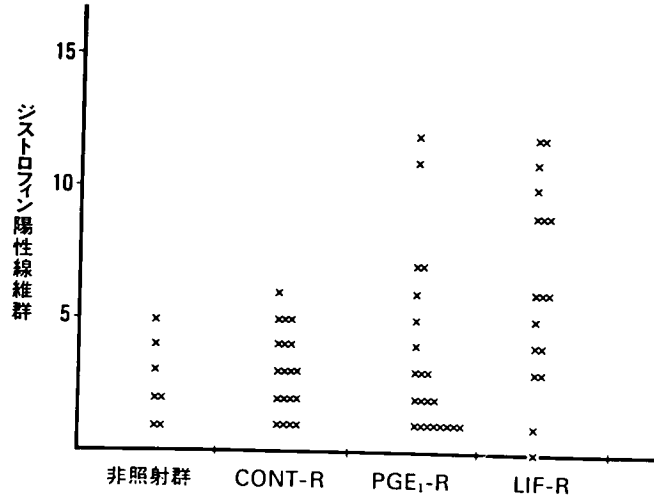


Fig. 6　radiation 後のジストロフィン陽性線維群の数

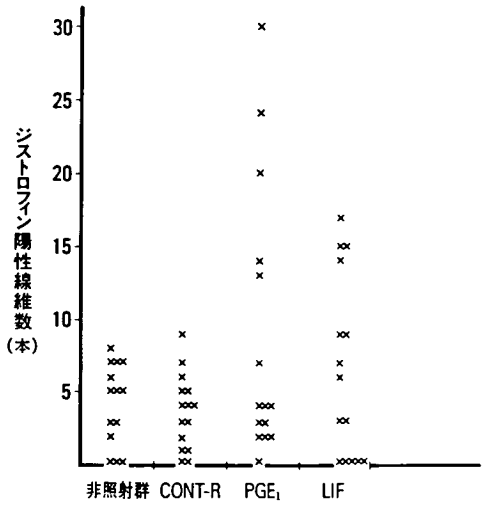


Fig. 7 radiation 後のジストロフィン陽性線維数

はあるが存在していた。revertant は同一個体でも筋による差が大きく，腓腹筋，ヒラメ筋，長趾伸筋の順に多く観察された。PGE1 投与群では対照に比し発現率がやや多いような印象があり，LIF 投与群でもやはり増加傾向が認められた。b-FGF，生食投与群では対照と明らかな差はなかった。(Fig. 3)

Fig. 4 は腓腹筋における revertant の群の数を各投与群で検討した結果である。LIF でやや多い傾向があるが，はっきりとした差は各群で認められなかった。次に revertant の数を検討すると，LIF 投与群で有意な増加が認められた。PGE1 も増加傾向があったがバラツキが多く，有意差は認められなかった (Fig. 5)。

3．Radiation による影響

ジストロフィン陽性線維群の数は照射後 5 週間の時点では照射群と非照射群で明らかな違いは認められなかった。しかし照射後に PGE1 や LIF の投与を行った群では若干の増加傾向を認めた。(Fig. 6) 陽性線維の数は PGE1, LIF, b-FGF 投与群で若干の増加傾向を認めた。(Fig. 7)

考　案

今までにも培養系において筋芽細胞には各種の成長促進因子が知られている。壊死，再生過程が賦活されているmdxマウスではその衛星細胞が活性化されていると考えられ，こういった条件下で成長促進因子を in vivo に投与することにより，何等かの効果があるかどうか，また mdxマウス，DMD で認められる revertant の発現に対する影響について検討した。H-E 染色では PGE1, LIF 投与群で筋線維の大径化が認められたが，LIF 群ではさらにその傾向が顕著であった。各筋毎のヒストグラムでも LIF では対照群で見られた 20〜30 μm の山の他に 70〜80 μm にピークが認められた。この様に PGE1, LIF は mdx マウスの下腿筋において明らかに作用を示した。ジストロフィンの発現に対しては LIF 投与群で revertant の数の有意な増加を認めたが revertant の群の数は有意な差はなかった。revertant の群の数は somatic reversion の頻度を反映していると思われ，LIF はその頻度を増加させることはなく，ジストロフィン陽性の衛星細胞が存在した場合にその増殖，融合に作用したのではないかと考えられた。radiation による revertant の増加傾向が認められなかったがこれは Hoffman らに比し radiation 後の日数が短いのと照射方法に問題があったのかもしれない。

以上より，PGE1, LIF ともに筋線維に対し何等かの作用を in vivo でも示していることは確実だが，ジストロフィン発現に関する影響は筋全体を用いた定量は施行していないため，regional な変化である可能性もあり，今後も検討を要すると思われた。

文　献

1）木下真男，日高隆信ら：mdxマウス治療の試み—プロスタグランジン E1 の効果—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　p. 326-328, 1991

2）木下真男，吉村牧子ら：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　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 p. 259-262, 1992

3）Mc Lennan IS : Hormonal regulation of myoblast proliferation and myotube production in vivo : Influence of Prostaglandins. J Exp Zool **241** : 237-245, 1987

4）Austine L and Burgess AW : Stimulation of

myoblast proliferation in culture by leukaemia inhibitory factor and other cytokines. J Neurol Sci **101** : 193-197, 1991

5) Allen KE, Dodson MV et al : Regulation of skeletal muscle satellite cell proliferation by bovine pituitary fibroblast growth factor. Exp Cell Res **152** : 154-160, 1984

6) Hoffmann EP, Morgan JE et al : Somatic reversion/suppression of the mouse mdx phenotype in vivo. J Neurol Sci **99** : 9-25 1990

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——

丸　山　英　二
神戸大学法学部

Ⅰ．（避妊処置だけでなく）妊娠中絶の可能性を前提とする遺伝相談の適法性・許容性

(1)優生保護法の文言とその理念から

優生保護法では，胎児の障害を理由とする妊娠中絶は認められていない（胎児適応の欠如）。この点は先天性風疹症候群などの胎芽・胎児病やダウン症などの染色体異常については問題になるが，筋ジストロフィーの場合には，形式的に論じる限り，筋ジストロフィーは遺伝性疾患であり，優生保護法14条1項1～2号は，妊婦もしくは配偶者またはそのいずれかの四親等以内の血族が遺伝性身体疾患を有している場合に妊娠中絶を認めているので，問題にならないと思われる。

（なお，胎芽・胎児病などについては，この点で，中絶を前提とする遺伝相談の適法性が問題となり得るが，妊娠初期に風疹に罹患した妊婦が，医師による適切な助言・検査がなかったために，先天性風疹症候群を患う子を出産した場合，その両親に精神的損害に対する慰謝料を認める判決がある（東京地判昭和54年9月18日判時945号65頁，東京地判昭和58年7月22日判タ507号246頁［14条1項4号を引く］，東京地判平成4年7月8日判例集未登載）ことから考えると，その適法性は認められていると思われる。）

また，優生保護法の理念の点から考えると，そこで認められている人工妊娠中絶の目的は障害児の出生を防止することにあると考えられることから，優生保護法の理念からも，胎児の障害を理由とする中絶は認められるべきであると思われる。

(2)筋ジストロフィーの場合の適応についての実質的検討

(a)誰のための（中絶を前提とする）遺伝相談か

(ア)子のため

生まれないことが子の利益といえるか？　生存から利益が得られる可能性はないか？——異常・障害が重度である場合には障害を理由とする中絶も容認しやすいが……

(イ)親のため

中絶をなし得る根拠——広く「妊娠の継続又は分娩が身体的又は経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもの」について中絶を認める優生保護法14条1項4号の理念［アメリカなどでいえば，生殖をコントロールする女性の権利］。

親の都合による中絶が認められている現状からすると，障害児の出生を回避するための中絶も認めざるを得ない。健常児であっても中絶が許される現状において，親が避けたいと思っている障害児の中絶が認められないのは均衡を失する。さらに，子の扶養は親の責任とされる。

(b)患児と同数の健常な男性胎児が中絶されることに問題はないか？

男女を問わない中絶に比較すると女児を救えるだけ良い。遺伝子診断によって健常児の出生を確保する可能性。

(c)保因者を増やすことの問題——遺伝子診断の可能性。

(d)障害者に対する配慮——未だ生まれぬ障害者の出生の回避とすでに生の経験を積み重ねてい

る障害者に対する福祉とは別の問題と考えられないか。

II. 遺伝相談と不法行為責任

(1)遺伝相談に過失があったことを理由に不法行為責任を問われ得る場合

(a)遺伝子病に関するもの

(ア)過去における障害児の出産，両親の症状，人種などから，両親が遺伝病の保因者であることが疑われるべき場合に，その危険を認識・説明し，保因者であるか否かを調べるために利用し得る検査を説明・実施し，その結果を報告する点に過失があった場合

(例)祖父江逸郎・西谷裕『筋ジストロフィー症の臨床』42頁——保因者診断において「前向的に検出された保因者が若い場合，告知が先に延ばされ，うやむやになることも少なくない。」

(イ)胎児診断ができる場合にそれを説明・実施し，結果を報告する点に過失があった場合

(b)染色体異常に関するもの

(ア)妊婦の高齢など障害児が出生する危険性が高いことを認識・説明する点に過失があった場合

(イ)胎児診断ができる場合にそれを説明・実施し，結果を報告する点に過失があった場合

(c)胎芽病・胎児病に関するもの

(ア)胎芽病・胎児病の原因となるものが存在することを認識・説明する点に過失があった場合

(2)アメリカにおける wrongful birth 訴訟と wrongful life 訴訟

(a)Wrongful birth 訴訟——親が原告となって損害賠償を請求する訴訟

Wrongful life 訴訟——子が原告となって損害賠償を請求する訴訟

(b)訴訟の認否

(不法行為による損害賠償責任は，不法行為がなかった場合と同じ状態にするために必要なだけの損害賠償を与えることを内容とするものである)

いずれの訴訟も，医師や検査機関の過失がなければ子は生まれていなかったはずである，という主張を伴うため，論理的には，このような訴訟を認めるか，認めるとしてどれだけの損害賠償を与えるか，という問題の判断には，子が生まれなかった状態と障害を持った子が生まれた状態との比較が避けられず，損害賠償の認否の判断は否定的にならざるを得ないはずである(アメリカでは，精神的損害に対する慰謝料が認容され得る場合は非常に狭く，わが国のように，慰謝料を親に与える判決を下すことによって，この問題を曖昧に済ませることはできない)。

このような論理上の難しさは，とくに，子が自らの出生を損失と主張する wrongful life 訴訟において痛感され，そのため大部分の州では wrongful life 訴訟は認められていない。

これに対して，wrongful birth 訴訟においては，大部分の州で損害賠償が認められている。そのさいに損害賠償の対象となるのは，概ね，障害のために必要となる治療・看護費用である。このような判例の大勢は，過失なく遺伝相談がなされておれば障害のない児が(いずれ)生まれる可能性があった，という点から理解することも可能であるように思われる。

(c)Wrongful birth 訴訟及び wrongful life 訴訟を禁止する法律(と判例)

人工妊娠中絶の抑制・障害者に対する配慮

(d)筋ジストロフィー関係訴訟

・Nelson V. Krusen, 678 S. W. 2d 918 (Tex. 1984)

すでにデュシェンヌ型筋ジストロフィー患児を一人持つ妊婦が，保因者検査を受けた。医師は，検査結果に基づいて，妊婦は保因者ではないと伝えた。この説明に基づいて妊婦夫妻は中絶せずに出産することを選んだ。生後三年あまりのち，この児は筋ジストロフィーを患っていることが判明した。児の両親は，医師がその母親について保因者でないと伝えたことには過失があり，あるいは，かりに医師に過失がないとしても，検査を実施したベイラー大学医療センターに検査の実施または医師への報告における過失があったと主張し，さらに，もし障害をもって生まれる可能性を知らされておれば，自分たちは中絶を選んだと主張した。テキサス州最高裁は，このような事実関係が真実であれば，医師または医療センターは，児の障害のために必要とされる治療・看護費用の賠償を両親に支

払うことを命じられる，と判示した。（直接の判示事項は，2年の出訴期限を定める出訴期限法が本事件に適用されることは憲法上許されないことと，児自身には損害賠償請求権が認められないこと，の2点であった。）

筋ジストロフィーの出生前診断

片　山　　進
東邦大学第1産婦人科

Duchenne 型筋ジストロフィー（筋ジス）の診断は従来患児の出生後に行われてきた。しかし根本的な治療法がない現在，その出生予防を前提とした出生前診断の意義は遺伝相談の上からみて大きい。かつて妊娠中期に胎児の臍帯血を採取しその CPK 測定による診断も行われた。しかしこの診断法の信頼性は乏しく，現在では利用されていない。

一方分子生物学の進歩を背景として，1985年頃から DNA を利用した新しい筋ジスの診断法が次々と登場してきた。初期の DNA 診断はサザン法による genomic プローブを利用した RFLP 分析から始まった。次に筋ジスの遺伝子がクローニングされ，cDNA プローブで欠失を見る方法が出てきた。さらに近年では PCR 法で欠失を見る方法や増幅産物を制限酵素で切断して DNA 多型を見る PCR-RFLP 法が出現し，従来のサザン法にとって代わりつつある。また最近ではより多型の検出率が高いといわれる dinucleotide repeat polymorphism や，m-RNA より cDNA を合成する RT-PCR 法などもある。これらの分析法はそれぞれ一長一短があるので症例により分析法を使い分ける必要がある（図1）。

筋ジスの出生前診断で重要な事は診断の時点で家系内に患児が生存し，患児の DNA が手に入るかどうかである。これにより診断法が異なるからである。当科での保因者診断と出生前診断施行時の筋ジス患児の生存率をみると保因者診断では12家系中9家系で75%であり，出生前診断では28家系中18家系の64%であった。一方 multiplex PCR で欠失をみる方法は短時間で結果が出て，信頼性も高い。しかし欠失の検出率は諸家の報告を平均すると日本人では約50%程度である。したがって出生前診断における multiplex PCR の有用性は64%×50%＝32%となり，残りの約70%は多型分析が必要となる。多型分析では PCR-RFLP 法が最も有用で約86%で診断可能である。

1989年1月より1992年6月まで27家系の27胎児を対象として筋ジスの出生前診断を行った。絨毛や羊水細胞を利用してY染色体特異的 DNA プローブ，Y染色体特異的プライマー，染色体分析等によりまず胎児の性別を決定した。15名が男児，12名が女児であった。さらにサザン法，PCR-RFLP 法，multiplex PCR により最終診断を行った。男児15名の内訳は，罹患5名，正常9名，不明1名であり，12名の女児の内訳は，保因者5名，正常3名，不明4名であった。

筋ジスの出生前診断には保因者診断と異なったいくつかの特徴がある。まず第1に胎児の性別診断が重要である。女児であればひとまず安心である。つまり症例の50%はこの段階で終了する。男児の場合は最終診断が必要である。第2に欠失の検出は症例の約30%のみに有用であって実際の症例分析ではあまり役に立たない。したがって残り70%は多型分析が有用となる。この多型分析では PCR-RFLP 法が最も有用である。第3にクライアント（妊婦）は妊娠してから診断を求めてくる例がほとんどである。ところが診断は優性保護法との関係で妊娠21週までに行う必要がある。したがって診断をつけるまでの過程は時間との競争になり，クライアントと診断する者の両方にとって，ストレスに満ちた期間となっている。そこで筋ジス患児を

筋ジスの出生前診断の手順

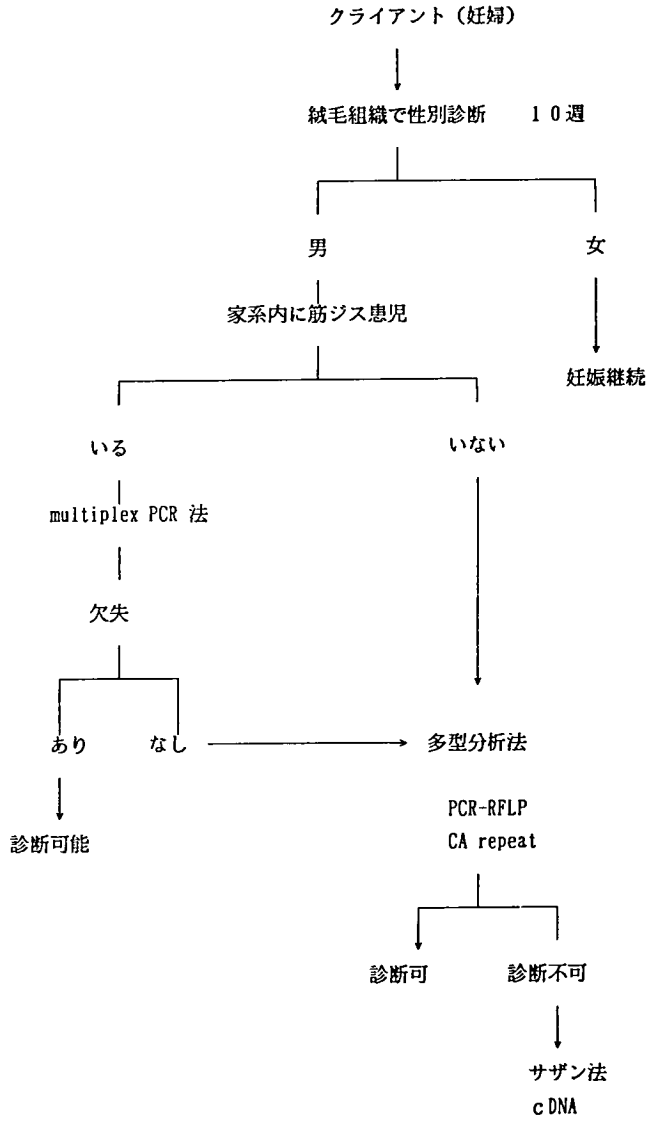


図１

出産する可能性のある女性は，妊娠する前に患児の欠失診断（患児が生存するとき）や多型分析（診断に有用な多型の検索）を受けておくことが必要である。それにより時間的に余裕を持った早期の出生前診断が可能になる。

近年着床前診断の概念が登場してきた。現在の出生前診断は着床後に絨毛や羊水を侵襲的に採取して診断する方法である。体外受精技術を利用して受精させた着床前期の妊娠早期胚より顕微鏡下で単一細胞を分離する。この単一細胞の DNA を PCR 法により増幅して性別診断や筋ジスの診断を行い，女児胚や正常胚のみを子宮内に移植する非侵襲的診断法の実現も可能となりつつある。

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——

大澤真木子[1)]，白井泰子[2)]，福山幸夫[1)]
池谷紀代子[1)]，斎藤加代子[1)]
[1)] 東京女子医科大学小児科学教室
[2)] 国立精神・神経センター精神保健研究所社会精神保健部社会文化研究室

遺伝相談サービスへの分子遺伝学の応用には，未だ種々の問題がある。本研究班プロジェクトで実施した『遺伝相談倫理に関するアンケート』から，保因者検索，保因者告知，出生前診断の結果を報告し，また敢て，問題ある遺伝相談例を紹介し，問題を最小限にするための一提案をする[1)]。

A．アンケート結果と考察

1．保因者検索と告知：保因者告知あるいはその可能性の告知で，該当女性に対策を立てる機会を与えるが，同時に新な不安や悩みを提供することにもなる。アンケート結果では，保因者の可能性のある母に対し，血清 CK 検査の意味の説明が必要とした者が69.7%，どちらともいえないが27.6%，無しが2.6%であった。その検査の勧め方については，『積極的に実施』と『希望があれば実施』とが各々半数を占めていた。時期については，『患児の診断説明直後』と『次妊娠につき問い合わせてきた時』が最も多く，大半が説明相手に両親を選択した。患児の診断年齢を考えると，早期に説明しなければ，次の家族計画には間に合わない事，家族計画が夫婦の問題である事を考えれば，時期と説明相手のこのような選択は当然であろう。但し特に母が保因者と判明した場合には，慎重な態度での説明を要する。

姉妹に対する同検査の説明が必要としたのは，該当女性が成人に達した後では約80%以上，思春期以前では半数以下であった。説明相手の選択では，該当女性が思春期以前では，保護者が，成人以降では本人が多く，結婚後には夫にも話すが40%であった。ただし該当女性が思春期以前と思われる時期にも約20%が本人に説明の必要ありとしており，該当女性の年齢的要因から，その準備状態を考慮すると，特に充分な after care が必要であろう。

2．出生前診断：DMD の遺伝子座が Xp21 にあり，患者の約60%では同部の遺伝子異常が発見されることが判明し，出生前診断が可能となった。出生前診断により，「該当疾患ではない子」を持てる可能性が親に与えられる。しかし現状では，医学の限界による問題と本質的問題が残されている。医学の診断・知識の限界による問題として，DMD における遺伝子診断の異常発見率が100%でないこと，DNA 異常と臨床像の不一致の存在[2)]，女性発症例の存在[3)]，RFLPs による連鎖分析上の組み換えによる誤診の可能性，生殖細胞モザイクの可能性[4)]がある。次に，出生前診断が確実・安全となったら，両親の希望を全て受けいれて良いかという本質的問題が残る。

患児の母に，出生前診断の可能性を説明する必要性については，約65%が必要あり，約30%がどちらともいえない，約4%が無しと回答した。説明時期は，『患児の診断説明直後』が最も多かった。出生前診断の可能性の説明により，子を設けることを諦めていた人に希望を与え，既に妊娠中で，無差別な中絶を考慮中の女性にそれを回避する機会が提供できる。しかし，一方では保因者の妊娠の機会を増加し，結

果的に人工妊娠中絶の機会を増す可能性も否めない。

現状における DMD の出生前診断の意義についての生命倫理的考察は既に述べてきた。該当家系の患児の DNA 異常が判明していれば，女児・正常男児を救済可能，かつ正常なら精神的安定が得られる。女子医大では，倫理委員会から，この場合のみ出生前診断実施の許可を得ている。現実には本条件該当例は少く，非該当例は他院に紹介している。

患者姉妹に対する出生前診断の意味の説明については，『保因者の縁談の時期』に必要とした者が最も多かった。また説明相手の選択では，該当女性の思春期以前では保護者を選ぶ人が多く，成人以降は本人を相手とする人が半数を越えた。その他の保因者の可能性を否定できない女性に対し，該当女性が『20歳以上』では，70%以上が出生前診断の説明が必要としていた。実際には，妊娠後に遺伝相談に訪れ，相談されても何も術がない場合が経験される。従って，『患児の診断説明直後』にその可能性を保護者に説明し，縁談時期に再び訪れるよう話し，その時には該当女性に直接説明するようにしておく必要がある。

B．問題のあった遺伝相談事例

1．該当患者の診断を確実にし得ないために保因者か否かの判定できない場合：非典型例で，またその時点の最高の医学的知識と技術をもっていても診断できない場合と，患者が診断された時代には正確な診断でも，医学の進歩とともに診断基準が変化し，相談時には既に患者が他界しており，その資料を入手し得ないために新しい研究成果を適応できず，正確な最終診断に到達できない場合があった。昔からある『いわゆる DMD』の診断基準では，遺伝形式を含めた正確な診断はできない。過去に筋生検は実施していてもジストロフィン染色は未実施の例も多く，また新たな検査に応用可能な検体は保存されていない例が多いと推測される。どこまで検査され，遺伝形式，遺伝子異常を含めどこまで診断確実かを明らかにしておく。また，遺伝情報を得ることができる組織・資料の保存が重要である。

2．医学の進歩と技術的限界：医学の進歩に対応する技術の未熟性により，個人の犠牲が生じうる。絨毛採取における自然流産誘発の危険性，と母体組織の採取による誤診の可能性，羊水診断における時間的制約がある。新技術の適応は，慎重であるべきである。

3．マスメディアによる情報伝達による動揺：科学の進歩が確実かつ安全に実際に応用されるまでには，時間的ずれがある。一般に，マスメディアにより進歩が報道されると，患者／家族は即それが可能であると思い込んで行動する。情報伝達に当り，情報を受ける側の準備状態を考え，何がどこまでどのように可能かを正確かつ充分に伝える必要があるし，その情報を受けた人に対するアフターケアー体制の確立が必要である。遺伝的問題では，医科大学に遺伝学講座を設立し，専門家の養成が必要であり，診療担当者は，その家族／親族の相談に応ずる体制を作る必要がある。

C．遺伝相談でのトラブルを減ずるための一提案：PMD の診療上，遺伝的問題に触れる事はタブー視されてきた。著者らは，臨床遺伝の立場から，啓蒙活動に努めてきたが，現在患者／家族も理解し始めている。

遺伝相談関係のトラブルを最小限にするには医学の進歩と同時に，得られた『患者／家族に役立ち得る情報』を最大限に利用し得る状態で彼等に還元する事，また新たな研究技術を応用できる様，患者から得られた資料を全国規模で保存する体制作りが重要である。前者に対しては，登録も一案だが，プライバシー保護問題が絡み，すぐには実施不可能である。現在診療中の小児期にある患者やその姉妹が，遺伝について悩む時代に，我々自身が情報提供可能とは限らず，その時点での資料保存も保証できない。その患者の情報・資料不足により遺伝相談上問題が生ずる可能性も高い。また，研究目的で，遺伝子分析の検査を受けた患児／家族は多いと推定されるが，その研究的行為の informed consent や，同情報の家族への還元も充分とは言えない。実際，今の医療体制で，医学の最先端の内容を患者／家族が再現できる形で説明し理解を求めるのは不可能に近い。そこで，得ら

れた情報を患者／家族が最大限利用可能となることを目的とし，患者／家族に自己管理をしてもらい，随時専門家に検査結果の記入を依頼し，必要な時には持参して遺伝相談を受けられるような，遺伝情報をも記載可能な健康管理手帳を作成，患者／家族への配布を提案した。

文　献

1）大澤真木子ら：筋ジストロフィーの遺伝相談―その問題点とジレンマ　問題解決への第一歩―　東京女子医科大学雑誌　**62**：1118-1136, 1993

2）England SB, et al：Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46% of dystrophin. Nature **343**：180-182, 1990

3）Boileau C, et al：Misdiagnosed normal fetus owing to undetected germinal mosaicism for DMD deletion. J Med Genet **26**：790-792, 1989

4）Isaacs H, et al：Female carriers of Duchenne muscular dystrophy：a dilemma. Clin Genet **31**：288-296, 1987

特別発言—前向き的遺伝相談とネットワーク

顧問　近　藤　喜代太郎
北海道大学医学部公衆衛生学講座

この発言の要旨はすでに当班の平成2年度研究報告書 pp. 5-9 にのべられており，その根拠となる研究報告もそのなかで引用したので，ここではもっとも重要な点を強調し，若干の補足を行なうこととした。

I　Duchenne 型筋ジストロフィーと予防

一般に疾患に対する予防対策はその自然史に応じてつぎのように分けられる。

1次予防。疾患の発生を阻止することで，その対象は公衆または発病の危険性の高い「ハイリスク群」であり，一般に不特定多数に対する公衆衛生的枠組みによって予防活動が行なわれる。

2次予防。ある程度に進んだ疾患に対する早期発現・早期治療であり，発見の枠組みは疾患の自然史に応じて公衆衛生的となることが多い。しかし，治療の方法は臨床的である。

3次予防。疾患のもたらす結果を軽減するすべての対策がふくまれる。

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の場合，現行の対策は3次予防に著しい重点がある。その最大の理由は有効な治療がないため，2次予防に実効性がなく，また発生阻止を主として後向的遺伝相談に依存していたためである。しかも，日本人の国民性もあって，これまで遺伝相談の有効性が発揮される場面が限られていたのが実情であった。

しかし DNA 技術は従来の遺伝相談の制約を大きく破り，また近年，日本人の間でも「遺伝の問題」に対する態度が大きく変わりつつある。

II　前向的遺伝相談が必要となった状況

年長児の診断の確定に基づいて，未出産の弟妹を対象とする後向的遺伝相談に対して，妊娠・出産前の保因者を検出し，その第1子を対象にふくめる遺伝相談を「前向的」という。

DMD で前向的遺伝相談の仕組みが必要となった状況は；

1）患者・家族が療育施設における遺伝対策の充実を望んでいる。

2）産児数の著しい減少・出産間隔短縮のため，兄の診断確定を動機とする後向的遺伝相談がほとんどなくなった。

3）DNA 技術の進歩のため，家系図に基づく確率計算によらず，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）2）でのべた現状のなかで，患児の大半が第1子となり，罹患する弟がきわめて少ないため，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に後向的に対応するだけでは不充分となり，全国の関連施設・専門家が協力して体制をつくり，あらかじめ保因女子を検出し，継続的に進めなければならない状況となった。

III　前向的遺伝相談ネットワークの技術的問題

前向的遺伝相談では近親者の発病を動機とせ

ず，あらかじめ検出された保因者の第1子出産以前に行なうものであるから，篤志的な医師が個人的に行なうことの出来る後向的遺伝相談とは異なり，その実施には少なくともつぎの各点を解決する必要がある。

(1) 家系登録

これは遺伝性疾患に関して，患者・近親者の個人情報を登録し，診療・予防・福祉対策などに活用するデータバンクである。DMD の場合，将来はすべての国療筋ジス施設がこれに参加することが望ましいが，当面，つぎのような仕組みで試行することが考えられる。

1）ある施設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に必要な検査を行なう。

3）患者の保護者などに遺伝相談の意義，DNA, ジストロフィンによる診断，絨毛穿刺による出生前診断と選択的妊娠中絶などについての基礎知識を提供し，説明と同意のもとで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。

5）データバンクの運用，とくに守秘義務についての規定を設ける。

(2) 遺伝相談ネットワーク

DNA 技術を利用でき，遺伝相談に経験・意欲のある施設が共同して，上でのべたようなパソコン通信で相互に情報利用できるネットワークをつくる。これによって，あらかじめ登録されている保因者が希望したとき，将来の任意の時期に，国内の任意の地域で，登録時の主治医とは異なる医師が遺伝相談の求めに応ずることができる。

(3) 出生前診断と選択的妊娠中絶

保因妊婦の希望があった場合，あらかじめ協力関係のできている産科を紹介する。

IV 社会的受容と倫理的問題

「遺伝相談」とは遺伝性疾患，先天異常をはじめ，遺伝がかかわると考えられた問題に悩む個人の求めに応じて，専門的立場からその問題を分析し，希望する措置を構ずる行為である。

遺伝相談と紛らわしいものに「優生政策」がある。これは国民の資質の向上を目的として劣悪者の誕生の阻止を計る国家的施策であり，その目的・方法に疑問があるだけでなく，人権尊重とも相入れない。優生政策は全体主義的国家の国策として遂行されたことがある。

DMD で考慮されているのは遺伝相談であって，決して優生的意図をもつものではない。患家が充分な説明を受け，希望した場合に限って，対個人サービスを国の施設である筋ジス施設が提供するというにすぎず，DMD に対する国家的な予防対策として行なわれるものではない。希望しない患者の家系の DNA 資料を登録しないことは勿論，すでに登録されている場合でも，遺伝相談の対象となる当該の保因女子やその近親者が希望していないのに，その意に反してなんらかの措置を行なうことはできない。

当班のプロジェクト1Aが行なった調査のなかで，「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」という選択肢を肯定したものは，患者が入院中の保護者は45／96，入院外の保護者は17／35で，ともに約50%であった。

このようなアンケート調査には制約もあるが，社会サービスはその需要者に受け容れられなければならない。よいシステムはそれに対する賛意，需要をも増すものであり，最近のように産児数が激減した現状における家族計画では，児の健康への懸念がきわめて大きいことを考えれば，このような遺伝相談システムの意義は大きいと考えられる。

筋ジストロフィーの診療の中に，この点についての「説明と同意」が適切なかたちでふくまれ，現状でどんなサービスができるかについて情報を提供することがすべての前提となる。

遺伝相談には多くの倫理的問題があるが，近年の DNA 技術の進歩によって，新しい問題点も生じている。DNA 情報は病名，予後など，医療関係者に守秘義務が課された個人情報に準ずると考えられており，この技術を活用したシ

ステムはこの点に充分な配慮をする必要がある。

一般に，診療上得られた個人情報は医療の進歩，将来の患者の利益になる場合でも，その個人に直接の利益が生じない場合は「説明と同意」なくして診療機関外で収集，貯蔵できないとされている。ただ，この点に関する具体的な問題は国際学会などで検討されている段階であり，個々の場合に適応できる，ひろく承認された基準はまだないのが実情である。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成２年度～４年度

平成2年度

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
1. 高橋桂一	進行性筋ジストロフィーの診断と治療ーとくに治療における今日的考え方	小児看護	13:946-950, 1990
2. H. Nishio H. Wada T. Matsuo H. Horikawa K. Takahashi T. Nakajima M. Matsuo H. Nakamura	Glucose, Free Fatty Acid and Ketone Body Metabolism in Duchenne Muscular Dystrophy	Brain & Development	12:390-402, 1990
3. 西尾久英 和田博子 松尾保 堀川博誠 高橋桂一	気管内陽圧人工呼吸器による Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の呼吸管理	小児科臨床	43:2353-2361, 1990
4. 高橋桂一	筋緊張性ジストロフィー	今日の治療指針(日野原・阿部編)医学書院	226-227, 1990
5. 新井ゆみ 炭田沢子 大澤真木子 平沢恭子 岡田典子 川井未加子 宍倉啓子 鈴木暘子 平山義人 斎藤加代子 福山幸夫 原裕子 河野敦	骨格筋 CT-scan および超音波断層法にて異常所見を呈したセントラルコア病姉弟例	脳と発達	22:55-60, 1990
6. M. Osawa	The Diagnostic Procedures in Childhood Neuromusculars Disease	Proceedings of the 2nd Congress of Asian and Oceanian Association of Child Neurology Sept 17-19, 1987, Jakarta, Indonesia. Hosted by Indonesian National council on Social Welfare 1990	215-231, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
7. 大澤 真木子	筋ジストロフィー症の遺伝相談	筋ジストロフィー症はここまでわかった;厚生省研究班20年の歩み(厚生省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症研究連絡協議会編)医学書院	163-174, 1990
8. 大澤 真木子	小児の神経筋疾患	リハビリテーション医学	27(5):422-427, 1990
9. 高柳 哲也	多発性筋炎,皮膚筋炎	Medical Technology	18(7):694-695, 1990
10. Y. Fujii J. Abe S. Nunomura T. Moriuchi K. Hizawa	Immunohistochemical Study of Fiber Types in Human Extraocular Muscles	Acta Pathologica Japonica	40(11):808-814, 1990
11. K. Tamura J. Udaka Y. Koike	A HISTOCHEMICAL STUDY OF THE INTRINSIC LARYNGEAL MUSCLES IN THE HUMAN	Recent advances in bronchoesophagology. T.Inoue et al. editors. (Elsevier Science Publishrs B. V.)	283-284, 1990
12. 藤竹純子 斎田恭子 西谷裕 杉之下俊彦 尾崎承一	慢性活動性肝炎を合併した多発性筋炎の1症例	臨床神経学	30(1):55-61, 1990
13. 板垣泰子 西谷裕	脂質代謝異常によるミオパチー—カルニチン欠損症,カルニチンパルミチルトランスファーゼ欠損症,ピルビン酸デカルボキシラーゼ欠損症—	日本臨床	48(7):1510-1516, 1990
14. M. Kawai T. Momoi T. Fujii S. Nakano Y. Itagaki H. Mikawa	The Syndrome of Möbius Sequence, Peripheral Neuropathy, and Hypogonadotropic Hypogonadism	American Journal of Medical Genetics	37:578-582, 1990
15. H. Sano T. Momoi H. Mikawa Y. Itagaki M. Sudo H. Yamamura	A GIRL WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE Ⅲ WHO HAD LIVER AND MUSCLE DISORDERS IN EARLY CHILDHOOD	小児科紀要	35(1):11-16, 30-31, 1989

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
16. 今井富裕 南良二 岡部稔 永岡正人 石川幸辰 亀田桂司 松本博之	筋緊張性ジストロフィー症における Steady-state 型 VEP の検討 －決定的揺光頻度の低下について－	臨床脳波	32(4):249-251, 1990
17. 亀田桂司 今井富裕 石川幸辰 永岡正人 岡部稔 南良二	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(メキシチール)投与経験	小児科診療	53(8):1979-1986, 1990
18. 石川幸辰 今井富裕 亀田桂司 岡部稔 永岡正人 南良二	筋疾患を合併したX-linked ichthyosis (steroid sulfatase 欠損症) の2例	臨床神経学	30(8):855-859, 1990
19. T. Imai R. Minami M. Nagaoka Y. Ishikawa K. Kameda M. Okabe H. Matsumoto	Proximal and Distal Motor Nerve Conduction Velocities in Werdnig-Hoffmann Disease	PEDIATRIC NEUROLOGY	6(2):82-86, 1990
20. J. Asano S. Tomatsu K. Sukegawa S. Yamaguchi Y. Ikedo R. Minami M. Iida M. Nishimura M. Nakagawa M. Ohshiro T. Orii	GENE DELETIONS IN JAPANESE PATIENTS WITH DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHY	Jpn. J. Human Genet	35(2):159-168, 1990
21. 小田剛紀 鍋島隆治 米延策雄 清水信幸 藤原桂樹 小野啓郎 姜進 槙永剛一 塚本美文	Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形－その進行の縦断的研究－	臨床整形外科	25(8):919-928, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
22. 塚本美文 姜進 槙永剛一 階堂三砂子	Duchenne 型筋ジストロフィー症における短潜時体性感覚誘発電位 －発達的変化－	臨床脳波	32(12):813-816, 1990
23. 姜進	Duchenne 型筋ジストロフィー症の長期予後－入院患者と在宅患者を比較して－	筋ジストロフィーはここまでわかった：厚生省研究班20年の歩み（厚生省精神・神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー症研究連絡協議会編）医学書院	197-209:1990
24. 堀川博誠 拾尾和彦 真野行生 舟川格 高柳哲也	著明な核上性水平性眼球運動障害のみられた sea-blue histiocyte を伴う neurovisceral storage disease	臨床神経学	30:62-67, 1990
25. 小長谷正明 小長谷陽子 堀川博誠 飯田光男	神経筋疾患における五炭糖燐酸経路の意義－生検筋のグルコース6燐酸脱水素酵素および RNA 量の検討－	臨床神経学	30:1078-1083, 1990
26. K. Shima N. Hibi K. Tashiro	CARBONIC ANHYDRASE Ⅲ(CA-Ⅲ)-ITS BIOCHEMICAL ANALYSIS OF ABNORMAL MUSCLES IN SEVERAL NEUROMUSCULAR DISEASES	J. Neuro. Sci,	98(suppl):313, 1990
27. K. Oguma K. Yokota S. Hayashi K. Takeshi M. Kumagai N. Itoh N. Tachi S. Chiba	Infant botulism due to Clostridium botulinum type C toxin	THE LANCET	336:1449-1550, 1990
28. S. Wakai K. Kameda Y. Ishikawa S. Miyamoto M. Nagaoka M. Okabe R.Minami N. Tchi	Rett Syndrome: Findings Suggesting Axonopathy and Mitochondrial Abnormalities	PEDIATRIC NEUROLOGY	6(5):339-343, 1990
29. N. Tachi K. Sasaki M. Tachi	Histochemical and Biochemical Studies in a Patient with Myophosphorylase Deficiency	European Neurology	30:52-55, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
H. Sugie			
30. N. Tachi S. Wakai Y. Yutoh S. Chiba J. Miura	Asymptomatic HyperCKemia: Detection of an Isolated Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy	JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY	5 : 351-353, 1990
31. N. Tachi	MOSAIC PATTERN OF DYSTROPHIN IN DMD	PEDIATRIC NEUROLOGY	6(4) : 282, 1990
32. N. Tachi M. Tachi K. Sasaki N. Nagata S. Chiba	Dystrophin Analysis in the Differential Diagnosis of Autosomal Recessive Muscular Dystrophy of Childhood and Duchenne Muscular Dystrophy	PEDIATRIC NEUROLOGY	6(4) : 265-268, 1990
33. N. Tachi K. Sasaki T. Yamada S. Imamura T. Miike	Mosaic Pattern of Dystrophin in Duchenne Muscular Dystrophy	PEDIATRIC NEUROLOGY	6(1) : 54-56, 1990
34. N. Yoshimura M. Otake K. Igarashi M. Matsunaga K. Takebe H. Kudo	Topography of Alzheimer's neurofibrillary change distribution in myotonic dystrophy	Clinical Neuropathology	9(5) : 234-239, 1990
35. 大竹進 中村隆二郎 五十嵐勝朗 黒沼忠由樹 小出信雄 秋元義巳 窪田廣治	Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における夜間動脈血酸素飽和度の低下とその治療について	呼吸と循環	38(5) : 463-469, 1990
36. S. Otake S. Harata S. Takahashi	NOCTURNAL HYPOXEMIA AND TREATMENT IN THE PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD)	J. Neuro. Sci	98 (Suppl) : 341-342, 1990
37. 菱田良平 倉橋幸造 冨山誠彦 布村仁一 三浦裕之 松永宗雄	WOBBLER MOUSE MOTOR NEURON DISEASE に対するMK801の治療効果	神経化学	29(1) : 436-437, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
38. 鴻巣 武 中川原 寛一 酒井 京子 服部 彰	Duchenne 型筋ジストロフィー症における染色体脆弱性の研究	THE OFFICIAL JOURNAL OF THE JAPANESE ASSOCIATION FOR CHROMOSOME ANALYSIS	8(2):5-10, 1990
39. 中川原 寛一 鴻巣 武 酒井 京子 無江 昭子 服部 彰	巨大 DNA 泳動装置, Gene Line を用いた DNA の泳動	THE OFFICIAL JOURNAL OF THE JAPANESE ASSOCIATION FOR CHROMOSOME ANALYSIS	8(2):11-13, 1990
40. 木下 真男 池田 憲 吉村 牧子 佐久 昭 渡部 一博	筋障害を呈しX染色体に数的mosaicを有する Duchenne 型筋ジストロフィー保因者の一例	臨床神経学	30(6):643-646, 1990
41. 木下 真男	ミオパチー	日本内科学会雑誌	79(9):227-232, 1990
42. N. Sunohara K. Arahata E.P. Hoffman H. Yamada J. Nishimiya E. Arikawa M. Kaido I. Nonaka H. Sugita	Quadriceps Myopathy: Forme Fruste of Becker Muscular dystrophy	Annals of Neurology	28(5):634-639, 1990
43. 阪田 千種 山田 人志 春原 経彦 荒畑 喜一 埜中 征哉	Becker 型筋ジストロフィーにおける心筋障害	臨床神経学	30(9):952-955, 1990
44. M. Shimmoto A. Oshima R. Yang H. Sakuraba Y. Nomura M. Segawa Y. Suzuki	Atypical X-Linked Muscular Dystrophy with Mental Retardation: Analysis of Large Deletion at The Proximal Region of Dystrophin Gene	Brain Dysfunction	in press
45. 鈴木 義之 新本 美智枝 大島 章弘	進行性筋ジストロフィー非定形例の遺伝子欠失部位の解析	厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィ	96-100, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
桜庭　均		ー症及び関連疾患の病態とその病因に関する研究」杉田班　平成元年度研究報告書	
46. H. Sakuraba A. Oshima Y. Fukuhara M. Shimmoto Y. Nagao D.F. Bishop R.J. Desnick Y. Suzuki	Identification of Point Mutations in the α-Galactosidase A Gene in Classical and Atypical Hemizygotes with Fabry Disease	Am. J. Hum. Genet	47 : 784-789, 1990
47. Y. Fukuhara H. Sakuraba A. Oshima M. Shimmoto Y. Nagao Y. Nadaoka T. Suzuki Y. Suzuki	PARTIAL DELETION OF HUMAN α-GALACTOSIDASE A GENE IN FABRY DISEASE: DIRECT REPEAT SEQUENCES AS A POSSIBLE CAUSE OF SLIPPED MISPAIRING	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	170(1) : 296-300, 1990
48. K. Murase R. Takeuchi S. Furukawa Y. Furukawa K. Hayashi	HIGHLY SENSITIVE ENZYME IMMUNOASSAY FOR β-NERVE GROWTH FACTOR(NGF): A TOOL FOR MEASURMENT OF NGF LEVEL IN RAT SERUM	Biochemistry International	22(5) : 1990
49. M. Ohta K. Ohta H. Nishitani N. Itoh K. Hayashi	Presence of Carbonic Anhydrase Ⅲ in Erythrocyte	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	in press
50. 斎藤　満 岩瀬　敏 間野忠明	筋収縮時の活動筋支配の交感神経活動	名古屋大学環境医学研究所年報	41 : 291-294, 1990
51. 渡辺丈眞 間野忠明 岩瀬　敏 斎藤　満 杉山由樹 山本清人 小林章雄	レーザー血流計により測定した筋血流量と血圧，筋交感神経活動との関係	名古屋大学環境医学研究所年報	41 : 330-332, 1990
52. M. Saito T. Mano S. Iwase	Changes in muscle sympathetic nerve activity and calf blood flow during static handgrip exercise	Eur j Appl Physiol	60 : 277-281, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
53. 岩瀬 敏 渡辺丈眞 間野忠明 斎藤 満 杉山由樹 塚原玲子 白水重尚 小林章雄	ヒトの筋交感神経活動に及ぼす要因 －性差と加齢の影響－	自律神経	27(4):422-426, 1990
54. T. Mano	Sympathetic Nerve Mechanisms of Human Adaptation to Environment －Findings Obtained by Recent Microneurographic Studies－	Environmental Medicine	34:1-35, 1990
55. K. Sahashi T. Ibi I. Tsuchiya M. Tashiro K. Yuasa N. Nakao T. Mitsuma S. Inafuku I. Takimoto S. Nishida	A Newly Recognized Therapeutic Basis of Idebenone for Mitochondrial Encephalomyopathy	愛知医科大学医学会雑誌 (J. Aichi Med. Univ. Assoc)	17(6):775-782, 1990
56. 渡辺京子 衣斐 達 森島朋子 土屋一郎 佐橋 功 満間照典	著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニーの2家系4症例	日本内科学会雑誌	79(1):102-103, 1990
57. 衣斐 達 大野欽司 田中雅嗣 佐橋 功 小澤高将	ミトコンドリア DNA 欠失を認めた慢性進行性外眼筋麻痺の3症例	神経内科	32(3):310-312, 1990
58. 衣斐 達 佐橋 功	進行性外眼筋麻痺患者の誕生月	神経内科	32(3):339-340, 1990
59. 佐橋 功	重症筋無力症	CLINICAL NEUROSCIENCE	8(6):586-587, 1990
60. 佐橋 功	特集 腫瘍随伴症候群 筋・神経系の異常	Oncologia	23(3):39-46, 1990
61. 佐橋 功	特集;骨格筋疾患 Lambert-Eaton 症候群	日本臨床	48(7):1477-1482, 1990
62. 古閑 寛 山本纐子	球脊髄性筋萎縮症における骨格筋病変の画像学的解析	臨床神経学	30(8):828-834, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
佐橋 功 衣斐 達 森 桂子			
63. 荻原章江 佐橋 功 衣斐 達 土屋一郎 満間照典	緊張性瞳孔を伴った重症筋無力症 －症例報告と病因的意義に関して－	臨床神経学	30(8):845-848, 1990
64. 田代伯為 佐橋 功 衣斐 達 大野欽司 田中雅嗣 満間照典 高橋 昭 小澤高将	筋緊張性ジストロフィーにおけるミトコンドリア異常	医学のあゆみ	154(12):783-784, 1990
65. 高島あずさ 恒川幹子 水谷 聡 荻野誠周 佐橋 功	外上斜視を呈した重症筋無力症の2症例－手術前後の網膜対応異常について－	眼科臨床医報	84(4):790-794, 1990
66. 高橋 昭 佐橋 功 武田明夫 松岡幸彦 山本纉子	Parkinson 病および Parkinson 症候群に対する bromocriptine 徐放性カプセルの臨床的評価－18週間にわたる low and slow 療法の検討－	神経内科治療	7(6):533-541, 1990
67. 佐橋 功 衣斐 達 田代伯為 大野欽司 中尾直樹 高橋 昭	顔面筋障害と進行性外眼筋麻痺 －臨床的・病因的考察－	Facial N Res Jpn	10:89-92, 1990
68. K. Sahashi K. Ohno M. Tanaka T. Ibi T. Yamamoto M. Tashiro W. Sato A. Takahashi T. Ozawa	Cytoplasmic body and mitochondrial DNA deletion	J Neurol Sci.	99:291-300, 1990
69. M. Mukoyama	Prolongation of life spans of Duchenne Muscular Dystrophy patients in the hospital care program in Japan	Resultant text of national symposium "The ventilator:psychological and medical asp-	1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
		ects; muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis and other diseases" Ed by Committee of symposium, 1990	
70. Y. Takemoto T. Miki K. Nishikawa J. Nakura K. Kamino S. Takai T. Honjo T. Ogihara	The Locus for Japanese Myotonic Dystrophy Is Also Linked to D19S19 on the Long Arm of Chromosome 19	GENOMICS	6 : 195-196, 1990
71. K. Nishikawa T. Miki Y. Takemoto K. Kamino J. Nakura S. Takai T. Ogihara	A Bgl II polymorphism for pKNB46 [D19S73]	Nucleic Acids Research	18(3) : 692, 1990
72. K. Yamashita K. Inui K. Totani N. Kochibe M. Furukawa S. Okada	Characteristics of Asparagine-Linked Sugar Chains of Sphingolipid Activator Protein 1 Purified from Normal Human Liver and GM1 Gangliosidosis(Type 1) Liver	Biochemistry	29 : 3030-3039, 1990
73. M. Taniike T. Yamamoto M. Shimada K. Inui S. Okada	ULTRASTRUCTURAL PATHOLOGY OF RECTUM AND SKIN BIOPSY SPECIMENS IN LYSOSOMAL STORAGE DISEASES	Acta Histochem. Cytochem	23(1) : 81-92, 1990
74. M. Matsuo T. Masumura T. Nakajima Y. Kitoh T. Takumi H. Nishio J. Koga H. Nakamura	A VERY SMALL FRAME-SHIFTING DELETION WITHIN EXON 19 OF THE DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY GENE	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	170(2) : 963-967, 1990
75. M. Yoshioka S. Kuroki T. Kondo	Ocular Manifestations in Fukuyama Type Congenital Muscular Dystrophy	Brain and Development	12 : 423-426, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
76. M. Yoshioka Y. Yomamoto J. Furuyama	An isolated case of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with a deletion of DMD cDNA	Clinical Genetics	38 : 474-478, 1990
77. M. Yoshioka S. Kuroki H. Mizue	A CASE WITH COMPLEX PARTIAL SEIZURE VERY SUSCEPTIBLE TO CHANGE IN PHENYTOIN DOSE	ADVANCES IN THERPEUTIC DRUG MONITORING	162-165, 1990
78. 幸茂男 西川実徳 石川真理 大西光英 福田晴行 中島秀行 宮本武 吉岡三恵子	Leigh 病の頭部 MRI	日本小児放射線学会雑誌	6(1) : 88-89, 1990
79. 汐田まどか 笠木重人	心身医学的アプローチが有効であった小児単純性肥満の2症例	小児保健研究	49(5) : 600-604, 1990
80. 笠木重人	筋ジストロフィー症末期呼吸不全における人工呼吸器装着下での QOL の研究－外出・外泊について－	リハビリテーション医学	27(7) : 637-638, 1990
81. 斎藤誠 都田裕之 北村秀之 笠木重人 高倉廣喜	筋ジストロフィーにおける血中心筋ミオシン軽鎖1の意義	臨床神経学	30(8) : 835-839, 1990
82. 斎藤誠 都田裕之 福木昌治 縄田隆浩 土井哲也 長谷川純一 小竹寛 真柴裕人 笠木重人 井後雅之 大野耕策 竹下研三	筋ジストロフィー症患者における心室遅延電位の検討：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症と筋緊張性ジストロフィー症の比較	心電図	10(6) : 814-820, 1990
83. 松家豊	筋疾患　進行性筋ジストロフィー	リハビリテーション医学	27(5) : 434-436, 1990
84. 松家豊	ADL 低下予防のための早期リハビリテーションの進め方と援助	小児看護	13(8) : 968-973, 1990
85. 田村拓久 渋谷統寿	Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の左室機能の評価	医学のあゆみ	152(3) : 199-200, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
高島秀敏 金沢一			
86. 木村政勝 金沢一 渋谷統寿 宍戸春美	パルス療法が奏効した Adult respiratory distress syndrome の Duchenne 型筋ジストロフィー症例	医療	44(3):306-308, 1990
87. D. Nakayama S. Katamine H. Kanazawa N. Shibuya K. Kawase R. Moriuchi T. Miyamoto S. Hino	Amplification of HTLV-1-related Sequences among Patients with Neurological Disorders in Highly Endemic Nagasaki: Lack of Evidence for Association of HTLV-1 with Multiple Sclerosis	Jpn. J. Cancer Res	81:238-246, 1990
88. 田村拓久 高島秀敏 金沢一 渋谷統寿	若年で心不全を来して死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の評価	医療	44(5):455-459, 1990
89. 渋谷統寿 金沢一	特集;プラズマフェレーシス 各論「神経疾患」	臨床透析	6(6):677-682, 1990
90. H. Kanazawa S. Fujishita H. Takashima K. Ooishi N. Shibuya	Immunoadsorption Therapy and Cellular Immunity	Therapeutic Plasmapheresis (Ⅷ) T. Oda ed	249-253, 1990
91. H. Takashima K. Ooishi S. Fujishita H. Kanazawa N. Shibuya	Immunoadsorbent IM-TR Interacts at the Hinge Region of IgG	Therapeutic Plasmapheresis (Ⅷ) T. Oda ed	195-197, 1990
92. N. Shibuya H. Kanazawa M. Osame S. Ijichi T. Sato Y. Ishigaki T. Takegami A. Matsumoto S. Doi T. Joichi	Immunoadsorption Therapy for Myasthenia Gravis: Multicenter Trial in a Single Blind Design	Therapeutic Plasmapheresis (Ⅷ) T. Oda ed	231-234, 1990
93. S. Fujishita M. Motomura K. Ohishi H. Kanazawa	PLASMAPHERESIS CHANGES LYMPHOCYTE SUBSETS IN MYASTHENIA GRAVIS	Apheresis	297-299, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
N. Shibuya			
94. 福永秀敏 園田至人 厚地弘子 納光弘	Duchenne 型筋ジストロフィー症，その臨床像の変貌－平成元年度鹿児島県における現況から－	日本医事新報	3440 : 29-31, 1990
95. 福永秀敏 北島勲 城之園学	痙性脊髄痲痺に筋萎縮，中心性網膜色素変性症，精神発達遅滞を伴った同胞例（Kjellin 症候群）	神経内科	32(5) : 520-522, 1990
96. 福永秀敏 北島勲 園田至人 厚地弘子	Cytotoxic／suppressor T細胞の浸潤をみる原因不明の家族性神経筋疾患	臨床神経学	30(6) : 654-658, 1990
97. 中川正法 川平稔 井上脩士 中原啓一 末原雅人 吉留宏明 藤山二郎 中村昭範 久保田龍二 竹永智 大城盛夫	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(1) : 26-31, 1990

平成3年度

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
1. 西尾久英 松尾保 堀川博誠 高橋桂一 木藤嘉彦 中島敏博 宅見徹 松尾雅文 中村肇	Duchenne 型筋ジストロフィー症における遺伝子部分欠失と臨床症状との関係に関する検討	小児科臨床	44(5):1235-1239, 1991
2. 高橋桂一 後藤和子	筋ジストロフィー	症例による内科学 メディカルレビュー社	321-323, 1991
3. 福山幸夫	ミオパチーの病態と治療　先天性ミオパチー　福山型先天性筋ジストロフィー症	Clin Neurosci	9(4):420-421, 1991
4. 炭田沢子 大澤真木子	特集・日常診断と小児神経学 ー主要疾患とその応対　神経筋疾患	小児科診療	54(10):2281-2288, 1991
5. 斉藤加代子 山内あけみ 池谷紀代子 福山幸夫	特集　小児の筋疾患ー最近の進歩II Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) ー遺伝子異常と臨床ー	小児内科	23(8):1191-1198, 1991
6. 大澤真木子 新井ゆみ 池中晴美	第2章　筋ジストロフィー 1. 筋ジストロフィーの自然経過	臨床リハビリテーション　小児リハビリテーションII 岩谷　力, 土肥信之編　医歯薬出版	67-96, 1991
7. 大澤真木子 斎藤加代子 池谷紀代子 福山幸夫	Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝相談	脳神経	43(5):429-441, 1991
8. M. Osawa Y. Arai H. Ikenaka H. Murasugi N. Sugahara S. Sumida N. Okada K. Shishikura H. Suzuki Y. Hirayama K. Hirasawa Y. Fukuyama A. Tsutsumi	Fukuyama Type Congenital Progressive Muscular Dystrophy	Acta Paediatr Jpn	33(2):261-269, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
K. Ito Y. Uchida			
9. 斎藤加代子	特集 ジストロフィン ジストロフィン遺伝子解析とその応用	細胞	23(2):43-50, 1991
10. 斎藤加代子	筋ジストロフィーの遺伝子診断	BIOmedica	63(7):710-715, 1991
11. 大澤真木子	小児神経学－最近の展望 神経・筋疾患	小児神経学の進歩 第20集 日本小児神経学会卒後教育委員会編	172-174, 1991
12. 須加原信子 大澤真木子 向平暁子 吉田玲子 福山幸夫	小児期 Fisher 症候群－症例報告と文献展望－	小児科臨床	44:163-177, 1991
13. T. Moriuchi Y. Fujii N. Kagawa K. Hizawa	AUTOPSY STUDY ON THE WEIGHT OF THE HEART, LIVER, KIDNEY AND BRAIN IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY	Tokushima J. exp. Med	38(1-2):5-13, 1991
14. T. Fujii T. Okuno M. Ito M. Kaji K. Mutoh H. Mikawa K. Saida	Non-Menkes-type copper deficiency with regression, lactic acidosis, and granulocytopenia	NEUROLOGY	41(8):1263-1266, 1991
15. 斎田恭子	特集 神経・精神疾患治療薬の使い方(II) 重症筋無力症・多発筋炎	クリニカ	18(11):595-600, 1991
16. 亀田桂司 今井富裕 石川幸辰 若井周治 永岡正人 岡部稔 南良二	Duchenne 型筋ジストロフィー症におけるヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（α-hANP）の血漿濃度について	小児科診療	54(3):519-524, 1991
17. J. Asano S. Tomatsu K. Sukegawa Y. Ikedo R. Minami M. Iida M. Nishimura M. Nakagawa	Gene deletions in Japanese patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies: deletion study and carrier detection	Clinical Genetics	39(6):419-424, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
M. Ohshiro T. Orii			
18. 野呂浩史 石川幸辰 岡部稔 永岡正人 南良二	筋緊張性ジストロフィーの瞬目反射所見－Duchenne 型筋ジストロフィーとの対比検討－	脳と発達	23(5) : 514-516, 1991
19. 今井富裕 南良二 松本博之	Werdnig-Hoffmann 病におけるF波の異常と運動レベルの比較検討	リハビリテーション医学	28(10) : 787-790, 1991
20. M. NAGANUMA K. SHIMA A. MATSUMOTO K. TASHIRO	CHRONIC MULTIFOCAL DEMYELINATING NEUROPATHY ASSOCIATED WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEMYELINATION	MUSCLE & NERVE	14 : 953-959, 1991
21. K. Hamada T. Hamada M. Satoh K. Tashiro I. Katoh M. Nganuma K. Shima A. Ogata K. Nagashima	Two cases of neoplastic angioendotheliomatosis presenting with myelopathy	NEUROLOGY	41 : 1139-1140, 1991
22. 島功二 田代邦雄	神経病理への誘い，筋疾患（その1）	モダンコンセプト神経内科	1 : 150-160, 1991
23. N. Tachi N. Nagata S. Wakai S. Chiba	Congenital Muscular Dystrophy in Marinesco-Sjögren Syndrome	Pediatr Neurol	7(4) : 296-298, 1991
24. T. Imai Y. Ishikawa R. Minami M. Nagaoka M. Okabe K. Kameda N. Tachi H. Matsumoto	Delayed central conduction of somatosensory evoked potentials in xeroderma pigmentosum	NEUROLOGY	41(6) : 933-935, 1991
25. S. Wakai N. Tachi S. Chiba Y. Ishikawa M. Okabe R. Minami	Benign Familial Neonatal Convulsions: Clinical Features of the Propositus and Comparison with the Previously Reported Cases	Acta Paediatr Jpn	33(1) : 77-82, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
M. Kibayashi			
26. 舘 延忠 若井 周治 要藤 裕孝 三浦 純一	無症候性高CK血症－Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者の検索－	小児科診療	54(7) : 1691-1693, 1991
27. 舘 延忠	特集 日常診療と小児神経学 －主要症状と鑑別診断　筋緊張低下	小児科診療	54(10) : 2176-2179, 1991
28. 黒沢 洋一 藤川 知子 藤林 信助 我妻 嘉孝 若井 周治 舘 延忠	重篤な胃食道逆流現象を合併した新生児重症型ネマリンミオパチーの1例	臨床小児医学	39(2) : 81-86, 1991
29. 山田 智子 氏家 武 佐々木 公男 舘 延忠 東海林 黎吉	Hallervorden-Spatz syndrome の1例－臨床経過とCTの経時的変化－	脳と発達	23 : 628-630, 1991
30. 小椋 祐之 我妻 浩治 森 俊彦 梁田 由樹子 舘 延忠 工藤 亨	非定型欠神発作重積症の1例	臨床小児医学	39(4) : 161-165, 1991
31. 若井 周治 要藤 裕孝 母坪 智行 木下 真理栄 舘 延忠 千葉 峻三	Benign complex partial epilepsies in infancy の3例	小児科診療	54(2) : 348-352, 1991
32. 渡辺 幸恵 伊東 希美 石川 幸辰 氏家 武 堤 裕幸 舘 延忠 山中 樹 佐藤 睦 佐藤 昌明 千葉 峻三	単純ヘルペスウイルス1型による急性肺炎のため死亡したA群色素性乾皮症の1例	日本小児科学会雑誌	95(11) : 2447-2453, 1991
33. 大竹 進	頸椎後縦靭帯骨化症の頸椎周囲の応力に関する生体力学的研究	弘前医学	43(3) : 250-260, 1991
34. 木下 真男 浜崎 正行	多発性筋炎	CLINICAL NEUROSCIENCE	8(12) : 1340-1342, 1990

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
35. 杉本英樹 木下真男	神経・筋疾患	Orthopaedics	35 : 105-109, 1991
36. Y. IWASAKI H. SUGIMOTO K. IKEDA K. TAKAMIYA T. SHIOJIMA M. KINOSHITA	MUSCLE MORPHOMETRY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	J. Neuroscience	58 : 165-170, 1991
37. S. Katayama T. Ubagai	DNA ANALYSIS OF DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHY USING pERT87 GENOMIC PROBES AND DYSTROPHIN cDNA PROBES	Jpn. J. Human Genet	36 : 211-227, 1991
38. S. Katayama et. al	PRENATAL DIAGNOSIS OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY BY RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLY-MORPHISM ANALYSIS WITH pERT87 INTRAGENOMIC DEO-XYRIBONUCLEIC ACID PROBES	ACTA OBST GYNAEC JPN	43(6) : 663-640, 1991
39. 富英明 春原経彦	錐体外路・錐体路障害例における cutaneomuscular reflex の検討	臨床脳波	33(11) : 770-775, 1991
40. 鈴木義之	遺伝性神経疾患・筋疾患の遺伝子診断	脳と発達	23 : 136-140, 1991
41. H. Sakuraba K. Ishii M. Shimmoto H. Yamada Y. Suzuki	A Screening Dystrophin Gene Deletions in Japanese patients with Duchenne／Becker Muscular Dystrophy by the Multiplex Polymerase Chain Raction	Brain and Development	投稿中
42. M. Ohta M. Itoh H. Hara N. Itoh H. Nishitani K. Hayashi K. Ohta	Anti-skeletal muscle and anti-scetylcholine receptor antibodies in patients with thymoma with-out Myasthenia gravis: relation to the onset of Myasthenia gravis	Clinica Chimica Acta	201 : 201-206, 1991
43. Y. Hayashi T. Mitani M. Kurono K. Hirano K. Hayashi S. Iino U. Domar T. Stigbrand	Improved Monoclonal Immuno-catalytic Asseys (MICAs) for humman Alkaline Phosphatase Isozymes	臨床化学	20(3) : 125-132, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
44. K. Murase Y. Furukawa M. Iwane K. Hayashi	DEVELOPMENT OF SENSITIVE ENZYME IMMUNOASSAY FOR HUMAN NERVE GROWTH FACTOR	BIOCHEMISTRY INTERNATIO-NAL	25(1) : 29-34, 1991
45. T. Nabeshima S. Ogawa H. Nishimura K. Yamada K. Fujii T. Kameyama R. Takeuchi K. Hayashi	MEMORY IMPAIRMENT IN RATS INDUCED BY AN ACTIVE FRAGMENT OF NERVE GROWTH FACTOR ANTIBODY	Basic Clinical and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases	1 : 659-662, 1991
46. M. Ohta Y. Itagaki N. Itoh K. Hayashi H. Nishitani K. Ohta	Carbonic Anhydrase Ⅲ In Serum in Muscular Dystrophy and Other Neurological Disorders: Relationship with Creatine Kinase	Clinical Chemistry	37(1) : 36-39, 1991
47. M. Ohta K. Ohta K. Hayashi	Medical Application of Snake Venom Components	Reptile Venoms and Toxins (Mancel Dekker, Inc. New York)	5 : 349-376, 1991
48. 間野忠明	運動の中枢性制御	臨床科学	27(10) : 1301-1307, 1991
49. S. Iwase T. Mano M. Saito G. Ishida	Long-acting α_1-adrenoceptiv sympathomimetic agent suppresses sympathetic outflow to muscles in humans	Journal of the Autonomic Nervous System	36. 193-200, 1991
50. S. Tsunoda K. Shindo Z. Shiozawa T. Mano	Comparison between muscle sympathetic nerve activity and calf vascular resistance with head-up tilting in humans	Journal of the Autonomic Nervous System	33 : 277-282, 1991
51. K. YAMAMOTO S. IWASE T. MANO	Responses of Muscle Sympathetic Nerve Activity and Cardiac Output Cold Pressor Test.	Environmental Medicine	35 : 175-178, 1991
52. T. WATANABE F. KOBAYASHI S. IWASE T. MANO	Age-related Changes of Muscle Sympathetic Nerve Activity in Relation to Ambulatory Blood Pressure Variation in the Elderly	Environmental Medicine	35 : 179-182, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
53. M. Saito H. Abe S. Iwase K. Koga T. Mano	Muscle Sympathetic Nerve Responsiveness to Static Contraction Is Not Altered under Hypoxia	Japanese Journal of Physiology	41 : 775-783, 1991
54. T. Mano	Microneurography as a tool for clinical autonomic function testing.	New Trends in Autonomic Nervous System Research	191-195, 1991
55. 山崎良比古 間野忠明 岩瀬敏	ヒトの伸張反射・反応に及ぼす中枢性筋弛緩剤E－0646の作用について	脳神経	43(4) : 369-375, 1991
56. 斎藤満 岩瀬敏 山本清人 渡辺丈真 間野忠明	レーザードップラー血流計による筋組織血流測定	名古屋大学環境医学研究所年報	42 : 300-302, 1991
57. S. Iwase T. Mano T. Watanabe M. Saito F. Kobayashi	Age-Related Changes of Sympathetic Outflow to Muscles in Humans	Journal of Gerontology	46(1) : M1-M5, 1991
58. M. Saito T. Mano	Exercise Mode Affects Muscle Sympathetic Nerve Responsiveness.	Japanese Journal of Physiology	41(1) : 143-151, 1991
59. M. SAITO M. NAITO T. MANO	Different responses in skin and muscle sympathetic nerve activity to static muscle contraction.	J. Appl. Physiol	69(6) : 2085-2090, 1991
60. 松岡幸彦 高橋昭	進行性筋ジストロフィー	臨床と研究	68(4) : 1009-1013, 1991
61. 松岡幸彦	筋緊張性ジストロフィーの最近の経過と予後	神経内科治療	8(5) : 531-535, 1991
62. 佐橋功	進行性筋ジストロフィー	新神経難病 宇尾野公義編 金原出版	446-463, 1991
63. 佐橋功	先天性ミオパチー	新神経難病 宇尾野公義編 金原出版	479-492, 1991
64. 田代伯為 佐橋功 衣斐達 荻原章江 周防拡	筋無力症に類似した非対称性眼瞼下垂を主徴とする mitochondrial myopathy	愛知医科大学医学会雑誌	19(2) : 239-243, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
満間照典 西田祥蔵 稲福繁 瀧本勲			
65. K. Ohno M. Tanaka K. Sahashi T. Ibi T. Sato T. Ymamoto T. Ozawa	Mitochondrial DNA Deletions in Inherited Recurrent Myoglobinuria	Annals of Neurology	29(4) : 364-369, 1991
66. K. Ohno M. Tanaka H. Ino H. Suzuki M. Tashiro T. Ibi K. Sahashi A. Takahashi T. Ozawa	Direct DNA sequencing from colony: analysis of multiple deletions of mitochondrial genome	Biochimica et Biophysica Acta	1090 : 9-16, 1991
67. K. Sahashi T. Ibi K. Ohno M. Tanaka M. Tashiro I. Tsuchiya N. Nakao K. Yuasa T. Mitsuma A. Takahashi T. Ozawa	Visceral myopathy with external ophthalmoplegia and multiple mitochondrial DNA deletions.	Excerpt Med Intn'l Cong Ser	229-230, 1991
68. 周防拡 佐橋功 衣斐達 田代伯為 満間照典	HTLV-I associated myelopathy (HAM) とサルコイド・ミオパチーの合併例	臨床神経学	31(7) : 746-749, 1991
69. 祖父江逸郎 山田孝子 加知輝彦 田村友一 向山昌邦 安藤一也	Limb-girdle syndrome の臨床特徴	愛知県特定疾患研究協議会 平成2年度研究報告書	103, 1991
70. 酒井素子 飯田光男 本田仁	Duchenne 型筋ジストロフィーにおける死亡例の検討－特に心不全死例について－	臨床神経学	31 : 903, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
71. 武本優次 三木哲郎 荻原俊男	第1章 筋ジストロフィー症	脳と遺伝子 平凡社	361-373, 1991
72. H. YAMAGATA Y. TAKEMOTO T. MIKI	LINKAGE DISEQUILIBRIUM BETWEEN JAPANESE DM LOCUS AND A NEW POLY-MORPHIC DNA MARKER	日本人類遺伝学会雑誌 第36回大会抄録	印刷中
73. H. Tsukamoto et. al	Molecular study of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in Japanese	J. Inher Metab Dis	14 : 819-824, 1991
74. 塚本浩子 乾幸治	筋ジストロフィーの遺伝相談	小児内科	23(8) : 1991
75. M. Matsuo T. Masumura H. Nishio T. Nakajima Y. Kitoh T. Takumi J. Koga H. Nakamura	Exon Skipping during Splicing of Dystrophin mRNA Precursor due to an Intraexon Deletion in the Dystrophin Gene of Duchenne Muscular Dystrophy Kobe	The Journal of Clinical Investi-gation	87(6) : 2127-2131, 1991
76. T. Nakajima M. Matsuo Y. Kitoh T. Takumi H. Nishio T. Matsumura J. Koga H. Nakamura	Screening of gene deletions by polmerase chain reaction in japa-nese patients with Duchenne muscular dystrophy	Journal of Neurology	238 : 6-8, 1991
77. T. Nakajima M. Matsuo H. Nakamura Y. Fujiwara	SOUTHERN BLOT AND PCR ANALYSES OF DYSTROPHIN GENE DELETIONS IN JAPANE-SE PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY.	Kobe Journal of Medical Sciences	37 : 21-33, 1991
78. M. Yshioka S. Saiwai S. Kuroki S. Nigami	MR Imaging of the Brain in Fukuyama-Type Congenital Muscular Dystrophy.	AJNR	12 : 63-65, 1991
79. 吉岡三恵子	女性の Duchenne 型筋ジストロフィー症－DNA 分析による女性孤発例の診断－	医学のあゆみ	158(8) : 418, 1991
80. 吉岡三恵子	特集；小児の筋疾患－最近の進歩Ⅰ［先天性ミオパチー］福山型先天性筋ジストロフィー	小児内科	23(7) : 1129-1133, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
81. 吉岡 三恵子	特集;日常診察と小児神経学－主要症状と鑑別診断　麻痺・筋力低下	小児科診療	54(10):2171-2175, 1991
82. M. Yoshioka S. Kuroki H. Nigami	Clinical Features and Prognosis of Complex Partial Seizures Appearing in the First Three Years of life	The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology	45(2):419-421, 1991
83. S. KUROKI T. HARUTA M. YOSHIOKA Y. KOBAYASHI M. NUKINA H. NAKANISHI	Guillain-Barré syndrome associated with Campylobacter infection	Pediatr Infect Dis J	10(2):149-151, 1991
84. 笠木重人	進行性筋萎縮性疾患末期呼吸不全における器械的人工呼吸下での発声	総合リハビリテーション	19(1):55-58, 1991
85. 笠木重人	筋ジストロフィー末期の人工呼吸療法と QOL －治療開始の decision-making に向けての研究	医学のあゆみ	159(2):116, 1991
86. 笠木重人	筋ジストロフィー終末期における人工呼吸療法の治療経過に関する研究	脳と発達	23:590-595, 1991
87. 長尾秀夫 森本武彦 佐野のぞみ 高橋貢 永井宏尚 田和律子 吉松誠 禹泳琮 松田博	Duchenne 型筋ジストロフィーの骨格筋 MRI－とくに軸断面，矢状断面の連続記録による検討－	脳と発達	23:39-43, 1991
88. 岩下宏	遺伝病：筑後病院の実際	八女筑後医報	181:9-10, 1991
89. 岩下宏	福岡県における筋ジストロフィーの在宅療法と施設療養	きんむ医	77:12-15, 1991
90. H. Kanazawa H. Takashima S. Fujishita N. Shibuya T. Tamura	Correlation between clinical features and delations of the gene for dystrophin in duchenne muscular dystrophy	Jap. J. Med	31(1):1991
91. 森秀樹 石嶋光明 田村拓久 金沢一 渋谷統寿 他	Duchenne 型筋ジストロフィー症の24時間ホルター心電図による不整脈の長期観察	心臓	23(12):1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
92. M. MIYATAKE T. MIIKE J. ZHAO K. YOSHIOKA M. UCHINO G. USUKU	DYSTROPHIN:LOCALIZATION AND PRESUMED FUNCTION	MUSCLE & NERVE	14 : 113-119, 1991
93. S. Sugino M. Miyatake Y. Ohtani K. Yoshioka T. Miike M. Uchino	Vascular Alterations in Fukuyama Type Congenital Muscular Dystrophy	Brain & Development	13 : 77-81, 1991
94. J. Zhao K. Yoshioka T. Miike T. Kageshita T. Arao	NERVE GROWTH FACTOR RECEPTOR IMMUNOREACTIVITY ON THE TUNICA ADVENTITIA OF INTRAMUSCULAR BLOOD VESSELS IN CHILDHOOD MUSCULAR DYSTROPHIES	Neuromuscular Disorders	1(2) : 135-141, 1991
95. H. Narukami K. Yoshioka J. Zhao T. Miike	Experimental serotonin myopathy as an animal model of muscle degeneration and regeneration in muscular dystrophy	Acta Neuropathologica	81 : 510-516, 1991
96. J. Zhao M. Uchino K. Yoshioka M. Miyatake T. Miike	Dystrophin in control and mdx Retina	Brain & Development	13 : 135-137, 1991
97. 福永秀敏	神経筋難病患者と人工呼吸器	日本医事新報	3508 : 31-34, 1991
98. 福永秀敏 園田至人 厚地弘子 納光弘	Duchenne 型筋ジストロフィーの呼吸不全とその管理	臨床神経学	31(2) : 154-158, 1991
99. 福永秀敏 納光弘 出雲周二 中川正法 脇本譲二	Giant axonal neuropathy の進行例	臨床神経学	31(5) : 516-522, 1991
100. 福永秀敏	Duchenne 型筋ジストロフィー呼吸不全末期の課題	神経内科	34(3) : 339-340, 1991

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
101. I. Higuchi M. Nerenberg T. Ijichi H. Fukunaga K. Arimura F. Usuki M. Kuriyama M. Osame	Vacuolar myositis with expression of both MHC class I and class II antigens on skeletal muscle fibers	Journal of the Neurological Sciences	106 : 60-66, 1991
102. M. Nakagawa K. Nakahara H. Yoshidome M. Suehara I. Higuchi J. Fujiyama A. Nakamura R. Kubota S. Takenaga K. Arahata J. Asano M. Osame	Epidemiology of Progressive Muscular Dystrophy in Okinawa, Japan	Neuroepidemiology	10 : 185-191, 1991

平成4年度

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
1. 高橋桂一	特集:カルシウムと老化 筋疾患とカルシウム	CLINICAL CALCIUM	2(4):51-59, 1992
2. 堀川博誠 高橋桂一 吉仲弘充 真野行生 高柳哲也	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－	臨床神経学	32(7):693-700, 1992
3. 堀川博誠 高橋桂一 吉仲弘充 真野行生 高柳哲也	筋緊張性ジストロフィーにおける臥位での低酸素血症の増悪	臨床神経学	32(10):1057-1060, 1992
4. 堀川博誠 高橋桂一 西尾久英 真野行生 高柳哲也	顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーにの下肢および体幹の筋X線 CT 像	臨床神経学	32(10):1061-1066, 1992
5. 大澤真木子 福山幸夫 炭田沢子 池谷紀代子 宍倉啓子 鈴木暘子 高橋里恵子 新井ゆみ 池中晴美 平山義人 斎藤加代子 白井泰子	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－	東京女子医科大学雑誌	62(11):1118-1136, 1992
6. 斎藤加代子 原田隆代 山内あけみ 池谷紀代子 森田玲子 佐久間泉 福山幸夫	Duchenne 型筋ジストロフィーの polymerase chain reaction 法を用いた出生前診断	東京女子医科大学雑誌	62(11):1137-1144, 1992
7. 池谷紀代子 斎藤加代子 山内あけみ 小峯聡 近藤恵里 池中晴美 大澤真木子 三島真弓	Becker 型筋ジストロフィーの3例の分子遺伝学的，免疫細胞化学的検討	東京女子医科大学雑誌	62(11):1145-1154, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
原田隆代 高橋里恵子 福山幸夫			
8. 池中晴美	進行性筋ジストロフィーにおける血中筋漿酵素活性に関する研究 第1編:Duchenne 型筋ジストロフィーにおける GOT, GPT, LDH, CK 活性値の経年的推移および GOT・GPT 相互間の相関に関する研究	東京女子医科大学雑誌	62(11):1175-1184, 1992
9. 池中晴美	進行性筋ジストロフィーにおける血中筋漿酵素活性に関する研究 第2編:先天性筋ジストロフィーにおける GOT, GPT, LDH, CK活性値の経年的推移	東京女子医科大学雑誌	62(11):1185-1196, 1992
10. 炭田沢子 大澤真木子 ら	先天性筋ジストロフィーの皮膚紋理についての検討	東京女子医科大学雑誌	62(11):1197-1202, 1992
11. 平山義人	Duchenne 型筋ジストロフィーにおける運動障害の自然歴からみた歩行不能年齢予測	東京女子医科大学雑誌	62(11):1203-1207, 1992
12. 小峯聡 斎藤加代子 山内あけみ 池谷紀代子 大澤真木子 高橋里恵子 相羽元彦 河上牧夫 田口信行 福山幸夫	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	東京女子医科大学雑誌	62(11):1208-1215, 1992
13. Y. ARAI M. OSAWA S. SUMIDA K. SHISHIKURA H. SUZUKI Y. FUKUYAMA A. KOHNO	COMPUTED TOMOGRAPHY OF SKELETAL MUSCLES IN CHILDHOOD SPINAL PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHIES	東京女子医科大学雑誌	62(11):1216-1221, 1992
14. 鈴木典子 新井ゆみ 大澤真木子 炭田沢子 宍倉啓子 鈴木暘子 福山幸夫	肩甲下腿型筋萎縮症の筋CT所見と臨床症状との対比	東京女子医科大学雑誌	62(11):1222-1226, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
15. 三枝歌子 大澤真木子 宍倉啓子 新井ゆみ 鈴木暘子 船塚真 砂原真理子 今野真紀 高橋里恵子 福山幸夫	Cytoplasmic body を伴なった Werdnig-Hoffmann 病の1例	東京女子医科大学雑誌	62(11):1405-1411, 1992
16. 坂内優子 今野真紀 斎藤加代子 大澤真木子 鈴木暘子 宍倉啓子 新井ゆみ 平山義人 福山幸夫 山崎香 伊藤雅孝 鶴井聡 杉江秀夫	嘔気，嘔吐を反復し登山により誘発された筋力低下を呈した筋カルニチン欠損症の1女児例	東京女子医科大学雑誌	62(11):1431-1437, 1992
17. 砂原真理子 泉達郎 新井ゆみ 宍倉啓子 鈴木暘子 福山幸夫	筋病変を伴なうLowe症候群の1例 カルニチン補充療法と筋病変の推移	東京女子医科大学雑誌	62(11):1438-1443, 1992
18. 鈴木典子 笠島武 増田昭博 大澤真木子 宍倉啓子 鈴木暘子 福山幸夫	Focal myositis の1例－筋組織内浸潤細胞の免疫組織化学的研究－	東京女子医科大学雑誌	62(11):1444-1451, 1992
19. 宍倉啓子 鈴木暘子 大澤真木子 福山幸夫	新生児にみられる Floppy infant	周産期医学	22(10):1453-1458, 1992
20. 宍倉啓子	Werdnig-Hoffmann 病	神経病理学カラーアトラス（朝長正徳，桶田理喜 編）	141-143, 1992
21. 宍倉啓子	Werdnig-Hoffmann 病	神経病理学－基礎と臨床－（朝長正徳，桶田理喜 編）	260-264, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
22. M. OSAWA	Genetic counseling from the perspective of a mother and a woman	Human Genome Research and Society	173-178, 1992
23. 檜澤一夫	骨格筋:診断の決め手となる電子顕微鏡所見	病理と臨床 Vol 10 臨時増刊号	326-331, 1992
24. 檜澤一夫	骨格筋の構造	現代病理学大系 21A 中山書店	3-20, 1992
25. 檜澤一夫 四宮禎雄 小野一雄	骨格筋の再生	現代病理学大系 21A 中山書店	37-44, 1992
26. 檜澤一夫	骨格筋の物理的損傷	現代病理学大系 21A 中山書店	79-83, 1992
27. 檜澤一夫	進行性筋ジストロフィー	現代病理学大系 21A 中山書店	143-167, 1992
28. 板垣泰子	脂質代謝異常によるミオパチー	小児医学	25(1):131-145, 1992
29. 板垣泰子 斎田恭子 西谷裕	各種神経筋疾患におけるジストロフィン,デスミンの染色性－福山型先天性筋ジストロフィーを中心に－	神経内科	36(5):492-497, 1992
30. 加賀谷芳夫 藤島恵喜蔵	小児期の筋ジストロフィー症の理学療法	理学療法	9(2):115-118, 1992
31. 石川悠加 石川幸辰 南良二	Duchenne 型筋ジストロフィーの睡眠時無呼吸症候群に対するカプノグラフオキシメーターによる夜間モニタリングの有用性	医療	46(6):398-402, 1992
32. 永岡正人	Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者診断	札幌医学雑誌	61(3):187-198, 1992
33. 野崎園子 宮井一郎 姜進	Myotonic dystrophy における内蔵脂肪	臨床神経学	32(5):521-523, 1992
34. 宮井一郎 姜進 野崎園子 松村剛	心不全合併筋ジストロフィーにおける心房性ナトリウム利尿ペプチドの変動	臨床神経学	32(6):588-592, 1992
35. 苅田典生 森下智行 中島敏博 藤井芳夫 高橋桂一 藤田拓男	デュアルX線骨密度測定装置による筋萎縮の新しい定量的表現方法	医療	46 (Suppl. 2):358, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
36. 苅田典生 八若博司 高橋桂一 藤田拓男	デュアルX線骨密度測定装置による筋萎縮の定量化の試み	臨床神経学	in press
37. 島功二 土井静樹	筋無力症の治療	治療	74(1):164-165, 1992
38. N. Tachi S. Wakai Y. Watanabe Y. Kurosawa Y. Agatsuma S. Chiba	Severe Neonatal Nemaline Myopathy —Histological and Histochemical Studies of Respiratory Muscles —	Acta Paediatr Jpn	34(2):139-143, 1992
39. N. Tachi T. Watanabe S.Wakai T. Sato S. Chiba	Acute disseminated encephalomyelitis following HTLV-I associated myelopathy	J. Neurol. Sci	110:234-235, 1992
40. N. Tachi S. Wakai Y. Watanabe S. Chiba M. Nagaoka R. Minami	Delayed expression of dystrophin on regenerating muscle from two siblings with Becker muscular dystrophy	J. Neurol. Sci	110:165-168, 1992
41. K. Sasaki N. Tachi M. Shinoda N. Satoh R. Minami A. Ohnishi	Demyelinating Peripheral Neuropathy in Cockayne Syndrome: A Histopathologic and Morphometric Study	Brain & Development	14:114-117, 1992
42. Mimaki. T Tanaka. K Okada. Y Minami. R Tachi. N Nagai. A Mino. M	Allelic heterogeneity in Group A xeroderma pigmentosum	Acta Neurol Scand	85:327-330, 1992
43. 渡辺幸恵 舘延忠 若井周治 大屋一博 千葉峻三	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の経過とジストロフィンの発現に関する検討	脳と発達	24:602-605, 1992
44. 沼田和子 木下真理栄 若井周治 堤裕幸	Polymerase chain reaction (PCR)法にて随液中のウイルスDNAを経時的に観察した単純ヘルペスウイルス脳炎の1例	日本小児科学会雑誌	96(5):1279-1283, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
舘　延忠 千葉峻三 木村　宏 森島恒雄			
45. 長田伸夫 伊藤希美 若井周治 舘　延忠 千葉峻三	Marinesco-Sjögren Syndrome の1小児例	臨床小児医学	40(2):67-70, 1992
46. 高室基樹 若井周治 舘　延忠 千葉峻三	色素失調症(Bloch-Sulzberger 症候群)の3例	小児科診療	55(7):1543-1547, 1992
47. 今村重孝 舘　延忠 續木章博 佐々木公男 平野精一 田辺千絵 佐久間和子	失調型脳性麻痺とその画像診断	脳と発達	24:441-448, 1992
48. 若井周治 東舘義仁 舘　延忠 千葉峻三	日常生活で多動傾向を示した benign partial epilepsy with affective symptoms の1例	小児科診療	55(10):1999-2002, 1992
49. 丹生谷孝子 若井周治 宇加江　進 舘　延忠 千葉峻三 早坂宏之 永井和重 諸星輝明	片側痙攣で発症した異所性灰白質(heterotopic gray matter)の1乳児例	小児科診療	55(10):1995-1998, 1992
50. 要藤裕孝 若井周治 舘　延忠 千葉峻三	著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニアの1例	小児科診療	55(10):2036-2039, 1992
51. 三牧孝至 永井　章 田中亀代次 南　良二 舘　延忠 美濃　眞	A群色素性乾皮症の神経症状と分子遺伝学的異常	小児科診療	55(10):1973-1978, 1992
52. 大竹　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)の試み	リハビリテーション医学	29(10):817-822, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
53. 大竹 進 原田征行 植山和正 岡村良久 市川司朗 岩崎光茂 相澤治孝 工藤祐喜 村岡真理	乳幼児および学童期特発性側彎症の長期観察例	脊柱変形	7(1):97-101, 1992
54. 白井泰子 大澤真木子 福山幸夫	遺伝相談に関する倫理的検討	ヒト・ゲノム研究と社会 藤木典生, メイサーダリル編	145-151, 1992
55. E.P. Hoffman K. Arahata C. Minetti E. Bonilla L.P. Rowland Co−Authors; (M. Kinoshita et al)	Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females	NEUROLOGY	42(5):967-975, 1992
56. 木下真男	好酸球増多筋痛症候群	Annual Review 神経 1992 中外医学社	280-287, 1992
57. 杉本英樹	DUCHENNE 型筋ジストロフィー保因女性におけるジストロフィンに関する研究 mdx マウスを用いての検討	東邦医学会雑誌	39(2):157-164, 1992
58. 片山 進 竹下直樹 矢野ともね 丘 小瑾 久保春海 祖母井庸之	Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)の出生前診断−日本人集団における PCR−RFLPs 法の有用性の検討	臨床遺伝研究	13(3•4):113-121, 1992
59. E. Arikawa K. Arahata N. Sunohara S. Ishiura I.Nonaka H.Sugita	Immunocytochemical Analysis of Dystrophin in Muscular Dystrophy	DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: Animal Models and Genetic Manipulation, edited by B.A. Kakulas, J.M. Howell, A.D. Roses. Raven Press, Ltd	81-88, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
60. E.P. Hoffman K. Arahata C. Minetti E. Bonilla L.P Rowland Co-Authors; (T. Sunohara et al)	Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females	NEUROLOGY	42(5) : 967-975, 1992
61. 瀬川文徳 山田人志 富英明 春原経彦 埜中征哉	進行性ミオパチーを伴なった自己免疫性多腺性内分泌不全症第1型の1例	臨床神経学	32(5) : 501-505, 1992
62. 富英明 春原経彦 阪田千種	事象関連電位を用いた筋硬直性ジストロフィー患者の知的機能の検討	臨床脳波	34(10) : 662-666, 1992
63. 池田憲 木下真男 岩崎泰雄 埜中征哉 春原経彦	喉頭CTによる Shy-Drager 症候群の声帯外転筋麻痺の検討 －CT，臨床症状，神経病理学的所見との対比－	神経内科	36(5) : 477-484, 1992
64. K. Ishii H. Sakuraba R. Minamikawa-Tachino M. Shimmoto Y. Suzuki	Carrier Detection of Duchenne／Becker Muscular Dystrophy: Computer-Assisted Direct Quantitation of Gene Amplification Products	Brain & Development	14(2) : 80-83, 1992
65. Y. Hiraishi S. Kato T. Ishihara T. Takano	Quantitative Southern blot analysis in the distrophin gene of Japanese patients with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a high frequency of duplications	J Med Genet	29 : 897-901, 1992
66. K. Murase Y. Murakami K. Takayanagi Y. Furukawa K. Hayashi	HUMAN FIBROBLAST CELLS SYNTHESIZE AND SECRETE NERVE GROWTH FACTOR IN CULTURE	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEACH COMMUNICATIONS	184(1) : 373-379, 1992
67. K. Murase R. Takeuchi E. Iwata Y. Furukawa S. Furukawa K. Hayashi	Developmental Changes in Nerve Growth Factor Level in Rat Serum	Journal of Neuroscience Research	33 : 282-288, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
68. J. Miyasaka T. Miyasaka K. Hayashi	Two Forms of Microtubule-Associated Protein Kinase Are Commonly Involved in Signal Transduction Pathways Induced by Various Growth Factors	J. Clin. Biochem. Nutr	12 : 1-9, 1992
69 : A. Nitta Y. Furukawa K. Hayashi M. Hiramatsu T. Kameyama T. Hasegawa T. Nabeshima	Denervation of dopaminergic neurons with 6-hydroxydopamine increases nerve growth factor content in rat brain	Neuroscience Letters	144 : 152-156, 1992
70. Y. Hanaoka T. Ohi S. Furukawa Y. Furukawa K. Hayashi S. Matsukura	Effect of 4-Methylcatechol on Sciatic Nerve Growth Factor Level and Motor Nerve Conduction Velocity in Experimental Diabetic Neuropathic Process in Rats	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	115 : 292-296, 1992
71. 林 恭三 吉川昭栄	神経成長因子の生化学－構造と機能,生合成調節機構について	生化学	64(5) : 289-307, 1992
72. H. Okada S. Iwase T. Mano Y. Sugiyama T. Watanabe	Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans	Neurology	41(12) : 1961-1966, 1991
73. S. Iwase T. Mano M. Saito G. Ishida	Long-acting α_1－adrenoceptive sympathomimetic agent suppresses sympathetic outflow to muscles in humans	Journal of the Autonomic Nervous System	36(3) : 193-200, 1991
74. K. Yamamoto S. Iwase T. Mano	Responses of Muscle Sympathetic Nerve Activity and Cardiac Output to the Cold Pressor Test	Japanese Journal of Physiology	42(2) : 239-252, 1992
75. T. Watanabe T. Mano S. Iwase Y. Sugiyama H. Okada S. Takeuchi H. Furui F. Kobayashi	Enhanced muscle sympathetic nerve activity during sleep apnea in the elderly	Journal of the Autonomic Nervous System	37(2) : 223-226, 1992
76 S. Iwase T. Mano M. Kunimoto M. Saito	Effect of L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine on muscle sympathetic nerve activity in humans	Journal of the Autonomic Nervous System	39(2) : 159-168, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
77. 稲村欣作 間野忠明 岩瀬敏 山本清人	ヒトの傾斜体位における血液貯留部位と体液量変動1分波との関係からみた下腿血流調節	姿勢研究	11(2):87-97, 1992
78. 斎藤満 間野忠明 岩瀬敏 稲村欣作	東洋的呼吸法実践時の交感神経活動	自律神経	29(5):472-479, 1992
79. T. Mano F. Bonde-Petersen N. Foldager M. Ohshima S Iwase Y. Sugiyama K. Inamura S. Hakusui	Effect of eperisone on muscle blood flow in healthy humans	Muscle relaxation	95-101, 1992
80. 間野忠明	Microneurography	神経内科	36(1):1-10, 1992
81. 間野忠明	運動時の筋肉反射	THERAPEUTIC RESEARCH	13(10):3934-3941, 1992
82. 間野忠明 岩瀬敏	歩行運動の神経性制御	臨床科学	28(12):1593-1597, 1992
83. 岩瀬敏 間野忠明	肩周辺の神経疾患　内科的観点からみた鑑別診断	関節外科	11(4):431-439, 1992
84. 衣斐達 佐橋功 古閑寛 松岡幸彦 高橋昭	各種神経筋疾患生検1,256筋における中心核の出現頻度	神経内科	36(3):254-258, 1992
85. 小長谷正明 本田仁 米山栄 酒井素子 飯田光男 小長谷陽子 松岡幸彦	神経筋疾患における血清ミオシン軽鎖Iの検討	医療	46(4):258-262, 1992
86. 米山栄 杢野謙次 松岡幸彦 高橋昭 加藤兼房	Myotonic dystrophy における中枢神経障害の臨床的検討　－随液中 neuron-specific enolase (NSE), S-100b, creatine kinase-BB isozyme (CK-BB) を指標として－	臨床神経学	32(6):572-576, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
87. 佐橋 功	ミトコンドリア異常と疾患　神経内科(成人)領域におけるミトコンドリア異常症	薬の知識	43(4):4-6, 1992
88. K. Sahashi M. Tanaka M. Tashiro K. Ohno T. Ibi A. Takahashi T. Ozawa	Increased Mitochondrial DNA Deletions in the Skeletal Muscle of Myotonic Dystrophy	Gerontology	38:18-29, 1992
89. 衣斐 達 佐橋 功 田代伯為 周防 拡 大野欽司	MNGIE 症候群－臨床特徴と分子遺伝学的検討－	神経眼科	9(1):59-63, 1992
90. 周防 拡 佐橋 功 衣斐 達 田代伯為 満間照典	加齢に伴なう骨格筋病理上のミトコンドリア異常－Ragged-red fibers／cytochrome *c* oxidase 活性線維について	臨床神経学	32(4):381-384, 1992
91. 田代伯為 佐橋 功 衣斐 達	慢性進行性外眼筋麻痺症候群の病態に関する生化学的•病理組織学的•分子遺伝学的研究	愛知医科大学医学会雑誌	20(1):123-136, 1992
92. 向山昌邦	病理組織診断における電子顕微鏡の有用性　神経原性筋萎縮症	病理と臨床 (臨時増刊号)	10:336-337, 1992
93. 向山昌邦	抹消神経変性疾患(遺伝性ニューロパチー)	現代病理学大系 21A:筋肉(骨格筋) 中山書店	239-248, 1992
94. 向山昌邦	分類困難な神経筋疾患	現代病理学大系 21A:筋肉(骨格筋) 中山書店	249-254, 1992
95. H. Yamagata T. Miki T. Ogihara M. Nakagawa I. Higuchi M. Osame P. Shelbourne J. Davies K. Johnson	Expansion of unstable DNA region in Japanese myotonic dystrophy patients	Lancet	339:692, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
96. J. Davies H Yamagata P. Shelbourne J. Buxton T. Ogihara P. Nokelainen M. Nakagawa R. Williamson K. Johnson T. Miki	Comparison of the myotonic dystrophy associated CTG repeat in European and Japanese populations	J Med Genet	29 : 766-769, 1992
97. 山縣英久 三木哲郎 K. Johnson 萩原俊男	筋緊張性ジストロフィー症のDNA診断	医学のあゆみ	161(12) : 947-948, 1992
98. 山縣英久 三木哲郎 萩原俊男	Myotonic dystrophy への分子生物学的アプローチ	モダンコンセプト神経内科	2 : 14-17, 1992
99. 酒井規夫 乾幸治 岡田伸太郎	神経疾患と遺伝子	小児科診療	55(10) : 1947-1954, 1992
100. 塚本浩子 乾幸治 岡田伸太郎	ジストロフィン遺伝子異常症のDNA 診断	小児科診療	55(5) : 1057-1064, 1992
101. K. Inui H. Tsukamoto H. Fukushima M. Taniike J. Tanaka T. Nishigaki S. Okada	Detection of the A to G (3243) Mutation of Mitochondrial DNA in Japanese Families with Mitochondrial Encephalomyopathies	J. Inher. Metab. Dis	15. 311-314, 1992
102. H. Tsukamoto K. Inui M. Taniike J. Nishimoto M. Midorikawa T. Yoshimine A. Kato T. Ikeda T. Hayakawa S. Okada	A Case of Hallervorden-Spatz Disease: Progressive and Intractable Dystonia Controlled by Bilateral Thalamotomy	Brain & Development	14 : 269-272, 1992
103. K. Yoshida A. Oshima H. Sakuraba T. Nakano N. Yanagisawa K. Inui	GM1 Gangliosidosis in Adults: Clinical and Molecular Analysis of 16 Japanese Patients	Ann Neurol	31 : 328-332, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
S. Okada E. Uyama R. Namba K. Kondo S. Iwasaki K. Takamiya Y. Suzuki			
104. M. Taniike H. Fukushima I. Yanagihara H. Tsukamoto J. Tanaka H. Fujimura T. Nagai T. Sano K. Yamaoka K. Inui S. Okada	MITOCHONDRIAL $tRNA^{Ile}$ MUTATION IN FATAL CARDIO-MYOPATHY	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSI-CAL RESEARCH CAMMUNICAT-IONS	186(1) : 47-53, 1992
105. K. Inui H. Fukushima H. Tsukamoto M. Tniike M. Midorikawa J. Tanaka T. Nishigaki S. Okada	Mitochondrial encephalomyopath-ies with the mutation of the mitochondrial $tRNA^{Leu(UUR)}$ gene	J Pediatr	120 : 62-66, 1992
106. M. Taniike H. Fujimura S. Kogaki H. Tsukamoto K. Inui M. Midorikawa J. Nishimoto S. Okada	A Case of pigmentary type of orthochromatic leukodystrophy with early onset and globoid sells	Acta Neuropathol	83 : 427-433, 1992
107. 乾　幸治	先天代謝異常のDNA診断	小児医学	25(6) : 1021-1039, 1992
108. M. Matsuo H. Nishio Y. Kitoh U. Ftancke H. Nakamura	PARTIAL DELETION OF DYSTROPHIN GENE LEADS TO EXON SKIPPING AND TO LOSS OF AN INTRA-EXON HAIRPIN STRUCTURE FROM THE PRE-DICTED mRNA PRECURSOR	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSI-CAL RESEARCH COMMUNICAT-IONS	182(2) : 495-500, 1992
109. M. Yoshioka S. Kuroki H. Nigami T. Kawai H. Nakamura	Clinical Variation within Sibships in Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy	Brain & Develop-ment	14 : 334-337, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
110. 福田清貴 石瓶紘一 亀尾等	Duchenne 型筋ジストロフィーに甲状腺機能亢進症の併発した1例	広島医学	45(6):946-947, 1992
111. 福田清貴 石瓶紘一 亀尾等	筋ジストロフィー症におけるアミノ酸の研究 第1報 Duchenne 型筋ジストロフィー症における白血球内タウリン濃度	医療	46(12):977-979, 1992
112. 松家豊	筋萎縮性疾患(進行性筋ジストロフィーを中心に)	日常生活活動(動作)ー評価と訓練の実際ー医歯薬出版	258-279, 1992
113. 松家豊	筋ジストロフィー患者の呼吸ケアー体外式人工呼吸を中心にー	医学のあゆみ	163(5):385-389, 1992
114. 渋谷統寿 金沢一	重症筋無力症・Guillain-Barre 症候群と慢性炎症性脱髄性多発神経根炎	プラズマフェレーシスマニュアル'92	印刷中
115. K. Yoshioka J. Zhao M. Uchino T. Miike	Dystrophin isoforms and/or cross-reactive proteins on neurons and glial cells in control and *mdx* central nervous systems	J Neurological Science	108:214-220, 1992
116. J. Zhao K. Yoshioka M. Miyatake T. Miike	Dystrophin and a dystrophin-related protein in intrafusal muscle fibers, and neuromuscular and myotendinous junctions	Acta Neuropathologica	84:141-146, 1992
117. I. Higuchi M. Nerenberg K. Yoshimine M. Yosahida H. Fukunaga K. Tajima M. Osame	Failure to detect HTLV-I by in situ hybridization in the biopsied muscles of viral carriers with polymyositis	Muscle & Nerve	15:43-45, 1992
118. 福永秀敏 稲元昭子 川嶋望	ALS の「食事のしおり」作成と長期慢性疾患患者のケアの実態	日本医事新報	3535:43-45, 1992
119. 福永秀敏 樋口逸郎 臼杵扶佐子 森豊隆志 大窪隆一	Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血清心筋ミオシン軽鎖I測定の臨床的意義 ー骨格筋障害との関連性ー	脳神経	44:131-135, 1992
120. 福永秀敏 今村葉子	Duchenne 型筋ジストロフィー患者の心理的問題と受容過程	日本医事新報	3548:49-51, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
121. 福永秀敏 森豊隆志 大窪隆一 樋口逸郎 納光弘	脊髄性萎縮症の臨床的・筋病理学的検討	脳神経	44 : 547-552, 1992
122. Higuchi. I Fukunaga. H Usuki. F Moritoyo. T Osame. M	Phenotypic Duchenne Muscular Dystrophy with C-Terminal Domain	Pediatr Neurol	8 : 310-312, 1992
123. Ijichi. I Higuchi. I Fukunaga. H. Izumo. S Osame. M	Lymphocyte subsets in muscle biopsies of human T-lymphotropic virus type I carriers with polymyositis	Internal Medicine	31 : 973-977, 1992
124. 福永秀敏 今村葉子 大窪隆一 加世田俊	Duchenne 型筋ジストロフィー患者のターミナルについて	ターミナルケア	2 : 655-658, 1992
125. 福永秀敏	筋萎縮性側索硬化症の病前記録	神経内科	37 : 108, 1992
126. Liou S-S Chen S-S Higuchi. I Fukunaga. H Osame. M	Diagnostic role of nemaline rod in neuromuscular diseases	Acta Neurol Sin	1 : 218-223, 1992

平成4年度　運営の経過

○平成4年4月30日	精神・神経疾患研究委託費申請書を国立精神・神経センターへ提出
○平成4年7月15日	平成4年度ワークショップ　　於：国立精神・神経センター
	第1回幹事会開催
	第1回班員会議開催
○平成4年8月30日	精神・神経疾患研究委託費事業計画書を国立精神・神経センターへ提出
○平成4年9月10日	精神・神経疾患研究委託事業の契約締結
○平成4年10月5日	分担研究費配分（90%）
○平成4年10月9日	研究班会議演題および抄録提出締切
○平成4年11月26日	平成4年度研究班会議（第1日）　　於：日本都市センター
	第2回幹事会開催
	第2回班員会議開催
11月27日	研究班会議（第2日）
○平成5年1月14日	研究報告書原稿提出締切
○平成5年1月21日	筋ジス研究班総合班会議　　於：日本都市センター
○平成5年1月26日	分担研究費配分（10%）
○平成5年2月4日	精神・神経疾患研究委託費評価部会　　於：麹町会館
○平成5年2月26日	収支決算報告書提出締切
○平成5年4月10日	精神・神経疾患研究委託事業実績報告書および収支決算報告書を国立精神・神経センターへ提出

平成4年度　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班（筋ジス第3班）組織図

顧問

祖父江逸郎
井形　昭弘
西谷　　裕
近藤喜代太郎

班長

高橋　桂一

幹事

福山　幸夫
檜澤　一夫
斎田　恭子
南　　良二
姜　　進
石原　傳幸
苅田　典生（運営幹事）

監事

高柳　哲也

事務局

池田　和義
大谷美智代

			プロジェクト・リーダー
Ⅰ 遺伝・疫学	A	疫学・データベース	南　良二°　福永　秀敏°　松岡　幸彦　鴻巣　武
	B	遺伝相談・遺伝子診断	福山　幸夫°　鈴木　義之　金沢　一　三木　哲郎（近藤喜代太郎）
Ⅱ 臨床病態	A	画像診断	石原　傳幸°　川井　充
	B	臨床・病態生理	高柳　哲也°　松家　豊
	C	生化学・内分泌	松永　宗雄°　林　恭三　島　功二
	D	先天性筋ジストロフィー	福山　幸夫°
Ⅲ 病理	A	剖検例集積	檜澤　一夫°　向山　昌邦
	B	ジストロフィン関連	三池　輝久°　斎田　恭子
Ⅳ 治療	A	評価法と治療法の開発	姜　進°　木下　真男

°印：プロジェクト責任者
アンダーライン：国立療養所所属

課題番号　2指—3　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年度班構成員名簿

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号	内線	職名
2指-3-01	主任	高橋桂一	国立療養所兵庫中央病院	669-13	兵庫県三田市大原1314	0795-63-2121	201	副院長
2指-3-02	分担(幹事)	福山幸夫	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区市ケ谷河田町8−1	03-3353-8111	37308	教授
2指-3-03	分担(監事)	高柳哲也	奈良県立医科大学神経内科	634	奈良県橿原市四条町840	07442-2-3051	3416	教授
2指-3-04	分担(幹事)	檜澤一夫	徳島大学医学部第一病理学	770	徳島市蔵本町3−18−15	0886-31-3111	2230	教授
2指-3-05	分担(幹事)	斎田恭子	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	284	医長
2指-3-06	分担(幹事)	南良二	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	201	院長
2指-3-07	分担(幹事)	姜進	国立療養所刀根山病院	560	大阪府豊中市刀根山5−1−1	06-853-2001	181	医長
2指-3-08	分担(幹事)	石原傳幸	国立療養所東埼玉病院	349-01	埼玉県蓮田市大字黒浜4147	048-768-1161	251	副院長
2指-3-09	分担(運営幹事)	苅田典生	国立療養所兵庫中央病院神経内科	669-13	兵庫県三田市大原1314	0795-63-2121		医長
2指-3-10	分担	橋本和季	国立療養所道北病院神経内科	070	北海道旭川市花咲町7	0166-51-3161		医長
2指-3-11	分担	島功二	国立療養所札幌南病院神経内科	061-22	北海道札幌市南区白川1814	011-596-2211	403	医長
2指-3-12	分担	舘延忠	札幌医科大学小児科	060	北海道札幌市中央区南一条西十六丁目	011-611-2111	3415	講師
2指-3-13	分担	五十嵐勝朗	国立療養所岩木病院	038-13	青森県南津軽郡浪岡町大字女鹿字平野155	0172-62-4055	200	院長
2指-3-14	分担	松永宗雄	弘前大学医学部付属脳卒中研究施設	036	青森県弘前市在府町5	0172-33-5111	2283	教授

課題番号	区　分	氏　　名	所　　属	郵便番号	住　　所	電話番号	内線	職名
2指-3-15	分　担	鴻　巣　　武	国立療養所 西多賀病院神経内科	982	仙台市釣取字紅堂	022-245-2111	214	医　長
2指-3-16	分　担	川　井　　充	国立療養所 下志津病院神経内科	284	千葉県四街道市鹿渡934－5	0434-22-2511		医　長
2指-3-17	分　担	近　藤　　浩	国立療養所新潟病院神経内科	945	新潟県柏崎市赤坂町3－52	0257-22-2126		医　長
2指-3-18	分　担	白　井　泰　子	国立精神・神経センター 精神保健研究所	272	千葉県市川市国府台1－7－3	0473-72-0141	1333	室　長
2指-3-19	分　担	木　下　真　男	東邦大学医学部第四内科	153	東京都目黒区大橋2－17－6	03-3468-1251	3324	教　授
2指-3-20	分　担	片　山　　進	東邦大学医学部産婦人科	143	東京都大田区大森西6－11－1	03-3762-4151	2586	助　手
2指-3-21	分　担	春　原　経　彦	国立精神・神経センター 武蔵病院神経内科	187	東京都小平市小川東町4－1－1	0423-41-2711	3511	部　長
2指-3-22	分　担	廣　瀬　和　彦	東京都立府中病院	183	東京都府中市武蔵台2－9－2	0423-23-5111		副院長
2指-3-23	分　担	鈴　木　義　之	東京都臨床医学総合研究所	113	東京都文京区本駒込3－18－22	03-3823-2101	5103	副所長
2指-3-24	分　担	加　藤　真　吾	慶応大学医学部微生物学	160	東京都新宿区信濃町35	03-3353-1211	2693	助　手
2指-3-25	分　担	岡　崎　　隆	国立療養所箱根病院神経内科	250	神奈川県小田原市風祭412	0465-22-3196		医　長
2指-3-26	分　担	本　家　一　也	国立療養所医王病院小児科	920 -01	石川県金沢市岩手町2－73	0762-58-1180	137	医　長
2指-3-27	分　担	矢　嶋　茂　裕	国立療養所長良病院小児科	502	岐阜市長良1291	0582-32-7574	528	医　師
2指-3-28	分　担	林　　恭　三	岐阜薬科大学分子生物学教室	502	岐阜市三田洞東5－6－1	0582-37-3931	318	教　授
2指-3-29	分　担	間　野　忠　明	名古屋大学環境医学研究所 高次神経統御部門	464	名古屋市千種区不老町	052-781-5111	5922	教　授

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号	内線	職名
2指-3-30	分担	松岡幸彦	名古屋大学医学部神経内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町65	052-741-2111	2316	助教授
2指-3-31	分担	佐橋功	愛知医科大学内科学第4	480-11	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21	05616-2-3311	2176	助教授
2指-3-32	分担	向山昌邦	国立療養所中部病院臨床研究部	474	愛知県大府市森岡町源吾36－3	0562-46-2311	260	部長
2指-3-33	分担	酒井素子	国立療養所鈴鹿病院研究検査科	513	三重県鈴鹿市加佐登町658	0593-78-1321	302	科長
2指-3-34	分担	秋口一郎	京都大学医学部神経内科	606	京都市左京区聖護院川原町54	075-751-3771	2853	助教授
2指-3-35	分担	三木哲郎	大阪大学医学部第4内科	565	大阪府吹田市山田丘2－2	06-875-7111	285	講師
2指-3-36	分担	乾幸治	大阪大学医学部小児科	553	大阪市福島区福島1－1－50	06-451-0051	2332	講師
2指-3-37	分担	松尾雅文	神戸大学医学部付属医学研究国際交流センター	650	神戸市中央区楠町7－5－1	078-341-7451	3508	教授
2指-3-38	分担	吉岡三恵子	神戸市立中央市民病院小児科	650	神戸市中央区港町中町4－6	078-302-4321	268	医長
2指-3-39	分担	岩垣克己	国立療養所西奈良病院	630	奈良市七条町西浦786	0742-45-4591		院長
2指-3-40	分担	河原仁志	国立療養所松江病院小児科	690	島根県松江市上乃木町483	0852-21-6131	215	医長
2指-3-41	分担	福田清貴	国立療養所原病院研究検査科	738	広島県廿日市市原926－1	0829-38-0111	200	科長
2指-3-42	分担	松家豊	国立療養所徳島病院	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地1354	0883-24-2161	200	院長
2指-3-43	分担	松田博	愛媛大学医学部小児科	791-02	愛媛県温泉郡重信町志津川	0899-64-5111	2119	教授
2指-3-44	分担	岩下宏	国立療養所筑後病院	833	福岡県筑後市大字蔵数515	0942-52-2195	201	院長

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号	内線	職名
2指-3-45	分担	金沢 一	国立療養所川棚病院神経内科	859-36	長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005－1	0956-82-3121	211	医長
2指-3-46	分担	寺本仁郎	国立療養所再春荘病院内科	861-11	熊本県菊池郡西合志町大字須屋2659	096-242-1000		医長
2指-3-47	分担	三池輝久	熊本大学医学部小児発達学教室	860	熊本市本荘1－1－1	096-344-2111	5891	教授
2指-3-48	分担	三宮邦裕	国立療養所西別府病院神経内科	874	大分県別府市大字鶴見4548	0977-24-1221	242	医長
2指-3-49	分担	井上謙次郎	国立療養所宮崎東病院	880	宮崎市大字田吉4374－1	0985-56-2311	200	院長
2指-3-50	分担	福永秀敏	国立療養所南九州病院	899-52	鹿児島県姶良郡加治木町木田1882	0995-62-2121	201	副院長
2指-3-51	分担	大城盛夫	国立療養所沖縄病院	901-22	沖縄県宣野湾市字我如古867	098-898-2121	251	院長
	研究協力	斉藤浩太郎	国立療養所道川病院	018-13	秋田県由利郡岩城町内道川井戸ノ沢84－40	0184-73-2002	10	院長
	顧問	祖父江逸郎	愛知医科大学	480-11	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21	05616-2-3311		学長
	顧問	井形昭弘	鹿児島大学	890	鹿児島市群元1－21－24	0992-54-7141	2000	学長
	顧問	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	200	院長
	顧問	近藤喜代太郎	北海道大学医学部公衆衛生学教室	060	北海道札幌市北十五条西七丁目	011-746-4605		教授

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

発行日　平成5年3月31日
発　行　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班（筋ジストロフィー第3班）
兵庫県三田市大原1314
国立療養所兵庫中央病院
班長　高　橋　桂　一
印刷所　進行印刷出版株式会社