⑤

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・疫学及び遺伝相談に関する研究

平成５年度研究報告書

班長　　高　橋　桂　一

平成６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　疫学・データベース

★筋ジストロフィーとデータ・ベース …… 5
国立療養所南九州病院神経内科　福永秀敏

★国立療養所の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
第1報　パイロットスタディー …… 20
国立療養所八雲病院　南　良二

プロジェクトII　遺　伝

II-A　遺伝相談・倫理

★遺伝相談に関する検討―非医療従事者の遺伝相談に関する意識調査を中心に― …… 23
東京女子医科大学小児科　大澤真木子

筋ジストロフィーの遺伝相談倫理とクライエントのニーズ …… 33
国立精神・神経センター精神保健研究所　白井泰子

筋ジストロフィー協会における遺伝相談の事例研究 …… 36
社団法人日本筋ジストロフィー協会　貝谷久宣

II-B　遺伝子診断(1)

★筋ジストロフィー遺伝子診断の今後のアプローチ …… 39
国立療養所東埼玉病院内科　石原傳幸

サザンブロッド法による進行性筋ジストロフィーの遺伝子重複例の保因者診断 …… 42
国立療養所東埼玉病院内科　石原傳幸

RT-PCR 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーでの保因者診断 …… 45
国立療養所川棚病院神経内科　金沢　一

北海道における 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 …… 47
国立療養所八雲病院小児科　南　良二

PCR-SSCP 法と Heteroduplex 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子診断について …… 51
大阪大学医学部小児科　乾　幸治

白血球内のジストロフィン mRNA 解析により発見された

ジストロフィン遺伝子の点突然変異 …… 54
神戸大学附属医学研究国際交流センター　松　尾　雅　文

II-B　遺伝子診断(2)

Duchenne 型筋ジストロフィーの着床前診断のための基礎的検討 …… 58
東邦大学医学部第1産婦人科　片　山　　進
Dp71 のプロモーター領域を含めた dystrophin 遺伝子欠失と
Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーの心不全との関係 …… 62
国立療養所八雲病院小児科　南　　良　二
PCR によるジストロフィン遺伝子解析と皮膚，心筋内結節を伴った
DMD 症例 …… 68
国立療養所兵庫中央病院　高　橋　桂　一
日本人 DMD/BMD（636名）のジストロフィン遺伝子欠失分布 …… 73
国立療養所兵庫中央病院　高　橋　桂　一
X染色体腕間逆位による筋障害の世代継代性の検討 …… 76
国立療養所鈴鹿病院　小長谷　正　明
筋緊張性ジストロフィー症における創始者効果 …… 79
大阪大学医学部老年病医学講座　三　木　哲　郎
筋強直性ジストロフィーの臨床像とその遺伝子解析結果の検討
―小児期発症例を中心に― …… 82
東京女子医科大学小児科　大　澤　真木子

プロジェクト III　臨　　床

III-A　臨床症例・病態生理(1)

★Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱側彎予防車椅子の開発 …… 87
奈良県立医科大学神経内科　高　柳　哲　也
筋ジストロフィー症の新しい靴型装具の効果
―3次元歩行解析による検討― …… 91
国立療養所西奈良病院神経内科　安　東　範　明
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける脳梗塞 …… 95
国立療養所下志津病院神経内科　川　井　　充
筋ジストロフィーにおける気管の変形についての検討 …… 98
国立療養所沖縄病院　大　城　盛　夫
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける自然気胸 …… 102
国立療養所下志津病院神経内科　川　井　　充
Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）における心不全と
心胸郭比（CTR）との関連について …… 106
国立療養所新潟病院神経内科　近　藤　　浩
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心拍数変動の
経年変化についての検討 …… 109
国立療養所東埼玉病院内科　石　原　傳　幸
筋ジストロフィーの^{31}P-MRS からみた運動負荷 …… 113
国立療養所徳島病院　松　家　　豊

III-A　臨床症例・病態生理(2)

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者に認められた網膜電図異常 ……117
神戸大学医学部国際交流センター　松尾雅文
筋ジストロフィー患者における聴覚および色覚刺激P300の検討……119
国立療養所再春荘病院内科　寺本仁郎
進行性筋萎縮症の成人例におけるピロカルピン発汗試験 ……124
国立療養所西別府病院神経内科　後藤勝政
Nerve Growth Factor およびその受容体と筋疾患の関連について ……127
熊本大学小児発達学　三池輝久
Duchenne 型筋ジストロフィーにおけるリンパ球内アミノ酸濃度 ……134
国立療養所原病院　福田清貴
心筋 Troponin T は Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害の
マーカーになりうるか ……136
国立療養所下志津病院神経内科　川井充
筋肉内の血管増生と難聴を伴った顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの
一例 ……142
国立療養所宇多野病院神経内科　斎田恭子
Autosomal dominant limb-girdle myopathy……145
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　春原経彦
高齢発症の rimmed vacuole myopathy における臨床的，筋病理学的
検討 ……150
国立療養所札幌南病院神経内科　島功二
小児型糖原病II型患者の尿中オリゴ糖 ……156
国立療養所西多賀病院神経内科　鴻巣武
培養マウス筋細胞のイオンチャンネルの発現調節機構 ……159
国立療養所宇多野病院神経内科　斎田恭子

III-B　画像診断

★Duchenne 型筋ジストロフィーにおける気道変形および呼吸管理
合併症の画像診断学的及び病理学的研究 ……163
国立療養所下志津病院神経内科　川井充
^{201}TlCl と ^{123}I-BMIPP を用いた心筋 SPECT による Duchenne 型
筋ジストロフィーの心筋障害の検討 ……171
国立療養所川棚病院　金沢一
Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形 ……175
国立療養所宮崎東病院内科　井上謙次郎

III-C　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 ……179
東京女子医科大学小児科　大澤真木子
福山型先天性筋ジストロフィーの CT または MRI の再検討
―大脳白質低吸収域の変化について― ……185
神戸市立中央市民病院小児科　吉岡三恵子

福山型先天性筋ジストロフィー5剖検例における心臓の病理学的検討 ……188
国立療養所松江病院小児科　河　原　仁　志
先天性進行性筋ジストロフィーにおける感染症罹患時の一過性
筋力低下 ……191
東京女子医科大学小児科　大　澤　真木子

III-D　筋緊張性ジストロフィー

★筋緊張性ジストロフィーの臨床症候，合併症および経過 ……195
国立名古屋病院神経内科　松　岡　幸　彦
筋強直性ジストロフィーと耳下腺腫瘍の合併
—全国アンケート調査の検討— ……201
国立療養所札幌南病院神経内科　島　　功　二
Myotonic dystrophy における多臓器障害の障害程度と遺伝子学的重
症度の比較検討　—内分泌異常，中枢神経系異常，心伝導系異常と
expanded DNA fragment size— ……204
埼玉医科大学総合医療センター第4内科　木　下　正　信
筋緊張性ジストロフィー（My. D）患者の ABR についての検討 ……212
国立療養所箱根病院神経内科　岡　崎　　隆
筋緊張性ジストロフィーにおける心拍変動の検討 ……216
国立療養所道北病院神経内科　橋　本　和　季
各種神経筋疾患の生検筋におけるレクチン組織化学的検討 ……221
国立名古屋病院神経内科　松　岡　幸　彦

プロジェクト IV　病　　理

IV-A　剖　　検

★筋ジストロフィー症気管挿管例の気管潰瘍について ……227
徳島大学医学部第一病理学教室　檜　澤　一　夫
Ki-67（MIB-1）を指標とした各種神経筋疾患における骨格筋の
細胞動態 ……231
徳島大学医学部第一病理学教室　檜　澤　一　夫
福山型先天性筋ジストロフィーの1剖検例
—突然死をきたす要因について— ……236
国立療養所中部病院臨床研究部　向　山　昌　邦
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（第2報） ……239
奈良県立医科大学神経内科　高　柳　哲　也

IV-B　ジストロフィン関連

★ジストロフィン関連たんぱく質（DRP）の局在と態度 ……245
熊本大学医学部小児発達学　三　池　輝　久
DMD, BMD ならびに DMD 女性保因者の骨格筋における
dystrophin と dystrohin-related protein の発現 ……251
国立療養所徳島病院　松　家　　豊
revertant 様筋線維の認められた DMD の兄弟例 ……256
国立療養所南九州病院神経内科　福　永　秀　敏

mdx マウス再生筋線維の脆弱性に関する検討……258
東邦大学医学部第4内科　木下真男

プロジェクトV　治療法と評価法の開発

★Duchenne Muscular Dystrophy に対する Prednisolone の臨床効果……263
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進
当院における進行性筋ジストロフィーに対する体外式陰圧式人工呼吸器の使用状況に関する検討……268
国立療養所西別府病院神経内科　後藤勝政
筋ジストロフィーの呼気ガス分析におけるクオリティーコントロール……271
国立療養所岩木病院整形外科　大竹　進
Duchenne muscular dystrophy (DMD) の呼吸不全に対する NIPPV の効果……274
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進
筋ジストロフィー患者における心室性不整脈の検討……278
国立療養所岩木病院整形外科　大竹　進
心不全に対する血管拡張剤の効果の検討……283
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の血清 CK 値に対するビタミン B_2, ニコチン酸アミドの影響……286
国立療養所医王病院小児科　本家一也

研究成果の刊行に関する一覧表……291

運営の経過……301

研究班組織図……302

班員名簿……303

総 括 研 究 報 告 書

主任研究者 高 橋 桂 一
国立療養所兵庫中央病院

本研究班は，平成2年度の「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3および4年度の「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」の課題による3年間の班研究を終え，精神・神経疾患研究委託費運営委員会の評価部会の評価を受け，新たに班を組織し，「筋ジストロフィーの臨床・疫学および遺伝相談に関する研究」の指定課題で本年度を初年度として研究班を発足した。班員構成は巻末に掲げたように国立療養所，大学その他の所属と3名の顧問よりなり，研究体制を巻末の組織図に示したごとく，5分野11系列で構成し，プロジェクトリーダーを定め，班研究を開始した。遺伝子診断にはQuality Controlを設け，筋緊張性ジストロフィーのプロジェクトを加えた。研究目標は筋ジストロフィーの疫学調査，遺伝子診断の普及とその基盤に立ち，倫理に裏づけられた遺伝相談を行い発生予防をはかること，臨床病態を解明し，治療を充実させることとした。

以下に各分野の本年度の研究成果と今後の方向や課題について述べる。

I 疫学・データベース

疫学調査として，最近遺伝子座位が明らかにされてきた顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの現状について南らによりパイロットスタディーが行われ，120例の回答を得て，合併症などについて検討が行われた。遺伝子解析を含めた今後の研究に役立つと考えられた。データベースは従来に引き継いで登録が行われ，1993年11月現在でDMDの585例が登録され，経過調査の2023票が蓄積された。DNA解析結果を登録する可否についても意見が交わされた。登録にはかなりの労力がかかる実状があり，簡便化を望む意見も出されたが，10年間は同一形式で行うことが望ましいという意見もあり，変更には至っていない。活用に関して福永らは障害度と血液所見特にヘモグロビンとの関連を例示している。

II 遺 伝

A 遺伝相談・倫理

これまで医療従事者，クライエントの意識調査が行われてきたが，本年は非医療従事者の遺伝相談に関する意識調査が行われ，比較検討がなされた。一般への知識の普及と医師の説明の重要さが指摘された。また，クライエントのニーズとして単に遺伝相談のみならず，疾患の予後や治療に関する情報提供を求めていることが明らかにされた。倫理観はその時代背景とともに変わるものであり，個人の価値観をくみとりながら正しい情報を提供し，遺伝相談を行うことが必要である。筋ジストロフィー協会における遺伝相談の事例と問題点も報告された。班としては最近の進歩を取り入れた遺伝相談のマニュアルを作成することが実際的であると考えられ，早急に取り組むべき課題である。

B 遺伝子診断（Quality Control を含む）

遺伝子診断の方法はかなり確立されてきた。現状における方法論のまとめがなされた。サザンブロット法は時間と費用と労力を要するが，依然基本となるものである。石原らは，その定量化により遺伝子重複を検出し，制限酵素消化の工夫によりjunction fragmentを高率に検出する方法を確立し，保因者の検出にも用いて

いる。欠失例の家族の保因者検出は比較的容易であり，民間のラボラトリーで信頼されるレベルで行われたサザンブロットを用いて，画像解析することにより検出可能である。DNA の PCR による定量化は測定条件の設定が難しく，これのみで欠失例の保因者診断をすることには慎重を要する。最近は reverse transcriptase を用いた PCR（RT-PCR）で泳動バンドの違いで保因者を検出する方法が行われ，金沢らがその結果を報告している。技術的にはやや煩雑である。世界の動向は点変異や小欠失の検出に向けられている。乾らは PCR-SSCP（single-strand conformation polymorphism）法および Heteroduplex 法を用いて DMD 患者10名を検索し，1名で 1bp の欠失を証明し，弟にも同様欠失を認め，母親が保因者であることを証明している。松尾は BMD 症例で，筋からは RT-PCR で，白血球からは Nested RT-PCR で mRNA を解析し，点変異を証明し，母親が保因者であることを証明している。南らは北海道における 1 年間の DMD/BMD の保因者診断と出生前診断の成績を報告している。地域での遺伝子診断の基盤を持つ遺伝相談ステーションの例として，川棚病院とともに今後の方向を示すものと言えよう。本邦における636名のジストロフィン遺伝子の欠失分布は欧米のそれと略同様であったが，稀な欠失範囲の例もあり，臨床症状との詳細な対比が今後の課題である。小長谷らは世代継代を示したX染色体腕間逆位による，極めて稀なジストロフィン異常ミオパチー女性例を報告した。筋緊張性ジストロフィーの遺伝子解析は当班の三木らにより大きく進展した。CTG リピートの回数増大と発症の関連を調べ，更に欧米人との共通の祖先を想定している。大澤らは小児例で詳細な検討を行った。

III 臨　床

A 臨床症例・病態生理

筋ジストロフィーや類似疾患の分子レベルの解析が進むにつれ，個々の症例の詳細な記載が一層意味をもつと思われる。病態生理の研究は治療にもつながり，患者に還元される。側彎予防の車椅子や新しい靴型装具の効果の 3 次元歩行解析はその具体例である。脳梗塞，自然気胸，気管変形などの合併症の検討や DMD の網膜電図や P 300 の異常，心胸比や脈拍の経年的変動，発汗による自律神経の検索など19の報告がなされた。常染色体性優勢遺伝を示す肢帯型の rimmed vacuole myopathy が春原らにより報告され，島らによって報告された高齢発症例とともに，疾患分類と病因に関し，種々議論がなされた。班として rimmed vacuole を伴うミオパチー症例の実態調査を開始することに決定し，高柳，春原によって調査票の作成など具体的に進められている。

B 画像診断

CT や MRI，エコーによる筋の画像診断はすでに日常検査として定着している。川井らは合併症の病態生理の解明の例として，気道変形や呼吸器管理合併症の診断や病態を CT を用いて詳しく検討し，致命的な合併症である気管潰瘍形成による出血が腕頭動脈による圧迫により生じることを病理検索と併せて証明した。このことは別個になされた檜澤らの病理学的検索によっても確証され，呼吸器管理上きわめて重要な所見である。^{123}I-BMIPP による心筋シンチグラムは ^{201}Tl に比べ早期に心筋障害を検出することができる。運動の処方などにも今後参考にされるであろう。

C 先天性筋ジストロフィー

全国規模でアンケート調査が行われ，福山型が班員施設，大学病院小児科及び小児神経学会評議員施設からの計590名，非福山型の150名の報告があり，実態が調べられた。戸田らにより遺伝子座位（9q31-33）が報告されたところであり，原因解明と治療への発展の基礎となる調査と言える。その他，脳病変の経時的画像解析，心筋病変，感染時の一過性筋力低下などが報告された。

D 筋緊張性ジストロフィー

本年度より新たに発足したプロジェクトで，松岡らにより臨床症状，合併症および経過について関連病院の症例を基に検討した結果が報告された。罹病期間と ADL 障害度とが関連することが報告された。発症時期の決定が困難な，症状自覚の少ない疾患であり，今回の調査は訓

練された医師によるデータであるので，遺伝子解析の結果との対比など詳細な検討が展開されることが期待される。島は耳下腺腫瘍の合併に注目し，全国レベルでアンケート調査を行い，948例中12例に合併を認めた。他疾患対象との比較検討が進められている。木下らはすでに，偽副甲状腺機能低下症Ⅱ型を示す本症の存在を報告しその病態解明に迫っている。睡眠時無呼吸，知能指数，ヒス束心電図の HV 時間，Ellsworth-Howard 試験の成績と遺伝子解析における expanded fragment の長さとの相関を示した。他に ABR，心拍変動などに関する検索が報告された。今後 protein kinase レベルの異常と病態との関係が解明され，治療に役立つ情報が得られることが期待される。

IV 病　理

A 剖検

先にも少し述べたが，檜澤らは筋ジストロフィーの気管挿管症例を検討し，気管潰瘍形成が腕頭動脈の圧迫部位に発生し，気管内出血を来すことを病理解剖の3症例で証明した。呼吸管理上極めて重要な所見である。臨床的には画像解析で予見し，発生時に対処する事が，救命例の少ない合併症だけに，大切である。向山らは福山型の剖検例の検索から突然死の要因について考察している。

B ジストロフィン関連（脳を含む）

ジストロフィンの機能の解明は，筋ジストロフィーの発病機構の解明に最も近接した研究領域である。脳のジストロフィンの機能についても解明されねばならない。当班では臨床から病理にいたる研究対象を持ち，直接的な研究が可能な体制にあり，脳を含めたジストロフィンの機能の研究に，一層力を注ぐ必要がある。知能低下がジストロフィンの機能とどのように関連しているのか，個々の症例の検索を通じて，明らかにされるであろう。三池らはヒト，マウス，ラットの組織を用いてジストロフィンとジストロフィン関連蛋白（DRP）局在と変化を免疫組織染色で調べ，両者が相補的であることを証明した。松家らも DMD, BMD およびその保因者の組織について同様の結果を得ている。DRP の機能解明も，治療の観点からも，重要である。福永らは revertant 様筋繊維を認めた DMD 兄弟例を報告している。通常の PCR やサザンブロット法では DNA 欠失は認められず，さらに詳細な遺伝子解析が期待される興味ある症例である。

V 治療：評価法と治療法の開発

姜らは DMD に対するプレドニゾロンの効果を検討した。対照に EST 臨床治療研究時の偽薬群を置き，比較検討した結果，運動機能の低下が有意に遅延することを報告している。投与量は体重 1 kg あたり 1 mg の隔日投与で，副作用も少なく，進行を遅くする薬物療法が他にない現状であり，症例を選んで投与すれば，有用な薬物療法と言える。その他，体外式人工呼吸器の使用状況，ガス分析による運動負荷量算定の試み，鼻マスクによる間欠陽圧式人工呼吸の実績，心室性不整脈の治療，心不全に対する血管拡張剤の効果，ビタミン B_2 とニコチン酸アミドの血清 CK に対する影響などの報告があった。種々の観点から実際的な治療法の開発と客観的な評価法の開発は，日々臨床例に接している班員よりなる当班にとって切実な課題の一つである。

以上，各分野の総括を行った。今後2年の間に，さらに班研究の特徴を生かした研究が推進され，目標の達成がなされるよう班員各位のご協力と顧問のご指導をお願いしたい。

班の発足と運営に関し，種々御高配を賜った関係各位に深謝致します。

Ⅰ．疫学・データベース

プロジェクト研究Ⅰ　疫学・データベース

筋ジストロフィーとデータ・ベース

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　佐　藤　　恵[1)]，加世田　　俊[2)]
[1)] 医療情報システム開発センター　[2)] 国立療養所南九州病院神経内科

要　旨

データベースへの入力が開始されて8年が経過した。現在登録施設22施設，基礎調査票登録件数585例，経過調査票登録件数の合計2023件である。今年度は参加施設（病院）全体の年報出力と低酸素状態と赤血球数・Hb 値の関係について検討した。

“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と，出力の一部を紹介する。

Ⅰ　年報出力

1　施設別誕生月別基礎調査票登録件数(図1)
2　施設別誕生月別経過調査票登録件数(図2)
3　生活様式別年齢階級別患者数（図3）
4　機能獲得時年齢階級別患者数（図4）
5　機能喪失時年齢階級別患者数（図5）
6　脊柱側彎・仮性肥大・症状別年齢階級別患者数（図6）
7　外傷別患者数（図7）
8　機能障害度別患者数（図8）
9　上肢機能別患者数（図9）
10　起立動作・這行動作区分別患者数（図10）
11　ADL 別年齢階級別患者数（図11）
12　機能障害度別筋力テスト平均スコア(図12)
13　機能障害度別関節拘縮変形平均スコア（図13）
14　ADL 別機能障害度別患者数（図14）
15　治療内容別年齢階級別患者数（図15）

Ⅱ　低酸素状態と赤血球数・Hb 値

低酸素血症の状態では，O_2 輸送を確保するため Hb が増加（赤血球増加症）することが知られている。そこで Duchenne 型筋ジストロフィー患者の赤血球・Hb 値（白血球は対照として）の経年的推移と呼吸機能の指標の一つである %VC との関係を検討した。
データの集計と検索は医療情報システム開発センターで施行した。

1　年齢別平均赤血球数（図16）
2　年齢別平均 Hb 値（図17）
3　年齢別平均白血球数（図18）
4　%VC 別赤血球数（図19）
5　%VC Hb 値（図20）
6　%VC 別白血球数（図21）

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	585	56	63	62	40	48	48	57	43	46	41	44	36
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	79	15	11	9	1	2	6	5	5	6	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	10	2	3	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
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	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	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	61	3	4	7	6	6	2	10	3	1	4	7	8
国立療養所宇多野病院	42	4	4	1	1	5	6	3	3	2	7	3	3
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	38	3	3	2	6	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　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	2023	169	201	174	166	172	184	208	146	150	159	161	127
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	368	58	52	47	10	10	33	25	19	35	41	11	27
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	19	5	6	1	2	0	1	0	0	0	0	2	2
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	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	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	429	21	25	48	59	40	28	66	16	10	25	41	50
国立療養所宇多野病院	254	15	21	14	11	30	48	13	12	16	36	30	7
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	215	14	10	3	27	12	16	21	16	40	24	16	16
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	268	23	22	20	18	24	25	38	40	14	8	26	6
国立療養所沖縄病院	113	13	13	7	8	5	9	15	17	13	6	4	3

図3　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	62	0	0	1	4	4	9	18	18	8	0	0	0
2．ベッド	465	0	0	0	1	1	26	148	154	88	32	10	5
3．ずり這い	58	0	0	0	0	0	0	36	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	225	0	0	0	0	0	3	132	72	15	2	0	1
6．電動車いす	212	0	0	0	0	0	0	14	99	66	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	9	0	0	0	0	0	3	6	0	0	0	0	0
9．歩　行	71	0	0	1	5	3	33	26	3	0	0	0	0

図4　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　　類	464	236	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)　座位確保	290	136	11	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(3)　四つ這い	204	78	24	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(4)　歩行開始	556	3	453	54	5	2	1	0	0	0	0	0	0

図5　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	413	1	22	64	89	75	140	5	0	0	0	0	0
(2)　登はん性起立	361	0	22	25	57	56	178	9	0	0	0	1	1
(3)　階段昇降	347	0	1	4	5	6	191	108	7	0	0	0	1
(4)　歩　　行	469	0	1	0	0	0	152	276	17	2	0	0	0
(5)　這　　行	495	0	0	0	0	0	22	167	46	10	1	0	0
(6)　座位保持	464	0	0	0	0	0	0	47	70	24	2	1	0

図6　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	2021	0	1	0	4	6	77	585	708	348	148	26	11
脊柱側彎	1963	0	1	0	4	6	77	571	688	339	140	26	11
背部より見て右	951	0	1	0	0	1	5	204	394	179	88	15	6
背部より見て左降	588	0	0	0	0	0	4	163	235	114	30	7	3
高度	425	0	1	0	0	0	0	47	231	78	39	3	0
中程度	491	0	0	0	0	0	0	104	210	112	32	5	1
軽度	560	0	0	0	0	1	10	193	157	100	44	13	7
なし	477	0	0	0	4	5	67	225	86	46	25	5	3
仮性肥大	970	0	0	0	4	6	67	428	273	120	23	7	5
呼吸不全	375	0	0	0	0	0	0	7	124	128	75	10	0
心不全	155	0	0	0	0	0	0	4	58	52	28	4	0
食欲不振	118	0	0	0	0	0	0	20	46	26	21	3	0
肝腫大	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
嘔吐	30	0	0	0	0	0	0	4	13	9	0	0	0
便秘	527	0	0	0	0	0	6	53	251	117	62	11	2
下痢	16	0	0	0	0	0	0	4	7	3	1	0	0
腹部膨満	119	0	0	0	0	0	0	8	56	34	18	1	0
発汗異常	31	0	0	0	0	0	0	4	13	12	1	1	0
しもやけ	61	0	0	0	0	0	0	31	23	5	0	2	0
嚥下障害	43	0	0	0	0	0	0	1	16	16	4	2	0
高口蓋	49	0	0	0	0	0	3	11	22	9	2	0	2
瘙痒	16	0	0	0	0	1	0	4	6	4	0	1	0
皮膚症状	151	0	0	0	0	0	5	38	65	22	13	1	3
感染	100	0	0	0	0	0	4	47	25	19	4	0	0
奇形	6	0	0	0	0	1	0	1	3	1	0	0	0
その他	115	0	0	0	0	1	1	19	58	23	11	1	1

図7　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	2021	38	6	22	3	0	14	6	2	0	2
頭部	14	7	0	1	0	0	4	1	0	0	1
頸部	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胸部	2	2	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	3	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
上肢	18	12	0	2	1	0	0	1	0	0	0
下肢	58	17	6	18	2	0	8	4	1	0	1
多部位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

図8　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	2021	0	1	0	4	6	77	585	708	348	148	26	11
1　階段昇降可能	14	0	0	0	0	3	7	3	1	0	0	0	0
1−a　手の介助なし	8	0	0	0	0	1	4	3	0	0	0	0	0
1−b　手の膝おさえ	3	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
2　階段昇降可能	87	0	0	0	4	2	34	41	2	2	0	0	1
2−a　片手手すり	11	0	0	0	3	1	5	2	0	0	0	0	0
2−b　片手手すり，ひざ手	9	0	0	0	0	0	3	5	1	0	0	0	0
2−c　両手手すり	48	0	0	0	1	0	17	27	0	1	0	0	1
3　椅子から起立可能	14	0	0	0	0	0	1	13	0	0	0	0	0
4　歩行可能	61	0	0	0	0	0	16	38	4	1	0	0	0
4−a　独歩で5m以上	26	0	0	0	0	0	10	13	3	0	0	0	0
4−b　物に捉まれば歩ける	6	0	0	0	0	0	1	4	0	1	0	0	0
4−b−1　歩行器	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
4−b−2　手すり	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
4−b−3　手びき	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
5　歩行不能、四つ這い可能	84	0	0	0	0	0	7	60	11	3	0	0	0
6　四つ這い不能ずり這い可	469	0	1	0	0	1	5	219	180	38	5	0	3
7　座位保持可能	394	0	0	0	0	0	0	96	151	80	31	9	2
8　座位保持不能	545	0	0	0	0	0	0	49	215	160	88	11	2

図9　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	2021	0	1	0	4	6	77	585	708	348	148	26	11
1　500g以上直上挙上	72	0	0	0	4	5	21	36	5	0	0	0	0
2　500g↑70〜90°	48	0	0	0	0	0	15	28	4	1	0	0	0
3　重量0で直上挙上	78	0	0	0	0	0	25	41	7	0	0	0	1
4　重量0で↑70〜90°	97	0	0	0	0	0	6	66	19	0	0	0	2
5　重量0で肘関節屈曲	267	0	1	0	0	0	7	129	98	15	1	0	0
6　肘伸展・手の水平移動	329	0	0	0	0	0	0	104	135	51	16	1	2
7　体幹反動肘伸展手の移動	129	0	0	0	0	0	0	52	44	16	8	0	1
8　体幹反動手の運動・移動	225	0	0	0	0	0	0	36	91	71	15	5	0
9　手の運動・手の前方移動	459	0	0	0	0	0	0	30	164	136	87	16	4

図10　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	996	0	0	0	4	5	65	337	307	168	57	9	7
1　手を使わずはずみ＋一	6	0	0	0	0	0	1	0	3	1	1	0	0
2　手で膝を押えて片手両手	35	0	0	0	4	5	17	7	2	0	0	0	0
3　手を床で頭ではずみ＋一	24	0	0	0	0	0	11	13	0	0	0	0	0
4　捉って立ち上れる	53	0	0	0	0	0	16	35	0	0	0	0	1
5　捉っても立ち上れない	525	0	0	0	0	0	9	137	187	120	38	8	1
6　その他	350	0	0	0	0	0	11	142	115	47	18	1	5
這行動作	304	0	0	0	4	5	55	145	44	24	17	1	2
1　指前方	101	0	0	0	4	5	32	50	5	1	1	0	1
2　指外方	85	0	0	0	0	0	17	54	10	2	0	0	0
3　指外方　90° 以上後方	101	0	0	0	0	0	5	36	25	17	14	1	0

図11　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		2022	0	1	0	4	6	77	586	708	348	148	26	11
1 片足で立つ	可	81	0	0	0	3	5	23	29	11	6	2	0	1
	難	59	0	0	0	1	0	24	31	1	0	0	0	1
	不可	1736	0	1	0	0	1	29	502	634	321	137	24	9
2 床からの立ち上り	可	68	0	0	0	4	5	31	20	6	2	0	0	0
	難	52	0	0	0	0	0	17	30	2	0	0	0	1
	不可	1742	0	1	0	0	1	27	509	634	321	137	24	9
3 床からの起座	可	213	0	0	0	4	5	50	113	34	3	0	0	1
	難	96	0	0	0	0	0	9	49	24	7	2	0	0
	不可	1563	0	1	0	0	1	15	399	590	314	136	24	9
4 ズボンの着脱	可	327	0	0	0	4	4	55	177	73	5	3	0	1
	難	218	0	1	0	0	1	13	108	68	13	3	0	2
	不可	1350	0	0	0	0	1	8	282	514	310	133	24	7
5 シャツの着脱	可	360	0	0	0	4	4	55	201	80	5	3	0	1
	難	219	0	0	0	0	1	11	96	76	17	3	0	3
	不可	1305	0	1	0	0	1	9	267	494	305	133	24	6
6 寝返り	可	423	0	0	0	4	5	66	219	101	12	6	0	2
	難	185	0	1	0	0	0	7	83	68	14	0	0	3
	不可	1285	0	0	0	0	1	2	266	485	302	133	24	5
7 コップで水を飲む	可	942	0	0	0	4	6	71	444	297	69	18	3	6
	難	464	0	0	0	0	0	3	87	209	91	35	4	0
	不可	479	0	1	0	0	0	1	34	144	166	87	17	4
8 歯をみがく	可	995	0	0	0	4	6	70	450	314	89	24	5	6
	難	486	0	0	0	0	0	4	77	227	106	35	6	0
	不可	405	0	1	0	0	0	1	38	109	131	81	13	4
9 箸を使って食事する	可	1085	0	0	0	4	6	72	459	358	107	31	5	6
	難	475	0	0	0	0	0	2	83	203	119	37	7	0
	不可	337	0	1	0	0	0	1	26	92	104	73	12	4
10 字を書く	可	1217	0	0	0	0	1	69	486	417	141	47	9	6
	難	431	0	0	0	0	0	3	57	180	105	44	10	2
	不可	239	0	1	0	0	0	2	25	58	83	49	5	2
11 下肢装具歩行	使用	107	0	0	0	0	0	6	61	29	4	0	0	1
	否	1730	0	1	0	4	4	64	475	606	324	140	24	9
12 手動車いす移動	使用	767	0	1	0	0	1	16	391	269	50	12	0	2
	否	990	0	0	0	4	3	53	121	339	261	126	24	7
13 電動車いす	使用	783	0	0	0	0	0	1	50	339	231	86	19	10
	否	938	0	1	0	4	4	69	462	230	83	49	6	0

図12　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	2021	1.5	2.3	1.4	1.4	1.0	1.0	1.8	1.7	1.6	1.6	2.3	2.3	2.3	2.3	1.3	1.3	1.1	1.1	1.6	1.6	1.2	1.2	1.6	1.6	1.9	1.9
1　階段昇降可能	13	1.9	2.7	2.1	2.1	2.3	2.3	2.3	2.3	2.2	2.2	2.9	2.9	2.7	2.7	2.0	2.0	1.5	1.5	2.1	2.1	2.7	2.7	1.8	1.8	2.2	2.2
1－a　手の介助なし	8	1.5	2.6	1.6	1.6	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7	2.9	2.9	2.5	2.5	1.5	1.5	1.2	1.2	1.7	1.7	2.6	2.6	1.2	1.2	1.6	1.6
1－b　手の膝おさえ	3	2.8	3.7	4.0	4.0	4.0	4.0	4.3	4.3	4.0	4.0	3.7	3.7	3.7	3.7	4.0	4.0	3.8	3.8	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.7	4.7
2　階段昇降可能	75	1.4	2.8	2.2	2.2	1.5	1.5	2.8	2.8	2.4	2.3	2.5	2.5	2.5	2.6	1.9	1.9	1.5	1.5	2.2	2.3	2.0	2.0	2.1	2.2	2.4	2.4
2－a　片手手すり	11	1.5	3.5	2.6	2.6	2.1	2.2	3.6	3.6	3.8	3.8	2.6	2.6	2.8	2.8	2.9	2.9	2.7	2.7	2.5	2.5	2.3	2.4	2.5	2.5	4.0	3.9
2－b　片手手すり，ひざ手	9	1.4	2.6	2.1	2.2	1.2	1.4	2.9	2.9	2.5	2.4	2.2	2.2	2.4	2.9	1.3	1.3	1.1	1.1	2.6	2.6	2.6	2.6	1.8	2.4	2.0	2.4
2－c　両手手すり	49	1.5	2.8	2.1	2.0	1.3	1.3	2.7	2.7	2.2	2.2	2.5	2.6	2.5	2.6	1.8	1.8	1.4	1.4	2.2	2.2	1.9	1.9	2.1	2.2	2.4	2.3
3　椅子から起立可能	14	1.6	2.5	2.0	2.2	1.1	0.9	2.5	2.3	2.2	2.4	1.5	1.5	1.9	1.9	1.5	1.5	1.1	1.2	1.9	1.9	1.4	1.4	2.0	2.0	2.2	2.1
4　歩行可能	49	1.7	2.5	1.8	1.9	1.3	1.4	2.2	2.2	2.2	2.1	2.8	2.9	2.9	2.9	1.6	1.6	1.4	1.4	2.3	2.4	1.9	1.9	2.5	2.4	2.6	2.6
4－a　独歩で5m以上	26	1.6	2.4	1.9	2.0	1.3	1.3	2.2	2.2	2.0	2.0	2.7	2.9	2.8	2.8	1.6	1.6	1.5	1.5	2.3	2.4	2.1	2.1	2.3	2.3	2.4	2.4
4－b　物に捉まれば歩ける	6	1.8	2.4	1.4	1.6	1.3	1.6	1.6	1.6	1.9	1.3	2.4	2.4	2.4	2.4	1.2	1.6	1.1	1.1	1.5	2.3	1.3	1.3	2.1	2.1	1.8	1.8
4－b－1　歩行器	2	2.3	3.8	1.9	1.9	1.5	1.5	2.2	2.2	3.3	1.4	3.8	3.8	3.8	3.8	1.6	2.3	1.8	1.8	2.2	2.2	2.3	2.3	3.3	3.3	2.8	2.8
4－b－2　手すり	1	0.2	3.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2.5	2.5	2.5	2.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	2.5	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
4－b－3　手びき	1	2.0	3.0	1.5	1.5	1.5	2.0	2.5	2.5	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.5	1.5	3.0	3.0	2.0	2.0
5　歩行不能、四つ這い可能	83	1.7	2.9	2.1	2.1	1.3	1.4	2.3	2.4	2.0	2.0	2.9	3.0	2.8	2.8	1.7	1.7	1.4	1.3	2.3	2.3	1.6	1.5	1.9	2.0	2.3	2.3
6　四つ這い不能ずり這い可	469	1.6	2.6	1.5	1.5	1.0	1.0	1.9	1.8	1.7	1.7	2.6	2.6	2.6	2.6	1.4	1.4	1.1	1.1	1.8	1.8	1.2	1.2	1.8	1.7	2.2	2.2
7　座位保持可能	396	1.4	2.2	1.1	1.1	0.8	0.8	1.5	1.5	1.5	1.5	2.2	2.2	2.3	2.3	1.1	1.1	0.9	0.9	1.3	1.3	0.9	0.9	1.4	1.4	1.8	1.8
8　座位保持不能	547	1.2	1.8	0.9	0.8	0.7	0.7	1.3	1.3	1.2	1.2	1.8	1.8	1.9	1.9	0.9	0.8	0.7	0.7	1.1	1.1	0.8	0.7	1.2	1.2	1.5	1.5

図13-1　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	2021	2.5	3.8	3.4	3.3	3.7	3.7	3.6	3.6	2.8	2.8	3.1	3.2	2.8	2.8	3.1	3.2	3.1	3.1
1　階段昇降可能	13	3.8	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0	3.9	3.9	3.9	3.9	3.8	3.8	3.8	3.7	3.9	3.8	3.8	3.8
1－a　手の介助なし	8	3.9	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
1－b　手の膝おさえ	3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.7	3.7	3.7	3.7	4.0	4.0	3.7	3.7
2　階段昇降可能	75	3.6	4.0	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.9	3.8	3.8	3.9	3.9	3.9	3.9
2－a　片手手すり	11	3.7	3.9	3.9	4.0	3.9	4.0	4.0	3.9	4.0	4.0	3.9	4.0	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0
2－b　片手手すり，ひざ手	9	3.6	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.9	3.9	4.0	4.0	3.7	3.7	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0
2－c　両手手すり	49	3.5	4.0	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.9	3.8	3.8	3.9	3.9	3.8	3.8
3　椅子から起立可能	14	3.6	3.9	3.9	3.9	3.8	3.8	3.9	3.9	3.6	3.6	3.7	3.8	3.8	3.8	3.9	3.9	3.6	3.4
4　歩行可能	49	3.7	3.9	3.8	3.8	4.0	4.0	3.9	4.0	3.9	3.9	3.8	3.9	3.7	3.8	3.9	3.9	3.8	3.7
4－a　独歩で5m以上	26	3.7	4.0	3.8	3.8	4.0	4.0	3.9	4.0	4.0	3.9	3.8	3.9	3.7	3.7	4.0	4.0	3.8	3.7
4－b　物に捉まれば歩ける	6	3.5	4.0	3.7	3.7	4.0	4.0	3.8	3.8	3.5	4.0	3.7	3.7	3.7	3.8	3.8	3.8	3.7	3.5
4－b－1　歩行器	2	4.0	4.0	3.5	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	3.5	4.0	4.0	4.0	3.5	3.0
4－b－2　手すり	1	2.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	3.0	3.0	1.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
4－b－3　手びき	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
5　歩行不能、四つ這い可能	83	3.3	3.9	3.8	3.7	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.7	3.6	3.7	3.6	3.6	3.9	3.9	3.6	3.6
6　四つ這い不能ずり這い可	469	2.9	3.9	3.6	3.6	3.8	3.8	3.7	3.8	3.0	2.9	3.4	3.5	3.2	3.1	3.6	3.6	3.4	3.4
7　座位保持可能	396	2.0	3.8	3.4	3.3	3.7	3.7	3.5	3.5	2.5	2.6	3.0	3.2	2.5	2.4	3.0	3.1	2.9	2.8
8　座位保持不能	547	1.5	3.6	2.8	2.8	3.5	3.4	3.4	3.4	2.1	2.1	2.6	2.7	2.2	2.1	2.1	2.2	2.5	2.5

図13-2　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	2021	3.6	3.6	2.0	2.0	2.4	2.4	3.6	3.6	2.4	2.4	1.7	1.7	1.5	1.5
1　階段昇降可能	13	3.9	4.0	3.3	3.3	3.2	3.2	4.0	4.0	3.8	3.8	3.5	3.5	3.0	3.0
1－a　手の介助なし	8	4.0	4.0	3.5	3.5	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.3	3.3	2.8	2.8
1－b　手の膝おさえ	3	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.3	3.3
2　階段昇降可能	75	3.9	3.9	3.1	3.1	2.6	2.6	3.9	3.9	3.5	3.5	2.6	2.6	2.4	2.4
2－a　片手手すり	11	4.0	4.0	3.6	3.4	3.0	3.0	3.9	3.9	3.9	3.9	3.1	3.2	2.8	2.9
2－b　片手手すり，ひざ手	9	3.9	4.0	2.6	2.5	2.6	2.6	3.9	3.9	3.6	3.7	2.8	2.6	2.3	2.2
2－c　両手手すり	49	3.9	3.8	3.0	3.0	2.5	2.4	3.9	3.9	3.3	3.4	2.4	2.5	2.3	2.3
3　椅子から起立可能	14	3.6	3.6	2.8	2.7	2.8	2.8	3.7	3.8	3.1	3.3	2.6	2.7	2.1	2.2
4　歩行可能	49	4.0	4.0	3.3	3.3	2.4	2.4	3.9	3.9	3.5	3.5	2.6	2.7	2.2	2.4
4－a　独歩で5m以上	26	4.0	3.9	3.3	3.3	2.5	2.4	3.8	3.9	3.5	3.4	2.8	2.7	2.1	2.2
4－b　物に捉まれば歩ける	6	4.0	4.0	2.8	2.8	2.0	2.2	3.8	3.8	2.8	2.8	2.5	2.7	2.0	2.2
4－b－1　歩行器	2	4.0	4.0	2.0	2.0	1.0	1.0	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.5	1.5	2.0
4－b－2　手すり	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
4－b－3　手びき	1	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	2.0	2.0
5　歩行不能、四つ這い可能	83	3.7	3.8	2.2	2.2	2.8	2.8	3.9	3.9	2.5	2.5	2.1	2.1	1.8	1.8
6　四つ這い不能ずり這い可	469	3.7	3.7	1.9	1.9	2.0	1.9	3.6	3.6	2.5	2.5	1.7	1.7	1.4	1.4
7　座位保持可能	396	3.4	3.4	1.9	1.9	1.7	1.8	3.3	3.3	2.2	2.2	1.2	1.2	1.2	1.2
8　座位保持不能	547	3.4	3.4	1.5	1.5	1.8	1.8	3.5	3.5	1.8	1.8	1.1	1.1	1.1	1.1

図14　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		2021	13	8	3	75	11	9	49	14	47	26	6	2	1	1	78	461	387	527
1　片足で立つ	可	92	10	7	2	32	9	5	17	2	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	難	87	2	1	1	29	2	3	22	6	11	8	1	1	0	0	0	0	0	0
	不可	1539	1	0	0	14	0	1	10	6	31	15	5	1	1	1	78	461	387	527
2　床からの立ち上り	可	88	12	8	3	31	8	5	17	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	難	74	0	0	0	30	3	4	20	5	6	5	0	0	0	0	0	0	1	0
	不可	1557	1	0	0	14	0	0	12	6	42	21	6	2	1	1	77	461	386	527
3　床からの起座	可	255	12	8	3	62	11	9	39	11	15	7	1	1	0	0	43	32	1	0
	難	95	0	0	0	9	0	0	7	3	13	8	1	0	1	0	15	36	2	0
	不可	1373	1	0	0	3	0	0	2	0	20	11	4	1	0	1	22	394	385	529
4　ズボンの着脱	可	370	12	8	3	67	11	9	44	11	28	14	3	2	1	0	52	103	2	0
	難	192	0	0	0	6	0	0	5	3	16	9	2	0	0	0	19	115	16	1
	不可	1181	1	0	0	2	0	0	0	0	5	3	1	0	0	1	12	248	372	536
5　シャツの着脱	可	401	12	8	3	69	11	9	45	10	28	15	3	2	1	0	59	124	2	0
	難	188	0	0	0	2	0	0	1	4	12	7	2	0	0	0	16	124	18	2
	不可	1148	1	0	0	3	0	0	2	0	9	4	1	0	0	1	7	217	368	535
6　寝返り	可	460	12	8	3	70	11	9	45	12	37	21	4	2	1	0	57	148	16	4
	難	167	0	0	0	1	0	0	1	2	8	5	1	0	0	0	20	99	25	5
	不可	1115	1	0	0	3	0	0	2	0	4	0	1	0	0	1	6	221	349	527
7　コップで水を飲む	可	935	12	8	3	71	11	9	46	14	46	23	6	2	1	1	72	375	181	54
	難	395	1	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	8	76	152	152
	不可	407	0	0	0	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	13	58	329
8　歯をみがく	可	993	12	8	3	71	11	9	46	13	46	23	6	2	1	1	72	379	212	78
	難	415	1	0	0	0	0	0	0	1	3	3	0	0	0	0	8	74	141	184
	不可	330	0	0	0	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	11	38	274
9　箸を使って食事する	可	1054	12	8	3	71	11	9	46	14	46	23	6	2	1	1	75	394	226	106
	難	405	1	0	0	1	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	6	69	133	189
	不可	281	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	33	240
10　字を書く	可	1161	9	7	1	66	7	8	46	14	47	24	6	2	1	1	75	429	252	166
	難	376	1	0	0	1	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	6	33	121	210
	不可	189	0	0	0	3	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	2	3	20	158
11　下肢装具歩行	使用	90	0	0	0	2	0	0	2	1	6	3	0	0	0	0	21	48	6	1
	否	1592	10	7	1	68	11	9	43	10	37	20	5	1	1	1	57	409	383	519
12　手動車いす移動	使用	680	1	0	0	4	0	0	4	1	15	8	3	0	1	0	76	382	135	50
	否	925	9	7	1	67	11	9	42	10	29	16	2	1	0	1	4	48	205	463
13　電動車いす	使用	684	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	91	237	350
	否	901	10	7	1	68	11	9	44	11	41	21	5	1	1	1	66	320	123	161

図15-1　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	2021	0	1	0	4	6	77	585	708	348	148	26	11
1000. 薬物療法	2173	0	0	0	2	7	100	681	752	417	149	13	0
1010. ヌクレオタイド	115	0	0	0	0	0	2	23	36	37	9	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	115	0	0	0	0	0	2	23	36	37	9	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	9	0	0	0	0	0	1	1	1	6	0	0	0
1021. 蛋白同化ホルモン	2	0	0	0	0	0	1	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	7	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	0
1030. アミノ酸製剤	68	0	0	0	0	0	0	7	12	33	12	4	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	135	0	0	0	2	4	34	80	9	5	0	0	0
1041. ロイペプシン	7	0	0	0	0	0	0	3	4	0	0	0	0
1042. ペスタチン	107	0	0	0	2	4	29	66	4	1	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	130	0	0	0	0	1	6	48	52	20	2	0	0
1060. CoenzymeQ	459	0	0	[illegible]	0	0	8	110	158	115	52	4	0
1070. ビタミン剤	518	0	0	0	0	2	23	203	190	82	13	0	0
1071. B1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1072. E	107	0	0	0	0	2	2	23	50	21	5	0	0
1073. 混合ビタミン剤	33	0	0	0	0	0	0	10	20	3	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. デスヘリオキサミン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1110. ジギタリス	163	0	0	0	0	0	0	4	63	56	22	3	0
1120. 利尿剤	114	0	0	0	0	0	0	5	54	18	27	2	0
1130. カテコールアミン	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1140. 末梢血管拡張剤	366	0	0	0	0	0	25	186	134	17	2	0	0
1150. 抗生物質製剤	1	0	0	0	0	0	0	0	1	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	91	0	0	0	0	0	1	14	40	26	10	0	0
1171. 鎮咳きょ去痰剤	18	0	0	0	0	0	0	0	9	8	1	0	0
1172. 消炎鎮痛剤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0

図15-2　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	2021	0	1	0	4	6	77	585	708	348	148	26	11
2000. 理学療法・作業療法	1082	0	0	0	2	5	50	380	381	179	44	8	0
2010. 理学療法	883	0	0	0	2	5	47	350	298	117	35	6	0
2011. 運動療法	390	0	0	0	0	1	21	203	99	42	11	2	0
2012. 装具歩行	13	0	0	0	0	0	0	9	3	0	1	0	0
2013. 体幹装具	13	0	0	0	0	0	0	3	10	0	0	0	0
2020. 肺理学療法	103	0	0	0	0	0	1	13	48	30	2	0	0
2030. その他	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
2040. 作業療法	60	0	0	0	0	0	0	6	18	27	6	2	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	224	0	0	0	0	0	0	3	67	66	54	10	0
4010. 人工呼吸器	224	0	0	0	0	0	0	3	67	66	54	10	0
4011. 体外式	109	0	0	0	0	0	0	0	44	34	19	3	0
4012. IPPB	34	0	0	0	0	0	0	0	10	11	4	0	0
4013. 気管切開	76	0	0	0	0	0	0	3	10	19	31	7	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	10	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	0
5010. 酸素吸入	10	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	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	14	0	0	0	0	0	0	5	3	1	5	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	12	0	0	0	0	0	0	3	3	1	5	0	0
6021. IVH	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
6022. 経腸栄養	4	0	0	0	0	0	0	3	0	1	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

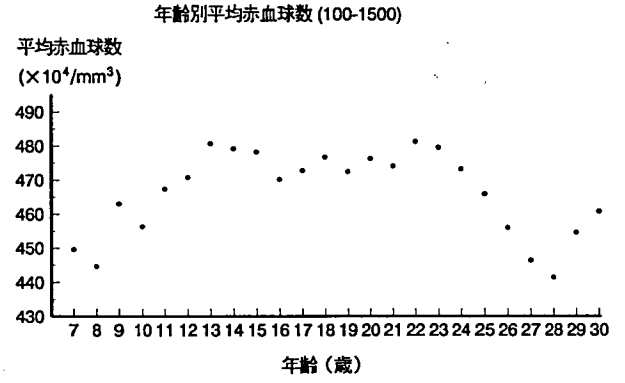

年齢別平均赤血球数 (100-1500)
平均赤血球数
(×10⁴/mm³)
490
480
470
460
450
440
430
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
年齢（歳）

図 16

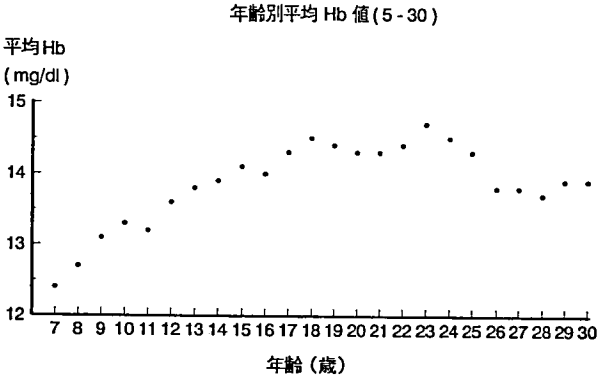

年齢別平均 Hb 値 (5 - 30)
平均Hb
(mg/dl)
15
14
13
12
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
年齢（歳）

図 17

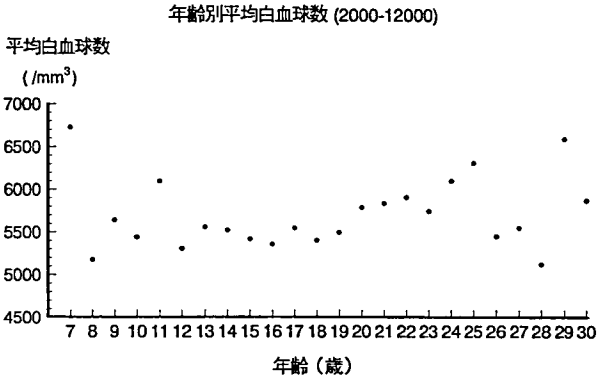

年齢別平均白血球数 (2000-12000)
平均白血球数
(/mm³)
7000
6500
6000
5500
5000
4500
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
年齢（歳）

図 18

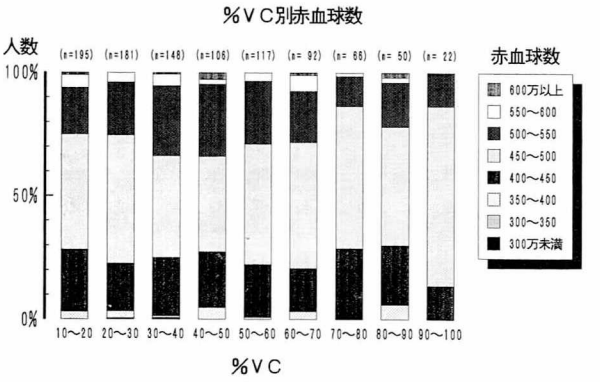

%ＶＣ別赤血球数
人数
100%
50%
0%
(n=195) (n=181) (n=148) (n=106) (n=117) (n= 92) (n= 66) (n= 50) (n= 22)
10～20 20～30 30～40 40～50 50～60 60～70 70～80 80～90 90～100
%ＶＣ
赤血球数
600万以上
550～600
500～550
450～500
400～450
350～400
300～350
300万未満

図　19

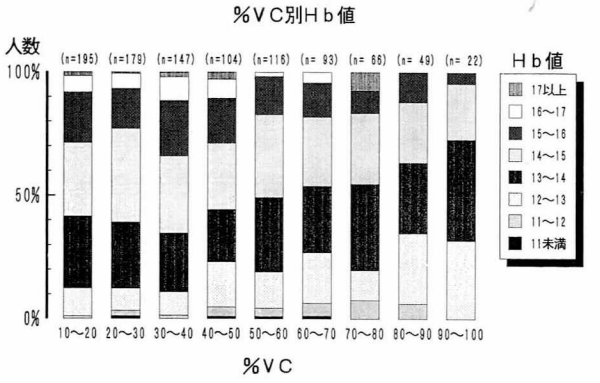

%ＶＣ別Ｈｂ値
人数
100%
50%
0%
(n=195) (n=179) (n=147) (n=104) (n=116) (n= 93) (n= 66) (n= 49) (n= 22)
10～20 20～30 30～40 40～50 50～60 60～70 70～80 80～90 90～100
%ＶＣ
Ｈｂ値
17以上
16～17
15～16
14～15
13～14
12～13
11～12
11未満

図　20

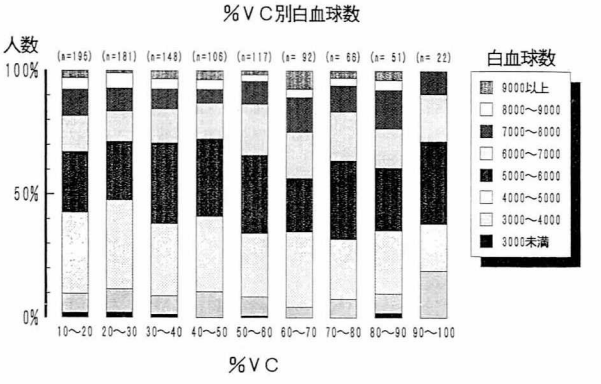

%ＶＣ別白血球数
人数
100%
50%
0%
(n=195) (n=181) (n=148) (n=106) (n=117) (n= 92) (n= 66) (n= 51) (n= 22)
10～20 20～30 30～40 40～50 50～60 60～70 70～80 80～90 90～100
%ＶＣ
白血球数
9000以上
8000～9000
7000～8000
6000～7000
5000～6000
4000～5000
3000～4000
3000未満

図　21

国立療養所の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

—第1報　パイロットスタディー—

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　松　谷　　学，住　谷　　晋
石　川　悠　加，石　川　幸　辰
国立療養所八雲病院

要　旨

筋ジス病棟併設国立療養所に FSHD の簡単な実態調査を依頼し，27カ所のうち26カ所(93.3%）の国立療養所より回答が得られた。その結果，入院，外来患者を合わせると FSHD の患者は総計 120 名となった。その内入院患者は52名（43.3%）で全例歩行喪失患者であった。全国の筋ジス病棟は2,500床あり，その内約1,900名の患者が入院しており，DMD 患者は 1,000前後と考えると FSHD 患者は DMD 患者に対して約5%の割合で入院していることが判った。

FSHD は常染色体優性遺伝する筋ジストロフィーであるが遺伝歴が無い sporadic な患者が49名報告され，また顔面筋罹患が認められない患者が3名報告された。これらの症例が近い将来の遺伝子解析により正確な診断がなされることが期待される。

目　的

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）は顔面，肩甲および上腕の筋肉が主として侵される常染色体優性遺伝形式の筋ジストロフィーであり，有病率は10万人に0.22～6.69（平均1.38）であり，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）に対して約1/4～1/3の割合である[1]。本症は網膜症や難聴を合併することで知られ，しかも臨床的表現型の著しい差があり，同一家系内にも差異が認められる[2)3)]。

FSHD の遺伝子座が第4常染色体長腕に存在することが判明し，遺伝子診断が可能になった[4]。これらのことより，本邦，特に筋ジス病棟併設国立療養所における FSHD 患者の実態を調査する必要性が生じた。

方　法

今回パイロット・スタディーとして，筋ジス第3班班員，特に筋ジス病棟併設国立療養所の班員を中心に，FSHD 患者の総数，性別，外来か入院，遺伝歴の有無，歩行喪失の有無，顔面筋罹患の有無および合併症の有無の簡単なアンケート調査を依頼した。

結　果

筋ジス第3班班員が所属する33の大学病院，国立病院・療養所から128名の FSHD 患者が寄せられた。筋ジス病棟併設国立療養所27カ所中26カ所(93.3%)より回答が得られ，FSHD 患者は120名であった。その他の施設は8名であり全例が外来患者であった。今回はこの8名を除く，筋ジス病棟併設国立療養所が follow up している120名につき分析したので報告する。表1の如く，120名中男64名（54.7%），女53名（45.3%），外来患者は68名（56.7%），入院52名（43.3%）であり入院患者全例とも歩行は喪

表1　筋ジス病棟併設国立療養所に於ける FSHD の第一次の実態調査

総数	年　齢	性　別		発症年齢	外来	入院	遺伝歴		歩　行		顔面筋罹患		合併症
		男	女				有	無	可能	不可能	有	無	
120名	11～77歳	64 (54.7)	53 (45.3)	5～29歳	68 (56.7)	52 (43.3)	65 (56.0)	49 (44.0)	57 (48.7)	60 (51.3)	94 (96.9)	3 (3.1)	難聴　6名 糖尿病　6名 精神病　3名 網膜症　2名 知能障害 1名
							不明 4 名		不明 3 名		不明23名		

( ) 内%

失していた。遺伝歴に関しては，遺伝歴がない sporadic な症例は49名おり，また顔面筋罹患が認められない症例が 3 名いた。合併症として，難聴が 6 名，網膜症 2 名報告されたが，糖尿病の合併が 6 名報告された。

考　察

FSHD の疫学調査は過去において多くなされているが，地域による偏いも大きい[1]。今回の調査で，全国の筋ジス病棟に約 1,000 前後の DMD 患者が入院していると思われ[5]，FSHD 患者は DMD 患者に対して約 5 %の割合で入院していると推定された。

表2　Facioscapulohumeral and scapuloperoneal syndromes

- FACIOSCAPULOHUMERAL dystrophy
- Scapuloperoneal dystrophy
  - Spinal scapuloperoneal atrophy
  - Scapuloperoneal neuropathy
  - Inflammatory scapuloperoneal syndrome
- Scapulohumeral dystrophy
  - Scapulohumeral spinal atrophy
  - Emery-Dreifuss disease
  - Quadriceps myopathy

FSHD は臨床像の程度の差が大きく，顔面筋罹患が認められない症例が 3 名報告され，そのうち 2 名に遺伝歴が認められ，また遺伝歴が認められない sporadic な症例が49名報告された。Munsat and Serratrice[3] によれば表 2 の如き疾患との類似性および鑑別しなければならないが，近い将来の遺伝子診断により，明らかになると期待される。

合併症として難聴 6 名，網膜症 2 名が報告されているのは当然であるが，糖尿病の合併が 6 名おり，糖尿病の合併は成書にも記載なく正常人でも 5 ～10 %認められるし，筋肉消耗による偶然の合併と思われる。

来年度以降は更に 2 次調査として，患者の年令分布，歩行喪失時の年令分布，発症年令分布，血清 CK 値，筋電図所見および筋病理等を詳細に調査し，更に表 3 の如く，Lunt らの FSHD の臨床定義[6]，すなわち hard signs が 2 つ以上，Hard sign が 1 つと Soft sign が 2 つ以上，また Soft sign が 4 つ以上と遺伝歴が有るのを FSHD と定義する Criteria でチェックして報告したい。

表3　CLINICAL SIGNS IN FSHD

Hard signs	Soft signs
( ) Definitive eye closure weakness	( ) Slight eye closure weakness
( ) Definitive mouth asymmetry/weakness	( ) Slight mouth asymmetry weakness
( ) Definitive shoulder girdle weakness wasting	( ) Slight shoulder girdle weakness wasting
( ) Marked scapular winging	( ) Slight scapular winging
( ) Peroneal or knee weakness	( ) Elevated CPK (1-1.5×upper limit of normal)
( ) Marked elevated CPK (>1.5×upper limit of normal)	( ) Aching shoulder on history
	( ) Sleeps with eyes open

文　献

1）中川正法，納光　弘：筋疾患の遺伝疫学．古庄敏行，清水信義ら：臨床遺伝医学V　遺伝疫学，東京：診断と治療社　p. 359-382, 1993

2）Munsat, T, L : Facioscapulohumeral Dystrophy and the Scapuloperoneal Syndrme. Engel, A. G. and Barnker, B. Q : Myology, vol. 2. McGraw-Hill Book Company. p. 1251-1266, 1986

3）Munsat, T. L. and Serratrice, G. : Facioscapulohumeral and scapuloperoneal syndromes. Vinken, P. J, Bruyn, G. W. and Klawans, H. L. : Handbook of Clinical Neurology 62. Revised Series 18. Elsevier Science Publishers. p 161-177, 1992

4）荒畑喜一，古川哲雄ら：染色体 4q35-qter マーカー p13E-11による顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝子診断．医学のあゆみ，**164**：865, 1993

5）福永秀敏：筋ジストロフィー症のデータベース．筋ジストロフィー症研究連絡協議会編：筋ジストロフィーはここまで分かった．厚生省研究班20年の歩み．医学書院，p 190-196, 1990.

6）Lunt, P. W, Noades, J. G, et al : Evidence against locatin of the gene for facioscapulohumeral muscular dystrophy in the distal long arm of chromosome 4. J. Neurol. Sci. 88 : 287, 1988

Ⅱ．遺伝

A. 遺伝相談・倫理

プロジェクト研究Ⅱ　遺　伝
Ⅱ-A　遺伝相談・倫理

遺伝相談に関する検討

—非医療従事者の遺伝相談に関する意識調査を中心に—

班　員　大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者　平　澤　恭　子[1)]，王　　治　平[1)]，福　山　幸　夫[1)]
白　井　泰　子[2)]，貝　谷　久　宣[3)]

[1)] 東京女子医科大学小児科　[2)] 国立精神・神経センター精神保健研究所
[3)] 日本筋ジストロフィー協会

要　旨

本プロジェクトでは，筋ジストロフィー(PMD)に対するよりよい遺伝相談(GC)システム確立を目的に活動してきた。1991年度は，班員・顧問対象の調査でGCの定義に関わる諸問題に対する態度を分析した[1)2)]。1992年度はクライアントのニーズの把握を目的に筋ジス協会協力下にPMDご家族の意見を分析した[3)]。またGCの実際上，該当患者の診断を確実にし得ない事に因る問題を報告し，患者さんに関わる情報を家族が理解・把握できる事が解決上重要と主張し，患者手帳作製の必要性を述べた[4)]。今回は非医療従事者を対象にしたGCに関するアンケート調査を報告する。

方　法

1993年1—7月に実施した。対象者の内分けは，協力の了解の得られたA．女子医大小児科外来受診患者／家族67(男9，女58)，B．某施設通園児の親49(男4，女45)，C．同施設の医師以外の職員21(男8，女13)，D．製薬会社社員211(男188，女23)，E．都内文科系学生49(男40，女19)，F．都内医学部女子学生2-4年204，G．埼玉県の看護学校学生55(男2，女51，不明2)，H．都内看護短大女子学生で，関東在住非医療従事者計907名である。アンケート内容は結果と共に記する。多くの設問が5段階方式でランク付けを要求する形をとった。この際GC，遺伝子診断，出生前診断の簡単な説明をつけた。アンケート実施方法は，無記名，自己記入式，A，B群は通院ないし通園児に目的を説明し，待ち時間に記入を依頼，D群は返信用封筒と共に送付し，E，F，Gは教師の了解下，授業終了後昼休み時間に記入を依頼，Hは授業終了後配布，後日収集した。

結　果

907名の回答を得た。

1）GCという語の見聞経験無しとの回答が61.7%（文系女子学生は100%）であった。

2）遺伝に関する心配経験有は全体で32%，群別ではE群が最も多く44.1%（特に女子では57.9%），A，B群とC群で41.4%，F群35.3%，D群29.4%，G，H群25.7%であった。

3）GCの目的（表1a-f）：Q3-a，bを重要とした者が最も多かった。施設職員ではc，d，e，fを重要とした者は，他群より少なかった。

4）カウンセラーの任務（表2a-e）：重要とした割り合いは，Q4-fが最多，次いでg，a，c，d，b，eの順であった。dを非常に重要としたのは，群別では通園施設職員，医学部・看護学学生では60%以上，患者／家族，製薬

表1－a　Q3．次に挙げるそれぞれの事項は，遺伝相談の目的として，どの程度重要だとお考えですか。あなたのお考えにもっとも近いものを1つ選んで○印をつけて下さい。尚，あなたが遺伝相談を受けに行く側に立った場合としてお考え下さい。

Q3－a　患者さんや家族の不安や苦悩を軽減すること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかと言えば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	65.5	28.4	4.3	1.7	0	0
		93.9					
C 施設職員	21	66.7	28.6	4.8	0	0	0
		95.3					
D 製薬会社社員	211	61.1	29.9	6.6	1.9	0.5	0
		91.0					
学生							
E 文化系	59	71.2	22.0	3.4	1.7	1.7	0
		93.2					
F 医学部	204	79.9	16.7	2.0	0	0	1.5
		96.6					
GH 看護	296	77.7	17.6	2.4	1.4	0	1.4
		95.3					
合計	907	72.1	22.2	3.6	1.2	0.2	0.7
		94.3					

表1－b　Q3－b　問題を抱えている個人や夫婦（婚約者）が，自分達の遺伝的問題を直視し，これに対処できるよう援助すること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかと言えば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	71.6	24.1	3.4	0	0	0.9
		95.7					
C 施設職員	21	81.0	9.5	9.5	0	0	0
		90.5					
D 製薬会社社員	211	63.0	26.5	9.5	0	0	0.9
		89.5					
学生							
E 文化系	59	74.6	16.9	8.5	0	0	0
		91.5					
F 医学部	204	83.8	15.1	1.0	0	0	0
		98.9					
GH 看護	296	75.7	19.6	3.0	0.3	0	1.4
		95.3					
合計	907	74.0	20.4	4.6	0.1	0	0.8
		94.4					

表1－c　Q3－c　個人や夫婦が抱いている“自分達の子供をもちたいという願望”がかなえられるよう援助すること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかと言えば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	48.3	36.2	15.5	0.9	0	1.7
		84.5					
C 施設職員	21	23.8	66.7	9.5	0	0	0
		90.5					
D 製薬会社社員	211	46.9	36.0	15.6	1.9	0	0
		82.9					
学生							
E 文化系	59	38.9	38.9	18.06	3.4	0	0
		77.8					
F 医学部	204	55.4	28.9	14.2	1.5	0	0
		84.3					
GH 看護	296	51.0	31.1	15.2	1.7	0.3	0.6
		82.1					
合計	907	48.8	33.7	15.2	1.7	0.1	0.4
		82.5					

表1-d　Q3-d　遺伝性の病気あるいは異常を予防すること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかと言えば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	52.6	27.6	12.9	1.7	0	5.2
		80.2					
C 施設職員	21	38.1	19.0	38.1	4.8	0	0
		57.1					
D 製薬会社社員	211	69.2	21.3	7.1	1.9	0	0.5
		90.5					
学生、E 文化系	59	81.4	8.5	6.8	1.7	0	1.7
		89.9					
F 医学部	204	62.7	24.5	9.3	1.5	0	2.0
		87.2					
GH 看護	296	64.2	28.4	5.7	0.3	0	1.4
		92.6					
合計	907	64.1	24.3	8.6	1.3	0	1.8
		88.4					

表1-e　Q3-e 人工集団における遺伝性疾患の保因者数を減少させること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかと言えば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	31.9	33.6	29.3	4.3	0.9	0
		65.5					
C 施設職員	21	4.8	28.6	42.9	9.5	9.5	4.8
		33.4					
D 製薬会社社員	211	38.4	28.4	27.5	3.8	1.9	0
		66.8					
学生 E 文化系	59	45.8	33.9	15.3	5.1	0	0
		79.7					
F 医学部	204	30.9	27.0	33.8	5.4	1.5	1.5
		57.9					
GH 看護	296	27.7	36.8	31.1	3.4	0.3	0.6
		64.5					
合計	907	32.1	31.9	29.9	4.3	1.2	0.7
		64.0					

表1-f　Q3-f　遺伝的健康水準を高め，人工集団の活性化を図ること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかと言えば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	25.0	30.2	34.5	6.9	0.9	2.6
		55.2					
C 施設職員	21	14.3	4.8	57.1	14.3	9.5	0
		19.1					
D 製薬会社社員	211	24.6	35.5	30.0	4.7	4.3	0.9
		60.1					
学生 E 文化系	59	25.4	35.6	23.7	8.5	6.8	0
		61.0					
F 医学部	204	25.0	27.9	32.8	7.8	2.0	4.4
		52.9					
GH 看護	296	23.6	36.5	33.4	4.7	0.7	1.0
		60.1					
合計	907	24.3	32.7	32.5	6.2	2.4	1.9
		57.0					

表2－a　Q4．遺伝相談において，次に挙げる事柄を行うことについて，どうお考えですか。遺伝相談カウンセラーの任務という見地から，a～gに挙げたそれぞれの事柄の重要性について，あなたのお考えに最も近いものを1つ選んで○印をつけて下さい。尚，あなたが遺伝相談を受けに行く側に立った場合としてお考え下さい。

Q4－a　診断，病気の現れる過程，病気の管理等の医学的事実を本人またはその家族が理解できるよう援助する事

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	75.8	22.4	0.8	0	0	0.8
		98.2					
C 施設職員	21	71.4	19.0	9.5	0	0	0
		90.4					
D 製薬会社社員	211	52.1	36.5	9.0	1.4	0	0.7
		88.6					
学生							
E 文化系	59	67.8	22.0	10.2	0	0	0
		89.8					
F 医学部	204	70.5	24.0	3.9	0.5	0	1.0
		94.5					
GH 看護	296	68.6	23.6	6.1	1.0	0	0.7
		92.2					
合計	907	66.2	26.4	6.0	0.8	0	0
		92.6					

表2－b　Q4－b　遺伝がその病気に寄与する仕方や特定の親族に再発する可能性について本人またはその家族が自分自身で判断できるよう援助する事

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	56.0	31.9	10.3	0.9	0	0.9
		87.9					
C 施設職員	21	52.4	28.6	19.0	0	0	0
		81.0					
D 製薬会社社員	211	46.1	37.4	13.3	1.9	0.5	0.9
		83.5					
学生							
E 文化系	59	47.5	33.9	15.3	3.4	0	0
		81.4					
F 医学部	204	59.8	32.8	6.4	0.5	0	0.5
		92.6					
GH 看護	296	36.8	40.9	17.6	3.7	0.3	0.6
		77.7					
合計	907	47.6	36.4	13.0	2.0	0.2	0.7
		84.0					

表2－c　Q4－c　該当する病気の再発（親族の中に繰返し生ずる）の可能性に対処するために，どのような選択肢（方法）があるかについて本人あるいはその家族が理解できるよう援助する事

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	57.8	28.4	1.7	0.9	0	2.6
		86.2					
C 施設職員	21	66.7	28.6	4.8	0	0	0
		95.3					
D 製薬会社社員	211	55.0	34.1	8.1	0.9	0.9	0.9
		89.1					
学生							
E 文化系	59	61.0	7.1	11.9	0	0	0
		68.1					
F 医学部	204	75	2.5	1.5	0	0	1.0
		77.5					
GH 看護	296	62.8	0.1	6.1	0	0	1.0
		62.9					
合計	907	63.1	28.9	5.3	0.3	0.2	1.1
		92.0					

表2-d　Q4-d　再発の可能性や家族の目標を考慮して，本人またはその家族自身が適切だと考える行動を選択できるよう援助する事

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	43.1	45.7	8.6	0	0	2.6
		88.8					
C 施設職員	21	66.7	28.6	4.8	0	0	0
		95.3					
D 製薬会社社員	211	48.3	34.1	14.7	0.9	1.4	0.5
		82.4					
学生							
E 文化系	59	42.4	37.3	20.3	0	0	0
		79.7					
F 医学部	204	70.1	24.0	4.9	0	0	1.0
		94.1					
GH 看護	296	64.2	25.0	9.5	0.7	0	0.7
		89.2					
合計	907	57.8	30.4	10.1	0.4	0.3	0.9
		88.2					

表2-e　Q4-e　本人またはその家族が，自らの決定に即した行動がとれるよう援助する事

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	37.1	33.6	23.3	3.4	0	2.6
		70.7					
C 施設職員	21	47.6	28.6	14.3	4.8	0	4.8
		76.2					
D 製薬会社社員	211	39.3	33.6	22.3	1.9	1.4	0.9
		72.9					
学生							
E 文化系	59	27.1	42.4	25.4	3.4	1.7	
		69.5					
F 医学部	204	52.9	30.4	13.7	2.0	0	1
		83.3					
GH 看護	296	50.7	30.4	16.2	1.4	0.3	1.0
		81.1					
合計	907	45.2	32.3	18.5	2.1	0.6	1.2
		77.5					

表2-f　Q4-f　本人またはその家族が患者さんの病気を受け入れ，これに対して最善のかたちで対処できるよう援助する事

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	69.8	26.7	0	0	0	3.4
		96.5					
C 施設職員	21	76.2	23.8	0	0	0	0
		100.0					
D 製薬会社社員	211	57.3	35.5	5.7	0.9	0.5	0
		92.8					
学生							
E 文化系	59	66.1	22.0	10.2	0	1.7	0
		88.1					
F 医学部	204	73.0	21.1	3.9	0.5	0	1.5
		94.1					
GH 看護	296	77.7	17.9	3.4	0	0.3	0.7
		95.6					
合計	907	70.1	24.3	4.0	0.3	0.3	1.0
		94.4					

表2-g　Q4-g　該当する病気の再発の(親族の中に繰返し生ずる)可能性に対し，本人あるいはその家族が最も適切なかたちで対処できるよう援助する事

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	65.5	23.3	8.6	0.9	0	1.7
		88.8					
C 施設職員	21	66.7	19.0	14.3	0	0	0
		85.7					
D 製薬会社社員	211	57.3	32.7	6.6	1.9	0	1.4
		90.0					
学生 E 文化系	59	61.0	25.4	10.2	0	0	3.4
		86.4					
F 医学部	204	66.2	31.4	1.5	0	0	1.0
		97.6					
GH 看護	296	66.2	29.1	4.1	0	0	0.7
		95.3					
合計	907	63.7	29.2	5.3	0.6	0	1.2
		92.9					

表3-a　Q5．遺伝相談の中で，カウンセラーがとるべき行動について，a～eに挙げるような行動をどうお考えですか。あなたのお考えに最も近いものを1つ選んで○印をつけて下さい。尚，あなたが遺伝相談を受けに行く側に立った場合としてお考え下さい。

Q5-a　種々の問題，特に妊娠・出産にかかわる問題についての意思決定は，当事者自身がすべきであり，この点についてカウンセラーは，情報提供のみであると明言すること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	35.3	32.0	22.4	6.9	0.9	1.7
		67.3					
C 施設職員	21	57.1	23.8	9.5	9.5	0	0
		80.9					
D 製薬会社社員	211	39.3	26.1	26.1	5.7	1.9	0.9
		65.4					
学生 E 文化系	105	51.5	21.1	24.5	2.0	0.5	0.5
		72.6					
F 医学部	204	51.5	21.1	24.5	2.0	0.5	0.5
		72.6					
GH 看護	296	33.4	26.4	31.4	6.4	1.4	1.0
		59.8					
合計	907	39.6	25.9	26.9	5.4	1.2	1.0
		65.5					

表3-b　Q5-b　当事者に代ってカウンセラーが意思決定をすることは出来ないが，当事者自身の下した決定に対しては，出来るだけの援助をする用意のあることを知らせること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	62.9	26.7	6.9	0	0	3.4
		89.6					
C 施設職員	21	66.7	28.6	4.8	0	0	0
		95.3					
D 製薬会社社員	211	50.7	37.4	9.0	1.4	1.4	0
		88.1					
学生 E 文化系	59	61.0	20.3	1 5.2	3.4	0	0
		81.3					
F 医学部	204	67.6	27.0	4.9	0.5	0	0
		94.6					
GH 看護	296	75.3	18.9	4.4	0.3	0	1.0
		94.2					
合計	907	65.2	26.4	6.6	0.8	0.3	0.8
		91.6					

表3-c　Q5-c　当事者と同じ立場に立たされた他の人達がどのような行動をとったかについて話すこと

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	27.6	36.2	24.1	8.6	0.9	2.6
		63.8					
C 施設職員	21	19.0	33.3	38.1	4.8	4.8	0
		52.3					
D 製薬会社社員	211	34.6	28.9	26.1	8.1	1.9	0.5
		63.5					
学生							
E 文化系	59	28.8	40.7	16.9	10.2	3.3	0
		69.5					
F 医学部	204	25.5	31.4	34.8	5.9	1.4	1.0
		56.9					
GH 看護	296	20.2	40.5	31.1	6.1	0.7	1.4
		60.7					
合計	907	26.2	35.1	29.1	7.1	1.2	1.3
		61.3					

表3-d　Q5-d　カウンセラー自身が同じ立場に立たされたとしたらどう行動するかを当事者に話すこと

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	12.1	21.6	39.7	16.4	7.8	2.6
		33.7					
C 施設職員	21	9.5	0	42.9	33.3	14.3	0
		9.5					
D 製薬会社社員	211	21.8	28.0	30.3	11.	7.1	0.9
		49.8					
学生							
E 文化系	59	15.3	18.6	25.4	32.2	6.8	1.7
		33.9					
F 医学部	204	10.3	14.7	33.3	27.9	13.2	0.5
		25.0					
GH 看護	296	6.4	18.2	39.2	27.4	7.8	1.0
		24.6					
合計	907	12.2	19.7	35.1	22.9	8.9	1.1
		31.9					

表3-e　Q5-e　当事者のなすべきことについて具体的な助言を与えること

	回答者数	非常に重要 (%)	どちらかといえば重要 (%)	どちらともいえない (%)	余り重要でない (%)	全く重要でない (%)	無回答 (%)
AB 患者/家族	116	34.5	31.9	19.0	7.8	5.2	1.7
		66.4					
C 施設職員	21	23.8	28.6	28.6	9.5	4.8	4.8
		52.4					
D 製薬会社社員	211	38.9	33.6	21.3	4.3	1.4	0.5
		72.5					
学生							
E 文化系	59	33.9	35.6	20.3	8.5	0	1.7
		69.5					
F 医学部	204	23.0	28.9	35.8	8.3	3.4	0.5
		51.9					
GH 看護	296	28.7	34.8	26.0	8.1	1.0	1.4
		63.5					
合計	907	30.8	32.7	25.9	7.3	2.2	1.1
		63.5					

表4　Q7-4　遺伝相談には，次のどの内容を含むべきだと思いますか（幾つでも選んで下さい）

	回答者数	%
a．病気の原因の説明	733	80.8
b．病気の経過，治療法の説明	730	80.5
c．家族内の人が，同じ病気になる可能の説明	674	74.3
d．家族内の人が，同じ病気になる可能性を回避する方法の説明	725	79.9
e．患者さんの遺伝子診断の可能性の説明と，その実態もしくは実施機関への紹介	565	62.3
f．保因者*診断（遺伝子診断を含む）の可能性の説明とその実施もしくは実施機関への紹介	526	58.0
g．出生前診断（胎児診断）もしくは実施機関への紹介	511	56.3
h．人工授精による男女生みわけ｛重篤なX連鎖性劣性遺伝の疾患（男子に発病）に限り｝の可能性の説明と実施機関への紹介	219	24.1
i．養子縁組の可能性の説明と，その実施機関への紹介	112	12.3

* 保因者とは，遺伝的異常によっておこる病気において，本人は日常生活上何も異常は示さないが，次の世代に病気を伝える可能性のある人，および現在は何も異常は示さないが，将来遺伝的な異常により生ずる病気になる可能性のある人をさします。

会社社員，文系学生では50%未満であった。

5）GC カウンセラーの取るべき行動：重要とした者の割り合いはQ5-bで最も高く，次いでa，e，cでいずれも60%以上，dは31.9%のみであった。bで91.6%が自律性尊重を求めながらも，eで具体的助言が是非必要とする答が3割あった。施設職員では，重要とした者の割り合いが項目aでは他群より多く，c，d，eでは他群より少なかった。

6）遺伝子診断を駆使する形での GC 実施の必要性：是非必要，あった方がよいとの回答が72.2%，判断不能が23.3%，ない方がよいが2.5%，行うべきでないが1.4%であった。

7）GC 実施施設：1/3以上が大学病院なり専門機関を適切な GC の場と回答した。一方開業医，保健所経由後に大学病院／専門機関に訪れるのがよいとの回答者も57%存在した。

8）実施回数：2-3回，3-5回，その他（本人が納得するまで）が各々約3割であった。

9）一回の所要時間：0.5-1時間を適切とした者が最多で41%，次いで1-1.5時間が22.3%，0-30分が16%，1.5時間以上が3.5%であった。

10）GC で扱うべき内容（表5）：養子縁組，人工授精による男女生みわけが必要とした者は少なかった。病気の原因，経過は80%が，他の項目は，過半数以上が必要とした。

11）インフォームドコンセントの必要性（表6a～c）：遺伝子診断，保因者診断，出生前診断に於ける検査の性質・精度，診断の利点・欠点の各項目の説明の必要性に対する回答は，ほぼ同じであった。出生前診断の母体・胎児への影響，流産の危険性は，極めて必要とする者が約70%，必要とする者は約85%であった。

12）費用の負担方法：GC，遺伝子診断料に対する公的補助が必要とする意見が90%であった。

考　察

我々は，1991年に高橋班班員・顧問を対象に今回と同内容を含む調査を施行した[1)2)]。両調査を見ると，医師[2)]はクライアントの自律性を重視し，GC の目的も個人を重視している割り合いが高い。しかし，非医療従事者，特に医学的背景の無い群では，社会に対する『保因者の減少』等をも無視できない割り合いの者が GC の目的の1つとして重視している。分子遺伝学の進歩により，発症前に遺伝子検索可能な疾患が加速度的に増加している。同時に，GC の現場では生命倫理的問題の判断を迫られる事が多く生ずる。医学に於ける生命倫理的判断基準は，医療の目的，生命の価値，患者／家族の自律性，真実を知らせる事と秘密保守である。GC は個人的要素が強く，各人の人生観等で最終的決断は異なる。しかし時には，胎児が保因者でも人工中絶を望むというクライアントもおり，生命倫理的判断基準も含む大枠の指針作製が必要である。

インフォームドコンセントでは，出生前診断で母体・胎児への影響，流産の危険性に関する情報提供が非常に重要とした回答者が多かっ

表5-a　Q7-5　患者さんの遺伝子診断，保因者診断，出生前診断を行うか否かを決める際に，被相談者に対してどの様な事項を説明することが必要だとお考えですか。次に挙げる各項目を，あなたが遺伝相談を受けに行く側（クライエント）に立った場合として，5段階尺度でお考え下さい

Q7-5-1　患者の遺伝子診断（n=907）

	極めて必要 (%)	どちらかと言えば必要 (%)	どちらとも言えない (%)	どちらかと言えば不必要 (%)	全く不必要 (%)	無回答 (%)
① 検査の性質	55.0	29.0	10.3	0.8	0.5	4.4
	84.0					
② 検査の精度	53.1	26.8	13.5	1.8	0.7	4.2
	79.9					
③ 診断の利点・欠点	54.2	24.3	13.8	1.4	0.8	5.4
	78.5					
⑦ 検査結果が判明した時点に本人及び家族が直面する意思決定の性質*	56.1	20.7	8.8	0.6	0.6	13.2
	76.8					

* 例えば，出生前の遺伝子診断で病気と判明した場合に，胎内治療が可能でなければ（胎内治療が可能な病気は未だ少ない）そのまま病気である事を覚悟して妊娠を継続するか，人工流産をするかのいずれかの方法しかない事など。

表5-b　Q7-5　患者さんの遺伝子診断，保因者診断，出生前診断を行うか否かを決める際に，被相談者に対してどの様な事項を説明することが必要だとお考えですか。次に挙げる各項目を，あなたが遺伝相談を受けに行く側（クライエント）に立った場合として，5段階尺度でお考え下さい。

Q7-5-2　保因者診断（n=907）

	極めて必要 (%)	どちらかと言えば必要 (%)	どちらとも言えない (%)	どちらかと言えば不必要 (%)	全く不必要 (%)	無回答 (%)
① 検査の性質	50.2	30.4	13.0	0.6	1.0	4.9
	80.6					
② 検査の精度	49.4	27.3	15.9	0.8	0.8	4.9
	76.7					
③ 診断の利点・欠点	50.8	25.6	15.2	1.5	0.7	6.2
	76.4					
⑦ 検査結果が判明した時点に本人及び家族が直面する意思決定の性質*	53.0	21.6	9.8	0.4	0.4	14.7
	74.6					

* 例えば，出生前の遺伝子診断で病気と判明した場合に，胎内治療が可能でなければ（胎内治療が可能な病気は未だ少ない）そのまま病気である事を覚悟して妊娠を継続するか，人工流産をするかのいずれかの方法しかない事など。

表5-c　Q7-5　患者さんの遺伝子診断，保因者診断，出生前診断を行うか否かを決める際に，被相談者に対してどの様な事項を説明することが必要だとお考えですか。次に挙げる各項目を，あなたが遺伝相談を受けに行く側（クライエント）に立った場合として，5段階尺度でお考え下さい

Q7-5-3　出生前診断（n=907）

	極めて必要 (%)	どちらかと言えば必要 (%)	どちらとも言えない (%)	どちらかと言えば不必要 (%)	全く不必要 (%)	無回答 (%)
① 検査の性質	50.7	24.6	13.3	1.9	1.5	7.9
	75.3					
② 検査の精度	50.9	23.6	14.1	2.1	1.5	7.7
	74.5					
③ 診断の利点・欠点	52.9	23.2	13.0	2.0	1.4	7.5
	76.1					
④ 母体への影響	73.4	13.0	6.5	0.8	0.7	5.6
	86.4					
⑤ 胎児への影響	76.3	11.2	5.6	0.4	0.4	6.0
	87.5					
⑥ 流産の危険性	69.7	14.8	6.4	0.9	0.4	7.8
	84.5					
⑦ 検査結果が判明した時点に本人及び家族が直面する意思決定の性質*	57.2	16.0	10.0	0.9	1.0	14.9
	73.2					

* 例えば，出生前の遺伝子診断で病気と判明した場合に，胎内治療が可能でなければ（胎内治療が可能な病気は未だ少ない）そのまま病気である事を覚悟して妊娠を継続するか，人工流産をするかのいずれかの方法しかない事など。

た。一方『検査結果判明時に直面する意志決定の性質』に関する説明の項は15%が無回答であった。これは，本邦の医療が長い間 paternal medicine であったため，回答者が本項を理解困難であったことによる可能性もある。

GC 実施施設は大学・専門病院が適切とする者が多かったが，窓口には身近な施設も要する。気軽に相談可能な主治医と専門家の医療チームが必要であろう。

GC システム確立には経済的援助を要する。現状では研究費で賄われているが，必要費用に対する償還制度(公的補助)がなければ，患者／家族が GC を希望しても受けられない可能性がある。本調査で，回答者の90%は公的補助を必要としていたので，公的補助制度が提唱されても，国民には受け入れられ得ると考えられた。

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：365-38, 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―遺伝相談の定義に関わる問題を中心として．同上，87-91, 1992

3）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(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，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年度報告書，25-28, 1993

4）大澤真木子，白井泰子ら：筋ジストロフィーの遺伝相談―その問題点と解決への第一歩，東京女子医科大学雑誌　**62**：1118-1136, 1992

筋ジストロフィーの遺伝相談倫理とクライエントのニーズ

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[1)]，福　山　幸　夫[1)]，丸　山　英　二[2)]
[1)] 東京女子医科大学小児科学教室　[2)] 神戸大学法学部

要　旨

ヒト・ゲノム研究の急速な進展に伴って，診断可能な遺伝疾患の数は増加している。しかし，そのほとんどの疾患の治療方法は未だ分かっていない。こうした事情は，遺伝相談において，クライエントの自律およびインフォームド・チョイスという原則を，通常の医療を行う場合以上に尊重しなければならないことを示唆している[1)]。これらの諸原則が医療の現場でどの様に尊重され実体化されているのかを検討するための一つの試みとして，筋ジストロフィー患者の家族を対象として遺伝相談に関する意識調査を行った。

目　的

本年度は，昨年行った「『筋ジストロフィーの遺伝相談』についての調査」に若干のデータを新たに追加し，前述の視点から筋ジストロフィーの遺伝相談に対するクライエントのニーズ及び情報提供の現状について検討した。

方　法

調査は，2回に分けて行われた。初めの調査は，日本筋ジストロフィー協会の協力を得て1992年11月～12月に行われた。150名の会員に調査用紙を送付し，78名から回答を得た。本年度の調査は，1993年9月に行い，東京在住の筋ジストロフィー患者の家族28名から回答を得た。総計106名のデータが最終分析の対象とされた。

結　果

(1)　回答者の属性と患者のプロフィール

回答者の属性と患者のプロフィールは，表1に示す通りである。患者の病型ではデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)が最も多く，患者全体の60%を超えていた。以下の分析においては，患者の病型を基準として回答者を“DMD”群と“その他”群の2グループに分け，各々の

表1　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42名（39.6%）　女性63名（59.4%） 無答1名（0.9%）	1．性別： 男性95名（89.6%）　女性11名（10.4%）
2．平均年齢：49.7歳（SD=9.0）	2．平均年齢：22.5歳（SD=10.5）
3．患者との続柄： 父　40名（37.7%）　母　58名（54.7%） 本人5名（4.7%）　夫　1名（0.9%） 無答2名（1.9%）	3．病型： DMD 66名（62.3%）　ベッカー型6名（5.7%） 福山型10名（9.4%）　その他　19名（17.9%） 無答　5名（4.7%）

表2　主治医から説明を受けた事項

病型＼事項	病気の性質	病気の経過・予後	治療方法	遺伝子の異常との関係	保因者診断	出生前診断	その他
DMD (n=66)	62 (93.9%)	57 (86.4%)	49 (74.2%)	34 (51.5%)	37 (56.1%)	4 (6.1%)	2 (3.0%)
その他 (n=40)	36 (90.0%)	34 (85.0%)	20 (50.0%)	21 (52.5%)	12 (30.0%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)
Total (N=106)	98 (92.5%)	91 (85.8%)	69 (65.1%)	55 (51.9%)	49 (46.2%)	7 (6.6%)	3 (2.8%)

質問項目について比較検討を行った。

(2)　疾患に対する情報の開示

表2は，家族が患者の病気について主治医から説明を受けた事項をまとめたものである。

(3)　筋ジストロフィーと遺伝子の異常の関係についての医師との対話

患者の病気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否かを尋ねたところ，図1-1に示す結果を得た。

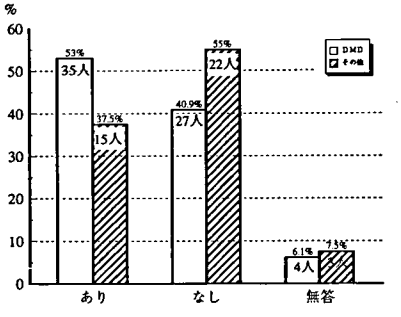


図1-1　病気と遺伝子の異常との関係 (1)：医師と話したことがあるか

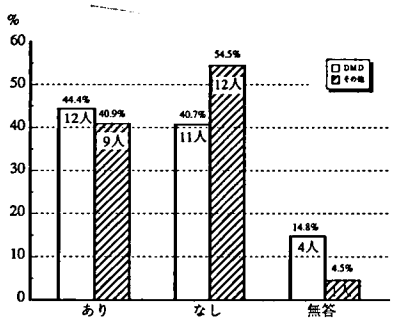


図1-2　病気と遺伝子の異常との関係 (2)：医師と話してみたいと思うか

次に，遺伝の問題について医師と話し合ったことがないと回答した者に対して，もし機会があれば，この問題について医師と話し合ってみたいと思うか否かを尋ねたところ，図1-2に示したように，両群共に4割以上が，遺伝の問題についての医師との対話を希望していることが明らかにされた。また，その場合に特に取り上げたい問題としては，患者の兄弟姉妹と病気との関係が最も多く挙げられていた。

(4)　近親者に対する遺伝情報の開示

自分の子どもが筋ジストロフィーと診断された後，自分の姉妹などに対して“同じ病気の子どもを持つ可能性があることを知らせた方がよい”と医師から言われた場合どうするかを尋ねたところ，図2に示す結果を得た。

(5)　患者の姉妹に対する保因者検査

保因者検査の必要性を患者の姉妹にどの様に説明したらよいかを尋ねたところ，図3に示す結果を得た。

(6)　家族計画についての相談

患児の出生後，家族計画について医師に相談

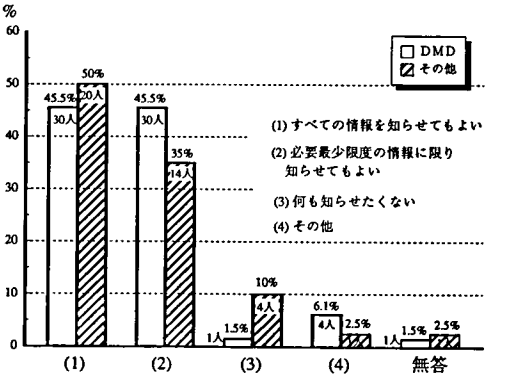


図2　情報の開示に対する患者・家族の態度

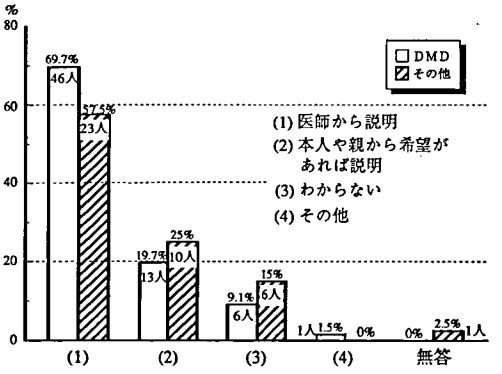


図3　保因者検査に関する説明 (1)：どの様にして患者の姉妹に説明するか

したことがあるか否かを尋ねたところ，図4－1に示す結果を得た。図4－2は，家族計画について医師に相談しなかった理由を示したものである。

考　察

今回の調査結果から，筋ジストロフィーの遺伝相談における問題点として以下の諸点が示唆された：

(1)　患者や家族は遺伝に関する情報だけでなく，当該疾患の経過や予後，現在可能な治療法など疾患全体に関連する情報を求めている。

(2)　遺伝的問題の情報提供に際しては，個々の場合に即した分かりやすい言葉で説明を行わなければならない。

(3)　確定診断および保因者診断の後に，患者・家族に対するフォローアップ・カウンセリングやサポートを提供する体制を整備することが必要である。

(4)　早期に確実な診断をつける努力を継続することが不可欠である。

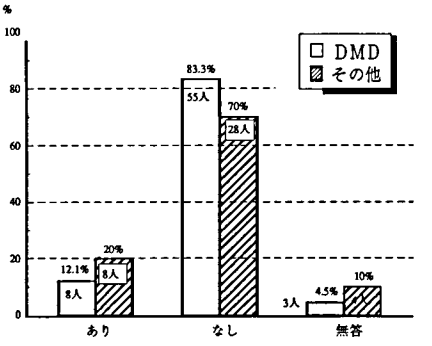


図4－1　次子出産に関する医師への相談 (1)：相談経験の有無

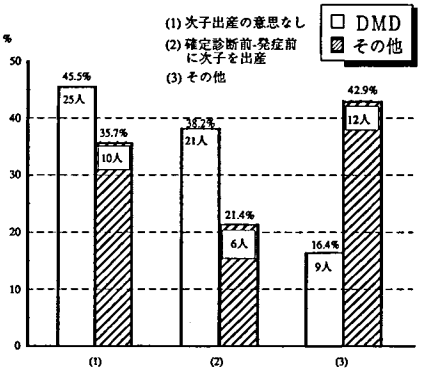


図4－2　次子出産に関する医師への相談 (2)：相談しなかった理由

文　献

1）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(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―．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年度報告書：25-28，1993

筋ジストロフィー協会における遺伝相談の事例研究

班　員　貝　谷　久　宣
社団法人日本筋ジストロフィー協会

共同研究者　河端静子，城山由比，福澤利夫
鈴木敏明，香西智行，佐藤隆雄
山田栄吉，岩本節子，大平　隆
仲岡紳行，余湖典昭，榊枝清吉
上　良夫，大山　正，矢澤健司
竹内　茂，藤井康久，米村友孝
社団法人日本筋ジストロフィー協会

要　旨

本研究は，患者・家族の疾病に対する認識の程度を知り，向後の患者・家族教育，遺伝相談の指針を得ることを目的とし，18事例について，日本筋ジストロフィー協会にて行ったカウンセリングの経験を記し，さらに，問題となった1例について述べた。

結果として，患者・家族教育が必要なこと，医学情報の流れのシステムを高所から考える必要があること，そして遺伝子診断システムの整備・確立が望まれることを考察した。

目　的

この研究は，遺伝相談事例を分析することにより，患者・家族の疾病に対する認識の程度を知り，向後の患者・家族教育，遺伝相談の指針を得ることである。

方　法

日本筋ジストロフィー協会隔月刊の機関誌『一日も早く』遺伝相談を受け付ける旨の広告を掲載した。カウンセラーは日本臨床遺伝学会の医師，遺伝カウンセラーの講習を終了した班員であった。遺伝相談の特殊性を考慮し，協会本部の診察室で直接面接し，相談に応ずることを原則としたが，手紙によるものも少数あった。

結　果

18事例を受け付けた。その内訳は，女性12名，男性9名，そのうち3組の夫婦があった。患者自身7名，家族14名：直接面接14，手紙による相談3，電話1だった（表1）。診断されたまたは考察される疾患名は，デシャンヌ型5，顔面肩甲上腕型3，肢帯型3，筋強直性ジストロフィー2，先天性2，代謝性1，不明2であった（表2）。相談内容について，生殖行動決定に関する相談12，既に出生した子どもの発症危険率に関する相談2，病気の性質についての相談4，及びその他6であった（表3）。

相談に際して患者・家族は筋ジストロフィーという診断を知っているだけで，詳しい診断名を知る者は殆んどなかった。また，筋ジストロフィーが遺伝病であることをおぼろげに知ってはいるが，遺伝形式を知るクライエントは1人もいなかった。

今回は，カウンセリングを受け付けた中で特に注目される事例について報告する（図）。クライエントAは夫41歳，妻36歳の夫婦である。この夫婦には8歳と6歳の健康な男児と女児が

表1　日本筋ジストロフィー協会遺伝相談事例（H.5.3.29—H.5.11.24）

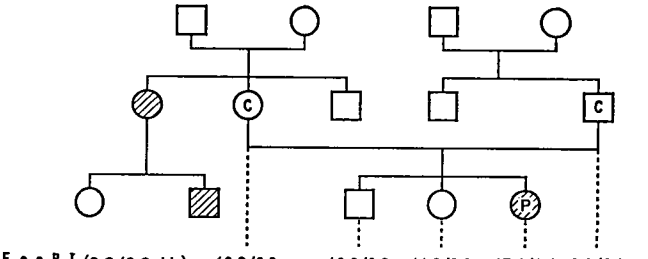
事　例		18例
クライエント		21人
女　性	12人	
男　性	9人	
	3夫婦	
患　者	7人	
家　族	14人	

表2　18事例の病名

デシャンヌ型	5
顔面肩甲上腕型	3
肢帯型	3
筋強直性ジストロフィー	2
先天性	2
代謝性	1
不　明	2

表3　遺伝カウンセリング内容

生殖行動決定に関して	12
既に出生した子供の発病危険性に関して	2
病気の内容に関して	4
その他	6



C：クライエント　　P：患者　　◎▨：発病者

図　筋強直性ジストロフィーの一家系

それぞれあり，第3子を妊娠した。ところが，妻の姉38歳は筋強直性ジストロフィーであり，4歳になるその第2子である長男も筋強直性ジストロフィーに罹患していた。その為，クライエントAは，妻の姉がその長男を出産したB総合病院に平成4年12月21日，妊娠第9週で受診した。クライエントAはその妊娠中の胎児が筋強直性筋ジストロフィーである可能性を心配し，筋強直性筋ジストロフィーについてわかっているこのB総合病院を受診した。この時点で，クライエントAはその病院での出生前診断を希望し，胎児が筋強直性ジストロフィーであれば人工妊娠中絶をする決心をしていた。妊婦は翌年1月4日，産科医の紹介でB病院神経内科を受診した。筋電図検査と一般理学的検査を受けた。1月11日，神経内科より産科に「妊婦は筋電図検査で異常所見は認めず，臨床的には筋強直性ジストロフィーとは考えられない，胎児については羊水診断が有用」との返信がなされた。当日クライエントAは「胎児が筋強直性ジストロフィーの可能性はまずない，90% OK」という旨を産科医より聞いた。そして，同年7月28日，先天性筋強直性ジストロフィーの女児を出産した。これは，クライエントAが初めから胎児が筋強直性ジストロフィーであることを心配し，B病院を受診したが不幸な結果となった事例である。このような結果の背景として筋強直性ジストロフィーの遺伝形式の複雑さがあげられる。筋強直性ジストロフィーは常染色体性優性遺伝と成書には書かれており，妊婦が発病していないということから，産科医は胎児診断に踏み切らなかったものと思われる。筋強直性ジストロフィーでは世代を経る毎にDNAの重複が著名となり異常が出現することがごく最近明らかになり，今後の遺伝カウンセリングにおいて十分留意すべきことと思われた。なお，本事例報告はクライエントAが収集した資料だけに基ずくもので，該当者から直接確かめたものではないことを記す。

考　察

1．患者・家族教育の必要性

「遺伝」という言葉を使用する場合に10年前ならかなり気を使わなければならないムードがあった。しかし，近年の新聞をはじめとするマス・メディアに遺伝子診断，遺伝子治療という言葉が癌や感染症にまで頻繁に出現するようになり，その様相は変化してきた。このような状

況で，協会誌「一日も早く」に遺伝相談受け付けの記事を掲載すると予想を上回るクライエントが得られた。ただ，クライエントの病気の理解の程度は決して十分ではなく，今後，患者・家族に対する教育・啓蒙に尚一層努力する必要であると考えられる。

2．医学情報の流れ

分子遺伝学の進歩はめざましい。筋ジストロフィーの遺伝子研究も次々と臨床に応用されている。1つはこれらの知識を臨床最前線の医師がいかに知るかという問題がある。また，患者の立場から云えば，これは最新の研究の成果を利用した医療または遺伝カウンセリングをどこで受けることができるかと云った情報入手に関する問題がある。今後さらに，最新医学情報の伝播，普及システムを高所から考える必要があると考えられる。

3．遺伝子診断システムの整備

現在なされている遺伝子診断は研究レベルのものが実施臨床に便宜的に使用されている。これが臨床レベルで確実にしかも堅実に利用される必要がある。それには，①検査のクオリテイーコントロールの問題，②プライバシー保護とインフオームド・コンセントの問題，③経済的問題の3点をクリアーしなければならない。この点に関し，医療者側，患者側，行政サイドが一体となって新しいシステムを作る必要性があると考えられる。

Ⅱ. 遺伝

B. 遺伝子診断

Quality Control

プロジェクト研究Ⅱ　遺　伝
Ⅱ-B　遺伝子診断

筋ジストロフィー遺伝子診断の今後のアプローチ

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院内科

共同研究者　加　藤　真　吾 (Quality contoller)[1], 川　村　　潤[2], 野　崎　博　之[2]
[1] 慶応義塾大学医学部生物学教室　[2] 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遺伝子診断の一次スクリーニングには現在 multiplex PCR が主に使われているが，重複例を含めた診断や保因者診断にはサザンブロット法による解析が重要であると考えられる。しかし，一般の医療施設ではラジオアイソトープを使用できない。そこで非放射性標識法を用いたサザンブロット解析によってこの遺伝子診断が可能かを検討した。その結果，欠失例と重複例及びそれらの保因者についても DNA バンドの欠失や強度の変化から診断することができた。今後は，junction fragment に注目して保因者診断の精度を高めたり，患者の 30-40％を占めると考えられる点変異についても，SSCP 法や heteroduplex 解析法に改良を加えることによって診断を可能とすることが重要であると考えられる。

はじめに

進行性筋ジストロフィー患者の遺伝子診断の一次スクリーニングには現在 multiplex PCR が主に使われている。しかし，この方法では欠失例しか診断できず，重複例を発見することは困難であり，また欠失例の保因者診断についてもいつも明確な結果が得られるとは限らない。連鎖解析による保因者診断は非常に確率の高い方法であるがいくつかの不確定要素がある。以上のことから，遺伝子診断におけるサザンブロット法の役割は今なお大きいといえる。そこで我々は，低頻度切断制限酵素と“一本鎖 DNA 電気泳動法”を組み合わせて junction fragment を高率に検出する方法を考案し，これを用いて保因者診断を行なうことに成功した。また，非放射性標識を用いたサザンブロット解析による遺伝子診断の成否について検討を行なってきた。ここでは，紙面の都合上，後者の研究成果を中心に報告する。前者の原理や方法については一昨年と昨年の報告書を参照されたい。

目　的

定量的サザンブロット解析は遺伝子欠失・重複の患者及び保因者の遺伝子診断を正確に行なうことができるが，一般にはラジオアイソトープを用いるため，放射線使用施設を持たない多くの医療施設ではこの方法を行なうことが不可能である。近年，非放射性標識法が著しく進歩し，感度的にはラジオアイソトープと遜色がないと言われている。そこで，非放射性標識によるサザンブロット解析を用いて筋ジストロフィー患者及び保因者の遺伝子診断ができるかを検討した。

方　法

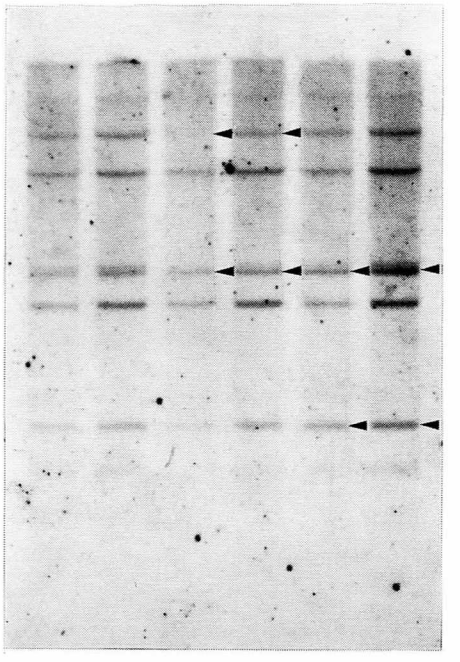
正常人，筋ジストロフィー患者及び保因者の末梢血から抽出した DNA それぞれ 10 μg を制限酵素 Hind III で切断し，0.7％アガロースゲルで電気泳動し，ナイロンメンブレン Hybond N+ (Amersham) にアルカリブロッティングし，NEBlot Phototope Kit (New Eng-

land Biolabs）でビオチン標識したジストロフィン cDNA とハイブリダイズした。ハイブリダイズした DNA の検出は Phototope Detection Kit（New England Biolabs）を用いて行なった。その原理は，ビオチン標識した DNA にストレプトアビジンを結合させ，さらにこれにビオチン化アルカリホスファターゼを結合させ，この酵素の働きによって lumigen-PPD が切断されるときに発する光をX線フィルムに捉えるものである。なお，キットのプロトコールにはないが，ビオチン化アルカリホスファターゼを加えた後，0.5％ SDS を含む Wash Solution I で5分間，2回洗浄する操作を挿入することによって，バックグラウンドを抑えることができた。

結　果

ジストロフィン遺伝子のサザンブロット解析が他の遺伝子の場合と比べて難しい理由の一つは，エクソン1個あたりの平均の長さが約 200 bp と短いために，バンド強度が弱くなることである。したがって，一般的な遺伝子ではうまくバンドが検出できる非放射性標識キットでも，ジストロフィン遺伝子ではバンドがきれいにでない場合があることに注意すべきである。今回用いたキットは我々が試したいくつかの他の製品に比べて最良のシグナル・ノイズ比が得られたものである。しかし，図に示した結果は，ラジオアイソトープを用いた以前の結果[1]に比べて劣っていた。

Lane 1 の男性正常人と lane 2 の女性正常人を比べると，後者のすべてのバンドの強度が前者のほぼ2倍になっている。Lane 3 は患者であるが，明らかに2本のバンドが欠失しており，欠失例であることが分かる。Lane 4 は lane 3 の症例の母親であるが，欠失に対応するバンドの強度が明らかに約 1/2 になっており，保因者であることが分かる。Lane 5 の患者では，2本のバンドの強度が約2倍になっており，重複例であることが分かる。Lane 6 は lane 5 の症例の母親であるが，重複に対応するバンドが濃くなっており（理論的には 1.5 倍），保因者であると判断できる。



筋ジストロフィー患者及び保因者 DNA の非放射性標識によるサザンブロット解析。末梢血 DNA を制限酵素 Hind III で切断した。プローブにはジストロフィン cDNA8 を用いた。Lane 1, 男性正常人。Lane 2, 女性正常人，Lane 3, 欠失例，Lane 4, lane 3 の関連保因者，Lane 5, 重複例。Lane 6, lane 5 の関連保因者。欠失，重複に関係するバンドを矢印で示す。

考　察

今回の研究結果から，市販の非放射性標識キットを注意深く用いることによって進行性筋ジストロフィー患者及び保因者のサザンブロット解析が可能であると結論できる。ここでは特定のキットを用いた結果を示したが，他の製品では同様な成績が得られないことを意味するものでは当然ない。

今後の筋ジストロフィーの遺伝子診断においては，全症例の 30-40％を占めると考えられる点変異による異常を，mRNA-PCR を組み合わせた SSCP 法や heteroduplex 解析法など（総説[2] 参照）を用いることにより迅速に検出することが重要になると考えられる。

文　献

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

2) Grompe M : The rapid detection of unknown mutations in nucleic acid. Nature Genetics **5** : 111, 1993

サザンブロット法による進行性筋ジストロフィーの遺伝子重複例の保因者診断

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)]，佐々木　一　哉[1)]
川　城　丈　夫[1)]，加　藤　真　吾[2)]
[1)] 国立療養所東埼玉病院　[2)] 慶応義塾大学微生物学

要　旨

サザンブロット法を用いて進行性筋ジストロフィーの遺伝子重複例の保因者診断を行なった。遺伝子重複の保因者であるか否かの診断が可能だったのは対象の13名中7名，8家系中の5家系であった。重複の診断が可能だった7名のうち，junction fragment を認めた症例は4名であった。遺伝子重複例の保因者診断はサザンブロットの S/N 比や DNA の定量性を厳密に管理しなくてはならない。このためサザンブロット法の精度や安定性を向上させるためには，複数の制限酵素消化を行ったり，junction fragment の検出率をあげるなどの工夫が必要であると考えられた。

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により保因者診断が行われている。しかし DMD 家系の発端者の遺伝子異常の検出が現在のところ主として PCR で行われるためか，保因者診断の検討が DMD 遺伝子の欠失例に偏重する傾向がある。一方，DMD の遺伝子異常の 10％以上を占めている duplication の保因者診断についての検討は未だに十分とはいえないのが現状である。

今回我々は cDNA を用いた定量的サザンブロット法で DMD の duplication の保因者診断につき検討を加えたので報告する。

対　象

対象は本院入院または通院中の DMD 患者のうち既に cDNA を用いたサザンブロット法でジストロフィン遺伝子に重複の認められた患者（8家系）の母親または姉妹13名である。

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にトランスファーした。cDNA の標識は ^{32}P-dCTP を用いランダムプライム法で行った後，エタノール沈澱，Sephadex G-50 カラムでプローブを精製した。

結　果

図1は Hind Ⅲ消化し電気泳動した DNA を cDNA 9 をプローブとしてサザンブロットを行なったものである。レーン4から6はジストロフィン遺伝子欠失の家系である。遺伝子欠

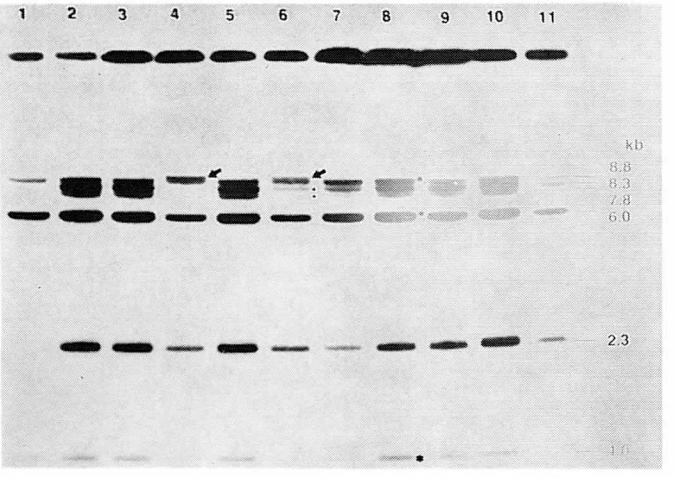


図 1

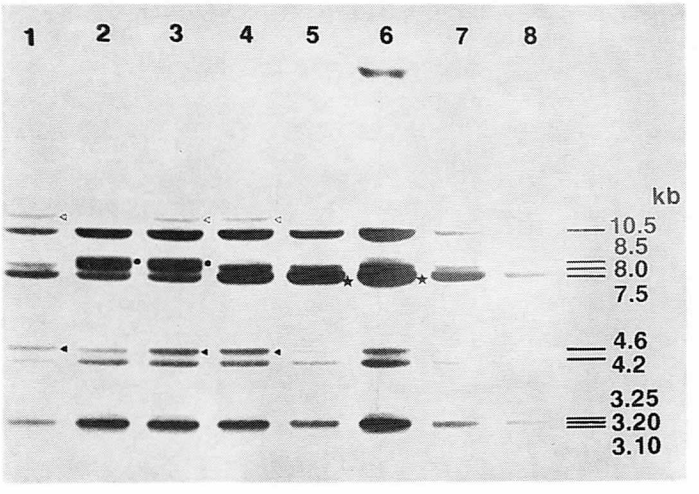


図 2

失の保因者はバンドの濃さが1/2になるために定量的サザンブロット法では比較的容易に診断が可能である。遺伝子重複の保因者診断は，バンドの濃さが正常の1.5倍か否かを判定しなければならないため，遺伝子欠失より更に技術的に困難になる。重複の保因者診断の例であるが，レーン7が発端者でこの cDNA セグメントではエクソン56（1.0 kb），エクソン57（8.8 kb），エクソン58，59（6.0 kb）に duplication を認める。レーン8は母親，レーン9が発端者の妹，レーン10が正常女性，レーン11が正常男性である。レーン8の母親では発端者で duplication が認められたエクソンでバンドが正常女性より濃くなっており，このため各々のバンド間の濃さの比率が正常と異なっている。この母親は保因者と診断できる。レーン9の妹は正常女性と同じパターンを示し保因者ではないことがわかる。

図2は HindIII 消化し電気泳動した DNA を cDNA 1-2a をプローブとしてサザンブロットを行ったものである。レーン1が発端者，レーン2，3が発端者の姉妹，レーン4は発端者の母親である。レーン7が正常女性，レーン8が正常男性である。発端者にはエクソン7の duplication がある他に 10.5 kb のエクソン 10-11より更に長い junction fragment を認めた。

従って同じ junction fragment を持つレーン3の妹とレーン4の母親は保因者であると容易に診断できる。

遺伝子重複の保因者であるか否かの診断が可能だったのは対象の13名中7名，8家系中の5家系であった。重複の診断が可能だった7名のうち，junction fragment を認めた症例は4名であった。

考　察

定量的サザンブロット法では遺伝子欠失の保因者診断は比較的容易であるが，遺伝子重複の保因者診断は今回の結果のように必ずしも容易ではない。定量的サザンブロット法による遺伝子重複の診断に影響を及ぼす因子としては1．サザンブロットの S/N 比，2．電気泳動する DNA の定量性　3．junction fragment の有無　4．重複のあるエクソンの部位や数　があげられる。

特に1コピーか2コピーかを判定する欠失の保因者診断と異なり2コピーか3コピーかを判定する重複の保因者診断はサザンブロットの S/N 比や DNA の定量性を更に厳密に管理しなくてはならない。サザンブロット法の精度や安定性を向上させるためには，複数の制限酵素消化を行ったり，junction fragment の検出率をあげるなどの工夫が必要であると考えられた。

RT-PCR 法を用いた Duchenne 型 筋ジストロフィーでの保因者診断

班　員　金　沢　　一
国立療養所川棚病院
共同研究者　藤　下　　敏，渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院

要　旨

DMD の遺伝子診断で，患者に欠失を認めた場合，Southern blot や PCR で保因者の遺伝子量を測定し，量の半減により保因者の診断を行なっていた。しかしこの診断法では増幅回数や RI 使用の問題があり，応用が限られていた。今回欠失がある患者家族を対象とし，RT-PCR (Reverse transcription-Polymerase chain reaction) 法を用い，末梢血白血球の mRNA より cDNA を合成後 PCR で増幅し欠失の有無をバンドサイズの変化としてとらえた。その結果保因者は正常サイズと欠失によって短くなったサイズのバンドのヘテロ接合を示し，保因者診断が容易であった。

目　的

DMD の保因者診断には Southern blot 法で Densinometry による濃度の測定や，PCR 産物の HPLC 解析による産物量の測定により，遺伝子量の半減を証明することで保因者診断を行なっている。しかしこれらの方法もノイズや PCR 増幅条件などで誤差もあり，全ての領域を網羅できない。そのために，今回 RT-PCR を用い欠失がバンドのサイズの変化としてとらえられるため，保因者診断に用いた。

対象と方法

dystrophin 遺伝子の exon45 周囲で既に遺伝子欠失が判明している患者とその家族の6家系，13名を対象とした。末梢血白血球より AGPC (Acid Guanidinum Thiocyanate-Phenol-Chloroform Extraction) 法により Total RNA を抽出し逆転写酵素により cDNA を合成した[1]。

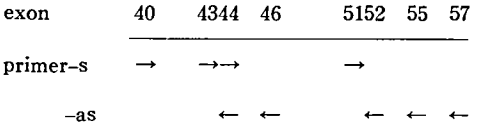


図1　使用した Primer の位置

これを鋳型の DNA とし，exon40 から exon57 の間で一回目の PCR を行い，その産物を再び，今度は一回目より内側の primer を用いて2回目の PCR を行なった (図1)[2)3)4)]。2回目の PCR 後，最終産物を agarose gel や poly-acrylamide gel で電気泳動し，Ethidium bromide や銀で染色した。

結　果

RT-PCR によるバンドの例を図2に示す。

患者の mRNA は exon の欠失の数に相当する短いバンドを認め，保因者の母親は患者と同じサイズのバンドと正常サイズのバンドとのヘテロを示した。

一方，一回目の PCR 産物が短くなるように primer を設定し，アクリルアミドゲルで電気泳動し銀染色すると母親は，正常サイズと短い

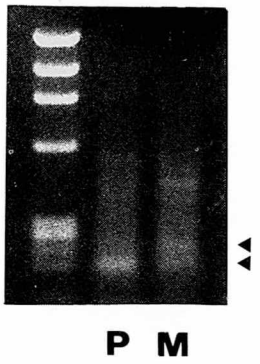


図2　RT-PCR 法による DMD carrier の診断

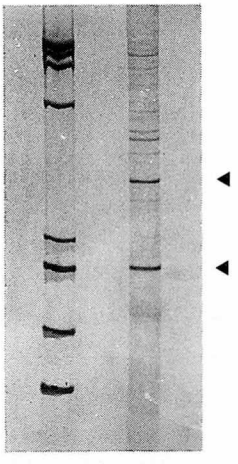


図3　銀染色による DMD carrier の診断

サイズのヘテロを示した（図3）。

考　案

従来の Southern blot 法による遺伝子量解析による保因者診断では filter のバックグラウンドやノイズの有無によって影響をうけやすい。PCR-HPLC は primer などの増幅条件の設定が大切となる。

PCR では primer が一つの exon を挟み込むように増幅するが，RT-PCR は mRNA より cDNA を合成することで，患者の欠失の範囲を数 kb にわたって一度に検索できる。このことは欠失を持つ DNA がバンドのサイズの変化として捉えられるために，保因者診断には有用であると考えられた。また duplication や insertion, alternative splicing の検出にも有用であると考えられる。しかし欠失のうち，minor hot spot と言われている領域の欠失は時に巨大な欠失をしめし，この欠失を挟み込む形で増幅しても，欠失のない DNA でのバンドは産生されない事がある。また末梢血より mRNA を抽出し，2回の PCR を施行することは，アーチファクトのバンドが出やすい。そのために短い RT-PCR 産物をつくり Ethidium Bromide より感度が高い銀染色で染めると1回の PCR 処理でヘテロのサイズを示す事もあった。

以上のように RT-PCR は densinometry や HPLC なども不要で結果判定は容易ではあるが，末梢血からの RNA 抽出や cDNA 合成などの技術は繁雑であるかと考えられる。

参考文献

1）Chomczynski P, Sacchi N : Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal Biochem **162** : 156, 1987

2）Koenig M, Monaco AP et al : The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell **53** : 219, 1988

3）Roberts RG, Barby TFM et al : Direct detection of dystrophin gene rearrangements by analysis of dystrophin mRNA in peripheral blood lymphocytes. Am J Hum Genet **49** : 298, 1991

4）Niemann-Seyde S, Slomski R et al : Molecular genetic analysis of 67 patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy. Hum Genet **90** : 65, 1992

北海道における 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

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[1)]，石川悠加[1)]，住谷　晋[1)]
松谷　学[2)]，片山　進[3)]

[1)] 国立療養所八雲病院小児科　[2)] 国立療養所八雲病院神経内科　[3)] 東邦大学第一産婦人科

要　旨

平成4年10月から平成5年10月までの1年間に当院入院，外来にて保因者診断，出生前診断を希望した DMD 7家系および BMD 2家系を対象に，PCR-RFLP（ジストロフィン pERT 87座），胎児性別診断を施行した。7家系18名で保因者・非保因者診断が可能であったが，1家系（BMD 孤発家系）では，発端者母に多型パターンが得られず，本法では診断不能であった。さらに，5′, 3′ の CA リピートを追加すれば，実際の臨床応用上，問題なく診断可能と思われた。出生前診断は2例のみであったが，1例が正常男性胎児，1例が女性胎児と診断できた。患児の成人化により姉，妹などの保因者診断は急務となってきた。さらに，最近のジストロフィンテストの普及により診断確定年齢がより低年齢化しており，出生前診断のニーズも増すものと思われる。早急に地域での遺伝相談システムの確立が望まれる。

目　的

当院では，1991年より北海道における Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィー（以下，DMD, BMD）患者の遺伝子欠失について19対のプライマーを用いた PCR 法を行ない，遺伝子欠失と臨床症状との相関について検討してきた。現在，有効な治療法のない本症に対して，より適切な遺伝相談が重要となってきており，地域での遺伝子診断に基づいた遺伝相談システムの確立が望まれている。当院入院・外来の DMD/BMD 家系で保因者診断を希望した家系に，PCR-RFLP 法による保因者診断を施行し，さらに，出生前診断を試みたので報告する。

方　法

対象として平成4年10月から平成5年10月までの1年間に当院入院，外来にて保因者診断，出生前診断を希望した DMD 7家系，BMD 2家系を検索した。発端者，家系内の親族の同意を得て，末梢血より DNA を抽出し，PCR 法で遺伝子欠失を検索した。さらに，ジストロフィン遺伝子 pERT 87 座の PCR-RFLP 解析を施行した（pERT 87-15/Bam HI：A/a, pERT 87-8/Taq I：B/b, pERT 87-15/Xmn I：C/c）[1)]。BMD 1家系では，妊娠第16週に羊水穿刺を行ない羊水細胞を得，Y染色体特異配列 DYZ1（149 bp）[2)] を PCR 増幅し性別診断を行なった。DMD 1家系では，妊娠第10週に絨毛穿刺し，胎児性別診断，PCR 分析を行なった。なお，羊水穿刺，絨毛穿刺は各々，函館五稜郭病院産婦人科，北海道大学産婦人科にて施行された。

結　果

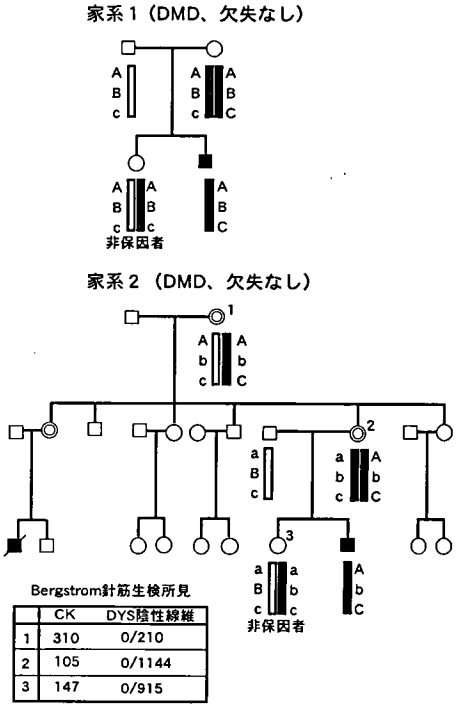
家系1（DMD）患児に遺伝子欠失なし。姉（27歳）が診断希望。多型パターンより非保因者と診断。家系2（DMD）患児に遺伝子欠失なし。姉（20歳）が診断希望。患児母，祖母，姉とも過去の Bergström 針筋生検による免疫組織染色でジストロフィン陰性線維は認められなかったが，pERT 87-15/Xmn I, pERT 87-15/Bam HI とも患児と異なる多型パターンより非保因者と診断（図1）。

家系3（DMD）患児は Exon 45 欠失。妹（24歳，既婚）が診断希望。pERT 87-15/Bam HI での多型パターンにより保因者と診断。姉はすでに平成5年秋に長男を出産していたが，来院せず詳細は不明。家系4（BMD）患児は Exon 3〜12 の欠失。姉（17歳）が診断希望。母に多型パターンが得られず，本法では診断不能であった（図2）。

家系5（BMD）患児は Exon 45〜48 の欠失。母は pERT 87-8/Bam HI の多型パターンで保因者と診断。母の姉（27歳）も同様に保因者と判明し希望により，妊娠第16週で羊水穿刺を施行。性別診断で女児と診断され，妊娠を継続している（図3）。

家系6（DMD）患児に遺伝子欠失なし。下の姉妹（30歳，27歳ともに未婚）が診断希望。過去の CK 値，針筋生検の検索では母，妹2は保因者と考えられていた。今回の検索より妹3は非保因者と確定診断された。この家系では，母の carrier status を筋生検で確定していたことで，保因者診断が可能であった。家系7（DMD）患児に遺伝子欠失なし。母の妹の家系で診断希望。妹は保因者，娘は非保因者と診断（図4）。

家系8（DMD）患児に遺伝子欠失なし。患児母の2人の妹（29歳既婚，24歳未婚）が診断希望。各々，保因者，非保因者と診断。家系9（DMD）発端者は exon 49,50の欠失。兄弟は現在，当院に入所している。母妹（38歳）が妊娠第9週のため，北海道大学産婦人科受診，出生前診断希望。妊娠10週に絨毛穿刺し，胎児性別診断の結果，男児と判明。PCR 分析では欠失なく，正常男児と診断した（図5）。



	CK	DYS陰性線維
1	310	0/210
2	105	0/1144
3	147	0/915

図　1

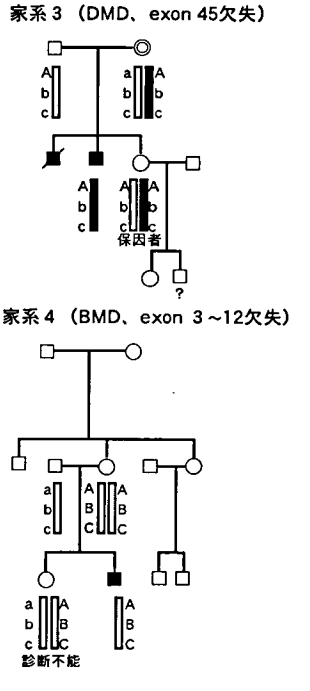


図　2

家系5（BMD、exon 45~48欠失）

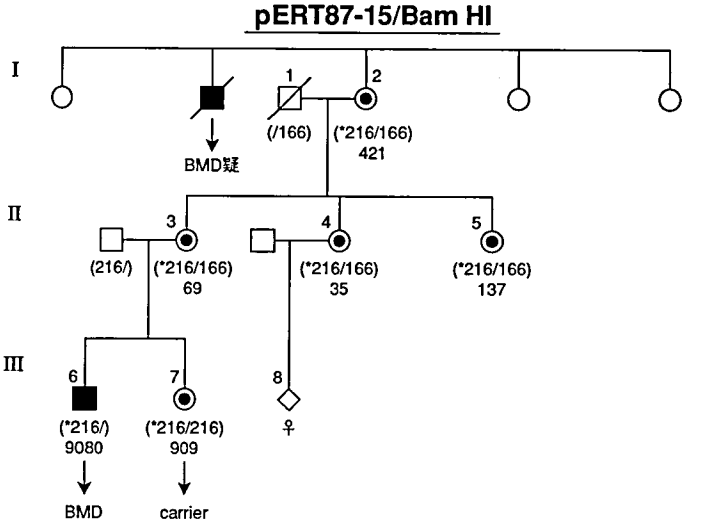
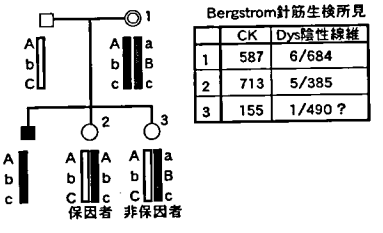


図 3

家系6（DMD、欠失なし）



Bergstrom針筋生検所見

	CK	Dys陰性線維
1	587	6/684
2	713	5/385
3	155	1/490？

家系7（DMD、欠失なし）

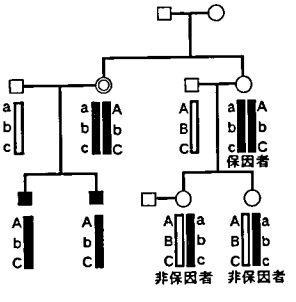
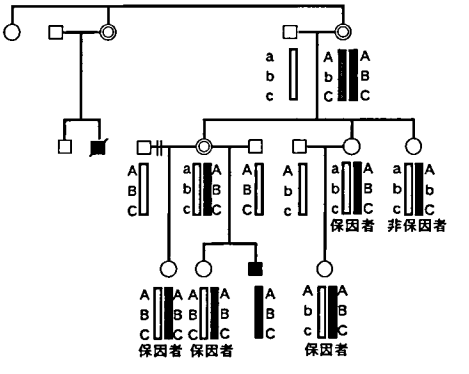


図 4

家系8（DMD、欠失なし）



家系9（DMD、exon 49,50 欠失）

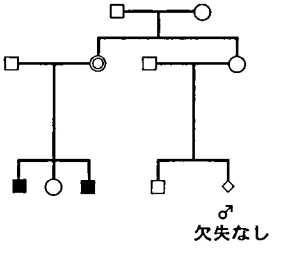


図 5

考　按

今回，8家系19名に PCR-RFLP 法を施行し，7家系18名で保因者・非保因者診断が可能であった。出生前診断は2例のみであったが，可能であった（表1）。診断不能例に対しては今後，5′, 3′ の CA リピート[3)4)] を組み合わせる必要がある。有効な多型パターンが得られず，かつ欠失の判明している家系では RT-PCR[5)] が最終的には必要であろう。多型解析では発端者母の carrier status が重要である。この場合，Bergström 針筋生検による ジストロフィン染色は有効な場合があった。最近，Bernier

表1　北海道における DMD/BMD の PCR-RFLP 法による保因者及び出生前診断
（国立療養所八雲病院，平成4年10月～平成5年10月）

	分析家系	人数	診断結果
保因者診断	DMD 6家系	13名	保因者 12名 非保因者 6名 診断不能 1名
	BMD 2家系	6名	
出生前診断	DMD 1家系 (Exon 49, 50 欠失)	1名	男性胎児 (正常)
	BMD 1家系 (Exon 45～48 欠失)	1名	女性胎児

ら[6]は，DNA 解析や CK 値が informative でない場合，C末端，N末端のジストロフィン染色の蛍光抗体法及び ABC 法が有効と報告している。しかし，遺伝子診断で明らかに保因者と診断された症例で，ジストロフィン陰性線維を認めない場合（家系2）や，逆に非保因者で陰性線維を認めた場合（家系6）などその解釈に注意を要する。平成4年度の疫学調査より，北海道では131名の DMD が確認されている。患児の成人化により姉，妹などの保因者診断は急務となってきた。さらに，最近のジストロフィンテストの普及により診断確定年齢がより低年齢化しており，出生前診断のニーズも増すものと思われる。早急に地域での遺伝相談システムの確立が望まれる。

参考文献

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

2）Kogan SC, Doherty M et al : An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DND sequences : application to Hemophilia A. New Eng J Med **331** : 985, 1987

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）Beggs AH, Kunkel LM : A polymorphic CA-CA repeat in the 3′ untranslated region of dystrophin. Nucleic Acid Res **18** : 1931, 1990

5）Roberts RG, Bentley DR et al : Direct diagnosis of carrier of Duchenne and Becker muscular dystrophy by amplification of lymphocyte RNA. Lancet **336** : 1523, 1990

6）Bernier FP, Greenberg CR et al : Single-blind study of Duchenne muscular dystrophy. Can J Neurol Sci **20** : 44, 1993

PCR-SSCP 法と Heteroduplex 法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子診断について

班　員　乾　　幸　治
大阪大学医学部小児科

共同研究者　塚本浩子，福島久雄，松岡太郎
柳原　格，岡田伸太郎
大阪大学医学部小児科

要　旨

サザンブロット法や PCR 法では遺伝子欠失を認めなかった，典型的 Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者10名について，PCR-SSCP（single-strand conformation polymorphism）法と Heteroduplex 法を用いて，機能的重要性が示唆されている，ジストロフィン蛋白のシステインリッチドメインとC端部分に対応する，5ケ所のエクソン部分での遺伝子異常の検索を行った。うち1例で，exon 65 の増幅物の泳動パターンに違いを認め，直接シークエンス法により，1bp 欠失を確認した。弟にも同様の欠失を認め，また母親を保因者と診断した。このような方法による遺伝子異常の検索は，本邦での新しい遺伝子異常の発見に役立ち，いままで多型分析に頼らざるを得なかったDMD家系でのより確実な保因者診断や出生前診断にむすびつくものと考えられた。

目　的

DMD の遺伝子異常については，ジストロフィン遺伝子の欠失例が全体の65％，重複例が5％前後と報告されており，残りは従来のサザンブロット法や PCR 法では検出できない点突然変異や小さな欠失や重複であると考えられる。こういった遺伝子異常の検出方法として，PCR-SSCP 法，Chemical cleavage 法，Heteroduplex 法があり，こういった方法を取り入れた点突然変異の報告が，最近散見される[1~4]。また DMD は，比較的頻度の高い疾患であり，現在なお有効な治療法もないため，日常しばしばその保因者診断，出生前診断が問題となる。当科でも過去3年間の間に DMD/BMD 7家

表1　Prenatal Diagnosis of DMD/BMD Families

Case	Relationship between at risk and proband	Type of proband	Deletion (exon)	Methods of Diagnosis	Result
1	grandmother's cousin	BMD	45	deletion, pERT, CA	normal male
2	brother	DMD	(−)	pERT, CA	DMD
3 (1)	uncle	DMD	4, 8, 12, 17	deletion, pERT	normal male
3 (2)	uncle	DMD	4, 8, 12, 17	deletion	female
4	brother	DMD	(−)	pERT	normal male
5	uncle	BMD	45	deletion	female
6	brother	DMD	(−)	pERT	normal female
7	brother	DMD	(−)	PERT, CA	undiagnosed

系8例の出生前診断を行ってきたが（表1），発端者に遺伝子欠失を認めたのは3家系のみであり，他の家系では以前より報告してきた，PCR法を用いたpERT 87座・CAリピートによる多型分析に頼らざるを得なかった。こういったことから，新しい遺伝子異常の発見とその保因者診断，出生前診断への応用を目的として，システインリッチドメインとC端部分に対応する5ヶ所のエクソンについて，PCR-SSCP 法とHeteroduplex 法による遺伝子異常の検出を試みた。

対象と方法・結果

1．PCR-SSCP 法

対象は遺伝子異常の明らかでない DMD 患者10名である。exon 65, 67, 68, 70, 75の各プライマーを用いて，［α^{32}P］dCTP を混ぜて全血より抽出した genomic DNA の PCR を行った。反応増幅物を5％非変性ポリアクリルアミドゲル（10％ グリセリン含有）を用いて，室温で 300 V，18時間泳動した。exon 65 の増幅物を泳動したところ，1例（症例1）で泳動パターンに違いを認めた。

2．Heteroduplex 法

上記 PCR 反応増幅物 5 μl を正常男児の増幅物 5 μl と混ぜて計 10 μl とし，95 ℃ 10分間加熱後，37 ℃ 30分間インキュベートした。5％変性ポリアクリルアミドゲル（15％ 尿素，1％グリセリン含有）を用いて 750 V，5時間泳動したところ，症例1でのみバンドサイズの異なる，heteroduplex の生成を確認した（図1）。症例1は現在5歳，両側合趾症（左 II-III 趾，右 III-IV 趾）と右母指多指症を合併し，精神運動発達遅滞（5歳時 DQ 40）を認める。1歳時の筋生検で DMD と診断された（抗ジストロフィン抗体染色陰性，ウエスタンブロット陰性）。階段昇降は手すりが必要で，走れなくなっている。CK 11290 IU，染色体検査は46, XY，正常核型。2歳の弟（症例2）も外表奇形はないが，独歩2歳で下腿の仮性肥大と CK 高値（10140 IU）を認め，DMD を疑われている。母親は30歳で筋症状なく，健康。母親の家系に筋疾患の家族歴はない。

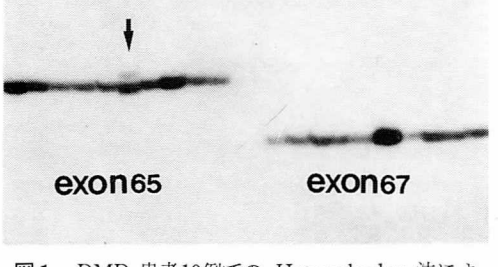


図1 DMD 患者10例での Heteroduplex 法による exon 65, 67 の分析
exon 65 で ↓（症例1）の heteroduplex 生成を認めた。

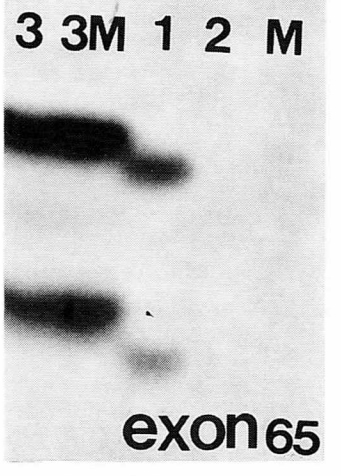


図2 症例1の家系での PCR-SSCP 法による分析（exon 65）
1：症例1，2：症例2，M：母親
3：コントロール，3M：コントロールの母親

図3 症例1の家系での Heteroduplex 法による分析（exon 65）
1, 2, M, 3, 3M：95℃ 加熱，37 ℃ インキュベート前
1′, 2′, M′, 3′, 3M′：95 ℃ 加熱，37 ℃ インキュベート後
（1, 2, M, 3M は図2に同じ）N：正常男児

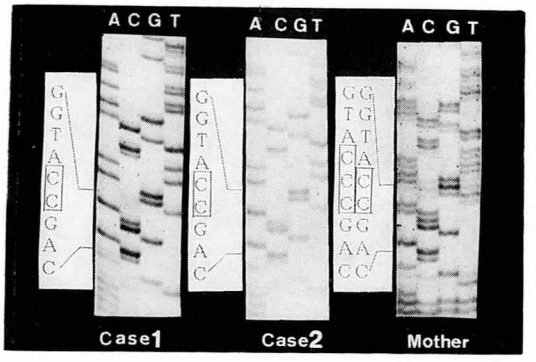


図4　症例1の家系での exon 65 直接シークエンス法

3．症例1家系での PCR-SSCP 法と Heteroduplex 法

症例1，症例2と母親について，exon 65 での PCR-SSCP 法と Heteroduplex 法を前述のとおり行った。PCR-SSCP 法（図2）では症例1，症例2ともにコントロールと異なる泳動パターンを示し，母親は正常バンドと異常バンドのヘテロパターンを示した。Heteroduplex 法（図3）では症例1，症例2，母親のいずれにも heteroduplex の生成を確認した。

4．直接シークエンス法（exon 65）

[α-^{35}S] thio-dCTP とシークエネース使用による，exon 65 のシークエンス決定を症例1，症例2，母親について行った。症例1，症例2では，exon 65 の 3144 番目のアミノ酸，プロリン（CCC）のシトシン（C）が1個欠失し（1 bp 欠失），その下流でストップコドン（TGA）を生じていた。母親については欠失部位より 3′ 側の下流でヘテロパターンを確認し，保因者と診断できた（図4）。

考　察

従来より，本邦での DMD 患者の遺伝子欠失頻度は欧米の報告に比べ，やや低めである。こういったことからも，今回報告した PCR-SSCP 法や Hetroduplex 法による遺伝子異常の検索は，今後本邦での点突然変異や小さな欠失といった，新しい遺伝子異常の検出に有用な方法である。またこういった方法によって，今まで明らかでなかった発端者の遺伝子異常が確認できれば，その家系で従来，多型診断に頼らざるを得なかった保因者診断や出生前診断をより確実に行うことが可能になるものと考えられた。欠失例には欧米と本邦に共通した hot spot が報告されているが，現在のところ，点突然変異や小さな欠失例での明らかな hot spot の報告はまだなく，いずれの部分を解析すれば効率よく異常を見つけられるかは明らかではない。今後のデーターの集積が期待される。

参考文献

1）Prior TW, Papp AC et al : A missense mutation in the dystrophin gene in a Duchenne muscular dystrophy patient. Nature Genet **4** : 357, 1993

2）Prior TW, Papp AC et al : Identification of two point mutations and a one base deletion in exon 19 of the dystrophin gene by heteroduplex formation. Hum Mol Genet **2** : 311, 1993

3）Nigro V, Politano L et al : Deletion of a nonsense mutation in the dystrophin gene by multiple SSCP. Hum Mol Genet **1** : 517-520, 1993

4）Kilimann MW, Pizzuti A et al : Point mutations and polymorphisms in the human dystrophin gene identified in genomic DNA sequences amplified by multiplex PCR. Hum Genet **89** : 253, 1992

白血球内のジストロフィン mRNA 解析により発見されたジストロフィン遺伝子の点突然変異

班　員　松　尾　雅　文
神戸大学附属医学研究国際交流センター

共同研究者　萩　原　容　子[1)]，西　尾　久　英[2)]
竹　島　泰　弘[1)]，成　田　奈緒子[1)]
[1)] 神戸大学附属医学研究国際交流センター　[2)] 神戸大学小児科

要　旨

ジストロフィンが多くのエクソンから形成されていることに着眼し，DMD/BMD 患者でジストロフィン mRNA 前駆体のスプライシング異常を検出することを試みた。白血球中のジストロフィン mRMA を cDNA に変換後 PCR 法にて増幅し，増幅断片のサイズを解析した。その結果，一例の Becker 型筋ジストロフィー患者でジストロフィンのエクソン13にスプライシングの異常を発見した。さらに，遺伝子の塩基配列を解析しジストロフィン遺伝子の第13エクソンの最終塩基の点突然変異（ジストロフィン G-T$^{(1810)}$）を同定した。

この点突然変異は制限酵素 Afll の認識部位を破壊することから，この性質を利用して家族の検索を行なったところ，母親が保因者で患者の２人の弟が患者であることが判明した。

はじめに

DMD/BMD 患者の約６割で PCR 法およびサザーン法を用いることによりジストロフィン遺伝子に比較的大きな異常が検出される。しかしながら，現在用いられている方法では残る約４割の患者でジストロフィン遺伝子に異常を発見することは遺伝子が巨大であるため困難である。ところが，正確な遺伝相談・出生前診断を実施するうえで，残る約４割の DMD/BMD 患者で遺伝子の異常を明らかにすることは不可欠である。そのため，多くの研究者がジストロフィン遺伝子の微細な異常の検出を試みている。最近，ジストロフィン遺伝子の点突然変異の報告が散見されるようになってきている。

研究者らはジストロフィンが多くのエクソンから形成されていることに着眼し，mRNA 前駆体のスプライシング異常を有する例の検出を試みた。そして，ジストロフィン遺伝子の点突然変異によりスプライシングに異常を生じた Becker 型筋ジストロフィー（BMD）例を発見したので報告する。

対象および方法

症例：42歳の日本人男性。41歳時より労作時倦怠感を認め，諸検査を受け拡張型心筋症の診断を受けた。血清 CPK の異常高値を指摘され，全身の筋疾患を疑われ筋生検を受けた。筋組織のジストロフィン染色は discontinuous & patchy 所見を呈し，BMD と確定診断された。ジストロフィン遺伝子の異常を従来から用いられている PCR 法およびサザーン法により解析したが，遺伝子の大きな異常は発見できなかった。

方法：解析材料は患者の血液および筋肉である。RNA を抽出後 mRNA を逆転写酵素の作用により cDNA に変換後，ジストロフィンの cDNA の増幅用にデザインしたプライマーを

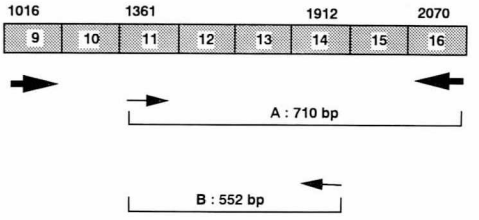


図1　ジストロフィン cDNA のエクソン 11 から 16 の増幅
白血球の cDNA の解析は太い矢印のプライマーで PCR を行なった後，内側のセットのプライマーを用い増幅した。

用い標的とする領域を PCR 法により増幅した（RT-PCR 法）（図1）。筋肉から採取された mRNA を解析するときには，RT-PCR 法を用いたが，白血球からの mRNA を解析するときには，2回の PCR 増幅を行なう Nested RT-PCR 法を用いた。cDNA の増幅部位を遺伝子欠失の2ケ所のホットスポットに目標を絞り，増幅断片のサイズの異常を調べた。本増幅の方法および塩基配列の決定は Narita ら[1] の方法にしたがった。

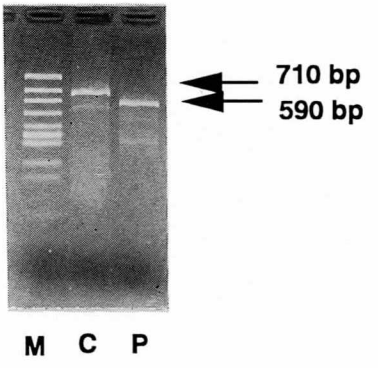


図2　ジストロフィン cDNA のエクソン 11 から 16 の増幅

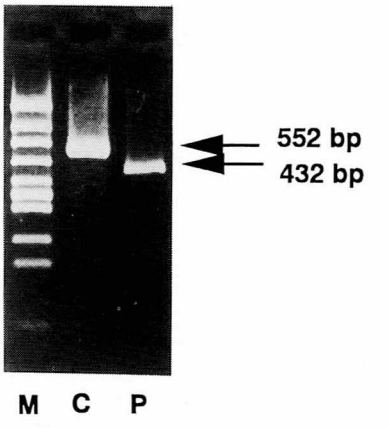


図3　ジストロフィン cDNA のエクソン 11 から 14 の増幅

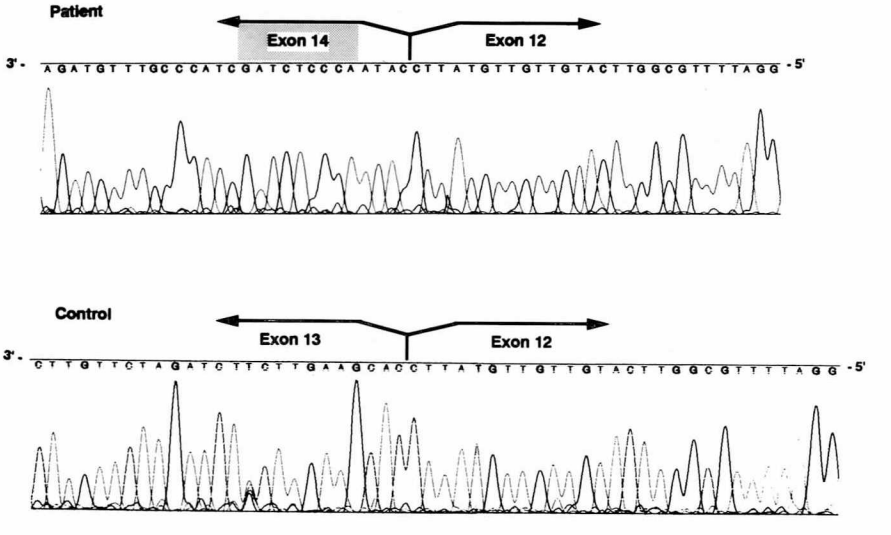


図4　ジストロフィン cDNA の塩基配列
上段が患者，下段が正常

結果および考察

スプライシング異常のスクリーニングとして白血球中のジストロフィン mRNA を Nested RT-PCR 法により解析した。ジストロフィン mRNA のエクソン3から20までおよび42から60までの2ケ所の遺伝子欠失ホットスポットを標的として，これら領域の小さなフラグメントに分け増幅した。いづれの増幅断片にも正常とにサイズの差は見られなかったが，エクソンの11から16を標的とした増幅断片のみが正常より小さかった（図2）。ついで，エクソン11から14増幅したところ，この増幅断片も正常より小さく，この増幅断片内に何らかの異常が存在することが明かとなった。

さらに，この白血球内のジストロフィン mRNA の異常が筋肉でも存在することを確認するため，筋組織のジストロフィン mRNA を解析した。その結果，筋組織でも白血球と同じくエクソン11から14にわたる領域で異常なサイズのジストロフィン mRNA が存在することが明かとなった（図3）。

このように白血球と筋肉とで同じ異常なジストロフィン mRNA が得られたため，これが本患者の病因と考えられた。そこで，この異常をさらに明らかにするため異常な増幅断片の塩基配列を決定した。正常ジストロフィン cDNA の塩基配列ではエクソン12の配列が13に連なるが，患者の cDNA の配列ではエクソン12の配列が直接エクソン14の配列につながり，エクソン13の120塩基の配列が完全に消失していた（図4）。一方，ジストロフィン遺伝子のエクソン13を含む領域を増幅した DNA 断片のサイズには異常は認められず（図5），患者のエクソン

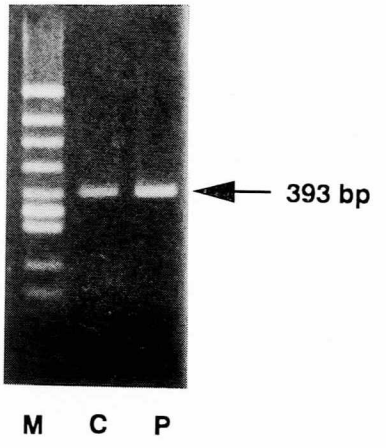


図5　エクソン13領域の増幅

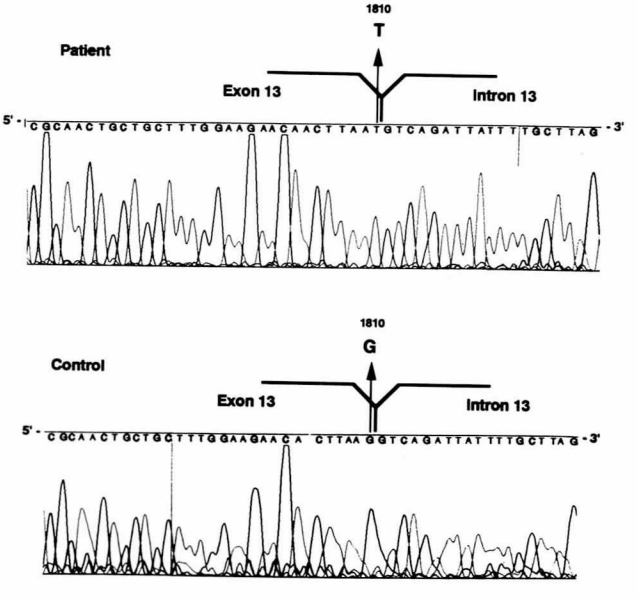


図6　エクソン13領域の塩基配列
上段が患者，下段が正常

13は mRNA のみで欠失していることが判明した。これは，ジストロフィン mRNA 前駆体のスプライシング時にエクソン13のスキッピングが生じたことを示した。

そこで，このエクソン13のスキッピングの原因を明らかにするため，ジストロフィン遺伝子のエクソン13領域の増幅産物の塩基配列を解析した。この患者の遺伝子では，ジストロフィン cDNA 番号 1810番目のGがTに変異していた（図6）。この変異は，エクソン13の配列の 3′ 端塩基に相当し，スプライスドナーサイトのコンセンサス配列上にあった。これらの結果から，本例では，遺伝子上のスプライシング部位認識のコンセンサス配列の1塩基変異によりエクソン13のスキッピングが生じ，mRNA からエクソン13の120塩基の配列の消失即ちジストロフィン蛋白からの40アミノ酸の欠失を生じ BMD が発症したものと判明した。

さらに，この変異が制限酵素 AflII の認識部位を破壊することから，この性質を利用して家族の検索を行なった。患者のエクソン領域の増幅断片が本制限酵素で消化されないことは勿論，2人の弟の増幅断片も消化されず，この2人も患者であることが判明した（図7）。また，母親の増幅断片は消化される断片と消化されない断片の2つからなっており，母親がこの変異の保因者であることが判明した。

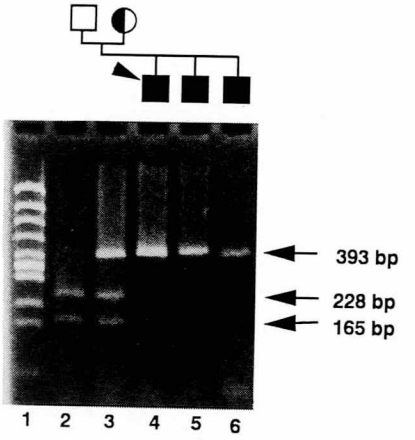


図7　家系解析

文　献

1）Narita N et al. (1993) J. Clin. Invest. **91**：1862–1867

2）Hagiwara Y et al. (1994) Am. J. Hum. Genet. in press

Duchenne 型筋ジストロフィーの着床前診断のための基礎的検討

班　員　片　山　　進
東邦大学医学部第1産婦人科

共同研究者　矢　野　ともね，雀　部　　豊，竹　下　直　樹
片　桐　由起子，久　保　春　海，平　川　　舜
東邦大学医学部第1産婦人科

要　旨

DMD の出生前診断では性別診断が重要である。そこで非侵襲的着床前診断法の確立を目的として，体外受精により作製したマウス着床前期胚を利用して dual PCR 法による性別診断法の可能性を検討した。Sry 遺伝子（Y染色体特異的配列）と myogenin 遺伝子（internal control）を増幅目標とした。Dual PCR 法では 10 pg まで増幅が可能で single PCR 法にくらべ増幅感度が10倍上昇した。16細胞期胚と4細胞期胚ではそれぞれ 100％，96％ の増幅可能率であった。21個の4細胞期胚より割球を分離したところ，84個中79個（94％）で性別判定可能であった。胚単位では21個の4細胞期胚のうち16個（76％）で4個の割球の性別が一致した。Biopsy により採取した60個の割球のうち43個（72％）で性別判定が可能であった。Dual PCR 法によりマウスの体外受精着床前期胚の単一割球を用いた性別診断が可能であり，ヒトへの応用の可能性が示唆された。

目　的

重篤で治療法のないX連鎖劣性遺伝病である DMD の出生前診断では性別診断が重要である。なぜならばもし胎児が女児であれば DMD の発症は原則としてなく妊娠の継続が可能であるからである。その性別診断は現在では妊娠成立後の10週や16週に絨毛採取や羊水穿刺によりおこなわれている。しかしこれらの方法は母体にとって侵襲的であり，また結果が出るまでの母体の精神的不安は強く，さらに胎児が患児と診断され人工妊娠中絶が考慮される時，母体に対する心理的身体的負担は強い。子宮に着床する受精卵があらかじめ女児胚または正常男児胚とわかっていればこれらのデメリットは回避できる。そこでヒトの非侵襲的着床前診断法の確立を目的として，マウスの体外受精により得られた着床前期胚を利用して PCR 法による性別診断法の技術的可能性を検討した。

方　法

Y 染色体特異的配列として Sry 遺伝子，internal control として myogenin 遺伝子を増幅目標とした。増幅方法は1組の primers を使用する single PCR 法と2組の primers を使用する dual PCR 法を利用した（図1）。Single PCR 法では template DNA に reaction buffer（10 mM Tris-HCl pH 8.9, 15 mM $MgCl_2$, 80 mM KCL, 500 μg/ml BSA, 0.1％ sodium cholate, 0.1％ Triton X-100), 200 μM dNTPs, 20 pmol primers, 2.5 u Tth polymerase をくわえ，至適条件下（denaturation 94 °C 30 sec, annealing 60 °C 30 sec, extension 72 °C 60 sec）で30回増幅した。Dual PCR 法は初回増幅産物の一部 10 μl に inner primers

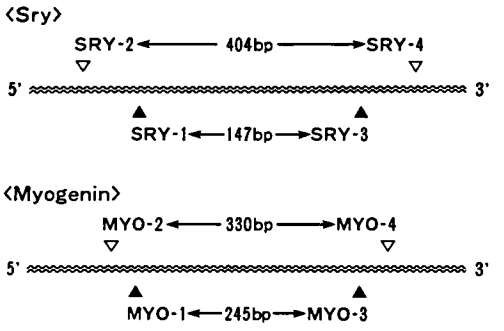


図1 Sry および Myogenin の増幅領域

をくわえ，さらに30回増幅した。増幅産物は6％ polyacrylamide gel で泳動し，ethidium bromide で染色後 UV 下で確認した。まず雄および雌マウス骨格筋より抽出した template DNA を希釈して single および dual PCR で増幅し，両法の感度を検討した。

マウス体外受精卵は以下の方法で作製した。8から10週齢の Crj：CD-1 (ICR) 雄マウスに PMS 5 iu および hCG 5 iu を48時間間隔で腹腔内注射し，過排卵処置を行った。HCG 注射14時間後に卵子を採取し，TYH medium で前培養した精巣上体精子で媒精した。媒精6時間後に授精卵を 100 μM EDTA 加 Witten's medium に移し，37℃ 5％ in air で培養し4，8，16細胞期胚を採取した。4および16細胞期胚は，0.5％ pronase を加えた Witten's medium で3から5分間培養し透明帯を除去後，全胚を検体として使用した。4細胞期胚の一部は Ca^{++}, Mg^{++} free Witten's medium で30分間培養してそれぞれ4個の割球に分離して検体とした。また8胞期胚より雀部らの方法[1] により単一割球を micromanipulator 下で biopsy し，これを検体とした。全胚および割球を入れたチューブは－70℃ で凍結後，直ちに94℃ の heating block に移し，20分間の加熱により内因性の deoxyribonuclease を破壊してから PCR による増幅をおこなった。

成　績

Single PCR 法により雄マウス DNA では Sry 404 bp および myogenin 330 bp の2本の増幅産物が，雌マウス DNA では myogenin 330 bp のみの増幅産物が検出された。Single PCR 法では genomic DNA 100 pg までの増幅が可能であったが，それ以下の template DNA では増幅が不可能であった。Dual PCR 法により雄マウス DNA では Sry 147 bp および myogenin 245 bp の2本の増幅産物が，雌マウス DNA では myogenin 245 bp のみの増幅産物が検出された。Dual PCR 法では template DNA 10 pg まで増幅が可能で dual PCR 法により増幅感度が Slinge PCR 法の10倍上昇した（写真1）。

Dual PCR 法で，4および16細胞期胚ではそれぞれ24個中23個（雄12個，雌11個）および24個（雄11個，雌13個）で性別判定が可能であった（表1）。

21個の4細胞期胚より割球を分離して行った dual PCR 法では，84個中79個（94％）で性別判定可能で，雄44個，雌35個であった。5個は増幅不良のため判定不能であった。胚単位では21個の4細胞期胚のうち16個（76％）の胚で4個の割球の性別が一致した（表2，写真

表1 4および16細胞期胚の性別診断の結果

Embryo stage	No. of pre-embryos	Males (％)	Females (％)	Undetermined (％)
4-cell	24	12(50)	11 (46)	1 (4)
16-cell	24	11 (46)	13 (54)	0 (0)
Total	48	23 (48)	24 (50)	1 (2)

表2 4細胞期胚を分離してえた4個の割球の性別診断の結果

	No. of pre-embryos/blastomers	Males (％)	Females (％)	Undetermined (％)
Pre-embryos	21	8 (38)	8 (38)	5 (24)
Blastomeres	84	44 (52)	35 (42)	5 (6)

表3 8細胞期胚により biopsy してえた割球による性別診断の結果

	Total	Males	Females	Undetermined
No. of single blastomeres biopsied (％)	60 (100)	18 (30)	25 (42)	17 (28)

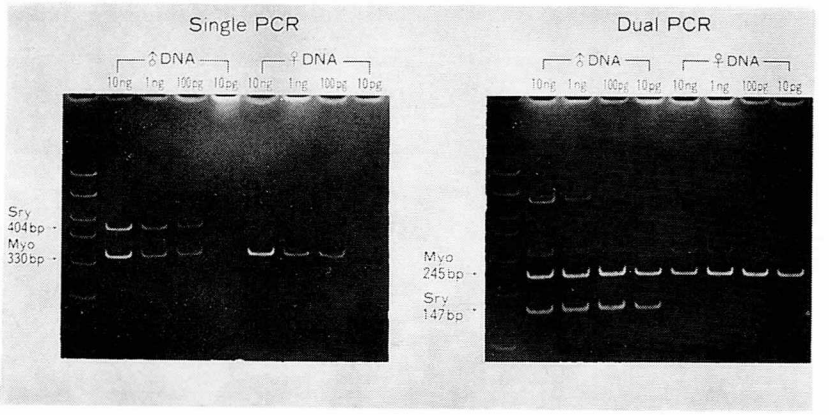


写真1　Single PCR と Dual PCR の感度の比較

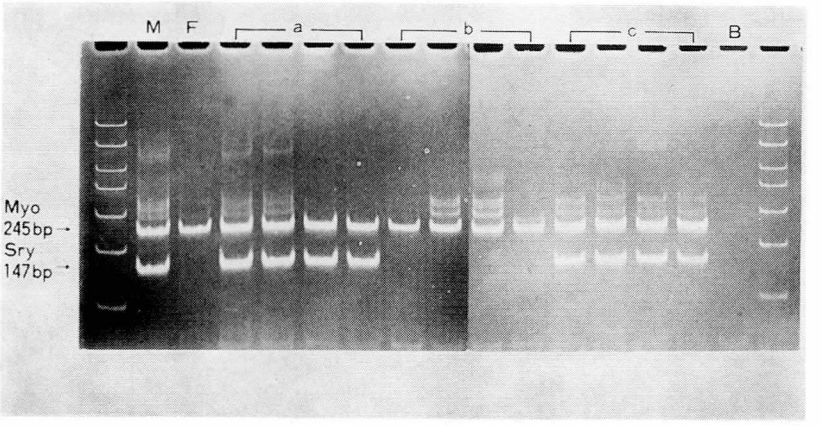


写真2　4細胞期胚を分離してえた4個の割球の性別診断の結果
aとcは雄，bは雌と判定された

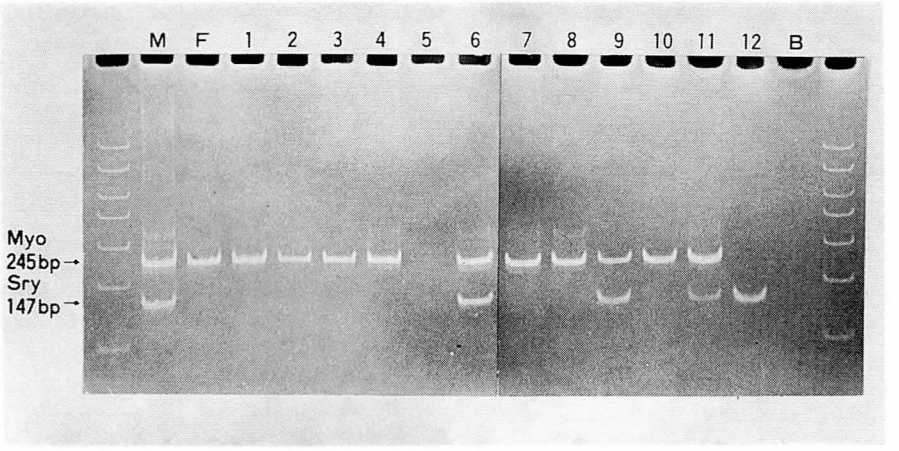


写真3　8細胞期胚より biopsy してえた割球による性別診断の写真

2)。

biopsy により採取した60個の割球のうち43個（72％）で性別判定が可能であり，雄18個，雌25個であった。17個は増幅不良のため判定不能であった（表3，写真3）。

考　察

細胞1個の DNA は 7 pg といわれている。Single PCR 法の増幅限界は 100 pg であったが，Dual PCR 法を利用することにより感度が10倍上昇し単一割球の性別判定が十分に可能であった。今回は internal control として myogenin 遺伝子を増幅したが，性別診断をより一層直接的かつ確実にするために今後X染色体特異的配列を増幅することも可能である。4細胞期胚より割球を化学的に処理して分離して行った dual PCR 法では，84個中79個で性別判定が可能で診断率は 94％ と高かった。しかし実際の biopsy により採取した割球の性別判定率は 72％ とやや低めであった。この原因としてはまず第1に biopsy で採取した割球がその後の操作の過程で消失した可能性が考えられる。また biopsy の際になんらかの機械的損傷が割球内の DNA に発生し目的 DNA の増幅が阻害されたことも考えられる。したがってより割球に与える影響の少ない biopsy 法の改良とともに，より確実な micromanipulator の操作法の習得も重要な課題である。今回の方法では性別判定が割球の biopsy から8時間以内で可能であったので，biopsy 後の胚を凍結保存することなく子宮に移植可能である。またこの技術は今後性別の着床前診断[2]のみでなく DMD の直接的着床前診断法への道を開くものと考えられる。

ま と め

Dual PCR 法によりマウスの体外受精着床前期胚の単一割球を用いた性別診断が可能であり，ヒトへの応用の可能性が示唆された。

参考文献

1）雀部　豊，安部裕司ら：着床前診断のための embryo biopsy 法に関する検討．哺卵学誌　**9**：115, 1992

2）Handyside AH, Kontogianni EH et al.: Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature **344**: 768, 1990

Dp 71 のプロモーター領域を含めた dystrophin 遺伝子欠失と Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーの心不全との関係

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)]，住谷　晋[1)]
松谷　学[2)]，西尾久英[3)]，松尾雅文[4)]
[1)] 国立療養所八雲病院・小児科　[2)] 国立療養所八雲病院・神経内科
[3)] 神戸大学医学部・小児科　[4)] 神戸大学医学部国際交流センター

要　旨

呼吸不全により先にうっ血性心不全になる cardiomyopathy は，DMD の約 10％に，臨床的に異なる entity として存在するとされているが，それと dystrophin 遺伝子について詳しい報告はなかった。D/BMD 115 例の末梢血 DNA を用いた PCR 法で，Dp 71 のプロモーターと特異的第1エクソン部位の遺伝子欠失は1例も認められず，この部位の欠失はまれで，それを心不全の原因ということはできなかった。

うっ血性心不全5例のうち dystrophin 遺伝子欠失を認めたのは1例で，exon 44〜47 の欠失であった。左室腔の拡大と左室駆出率の低下を特徴として従来拡張型心筋症といわれてきたものの一部と，D/BMD に共通して認められる dystrophin 蛋白や遺伝子異常は，これらの cardiomyopathy の発症に関わる重要な要素と考えられる。今回の検出方法では，心不全は呼吸不全に比べて遺伝子欠失が少なかったが，今後，プロモーターが潜む intron を含めた point mutation などの検索が必要である。

最近，拡張型心筋症のモデルハムスターで，50-kDa dystrophin 関連蛋白の欠損がみつかり[1)]，心筋壊死が，dystrophin と関連蛋白の連

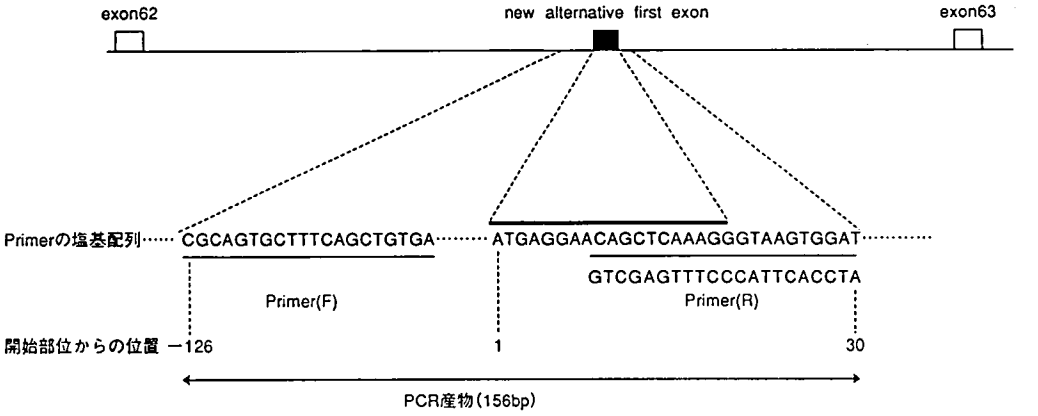


図1　Dp71 のプロモーターと特異的第1エクソン部位の遺伝子の PCR 法による増幅

合の破壊により進行する事が示唆された[2]。

今回，私達は，DMD の cardiomyopathy と dystrophin 遺伝子との関係を検討した。

方　法

D/BMD 115例の末梢血から DNA を抽出し，PCR と southern blot 法により，dystrophin の exon 1〜60，筋型・脳型及び Dp 71[3] のプロモーター領域（図1）の遺伝子欠失を調べた。

また，DMD 90例の心エコーによる左室拡張終期径（LVDd）と駆出率（EF）を調べた。

結　果

Dp 71 のプロモーターと特異的第1エクソン部位の遺伝子欠失は，今回1例も認めなかった。

DMD の EF の平均は 46.7％であった。EF 40％以下であったのは29例（32％）で，うち7例に major hot spot の遺伝子欠失を認めた（図2）。

DMD の左室拡張終期径の平均は 48.8 mm で，本邦成人の平均値である 47 mm[4] と同等であった。本邦成人の正常上限である 53 mm[4] を超えたのは26例（29％）で，このうち11例に major hot spot の遺伝子欠失を認めた（図3）。

EF と左室拡張終期径には負の相関があった（図4）。このうち，NYHA Ⅳ度のうっ血性心不全（CHF）を呈した5例は，全例 EF 25％以下で，しかも著明な左室腔拡大を伴い，図4

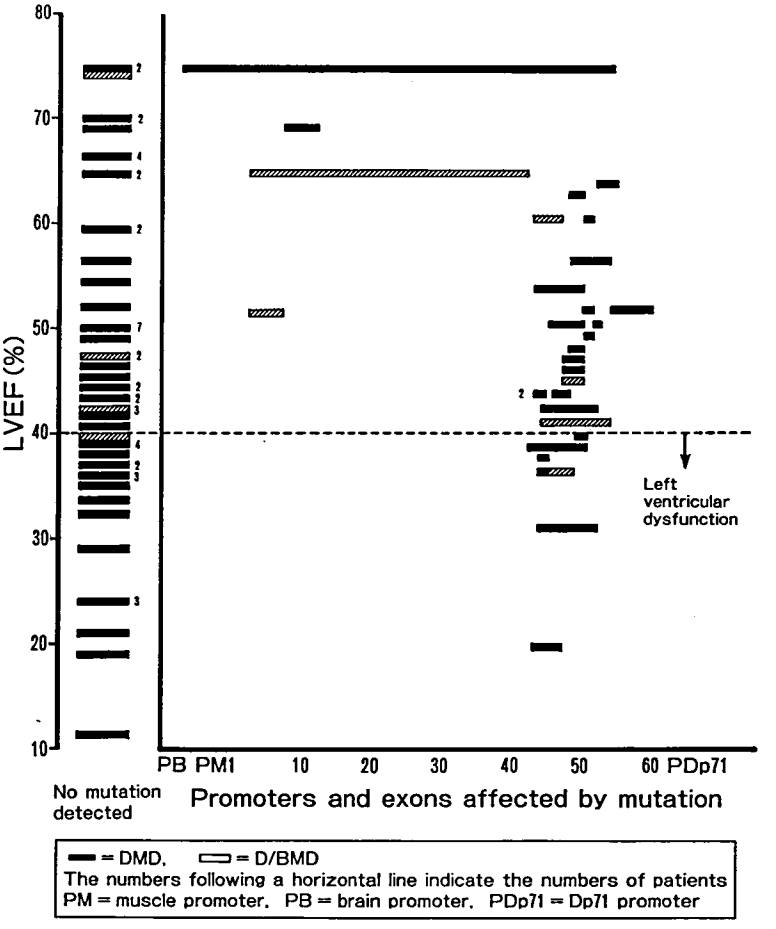


図2　Position of mutations in dystrophin gene plotted against left ventricular ejection fraction (LVEF).

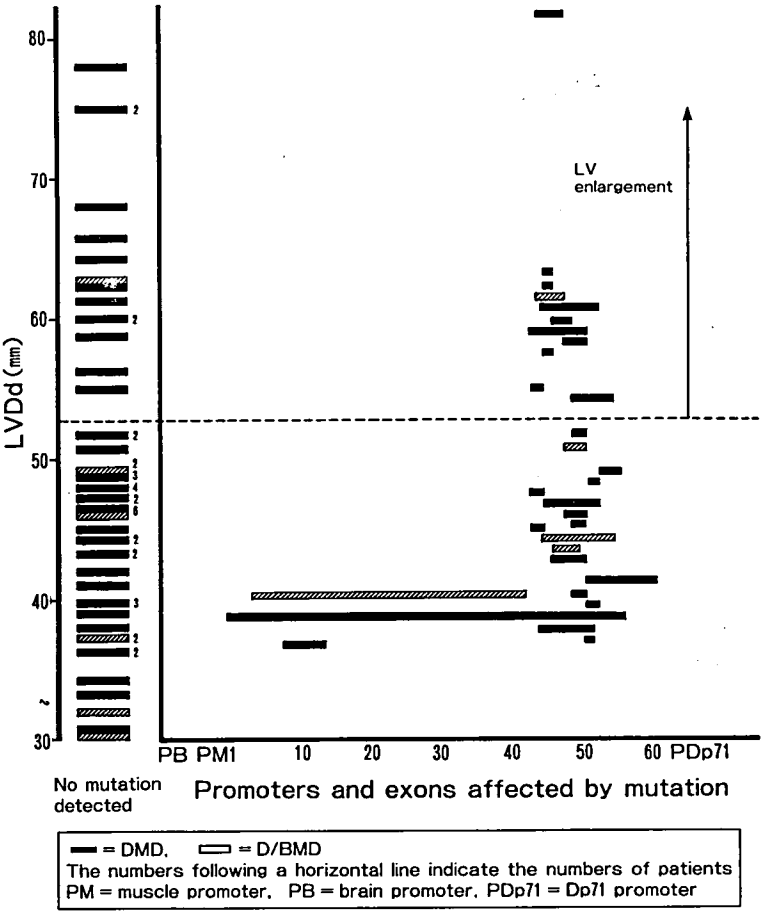


図3 Position of mutations in dystrophin gene plotted aganst left ventricular end-diastolic dimension (LVDd).

の最も右下に位置していた。この5例の他は，歩行消失後のため軽度の心不全症状をとらえるのは困難であったが，EF 40％以下で左室腔拡大し，拡張型心筋症と同じ心エコー所見[5]を呈したのは，19例であった（表1）。19例は，図4の点線より右下にプロットされ，うち5例に major hot spot の遺伝子欠失を認めた（図5）。

今回検出された115例の全遺伝子欠失部位のうち，exon 45 を含むのは約30％であったが，5例の欠失部位は全て exon 45 を含み，5例では高率に exon 45 の欠失を認めたといえる。

うっ血性心不全5例のうち遺伝子欠失を認めたのは1例（20％）のみで，exon 44～47 の欠失であった。呼吸不全では，30例中12例（40％）に遺伝子欠失を認めたのに比べ，心不全では，今回検出可能な欠失は，少なかった。

考　察

呼吸不全より先にうっ血性心不全になる cardiomyopathy は，Duchenne 型の約10％に，臨床的に異なる entity として存在するとされている[6]が，それと dystrophin 遺伝子について詳しい報告はなかった。

今回 DMD のうっ血性心不全で認めた exon 44～47の欠失は，major hot spot にもかかわらず，これまで2933例の遺伝子欠失報告例中5例というまれな欠失であった。その5例全てが心不全かどうかは記載されていないが，今回 exon 44～47 の欠失を認めたうっ血性心不全例

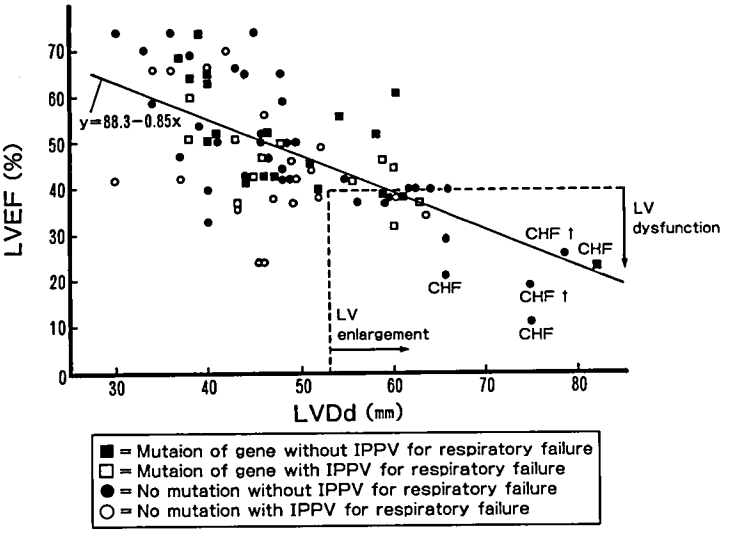


図4　Scatterplots showing distribution of left ventricular ejection fraction (LVEF) by left ventricular end-diastolic dimension (LVDd)

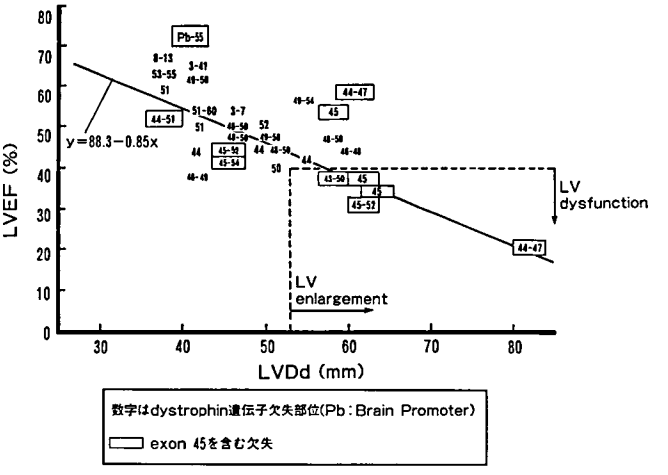


図5　DMD の dystrophin 遺伝子欠失部位と左室拡張終期径 (LVDd) 及び駆出率 (LVEF) との関係

の弟では，最近2年間で左室腔が急速に拡大している。このような急速な LVDd 拡大は，DMD では心不全例にのみ特異的に認められる[7]。また，一般に無症候性左室収縮機能低下の患者において，うっ血性心不全に進行する例で急速な左室腔拡大が認められる[8] ことから，弟も心不全に進行する可能性が高いと考え，慎重に経過観察している。

骨格筋症状がごく軽度な一部の Becker 型 cardiomyopathy では muscle promoter や exon 1 など dystrophin 遺伝子の 5′ 側の異常がみつかっている（表2）[9)10]。それに対し，骨格筋症状が明らかな Becker 型 cardiomyopathy では exon 45〜48[11)12] の欠失が多く，今回 Duchenne 型 cardiomyopathy でも exon 44〜47 の欠失という major hot spot の異常

表1　LV enlargement と LV dysfunction の合併例

		Pt. (No.)	Age (ys.)	LVDd (mm)	LVEF (%)	ANP (pg/ml)	CTR (%)	VC (%)	$PaCO_2$ (mmHg)	IPPV	IQ	WB (ys.)	exons deleted
LV enlargement	LV dysfunction	1	20	56	37	<10	46	48	38	—	102	11	—
		2	18	59	39	13	51	68	40	—	54	12	43—50
		3	21	59	37	10	55	63	45	—	105	11	—
		4	23	60	38	<10	50	58	39	—	80	12	—
		5	29	60	38	14	42	12	(>60)	TIPPV	80	10	—
		6	28	60	31	27	43	17	(>60)	TIPPV	87	11	45—52
		7	14	61	38	17	50	87	42	—	106	11	45
		8	25	61	34	39	48	12	(>60)	NIPPV	88	12	—
		9	24	62	40	<10	56	61	45	—	92	11	—
		10	16	62	40	<10	46	84	41	—	93	14	—
		11	30	63	37	<10	43	17	(>60)	NIPPV	83	12	45
		12	20	64	40	<10	47	23	49	—	80	12	—
		13	15	66	40	26				—	115	10	—
		14	13	68	29	130	53	85	43	—	73	11	—
	Congestive heart failure	15	16	68	21	180	54	48	41	—	85	10	—
		16	15↑	75	19	550	56	37	33	—	60	8	—
		17	19	75	11	330	59	55	44	—	104	9	—
		18	22↑	78	24	210	52	92	41	—	60	8	—
		19	21	82	20	110	52	66	36	—	76	12	44—47

表2　Cardiomyopathy of DMD/BMD with abnomality of dystrophin

診　断	Dystrophin 遺伝子異常	報　告
DMD	exon 44-47 欠失	本症例
XLCM (心移植)—BMD	muscle promoter 欠失	New Eng J Med : 1993
BMD	exon 1-intron 1	Muscle Nerve : 1993
BMD	exon 45-46 欠失	J Neurol Sci : 1992
BMD	exon 45-53 欠失	Am J Hum Genet : 1991
BMD (2例)	exon 47 欠失	Muscle Nerve : 1993
BMD	exon 48 欠失	Muscle Nerve : 1992
BMD	exon 48-49 欠失	Am J Hum Genet : 1991
BMD	exon 13 point mutation	Am J Hum Genet : 1993
XLCM (心移植)—BMD	(intron 7 と強い連鎖) (intron 44 と連鎖の可能性)	Circulation : 1993

であった。

最近，X染色体連鎖遺伝の拡張型心筋症 (XLCM)[13] で，心筋の dystrophin 蛋白異常，dystrophin 遺伝子の muscle promoter 欠失[10]，intron 7, 44, 45 との連鎖の可能性などが報告された[14]。XLCM は，10代から20代前半の男性に発症し，1～2年のうちに死亡するか心臓移植を要する疾患で，骨格筋症状がごく軽度の D/BMD と考えることもできる。このように，従来拡張型心筋症[15]といわれてきたものの一部と，D/BMD に共通して認められる dystrophin 蛋白や遺伝子異常は，これらの cardiomyopathy の発症に関わる重要な要素の一つと考えられる。今回の検出方法では，心不全は呼吸不全に比べて遺伝子欠失が少なかったが，今後，exon だけでなく，5つ以上のプロモーターが潜む intron の point mutation などの dystrophin 遺伝子異常が，D/BMD cardiomyopathy とどのように関わるのか検討を要する。

文　献

1) Roberds SL, Ervasti JM et al : Disruption of dystrophin-glycoprotein complex in the cardiomyopathic hamster. J Biol Chem **268** : 11496, 1993

2) Iwata Y, Nakamura H et al : Defective association of dystrophin with sarcolemmal glycoproteins in the cardiomyopathic hamster heart. FEBS lett **329** : 227, 1993

3) Hugnot JP, Gilgenkrantz H et al : Distal transcript of the dystrophin gene initiated from an alternative first exon and encoding a 75-kDa protein widely distributed in nonmuscle tissues. Proc Natl Acad Sci USA **89** : 7506, 1992

4) 松尾裕英：ドプラー心エコー法. 上田英雄, 竹内重五郎, 杉本恒明編　内科学, 朝倉書店, 東京, 1991, p. 420

5) Raynolds MV, Bristow MR et al : Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet **342** : 1073, 1993

6) Hilton T, Orr RD et al : End of life care in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Neurol **9** : 165, 1993

7) 中野今治, 本多瑞枝ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心機能の経年的観察 一特に死亡例についての検討一. 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, p. 126, 1984

8) Konstam MA, Kronenberg MW et al : Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. Circulation **88** [partl] : 2277, 1993

9) Yoshida K, Ikeda S et al : Molecular analysis of the Duchenne muscular dystrophy gene in patients with Becker muscular dystrophy presenting with dilated cardiomyopathy. Muscle Nerve **16** : 1161, 1993

10) Muntoni F, Cau M et al : Brief report : Deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. N Engl J Med **329** : 921, 1993

11) Palmutti L, Doriguzzi C et al : Dilating cardiomyopathy as the expression of Xp21 Becker type muscular dystrophy. J Neurol Sci **111** : 218, 1992

12) Gold R, Kress W et al : Brief communication : Becker muscular dystrophy : Detection of unusual disease courses by combined approach to dystrophin analysis. Muscle Nerve **15** : 214, 1992

13) Berko BA, Swift M et al : X-linked dilated cardiomyopathy. N Engl J Med **316** : 1186, 1987

14) Towbin JA, Hejtmancik F et al : X-linked dilated cardiomyopathy ; Molecular genetic evidence of linkage to Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. Circulation **87** : 1854, 1993

15) Michels VV, Pastores GM et al : Dystrophin analysis in idiopathic dilated cardiomyopathy. J Med Genet **30** : 955, 1993

PCR によるジストロフィン遺伝子解析と皮膚，心筋内結節を伴った DMD 症例

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　陣内研二[1)]，苅田典生[1)]，妻鹿治行[1)]
多田和雄[1)]，福岡佳宏[1)]，栗林繁樹[1)]
桑村康子[2)]，檜沢一夫[2)]
[1)] 国立療養所兵庫中央病院・神経内科　[2)] 徳島大学第一病理

要　旨

市販の Polymerase Chain Reaction (PCR) のキットと，Chamberlain, Beggs らに従って合成し，Sephadex G-25 で精製したプライマーを用いてジストロフィン遺伝子の multiplex PCR を検討し，一般への普及を試みた。Mg^{2+} 濃度は 3 mM に調整した。アガローズ電気泳動でのデンシトメトリーのみで欠失例の保因者の検出を行うことは誤診の危険を伴うと考えられた。サザンブロットの画像解析の方がより信頼度が高かった。

DMD で魚鱗癬，慢性肉芽腫症と DMD の遺伝子座の連鎖が問題となり，皮膚および心刺激伝導系にサルコイド結節が見られた症例で，8年前の剖検時のホルマリン固定パラフィン包埋切片より DNA を抽出し，PCR を行った．Exon 4, 52, 60が検出され，ジストロフィン遺伝子および隣接の遺伝子座を含む巨大な欠失は否定され，DMD にサルコイドーシスを合併したきわめて稀な症例と診断した。

目　的

血球を用いた Multiplex PCR によるジストロフィン遺伝子解析は，当班および SRL の協力により，日常診療の一環として検索が可能となるに至った。当班でも八雲，西多賀病院では自施設で検査技師によりジストロフィン遺伝子解析が行われている。ここでは市販のキットを組み合わせた測定法を検討し，一般への普及を意図した。これを用いて特異な皮膚症状，期外収縮を呈し1985年に死亡した DMD の心筋のホルマリン固定パラフィンブロックより DNA を抽出して検討し，鑑別診断について述べる。

方　法

反応系には Perkin-Elmer 社の Gene Amp PCR Kit を用いた。プライマーは Chamberlain, Beggs らに従い AB 社392型で合成し，Sephadex G-25 で脱塩し使用した。温度制御はアステック社 PC-700 で行った。電気泳動は Mupid-2 を用い3％アガローズゲルで行い，エチジウムブロマイドで発色させ，紫外線照射下で写真撮影を行い，必要に応じデンシトメトリーを行った。血液からの DNA 抽出は lysis 後，Proteinase K 処理を行いフェノール抽出あるいは Miller らの方法 (Stratagene DNA Extraction Kit)，または TALENT 社の抽出キット (GENOMIX BLOOD) を用いた．パラフィン包埋ブロックからは 10 μ 切片を作りキシレンによる脱パラフィン後 Proteinase K 処理を行い上述の抽出を行った。

症例：1956年12月生まれ。家族歴なし。
頸定，這行正常。8-10ケ月つたい歩き。1年3

表1　用いたキットと Chamberlain 法の比較

Assay Conditions (final conc.) GeneAmp PCR Kit (Perkin Elmer Cetus)			Chamberlain
AmpliTaq DNA Polymerase	2.5 u/100 μl		5 u/50 μl
dNTP	0.2 mM		1.5 mM
Tris-HCL, pH 8.3 (25℃)	10 mM		67 mM (pH 8.8)
KCl	50 mM	$(NH_4)_2SO_4$	16.6 mM
$MgCl_2$	1.5 mM		6.7 mM
Gelatin	0.001%	BSA	17 μg/ml
		EDTA	6.8 μM
		DMSO	10%
		β-mercaptoethanol	10 mM
Oligonucleotide primers	(1 μM)		0.5 μM
Template	(<1 μg/100 μl)		0.25 μg/50 μl)
Temparature Profile			
Initial Denaturation			94℃ 6 min
Denaturation			94℃ 30 sec
Annealing			53℃ 30 sec
Extension			65℃ 4 min
	21～35 cycles		23 cycles
Last Extension			65℃ 7 min
Stop			4℃

ケ月 LCC。6歳 易転倒。9歳 座生活。1966年当科入院。皮膚は褐色で色素沈着，表面は魚鱗癬様，皮膚は弾力性で進展性に富む。脳神経正常。WBC 6,800 (N：41% L：55%)。MaR (+)。CK 492 江橋 U。12歳不整脈，胸内苦悶感，14歳 心室性期外収縮多発。18歳 両側視力低下：ぶどう膜炎。両側肺門リンパ腺腫大出現，サルコイドーシス疑。ACE 正常。血清 Ca 正常，慢性副鼻腔炎反復。85年8月喀痰増加。9月11日心停止。

結果および考察

表1に用いたキットの反応条件と Chamberlain の原法の条件の比較を示す[1]。図1に示す

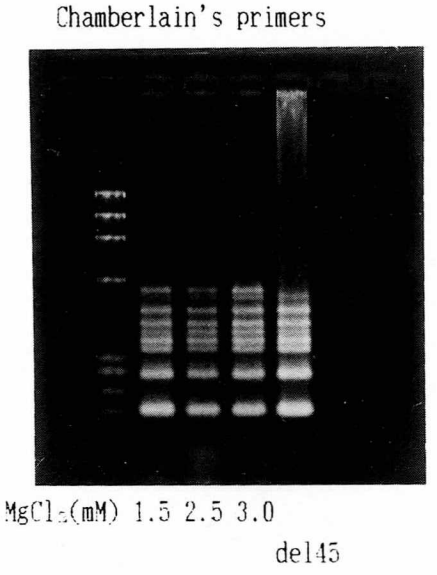


図1　Mg^{2+} 濃度の影響

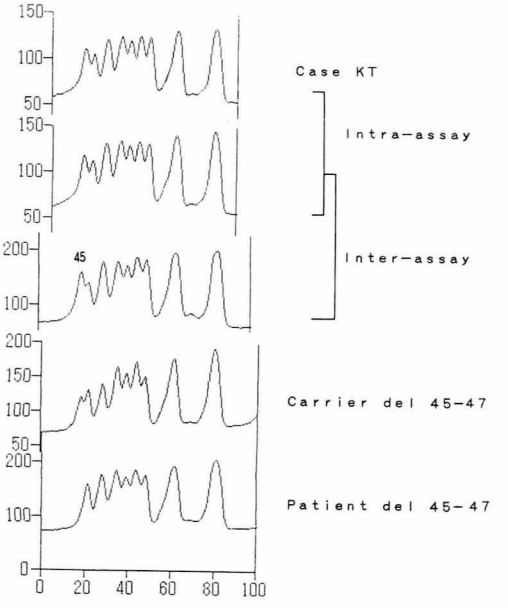


図2　Multiplex PCR の再現性と半定量性

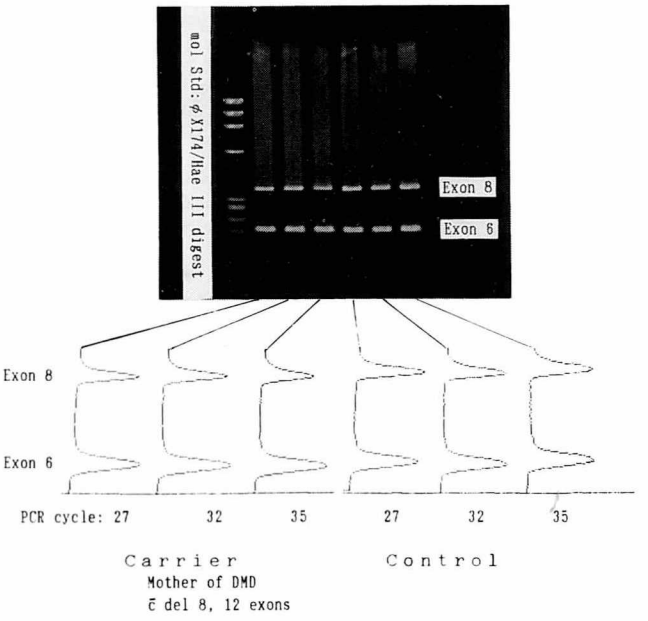


図3　Exon 8, 12欠失 DMD の母の PCR

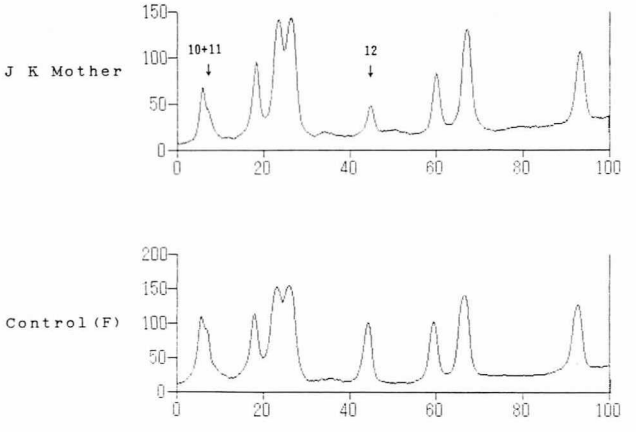


図4　Exon 8, 12欠失 DMD の母のサザンブロットのデンシトメトリー

ごとく, $MgCl_2$ 濃度は 1.5 mM では，上から2番目の Exon 48 のバンドが薄く, Multiplex PCR では追加して 3 mM とした。データは示さないが 6.5 mM では反応が抑制された。Primer 濃度は 0.25〜0.5 μM, 全量 40 μl で 1 μg 前後の DNA を用いた。図2に Multiplex PCR のデンシトメトリーの例を示す。反応条件を定めると Multiplex PCR でも個体間，反応間の再現性があり，半定量的であり, Exon 45-47 欠失例の母親の45のバンドは48のバンドに比して低く保因者であることがうかがわれる。

Exon 8-12, および 52 欠失 DMD の母親を Exon 6 と8, 47と52の 2 つの Primers で PCR を行い対照とデンシトメトリーで比較した。前者の結果を図3に示す。確かに Exon 6 に比べ Exon 8 のバンドのピークあるいは面積は, 27, 32, 35のいずれの反応サイクルにおいても低く，保因者が強く疑われた。しかし，その差は僅少で，これのみで保因者と断定することは危険であると思われた。同じ母親のサザンブロ

ット法のデンシトメトリーを図4に示す。Exon 12 がワンコピーであることが一目瞭然であり，民間のラボラトリーでも信頼度の高いサザンブロットであれば，注意深くデンシトメトリーを行うことで保因者診断が可能である。

既に死亡した症例に関して，遺伝子情報が得られれば，それは症例の検討や保因者診断に役立つ。上記症例は皮膚症状からは steroid sulfatase 欠損，反復する感染症および皮膚所見より慢性肉芽腫症が，両側肺門リンパ腺腫大，皮膚生検の所見からはサルコイドーシスとの鑑別が問題とされた。系統的な解剖は了承されず，心臓のみが摘出された。心の肥大，拡張，弁の異常はなく，組織学的所見ではヒス束部にサルコイド結節があり（図5），70％が侵され，左脚分岐部基分まで結節が存在していた。中核筋層内にも数 mm の小結節が存在していたが，いわゆるサルコイド心というような広範囲の変化は見られず刺激伝導系内の変化が主であった。またジストロフィー心として見られる小さな線維化巣が散見された。

図5　ヒス束に浸潤したサルコイド結節，右側および下側にかけ残存するヒス束の組織がみられる。

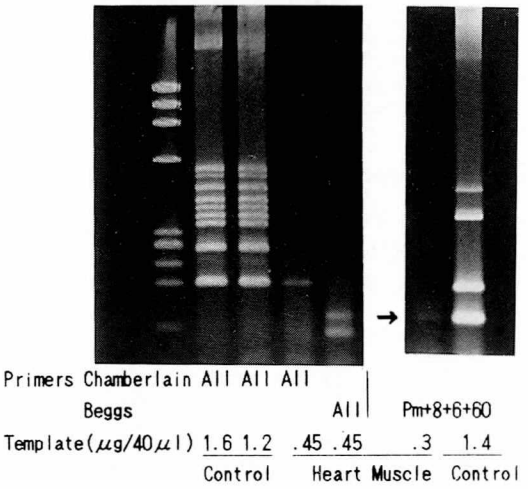


図6　心臓のホルマリン固定パラフィン包理標本より抽出した DNA の PCR.
左図の第4レーンで4，第5レーンで52，60，右図の4つのプライマーを用いた系で60の各エクソンが検出された。

魚鱗癬，慢性肉芽腫症およびジストロフィン遺伝子の座位を含む遺伝子欠失の有無に興味がもたれた。上記の方法により，ホルマリン固定パラフィン包埋の心標本を用いて DNA を抽出し，PCR を行った。その結果を図6に示す。心筋のジストロフィン遺伝子の少なくとも Exon 4，52，60が検出され，慢性肉芽腫症の遺伝子座を含む広範な欠失は否定された。8年経過したホルマリン固定パラフィン標本から抽出した DNA であり，肉眼的にも長い DNA は抽出されず，白血球より抽出した DNA の multiplex PCR のように，各 Exon の安定した増幅は今回の検討では得られなかった.

以上の所見より，筋ジストロフィーにサルコイドーシスを伴ったきわめて稀な症例と診断した。

考　察

市販のキットと部分的に精製しプライマーを用い multiplex PCR を行い，ジストロフィン遺伝子を解析した。比較的バランスのとれたバンドを得るために，Mg^{2+} 濃度の調整が必要であった。条件が整えば，DNA 量の半定量が可能であるが，ここで示したように PCR 産物のアガローズ電気泳動法のデンシトメトリーのみで保因者の診断を行うことは危険と考えられた。これまでに報告された PCR 産物を高速液体クロマトグラフィーで定量する方法でも，反応条件の設定は慎重に行う必要があると推測された。民間のラボラトリーで行われたサザンブロットのデータを用いてデンシトメトリーを行い，欠失例の保因者の診断が，より高い信頼度で可能であった。費用はかかるが，基本となる

診断法と考えられた。

魚鱗癬および慢性肉芽腫症との鑑別が問題となった DMD 症例の，8年間保存された心臓のホルマリン固定パラフィン標本からの DNA 抽出によるジストロフィン遺伝子の解析は部分的に可能であった。すべての Exon の解析が必ずしも可能ではなく，抽出条件と PCR の条件が整う必要がある[2)]。

ここに示した症例では，欠失がジストロフィン遺伝子を含めた巨大な欠失でないことは証明されたが，検出された Exon 以外の情報は得られず，検体と保存の限界ともいえる。

DNA の抽出および PCR 測定条件の検討と，複数回の測定結果の検討が必要であり，multiplex amplification の弱点も知悉すべきである。

文　献

1）Chamberlain JS, Gibbs RA et al. Multiplex PCR for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In PCR Protocols. A guide to methods and applications. ed by Innis, MA et al, Academic Press, pp. 272-281, 1990

2）Forsthoefel KF, Papp AC et al. Optimization of DNA extraction from formalin-fixed tissue and its clinical application in Duchenne muscular dystrophy. Am J Clin Pathol **98** : 98-104, 1992

日本人 DMD/BMD (636名) の ジストロフィン遺伝子欠失分布

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院
共同研究者　竹　村　一　男，小　林　万佐子，引　地　一　昌
(株)エスアールエル　遺伝子部

要　旨

日本人 DMD/BMD におけるジストロフィン遺伝子欠失分布の特徴を明らかにするため，Multiplex PCR によってジストロフィン遺伝子の欠失が検出された日本人 DMD/BMD 636名の欠失分布のデータより，日本人特有の欠失分布があるかどうかを検討した。

その結果，日本と欧米間で欠失好発部位の 5′側と 3′側の欠失分布の割合に大きな違いは認められず，また，ホットスポットの中でも日本人にのみ特徴的と考えられる欠失部位は見い出されなかった。日本人における欠失分布も欧米と同様に多様であり，欠失分布に差異があるとはいえなかった。

目　的

日本人 DMD/BMD におけるジストロフィン遺伝子の欠失好発部位は，欧米と同様に 5′側と 3′側のホットスポットに集中していることが知られている。今回我々は，日本人 DMD/BMD のジストロフィン遺伝子の欠失分布をとりまとめ，これらのホットスポットの中に日本人に特徴的な欠失分布があるかどうかを検討した。

方　法

SRL に1993年9月末日までに検査依頼のあった検体（男性検体1441例，同一家系の検体を含む）のうち，multiplex PCR による19領域の検索の結果，ジストロフィン遺伝子の欠失が認められた636名のデータを用いて欠失分布を調べた。Multiplex PCR は検体 DNA 250 ng を鋳型として，Chamberlain ら（Exon 4, 8, 12, 17, 19, 44, 45, 48, 51）または Beggs ら（Muscle-specific promoter, Exon 3, 6, 13, 43, 47, 49, 50, 52, 60）の報告したプライマーを用いて行った。

結　果

DMD/BMD 636例のジストロフィン遺伝子の欠失パターンと，各パターンの例数を図1に示した。Multiplex PCR による19領域の検索では77通りのパターンが見い出されており，中でもエクソン45〜47の欠失が74例（11.6％）と最も多く見られた。また，欠失の 5′端がイントロン44にあるケースが231例（36.3％）と多いのが特徴的で，逆にここが欠失の 3′端となるケースは26例（4.1％）と少なかった。欠失の 3′端はイントロン47, 48, 50に比較的多く見られた（表1）。しかし，こうした傾向は欧米のデータ[3]にも見られ，日本人に特有の欠失分布とはいえなかった。欠失好発部位の 5′側，3′側の分布の割合を表2に示した。表2に引用した Abbs[4] らの方法は，我々の方法に比べてエクソン12と17を除き42と53を加えるという若干の違いはあるものの，欠失好発部位の分布は日本，欧米でほぼ同様であった。

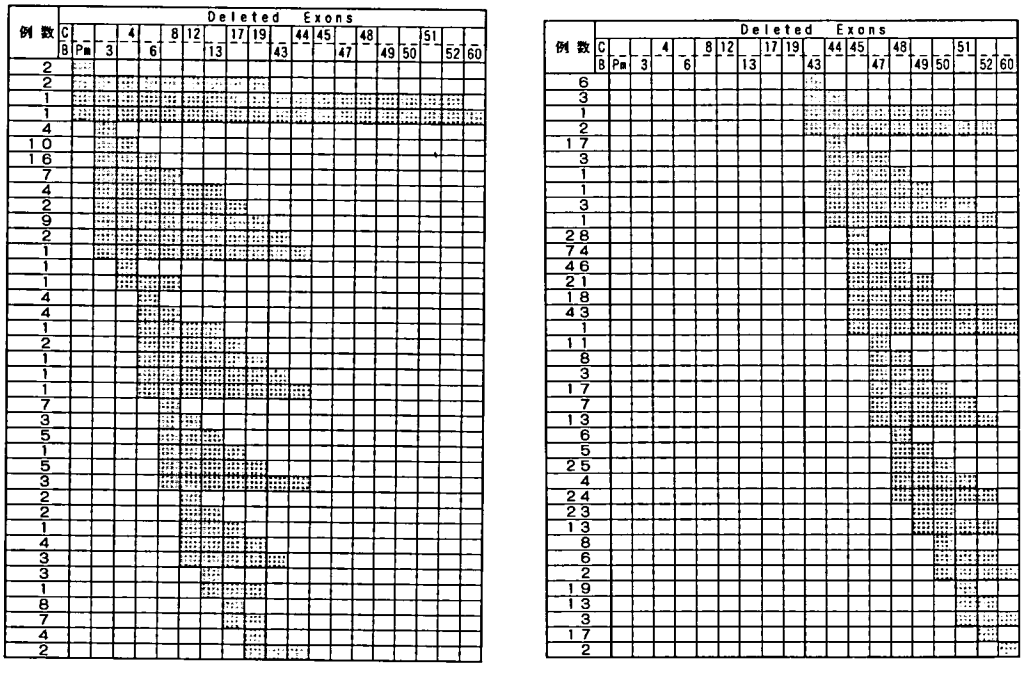


図1　ジストロフィン遺伝子欠失例636例の欠失パターン

表1　ジストロフィン遺伝子欠失部位 5′側，3′側の例数

部　位	5′側	3′側
Exon 1 より上流	6	
Intron 1 or 2	55	2
Intron 3	2	4
Intron 4 or 5	14	11
Intron 6 or 7	24	20
Intron 8～11	12	19
Intron 12	4	5
Intron 13～16	15	15
Intron 17 or 18	6	14
Intron 19～42	12	34
Intron 43	26	12
Intron 44	231	26
Intron 45 or 46	59	28
Intron 47	64	88
Intron 48	36	61
Intron 49	16	30
Intron 50	35	92
Intron 51	17	33
Intron 52～59	2	133
Intron 60 以降		9

表2　ジストロフィン遺伝子欠失の分布

	Multiplex PCR による日本人636例のデータ	欧米のデータ〔Abbs, S., et al, J. Med. Genet., 28, 304-311, 1991〕
5′側	19.3%（123例）	21.7%（105例）
5′+3′	2.4%（ 15例）	1.2%（ 6例）
3′側	78.3%（498例）	77.1%（373例）
合計	100%（636例）	100%（484例）

考　察

日本人 DMD/BMD におけるジストロフィン遺伝子欠失のホットスポットが，欧米同様に5′側と3′側に分布することは従来より知られていたが，今回の欠失分布の比較によって，5′側，3′側の分布が欧米とほぼ同様，エクソン45～47の欠失が多い，欠失の5′端がイントロン44に多いなどの類似点は認められ，欠失分布の上で差異があるとはいえなかった。しかし，日本では欧米に比べて遺伝子欠失の検出率が若干少なく，逆に重複は多いとの示唆もあり，何らかの特徴的パターンが存在する可能性は否定できない。

文　献

1）Chamberlain J S, Gibbs R A, 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, pp 272-281, 1990

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

3) Koenig M, Beggs,ㄱ|A H, et al : The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy : Correlation of severity with type of deletion 45, 498-506, 1989

4) Abbs, S, Yau, S C, et al : A convenient multiplex PCR system for the detection of dystrophin gene deletions : A competitive analysis with cDNA hybridization show mistypings by both methods, J Med Genet 28, 304-311, 1991

X染色体腕間逆位による筋障害の世代継代性の検討

班　員　小長谷　正　明
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者　本　田　　仁[1)]，飯　田　光　男[2)]
[1)] 名古屋大学神経内科　[2)] 国立療養所鈴鹿病院

要　旨

1．Dystrophin 陰性線維とX染色体腕間逆位（Xp－q＋）を認めた47歳女性例を報告した。
2．家系調査では上の世代にはミオパチーと染色体異常はないと推定された。
3．X染色体腕間逆位（Xp－q＋）は娘にも認められ，臨床症状はないが，血清 CK は高値を呈しており，preclinical stage と考えられた。
4．X染色体腕間逆位が次世代に継代され，ミオパチーを発現することを確認した。
5．Dystrophin 異常によるミオパチーでは，染色体構造異常による発現もあることが明らかになった。

はじめに

孤発性のジストロフィン（dys）欠損女性ミオパチー患者では，X染色体短腕と染色体のほかの部位との間での転座の報告がまれにあり，これらの症例では dys 遺伝子の欠失により発症すると考えられる。X染色体腕間逆位女性ミオパチー例で，dys 欠失を確認するとともに，この染色体異常と筋障害の次世代への継代されることを確認したので報告する。

症　例

47歳，女性，家婦。
主訴：階段昇降困難，手の脱力。
既往歴：特記すべきものなし。

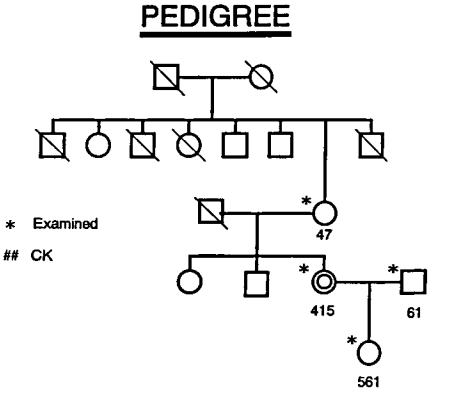


図1　家系図

家族歴：近親婚なし。家系内に筋症状を呈する人はないが，娘は高血清 CK 値を示している。父親は71歳で心疾患で死亡しているが，筋症状はなかった（図1）。
現病歴：子供の頃より運動が苦手であった。約7年前から腰痛が出現し，この頃よりしゃがみ立ちや階段昇降困難を自覚した。3年前より両手の力が入らず，ボタンがはめにくくなった。2年前より労作時の息切れを感じるようになった。
現症：身長144.6 cm，体重40.5 kg。脈拍78/分。心音は拡張期雑音を認める。軽度の後彎と側彎がある。

神経学的所見は意識清明で，軽度に知能は低下し（長谷川式 17.5点），体幹四肢に近位筋優位の中等度の筋力低下と筋萎縮を認め，翼状肩甲，軽度の下腿の仮性肥大がみられる。動揺性

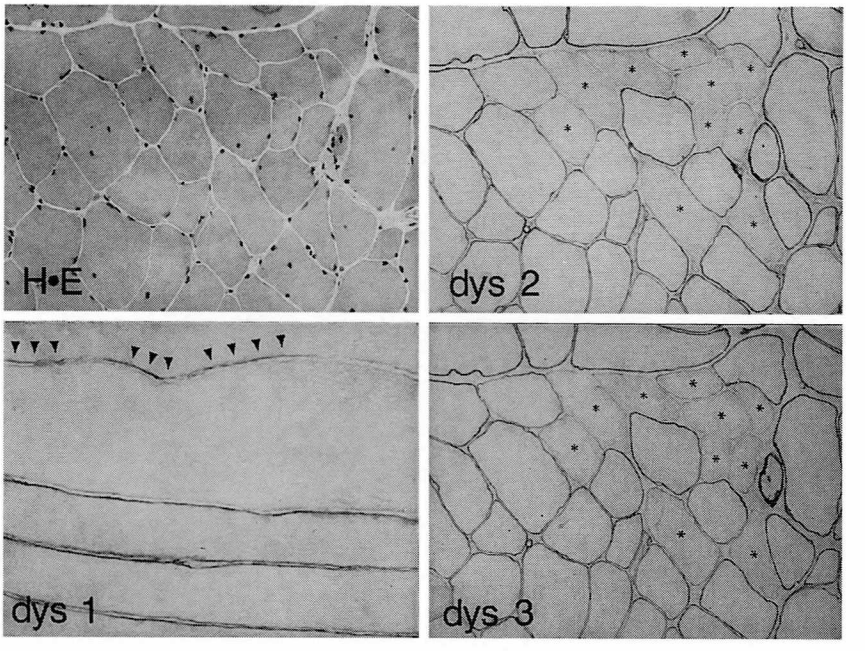


図2　筋組織所見
＊印の細胞はいずれの dys 染色でも陰性であった．dys 1 で示している縦断面像では，同一筋線維内でも陽性の部分と陰性の部分が見られた。

歩行と登攀性起立を呈する。深部反射は全般性に中等度低下し，病的反射はない。知覚・自律神経系には異常がない。

検査所見：CBC，血清学的検査，尿には異常はない。血液生化学では GOT 45（正常<30），GPT 45（<30），LDH 481（131−410），CK 415（15−125），ミオシン軽鎖 1　21.3 ng/ml（<2.5），アルドラーゼ11.5（0.8—7.6），ミオグロビン 79 ng/ml（<35）以外には異常はなかった（含乳酸 & ピルビン酸）。胸部レ線では肺野に異常はなく，CTR は 49％であり，ECGでは上室性期外収縮が散発している。EMG にて四肢の筋に筋原性変化が認められた。

大腿四頭筋生検（図２）：線維径の大小不同，中心核線維，壊死線維の出現など，筋原性所見を示した。Dystrophin 免疫染色では，検討した dys 1, 2, 3 のいずれでも，多数の陰性線維のモザイク状に散在していた。縦断面像では同一線維内でも dys の発現している部位としていない部位がみられた。

染色体分析（図３）：症例の染色体数は 46 XX であったが，一方のＸ染色体の p21,2 と q26.1

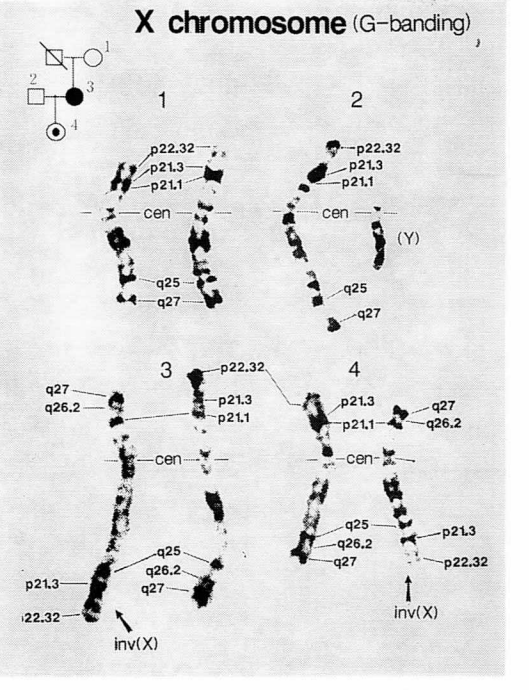


図3　発端者，母親，娘，配偶者のＸ染色体Ｇバンド，発端者と娘のＸ染色体に腕間逆位がある。

表1　DMD/BMD の遺伝子解析をおこなった DNA プローブ

Probe		Restriction Enzyme
DMD	1-2a	
	2b-3	
	4-5a	Hind 3
	5b-7	
	8	
	9-14	
XJ5-1		Sph I
pERT 87-8		BstX I
pERT 87-1		Xmn I
J-Bir		BamH I
XJ1-1		Taq I

を break-point とする腕間逆位を認めた。家系内の検討では，母親と配偶者は正常のパターンであるが，発端症例で見られたX染色体の腕間逆位は娘にも認められた。

表1に示す cDNA プローブを用いて DMD/BMD の遺伝子解析をおこなったが，本家系の遺伝子の欠失部位を確認できなかった。

考　察

発端症例は家系内に同類患者のなく，一見すると孤発性のミオパチーであるが，筋の組織学的所見は dys 陽性細胞と陰性細胞のモザイクであり，DMD 女性保因者のそれと同様であった。臨床症状を考慮すると，いわゆる manifesting carrier の病像を呈していた。X染色体腕間逆位（Xp－q＋）がみられ，短腕での break point が p21 であることから，この染色体異常が本例でのミオパチー発現の原因と断定できる。発端症例の母親には染色体も CK 値も正常であり，父親には筋症状がなく，高齢で死亡したことから，親の世代にジストロフィン異常があったとは考え難く，発端症例で始めて出現した変化と推定される。しかし，娘には臨床症状はないものの，高 CK 値血症があることから，染色体異常とミオパチーは継代しうるものであることが明らかになった。cDNA プローブを用いて DMD/BMD の遺伝子解析で，欠損部位を確認できなかったのは，検索した発端症例本例及び娘が heterozygote のためと考えられる。

本家系のようなX染色体腕間逆位でのミオパチーは検索した限りでは報告はないが，常染色体とX染色体への転座に伴うミオパチーの報告はまれにある。1[1], 3[2], 5[3], 11[4], 21[5] 番の染色体などとX染色体の相互転座で，いずれも本例と同様にX染色体は短腕の p21 の locus に転座している。転座に伴う DNA 配列の異常が dys 蛋白異常ないしは欠損をもたらし，筋障害を惹起せしめると考えるのは容易である。いわゆる Dystrophin myopathy は Xp21 での DNA の point mutation によって惹起される症例が大部分であるが，このような，染色体異常に基ずく症例も存在していることが明らかになった。

文　献

1）Lindenbaum RH, Clarke G et al : Muscular dystrophy in an X ; 1 translocation female suggests that Duchenne locus is on X chromosome short arm. J Med Genet, **16** : 389, 1979

2）Canki N, Dutrillaux B et al : Dystrophie musculare de Duchenne chez une petite fille porteuse d'une translocation t(X ; 3)(p 21 ; q 13) de novo. Ann Genet, **22** : 35, 1979

3）Jacobs PA, Hunt PA et al : Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with an X/autosomal translocation : Further evidence that the DMD locus is at Xp21. Am J Hum Genet; **33** : 513, 1981

4）Greenstein RM, Reardon MP et al : An (X ; 11) translocation in a girl with Duchenne muscular dystrophy. Repository identification No. GM1695. Cytogenet Cell Genet. **27** : 268, 1980

5）Worton RG, Duff C et al : Duchenne muscular dystrophy involving translocation of the dmd gene next to ribosomal RNA genes. Science **224** : 1447, 1984

筋緊張性ジストロフィー症における創始者効果

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，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）の原因はDM 関連蛋白質キナーゼ（DMPK）遺伝子の3′非翻訳領域にある（CTG）リピートの異常増大にある。この（CTG）リピートの増大していくメカニズムを調べるため，今回我々は，日本人102家系（構成員336名）について（CTG）リピート数と近傍の多型性 DNA マーカーとの間の連鎖不平衡を解析した。

その結果，正常集団は，リピート数が5回，11〜13回，14〜18回，19回以上の4つに大別されることが判明し，DM は19回以上の集団から由来することが推測された。この19回以上の集団は，40〜50回のプレミューテーションの予備軍として存在していると類推された。連鎖不平衡のパターンが，欧米白人と日本人で同じである事から，DM は共通の祖先から派生したと考えられた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（DM）は，第19染色体長腕 19q 13.3 に位置する DM 関連蛋白質キナーゼ（DMPK）遺伝子の 3′非翻訳領域にある（CTG）反復数の増大が原因であるが，その増大するメカニズム，病因との関係はなお不明である。また，変異遺伝子の祖先に関し，同じく3塩基反復病である脆弱X症候群において創始者効果が認められているが，DM に関する報告は少ない。今回我々は，（CTG）反復数の増大現象を解く手掛かりとして，正常人における5〜35回のリピート数と近傍の DNA マーカーとの間の連鎖不平衡を解析し，DMのパターンと比較検討した。

方　法

日本人家系（102家系，336名：内89 DM 家系300名，13非 DM 家系36名）の末梢血リンパ球より高分子量 DNA を抽出し，全構成員につき，まず（CTG）反復数を決定した。次に（CTG）反復配列の近傍の DNA 多型を PCR 法及びサザン法にて決定した。

(1)　サザン法

高分子量 DNA を EcoRI, BamHI, HincII, PvuII で消化した後，アガロース電気泳動し，各々 ^{32}P で標識したプローブ p5B1.4（cDNA 25），p37.1，D19S63，D19S63 でハイブリダイゼーションした。得られたバンドを各々，1 kb 挿入／欠失，5.6／5.3 kb，20／15 kb，7.1／6.8／6.5 kb 多型に分類し，個人別ハプロタイプを作成し，（CTG）反復数別に関連を解析した。

(2)　PCR 法

（CTG）反復配列の PCR 増幅法は，昨年度の報告書に詳しく述べているのでここでは割愛する。1 kb 挿入／欠失多型に関しては，正確性を期すため，サザン法とともに PCR 法でも確認した。△1 kb部分を，5′側プライマー DM 405（5′-CTGTATACTCAGCTACTAGGGT-3′）と DM 491（5′-AAATAGGCTGGACCG

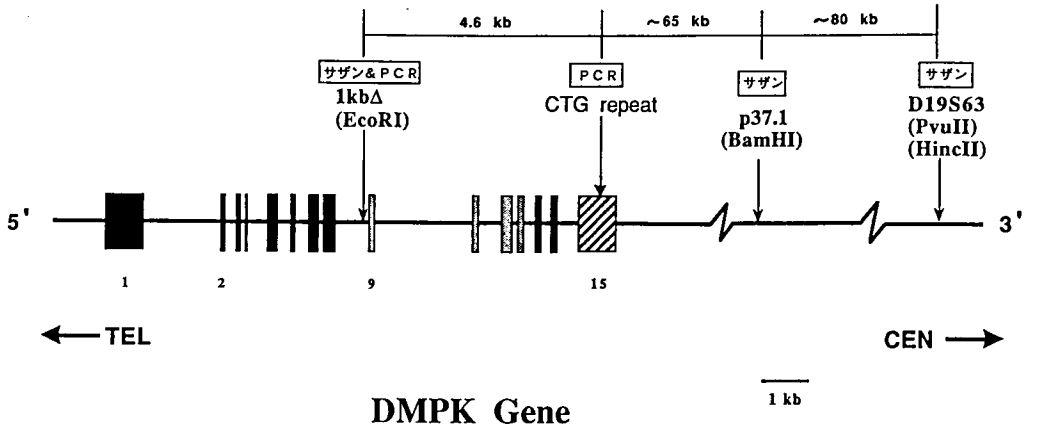
CGG-3′）及び 3′側プライマー DM 486 (5′-CTCAGGGGTTATCTAAAGTGGC-3′) の3つのプライマーで挟んで PCR 法にて増幅 (95℃ 3分を1サイクル，94℃ 1分，60℃ 1. 5分，72℃ 1. 5分を35サイクル，72℃ 5分を1サイクル，反応組成は，ゲノム DNA 約 20 ng，各プライマー DM 405 20 p mol，DM 491 20 p mol，DM 486 40 p mol，Tth DNA polymerase 1 U, 5 mM dNTP, 1×Cetus バッファー，1.5 mMMg Cl_2, 全体積 25 μl）後，1%アガロースゲル電気泳動し，エチジウムブロマイド染色して，1008 bp と 494 bp のバンドを検出した。1 kb 挿入多型は 1008 bp バンド，欠失多型は 494 bp バンドに相当する。

得られたデータは，血縁関係のない健常者，DM 患者群に分け，(CTG) リピート数別に集計して連鎖不平衡を計算し，χ^2 検定を行った。

結果及び考察

日本人家系を使って，DMPK 遺伝子周辺の4つの DNA 多型の関連性を解析し，図1の結果を得た。DNA 多型分布から (CTG) リピート数は，5，6～10，11～13，14～18，19～35，の5つの正常集団と＞50の DM 集団に分類できた。I/D 多型に関して見ると，11～13リピートがほとんどD型と関連し，5及び19～35リピートがすべてI型と関連していた。6～10リピートは今回の解析では見あたらず，14～18リピートはI型とD型ほぼ同数関連していた。

I/D 多型の分布をフランス人の報告と比較してみると，表1のようにほとんど同じパターンを示した。すなわち，5と19～36リピートがI型であり，11～13リピートがD型に関連していた。DM は日本人，フランス人ともにI型に対応していた。正常集団全体でみると，日本人



		EcoRI (I/D)		p37.1-BamHI		D19S63-HincII		D19S63-PvuII		
	(CTG)n	Ins	Del	5.6 kb	5.3 kb	20kb	15kb	7.1 kb	6.8 kb	6.5 kb
正常	5	50	0	10	17	15	8	2	18	3
	6-10	0	0	** 0	0	* 0	0	0	0	0
	11-13	4	142	44	16	17	27	16	24	12
	14-18	** 12	17	7	5	6	6	3	1	5
	19-35	27	0	* 11	0	3	6	4	1	5
DM	>50	89	0	32	3	9	18	9	4	13

*p < 0.05, **p < 0.01

図1 DMPK 遺伝子と近傍の DNA マーカーの遺伝子地図および (CTG) リピート数と各マーカー多型との間の関連性。
(CTG) n を 5, 6-10, 11-13, 14-18, 19-35, ＞50 に分け，各多型との間の関連を見ると，表に示すように，5箇所で有意な連鎖不平衡が認められた。

表1　日本人とフランス人における（CTG）リピート数と 1kb 挿入（I)/欠失（D）多型との間の関連。

	日本人			フランス人	
	Ins	Del	(CTG)n	Ins	Del
正常	50	0	5	104	0
	0	0	6-10	5	1
	4	142	11-13	1	130
	12	17	14-18	13	9
	27	0	19-36	32	0
計	*93*	*159*	*5-36*	*155*	*140*
DM患者	*100%*	*0%*	*>50*	*100%*	*0%*

はD型が優位，フランス人はI型優位と民族差を示した。

p37.1 と D19S63 の多型パターンは，I/D のパターンほどには偏よっていなかった。

連鎖不平衡は，I/D, p37.1, D19S63 のすべてに見られたが，（CTG）配列から遠いマーカーである D19S63 の多型の偏よりは，他のマーカーよりも弱い傾向が見られた。

19〜35 リピートのグループのパターンは，DM（>50）とほぼ同様の多型分布（I/D, p 37.1, D19S63 すべて）を示したので，この集団は将来の DM の予備軍（おそらくプレミューテーションの手前）としての存在意義があると思われた。

5 リピートのグループは，I/D 多型パターンと完全に DM グループと一致しており，白人と日本人は共通してこの集団から由来していることが推論された（創始者効果)。

以上より，われわれは図2のモデルを提唱する。

まとめ

1．脆弱X症候群と同様に，DM においても創始者効果が認められ，白人，日本人 DM 共通の限られた祖先の存在が示唆された。

2．DM の原因となる（CTG）リピートは，11〜13回が極めて安定であり，19〜35回が後の世代の DM の予備軍となる可能性が連鎖不平衡の解析から示された。

文　献

1）三木哲郎，山縣英久ら：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。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：92-95, 1993

2）山縣英久，山中直樹ら：筋緊張性ジストロフィーの分子遺伝学的研究の進歩，日本臨床 **51**：2474-2480, 1993

3）Imbert G, Kretz C, et al：Origin of the expansion mutation in myotonic dystrophy, Nature Genet **4**：72-76, 1993

4）Mahadevan MS, Amemiya C, et al：Structure and genomic sequence of the myotonic dystrophy (DM kinase) gene. Hum Mol Genet **2**：299-304, 1993

5）Mahadevan MS, Foitzik MA, et al：Characterization and polymerase chain reaction (PCR) detection of an Alu deletion polymorphism in total linkage disequilibrium with myotonic dystrophy. Genomics **15**：446-448, 1993

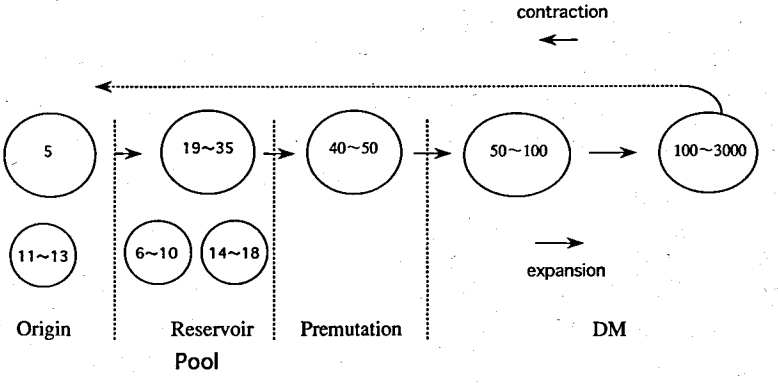


図2　（CTG）伸長モデルの模式図。

筋強直性ジストロフィーの臨床像とその遺伝子解析結果の検討

——小児期発症例を中心に——

班　員　大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者　武藤順子[1)]，炭田澤子[1)]，鈴木暘子[1)]
新井ゆみ[1)]，宍倉啓子[1)]，鈴木典子[1)]
斎藤加代子[1)]，平山義人[1)]，吉田玲子[1)]
船塚　真[1)]，福山幸夫[1)]，三木哲郎[2)]
[1)] 東京女子医科大学小児科　[2)] 大阪大学医学部老年病医学

要　旨

当院を受診した筋強直性ジストロフィー患者13症例6家系について，臨床像と遺伝子解析結果を検討した。親子例5家系中母子例は4家系，そのうち2家系は兄弟例でもある。遺伝子解析は母子例の4家系で行った。児は8例中7例が先天型で，7例とも周生期の筋緊張低下，運動発達遅延を示した。兄が先天型，弟は古典型という1組の兄弟例が認められたが，いずれも53歳発症の同一罹患母より生まれていた。Echo RI 消化のサザン法による遺伝子バンド長は，前者は 14.0 kb，後者は 12.3 kb，母は 10.1 kb であった。また，父親罹患の家系で先天型の児の存在を認めた。遺伝子解析では全例，正常対照の 9.8 kb より長いバンドが出現し，どの家系でも母（10.1 kb〜12.2 kb）よりも児の方が長いバンドが検出され，先天型の例では 12.5〜14.7 kb，古典型の例では 12.3 kb であった。児のバンドの長さと運動発達との相関関係は不明であったが発症年齢との間には負の相関を認めた。

目　的

1993年第19染色体長腕にある筋強直性ジストロフィー（以下 DM）原因遺伝子 DM キナーゼの全構造が解明された[1)]。本症では第15エキソンの 3′ 側非翻訳部に（CTG）の繰り返し配列が存在し，正常人では繰り返し単位が5〜30回だが，DM 患者では50回以上数千回にも拡大していることが判明した[2)]。この配列の長さが長い程，臨床症状は重症で，世代を経る度に繰り返し数が増大することが判明してきた。我々も1母子例において，症状の重症度と遺伝子長が関係することを報告した[3)]。しかし，従来からいわれている先天型の児が罹患母からのみ出生することとの関係は不明である。今回我々は，DM の臨床像並びにその遺伝子解析結果を検討したので報告する。

方　法

対象は東京女子医大病院小児科を1977年から1992年の間に受診した DM，親子例5家系（1家系は父子例）を含む13症例6家系である。母子例4家系中2家系は兄弟例でもある。遺伝子解析は母子例4家系で行い，DM の不安定領

域を含む cDNA を用いた Echo RI 消化後の southern blot 法によるもので東洋紡ジーンアナリシスの協力を得て行った。

結　果

Ⅰ．対象家系の詳細（図１）：家系１は母子・姉弟例である。症例１は新生児期に低緊張あるも呼吸障害なく良性筋緊張低下と診断された。その後症例２が羊水過多，肺低形成，低緊張を呈し，呼吸障害で当院で死亡し先天型 DM（CDM）と診断され，症例１も CDM であると判明した。母は症例１，２間に他院で在胎８カ月の死産を２回経験していた。

家系２は母子例で，症例４は呼吸障害，哺乳力微弱，低緊張があり，母に myotonia を認めたため CDM と診断された。４歳時未だ独歩不可能である。母の妹にも myotonia を認める。

家系３で症例６は，症例４と同症状あり，同過程で CDM と診断され，母に流産，子宮外妊娠の既往，母の姉に白内障があった。

家系４は兄弟例で兄（症例８）は生後より低緊張，哺乳力微弱，運動発達遅延を呈し，24歳時当科初診，CDM と診断された。弟（症例９）は乳幼児期の発達に異常なく，14歳頃より myotonia が出現し，18歳時兄と同時に当科初診，DM と診断された。母（症例10）は，53歳時診察上 myotonia を発見された。

家系５は父子例で症例１は低緊張，運動発達遅延あり，１歳６カ月時に父の診断と同時に CDM と判明した。母に myotonia はないが，流産３回，死産１回の既往がある。

家系６は孤発例である。

Ⅱ．遺伝子解析結果：Eco RI 消化後の southern blot 法では（図２），対照では 9.8, 8.6 kb の多型が生じ，罹患母では12.2, 11.2, 11.0 10.1 kb, 患児では14.2, 14.7, 12.5, 14.0, 12.3 kb のバンドが出現した。症例10は Eco RI 消化では不明瞭だが，Bgl 1 消化で 7.6 kb の長いバンドが検出された。

Ⅲ．小児期の臨床症状並びに遺伝子解析結果の検討（表１）：児は 7/8 例は CDM で，全例周生期の低緊張，運動発達遅延を示し，6/7 例で哺乳力微弱，3/7 例で呼吸障害・羊水過多を示した。深部腱反射は乳幼児期には正常〜亢進していた。７歳以下の症例では筋強直は認められず，白内障は小児期には１例も認めず，排便障害，夜尿症は高率に認めた。

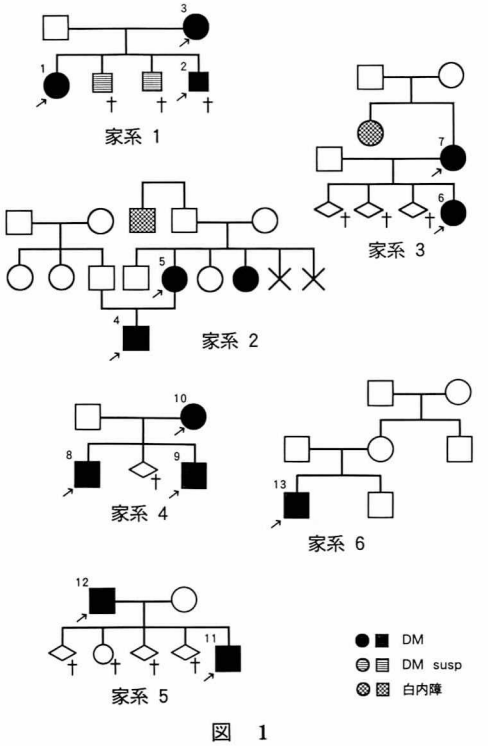
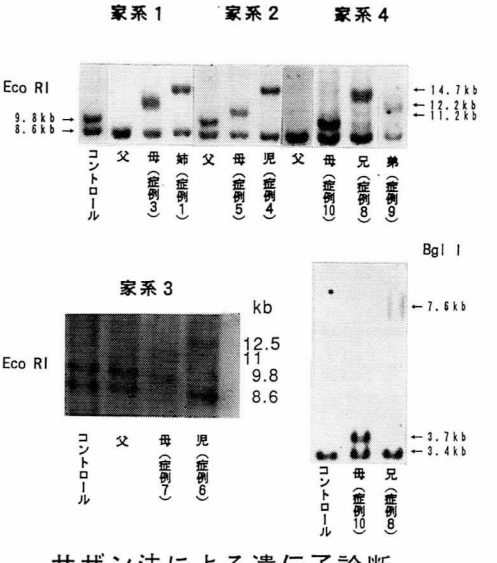


図　1



サザン法による遺伝子診断

図　2

表 1

家系		1		2	3	4		5	6
症例		1 姉	2 弟	4 男	6 女	8 兄	9 弟	11 男	13 男
最終観察時年齢		10y10m	20d	4y1m	1y8m	29y1m	23y7m	7y7m	13y5m
周生期	羊水過多	−	+	+	+	−	−	−	−
	分娩異常	吸引分娩		帝王切開	吸引分娩	−	−	遷延分娩	帝王切開
	筋緊張低下	+	+	+	+	+	−	+	+
	呼吸障害	−	+	+	+	−	−	−	−
	哺乳力微弱	+	+	+	+	+	−	−	+
運動発達の遅れ		+	+	+	+	+	−	+	+
歩行困難		+		／	／	+	−	−	−
筋強直		+		−	−	+	+	−	+
白内障		−		−	−	+	+	−	−
テント状上口唇		+		+	+	+	−	+	+
深部腱反射		++→+		++	++	ATR −	+		+
排便障害		−		+	−				+
夜尿症		+		／	／	+	+		+
CK				183	444	338	191	85	163
遺伝子解析	バンド長(kb)	14.2		14.7	12.5	14.0	12.3		
	(kb)	8.6		8.6	8.6	8.6	8.6		
親(数字は症例番号)		3 母		5 母	7 母	10 母		12 父	
最終観察時年齢		35y11m		27y10m	31y4m	54y7m		51y3m	
発症年齢		25y		23y	29y	53y		45y	
遺伝子解析	バンド長(kb)	12.2		11.2	11.0	10.1			
	(kb)	8.6		8.6	9.8	8.6			

バンドの長さと発症年齢の関係

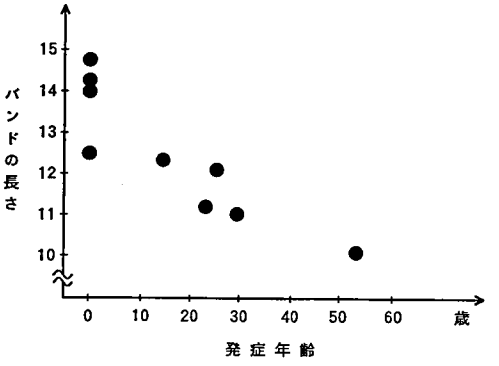


図 3

IV. バンド長と臨床像との関係（図3）：
バンド長が長いほど発症年齢が早かった。

V. 児のバンド長と運動発達および DQ の関係（図4）：運動発達との相関はなかったが，バンドが長いほど DQ は低い傾向にあった。

考 案

本症では，従来世代を重ねる度に症状が悪化する表現促進現象が見られること，また CDM の児が生まれた場合母が患者であることが認められてきた。責任遺伝子の解明により前者は説明可能となったが，後者の機序はなお不明である。Harper は先天型54家系中その遺伝子（2家系で不明）は1家系のみ父由来であり，この例は症状が軽く先天型とみなすべきでないと述べている。我々も父が DM で児が CDM である例を経験し，母に流・死産の既往を4回認めた。本家系の遺伝子解析は未施行であり，今後父子例の遺伝子解析が待たれる。もう一つ注目すべきは家系4で，同一罹患母より生まれた CDM 兄と古典型・弟の存在である。母は軽症

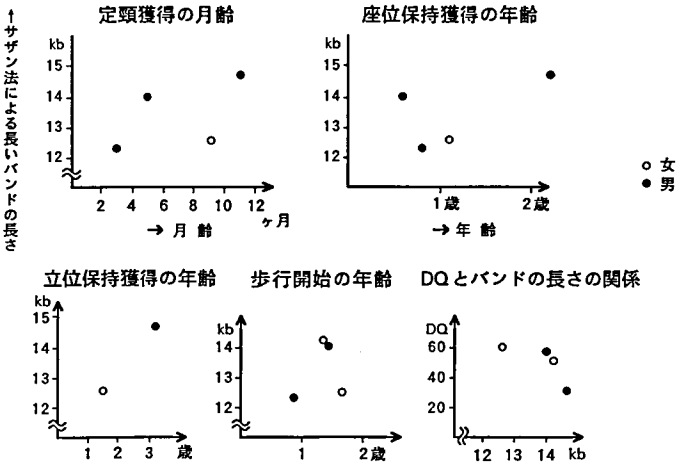


図 4

例で，遺伝子解析でも 10.1 kb と対照に比し 0.3 kb，反復数 100 回の増大を認めたのみであった。古典型の弟のバンドは 12.3 kb で反復数 833回の増加を認め，古典例に比し長いが CDM 例に比し短い。CDM の兄は 14.0 kb と 4.2 kb の増大，反復数1400回の増加がある。この親子例で，母子共に古典型でも世代を経るとバンド長が増大することが判る。また以上2家系の事実より CDM 発症に必ずしも罹患母の母体因子の関与が必要十分条件ではないといえる。

一般的にバンド長が長い程重症で発症も早く，13〜15 kb の場合重症か先天型，10〜11 kb で軽症が多いと言われ[4]，我々の例でもその傾向があった。しかし我々は 12.5 kb で CDM，12.2, 12.3 kb で古典型の例を経験した。CDM の周生期症状と遺伝子長増大の関係をみると，症例6はバンド長は 12.5 kb なのに羊水過多と呼吸障害があるが，14.0 kb 以上の症例1，8に同症状はない。同一文献例でも CDM の周生期の全症状を示す 11.8 kb の例，また CDM 児の出産後 DM と診断された軽症母で 11.7 kb の例が述べられている[5]。これらも考慮すると，同一家系内ではバンド長が長い程重症であるが，異なった家系例の場合は必ずしもバンド長と臨床症状の重症度に明確な相関関係は認められない。今後さらに検討を要する。

まとめ

1．当院受診した筋強直性ジストロフィー患者，13症例6家系につき検討した。

2．同一罹患母から生まれた兄弟間に先天型と古典型の明らかな臨床症状の違いが認められ，また父親罹患家系で先天型の児の存在を認めた。

3．バンド長と運動発達には相関はなかったが，発症年齢との間に負の相関を認めた。

文　献

1）Mahadevan MS, Amemiya C et al : Structure and genomic sequence of the myotonic dystrophy (DM kinase) gene. Hum Mol Genet **2** : 299-304, 1993

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** : 799-808, 1992

3）武藤順子，大沢真木子ら：遺伝子解析により表現促進を解明した筋強直性ジストロフィーの1母子例，東京女子医科大学学会誌 **63** : 338-344, 1993

4）山縣英久，三木哲郎ら：筋緊張性ジストロフィーの分子生物学，細胞工学 **12** : 124-132, 1993

5）草野　薫，洲鎌盛一ら：先天性筋緊張性ジストロフィー症における遺伝子異常と臨床症状の比較検討，日本先天代謝異常学会雑誌 **9** : 83, 1993

Ⅲ．臨床

A. 臨床症例・病態生理

プロジェクト研究Ⅲ　臨　　床
Ⅲ-A　臨床症例・病態生理

Duchenne型筋ジストロフィー症の脊柱側彎予防車椅子の開発

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)]，藤　本　泰　代[1)]
安　東　美波留[2)]，真　野　行　生[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

脊柱側彎の進行が予想される Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）2例について，新しい坐位保持システムを応用した脊柱側彎予防車椅子を開発した。坐位保持装置の作成には PIN-DOT 社製シーティングシステム「KISS Simulator」を用いた。患者に，脊すじをまっすぐに伸ばし，良坐位をとらせた状態で体に合わせて採型を行った。尚，休憩時用として，リクライニングの状態でも採型を行った。これに基づき，2種類の坐位保持装置を作成し，電動車椅子に搭載した。2例とも，脊柱を伸展した良坐位を，常に保った状態の車椅子生活が可能となった。電動車椅子の操作もスムーズにでき，患者の使用感も良好だった。今後の脊柱側彎予防効果が期待される。

Key words : Duchenne 型筋ジストロフィー症，脊柱側彎，傍脊柱筋，坐位保持装置，車椅子

はじめに

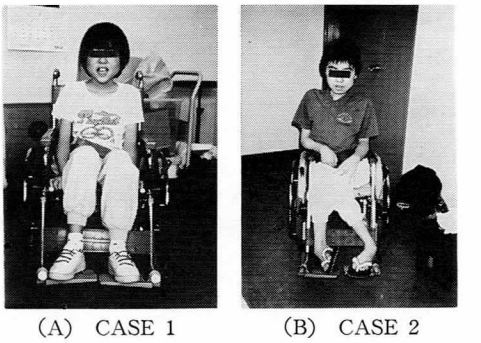
Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）において，脊柱側彎は歩行不能になる頃より明らかになり，急速に進行することが知られている[1)2)]。脊柱側彎は患者の ADL を低下させるのみならず，心肺機能にも重大な影響を及ぼし，その予防対策が望まれている。

今回我々は，脊柱側彎の発生を予防し，かつ圧を分散する機能を有するため長時間の坐位保持でも苦痛を感じず，快適な生活をおくることのできる車椅子の開発を試みた。

対象と方法

対象は11歳と12歳の DMD 男子2例である。症例1は11歳男子。約3カ月前に歩行不能となった。症例2は12歳男子。約1年10カ月前に歩行不能になった。症例1は坐位姿勢は外見上は脊柱伸立位，症例2はやや左へ傾いた坐位姿勢がみられる（図1）。

傍脊柱筋 CT を Th3, Th6, Th10, L1, L3, L5 の6つのレベルで撮影し，傍脊柱筋を Lateral すなわち外側の筋と，Medial すなわち内側の筋に分けて，左右2カ所ずつ，合計4カ所で CT 値の計測を行い筋変性の指標とした[2)]。CT 値の単位は Hounsfield Unit で CT 値が低いほど筋変性が高度なことを示す。下部胸椎レベ



(A)　CASE 1　　(B)　CASE 2

図1　対　　象
（A）は症例1，11歳男子 DMD。（B）は症例2，12歳男子 DMD。

表1　傍脊柱筋X線 CT の結果
CT 値の単位は Hounsfield Unit. CT 値が低いほど筋変性が高度なことを表す。

	CASE 1				CASE 2			
	Right		Left		Right		Left	
	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial
Th 3	35.76	45.84	43.24	52.32	51.36	47.04	−17.52	55.08
Th 6	24.28	45.48	42.00	53.68	39.64	26.08	19.04	29.96
Th 10	−17.96	37.48	0.84	32.64	−32.72	33.28	−67.56	30.44
L 1	−40.40	41.08	−10.20	41.52	−80.64	−37.88	−94.40	−48.40
L 3	−80.28	10.92	−73.12	10.16	−72.04	−62.92	−100.60	−43.12
L 5	−25.36	0.48	25.92	10.92	−74.56	−79.40	−79.40	−76.48

ルすなわち Th10 から中部腰椎レベルすなわち L3 をみると，症例1では右側の傍脊柱筋の変性が左側に比べて強く，症例2では左側の傍脊柱筋の変性が右側に比べて強いという結果だった。すなわち症例1では左側の傍脊柱筋が保たれ，症例2では右側の傍脊柱筋が保たれており，症例1では左胸腰椎型側彎，症例2では右胸椎型側彎の発生の恐れがあるということになる（表1）。

症例1の臥位と坐位の正面単純X線写真を検討すると，臥位では脊柱はほぼ伸立位で側彎は目立たなかったが，坐位をとると L1 が頂椎で左凸の胸腰椎型側彎が明らかになった。L1 での側彎に対し視線を水平に保つため上部胸椎から頸椎で右凸のカーブを描き，全体としてはダブルカーブを呈していた（図2）。

症例2の臥位と坐位の正面単純X線写真では，症例1に比べ歩行不能後の経過がやや長いためか，臥位ですでに L1 を頂椎とする右凸の胸腰椎型側彎が認められた。この側彎は坐位で強調され，やはりダブルカーブを呈していた（図3）。

症例1症例2とも不良な坐位姿勢を続けることにより，今後の側彎の進行が予想され，まだ脊柱に可撓性のあるうちに脊柱側彎の予防対策をとる必要があった。そこで，良坐位を保つことのできる車椅子の製作を試みた。

脊柱を伸立位に保ち，かつ無理なく快適な坐位を続けることが可能な坐位保持装置を作成するために，Pin・dot 社製 seating system の「Kiss simulator」を用いた。Kiss simulator の

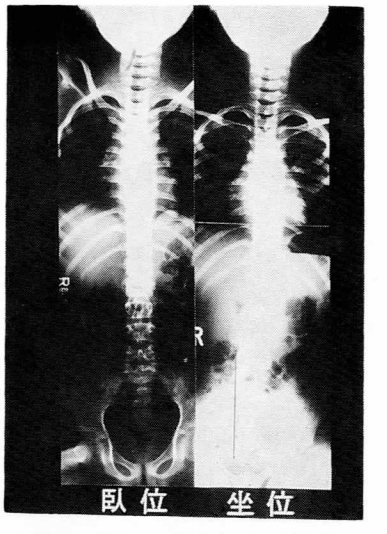


図2　症例1の脊柱単純X線写真

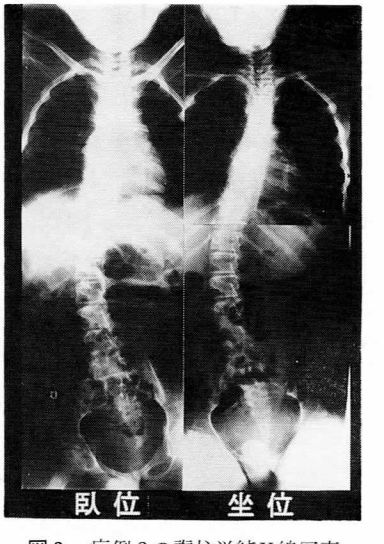


図3　症例2の脊柱単純X線写真

坐面と背もたれの部位のゴム製のバッグには多数の小さなビーズ玉が入っており，この上に患者を座わらせ，バッグ内の空気を抜くことで，体の形に型が残るように設計されている。

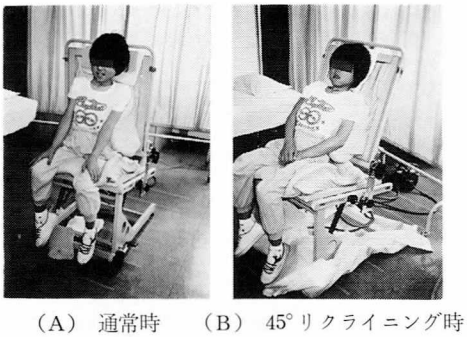
患者を背すじを伸ばした良坐位で座わらせ，体を包み込むように採型することにした。

結　果

症例1，症例2とも短時間での採型が可能だった。脊柱を伸立位にした良坐位での採型に加えて，休憩中も良い姿勢を保てるように，45°リクライニングの状態でも採型を行なった（図4）。

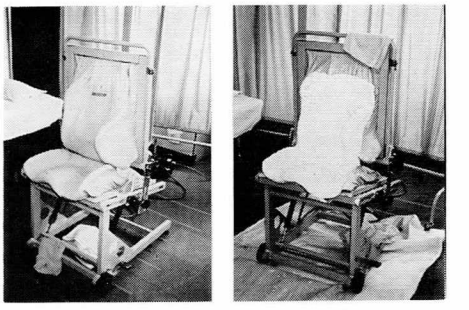
Kiss simulator のバッグ内の空気を抜き終わり，採型が終了した後，患者を Kiss simulator から下ろすと，バッグに患者の体の形にあった型が残った。このバッグの上にギブス包帯を巻き，seat と back-rest の採型を行い，このギブス包帯の型どうりにウレタンフォームで坐位保持装置を作成した（図5）。

通常時用と，休憩のための45°リクライニング時用の2種類の完成した坐位保持装置を電動車椅子に搭載した。2種類のそれぞれで back-rest の色を変えた。seat と back-rest の裏面にはベルクロがついており，車椅子に自由に着脱することができる。尚，安全及び休憩時のことを考慮して，シートベルト及び head-rest も搭載した（図6）。



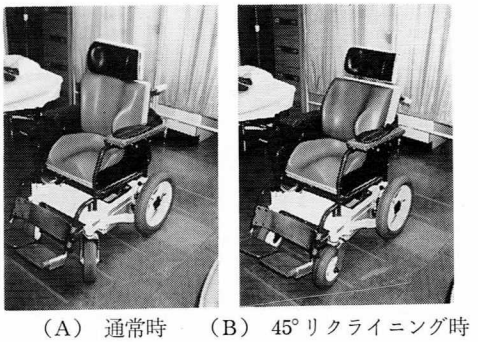
（A）通常時　（B）45°リクライニング時

図4　症例1における坐位保持装置の採型①
Kiss Simulator の seat 部と back-rest 部のゴム製のバッグ内には空気と直径3mmのビーズ玉が入っており，患者を（A）脊柱を伸立位にした良坐位と（B）45°リクライニングの状態でバッグ内の空気を抜き，坐位保持装置の採型を行った。



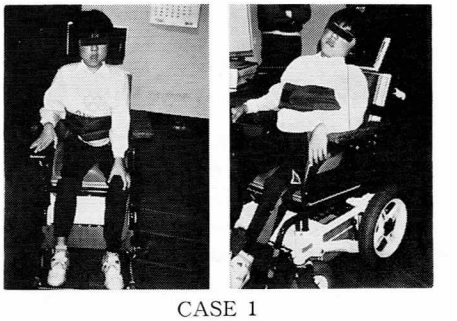
（A）体の形に残った型　（B）ギブス包帯で採型

図5　症例1における坐位保持装置の採型②
患者を Kiss Simulator から下ろすと（A）の様に型が残る。この上に（B）のようにギブス包帯を巻き，seat 部と back-rest 部の採型を行う。



（A）通常時　（B）45°リクライニング時

図6　完成した電動車椅子
完成した坐位保持装置を電動車椅子に搭載したもの。（A）は通常時，（B）はリクライニング時。Aはブルー，Bはグレーと，back-rest の色を変えてある。



CASE 1
（A）通常時　（B）45°リクライニング時

図7　完成した新しい電動車椅子の使用
症例1の例。症例1，症例2とも快適かつ良好な坐位姿勢を長時間保つことが可能となった。

この車椅子に患者を座らせたところ，症例1，症例2とも，背すじを伸ばした良坐位での坐位保持が可能になった。seat 及び back-restともに体の形にあっているため圧は分散され，長時間の坐位でも苦痛を生じず，快適な坐位保持が可能になった。45° リクライニングの状態では，ゆったりとした休憩が可能となった。control box も体に合わせた位置に設定してあるため，電動車椅子の操作性も良好だった（図7）。

考　察

症例1，症例2とも車椅子期に入り，今後の脊柱側彎が予想される症例だった。DMD は傍脊柱筋の変性の左右差による筋力の左右差を代償するため，どちらか一方に上体を傾けた坐位姿勢を常にとる傾向がある。この悪い坐位姿勢が脊柱側彎の進行をもたらす[2]。

脊柱側彎は，ADL のみならず心肺機能にも悪影響を及ぼすため，速やかかつ有効な対策をとる必要がある[3)~7)]。今回作成した坐位保持装置は体の形に良くあっているため，坐圧や背部の圧を分散し，長時間の坐位でも苦痛を生じなかった。

今回の車椅子により，背すじを伸ばした良坐位の保持が常時可能となった。今後の脊柱側彎予防効果が期待される。

文　献

1）坪井　純，森山明夫ら：進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形について．整・災害 **28**：439，1985

2）安東範明，高柳哲也ら：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）高橋守正，里宇明元ら：起立用装具を装着した Duchenne 型筋ジストロフィー症児の脊柱のX線学的検討．日本義肢装具 **46**：27，1989

4）Gibson AD, Wilkins EA: The management of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. Clin Orthop **108**: 41, 1975

5）松家　豊：進行性筋ジストロフィー症の脊柱側彎と肺機能．医療 **27**：692，1973

6）Rideau Y, Glorion B et al: The treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve **7**: 281, 1984

7）Cambridge W, Drennan JC: Scoliosis associated in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop **7**: 436, 1987

筋ジストロフィー症の新しい靴型装具の効果

—3次元歩行解析による検討—

班　員　安　東　範　明
国立療養所西奈良病院神経内科

共同研究者　藤　本　泰　代[1)]，高　柳　哲　也[2)]
安　東　美波留[2)]，真　野　行　生[2)]

[1)] 国立療養所西奈良病院神経内科　[2)] 奈良県立医科大神経内科

要　旨

以前我々は，腰帯部の筋力低下があり動揺性歩行を呈していた10歳の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症男子（FSH）に対し，歩行時の異常な足圧パターンを正常足圧パターンに矯正する新しい靴型装具を製作した。今回はその効果を3次元歩行解析で検討した。歩行解析にはPEAK 3D Video/Computer Motion Measurement System を用いた。患者の裸足時と靴型装具装着時，及び健常者の裸足歩行を比較検討した。FSH では，裸足歩行で，上下肢の振りや歩行速度が健常者に比べ著しく低下し，体幹の動揺の幅は大だった。靴型装具使用時には，上下肢の振りと歩行速度は著明に増大し，体幹の動揺は減少した。最も特徴的だったのは頭部の動きで，体幹の動揺と逆方向に頭部を立て直す動きが出現していた。これは視線を安定させる動きで，歩容の改善の一因であると考えられた。

はじめに

以前我々は，足圧の動きをとらえ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歩行分析を行い，ステージによって特有の足圧パターンをとることを示した[1)]。

次に，このシステムを応用して顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症（FSH）の10歳男子を対象に新しい靴型装具を開発したところ，その使用感はたいへん良好で，10 m 歩行時間などの改善を認めた[2)]。

今回は，この靴型装具の効果を3次元歩行解析で検討した。

対象と方法

対象は10歳の FSH 男子。厚生省の筋ジストロフィー研究班の機能障害度に当てはめると stage Ⅲ に相当する。F-SCAN を組み込んだ計測用チェックシューズで繰り返し検討した結果，左足は 25 mm の heel elevation と 10 mm の outer wedge，右足は 20 mm の heel elevation と 10 mm の outer wedge が，最も正常の足圧パターンに近づくことがわかったため，そのような靴底の形状を有する靴型装具を製作したところ，動揺性歩行の軽減と 10 m の歩行時間の短縮など著明な歩行の改善をみた症例である[2)]。この靴型装具の使用開始後約6カ月後の時点でも足圧パターンは正常で，使用感も依然として良好だったので，その効果を3次元歩行解析で客観的に解析した。

解析には PEAK 3D Video/Computer Motion Measurement System を用いた。歩行を2方向より2台のビデオカメラで撮影し，コンピューターでデジタル化した後，3次元画像に合成した。

被検者の左半身に9点の計測点を設定し，ス

ティックピクチャーを作成した。その後，膝関節角度，手関節のY軸方向の動きの大きさ，耳部の速度，および体幹などの左右方向の動揺の大きさを求めるため，肩関節と股関節を結んだ直線がY軸と成す角度をYZ平面に投射したときの角度 α(trunk on YZ plane)。耳部と股関節を結んだ直線がY軸と成す角度をYZ平面に投射した角度 β(ear-hip on YZ plane)。および耳部と肩関節部を結ぶ直線がY軸と成す角度をYZ平面に投射した角度 γ(ear-shoulder on YZ plane) を求めた（図1）。以上について，健常者，及び FSH の裸足時と靴型装具装着時で計測した。

結　果

健常者の歩行を，側面，正面，及び真上からみたステイックピクチャーで検討すると，側面からの画像では下肢の振り出しが良好で，上肢の振りも充分で，耳部の軌跡もリズミカルな上下動があることがわかった。正面と真上からの画像を見ると身体の左右方向の動揺が少ないことがわかった。

FSH の裸足時の歩行では，側面からみた画像では上下肢とも振りの大きさは小さく，正面及び真上からみた画像で，体幹及び耳部が大きく左右に動揺しているのがわかった。

靴型装具装着時の歩行では，上下肢とも振りが大きくなり，体幹の左右方向の動揺の大きさが減少していた。

正面から見た画像で，股関節，肩関節，耳部の軌跡を残して表示し検討すると，靴型装具装着時には体幹の左右方向の動揺が減少することに加えて，特徴的所見として耳部の動揺が著明に減少していることが明らかになった（図2）。

これは，歩行時に左右に体幹が動揺することで視線が左右にぶれることを軽減させるため，体幹の傾斜方向と逆方向に頭部を傾けて視線を一定させる動きが出現していることに対応していた。

次に数値データを検討した。靴型装具装着により膝関節角度の動きの幅は約5度増加し，手関節部のY軸方向の動きの大きさは約 75 mm 増加し，最大歩行速度も 0.155 m/s 増加し，上下肢をよく振って速く歩行できるようになったことがわかった。

体幹の動揺も約4度減少し，耳部と股関節部を結んだ直線がY軸と成す角度の動きも約7度減少し視線のぶれが少なくなったことがわかった。

耳部と肩関節を結んだ直線がY軸と成す角度

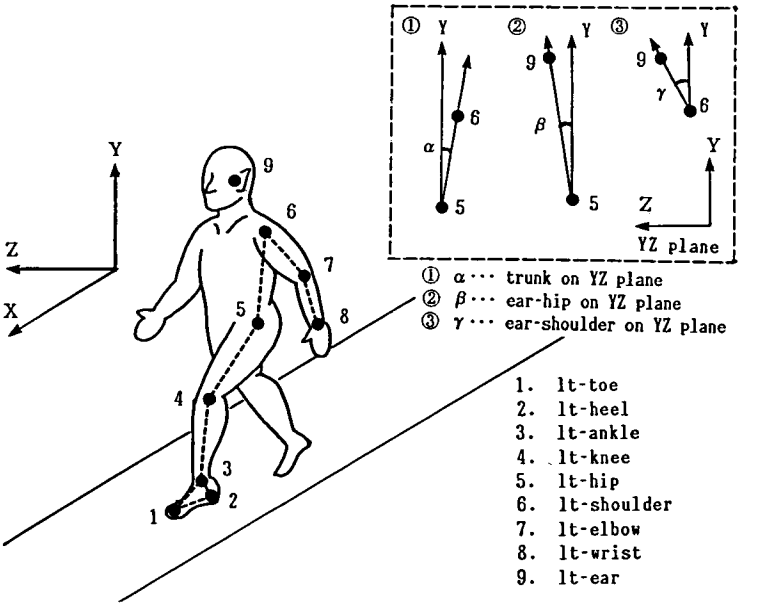


図1 計 測 点

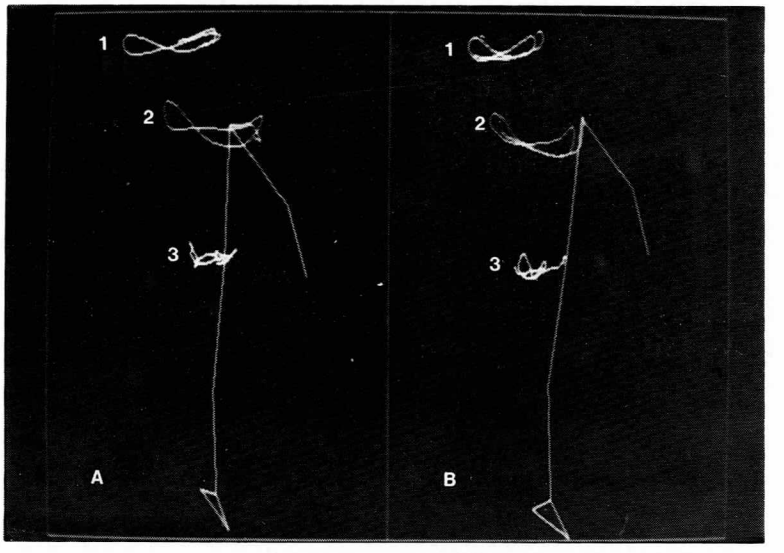


図2　YZ 平面上の歩行軌跡
FSH の歩行で，Aは裸足，Bは靴型装具装着歩行。
上から　1．1t-ear，2．1t-shoulder，3．1t-hip の軌跡を残して表示している。

表1　数値データ
左より，健常者の裸足歩行（NORMAL），FSH の裸足歩行（FSH bare feet），FSH の靴型装具装着歩行（FSH corrective shoes）の計測値である。

	NORMAL	FSH bare feet	FSH corrective shoes
knee angle (degrees)	68.21	56.26	61.13
wrist up and down (m)	0.2500	0.1033	0.1784
velocity of ear (m/s) max.	1.527	0.974	1.129
velocity of ear (m/s) min.	1.187	0.457	0.4996
trunk on YZ plane (degrees)	6.89	30.65	26.41
ear-hip on YZ plane (degrees)	5.85	18.22	10.97
ear-shoulderon YZ plane (degrees)	10.63	11.47	20.43

の動きは逆に約9度増加し，体幹の動揺と逆方向に頭部を立て直す動きが増加していた（表1）。

考　察

筋ジストロフィー症に対して，今まで数多くの歩行分析がなされ，歩行の特徴を詳細かつ定量的に把握する努力が重ねられ，リハビリテーションや装具の効果判定に応用する試みも見られる[3)4)]。しかし，その多くは解析に留まり，必ずしも速やかに治療に直結するものではなかった。

今回の我々の方法は，評価と同時に治療をも行うもので，その結果も即座に判定して feed back することで，最も適切な靴型装具を作成できる利点がある。

合理的で良好な歩行が行われているかどうかは，結局床面と接触する足裏にどの様な力が加わったかで決定される。今回の新しい靴型装具では，踵接地期が充分で，これは歩行時の制動性が改善されたことを示していた。また，前足部への圧の移動がスムーズになったことは，重心の前方移動が良化したことを表す。さらに，爪先離地期に前足部に圧が充分存在したことは，駆動性が改善したことに対応していた。

患者の足の形という静的な要素のみならず，歩行中の足圧の変化という動的な要素の改善をも目的にした今回の靴型装具は，その採型の過程で，靴底の変化の影響がより上部の四肢体幹の運動を改善させ，この上部の運動の変化が feed back して靴底の圧の変化をもたらし，その変化に対応するため改善した靴底の形状の変化は，また四肢体幹の運動を変化させ，といっ

た何回かの計測及び靴底の改善の過程で，最も適切で合理的な歩行を生み出す靴底が決定されたものと考えられた。そして，このことは，今回の3次元歩行解析で，四肢体幹の動きのみならず，視線を一定させる動きの改善をも得たことに反映していると考えられた。

文　献

1）安東範明，藤本泰代ら：Duchenne 型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）安東範明，高柳哲也ら：筋ジストロフィー症の新しい靴型装具開発の試み．神経治療　11巻4号（印刷中）

3）Hyde SA, Scott OM: Prolongation of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. Physiotherapy **68**: 105-108, 1982

4）Heckmat JZ, Dubowitz V: Prolongation of walking in Duchenne muscular dystrophy with lightweight orthoses: Review of 57 cases. Develop Med Child Neurol **27**: 149-154, 1985

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける脳梗塞

班　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科
共同研究者　花　島　律　子，篠　江　　隆，宍　倉　順　子
国立療養所下志津病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける脳血管障害の合併は，従来あまり取り上げられていず，数例報告があるのみである[1)2)]。我々は Duchenne 型筋ジストロフィーの患者で，脳梗塞を起こした例を2例経験し，1例は剖検する機会を得たのでこれを報告する。また，筋ジストロフィーにおける脳梗塞の合併頻度を知るため，当院入院中で心拡大のある患者に頭部 CT を行い無症状の脳梗塞を含めた発現頻度を検討するとともに，全国の療養所にアンケートを依頼しこの一年の脳梗塞の発症数を調査した。

症　例

＜症例1＞：15歳男性，7歳時に下肢筋力低下に気が付き Duchenne 型筋ジストロフィーと診断された。1990年10月に歩行不能，1992年8月にはいざり困難となった。1992年11月，呼吸苦等の心不全症状出現し，当院入院。心不全の治療中，突然，左上下肢脱力出現し，頭部 CT 上右被殻から側頭部領域かけて低吸収域を認めた。心室性期外収縮を心不全症状の強いときに一時期認めたほか，心房細動等の不整脈はみられなかった。心エコーを施行したが，心機能低下を認めるが心内血栓は確認出来なかった。1993年2月心不全再度悪化し死亡。

剖検結果　心臓480 g，壁の非薄を認め，左心室内には血栓を認めた。脳 1300 g，右被殻に脳梗塞巣を認めた。脳血管には動脈硬化所見は見られなかった。病理所見：左室内に血栓が存在。血栓上に内皮が被っており，血栓下の内膜に変性が見られる。血栓の器質化が確認された。

＜症例2＞：19歳男性，3歳時歩行異常が出現，Duchenne 型筋ジストロフィーと診断された。1987年より当院に入院療養中，10歳より歩行不能となり四つ這い移動の状態であった。1993年2月26日より左手がうまく使えないことが観察されていたが，本人の訴えは少なかった。3月4日頭部 CT をとったところ，右被殻に境界明瞭な低吸収域を認め，3月8日頭部 CT 再検したところ右前頭葉に低吸収域を認めた。従って，発症時期ははっきりしないが脳梗塞を2回起こしていたと考えられる。心エコー検査では左心拡大がみられ，心機能低下を認めたが，心内血栓は描出できなかった。

頭部 CT，心エコー検査

症例2の様に，筋ジストロフィーでは，麻痺に隠されて脳梗塞の発症が判り難くなる例があると考えられ，不顕性の脳梗塞を発見するために当院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー48人中，胸部X線上，CTR 50%以上の23人全例に頭部 CT，心エコー検査を行った。結果は低吸収域は認める例はこの2症例のみであり今回の検討では症状に気付かなかった脳梗塞の例は見つからなかった。また，心 Echo で心拡大，心機能低下を認める例は存在したが，明らかな心内血栓を認めるものはなかった。

アンケート結果

全国の療養所に脳梗塞の症例の経験についてアンケートを行ったところ，22施設より回答が

表1　脳梗塞発症頻度に関するアンケートの結果

年　齢（歳）	DMD　（人）	脳梗塞（人）
5～10	21	0
11～15	126	0
16～20	269	7
21～25	146	0
26～	107	0
合　　計	667	7

得られた。当院の症例をあわせると Duchenne 型筋ジストロフィーの患者は667人であった。そのうち7例の脳梗塞が見られた。すなわち，脳梗塞は約1％の発症率であった。脳梗塞を起こした症例の年齢分布はすべて16歳から20歳に含まれる。16歳から20歳に限ると272人中7人となり発症率は約2.3％となる。詳細を検討出来た脳梗塞7例のうち6例では，全例が心拡大を伴っていたが，心房細動は1例のみであった。心エコーでは心内血栓は見られていない。また，6例中4例が右中大脳脈域，2例が左中大脳動脈領域の梗塞であった。発症の仕方は3例が突然発症の麻痺であり，1例は一時的な失語，1例は発症が不明瞭な当院の例で，残る1例は剖検で発見されたものである。

考　察

Duchenne 型筋ジストロフィーでは脳梗塞の合併があまり取り上げられていないが今回我々の調査では患者全体では約1％の発症であり，15歳から20歳に限ると約2.3％と高率と考えられる。

15歳以上の Duchenne 型筋ジストロフィー患者では，麻痺が進行するとともに，心拡大を合併し，拡張型心筋症に類似した病態をとることが多い。拡張型心筋症では心室血栓が生じやすく，脳塞栓の合併が多くみられ5～10％程度に合併すると報告されている[4)5)]。今回の調査結果の発症率は拡張型心筋症での発症率と比較すると低値である。しかし，症例2は患者の訴えが少なく，発症時に気が付かれていないことから，麻痺の進んだ筋ジストロフィーの患者では運動麻痺の発症が発見し難い可能性があり，もう少し頻度は高い可能性はあり，麻痺の観察に注意が必要となる。

脳梗塞の患者はいずれも心原性の塞栓症の誘因となるような不整脈はなく，心エコーでも心室血栓を認めなかった。しかし，心エコーでは心室血栓の描出は困難である。症例1は生前心 Echo では確認出来なかったが，剖検では心内血栓が認められ，動脈硬化所見を認めず，心原性の脳塞栓が強く疑われる所見であった。従って，心エコー検査上見られなくとも心内血栓の存在は否定できない。また，脳梗塞は中大脳動脈領域に高率にみられており，心原性の脳塞栓の好発部でもあることから，脳塞栓の可能性が考えられる。心内血栓による全身的な塞栓症も同様に起きる可能性があり，今後，注目していく必要があると思われる。脳血栓の可能性としては動脈硬化のリスクファクターは特に見られなかったが，筋ジストロフィーでは凝固系の異常を示唆する報告もあり[1)3)6)]，今後凝固系の詳しい検討も要すると考えられる。

Duchenne 型筋ジストロフィーでは末期には脳梗塞の合併が高率におこると考えられ，その原因と予防法に関して今後の検討が必要と考え

表2　脳梗塞を起こした Duchenne 型筋ジストロフィー例

	長良病院	医王病院	新潟病院-1	新潟病院-2	下志津病院-1	下志津病院-2
部　位	右大脳半球広範	右中大脳動脈域	左前頭葉（Broca 野）	右大脳半球	右中大脳動脈域	右中大脳動脈域
症　状	突然発症の左上下肢麻痺，構語障害	なし（剖検にて発見）	一時失語	左片麻痺，意識障害，構語障害	左片麻痺	左手の使いに難さ
心拡大	あり	なし	あり	あり	あり	あり
心内血栓（心 Echo）	なし	なし	なし	なし	なし 剖検にて確認	なし
不整脈	なし	なし	心房細動あり	なし	心室性期外収縮	なし

られる。

ご協力いただいた全国の療養所に深謝致します。

文　献

1）飯田光男，酒井素子ら：心不全で死亡したDuchenne型筋ジストロフィー症の2剖検例。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，p. 343, 1990

2）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，p. 254, 1991

3）Gaffney JF, Kingston WJ et al: Leftventricular thrombus and sysytemic embol complicating the cardiomyopathy of Duchenne's musclar dystrophy. Arch Neurol **46**: 1249, 1989

4）Schmit R, Fazekas F et al: Brain magnetic resonance imaging and neuropsychologic evaluation of patients with ideopathic diated cardiomyopathy. Stroke **22**: 195, 1991

5）Dusleag J, Klein W et al: Frequency of magnetic resonance signal abnormalities of the brain in patients aged<50 years with ideopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol **69**: 1446, 1992

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

筋ジストロフィーにおける気管の変形についての検討

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　松　崎　敏　男，高　嶋　　博，木　脇　隆史郎
国立療養所沖縄病院神経内科

要　旨

進行性筋ジストロフィーにおける気管切開後の動脈性出血を防止する方法を模索するため，胸郭の変形，気管の変形，気管と動脈の位置関係等について，その病態を検討した。

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）15例，福山型筋ジストロフィー（FCMD）4例，筋萎縮性側索硬化症（ALS）7例を対象に，甲状軟骨直下部から気管分岐部まで5mmスライスにて胸部CT撮影を行い，胸郭前部と椎体との最短距離，胸骨上縁のレベルでの胸郭の縦長径／短径比（前彎度％），最も狭窄の強い部位での気管縦径／横径比（気管変形度）を測定した。全症例において前彎度と気管変形及び前胸郭部一椎体の最短距離は強い相関を示した。ALS と比較して DMD, FCMD は前彎度，気管変形が強く，気管壁と接触し腕頭動静脈と隣接していた。進行性筋ジストロフィーでは，前彎度が強い程，気管変形が強く，動脈と接し易くなるため気管出血は胸骨或いは鎖骨の切除により予防しうると考えられた。

目　的

進行性筋ジストロフィーにおいて臨床末期の呼吸不全に対し気管切開を伴う長期人工呼吸器管理を行った際，動脈性気管出血が問題となる。当院では平成4年7月以降3名が気管出血にて死亡した[1]。そこで進行性筋ジストロフィーにおける気管切開後の動脈性出血を防止する方法を模索するため，胸郭の変形，気管の変形，気管と動脈の位置関係等について，その病態を検討した。

表1　対象患者

疾　患	人　数（気管切開者）	年　齢（歳）	気切期間（年）
DMD	15 (8)	21.2±5.2	4.2±4.3
FCMD	4 (1)	18.8±4.6	1.0
ALS	7 (7)	63.9±9.2	5.0±4.4

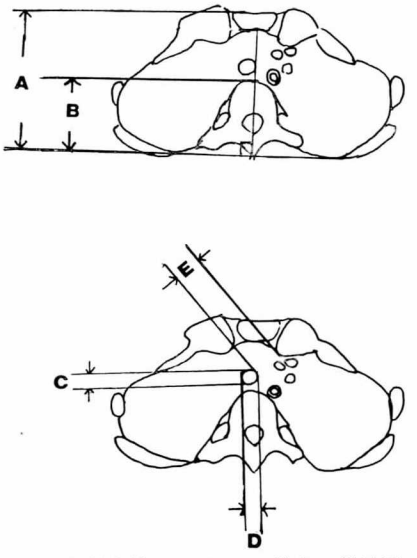
DMD : Duchenne Muscular Dystrophy
FCMD: Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy
ALS : Amyotrophic Lateral Sclerosis

対　象

対象は Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）15例（気切8例），福山型筋ジストロフィー（FCMD）4例（気切1例），筋萎縮性側索硬化症（ALS）7例（気切全例）で，年齢はそれぞれ平均21.2，18.8，63.9歳。気切後の期間は0.4-11.0年であった（表1）。

方　法

全例に甲状軟骨直下部から気管分岐部まで5mm スライスにて胸部 CT を施行した。胸部 CT において胸郭前部と椎体との最短距離，胸骨上縁のレベルでの胸郭の縦長径，短径，最も狭窄の強い部位での気管縦径，横径を測定し，胸郭の縦長径，短径比の百分率（％）を前彎度，気管縦径，横径比を気管変形質とし，他の解剖学的所見とあわせて関連を調べた（図1）。



A：胸骨上縁のレベルでの胸郭の縦長径
B：胸骨上縁のレベルでの胸郭の縦短径
B/A×100(%)：胸郭の前彎度
C：最も狭窄の強い部位での気管縦径
D：最も狭窄の強い部位での気管横径
C/D：気管変形度
E：胸郭前部と椎体との最短距離

図1　測定部位

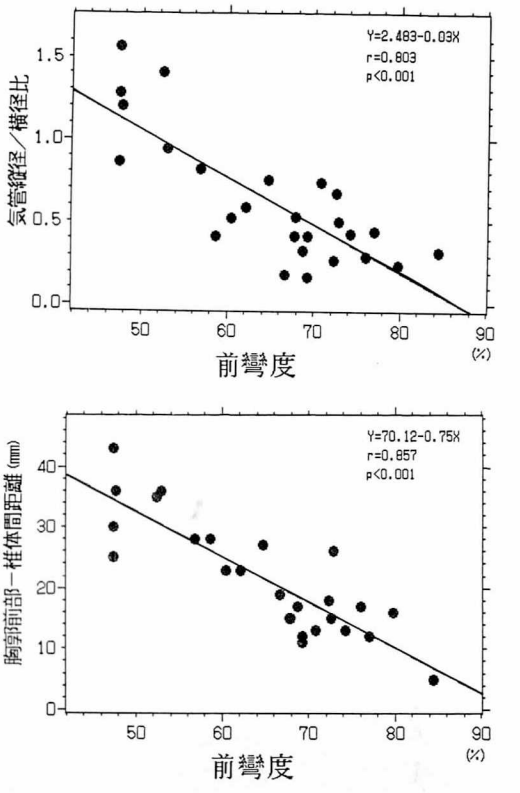


図 2

結　果

全症例において，前彎度と気管縦径／横径比すなわち気管変形度は強い相関を示し，前彎度が強い程，気管横径が大きく偏平化が強い事を示した。また，前胸郭部―椎体の最短距離と前彎度も強い相関を示し前彎度が大きいほど椎体との距離は短縮していた（図2）。前彎度と気管変形度は，年齢及び気管切開後の期間との間に相関は認めなかった。

図3は実際のCT像を示した。DMD, FCMD, ALS の前彎度は，それぞれ 71.3±6.8, 66.7±4.2, 50.3±3.8% であり，ALS に比し DMD, FCMD で前彎度がより強かった。気管変形度について DMD, FCMD, ALS を比較するとそれぞれ 0.45±0.18, 0.38±0.15, 1.15±0.29で，DMD と FCMD では気管が偏平状になり，特に胸骨上縁のレベルでの変形が最も著明であった。DMD において，椎体と胸郭前部との最短部は，鎖骨が12例（胸骨3例）で，その距離は平均 16.9±6.5 mm であり，ALS の 33.3±6.0

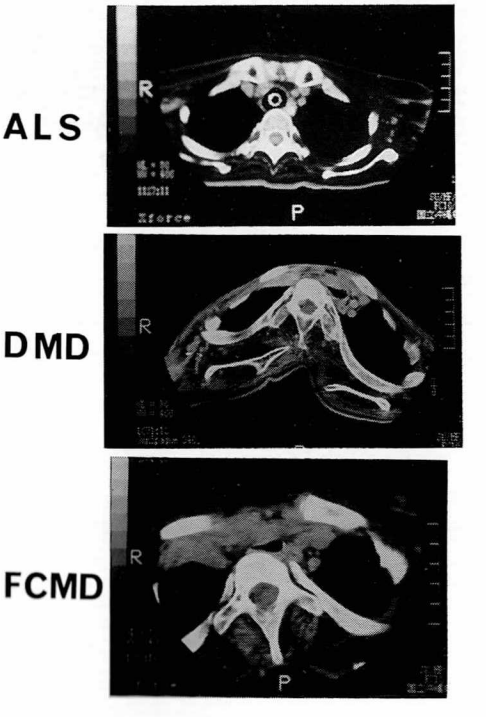


図3　各疾患の CT 像

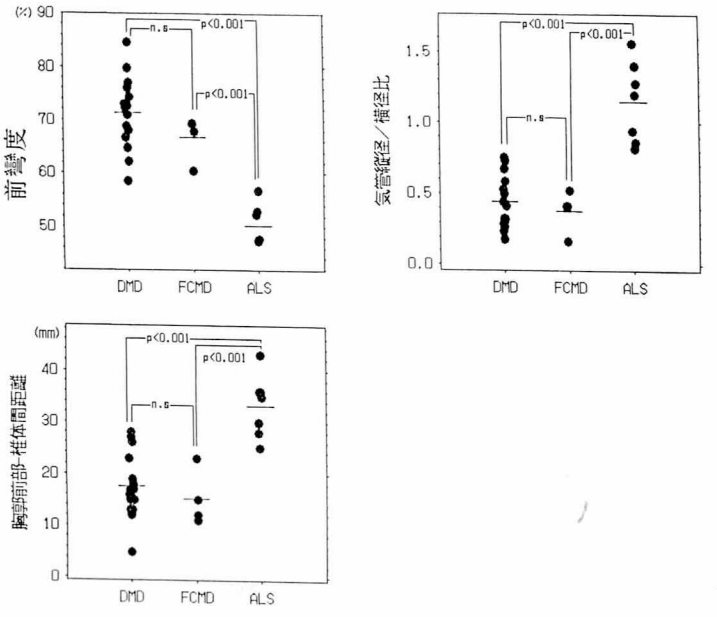


図 4

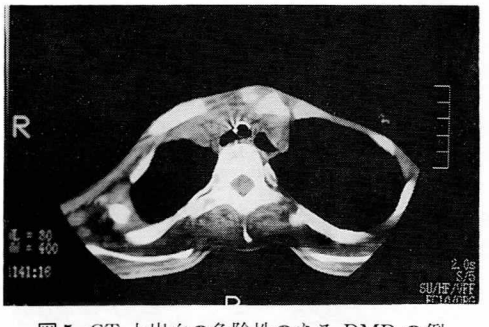


図5 CT 上出血の危険性のある DMD の例

mm と比し著明に短縮をみた。FCMD も 15.3 ±5.4 mm と狭小化し，前彎度の強い DMD, FCMD は，椎体と胸郭前部との最短距離が ALS に比べ短縮していた（図 4）。DMD にて図 5 の如く CT 上気管壁とカニューレとが接触しているものを出血の危険性ありとした。

DMD では，15例中12例において胸骨上縁で気管変形度が最も強く，気管縦径が 6 mm 以下を示した 4 例中 3 例では，CT 上気管壁とカニューレとが接触しており，出血の危険性が高い事が考えられた（表 2）。

表 2　DMD 12例において胸骨上縁での気管縦径と出血危険度について

気管縦径（mm）	気管縦径測定部位胸骨上縁	出血危険あり	出血危険なし
6 mm≧	4	3	1
6 mm＜	8	0	8

考　察

1976年 Jones らの報告では，0.7％に気管切開後，気管腕頭動脈瘻が発生している[2]。笠木らは15例中 5 例が動脈性出血で死亡し，死亡例では気管腕頭動脈瘻の存在を確認している[3]。

DMD, FCMD に関わらず，胸郭変形の強い例では図 6 の様に気管変形が強く，胸郭前部―椎体間距離も短く，特に腕頭動静脈と接し易くなっていた。したがって気管出血の原因に気管腕頭動脈瘻の存在があるので，胸郭変形が強くかつ気管変形が強いものほど腕頭動脈瘻をつくり易い事が推測され，気管切開による出血のリスクを高くしている原因と考えられた。また笠木らは死亡例の特徴として気管切開チューブの深さが鎖骨胸骨骨端下縁より深く挿入されている事を挙げている[3]。すなわち気切後の気管出血を防止するためには，気管カニューレ先端が胸骨レベルにかからないようにする事で，特に狭窄変形の強い胸骨上縁のレベルまでカニューレの入っているものは腕頭動静脈と接し易いた

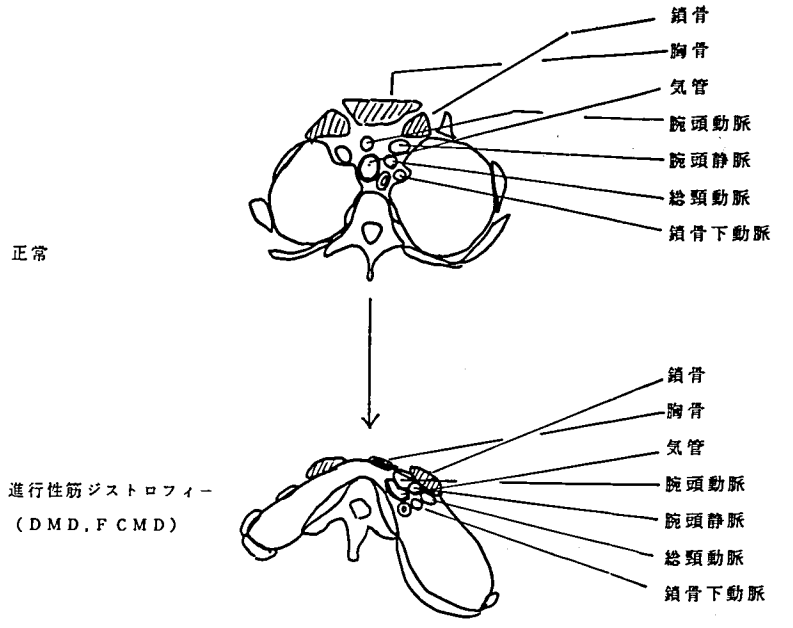


図6 胸郭の前彎，気管の変形と血管の位置関係

め圧迫する鎖骨や胸骨の除去などの方法を考慮する必要があると考えられる。また気切後，吸引等刺激での肉芽や浮腫による気管変形部の狭窄の増強は，気道の閉塞や吸引困難など非常に困難な状況を作り出すので，気管カニューレのより深部への挿入は最小限にとどめる事も必要と考えられた。

文　献

1）富山由美子，高嶋　博ら：気管切開患者の動脈性出血例．国療沖縄病院医学雑誌 14(1)：129, 1993
2）Jones JW, Reynolds M et al: Tracheoinnominate artery erosion. Ann Surg 184：194, 1976
3）笠木重人ら：長期器械的人工呼吸療法における動脈性出血の検討．平成3年度厚生省神経疾患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成果報告書，1991，p. 315

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける自然気胸

班　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院

共同研究者　山　本　知　孝，穴　倉　順　子
国立療養所下志津病院

要　旨

当院に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者の自然気胸の発生状況を調べた。DMD 男性患者全例（50名）について，胸部レントゲン写真を retrospective に検索して気胸の有無を調べ，①発生（罹患）頻度，②特徴及び危険因子について検討し，更に，当院重症心身障害者病棟入院患者から DMD の気胸好発年齢に相当する41名を対照として選び，同様の検索にて①を比較した。

DMD では，①は 9 /50と高率で，②について発症は20歳以上が多く（約 7 / 9），右側に多く（右 7 ,左0,左右 2),発症時胸郭変形が軽度な例（5）や，呼吸管理開始前の例（4）もあった。また，低体重時に多い傾向があった(全例 30 kg 以下)。自覚症状に乏しく，経過は良好だが再発も見られた。

更に，重心群との比較では，平均体重が同等にも拘らず①は DMD 群に高率であったことから，疾患に特有の因子の関与も疑われた。

はじめに

最近我々は入院時検査で incidental に気胸を発見された自発呼吸の DMD 患者を経験した。同様の事例はこれまでにもあり，DMD では呼吸管理を受けていなくとも自然気胸の頻度が高いという印象をもっていた。そこで今回，① DMD における自然気胸の頻度，② DMD における自然気胸の特徴と危険因子を調べることを目的として，本研究を行った。

尚，DMD 患者では自然気胸に伴う症状を自覚的に訴えることは寧ろ稀であるが，便宜上，本稿では胸部レントゲン写真の所見から推定された気胸の発生時期を「気胸発症時+」と呼び，retrospective な検討による自然気胸罹患率を単に「自然気胸発生率*」と呼ぶ。

方　法

対象は，1993年 7 月現在当院に入院中だった DMD 男性患者全例で計50名である。

まず，対象者全例についてこれまでに当院で撮影された胸部レントゲン写真を全て読影し，気胸の有無を retrospective に検討した。

読影に際して，胸腔内に明かな肺外 space が認められる場合，そのX線透過度が肺野と同等かそれ以上の場合に気胸と判定した。

次に，気胸が認められた場合，病歴から当時の年齢，気胸の部位，胸郭や脊椎の変形の程度，呼吸管理の状況，体重，自他覚症状の変化，気胸の経過などを調べ，これらについて気胸未経験患者と比較しつつ，DMD における気胸の特徴，危険因子について検討した。

更に，DMD 患者と同様に痩せ型の体型が多い，重症心身障害者病棟（重心病棟）入院患者と比較を行った。特に，DMD 患者における気胸発症の危険因子の一つと考えられた年齢をマッチさせた群として，同時期に当院重心病棟に入院中の20歳以上の男性患者全例（41名）を対照群として，同様の検索を行い，自然気胸発生率*を比較した。

結　果

表1は気胸経験患者全例（9名）のリストである。推定された気胸初発時の状況をまとめてある。1名は呼吸音の異常が気胸発見のきっかけとなったが，他は全て incidental な発見であった。何れも胸部単純レントゲン写真上は明かな呼吸器系基礎疾患を伴っていない。これらの内，観血的治療（穿刺脱気療法）が行われたのは3名で，これを受けなかった人を含め概ね経過は良好だが，4名（内3名は観血的治療をうけた人）に再発を認めた。

発症は殆どが20歳以上であり，部位は右に多く，左のみのものは一人もなかった。また，脊椎や胸郭の変形は軽度な人も多かった。更に，半数近く（4/9）が気胸発症時+に特別の呼吸管理を受けておらず，自発呼吸であったことが分かった。体重は軽いものが多く，全例が当時30 kg 以下であった。

以下順に年齢，呼吸管理状況，体重に関する集計結果を示す。

表2は対象者全例についての年齢に関する集計である。調査時現在20歳以上の群では気胸経験者の頻度が約31%（8/26）と高く，20歳未満の群と明らかな差を認めた。

表3は呼吸管理状況に関する集計である。DMD では，呼吸管理を受ける患者の人数は年齢による違いが大きいため，気胸経験者については気胸発症時+，未経験者については調査時

表1　気胸経験者リスト

症例	発症時年齢（歳）	部位	脊椎／胸郭変形	呼吸管理	推定体重（kg）
S.K.	12	右	著明	CR	22.5
H.O.	20	左右	著明	自発	21.0
R.S.	20	右	軽度	CR	25.5
A.A.	21	右	軽度	自発	23.0
Y.Y.	25	右	軽度	CR	29.0
T.F.	27	左右	軽度	自発	26.0
K.S.	28	右	軽度	CR	24.0
T.S.	28	右	中等度	CR	21.5
H.T.	不明（20以下）	右	中等度	自発	不明

表2　年齢に関する集計

	20歳未満	20歳以上	計
気胸経験あり	1	8	9
気胸経験なし	23	18	41
計	24	26	50

表3　呼吸管理状況に関する集計（CR/respirator）

	気胸経験	気胸未経験	計
管理あり	4（4/0）	7（3/4）	11
管理なし	3	11	14
計	7	18	25

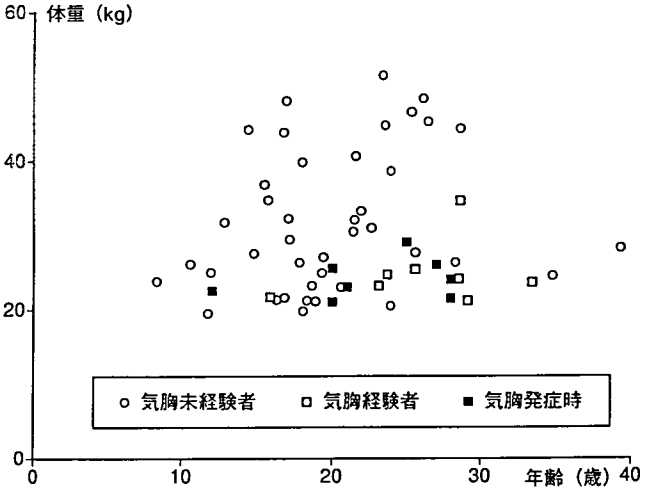


図1

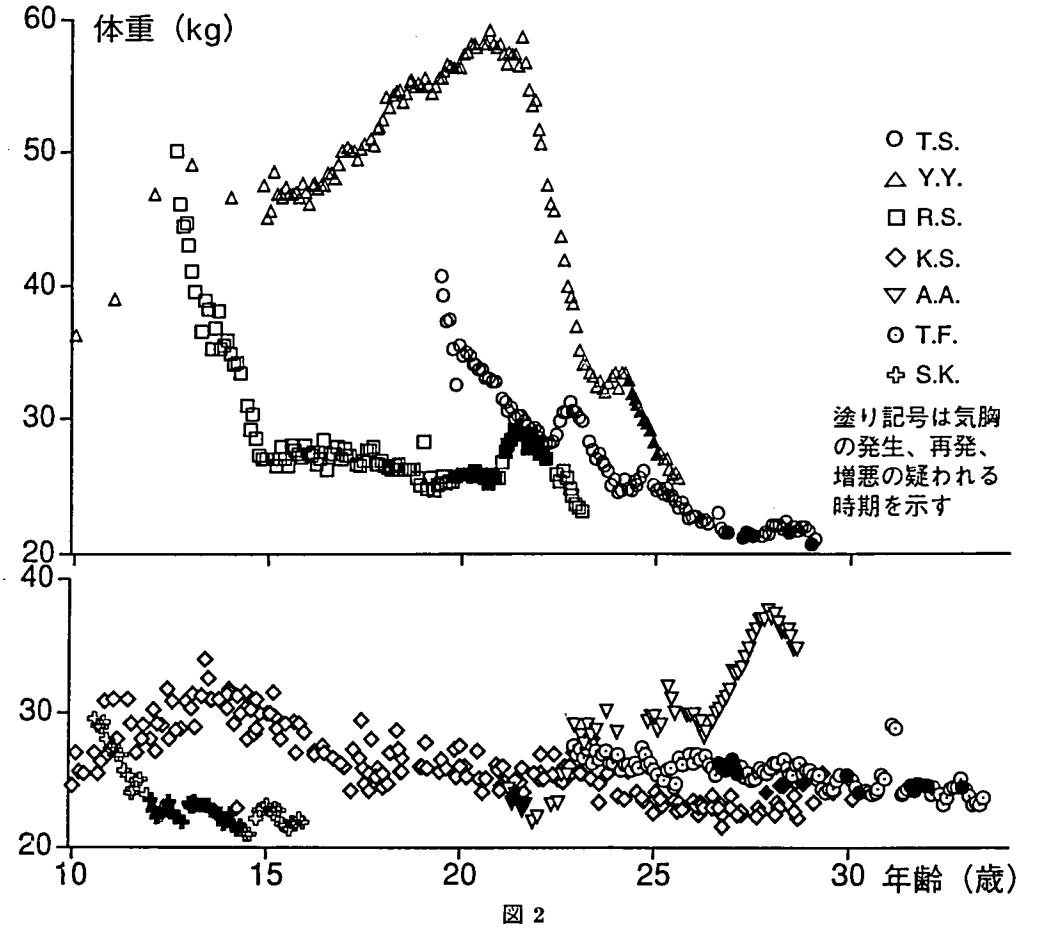


図 2

の年齢が20歳以上の人のみ集計に加えた。（　）はそれらの時点での状況を示す。

呼吸管理を受けている人の割合は両群間で際だった差を認めなかった。尚，気胸経験・未経験者ともに調査時現在呼吸管理を受けていた人について，その平均開始時期は，気胸経験者（8名）で21.3歳（18.1歳～27.3歳），未経験者（7名）で22.5歳（17.5歳～25.8歳）と殆ど差がなかった。

図1は年齢と体重の相関散布図である（データ不明の1名を除く）。気胸経験者については，気胸発症時$^{+}$を別に示した為，各人に2つのプロットが対応する。気胸発症時$^{+}$は年齢の割に低体重である傾向が伺われた。

図2は，データの揃っている気胸経験者について，体重の変化を経時的に示したものである。気胸の発生，再発または増悪が疑われる時期を重ねて示してある。もともと比較的体重がある患者について上段に分けて示したが，この様な人では加齢と共にるい痩が進行した後に気胸を発症しやすい傾向が伺われた。

表4に重心病棟患者との比較を示した。重心群の疾患は，脳性麻痺が主体で，その他代謝異常，変性疾患，中枢神経奇形などが含まれていた。両群の平均年齢，平均体重に大きな差はなく，重心群には，DMD 群の気胸経験者の気胸発症時$^{+}$体重（30 kg 以下）に相当する人が21名含まれていた。

表4　重心患者との比較

	DMD	重心患者
患者数	26	41
年齢（平均）	20-39（25.3）	20-44（30.2）
平均体重	32.1	30.1
気胸発生率	31%	0%

重心群では，3名に肺野の異常線条影を認めたが，明らかな気胸像は認めず，自然気胸発生率* は DMD 群より明らかに少なかった。

まとめ・考察

特発性自然気胸は20歳台前半の痩せ型の男性に多いとされ，一般に左右差はないといわれるが，やや左に多いという報告もある[1]。

本研究では，左右差の点を除き，概ねこれに矛盾しない結果が得られたが，いくつかの点で DMD 患者に特有と思われる結果を得た。

まず，DMD では（レントゲン所見上明かな呼吸器系基礎疾患を伴わない）自然気胸発生率* が 18%（9/50）と明らかに高い。この点からすると，DMD は続発性気胸の基礎疾患として位置づけられる可能性もある。

その他の特徴を列挙すると，部位は右に多く，胸郭変形の程度が軽いものや呼吸管理関始以前の発症も少なくなく，自覚症状に乏しく incidental な発見が多く，経過は概ね良好だが再発も少なくないことが明らかとなった。

また，自然気胸の危険因子として，年齢（20歳以上），低体重（30 kg 以下）が疑われ，これらは，呼吸管理や胸郭変形などと互いに交絡的な関係にあるものと思われた。

更に，同様に低体重者が多い重心病棟入院患者群との比較では，自然気胸発生率* は明らかに DMD 群に高かった。両群間でレントゲン写真の follow 間隔が異なるなどの問題点はあるが，DMD 患者では，疾患に特有の外的或いは内的要因が関与している可能性が示唆された。前者としては，用手呼吸など胸壁へ直接外力が加わる機会がより多い可能性があること，後者としては肺組織のレベルでの異常が関与している可能性が考えられる。

恐らく，DMD という疾患が，自然気胸の一般的な危険因子とされる様な体格を来たし易い上に，何らかの疾患特有の因子が相加或いは相乗的に作用しているものと推定される。

今後，大規模な prospective study により DMD における自然気胸の危険因子を明らかにし，更に組織学的な検討なども加えることが出来れば，DMD の呼吸管理や病態の解明に役立つ可能性があると思われた。

文　献

1）武野良仁監修：自然気胸，気胸研究会編，鳳鳴堂書店，第1版，1986年

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）における心不全と心胸郭比（CTR）との関連について

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]，出　塚　次　郎[2]，塚　野　真　也[3]
[1] 国立療養所新潟病院神経内科　現・秋田赤十字病院神経内科
[2] 国立療養所新潟病院神経内科　現・佐渡総合病院神経内科　[3] 新潟大学小児科

要　旨

臨床的・遺伝子学的に Duchenne 型筋ジストロフィーと診断した自験例23例に於いて，心エコーでの画像上，左室の収縮能の低下を左室短縮率（FS）で測定し，さらに心不全への移行前後に同時に撮影した胸部X線写真より心胸郭比（CTR）を算出しその変化を見た。CTR を測定しやすいように側彎や肥満度を一定以下に制限した症例のみで検討した。FS と CTR の関係では回帰直線で負の相関関係が見られたが，FS が0%でも CTR が60%を越えることはなかった。各症例ごとでは，心不全の指標として心エコー上 FS の低下があっても，CTR の増大はほとんど見られなかった。若年性で心不全をきたす DMD の症例は心肥大し，CTR も増大するが，その他の DMD では心肥大せず，CTR も増大しない。このことは心不全の評価に CTR は参考にならず，心エコーなどで経過観察し，早期発見・早期治療を心がけることが重要であることを示すと考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の患者は，末期には呼吸不全[1)2)]と心不全[3)]を合併し死に至る。呼吸不全は人工呼吸器により管理する事が可能であるが，心不全に対しては現在のところ薬物などの対症療法しかない。このため心不全の徴候を早めに感知し，治療を開始する事が重要となる。DMD では，若年性心不全例で心肥大する症例が存在することが知られている[3)4)]。これまで DMD での心不全の簡便な指標として，胸部X線写真での心胸郭比（CTR）が参考にされてきた[3)]が，DMD の中には心肥大を起こさない群があり[5)6)7)8)]，むしろこの群の方が DMD に於ける心筋の末期の姿を示すのではないかと推測される。

今回われわれは，DMD 患者に於いて，CTR が，心不全の進行度と比例するのか否か検討し，さらに CTR が増大しない DMD の心不全の特徴を検討した。

対　象

DMD と診断された国立療養所新潟病院に入院中の男子23名。年齢は，13歳1ヶ月～29歳3ヶ月（平均年齢20歳3ヶ月）で，以下の条件を満たすものとした。

1）心エコー上で心不全と診断された症例。（心不全の指標として左室駆出率（EF），左室短縮率（FS）を用いたが，FS と EF は比例関係にあり，今回は，心不全の定義としては，FS が20%以下とした。）

2）側彎の程度が軽い症例。（Cobb 角が30度以下の症例とし，側彎が CTR の測定に影響しないようにした。）

3）肥満度が20%を越さない症例。（心・肺

が腹腔臓器で持ち上がらず CTR に影響がでないようにした。)

方　法

1）心不全の評価を画像的に心エコーで行い，左室駆出率（EF），左室短縮率（FS）を測定した。また，同時期に撮影した胸部X線写真で CTR を測定し，その関係を検討した。

2）また各症例ごとに，心不全前後での心エコー上の心機能の推移と CTR の推移を比較検討した。

結　果

DMD の患者の心不全の程度を心エコー（今回は，マーカーとして左室短縮率（FS）を使用した。）と CTR との相関関係を29症例につき調べた。図1で縦軸（Y）に CTR，横軸（X）に FS をとり，各症例ごとにプロットし，回帰直線を求めると，Y＝57.07－0.53X となり負の相関関係が算出される。しかし，Y軸（CTR）が FS＝0% でも 60% を越えず，実際の患者でも60%を越えた症例はなかった。55%以上の症例も1例だけであった。この症例は，心不全になる前の CTR も58%と同様に大きかった。明かな心不全として CTR の値を60%以上にとると，いずれの症例も満たしていないことになる。

次に各症例ごとに，心エコーで心不全（FS＜20%）と診断された時点での CTR と，その約1年前の心不全ではない（FS＞20%）時期での CTR の推移を調べた。表1のように，心不全が進行し CTR が増大した症例が11例（47.8%），逆に心不全が進行したのに CTR が増大しない症例が10例（43.5%），CTR が変化しなかった症例が2例（8.7%）であった。表2の心不全の進行に対しての CTR と FS の変化は，心不全前が，FS＝25.45±4.28%，CTR＝49.00±4.17%，心不全後では，FS＝15.57±3.50%，CTR＝48.98±3.82% となった。FS の変化は－9.87% と減少したが，CTR の変化は－0.02%となり，ほとんど変化はないと考えられた。Student's test の結果でも CTR は有意差なし（$p<0.05$）であった。

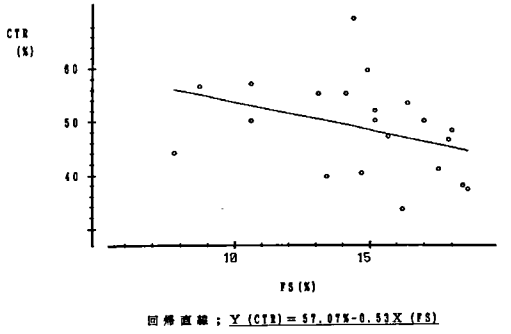


図1　心不全時の FS と CTR との関係

表1　心不全の進行と CTR の変化の関係

心不全が進行した時 CTR が増大した症例	11/23例	47.8%	47.8%
心不全が進行しても CTR が変化しなかった症例	2/23例	8.7%	52.2%
心不全が進行しても CTR が増大しなかった症例	10/23例	43.5%	

表2　心不全前後での CTR と FS の推移

	心不全前(FS＞20%)	心不全後(FS＜20%)
CTR	49.00±4.17%	48.98±3.82%
FS	25.45±4.28%	15.57±3.50%

考　察

一般的な心不全の症例では，心不全の簡単な臨床診療上のメルクマールとして，CTR が有用であり参考になるが，DMD の末期に併発する心不全の状態では，心エコーでの心不全の程度と CTR の増大は一致せず，心不全が進行しても CTR の増大が認められない。DMD の末期で心不全，呼吸不全で亡くなった患者の剖検による心筋では，び慢性の線維化が認められることが知られており[8)9)10)]，この線維化した部分により，心筋が心不全に陥った時，代償性心拡張のメカニズムが妨げられるのでないかと推測される。また，若年性で心不全をきたす DMD 症例では，心筋の線維化がまだ進行していないために，心拡大が起き，CTR が増大するものと考えられる。

まとめ

DMD には早期から心拡大をきたした心不全により若年で死亡する症例[3] があるが，一般的な DMD の末期に併発する心不全では，心拡大がおきず，CTR からは発見が遅れ，心不全を見逃し悪化させることが考えられるので，心エコー等の定期的な経過観察が望ましい。

文　献

1）Gilroy J, Cahalan JL et al: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progessive muscular dystrophy. Circulation **27**: 484, 1963

2）Farah MG, Evans EB et al: Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. Am J Med **69**: 248, 1980

3）田村拓久，高島秀敏ら：若年性で心不全を来して死亡した Duchenne 型ジストロフィー症患者の評価．医療　**44**: 455, 1980

4）豊岡照彦，二見太郎：筋ジストロフィーと心筋症ージストロフィン欠損による拡張型心筋症が存在するか一．内科　**66**: 898, 1990

5）Moriuchi T, Fujii Y et al: Autopsy study on the weight of the heart, liver, kidney and brain in Duchenne muscular dystrophy. Tokushima J Ext Med **38**: 5, 1991

6）足立克仁，川井尚臣ら：Duchenne 型筋ジストロフィー患者における心肥大に関する研究一臨床所見ならびに剖検所見による検討一．神経内科 **39**: 616, 1993

7）三好野産治，足立尚登ら：Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心エコー図一特に早期拡張指標について一．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 p. 99, 1985

8）Matuoka S, Ii K et al: Clinical feature and cardiopulmonary function of patients with atrophic heart in Duchenne muscular dystrophy. Jpn Heart J **28**: 687, 1987.

9）Utsunomiya T, Mori H et al: Long-term observation of cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. Evaluation using systolic time interval and echocardiography. Jpn Heart **31**: 585, 1990

10）Frankel KA, Rosser RJ: The Pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: Epimyocardial fibrosis. Hum Pathol **7**: 375, 1976

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心拍数変動の経年変化についての検討

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院

共同研究者　佐々木　一　哉[1)]，川　村　　潤[1)]，四　倉　正　之[2)]
[1)] 国立療養所東埼玉病院内科　[2)] 杏林大学第二内科

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）では自律神経系の異常が認められ，薬物負荷試験や心拍数変動による解析がなされてきた。今回，Holter 心電図による R-R 間隔の time domain および power spectrum 解析法を用い，自律神経異常の経年的変化について検討した。DMD 患者17名を対象に，Holter 心電図による9年間の follow up を施行，心拍周波数変動の time domain, power spectrum 解析を行なった。time domain 解析では健常者よりも低値を示し，経年的に減少傾向を示した。power spectrum analysis では LF, HF は経年的に減少，LF/HF 比は増加し，これらの日内変動は健常パターンが徐々に消失した。これは，心肺機能低下による交感神経の緊張亢進，もしくは心性自律神経活性の低下などが関与していると推定された。DMD において RR 変動解析は，DMD の重症度，心肺機能低下の指標のひとつになり得ると思われた。

目　的

DMD には多彩な自律神経症状が認められ，薬物負荷試験や心拍数変動による自律神経系の異常について解析がなされてきた。近年，自律神経機能の解析に，心拍数変動の time domain 解析や power spectrum 解析が開発され，糖尿病や心筋梗塞に応用されている[1)2)]。DMD の Holter 心電図による R-R 間隔周波数変動の長期間の経年変化より DMD の自律神経異常について検討した。

方　法

対象は当院入院中の DMD 患者17名で，1983年から1992年までの9年間の follow up を施行した。初年度（83年）の平均年齢は11±3才で Swinyard-Deaver の障害度分類の1度1名，2度2名，3度3名，4度4名，5度4名，6度6名，平均障害度は4.4±1.6度であり，9年後（92年）には平均障害度は6.9±0.8度に進行していた。対象としては同年代健常男性20名を用いた。

解析は Marquette 社製 LASER SXP-8000 を用いて，time domain 解析，power spectrum の平均値，power spectrum の日内変動，覚醒時，睡眠時の差を測定し，これらの経年変化を解析した。パワー値は 0.04-0.15 Hz を低周波数帯（LF），0.15-0.40 Hz を高周波数帯（HF）とし，LF power 値，HF power 値および，LF/HF を求めた。

結　果

time domain 解析の経年変化では，MeanRR, sdRR, SDANN, sd, pNN50 のパラメーターにおいて，DMD は健常者と比べ，すべての年度で有意に低値を示した（図1a）。また，副交感神経の緊張低下を示すとされる rMSSD, pNN

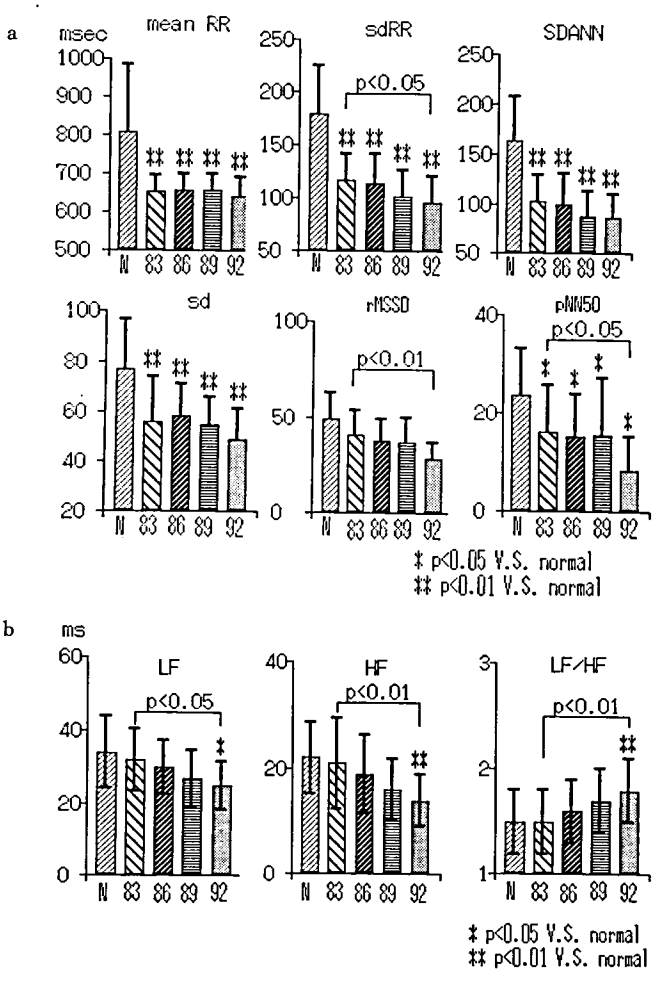


図1 心拍周波数変動解析値の経年変化
a：time domain 解析　b：power spectrum 解析
Nは健常群を，83，86，89，92は各年度を示す。

50は[3]，83年度に比べ92年度に有意に低値を示した。

power spectral 解析では，83年度は健常群と差を認めないが，LF 値，HF 値は経年的に有意に減少し，LF/HF 値は有意に増加を示した（図1b）。HF は副交感神経機能を，LF/HF は交感神経機能を示すとされ[4)5)6)]，交感神経活動の亢進，副交感神経活動の低下が経年的に進行したことを示した。

LF の日内変動では，健常者は夜間低値の傾向がみられるが，DMD では逆に夜間高値をとる傾向がみられた（図2a）。全体の power 値は経年的に減少傾向にあった。HF の日内変動では，年度には健常群と同様に DMD も夜間に高値となる日内変動を示したが，経年的に夜間の HF 値（副交感神経活動の指標）の低下を認め，最終年度には日内変動の消失を認めた（図2b）。LF/HF では，83年度には夜間に低値を示す健常群と同様の日内変動を示したが，経年的に夜間の LF/HF（交感神経活動の指標）は増加し，最終年度は HF と同様に日内変動の消失を認めた（図2c）。

覚醒時（9時から18時まで）と睡眠時（21時から6時まで）の LF/HF の平均を経過年数別に示した（図3）。健常群では覚醒時と睡眠時の差は大きく，覚醒時に交感神経優位を示す

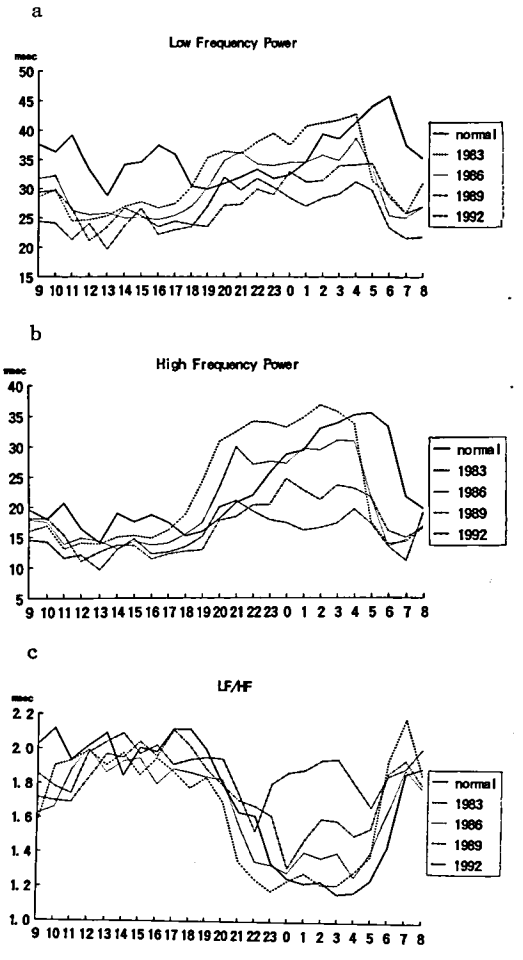


図2 power spectrum 解析値の日内変動の経年変化
a : Low Frequency Power (LF)
b : High Frequency Power (HF)
c : LF/HF

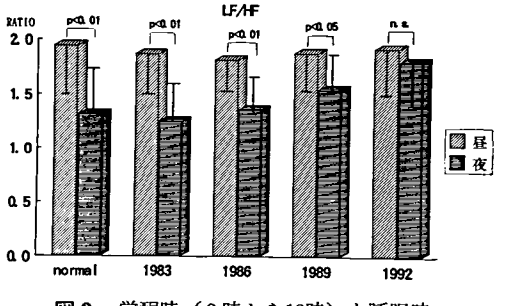


図3 覚醒時（9時から18時）と睡眠時（21時から6時）におけるLF/HF平均値の経年変化

LF/HF の高値がみられるが，DMD では経年的にその差は見られなくなり，9年後には有意差は認められなくなった。

考　按

DMD の自律神経機能を RR 間隔変動分析から検討した。time domain, power spectral 解析，共に経年的な交感神経活動の亢進，副交感神経活動の低下を示した。power spectrum の日内変動では，健常群にみられる交感神経活動と副交感神経活動の日内変動が，徐々に消失していくことが示された。これは健常群では夜間に交感神経系の緊張が低下しているが，DMD では逆に経年的に徐々に亢進していくためと思われた。

DMD の自律神経機能異常の原因について，今回の検討で詳細な解明はできなかったが，呼吸筋および心筋の萎縮による心肺機能低下を原因とした2次的な異常と考えるのが妥当と思われた。しかし，time domain 解析では，心肺機能がそれほど低下していない時期に健常人と比べ自律神経異常が認められ，自律神経自体の異常の存在も否定できないと考えた。

今回の検討より，DMD では自律神経の異常が経年的に進行し，その日内変動も特徴あるパターンを呈することが示された。DMD において RR 変動解析は，DMD の重症度，心肺機能低下の程度の指標のひとつになり得ると思われた。

文　献

1) Pomeranz B, Macaulay RJB et al: Assesment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol **248**: H151-H153, 1985

2) Bekheit S, Tangella M et al: Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction, Am Heart J **119**: 79-65, 1990

3) Ewing D, Neilson JM et al: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24hour electorocardiograms. Br Heart J **52**: 396-402, 1984

4) Yanagisawa A, Miyagawa M et al: The prevalence and prognostic significance of arrhyth-

mias in Duchenne type musculer dystrophy. Am Heart J **124** : 1244-1250, 1992

5) Malliani A, Pageni M et al : Cardiovasculer neural regration explored in the frequency domain. Circulation **84** : 482-492, 1991

6) Kamath MV, Fallen EL et al: Diurnal variations of neurocardiac rhythms in acute myocardial infaction. Am Heart J **68** : 155-160, 1991

筋ジストロフィーの ^{31}P-MRS からみた運動負荷

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　村　川　和　義[1)]，多田羅　勝　義[1)]
吉　田　友　子[1)]，原　田　雅　史[2)]
[1)] 国立療養所徳島病院小児科　[2)] 徳島大学放射線科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の運動機能訓練は重要であるが，過負荷は問題である。^{31}P-MRS を用いて運動負荷の影響を検討した。障害度ステージⅤ～Ⅵの DMD 児3名，11歳の正常男児を対象とした。被験者は仰臥位で膝・下腿を固定し，下腿三頭筋に表面コイルを装着し，MRS を測定した。約2.5 kg の一定した運動負荷で最大限の足関節底屈運動を1分間30回行わせた。負荷は6分間の運動と8分間の休息を2クール行った。超伝導 MR，磁場強度1.5テスラを用い，1回2分間の測定を連続的に行った。正常児では PCr/Pi は運動負荷とともに低下するが，休息とともに速やかに回復していた。DMD 児では PCr/Pi の低下が正常児よりも大きく，回復も悪かった。また，同様の負荷で病期の進行している症例ではCardiac index も上昇していた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィーの運動機能訓練は病勢の進行に対する治療手段として積極的に実施されている。しかし，訓練による over work はかえって筋変性を助長すると考えられる。そこで骨格筋のエネルギー代謝状態を非侵襲的に連続測定できる ^{31}P-MRS を用いて運動負荷の影響について検討した。

対象および方法

被験者は11, 12, 13歳の Duchenne 型筋ジストロフィー3名でステージⅤ1名，Ⅵ2名である（表1）。3名とも装具歩行中で，足底屈の MMT は2.5から3.5であった。足関節の背屈制限はあるが，拘縮は軽度で負荷運動時間に耐えられる者を選んだ。正常コントロールとして11歳の男児にも同様の運動負荷を行った。写真1

表1　^{31}P-MRS

被　験　者	No. 1	No. 2	No. 3
年齢（歳）	11	12	13
Stage	Ⅴ	Ⅵ	Ⅵ
ADL	装具歩行	装具歩行	装具歩行
足底屈（MMT）	3.5	2.5	3
足背屈（ROM）	−5	−15	−25
血清 CK 値（IU）	7375	8040	4720
腓腹筋（CT 値）	−24.6	−4	−36.5

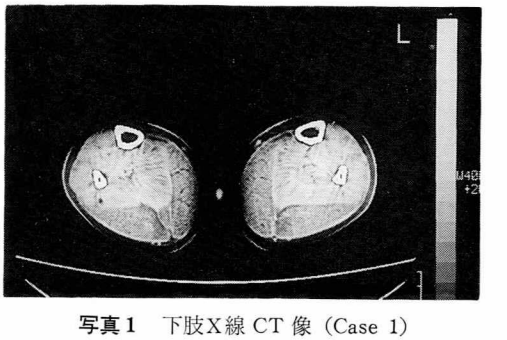


写真1　下肢X線 CT 像（Case 1）

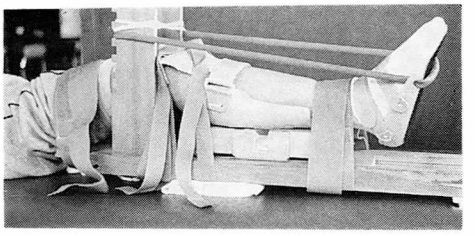


写真 2　MRS 測定実験用装置

はケース1の下腿筋のCT像でCT値は−36.5である。

被験者に MRS 測定台上で仰臥位をとらせ膝・下腿を固定し，下腿三頭筋（外側）に表面コイルを装着した。運動負荷は作製した木製の下腿固定台を用い，フリーの足部に足底板をあて，中枢側にゴム管で連結し，約 2.5 kg の一定した運動負荷で最大限の足関節底屈運動を1分間30回行わせた。負荷方法は6分間の運動と8分間の休息を2クール行った。写真2はこの実験装置である。木製で MR 室に持ち込めるようにした。

MRS測定は超伝導MR，Magnetom（Siemens社製，磁場強度1.5テスラ）を用い，共鳴周波数 25.8 MHZ 表面コイル直径 5 cm，繰り返し時間（TR）1.5秒，積算回数80回で1回2分間の測定を連続的に行った。測定回数は計15回である。

結　果

正常者の骨格筋の ^{31}P-MRS を図1に示した。左から無機リン（Pi），クレアチンリン酸（PCr），γATP，αATP，βATP の5つのピークを認める。今回の測定では DMD 児で ATP のピークが仮性肥大のためかはっきりしなかったので PCr と Pi の比，PCr/Pi について検討した。図2に示したように，PCr/Pi の値は運動負荷によって，筋肉中の PCr は減少し，Pi が増加するため PCr/Pi は運動負荷で低下する。正常児では PCr/Pi は運動負荷によって低下するが，休息とともに速やかに運動負荷前値に回復している。2回目の負荷でも同様に前値に回復している。DMD 児では PCr/Pi の低下が正常児よりも著明であった。ステージVのケース1では1回目の負荷後の休息の時には負荷前の値に回復しているが，2回目の負荷後は8分間の休息中には PCr/Pi の値は回復していない。ステージVIのケース2では1回目の負荷後の回

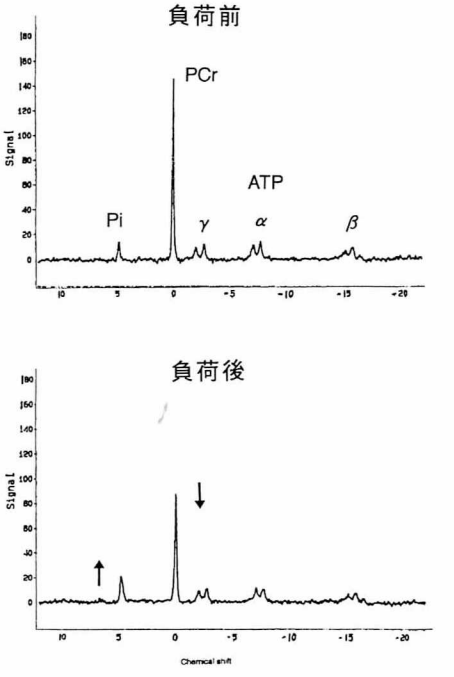


図　1

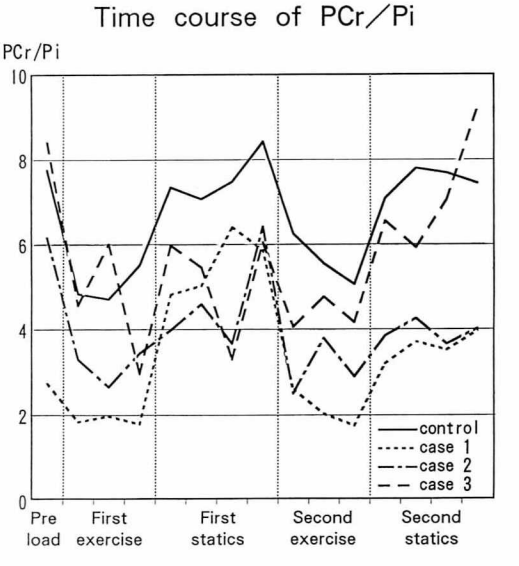


図　2

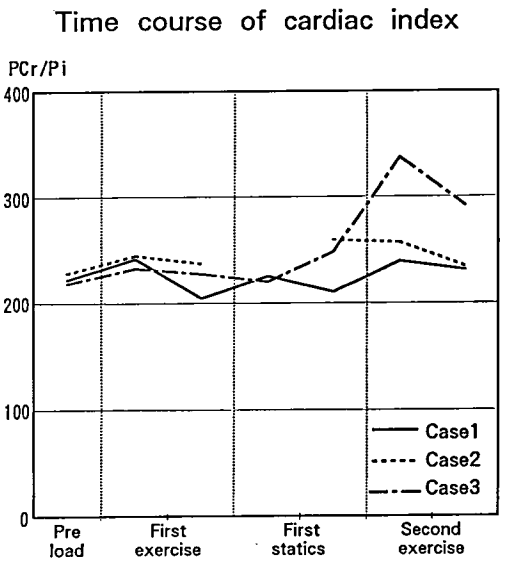


図 3

復はケース1と比べて遅く，2回目の負荷ではケース1と同様に回復していない。ステージⅥのケース3では1回目の負荷後の回復が悪く，2回目の負荷では1回目が過負荷の疲労のためか1回目に比べて低下は軽度である。このため十分な負荷運動ができず，2回目の休息でようやく回復した。なお，ケース1の運動負荷前の値が低下しているのは当初の測定の調整に手間取ったので負荷をかけた状態になったためと思われる。なお，pH の変化は軽度であったため今回は検討しなかった。しかし，病期の進行しているケース3では pH 6.3 前後と酸性にかたよっていた。

被験者に同じ測定装置を用い，同様の運動負荷をかけ心エコー検査をした。その cardiac index の変化を図3に示した。ケース3では2回目の負荷の時に上昇していた。

考　察

近年，筋疾患に ^{31}P-MRS を用いた報告がみられる[1~4]。Duchenne 型筋ジストロフィー運動負荷の影響について，とくに障害がすすむと運動機能訓練と過負荷の関係が問題となる[5]。この基礎的データとするために DMD の運動負荷時の筋エネルギー代謝の動態について ^{31}P-MRSを用い検討した。その結果，PCr/Piの値は DMD 児で正常児と比較してより低下し，回復も悪く，特に2回の負荷をかけたあとの回復が悪かった。これは DMD 児では筋病変のため正常児と比較して運動負荷の影響が強いことを示している。特に過負荷になったときの回復が悪いことがわかった。このように ^{31}P-MRS による PCr/Pi の値は筋障害の程度によって高低がみられるが，運動負荷の経時的変化をとらえることができ，エネルギー代謝に関与するリン酸化合物の動態を示すことができる。運動による筋収縮に対して ATP 供給は良好でクレアチンリン酸をエネルギー源としている。したがって，DMD の弱化した局所の筋エネルギー代謝の変動を知る客観的な指標として ^{31}P-MRS は有用である。また，病期の進行した症例では運動負荷による cardiac index の上昇もみられ，心臓に対しての負担になっている。Cardiac index と MRS の PCr/Pi の間には密接な関係のあることが示唆された。従来から運動負荷の判定に酸素消費量，心拍出量，血中乳酸値などからのアプローチがある。また，運動訓練のリスク管理に安静，運動時の脈拍数，自，他覚症状が指標となっている。ケース3で pH 酸性，cardiac index の上昇，軽度疲労の訴えがあった。実際には至適運動量は決めがたい。DMD の運動訓練負荷量について10分間歩行では問題なく20分間連続歩行で心負担となること，エネルギー代謝と訓練負荷との関係などから廃用性萎縮の防止，改善のための通常の筋力維持訓練では瞬発力，耐久性の低いため，over work にはなり難いといえる。しかし，今回の ^{31}P-MRS から得た筋の運動負荷の対象過程からみて筋力低下による易疲労性，回復性などは筋障害を反映したもので運動訓練に対し決意が必要である。心筋変性と筋変性の運動負荷による関連性も考えられるので over work はさけねばならない。

ま と め

1．DMD の運動負荷時の筋エネルギー代謝の動態について ^{31}P-MRS を用い実験的に検討した。
2．PCr/Pi は DMD 児の運動負荷で低下し，

正常児より回復が悪く，２回の負荷で著しかった。

3．同じ運動負荷において病期の進行した児では Cardiac index の上昇がみられた。

4．PCr/Pi は筋障害に対する運動負荷の客観的指標となりうる。

文　献

1）川井　充，相沢仁志ら：糖原病Ⅲ型の ^{31}P-MRS spectroscopy. 臨床神経学 **28**：5, 479-484, 1988

2）川井　充，伊藤正光ら：^{31}P, ^{1}H-NMR spectroscopy の筋疾患への応用―技術的検討　筋ジス第３班昭和60年度研究報告書　1986, p. 48

3）川井　充，伊藤正光ら：Mitochondrial Myopathy の ^{31}P-NMR spectroscopy 筋生検所見との対比，厚生省精神疾患研究62年度報告書　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. 109

4）田代邦雄，伊藤和則ら：ミトコンドリアミオパチーの ^{31}P-MR spectroscopy による検討　厚生省精神疾患研究平成元年度報告書　筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および関連疾患の病態とその病因に関する研究　1990　p. 229

5）松家　豊：筋ジストロフィー症患者の体力，総合リハビリテーション，**12**, 865, 1984

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者に認められた網膜電図異常

班　員　松　尾　雅　文
神戸大学医学部国際交流センター

共同研究者　西尾久英[1)]，木藤嘉彦[1)]，成田奈緒子[1)]
竹島泰弘[1)]，和田博子[1)]，中村肇[1)]
本田茂[2)]，井上正則[2)]，山本節[2)]
[1)] 神戸大学医学部小児科学教室　[2)] 神戸大学医学部眼科学教室

要　旨

9例の DMD 患者において，全例，異常網膜電図（ERG）所見が得られた。a 波は正常であるものの，b 波の潜時は延長し，その振幅も減少していた。最初の律動小波（opl）においても，潜時が延長する傾向を認めた。これらの所見より，ジストロフィンが神経活動に重要な役割を果たしている可能性とともに，そのジストロフィンの欠損が網膜の postsynaptic な細胞群の活動性を減少させ得る可能性が強く示唆された。

目　的

近年，ジストロフィンは網膜の外網状層にも存在することが報告され，Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）のモデル動物である mdx マウスでは，骨格筋のみならず，網膜の外網状層のジストロフィンも欠損していることが報告されている[1)]が，網膜においてもジストロフィンの機能は不明である。そこで，私たちは，網膜におけるジストロフィンの機能を明らかにする目的で，DMD 患者を対象に網膜電図（ERG）所見を検討した。

対象および方法

DMD 患者9名を対象に，一般的な眼科検診（眼底検査を含む）および ERG 検査を実施した。ERG 検査には MEM4104（日本光電）を用いた。10分間の暗順応後に眼前 30 cm より 20 J の閃光刺激を与え，ERG を記録した。コントロールとして，本人，保護者の許可を得て，12歳，14歳，24歳の3人の健康人の ERG を記録した。

結　果

いずれの対象患者も，一般的な眼科検診においては視機能異常や眼底所見の異常を認めなかった。しかし，ERG 検査では，a 波は正常で

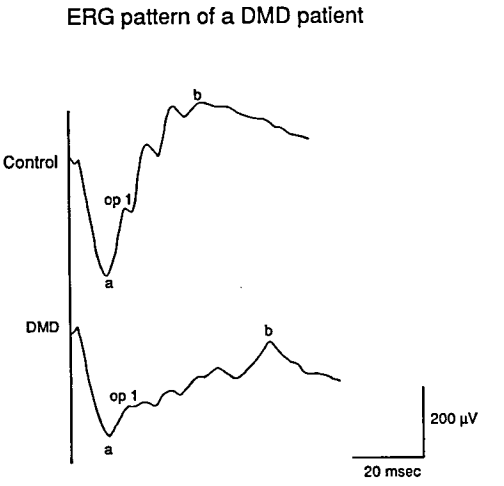


図　1

表1　Electroretinogram data

	DMD		Controls	
a-amplitude (μV)	344±22	(n=17)	370±30	(n=6)
b-amplitude (μV)	285±21	(n=17)	560±24	(n=6)
b/a	0.87±0.09	(n=17)	1.55±0.11	(n=6)
opl-latency (ms)	21.69±0.62	(n=15)	18.78±0.19	(n=6)
b-latency (ms)	61.08±2.13	(n= 9)	42.42±0.47	(n=6)

あるものの，b波の潜時は延長し，その振幅も減少しているという所見を全例に認めた。最初の律動小波 (opl) においても，b波ほど顕著ではないが，潜時が延長する傾向を認めた（図1，表1）。

考　察

ERG のb波は，網膜内顆粒層に存在する双極細胞などの postsynaptic な細胞群の活動に引き続いて起こるミュラー細胞の活動を反映する成分である。DMD 患者の ERG においてb波振幅が減少していたことより，ジストロフィンが神経活動に重要な役割を果たしている可能性とともに，そのジストロフィンの欠損が網膜の postsynaptic な細胞群の活動性を減少させ得る可能性が強く示唆された。

しかし，Pillers らの報告では，DMD 患者と Becker 型筋ジストロフィー患者とでは ERG パターンに差がなかった[2]。ジストロフィン蛋白が不完全ながらも存在する Becker 型筋ジストロフィー患者において，DMD と同じ ERG パターンであったことは，網膜におけるジストロフィンの機能を考える上で重要な点である。また最近の Cibis らの報告では，ジストロフィンの欠損した mdx マウスの ERG は正常であったということである[3]。今後，ジストロフィン遺伝子の異常部位と ERG 所見との関連についてさらに詳しい解析が必要である。

文　献

1）Miike T, Miyatake M et al : Immunohistochemical dystrophin reaction in synaptic regions. Brain Dev. **11** : 344-346, 1989

2）Pillers DAM, Bulman DE et al : Dystrophin expression in the human retina is required for normal function as defined by electroretinography. Nature Genet. **4** : 82-86, 1993

3）Cibis GW, Fitzgerald KM et al : The effects of dystrophin gene mutations on the EEG in mice and humans. Invest. Ophthalmol. Visual Science **34** : 3646-3652, 1993

筋ジストロフィー患者における聴覚および色覚刺激 P300 の検討

班　員　寺　本　仁　郎
国立療養所再春荘病院神経内科

共同研究者　池田晃章[1)]，岡部紘明[1)]，福島達臣[1)]
内野　誠[2)]，安藤正幸[2)]，末竹寛子[3)]
矢津田三夫[3)]，渡辺　進[3)]，山下太郎[3)]

[1)] 熊本大学病院中央検査部　[2)] 熊本大学病院第一内科　[3)] 国立療養所再春荘病院神経内科

要　旨

筋力低下した筋ジストロフィー（筋ジス）患者，Duchenne 型（DMD）11名，Becker 型（BMD）7名，および肢帯型（LG）7名，を対象として肉体的負荷を要せずに測定できる事象関連電位を用いて認知障害について検討した。測定には，tone/tone（tone 法）および tone/click（click 法）の2種類の音刺激と，色刺激（visual 法）を行った。P300 の潜時延長，振幅低下，消失などの異常出現の割合は，DMD では tone/click/visual 法でそれぞれ 64%/18%/45%であり，潜時は正常だが tone 法の振幅は有意に低下していた。BMD では14%/14%/50%，LG では 43%/43%/43% であり click 法の Cz における潜時が有意に延長していた。改訂版の成人あるいは小児用の Wechsler 式知能検査の TIQ の平均値は，DMD 72, BMD 89, LG 96であった。以上より，DMD では明らかな知能低下とともに高率に P300 異常（特に tone 法で）があり，BMD では軽度の知能低下はあるが P300 異常は少なく，LG は知能低下はないが P300 異常は一部に認められた。

目　的

DMD では知能低下の存在が指摘されているが，従来の質問紙による知能検査法は，被検者の自発的な協力に大きく依存すること，また手の筋力低下のために進行期における検査はかなり困難であることなどのために客観的な評価は必ずしも十分でない。最近臨床応用されつつある認知性事象関連電位（CERP）は，客観的な知能障害の検査として注目されており，被検者の自発的協力や肉体的負荷をあまり必要とせずに測定が可能である[1)]。そこで，各種の知能検査に加えて，音と色刺激を用いた CERP を測定して本症を含めた筋ジスにおける知能および認知障害について多角的かつより客観的に評価するとともに，この検査法の臨床的有用性につき検討した。

対　象

対象患者は全て再春荘病院筋ジス病棟入院患者であり，内訳は，DMD 男11名（10－20 yrs., 14.8±2.9 yrs.）と正常対照男15名（10－19 yrs., 14.0±2.7 yrs.），BMD 男7名（16－53 yrs., 31.3±13.7 yrs.）と正常対照男27名（16－52yrs., 34.5±10.7 yrs.），LG 7名（男5名，女2名；47－65 yrs., 56.6±5.2 yrs.）と正常対照14名（男5名，女9名；50－65 yrs., 56.4±5.3 yrs.）である。低酸素脳症や高炭酸ガス血症による影響を考慮してレスピレータ装着者は除外した。

方　法

CERP の測定には oddball 課題を用い，標的／非標的刺激として，ヘッドホーンから両耳に 2000 Hz tone/1000 Hz tone burst (tone 法) および 2000 Hz tone/click sound (click 法) の2種類の音刺激と，眼前80 cm のテレビスクリーンから赤／緑色の長方形 (24×15 cm) の色刺激 (visual 法) を行い，被検者には標的刺激のみの数を頭の中で数えるように指示した。頭皮上の3箇所 (Fz, Cz, Pz) から脳波を記録し，標的刺激に対する反応の加算平均波形から P300 頂点の潜時と基線からの振幅を測定した。また，患者全員に検査の時期にほぼ一致させて質問紙による知能検査として，Mini-Mental State (MMS)，改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)，改訂版の成人あるいは小児用の Wechsler 式知能スケール (WAIS-R, WISC-R) を実施した。

結　果

1) 知能検査の点数 (mean±SD)：MMS/HDS-R (ともに30点満点) では，DMD, BMD, LG の順に，26.5±5.4/25.2±5.8, 28.3±3.0/28.3±3.3, 26.0±4.8/26.6±2.5であり，患者群間で有意な差はなかった。WAIS-RあるいはWISC-R の TIQ (VIQ/PIQ) では，72.3±15.2 (75.4±18.2/74.5±13.1)，88.9±27.3(93.6±26.9/83.0±20.8)，96.3±11.2 (109.2±15.6/86.0±13.1)であり，DMD ではLGに比しVIQの平均値が有意に低かった (P<0.05)(図1)。ただし，LG の中で，2名は WAIS の検査を拒否し，1名は動作性検査が不可能であった。

2) P300 の潜時延長，振幅低下，消失などの異常出現の割合：DMD では tone 法11名中7名 (64%)，click 法2名 (18%)，visual 法5名 (45%) であった。潜時については正常対照群との差はなかったが，tone 法では振幅が有意に低下していた (p<0.01−0.1) (表1，図2，図3)。BMD では，tone 法7名中1名 (14%)，click 法1名 (14%)，visual 法4名中2名 (他の3名は判定不可) (50%) であったが，有意差はみられなかった (表2)。LG では，tone

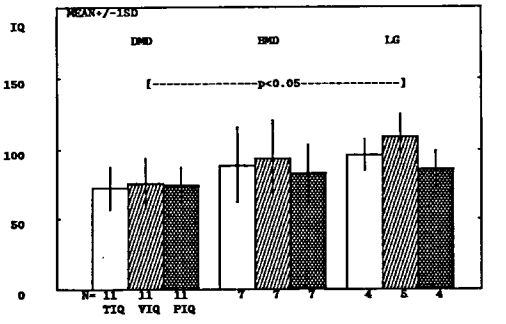


図1　筋ジス患者における知能検査の成績
DMD, BMD, LG 患者における WISC-R および WAIS-R の IQ の結果(mean±1 SD)を言語性 IQ (VIQ)，動作性 IQ (PIQ)，総 IQ (TIQ) で表示している。IQ は，DMD で最も低く，LG はほぼ正常で，BMD は両者の中間であり軽度低下している。

表1　DMD 11例における P300 異常出現例数

	VISUAL			TONE/CLICK			TONE/TONE		
	F	C	P	F	C	P	F	C	P
潜時延長	1	2	0	0	0	0	2	2	2
振幅低下	1	0	0	1	0	1	2	1	4
波の消失	2	1	1	0	0	0	1	1	1
判定不可	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常出現率	4	3	1	1	0	1	5	4	7
(%)	(36	27	9	9	0	9	45	36	64)
	5/11(45%)			2/11(18%)			7/11(64%)		
正常対照との平均値の差の検定									
潜　時	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS	NS	NS
振　幅	NS	NS	NS	NS	NS	NS	*	***	***

NS=not significant, *=p<0.1, ***=p<0.01

表2　BMD 7例における P300 異常出現例数

	VISUAL			TONE/CLICK			TONE/TONE		
	F	C	P	F	C	P	F	C	P
潜時延長	1	1	1	1	1	0	0	1	1
振幅低下	0	0	1	0	0	0	1	0	0
波の消失	1	1	1	0	0	0	0	0	0
判定不可	3	3	3	0	0	0	0	0	0
異常出現率	2	2	2	1	1	0	1	1	1
(%)	(50	50	50	14	14	0	14	14	14
	2/4(50%)			1/7(14%)			1/7(14%)		
正常対照との平均値の差の検定									
潜　時	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
振　幅	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS=not significant

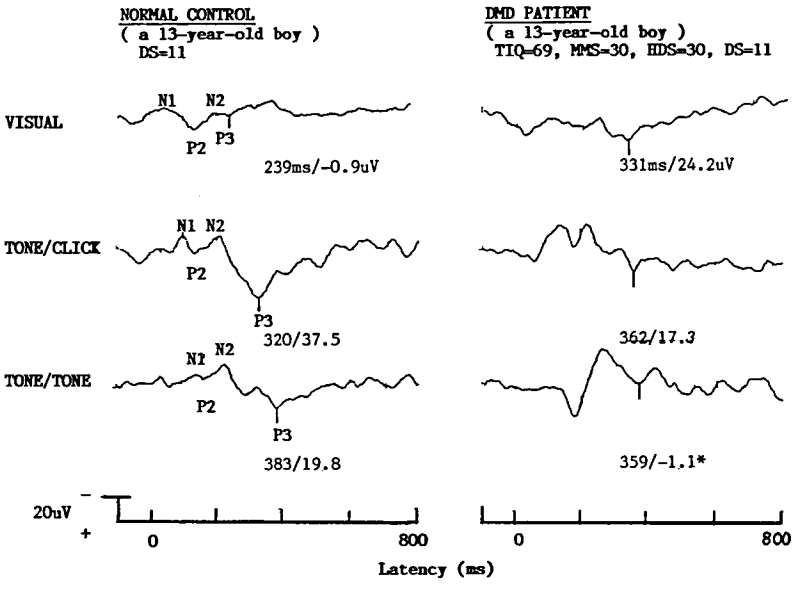


図2 13歳の DMD 患者と同年令の健常者における認知性事象関連電位の記録波形
Cz 記録部位における visual 法, click 法, tone 法の波形を示す。P300 (P3) 頂点に縦棒を印して，その潜時/振幅を数字で表示している。この DMD 患者では tone 法における P300 振幅が低下していることが分かる。図の下方が陽性，上方が陰性電位を表す。

表3 LG 7例における P300 異常出現例数

	VISUAL			TONE/CLICK			TONE/TONE		
	F	C	P	F	C	P	F	C	P
潜時延長	3	2	2	3	2	1	1	1	0
振幅低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0
波の消失	0	0	0	0	0	0	2	2	2
判定不可	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常出現率	3	2	2	3	2	1	3	3	2
(%)	(43	29	29	43	29	14	43	43	29)
	3/7(43%)			3/7(43%)			3/7(43%)		
正常対照との平均値の差の検定									
潜　時	NS	NS	NS	NS	NS	**	NS	NS	NS
振　幅	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS=not significant, **=$p<0.05$

法 7名中 3名 (43%), click 法 3名 (43%), visual 法 3名 (43%) であり，click 法の Pz 記録部位における潜時の延長が有意であった ($p<0.05$) (表3)。

考　察

進行性筋ジスの CERP に関する研究は非常に少ない。著者らが調べた限りでは井上らの報告[2]のみである。彼らは，DMD患者10例にtone法によるボタン押し課題を行わせて，著者らの結果と同様に P300 潜時に差はみられなかったとしているが，P300 振幅には言及していない。

知能の低下および P300 異常は DMD では明らかであったが，BMD では軽度であった。骨格筋を中心に脳などにも存在するジストロフィンは，DMD では完全に欠損し，BMD では量的質的異常を呈し，LG では正常に存在する。したがって DMD の低 IQ と P300 の異常はジストロフィン欠損と何らかの関係があると思われる。

LG では click 法において一部 P300 潜時の有意な延長がみられたが，この臨床型は疾患単位とするには問題のあること，今回対象とした症例が少ないことなどから確実な原因を追求することはできなかった。1名の LG 患者は手指の筋力低下のため動作性知能検査が実施不可能であった。したがって筋ジス患者にとって動作性知能検査は筋力低下のために施行困難なことがあり，知能障害の評価法としてはあまり妥当とは思えない。

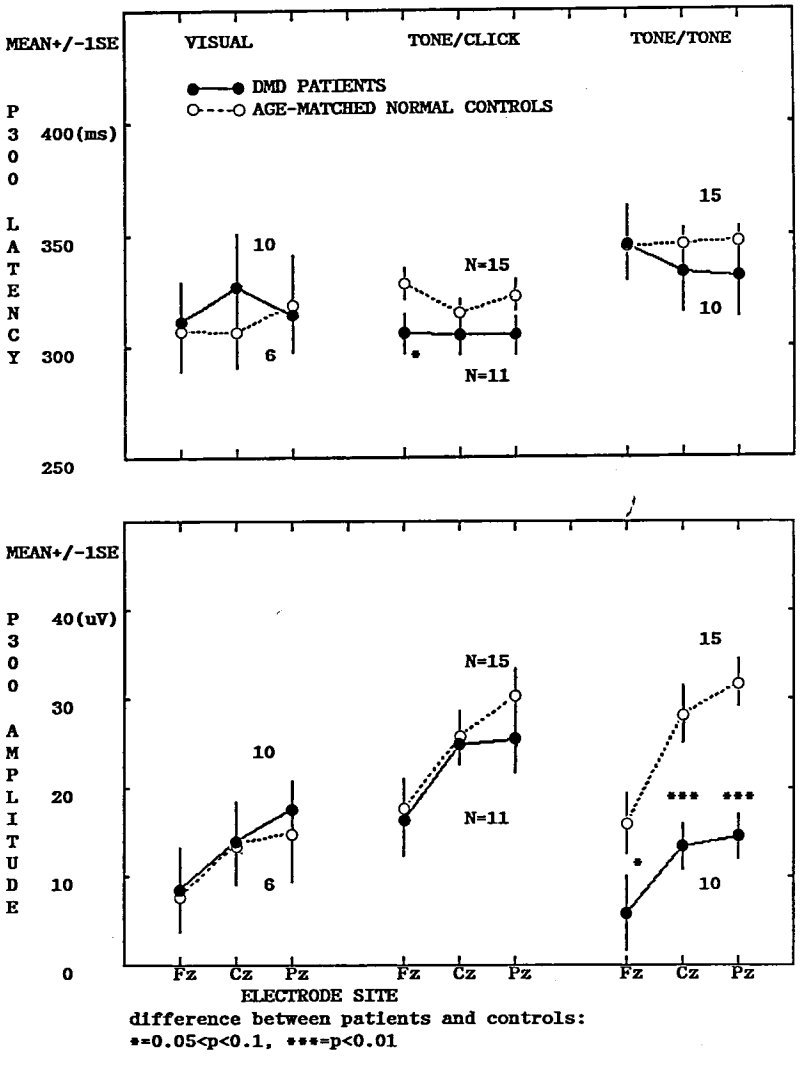


図3　DMD 患者および年齢を一致させた正常対照者における P300 潜時と振幅 (mean±1 SE) の比較

記録部位，検査方法別に両者を比較している。患者群ではどの方法でも対照群との潜時の差はないが，tone 法における P300 振幅は Cz および Pz 記録部位にて有意に低下している。

従来 DMD において PIQ が VIQ より高値をとることが多いとされていたが，今回の検討では PIQ と VIQ はほぼ同じ値であった。この理由として，対象とした年齢層の違いが考えられる。例えば，小笠原ら[3]の対象とした197名の患者の年齢は 6 —16歳であるが，著者らのそれは10—19歳と比較的高いために，疾患の重症度はその分高く，手指の筋力低下が著しいことが PIQ を下げているとも考えられる。

DMD では老人の痴呆のスクリーニングに用いられる HDS-R や MMS のように簡単な知能検査では正常であったが，WAIS-R, WISC-R のように詳細な検査では低下が認められ，かつ P300 異常もみられた。また，著者らの SMON の検討[4]でも，HDS は正常であったが P300 の異常は捉えられていることから，CERP の検出感度は比較的高いと思われる。本研究のように課題が簡単な click 法や visual 法と，課題が

やや困難な tone 法を組み合わせることにより幅広い範囲の認知障害を検出できると思われる[5]。

結　論

1）DMD では明らかな知能低下とともにP300異常がかなり高率に認められた。LG では明らかな知能障害はなかったが，P300 異常は約 4 割の症例にみられた。BMD では軽度の知能障害はあったが，P300 の異常は少なかった。

2）CERP は，高度の筋力低下のために動作性知能検査が不可能な症例や知能検査を拒否する症例にでも適用できたので，筋ジス患者の客観的な知能障害の評価法として有用であると思われた。

文　献

1）Polich J: P300 in clinical applications: meaning, method, and measure ment. Am J EEG Technol **31**: 201, 1991

2）井上謙次郎，岸　雅彦ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における大脳誘発電位後期成分（P300）の検討。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61年度研究報告書。p. 279, 1986

3）小笠原昭彦：Duchenne 型筋ジストロフィー患者の知能．厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィーの心理学的研究。p. 6, 1987

4）Ikeda T, Fukushima T et al: Auditory and colored visual P300 in patients with sequelae of subacute myelo-optico-neuropathy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (in press).

5）池田晃章，福島達臣ら：音および色刺激を用いた認知電位の加齢による影響．日老医誌　**30**: 787, 1993

進行性筋萎縮症の成人例におけるピロカルピン発汗試験

班　員　後　藤　勝　政
国立療養所西別府病院神経内科

共同研究者　杉　原　里　恵[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

進行性筋萎縮症の成人例における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。当院入院中の進行性筋萎縮症の成人例のうち，前回報告した Duchenne 型と福山型筋ジストロフィーを除いた患者を神経原性筋萎縮症と筋原性筋萎縮症に大別した。神経原性筋萎縮症7名，筋原性筋萎縮症12名，および健常人10名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）は神経原性筋萎縮症135±42，筋原性筋萎縮症146±39，健常人175±25であった。神経原性筋萎縮症は健常人と比べ，有意に低値を示した。筋原性筋萎縮症は有意差はなかったものの低下傾向であった。進行性筋萎縮症の成人例においても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。

目　的

われわれは前回 Duchenne 型および福山型の筋ジストロフィーにおけるピロカルピン発汗試験を検討し，筋ジストロフィー(特に福山型)において交感神経節後線維の障害が疑われることを報告した。今回は Duchenne 型と福山型を除いた成人の進行性筋萎縮症の患者における自律神経機能を調べる目的で，同様の検討を行ったので報告する。

対　象

当院筋ジス病棟に入院中の進行性筋萎縮症の成人例のうち，前回報告した 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を除いた患者を神経原性筋萎縮症（運動ニューロン疾患）と筋原性筋萎縮症（筋疾患）に大別した。神経原性筋萎縮症群は7名（年齢26～75歳，平均42.4±17.3歳，男性2名・女性5名。Amyotrophic lateral sclerosis 2名，Spinal progressive muscular atrophy 2名，Kugelberg-Welander 病 1名，Werdnig-Hoffmann 病2名)。筋原性筋萎縮症群は12名（年齢21～69歳，平均41.8±13.6歳，男性6名・女性6名。Myotonic dystrophy 3名，Limb-Girdle 型3名，顔面肩甲上腕型2名，Becker 型2名，ミオパチー2名)。およびコントロールとして健常人10名（年齢33～52歳，平均41.4±5.3歳，女性10名）を対象とした。

方　法

足背にて1％塩酸ピロカルピン溶液を陽極側に，生理食塩水を陰極側において2mA で5分間の通電を行った。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，汗滴鋳型を採取した。光学顕微鏡にて弱拡に拡大し，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

1 cm² あたりの汗滴数は，神経原性筋萎縮症群では135±42，筋原性筋萎縮症群では146±39，健常人では175±25であった（図1）。神経原性筋萎縮症群は健常人と比べて有意な汗滴数の減少を認めた。そのほかの群間では有意差は認められなかったが，筋原性筋萎縮症群も健常人に比べ，汗滴数は減少傾向を認めた。おのおのの疾病の症例数が少ないため，疾病別に検討することはできなかったが，特にある種の疾病で汗滴数が少ないといった偏りは認められなかった。図2は実際の代表的な写真を示したものであるが，神経原性筋萎縮症，筋原性筋萎縮症ともに健常人に比べ，軽度汗滴数が少なく，また汗滴の大きさも小さいのが認められた。

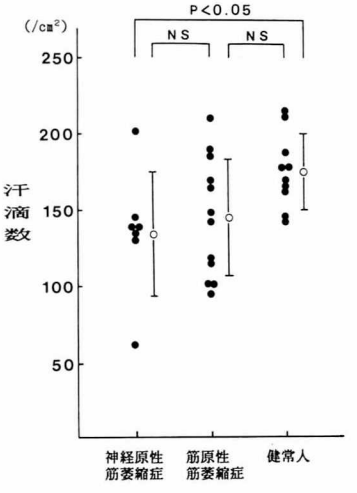


図1　神経原性筋萎縮症，筋原性筋萎縮症，および健常人の1 cm² あたりの汗滴数（汗腺密度）

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，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報告[1]があり，Duchenne 型，Becker 型，肢帯型，筋強直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，筋強直性ジストロフィーにおいては，microneurogram による検討[2]や，head-up tilting 負荷による検討[3]で，交感神経節後線維レベルあるいは末梢血管 α 受容体

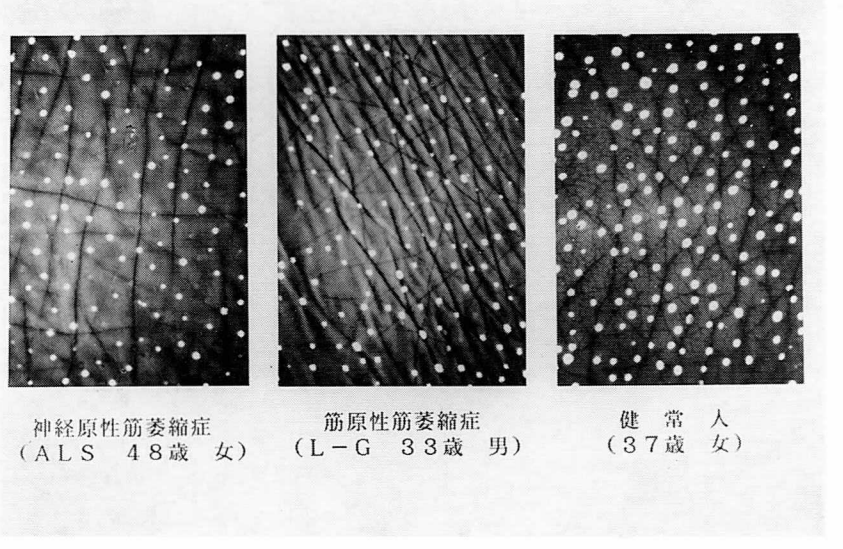


図2　痕跡法による足背部汗滴

レベルでの機能異常の存在が示唆されている。さらに，sympathetic skin respinse (SSR) の異常も報告されており[4]，交感神経節後線維の機能低下を示唆する報告が多い。

前回われわれは Duchenne 型と福山型の筋ジストロフィーに対してピロカルピンの iontophoresis による薬物発汗を行い，特に福山型において有意に低下していることを報告した[5]。今回は成人の進行性筋萎縮症患者を対象として検討を行ったが，筋原性筋萎縮症においては有意差はなかったものの汗腺密度の低下傾向を認め，交感神経節線維の障害が推定された。

一方，神経原性筋萎縮症（いわゆる運動ニューロン疾患）の自律神経機能に関する報告は少なく，ALS の自律神経機能検査では，発汗系で発汗過多を伴うという報告が少数ある[6]。心血管系に関しては交感神経の機能亢進を示す検査所見の報告が多い[6]。しかしながら，今回のわれわれの結果は，神経原性筋萎縮症で汗腺密度の有意な低下を認め，交感神経節後線維の障害が示唆された。この相違は，方法の違い，あるいは対象が均一ではないことが理由かもしれない。また，筋の volume 減少に伴う血流の低下が関係している可能性もある。しかし，ALS 患者において交感神経節後線維の発汗機能検査で異常を認めたという報告[7]もあり，今後この方面での検討が必要と考えられる。

文　献

1）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

2）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

3）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活動―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

4）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

5）三宮邦裕，後藤勝政ら：筋ジストロフィーにおけるピロカルピン発汗試験．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　159，1993

6）服部孝道：運動ニューロン疾患．自律神経疾患基礎と臨床，宇尾野公義・入來正躬編著。金原出版，東京，1992，p. 195

7）Litchy WJ, Low PA et al: Autonomic abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology **37** (Suppl 1): 162, 1987

Nerve Growth Factor およびその受容体と筋疾患の関連について

班　員　三　池　輝　久
熊本大学小児発達学

共同研究者　太　田　順一郎，趙　　基　恩，吉　岡　　毅
熊本大学小児発達学

要　旨

Nerve Growth Factor (NGF) は，筋組織の成熟・分化に影響を持つことが示唆されている。また，我々は，Duchenne 型筋ジストロフィー症の生検筋では血管および再生筋周囲に低親和性 NGF-Receptor (LNGFR) の強い反応が見られることを以前に報告している。今回，他の筋疾患を含めて，NGF・LNGFR・p140^{trk} に対する抗体を用いて，NGF と筋疾患の関連について検討した。LNGFR は，皮膚筋炎 (DM) の筋および筋ジストロフィー症の再生筋の筋線維周囲，筋ジストロフィー症の血管周囲で見られた。p140^{trk} は，DM の筋では，LNGFR と同様の反応を見たが，筋ジストロフィー症の筋では，一部の再生筋に弱陽性反応を見たのみだった。NGF またはそのファミリーは筋ジストロフィー症の病態に，何らかの関わりを持っていると推察された。

目　的

Nerve Growth Factor (NGF) は，交感神経系を中心とした血管系の発生・分化と筋組織の成熟・分化に影響を持つことが示唆されている[1]。また，Duchenne 型筋ジストロフィー症では血清中の NGF レベルが低下傾向にある一方で，生検筋では血管および再生筋周囲に低親和性 NGF-Receptor (LNGFR) の強い反応が見られる[2]。今回，他の筋疾患を含めて，NGF と筋疾患の関連について検討する。

方　法

優性保護法に基づいた人工妊娠中絶によって得られた胎児筋組織および神経筋疾患が疑われた生検筋組織を対象とし，抗 NGF ポリクロナール抗体(岐阜薬科大学分子生物学・林恭三先生より供与)および抗 LNGFR モノクロナール抗体 (AUSTORAL Biological 社製)，抗 p140^{trk} ポリクロナール抗体 (福井医科大学第2内科・武藤多津郎先生より供与) を用いた免疫組織化学的検索を行った。

結　果

胎児では，抗 LNGFR 抗体で，10週ではほぼ全部の筋細胞もしくは筋芽細胞の周囲が染まっていた。14週になると，一部に陰性の筋線維が出現，16〜17週になると陽性反応は，神経が入り込んでいる筋束とスピンドルを含む筋束の筋線維周囲に限極してきた。抗 NGF 抗体では，10週では一部の筋細胞に陽性反応を見るだけだが，次第に広がり，16週には，ほぼ全部の筋線維周囲が陽性となった (Fig. 1)。

また，抗 p140^{trk} 抗体では，12週頃の筋線維に反応が見られはじめ，19週頃まで見られたが，それ以外の正常筋組織では，反応を認めなかった (Fig. 2)。

乳児では，胎児期後期と余り差がなく，LNGFR に対する反応が，さらに限極していた。1

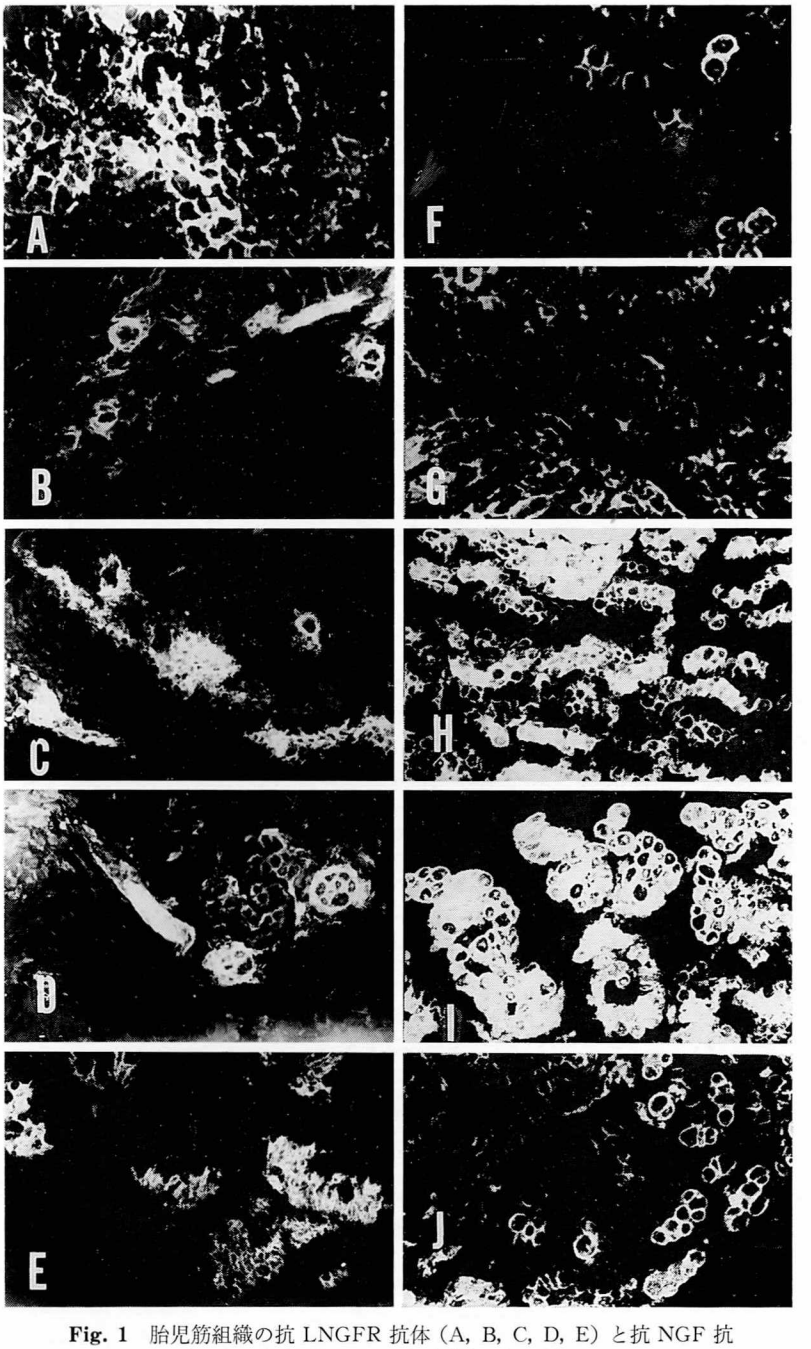


Fig. 1 胎児筋組織の抗 LNGFR 抗体（A, B, C, D, E）と抗 NGF 抗体（F, G, H, I, J）による免疫染色（180倍）
A・F：10週，B・G：14週，C・H：16週，D・I：17週
E・J：19週

歳では一部に筋線維周囲が反応していたが，4歳では血管周囲のみに反応し，10歳になると，ほとんど見られなくなった（Fig. 3）。

疾患筋組織での抗 LNGFR 抗体に対する反応を見ると，DMD では，筋線維周囲が強く反応し，特に再生筋で強い反応が見られ，BMD では，DMD と比べるとやや弱いが同様の所見があり，筋線維周囲に陽性反応があり，福山型

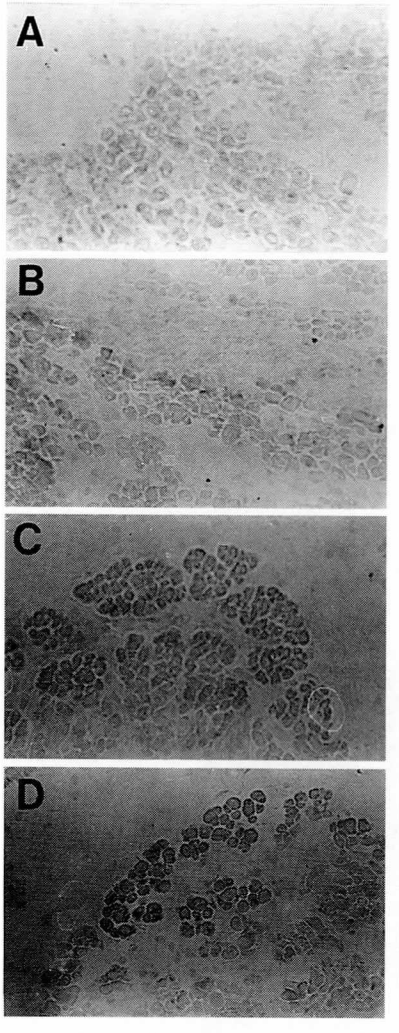


Fig. 2 胎児筋組織の抗 $p140^{trk}$ 抗体による免疫染色（180倍）
A：12週，B：16週
C：17週，D：19週

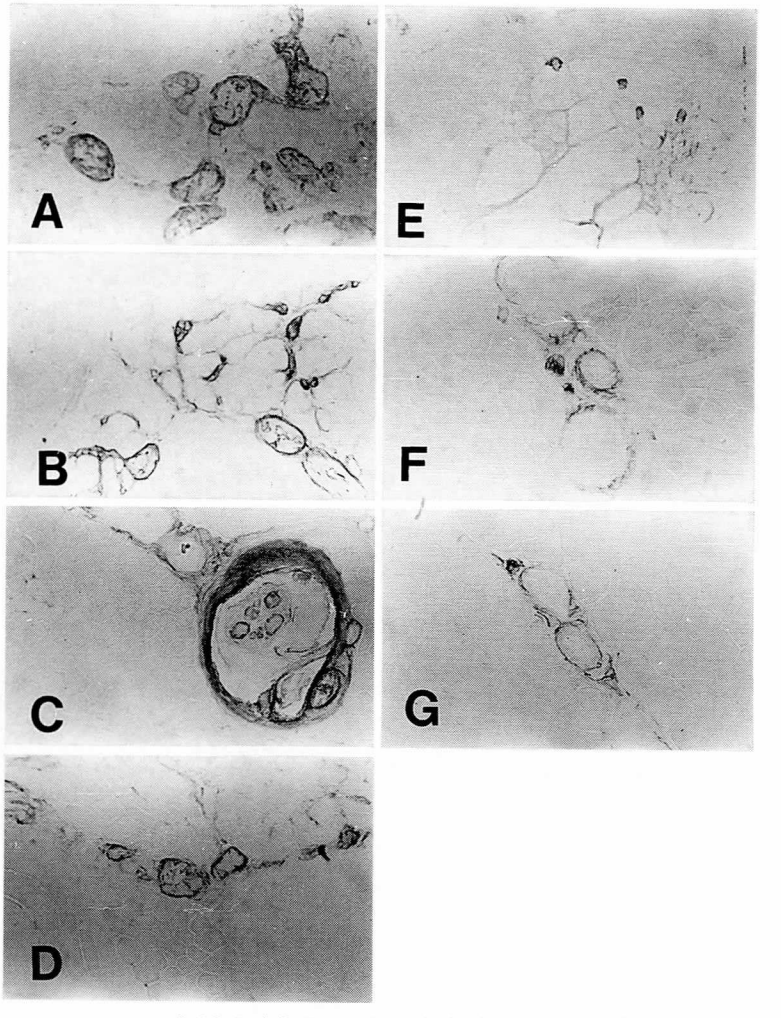


Fig. 3 乳幼児正常筋組織の抗 LNGFR 抗体による免疫染色
A：5カ月，B：10カ月，C：11カ月，D：12カ月
E：1歳3カ月，F：4歳，G：10歳

および非福山型 CMD の例でも同様の反応が見られた(Fig. 4〜6)。遠位型筋ジストロフィー症では，遠位部に当たる前頸骨筋で，抗 LNGFR 抗体で筋線維周囲と血管周囲に反応が見られたが，上腕二頭筋では弱かった（Fig. 7)。DM では，DMD と比べてやや一部に限極しているが，同様の所見があった（Fig. 8)。

抗 $p140^{trk}$ 抗体に対して，筋ジストロフィー症では，筋線維に陽性反応が見られなかったのに対して，DM では，間質周辺の線維に陽性反応が見られた（Fig. 4〜8)。

抗 LNGFR 抗体を用いたウェスタンブロッティングでは，LNGFR の分子量である 75 kd のバンドが見られたほかに，胎児と DM では，約 230 kd のバンドが見られ，CMD では，それよりやや低い位置にバンドが見られた(Fig. 9)。

抗 NGF 抗体を用いたウェスタンブロッティングでも，胎児と DM ではやはり約 230 kd のバンドが見られた（Fig. 10)。

考　察

NGF が神経組織以外の組織の発生・分化・

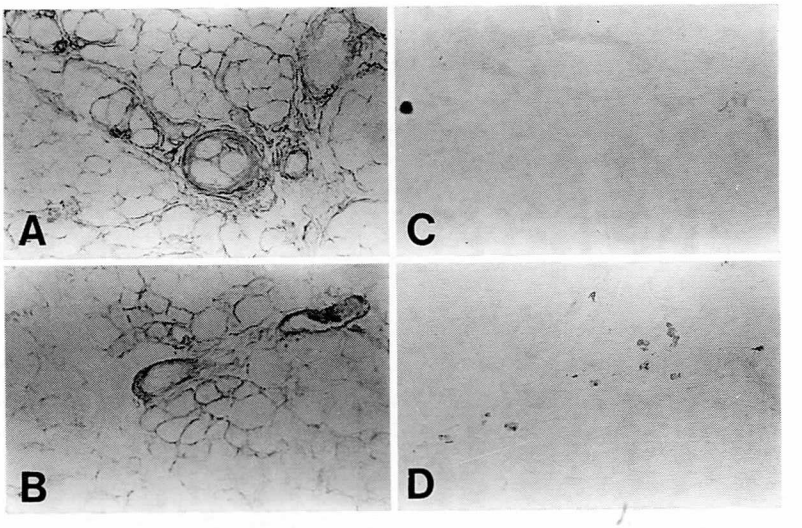


Fig. 4 DMD 患者筋組織の抗 LNGFR 抗体（A, B）と抗 p140^{trk} 抗体（C, D）による免疫染色（180倍）
10カ月男児（A, C）と4歳男児（B, D）

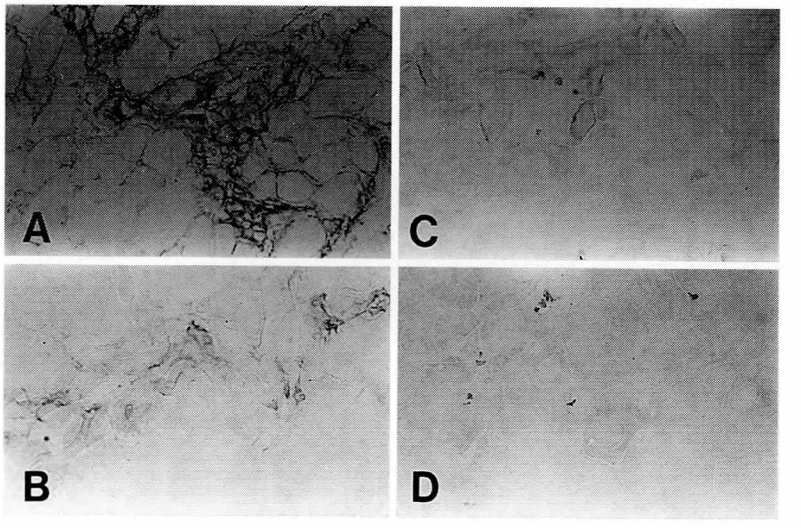


Fig. 5 BMD 患者筋組織の抗 LNGFR 抗体（A, B）と抗 p140^{trk} 抗体（C, D）による免疫染色（180倍）
5歳男児（A, C）と10歳男児（B, D）

成熟に関係している可能性は，以前より報告されてきた[1]。筋組織は，その代表的なものと言われてきた。

分子量 75 kd の NGFR は NGF の低親和性受容体で，NGF ファミリーに共通なものと言われている。一方，p140^{trk} は単独もしくは LNGFR と複合体を形成して，高親和性 NGF 受容体（HNGFR）として作用すると言われている[3]。

今回の結果で，筋組織内の LNGFR の態度は DM と筋ジストロフィー症で類似していたが，HNGFR の態度は明らかに異なっていた。また，ウェスタンブロッティングでみられた 230 kd のバンドは，75 kd の LNGFR と 140 kd の trk が結合した HNGFR に NGF が結合したものと推察された。HNGFR が，治療によ

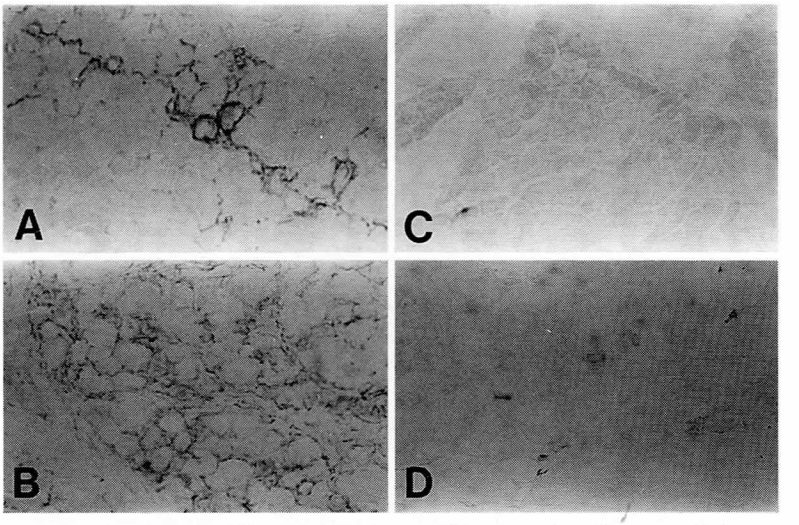


Fig. 6 CMD 患者筋組織の抗 LNGFR 抗体（A, B）と抗 p140^{trk} 抗体（C, D）による免疫染色（180倍）
非福山型 9 カ月女児（A, C）と福山型11カ月女児（B, D）

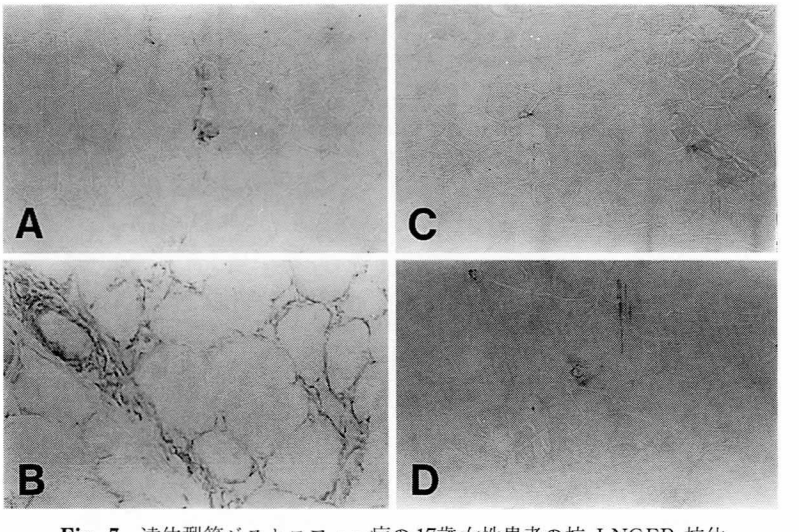


Fig. 7 遠位型筋ジストロフィー症の17歳女性患者の抗 LNGFR 抗体（A, B）と抗 p140^{trk} 抗体（C, D）による免疫染色（180倍）
上腕二頭筋組織（A, C）と前脛骨筋組織（B, D）

って改善可能な DM の筋組織には存在し，筋線維が壊死に陥ってしまう筋ジストロフィー症の筋組織には存在しないことを考えると，NGF は，筋の再生や筋線維の維持に必要な物質の可能性がある。また，LNGFR は両者ともに存在しており，NGF ファミリーが筋疾患の病態に関連があるとも言える。

我々は，筋炎の患者の 1 人から 2 回筋生検を行った経験がある。1 回目は明らかに筋炎の組織所見を呈していたが，2 回目は正常で，LNGFR・p140^{trk} ともに反応は陰性であった。このことは，NGF が筋の再生に必要な物質であることを示唆している。

ま と め

NGF が筋の再生に必要な物質である可能性

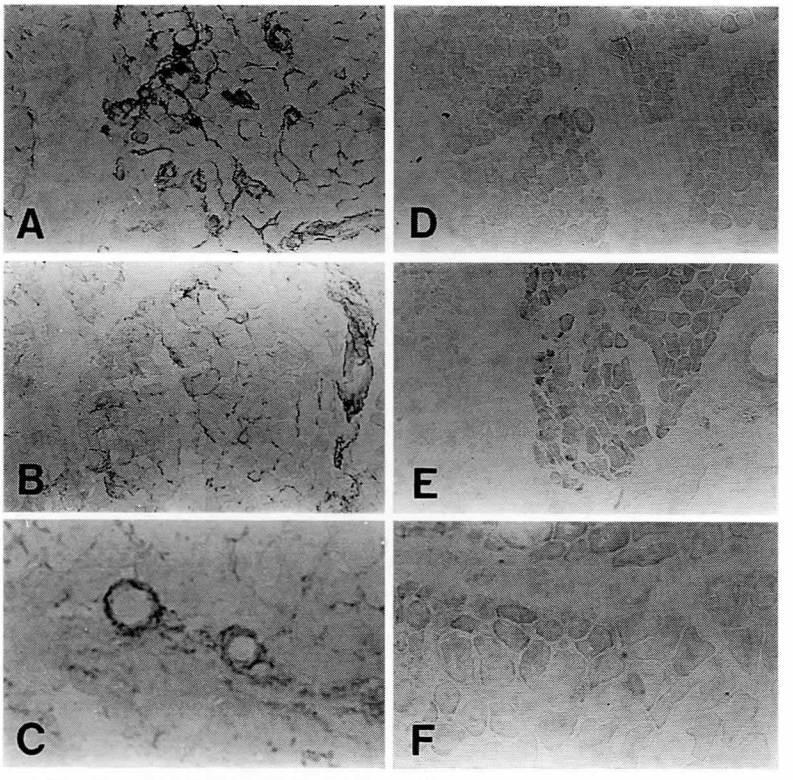


Fig. 8 皮膚筋炎患者筋組織の抗 LNGFR 抗体（A, B, C）と抗 p140^{trk} 抗体（D, E, F）による免疫染色（180倍）
2歳女児（A, D）と7歳女児（B, E）と12歳女児（C, F）

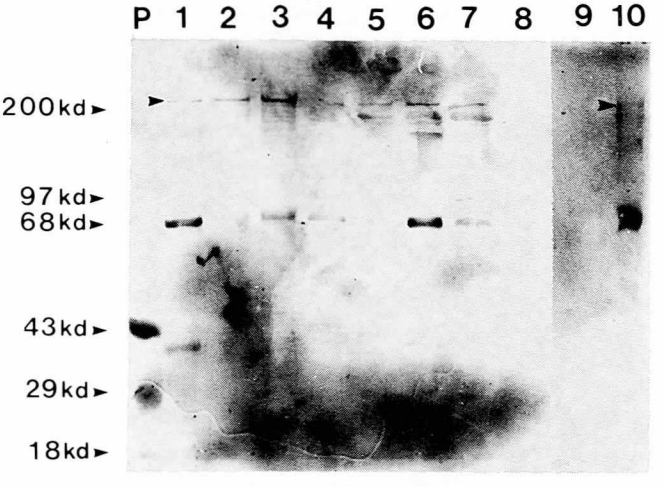


Fig. 9 抗 LNGFR 抗体を用いた Western blotting
1：胎児（9週），2：胎児（10週），3：胎児（11週）
4：DMD，5：DMD，6：FCMD，7：NFCMD
8：Distal type muscular dystrophy (biceps branchii)
9：Distal type muscular dystrophy (tibialis anterior)
10：Dermatomyositis

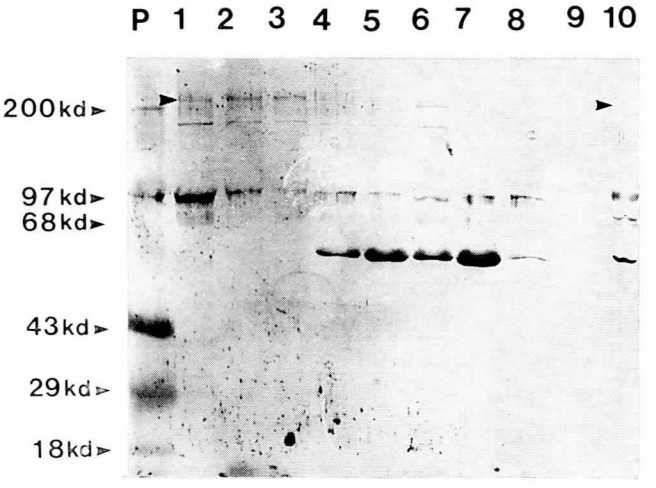


Fig. 10 抗 NGF 抗体を用いた Western blotting
1：胎児（9週），2：胎児（10週），3：胎児（11週）
4：DMD，5：DMD，6：FCMD，7：NFCMD
8：Distal type muscular dystrophy (biceps branchii)
9：Distal type muscular dystrophy (tibialis anterior)
10：Dermatomyositis

について述べた。NGF の生体内での機能についてはまだ不明な点が多い。今後，そのファミリーも含めて，さらに検討していきたい。

謝　辞

貴重な抗体を供与してくださった，林恭三先生と武藤多津郎先生に深謝いたします。

参考文献

1）Ernfors P, Wetmore C, et al. The nerve groeth factor receptor gene is expressed on both neuronal and non-neuronal tissues in the human fetus. Int, J. Devl. Neuroscience 9, 57, 1991

2）Zhao J, Yoshioka K, et al. Nerve growth factor receptor immunoreactivity on the tunica adventitia of intramuscular blood vessels in childhood muscular dystrophies. Neuromuscular Disorders **1,** 135, 1991

3）Hempstead B L, Martin-Zenca D, et al. High-affinity NGF binding requires coexpression of the trk proto-oncogene and the low-affinity NGF receptor. Nature **350**, 678, 1991

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける リンパ球内アミノ酸濃度

班　員　福　田　清　貴
国立療養所原病院

共同研究者　亀　尾　　等[1)]，石　瓶　紘　一[2)]
[1)] 国立療養所原病院名誉所長　[2)] 国立療養所原病院院長

要　旨

ヒト進行性筋ジストロフィーにおけるアミノ酸濃度に関する報告は大部分血清・血漿，尿および髄液におけるもので，筋肉自体での測定報告はきわめて少ない。臓器内での遊離アミノ酸の状況をみる方法として，リンパ球の集合を容易に取り出すことのできる，実際に代謝を行っている『臓器』と考え用いた。Duchenne 型筋ジストロフィーのリンパ球内遊離アミノ酸濃度を測定し健康人と比較したところ，グルタミン酸およびアルギニンが有意に減少していた。他の6種のアミノ酸でも低下傾向が認められた。ヒト筋ジストロフィーの筋肉におけるアミノ酸の研究において，リンパ球を筋肉の代わりに研究対象として使用しうる可能性が出てきた。

目　的

ヒト進行性筋ジストロフィーにおけるアミノ酸濃度に関する報告は大部分血清・血漿，尿および髄液におけるもので，筋肉自体での測定報告はきわめて少ない。それは検体としての筋組織の入手が困難なためで，手に入れられるのはせいぜい筋生検の際か剖検時に限られる。血清・血漿，尿や髄液のアミノ酸濃度の測定では得られる情報が限られており，臓器内での遊離アミノ酸の状態は把握できず推測するしかない。そこで，臓器内での遊離アミノ酸の状況をみる方法として，今回私達は“リンパ球の集合”を，容易に取り出すことのできる，実験に代謝を行っている『臓器』と考え，用いることにした。Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）のリンパ球内アミノ酸濃度を測定し，健康人と比較したので報告する。

対　象

国立療養所原病院に入院中の男性 DMD 患者27名を対象とした。年齢は12歳から21歳で障害度は4～8であった。正常コントロールとして11歳から25歳の健康な男性12名を用いた。

方　法

健康人および患者より得たヘパリン加静脈血を150G，10分間遠沈後，血小板過多血漿を分離除去した[1)2)]。血小板過多血漿分離後の沈渣を生理的食塩水で希釈後，Ficoll-sodium diatrizoate 液に重曹，400G，30分間遠沈し単核球層を分離した。侵入した赤血球は Tris 緩衝 0.83% NH_4Cl 処理により溶血除去後リン酸緩衝液で洗浄した。単核球として分離したリンパ球の純度は80～85%であった。

リンパ球を0.1% TritonX-100 加リン酸緩衝液に浮遊し ASTRASON Ultrasonic Processor を用いて超音波処理を行った。本操作は氷水中で行い，発生する熱の細胞におよぼす影響を防いだ。

超音波処理の時間を延長すると，得られるタウリン濃度は増加するが，5分以後は不変であ

った[2]。総遊離アミノ酸濃度も処理時間の延長と共に増加したが，5分以後はほとんど増加しなかった。タウリンは細胞内で“free”の形で存在するから細胞破砕の指標となると考えられ，リンパ球は5分の超音波処理で完全に破砕されたと考えられ，また形態的にも確認されたので処理時間は5分とした。

0.25×10^7 から 4×10^7 までの細胞数と測定された総アミノ酸濃度との間に直線的相関性が得られたので，1×10^7/ml の細胞浮遊液を使用した[2]。

アミノの分析には L-8500 型日立高速アミノ酸分析計を用いた。

統計処理には t 検定を行った。

結　果

表は健康人および DMD 患者のリンパ球内遊離アミノ酸濃度を比較したものである。リンパ球内に最も多く存在する遊離アミノ酸はタウリンで，次に多いのがグルタミン酸であり，この事実は健康人でも患者でも同じであった。DMD におけるグルタミン酸およびアルギニンは5％の危険率で正常コントロールに比べ有意に低い濃度を示した。他の6種のアミノ酸つまり，アスパラギン酸，アスパラギン，アラニン，イソロイシン，ロイシン，ヒスチジンでも DMD において濃度が低下している傾向がみられた。

考　察

個々のアミノ酸濃度の変動に対する意義づけには，さらなる情報が必要であるが，DMD の筋肉におけるアミノ酸の研究において，リンパ球を筋肉の代わりに研究対照として使用しうる可能性が出てきた。リンパ球ならば，容易に，何時でも，何度でも取り出して使用することができる。

表　Concentrations (n mol/10^7 cells) of free amino acids in lymphocytes 〔Mean (and SD)〕

Amino acid	Control	p	DMD
Taurine	50.87(7.29)		48.44(6.85)
Aspartic acid	10.18(1.40)	<0.1	8.47(2.57)
Threonine	2.05(1.29)		1.92(0.89)
Serine	3.32(1.06)		2.57(1.21)
Asparagine	1.46(0.48)	<0.1	1.01(0.43)
Glutamic acid	27.74(4.12)	<0.05	24.33(4.21)
Glutamine	1.48(0.32)		1.44(0.48)
Proline	1.71(0.43)		1.59(0.28)
Glycine	4.71(0.94)		4.32(1.23)
Alanine	6.63(2.02)	<0.1	5.42(2.04)
Valine	3.37(1.70)		2.69(1.41)
Cystine	1.37(0.47)		1.21(0.44)
Methionine	1.51(0.58)		1.23(0.54)
Isoleucine	2.91(1.13)	<0.1	2.19(1.03)
Leucine	6.34(2.73)	<0.1	4.96(2.05)
Tyrosine	1.49(0.65)		1.22(0.72)
Phenylalanine	1.83(0.82)		1.45(0.67)
Histidine	0.68(0.11)	<0.1	0.54(0.18)
Ornithine	0.44(0.37)		0.45(0.62)
Lysine	2.55(0.64)		2.24(0.62)
Arginine	3.44(0.73)	<0.05	2.61(0.96)

参考文献

1）福田清貴，石瓶紘一ら：筋ジストロフィーにおけるアミノ酸の研究．医療　46：977，1992

2）Fukuda K, Hirai Y et al: Free amino acid content of lymphocytes and granulocytes compared. clin chem, 28：1758, 1982

心筋 Troponin T は Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害のマーカーになりうるか

班　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　宍倉順子[1)]，篠江　隆[1)]，花島律子[1)]
山本知孝[1)]，市川弥生子[1)]，Hugo A Katus[2)]
[1)] 国立療養所下志津病院神経内科
[2)] Department of Internal Medicine and Cardiology Heidelberg University

要　旨

心筋型 Troponin (TnT) が筋線維壊死再生のさかんな骨格筋疾患においても心筋障害の生化学的マーカーとして有用であるかどうかを検討するため，Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)および皮膚筋炎/多発性筋炎(DM/PM)の患者の血清 TnT を心筋型 isoform に特異的なモノクローナル抗体を用いた ELISA 法により測定し，心不全の有無，胸部X線写真における心胸廓比，血漿中の心房ナトリウム利尿ペプチド (HANP)，肺活量，血清クレアチンキナーゼ (CK)，血清クレアチンキナーゼ心筋型アイゾザイム (CKMB) との関連を調べた。血清心筋型 TnT は DMD 54例中16例，DM/PM 8例中6例で高値を示した。DMD においては TnT 高値は10歳台以下の患者に多く，TnT は CK および CKMB と高い相関を示した。DM/PM では同程度 CK あるいは CKMB 値に対して TnT がより高値となる傾向があった。DM/PMの症例には心不全はみられず呼吸機能もすべて正常であった。DMDにおいてはTnTが高値の症例は若年者に多いため肺活量もよい傾向があったが，TnT は心不全の有無，心胸廓比，HAMP とは無関係であった。DMD および DM/PM 患者の生検骨格筋に対して，血清 TnT の測定に使った心筋型 isoform に特異的な抗体を用いてイムノブロットを行ったところ，心筋型 TnT のバンドは DMD では見いだされなかったが，DM/PM の症例ではその存在が確認された。生検筋における心筋型 TnT の有無を心筋特異的抗体を用いた免疫組織化学で調べると，DMD の一部の症例において再生筋である type IIc fiber に発現がみられ，DM/PM では壊死線維の多い部分に多数の陽性細胞が存在していた。なお病理学的に異常のない筋や神経原性筋萎縮症の生検筋には心筋型 TnT の発現は見られなかった。マウスの前頸骨筋に塩酸ブピバカインを注射して作製した筋壊死再生モデルでは，筋注後3日前後で心筋型 TnT の発現がみられ，その後急速に消失していく過程が示された。以上より血清心筋型 TnT は DMD および DM/PM の一部の症例で高値となるが，これは必ずしも心臓由来ではなく，再生骨格筋から流出したものである可能性があることが示された。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は筋形質膜に存在する 427 kDa の蛋白 dystrophin の欠損による伴性劣性遺伝を示すミオパチーである。全身の骨格筋の骨格筋のみならず心筋も障害され，約3分の1の患者は心不全で死亡する。心筋障害の進行の速さおよび予後が判定で

きれば，心不全のリスクの高い患者に対して早期より薬剤による治療を行うことができよう。同様に多発性筋炎／皮膚筋炎（DM/PM）においてもときに心筋障害がみられまれに重篤な不整脈をきたすことが知られているが，心電図の異常が発見される前に心筋障害の有無を判断することは困難である。血清クレアチニンキナーゼ（CK）は心筋障害の最も有用な生化学的マーカーであるが，骨格筋の変性でも上昇するので，骨格筋疾患が合併した場合にはそれぞれの関与がどの程度であるのかを判断することができない。この点に関して CK の isozyme が有用であると思われたが，残念なことに心筋型 CK（MB 型）は正常な骨格筋には存在しないが再生筋には存在するため骨格筋の壊死再生過程で上昇してしまうことが明らかになった[1]。実際 DMD において血清 CK が高値をとることが多いがこれは再生筋線維由来であると考えられている[2]。

近年心筋型 isoform に特異的な抗 Troponin T（TnT）抗体を用いて，ELISA 法により血清中の心筋型 TnT の測定が可能となり，急性心筋梗塞の診断や予後判定に用いられるようになった[3]。この抗体は骨格筋型の TnT を認識せず，骨格筋の病変の存在に影響されないとされており，昨年の本研究班において酒井らにより DMD では約半数の患者で血清中の心筋型TnTが高値となることが示され，心不全との関連について論じられている[4]。しかし再生過程にある骨格筋線維には胎生期の蛋白の isoform が存在することは，CK 以外に myosin や troponin などで知られており，さらに未分化な細胞には何種類かの isoform が発現していても不思議はない[5,6]。従ってこの問題は骨格筋疾患における血清中の心筋型 troponin 値を解釈する上で是非確認しなければならない点であろう。本研究において我々は骨格筋の壊死再生過程が活発な2つの疾患 DMD と PM/DM において1）血清中の心筋型 TnT が心不全をはじめとする臨床所見と相関するかどうか，2）生検筋を用いて骨格筋に心筋型 TnT が発現しているかどうかを調べた。さらに塩酸ブピバカイン筋注による実験的骨格筋壊死のモデルで壊死再生過程における心筋型 TnT の発現の有無を調べた。

対象および方法

1）患者：DMD 患者54名（3-34歳），DM/PM 患者8名（26-60歳，全員女性）に対して血清心筋型 TnT，血清 CK，CKMB の測定を行った。また DMD 患者全員に対して胸部X線写真における心胸廓比，血漿心房ナトリウム利尿ペプチド（HANP），肺活量の測定を行った。またこれとは別に3名の DMD，4名の DM/PM 患者の生検筋に対して H&E 染色，ATPase 染色，心筋型 TnT 免疫染色および TnT 抗体を用いた Immunoblotting を行った。病理学的に正常な生検筋，多発性ニューロパチーの生検筋，筋萎縮性側索硬化症の剖検筋およびヒト心筋を対照として使用した。

2）血清 TnT 測定：抗心筋型 TnT マウスモノクローナル抗体M7を第1抗体，非特異的抗 TnT マウスモノクローナル抗体1B10を第2抗体とする ELISA（サンドイッチ法）により測定を行った。0.25 ng/ml 以下を正常値とした。

3）免疫組織化学：8 μm の厚さに切った凍結切片を－20°C のアセトンで5分間固定，3%過酸化水素水メタノール溶液で30分間内因性ペルオキシダーゼをブロックしたあと30分間10%正常ヤギ血清で非特異反応をブロックした。M7 および 1B10 抗体を1%正常ヤギ血清で1：100に希釈し 4°C で8時間反応させ，免疫反応を ABC-peroxidase 法で DAB を発色剤として検出した。

4）Immunoblotting：10%あるいは gradient SDS-polyacrylamide gel を用いた電気泳動を行い，Immobilon に transfer して ABC 法により免疫反応を検出した。M7 および1B10 抗体は1：100で使用した。

5）塩酸ブピバカインによる実験的筋壊死：8週齢の B10 マウス（オス）の左前頸骨筋に 500 μl の 0.5% 塩酸ブピバカインを筋注した。筋注後 3, 6, 9, 12日後に両側の前頸骨筋を採取し，液体窒素で冷却した isopentan の中で凍結し，免疫組織化学および immunoblotting に供した。右側（非注射側）の前頸骨筋は対照として使用した。

結　果

1）DMD および DM/PM 患者の血清 TnT 値

DMD 54名中16名に，DM 8 名中 6 名に TnT の高値が認められた。TnT 値と CK，CKMB 値との間には明らかな相関が認められた。また同程度の CK，CKMB の上昇に対して DM/PM は DMD より TnT の上昇がより顕著であった（図 1，2）。DMD では若年者で呼吸機能がよく保たれている者に TnT の高値を示す者が多かった（図 3，4）。血漿 HANP 値，心胸廓比との間には相関は認められなかった（図 5，6）。

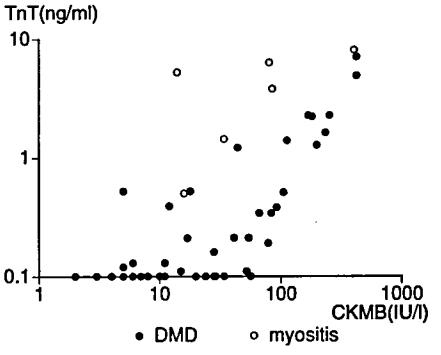


図 1　血清心筋型 troponin T と creatine kinase との関係

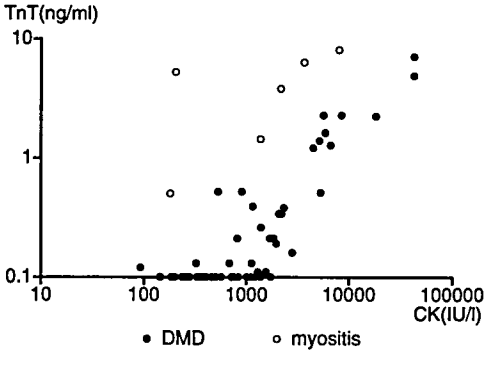


図 2　血清心筋型 troponin T と creatine kinase MB 型 isozyme との関係

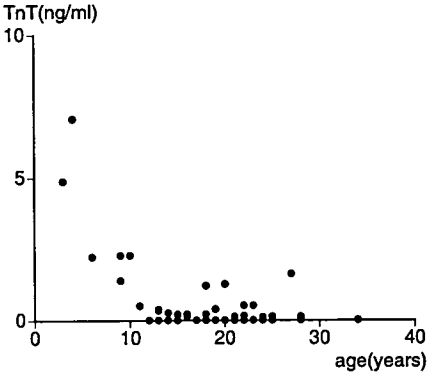


図 3　Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血清心筋型 troponin T と年齢との関係

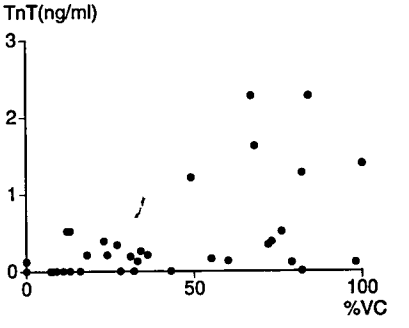


図 4　Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血清心筋型 troponin T と肺活量との関係

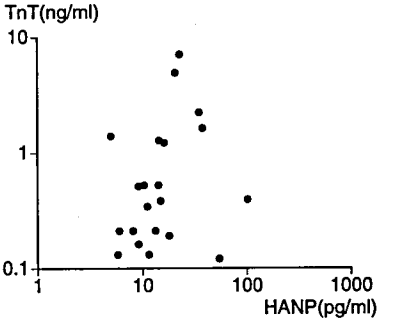


図 5　Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血清心筋型 troponin T と血漿心房利尿ペプチドとの関係

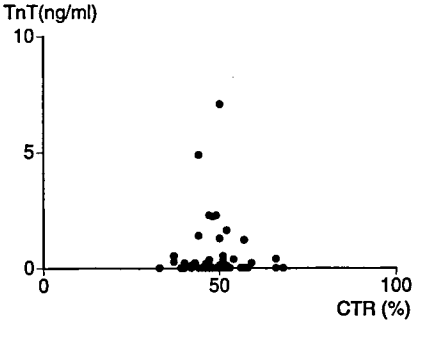


図 6　Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血清心筋型 troponin T と心胸郭比との関係

2）生検筋における TnT の発現

A）免疫組織化学：M7 抗体はヒト心筋を強くラベルし，血管平滑筋細胞を認識しなかった（図7）。また正常骨格筋，多発性ニューロパチー，筋萎縮性側索硬化症の骨格筋は認識されなかった。これに対して，DMD では一部の症例において type IIc 線維がラベルされ（図8），また DM/PM では壊死再生筋線維の多い筋束周辺部に強くラベルされる線維が認められた（図9）。

B）Immunoblotting：M7 抗体はヒト心筋において分子量 40 kDa の心筋型 TnT を認識し正常骨格筋において 1B10 抗体によって認識される低い分子量の骨格筋型 TnT は認識しなかった(図10)。正常骨格筋，筋萎縮性側索硬化症，多発性ニューロパチーの骨格筋には心筋型の TnT のバンドは検出されなかった。DM/PM では調べた4例全例に心筋型 TnT のバンドを認めたが，DMD では調べた4例全例に心筋型 TnT のバンドを検出できなかった（図11)。

図7　心筋型特異的抗 Troponin T 抗体によるヒト心の免疫染色
心筋は標識されるが血管の平滑筋は標識されない

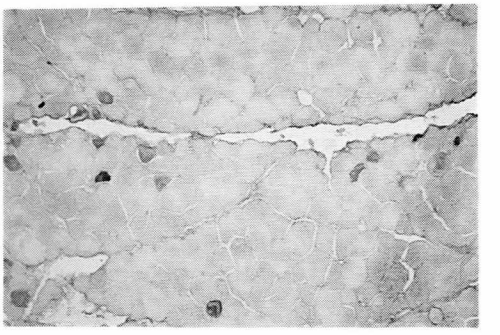


図8　皮膚筋炎の生検筋に対する心筋型特異的抗 Troponin T 抗体による免疫組織化学
筋線維束の周辺部の壊死再生の多い部分に標識される筋線維が多い。

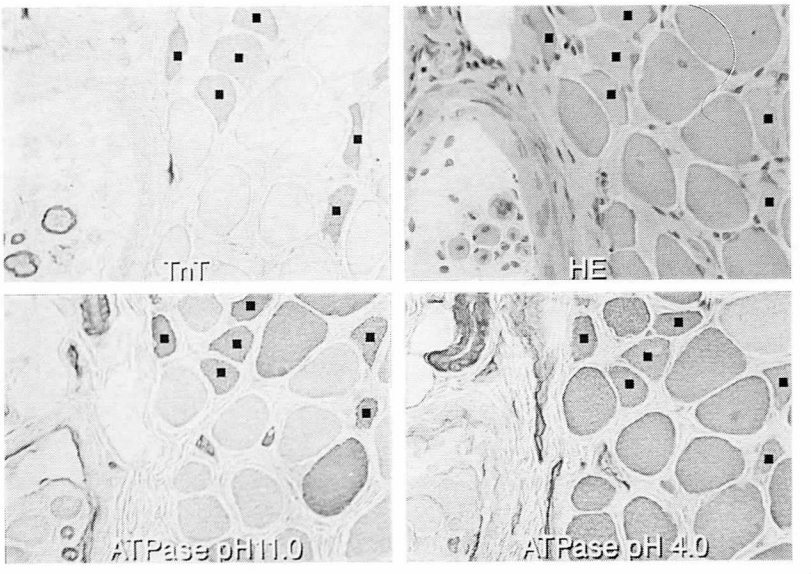


図9　Duchenne 型筋ジストロフィーの生検筋に対する心筋型特異的抗 Troponin T 抗体による免疫組織化学
連続切片の H&E 染色 ATPase 染色より標識される筋線維は type IIc 線維である。

3）塩酸ブピバカイン壊死筋における TnT の発現

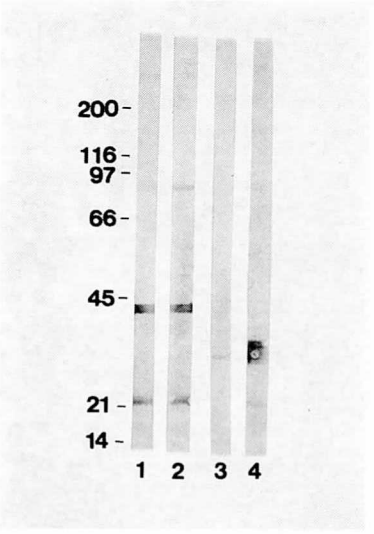


図10 心筋，骨格筋の imunoblotting
1，2は心筋　3，4は正常骨格筋
1，3は心筋型特異的抗 Troponin T 抗体（M7）
2，4は非特異的抗 Troponin T 抗体（1B10）

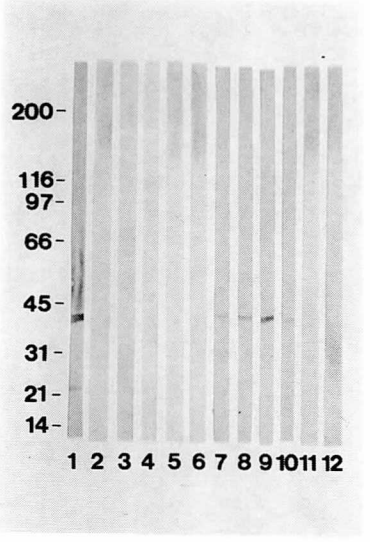


図11 心筋型特異的抗 Troponin T 抗体（M7）による immunoblotting
1　ヒト心
2　正常骨格筋
3- 6　Duchenne 型筋ジストロフィー
7-10　多発性筋炎／皮膚筋炎
11　筋萎縮性側索硬化症
12　多発性ニューロパチー

A）免疫組織化学：対照のマウス前頸骨筋には極めて少数心筋型 TnT 陽性線維が散在していた（data not shown）。塩酸ブピバカイン注射後の壊死の部位に一致して多数の筋線維に心筋型 TnT が発現していた（図12）。

B）Immunoblotting：マウス心筋においても M7 抗体は分子量 40 kDa の心筋型 TnT をラベルした。対照（未処置）の前頸骨筋には心筋型の TnT は検出されなかったが，塩酸ブピガカイン筋注3日後には心筋型 TnT のバンドが出現した。このバンドは以後だんだん弱くな

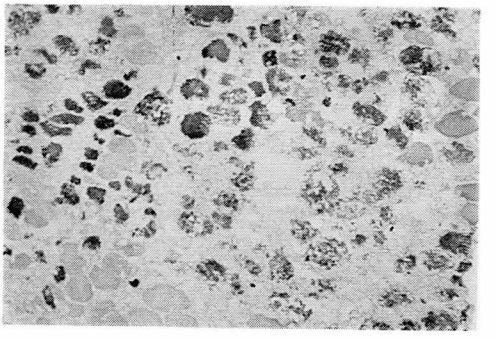


図12 塩酸ブピバカイン壊死再生筋における心筋型 troponin T の発現

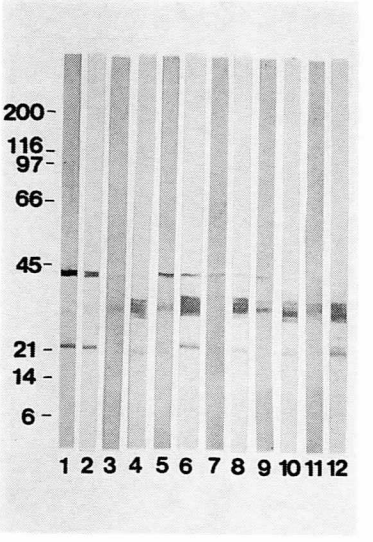


図13 塩酸ブピバカイン筋注後の心筋型 troponin T の発現
1，2　心筋　　3，4　筋注前
5，6　筋注後3日　7，8　筋注後6日
9，10　筋注後9日　11，12　筋注後12日
1，3，5，7，9，11　M7 抗体
2，4，6，8，10，12　1B10 抗体

り，12日後には消失した（図13）。

考　察

本研究で示されたのは第一に DMD および DM/PM において血清中の心筋型 TnT が上昇しうること，第二に上昇の程度は心不全の有無や程度とは無関係なこと，第三に DMD や DM/PM の生検筋の再生筋線維に心筋型 TnT が発現していること，第四に骨格筋線維の心筋型 TnT の発現は筋壊死後一過性であることである。

本研究の結果からは DMD や DM/PM における血清中の心筋型 TnT が心筋由来であるのか骨格筋由来であるのかは明らかではない。また心不全の有無と一致しないからといって，TnT が心不全のマーカーとして不過当であるということにはならない。なぜなら血清中の TnT は現在変性している心筋細胞の量を示すのに対して，心不全はこれまでの心筋障害の総和と関係しているからである。また限られた生検部位の所見をもって全身の骨格筋における TnT 発現の多少を論ずることにも無理があるかもしれない。しかし壊死再生が盛んな骨格筋疾患においては，心筋型 TnT が骨格筋にも存在するという事実は，血清中の TnT の値を解釈する上で十分に注意しなければならないことを示している。慢性の骨格筋壊死再生の過程である筋ジストロフィーよりも，より急性の経過をとる筋炎の方が再生筋線維が多く，心筋型 TnT が多く発現しているという結果は，筋炎の方が血清中の心筋型 TnT の上昇がより顕著であるという事実とよく符合しており，この点は血清中の TnT が骨格筋由来であることを強く示唆している。DMD 骨格筋における心筋型 TnT の発現は筋炎に比してごくわずかであり，immunoblotting では検出できず，また必ずしもすべての生検筋の再生線維に発現がみられたわけでもない。この点は，塩酸ブピガカイン筋注実験の結果が示すように，筋の再生過程において心筋型 TnT の発現が一過性であるという事実と関係があるのかもしれない。いずれにせよ血清中の心筋型 TnT は骨格筋の壊死再生が盛んである病態においては，直ちに心筋障害のマーカーとは考えないほうが賢明であろう。

文　献

1）Mong FS, Hays AP, Miranda AF : Creatine kinase isoenzyme transition in muscle grafts in mice, Cell Differ **11** : 141-5, 1982

2）Vainzof M, Zatz M, Otto PA : Serum CK-MB activity in progressive muscular dystrophy : is it of nosologic value? Am J Med Genet **22** : 81-7, 1985

3）Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U : Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T, Clin Chem **38** : 386-393, 1992

4）酒井素子，本田仁，飯田光男，石井潤一，外畑巌：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値測定の意義厚生省精神・神経疾患研究依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p. 211-214, 1993

5）Sartore S, Gorza L, Schiaffino S : Fetal myosin heavy chains in regenerating muscle, Nature **298** : 294-6, 1982

6）Shimizu N, Shimada Y : Immunochemical analysis of troponin T isoforms in adult, embryonic, regenerat ng and denervated chicken fast skeletal muscles. Dev Biol **111** : 324-34, 1985

筋肉内の血管増生と難聴を伴った顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの一例

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　光　吉　　出[1]，板　垣　泰　子[1]
岩　村　京　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

要　旨

網膜の血管異常に加え生検筋にも異常な血管増生を認めた顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）の17歳女性を報告した。患者は幼稚園時に上肢挙上ができなくなり，筋力低下は緩徐に進行した。現在著明な腰部 lordosis があり，起立時に介助を要する。難聴や視力低下の訴えはない。血清 CK 値は 295 IU/L と軽度上昇し，両側高音部の聴力低下を認めた。眼底検査で網膜血管の主に動脈の屈曲蛇行が両側に見られたが，侵出性の病変はなかった。6歳時の三角筋の筋生検では間質の fibrosis，散在性の小径化線維，筋線維の大小不同，軽度の壊死再生像と炎症反応がみられ，一部の筋一次束内及び筋周鞘に小血管増生があった。電子顕微鏡では，これらの血管に形態的異常は認めなかったが，網膜血管と共通した病態の存在が疑われた。また，FSHD では自覚症状がない場合にも聴力および眼底検査が必要と思われた。

はじめに

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）は筋肉症状以外にも，難聴，視力障害，精神発達遅滞など多彩な症状を合併しうる疾患である[1]。今回我々は，眼底の血管異常に加え生検筋にも異常な血管増生を認めた FSHD の一患者を経験したので報告する。

症　例

症例：17歳，女性。

家族歴：神経筋疾患なく，両親と姉の血清 CK 値は正常範囲。

既往歴：生後3か月時に頸部の右方向の回旋制限のため，近医でマッサージをうけた。

現病歴：在胎40週，2627 g で特に問題なく出生した。乳児期の発達はほぼ順調で1才時にひとり歩きをした。幼稚園時に上肢の挙上が十分にできなくなり，小学校一年生の時に，走る際などに肩を振るなどの姿勢異常を指摘され当院を受診した。その後，筋力低下は緩徐に進行し，15歳時に上肢機能改善を目的に右側肩甲骨固定術を施行した。

現症：著明な腰部 lordosis を認める。歩行はゆっくりとなら可能だが，起立する時や階段の昇降には手すりを要する。難聴や視力低下の訴えはなく，知能は正常である。冬には手指にしばしば「しもやけ」を発症する。

検査所見

血清 CK 値は 295 IU/L（正常値，<172 IU/L）と軽度上昇していた。聴力検査では両側高音部の聴力低下を認めた，しかし聴性脳幹反応は正常だった。眼底検査では，主として動脈の

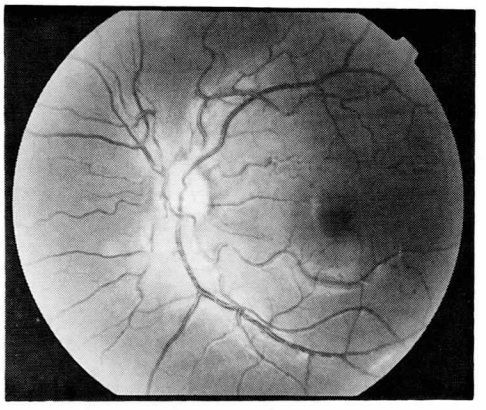


図1　眼底写真（左眼）

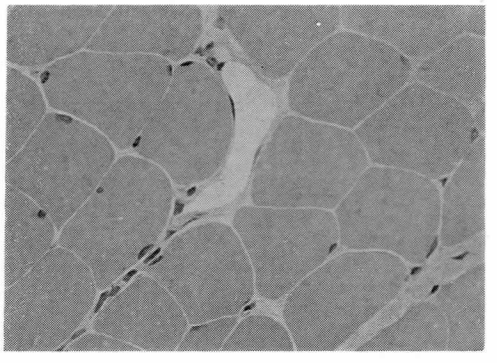


図2　三角筋生検所見
筋一次束内に血管を認める。H&E，×100

屈曲蛇行が両側の網膜血管に見られたが，侵出性の病変は認めなかった（図1）。サーモグラフィーでは，上肢で低温負荷後の復温が遅延していたが，下肢では正常範囲だった。心電図の異常はなく，脳波と頭部 MRI も正常だった。筋生検所見：6歳の時に行った三角筋の筋生検では間質の fibrosis，散在性の小径化線維，筋線維の大小不同などのミオパチーの所見に加え，軽度の壊死再生像と炎症反応がみられた。また一部の筋一次束内及び筋周鞘に小血管増生を認めた（図2）。さらに，電子顕微鏡でこれらの血管を観察したが，形態的な異常は認めなかった（図3）。15歳の肩甲骨固定術の時に行った棘下筋の筋生検では，上記所見に加えて，NADH-TR 染色で虫食い像，分葉像など筋線維の構築異常が認められた。

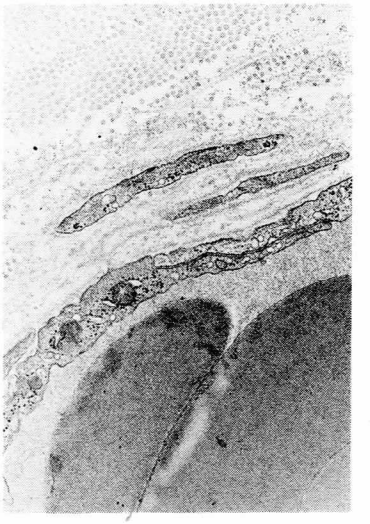


図3　血管壁に異常は認めない
×15,000

考　察

本症例は視力低下などの自覚症状がなかったにもかかわらず，眼底検査で網膜血管の屈曲蛇行を認めた。FSHD では，毛細血管拡張や血管の屈曲蛇行をともなう侵出性の網膜血管病変を合併することがあり，進行すると失明する場合もある。また本疾患における眼底異常の頻度は予想以上に高いと考えられ，病変の初期に治療すれば進展を防げることより[2]，その早期発見がとりわけ重要と思われる。

一方本症例の生検筋では，通常では認められない小血管の増生を筋肉内に認めた。電子顕微鏡によって検索した範囲において，これらの血管内皮の tight junction や basement membrane は正常で，pinocytotic vesicle も特に増加しなかったが，これらの血管のどこかに網膜血管と同様の侵出性の病変が存在する可能性は否定できない。さらに我々の患者では，サーモグラフィーで上肢にのみ異常が見られ，しもやけを上肢でのみ起こしていた。これらの所見は循環障害を示唆するものであり，その原因として，単なる自律神経失調以外に，罹患筋における異常な小血管の増生が関与する可能性もある。眼底網膜血管異常の広がりと筋肉症状との間には相関がないとされるが[2]，今回の我々の患者の生検筋の所見は，両者における共通な病

因の存在を疑わせる。

FSHD では難聴もしばしば合併することが知られ，聴力障害のある患者では難聴の程度と臨床症状の重症度が相関するという報告もあることから[3]，その病態の共通性が推測される。我々の患者でも聴力検査で高音部の聴力低下を認めたが，これに関しても特に自覚症状はなかった。これらの点より，本疾患では眼底検査とならび聴力検査も積極的にするべきと思われる。

文　献

1) Small RG: Coats' disease and muscular dystrophy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol **72**: 225, 1968

2) Fitzsimons RB, Gurwin EB et al: Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Brain **110**: 631, 1987

3) Voit T, Lamprecht A et al: Hearing loss in facioscapulohumeral dystrophy. Eur J Pediotr **145**: 28, 1986

Autosomal dominant limb-girdle myopathy

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　岸　林　　潤[1]，斎　藤　陽　子[2]
　　埜　中　征　哉[3]，溝　井　令　一[4]

[1] 国立精神神経センター武蔵病院神経内科　[2] 国立精神神経センター武蔵病院神経研究所微細構造部
[3] 国立精神神経センター武蔵病院臨床検査部　[4] 北里大学東病院神経内科

要　旨

常染色体優性遺伝を示し，進行が比較的緩徐で，rimmed vacuole を伴った近位型ミオパチーの一家系に対し，既に報告されている rimmed vacuole を伴った familial myopathy との異同について検討した。症例は5例で，発症年齢は20〜30歳代，発症時主訴は階段が昇りづらい，子供を抱く時の脱力で，下肢優位の四肢近位筋の筋力低下・筋萎縮があり，筋電図では筋原性変化に神経原性変化が混在し，筋原性酵素は軽度上昇していた。うち2例で筋生検を行い，筋原性変化で，rimmed vacuole が散在し，壊死・再生線維も存在していた。これらの全ての所見と類似する疾患は，adult-onset autosomal dominant limbgirdle muscular dystrophy として4症例報告されており，病理的に不一致な所見があるものの，本症例もこの群に含まれるものと考えた。

目　的

筋病理で rimmed vacuole を伴い，その病因が autophasic process による familial myopathy で autosomal recessive を示す distal myopathy はよく知られているが[1~2]，今回我々は常染色体優性遺伝を示し，成人発症で，進行は比較的緩徐で，rimmed vacuole を伴った近位型 myopathy の一家系を経験した。これらと既に報告されている rimmed vacuole を伴う familial myopathy との異同について検討したので報告する。

対象および方法

対象は岩手県中部の山村出身の同家系(図1)で，うち5症例（図1：II-1, 2, III-1, 2, 3）で病歴がはっきりしていた。発症年齢は20〜37歳，発症時主訴は1例を除き歩行障害。全例で近位筋優位の筋力低下が認められ，死亡例では死亡するまで歩行可能，生存例も現在歩行可能である（表1）。うち3例（図1：III-1, 2, 3）で筋電図・血液生化学的検査等を施行した。またこのうち2例（III—1, 2）で詳しく検査する機会を得た。III—1（症例1）では，近位筋に著明な萎縮が認められ，前脛骨筋にも萎縮が認められた（図2）。筋力低下は徒手筋力テストで4/5の低下が胸鎖乳突筋・頸部伸展筋・三角筋・上，下肢近位筋・前脛骨筋に認められ，Waddling gait, Gowers'sign 陽性であった。III—2（症例2）では前脛骨筋に萎縮が見られないものの，その他はほぼ同様の所見であった（図3）。この2例に対して全身筋肉 CT・筋生検（左上腕二頭筋より）を施行した。

結　果

筋電図では筋原性変化を示したが，比較的症状の軽い女性例（III—3）を除き fibrillation, positive sharp wave の神経原性変化が混在した。末梢神経伝導速度は正常であった。また症

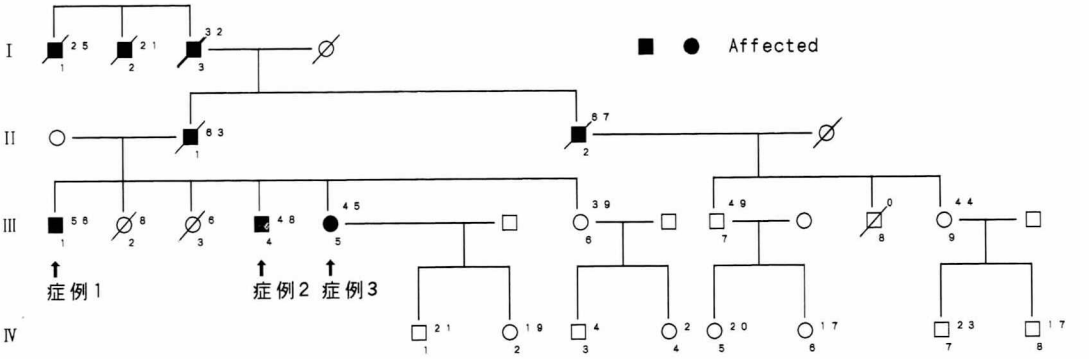


図1 家 系 図

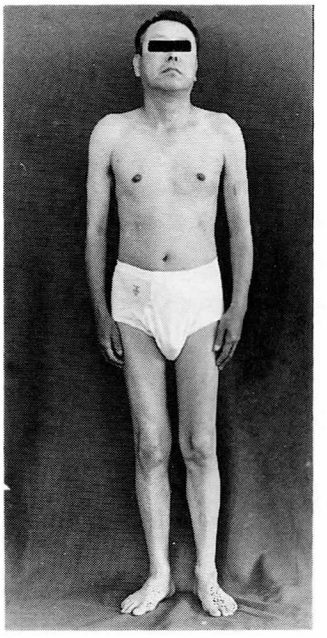


図2 症例1の全身像

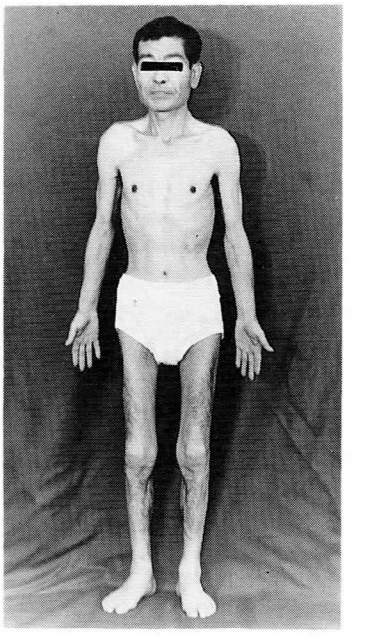


図3 症例1の全身像

表 1

	II-1	II-2	III-1 (症例1)	III-4 (症例2)	III-5 (症例3)
年齢/性	63歳†/男	67歳†/男	56歳/男	48歳/男	39歳/女
発症年齢	25歳	20歳	20歳	37歳	20歳
発症時主訴	歩行障害(階段が昇りづらい)	歩行障害(階段が昇りづらい)	歩行障害(階段が昇りづらい)	歩行障害(階段が昇りづらい)	子供を抱く時に脱力
近位筋優位筋力低下	+	+	+	+	+
筋電図	未施行	未施行	筋原性変化+神経原性変化	筋原性変化+神経原性変化	筋原性変化
血清 CK 値 (50〜280 U/I)	未施行	未施行	914 U/I	1329 U/I	121 U/I
合併症	不明	不明	糖尿病	糖尿病	なし

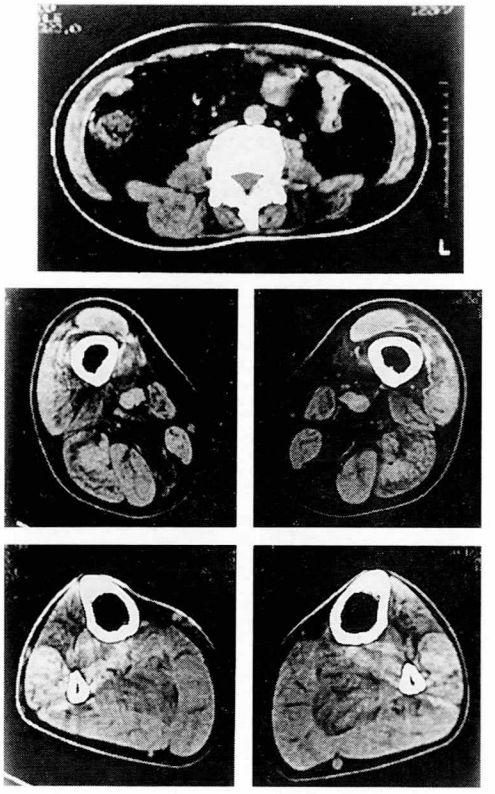


図4　症例1の筋肉 CT
（上段から体幹部，大腿，下腿）

図5　症例1の筋病理組織像
Gomori trichrome 変法染色　×200

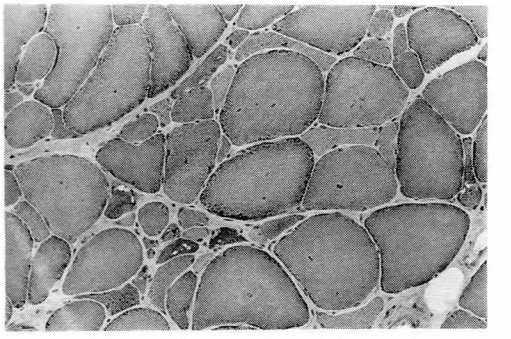


図6　症例2の筋病理組織像
Gomori trichrome 変法染色　×200

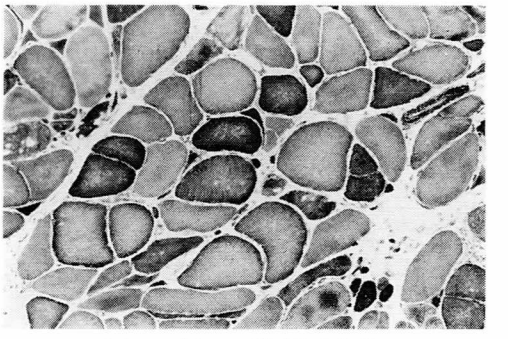


図7　症例1の筋病理組織像
NADH-TR 染色　×150

例1，2では血清 CK 値は高値，myoglobin も異常高値だったが，甲状線機能乳酸・ピルビン酸は正常範囲で，dystrophin DNA の欠失は認められなかった（表1）。

全身筋肉 CT では，症例1で体幹筋・大腿全体・前脛骨筋に萎縮が認められた（図4）。症例2では，前脛骨筋に萎縮が認められなかったものの，その他はほぼ同様の所見であった。

筋生検では，Gomori trichrome 変法染色で，症例1では rimmed vacuole が10％程の筋線維に散在し，筋線維の大小不同・中心核線維の増加・間質での結合織の増加などが認められた。また，phagocytosis を伴った壊死線維が全線維の3％程に見られ，fiber splitting も散在した。炎症細胞浸潤は認められなかった（図5）。尚，dystrophin 染色も行なったが異常はなかった。症例2もほぼ同様の所見を示し，rimmed vacuoleは 10％程の筋線維に散在し，phagocytosis を伴った壊死線維は極めて少なく全線維の1％程度にしか見られなかった（図6）。また NADH-TR 染色で，症例1では筋線維には虫食い像，分葉像などは見られず（図7），症例2も同様の所見であった。

また，中間径 filament 蛋白の一つであるデスミンに対する免疫染色で異常集積を示すものが報告され注目されており[3]，この染色法も行ってみた。症例1では rimmed vacuole を伴う

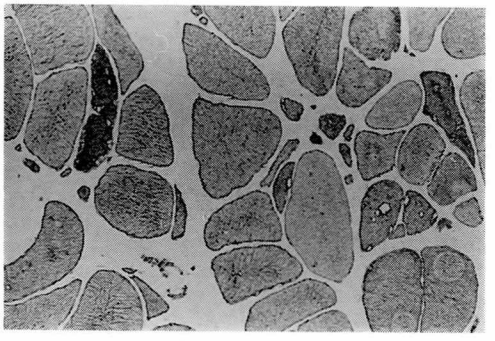


図8　症例1の筋病理組織像
Desmin 染色　×200

筋線維および伴わない筋線維が瀰漫的に陽性で（図8），症例2も同様の所見であった。

考　察

rimmed vacuole を伴う familial myopathy は現在まで報告されたものをまとめると表2のように分類できる。この内 oculopharyngeal あるいは oculopharyngodistal myopathy とは外眼筋などの顔面筋の筋力低下が認められておらず，また autosomal recessive のものとは遺伝形式が異なり，本症例とは異なるものと考えられる。従って，distal myopathy, limb-girdle muscular dystrophy[4~7], inclusion body myositis[8] が鑑別の対象になる（表3）。自験例の distal myopathy は発症年齢・経過・血清 CK 値などは本症例とは類似しているが，筋力低下の部位，筋病理で壊死・再生線維がないという点は異なっている。inclusion body myositis[8] は臨床的には類似点が多いが，本症例では筋病理で炎症細胞浸潤がないという点が異なる。adult-onset limb-girdle muscular dystrophy[4~7] は臨床・

表2　Familial Myopathy with Rimmed Vacuole Formation

? Autosomal Dominant
- oculopharygeal myopathy
- oculopharyngodistal myopathy
- distal myopathy（自験例）
- limb-girdle muscular dystrophy[4~7]
- (inclusion body myositis[8])

? Autosomal Recessive
- distal myopathy
- (inclusion body myositis)

表3　Autosomal Dominant Myopathy with Rimmed Vacuole

	発症年齢（歳代）	筋力低下部位	合併症	経過	筋生検		
					壊死・再生線維	rimmed vacuole	炎症細胞浸潤
Adult onset limb-girdle[4~7] muscular dystrophy	20～60	proximal	白血球異常 脳梗塞　糖尿病	緩徐進行性	+/−	+	−
Distal myopathy（自験例）	20～30	distal	心筋障害	緩徐進行性	−	+	−
Inclusion body myositis[8]	20～30	distal or proximal	肺気腫	緩徐進行性	+	+	+
本症例	20～30	proximal	糖尿病	緩徐進行性	+	+	−

表4　Adult-onset autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy

	血清 CK 値	筋電図	筋生検		
			壊死・再生線維	rimmed vacuole	炎症細胞浸潤
Schnei derman et al (1969)[4]	正常	筋原性変化	+	+	−
Chutkow et al (1986)[5]	正常～2.5×	筋原性変化	+	+	−
Gilchrist et al (1988)[6]	1.6～9×	筋原性変化/神経原性変化	+	+	−
Marooni et al (1991)[7]	2～3×	筋原性変化	−	+	−
本症例	正常～5×	筋原性変化/神経原性変化	+	+	−

筋病理所見が極めて類似しており，本症例がこの範疇にはいると考えるのが最も妥当と思われる。

表4に adult-onset autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy の範疇に入るものと，本症例の検査結果をまとめた。血清 CK 値は軽度上昇であるが，筋電図では我々の症例のように神経原性変化の混在するものもあれば，筋原性変化のみのものもあり，また，筋生検では炎症細胞浸潤は認められないが，Marconi ら[7]の例の様に dystrophic な変化が認められないものもある。これらの違いは検査部位や臨床経過なども考慮しなければならない。本症例では筋病理所見で dystrophic な変化と，autophasic な変化が混在しており，どちらかというと autophasic な変化のほうが強く，dystrophy ではなく myopathy としておいた方が良いと思われた。しかしこれらの一群の症例が 1 entity を成すかどうか，familial distal myopathy や inclusion body myositis との異同という問題も含め，今後さらに詳細な検索が必要と考えた。

まとめ

本症例は，筋病理学的に不一致な所見があるものの autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy の一群に含まれることが示唆された。

参考文献

1) Nonaka I, Sunohara N et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy: A comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. Ann Neurol **17**: 51, 1985
2) Sunohara N, Nonaka I et al: Distal myopathy with rimmed vacuole formation. Brain **112**: 65, 1989
3) Pellissier JF, Pouget J et al: Myopathy associated with desmin type intermediate filaments: An immunoelectron microscopic study. J Neurol Sci **89**: 49, 1989
4) Schneiderman LJ, Sampson WI et al: Genetic studies of a family with two unusual autosomal dominant conditions: Muscular dystrophy and Pelger-Huet Anomaly. Am J Med **46**: 380, 1969
5) Chutkow JG, Heffner RR et al: Adultonset autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. Ann Neurol **20**: 240, 1986
6) Gilchrist JM, Pericak-Vance M et al: Clinical and genetic investigation in autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. Neurology **38**: 5, 1988
7) Marconi G, Pizzi A et al: Limb girdle muscular dystrophy with autosomal dominant inheritance. Acta Neurol Scand **83**: 234, 1991
8) Neville HE, Baumbach LL et al: Familial inclusion body myositis: Evidence for autosomal dminant inheritance. Neurology **42**: 897, 1992

高齢発症の rimmed vacuole myopathy における臨床的，筋病理学的検討

班　員　島　　功　二
国立療養所札幌南病院神経内科

共同研究者　吉　田　一　人[1)]，田　代　邦　雄[1)]
濱　田　　毅[2)]，阿　部　和　厚[3)]

[1)] 北海道大学医学部神経内科　[2)] 北祐会神経内科病院　[3)] 北海道大学医学部第三解剖

要　旨

高齢発症（61歳，58歳時発症）の rimmed vacuole を伴う myopathy の2症例を報告し，いわゆる distal myopathy with rimmed vacuole（以下 DMRV）と臨床的，筋病理学的に比較検討した。症例1は77歳男，四肢遠位部，下肢近位部で大腿では屈筋，下腿では伸筋優位のいわゆる典型的 DMRV 型の，症例2は61歳男，下腿近位筋特に屈筋群優位の筋障害分布を示した。血液生化学的，電気生理学的には両症例とも従来報告されている DMRV と相違は認めず，筋病理学的にも電顕上ミトコンドリアの異常が認められた以外は近似した所見であった。自験2症例を始め，従来の DMRV と筋病理像が近似しているにもかかわらず臨床像の異なる症例報告が相次いでおり，今後は rimmed vacuole を伴うミオパチーの分類につき再検討が必要と考えられた。

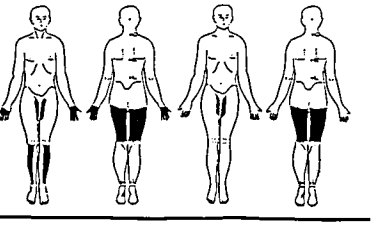
はじめに

我々は特異な屈筋優位の障害を示し，rimmed vacuole（以下 RV）を認める症例を報告したが[1)]，その後水澤らにより Distal myopathy with rimmed vacuole（以下 DMRV）としてまとめられた。しかし近年，近位筋優位の障害を示す型，高齢発症型など従来の DMRV と筋病理像は近似するも臨床像の異なる症例の報告が相次いでいる[2~6)]。今回高齢発症の RV myopathy の2症例を経験したので DMRV 報告例と筋病理学的に比較検討しその位置づけにつき報告する。

症　例

症例1：77歳，男性，無職（表1）。主訴：四肢の脱力，歩行障害。既往歴，家族歴：特記すべき事なし。現病歴：61歳頃より両手指脱力と鶏状かつ動揺性歩行出現し，68歳には階段昇降も困難となった。72歳には屋外歩行不能，73歳よりは起立時介助必要となる。現症：一般理学的には異常を認めず，神経学的には運動系で，上下肢の筋トーヌスは低下しており上下肢遠位

表1　臨床所見のまとめ

	症例1	症例2
年齢	77歳	61歳
性	男	男
発症年齢	61歳	58歳
初発症状	歩行障害,手の脱力	歩行障害
血清CK値	396 IU	166 IU
筋電図	筋原性，一部神経原性混入	軽度筋原性
筋障害の分布		

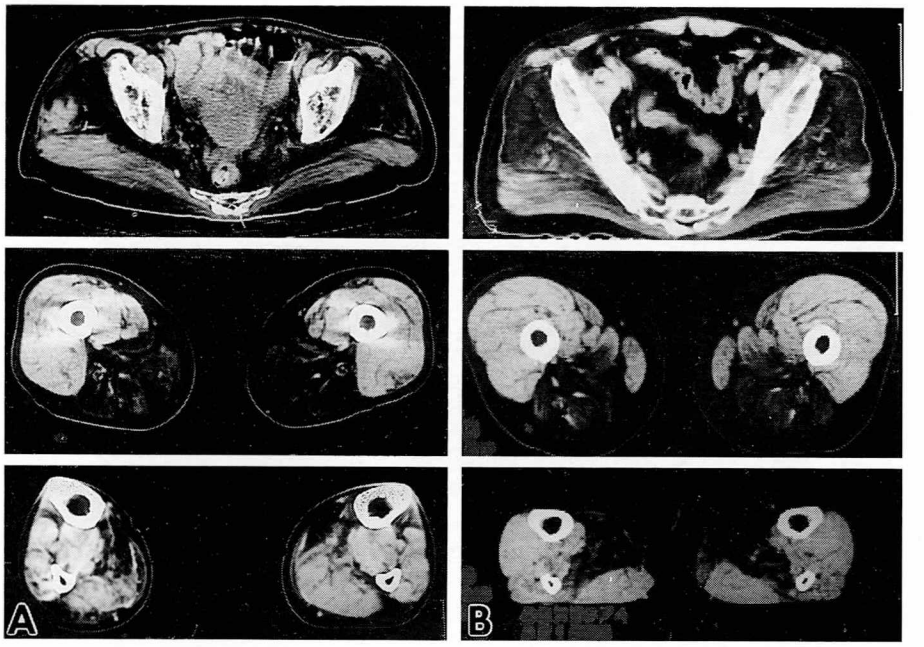


図1　筋 CT 像（上段から殿部，大腿，下腿）
A：症例1　　B：症例2

部，下肢近位部では屈筋，下腿では伸筋優位の筋脱力，筋萎縮を認めた。歩行は動揺性かつ鶏歩性で Gowers' 徴候陽性を示した。検査所見：血液，生化学，尿一般，髄液検査では，血清 CK 値が 396 IU/L（正常 24-195）と軽度上昇していた以外は正常であった。血中ピルビン酸が 0.76 mg/dl（正常0.36-0.59）と軽度上昇していたが，乳酸は 14.2 mg/dl（正常0-16）と正常，運動負荷試験も異常を認めなかった。針筋電図上は筋原性変化に一部神経原性変化の混在を示した。末梢神経伝導速度は正常であった。骨格筋 CT（図1A）上，大腿屈筋群，内転筋群，下腿伸筋群に筋萎縮，脂肪変性を認めるも，大腿伸筋群，下腿屈筋群は良好に保たれており，典型的 DMRV 型の筋障害分布を示した。

症例2：61歳，男性，会社員（表1）。主訴：両下肢の脱力。既往歴，家族歴：特記すべき事なし。現病歴：58歳頃より起立時支持が必要となる。60歳より階段昇降時手すり必要となった。現症：一般理学的には異常を認めなかった。神経学的には運動系で，下肢近位部での筋脱力を認め，歩行は動揺性で Gowers' 徴候陽性を示した。検査所見：血液，生化学，尿一般，髄液検査では，血清 CK 値が 166 IU/L（正常 20-165）と軽度上昇していた以外は正常であった。針筋電図上軽度の筋原性変化を示した。末梢神経伝導速度は正常であった。臨床的には下肢近位筋群優位の筋障害を示したが骨格筋 CT（図1B）上は，殿部，大腿屈筋群，内転筋群のみならず，下腿伸筋群にも筋萎縮，脂肪変性を認めた。

筋病理学的検討

症例1：左大腿四頭筋生検（図2A）では筋線維の大小不同，中心核増加等の筋原性変化に加え小角化線維を認め神経原性変化も加味され modified Gomori Trichrome（以下mGT）染色で約14%に RV が観察された。PAS 染色では明かな陽性所見を認めず，ubiquitin 染色では RV は周囲が陽性，β-amyloid protein 染色でも RV の周囲及び内部が陽性で有った(図2B)。小数の cytochrome c oxidase（以下 CCO），活性低下線維を認めたが（図 2C），succinate dehydrogenase（以下 SDH）染色では異常を認めなかった。電顕上 RV 内は membranous body が中心で cell debris が多く見られた（図 3A)。

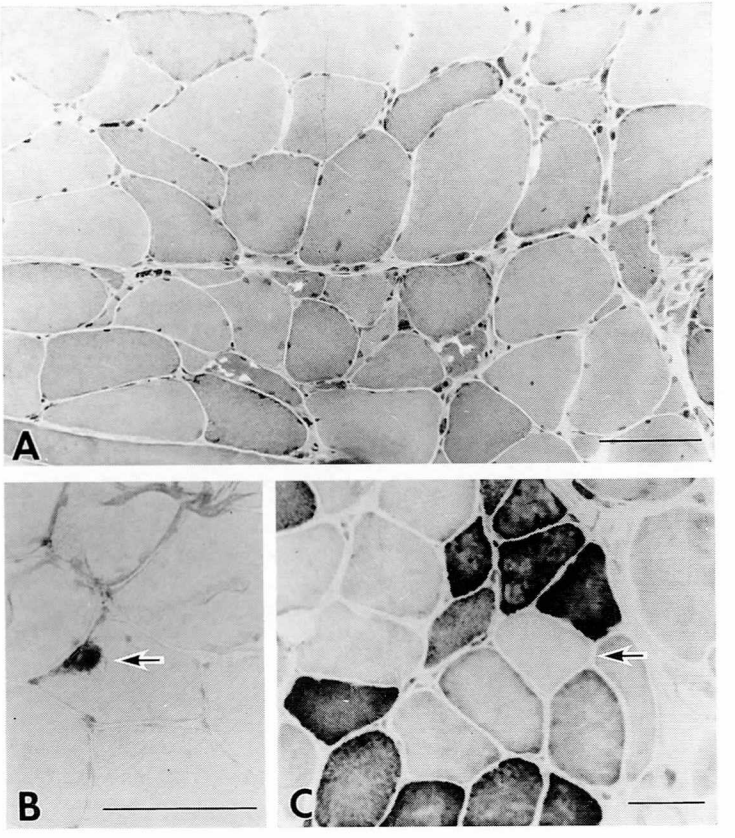


図2　症例1左大腿四頭筋筋生検像
A：mGT 染色（200倍）
B：β-amyloid protein 染色（300倍陽性線維を矢印で示す）
C：CCO 染色（150倍活性低下線維を矢印で示す）
bar は 100 μm を示す

一部筋膜下にミトコンドリアの集積を示し，paracrystalline 封入体も認められたが（図3B），細胞質，核内に異常封入体は見られなかった。

症例2：右大腿四頭筋生検 mGT（図4A）では筋線維の大小不同，中心核増加等の筋原性変化に加え軽度の神経原性変化も加味され，2％に典型的な RV が観察された。PAS 染色では明かな陽性所見を認めなかったが，ubiqutin および β-amyloid protein 染色陽性 RV を認めた（図4B, C）。CCO 活性は極く一部に活性低下線維を認めたが，SDH 染色では異常を認めなかった。電顕上は myeloid bodyが見られ（図3C），筋膜下の一部にミトコンドリアが集積を示し trilaminar plate を認めたが（図3D），細胞質および核内に異常封入体は見られなかった。

考　察

症例1は高齢発症である以外は，典型的な DMRV 型筋障害，血液，筋電図検査所見を示した。また症例2については下肢近位部のみの障害を認め，筋生検上 RV が比較的少数であった事より鑑別疾患として motor neuron disease，多発性筋炎，肢型帯筋ジストロフィーなどが考えられたが，検査所見から全て否定され，また骨格筋 CT 上は症例1のみならず症例2においても DMRV に特徴的な大腿屈筋，下腿伸筋群の萎縮，脂肪変性を認め，2症例とも DMRV の範疇に入る病態が考えられた。自験2症例の筋病理所見と DMRV, Inclusion body myositis（以下 IBM）報告例の所見とを比較した（表2）。

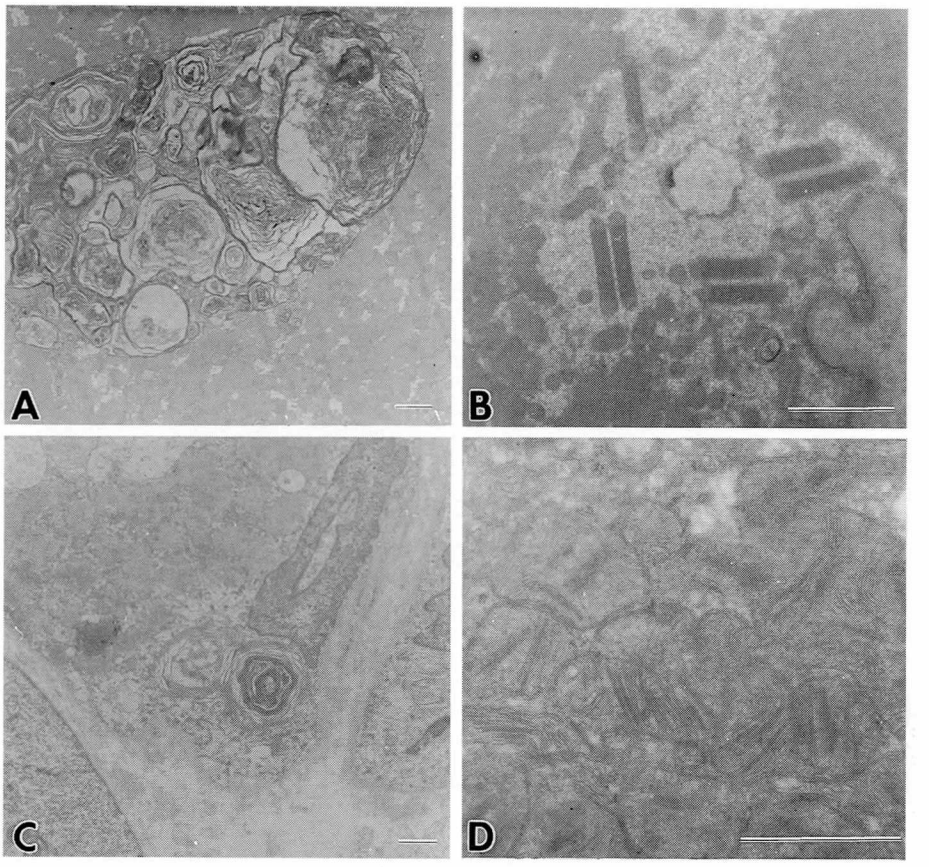


図3 電　顕　像
A：症例1（7,000倍）　B：症例1（20,000倍）
C：症例2（7,000倍）　D：症例2（30,000倍）
bar は 1 μm を示す

自験2症例では筋原性変化に加え神経原性変化も加味され典型的なRVを認めるも，炎症細胞浸潤は見られなかった。最近 RV における β-amyloid protein, ubiquitin 染色陽性例が報告されており自験例でも確認された[7~9]。電顕上 myeloid body, cell debris を認めるも cytoplasmic tubulofilaments, nuclear inclusion body は見られなかった。以上より自験2症例も筋病理学的にもほぼ DMRV と近似したものと考えられた。次に IBM との異同が問題となるが，DMRV と IBM の鑑別点としては臨床的には，発症年齢，筋障害の分布が，筋病理学的には炎症細胞浸潤の有無[9]が重要視され，核内線維性封入体の存在も論議されている。自験2症例では筋病理上両所見を欠き IBM は考え難いが，DMRV においても核内線維性封入体の存在が指摘されており[10]，又炎症細胞浸潤は生検部位等のサンプリングの問題点を考えると必ずしも診断の決め手とはならず，筋病理学的に DMRV と IBM を鑑別する根拠は揺らぎはじめていると考えられた。一方 DMRV の臨床的特徴に関しても，種々の非典型的症例が報告されている（表3）。

川井ら[2]，堀ら[4]は四肢近位部で屈筋優位の障害を示す症例を，山本ら[5]は高齢発症で，四肢近位部の屈筋優位の障害を示す症例を報告している。又石川ら[6]の症例は比較的高年齢，DMRV 型筋障害で発症するも経過中四肢近位部筋障害が主体となっている。さらに今回我々が報告した2症例は各々，61歳，58歳発症で各々典型的 DMRV 型筋障害，及び下肢近位部屈筋優位型筋障害を示した。従来臨床的に DMRV の特徴

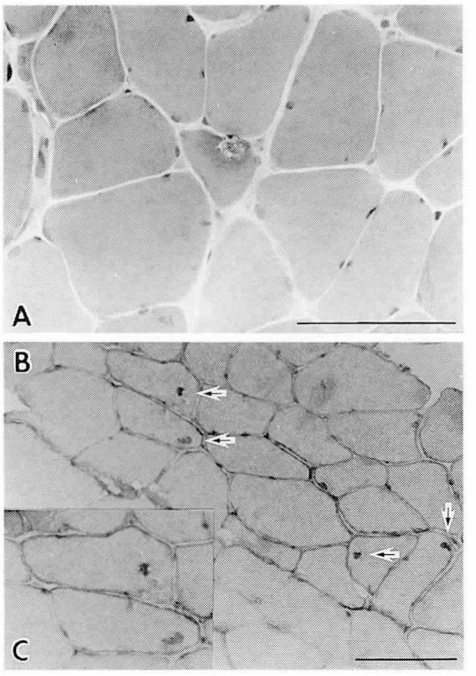


図4　症例2右大腿四頭筋筋生検像
A：mGT 染色（300倍）
B：β-amyloid protein 染色弱拡大
（200倍陽性線維を矢印で示す）
C：β-amyloid protein 染色強拡大（300倍）

とされてきた若年発症，遠位部優位，もしくは大腿屈筋優位の筋障害を呈さない症例の報告が相次いでおり，DMRV と近似した筋病理像を持つ疾患群の臨床症状の多様性が明らかになってきている。即ち筋病理学的のみならず，臨床症状の面でも従来の DMRV と IBM を鑑別する根拠は薄弱となってきている。川井ら[3]はRV myopathy の分類上 oculopharyngeal muscle の障害の有無により，2型に分類する事を提唱しているが，今後は高齢発症，非典型的筋障害分布を示す症例においても RV myopathy という概括的な疾患群を想定した枠内に症例を蓄積し，分類の再検討が必要と考えられた。また従来より DMRV の一部でミトコンドリア異常が報告されており[6]，本2症例でも小数の CCO 活性低下線維が見られ，電顕上もミトコンドリア内に異常封入体が確認された。しかし raged red fiber は見られず，運動負荷試験上も異常を認めなかった事より，二次的なミトコンドリア異常の可能性が考えられた。

表2　筋病理所見のまとめ，比較
DMRV (distal myopathy with rimmed vacuole)
IBM (inclusion body myositis)

	症例1	症例2	DMRV	IBM
光顕所見				
HE, mGT				
筋原性変化	+++	+++	+++	+++
神経原性変化	+	+	+	+
炎症細胞浸潤	−	−	−	+
Rimmed vacuole	++(14%)	+(2%)	++〜+	++〜+−
Ragged red fiber	−	−	+〜−	−
Acid phosphatase	+	+−	+〜−	+〜−
PAS	−	−	+〜−	+〜−
Congo red	+−	+−	+〜−	+〜−
Ubiquitin	+	+	+〜−	+
β-amyloid protein	+	+	+〜−	+
Cytochrome c oxidase	+−	+−	+〜+−	+
Succinate dehydrogenase	−	−	−	−
電顕所見				
Myeloid body	+	+	+	+
Inclusion body	−	−	+〜−	+
Mitochondria 異常	+	+	+〜−	−

表3　非特異的 rimmed vacuole myopathy 報告例

	性	発症年齢	経過(年)	家族歴	筋障害分布
川井ら (1985)	男	43	12	−	四肢近位部 (屈筋>伸筋)
堀　ら (1988)	男	24	6	−	四肢近位部 (屈筋>伸筋)
山本ら (1990)	男	70	3	−	四肢近位部 (屈筋>伸筋)
石川ら (1992)	男	55	12	−	DMRV 型−>四肢近位部 (屈筋=伸筋)
自験例 (1993)	男	61	16	−	DMRV 型
	男	58	3	−	下肢近位部 (屈筋>伸筋)

文　献

1) 田代邦雄，島　功二：特異な屈筋優位の脱力分布を示す Vacuolar myopathy の位置づけについて．厚生省「神経疾患研究委託費」，筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究（三好班），昭和56年度研究報告書，1982, p 61

2) 川井　充，山田広樹ら：上腕，大腿の伸屈筋間に著明な所見の解離を示した近位筋優位の rimmed vacuole myopathy の1例．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（西谷班），昭和60年度研究報告書，1985, p 10

3) 川井　充，鎌倉恵子ら：Rimmed vacuole myopathy の臨床的再検討．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（西谷班），昭和61年度研究報告書，1986, p 33

4) 堀　敬子，山崎元義ら：近位筋優位の分布を示した rimmed vacuoles を伴うミオパチーの1例．神経内科　**28**：89，1988

5) 山本　清，高瀬良孝ら：高齢発症で近位筋優位の分布を示した rimmed vacuole myopathy の1例．臨床神経　**30**：1128，1990

6) 石川欽也，大越教夫ら：長期経過後，近位筋優位の筋障害を呈した rimmed vacuole 型遠位型ミオパチーの1例．臨床神経　**32**：1044，1992

7) 福原信義，中島　孝ら：遠位型ミオパチーの免疫組織学的研究．厚生省「精神・神経疾患研究委託費」，筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療開発に関する臨床的研究（荒木班），平成4年度研究報告書，1993, p 50

8) 後藤雄一，村上信行ら：封入体筋炎の位置づけ（DMRV との比較を中心として）．厚生省「精神・神経疾患研究委託費」，筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療法開発に関する臨床的研究（荒木班），平成4年度研究報告書，1993, p 53

9) Askanas V, Engel WK et al: Light and electron microscopic localization of β-amyloid protein in muscle biopsies of patients with inclusion-body myositis. Am J Pathol **141**: 31, 1992

10) Sunohara N, Nonaka et al: Distal myopathy with rimmed vacuole formation a follow-up study. Brain 112, 1989

小児型糖原病Ⅱ型患者の尿中オリゴ糖

班　員　鴻　巣　　武
国立療養所西多賀病院神経内科

共同研究者　大　村　　清
国立療養所西多賀病院小児科

要　旨

1）小児型糖原病Ⅱ型患者尿中に，多量のオリゴ糖の排泄が認められた。また，デュシャンヌ型筋ジストロフィー患者尿でも，正常対照では認められないオリゴ糖の排泄が僅かながら認められた。

2）このオリゴ糖の生成に尿中アミラーゼは直接関与はしていないと考えられた。

3）オリゴ糖の排泄には日内変動があり，早朝空腹時に多い傾向を認めた。

4）アドレナリン負荷を行っても，尿中オリゴ糖排泄パターンには変化が認められなかった。

はじめに

糖原病Ⅱ型では尿中に多量のオリゴ糖が排泄されることが知られており，このオリゴ糖の検出は本症のスクリーニングにも用いられている[1~3]。このオリゴ糖はグリコーゲン由来であろうと報告されているが，いかなる機序でオリゴ糖にまで分解され尿中に出現するかは不明である。しかし，これが明らかになれば本症の治療につながる可能性もある。我々は小児型糖原病Ⅱ型の1例を経験し，その尿中のオリゴ糖排泄について検討をくわえたので報告する。

対象および方法

患者は初診時14才であり，階段を昇るのが困難，疲れやすいなどの訴えがあった。ベッカー型筋ジストロフィーが疑われていたが，呼吸不全が急激に進行し，気管切開を行うも16才で人工呼吸機の装着が必要となった。生検筋組織の組織検査では，PAS および acid phosphatase 染色で陽性の顆粒が多数みとめられた。Soyama らの方法で[4]，尿 α-glucosidase を，KC1 存在下 pH 4 の活性と，pH 6.5 の活性との比としてみると，0.42と著しい低値を示し，糖原病Ⅱ型と診断されていた。尿中オリゴ糖は，Humbel らの方法で[3] 薄層クロマトグラフィーを用いて検出し，以下の検討を行った。1）本症患者の尿中オリゴ糖の排泄パターンの特異性について。患者，デュシャンヌ型筋ジストロフィー，および正常対照の尿中オリゴ糖の排泄パターンを比較した。2）このオリゴ糖の生成に，尿中アミラーゼ自体が関与している可能性について。患者尿採取後すぐバッファーを加え pH 6.8に調整し，NaN_3 を 1 mg/ml となるように加える。それを 37°C でインキュベートし，経時的にその一部を取り薄層にスポットしオリゴ糖パターンの変化をみた。3）オリゴ糖排泄の日内変動について。一日の各排尿ごとのオリゴ糖尿中排泄パターンを調べ，その日内変動について検討した。4）アドレナリン負荷の影響について。患者の了解を得て，早朝空腹時にアドレナリンを 0.3 ml 皮下注射し，注射前，注射後 1, 2, 3時間の尿中排泄パターンの変化について調べた。

結　果

1）尿オリゴ糖の薄層クロマトグラフィーにおいて，患者では，ラクトースの下，4単糖の

スタンダードとして用いたスタッキオースの付近に，明らかなバンドが認められ，さらにその下方にも薄いバンドが認められた。病的対照とした2例のデュシャンヌ型筋ジストロフィー患者の尿でも，同様のバンドがわずかながら認められた。一方，正常の尿では2単糖であるラク

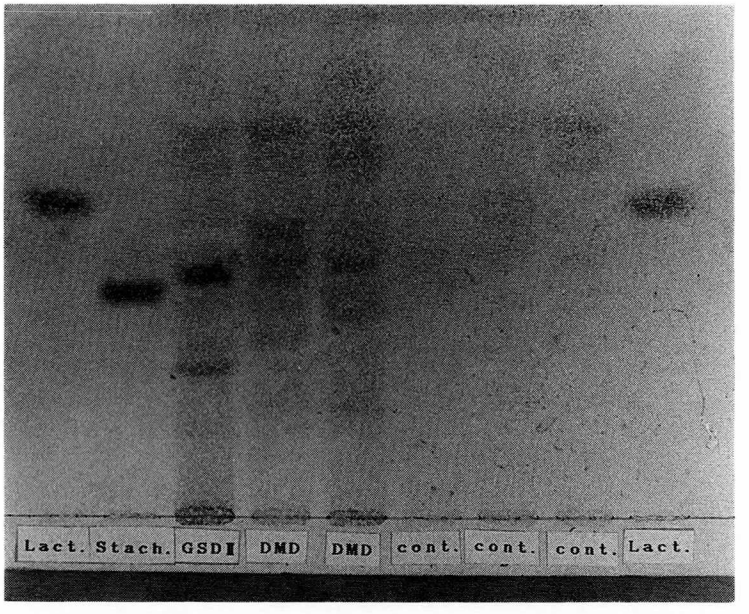


図1　尿中オリゴ糖の薄層クロマトグラフィ
Lact：ラクトース，Stach：スタッキオース，GSD Ⅱ：糖原病Ⅱ型，
DMD：デュシャンヌ型筋ジストロフィー，cont：正常対照

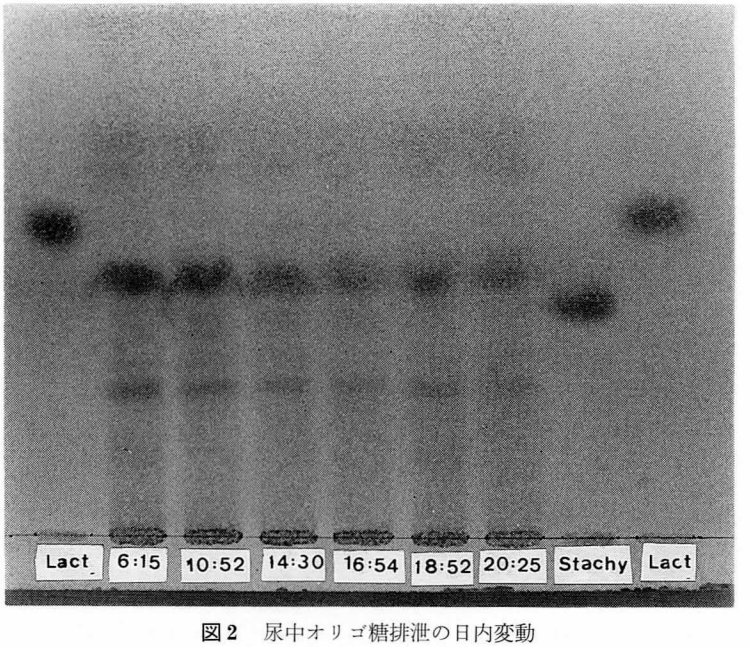


図2　尿中オリゴ糖排泄の日内変動
早朝空腹時（6：15）から就寝前（20：25）までの各排尿ごとの尿中オリゴ糖の排泄パターンを示す。早朝尿への排泄が増加している。
Lact：ラクトース，Stach：スタッキオース

トースのバンドより下には明確なバンドを認めなかった。図1。

2）患者尿を pH 6.8 でインキュベートしても，そのオリゴ糖に変化は認められなかった。

3）オリゴ糖排泄の日内変動をみると，図2のように早朝空腹時の尿への排泄が増加していた。尿のスポット量をクレアチニン当たりとしてもこの傾向は変わらなかった。

4）アドレナリンにより血糖は 50 mg/dl 上昇したが，オリゴ糖排泄に変化は認められなかった。

考　察

糖原病Ⅱ型患者では尿にオリゴ糖が多量排泄されていた。Lennartson らは，糖原病Ⅱ型で排泄される4単糖が，デュシャンヌ型筋ジストロフィーでもわずかながら認められると報告している[2]。本研究の結果もそれを支持するものであった。糖原病Ⅱ型とデュシャンヌ型筋ジストロフィーの間に，同じオリゴ糖の尿中排泄をきたす共通の病態があるのであるとすれば，それは何であるのか興味深い。さて，このオリゴ糖の主体はグルコースからなる4単糖 Glcα1→6Glcα1→4Glcα1→4Glc[1] であり，グリコーゲン由来であろうと報告されている。リソソームに蓄積したグリコーゲンがいかなる機序でオリゴ糖にまで分散され尿中に出現するのであろうか。尿中アミラーゼは，その生成に直接関与はしないと考えられた。早朝空腹時の排泄が多い原因は以下のように考えられた。図3のようにリソソームより細胞質中に漏れたグリコーゲンは空腹時にホスホリラーゼで消化され，リミット・デキストリンとなる。このオリゴ糖はリミット・デキストリンから生成されるので，空腹時に多量に作られ排泄が増える。筋ホスホリラーゼを活性化してリミット・デキストリンを増やせば，このオリゴ糖の排泄増加が起こることが期待された。そこで，アドレナリン負荷を試みたが，排泄増加は証明することはできなかった。1960年代に本症のアドレナリンによる治療がいくつか報告されたが[5]，治療法として確立されてはいない。アドレナリン負荷により筋肉中のグリコーゲンがどの程度分解されるのか

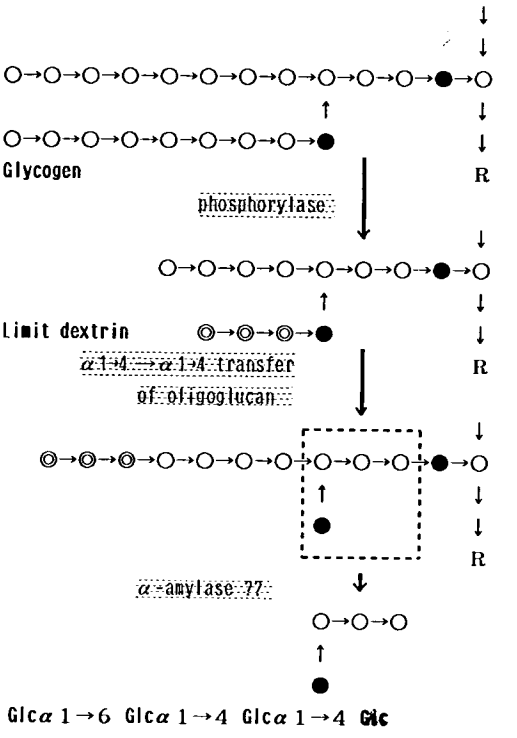


図3　オリゴ糖の生成
グリコーゲンから非還元末端に1→6結合をもつ4単糖が生成されるとした場合に，予想される代謝経路。

を簡単に知ることができれば，治療の効果を判断する目安になると考えられる。尿中オリゴ糖の解析が，そのような目安とならないであろうか。このオリゴ糖の簡便な定量的測定法を確立し，さらに検討して行きたい。

文　献

1）Lennartson G, Lundbald A et al: Glucose containing oligosaccharides in urine of patients with glycogen storage disease type Ⅱ and type Ⅲ Eur J Biochem **83**: 325, 1978

2）Lennartson G, Lundbald A et al: Quantitation of a urinary tetrasaccharide by gas chromatography and mass spectrometry. Biomed mass spectrometry **3**: 51, 1976

3）Humbel R, Collart M・Oligosaccharides in urine of patients with glycoprotein storage diseases. Clin Chim Acta **60**: 143, 1975

4）Soyama K, Ono E et al: Urinary α-glucosidase analysis for the detection of the adult form of Pompe's disease. Clin Chim Acta **77**: 61, 1977

5）Swaiman KF, Kennedy WR et al: Late infantile acid maltase deficiency Arch Neurol **18**: 642, 1968

培養マウス筋細胞のイオンチャンネルの発現調節機構

班　員　斎　田　恭　子
国療宇多野病院神経内科

共同研究者　小　西　哲　郎，岩　村　恭　子
国療宇多野病院神経内科

要　旨

筋線維の電気的興奮性に関与するイオンチャンネル（Na 及び Kir channel）の発現調節機構を明らかにする目的で新生マウスより分離培養した筋細胞を用いて，培養液中へ各種薬剤を添加して培養筋細胞に直視下でパッチクランプ法の whole-cell recording を施行して筋細胞膜に存在する Na 及び Kir 電流を観察した。これらの電流密度の大きさは細胞内 Ca 濃度を上昇させる calcium ionophore の添加により Kir 電流密度はその薬剤の濃度依存性に増加し，一方 Na 電流密度は減少した。同時に Kir 電流密度の増加に伴って培養筋細胞の膜電位は過分極側へ変位した。以上の結果は細胞内 Ca 濃度が培養筋細胞の電気的興奮性に対して重要な役割を演じており，細胞内 Ca 濃度依存性にこれらのイオンチャンネルの発現が調節されていると考えられた。

はじめに

筋線維の活動に重要な Na チャンネルの発現には細胞内の cyclic AMP（促進）と Ca（抑制）が Na チャンネル蛋白の mRNA レベルの調節に関与することが知られている[1]。一方，筋線維膜に存在する内向き整流を示すKチャンネル（Kir チャンネル）は筋線維の静止膜電位を Nernst の方程式に従ってKイオンの平衡電位の近傍の過分極側に規定する働きをする。この Kir チャンネルで規定される筋線維の静止膜電位は Na チャンネルの活性化と密接な関連があり，筋線維の活動に重要な影響を与えると考えられる。筋細胞の Kir 電流の発現には筋線維の神経支配が関与しており，細胞内の Ca イオン濃度を上昇させる薬物が培養筋細胞の Kir 電流を増大させる事からこの Kir チャンネルの発現には細胞内の Ca が重要な役割を成していると考えられている[2]。今年度は培養筋細胞のイオン電流をパッチクランプ法の whole-cell 記録の方法を確立して筋細胞膜に存在する各種イオン電流の中で Na 及び Kir 電流を観察してそれらのイオンチャンネルの発現調節機構を明らかにする事を目的とした。

方　法

新生マウス（Balb/c）の足底筋（flexor digitorum brevis muscle）を 0.15％ collagenase を含有する Ca-, Mg-free Eagle's mimimum essential medium 中で 2 時間インキュベートし（37℃），collagenase を wash した後 27 gage 針の注射筒を用いて十数回攪はんして単一の筋線維を得た。これらの筋線維を 10％ の馬血清と 5％ の仔牛血清を含む Dulbecco's modified Eagle's medium 中で 35-mm plastic dish に散布して CO_2 インキュベーター内で培養した。calcium ionophore（A23187）又は細胞膜透過性の cyclic AMP 誘導体（8-(4-chlorophenylthio) cyclic AMP（CPTcAMP））の投与は培養開始約24時間後に培養液中に添加した。イオン電流の観察には Hoffman modulation 顕微鏡下にて形態的に同定した筋細胞に patch-clamp 法の whole-cell recording を施行して EPC-7

patch-clamp system（LIST社製）を用いて行った。先端に蛍光色素を充塡したパッチピペットを用いる事で電流を観察した後で whole-cell recording の細胞を蛍光顕微鏡下で同定した。混在する線維芽細胞は周囲の細胞と強い色素結合を認め，又，線維芽細胞には Na 電流が見られない事より筋細胞と区別された。Kir 電流の観察には膜電位を −80 mV に固定して −145 mV の過分極パルスで得られる波形を Kir チャンネル阻害剤のバリウム[2] を含む灌流液の前後で subtraction して求めた。Na 電流の観察は膜電位を −100 mV に固定して脱分極パルスで得られる内向き成分で 20 μM tetrodotoxin（TTX）感受性の波形でその最大値を Na 電流の大きさとした。これらの電流の大きさを定量的に表わすために patch-clamp system より細胞の容量成分の大きさ（cell capacitance（Cp））を読みとり，各電流の大きさ（pA）をこの Cp で除して電流密度（current density）（pA/pF）として求めた。有意差の検定には t 検定を用い $p<0.05$ をもって有意差ありと判定した。

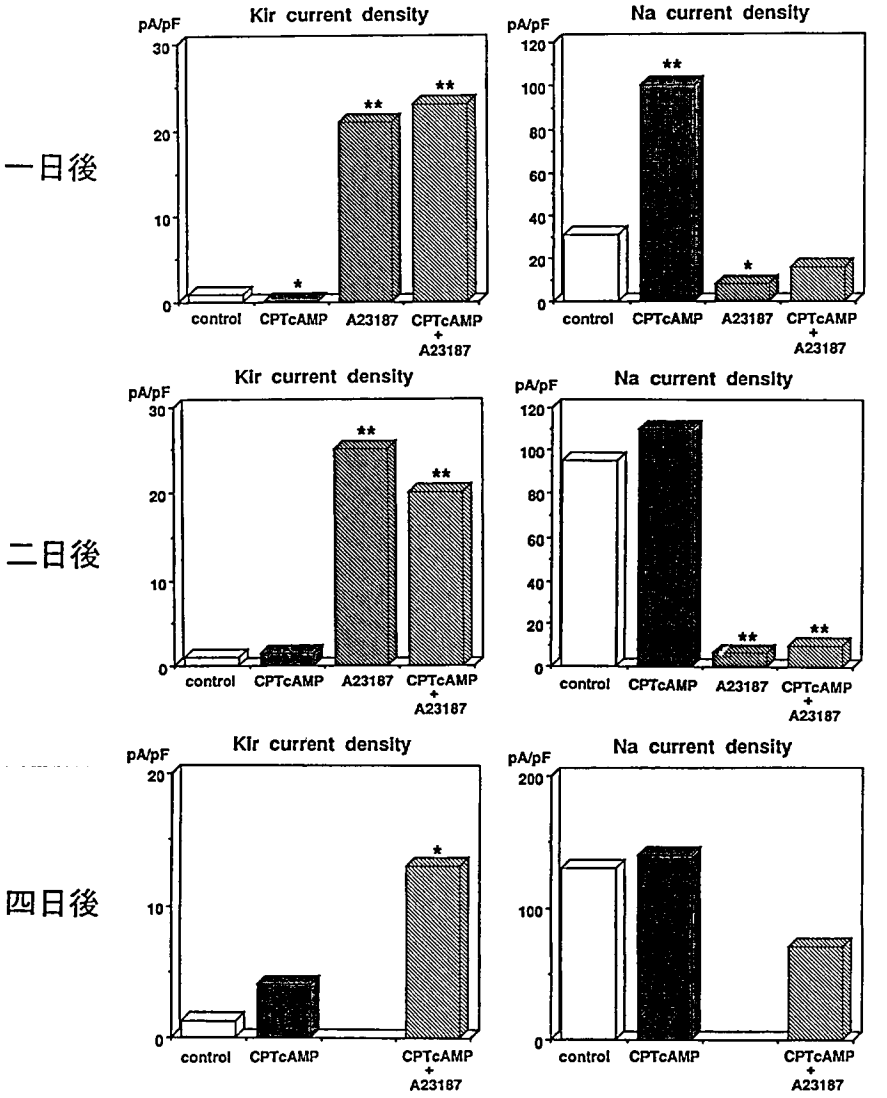


図1　各種薬剤の培養筋細胞の Na 及び Kir 電流に及ぼす影響
★：$p<0.05$, ★★：$p<0.01$, 対照（control）と比較して有意差あり。

結　果

培養液中に CPTcAMP (0.5 mM), calcium ionophore (1 μM A23187) 又はその両者を添加して，1日後，2日後，4日後に Kir 及び Na 電流の大きさを求めて同時に得られた細胞容量成分から各電流密度 (Kir or Na current density) の変動を見ると，calcium ionophore の添加で1日後より有意な Kir 電流密度の増加が認められた (図1)。calcium ionophore の添加は有意な Na 電流密度の減少が観察された。一方，細胞内の cAMP 濃度を上昇させる CPTcAMP は4日間にわたり明らかな Kir 電流密度に対する影響は認められなかったが，Na 電流密度の増大が添加後1日後に認められた。両薬剤の添加では calcium ionophore の効果として Kir 及び Na 電流密度の変動が認められた。

calcium ionophore の Kir 及び Na 電流密度に対する効果の濃度依存性について検討すると，Kir 電流に対しては 0.1 μM の低濃度より Kir 電流密度の増大が認められ calcium ionophore の濃度依存性に電流密度が増大した (図2)。Kir 電流の増大に対応して静止膜電位の過分極側へのシフトが認められた。Na 電流密度に対しては，1 μM 以上の濃度で有意の減少が認められた。

Na チャンネルは膜電位依存性に不活性化を示す事が知られており図3の如く培養筋細胞の Na 電流で検討するとこの Na 電流は膜電位が −50 mV より脱分極側へシフトすると認められなくなった。これは以前より知られている様

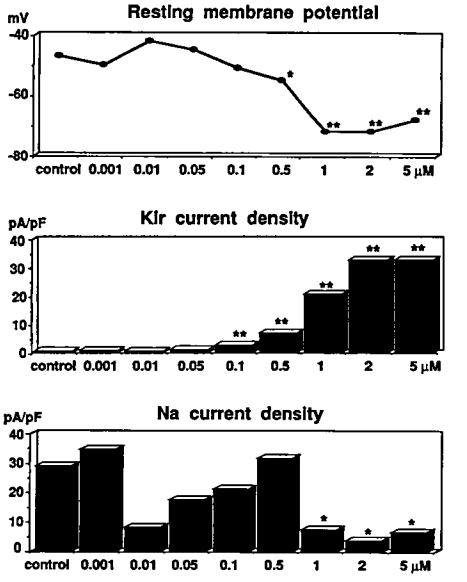


図2　各種濃度の calcium ionophore (A23187) 添加24時間後における静止膜電位 (resting membrane potential), Kir 及び Na 電流密度の変化
★ : p<0.05, ★★ : p<0.01,
対照 (control) と比較して有意差あり

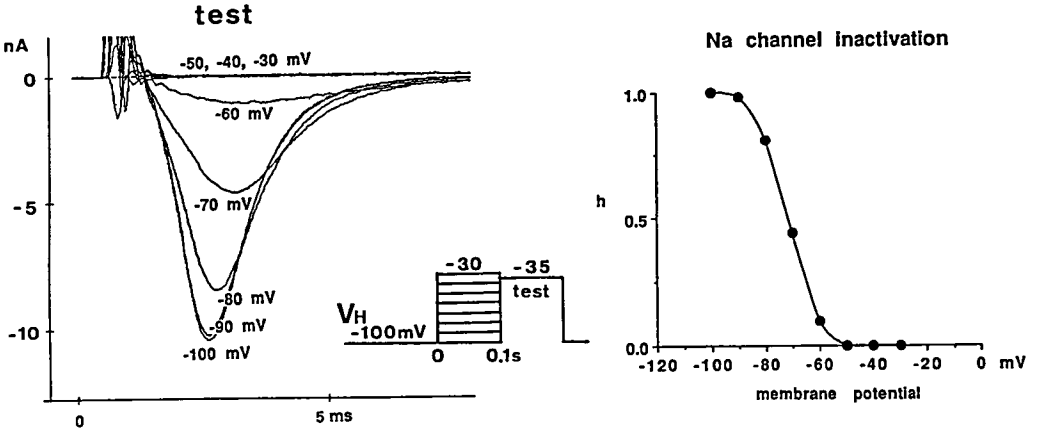


図3　膜電位が Na 電流の不活性化に及ぼす影響
図中のプロトコールで示された様に −35 mV のテストパルスの直前の膜電位を変化させると左図に示す様に Na 電流の不活性化が認められる。右図は−100 mV での Na 電流のピーク値を1.0として各膜電位での電流値の割合を示した。

に膜電位の脱分極固定で，Na チャンネルが不活性化するために内向き Na 電流が減少〜消失してしまうと解釈される。

考　察

以上の結果は細胞内 Ca 濃度の上昇は培養筋細胞の Kir チャンネルの発現を促進させる事[2]を確認した。この Kir チャンネル発現の促進は筋細胞の静止膜電位を過分極側へ移動させ，Na チャンネルの活性化を促して筋細胞の興奮性を高めると考えられた。細胞内の Ca 濃度が更に高くなると Kir チャンネルの発現がより増大して活性化される Na チャンネルが更に多くなるが，高 Ca 濃度は Na チャンネルの発現を抑制する事で筋細胞の興奮性に対して省力化が行われていると考えられた。即ち筋線維の活動で細胞内の Ca 濃度が上昇すると，筋線維の電気的興奮性を規定する活性化された Na チャンネルの数をある一定のレベルに維持する様に調節されていると考えられた。細胞内の cyclic AMP 濃度の上昇は培養の初期（24時間）において Na チャンネルの発現を促進するがそれ以後ではこれらの筋細胞の興奮性に関与するイオンチャンネルの発現調節にはあまり関与していないと考えられた。

文　献

1）Offord J, Catterall WA : Electrical activity, cAMP, and cytosolic calcium regulate mRNA encoding sodium channel α subunits in rat muscle cells. Neuron **2** : 1447, 1989

2）Gonoi T, Hasegawa S : Induction of inward rectifiers in mouse skeletal muscle fibres in culture. Pfluegers Arch **419** : 657, 1991

Ⅲ．臨床

B. 画像診断

プロジェクト研究Ⅲ　臨　床
Ⅲ-B　画像診断

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける気道変形および呼吸管理合併症の画像診断学的及び病理学的研究

班　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　篠　江　　隆，花　島　律　子，宍　倉　順　子
国立療養所下志津病院

はじめに

近年，人工呼吸管理技術の普及にともない，Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD と略）においても QOL 改善，余命延長の目的から気管切開，人工呼吸管理を希望する症例が増加している。

一般に気管切開，人工呼吸管理に伴う合併症として，気道攣縮，感染，気道内出血，気管チューブの Air-leak などがあげられるが，一般の呼吸器疾患や筋萎縮性側索硬化症などの神経原性疾患での人工呼吸管理と比較し，DMD における呼吸管理合併症の出現は高率との印象があり，これらのトラブルから死亡にいたることも少なくない。我々は，胸部 CT-scan を用いて DMD の気道変形に検討を加え，これらの病態と呼吸管理合併症との関連につき考察を加えた。

方　法

当院にて療養生活を送っている51名の DMD 患者のうち，17才から27才までのすでに歩行不能，臥床状態となった13症例につき胸部 CT-scan を施行した。対象症例の年齢および気管切開の有無を表2にまとめた。

また，対照として DMD 以外の筋疾患2名，気管切開を施行した PSP 1名，また肝癌患者1名につき胸部 CT-scan を比較・検討した（表1）。

結　果

1．対照症例の気道 CT-scan

図1は対照症例（30才男性肢体型筋ジストロフィー患者）の胸部 CT-scan である。気管は胸郭入口部から気管分岐部にいたるまで不自然な圧迫を受けることはなく，馬蹄型の形状を保

表1　対照症例の胸郭内径と気管内径

	頸部	胸郭入口部		気管分岐部		
	Tr	Ti	Tr	Ti	Tr	Ao
Control 1　L-G	27.4	40.7	25.9	60.7	20.7	23.7
Control 2　Becker	21.9	38.8	26.2	61	16.2	24.6
Control 3　PSP	22.2	59.2	31.8	71	24.8	33.3
Control 4　Liver Ca	19.1	39.8	22.3	75.5	17.2	21.4
mean	22.7	44.6	26.6	67.1	19.7	25.8

Tr；胸郭内径　Ti；気管内径　Ao；上行大動脈径（mm）

表 2　DMD における気管変形

	頸部	胸郭入口部		気管分岐部		
	Tr	Ti	Tr	Ti	Ao	Tr
Case 1　19yo. IPPV	25	19	7.5	26	21.8	7.7
Case 2　23yo. T-S	15	24.7	8.4	22.5	23.2	5.2
Case 3　21yo. T-S	17	18	9	ND	ND	ND
Case 4　21yo. T-S	18.9	27.7	7.1	29.5	22.9	3.3
Case 5　25yo. T-S	16	20.5	12	ND	ND	ND
Case 6　17yo. T-S	11.1	25.5	14.8	25.9	22.2	7.4
Case 7　23yo. T-S	19.2	21.3	18.9	19.2	16.5	11.1
Case 8　20yo. T-S	15	31	13	30	26.3	7.5
Case 9　16yo. CR	19.9	19.3	7.8	10.1	25.7	4.5
Case 10　18yo. T-S	19.7	15.9	13.2	13.5	34	5.4
Controls　mean	19.7	44.6	26.6	67.1	26.7	25.8

T-S；Tracheostomy　IPPV；間欠性陽圧呼吸　CR；対外式人工呼吸機

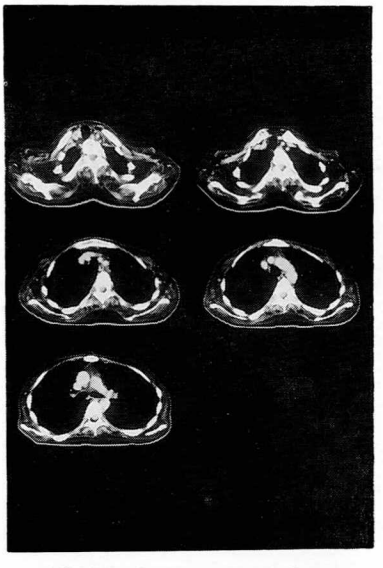


図 1　対照症例（control 1）の気道 CT-scan
上段左；頸部　上段右；胸郭入口部
中段；胸骨後面　下段；気管分岐部

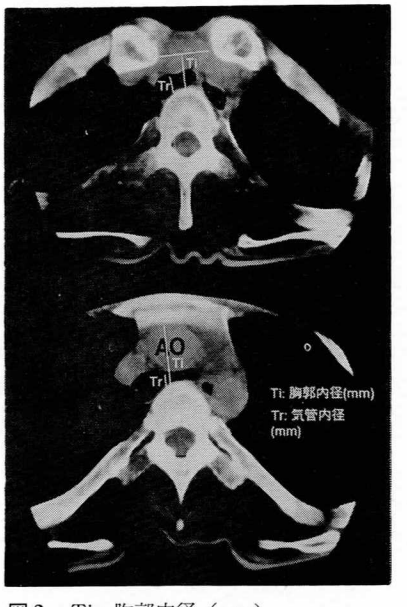


図 2　Ti：胸郭内径（mm）
（椎体前面より，胸骨前面もしくは左右鎖骨後面を結ぶ線までの距離）
Tr：気管内径（mm）

ち常に胸郭の中央部に位置している。上行大動脈は胸椎に対し右方向に位置している。我々は気管形状の比較・評価に当たり，図 2 に示したようなパラメーターを設定した。対照症例 4 例における胸郭内径（Ti），気管内径（Tr）を表 1 に示す。胸郭内径は，最も小さいと考えられる胸郭入口部においてもいずれも 38 mm 以上の値をとり，また気管内径は気管分岐部にいたるまで常に 16 mm 以上，ほぼ 20 mm に近い値をとった。

2．DMD の胸郭入口部での気管狭窄

図 3 に19才 DMD 症例（case 1）の気道 CT-scan を示す。頸部での気管内径は 25 mm と対照症例との差は認められない。しかし，気管は胸郭入口部にて胸骨上端および鎖骨による圧迫を受け，著明に前後に偏平化している。この部分での胸郭内径は 19 mm であり，気管内径は

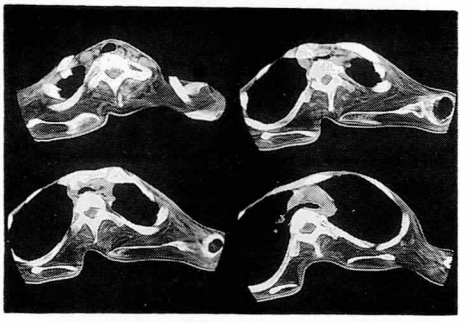


図3　Case 1 の気道 CT-scan
上段；左　頸部，右　胸郭入口部
下段；左　胸骨後面，右　気管分岐部
胸郭入口部での胸郭内径（Ti）は著明に減少，気管は前後に偏平化している。また，上行大動脈は胸椎に対して左胸郭に変移している。

図5　Case 4 の気道 CT-scan
胸郭入口部における変化は中等度。上行大動脈（Ao）が胸椎，気管分岐部の前面に位置し，気管分岐部から左主気管支にかけて圧迫を加えている。

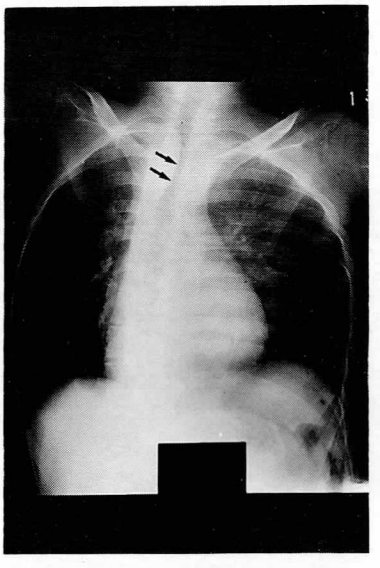


図4　Case 1 の胸部単純写真
鎖骨のレベル，胸骨上縁部に一致して気管左壁の変形が認められる。

7.5 mm であった。表2に今回検討を加えたDMD 患者10例の頸部，胸郭入口部，気管分岐部での気管内径（Tr），胸郭内径（Ti），および上行大動脈径（Ao）を示した。胸郭入口部において，対象となった10例全例が対象症例の平均値44.6 mm にたいして胸郭内径の減少をしめし，症例10では 15.9 mm であった。この偏平化にともない，気管内径も症例4で最低の 7.1 mm をとるなど，いずれの症例でも圧迫変形が認められた。図4にさきほど示した症例1の胸部単純写真を示す。胸骨上端部に一致した気管右壁の変形が認められ，胸郭入口部での気管の圧迫変形を示している。

3．上行大動脈の影響

図5に21才 DMD 患者（case 4）の気道 CT-scan を示す。本症例における胸郭入口部の胸郭内径は 27.7 mm であり，偏平化は中等度である。しかし，胸椎前彎は下部胸椎にかけても進行し，気管分岐部では上行大動脈が気管の前面に偏位。これにより気管分岐部から左主気管支にかけての圧迫が認められた。同部での気道内径は 3.3 mm であった。

表3に今回検討した17例の胸椎に対する上行大動脈の位置関係を示した。

対象症例4例および気道変形のない DMD 3例では，上行大動脈は胸椎右側にあるものが5例，胸椎正面が2例であった。これに対して，対象症例8例においては，2例が胸椎正面にあり，そのほかの6例では上行大動脈の左胸腔への偏位が認められた。

また，いずれの症例においても上行大動脈径（Ao）は比較的保たれ，ほとんどの症例が 20 mm を維持していた。このため胸郭の偏平化と上行大動脈の偏位を合併する症例では上行大動脈による気道の圧迫が高率に合併すると考えられた。

4．胸椎側彎の影響

図6は軽度の胸椎側彎が認められる症例（case 7）の気道 CT-scan である。胸郭の前後の偏

表3 上行大動脈の影響

	Ti	胸椎に対する上行大動脈の位置	Ao	Tr	Tapering
Control 1	60.7	胸椎右側	23.7	20.7	(−)
Control 2	61	胸椎正面	24.6	16.2	(−)
Control 3	71	胸椎右側	33.3	24.8	(−)
Control 4	75.5	胸椎右側	25.3	17.2	(−)
変形のない DMD 3例		胸椎右側2例, 正面 1例			
Case 1	26	胸椎左側	21.8	7.7	Lo
Case 2	22.5	胸椎左側	23.2	5.2	Lo+Ao
Case 3	ND	ND	ND	ND	ND
Case 4	29.5	胸椎正面	22.9	3.3	Lo+Ao
Case 5	ND	ND	ND	ND	ND
Case 6	25.9	胸椎左側	22.2	7.4	Lo+Ao
Case 7	19.2	胸椎左側	16.5	11.1	(−)
Case 8	30	胸椎正面	26.3	7.5	Lo+Ao
Case 9	10.1	胸椎左側	25.7	4.5	Sc+Ao
Case 10	13.5	胸郭左側	34	5.4	Sc+Ao

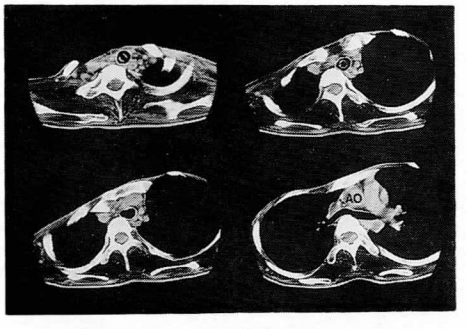


図6 Case 7 の気道 CT-scan
胸椎は下部に向かい軽度に右方向へ回旋している。これに対して胸郭入口部では気管・前胸壁ともに左胸腔に存在している。
気管の変形はごく軽度である。

図7 Case 9 の気道 CT-scan
胸椎は下部に向かい右方向へ高度に回旋している。これに対し，胸郭入口部では気管・前胸壁のいずれも回旋方向の右胸腔に位置している。このため，気管は気管分岐部周辺で前胸壁とはさまれる形で胸椎の回旋に巻き込まれ，側方より高度の圧迫を受ける。また，胸郭の偏平化も高度であり，上行大動脈による圧迫も認められる。

平化は軽度である。胸郭入口部において前胸壁は胸椎に対し左に偏位し気管，上行大動脈も左胸腔に存在している。これに対し，椎体は胸椎下部にかけて右方へ回旋するため，気管は胸椎による圧迫を受けず，また上行大動脈による圧迫も軽度である。

これに対し，図7に胸郭入口部にて前胸壁が胸椎回転方向に偏位する症例（case 9）の気道 CT-scan を示す。この症例では気管は前胸壁とともに右胸腔に偏位し，これに対して胸椎は下部にかけて右方向に回転する。このため胸椎の回旋に伴い，気管は前胸壁とはさまれる形で椎体により側方から高度に圧迫を受けている。また，この症例では上行大動脈による左主気管支の圧迫も高度である。

胸椎の側彎を評価するために我々は図8に示すようなパラメーターを設定した。

表4　脊柱側彎と気道変形

	胸郭入口部				気管分岐部			
	Ti	Tr	Rv	Rtx	Ti	Ao	Tr	Tapering
Case 5　25yo. T-S	20.5	12	ND	−12	ND	ND	ND	ND
Case 6　17yo. T-S	25.5	14.8	29	−4	25.9	22.2	7.4	Lo+Ao
Case 7　23yo. T-S	21.3	18.9	8	−13	19.2	16.5	11.1	(−)
Case 8　20yo. T-S	31	13	8	−15	30	26.3	7.5	Lo+Ao
Case 9　16yo. CR	19.3	7.8	16	14	10.1	25.7	4.5	Sc+Ao
Case 10　18yo. T-S	15.9	13.2	27	11	13.5	34	5.4	Sc+Ao
Controls　mean	44.6	26.6	0	0	67.1	26.7	25.8	(−)

Lo : lordosis　Sc : scoliosis　Ao : compression by aorta

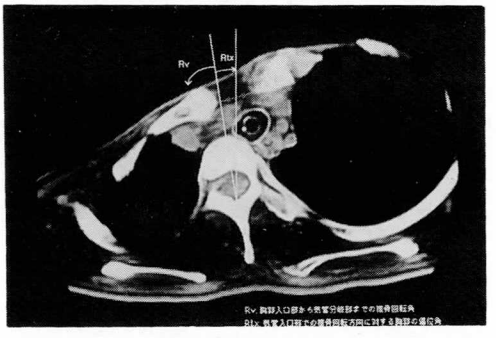


図　8
Rv : 胸郭入口部から気管分岐部までの胸椎回転角
Rtx: 胸郭入口部における胸椎と前胸壁の偏位角
（胸椎回転方向に前胸壁がある場合，変移角（Rtx）を（+）とし，反対方向にある場合，Rtx を（−）としている）

表4に示すように，胸郭入口部にて前胸壁・気管が胸椎の回転と反対方向にある症例（case 5, 6, 7, 8 : Rtx が負の値となる）においては，胸椎回旋による気管圧迫はみられない。これに対して，前胸壁・気管が胸椎回旋方向に位置する症例（Case 9, 10）では，前胸壁とはさまれ，側方より胸椎の回旋に巻き込まれる形での気管の高度の変形が認められた。

これまでの結果を表5にまとめた。

対象となった DMD 13例のうち気管の変形を認めない症例は3例であった。この3例をのぞく10例全例に胸郭の偏平化による胸郭入口部での気管変形が認められた。前彎が高度な症例（case 1, 2, 4, ）では圧迫が気管下部にまで持続増強した（Lo）。胸郭内における気管の位置は入口部での前胸壁の位置と一致し，胸椎の回旋方向に気管が偏位する症例（case 9, 10）では，気管は前胸壁とはさまれる形で椎体の回旋に巻き込まれ，気管分岐部周辺での狭窄（Sc）を受けていた。これに対し，胸椎の回旋と反対方向に気管が偏位する症例（case 5, 6, 7, 8）では側彎による影響はみられなかった。また，分岐部周辺での気管変形を認める症例の7例中6例に上行大動脈の関与（Ao）がみられた。

表5　DMD における気道変形の機序

	胸郭入口部での狭窄	気管分岐部での狭窄		
		偏平化による圧迫	側彎による圧迫	大動脈による圧迫
controls	(−)	(−)	(−)	(−)
DMD 気道変形なし（3例）	(−)	(−)	(−)	(−)
Case 1	(+)	(+)	(−)	(−)
Case 2	(+)	(+)	(−)	(+)
Case 3	(+)	ND	ND	ND
Case 4	(+)	(+)	(−)	(+)
軽度の側彎				
Case 5	(+)	ND	ND	ND
Case 6	(+)	(+)	(−)	(+)
Case 7	(+)	(−)	(−)	(−)
Case 8	(+)	(+)	(−)	(+)
高度の側彎				
Case 9	(+)	(+)	(+)	(+)
Case 10	(+)	(+)	(+)	(+)

5．気道内出血剖検例

今回検討を加えた症例のうち，1例（case 3）が期間中に気道内出血により死亡した。以下にその剖検結果を示す。

症例は21才男性 DMD 患者。4才にて転倒が増加し，10才にて歩行不能，21才にて心拡大の進行が認められ，また気管切開による夜間人工呼吸管理を開始している。

死亡にいたる経過としては，1993年5月4日に少量の気管内出血が認められたが，翌日には消退していた。しかし翌5月6日早朝にカニューレ，呼吸器回路内に中等量の出血をきたし，同時に口腔からも中等量の出血が認められた。カフエアーの充塡により窒息は防止されたが，失血性ショックの状態が進行し，90分後に死亡した。

剖検時の状況を図9に示す。

胃内は血液で充満した状態であったが，消化管に出血源は確認されなかった。開胸し，心・大血管系の切離・摘出を行った。胸椎は右へ側彎し，左側に食道が併走している。気管は彎曲に伴い胸椎の右前面に位置している。気管切開口よりカニューレが挿入され，気管下部（矢頭）はカフにより内部から膨大している。左右の鎖骨の高さで気管前面に穿孔が認められる。また上行大動脈は左胸腔にあり，穿孔部に大動脈弓より切離された腕頭動脈が付着している（矢印）。

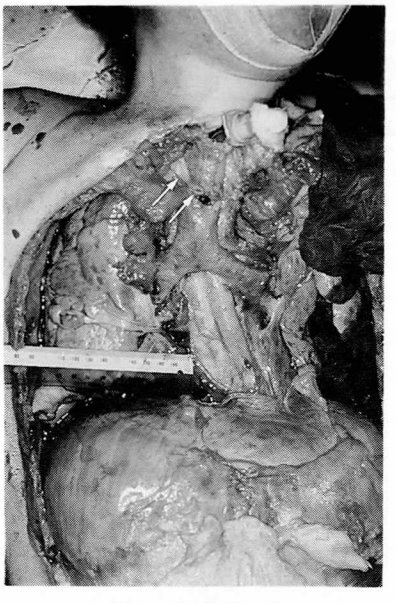
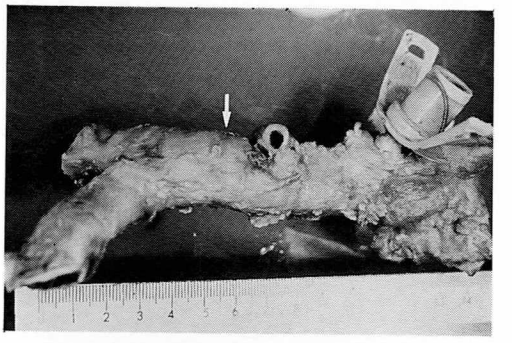


図9 剖検所見
胸椎は右へ側彎し，気管は胸椎の右前面に位置する。鎖骨の高さで気管前面に穿孔が認められ，また同部に腕頭動脈（矢印）が付着している。
矢頭：カニューレによる気管の膨隆



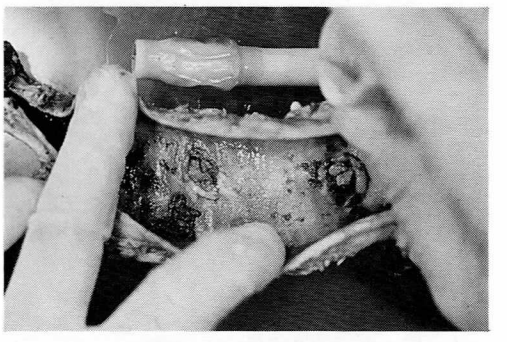


図10 気管の肉眼標本
上段：気管側面
カフによる気管の膨隆，胸骨による圧迫変形などが認められる。気管穿孔部位には腕頭動脈が付着し陥凹していた。
下段：気管背面より割を入れ気管内面より示す
カフ付着部の気管粘膜は変色し穿孔はこの部分の中央に起こっている。

気管の肉眼標本を図10に示した。側面よりカフによる気管の膨隆，胸骨上端による気管の圧迫，また腕頭動脈による圧迫・陥凹部位での気管穿孔などが確認される。気管内面ではカフの接触部に気管粘膜の変色がみられ，そのほぼ中央に穿孔が起きたことがわかる。

図11は穿孔部位に付着した腕頭動脈横断面の組織標本（Elastica-van Gieson 染色 ×40）である。気管穿孔のため，この部分で腕頭動脈外膜面は気管内腔に露出している。中膜弾性線維は完全に断裂し，外膜面・気管内腔への血球成分の流出が認められている。また，内膜には炎症性肉芽形成が認められ，これが慢性的な変化であることを示している。

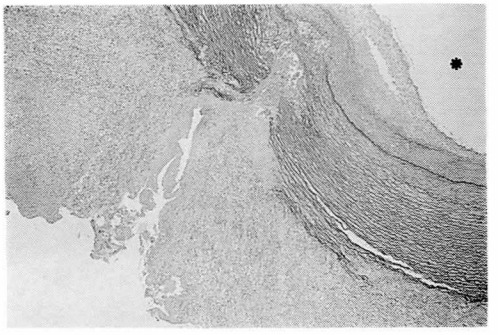


図11 腕頭動脈横断切片（Elastica-Van Gieson 染色 ×40）
右上方が腕頭動脈内腔（＊），左下方が外膜・気管内腔である。中膜弾性線維は完全に断裂し，血球成分の流出が認められる。内膜には炎症性肉芽形成が認められる。

図12 Case 8 の気道 CT-scan（胸郭入口部）
胸郭入口部に気管カニューレが認められる。エアーカフには造影剤(5 cc) を充塡しカフは緊満した状態である。気管は前後に偏平化し，気管内腔にカフにより密封されない Free-space がみられる。

考　察

DMD の気道変形と，気管カニューレのエアーリーク，気道攣縮，気道内出血などの呼吸管理合併症との関連につき考察をくわえる。

1．気管カニューレのエアーリーク

当院では現在9名の DMD 患者が気管切開による夜間人工呼吸管理を受けている。

これらの症例のうち2名は，カニューレへの十分なカフエアーの充塡によっても口腔へのエアーリークがみられ，このため発声・会話が可能で，人工呼吸管理でのエアーリークが防止できなかった。

1例(case 8) の気道 CT-scan を図12に示す。胸郭入口部のレベルに気管カニューレ（Portex 社製 7.5 Fr.）のエアーカフが存在し，5 cc の造影剤にて充塡され，十分緊満した状態となっている（気体の特性ならば5 cc 以上に相当する）。気管は前後に圧迫を受け，カニューレの側方にはカフによって密封されない Free-space が存在している。エアーリークはこの Free-space により生じていると考えられた。

これらの2例においては夜間酸素飽和度の低下はみられず，結果としてエアーリークが呼吸管理の支障となる事はなかった。しかしこのような症例でエアーリークを防止するためには，通常のカニューレでは狭窄部での気管前後壁への局所的圧迫が避けられず，肉芽や潰瘍の形成が避けられないと考えられた。

表6 気管変形と気道攣縮

		気管分岐部の狭窄	気管切開
気道攣縮のない症例	Control 1, 2, 4	(−)	(−)
	Control 3	(−)	(+)
	Case 5	(−)	(+)
	Case 7	(−)	(+)
	Case 1	Lo (7.7)	(−)
	Case 4	Lo+Ao (3.3)	(−)
気道攣縮のある症例	Case 2	Lo+Ao (5.5)	(+)
	Case 3	ND	(+)
	Case 6	Lo+Ao (7.4)	(+)
	Case 8	Lo+Ao (7.5)	(+)
	Case 9	Sc+Ao (4.5)	(−)
	Case 10	Sc+Ao (5.4)	(+)

Sc ; scoliosis　Lo ; Lordosis
Ao ; compression by Aorta

2．気道攣縮

DMD 患者の気管切開・人工呼吸管理にて日常的にみられる合併症に気道攣縮があげられる。感染症に伴う気道分泌物の増加，気管内吸引の刺激などを契機として喘鳴が始まり，症例によっては呼吸困難，チアノーゼなどの重篤な症状が長時間持続する。一般呼吸器疾患，ALS などの呼吸器管理と比較し DMD では気道攣縮が高率かつ重篤との印象がある。

当院にて気道攣縮の既往がある症例は6例で，いずれも今回検討を加えた症例であった。

表6に気道攣縮の有無よりこれらの症例の比

較を試みた。

気道攣縮の既往のある症例のうち5例に気管分岐部周辺での圧迫変形が認められ，上行大動脈による左主気管支を中心とした圧迫も合併していた。また，気道攣縮のある6例は全例が気管切開を受けていた。

これに対して，気道攣縮のみられない症例では分岐部周辺での変形を示す症例は2例のみであり，いずれの症例も気管切開を受けていなかった。

以上の結果より，気道攣縮には何らかの形で分岐部周辺での気管狭窄が関与しており，その発症には気管切開に伴う気道分泌の増加や吸引操作の刺激などが重要な役割を果たしているものとの示唆を受けた。

3．気道内出血

剖検症例の胸郭入口部での気道 CT-scan を図13に示す。

図9と同様にカフには造影剤の充塡を行っている。この部位での胸郭内径は 18 mm であり，気管は圧迫を受け軽度に前後に偏平化し 9 mm となっていた。カフの左後部には Free-space が認められるが，本症例も Case 8 と同様にエアーリークや発声が認められた症例であった。

本症例では，胸郭入口部での気管の圧迫とカフによる内部からの圧迫が合併し，また上行大動脈の位置異常から同部の気管前面を腕頭動脈が走行していたものと考えられる。結果としてこの部位にて腕頭動脈および気管前壁が圧迫を受け，壊死・穿孔，出血を来したものと考えられる。

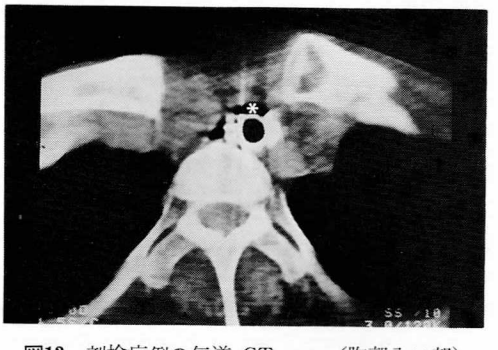


図13 剖検症例の気道 CT-scan（胸郭入口部）
造影剤でカフを充塡している。胸壁により気管は前後に偏平化し気管内径は 9 mm であった。気管左後方に Free-space が認められる（カフ上部の欠損（＊）はカフ内残存エアーである）。

前述したように気管入口部での気道の圧迫・変形を認める症例では，気管前後壁にカフによる内部からの局所的な圧力がかかりやすい。また，表3に示したような上行大動脈が左胸腔内に偏位する症例においては，腕頭動脈が気管前面を走行する可能性も十分考慮する必要がある。

DMD 症例の気管切開にあたっては，気道変形の評価が非常に重要であり，特に胸郭入口部の変化とカフの位置関係には十分な注意を払う必要がある。またカフによる局所的な圧迫を避けるためには，通常より大きく，また柔軟なカフを持つカニューレを選択すべきである。可能ならば定期的に気管支鏡検査などを行い，気管粘膜の虚血，潰瘍などを積極的に評価していくことも必要であると考えられた。

結　語

我々は CT-scan より胸椎・上行大動脈などと気管との位置関係の評価を行い，DMD における気道変形の病態を検討した。結果として胸郭の偏平化にともなう胸郭入口部での変形が13例中10例と高率に認められた。このほかに胸椎側彎，上行大動脈位置異常などの関与も認められたが，いずれもが脊柱・胸郭変形を基礎とした DMD に特徴的な病態であると考えられた。これらの変化は，カニューレのエアーリーク，気道攣縮などの呼吸器管理合併症と密接な関連を示しており，特に胸郭入口部での圧迫は気道内出血に直接関与しうるものと考えられた。

胸郭変形を伴う DMD 患者の呼吸管理に当たっては，合併症との関連も含め，CT-scan による気道形状の評価が非常に有用である。

最後に DMD の人工呼吸管理の適応にあたり，患者の余命に対する慎重な配慮および ADL の改善が最も優先されるべきであると考えたい。

^{201}TlCl と ^{123}I-BMIPP を用いた心筋 SPECT による Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害の検討

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

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者18名に対して，塩化タリウム（^{201}TlCl）とカルディオダイン（^{123}I-BMIPP）の2核種を用いて心筋 SPECT を施行した。解析は short, vertical long, horizontal axis の3方向からの取り込みと bull's-eye 法により行った。心筋の部位を中隔，前壁，側壁，下壁，心尖部に分け，灌流欠損の程度により欠損なし，軽度欠損，高度欠損の3段階に分類し欠損スコア（DS）とし点数化した。Tl では灌流欠損を認めなかった症例は18例中16例に BMIPP では全例に灌流欠損を認め，BMIPP は Tl の欠損部位をすべて含んでいた。心プールシンチで求めた左室駆出率（EF）と DS を比較すると Tl の DS とは関係がなかったが，BMIPP では集積が低下するほど EF は低下した（$r=-0.754$, $p<0.01$）。DMD に於ける心筋障害の早期からの左心機能との関わりを予測する上で有用な診断方法であると考えられた。

はじめに

正常心筋細胞に於けるエネルギー代謝の約60％は脂肪酸の β 酸化によるが，心筋に虚血や低酸素状態が生じると，β 酸化は抑制される。つまり，心筋の脂肪酸代謝を評価する事は代謝の面から心筋 viability を把握するのに重要である。^{123}I 標識脂肪酸のうち側鎖脂肪酸である 15-(p-iodo-phenyl)-3-(R, S)-methyl pentadecanoic acid（BMIPP）高い心筋集積を示し，長く心筋に滞留することより，心肥大や心筋症へ応用されている[1)2)3)4)]。

我々は Tl と BMIPP を用いて DMD 患者の心筋代謝を検討し，障害部位の広がりと心肺機能との関連を解析したので報告する。

対　象

入院中の男性 DMD 患者18例で，口頭にて本人の同意を得た。年齢は8～23歳（平均16.5歳）。骨格筋機能障害度（stage）別症例数は，8度7例，7度6例，6度1例，5度4例である。

方　法

GE 社製 Starcam 400 AC/T を使用し仰臥位安静にて BMIPP（111MBq）を用いて心筋 SPECT を施行し，翌日には Tl(74 MBq) を用いて同様に行った。さらに Tl 静注後2日目に ^{98m}Tc (740 MBq) による心プールを行った。灌流欠損の評価は，short, vertical long 及び horizontal axis の3方向と，bull's-eye 法で行った。灌流欠損部位により中隔（Sep），前壁（Ant），側壁（Lat），下壁（Inf），心尖部（Ap）に分けた。また各部位において欠損なしを0点，明らかな欠損を2点，その中間を1点として，DS を求めた（図1）。一方，心プールを用い，multigate 法により EF を求め左心機能を評

欠損なし　0点　　軽度欠損　1点　　高度欠損　2点

図1　欠損スコア DS (defect score)

No	AGE	S	RI	Sep	Ant	Lat	Inf	Ap	DS	EF
①	8	5	T					●	1	40
			B			●		●●	3	
②	11	5	T	●				●	2	59
			B	●	●			●	3	
③	12	5	T	●				●	2	60
			B	●				●	2	
④	14	7	T					●	1	35
			B	●●				●●	4	
⑤	15	5	T	●				●	2	44
			B	●	●	●		●	4	
⑥	15	7	T					●	1	57
			B			●●	●●	●	5	
⑦	16	7	T	●			●		2	21
			B	●	●●	●	●●	●●	8	
⑧	16	8	T	●				●	2	59
			B	●				●●	3	
⑨	17	6	T	●				●	2	60
			B	●				●	2	
⑩	17	7	T					●	1	34
			B			●	●	●●	4	
⑪	17	8	T				●	●	2	22
			B	●●		●●	●●	●●	8	
⑫	18	7	T	●	●				2	40
			B	●	●	●			3	
⑬	18	8	T			●			1	54
			B			●			1	
⑭	18	8	T	●	●				2	38
			B	●	●	●		●	4	
⑮	18	8	T						0	55
			B	●		●	●		3	
⑯	22	7	T	●				●	2	48
			B	●	●	●	●	●	5	
⑰	22	8	T	●	●			●	3	38
			B	●	●	●		●●	5	
⑱	23	8	T						0	49
			B			●			1	

表1　灌流欠損部位と DS との関係
表中の黒丸一つは DS の1点を表している。

価した。

さらに同時期の，動脈血ガス所見と DS を比較した。

結　果

表1では年齢及び骨格筋機能障害度順に，各部位での灌流欠損と DS をまとめたもので，表中の黒丸一つは DS の1点を表している。

(1)　灌流欠損部位

Tl が18例中16例，BMIPP が全例に欠損が認められた。また，BMIPP の欠損部位は全例で Tl の欠損部位を含んでいた。Tl と BMIPP の欠損部位は，各々 Sep 10例と13例，Ant 3例と7例，Lat 2例と13例，Inf 2例と6例，Ap 10例と14例に認められた。Tl と BMIPP の灌流欠損が同部位であった症例数は，Sep 10例，Ant 3例，Lat 2例，Inf 2例，Ap 11例であった。BMIPP の灌流欠損が全部位で認められた症例は2例存在し，うち1例（症例7）は，Sep と Inf に，他の1例（症例17）は Sep と Ap に Tl の欠損を認めた。灌流欠損部位と EF との関係を見ると，Ant と Inf で Tl と BMIPP が同時に欠損している症例では他の症例と比較し有意に EF は低下していた（$P<0.005$）（図2）。

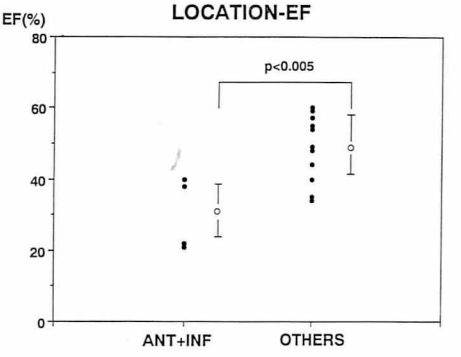


図2　前壁＋下壁，その他の部位（中隔，側壁，心尖部）と EF の比較

(2)　灌流欠損の程度

症例1（8歳）では，Tl の DS は1点であったが，BMIPP の DS は3点と Tl と比べ高値であった。Tl 及び BMIPP の DS と EF を比較検討したところ，Tl では明らかな関係はなかったが（$r=0.235$，$p=n.s.$）（図3），BMIPP では負の相関があり（$r=-0.754$，$p<0.01$），BMIPP の集積が低下する程 EF は低下していた（図4）。灌流欠損の程度と動脈血ガス所見との関係では，Tl の DS と酸素分圧との間に正相関が存在したが（$r=0.489$，$p<0.05$）（図

5)，二酸化炭素分圧や BMIPP の DS との間には明らかな関係はなかった。一方，DS と年齢や stage との間にも関係はなかった。

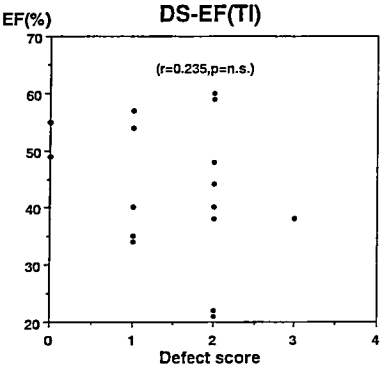


図3　塩化タリウムの DS と EF の関係

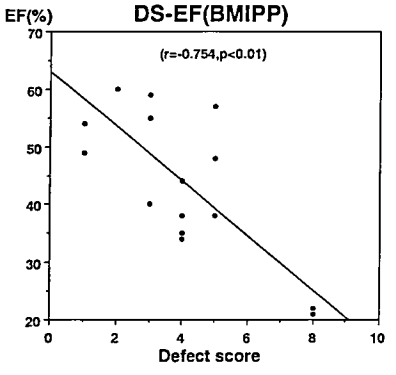


図4　BMIPP の DS と EF の関係

考　察

Tl を用いた DMD 心筋障害の検討は数多く報告され，早期診断や心肺機能の評価に役立っている。

今回我々は Tl と同時期に BMIPP を用いて心筋 SPECT を施行し，DMD の心筋障害の評価を行った。その結果，BMIPP の灌流欠損部位は Tl の欠損を含みかつ広範囲であった。

Tl で灌流欠損が生じる原因として心筋細胞線維化のみならず，灌流欠損の時間的変化が存在することは心筋細胞の壊死では説明がつかず代謝障害によるものと考えられる[5]。さらに，Tl より BMIPP でより広範囲に灌流欠損が生じていた事は BMIPP の動態がミトコンドリア機能を反映することにより考えると Tl より早期の代謝障害を BMIPP の灌流欠損として描出しているものと考えられる。

つまり，BMIPP を用いた心筋 SPECT の所見を解析する事により DMD 患者の心筋障害を Tl より早期に発見しうる可能性が示唆された。さらに BMIPP の灌流欠損の程度（DS）を知る事で左心機能の予測が可能である事は DMD 患者の心機能障害を知る上で有用であると考えられた。

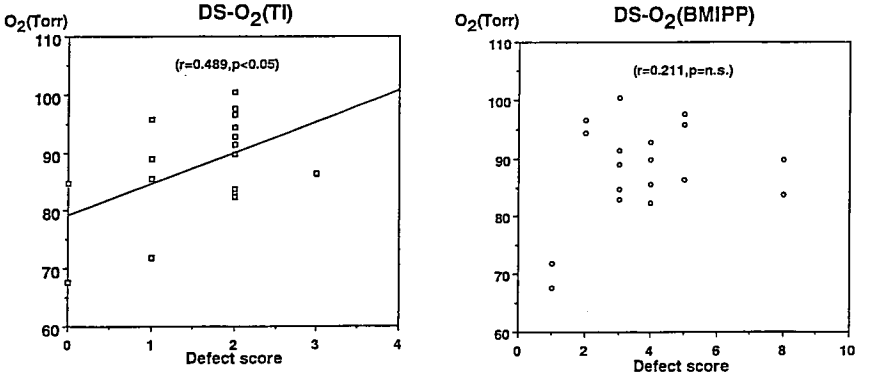


図5　塩化タリウム及び BMIPP の DS と酸素分圧の関係

文　献

1）藤林靖久，鳥塚莞爾ら：I-123-BMIPP の心機能診断薬としての臨床有用性に関する基礎検討，核医学　**25**(10)：1131，1988

2）Goodman MM, Kirsh G et al : Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted α-and β-methyl branched fatty acids. J Med Chem **27** : 390, 1984

3）Knapp FF, Ambrose KR et al : New radioiodinated methyl-branched fatty acid for cardiac studies, Eur J Nucl Med **12** : 39, 1986

4）左合正義，西村恒彦ら：自然発症高血圧ラットを用いた肥大心における心筋血流，代謝イメージング：オートラディオグラフィおよびピンホールイメージングによる経時的検討，核医学　**26**(7)：855，1989

5）金沢　一，田村拓久ら：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年度報告書　p. 141，1993

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　吉　原　明　子，仲　地　　剛
国立療養所宮崎東病院小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）に合併する脊柱変形は各々の患者で固有の経過を辿り，現在のところこれを防止する有効な手段を持たないために DMD 患者の予後に深刻な影響を与えている。そこでこの脊柱変形について経年的に変化を追跡し，あわせて第3腰椎骨塩量との関係を検討することによってその病態を明らかにするために，当院筋ジス病棟に入院中の DMD 患者11名を対象として調査を行った。1990年から1993年までの3年間で脊柱変形のパラメーターとした側彎角度は加齢とともに有意に増加し，また，2年以上の経年変化でも有意に増加していた。同時期の腰椎骨塩量の経年変化を見ると有意な減少が認められた。しかし，腰椎骨塩量は個々の症例により，経年的に減少するの，ほぼ不変のもの，変動が大きいものなどその変化のパターンに差が認められ，骨の吸収とその形成というリモデリングを繰り返す骨代謝の複雑性を反映しているものと考えられた。

はじめに

DMD に対する基礎的，また臨床的研究の努力によりその死亡年齢も次第に延長してきており，20代で尚電動車椅子を乗りこなして活動する DMD 患者の姿も見られるようになってきている。しかし，これらの患者には多かれ少なかれ脊柱変形の問題が認められ，またこの脊柱変形が DMD 患者の肺容量を低下させて心肺機能に深刻な影響を与えていることも周知の事実である。DMD 患者の脊柱変形の原因は主として骨盤周囲筋の筋力低下による collapse spine と言われているが，DMD 以外の筋ジストロフィーでこれほどの変形を来す例は多くはなく，当院では DMD 患者の骨代謝にも原因があるのではないかと考え検討を加えて来た[1]。今回，脊柱側彎および第3腰椎骨塩量について，1990年より1993年までの3年間追跡調査を行い両者の関係について比較検討したため，その結果について報告する。

対象および方法

対象は，当院筋ジス病棟に入院中の DMD 患者11名。全例男性。年齢は1990年の時点で8歳から22歳，平均14.4歳。運動機能障害度は厚生省研究班の stage 分類（新分類）で1990年には stage Ⅳa 2名，Ⅵ 2名，Ⅶ 5名，Ⅷ 2名であったが，1993年現在は，stage Ⅵ 2名，Ⅶ 1名，Ⅷ 8名へと進行した。検査は毎年，9月から10月にかけて行い，また全例カルシウム，骨代謝に影響するような薬物は投与されていない。

脊柱変形の評価には側彎を用いた。全脊柱の正面からX線撮影を行い，Cobb 法にて計測した。すなわち，脊柱の成す主カーブの上端および下端の脊椎をそれぞれ最大の傾斜を示す椎体より選び，この2つの椎体が成す角を側彎角度とした。第3腰椎骨塩量の推定には，Quantitative CT 法を用いた。すなわち，X線 CT 装置を用い scout view にて第3腰椎椎体部のス

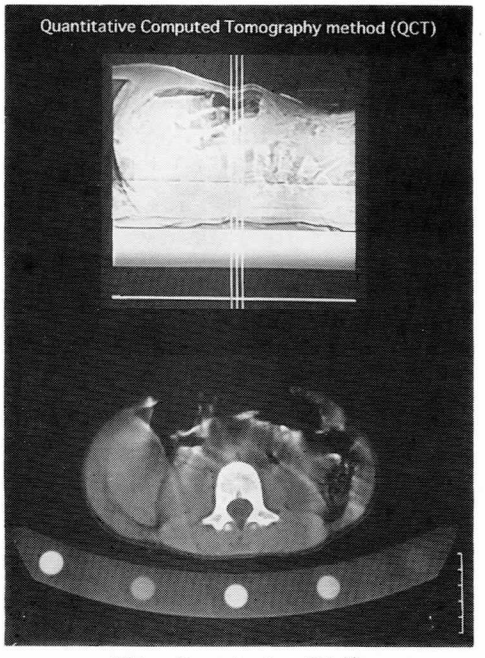


図1　Quantitative CT 法

ライスを得，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 値を比較し，検量線より骨塩量を算出した（図1）。

結果及び考察

側彎は1990年には無しが3名，C型7名，S型1名であったものが，本年度には，無しが1名，C型2名，S型8名へと変化した。

年齢と側彎角度については，危険率が0.001未満の値で有意の相関が認められ，D.A. Gibson[2]，国立療養所岩木病院，坪井[3]および国立療養所徳島病院，松家[4]らの報告と一致している。個々の症例では，1）ほとんど進行が認められない例，2）徐々に進行していく例，3）進行していく例，4）ある時点で急速に進行している例，5）進行が頭打ちとなり変動が少なくなっていると考えられる例などが見られた（図2）。

側彎角度の経年変化では，3年間の計測で有意の進行を認めた。個々の症例を見ると，ある時点を中心に進行が認められる者が数例あり，また，Stage が進行した症例では側彎角度が頭打ちになっているようであった（図3）。

骨塩量の経年変化では，側彎角度と同様に3年間で有意な骨塩量の減少を認めた。しかし，

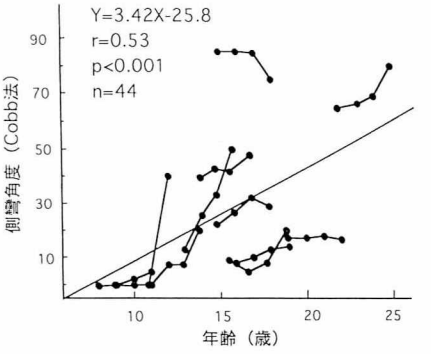


図2　年齢と側彎角度

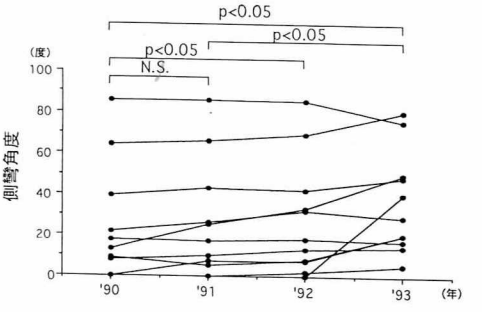


図3　側彎角度の経年変化

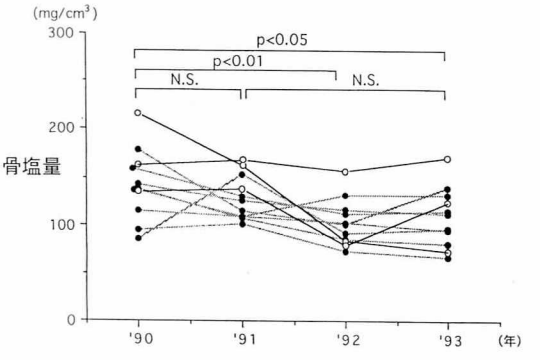


図4　骨塩量の経年変化

個々の症例では急激に骨塩量の減少を来すもの，ほとんど変化の認められないもの，増減を示すものなどが側彎角度よりも顕著に見られ，骨の吸収と形成というリモデリングを繰り返す骨代謝の複雑性[5]を反映しているものと思われた（図4）。

このような DMD 患者の骨代謝に影響を与える因子として，筋ジストロフィー自体による筋肉量の低下のみならず運動能の低下，すなわち運動筋群と姿勢保持筋群とのアンバランスや

臥床を強いられることによる影響，成長に関する各種ホルモンの作用などが考えられる。また，PTH や血中 Ca，ビタミンD，そしてより鋭敏な局所性の骨代謝マーカーとして注目されている血中オステオカルシンや尿中ピリジノリンなどの動態をさらに解明して行くことにより，骨代謝の総和と考えられる Mass としての骨塩量との関係を明らかにする必要があると思われた。

まとめ

(1) 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1990年から1993年までの3年間追跡調査した。

(2) 側彎角度は加齢とともに有意に増加した。また，10歳以降15歳前後にかけて側彎角度の増加が認められる者があり，成長期との関連がうかがわれた。

(3) 側彎角度はまた，2年以上の経年変化を見ると有意に増加している。

(4) DMD 患者の腰椎骨塩量は歩行不能時には減少していることを報告してきたが，今回の調査にて3年間の腰椎骨塩量の経年変化を見ると有意な減少が認められた。

(5) 腰椎骨塩量は個々の症例により，経年的に減少して行くもの，ほぼ不変のもの，変動が大きいものなどその変化のパターンに差が認められた。

文　献

1）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4年度報告書，111，1993

2）Gibson DA, Wilkins KE : The Management of Spinal Deformities in Duchenne Muscular Dystrophy, Clin Orthop Rel Res, **108** : 41, 1975

3）坪井　純，森山明夫ら：進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形について，整災外　**28** : 439, 1985

4）松家　豊，河野邦一ら：進行性筋ジストロフィー症に伴う側彎の経時的変化とその対策，脊柱変形 **1** : 69, 1986

5）白木正孝：各種病態における骨代謝マーカーの臨床，The Bone Vol. **7** : 79, 1993

Ⅲ．臨床

C．先天性筋ジストロフィー

プロジェクト研究Ⅲ　臨　床
Ⅲ-C　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　大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者　斎藤加代子[1)]，鈴木典子[1)]，新井ゆみ[1)]
炭田澤子[1)]，坂内優子[1)]，近藤恵里[1)]
福山幸夫[1)]，吉岡三恵子[2)]
[1)] 東京女子医科大学小児科　[2)] 神戸市立中央市民病院小児科

要　旨

本プロジェクトの最終目標は，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（CMD）の遺伝子検索である。本年は，新知見の文献展望と，全国大学病院小児科，日本小児神経学会評議員を対象に全国的疫学的分布状況の第一次調査結果を報告，今後の研究の方向づけをした。文献では，本症でdystrophin-associated proteinの表現活性が低い事，dystrophin-related proteinに対する免疫反応が神経筋接合部で強い事，Toda，Kanazawa，NakamuraらによりFCMDの遺伝子座が第9番染色体長腕31-3に存在すると報告された。疫学第一次調査では，昨年度の高橋班班員対象調査結果を合せFCMDは合計590名，NFCMD（非福山型・病型不詳含む）150名であった。患者が一歳未満で各病院を受診すると仮定し，1989-1992年の出生数資料に基づきFCMDの年間発生率を概算したところ最低1.92×10^{-5}，最高3.68×10^{-5}，平均2.89×10^{-5}となった。2次調査で確認する。

はじめに

本プロジェクトチームでは，1小児期早期発症の筋ジストロフィーの分類の確立，2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。昨年度は，1．女子医大小児科の非典型的徴候／経過を示した3例の報告，2．文献展望による検討，3．班員対象の疫学的分布状況の第一次調査を行い，同時に4．遺伝子分析へ向けてシステム作りを提案した[1)]。

1．本年の新知見の文献展望

Matsumuraらは本症でdystrophin-associated proteinの表現活性が低い事[2)]，Takemitsuらはdystrophin-related proteinに対する免疫反応が神経筋接合部で強い事[3)]を報告した。戸田，金沢，中村らのグループによる福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の遺伝子座に関する画期的報告がされた。彼等はFCMD近親婚13家系，29患児を含む21家系58名を対象に，マイクロサテライトDNA多型マーカーを用いて各人のアレルを決定しLINKAGEプログラムにて解析した。その結果，第9番染色体長腕31-33に存在するマーカーD9S58, D9S59, HXBにてそれぞれ5.81（$\theta=0.06$），4.33（$\theta=0.02$），3.28（$\theta=0.09$）の最大ロット得点を得，有意な連鎖を認めたという。更に多点連鎖解析により，FCMD遺伝子座はD9S58, D9S59の間の約8cMの領域に置かれたという[4)]。この研究を機に本格的な遺伝子解析の仕事が始められ得る。1993年中山らは神経病理学会にて低身長，精神薄弱，皮下脂肪の減少，血清CK上昇を伴なうミオパチー，特異な顔貌を呈する，臨床的にはFCMDと掛け離れた印象を与える女児剖検脳でFCMDと類似の所見を得たと報告した[5)]。この例は村本ら[6)]により以前報告された例であ

表 1－1

厚生省筋ジストロフィー研究先天性筋ジストロフィー患者実態調査（第一次）　　平成４年度筋ジス（第３班）

施設名	1989 含旧患 F	1989 含旧患 非		1989 初診 F	1989 初診 非		1990 初診 F	1990 初診 非		1991 初診 F	1991 初診 非		1992 初診 F	1992 初診 非	1992 初診 ?	計 F	計 非	計 ?	合計
北海道大学医公衆衛生																0	0	0	0
札幌医科大学小児科	2	0		0	1		2	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	5
弘前大学医脳研																0	0	0	0
東京女子医大小児科	93	7		3	0		4	0	2	2	0	0	2	0	1	104	5	5	114
慶応大学医微生物学																0	0	0	0
東邦大学医第四内科																0	0	0	0
東邦大学医産婦人科																0	0	0	0
名古屋大学医神経内科																0	0	0	0
愛知医科大学内科第４（入院）	F 1／非 0						0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
岐阜薬科大学分子生物学																0	0	0	0
京都大学医神経内科																0	0	0	0
大阪大学医第４内科																0	0	0	0
大阪大学医小児科	1	1		0	0		1	0	0	1	1	0	0	1	0	3	3	0	6
神戸大学医小児科													1	1	0	1	1	0	2
奈良県立医科大学神経内科	0				0		0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
広島大学医整形外科																0	0	0	0
徳島大学医第一病理																0	0	0	0
熊本大学医小児発達学	F 0／非 1						0	0	0	3	0	1	0	1	1	3	1	3	7
鹿児島大学医公衆衛生																0	0	0	0
国立精神・神経センター精神保健研究所																0	0	0	0
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	17	6		2	0		3	0		2	0		1	1		25	7	0	32
東京都立神経病院	11	2		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	2	0	13
東京都臨床医学総合研究所																0	0	0	0
神戸市立中央市民病院小児科	F 8／非 1						0	0	0	2	0	0	1	0	0	11	1	0	12
国療道北病院神経内科（旭川）																0	0	0	0
国療札幌南病院神経内科（札幌市）																0	0	0	0
国立療養所八雲病院小児科（北海道）	11	1		0	0		0	0		2	0		0	0		13	1		14
国療岩木病院（青森）													5	1	1	5	1	1	7
国療道川病院（秋田県）																0	0	0	0
国療西多賀病院神経内科（仙台）	F 15／非 3						0	0	0	0	0	0	1	0	0	16	3	0	19
国療東埼玉病院（埼玉）							14	2	0							14	2	0	16
国療下志津病院神経内科（千葉）													5	1	0	5	1	0	6
国療箱根病院神経内科（神奈川）	0				0		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
国療新潟病院神経内科（新潟県）										6	1	0	0	0	0	6	1	0	7
国療医王病院小児科（金沢市）	0				0		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
国療中部病院（愛知県）	F 2／非 0						0	0		0	0		0	0		2	0		2
国療長良病院小児科（岐阜）	F 4／非 0						0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4
国療宇多野病院神経内科（京都）	F 17／非 3						0	1	0	3	2	0	1	0	0	21	6	0	27
国療刀根山病院神経内科（大阪）	5	10		1	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	12	0	18
国療兵庫中央病院（兵庫県）	F 1／非 1						0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
国療兵庫中央病院神経内科（兵庫県）	F 1／非 0						0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
国療鈴鹿病院小児科（三重県） 国療鈴鹿病院神経内科（三重県）	5	5		3	0		0	1	0	2	2	4	1	1	2	11	9	6	26
国療西奈良病院（奈良市）	F 2／非 0						0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
国療原病院研究検査科（広島県）	F 14／非 2						1	0	0	1	0	0	1	0	0	17	2	0	19
国療松江病院小児科（島根県）	F 7／非 1						0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1	0	8
国療徳島病院（徳島）	14	0		0	0		0	0	0	1	1	0	0	0	0	15	1	0	16
国療筑後病院（福岡）	F 6／非 1						2	0	0	0	0	0	0	0	0	8	1	0	9
国療西別府病院神経内科（大分県）	F 12／非 2						0	1	0	1	0	0	0	0	0	13	3	0	16
国療川棚病院神経内科（長崎県）	F 3／非 0						1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4
国療再春荘病院（熊本県）	F 0／非 1						1	0	0	0	0	0	3	0	0	4	0	1	5
国療宮崎東病院（宮崎県）	F 4／非 4						0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	4	0	9
国療南九州病院（鹿児島県）	11	0		1	0		1	0	0	1	0	0	0	1	0	14	1	0	15
国療沖縄病院（神経内科）	F 3／非 3						0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	3	0	12

表 1－2

厚生省筋ジストロフィー研究先天性筋ジストロフィー患者実態調査（第1次）　　平成5年度筋ジス（第3班）

施設名	1989 含旧患 F	1989 含旧患 非	1989 初診 F	1989 初診 非	1990 初診 F	1990 初診 非	1991 初診 F	1991 初診 非	1992 初診 F	1992 初診 非	計 F	計 非	合計
北大医付属病院神経内科	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	5	0	5
旭川医科大学付属病院小児科	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
弘前大医学部小児科	0			0	1	2	0	0	1	0	2	2	4
東北大医小児科	3	2	1	0	1	0	0	0	0	0	5	2	7
東北大医附属鳴子分院	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
秋田大医学部小児科	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	3	2	5
筑波大小児科	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	3	2	5
帝京大医小児科	0			0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
東京医科歯科大小児科	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2
東京医科大学病院小児科	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	4	5
東大病院小児科	5	1	0	0	0	0	0	0	1	0	6	1	7
駿河台日大病院小児科	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
東邦大学大森病院第1児	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	0	3
日本医大多摩永山病院 伊豆遺信Hp、国立東部Hp）	0			0	1	1	0	0	0	0	1	1	2
順天堂大医浦安病院児	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
順天堂伊豆長岡病院小児科	0			0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
横浜市大医附属浦舟病院児	0			0	0	0	2	0	0	0	2	0	2
埼玉医科大学小児科	F 1／非 0				0	0	0	1	0	0	1	1	2
自治医科大学小児科	F 4／非 2				1	0	0	0	0	0	5	2	7
昭和大藤が丘病院児	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	2	1	3
昭和大学医学部小児科	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2
昭和大附豊洲病院児	0			0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
千葉大附属病院児	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2
埼玉医大総合医療ｾﾝﾀｰ児	0			0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
名古屋市立大小児科	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0	4
信州大学医学部小児科	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
富山医科薬科大	0			0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
獨協医大越谷病院小児科	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2
大阪医大小児科	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
愛知ｺﾛﾆｰ病院児神＋名大児	17	0	1	0	3	0	1	1	3	0	25	1	26
京都大医附属病院小児科	F 1／非 1				1	1	2	0	0	0	4	2	6
愛媛大医附属病院小児科	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	3	3	6
岡山大医小児科	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2
川崎医大付属川崎病院小児科	F 1／非 1				0	0	0	0	0	0	1	1	2
鳥取大医脳神経小児科	0			0	0	0	0	0	0	2	0	2	2
関西医大男山病院小児科	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	2
香川医科大小児科	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2
福岡大医小児科	1	1	0	0	2	0	1	0	2	0	6	1	7
久留米大医小児科	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	3	0	3
山梨医科大小児科	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	4
大分医科大小児科	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	2	3
産業医科大学	0			0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
金沢大医附属病院小児科	0			0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
大阪市立桃山病院感染症ｾﾝﾀｰ	F 4／非 1				0	0	0	0	1	0	5	1	6
徳島大医学部小児科	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
山口大学医学部小児科	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2

表 1－3

厚生省筋ジストロフィー研究先天性筋ジストロフィー患者実態調査（第一次）　　平成4年度筋ジス（第3班）

施設名	1989 含旧患 F	1989 含旧患 非	1989 初診 F	1989 初診 非	1990 初診 F	1990 初診 非	1991 初診 F	1991 初診 非	1992 初診 F	1992 初診 非	計 F	計 非	合計
加藤小児科	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	2
道立旭川不自由児総合医療センター	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2
道立心身障害者総合相談所	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	3
市立札幌病院小児科	2	0	0	0	0	0		0	0	0	2	0	2
福島県心身障害児総合療育センター	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
国立予防研究所	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
松戸クリニック	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3
都立北療育医療センター	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3	1	4
神奈川リハビリテーション病院	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	4
神奈川県立こども医療センター	26	3	1	0	2	0	1	0	0	0	30	3	33
聖隷三方原病院	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
浜松市発達医療総合センター	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	3
愛仁会高槻病院　小児科	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2
静岡県立こども病院	7	0	1	0	1	0	0	0	0	0	10	0	10
滋賀県立小児保健医療センター	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	3
天理よろづ相談所病院	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
姫路赤十字病院	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	2
名古屋第一赤十字病院児神	0			0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
名古屋第2赤十字病院	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	3
大阪市立小児保健センター	0			0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
大阪厚生年金病院	F 1／非 0				0	0	0	0	0	0	1	0	1
大阪府立母子保健総合医療センター-児神	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
社会保険広島市民病院	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
牧山中央病院（熊大、上天草総合Hp、北九州市立総合療育センター）	F 1／非 0				0	0	0	0	2	0	3	0	3
福岡市立こども病院小児神経科	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	0	3
沖縄小児発達センター	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
合計	418	85	24	6	55	17	51	20	42	22	590	150	740

る。両親は従兄妹婚であり，同胞の男子2名が前述のミオパチー以外の症状を呈している。本女児例のミオパチーは，発症が遅く経過が非常に良好という点を除けば，罹患分布から見てもFCMD と質は同じと考えられよう。この例の異常の基礎が FCMD と同じか否か等も今後遺伝子解析が進めば判明しよう。

2．CMD の診療に関する実態調査

目的：CMD に関する疫学実態調査を行う。

対象並びに方法：全国の大学病院小児科，日本小児神経学会評議員所属施設 238 施設に対し1989年以降1992年までの CMD の旧患数，新患数を問うアンケート調査を実施した。

結果：回答は 149 施設より得，回収率63％であった。該当患者なしという回答を55施設より得た。今回の結果と1992年に高橋班班員対象の疫学的分布状況の第一次調査の結果を照合したところ一部に重複回答があった。これらを除き整理すると施設ごとの回答結果は表1の通り，各年度別の診療数は表2の通りであった。この全国調査結果を，患者が一歳未満で各病院を受診したと仮定し，1989-1992年の出生数資料に基づき FCMD の年間発生率を概算し，1974年から1978年までの5年間と比較したところ表3のように最低 1.92×10^{-5}，最高 3.68×10^{-5}，平均 2.89×10^{-5} となった。

考案：1982年祖父江班で実施した全国調査資料[7]では，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。今回のは一次調査で，本データは更に精度を高める必

表2　CMD 患者実態調査アンケート結果

	第 3 班 班 員	全国大学病院小児科 日本小児神経学会評議員所属施設
回収率	54/54,　100%	149/238　63%
対象症例	な し　18施設	55施設
	あ り　36施設	94施設

	1989年				1990年		1991年		1992年		1989〜1992	
	旧患＋旧初不明者		初　診		初　診*		初　診**		初　診***		合　計	
	FCMD	NFCMD	FCMD	NFCMD	FCMD	NFCMD	FCMD	NFCMD	FCMD	NFCMD	FCMD	NFCMD
合計	418	85	24	6	55	17	51	20	42	22	590	150

*国療東埼玉病院を含む　**国療新潟病院を含む
***国療岩木病院，国療下志津病院を含む
これらは非初診を含みうる

表3　日本に於ける福山型の推定年間発症率

出生年	出生数	福　山　型		非福山型		合　計	
		患者	発生率	患者	発生率	患者	発生率
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
小　計	9,227,789	102	1.11	32	0.35	134	1.45
1989	1,246,802	24	1.92	6	0.48	30	2.41
*1990	1,221,585	41	3.36	15	1.23	56	4.48
**1991	1,223,245	45	3.68	19	1.55	64	5.23
***1992	1,208,977	32	2.65	19	1.57	51	4.22
小　計	4,900,609	142	2.89	49	0.99	200	4.08

*国療埼玉病院を除く，**国療新潟病院神経内科を除く，***国療岩木病院及び国療下志津病院神経内科を除く　1989年度は新患と記入されたもののみ累計

要があるが，1978年当時と現在との比較ではむしろ患者の年間推定発生率は高い事となる。その理由として同一症例が異なった施設より重複回答されている可能性，アンケート回答率が高かった事（班員では100%であった），本症が広く知られ診断率が上がった事，実際に患者の発生が増えている事等が考えられる。福山らは，次のデータから，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を提起した。すなわち，本症の有病率は，島根県に於ける竹下らの研究[8]によれば10万人当り5.6人。これに対し最近の沖縄県での検討[9]では，有病率は10万人当りCMDが1.0人，FCMDが0.8人であった。また，1992年平山ら[10]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，有病率は10万人当り2.1人と報告した。これらの事による。大沢[11]は，近親婚率に基いたCMD I 型の遺伝子頻度の推定値は5.2−9.7×10^{-3}で，一般集団における本症の発生頻度は10万人当たり6.2-11.9人と推定されたと報告した。今回の一次調査に続き，二次調査を実施し重複例を検討しなお同様の結果が得られれば，本症のより正確な実態が捕えられた事になる。この点は今後明らかにする必要がある。

文　献

1）福山幸夫，大澤真木子ら，プロジェクト研究II 先天型進行性筋ジストロフィー　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年度報告書（班長高橋桂一）1993　pp. 231-4.

2）Matsumura K, Nonaka I, Cambell K P. Abnormal expression of dystrophin-associated proteins in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Lancet **341**(8844)：521-2, 1993

3）Takemitsu M, Nonaka I, Sugita H. Dystrophin related protein in skeletal muscles in neuromuscular disorders：immunochemical study. Acta-Neuropathol-Berl **85**(3)：256-9, 1993

4）Toda T, Segawa M, et al. Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q 31-33. Nature genetics **5**(11)：283-286, 1993

5）中山宏，安藤烝ら　特異な臨床症状を伴なう福山型先天性筋ジストロフィー症類似の脳奇形　第34回日本神経病理学会総会学術研究会一抄録集一神経病理　**13**：supple：14, 1992

6）村本治，桜川宣男ら。低身長，精神薄弱，皮下脂肪の減少，ミオパチー，特異な顔貌を呈する同胞例臨床神経　**21**：255-263, 1981.

7）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.

8）Takeshita K, Yoshino K, 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

9）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

10）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。

11）大澤真木子：先天型進行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。

福山型先天性筋ジストロフィーのCTまたはMRIの再検討

—大脳白質低吸収域の変化について—

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[1)]，幸　茂　男[2)]
[1)] 神戸市立中央市民病院小児科　[2)] 神戸市立中央市民病院放射線科

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の一女児例について，頭部MRIを経時的に検討した。1歳7カ月時のMR検査ではT1強調像で，髄鞘化は内包，脳梁，後頭及び中心回周辺の白質に認められているのみで，ほぼ正常の6カ月相当の発達段階と考えられた。T2強調像では，白質にびまん性の高信号域が認められた。3歳1カ月に撮影したMRIでも髄鞘化は後頭部に更に明かになった位で，ほぼ生後7カ月の段階であった。4歳7カ月時の3回目のMRIでも同様で，生後7カ月の段階で髄鞘化は停止していると考えられた。T2強調像での白質のびまん性高信号域も変化はみられなかった。脳回肥厚は前頭部や頭頂一側頭部に認められた。この結果は，これまで我々が行ったMR検査で髄鞘化の遅延が認められたのに対し，髄鞘化の停止を示す症例のあることを示す。FCMDでは3歳以後は髄鞘化は進展しないのではないかと考えられた。

目　的

福山型先天性筋ジストロフィー症（以下FCMD）の頭部CT所見としては，大脳萎縮及び滑沢脳症候群の所見と共に，大脳白質に見られる低吸収域が注目されてきた[1)]。後者についてはMRIによる検討から髄鞘化遅延と考えられ，大部分の症例において3歳頃には改善が見られていた[2)]。しかし，3歳以後も変わらず低吸収域が残存するものもあり[1)]，その詳細については不明であった。今回，このような一症例をMRIにより検討したので報告する。

対象及び方法

症例：4歳9カ月の女児。

家族歴：兄がFCMDで，1歳11カ月時に肺炎で死亡。母親はこの兄の出生までに妊娠3回で内2回は流産している。兄は在胎42週のとき胎児仮死の徴候が見られ，帝王切開で出生。生下時体重3,300 g，アプガースコア9点であった。生後3日目頃から四肢運動が不活発となり，筋緊張低下も指摘され，floppy infantとして小児科に転科となった。血清CK値は1,025 IU/L，アルドラーゼも24.1 u/mlと上昇しており，FCMDが疑われた。以後も精神運動発達は遅延し，頸定も見られなかった。生後3ケ月以後，肺炎を頻回に繰り返し死亡前9カ月間は気管切開を受けていた。両親に血族結婚はなく，家系に神経筋疾患は認められない。

現病歴：患児は在胎39週，帝王切開で出生。生下時体重は3,088 gであった。生後3カ月の時筋緊張低下を指摘され，この時の検査で血清CK値5,350 IU/Lと上昇。以後も精神運動発達は遅延し，4歳9カ月の現在，頸定は見られるが，ねがえり，座位は不可，単語は数個出ているのみである。筋萎縮はびまん性で，顔面筋罹患も見られる。関節拘縮は四肢の全関節に認

められる。けいれんはなく，脳波も正常。眼科学的検査でも異常を認めていない。患児の CT は生後10カ月で撮影。一方，MRI は1歳7カ月，3歳1カ月及び4歳7カ月で撮影した。使用した CT は CT/T 8800 (General Electric, 120 KV, 10 mm slice thickness)。MR 装置は静磁場強度 1.5 Tesla の超伝導型 (Magnetom: Siemens) であり，撮像法はスピンエコー (SE) 法である。

結　果

最初に患児および兄の頭部 CT 像を示す（図1）。共にびまん性の大脳白質の低吸収域が著明で，脳回肥厚も前頭部や頭頂一側頭部に認められる。兄妹類似した CT 所見であり，FCMD の CT 所見としてこれまで述べられてきたものに一致する。一方，患児の1歳7カ月時の MR 検査では T1 強調像（TR＝500 msec，TE＝15 msec）で，髄鞘化は内包，脳梁，後頭及び中心

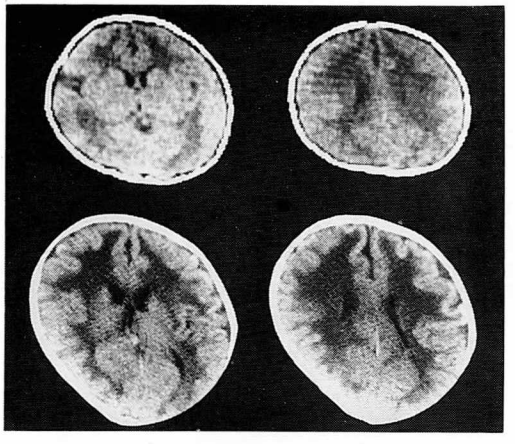


図1　兄妹の頭部 CT 像
（上段：兄，生後6カ月，下段：患児，生後10カ月）共に類似の所見で，びまん性の大脳白質低吸収域が認められる。脳回肥厚も頭頂一側頭部に見られる。

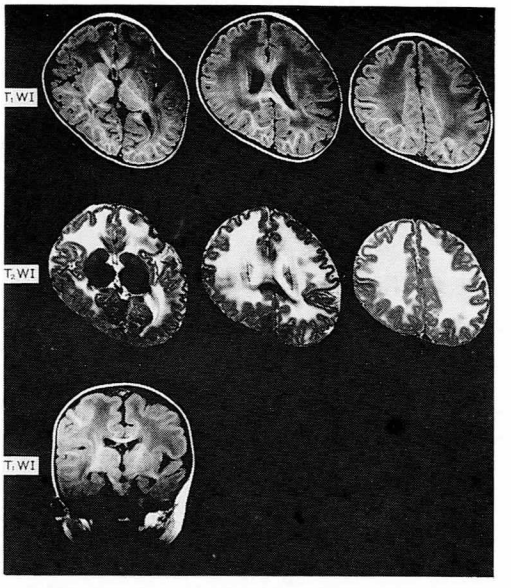


図2　患児の1歳7カ月時の頭部 MR 像
T1 強調像で髄鞘化は内包，脳梁，後頭及び中心回周辺の白質に認められているのみで，ほぼ正常の6カ月相当の発達段階である。T2 強調像では白質にびまん性の高信号域が認められた。

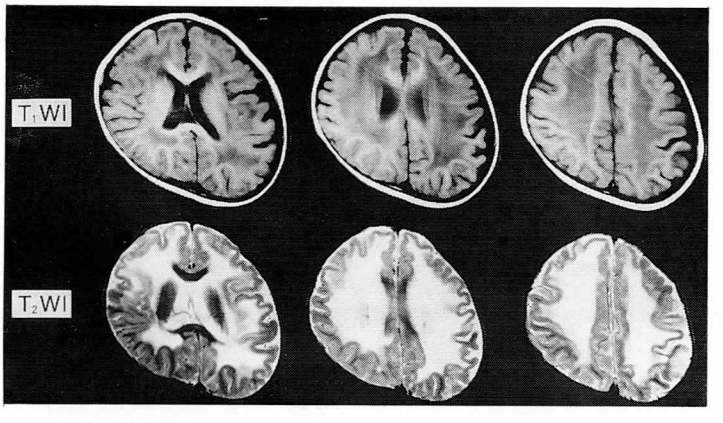


図3　患児の4歳7カ月時の頭部 MR 像
T1 強調像で髄鞘化は後頭部に更に明かになった程度で，ほとんど進展は見られず，ほぼ生後7カ月の段階である。T2 強調像での白質のびまん性高信号域もほとんど変化は見られない。

回周辺の白質に認められているのみで，ほぼ正常の6カ月相当の発達段階[3]と考えられた。T2強調像（TR＝2,500 msec，TE＝90 msec）では，白質にびまん性の高信号域が認められた（図2）。3歳1カ月に撮影したMRIでも，髄鞘化は後頭部に更に明かになった位で，ほとんど進展は見られず，ほぼ生後7カ月の段階であった。4歳7カ月時の3回目のMRIでも同様で（図3），生後7カ月の段階で髄鞘化は停止していると考えられた。T2強調像での白質のびまん性高信号域もほとんど変化はみられなかった。脳回肥厚は前頭部や頭頂一側頭部に認められた。

考　察

我々が以前に行ったFCMDのMR検査では髄鞘化は3例共に遅延していたが，年齢と共に順序正しい形で進行していた[2]。今回の症例では髄鞘化の停止が認められた。この症例はFCMDとして重症例ではあるが，同様の重症度を示す症例でも髄鞘化の進行が見られたことから，髄鞘化の停止は必ずしも症状に依存するものではないと考えられる。一方，これまでに我々が行ったFCMD26例のCTによる経過観察では，2例で白質低吸収域の改善が見られなかった[1]。この2例では第1回目のCTを3歳6カ月以後に撮っていた。従って，FCMDでは3歳以後には髄鞘化は進展しないのではないかと考えられた。今後，更に症例を増して検討したい。

まとめ

FCMDのMRIの検討から大脳の髄鞘化は遅延するものの他に，ある段階で停止するもののあることを示した。

文　献

1）Yoshioka M, Saiwai S : Congenital muscular dystrophy (Fukuyama type)---Changes in the white matter low density on CT---. Brain Dev **10** : 41, 1988.

2）Yoshioka M, Saiwai S et al : MR imaging of the brain in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. AJNR **12** : 63, 1991.

3）Barkovich AJ, Kjos BO et al : Normal maturation of the neonatal and infant brain : MR imaging at 1.5 T. Radiology **166** : 173, 1988.

福山型先天性筋ジストロフィー5剖検例における心臓の病理学的検討

班　員　河　原　仁　志
国立療養所松江病院小児科

共同研究者　宝　道　定　孝，大　浜　栄　作
鳥取大学医学部脳研脳神経病理

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）5例の心臓病変について検索した。このうち3例では，従来の報告と同様に Duchenne 型筋ジストロフィー類似の病変を認め，加齢に伴い，線維化，心筋細胞の萎縮，脱落などがやや強い傾向がみられた。1例は，肥大型心筋症様の病変を呈しており，本疾患にも Duchenne 型と同様に肥大心がみられることが判明した。また，1例には，特異的な脂肪浸潤がみられた。同症例では，心刺激伝導系を検索したが，洞房・房室結節部に著明な線維化，脂肪浸潤，心筋細胞の萎縮，脱落，錯綜などの異常がみられた。急死することの比較的多い FCMD において重要な病理所見と考えられる。今回の検討で，FCMD では，多彩な心臓病変を呈しうることが判り，今後の臨床および病理学的検討が重要である。

はじめに

福山型先天性筋ジストロフィーでは，心筋病変の合併は少ないといわれていたが，近年，長期生存例の増加に伴い，心筋病変についての報告が増加してきた。

今回，我々は，FCMD 5剖検例の心臓病変について検討し，このうち1例では，刺激伝導系についても検索した。臨床病理学的考察を加え報告する。

対象と方法

FCMD 5例，比較対照として，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）2例の心臓を検索した。ホルマリン固定後のパラフィン包埋切片を用い，ヘマトキシリンエオジン染色，マッソントリクローム染色，エラスチカワンギーソン染色等を施行した。FCMD の1例については，冠状の切り出しを施行し，刺激伝導系についても検索した。

結　果

表1に，今回対象とした症例を示す。FCMD 5例の年齢は，10歳から34歳であり，剖検時の心臓重量は，1例をのぞいてほぼ年齢・体格相当であった。Case 2は，約5カ月間の経過で

表1　Profiles of cases examined
FCMD, Fukuyama type congenital muscular dystrophy ; DMD, Duchenne muscular dystrophy ; y, years ; F, female ; M, male ; g, gram ; heart wt, heart weight

		age (y)	sex	heart wt (g)	cause of death
FCMD	case 1	10	F	110	pneumonia
	2	15	M	678	heart failure
	3	16	F	185	pneumonia
	4	27	F	290	sudden death
	5	34	F	300	sudden death
DMD	case 1	20	M	330	heart failure
	2	28	M	400	heart failure

図1　FCMD, case 2 の左心室壁
高度の線維化が散在性に，心外膜側により強い傾向がみられる。心筋細胞の代償性肥大，錯綜もみられる。マッソントリクローム染色　×70

図2　FCMD, case 4 の左心室壁
心外膜と距離をおいて帯状に脂肪浸潤があり，心内膜側に心筋細胞の萎縮，線維化，軽度の脂肪浸潤を認める。HE 染色　×12

心不全が急速に進行し死亡したが，心臓重量は678 g と著明に増加し，肥大型心筋症様の病変を呈していた。死因は，5 例中 3 例で突然死であった。これらに対し Duchenne 2 例では，いずれも心臓重量は増加し，死因は心不全であった。

病理組織学的所見：表 1 の FCMD の Case 1, 3, 5 では，心筋細胞の脱落，線維化，軽度の脂肪浸潤がみられ，これらの病変は，心外膜側により強くみられた。加齢に伴い病変の程度が強くなる傾向がみられた。

図 1 に FCMD の case 2 の左心室壁のマッソントリクローム染色を示す。病変は心外膜側に強い傾向があったが，強い線維化が散在性にみられ，心筋細胞の代償性肥大，錯綜がみられ，心筋のジストロフィー病変に加え肥大型心筋症様の病変を呈していた。case 4 では，心臓重量は 290 g で著変ないが，両室心外膜の脂肪沈着が著明にみられ，僧帽弁付着部 1 cm 下の左心室側壁では，心外膜と距離をおいて帯状に脂肪浸潤がみられ，さらに心内膜側に心筋細胞の萎縮，線維化，軽度の脂肪浸潤がみられた（図 2）。また，両心室下部では，右室および左室後外側

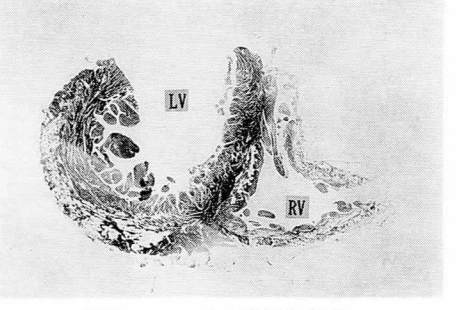


図3　case 4 の両側心室壁
左室（LV）では，後外側にかけて著明な脂肪浸潤および心筋細胞の萎縮，線維化，心内膜の線維化がみられる。右室にも同様の所見が見られる。マッソントリクローム染色

図4　case 4 の洞房結節
中心動脈周囲の線維化，脂肪浸潤が著明。マッソントリクローム染色　×30

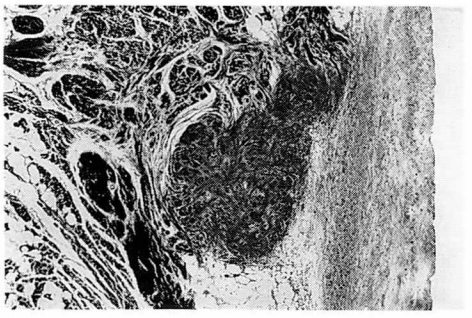


図5　case 5 の房室結節
線維化，脂肪浸潤が著明で，心節細胞の萎縮，断裂などがみられる。マッソントリクローム染色　×60

にかけて特に著明であるが，著明な脂肪浸潤および心筋細胞の萎縮，線維化，心内膜の弾性線維および膠原線維の増加がみられた（図3）。この case 4 については，冠状に切り出しを行い，心刺激伝導系についても検索を行った。図4に洞房結節部のマッソントリクローム染色の組織像を示す。房室結節の中心動脈周辺の線維化および脂肪浸潤が著明で，心筋細胞も萎縮，断裂といった変性があり，間質の線維化も著明にみられた。洞房結節周辺でも洞房結節と同様の所見がみられた（図5）。

考　察

FCMD では，心筋病変の合併は少ないとされてきたが，長期生存例の増加あるいは心筋病変についての再検討等により，FCMD の心筋病変合併についての報告が多くみられるようになった。従来の報告と，今回我々が検討した case 1, 3, 5 とはほぼ同様の病理所見であり，心筋細胞の萎縮，脱落，線維化が左室後側壁の心外膜側にみられるといった内容で，従来の報告および今回検討した DMD の心筋病変と類似するものである[1]。

これに対し，case 2 では，肥大型心筋症様の病変を呈していた。このような病変は DMD では報告されているが[2]，FCMD では，ほとんど報告されていない[3]。本例は，急速に心不全が進行し死亡しているが，本病変がこうした臨床経過に関与している可能性があり，肥大心に関する今後の症例の集積および検討が必要である。

死因に関し，今回の FCMD 5例中3例が突然死例であった。一般的に徐々に心不全が進行し死亡することの多い DMD に対し，FCMD では突然死する例が多いことは，注目すべき臨床像である。そこで，今回，我々は1例のみではあるが，心刺激伝導系について検討した（case 4）。本例では，死亡1年前の心電図および心エコーでは，全く異常を認められていなかった。検索の結果は前述したように，洞房・房室結節部に異常がみられた。他の伝導系各部位の検索は不十分であり，この洞房・房室結節の異常が，本例の急死にどこまで関与していたかは不明であるが，FCMD での心刺激伝導系を検索した報告はみられず，重要な病理所見と思われ，検索をさらにすすめていきたい。

FCMD の急死に関しては，心刺激伝導系以外に，自律神経系や橋・延髄などの脳幹の異常にも注目すべきであり，今後の臨床および病理学的検討が重要である。

文　献

1）Miura K., Shirasawa H. Congenital muscular dystrophy of the Fukuyama type (FCMD) with severe myocardial fibrosis; A case report with postmortem angiography. Acta Pathol Jpn **37**：11：1823-1835, 1987

2）升田慶三：進行性筋ジストロフィー症 Duchenne 型55例の臨床的観察及び剖検13例の心臓の病理学的所見，広大医学誌　**34**：6：621-645, 1986

3）吉川秀人，平山義人ら：急速に進行する心不全を呈した福山型先天性筋ジストロフィー症の1剖検例，医療**45**：9：898-902, 1991

先天性進行性筋ジストロフィーにおける感染症罹患時の一過性筋力低下

班　員　大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者　池中晴美，竹内三紀，柳垣　繁
炭田澤子，平澤恭子，鈴木典子
新井ゆみ，鈴木暘子，宍倉啓子
斎藤加代子，福山幸夫
東京女子医科大学小児科

要　旨

先天性筋ジストロフィー児83例中16例（3カ月～9歳1カ月）において，発熱を伴なう軽微な感染を契機に，筋力低下の一過性増悪，血清クレアチンキナーゼ（CK）値の一過性急上昇を来すエピソードを観察し，その臨床像を詳細に検討した。発生時期は7月が8例と最も多く，次いで6月と8月，9月が各2例，12月，1月の冬期が各1例であった。有熱期間は2～8日（平均3.8日）で，発熱後3～9日（平均4.4日）後に筋力低下が増悪し，運動機能レベルの低下を認めた。運動機能レベルの低下時期が体温が最高値に達した時期に一致した例はなかった。筋力回復に伴なう運動機能レベル再獲得に5日～36日（平均12.7日）を要した。ウイルス抗体検索は6例に施行し，内2例でコクサッキーウイルスの抗体価（CF）上昇を認めた。9例で血清CK値の変動を追跡したが，筋力低下に気づいた時での血清CK値は患児の通常値の2～6倍であった。

はじめに

我々はFCMD児が感染罹患時に運動機能を急性一過性に喪失するエピソードを稀ならず経験してきた。本現象は，我々が2，3の総説[1]などで紹介した以外記載がない。今回同エピソードを示したFCMD児例の臨床像を分析したので報告する。

対象および方法

1971年1月から1991年4月までの20年間に当科を受診したFCMD児83例のうち，感染に伴なう発熱を契機に運動障害の急性増悪（以下急性増悪と呼ぶ）を示した16例〔福山分類Ⅰ型（FCMD）14例，Ⅲ型およびⅣ型（良性FCMD）2例（症例15，16）〕を対象とし，その発熱期間，発熱から運動機能低下及び回復までの期間，運動機能レベルの経時的変化，ミオグロビン尿の有無などを検討した（表1）。そのうち6例（症例4，5，7，12，13，16）で血清ウイルス抗体価（CF）を2回にわたり測定した。また2例（症例4，5）では，筋生検を第16および第6病日にそれぞれ施行した。血清クレアチンキナーゼ（CK）値は9例で反復測定した。そのうち発熱以前に測定していた例はそれと比較した。運動機能レベルは上田らの基準を用いた。なお発熱初日を第1病日と計算した。

結　果

急性増悪の発生時年齢は生後3カ月から9歳1カ月，平均4歳3カ月であった。発生時期が

表1　一過性の筋力低下を呈した FCMD 例

症例	発症時期(月)	発症年齢	発熱期間(日)	発熱からエピソード出現までに要した期間(日)	エピソード出現から回復までに要した期間(日)	発熱前運動機能レベル	低下レベル
1	7	1Y10M	不明	不明	不明	5	0
2	8	5Y 6M	4	7	7	4	2
3	12	1Y 7M	7	不明	不明	2	1
4	7	4Y 8M	3	6	15	4	0
5	7	1Y 4M	2	3	16	2	0
6	7	2Y 3M	5	5	5	2	0
7	7	2Y 9M	8	8	12	4	0
8	9	3M	2	3	20	上肢挙上	0
9	1	9Y 1M	3	不明	不明	4	0
10	6	6Y 5M	2	4	不明	4	1
11	7	3Y11M	5	6	20	2	1
12	7	7Y 9M	4	4	22	4	1
13	9	5Y 6M	4	8	18	5	1
14	6	2Y 6M	1	6	13	4	0
15	8	6Y11M	4	5	36	8	5
16	7	3Y 0M	6	5	19	2	0

夏期であったものは7月が8例，6月，8月，9月は各2例で計14例，12月，1月の冬期が各1例，計2例であり，春，秋には1例もなかった。有熱期間は2～8日間，平均3.8日，発熱から発症までの潜伏期間は3～9日，平均4.4日であった。有熱期間および急性増悪発症までの期間が明らかであった13例中有熱時発症例は3例で，いずれも有熱期間の最終日であった。残り10例は解熱後1から5日，平均2.2日に発症していた。また，それらのうち11例は運動機能が1日以内に最低の低下レベルまで低下，残りの2例（症例7，16）は筋力低下に気づかれてからそれぞれ4日後と翌日に最低レベルに達していた。急性増悪により運動機能レベルは1～4段階，平均1.3段階の低下を認めた。また運動機能が発症前レベルに回復するには発症から5～36日，平均12.7日を要した。また，症例1，4は呼吸困難を呈し，症例1は10日間の人工呼吸器管理を要した。また肉眼的赤色尿の記載は2例（症例4，13）のみであったが，症例4では第2～5病日の間赤色尿を認めこの間筋痛を訴え，その後筋力低下を示しており，ミオグロビン尿であった可能性がある。症例13ではミオグロビンが500 ng/ml 以上と高値を示した。この他ミオグロビンそのものは検査未施行だが，尿定性で潜血反応陽性，沈渣で赤血球を認めず，ミオグロビン尿と推測される他の1例（症例5）も筋痛を訴えた。また血中ミオグロビンは3例（症例8，15，16）で筋症状出現時に検査され，210 ng/ml（症例8，第7病日，発症5日目，筋力低下最高時），500 ng/ml 以上〔症例15：第7病日，発症3日目，筋力最低下時，症例16：第10病日，発症7日目，運動機能レベル2まで低下した時（最低下時レベル1）〕と高値を示した。尿中ミオグロビンは3例（症例12，13，16）で測定され，それぞれ13 ng/ml(第10病日，発症7日目，最低下時)，500 ng/ml 以上（第6病日，発症2日目，最低下時），5 ng/ml 以下（第11病日，発症8日目，レベル2）であった。コクサッキーウイルス抗体価（CF）は2例4倍以上の上昇を示した（表2）。症例4はコクサッキー B2，B5，B6，症例12は A9，B3，B5 の

表2　コクサッキーウイルス抗体価（CF）の変動

	症例4		症例5		症例7		症例12		症例13		症例16	
	第15病日	第25病日	発熱4日前	第10病日	第13病日	第20病日	第10病日	第14病日	第17病日	第26病日	第15病日	第23病日
コクサッキー A 9			16	4	16	16	8	32	4>	4>	16	8
B 1	32	32	不明	4>	16	32	4>	4>	16	16	16	16
B 2	32	128	不明	4>	32	32	4	4>	4>	4>	16	8
B 3	32	64	不明	4>	32	32	16	64	4	4>	16	16
B 4	32		不明	4>	32	32	4>	4>	8	8	16	16
B 5	32	128	不明	4>	64	64	16	64	4>	4>	8	8
B 6	32	128	不明	4>	32	32	4>	8	16	8	16	16

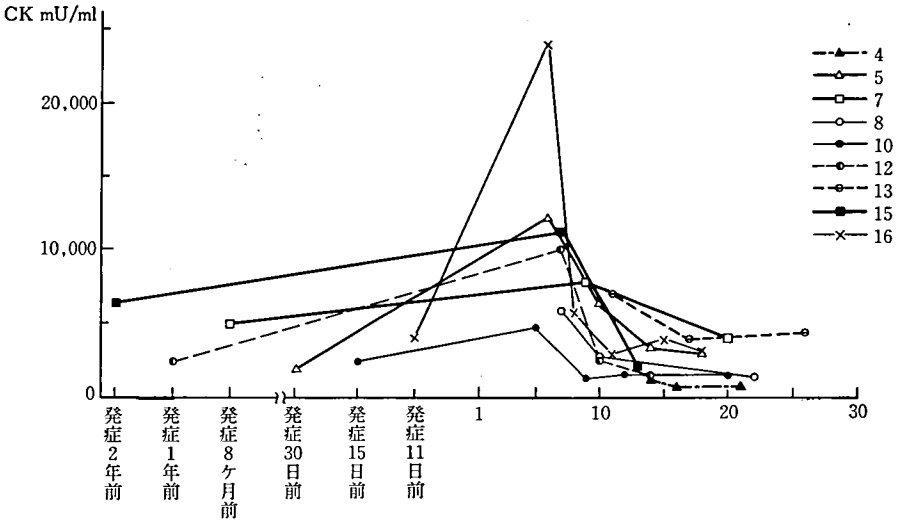


図1　CK 値の変動

抗体価が上昇していた。また，症例15では第15病日にエコーおよびコクサッキーウイルス抗体価（CF）を測定したが，エコー4，7型が16倍，11型が64倍，コクサッキー A9 が8倍，B1～6が16倍であった。発熱に対する診断は，上気道炎3例（症例4, 5, 8），咽頭炎4例（症例10, 12, 13, 16），扁桃腺炎2例（症例2，15），ヘルパンギーナ2例（症例7, 14），気管支肺炎1例（症例3），肺炎3（症例1, 9, 11），不明1例であった。筋生検で炎症性細胞浸潤を認めた例はなく，筋の再生・壊死像および筋線維間隙への結合織増加，線維の円形化，phagocytosis などの所見のみであった。また，急性増悪時血清 CK 値は，発熱前値に比し，症例5，13で約6倍，症例7, 10, 15で約2倍，症例12で約4倍の値を示し，運動機能に平行し通常値に回復した（図1）。

考　察

ウイルス感染に伴なう上気道症状が軽快または消失する頃に筋痛や歩行障害を呈し数日で自然治癒する急性ウイルス性筋炎[2] の報告は多数あるが，筋ジストロフィー児にウイルス性筋炎を合併したとする報告は少ない。安藤ら[3] は CMD 児がヘルパンギーナに罹患，その回復期に一過性筋力低下，ミオグロビン尿，筋漿酵素上昇を呈した1例をウイルス性筋炎合併例として報告した。また北原ら[4]は DMD 児で，感染または運動負荷後の筋力低下及びミオグロビン尿反復例を報告したが，筋生検で炎症性浸潤は認めていない。我々の例も，ウイルス性筋炎におけると同様の発症様式，経過，予後を示したが，筋生検を施行した3例とも筋炎に特徴的所見[5] は認められなかった。一般に，ミオグロビン尿を伴なう筋融解症後の反復筋生検データによれば，3～4週間後に組織が回復するという[6]。著者らの一人斎藤は FCMD の筋線維も培養では正常筋と同じ態度をとることを確認している。これら16例は，感染に伴なった発熱の回復期もしくは消失後に血清 CK 値の上昇，ミオグロビン尿を認め，急速な運動機能増悪を呈したが，すべて一過性で回復している。すなわち，FCMD ではラミニンの異常が関与していると考えられているが，これら筋ジストロフィー児の継続する異常に，ウイルス感染が加わり，何らかの機序によって細胞膜の脆弱性が亢進，筋崩壊を促進，筋力低下の程度が増強し，運動機能が増悪したものと考えられた。

ま と め

感染を契機に筋力低下を呈した CMD 児につき検討した。持続する筋細胞膜脆弱性の存在が，感染などのストレスにより，膜の透過性をより亢進させ筋融解を起こすと推測された。

文　献

1）Osawa M, Arai Y, Ikenaka H, et al : Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. Acta Paediatr Jpn, **33** : 261-269, 1991

2）安藤恒三郎，鈴木美和子：ウィルス性筋炎。小林登ら編：新小児医学大系 15A。運動疾患 I。東京：中山書店，1986。pp. 368-377。

3）安藤恒三郎：ミオグロビン尿症. 小児内科，**12** : 2505-2512, 1980

4）北原久枝，福山幸夫：発作性ミオグロビン尿を呈した進行性筋異栄養症の1例. 東女医大誌，**42** : 1016-1022, 1972

5）河原仁志：小児期の筋炎　小児内科，**23** : 1267-1270, 1991

6）Astrom Ke, Adams RD: Pathology of human skeletal muscle. In: Walton J, ed. Disorders of Voluntary Muscle. Edinburagh: Churchill Livingstone, 1981. pp. 151-208

Ⅲ．臨床

D. 筋緊張性ジストロフィー

プロジェクト研究Ⅲ　臨　　床
Ⅲ-D　筋緊張性ジストロフィー

筋緊張性ジストロフィーの臨床症候，合併症および経過

班　　員　松　岡　幸　彦
国立名古屋病院神経内科
共同研究者　斎　藤　由扶子，本　田　　仁
名古屋大学神経内科

要　旨

名古屋大学神経内科，国立名古屋病院および関連の計25施設で経験された69例の筋緊張性ジストロフィー患者の自覚症状，臨床症候，合併症，ADL 障害度などを検討した。発病年齢のピークは30歳代にあったが，以前の全国調査の結果と比べると，10歳未満発病のものの割合が大きくなっていた。その患者で発現すべき臨床症候，合併症は，発病後20年までにはほとんど出てしまうと考えられた。罹病期間が長いものの方が，ADL 障害度が有意に高かった。発病年齢と障害度との関連を検討すると，階段昇降と衣服着脱では，発病年齢が遅い方が障害度が有意に高かった。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー（MyD）では，近年原因遺伝子が第19染色体長腕上にあり，CTG 繰り返しの増大を含んだ不安定領域を有することが明らかにされた。しかし，骨格筋をはじめ全身臓器に障害をもたらす病態は依然不明であり，本症患者の臨床症候や経過を正確に把握することは，重要な課題である。

われわれは今回，名古屋大学神経内科，国立名古屋病院および関連の計25施設で経験された MyD 患者について，自覚症状，臨床症候，障害度などの調査を行い，解析したので，その結果を報告する。

対象および方法

名古屋大学神経内科，国立名古屋病院および関連の計25施設で経験された MyD 69症例を対象とした。男42例，女27例で，年齢は46±10歳，罹病期間は21±12年である。すべて成人型であり，今回集計したなかには先天型 MyD は1例も含まれていなかった。

これらについて，患者自身からは「運動が苦手」をはじめとする12項目の自覚症状の有無とその発現年齢を，主治医からは　1）家族歴，2）ミオトニアをはじめとする11項目の臨床症候の有無，3）平面歩行など4項目の ADL 障害度，4）合併症を調査した。

結　果

発病年齢は図1に示すようで，30歳代が最も多く，20歳代，10歳未満がそれに次いだ。

自覚症状の頻度は図2に示すようで，運動が

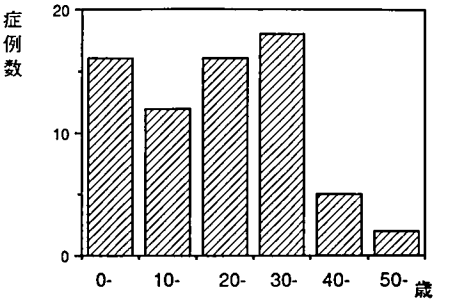


図1　発病年齢

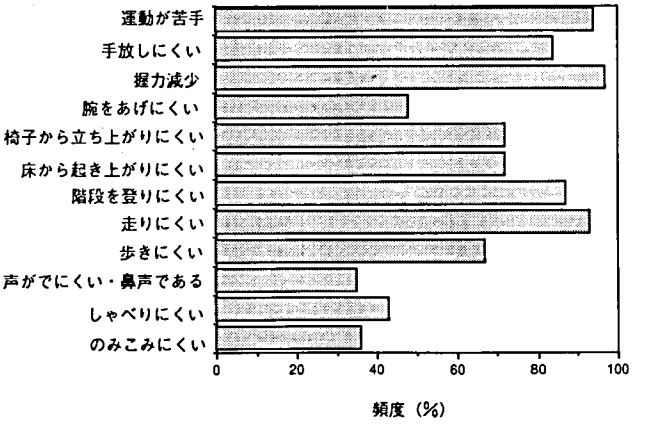


図2　自覚症状の頻度

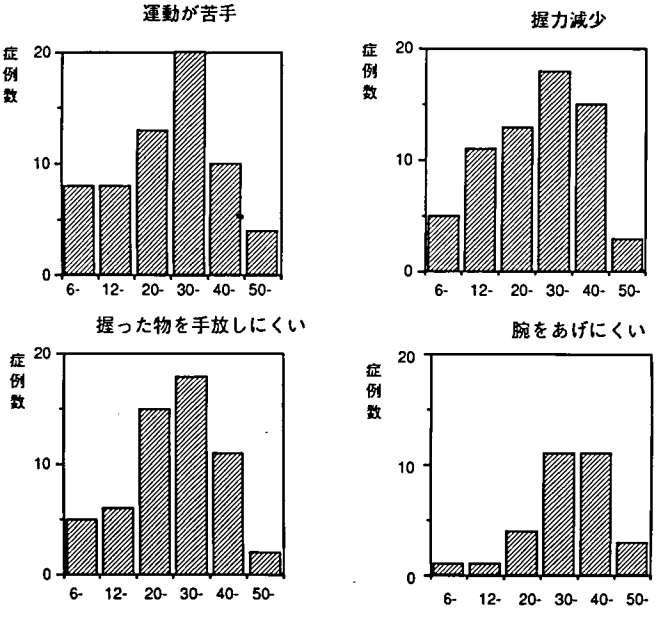


図3　自覚症状の発現年齢(1)

苦手，握力の減少は100％近くの症例でみられた。走りにくい，階段を登りにくいなどの下肢の症状も80％以上にみられた。これに対し，しゃべりにくい，のみこみにくいなどの球症状は40％前後であった。

それぞれの自覚症状の発現年齢は図3～5に示すようであった。30歳代で発現する症状が多かったが，床から起き上りにくい，歩きにくい，しゃべりにくい，のみこみにくいでは，40歳代をピークとしていた。

臨床症候がみられる頻度を，罹病期間が20年未満の症例と20年以上の症例に分け，図6，7に示した。筋力低下などの骨格筋症候はほとんど全例に認められた。白内障は50～60％，知能低下は20～30％の症例でみられた。罹病期間が20年未満の群と以上の群とで頻度に大きな違いのある症候はなかった。

4項目の ADL について，障害度と罹病期間との関連でみると，表1のようであった。Mantel extension 法で検定すると，すべての項

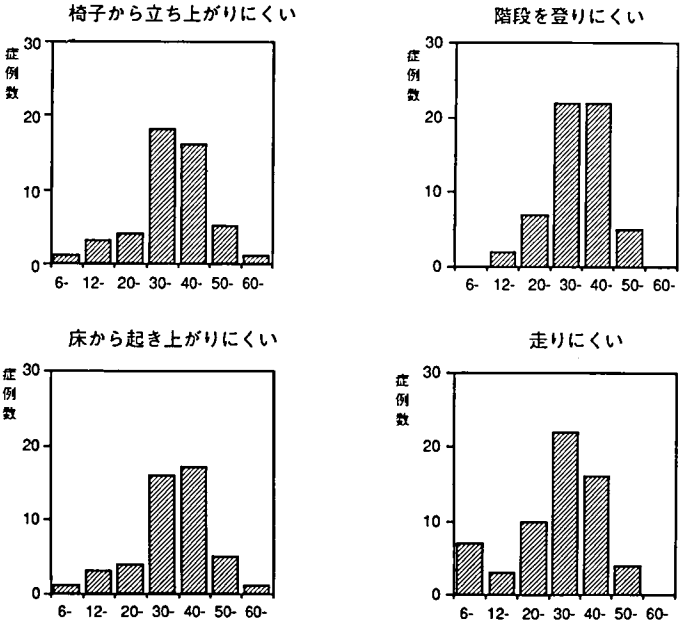


図4　自覚症状の発現年齢(2)

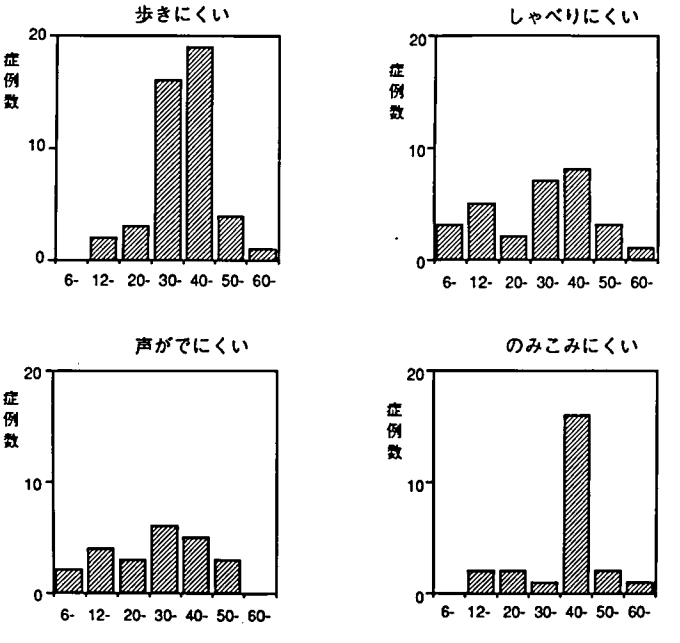


図5　自覚症状の発現年齢(3)

目で罹病期間が長い方が障害度が有意に高かった（$p<0.05$）。障害度と発病年齢の関連をみると（表2），階段昇降と衣服着脱においては，発病年齢が高いほど障害度が有意に高かった（$p<0.05$）。

合併症では，心電図異常が50～60%に，糖尿病が20%前後にみられた（図8）。罹病期間が20年未満の群と以上の群とで，頻度に大きな差

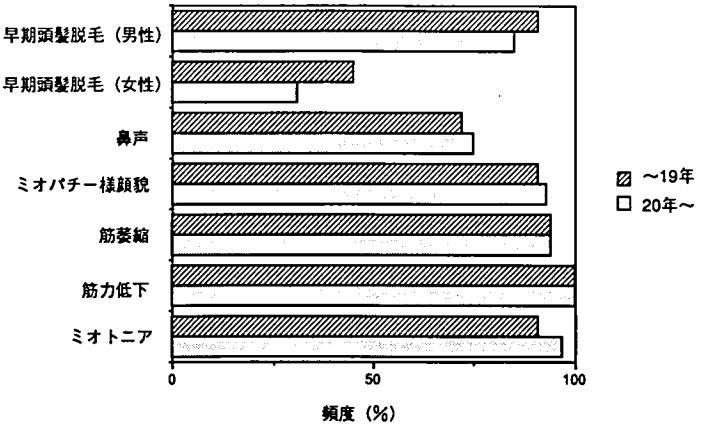


図6　臨床症候の発現頻度(1)

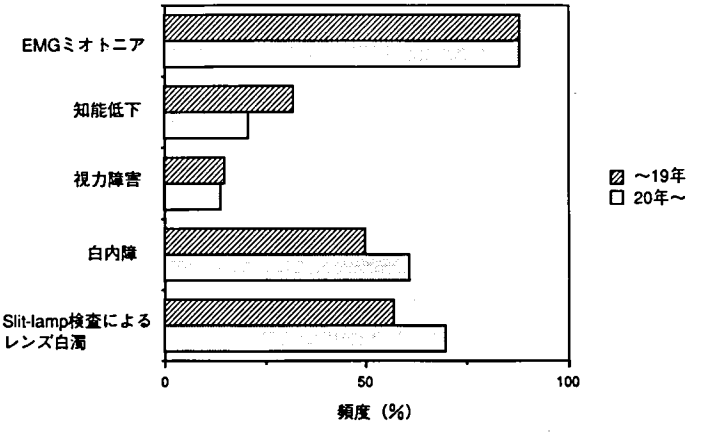


図7　臨床症候の発現頻度(2)

表1　障害度と罹病期間の関連

平面歩行の障害度と罹病期間

罹病期間	可能	介助	不可能
～19年	26	6	1
20年～	20	8	8

発病年齢調整カイ２乗値
（自由度１）＝8.4　$p<0.05$

椅子からの起立動作の障害度と罹病期間

罹病期間	可能	介助	不可能
～19年	21	10	1
20年～	17	13	5

発病年齢調整カイ２乗値
（自由度１）＝5.0　$p<0.05$

階段昇降の障害度と罹病期間

罹病期間	可能	介助	不可能
～19年	14	13	6
20年～	11	13	12

発病年齢調整カイ２乗値
（自由度１）＝6.3　$p<0.05$

衣服着脱の障害度と罹病期間

罹病期間	可能	介助	不可能
～19年	23	10	0
20年～	22	11	3

発病年齢調整カイ２乗値
（自由度１）＝5.8　$p<0.05$

表2　障害度と発病年齢の関連

平面歩行の障害度と発病年齢

発病年齢	可能	介助	不可能
～9歳	11	3	2
10～29歳	18	6	4
30歳～	16	4	3

有意な関連なし

椅子からの起立障害度と発病年齢

発病年齢	可能	介助	不可能
～9歳	9	5	2
10～29歳	16	9	2
30歳～	12	8	2

有意な関連なし

階段昇降の障害度と発病年齢

発病年齢	可能	介助	不可能
～9歳	7	7	2
10～29歳	11	8	9
30歳～	7	10	6

罹病期間調整カイ2乗値
(自由度1)=5.3　$p<0.05$

衣服着脱の障害度と発病年齢

発病年齢	可能	介助	不可能
～9歳	13	3	0
10～29歳	19	6	3
30歳～	13	10	0

罹病期間調整カイ2乗値
(自由度1)=6.4　$p<0.05$

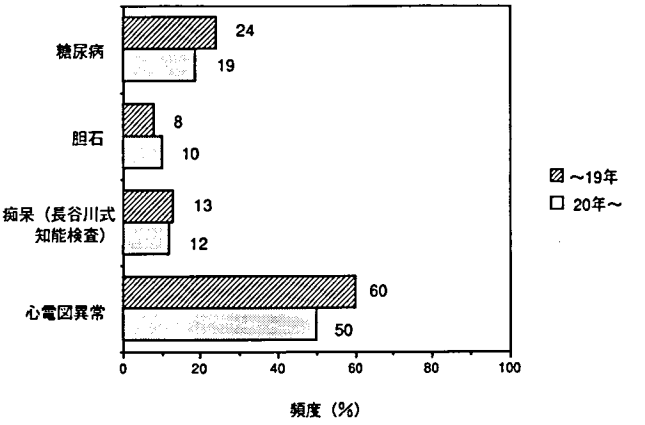


図8　合併症の頻度

違はみられなかった。

考　察

MyD については，西谷班で1985年に全国調査がなされている[1]。それと比較すると今回のシリーズでは，まず発病年齢で10歳未満のものの割合が大きく，全体に若年の側にシフトしていた。これは今回，代表的ないくつかの自覚症状についてそれぞれの発現年齢を患者から聴取し，そのうち最も早く発現したものを初発症状として採用する方式をとったためと考えられた。

臨床症候の発現頻度が，罹病期間20年未満の群と以上の群との間でほとんど差違がみられなかったことは，発病後20年までにはその症例で出るべき症候はすべて出そろってしまうことを示していると考えられていた。同様のことは合併症についてもあてはまる。

障害度と罹病期間との間に有意の関連がみられたことは，本症の進行性の疾患性質からみて，当然の結果であろう。これに対し，障害度と発病年齢との間にみられた関連は興味深いものであった。すなわち，本症では早く発病した例ほど重症化しやすいというのが，教科書的な定説であるが，今回の階段昇降と衣服着脱では，逆に発病年齢が遅いものの方が障害度が有意に高かった。これは前回の全国調査で得られた結果[2-4]を裏付けるものでもあった。このような

現象がみられる原因については，今後 CTG 繰り返し配列の長さなどとも対比した基礎的な研究が必要と考えられる。

ご協力いただいた25施設の先生方に深く感謝する。

文　献

1）斎田恭子，松岡幸彦ら：筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学——全国アンケート調査　第1報——．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班 昭和60年度研究報告書，1986 p. 91

2）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，発病年令，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班昭和61年度研究報告書．1987，p. 71

3）松岡幸彦，古閑寛ら：わが国の筋緊張性ジストロフィー症の臨床症候と障害度——全国アンケート調査の解析——．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班昭和61年度研究報告書，1987，p. 75

4）松岡幸彦，斎田恭子ら：わが国における筋緊張性ジストロフィーの臨床症候と障害度——全国アンケート調査の解析から——．脳神経　**40**：947，1988

筋強直性ジストロフィーと耳下腺腫瘍の合併

—全国アンケート調査の検討—

班　員　島　　功　二
国立療養所札幌南病院神経内科

共同研究者　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

要　旨

筋強直性ジストロフィー（MyD）と耳下腺腫瘍（PT）の合併につき調査する目的で，筋疾患診療に携わる神経内科専門医を中心に250名の臨床医を選び郵送質問紙法による全国レベルのアンケート調査を実施した。有効回答率は，69％（173件）であった。調査範囲の中で，現在のMyD follow up 総数は約948名（有効146件），施設開設以来総数約1873名（有効114件）でMyDとPTの合併は計12例（10施設）に認めた。合併例12例（男7，女5）の腫瘍診断年齢は，26～64歳に分布しMyD診断年齢との関係では，MyD診断後に腫瘍が診断されたもの5例，その逆が3例，同時期が2例，不明2例であった。PTの家系内発生が1例にありその例はMyD発症例のみに限られていた。MyDとPTの有病率と家系内発生例を考慮に入れると，MyDにPTが合併しやすい素因が内在する可能性が強い。臨床上，腫瘍が多くは無症状で小腫瘍は，見過ごされていた可能性もある。一部は悪性のため早期発見のためにも臨床医の注意が必要である。

目　的

筋強直性ジストロフィー（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，今まで耳下腺腫瘍（PT）合併の報告は極めて少ない[1)2)]。当院神経内科開設以来，両者の合併例2例を経験したので，平成4年本班会議で報告した[3)]。その際，他施設よりも同様の経験がある由を聴いたので平成5年3月，MyDとPTの合併例について全国レベルのアンケート調査を実施した。今回はその結果につき報告し両者の関係につき注意を喚起したい。

対象と方法

筋疾患診療に携わる神経学会評議員，小児神経学会評議員，筋ジストロフィー班会議班員などの神経内科専門医を中心に250名の臨床医を選び郵送質問紙法による全国レベルのアンケート調査を実施した。質問内容としてMyD経験症例数，MyDとPT合併例の有無とその内容などに加え，他の腫瘍の合併の有無についても質問した。

結　果

有効回答率は，69％（173件）であった。調査範囲の中で，現在のMyD follow up 総数は約984名（有効146件），施設開設以来総数約1873名（有効114件）であった。MyDとPTの合併は当院神経内科で報告した2例[3)]に加え10例の経験例の存在が回答され計12例（10施設）にのぼることが判明した（表1）。また同じ唾液腺腫瘍である顎下腺腫瘍との合併が1例回答された。MyDとPTの合併例12例（男7，女

表1　筋強直性ジストロフィーと耳下腺腫瘍の合併例

No	性別	MyD診断	腫瘍診断	部位	病理組織像	悪性	腫瘍の家系内発症	合併症 DM	合併症 他腫瘍
1	男	50歳	50歳	左	多形性腺腫	(−)	?	(+)	胸腺腫
2	女	47	47	右	多形性腺腫	(−)	(−)		
3	男	37	40	右	多形性腺腫	(−)	(−)		
4	男	33	26	左	多形性腺腫	(−)	(−)	(+)	
5	男	62	64	左	多形性腺腫	(−)	(−)		
6	男	37	41	左	単形性腺腫	(−)	(+)		
7	女	27	36	右	単形性腺腫	(−)	(−)		
8	女	39	38	右	腺様嚢胞癌	(+)	?		
9	女	45	50	左	腺様嚢胞癌	(+)	(−)		
10	男	?	34	右	腺様嚢胞癌	(+)	(−)		背部線維腫
11	男	38	37	左	腺房細胞腫	(±)	?	(+)	
12	女	?	43	左	クラス4細胞診	(+)	(−)	(+)	甲状腺腫

表2　MyDと耳下腺腫瘍の合併例12例における他の合併について

心疾患	6例（肥大心筋症2，不整脈2，心不全1）
白内障	4例
糖尿病	4例
腫瘍	3例（胸腺腫1，甲状腺腫1，背部弾性腺維腫1）
末梢性顔面神経麻痺	2例
胆石	2例
知能障害	2例
その他	8例（睾丸萎縮1，内耳性難聴1，子宮内膜症1，Frey症候群1，呼吸不全1，嚥下性肺炎1，両側横隔膜挙上1，不妊症1）

5）の腫瘍診断年齢は，26〜64歳に分布し20代後半から40代が多く1例のみ60代発症であった。MyD診断年齢との関係では，MyD診断後に腫瘍が診断されたもの5例，その逆が3例，同時期が2例，不明2例であった。PTの家系内発生は1例にありその例はMyD発症例のみに限られていた。

PTの病理像は，多形性腺腫(5)，腺様嚢胞癌(3)，単形性腺腫(2)，腺房細胞腫(1)の順に多かったが，約1/3に悪性像がみられた。PTは全て一側性で右側5例，左側7例であった。

本合併例12例における他の合併としては，心疾患6例（肥大心筋症2，不整脈2，心不全1），糖尿病4例，白内障4例，末梢性顔面神経麻痺2例，胆石2例などがあり，腫瘍では，胸腺腫，甲状腺腫，背部弾性線維腫が各々1例，計3例に認められた（表2）。

表3　MyDと腫瘍の合併頻度

現在のMyD follow up総数	約948例（有効146件）
MyDの年間新患数	約190例（有効132件）
施設開設以来総数	約1873例（有効114件）
唾液腺腫瘍	13例（耳下腺腫瘍12例，悪性4例 顎下腺腫瘍1例）
卵巣腫瘍	12例（卵巣嚢腫8例を含む）
石灰化上皮腫	11例
子宮筋腫	8例
甲状腺腫瘍	7例（甲状腺癌3例を含む）
胃癌	7例
前縦隔腫瘍	4例（胸線腫瘍1例を含む）
大腸癌	3例
膵臓癌	2例
その他	9例（悪性リンパ腫1，類白血病1，肝血管腫1，皮膚血管腫1，弾性線維腫1，褐色細胞腫1，頭部有棘細胞癌1，胆嚢腺筋腫症1，直腸ポリープ1）

MyDと腫瘍の合併頻度をみると上述の唾液腺腫瘍（PT 12例，顎下腺1例）が今回の調査では一番多く，ついで卵巣腫瘍12例，石灰化上皮腫11例，子宮筋腫8例，甲状腺腫瘍7例，胃癌7例，前縦隔腫瘍4例，大腸癌3例，膵臓癌2例，その他9例（悪性リンパ腫1，類白血病1，肝血管腫1，皮膚血管腫1，弾性線維腫1，褐色細胞腫1，頭部有棘細胞癌1，胆嚢腺筋腫症1，直腸ポリープ1）の順であった（表3）。

また合併例12例中，自験2例[3)4)]に東洋紡ジーン　アナリシスの協力をえて遺伝子解析を施行した。他のMyDにおける報告例と同様，第19染色体長腕 19q 13.3 上の（CTG）繰り返しよりなる不安定 DNA 配列の増大が認められた。症例1（38才女性）は繰り返し数833回，症例2（43才男性）は，1230回で合併症の数では，症例2が多いが ADL レベルは症例1のほうが重く繰り返し数と重症度の関係には，さらに詳細な検討が必要と思われた。

考察と結論

MyD の筋病変以外の多系統にまたがる臨床病変のうち腫瘍に関しては，皮膚の良性腫瘍である石灰化上皮腫が MyD との間に有意の関係があると考えられている。

MyD と PT の合併の報告は，本邦では，後藤らが1969年に MyD の剖検例を報告し糖尿病，胸腺腫と PT の合併を記載している[2)]。しかし MyD と PT の関連については言及していない[2)]。

MyD と PT に関し注目し報告した文献は，1978年 Gudjon らの報告があるのみである[1)]。その中で著者は，2例の両者の合併例を報告し両者の関係は偶然なのか因果関係があるのか不明としている。ただもしこの合併が純然たる偶然ならばこれが生じる確率は1000に1より低く（$p \leqq 0.001$），予想時間経過は約5000年に1度のオーダーと計算し極めて稀なことと考えている。

今まで，MyD と腫瘍の合併のなかでは皮膚の良性腫瘍の石灰化上皮腫が MyD と有意の関係があると強調されてきたが，今回のアンケート調査の結果，合併頻度もより高く MyD と耳下腺腫瘍の有病率，罹患率がそれぞれ人口10万人に2～5，2人くらいとされる稀な疾患であることと，PT の MyD 家系内発生が1例にありその例は MyD 発症例のみに限られていたことなどを考慮に入れると MyD に耳下腺腫瘍が合併しうる素因が内在している可能性が濃厚と思われる。

臨床上，腫瘍がある程度大きくなるまで多くは無症状で経過しミオパチー様顔貌のため耳下腺部の腫瘤が比較的発見されにくいこともあり見過ごされていた可能性もある。

今後は適当なコントロール群との対比による疫学統計処理や摘出された耳下腺腫瘍の遺伝子解析にも興味がもたれるが，病理像の約1/3は悪性であったこともあり早期発見のためにも臨床医の注意が必要と思われた。

文　献

1）Gudjón J, Henriksson KG et al : Coincidence of dystrophia myotonica and pleomorphic adenoma of the parotid gland. Acta neurol scandinav **57** : 275, 1978

2）Goto I, Ichimaru K et al : An autopsy case of myotonic dystrophy with familial diabetes mellitus, a mixed tumor of the parotid gland and a thymoma. Fukuoka Acta Med **60** : 126, 1969

3）島功二，土井静樹ら：耳下腺腫瘍を合併した筋緊張性ジストロフィーの二例。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，1993，p 181

4）Shima K, Minami N et al : MYOTONIC DYSTROPHY AND PAROTID GLAND TUMORS Can J Neurol Sci **20**(Suppl4) : s221, 1993

Myotonic dystrophyにおける多臓器障害の障害程度と遺伝子学的重症度の比較検討

—内分泌異常，中枢神経系異常，心伝導系異常とexpanded DNA fragment size—

班　員　木　下　正　信
埼玉医科大学総合医療センター第四内科

共同研究者　相楽達男[1)]，長澤龍司[1)]，長谷川　節[2)]
叶澤孝一[1)]，大竹敏之[3)]，小森哲夫[3)]
廣瀬和彦[4)]，田邊　等[3)]

[1)] 埼玉医科大学総合医療センター第四内科，[2)] 東京慈恵会医科大学第二内科
[3)] 東京都立神経病院，[4)] 東京都立府中病院

要　旨

Myotonic dystrophyの多臓器障害のなかで内分泌系・中枢神経系・心伝導系の各障害程度と遺伝子学的解析から得られた重症度を16例の症例を用いて比較検討した。内分泌障害はparathyroid hormoneを用いたEllsworth-Howard (EH) 試験とthyrotropine releasing hormone (TRH) を用いたTRH負荷試験で判定した。中枢神経系の障害は睡眠時無呼吸指数 (apnea indix : AI) とIQで評価し，心伝導系障害はHis-Ventricular (HV) 時間を用いて検討した。EH試験，TRH負荷試験，AI，IQ及びHV時間の各成績はお互いにいずれも関連性を有していた。さらに，RFLP解析が施行された13例ではexpanded DNA fragment (EF) は全例に認め，EF長と，EH試験成積及びTRH負荷試験成績はそれぞれよく相関していた。さらに，EF長と，AI，IQ及びHV時間の各成績もいずれもよく相関していた。以上の成績から本症の臨床症状と遺伝子学的重症度が合致する可能性が考えられた。

はじめに

Myotonic dystrophy (MyD) の遺伝子学的解析から原因遺伝子が同定され健常人に比べ長いallelic band (expanded DNA fragment : EF) が出現し，EF長と重症度の関連が報告された[1)]。しかしその報告は臨床症状の大まかな評価に留まっていることから[1)]，我々は本症の重症度を多臓器障害の面から内分泌系・中枢神経系・心伝導系の各障害について検討するとともにEF長と比較し，臨床症状の障害程度と遺伝子学的重症度の関連を検討した。内分泌系はEllsworth-Howard (EH) 試験[2)]，TRH負荷試験 (TRH試験)[3)]，中枢神経系は唾眠時無呼吸指数 (apnea indiex : AI) と知能指数 (IQ)，心伝導系はヒス束心電図のHis-ventricular (HV) 時間を用いて評価した。

対　象

対象はMyD 16例 (男9例，女7例，年齢39.5±9.9歳)，9家系である。本症では副甲状腺機能異常を示唆する臨床症状を有し重症度も個々の症例で異なるので，EH試験では血清Ca

Table clinical summary

	Age (ys)	Onset of MyD (ys)	Period from the onset of MyD (ys)	Serum Ca (mg/dl)	Plasma PTH-HS (pg/ml)	Ellsworth-Howard test △P (mg/2 hrs)	Ellsworth-Howard test △cAMP (umol/hr)	Ellsworth-Howard test after/before cAMP ratio	TRH test △TSH (uU/ml)	Al (/h)	IQ	HV interval (msec)	Southen Blot Analysis (kb)
H. K.	17	15	2	9.6	263	48.2	4.52	16.3	8.4	8.7	100	ND	8.6/10.8
M. S.	28	22	6	9.4	706	41.8	4.47	38.3	12.5	9.3	93	70	9.8/12.9
M. T.	33	14	19	8.9	466	40.8	2.32	23.1	6.4	7.0	86	60	8.6/12.0
M. K.	34	28	6	8.4	276	43.0	1.35	11.4	7.3	7.3	102	60	9.8/11.5
N. K.	35	22	13	9.8	559	58.2	3.31	21.2	11.1	ND	61	70	ND
Y. T.	39	25	14	8.7	387	45.0	1.27	90.3	3.3	7.7	95	60	8.6/11.0
M. K.	42	35	7	8.7	862	38.6	1.93	25.6	5.7	7.8	115	65	8.6/10.2
M. K.	49	30	19	8.4	334	42.7	16.3	30.6	8.2	11.8	91	ND	9.8/12.2
Group I	34.6±9.5	25.1±6.7	10.8±6.4	8.99±0.54	461.6±214.5	44.8±5.61	4.43±4.96	32.1±24.9	7.86±2.94	8.51±1.65	92.9±15.6	64.17±4.92	*11.5±0.92
Y. I.	36	27	9	8.1	726	6.8	2.26	27.3	4.0	24.6	60	70	8.6/13.0
T. M.	39	25	14	8.1	967	37.4	3.59	26.0	6.8	10.6	68	70	9.8/14.0
Y. A.	39	14	25	8.1	463	11.7	5.50	40.1	1.4	32.1	75	70	8.6/14.0
H. T.	41	31	10	7.2	911	6.6	1.58	24.3	2.1	ND	60	90	9.8/17.0
Y. M.	42	28	14	8.3	505	23.6	3.94	64.1	5.9	18.9	64	100	8.6/16.0
S. S.	45	30	15	8.1	1615	−25.9	3.46	116.5	5.5	27.9	52	90	8.6/14.0
H. T.	54	45	9	8.2	766	24.2	3.35	28.9	3.5	ND	67	70	ND
M. K.	59	57	2	7.4	1008	−8.0	3.31	141.1	4.8	11.7	68	75	ND
Group II	44.8±8.0 a)	32.1±13.2 †	12.3±6.6 †	7.94±0.40 d)	870.1±361.7 b)	9.6±19.9 d)	3.98±0.89 †	67.8±45.3 †	4.25±1.87 b)	20.97±8.75 c)	64.3±6.9 d)	80.71±12.39 b)	* 14.7±1.51 d)

Values are expressed as mean±SD
ND : not done
* : expanded fragment size
† : NS for the comparison with Group I

a) : $p<0.05$ for the comparison with Group I
b) : $p<0.02$ for the comparison with Group I
c) : $p<0.01$ for the comparison with Group I
d) : $p<0.001$ for the comparison with Group I

の高低により正常 Ca 群のⅠ群8例（男6例，女2例，年齢34.6±9.5歳）と低 Ca 群のⅡ群8例（男3例，女5例，年齢44.4±8.0歳）に大別して検討した[2]（Table）。両群の検査時年齢には有意差（$p<0.05$）を認めたが発症年齢（Ⅰ群：25.1±6.7歳，Ⅱ群：32.1±13.2歳），罹病期間（Ⅰ群：10.8±6.4年，Ⅱ群：12.3±6.6年）に有意差はなかった（Table）。健常群は age match した7例（男6例，女1例，年齢42.7±14.9歳）である。

方　法

1）EH 試験：EH 試験はヒト PTH-(1-34) 100単位を用い厚生省ホルモン受容機構異常調査研究班の方法[4]に準じ施行した。PTH 投与前後の尿中リン酸排泄反応(△P)と尿中 cAMP 排泄反応（UcAMP：△cAMP, after/before cAMP ratio）で判定し，血清 Ca, P, Cr, 血漿高感度 PTH(PTH-HS) も測定した。

2）TRH試験：全症例，健常群の血漿 TSH 基礎値の正常を確認した後，早期空腹時に TRH 500 μg を静脈内に投与し血漿 TSH を0, 15, 30, 60, 90, 120分に測定し頂値と前値の差(△)で解析した。

3）AI, IQ：AI は終夜脳波を3日間，21時から9時間施行し Guilleminault の判定基準を用いて算定した。IQ は WAIS を用いて言語性・動作性 IQ を加味した総 IQ(IQ) で評価した。

4）HV 時間：ヒス束心電図は検査前48時間全薬剤を中止し前投薬もしないで大腿静脈から

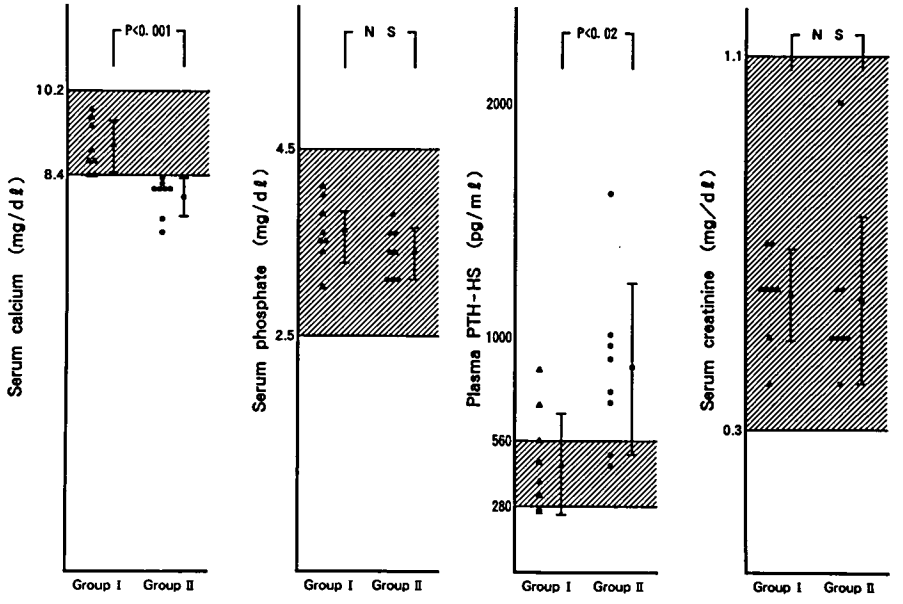


Fig. 1 Serum calcium, phosphate, creatinine and plasma highly sensitive PTH (PTH-HS) levels in 16 patients with MyD. All patients were divided into two groups according to the serm calcium levels. In Group Ⅱ (closed circles) which showed reduced serum calcium levels, normal serum phoshate, normal creatinine and elavated plasma PTH-HS levels were observed. In Group Ⅰ (closed triangles) of normal serum calcium levels, normal serum phosphate, normal serum creatinine and normal plasma PTH-HS levels were present. Values are expressed as mean± SD. Hatched areas represent normal range. The differnce in serum calium levels between Groups Ⅱ and Ⅰ was singnificant at $p<0.001$, by analysis of variance. The difference in plasma PTH-HS levels between Groups Ⅱ and Ⅰ was significant at $p<0.02$. Differences in surum phosphate and creatinine levels between Groups Ⅱ and Ⅰ were not signficant (NS).

経皮的に2極カテーテルを心腔内に挿入し右室三尖弁を越えた部位でヒス束電図を記録しヒス束心電図とした。この電位記録から HV 時間を計測した。

5）DNA 解析：本症例の白血球より抽出の DNA を制限酵素 EcoRI で消化し，アガロース電気泳動後 cDNA 25 をプローブとしてサザンブロットを施行した。

結　果

1）EH 試験：血清 Ca はⅠ群で 8.99±0.54 mg/dl, Ⅱ群で 7.94±0.40 mg/dl とⅡ群で有意な低下を認めた（$p<0.001$）(Fig. 1, Table)。血清 P, Cr はⅠ群で各3.61±0.35 mg/dl, 0.61±0.12 mg/dl, Ⅱ群で各 3.39±0.27 mg/dl, 0.58±0.18 mg/dl といずれも正常範囲で血清 P, Cr はともに両群間で有意差がなかったが，血漿 PTH-HS はⅠ群で 461.6±214.5 pg/ml, Ⅱ群で 870.1±361.7 pg/ml とⅡ群で有意な高値を示した（$p<0.02$）(Fig. 1, Table)。以上の成績からⅠ群は正常，Ⅱ群は偽性副甲状腺機能低下症（PHP）が示唆され，Ⅱ群が PHP か否かを判定する目的で EH 試験を施行した。△P はⅠ群で 44.8±5.61 mg/2 hrs, Ⅱ群で 9.6±19.9 mg/2 hrs とⅡ群で有意な低下（$p<0.001$）を示したが，UcAMP ではⅠ・Ⅱ群で△cAMP は各 4.43±4.96 μmol/hr, 3.98±0.89 μmol/hr, after/before cAMP ratio は各32.1±24.9, 67.8±45.3 といずれも両群間で有意差はなかった（Fig. 2, Table)。Ⅱ群の EH 試験成績は

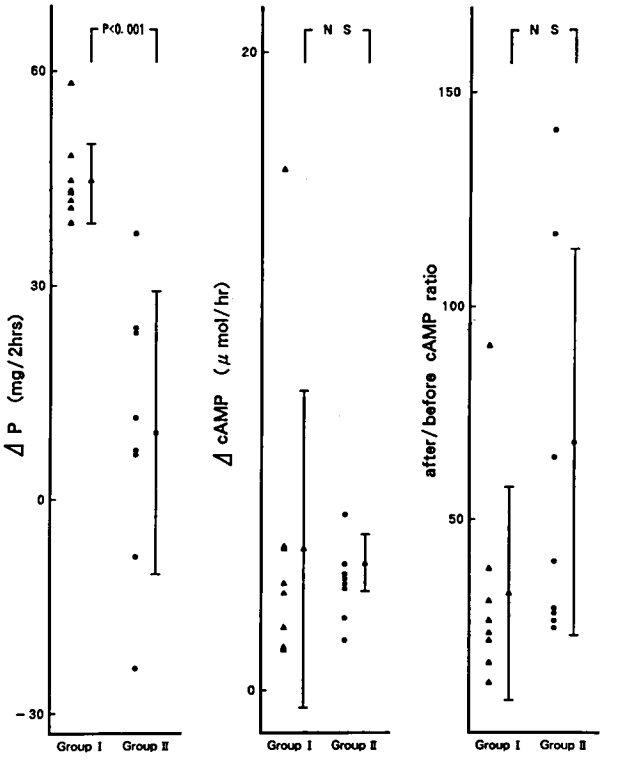


Fig. 2 Results of the Ellsworth-Howard (EH) test in 16 patients with MyD. The EH test was judged by phosphaturic (△ P) and urinary cyclic AMP (UcAMP) responses. Values are expressed as mean±SD. The difference in △ P between Group I (closed triangles) and Group II (closed circles) wase significant at $p<0.001$, by analysis of variance. On the other hand, difference in UcAMP response, which was estimated by both △ cAMP and after/before cAMP ratio, between Groups I and II was not significant (NS).

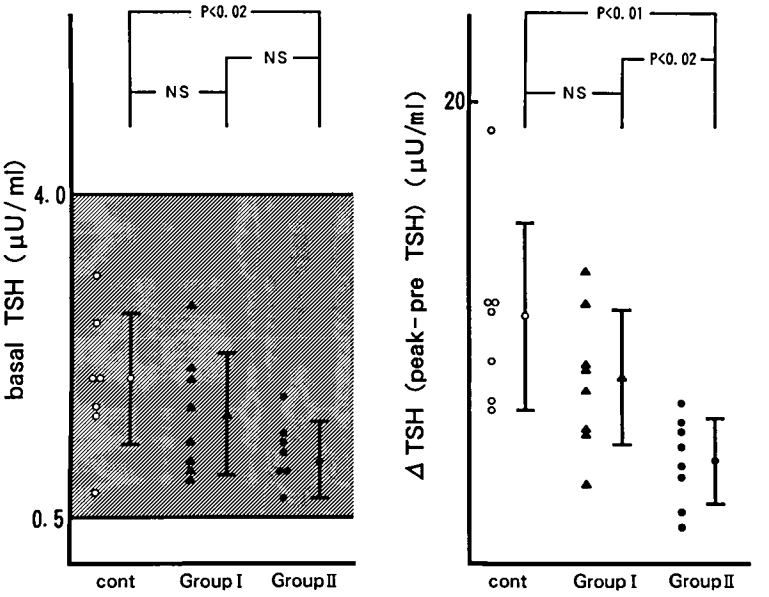


Fig. 3 Results of the TRH tolerance test in Groups I (8 patients) and II (8 patients) with MyD, and 7 controls. The TRH tolerance test was evaluated by △TSH (peak minus pre plasma TSH). The difference in △TSH between Group II (closed circles) and controls (open circles), and that between Groups II and I (closed triangles) were significant at $p<0.01$, $p<0.02$, respectively, by analysis of varance. Moreover, the difference in △TSH between Group I and controls was not significant (NS).

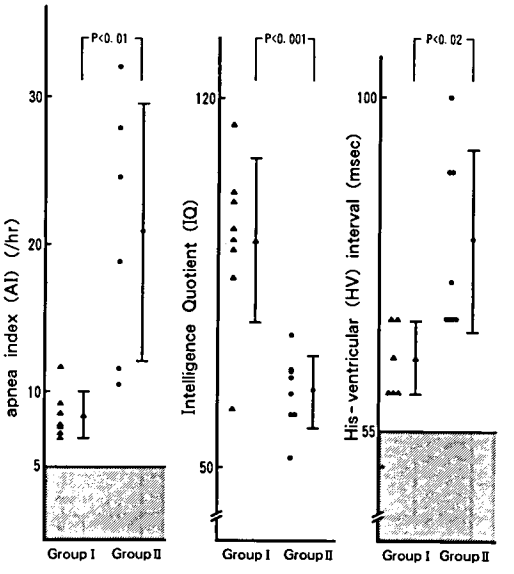


Fig. 4 Results of AI, IQ and His-ventricular (HV) interval. AI was investigated in Groups I (7 patients) and II (6 patients) with MyD, and IQ was done in Groups I (8 patients) and II (8 patients). Values are expressed as mean±SD. Hatched areas represent normal range. The differences in both AI and IQ between Groups II (closed circles) and I (closed triangles) was significant at $p<0.01$, $p<0.001$, respectively, by analysis of variance. Moreover, HV interval was examined in Groups I (6 patients) and II (8 patients) with MyD. The difference in HV interval between Groups II and I was significant at $p<0.02$.

Ⅰ群に比し △P は有意に低下し UcAMP は有意差がないことから PHP Ⅱ型に合致し[2)4)]，Ⅰ群は軽症群，Ⅱ群は重症群と考えられた。

2）TRH 試験：EH 試験のⅠ・Ⅱ群で TRH 試験を再検討した。血漿 TSH 基礎値は健常群，Ⅰ群，Ⅱ群で各1.99±0.71 μU/ml，1.61±0.66 μU/ml，1.11±0.41 μU/ml といずれも正常に示した（Fig. 3）。△TSH は健常群，Ⅰ群，Ⅱ群で各 10.6±4.10 μU/ml，7.86±2.94 μU/ml，4.25±1.87 μU/ml で健常群とⅠ群で有意差はなかったが，Ⅱ群は健常群（$p<0.01$），Ⅰ群（$p<0.02$）に比しそれぞれ有意な低下を示した[3)]（Fig. 3, Table）。この成績も EH 試験のⅠ群が軽症群，Ⅱ群が重症群に合致した。

3）AI，IQ：終夜脳波は全症例のうち13例（Ⅰ群 7 例，Ⅱ群 6 例）に施行し全症例で睡眠時無呼吸症候群を認めた。AI はⅡ群で20.97±8.75/hr，Ⅰ群で 8.51±1.65/hr とⅡ群で有意な高値を示し（$p<0.01$），IQ はⅡ群で 64.3±6.9，Ⅰ群で 92.9±15.6 とⅡ群で有意な低下を示した（$p<0.001$）（Fig. 4, Table）。従って中枢神経障害の程度もⅡ群でⅠ群に比し重症と考えられた。

4）HV 時間：ヒス束心電図は全症例のうち14例（Ⅰ群 6 例，Ⅱ群 8 例）に施行した。HV 時間は全例で異常を示しⅡ群で 80.7±12.4 msec，Ⅰ群で 64.2±4.92 msec とⅡ群で有意な延長を認めた（$p<0.02$）（Fig. 4, Table）。この成績からもⅡ群は重症群，Ⅰ群は軽症群と考えられた。

5）RFLP 解析：全症例のうち13例（Ⅰ群 7 例，Ⅱ群 6 例）で解析し全例で EF が観察され，EF 長はⅡ群で 14.7±1.51 kb，Ⅰ群で11.5±0.92 kb を示しⅡ群で有意に増大していた（$p<0.001$）（Fig. 5, Table）。この解析からもⅡ群は重症群，Ⅰ群は軽症群である可能性が示唆された。

6）EF 長と各検査成績の比較：EF 長と各検査成績の関連をより明確にする目的で相関関係を検討した。EF長は，EH 試験で有意差を認めた △P と有意な負相関（$p<0.05$）及び TRH 試験の △TSH と負相関（$p<0.20$）を認めた（Fig, 6）。また EF 長は，AI と有意な正相関（$p<0.01$），IQ と有意な負相関（$p<0.01$）（Fig. 7）及び HV 時間と有意な正相関（$p<0.01$）をそれぞれ示した（Fig. 8）。

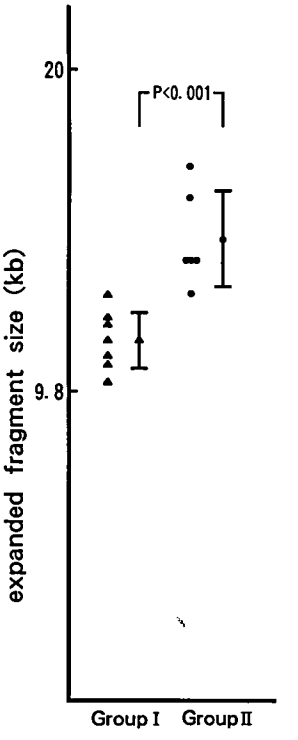


Fig. 5 Southern Blot Analysis of the DND Fragment expanded in 13 patients with MyD. DNA from a MyD patient was digested with Eco R I, andhibridized with cDNA25. Values are expressed as mean±SD. The difference in expanded size of the DNA fragment between Groups Ⅱ (colsed circles) and Ⅰ (closed triangles) was significant at $p<0.001$, by analysis of variance.

考　案

MyD では遺伝子学的解析から健常人で認めない EF が出現し，1家系のなかで EF 長と臨床症状の重症度の関連が報告された[1)]。このように本症では臨床症状の重症度が個々の症例で異なることが考えられるので EH 試験の際，全症例の血清 Ca により正常 Ca 群（Ⅰ群）と低 Ca 群（Ⅱ群）に大別して検討した[2)]。EH 試験の結果，Ⅰ群は正常，Ⅱ群は PHP Ⅱ 型を示したことから[2)]，Ⅰ群は軽症群，Ⅱ群は重症群と

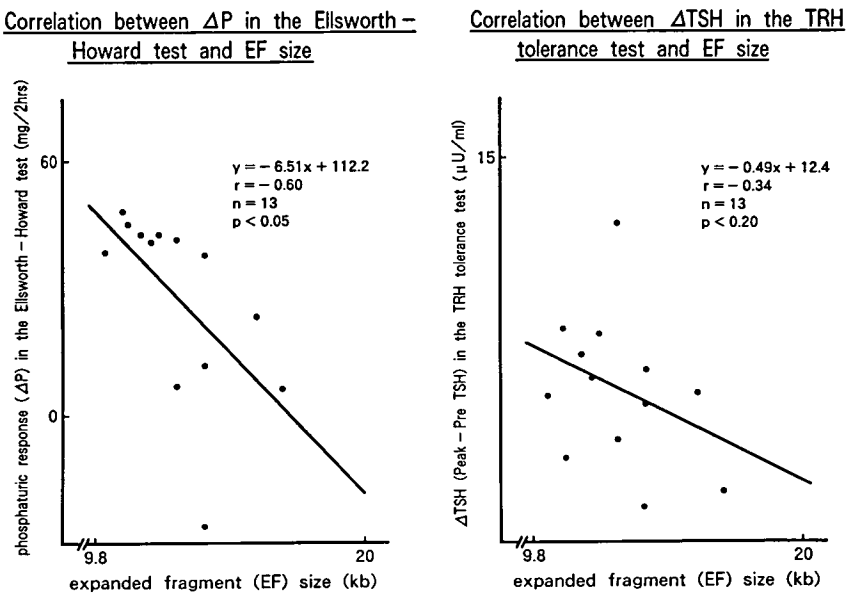


Fig. 6 Correlations between △P in the Ellsworth-Howard test and expanded DNA fragment (EF) size (left panel), and between △TSH (peak minus pre plasma TSH) in the TRH tolerance test and that size (right panel). There was significant negative correlation between △P and EF size ($p<0.05$), and negative one between △TSH and that size ($p<0.20$), by analysis of variance.

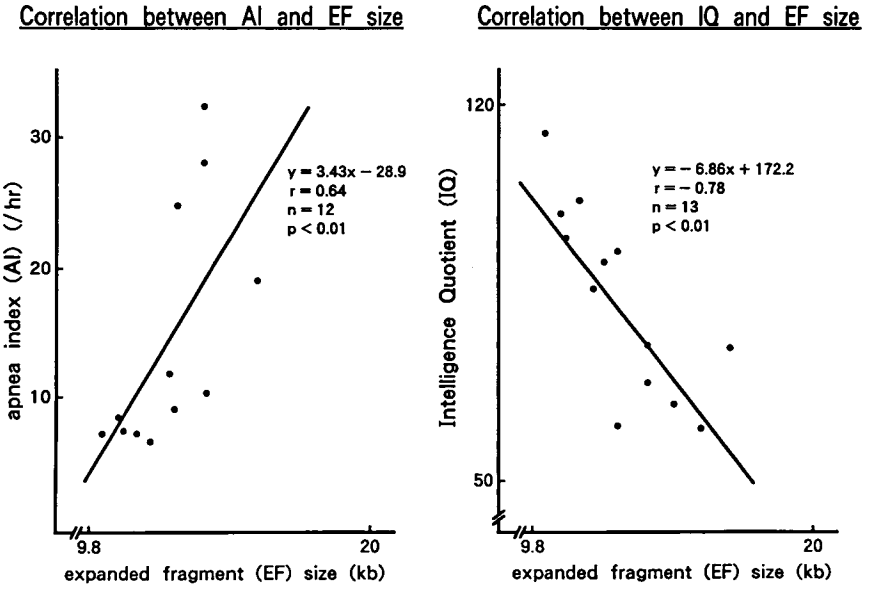


Fig. 7 Correlation between AI and EF size (left panel) and that between IQ and that size (rigt panel). There was significant positive correlaton AI and EF size ($p<0.01$), and singnificant negative one between IQ and that size ($p<0.01$), by analysis of variance.

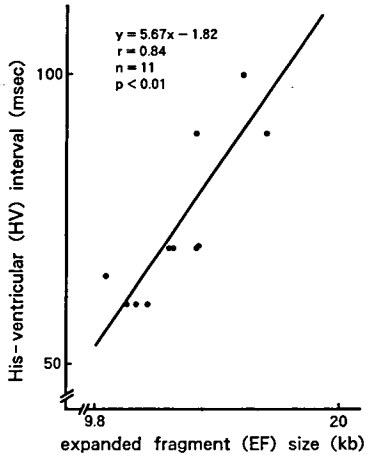


Fig. 8 Correlation between HV interval and expanded DNA fragment (EF) size. There was significant positive correlation between HV interval and EF size ($p<0.01$), by analysis of variance.

見なすことが出来た。TRH 試験, AI, IQ, HV 時間及び EF 長の各成績も EH 試験成績と同様に I 群は軽症群, II 群は重症群と考えられた。さらに EF 長と臨床検査成績の各指標が有意な相関を示したことから遺伝子学的重症度と臨床検査成績の重症度が家系を問わず合致することが考えられた。今回の研究で発症年齢, 罹病期間で両群間に有意差を認めなかった点は本症の発症年齢を正確に捉えることが出来なかった可能性が考えられた。しかし検査時年齢では両群間に有意差を認めたことから若年群の軽症群（I 群）が高齢群の重症群（II 群）に移行していくか今後の検索が俟たれる。

本研究の遺伝子学的解析を施行して頂いた大阪大学医学部第四内科, 三木哲郎先生ならびに山縣英久先生に深謝いたします。

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 4 年度厚生省研究報告書, 1992, p. 215
4）尾形悦郎, 山本通子ら：日内分泌誌 **60** : 971, 1984

筋緊張性ジストロフィー(My. D)患者のABRについての検討

班　員　岡　崎　　隆
国立療養所箱根病院神経内科

共同研究者　西　岡　昌　紀，鈴　木　光　一，村　上　慶　郎
国立療養所箱根病院内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー(My. D)の中枢神経病変については不明の点が多い。その解明の一助として入院中のMy. D患者18名及び健常者6名を対象にABRを施行し，聴覚伝導路の病変有無を検討した。その結果，My. D患者においては1）II波（左）の出現率が正常群よりも有意に低い。2）I波潜時（右）は有意に遅延している。3）III—V波間潜時（右）が有意に遅延している。4）I—V波間潜時（両側）が有意に延長している。と云う結果が得られた。

是等の結果は，My. D患者の中枢神経系中で聴覚伝導路が特定の限局された部位に於いてではなく，広い範囲でびまん性に障害されている事を示唆している。

目　的

筋緊張性ジストロフィー(My. D)は，知能低下や性格変化，内分泌異常など，中枢神経系の異常を考えさせる諸症状を合併する疾患である。しかしながら，My. D患者に於いてどの様な中枢神経の異常が存在するのか，詳細は十分解明されていない。この点に於いて，SEP[1]及びABR[2]による研究が幾つかの示唆を与えている。是等の方法は，本疾患(My. D)に於ける中枢神経系の異常を非侵襲的に検索出来るのみならず，形態学的にとらえにくい変化を鋭敏に発見しうると云う点で有用であり，多数例による解析が期待される処である。今回我々は，当院入院中のMy. D患者のABRを解析し，特にMy. Dに於ける聴覚伝導路の異常を検討した処，従来の報告[2)3)]には見られなかった所見をも得たので此処に報告する事とした。

表1　ABR各波形の有無

波	I		II		III		IV		V	
左　右	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左
normal. 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
normal. 2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
normal. 3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
normal. 4	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+
normal. 5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
normal. 6	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+
My. D. 1	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+
My. D. 2	+	−	+	−	+	−	+	−	+	+
My. D. 3	+	+	+	−	+	+	+	−	+	+
My. D. 4	+	+	+	−	+	+	+	−	+	−
My. D. 5	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+
My. D. 6	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+
My. D. 7	+	+	−	+	+	+	−	+	−	+
My. D. 8	+	+	−	+	+	+	+	+	+	+
My. D. 9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−
My. D. 10	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+
My. D. 11	+	+	−	+	+	+	−	+	+	+
My. D. 12	+	+	+	−	+	+	−	+	+	+
My. D. 13	+	+	+	−	+	−	+	+	+	+
My. D. 14	+	+	+	−	+	−	+	−	+	+
My. D. 15	+	+	+	−	+	−	+	+	+	+
My. D. 16	+	+	−	−	−	+	−	−	+	−
My. D. 17	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
My. D. 18	+	+	−	+	−	+	+	+	+	+

対　象

当院入院中の My. D 患者18名（男性11名，女性7名，及び健常者6名（男性5名，女性1名）

方　法

クリック音，ヘッドフォン使用により加算回数1000回，音圧 80 dB にて各側の耳より刺激。座位により ABR 記録

結　果

1）ABR 各波形（Ⅰ波～Ⅴ波）の出現頻度は表1，2の通り。此の内，Ⅱ波の出現頻度に於いて（左側）My. D 群は正常群に対して有意の低下を示した。(0.05)

2）左右のⅠ波潜時は表3の通り。My. D群のⅠ波潜時は，右側で有意に遅延している。(0.01)

3）波形間の潜時は表4，表5，表6の通

表2　ABR 各波形の出現頻度

	Ⅰ		Ⅱ		Ⅲ		Ⅳ		Ⅴ	
	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左
normal(n=6)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	83.3%	83.3%	100%	100%
My. D(n=18)	94.4%	88.9%	72.2%	50.0%	88.9%	77.8%	77.8%	66.7%	88.9%	83.3%

Ⅱの左側のみにて有意差あり

表3　Ⅰ波潜時

	Ⅰ (Rt)	Ⅰ (Lt)
normal 1	1.66	1.56
normal 2	1.48	1.48
normal 3	1.54	1.62
normal 4	1.38	
normal 5	1.44	1.38
normal 6	1.13	1.92
My. D 1	1.88	2.50
My. D 2	1.08	
My. D 3	1.80	1.64
My. D 4	1.68	2.18
My. D 5	2.24	1.08
My. D 6		
My. D 7	1.74	1.00
My. D 8	6.42	1.64
My. D 9	1.22	1.98
My. D 10	1.68	1.64
My. D 11	2.08	1.78
My. D 12	1.66	1.84
My. D 13	1.64	1.70
My. D 14	1.68	1.90
My. D 15	1.64	1.98
My. D 16	24.2	4.06
My. D 17		
My. D 18		

表4　Ⅰ-Ⅲ時間

	Ⅰ-Ⅲ (Rt)	Ⅰ-Ⅲ (Lt)
normal 1	2.24	2.29
normal 2	2.14	2.16
normal 3		
normal 4		
normal 5		
normal 6		
My. D 1	2.82	2.20
My. D 2	3.34	
My. D 3	1.94	2.93
My. D 4	2.50	2.14
My. D 5	1.15	2.94
My. D 6		
My. D 7	2.64	3.56
My. D 8		2.70
My. D 9	2.84	1.64
My. D 10	2.27	2.38
My. D 11	1.78	2.04
My. D 12	3.74	2.34
My. D 13	2.31	
My. D 14		
My. D 15		
My. D 16		
My. D 17		
My. D 18		

表5　Ⅲ-V時間

	Ⅲ-V (Rt)	Ⅲ-V (Lt)
normal 1	1.82	1.72
normal 2	1.80	1.98
normal 3	1.78	1.76
normal 4		
normal 5		
normal 6		
My. D 1	2.29	2.02
My. D 2	2.27	
My. D 3	2.20	1.90
My. D 4	1.90	
My. D 5		2.24
My. D 6	2.27	1.74
My. D 7		1.26
My. D 8		2.16
My. D 9	2.02	
My. D 10	1.86	1.78
My. D 11	2.20	1.60
My. D 12		1.98
My. D 13	2.27	
My. D 14	2.06	
My. D 15	1.44	
My. D 16		
My. D 17	1.94	1.84
My. D 18		1.92

表6　Ⅰ-V時間

	Ⅰ-V (Rt)	Ⅰ-V (Lt)
normal 1	4.05	4.01
normal 2	3.94	4.13
normal 3		
normal 4		
normal 5		
normal 6		
My. D 1	5.12	4.22
My. D 2	5.62	
My. D 3	4.13	4.24
My. D 4	4.40	
My. D 5		5.18
My. D 6		
My. D 7		4.82
My. D 8		4.86
My. D 9	4.86	
My. D 10	4.13	4.16
My. D 11	3.78	3.64
My. D 12	3.74	4.32
My. D 13	4.59	6.06
My. D 14		
My. D 15		
My. D 16		
My. D 17		
My. D 18		

表7　正常者と My. D 患者での各波形潜時の比較

	Ⅰ	Ⅰ-Ⅲ	Ⅲ-V	Ⅰ-V
右	有意差あり (0.05)	有意差なし	有意差あり (0.01)	有意差あり (0.01)
左	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差あり (0.05)

り。My. D群と正常群を比較すると，Ⅰ—Ⅲ時間では有意差を認めないが，右側のⅢ—V時間，両側のⅠ—V時間で My. D 群に有意の遅延が認められた。(0.05)

考　察

My. D に於ける ABR については既に1983年の Thompson らの報告[2]や1992年の Verhagen らの報告[3]が有り，幾つかの異常を指摘している。即ち，Thompson らは，15例の My. D 患者の ABR を検討して (i) 4 例にⅠ—Ⅲ時間の遅延が認められた，(ii) 3 例にⅢ—V時間の遅延が認められた，(iii) 1 例にⅠ—Ⅲ時間，Ⅲ—V時間の両方の遅延が認められた，事を報告し[2]，Verhagen らは，13例の My. D 患者の ABR に於いて 9 例がⅠ—V時間遅延が認められた事を報告している[3]。

今回の我々の結果は18例の My. D 患者の ABR から得られた物で，Ⅲ—V 時間の遅延，Ⅰ—V 時間の遅延が My. D 群に認められた点は上述した従来の報告と一致する[2][3]。

しかし，My. D群でのⅡ波出現率が正常群に比して有意に低下していた事，Ⅰ波潜時が正常群に比して有意に遅延していた事は，これまでに指摘されていない所見であり，多数例での追試が望まれている。此の様に My. D 群に於いて ABR 各波間潜時が複数の部位で遅延している事は，本疾患(My. D) において聴覚伝導路が広い範囲で障害されている事を示唆する所見で

はないかと我々は考察する。即ち，My. D に於いては聴覚伝導路が特定の限局された部位で障害されるのではく，びまん性に障害されている可能性が高い事を我々の結果は示唆している。推論を拡大すれば，此の事は My. D 患者の中枢神経系に於ける髄鞘（ミエリン）形成の問題などにも連ながる点も含んでおり，今後多くの検討が行なわれる事が期待される。

文　献

1）Bartel PR, Lotz BP, et al : Short-latency evoked potentials in dystrophia myotonica. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984 ; **47** : 524-529

2）Thompson DS, Wood-word JB et al : Evoked potetial abnormalities in myotonic dystrophy. Electroence-phalogr Clin Neurophysiol. 1983 ; **56** : 453-456

3）Verhagen W, Bruggen J, et al : Oculomotor, Auditory, and Vestibular Responses in Myotonic Dystrophy. Arch Neurol. 1992 : **49** : 954-960

筋緊張性ジストロフィーにおける心拍変動の検討

班　員　橋　本　和　季
国立療養所道北病院神経内科

共同研究者　佐　藤　伸　之[1)]，木　村　　隆[1)]
箭　原　　修[2)]，菊　池　健次郎[2)]
[1)] 国立療養所道北病院神経内科　[2)] 旭川医科大学第一内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MyD）患者の自律神経機能をホルター心電図上の心拍変動解析により検討した。対象は眼球運動障害を有するMyD 6例と眼球運動障害のないMyD 9例で健常対照群10例と比較した。

（結果）MyD患者ではPR時間の延長，高CO_2血症が認められた。非スペクトル及びパワースペクトル解析では，pNN50，rMSSD，SDANN，sdRR，HF成分が高値または高値の傾向を呈しMyDにおける副交感神経機能亢進が示唆された。一方MyDの中には全ての非スペクトル，スペクトル解析指標が低値の群があり，いずれも眼球運動障害を呈していた。LF/HF比は対照群と有意差をみなかった。

（総括）①MyDでは大半の症例で副交感神経機能亢進を呈していた。②一方，眼球運動障害群の一部の症例では副交感神経機能が低下していた。③MyD患者の自律神経機能障害には多様性のあること，これと眼球運動障害とが関連している可能性のあることが示唆された。

目　的

筋緊張性ジストロフィー（MyD）は多系統疾患であり，本疾患の一部に発汗異常，起立性低血圧などの自律神経異常を呈することが知られている。しかしながら，本疾患における自律神経異常に関する報告は比較的少なく，未だ不明の点も多い。岡安らはAschner試験とValsalva試験の反射性徐脈がMyD患者で亢進していることを見いだし，本疾患では副交感神経機能亢進が存在すると報告している[1)]。一方，Birdらは瞳孔異常を呈するMyDにおいては，心電図上のRR間隔変動が減少していることを報告しており[2)]，これは副交感神経機能低下もしくは交感神経機能亢進を示唆する結果である。

我々は昨年度の本会議において，CV_{R-R}を指標としてMyD患者の副交感神経機能と病態との関連について検討し，CV_{R-R}が異常低値を示す例は，臨床上，眼球運動障害を伴っており，副交感神経機能異常の発現は単に病期の違いによるものではなく，病型の違いによる可能性の強いことを指摘した。そこで，本年はMyD患者を眼球運動障害の有無により2群に分類し，この2群間のホルター心電図における心拍変動の面からみた自律神経機能をさらに詳細に検討した。その結果，本疾患においては心拍変動低下群と非低下群に分かれ，自律神経機能障害の程度に多様性を有することが明らかになったのでここに報告する。

対象および方法

対象は眼球運動障害を有するMyD（MyD・E(＋)）6例（男1例，女5例，49±10才）と眼球運動障害のないMyD(MyD・E(－)) 9例（男7例，女2例，40±9才），及び健常対照群10例（55±13才）で心拍に影響を及ぼす薬剤投与

群は除外した。方法は患者群，対象群とも入院中に施行したホルター心電図記録を Marquett 社製 8000 T 及び同社の Heart rate variability software Ver. 2 にて解析し，正常洞調律の RR 間隔について以下の指標を求めた。即ち，mean RR（平均 RR 間隔），s. d. RR（平均 RR の24時間の標準偏差），SDANN（5分間ごとの平均 RR の標準偏差），SD（5分間ごとの RR 間隔標準偏差の平均），pNN50（連続する RR 間隔で 50 msec 以上差のある割合），rMSSD（連続する RR 間隔の差の2乗の平均の平方根），及び FFT より得られた 0.04〜0.15 Hz の低周波成分（LF），0.15〜0.40 Hz の高周波成分（HF），及びその比（LF/HF）である。

PR time	0.21±0.02 sec
min HR	38±7/min
max HR	99±13/min
mean HR	59±9/min
max RR	1.84±0.4 sec
pO_2	81.5±16 mmHg
pCO_2	51.0±3 mmHg

図1 筋緊張性ジストロフィー患者における臨床データ（n=15）

（結果） 今回検討した15人の臨床データを図1に示す。ほぼ全例で第1度房室ブロックを認め，ホルター心電図における max RR も1.84秒と延長していた。図2に E(+) の実例を示す。本例では SD, pNN50 が低値で，パワースペクトル解析においても LF, HF ともに低値であった。図3に E(−) の実例を示す。本例では SDANN, s. d. RR が高値で，パワースペクトル解析においても，HF 成分が著明に高値であり，副交感神経機能亢進が示唆された。図4〜7に全症例における非スペクトル解析，パワースペクトル解析の結果を示す。MyD では E(+) 群及び E(−) 群ともに副交感神経の指標とされる pNN50, rMSSD, 及び主として副交感神経の反映とされる SDANN, SD, s. d. RR が高値または高値の傾向を呈し，MyD（殊に E(−)）における副交感神経機能亢進が示唆された。一方 E(+) の中には，全ての非スペクトル解析指標が低値の群があり（6例中2例），副交感神経機能障害が示唆された。パワースペクトル解析の結果でも E(−) で全般に HF 成

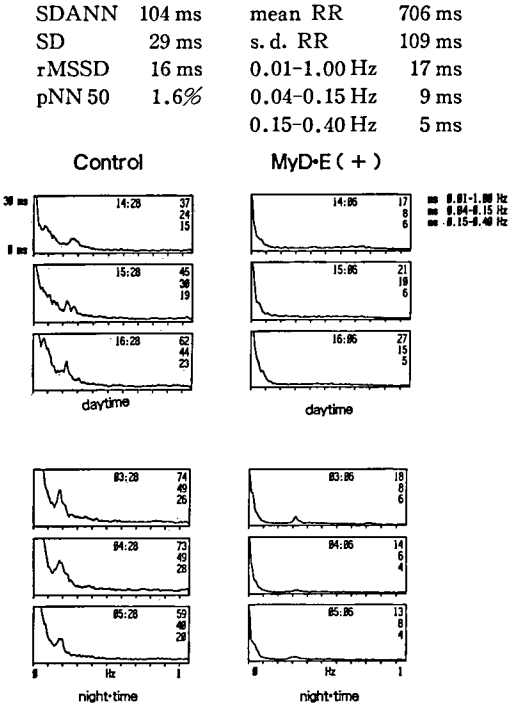


図2 49 yrs. female. MyD・E(+)

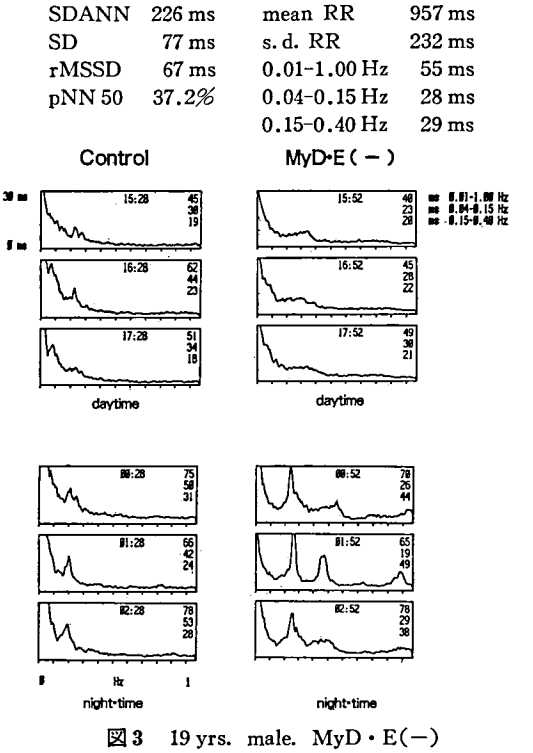


図3 19 yrs. male. MyD・E(−)

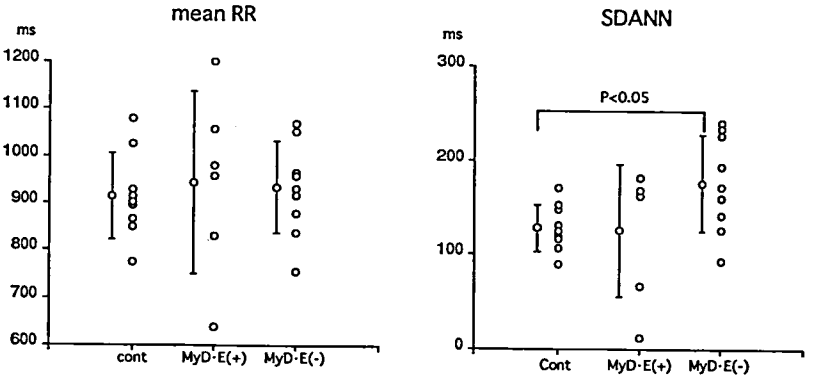


図 4

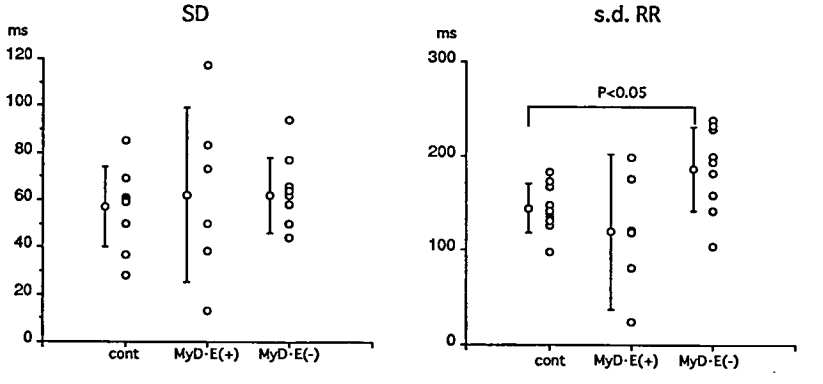


図 5

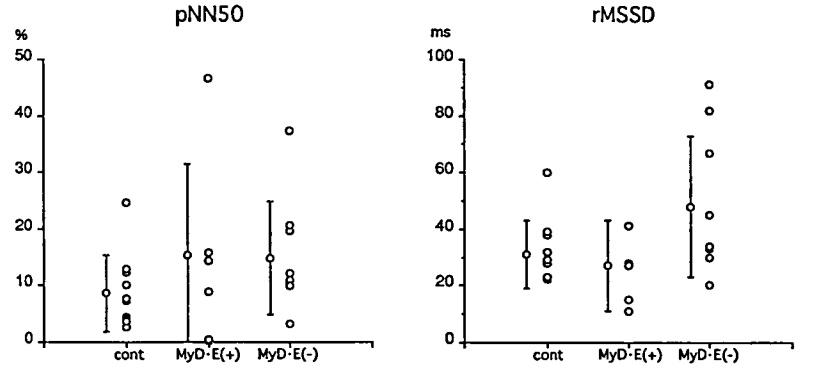


図 6

分が高値の傾向を示すのに対し，E(＋) 群の中には LF，HF がともに低値を呈する例（6 例中 2 例）が認められた。一方，交感神経の指標とされる LF/HF 比は両群ともに対照群と有意な差をみなかった。

考　案

心拍変動は，自律神経機能および心拍調節回路全体の反映であり，洞結節自動能，中枢神経系，圧反射系，末梢血管系，呼吸，体位変化，レニ

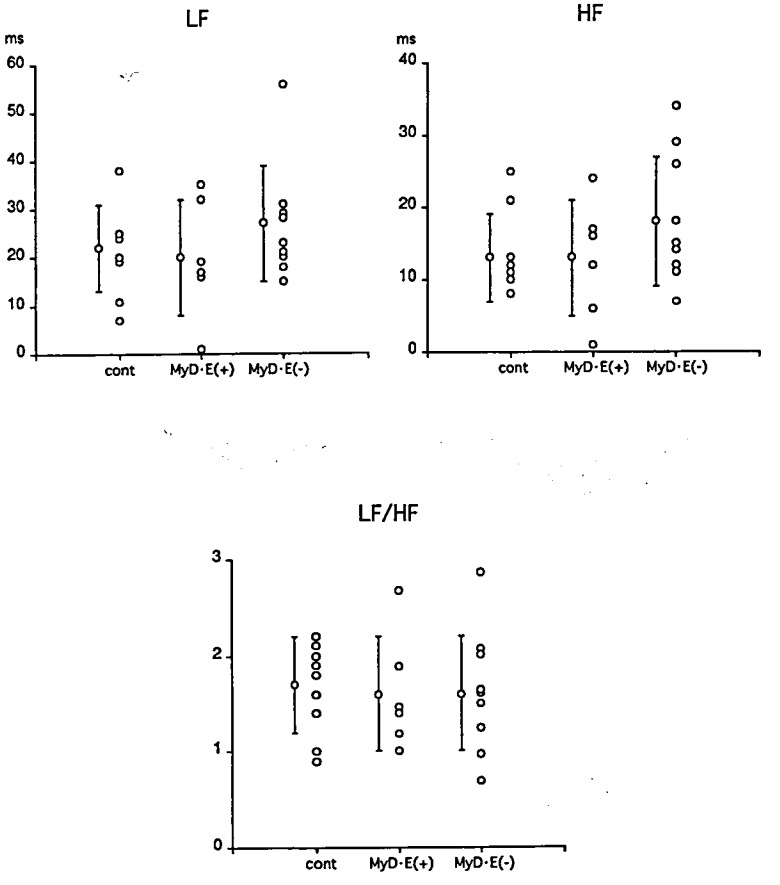


図 7

ン・アンギオテンシン系等様々な因子の修飾を受ける。パワースペクトル解析指標の中で，LF成分，Mayer wave は圧受容体反射を介した交感神経機能を反映するとされるが副交感神経の影響も受けるとされ，その周期性変動の成因については，延髄の背側核付近にあるとの中枢説が提唱されている[3]。一方 HF 成分は呼吸性洞性不整脈成分とされ，延髄の呼吸中枢および心臓血管中枢，胸腔内臓器の圧受容体反射などの反映とされる[4]。

さらに，LF/HF は交感，副交感の活動比，もしくは主として交感神経活動を反映すると言われている。今回の結果から MyD では大半の症例で副交感神経機能亢進を示すこと，一部の症例では副交感神経機能障害を示すことが明らかになり，本疾患における徐脈性不整脈や突然死との関連性が示唆された。また，眼球運動障害群の一部の症例では心拍変動が低下していた。MyD の瞳孔異常例や眼圧低下例では中脳や視床の障害を指摘する報告もあり[5)6)]，これと眼球運動障害群の自律神経異常との関連性が推察される。

まとめ

MyD，①殊に E(−) 群では大半の症例で副交感神経機能亢進を呈していた。②一方，眼球運動障害群の一部の症例では副交感神経機能が低下していた。③このように，MyD の自律神経機能障害には多様性のあること，これと眼球運動障害とが関連している可能性のあることが示唆された。

文　献

1）Okayasu H, Gotoh F et al.: Autonomic nerv-

ous dysfunction in myotonic dystrophy. 12th World Congress of neurology, Kyoto Sept. 20, 1981

2) Bird TD, Reenan AM et al : Autonomic nervous system function in genetic neuromuscular disorderrs, hereditary motorsensory neuropathy and myotonic dystrophy. Arch Neurol **41** : 43, 1984

3) Haxhiu MA, Lunteren EV et al : Role of the ventral surface of medulla in the generation of Mayer wave. Am J Physiol 257 : R804, 1989

4) Pomeranz B, Macaulay RJB et al : Assessment of autonomic function in human by heart rate spectral analysis. Am J Physiol **248** : H151, 1985

5) Thompson HS, Van Allen MW et al : The Pupil in myotonic dystrophy. Invest Ophthalmol **3** : 325, 1964

6) Brand, V. E. : Augendruck bei myotonisher Dystrophi. Ophthalmologica, **119** : 157, 1950

各種神経筋疾患の生検筋におけるレクチン組織化学的検討

班　員　松　岡　幸　彦
国立名古屋病院神経内科

共同研究者　高　野　明　美，犬　飼　　晃
伊　藤　慶　太，本　田　　仁
名古屋大学神経内科

要　旨

各種神経筋疾患の生検筋組織において糖蛋白が疾患別に異なる特徴を有しているか否かを光顕レクチン組織化学にて検討した。筋細胞膜・基底膜はPHA-Lでは染色されず，PNAやSTAでごく軽度染まり，ECA, RCA-1, DSA, WGAで軽度染色された。PNAでは血管内皮，結合織が染色されたが，基底膜・筋細胞膜は不明瞭であった。ECAでは基底膜・筋細胞膜，血管，結合織が染色された。DSA, WGAではこれらに加え筋線維内の顆粒状構造物が，STAでは筋核が染色された。Myotonic dystrophyにおいてECAで基底膜・筋細胞膜がやや強く染色された。Dystrophinopathyでは染色強度が低下している筋線維が見られた。神経原性疾患ではSTAなどにより基底膜・筋細胞膜が強く染色された。生検筋組織におけるレクチン結合性は用いたレクチン別に異なった染色パターンを示した。疾患別の染色性の差異は病態に関連した筋組織での糖鎖構造変化を反映している可能性が示唆された。

はじめに

糖蛋白質は生体において細胞間認識や細胞表面に存在する種々のレセプター機能の調節や，細胞骨格構造の形成，維持などのさまざまな生物学的役割をになっている。これらの糖蛋白質の糖鎖部分はこのような機能をはたすために重要な役割を担っている可能性がある。神経筋疾患において筋組織の糖蛋白の糖鎖部分に対する研究はほとんど行われていない[1)2)]。そこで今回私たちは各種神経筋疾患の生検筋組織において筋形質膜の糖蛋白，とくに糖鎖構造が疾患別に異なる特徴を有しているか否かを検討した。

対　象

ヒト生検骨格筋組織を対象とした。症例の内訳は，正常対照3例（男2例，女1例），polymyositis (PM) 2例（男1例，女1例），dystrophinopathy (DMD/BMD) 3例（男2例，女1例），limb girdle syndrome (LGS) 2例（男1例，女1例），myotonic dystrophy(MyD) 6例（男性3例，女性3例），amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 2例（男1例，女1例），spinal muscular atrophy(SMA) 2例（男1例，女1例）の計20人であった。

方　法

四肢筋より採取した生検筋の凍結切片を5％中性ホルマリンで15分間固定し，ビオチン化レクチンを反応させたのち，ABC法を用い，DABにて発色させ，光顕で観察した。今回の検討には，ガラクトース，N-アセチルガラクトサミン結合レクチンである *Arachis hypogaea* (PNA), *Erythrina crystagalli*(ECA), *Ricinus commnis I* (RCA-I)，およびN-アセチルグルコサミン結合レクチンである *Datura stramo-*

nium (DSA), *Solanum tuberosum* (STA), *Triticum vulgaris* (WGA) と *Phaseolus vulgaris* (PHA-L) を用いた。

表1 正常対照におけるレクチン染色性

レクチン	筋細胞膜・基底膜	胞体	筋核	血管 Cp	血管 A	血管 V	末梢神経 軸索	末梢神経 髄鞘	結合織
PNA	±	−	−	+	+	+	−	+	++
ECA	++	−	−	+++	++	++	+	++	+
RCA-I	+	−	−	++	++	++	±	+	+
DSA	+	±	−	+	+	+	−	+	+
STA	±	−	+	++	++	++	−	+	+
WGA	+	+	−	++	+	+	+	+	+
PHA-L	−	−	−	++	++	++	−	+	±

染色強度 −：陰性, ±：非常に弱い, +：弱い, ++：中等度, +++：高度
Cp：capillary, A：arteriole, V：venule

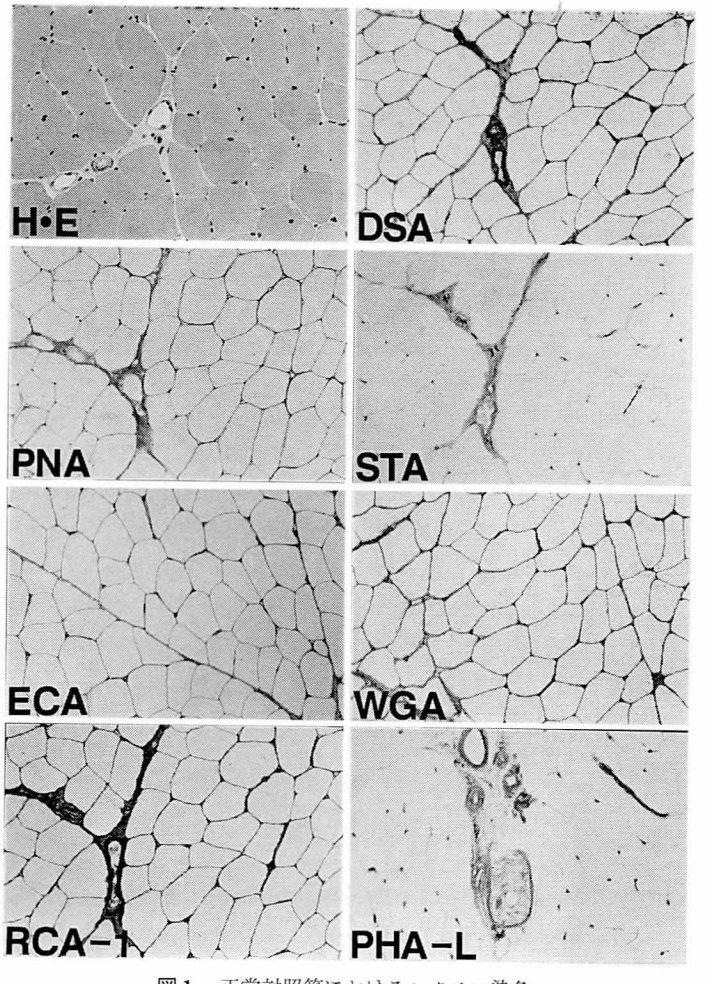


図1 正常対照筋におけるレクチン染色
HE：H&E 染色, PNA：*Arachis hypogaea*, ECA：*Erythrina crystagalli*, RCA：*Ricinum communis* I, DSA：*Datura stramonium*, STA：*Solanum tuberosus*, WGA：*Triticum vulgaris*, PHA-L：*Phaseolus vulgaris* による染色. (original magnification 50×)

結　果

正常対照における各レクチンの染色パターンは表に示したとおりである（表1）。正常対照において筋組織構造に注目して各レクチンの染まり方をみると，筋細胞膜・基底膜は PHA-L では染色されず，PNA やSTA でごく軽度染まり，ECA，RCA-1，DSA，WGA で軽度染色された。筋線維内の顆粒状構造物は DSA ではごく軽度染色され，WGA ではDSA より多くかつ強く染色された。血管系は毛細血管，細動脈，細静脈ともにすべての使用レクチンで陽性に染まったが，RCA-1 と DSA では血管内皮がより強く染まった。末梢神経は髄鞘がすべての使用レクチンで陽性に染まり，結合織は PHA-L でごく軽度染色され，それ以外のレクチンで陽性に染色された（図1）。

それぞれのレクチンにおいて疾患別に染色性の違いをみてみると ECL では正常対照に比べ筋細胞膜・基底膜は ALS では強く染まり，BMD では症例により差があるが，ほとんどの筋線維がジストロフィン陰性であった症例では染色性が低下していた。MyD では結合織と比べ，筋線維がはっきり縁どられて見え，筋細胞膜・基底膜はやや強く染色された（図2）。

DSA では筋細胞膜・基底膜は BMD と ALS で強く染まった。正常対照でごく少量見られた筋線維内顆粒状構造物は ALS では小核化線維に目立ち，MyD では顆粒状構造物以外に内在核の核膜や cytoplasmic body が染色された。

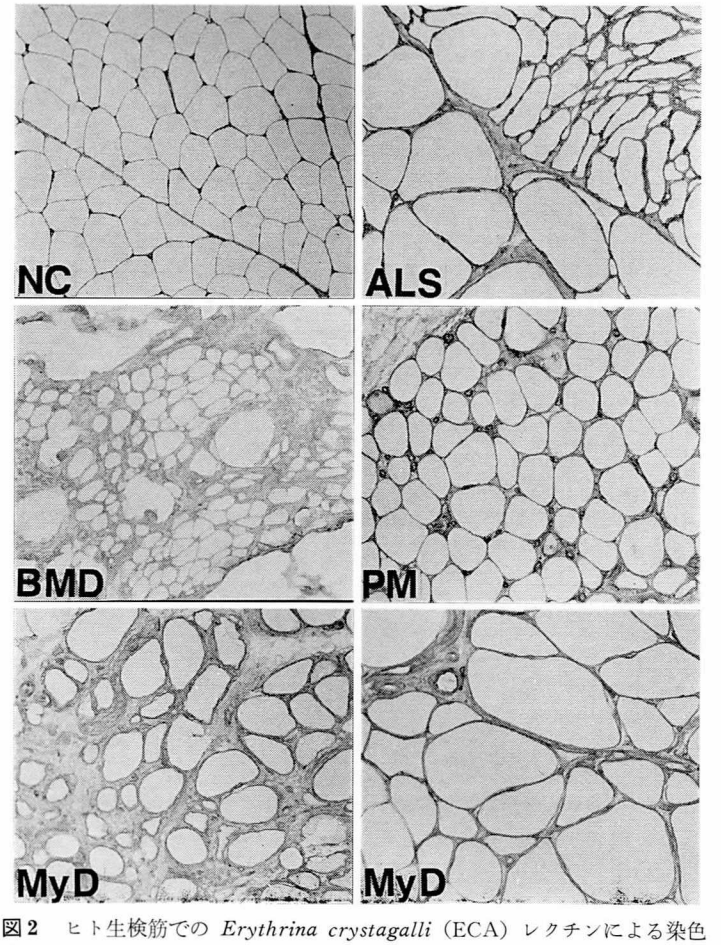


図2　ヒト生検筋での *Erythrina crystagalli*（ECA）レクチンによる染色
NC：normal control，BMD：Becker muscular dystrophy，MyD：myotonic dystrophy，ALS：amyotrophic lateral sclerosis，PM：polymyositis.（original magnification 50×）

WGA では筋細胞膜・基底膜は ALS で強く染まった。BMD ではジストロフィン陰性線維に比べ筋紡錘内の陽性線維は筋細胞膜・基底膜は強く染まった。PM では変性線維や再生線維の胞体が染色され，MyD では筋線維内の顆粒状構造物以外に内在核の核膜が染まった(図 3)。

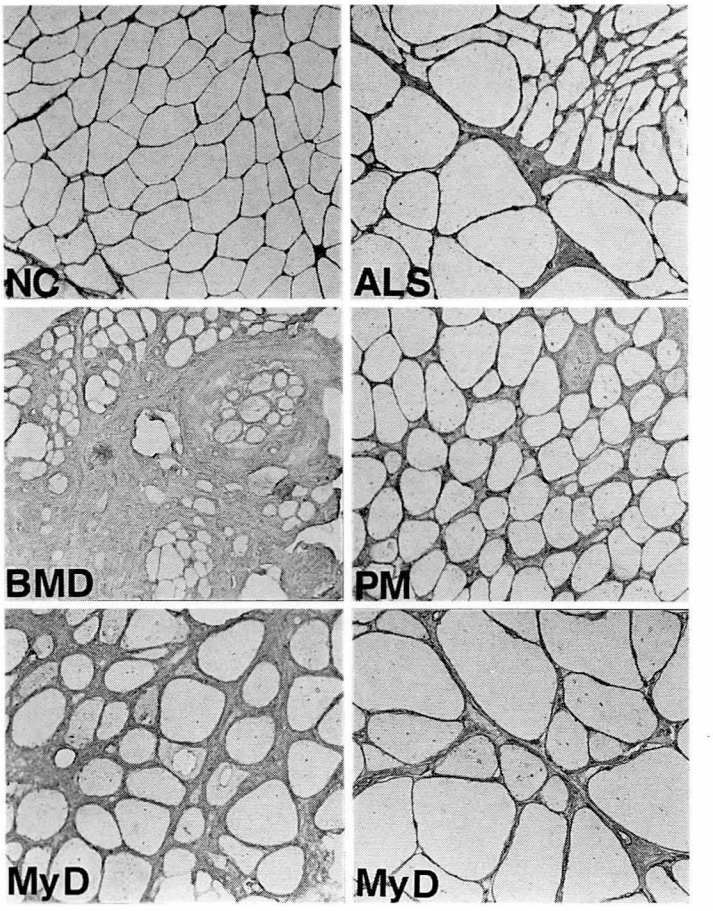


図 3　ヒト生検筋での *Triticum vulgaris*（WGA）レクチンによる染色
NC : normal control, BMD : Becker muscular dystrophy, MyD : myotonic dystrophy, ALS : amyotrophic lateral sclerosis, PM : polymyositis. (original magnification 50×)

表 2　筋細胞膜・基底膜の染色強度

レクチン	NC	PM	BMD	LGS	MyD	ALS	SMA
PNA	±	±	±	+	++	+	+
ECA	+	+	±	+	++	++	+
RCA-I	+	+	+	++	++	++	+++
DSA	+	+	++	+	+	++	++
STA	±	±〜+	+	+	+	+	+
WGA	+	+	+	+	+	++	++
PHA-L	−	−	−	−	−	−	−

染色強度　−：陰性，±：非常に弱い，+弱い，++：中等度，+++：高度
NC : normal control, BMD : Becker muscular dystrophy, LGS : limb girdle syndrome, MyD : myotonic dystrophy, ALS : amyotrophic lateral sclerosis, SMA : spinal muscular atrophy

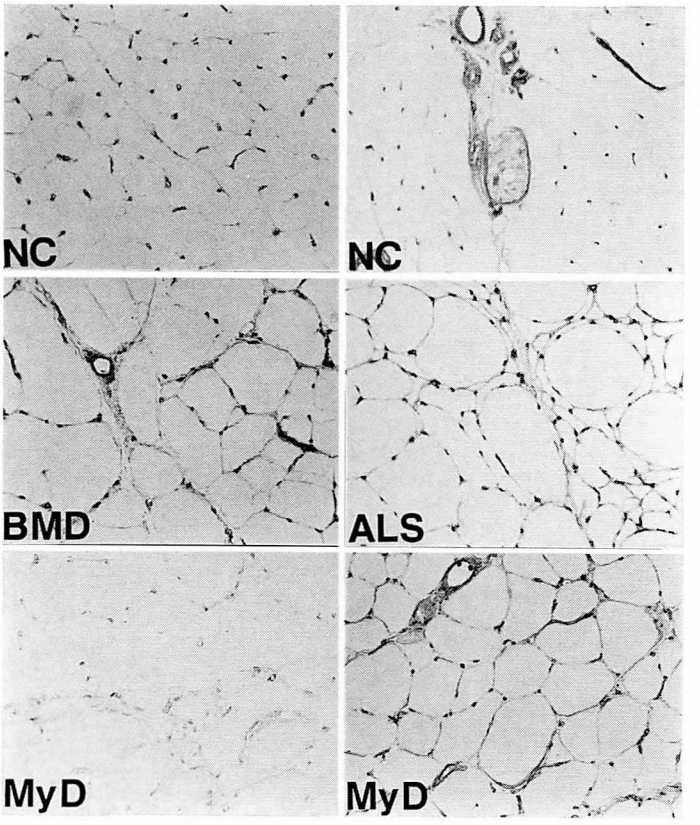


図4　ヒト生検筋での *Phaseolus vulgaris* (PHA-L) レクチンによる染色
NC : normal control, BMD : Becker mucsular dystrophy, MyD : myotonic dystrophy, ALS : amyotrophic lateral sclerosis. (original magnification 50×)

PHA-L では疾患による筋組織構造に対する差は見られなかった（図4）。

疾患別のレクチン染色性は筋細胞膜・基底膜に関しては，BMD では ECA に対する染色性がやや低下しているのに対し，MyD では PNA, ECA, RCA-I に対する結合性がやや強く，ALS, SMA では比較的強く染色される傾向を示した（表2）。

考察および結語

今回のレクチン組織化学染色法では各レクチンの糖鎖構造に対する結合が筋線維の基底膜・筋細胞膜あるいはコラーゲンなどの間質結合織のいずれに対するものか光顕レベルでは明確に区別することは困難であった。これはレクチンが認識する糖鎖構造をもつ糖蛋白，糖脂質，プロテオグリカンが筋基底膜・筋細胞膜，筋線維内，結合織，血管，末梢神経に広く存在することと，糖鎖構造の定量的な差を光顕レクチン染色で判定することが困難であることによると考える。ガラクトース，N-アセチルガラクトサミン結合レクチンである PNA, ECA, RCA-I, あるいは N-アセチルグルコサミン結合レクチンである DSA, STA, WGA のあいだに共通した一定の組織構造や特定の疾患に対する同一の染色パターンは見られなかった。DSA は糖転移酵素Ⅳの作用に対応する N-acetylglucosamine β1→4 mannose を認識し，PHA-L は糖転移酵素Ⅴの作用に対応する N-acetylglucosamine β1→6 mannose を認識すると言われているが，これらのレクチンにおいて染色性の違いによる明らかな疾患特異性は見られなかった。しかし，生検筋組織におけるレクチン結合性は，用いたレクチン別に異なった染色パターンを示

し，筋組織において観察しようとする糖鎖構造にある程度特異的な反応を得ることが可能と考えられた。

ヒト正常生検筋における光顕レクチン染色に関しては Pena ら（1981年）[1] の報告があり，PNA, RCA-1, WGA に関しては同様の結果であった。ヒト疾患筋においては光顕では Dunn ら（1982年）[2] が dystrophinopathy, LGS, SMA および正常対照において11種類のレクチンを用いて検索しているが，疾患別の詳細な検討は行なわれていない。今回の検討では MyD において ECA で，ALS, SMA において RCA-I, DSA, WGA で筋細胞膜・基底膜が比較的強く染色されるなど疾患別にレクチン結合性の差異が見られた。このことは各疾患の病態に関連した筋組織における糖鎖構造の変化を反映している可能性が示唆され，今後さらに検討する必要があると考えられた。

文　献

1）Pena SDJ, Gordon BB et al : Lectin histrochemistry of human skeletal muscle. J. Histochem. Cytochem., **29** : 542, 1981.

2）Dunn MJ, Sewry CA et al : Cytochemical studies of lectin binding by diseased human muscle. J. Neurol. Sci., **55** : 147, 1982.

Ⅳ．病理

A．剖検

プロジェクト研究Ⅳ 病　理
Ⅳ-A 剖　検

筋ジストロフィー症気管挿管例の気管潰瘍について

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学医学部第一病理学教室

共同研究者　香川典子[1)]，篠原　勲[1)]，尾崎祥子[1)]
松家　豊[2)]，足立克仁[2)]，向山昌邦[3)]
[1)] 徳島大学医療技術短期大学部　[2)] 国立療養所徳島病院
[3)] 国立療養所中部病院臨床研究部

要　旨

気管挿管を行っていた筋ジストロフィー症例11例（気管潰瘍の腕頭動脈への穿孔例3例を含む）について，臨床経過及び頸部臓器の病理組織学的検索を行い，気管潰瘍の発生機序について調べた。気管潰瘍が腕頭動脈に穿孔したデュシャンヌ型3例はいずれも気管切開部下方約3cmの気管前壁に潰瘍があり，動脈に穿孔していた。残る8例中，3例に潰瘍が，1例に陥凹が，いずれも腕頭動脈が気管を横切る高さの気管前壁に認められた。気管挿管の期間と潰瘍の深さは必ずしも相関しなかった。潰瘍が動脈に穿孔した3例を含む4例に，経過中，気管の狭窄や前後への扁平化が認められた。

脊椎変形に伴う気管走行の変化や気管内腔の変形によって，気管前後壁に挿管による力が加わりやすく，さらに腕頭動脈が気管を横切る高さの気管前壁は動脈の拍動を受けるため，潰瘍の好発部位になると思われた。

目　的

筋ジストロフィー症剖検例の登録，集計は近年，死因が変わってきていることを明らかにした[1)]。我々は最近の筋ジストロフィー症（以下PMD）の3剖検例に，挿管部気管潰瘍の腕頭動脈穿孔による大出血を経験した。これら3例とともに，PMDで気管挿管を行っていた剖検例における気管病変について病理組織学的検索を行い，気管潰瘍の発生機序について検討した。

材料と方法

検索は国立療養所徳島病院のPMD剖検例のうち，気管潰瘍が腕頭動脈に穿孔し失血死または窒息死したデュシャンヌ型（以下DMD）3例と，気管挿管を行っていた剖検8例（DMD 6例，筋緊張性ジストロフィー（以下MyD）2例）について，剖検記録臨床記載事項をもとに，気管挿管にいたる原因，挿管の期間，経過を調べた。剖検頸部臓器より気管粘膜面の肉眼的観察および病変部の組織学的観察を行い，腕頭動脈との関連について検索した。なお，対照として非PMD剖検例（筋萎縮性側索硬化症，多発性硬化症，肺癌脳転移）で気管挿管を行っていた例について同様の検索をした。

結　果

PMD例で気管挿管を行った原因はいずれも排痰困難や呼吸不全のためであった。挿管の期間は0.5カ月から28カ月，うち潰瘍の穿孔をみた例は2－6カ月であった。また経過中4例（穿孔のあった3例を含む）に気管の狭窄，前後に扁平化が気付かれていた（表1）。

穿孔例は，いずれも気管切開部より下方2－3.5cmの気管前壁に潰瘍が形成されており，腕頭動脈に穿孔していた（図1，2）。うち2例で他に切開部下方2cmの後壁，右気管支にそれ

表1　検索結果一覧

〔筋ジストロフィー症例〕

番号	年令	性	病　型	挿管期間	臨床上特記事項	気管の病理組織学的所見
1	22	男	DMD	3カ月	気管狭窄	前壁に腕頭動脈への穿孔性潰瘍* (右気管支前壁に潰瘍)
2	18	男	DMD	6カ月	気管狭窄	前壁に腕頭動脈への穿孔性潰瘍*
3	18	男	DMD	2カ月	気管狭窄 気管扁平化	前壁に腕頭動脈への穿孔性潰瘍* 後壁に縦隔への穿孔性潰瘍
4	40	男	MyD	1カ月		気管病変 (−)
5	18	男	DMD	3カ月	気管狭窄 強度右凸側彎	気管病変 (−)
6	20	男	DMD	0.5カ月		粘膜下出血
7	58	男	MyD	1カ月		側壁に紡錘形小潰瘍
8	31	男	DMD	0.5カ月		前壁の陥凹部に扁平上皮化生* 粘膜下出血
9	29	男	DMD	28カ月		前壁に周堤を有する潰瘍*
10	27	男	DMD	0.5カ月		前壁に連続する2個の楕円形小潰瘍* 後壁に楕円形小潰瘍，粘膜下出血
11	22	男	DMD	7カ月		前壁に連続する2個の楕円形潰瘍*

〔対照例〕

番号	年令	性	疾患名	挿管期間	気管の病理組織学的所見
12	68	男	ALS	8カ月	側壁に紡錘形の小潰瘍 前壁に粘膜下出血
13	61	男	MS	3カ月	気管病変 (−)
14	84	男	肺癌脳転移	3.5カ月	全周性に潰瘍多発

ALS　Amyotrophic lateral sclerosis
MS　Multiple sclerosis
*　病変が気管前壁で腕頭動脈の高さの位置にあるもの

ぞれ潰瘍が認められた。

穿孔のない8例では，4例に潰瘍が，1例に浅い陥凹があった。潰瘍の1例（MyD）を除き，潰瘍や陥凹は切開部下方 2.5—4 cm の気管前壁に存在し，腕頭動脈が気管を横切る高さに一致した。

腕頭動脈の高さにある潰瘍や陥凹のうち，最も深い潰瘍は，直径約 1 cm で周堤を持ち，潰

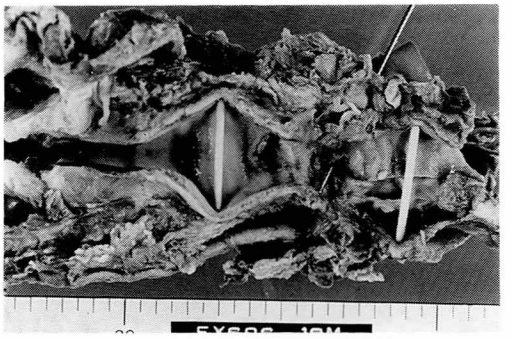


図1　症例3，DMD，挿管期間2カ月，剖検頸部臓器の肉眼像。
後方から気管を切開して気管粘膜面を見ている。図の右が頭側になる。中央部に気管切開孔，その約 3 cm 下方の気管前壁に潰瘍があり，腕頭動脈に穿孔している（ゾンデで示す）。本例には切開部より 1 cm 下方の気管前壁にも潰瘍があった。

図2　症例3，気管潰瘍部の組織像。
潰瘍部に病原微生物の感染はない。

瘍底は腕頭動脈外膜に達していた（図３，４）。また最も浅い潰瘍は，連続する気管軟骨輪上に水平方向に長い楕円形のものが２個あり，気管軟骨に達する潰瘍であった（図５，６）。残る１例の潰瘍は，両者の中間の深さであった。陥凹のあった１例は，組織学的に扁平上皮化生が認められた（図７，８）。

MyD の１例にも潰瘍が認められたが，やや側壁よりで，腕頭動脈の高さより下方であっ

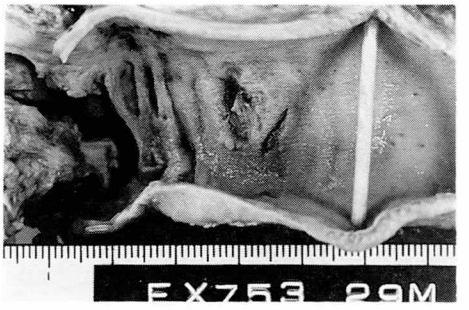


図３　症例９，DMD，挿管期間28ヵ月，剖検頸部臓器の肉眼像。
図の中心部にやや縦に長い潰瘍があり，潰瘍辺縁には周堤を持っている。この潰瘍より口側にも気管軟骨にそって楕円形の潰瘍が２個認められる。

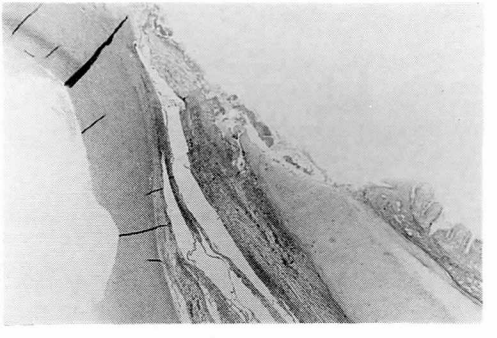


図４　症例９，周堤を持つ潰瘍の組織像。
潰瘍は腕頭動脈の外膜に達している。

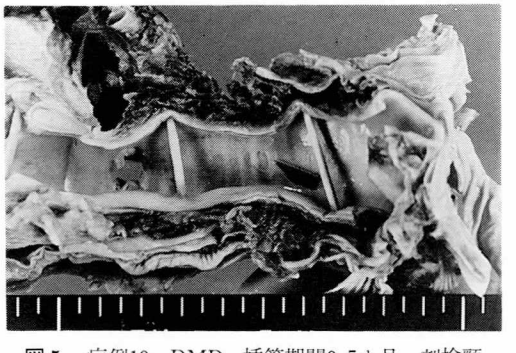


図５　症例10，DMD，挿管期間0.5ヵ月，剖検頸部臓器の肉眼像。
気管切開下方 3 cm の前壁に進続する気管軟骨上に楕円形の潰瘍が２個存在している（矢印）。

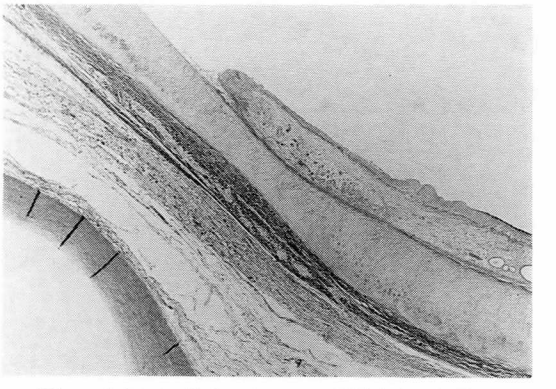


図６　症例10，前壁の矢印の楕円形潰瘍の組織像。
気管軟骨に達する潰瘍で，その前方に腕頭動脈が走行している。

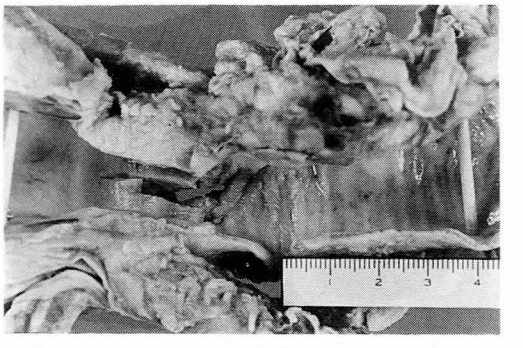


図７　症例８，DMD 挿管期間4.5ヵ月，剖検頸部臓器の肉眼像。
潰瘍はないが，粘膜下出血が散見され，切開下方 3 cm の前壁に軽い陥凹を認める。

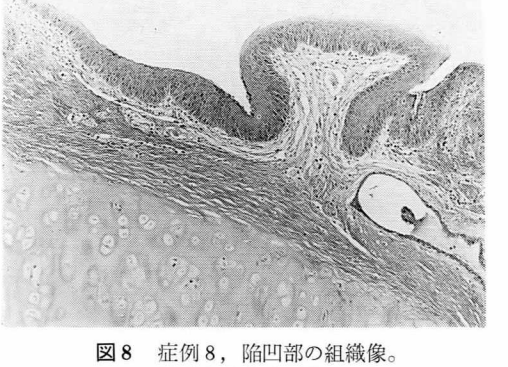


図８　症例８，陥凹部の組織像。
扁平上皮化生がある。

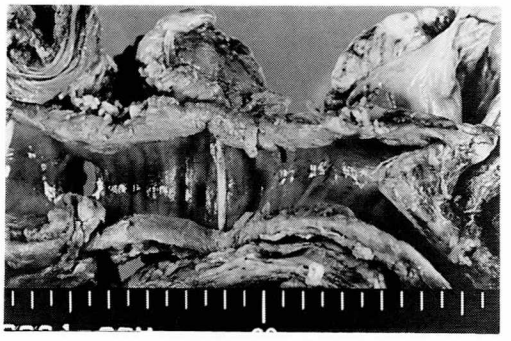


図9　症例12，筋萎縮性側索硬化症，挿管期間8カ月，剖検頸部臓器の肉眼像。
気管側壁に紡錘形潰瘍と前壁に陥凹部に一致した粘膜下出血があるが，いずれの病変も腕頭動脈との関係はなかった。

た。

また1例では粘膜下出血が散見されたが，腕頭動脈の高さの気管前壁以外の部位にも認められた。経過中気管狭窄の認められた1例を含む2例では，気管病変は認められなかった。

非 PMD 剖検例の挿管期間は3－8カ月で，気管潰瘍や粘膜下出血の認められる例と，病変のない例とがあった。潰瘍は前壁に限らず各方向に形成され，高さも様々であった（図9）。

考　察

気管挿管の合併症として気管潰瘍は知られているが，腕頭動脈に穿孔する例は多くない。PMD 患者は気管挿管が長期にわたることが多く，種々の気管病変をきたすことが考えられる。

しかし，挿管の期間と気管潰瘍の深さは必ずしも相関するものではなかったことより，潰瘍形成には個体側の状態と治療上の条件が複雑に絡み合っていることが想像される。潰瘍形成の多様な要因のなかでも注目されるのは，挿管中認められた気管の狭窄である。いずれも DMD 例に見られ，うち3例で潰瘍が腕頭動脈に穿孔している。DMD 患者は頸椎前彎，胸椎後彎，側彎など脊椎変形があり，気管の走行の変化や，気管内腔形の前後への扁平化をきたし，気管前後壁に圧力がかかりやすい傾向にある。

また，気管病変の多くが気管前壁の腕頭動脈の高さに認められたことより，動脈の拍動が気管の外側から加わると，さらに強い力がかかると考えられる。

気管潰瘍は，気管軟骨輪上に楕円形潰瘍ができ，やがてそれが大きくなり，腕頭動脈に穿孔すると考えられた。気管壁に存在する軟骨組織は，機械的刺激を受けている気管粘膜に，より圧力をかけると思われた。

PMD の治療上で，気管挿管の際は特に気管前壁の潰瘍について注意を払う必要があると思われた。

参考文献

1）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．筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談及び機序に関する研究　平成3年度研究報告書　p. 235

Ki-67 (MIB-1) を指標とした各種神経筋疾患における骨格筋の細胞動態

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学医学部第一病理学教室
共同研究者　小　野　一　雄，長谷川　　匡
香　川　典　子，伊　井　邦　雄
徳島大学医学部第一病理学教室

目　的

従来，骨格筋の細胞動態については ^{3}H-Thymidine の取り込みを指標とした方法が主で，しかも技術的制約からこの方法は動物実験や人の材料でも in vitro の検索に限られていた。近年，増殖期の細胞に現われる核内抗原に対する抗体（PCNA や Ki-67 など）が作製され，免疫組織化学的に人の材料についても in vivo での検索が容易になってきた。また，以前より広く使われていた Ki-67 抗体と同一抗原の異なる epitope を認識するモノクローナル抗体（MIB-1）が作製され[1]，これはホルマリン固定，パラフィン包埋切片に応用可能であるため広く使われ始めている。しかし，骨格筋の細胞動態についての免疫組織学的検討の報告は乏しい。一昨年，動物実験及び人の各種神経筋疾患の骨格筋について抗 PCNA 抗体を用いての検索結果を報告した[2)3)]。今回は Ki-67 抗体（MIB-1）を用いての人の病的骨格筋における増殖細胞の局在を検索し，かつ PCNA 抗体を用いた検索結果と比較検討した。

方　法

対象は人の筋生検材料で別表（表1）の如く，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD），皮膚筋炎（DM），多発筋炎（PM）など筋原性疾患32例，筋緊張性ジストロフィー（MyD）7例，ALS など神経原性筋疾患13例についてホルマリン固定，パラフィン包埋切片を用いて免疫組織反応を SAB 法で行なった。なお，1次抗体（MIB-1）反応の前に microwave 加熱に

表1　人の神経筋疾患の検索対象

病　名	症例数	平均年令	性別 M	性別 F
Duchenne muscular dystrophy	15	9.3	15	0
Myotonic muscular dystrophy	7	38.7	3	4
Polymyositis & Dermatomyositis	17	55.7	3	14
Acute rhabdomyolysis	3	41.7	2	1
Werdnig-Hoffmann disease	3	0.4	0	3
Amyotrophic lateral sclerosis	5	59.6	5	0
Charcot-Marie-Tooth disease	4	32.2	3	1
Control skeletal muscle	3	46.0	2	1

よる抗原の賦活処理を行った。

結　果

MIB-1 の反応は正常対照筋や疾患筋の光顕上著変のない筋線維核には陰性で，主に DMD, DM などの筋線維の壊死，再生部に限局して見られ，壊死線維内の筋芽細胞や貪食細胞を含む単核細胞に陽性であった（Fig. 1)。MIB-1 陽性細胞の内，紡錘形の核を有するものが増殖する筋芽細胞と思われたが貪食細胞との識別は容易でないところもあった（Fig. 2)。急性横紋筋壊死（ARML）において筋線維の壊死部にも同様の反応が見られたが1本の壊死線維内の MIB-1 陽性細胞数が DMD, DM 等より多いと思われた（Fig. 3)。筋原性疾患について疾患別に筋線維の壊死再生部における増殖活性を調べる目的で DMD, DM & PM, ARML の3群について個々の症例の1切片内の壊死線維数，

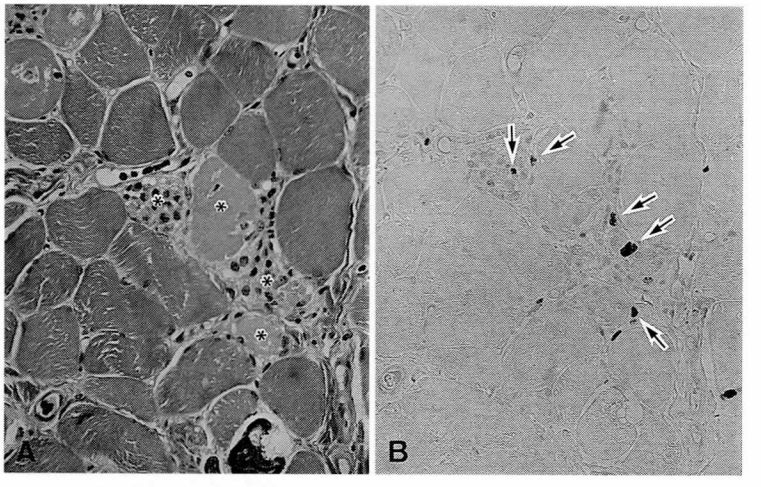


Fig. 1　Duchenne muscular dystrophy　9歳男性
A）単核細胞が浸潤する散在性の壊死筋線維（*)。筋芽細胞と貧食細胞の識別は困難。〔HE 染色〕　×240
B）単核細胞の一部の核に MIB-1 が陽性（↑)。〔連続切片，抗 MIB-1〕　×240

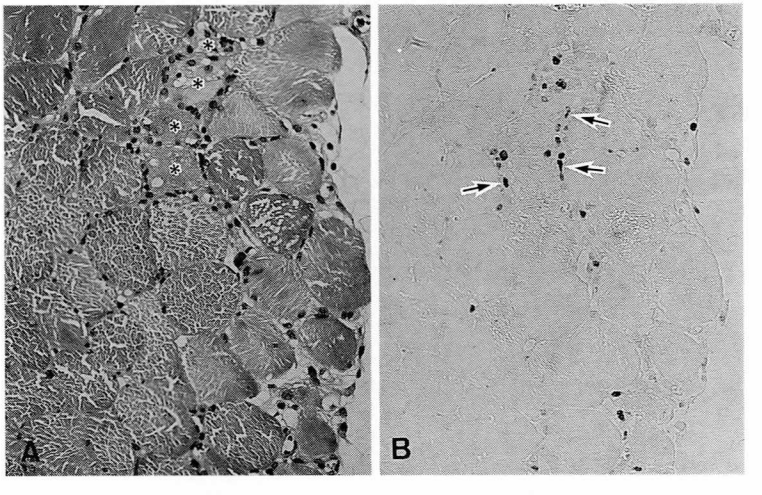


Fig. 2　Dermatomyositis　79歳男性
A）筋束周辺部に散在する壊死筋線維（*)。〔HE 染色〕　×240
B）壊死筋線維内の単核細胞及び辺縁部の短紡錘形細胞（↑）に MMB-1 陽性。〔連続切片，抗 MIB-1〕　×240

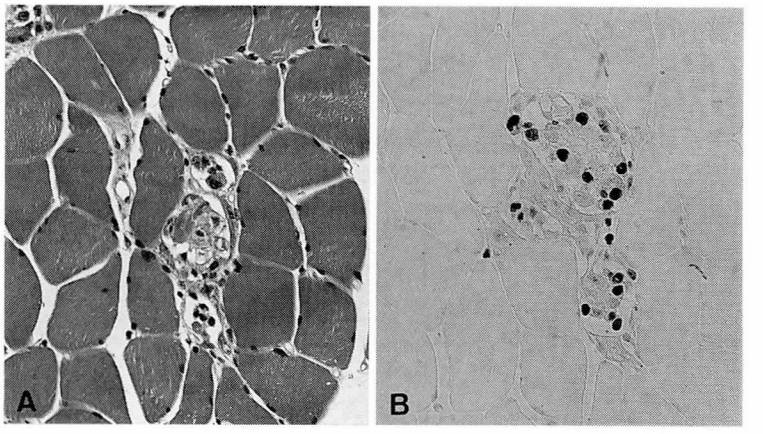


Fig. 3 Acute rhabdomyolysis 51歳女性
A）2，3本の筋線維が集団を成して壊死に陥り，基底膜に沿って三ケ月状に再生筋管が現われている。〔HE 染色〕 ×240
B）浸潤する単核細胞の多くに MIB-1 陽性。再生筋管の核には MIB-1 陰性。〔抗 MIB-1〕 ×300

表 2 壊死線維 100 あたりの単核細胞数

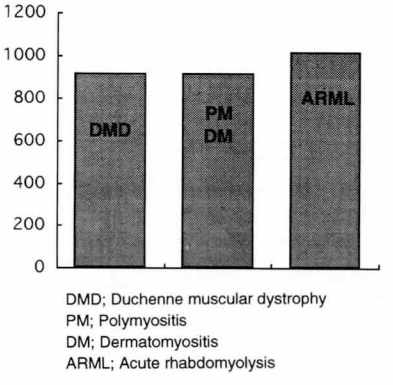
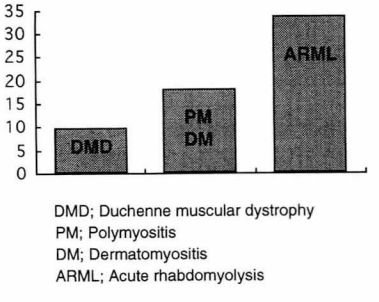


表 3 単核細胞中の MIB-1 陽性細胞数（%）



その中の単核細胞数，MIB-1 陽性細胞数を数え，それらの値を疾患別に加算し，壊死線維 100 あたりの単核細胞数に換算したところ，3 疾患群の間に大きな差は認めなかった（表 2）。しかし，壊死線維内の単核細胞の中で MIB-1 陽性細胞が占める比率を求めたところ，ARML に比べ DMD ではその値は低く壊死再生部において増殖活性の低下が疑われた（表 3）。

光顕上著変の無い筋線維の筋鞘核は大部分 MIB-1 陰性であったが，PM の症例において，なかには非壊死線維の筋鞘核に MIB-1 陽性のものも認めた。神経原性疾患において萎縮筋線維の増加した筋鞘核，核塊に MIB-1 は陰性であった。しかし少数ながら非萎縮筋線維（肥大線維）の筋鞘核の中に MIB-1 陽性の核も見られた（Fig. 4 & 5）。筋芽細胞が融合した後の再生筋管の筋核には MIB-1 は陰性であった。Myotonic dystrophy（MyD）でよく見られる中心核，核鎖には MIB-1 陰性であった。

考　察

DMD, DM, ARML などの筋原性疾患において再生の活発な部位に MIB-1 陽性細胞が多数観察された。これら陽性細胞のなかには貪食細胞や間質の線維芽細胞も含まれていたために筋芽細胞との識別は困難な所もあった。この染色態度は PCNA 染色結果と相関していた。また MIB-1 の染色態度は壊死再生の見られる疾

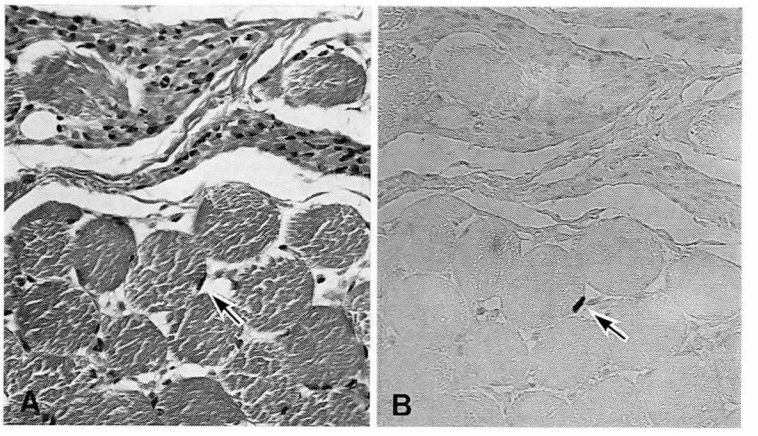


Fig. 4 Werdnig-Hoffmann disease 4ヶ月女性
A）高度の神経原性萎縮筋群（group atrophy）と非萎縮筋群。〔HE 染色〕×300
B）非萎縮筋線維の筋鞘核の一部に MIB-1 陽性（↑）〔連続切片，抗 MIB-1〕×300

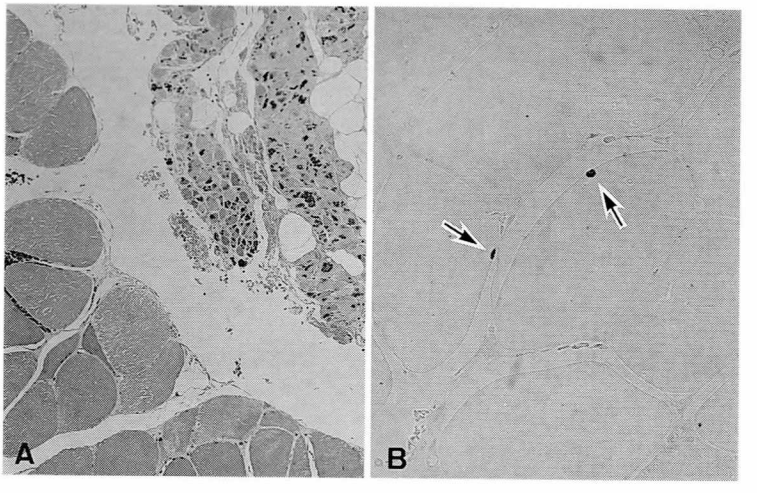


Fig. 5 Charcot-Marie-Tooth disease 61歳男性
A）高度の神経原性萎縮筋群と肥大筋群。〔HE 染色〕 ×100
B）肥大筋線維の筋鞘核の一部に MIB-1 陽性(↑)。〔抗 MIB-1〕 ×300

患においては疾患による差異を認めなかったが，定量的検索の結果，壊死線維内の単核細胞中の MIB-1 陽性細胞の割合は ARML で最も高く DMD で最も低く，DMD においては壊死線維内の増殖活性の低下が疑われた。

筋芽細胞が融合した後の幼若な再生筋線維の核や MyD で見られる中心核，核鎖に PCNA が陽性であったが，MIB-1 の反応は陰性であった。使用抗体によって認識抗原の違いから検出される増殖細胞が一致しないこともあり，免疫組織学的な細胞動態の検索には注意を要する点があると思われた。

PM において壊死に陥っていない筋線維の筋鞘部に MIB-1 陽性核が見られ，これらが筋核か衛星細胞かの識別は光顕上は不可能であるが，PCNA による検索でも同様の結果が得られており，筋線維が明瞭な変性，壊死に陥らなくとも何らかの刺激により衛星細胞が活性化し，増殖期にあると思われた。

神経原性筋疾患において MIB-1 の反応は PCNA によるものと同様であった。萎縮筋線維の増加した筋鞘核，核塊には MIB-1 反応は

陰性でこれらの核は核分裂による増加でなく元々あった筋核の集積による変化と思われた。しかし非萎縮線維（肥大線維）の筋核の一部にMIB-1 陽性がみられ，神経原性筋疾患においても非萎縮筋線維の筋鞘核（おそらく衛星細胞）は増殖している可能性が示唆された。

まとめ

Ki-67（MIB-1）は主に筋原性疾患の壊死，再生部の筋芽細胞を含む単核細胞に陽性で，同部での増殖活性は DMD では PM & DM や ARML に比べ低下していた。再生筋線維の筋核や MyD に見られる中心核，核鎖には MIB-1 は陰性であった。また，神経原性萎縮線維の増加した筋核にも MIB-1 は陰性であった。

文　献

1）Cattoretti G, Becker MHG, et al.：Monoclonal artibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen（MIB-1 and MIB-3）detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. J. Pathol.（1992）**168**：357-363.

2）小野一雄，森内　幹ら：増殖細胞核抗原（PCN-A）を指標とした骨格筋再生の動態。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　（1991）p. 250-254.

3）Kazuo Ono, Jun-ichi Abe et al：Immunohistochemical analysis of myoblast proliferation and differentiation in experimental skeletal muscle regeneration. Zentralbl. Pathol.（1993）**139**：231-237.

福山型先天性筋ジストロフィーの1剖検例

——突然死をきたす要因について——

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　田　村　友　一[1)]，前　原　光　夫[2)]，橋　詰　良　夫[3)]
[1)] 国立療養所中部病院臨床研究部　[2)] 国立療養所中部病院小児科
[3)] 愛知医科大学加齢医科学研究所

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィーではしばしば突然死が経験される。自験剖検例について突然死をきたす要因を検索した。症例は死亡時17歳男。出生時体重 3,130 g。身体的および知的機能の発育遅延。3歳時座位可能。7歳強直性痙攣発作。10歳座位の保持不能。就床状態。四肢筋萎縮著明。関節拘縮。胸郭変形。16歳経管栄養。約1週間前気管支肺炎。順調に経過していたが突然死した。剖検の結果，直接死因は気管支肺炎。突然死の原因として，中枢神経系の奇形性病変，とくに脳幹神経核の形成不全や脳幹のサイズの小さいことに注目した。その他，呼吸筋のジストロフィー性病変，呼吸器感染症，心筋のジストロフィー性病変，痙攣発作，睡眠時無呼吸発作，胸郭変形による予備肺機能の低下など多様な要因が考えられた。

目　的

福山型先天性筋ジストロフィー（FD）では突然死する症例がしばしば報告されている[1~3)]。FD では先天性の中枢神経系奇形や骨格筋および心筋のジストロフィー性病変，胸郭の変形，脊椎の変形が認められ，けいれん発作や潜在的な呼吸循環障害が存在し，これらが突然死の要因と考えられる。最近我々が経験した症例について，これらの点を中心に検討した結果を報告する。

症　例

死亡時17歳男。家族歴なし。在胎39週。早期破水，微弱陣痛のため陣痛促進剤を使用。出生時体重 3,130 g。新生児期は哺乳力が弱く，発育が遅かった。定頸は6カ月。寝返りは1歳時にできたが，這い這いはその後ずっとできなかった。1歳時に小児神経科専門医を受診し FD と診断された。知能発育遅延。3歳頃には座らせると一人で座れ，菓子を自分で持って食べた。7歳頃から強直性痙攣発作。10歳頃から座るのに背中の支えが必要となった。以後次第に就床状態。

16歳時の診察所見：四肢筋萎縮著明。関節拘縮。胸郭変形。首を振ったり，手足を多少動かせるが，体位変換や移動運動は自分ではできない。追視と社会笑いはあるが表情は乏しい。理解力は簡単な声掛けに「ウーン」と返事ができる程度。咽頭には痰が常に貯って喘鳴があり吸引が度々必要であった。

検査所見：血清 CK 536 IU/l, ALD 7.0 IU/l と上昇している。GOT 32 IU/l, GPT 20 IU/l, LDH 361 IU/l。他の血液生化学，末梢血，尿の諸検査は異常なし。心電図正常。脳波では，基礎波は 15～20 Hz の低振幅速波。棘波が散発。頭部 CT スキャンでは白質のびまん性低吸収域。四肢筋の筋電図は筋原性変化。

臨床経過：アレビアチン，デパケンなどの抗痙攣剤の投与により，痙攣発作は消失。平成2年6月嚥下性肺炎。経管栄養を開始。平成3年8月21日発熱し気管支肺炎で入院。治療により順調に解熱し，一般状態も改善していたが，8月26日夕方，付添いの母が帰った直後に無呼吸状態で発見された。蘇生術に反応せず死亡。

剖検所見

気管支肺炎：食物残渣を伴う異物巨細胞を認める。喀痰による気道の閉塞はない。

全身骨格筋のジストロフィー性病変：呼吸筋（横隔膜筋と肋間筋）の病変は四肢筋の病変より軽い。横隔膜筋の Gomori's trichrome 染色では多数の ragged-red fiber を認める。また central core を持つ筋線維が散在する。

心筋のジストロフィー性病変：筋線維束内への脂肪織と結合織の増生がある。刺激伝導系の病変が特別に強いということはない。

中枢神経病変：脳表面と髄膜の癒着，大脳皮質の神経細胞の配列の乱れ，小多脳回，厚脳回，小脳の小多脳回，脳幹と脊髄の錐体路の走行異常など，FD の剖検脳で従来報告されている諸所見を認めた。その他，迷走神経背側核や舌下神経核では神経細胞の配列不整や形成不全があり，迷走神経背側核の中には，かなり太い異所性の神経線維の縦束が片側に2～3本ずつ存在した。橋や延髄のサイズは正常脳に比べると小さいが，脳幹網様体や縫線核の神経細胞や神経線維の構造にはとくに異常を認めなかった。

その他：胸郭変形。脊柱変形。諸関節の拘縮。

考　察

FD で突然死をきたす要因と考えられるものを本例において列挙すると，気管支肺炎，骨格筋や心筋のジストロフィー性病変，胸郭や脊柱の変形，中枢神経系の奇形などがあり，病歴では強直性痙攣発作がある。

気管支肺炎は右上葉に強いが，他の肺葉にも広範な病巣があり，気道の閉鎖（いわゆる窒息）はなかったが，小さい気管支枝には粘液が充満していたこと，最近心不全や痙攣発作は認めていなかったことにより，気管支肺炎を本例における直接死因と診断した。私どもは昨年度の本班会議において，FD の24剖検例の統計学的研究を報告した[4]が，その中で死因の第1位は肺炎（13例，54.2％）であり，心不全や呼吸不全などの他の死因を大きく引き離していた。従って本例のように，数日前より患っていた気管支肺炎が一見治癒したようにみえても，病理学的には肺炎像が存在しており，急死の原因となる可能性があることを留意すべきと考える。

本例では肋間筋と横隔膜筋に同程度のジストロフィー性病変を認めたが，その程度は Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の呼吸筋における病変[5]と比べると軽かった。石原ら[6]は FD の肋間筋ではジストロフィー性病変が比較的軽く，これが FD では臨床的に肺胞低換気症例が少い理由であろうと述べている。

FD の心筋には，病理学的に DMD と同様のジストロフィー性病変が認められることを，和田ら[7]，向山ら[8)9]がすでに報告しているが，その程度は DMD と比べると軽いという特徴がある。本例においても同じ傾向を認めた。

FD の呼吸筋や心筋におけるジストロフィー性病変の程度が DMD よりも軽いという事実は，病期との関連もあり，さらにくわしい検討が必要と思われる。

FD の中枢神経系病変については，これまで大脳，小脳の奇形性病変や錐体路の走行異常などが報告されている[1~4,6~10]が，本例ではさらに迷走神経背側核や舌下神経核に神経細胞の配列不整や形成不全を，また迷走神経背側核に異所性の神経線維の縦束を認めた。その他，脳幹網様体や縫線核の神経細胞や神経線維の構造には異常を見なかったが，橋や延髄のサイズは全体として小さいなど，種々の異常が見出された。近年 FD 症例に睡眠時無呼吸発作が報告されており[2,3]，また中島ら[11]の電気生理学的研究によると FD の脳幹機能に障害があるとのことであり，本例で認めた脳幹の構造異常が，これらの脳幹機能障害と何らかの関連を持っている可能性が強い。

FD における脳幹機能障害は，以前より報告されている痙攣性障害[12]とともにFDの急死の原因となりうる事項であるので，今後，解剖学的，電気生理学的および生化学的立場から総合的に研究をすすめてゆく必要があろう。

文　献

1）宍倉啓子，大沢真木子ら：福山型先天性筋ジストロフィー症の臨床病理学的研究．日児誌 **92**：215, 1988

2）Kryger MH, Steljes DG, Yee W-C et al: Central sleep apnea in congenital muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat **54**：710, 1991

3）五十嵐勝朗，大竹　進ら：夜間低酸素血症を呈した先天性筋ジストロフィーの一例．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4年度研究報告書．1993, p. 252

4）向山昌邦，檜澤一夫ら：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．同上報告書，1993, p. 259

5）向山昌邦，檜澤一夫ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の寿命，死因，病理解剖所見に関する研究，神経内科 **20**：377, 1984

6）石原傅幸，儀武三郎ら：福山型先天性筋ジストロフィーの死因について．臨床神経 **24**：968, 1984

7）和田正士，升田慶三ら：DMP 剖検例の検討．先天性（福山型）の心所見を中心として．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54年度研究報告書，1980, p. 317

8）向山昌邦，檜澤一夫ら：福山型先天性筋ジストロフィー症．筋ジストロフィーの臨床，祖父江逸郎西谷裕編，医歯薬出版，東京，1985, p. 53

9）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，1987 p. 319

10）Takada K, Nakamura H et al: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). J Neuropathol Exp Neurol **43**：395, 1984

11）中島敏夫，笠木重人ら：福山型筋ジストロフィー症における脳幹機能の検討．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57年度研究報告書，1983 p. 337

12）福山幸夫，炭田沢子ら：先天性筋ジストロフィー児に認められるけいれんに関する研究．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，1992, p. 229

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（第2報）

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

共同研究者　村　田　顕　也[1)]，真　野　行　生[1)]，山　中　直　樹[2)]
[1)] 奈良県立医科大学神経内科　[2)] 東洋紡ジーンアナリシス

要　旨

球脊髄性筋萎縮症（BSMA）7例と対照12例の骨格筋に対し，抗アンドロゲンレセプター（AR）抗体を用い免疫染色を行った。ARの免疫反応は，対照の骨格筋では全て陰性だが，BSMAでは4症例において非萎縮性のタイプ2A線維の筋核が陽性を示した。また，全タイプ2Aに占める，抗AR抗体陽性の筋核を持つ同線維の割合は，8.1-12.5％であった。

抗AR抗体を用いた本染色法では，BSMAの骨格筋の筋核が選択的に染色されるので，BSMAの診断に有用と考えられる。しかし，タイプ2A線維萎縮やタイプ2A線維欠損を示す症例では陰性となる可能性もあるので免疫染色と同時に組織化学染色を行う必要がある。

はじめに

近年，球脊髄性筋萎縮症（以下BSMAと略す）ではアンドロゲンレセプター（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の報告がなされ[1)]，BSMAの病因としてAR異常が注目されている。今回我々は，抗ARモノクローナル抗体を用いBSMAの骨格筋を免疫組織学的に検討したので報告する。

対象及び方法

対象は，臨床症状並びに各種電気生理学的検査からBSMAと診断された7例である。また対象の4例には，La Spadaら[1)]の方法に従い，末梢血のDNA分析を行なった（表1）。筋生検は全例左上腕二頭筋で施行し，凍結連続切片を作製し，HE染色，ATPase染色・免疫染色を行った（表2）。免疫染色では，運動ニューロン疾患5例，筋原性疾患7例の計12例（全例男性）を対照群とした。更にBSMA・対照群共に，1次抗体の代わりに同濃度のPured Rat Ig-G（Chemicon社製）で反応させたものを陰性コントロールとした（表3）。

表1　対　象

	生検時年齢（歳）	発症年齢（歳）	罹病期間（年）	CAG repeat数
Case 1（M.Y）	33	31	2	53
Case 2（M.Y）	31	25	6	53
Case 3（S.M）	66	62	4	43
Case 4（T.Y）	70	40	30	N.D.
Case 5（S.S）	53	50	3	N.D.
Case 6（Y.A）	32	20	12	55
Case 7（M.S）	63	30	33	N.D.

N.D.：Not Done

結　果

組織化学染色では，7例中3例（Case 1, 5, 7）がタイプ1線維優位を，3例（Case 3, 4, 6）がタイプ2A線維優位を示した。タイプ2B線維は全症例で欠損しており，タイプ2A線維は2例（Case 5, 7）で欠損していた（図1）。HF

表2　染色方法

1. Histochemical staining
   a) Hematoxylin and Eosin
   b) ATPase (pH 10.6, 4.6, 4.2)
      Atrophy Factor (AF) :　upper limit 150
      Hypertrophy Factor (HF) : upper limit 300 (Type 1)
                                 500 (Type 2A, 2B)
2. Immunohistological staining
   a) Fixation　: 4% paraformaldehyde solution
   b) 1st antibody　: monoclonal anti-androgen receptor antibody (Affinity Bioreagents Co. rat Ig-G)
   c) 2nd antibody　: biotinylated antibody (Vector Co. VECTASTAIN Elite ABC kit)
   d) Avidin　: Biotinylated Horseradish Peroxidase Complex (Vector Co. VECTASTAIN Elite ABC kit)
   e) DAB-H_2O_2 reaction solution
   f) Counter staining : methyl green

表3　免疫染色の対照群と陰性コントロール

Controls	
neuropathy	
amyotrophic lateral sclerosis	: 1
spinal progressive muscular atrophy	: 2
Kugelberg-Welander Syndrome	: 2
myopathy	
Duchenne muscular dystrophy	: 1
limb-girdle muscular dystrophy	: 1
myotonic dystrophy	: 1
mitochondrial myopathy	: 1
hypokalemic myopathy	: 1
polymyositis	: 1
viral myositis	: 1
Negative Controls	
Pured rat Ig-G was used as the 1st antibody in the BSMA and controls.	

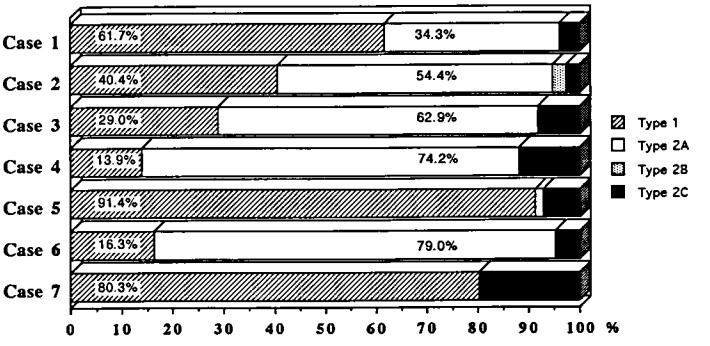


図1　対象の筋線維タイプ分布

の検討では，Case 1, 3, 5, 6, 7 でタイプ 1 線維がまた Case 1, 3, 4 でタイプ 2A 線維が，それぞれ肥大していた。一方 Case 6 ではタイプ 2A 線維萎縮を認めた（表 4）。

抗 AR 抗体による免疫反応は，BSMA の 7 例中 4 例において非萎縮性のタイプ 2A 線維の

表4 各症例の Atrophy Factor (AF)・Hypertrophy Factor (HF) と AR 陽性率

	Type 1 fiber		Type 2A fiber		AR 陽性率 (%)
	AF	HF	AF	HF	
Case 1	64.0	1019.7	17.7	3964.6	12.5
Case 2	15.0	149.7	3.0	449.5	10.0
Case 3	0.0	1049.2	30.3	3439.4	12.2
Case 4	0.0	187.5	23.4	517.5	8.1
Caes 5	15.7	2188.5	——	——	0.0
Case 6	0.0	7836.7	1696.2	42.2	0.0
Case 7	230.4	1250.0	——	——	0.0

AR 陽性率 (%)：

$$\frac{\text{DAB 反応陽性の筋核を持つ Type 2A 線維数}}{\text{全 Type 2A 線維数}} \times 100$$

筋核が一様に染色された (Case 1, 2, 3, 4)。しかし，角化線維・萎縮筋線維・pyknotic nuclear clump の筋核は全て陰性であった。一方，BSMA の細胞質や対照群の筋核では，AR に対する免疫反応は全く存在せず，BSMA・対照群の陰性コントロールでも全く存在しなかった (図2，3)。

各横断切片の全タイプ 2A 線維に占める，抗 AR 抗体陽性の筋核を持つタイプ 2A 線維数の割合を AR 陽性率と定義したところ，AR 陽性率は，症例1は 12.5%，症例2は 10.0%，症例3は 12.2%，症例4は 8.1%を呈した (表4)。

考　察

近年，様々な抗 AR 抗体が作製され，AR の分布が免疫組織学的にも検討されるようになった。Takeda らは[2]，モノクローナル・ポリクローナル抗体を使用しマウスの AR は前立腺のみ

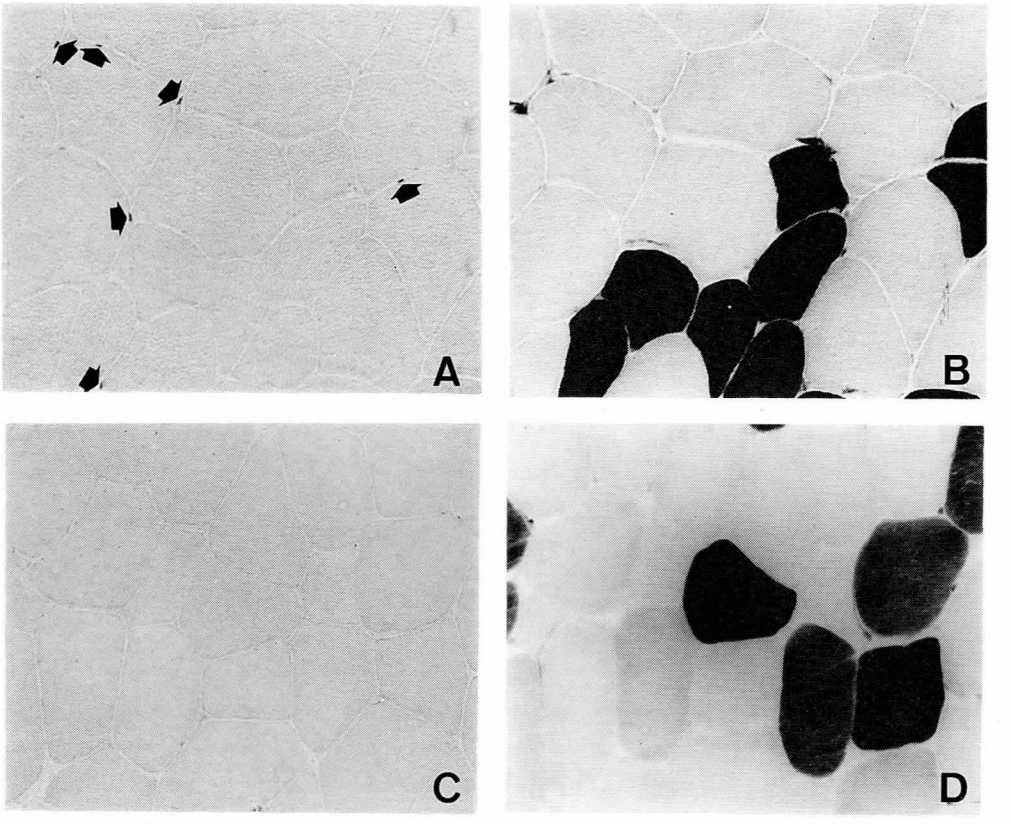


図2 抗 AR 抗体による免疫染色 (A・C) と ATPase 染色 (pH 4.6) (B・D) (40倍)
A・B：BSMA (症例1)
C・D：Kugelberg–Welander 症候群
DAB の発色 (矢印) は，BSMA のタイプ 2A 線維の筋核にのみ認められた。

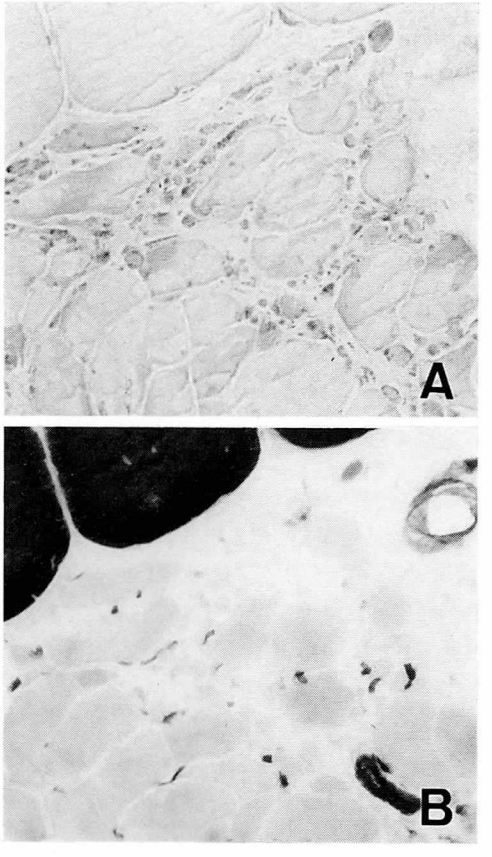


図3 抗 AR 抗体による免疫染色（A）と ATPase 染色（pH 4.6）（B）（症例6）（40倍）
DAB の発色は，BSMA 症例の萎縮したタイプ 2A 線維には認められなかった。

ならず，心筋や骨格筋の核にも存在すると報告している。一方 Winter らは[3]，ヒトの AR は心筋の核には存在するが，骨格筋の核には存在しないと報告しており，AR の骨格筋内における分布については不明な点が多い。今回の検討では，AR の免疫反応は，対照では全て陰性で BSMA の筋核のみが染色された。緒方らは，ホルモン結合部位を認識するモノクローナル抗体（5F4）による Western blot の検討で，正常人の前立腺には 95 Kd と 41 Kd の蛋白が存在するが脊髄には 41 Kd の蛋白しか存在しなかったと報告している[4]。また，ホルモンレセプターの一種であるプロゲステロンレセプターには 934 個のアミノ酸を持つB型と，B型のN末端側の 127 アミノ酸を欠くA型とが存在するとされている[5]。以上より同じヒトでも AR は必ずしも1種類とは限らず，複数存在しうる可能性が示唆される。今回我々は AR の cDNA の 331 番目から 572 番目までの部分（Fragment A）を認識する抗体を使用した。また，Winter らは[3]，AR のアミノ酸の 301 番目から 320番目までの部分を認識する抗体（F 39.4）を使用している。ヒトの骨格筋が両者の抗体で染色されなかったことより，対照の骨格筋の AR は，N末端側の一部を欠く AR の cDNA から形成されたと推測される。一方 BSMA の AR は，少なくとも Fragment A を含む cDNA から形成されており，同じヒトの骨格筋でも AR の存在形態が異なると推測された。この BSMA の AR が，異常なものであるのか，また対照の骨格筋に存在するものと機能的に異なるのかについては今後の検討が必要である。

また，BSMA における AR の免疫反応は，筋線維タイプの優位性とは関連なく，タイプ 2A 線維にのみ認められ，特にタイプ 2A 欠損を示す症例（Case 5, 7）では陰性であった。アンドロゲン依存性が高いカエルの前肢の筋肉は，タイプ2線維が主であるとされている[6]。また，吉利らは，去勢・非去勢マウスにテストステロンを投与したところ，タイプ 2A 線維に tubular aggregates（以下 TA と略す）が形成されたとし，テストステロンが TA の発現に関与すると報告している[7]。ヒトの TA は，主にタイプ 2B 線維に形成されるので，ヒトの骨格筋の AR も，2B 線維に存在する可能性が高い。しかし，今回の検討では全症例ともタイプ 2B 欠損を呈しており，AR が少なくともタイプ 2A 線維に存在する事は確認できた。BSMA 症例のうち AR の免疫反応が認められた症例は，いずれもタイプ 2A 線維が肥大していた。しかし，タイプ 2A 線維の肥大の程度と AR 陽性率との間には関連性はなかった。Tobias らは[8]，アフリカツメガエルにアンドロゲンを投与したところ，脱神経下でも喉頭筋の肥大が認められたと報告している。また，Godinho らは[9]，テストステロン依存性が高いラットの肛門挙筋の筋萎縮は，去勢による影響の方が脱神経によるものより高度であったと報告している。この様にアンドロゲン依存性の強い筋肉で

は，筋肉へのアンドロゲンの作用が筋線維の大きさを規定する重要な因子となっている。今回の検討では，肥大したタイプ 2A 線維と異なり，萎縮したタイプ 2A 線維には，AR が存在しなかった。このことは，タイプ 2A 線維の中でもアンドロゲンの作用が及ばなかった 2A 線維に萎縮が起こった可能性を示唆している。この AR の存在の有無が，筋線維の大きさを直接規定し得るのかに関しては，今後の検討が必要である。

謝辞：本研究にあたり御協力頂いた国立精神・神経センター埜中征哉部長に深謝いたします。

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）Takeda H, Chodak G et al : Immunohistochemical localization of androgen receptors with mono-and polyclonal antibodies to androgen receptor. J Endocrinol **126** : 17, 1990.

3）Winter JAR de, Trapman J et al : Androgen receptor expression in human tissues : An immunohistochemical study. J Histochem Cytochem **39** : 927, 1991.

4）緒方昭彦，松浦　徹ら：運動ニューロン疾患の脊髄前角細胞における Androgen Receptor (AR) の病理学的解析．第34回日本神経学会総会抄録，1993, p. 280.

5）Tora L, Gronemeyer H et al : The N-terminal region of the chicken progesterone receptor specifies target gene activation. Nature **333** : 185, 1988.

6）Oka Y, Ohtani R et al : Sexually dimorphic muscles in the forelimb of the Japanese Toad, Bufo japonics. J Morphol **180** : 297, 1984.

7）吉利味江子，石原傳幸ら：正常マウス筋線維内にみられる tubular aggregates に対する性ホルモンの影響．臨床神経 **31** : 974, 1991.

8）Tobias ML, Martin ML et al : The roles of sex, innervation, and androgen in laryngeal muscle of Xenopus Laevis. J Neurol Sci **13** : 324, 1993.

9）Godinho RO, Lima-Landman MT et al : Trophic control of cholinesterase activity in a testoterone-dependent muscle of rat : effects of castration and denervation. Exp Neurol **96** : 558, 1987.

Ⅳ．病理

B. ジストロフィン関連

(脳を含む)

プロジェクト研究Ⅳ 病　理
Ⅳ-B ジストロフィン関連

ジストロフィン関連たんぱく質（DRP）の局在と態度

班　員 三　池　輝　久
熊本大学医学部小児発達学

共同研究者 斎　田　恭　子[1]，趙　　基　恩[2]
吉　岡　　毅[2]，太　田　順一郎[2]
[1] 国立療養所宇多野病院神経内科　[2] 熊本大学医学部小児発達学

要　旨

ヒト，マウス，ラットの筋組織，脳，脊髄におけるジストロフィン関連たんぱく質（DRP）の局在と態度，及びジストロフィンとの関連について認識部位の異なる3種類の抗 DRP 抗体を用いて検討を行った。

免疫染色で神経筋接合部，血管の平滑筋，脳軟膜は全ての抗体で陽性反応を示し明らかに DRP が存在すると考えられた。末梢神経，筋腱接合部，脈絡叢などは抗体によっては反応に差が見られた。ヒト，マウス，ラット間では DRP のC端領域に対する抗体の染色反応の違いからこの部位の構造が異なることが示唆された。また，免疫染色と western blot の結果から DRP アイソフォームの存在の可能性が示唆された。

ジストロフィン（dy）を欠損する DMD, mdx マウスにおける再生筋では明らかな陽性反応を認めるが，実験的再生筋，皮膚筋炎における再生筋での反応はほとんど認められない。このことは DRP が dy 欠損を補う形で発現していることが示唆された。

目　的

Love らによって報告された常染色体由来の約 400 kd のたんぱく質 DRP[1] は神経筋接合部，胎生期の筋，再生初期の筋線維に発現することが知られている[2)4)]。また，神経系においてもその発現が示唆されている。しかし，これまでのいくつかの報告では DRP の局在は必ずしも一致していない[2)3)4)5)]。そこで今回，認識部位の異なる3種類の抗 DRP 抗体を同時に用いて DRP の局在と態度，及び dy との関連について更に検討を加えたので報告する。

対象及び方法

対象は生後6週齢の B10/ScN マウス5匹，mdx マウス5匹，生後8週齢の Wister ラット5匹から麻酔科に採取した生検筋，脳，脊髄。DMD 5例，皮膚筋炎3例，Disease control 3例の生検筋。及び剖検脳，脊髄。及び，マーカイン注射後のマウス，ラット筋組織を対象とした。

方法は 8 μm 凍結切片を作成し，抗 DRP 抗体を用いた蛍光抗体間接法を行った。また，同時に Western blot を行って検討した。

使用抗体（認識部位）

DRP-1　aa 3147-3427 (mono) NOVOCAS.
LDP　aa 3374-3389 (poly) 石浦先生
BH-11　nt 693-1338 (poly) Dr Khurana

結　果

筋組織の免疫染色：神経筋接合部，血管の平滑筋はヒト，マウスでは3種類のすべての DRP 抗体で陽性反応を示した。ラットでは DRP-1, BH-11 の抗体で陽性反応を示したが，LDP 抗体は陰性反応を示した。（図1，図2，表1）末梢神経はラットでは LDP, BH-11 で強い陽性反応を認めたが DRP-1 抗体では極わずかな

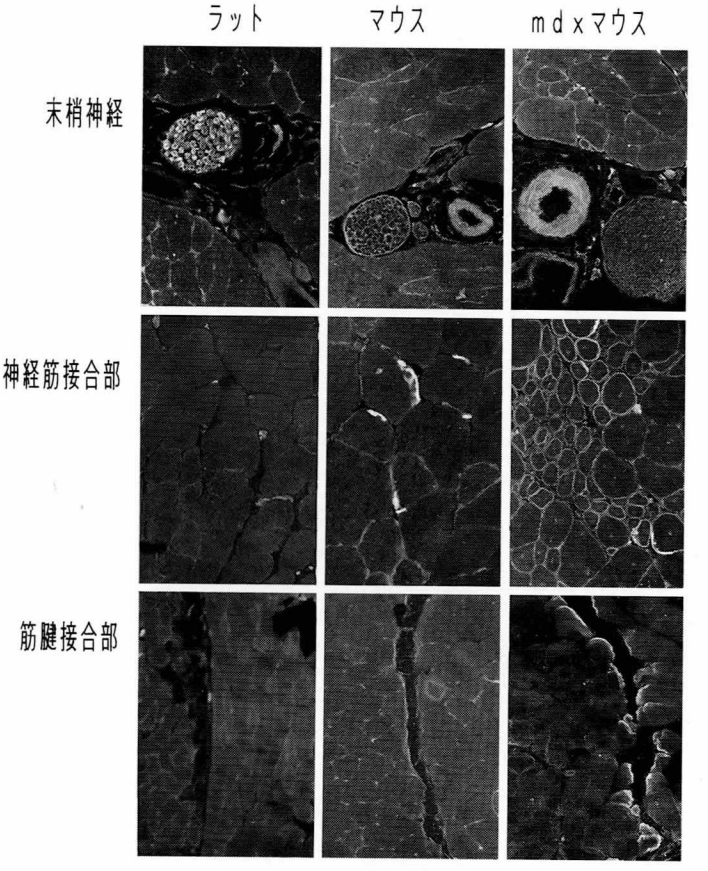


図1 筋組織における LDP 抗体を用いた DRP 染色。
マウスでは，神経筋接合部，血管の平滑筋，末梢神経に陽性反応を認め，筋腱接合部には認めない。ラットでは，神経筋接合部，血管の平滑筋，筋腱接合部は陰性反応を示した。mdx マウスでは上記に加えて再生筋，筋腱接合部に陽性反応が見られる。

Table 1 Immunolocalization of DRP in rats, mice and human with different antibodies against DRP.

MUSCLE TISSUE	Rat			mice		human		
	BH-11	ab-LDP	DRP-1	BH-11	ab-LDP	BH-11	ab-LDP	DRP-1
Neuromuscular junction	+++	−	++	+++	+++	+++	+++	++
peripheral nerve	+++	++	−	++	+	+++	−	−
Blood vessels								
artery	+++	−	+	++	++	+++	++	+
vein	++	−	−	++	+	++	+	−
capillary	+	−	−	+	−	+	−	−
Myotendinous junction	+++	−	−	+++	−	+++	−	−
Regenerating fiber	+	−	−	+++	−	+++	−	−

+++ : intense. ++ : moderate. + : faint. − : absent.

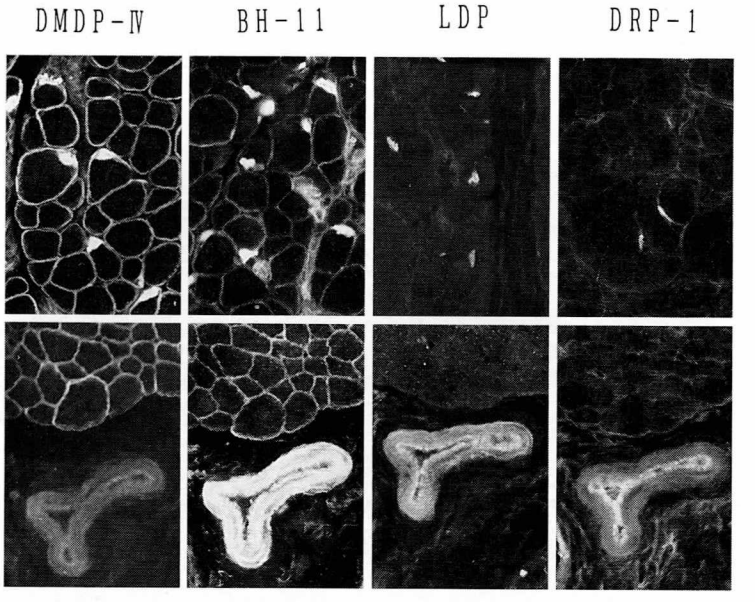


図2 正常ヒト筋組織の DRP 染色。
神経筋接合部，血管の平滑筋にすべての抗体で陽性反応を認める。筋線維膜は BH-11 抗体のみで陽性反応を認める。DMDP-IV は DRP と dy を共に認識する抗体。

Table 2 Immunolocalization of DRP in rats, mice and human with different antibodies against DRP.

CENTRAL NERVOUS SYSTEN	Rat			mice		human		
	BH-11	ab-LDP	DRP-1	BH-11	ab-LDP	BH-11	ab-LDP	DRP-1
Choroid plexus	+++	−	+	+++	++	++	+	−
Blood vessels								
artery	++	−	+	+++	++	+++	++	−
vein	++		−	++	+	++	+	−
capillary	+++	−	−	+++	+	+++	+	−
Cerebral neuron	+	−	−	+	−	−	−	−
Astrocyte	−	+	−	−	+	−	−	−
Pia mater	++	+	−	++	+	++	++	+
Cerebellar purkinje cell	+	−	−	+	−	−	+	−
EPL of olfactory	++	−	−	++	+	ND	ND	ND
Anterior cornual cell of SP	++	++	−	+	−	−	−	−
Spinal cord glial process	−	++	−	−	++	−	−	−

ND : Not do. EPL : External plexiform layer. SP : Spinal cord.
+++ : intense. ++ : moderate. + : faint. − : absent.

反応であった。マウスでは BH-11, LDP 抗体で陽性反応を認めた。ヒトでは BH-11 抗体のみが陽性反応を示した。（図1，表1）筋腱接合部，筋線維膜はN端側の抗体である BH-11 抗体のみで陽性反応を示した。（図2）

中枢神経系の免疫染色：脳軟膜がヒト，マウスでは全ての抗体で陽性反応を示したが，ラットでは DRP-1 抗体のみが陰性反応を示した。血管の平滑筋は筋組織とほぼ同様に陽性反応を示した。脈絡叢はほぼ全ての抗体で陽性反応を示したが，ヒトでは DRP-1 抗体，ラットでは LDP 抗体が陰性反応を示した。（図3，表2）

neuron, purkinje cell, astrocyte は抗体によって染色されたりされなかったりした。ヒト，マウスとラットでは LDP 抗体の反応が動物種間で大きく異なりこの抗体の認識する部位の構造

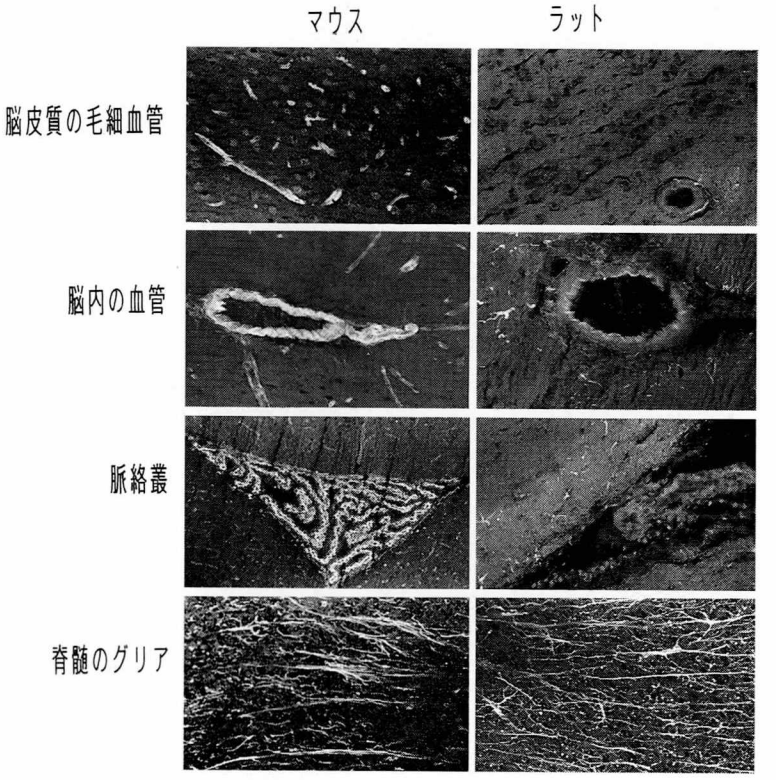


図3　脳，脊髄における LDP 抗体を用いた DRP 染色。
マウスでは血管，脈絡叢，脊髄のグリアに陽性反応を認める。ラットでは脊髄のグリアにのみ陽性を認める。

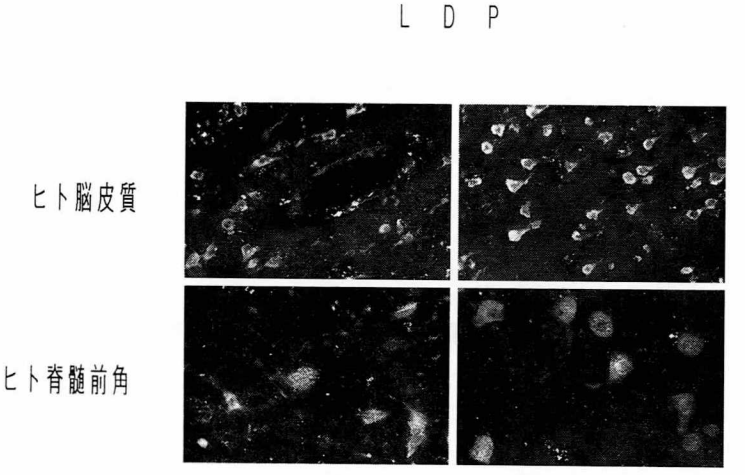
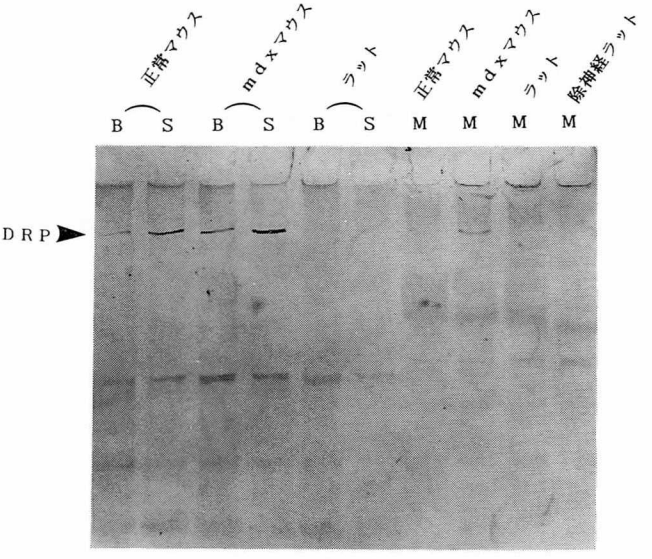


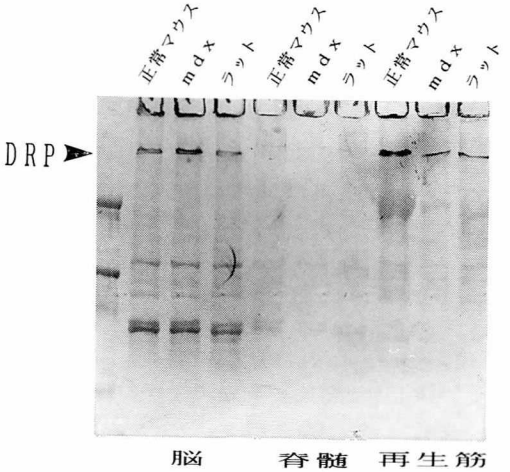
図4　ヒト脳皮質の neuron，脊髄の neuron に LDP 抗体で陽性反応を認める。



B：脳　　S：脊髄　　M：筋組織

LDP

図5　LDP 抗体による Western Blot.
脳，脊髄：マウスで約 400 kd の DRP のバンドを認める。mdx マウスでは正常マウスより増加している印象を受ける。ラットではバンドを認めない。筋組織：mdx には明らかなバンドを認めるがラット，除神経ラットでは認められない。



BH-11

図6　BH-11 抗体による Western Blot。
正常マウス，mdx マウス，ラットの脳，再生筋で DRP のバンドを認める。脊髄では 400 kd よりやや高い位置に弱いバンドを認める。

が違うことが考えられた。(図4，表2)

Western Blot：マウス筋組織，脳では 400 kd の DRP のバンドを全ての抗体で認めたが，ラット筋組織，脳ではバンドは認められなかった。(図5) 脊髄では BH-11 抗体で 400 kd よりやや高い位置に弱いバンドを認めた。(図6)

再生筋の DRP

DMD，mdx マウスの再生筋では明らかな DRP 陽性反応を示したが，マーカイン注射後の dy を欠損していない再生筋や皮膚筋炎の再生筋では LDP, DRP-1 抗体でほとんど陽性反応を示さなかった。BH-11 抗体のみは全ての対象でほぼ明らかな陽性反応を示した。(図7) Western Blot は LDP 抗体では mdx マウスのみで明らかな 400 kd の DRP のバンドを認めた。しかし BH-11 抗体では正常マウス，ラットにもバンドを認めた。これらの結果を表1，2にまとめた。

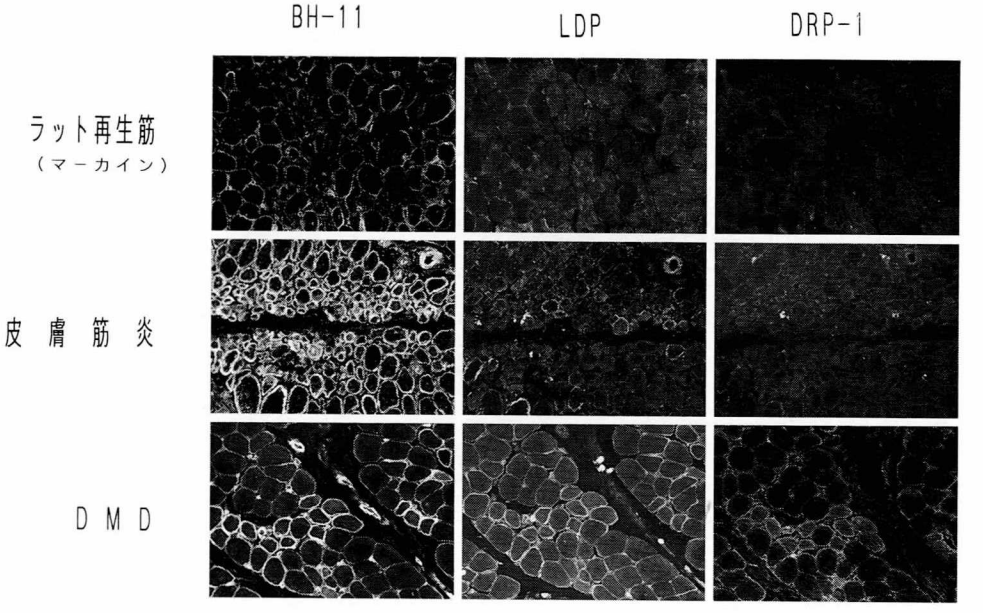


図7　再生筋におけるDRP 染色。
LDP, DRP-1 抗体では DMD 再生筋に明らかな陽性反応を認めるが，ラット再生筋，皮膚筋炎ではほとんど認めない。BH-11 抗体ではいずれにおいても陽性反応を認める。

まとめ

神経筋接合部，血管の平滑筋，脳の軟膜はヒト，マウス，ラットにおいてほぼ全ての DRP 抗体で陽性反応を示し明らかに DRP が存在すると考えられた。しかし脈絡叢や，末梢神経など抗体により反応が異なる部位については DRP のアイソフォームの存在の可能性も充分に考えられることから抗体の特異性も含めた更なる検討を要すると考えられる。

また，LDP や DRP-1 抗体による反応が，ラットとヒト，マウスとは大きな差を認めることからラットでは DRP のC端領域の構造が異なることが示唆された。

DRP は dy 欠損再生筋で明らかな発現を認めるがマーカイン注射後の再生筋，皮膚筋炎の再生筋ではほとんど発現を認めないことから dy 欠損を補う形で発現していることが示唆された。

文　献

1）Love DR, Hill DF et al : An Autosomal transcript in skeletal muscle with homology to dystrofin. Nature (lomd) **339** : 55-58, 1989

2）Khurana TS, Watkins SC et al : Immunolocalization and developmental expressionL of dystrophin related protein in skeltal muscle. Neuromusc Disord **1** : 185-194, 1991

3）Takemitu M, Ishiura S et al : dystrophin related protein in fetal and denervated skeletal muscle of normal and mdx mice. Biochem Biophys res commum **180** : 1179-1186, 1991

4）Man N, Ellis JM et al : Localization of the DMDL gene-encoded dystrophin protein using a panel nineteen monoclonal antibodies : J Cell Biol **115** : 1695-1700, 1991

5）Zaho J, yoshioka K et al : Dystrophin-related protein in intrafusal muscle fiber, and neromuscular and myotendinous junctions. Acta Neuropathol, **84** : 141-146, 1992

DMD, BMD ならびに DMD 女性保因者の骨格筋における dystrophin と dystrophin-related protein の発現

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　足立克仁[1)]，鳴尾隆子[1)]，木村千代美[1)]
柏木節子[1)]，川人貴美子[1)]，芦田信生[1)]
乾　俊夫[2)]，川井尚臣[3)]
[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)] 徳島大学第一内科

要　旨

筋ジストロフィーの Duchenne 型（DMD）5例，Becker 型（BMD）4例と DMD の症候性女性保因者2例の生検筋における凍結連続切片を作製し，ジストロフィンとジストロフィン関連蛋白（DRP）の免疫染色を行った。筋細胞の横断面で細胞膜の全周が一様に染まったものを“＋”，patchy または faint に染まったものを“±”，染まらなかったものを“－”と分類し，各症例でそれぞれの比率を算出すると共に，ジストロフィン“－”細胞と“＋または±”細胞における DRP の発現頻度を検討した。ジストロフィン“－”細胞（BMD では殆どなし）の DRP 陽性率（平均値）は，DMD では 99.0％，DMD 保因者で 17.9％であった。これに対し，ジストロフィン“＋または±”細胞（DMD では殆どなし）の DRP 陰性率（平均値）は，BMD で 99.5％，DMD 保因者で 99.9％であった。筋におけるジストロフィンの発現と DRP のそれは極めて密接な関係があり，ジストロフィンは DRP の遺伝子発現に関与していることが示唆された。

はじめに

ジストロフィー筋におけるジストロフィンと DRP の発現の間には密接な関係があるといわれているが[1)2)]，相互の関係はなお明らかでない。本研究では DMD, BMD ならびに DMD 症候性女性保因者の骨格筋におけるジストロフィンの発現と DRP のそれについて検討した。

対象と方法

対象は DMD 男児5例，BMD 男性4例ならびに，DMD 症候性女性保因者2例であり，年齢，欠失エクソン部位は表1に示した。

これら症例について，表1に示した生検部位の骨格筋の凍結連続切片を作製し，抗ジストロフィン抗体（DYS2, Novocastra 社製）ならびにジストロフィンとは交叉反応を示さない抗 DRP 抗体（MANCHO7[3)]）（Dr. Morris より供与）を用いて免疫染色を行った。

一筋組織切片の検索筋細胞数は446から2,438個である（表1）。

ジストロフィンと DRP の染色様式の判定基準は図1に示したが，筋細胞膜の全周が一様に濃く染まったものを“＋”，patchy または faint に染まったものを“±”，全く染まらなかったものを“－”と分類し，それぞれの細胞数の比率を個々の症例で調べると共にジストロフィン“－”細胞と“＋または±”細胞における DRP の発現頻度を調べた。

表1　対　　象

病　型	症　例	年齢	性	欠失エクソン（PCR）	生検部位	検索筋細胞数
DMD	D-1	6	男	−	外側広筋	594
	D-2	10	男	−	外側広筋	2438
	D-3	10	男	−	外側広筋	1666
	D-4	11	男	44	外側広筋	1068
	D-5	11	男	未検索	外側広筋	446
BMD	B-1	16	男	未検索	外側広筋	1373
	B-2	43	男	45, 47, 48, 49, 50, 51, 52	三角筋	1380
	B-3	59	男	45, 47, 48	腓腹筋	2340
	B-4	64	男	45, 47, 48	三角筋	520
DMD 保因者	DC-1	33	女	−〔Southern〕	三角筋	870
	DC-2	51	女	−〔Southern〕	三角筋	1905

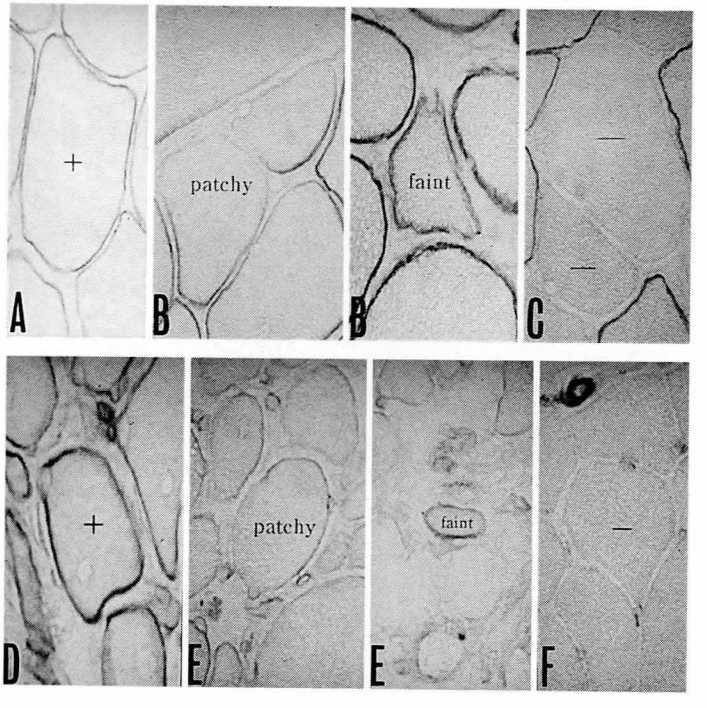


図1　ジストロフィン（A，B，C）と DRP（D，E，F）の染色様式の判定基準
筋細胞膜の全周が一様に濃く染まったものを“＋”（A，D），patchy または faint に染まったものを“±”（B，E），染まらなかったものを“−”（C，F）と分類した。

結　　果

1．各病型におけるジストロフィンならびに DRP の発現頻度

図2に示したように，DMD 筋ではジストロフィン“−”細胞は 99.1％と大部分を示し，ジストロフィン“±”は 0.4％，“＋”は 0.5％と殆どみられなかった。一方，DRP“−”細胞は 1.5％と殆どみられなく，“±”は 90.5％と大部分を示し，“＋”は 8.0％と少なかった。

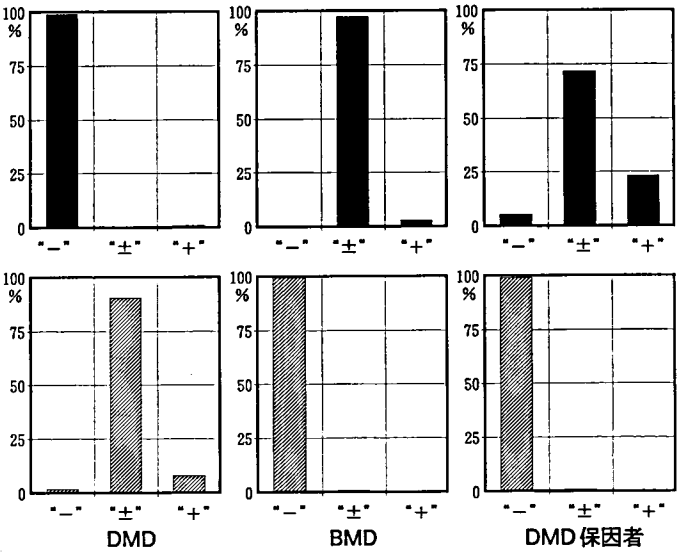


図2　各病型におけるジストロフィン（上段）ならびに DRP（下段）の発現頻度

BMD 筋では，ジストロフィン“−”細胞は 0.3％と殆どなく，ジストロフィン“±”が 97.2％と大部分を示し，“+”は 2.5％と少なかった。一方，DRP“−”細胞は 99.4％と大部分を示し，DRP“±”は 0.5％，“+”は 0.1％と殆どみられなかった。

DMD 保因者では，ジストロフィン“−”細胞が 5.3％，“±”が 71.5％，“+”は 23.2％と 3 種類の細胞が混在してみられた。一方，DRP“−”細胞は 98.9％と大部分を示し，“±”は 0.8％，“+”は 0.3％と殆どみられなかった。

2．各病型の骨格筋連続切片におけるジストロフィン“−”細胞と“+ または ±”細胞における DRP の発現頻度

図 3 の上段にジストロフィン“−”細胞における DRP の発現頻度を示した。ただし，BMD 筋ではジストロフィン“−”細胞は殆どみられないため省いた。

DMD 筋では，ジストロフィン“−”細胞における DRP の発現頻度は 99.0％であり，DMD 保因者では 17.9％であった。

図 3 の下段にジストロフィン“+ または ±”細胞における DRP の発現頻度を示した。ただし，DMD 筋ではジストロフィン“+ または

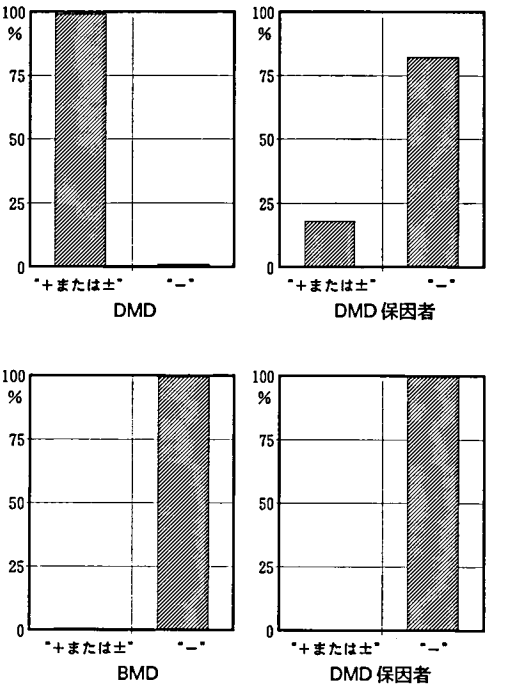


図3　ジストロフィン“−”細胞（上段）と“+または±”細胞（下段）における DRP の発現頻度
ジストロフィン“−”細胞では DRP“+または±”細胞が多く，ジストロフィン“+または±”細胞では殆どが DRP“−”細胞であった。

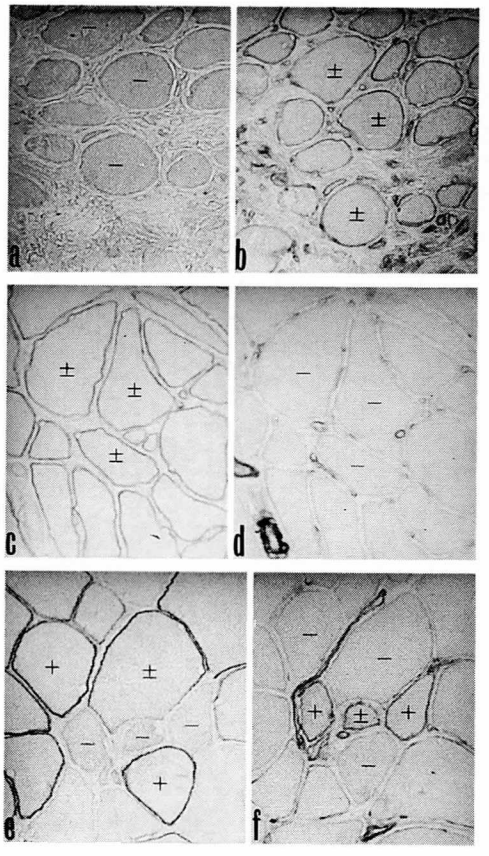


図4　各病型の骨格筋の連続切片におけるジストロフィン（a, c, e）と DRP（b, d, f）の染色像
DMD（D-2例）（a, b）の骨格筋では，ジストロフィン染色は染まらなく，DRP 染色は“±”に染まった。
BMD（B-3例）（c, d）の骨格筋では，ジストロフィン染色は“±”に染まり，DRP 染色は染まらなかった。
DMD 保因者（DC-1例）（e, f）では，ジストロフィン“＋”と“±”の細胞は，DRP“－”であり，ジストロフィン“－”の細胞は DRP“＋”または“±”に染まった。

±”細胞は殆どみられないため省いた。

BMD 筋では，ジストロフィン“＋ または ±”細胞における DRP の発現頻度は 0.5％であり，DMD 保因者では 0.1％と両者とも殆ど発現していなかった。

図4は各病型の骨格筋連続切片におけるジストロフィンと DRP の染色像であり，両者の筋細胞膜上の発現の関係を示した。

考　察

DMD 筋や BMD 筋では，ジストロフィンと DRP の発現の関係は，DRP はジストロフィンの欠損に対して代償性に増加するとされている[1)2)]。しかし，ジストロフィンがモザイク状に発現する[4)]と報告されている DMD 保因者の筋について両者の関係を検討した詳細な報告はみられない。

本研究は，DMD 保因者を中心にジストロフィンと DRP の発現を検討したものであるが，DMD 保因者の筋ではジストロフィン“±”の細胞が多くみられ，必ずしも本例はジストロフィン“＋”細胞と“－”細胞のモザイク状[4)]とはいい難い染色像を示した。また，ジストロフィン陰性（“－”）細胞は DRP 陽性（“＋または ±”）であり，ジストロフィン陽性細胞は DRP 陰性と逆の関係になることに着目し，DMD 筋や BMD 筋についても併せて検討を行った。

ジストロフィン陽性細胞の DRP 陰性率は，BMD および DMD 保因者とも殆ど 100％であった。これに対し，ジストロフィン陰性細胞の DRP 陽性率は，DMD では殆ど 100％であったが，DMD 保因者で 17.9％と予想に反して低い値を示した。この値は，DMD 保因者の筋細胞では，ジストロフィン産生核と非産生核が存在し[4)]，ジストロフィン陰性細胞でも隣り合わせた筋核がジストロフィン産生核の可能性もあるため，DRP の発現が抑えられたためと考えられた。

以上，骨格筋におけるジストロフィンの発現と DRP のそれは極めて密接な関係があり，ジストロフィンは DRP の遺伝子発現に関与していることが示唆された。すなわち，ジストロフィンが存在するという何らかの信号により DRP は完全に抑制されるが，ジストロフィンの欠損に対しては，完全には反応できないのではないかと考えられる。一方，成熟筋細胞では DRP は神経筋接合部にのみ局在している[1)3)]ので，DRP は再生筋など幼若細胞には筋細胞膜に出現し，成熟筋細胞では消失する[5)]ことも考えられる。

文　献

1) Karpati G, Carpenter S et al : Localization and quantitation of the chromosome 6-encoded dystrophin-related protein in normal and pathological human muscle. J Neuropathol Exp Neurol **52** : 119, 1993

2) 舘　延忠，渡辺幸恵ら：無症候性 Becker 型筋ジストロフィーにおける dystrophin および dystrophin-related protein の発現様式．神経内科 **39** : 416, 1993

3) Nguyen thi Man, Ellis JM et al : Localization of the DMDL gene-encoded dystrophin-related protein using a panel of neneteen monoclonal antibodies : Presence at neuromuscular junctions, in the sarcolemma of dystrophic skeletal muscle, in vascular and other smooth muscles, and in proliferating brain cell lines. J Cell Biol **115** : 1695, 1991

4) 小沢鏆二郎：ジストロフィン．学会出版センター東京，1992, p. 204

5) 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

revertant 様筋線維の認められた DMD の兄弟例

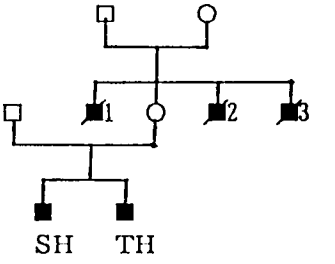
班　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院神経内科

共同研究者　加世田　俊[1)]，岩　城　宏　之[1)]，樋　口　逸　郎[2)]
林　由起子[3)]，荒　畑　喜　一[3)]

[1)] 国立療養所南九州病院　[2)] 鹿児島大学第三内科
[3)] 国立精神神経センター

要　旨

ジストロフィンテストでも鑑別に苦慮する筋ジストロフィーの兄弟例の，臨床像やイムノブロット，免疫組織化学的所見について検討した。症例は14歳と16歳の男児兄弟例である。Hoffman らの4つのカテゴリーで分類ではジストロフィン量が正常の 3-10％である点では severe BMD に該当する。ところが免疫組織化学では両者とも，revertant 様に全周が明瞭に染色される筋線維が20から30％に認められた。このように従来言われてきたように，臨床像や，免疫組織化学，ジストロフィン量による検討でも明瞭に出来ない症例もある。今後 mRNA など詳細な遺伝子解析が必要である。



	死亡年齢	死因
1：	24歳	心不全？
2：	23歳	心不全？
3：	18歳	心不全？

図1　家系図

目　的

ジストロフィンテストでも鑑別に苦慮する DMD/BMD がある。本例は遺伝歴のある家系に発症した DMD の兄弟例であるが，臨床像やイムノブロット，免疫組織化学的所見が非定型的である。そこで本例の位置づけについて検討した。

症　例

14歳（症例1）と16歳（症例2）の男児兄弟例であり，外来で経過観察している。家族歴では母親の兄弟3人はいずれも筋ジストロフィーと診断され，24，23，18歳で心不全と推定される症状で死亡している（図1）。母親は臨床的には特に異常は認めず，また CK も162単位と正常範囲内であるが，筋生検は施行していない。両症例の臨床経過の要約は，処女歩行は症例1は1.3歳，症例2は1.1歳とさほど遅れていない。ただ幼少時よりいくぶん転倒しやすく，現在症例1は8段階評価で4から5段階で平地で辛うじて独歩可能である。症例2は4である。筋力低下の分布は一般的な DMD と同じであるが，進行は弟の症例1が早い。また両者とも仮性肥大を認めるが，症例1は特に著明で，特に顎筋とひ腹筋の仮性肥大は顕著である。現在心不全の症状や所見はみられない。CK（24-

195）は症例1が8723単位，症例2は8338単位と何れも高値。染色体検査ではいずれも46, XYの核型で異常は認めなかった。筋電図はいずれも筋原性変化であった。

筋生検では両者とも上腕二頭筋で施行した。筋線維の大小不同が著明で，脂肪化，線維化も強く opaque 線維も認められ，dystrophic な所見である。ジストロフィン免疫染色では両者ともn及びc端，rod に対するモノクロナール抗体で染色されない陰性線維が約70％，筋線維全周が明瞭に染色される線維が30％に認められた（図2，図3）。Chamberlain & Beggs の DNA 検索では，遺伝子欠失は指摘されず，また cDNA プローブによるサザンブロット法でも欠失は明らかにならなかった。Western blot では両者とも分子量が 420 K のバンドが5％以下で認められた。

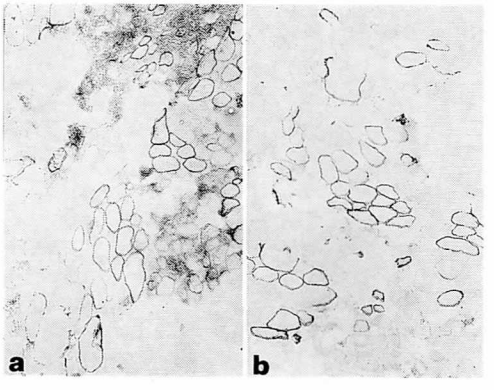


図 2
症例1ではn及びc端で，revertant 線維のように明瞭に染色される線維が 30％に認められた。
（a：N端　b：c端）

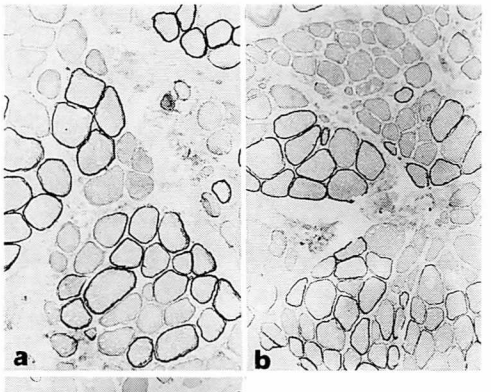


図 3
症例2ではn及びc端，rod で，revertant 線維のように明瞭に染色される線維が 30％に認められた。
（a：N端，b：c端）

考　察

さて本例の病型診断であるが，Hoffman らの4つのカテゴリーで分類する[1]と，症例2はまだ独歩可能であるが，13歳から20歳で車椅子生活となり，ジストロフィン量が正常の 3-10％である点では severe BMD に該当する。ところが免疫組織化学では両者とも discontinuous and patchy staining ではなく，revertant 様に全周が明瞭に染色される筋線維が20から30％に認められた。このように従来言われてきたように，臨床像や，免疫組織化学，ジストロフィン量による検討でも明瞭に出来ない症例もある。さてこの症例でこの陽性線維をどのように解釈すべきかであるが，mdx マウスでは高率的にジストロフィン陽性線維を認め，月齢と共に陽性線維の頻度が増加することが知られている[2]。またヒト DMD でもジストロフィン陽性線維が存在する[3]ことはよく経験する事であるが，この兄弟例のように多数の陽性線維を認めることは稀である。

現在 mRNA など詳細な遺伝子解析を行っている。

文　献

1）Hoffman EP, Kunkel LM, Angelini C, et al : Imorpved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. Neurology **39** : 1011-1017, 1989

2）Danko I, Chapman V, Wolff JA : Pediatr Res **32** : 128-131, 1992

3）Nicholson LVB, Davison K, Johnson MA et al : Dystrophin in skeletal muscle. II. Immunoreactivity in patients with X p 21 muscular dystrophy. J Neurol Sci **94** : 137-146, 1989

mdx マウス再生筋線維の脆弱性に関する検討

班　員　木　下　真　男
東邦大学医学部第四内科

共同研究者　藤　岡　俊　樹，仁　科　牧　子，岸　雅　彦
杉　本　英　樹，親　松　忠　行
東邦大学医学部第四内科

要　旨

mdx マウスでは，筋壊死が永続的ではないことが知られている。この原因を明らかにするために，生後2，8，約50週令の mdx マウスとその正常コントロールとして B10 マウスを用い，プピバカインによる実験的筋障害からの再生過程における，単離筋線維の物理化学的な抵抗性を検討した。プピバカイン注射後2から5週にかけての骨格筋を collagenase，及び protease で処理して得られた単離筋線維を100 mosm/L の低調食塩水中に移して，15分後の生存率を算定した。全週令で mdx マウスの筋線維は B10 マウスに比べ脆弱であった。生後2週令と約50週令の mdx マウスでは，注射後の筋再生過程における脆弱性に変化は見られなかったが，生後8週令の mdx マウスでは，注射後4週以降の脆弱性は注射前に比べ低下した。年齢に依存した，何らかの筋安定化因子の存在が示唆され，今後は加令による影響をも考慮した検討が必要である。

はじめに

mdx マウスは，ジストロフィン（以下 dy）の欠損と伴性劣性遺伝を示す点が，ヒトのデュシェンヌ型筋ジストロフィー症（以下 DMD）と類似している。しかし mdx は進行性の経過を示さず，運動能力の低下もあまり著明でない点が DMD と異なる。この相違は組織学的にも同様で，mdx では生後2週目頃から始まった筋壊死が，生後10週目頃から影をひそめてしまい dy の欠損が永続的であるにもかかわらず新たな筋壊死はあまり生じないことが明らかにされている[1]。この相違の原因を明らかにすることは DMD の治療法を確立する上で意義深い。dy は筋鞘膜の裏打ち蛋白であり，筋線維の物理化学的な負荷に対する脆弱性に関与していると考えられている[2)3)]。この dy が欠損している mdx で，再生期以後，筋壊死が活発ではなくなるのは，筋線維の安定化がもたらす dy 以外の mdx に特有な因子が存在するためと考えられる。この点に関しては dystrophin-related protein（DRP）等が関与している可能性があるが[4]未だ明瞭な結論は得られていない。今回，我々は，単離筋線維を用いて，筋の再生過程が筋線維の脆弱性に及ぼす影響を検討した。

方　法

対象は生後2週，8週，50週前後の mdx と，それに年齢をマッチさせた B10 マウスをコントロールとして用いた。0.5％プピバカイン（BPVC）を腓腹筋に，2週令の個体には 0.01 ml，8週令の個体には 0.02 ml，約50週令の個体には 0.05 ml 注射し，2週から5週後に取り出した。取り出した筋肉を 1.5 mg/ml の collagenase，type V（Sigma）を含む MEM 溶液中で，37 °C，1.5 時間，95％ O_2，5％ CO_2 を吹き込みながらインキュベートし，MEM 溶

液で洗浄後，bacteria protease (bacillus polymyxa : Sigma) の 0.1％ MEM 溶液中で，15分間ピペッティングしつつ個々の筋線維に分離した。分離した筋線維は4％ Fungison，20％ fetal calf serum を含む MEM 内に移し，5％ CO_2 の存在下で 37℃，約20時間インキュベートした。この中から無作為的に各群 50～300本の筋線維を，100 mosm/L の低張食塩水中に移して15分後にトリパンブルーで染色し，Menke ら[3] の基準に従い生存率を算定した。

結　果

単離した直後の筋線維は，線維芽細胞と異なり矩型や長方形を呈するものが多く，横紋が確認できた（写真1）。低張食塩水に移すと数分後には，筋細胞表面にブレブが形成されはじめ

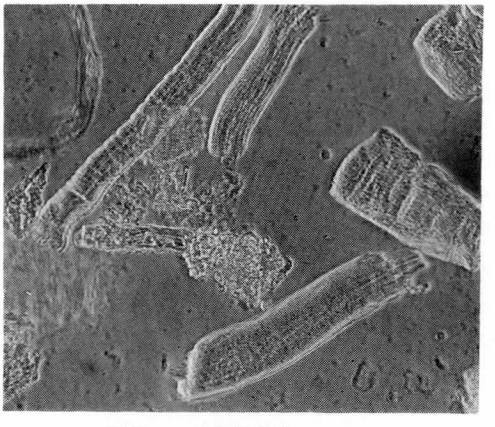


写真1　単離筋線維　×380
（倒立干渉顕微鏡による）

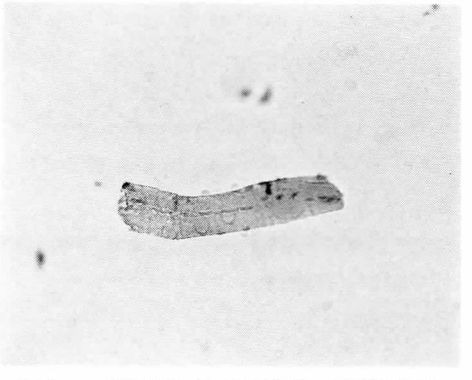


写真2　低張食塩水浸漬数分後の単離筋線維。ブレブが形成され始めている。
×210

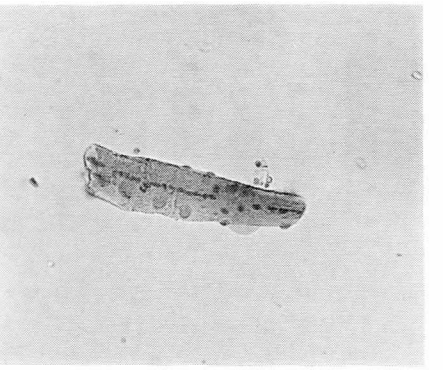


写真3　更に時間が経過するとブレブは，数，大きさ共に増大している。×210

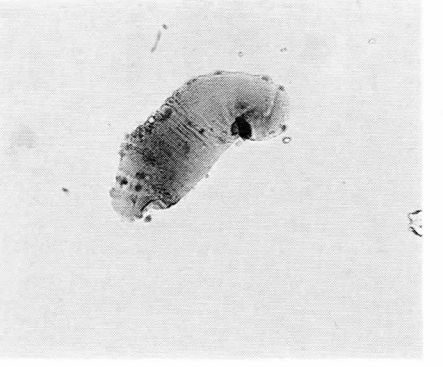


写真4　ブレブが破れて虚脱した筋線維
×210

（写真2），更に数分が経過すると，ブレブは個数，大きさともに増加した（写真3）。更に時間が経過するとブレブが虚脱し，筋細胞も虚脱して Menke のスコアでは DEAD と分類される状態となる（写真4）。低張食塩水に移して15分後にこの状態にならなかった筋線維が，全体の筋線維数に占める割合を生存率とした。

生後2週令マウスに対する BPVC 注射では，注射後4週目の生存率が高い傾向を示したが，注射前と比べて有意差はみられなかった。同週令の B10 マウスと比べると，生存率は低下していた（図1）。

生後8週令では，注射前の段階で既に B10 に比べ生存率が低下していた。しかし BPVC 注射後，徐々に生存率は上昇し，注射後4，5週令では注射前に比して有意な上昇を示すに至った（図2）。

生後50週前後のマウスにおいては，BPVC 注

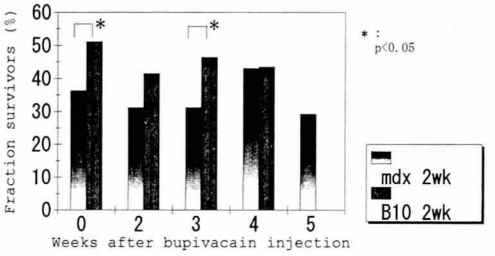


図1 Resistance for osmotic shock Mdx, B10; 2 weeks.

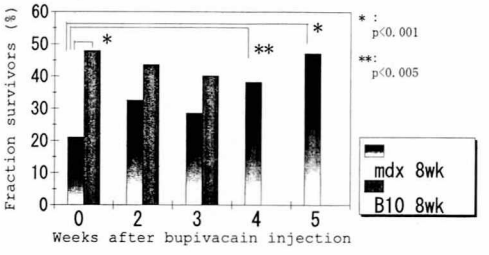


図2 Resistance for osmotic shock Mdx, B10; 8 weeks.

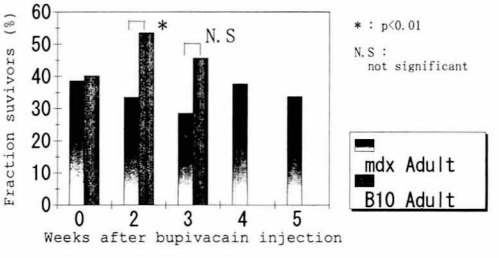


図3 Resistance for osmotic shock Mdx, B10; about 50 weeks.

射前と注射後の各時期においては，生存率に有意な変化はなかった。B10の注射前のデータは他のB10のデータに比して低値であり，何らかのアーチファクトである可能性がある（図3）。

考　察

マーカイン注射前の mdx マウス骨格筋はコントロールマウスに比して脆弱であると考えられる。これは Menke らの結果と一致しており dy の欠損によるものと考えられる。

BPVC による筋障害に対する反応は，障害時の週令によって大きく異なっていた。すなわち，筋壊死が生じはじめる頃の生後2週の mdx では，BPVC 注射後4週目に僅かな脆弱性の低下が一時的にみられたのに対し，もともと筋再生が活発な時期にあたる生後8週の mdx では筋線維の脆弱性は亢進していたものの，BPVCによる筋壊死後の再生過程で脆弱性は低下し注射後4週から5週後の段階では B10 マウスとほぼ同様な生存率を示すほどになった。しかし生後約50週の mdx では，筋再生過程における脆弱性の変化は見られなかった。

筋再生が活発な時期には賦活化した筋衛星細胞が多く，これは BPVC による障害を受けないので，この時期すなわち生後8週令の mdx では，BPVC 注射後の再生もかなり活発であることが予想される。この時期の筋線維の脆弱性が低下したことは，この時期だけに特徴的な何らかの安定化因子が，筋再生によって発現した可能性を示唆する。

筋鞘膜直下での dy と糖蛋白複合体やアクチンとの結合を補完する機能が想定されている DRP は，dy の欠損している筋線維で強く発現しているため dy の欠損による筋鞘膜の脆弱性をある程度補っていると考えられる。DRP が筋再生過程中に強く発現し，更にその発現予備能に年齢依存性があるとすれば，8週令の mdx の抵抗性が筋再生4週目以降に増加した原因とする事も可能である。

今後は，mdx マウスの加齢による特殊性をも考慮して検討する必要がある。

結　語

1）dy 欠損筋線維（mdx）について物理化学的な脆弱性を検討した。

2）madx では，脆弱性が対照に比して高かった。

3）週令によっては，実験的筋損傷後のある一定期間，脆弱性が低下する場合があった。（生後8週令の mdx）

4）dy 以外にも筋線維の安定化に寄与する因子が存在する可能性が示唆された。

参考文献

1）DiMario JX, Uzman A et al : Fiber regeneration is not persistent in dystrophic (MDX) mouse skeletal muscle. Dev Biol **148** : 314,

1991
2) Hutter OF, Burton FL et al : Mechanical properties of normal and mdx mouse sarcolemma : Bearing on function of dystrophin. J Muscle Res Cell Motil **12** : 585, 1991
3) Menke A, Jokusch H : Decreased osmotic stability of dystrophin-less muscle cells from the mdx mouse. Nature **349** : 69, 1991
4) Khurana TS, Watkins SC et al : Immunolocalization and developmental expression of dystrophin related protein in skeletal muscle. Neuromusc Disord **1** : 185, 1991

Ⅴ．治療

治療法と評価法の開発

プロジェクト研究V　治療法と評価法の開発

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　野　﨑　園　子[1)]，宮　井　一　郎[1)]，松　村　　剛[1)]
植　田　能　茂[2)]，藤　本　康　之[2)]，山　本　洋　史[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) に対する副腎皮質ホルモンの長期投与の有効性を検討した。患者は体重 1 kg あたり 1 mg の PSL を隔日に投与された。48週時の ADL 評価は，対照の EST 偽薬群では改善1名，不変2名，不変以上が3名（全体の 25％）であるのに対し，PSL 群では5名中4名（80％）であり，PSL 群において ADL が維持されている患者が多かった。さらに，96週時の ADL 評価（症例5は72週）では2名（全体の 40％）が不変と判定された。評価時に全患者が遂行しえた動作項目について統計学的検定を行うと，24週時において PSL 群の仰臥位からの起き上がり時間が EST 偽薬群に比し，有意に短縮していた ($p<0.05$)。血清 CK 値は，PSL 投与中に一時的上昇を示す患者もあったが，概ね低下する傾向がみられた。血糖上昇，尿糖陽性などや副作用を呈した患者はなかった。PSL 長期服用の DMD 患者は EST 偽薬群の患者に比し運動機能を維持していることが判明した。

目　的

「治療と評価法の開発」のプロジェクト研究として，Duchenne muscular dystrophy (DMD) に対する副腎皮質ホルモンの有効性の検討を引き続き取り上げた。多施設による検討に先駆けて，国立療養所刀根山病院では1991年10月から Duchenne muscular dystrophy (DMD) 患者に Prednisolone (PSL) を経口投与し，その効果を観察し続けている。昨年の班会議では48週投与の成績を報告したが[1)]，今回はさらに長期にわたり投与し得た DMD 患者の成績を報告する。

対象および方法

長期にわたり PSL の投与を続行している DMD 患者は，表1に示す1～5の5名で，症例6～10の5名は1993年6月以降に新たに投与を開始した症例である。すべての患者は PSL 投与開始時においては歩行可能であった。PSL 投与開始は DMD 患児の運動機能に生理的成長が関与し終える6歳を経過した時期を選択した。投与時の患者年齢は7歳0カ月～7歳11カ月，平均7歳4カ月であった。4名に家族歴を認め，6名に Dystrophin DNA の欠失を認めた。

PSL 治療のプロトコールは既報のとおりである。患者は体重 1 kg あたり 1 mg の PSL を隔日朝に投与された。体重が増減した時は適宜 PSL 投与量を補正した。

ADL テスト，運動機能テスト，筋力テストを投与前，投与後12週ごとに実施し，PSL の臨床効果を評価した。ADL テストは9項目の動作について，動作遂行の様子をビデオ記録して，4段階ないし7段階の評価を下し，運動機

表1　PSL 治療の DMD 患者一覧

		生年月日	発症年齢	PSL 投与年齢	家族歴	Dystrophin DNA 欠失
1.	M.S.	S.59. 5.12	1歳11カ月	7歳4カ月	(−)	(+)
2.	I.R.	S.59. 7. 3	3歳	7歳3カ月	(+)	(+)
3.	K.A.	S.58.11. 8	3歳	7歳11カ月	(−)	(+)
4.	T.K.	S.59.10.13	2歳7カ月	7歳1カ月	(+)	(−)
5.	I.Y.	S.59. 9.29	2歳	7歳6カ月	(−)	(+)
6.	M.S.	S.61. 3.25	3歳	7歳2カ月	(+)	(−)
7.	U.T.	S.61. 6.29	2歳	7歳0カ月	(−)	(−)
8.	N.T.	S.60. 5.21	5歳	7歳11カ月	(+)	(+)
9.	H.Y.	S.61. 7.13	3歳	7歳0カ月	(−)	(−)
10.	K.R.	S.61. 7. 4	1歳10カ月	7歳0カ月	(−)	(+)

能テストは6動作の所要時間を測定した[1]。

結　果

48週終了時の ADL 評価を表2に示す。ADL の全項目が普通にできるのは38点で，全てできないのは0点である。スコアが大きい程 ADL が保たれていることを示す。開始時および48週時の ADL 総点数の差 (a)−(b) から ADL 変化の評価を表下段に示す基準で判定すると，対照の EST 偽薬群では改善1名，不変2名で，不変以上が3名（全体の 25％）であるのに対し，PSL 群では5名中4名（80％）であり，PSL 群において ADL が維持されている患者が多かった。表3は96週時の ADL 評価（症例5は72週）を示しているが，症例2と4の2名（全体の 40％）は不変と判定された。

表4，表5に各評価時点における運動遂行所要時間の平均値を示した。( ) 内の数字は動作を遂行し得た患者数である。評価時に全患者が遂行しえた動作項目について検定すると，24週時において PSL 群の仰臥位からの起き上がり時間が EST 偽薬群に比し，有意に短縮していた ($p<0.05$)。

各評価時点における6動作の所要時間を図1

表2　ADL テスト（48週評価）

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
5. I.Y.	28	28	0	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.I.	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

表3　ADL テスト（96週評価）

PSL 治療群	96週時 ADL 総点数 (a)	開始時 ADL 総点数 (b)	(a)−(b)	判　定
1. M.S.	28	32	−4	軽度悪化
2. I.R.	27	27	0	不　変
3. K.A.	3	22	−18	著明悪化
4. T.K.	37	37	0	不　変
5. I.Y.	25*	28	−3	軽度悪化

* 印の評価は72週時のものである
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以上　著明悪化

表4　運動遂行所要時間（1）

動作項目	PSL 群	EST 偽薬群	PSL vs EST 偽薬
仰臥位からの立ち上がり			
0週	11.0±11.7 sec (8)	8.9±3.6 sec (12)	n. s.
12週	6.9± 4.2 (7)	11.1±9.8 (11)	
24週	5.9± 2.2 (4)	8.7±3.7 (10)	
48週	9.4± 5.3 (4)	13.9±8.7 (9)	
96週	7.8± 3.6 (3)		
仰臥位からの起き上がり			
0週	4.0± 1.9 sec (10)	4.1±1.7 sec (12)	n. s.
12週	3.2± 1.4 (10)	4.3±1.8 (12)	n. s.
24週	2.9± 0.9 (5)	5.7±4.2 (12)	p<0.05
48週	3.2± 1.1 (5)	6.1±5.9 (12)	n. s.
96週	3.7± 2.0 (4)		
椅子からの起立			
0週	4.6± 4.7 sec (9)	2.5±1.6 sec (12)	n. s.
12週	2.9± 1.4 (8)	2,7±2.0 (12)	
24週	5.1± 6.0 (5)	3.5±3.6 (12)	
48週	2.9± 1.2 (4)	5.0±4.8 (10)	
96週	3.0± 1.0 (3)		

表5　運動遂行所要時間（2）

動作項目	PSL 群	EST 偽薬群	PSL vs EST 偽薬
階段4段昇り			
0週	6.9± 3.7 sec (10)	5.6± 4.0 sec (12)	n. s.
12週	6.1± 3.7 (10)	8.4± 6.0 (12)	n. s.
24週	6.0± 5.2 (5)	8.3± 5.6 (12)	n. s.
48週	5.7± 3.0 (4)	15.4±13.5 (12)	
96週	4.0± 1.2 (3)		
10m 走行・歩行			
0週	7.4± 3.0 sec (10)	7.6± 2.9 sec (12)	n. s.
12週	7.1± 2.5 (10)	8.7± 4.4 (12)	n. s.
24週	7.2± 3.7 (5)	8.9± 3.3 (12)	n. s.
48週	6.3± 1.7 (4)	10.2± 5.2 (12)	n. s.
96週	6.3± 1.4 (3)		
3m 這行			
0週	7.7± 5.2 sec (10)	6.4± 2.8 sec (12)	n. s.
12週	6.3± 3.0 (10)	6.9± 3.4 (12)	n. s.
24週	5.4± 1.0 (5)	7.6± 5.0 (12)	n. s.
48週	5.6± 1.1 (5)	8.7± 7.4 (12)	
96週	5.4± 1.0 (4)		

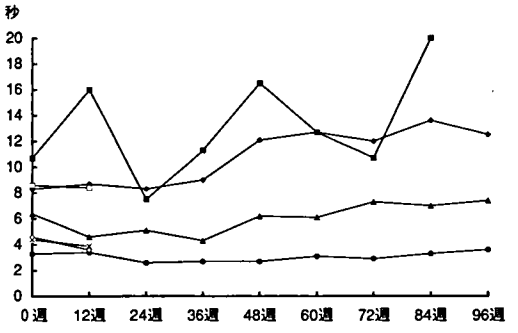


図1　仰臥位からの立ち上がり時間

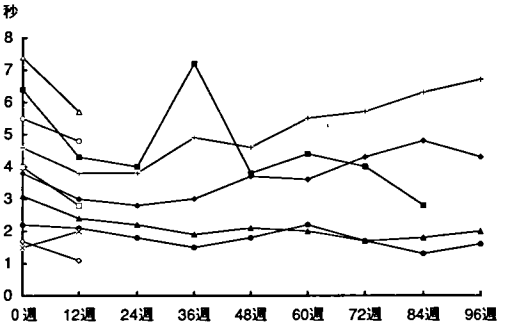


図2　仰臥位からの起き上がり時間

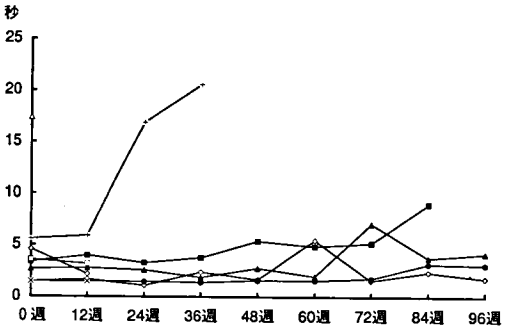


図3　椅子からの立ち上がり時間

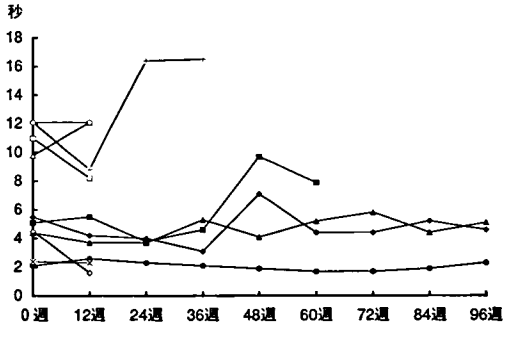


図4　階段4段昇り時間

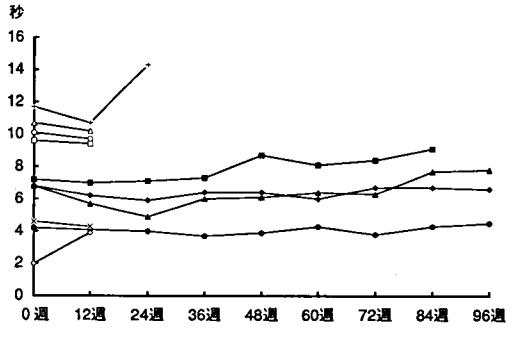


図5　10M 走行時間

から図6に示す。96週時において1名が開始時の仰臥位からの立ち上がり時間を維持し，2名が仰臥位からの起き上がり時間を維持し，3名が椅子からの立ち上がり時間，階段4段上り時間と 3m 這行時間を維持し，2名が 10m 走行時間を維持している。

PSL 投与中の血清 CK 値の変動を図7に示す。投与後一時的上昇を示す患者もあったが，

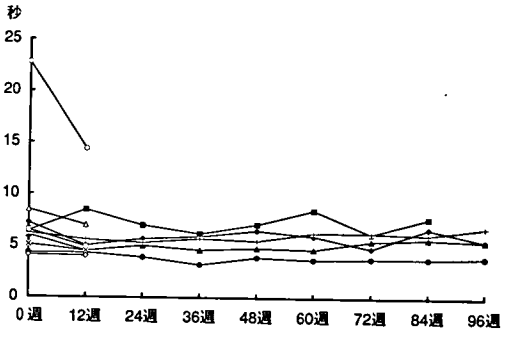


図6　3M 這行時間

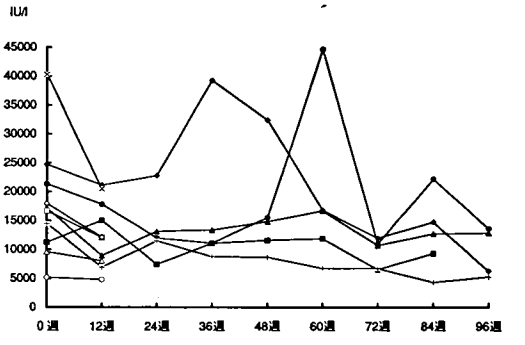


図7　血清 CK 値の経時的変化

概ね低下する傾向がみられた。

血糖上昇，尿糖陽性など PSL との関連が疑われる異常や副作用を呈した患者はなかった。

まとめ

1974年，Drachman ら[2]は DMD における副腎皮質ホルモンの有効性を報告した。その後，副腎皮質ホルモンの効果を疑問視されたが[3]，今日では長期にわたる多数例の検討より有効性が確認されつつある[4]。EST 偽薬群の経過と比較検討した今回の試みにおいても，PSL 長期服用の DMD 患者は EST 偽薬群の患者に比し運動機能を維持していることが判明した。さらに96週においても ADL 不変例が2名みられたことは注目すべきことであり，更に長期の観察を続ける予定である。

副腎皮質ホルモンの長期投与の問題点は副作用にある。今回の試みにおいては現在まで問題になるような副作用を呈した患者はいない。体重 1kg につき 1mg，隔日という投与方法が副

作用軽減に関連していると推測しているが，慎重な観察が必要であることはいうまでもない。最近，Mesa ら[5] は PSL の oxazoline 誘導体である deflazacort が副作用を少なく，長期の投与に適当であると報告している。

PSL がなぜ，DMD の運動機能障害の進展を抑制するのかは不明であるが，今後の研究が待たれる。

文　献

1）姜　進，松村　剛ら：Duchenne muscular dystrophy に対する Prednisolone 臨床効果．「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，1993，p. 307

2）Drachman DB, Toyka KV et al : Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Lancet **2** : 1409, 1974

3）Siegel IM, Miller 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

4）Criggs RC, Moxley RT et al : Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. A randomized, cotrolled trial defining the time course and dose response. Arch Neurol **48** : 383, 1991

5）Mesa LE, Dubrovsky AL et al : Steroids in Duchenne muscular dystrophy–Deflazacort trial. Neuromuscular Disorders **1** : 261, 1991

当院における進行性筋ジストロフィーに対する体外式陰圧式人工呼吸器の使用状況に関する検討

班　員　後　藤　勝　政
国立療養所西別府病院神経内科

共同研究者　杉　原　里　恵[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

当院における過去7年間の CR の使用状況を調べ，効果的な使用方法について検討した。Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の患者19例に対し，以下の項目について検討した。1）CR 夜間着用者と夜間非着用者において，使用開始から連続着用まで，ならびに死亡までの期間。さらに夜間着用した13例に対して，2）夜間使用開始時 PaO_2, $PaCO_2$, %VC の値と，夜間着用開始から連続着用まで，ならびに死亡までの期間。3）夜間着用時間，着用時圧と，連続着用，ならびに死亡までの期間。今回はいずれの検討でも有意差は得られなかったが，以下の項目が CR の間欠使用期間を延長し得ると考えられた。
1）CR の夜間着用。2）夜間着用開始時期として PaO_2 65 Torr 以上，$PaCO_2$ 65 Torr 未満。3）夜間使用条件として，着用時間5時間以上，吸引圧 15 cmH_2O 以上。また，当院における CR 使用の問題点について考察した。

はじめに

進行性筋ジストロフィーではステージの進行に伴い，呼吸不全が必発する。当院では夜間低酸素血症の改善および昼間の行動の制限を最小限とし有意義な日常生活を送ることを目的とし，1986年より体外式陰圧式人工呼吸器（以下 CR）による呼吸管理を施行している。

導入より7年を経過し，CR の開始時期などについての目安はあるものの，その使用方法は統一されておらず，開始時期，使用方法は主治医，看護婦をはじめとする医療従事者の経験によるところが大きいのが実情である。今回我々は，当院における CR の使用状況を，retrospective に調べ，その導入時期，効果的な使用方法について検討し，さらに，当院における CR 使用の問題点について考察した。

対象及び方法

対象：1986年12月から1993年9月までに当院にて CR を施行した Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）の患者19例（生存例3例，死亡例16例　平均年齢 21.3±0.7歳）

方法：以下の項目について，CR の使用期間の平均を t 検定を用いて比較検討した。
1）CR 夜間着用者13例と夜間非着用者6例において，使用開始から連続着用になるまでの期間ならびに死亡までの期間（生存例除く）。ただし，夜間非着用者は，CR 導入早期の症例で夜間着用を行わなかった5例と，昼間の練習中に呼吸不全が増悪し，死亡した1例であった。
2）夜間着用した13例について，夜間着用開始時の PaO_2, $PaCO_2$, %VC の平均値を基準にそれぞれ2群に分け，夜間着用開始から連続着用まで，ならびに死亡までの期間を比較した。

PaO_2 は 65 Torr, $PaCO_2$ は 65 Torr, %VC は 10% を基準に2群に分類した。

3）使用条件の検討のため，夜間着用時間，夜間着用圧についてそれぞれ2群に分け，上記の期間について比較した。使用時間は5時間を，吸引圧は 15 cmH_2O を基準に2群に分類した。

結　果

それぞれの群の平均使用期間を表に示す。

1）夜間着用群と夜間非着用群では，連続着用まで，ならびに死亡までの期間とも，夜間着用

表1　夜間装着の有無と連続着用，死亡までの期間

	夜間着用群 n=13	夜間非着用群 n=6	
使用開始から連続着用まで（月）	23.85±4.85	11.75±2.55	N.S.
使用開始から死亡まで　（月）	32.75±4.62	14.83±2.62	N.S.

表2　夜間使用開始時 PaO_2 と連続着用，死亡までの期間

	PaO_2 65 Torr 以上　n=7	PaO_2 65 Torr 未満　n=6	
使用開始から連続着用まで（月）	12.14±2.94	5.32±1.58	N.S.
使用開始から死亡まで　（月）	16.32±9.20	8.43±2.51	N.S.

表3　夜間使用開始時 $PaCO_2$ と連続着用，死亡までの期間

	$PaCO_2$ 65 Torr 未満　n=4	$PaCO_2$ 65 Torr 以上　n=9	
使用開始から連続着用まで（月）	10.00±3.93	7.85±2.72	N.S.
使用開始から死亡まで　（月）	17.46±8.70	8.23±2.20	N.S.

表4　夜間使用開始時 %VC と連続着用，死亡までの期間

	%VC 10%以上 n=7	%VC 10%未満 n=6	
使用開始から連続着用まで（月）	6.14±2.29	11.05±3.23	N.S.
使用開始から死亡まで　（月）	7.55±2.44	15.80±7.37	N.S.

表5　夜間使用時間と連続着用，死亡までの期間

	5時間以上 n=8	5時間未満 n=5	
使用開始から連続着用まで（月）	10.66±2.64	4.80±2.41	N.S.
使用開始から死亡まで　（月）	14.00±6.29	8.06±2.89	N.S.

表6　夜間使用時圧と連続着用，死亡までの期間

	15 cmH_2O 以上 n=7	15 cmH_2O 未満 n=6	
使用開始から連続着用まで（月）	10.9±3.03	5.50±2.09	N.S.
使用開始から死亡まで　（月）	15.5±6.21	6.20±1.68	N.S.

群で長い傾向にあった（表1）。

2）夜間着用開始時期については，開始時 PaO_2 65 Torr 以上，$PaCO_2$ 65 Torr 未満の群で連続着用まで，ならびに死亡までの期間ともに長い傾向があった（表2，表3）。%VC については一定の傾向は得られなかった（表4）。

3）夜間使用状況としては，夜間着用時間5時間以上，着用時圧 15 cmH_2O 以上の群で，連続着用まで，死亡までの期間ともに長い傾向があった（表5，表6）。しかし，いずれの検討でも有意差は得られなかった。

考　察

DMD の呼吸管理にはいくつかの方法があるが，当院では1986年12月より CR による呼吸管理を主として行っている。夜間の呼吸補助により，夜のみでなく，日中の酸素飽和度も改善することが報告されており[1]，気管切開も不要であることから，患者の活動性の維持や呼吸機能の維持に有効な方法である。呼吸器の作動回数と自発呼吸を合わせる必要があるため，呼吸不全が進行した段階では CR の導入は困難であり，また呼吸器の機能上，PaO_2，$PaCO_2$ ともに 10 Torr 程度の補正しかできないため[2]，導入の時期を逸すると有効な利用はできなくなる。一般に CR の開始適応は，$PaCO_2$ が 60 Torr を越えた場合とされている[2)3)]。当院では，CR 施行者19名のうち，CR 開始時の平均 $PaCO_2$ は 65.2 Torr と，他施設に比し導入時期が遅い傾向にあった。

この理由の1つとして，CR 導入に対する患者からの抵抗がある。幼少時より筋ジス病棟に入所し，年長者の経過を見てきているため，DMD 患者にとって，CR をつけるということは，末期状態になったことを宣言されるに等しい。このため，CR の導入時や CR の使用条件（圧や使用時間）の変更の時などにしばしば強い抵抗を示すことがある。CR を最大限に有効に利用するために，CR 導入の目的，意義について，患者に正しく理解させることが大切である。導入後早期から十分な時間と圧をかけて夜間に CR を使用することで，患者の日常の活動性や呼吸機能が維持され得ると思われる。

ま と め

当院における CR の使用状況と CR の効果的な使用方法について検討した。

当院では CR の導入時期が遅い傾向にあり，今後有効に CR を使用するために，以下の項目が重要であると考えられた。

1）導入後早期に夜間使用とする。

2）夜間使用開始時期として，PaO_2 65 Torr 以上，$PaCO_2$ 65 Torr 未満（$PaCO_2$ 60 Torr を越えた時点で導入を目指す）。

3）夜間着用条件としては，着用時間5時間以上，吸引圧 15 cmH_2O 以上。

CR 導入をスムーズに行うためには，患者に対する十分な説明と教育が必要である。

文　献

1）Hidetoshi Fukunaga, Ryuichi Okubo et al: Long-term follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ventilatory support. Muscle & Nerve **16**: 554, 1993

2）石原傳幸：進行性筋ジストロフィーの治療．Annual Review 神経 1993, 後藤文男，高倉公朋，他編，中外医学社，1993, p. 317

3）石川悠加，石川幸辰ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの夜間呼吸不全に対する鼻マスク間欠性陽圧人工呼吸の効果についての検討．臨床神経学 **33**: 856, 1993

筋ジストロフィーの呼気ガス分析における クオリティーコントロール

班　員　大　竹　　進
国立療養所岩木病院

共同研究者　毛　糠　英　治[1)]，小笠原　英　治[2)]，川　原　禮　子[3)]
佐　藤　純　子[3)]，五十嵐　勝　郎[4)]，小　出　信　雄[4)]
黒　沼　忠由樹[4)]，塩　谷　睦　子[4)]
[1)] 国立療養所岩木病院整形外科　[2)] 岩木病院麻酔科
[3)] 岩木病院内科　[4)] 岩木病院小児科

要　旨

近年，呼気ガス分析装置の進歩にともない色々な分野で呼吸代謝の測定が行われるようになったが，筋ジストロフィーでの報告はない。今回は筋ジストロフィーでの Anaerobic Threshold 測定および臨床応用の可能性について検討した。

13歳のデュシャンヌ型筋ジストロフィーを対象に安静時のカロリーメトリのほか，運動負荷時の VO_2, VCO_2 を測定した。また，健常人2例を対象に AT の日差変動を検討した。筋ジストロフィーでの呼気ガス採取はフローダイリューションマスクが有用と思われた。歩行不能例では，運動負荷法の検討が必要で，末期では呼吸管理下での臥床を基準にし，心不全例での至適運動量の決定に AT が利用できると思われた。健常人で求めた AT の日差変動を見ると2例とも20%弱の変動がみられたが，AT 測定システムの再現性を確認した。

はじめに

近年，呼気ガス分析装置の進歩にともない色々な分野で呼吸代謝の測定[1)2)3)]が行われるようになったが，筋ジストロフィーでの報告はない。Wasserman ら[4)]によって提唱された Anaerobic Threshold（以下 AT と略）は，運動強度を徐々に増やすような漸増負荷運動で，運動強度が低いときには，ミトコンドリアにおいて有酸素的エネルギー供給機構が働いているが，強度が高くなると無酸素運動となり，筋細胞中に乳酸が産生されてくる。この変化の起こる直前の運動強度あるいは，酸素摂取量（VO_2 と略）を AT と呼び，呼気ガス分析により求めることが出来る[5)]。

今回は筋ジストロフィーでの臨床応用の可能性について検討すると共に，呼気ガス分析システムのクオリティーコントロールについて検討した。

対象および方法

呼吸代謝装置は，Sensor Medics 社製呼吸代謝測定装置 2900（図1）を用い，VO_2, 炭酸ガス産生量（VCO_2 と略），分時換気量，心拍数などを求めこれらから計算される各種パラメーターを求め，漸増運動負荷が行えた例では，Beaver らによる V スロープ法で自動的に AT を測定した。

歩行不能の13歳のデュシャンヌ型筋ジストロフィー（以下 DMD と略）を対象に車椅子安静時のカロリーメトリのほか，肩関節水平内外転運動と，Calf pumping を行い，運動負荷時

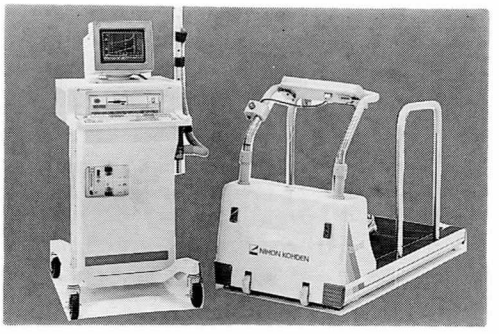
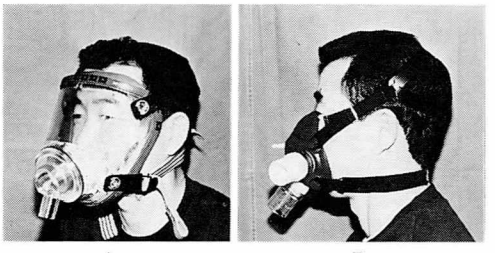


図1　呼吸代謝装置



A　　B

図2　呼気ガス採取マスク
A：フローダイリューションマスク
B：一方弁つきマスク

の VCO_2, VCO_2 を測定した。

また，健常人2例を対象にトレッドミルを用い運動負荷試験を行ない AT を測定し，同様の試験を後日も行い日差変動を検討した。トレッドミルは，走行速度を 4 km/h から1分毎に早め負荷した。

呼気ガスの採取法は，DMD ではフローダイリューションマスクを用い，健常人では一方弁つきマスクを用いた（図2）。

結　果

DMD では，車椅子上安静時の消費エネルギーは 1540 kCal/day で，上肢・下肢運動で VO_2, VCO_2 は上昇し消費エネルギーは最高 2003 kCal/day まで上昇した。運動負荷を中止すると，すぐに VO_2, VCO_2 は安静時のレベルにもどった。一定運動負荷の時間が3分であったが，一定上肢運動負荷中に VCO_2 が上昇した運動があり，この運動は，AT を超えている可能性があった（図3）。

健常人での漸増運動負荷中の VO_2, VCO_2 をそれぞれプロットすると経時的に増加しVスロープ法で自動的に AT がもとめられ，VO_2 は 1218 ml/min，運動負荷を開始して3分，走行速度は 6 km/h，その時の心拍数は 100 bpm であった。VO_2 max にたいする AT を%で表した %VO_2 max は 43% であった。

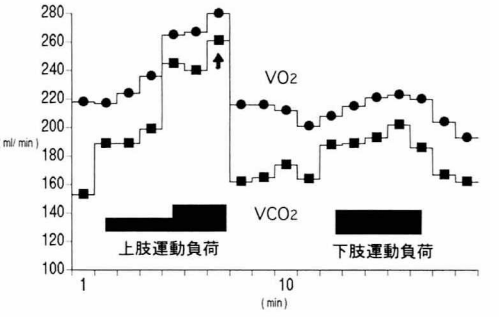


図3　運動負荷と VO_2・VCO_2
（13歳 DMD 男）

表1　Anaerobic Threshold の日差変動

	1 日 目	2 日 目
症 例 1	1218 ml/min	1505 ml/min
症 例 2	1182 ml/min	1455 ml/min

2回目も同様に運動負荷試験を行い AT を求めた。VO_2 は 1505 ml/min で 20% 弱の変動が見られたが，心拍数，運動強度は，ほぼ一致していた。

2例目はプレスバイブレスモードで呼気ガスを採取した。運動負荷により VO_2, VCO_2 はそれぞれ増加したが，自動的に AT を求めるVスロープ法では，AT を求めることはできなかった。検者がある程度コントロールできる方法で AT を求めると 1182 ml/min，1455 ml/min であった（表1）。

考　察

吸気・呼気ガス分析による呼吸代謝測定は，呼吸機能はもとより，循環機能の評価に使われるほか，代謝についても検討することができる。臨床的には，心拍出量の測定，心疾患における運動療法で注目され，エネルギー消費量の測定にも使われている。

呼吸代謝の測定は安静時エネルギー消費量を

測定できるほか，漸増負荷運動では，AT を測定出来る。また，一定負荷運動を一定時間続け，VCO_2 の変化によって，その運動が AT を超えているか，超えていないかを判定することも可能である。しかし，DMD の歩行不能例ではトレッドミルをはじめ，エルゴメーターなども使えない等の問題が残されている。

各個人の AT をもとめ，同時にその時の脈拍数がわかれば，日常の運動強度の評価を脈拍数により間接的に行うことが出来る。さらに，心不全があったり，心臓移植後で脈拍数で評価することが困難な場合でも AT を用いれば運動強度の評価を行うことができる[6]。また，治療薬剤の使用前後の AT を比較することにより薬効判定も可能である。

さらに，DMD の末期では，安静臥床時でもすでに AT を超えている可能性もあり，安静時に対する治療法の研究が必要である。

健常人で求めたATの日差変動を見ると2例とも 20% 弱の変動がみられた。変動の原因としては，トレッドミルの誤差・呼気ガス分析における誤差などが考えられる。伊東らによれば，30% を越える場合もあると報告されており[5]，運動負荷試験の誤差としてとらえておく必要がある。

結　語

筋ジストロフィーでの呼吸代謝測定の意義について検討した。呼気ガス採取はフローダイリューションマスクが有用と思われた。歩行不能例では，運動負荷法の検討が必要である。末期では，呼吸管理下での臥床を基準にする必要がある。心不全の至適運動量の決定に AT が利用できる。健常人，AT 測定システムの再現性を確認した。

参考文献

1）吉田敬義：anaerobic threshold について．臨床スポーツ医学　**9**：729-743, 1992

2）八田秀夫：乳酸の産生と除去の LT との関係．臨床スポーツ医学　**9**：745-750, 1992

3）中村好男：体力の評価指標としてのいわゆる AT の意味．臨床スポーツ医学　Vol **9**, 751-756, 1992

4）Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, 谷口興一，吉田敬義共訳：運動負荷テストとその評価法．南江堂，1989

5）伊藤春樹：AT を基準とした運動療法．呼と循 **40**：1173-1182, 1992

6）Kavanagh T：Exercise training after heart transplantation. Herz　**4**：243-250, 1991

Duchenne muscular dystrophy (DMD) の呼吸不全に対する NIPPV の効果

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者　野　﨑　園　子，宮　井　一　郎，松　村　　剛
国立療養所刀根山病院神経内科

要　旨

呼吸不全末期（日中 $PaCO_2$ が 60 Torr 以上）の Duchenne muscular dystrophy（以下 DMD）患者19名に NIPPV を行い，その効果を検討した。1回換気量 300～350 ml，21時から翌7時までは1分間，20回前後で強制換気を，日中は短時間，数回の補助換気を行った。NIPPV 開始年齢は15歳11カ月～29歳7カ月，平均20歳11カ月。8名は食物誤飲などで急性呼吸不全に陥り緊急入院後，呼吸管理を受けた。2名は挿管され TIPPV を受け，呼吸状態の改善後に NIPPV に移行した。

NIPPV 開始から1993年9月末日までの期間は179～1163日，平均598.3日，11名が NIPPV 開始から1年以上経過。4名は本人の強い希望で退院し，在宅人工呼吸に移行，退院から平均289日経過しているがトラブルなし。1名が NIPPV 開始242日後に痰による窒息で急死。NIPPV により $PaCO_2$, PaO_2 は著明に改善。離脱時間は平均10.7時間。NIPPV は呼吸不全の有力な治療法であるが，さらに長期の観察が必要である。

目　的

呼吸不全末期にある Duchenne muscular dystrophy（以下，DMD と略）患者に対する気管切開・陽圧人工呼吸器による管理は著明な延命効果をもたらすが，濃厚な医療・看護のため患者の quality of life (QOL) を低下させる欠点を有する。我々は1990年7月から nasal mask による IPPV（以下，Nasal intermittent positive pressure ventilation, 以下 NIPPV と略）を導入し，その効果を検討して来たので報告する。

対象および方法

対象は日中 $PaCO_2$ が 60 Torr 以上に上昇した呼吸不全末期[1] の DMD 患者19名である（表1）。

NIPPV の1回換気量は 300～350 ml，送気ガスの FiO_2 は PaO_2 が 90 Torr 以上になるように調整した。NIPPV の実施時間は，21時から翌日7時までは1分間，20回前後の強制換気のモードで，日中は病状に応じて短時間の NIPPV を数回，補助換気のモードで行った。NIPPV の換気効率を上げるためにマスクを顔面に強く密着させる必要があるが，そのために鼻根部に発赤，びらん，潰瘍が生じた時は鼻マスクを鼻プラグに替え NIPPV を実施した。

NIPPV 実施にあたり患者・家族に病状を十分に説明し，承諾を得た。

結　果

NIPPV 開始時年齢は15歳11カ月～29歳7カ月，平均20歳11カ月であった。症例2, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14の8名は食物誤飲，痰による窒息，気道感染症などにより呼吸不全状態に陥り，

表1　NIPPV 施行の患者一覧

	発症年齢	NIPPV 開始年齢	末期呼吸不全から NIPPV まで	NIPPV から現在まで	備　　考
1. N.M.	5歳11カ月	15歳11カ月	105日	1163日	
2. H.Y.	1歳6カ月	19歳9カ月	1	1101	痰による窒息で緊急入院
3. T.K.	4歳	17歳	27	996	
4. B.T.	4歳7カ月	20歳9カ月	13	934	
5. I.Y.	5歳	16歳10カ月	13	847	痰による窒息で緊急入院，挿管
6. K.T.	6歳7カ月	22歳5カ月	3	825	
7. T.T.	2歳5カ月	19歳10カ月	42	805	食物誤飲で緊急入院，挿管
8. U.S.	6歳	18歳8カ月	78	677	外泊中，痰による窒息
9. T.T.	5歳	24歳6カ月	32	242	呼吸不全で緊急入院，死亡
10. Y.K.	5歳11カ月	19歳6カ月	2	617	痰による窒息で緊急入院，在宅人工呼吸409日
11. O.H.	7歳	22歳1カ月	38	588	
12. N.K.	6歳	21歳9カ月	7	179	感冒で緊急入院，在宅人工呼吸114日
13. T.Y.	4歳	17歳	64	304	感冒で緊急入院，在宅人工呼吸198日
14. Y.T.	3歳	21歳10カ月	212	498	呼吸不全で緊急入院，在宅人工呼吸357日
15. T.A.	3歳	22歳5カ月	6	230	
16. T.T.	3歳	23歳6カ月	19	270	
17. Y.M.	3歳	24歳11カ月	343	185	
18. K.Y.	4歳	29歳7カ月	340	200	
19. K.T.	3歳10カ月	19歳4カ月	1	350	

当院に緊急入院した後，呼吸管理を受けた。このうち症例5，7の2名は挿管され Tracheal intermittent positive pressure (TIPPV) を受け，呼吸状態が改善した後に NIPPV に切り替えられた（表1）。

呼吸不全末期から NIPPV 開始までの期間は，1～343日，平均70.8日であった。NIPPV 開始から 1993年9日月末日現在までの期間は，179～1163日，平均598.3日で，11名が開始から1年以上経過している。症例10，12，13，14の4名は患者本人の強い希望で退院し，現在，三電源式携帯人工呼吸器を用いて在宅で生活している。退院から1993年9月末までの期間は114～409日，平均289日である。

症例9の1名のみが NIPPV 開始242日後に痰による窒息により急死した。

図1に日中の IPPV に加え，21：00から翌朝まで NIPPV を続行した時の PaO_2 と $PaCO_2$

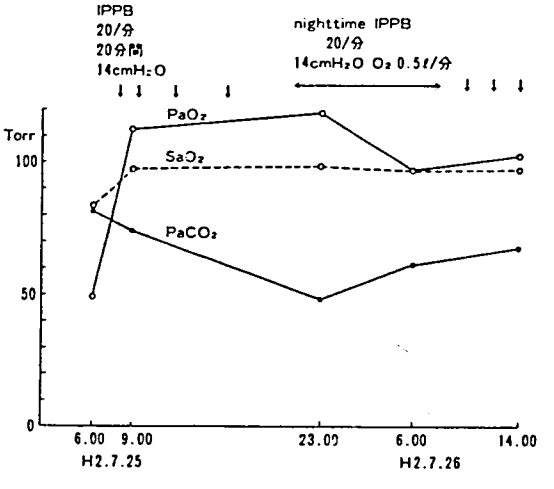


図1　夜間 NIPPV 施行中の $Paco_2$, Pao_2 の変化

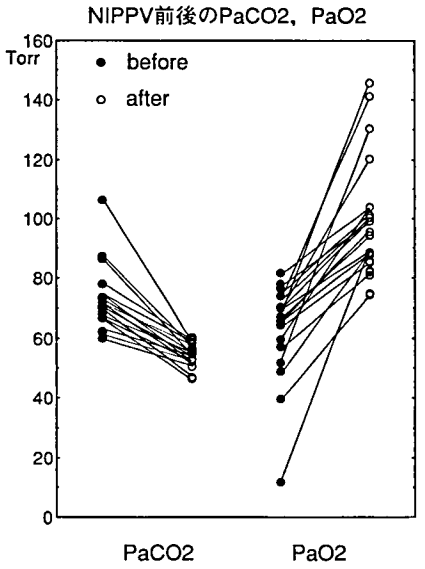


図2　NIPPV 前後の $Paco_2$, Pao_2 の変化

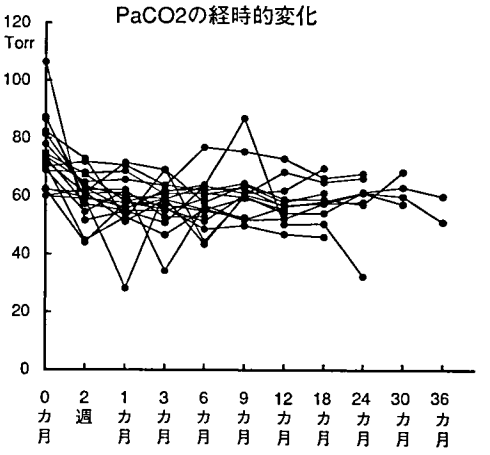


図3　$Paco_2$ の経時的変化

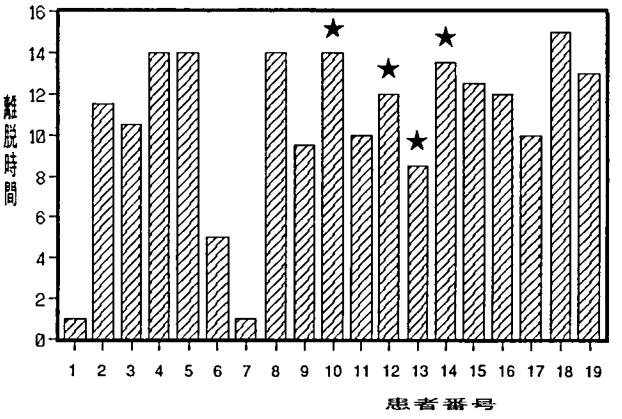


図4　離脱時間（1993年9月末現在）

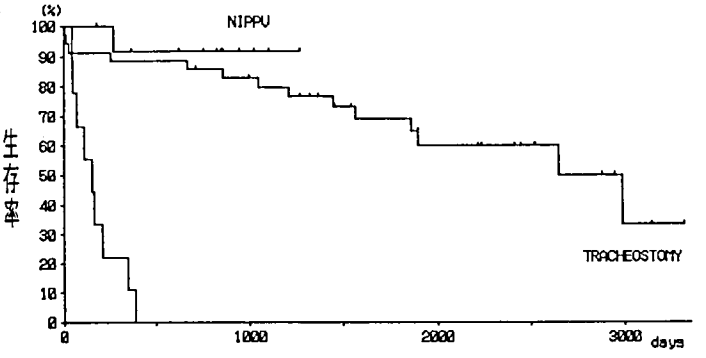


図5　NIPPV 例，気管切開例，自然経過例の生存曲線

の変化を示した。前日朝に観察された PaO_2 と $PaCO_2$ の逆転は消失しており，夜間の NIPPV が有効であることを示している。

NIPPV 前後の $PaCO_2$, PaO_2 の変化を図2に示す。$PaCO_2$ は 72.1±11.0 Torr から 54.9±3.6 に下降し，PaO_2 は 63.8±16.5 から 97.8±21.8 に上昇した。

図3に $PaCO_2$ の経時的変化を示す。$PaCO_2$ は 55〜60 Torr の範囲に良好に維持されている。

現時点における日中の離脱時間を図4に示す。18名の平均離脱時間は10.7時間で，NIPPV 患者はこの時間を利用して病棟内外における文化活動や行事に参加し，QOL の維持・向上に努めている。星印の在宅患者では，3名では離脱時間が12時間を越えている。在宅人工呼吸患者は当院外来で定期的検査を受けているが，現在のところトラブルは生じていない。

図5に NIPPV 症例，気管切開症例，積極的な呼吸管理を実施しなかった自然経過例の生存率曲線を示す。NIPPV 群では自然経過群に比し，有意に延命している。

考　察

DMD では日中の $PaCO_2$ がそれほど上昇していないにもかかわらず，睡眠中の $PaCO_2$ が著明に上昇したり，SaO_2 が低下したりする。NIPPV は夜間の呼吸状態の改善するために実施されることが多く，その実施基準が議論されている[2)3)]。夜間における呼吸状態が NIPPV によって改善することは，具体例を提示したように明白である。

今回は日中の $PaCO_2$ が 60 Torr を上回った，呼吸不全末期患者に NIPPV を行い，効果を検討した。NIPPV 実施により，日中 $PaCO_2$ は有意に低下し，PaO_2 も有意に上昇し，NIPPV が呼吸状態を著しく改善することが明らかになった。そして19名のうち死亡したのは，痰による窒息死の1名のみであった。以上のことから，NIPPV は呼吸不全末期においても有力な方法である。人工呼吸器からの離脱時間も平均10.7時間であり，患者はこの時間を用いて種々の文化活動に勤しんでいる。また自らの希望で退院し，在宅人工呼吸を実施している患者が4名も存在することは，NIPPV が患者の QOL を維持する良い方法であることを示している。

しかし，マスクによる鼻根部びらん・潰瘍や換気効率の経時的低下など，問題点がないわけではない。鼻根部びらん・潰瘍については，圧迫壊死を生じないマスクの改良が望まれる。また NIPPV が，どの程度長期にわたって実施できるか，気管切開との優劣などの検討は今後の課題として残されている。

文　献

1）石原傅幸，宮川雅仁ら：進行性筋ジストロフィーの治療．Medical Way **4**：45, 1987

2）Bach JR, O'Brien J et al：Management of end stage respiratory failure in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve **10**：177, 1987

3）石川悠加，石川幸辰ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの夜間呼吸不全に対する鼻マスク間欠性陽圧人工呼吸の効果についての検討．臨床神経 **33**：856, 1993

筋ジストロフィー患者における心室性不整脈の検討

班　員　大　竹　　進
国立療養所岩木病院

共同研究者　川　原　禮　子[1)]，佐　藤　純　子[1)]，五十嵐　勝　朗[2)]
小　出　信　雄[2)]，黒　沼　忠由樹[2)]，塩　谷　睦　子[2)]
小笠原　英　治[3)]，毛　糠　英　治[4)]
[1)] 岩木病院内科　[2)] 岩木病院小児科　[3)] 岩木病院麻酔科　[4)] 岩木病院整形外科

要　旨

筋ジストロフィー患者に対して経年的にHolter心電図を施行し，心室性期外収縮 VPC と心室頻拍 VT の出現様式，不整脈と心機能，呼吸機能との関連，治療効果について検討した。
対象：対象は成人筋ジストロフィー23例である。方法：対象者に1986年から定期的にHolter心電図を装着し，解析した。検討内容1）心室性不整脈の出現様式，2）自覚症状の有無，3）低酸素血症の有無，4）心機能の状態，5）呼吸管理と VPC 数との関係，6）治療効果。結果：VT の発生は4例にあり，そのうち3例は BMD であった。2）自覚症状認めたのは持続性 VT の1例で，重篤な臨床経過を辿った。3）VT 発生時に低酸素血症はなかった。4）BMD では，著しい心機能低下あり。5）呼吸管理後の VPC 減少は3例にあった。6）VT の Control は Disopyramide 単独投与は3例であり，Disopyramide と Aprindine の併用が1例であった。考察：筋ジストロフィー，特に BMD では VT に対する注意が必要である。VT の Control に disopyramide は有用であった。

はじめに

筋ジストロフィーの臨床の場において，不整脈は高頻度で認められ，対応については更なる検討が必要である。経年的 Holter 心電図を中心とした不整脈の観察から，VPC と危険な不整脈とされている VT の出現様式について検討し，心機能，呼吸機能との関連を調べ，治療効果についての検討を加えた。対象ならびに方法：対象は現在国立療養所岩木病院に入院している成人筋ジストロフィー23例で，男性20例（42.2±12.2歳 M±SD），女性3例（44.5±12.9）。病型の内訳はベッカー型筋ジストロフィー（BMD）3例（33.7±8.4），デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）6例（26.8±4.8），筋緊張性ジストロフィー（MYD）7例（51.1±4.7），肢体型ジストロフィー（L-G）7例（50.3±4.6）である。対象者に1986年から，症例によって年に1—12回の頻度で Holter 心電図（DMC HOLTER KIT 日本光電）を装着し，解析した。検討内容（Table 1）1）VPC の出現様式：2連発 VPC および VT の有無。これら不整脈がみられる場合はその時の VPC 最多個数，巣点（Focal）数。みられない場合は，観察期間中における VPC の最多個数，その時の巣点数。2）自覚症状の有無，3）その時における低酸素血症の有無：動脈血ガス分析またはパルスオキシメータ（OXYPAL 日本光電）にて，血中酸素飽和度 85％以上を低酸素血症なしとした。4）心機能について：左室駆出率（Ejection Fraction EF）を，核医学検査（横河メジカルシステムの Starcam シンチレーションカメラシステム，GE 社製 PAGE ソフ

Table 1 心室性不整脈の出現様式と呼吸，心機能との関係

症例	性	年齢	病型	VPC 個数/hr	VPC 巣数	VPC 2連発	VPC VT	自覚症状	低酸素血症	EF (%)
1	M	24	BMD	248	3	+	+	−	− (O_2)	22
2	M	39	BMD	429	4	+	+	+	−	40
3	M	39	BMD	81	2	+	+	−	− (O_2)	38
4	M	20	DMD	664	5	−	−	−	− (N)	18
5	M	22	DMD	87	12	−	−	−	− (N)	29
6	M	27	DMD	381	8	−	−	−	− (T)	38
7	F	30	DMD	229	1	−	−	−	− (T)	/
8	M	31	DMD	1	1	−	−	−	− (T)	65
9	M	32	DMD	44	7	−	−	−	− (T)	39
10	M	43	MYD	322	2	−	−	−	+	/
11	F	48	MYD	148	2	−	−	−	+ (N)	60
12	M	50	MYD	10	3	+	−	−	+	/
13	M	52	MYD	35	4	−	−	−	+ (O_2)	60
14	M	53	MYD	504	7	+	−	−	− (O_2)	60
15	F	55	MYD	103	7	−	−	−	− (T)	76
16	M	57	MYD	5	1	−	−	−	−	65
17	M	44	L-G	291	7	+	−	−	−	65
18	M	44	L-G	24	2	−	−	−	−	70
19	M	51	L-G	6	1	−	−	−	−	66
20	M	51	L-G	46	4	−	−	−	−	/
21	M	52	L-G	−	−	−	−	−	−	78
22	M	55	L-G	−	−	−	−	−	−	86
23	M	55	L-G	725	6	+	+	−	−	69

O_2：酸素吸入
N：NIPPV
T：気管切開

ト)，または心エコー検査 (HITACHI EUB-151) にて算出した。5）呼吸管理と VPC 数との関係：酸素吸入，NIPPV，気管切開例において，その前後の VPC の変動について検討した。6）治療効果：VT の Control に Disopyramide ならびに Aprindine を投与し，その効果について検討した。結果 (Table 1)：1）筋ジストロフィー23例中心室性不整脈の発生は21例で頻度は 91％であった。そのうち2連発は7例に，VT は4例に発生していた。病型別には BMD 3例中全例に VT が認められた。2）自覚症状があったのは，持続性 VT にて重篤となった一症例のみであった (Fig. 1) 28秒間持続した症例を含め他の症例において VT は，定期検査の際偶然発見された (Fig. 2, 3)。3）VT 発生時には低酸素血症は認められなかった。4）BMD では著しい心機能低下が認められた。5）VPC の発生数が 100個/day 以上あり呼吸管理前後で十分観察できた6例のうち，呼吸管理後，VPC に明らかな減少を認めたのは3例あった (Fig. 4)。変動なしは2例で，そのうち1例は VT 発生例であった (Fig. 5)。6）治療 (Fig. 6, 7)：VT の Control については Disopyramide 単独投与は3例あり，それに Aprindine を併用したのが1例あった。2例に VT の再発があり，薬剤の血中濃度の確認と投与量の修正が必要とされた。

考　察

心室性不整脈の発生については，基礎疾患を有する場合とそうでない場合があり，その対応も多様である。Messineo ら[1] によれば拡張型心筋症の場合，30個/時間 以上の VPC は 35～83％，3連発以上は 42～60％にみられ，またうっ血心不全の死亡例の 50％は突然死で，VT あるいは心室細動によるものだとされる。

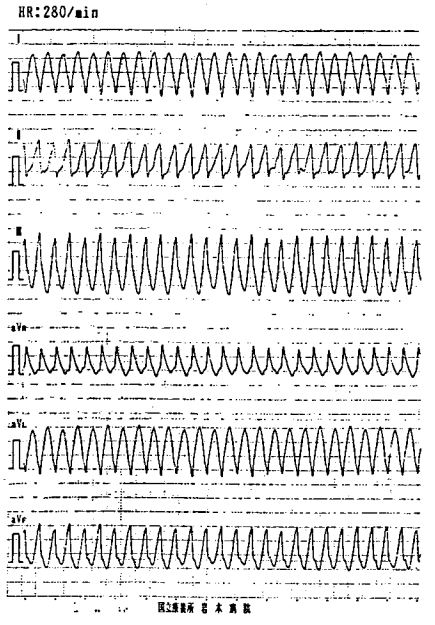


Fig. 1 VT 発作時の四肢誘導による心電図
(症例2，1990年12月)

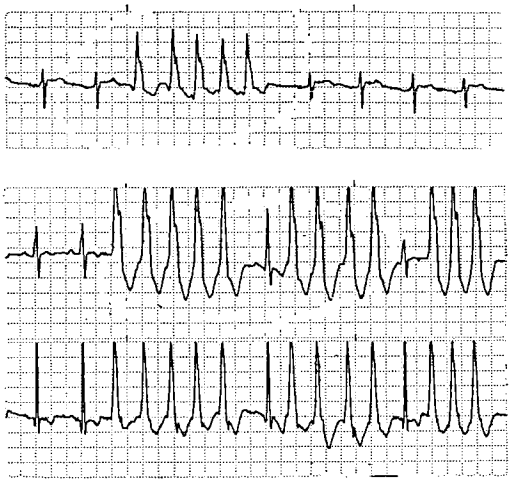


Fig. 2 VT 発生時における Holter 心電図
症例1：1993年5月（上段）
症例3：1993年8月（中，下段）

筋ジストロフィーにおいては，内在性を含め拡張型心筋症を呈している場合が多く，不整脈もそれに準じた概念で対応した。我々が観察した筋ジストロフィー患者の VPC の特徴は，その数の多さと多源性ならびに連発であった。VPC における重症度の判定には，Lown の分類が広く用いられ[2]，連発が最も高い grade に位置している。

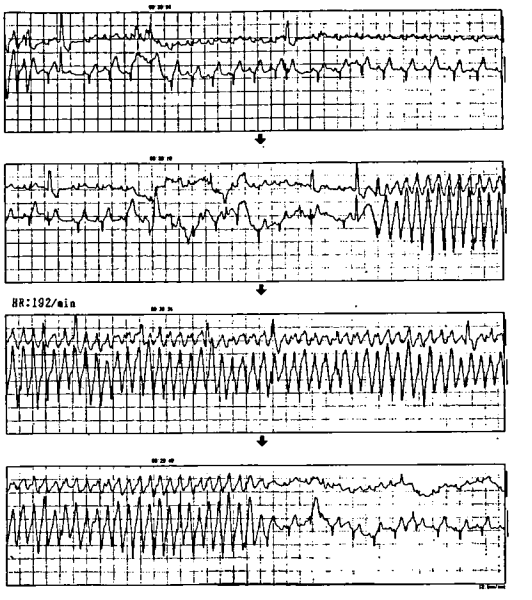


Fig. 3 VT 発生時における Holter 心電図
(症例23，1993年1月)

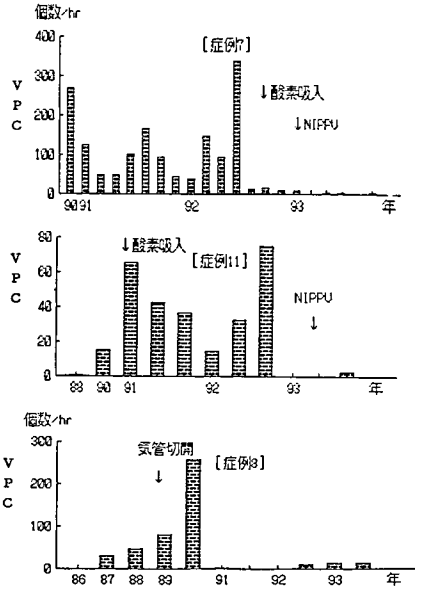


Fig. 4 VPC 発生数と呼吸管理との関係
症例7：酸素吸入効果のみられた一例
症例11：NIPPV 効果のみられた一例
症例8：気切効果のみられた一例

VT とは，レートが毎分100以上の心室起源の QRS 波が3個以上連続して出現するものと定義され[3]，臨床的には持続性と非持続性の VT

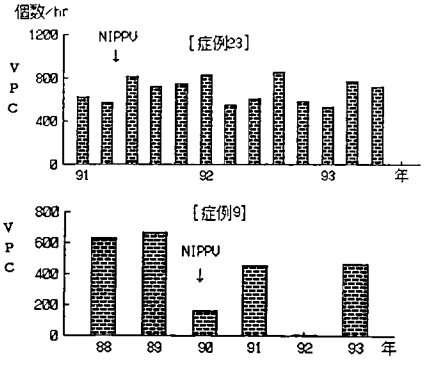


Fig. 5 VPC 発生数と呼吸管理との関係
症例23：変化なし
症例9：どちらともいえず

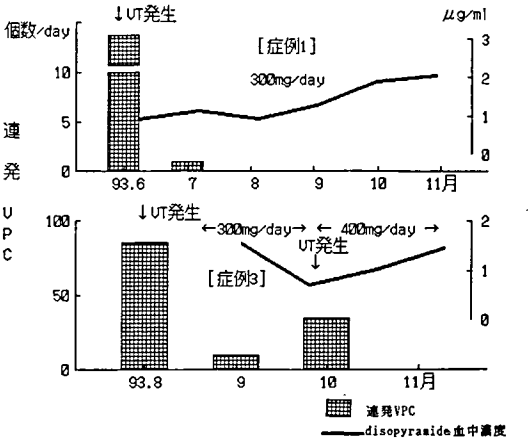


Fig. 6 Disopyramide 経口投与によるコントロール
上段：300 mg/day にてコントロール中
下段：400 mg/day に増量してコントロール中

に分けられる。持続性 VT は，頻拍の持続が30秒以上続くか，血行動態が悪化し30秒以内に停止のための処置を要するものとされ[4]，その基準に満たないものは非持続性 VT となる。非持続性 VT は，器質的異常を認めない場合は，自然予後は良好と考えられているが，拡張型心筋症の約 50％に認められる非持続性 VT の合併例では突然死の危険は高くなるという[5]一般的には基礎疾患をもつ症例において，非持続性 VT は，治療の対象とされている。VT において，上述の持続時間は重症度を左右するが，VT のレートが速いほど，血行動態に与える影響も大きくなり，これに心機能の低下が加われば，更に循環動態は悪化する。我々の経験した BMD の1例における VT は，これら3つの要素を満たし，致死的不整脈としての重篤な経過を辿ったが，Disopyramide の静脈注射が奏効し救命しえた。

低酸素血症の改善は VPC 数を抑制することはあっても，VT の発生とは関連がなかった。筋ジストロフィーにおける VT 発生のメカニズムに anoxia は直接的に関与していないと考えられる。我々は，DMD に限られた検討ではあったが，ECG の波形分析から，血中酸素飽和度が十分に保たれている状態でも，心筋障害

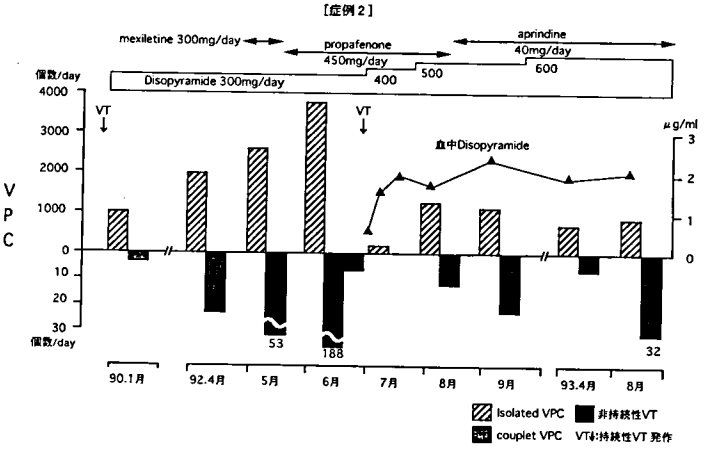


Fig. 7 Disopyramide と Aprindine による Control

は進行していると報告した[6]。VT 発生には，このような心筋障害の進行が関与していると推定される。

Disopyramide は心機能低下している症例においては，第一選択とはならないとする見方がある。しかし左室機能と disopyramide 投与有効，無効例との間には有意の差がなかったとの報告[7] もある。症例 2 については Mexiletine の投与も試みたが，連発 VPC の抑制がみられず，Disopyramide を増量する結果となった (Fig. 7)。他の症例に，Disopyramide を投与した主な理由は，先の症例における奏効を考えてのことであった。しかし 2 例において非持続性 VT の再発を認め，投与量の修正が必要とされた。心筋の感受性低下など血中濃度の上がりにくい原因が存在している可能性がある。今後，心電図の QT 延長等の副作用に留意しながら管理していく必要がある。結論：筋ジストロフィーの臨床の場においては，日常的に発生している非持続性 VT と，致死的不整脈である持続的 VT に対する注意が必要である。特に BMD では VT の発生頻度は高い。Disopyramide は VT の Control に有用であった。

文　献

1) Messineo FC : Ventricular ectopic activity : prevalence and risk. Am J Cardiol **64** : 53J, 1989

2) Lown B, Graboys TB : Management of patients with malignant ventricular arrythmias. Am J Cardiol **39** : 910, 1977

3) The Criteria Committee of the New York Heart Association : Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, p. 216, Little Brown, Boston, 1979

4) 相沢義房，江部克也：心室頻拍の診断と重症度. 不整脈，東京，南江堂，1990, p. 106

5) 相沢義房，江部克也：心室頻拍の診断と重症度. 不整脈，東京，南江堂，1990. p. 116

6) 五十嵐勝朗，川原禮子ら：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 4 年度研究報告書，1993, p. 485

7) 近藤一正ら：Class I 抗不整脈薬の単回経口投与が慢性心不全患者の左室機能に及ぼす影響—運動心プール法による検討，臨床薬理 **22** : 231, 1991

心不全に対する血管拡張剤の効果の検討

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小児科

要　旨

断層心エコー検査により DMD での心機能の変化を5年間観察した。その結果，自然経過としては左室拡張末期径は拡大し，左室駆出率は徐々に低下した。また胸部レントゲン写真での CTR には有意な変化はなかった。左室駆出率がやや低下した症例に血管拡張剤を投与することによって左室駆出率は改善し，非使用群では低下傾向が続いたことと対照的な経過であった。しかし心機能がきわめて低下した症例では，血管拡張剤投与後も心不全が進行し，致命的となった。

DMD では一般に心機能が軽度低下状態にあり，臨床症状が出現する前に血管拡張剤等を投与することは有効であると思われた。

緒　言

DMD において心不全が死因の1つになることは多くの認めるところであるが，心不全を早期に発見することが必ずしも予後を改善するかどうかは定かではない。一方，慢性心不全に対する血管拡張剤の有効性が認識され，一般臨床では強心剤，利尿剤と並んで広く使用されている。昨年までの検討では DMD 患者は平均して左心機能は低下しており，血管拡張剤の早期投与は心不全の経過を改善することが期待された。しかし DMD での心機能の自然歴は十分には解明されておらず，客観的な心機能のパラメーターを何で表すかという問題と，強心剤などの薬物治療や人工呼吸器の使用など，経過を修飾する因子が多いことより，血管拡張剤の有効性を論じるのは容易ではない。著者らは同一の検者が5年間継続して心エコーでの左室機能を測定し，測定者のばらつきを除外して心機能を評価した上で，血管拡張剤の有効性を検討し，その有効性が示唆されたので報告する。

対　象

少なくとも3年以上の経過を追跡しえた DMD 患者で，血管拡張剤使用群はカプトリル投与群6例であり，血管拡張剤未使用群12例を対照群とした。カプリトル群は心不全症状出現前の症例で，左室駆出率は34〜38％，投与期間は6カ月である。また以前からエナラプリルを心不全症状が見られた症例に投与をしていたので，その経過を併せて評価した。エナラプリル投与開始時の左室駆出率は15〜35％，投与期間は2年から10カ月である。

方　法

安静臥位にて左室短軸像，または左室長軸像における左室Mモード心エコー図をストリップチャートに記録し，左室駆出率を求めた。同時に上肢血圧，頸動脈波，左室駆出時間を測定し，昨年までの方法と同様に，左室壁応力（ESWS）と左室平均円周短縮速度（mVcfc）の関係を求めた。

結　果

ESWS と mVcfc の関係は Colan らの報告と比較して図1に示した。昨年までの報告と同様に，DMD 全般に EWSW が高く mVcfc が低い，つまり左室収縮力が低下している割に，左室には大きな負荷がかかっていることが示された。

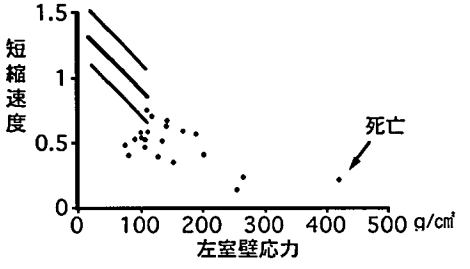


図1　左室壁応力と左室円周短縮速度
左上に Colan らの正常値 ±2SD を示す。

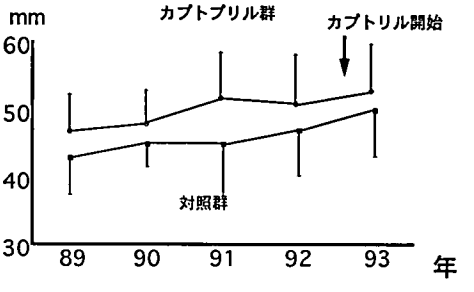


図2　左室拡張末期径の変化
対照群では最近3年間で有意に拡大しているが（$p<0.05$），カプトリル群では有意な変化ではない。

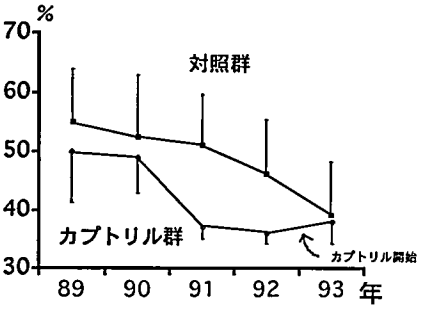


図3　左室駆出率の変化
対照群では最近3年間で有意に低下したが（$p<0.01$），カプトリル群では治療後駆出率が低下していない。

5年間の心エコー検査の測定結果を示す。対照群は 43.6±6.6 から 49.3±6.8 へと左室拡張末期径は有意に拡大していた。カプトリル群でも 47.2±6.2 から 47.7±5.9 へと有意に拡大傾向を示した（図2）。しかし左室駆出率でみると対照群では5年間で 56.4±7.5 から 39.0±9.2 へと低下し，1992年から1993年にかけても 43.7±9.2 から 39.0±9.2 に低下しているが，カプトリル群では5年間では 49.6±8.8か

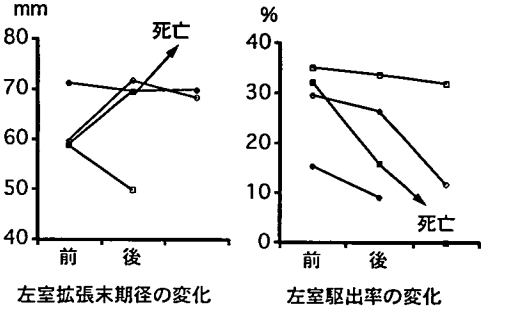


図4　エナラプリル使用前後のエコー所見
左室駆出率の低下傾向が目立つ。

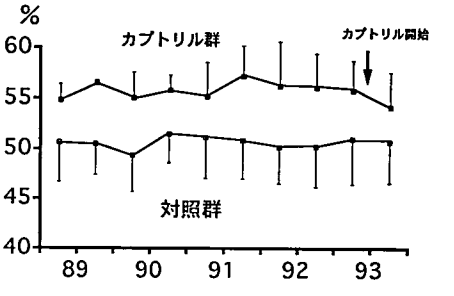


図5　CTR の変化
カプトリル開始後若干の低下があるが有意な変化ではない。

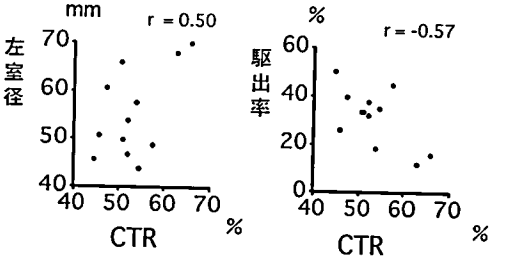


図6　CTR とエコー所見
CTR は駆出率との相関がやや強いもののばらつきが大きい。

ら37.5±3.8へと低下しているものの，治療開始前後では 35.6±1.8 から 37.5±3.8 へと左室駆出率は改善している（図3）。一方，エナラプリル群では左室拡張末期径は拡大，縮小両方の変化がみられたが，左室駆出率は低下傾向が続いた（図4）。

胸部レントゲン写真での心胸郭比の変化を治療前の5年間についてみると，対照群は 51±4%から 51±5, カプトリル群は 55±2 から 56±3 で有意な変化を示さなかった。カプトリル群について治療前と治療開始後4カ月では 56±3 から 54±3 でこれも有意な変化ではなかった（図5）。

胸部レントゲン写真での CTR と断層心エコー図の結果を比較すると，CTR と左室拡張末期径は r=0.50 とあまり相関は強くなかった。CTR と 左室駆出率は負の相関があり，左室径よりは CTR との相関が強かった（r=−0.57）（図6）。

考　案

DMD において呼吸管理が進歩し，生存期間が伸びるにしたがって心不全に対する治療も重要な要素を占めるようになってきた。また明らかに心不全が呼吸不全に先行する症例がある。その際，心機能を非侵襲的に評価し，治療効果を判断することは決して容易でない。

胸部レントゲン写真，心エコー検査，心臓核医学検査などはそれぞれに簡便さ，客観性，鋭敏さなどで一長一短である。

今回の報告を含め，5年間の心エコー検査の結果は同一検者により行われ，検査時期等も含めて，かなり条件を同一にして検討してきた。その結果では，DMD では左室拡張末期径は有意な増加傾向を示し，左室駆出率は有意に低下傾向にあった。しかし胸部レントゲン写真では CTR の変化としては捕らえることができなかった。このことは直ちに胸部レントゲン写真の有用性を否定するものではないが，心不全の有無を論じる上で，注意すべき点であろう。その点，胸部 CT による心臓・胸郭比は胸部レントゲン写真の欠点を補う方法である。一方，心エコー検査を CTR と比較すると，左室拡張末期径よりも左室駆出率と CTR の相関の方が強かった。左室径を測定する上で，胸郭の変形などにより，正確な左室短軸像を得ることが困難なことがあり，左室内径を過大に測定している可能性がある。

左室壁応力は単なる左室の径の変化のみならず，心筋の厚さ，血圧などを加味した値であり，DMD での病態をよく反映している。即ち収縮力が低下した上に，左室心筋の菲薄化があり，そこへ必要以上の高い血圧が加わっている。そこで我々は，後負荷を軽減することで心臓への過度の負担を取り除くため，血管拡張剤を使用してきた。当初は臨床的に心不全症状が出現し，心エコー検査上も心機能が低下している場合にエナラプリルを使用してきたが，心不全が進行し死亡した症例を3例経験した。今回報告したカプトリル群では臨床症状としては心不全を認めず，心エコー上駆出率が低下した状態であり，予防的投与と言える。その結果，対照群では左室駆出率の低下傾向が続いたのに対し，カプトリル群では低下傾向にあった左室駆出率が若干改善した。長期的な経過を待たないと，DMD の予後に与える影響は判断できないが，短期的には徐々に低下する心機能を改善していることを示していた。またエナラプリル群では心機能低下が顕著になった状態であり，薬剤としての効果は比較できない。むしろ心機能が極端に低下しないうちに治療を開始すべきと考える。

結　語

心エコー検査を中心として心機能の経過を調べた。5年間で左室拡張末期径は拡大し，左室駆出率は低下した。しかし CTR は有意な変化を示さなかった。左室駆出率がやや低下した症例にカプトリルを使用したところ，左室駆出率が若干改善し，心不全症状が進行する前の血管拡張剤の投与は有用であると思われた。

参考文献

1）The CONSENSUS Trial Study Group : Effect of vasodilators of survival in chronic heart failure. Am J Cardiol **55** : 1110, 1985

Duchenne 型筋ジストロフィーの血清 CK 値に対する ビタミン B_2，ニコチン酸アミドの影響

班　員　本　家　一　也
国立療養所医王病院

共同研究者　崎　田　朝　保
国立療養所医王病院理学療法部

要　旨

ミトコンドリアミオパチィーの治療に用いられているビタミンB群を Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）患者に投与し，その影響を調べた。10才から17才，機能障害度4から6の DMD 患者6名にニコチン酸アミド，酪酸リボフラビンを主とする混合ビタミン剤を1年間，連日経口投与した結果，自然経過では低下する血清 CK, Aldolase, GOT 値の低下は認められず，また，対照群に比べ，投与群で運動機能が悪化したとの所見も認められなかった。以上より，これらのビタミンは DMD の筋組織に何等かの影響を及ぼすと考えられ，今後，筋細胞のエネルギー代謝に対する影響について調べる必要がある。

目　的

筋ジストロフィーの治療に関しては，現在，筋芽細胞移植や遺伝子治療が注目されているが，これらの治療法の確立には，まだ時間を要すると思われ，薬物治療への積極的な取り組みもかかせない。現在，ステロイドやダントロレンナトリウムの有効性が検討されているが，本研究では，ミトコンドリア代謝異常の治療に用いられているビタミンB群[1]を Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）患者に投与し，その影響を検討した。

対象および方法

投与患者は年齢10才から17才，機能障害度ステージ4から6の6名で，13才から20才，ステージ4から7の6名を比較対照者とした（表1）。投与群，対照群は共に当院に入院中で，全員ノイキノン 30 mg/日を服用していた。

投与したビタミンの種類及び1日投与量はニコチン酸アミド 90 mg，酪酸リボフラビン 69 mg，パントテン酸カルシウム 90 mg，硝酸チアミン 9 mg，塩酸ピリドキシン 9 mg，アスコルビン酸 600 mg で（表2），約1年間，連日経口投与し，血清中の筋肉系酵素を1カ月毎に，また，運動機能を2カ月毎に測定した。

表1　Patient characteristics at entry

	Patient No.	Age (Yr)	Weight (kg)	Stage
Administered Group	1	10	25.6	4
	2	11	32.8	4
	3	12	38.5	5
	4	15	31.8	5
	5	14	40.1	5
	6	17	27.0	6
Control Group	7	13	31.4	4
	8	13	31.6	6
	9	14	24.2	6
	10	12	47.0	7
	11	15	41.6	6
	12	20	47.8	6

表 2

	投与ビタミン	一日投与量	
Vit. B 類	ニコチン酸アミド	90 mg	(50-100 mg)
	酪酸リボフラビン	69 mg	(30-100 mg)
	パントテン酸カルシウム	90 mg	
	硝酸チアミン	9 mg	(10 mg/kg)
	塩酸ピリドキシン	9 mg	(50-100 mg)
Vit. C	アスコルビン酸	600 mg	(250-4000 mg)

※ 症例1の投与量は 2/3
※ ( ) 内はミトコンドリアミオパチーに対する投与量

結　果

1）血清中の筋肉系酵素の変化

Creatine Kinase (CK), Aldolase (ALD), Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) を測定したが，やや変動が大きいため，試験開始前1カ月と直前での測定値の平均値と開始後5カ月，6カ月の平均値，開始後11カ月，12カ月の平均値をそれぞれ比較検討した。

CK 値は投与群では開始前で 3039±670 (mean±SD) IU/L, 開始後5，6カ月で 3724±995, 開始後11，12カ月で 3682±891 と開始前に比べ，開始後有意 ($p<0.05$) に上昇したが，対照群ではそれぞれ 2533±849, 2699±1834, 2318±691 と有意な変動は認められなかった (図1)。

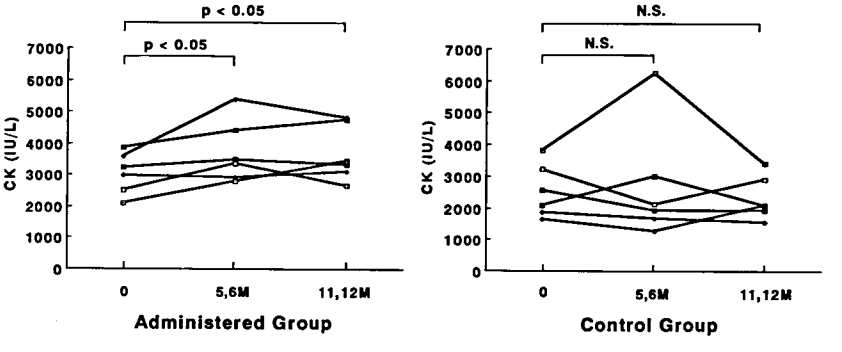


図 1

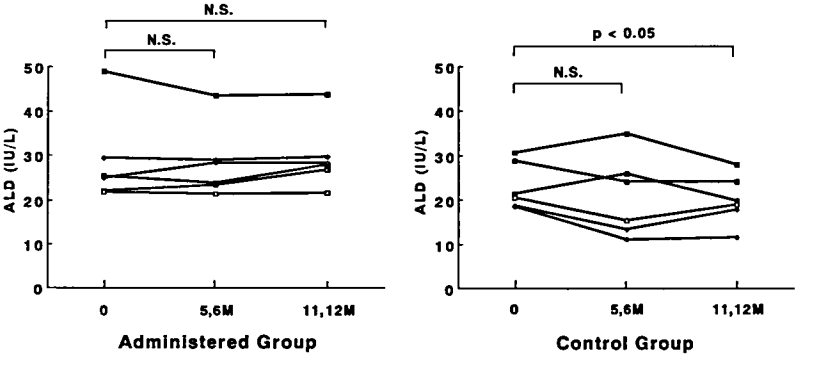


図 2

ALD 値は投与群では開始前で 28.7±10.31 IU/L, 5, 6ヵ月後で 28.2±8.0, 11, 12ヵ月後で29.6±7.4と有意な変動は認められなかったが，対照群ではそれぞれ 23.1±5.2, 20.8±9.1, 20.0±5.6と開始前に比べ，11, 12ヵ月後で有意（$p<0.05$）に低下していた（図2）。

GOT 値は投与群では開始前で 75.8±5.6 IU/L, 5, 6ヵ月後で 86.8±11.8, 11, 12ヵ月後で 94.0±16.9 と開始前に比べ，開始後有意（$p<0.05$）に上昇し，対照群では，それぞれ 80.5±21.4, 62.2±23.4, 59.0±9.3 と開始前に比べ，11, 12ヵ月後で有意（$p<0.05$）に低下していた（図3）。なお，r-GTP，総ビリルビンも測定したが，異常は認められず，また，投与群で心臓異常が特に悪化したということもなかった。

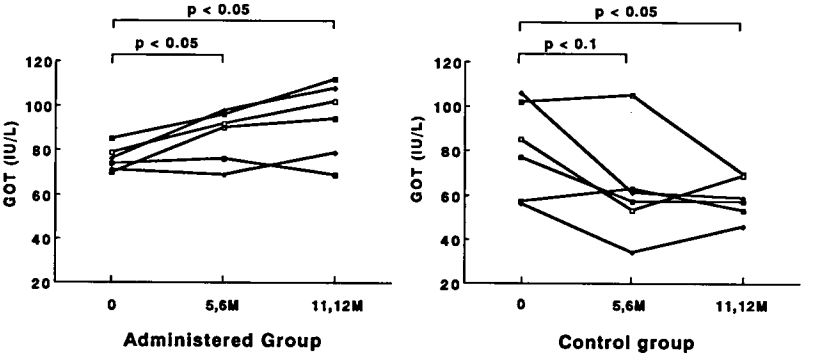


図 3

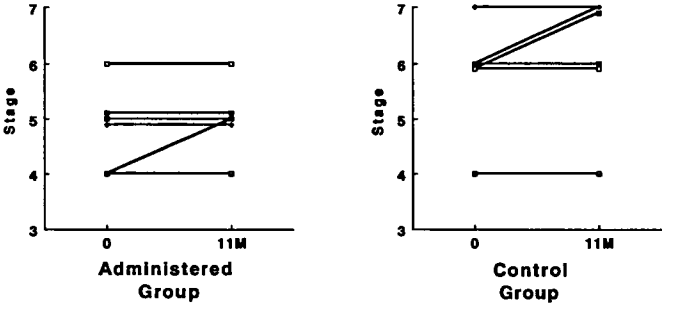


図 4

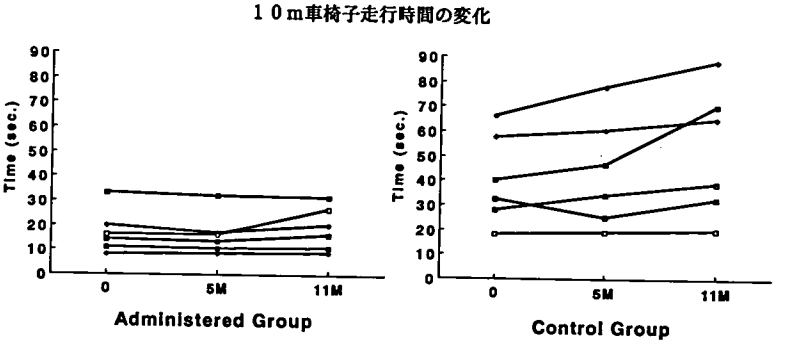


図 5

2）運動機能の変化

機能障害度では，投与群で1名が11カ月後ステージ4から5に移行していたが，他の5名は同一ステージを維持していた。対照群では2名がステージ6から7に移行した（図4）。

運動機能検査値の変化については，全員が試験期間中測定可能であった 10m 車椅子走行時間で検討したが，投与群では1名で16.1秒から11カ月後26.7秒に延長した以外，大きな変動は認められなかった（図5）。

考　察

多発性筋炎ではステロイド投与に反応すれば血清 CK 値は低下し，筋力も回復してくる。筋ジストロフィーにおいても，動物実験を含めて，薬物投与の効果を検討する場合，血清 CK 値が低下するかが重要視される。しかし，筋ジストロフィー，とくに DMD の場合，病状の進行と共に血清 CK 値が低下すること[2),3)]や，進行の遅い例では比較的 CK 値が高いことから，CK 高値の意味あいが炎症性疾患とは異なるように思われる。

今回の1年間の検討では，数種類のビタミン剤投与により自然経過では低下する血清中の筋肉系酵素は低下せず，また，対照群に比べ運動機能が悪化したという所見は認められなかった。血清 CK 値が筋肉量に相関しているとも考えられ，今後，これらビタミンの筋細胞に対する影響について検討していく必要がある。なお，今回，剤型の関係でビタミンの混合剤を用いたが，ビタミン B1, B6 の投与量は極小量で，ニコチン酸アミド，リボフラビンの投与量はミトコンドリアミオパチィーに用いられる量[1)]であることから，この2種類のビタミンに注目していきたい。

ま と め

DMD 患者にビタミンB群を1年間投与し，その影響を検討したが，自然経過では低下する血清中の筋肉系酵素は低下せず，これらビタミンは筋組織に何等かの作用を及ぼすと考えられる。なお，ビタミン投与によると思われる筋力低下は認められなかった。

文　献

1）Przyrembel H : Therapy of mitochondrial disorders. J Inher Metab Dis **10** : 129, 1987

2）高柳哲也，水野恵介ら：CPK 活性の推移よりみた PMD の病態．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年度研究報告書，1981，p. 76

3）小長谷正明，河野慶三ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症長期観察例の血清 CPK 活性値の推移 臨床神経 **21** : 150, 1981

研究成果の刊行に関する一覧表

平成５年度

平成5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	最近の諸問題	国立療養所における重心・筋ジス病棟のあゆみ（あゆみ編集委員会 編集）第一法規	205-211, 1993
2. F. Kanda Y. Fujii K. Takahasi T. Fujita	Dual energy X-ray absorptiometry in neuromuscular diseases	Muscle & Nerve	in press, 1994
3. 村田顕也 高柳哲也 他	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	臨床神経学	24(3)：印刷中, 1993
4. T. MORIUCHI N. KAGAWA K. HIZAWA M. MUKOYAMA	AUTOPSY ANALYSES OF THE MUSCULAR DYSTROPHIES	Tikushima J exp Med	40(1-2)：83-93, 1993
5. K. Ono J. Abe N. Kagawa K. Ii K. Hizawa	Immunohistochemical analysis of myoblast proliferation and differentiation in experimental skeletal muscle regeneration	Zentralbl Pathol	139：231-237, 1993
6. 大澤真木子 西村敏 鈴木暘子 宍倉啓子 杉江秀夫 河上牧夫 横田和子	先天性多発性関節拘縮症を呈した致死型carnitine palmitoyltransferase欠損症の1剖検例	小児科診療	56(3)：437-448, 1993
7. 大澤真木子 斎藤加代子 新井ゆみ 炭田澤子 鈴木典子 王治平 鈴木暘子 宍倉啓子 平山義人 福山幸夫	正常幼児の日常動作機能について	東女医大誌	63(臨時増刊号)：15-21, 1993
8. 大澤真木子	福山型先天性筋ジストロフィー	小児科診療	56(増刊号)：148, 1993
9. 大澤真木子 金井信子	小児疾患の診断基準と治療の要点 神経疾患	小児科臨床	46(増刊号)：1841-1848, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
10. 大澤真木子 炭田澤子	福山型先天性筋ジストロフィーの治療	Modern Physician	13(7):1062-1063, 1993
11. Y. Arai M. Osawa K. Shishikura H. Suzuki K. Saito Y. Fukuyama H. Sugie	Computed tomography and magnetic resonance imaging of affected muscle in childhood acid α-glucosidase deficiency: a case report	Brain & Development	15(2):147-152, 1993
12. H.B. SARNAT H.Z. DARWISH P.G. BARTH C.L. TREVENEN A. PINTO S. KOTAGAL K. SHISHIKURA M. OSAWA R. KOROBKIN	Ependymal Abnormalities in Lissencephaly/Pachygyria	J Neuropathol Exp Neurol	52(5):525-541, 1993
13. 泉達郎 M.L.P. NOVO 大澤真木子 斎藤加代子 福山幸夫	福山型先天性筋ジストロフィーの大脳ガングリオシド分析	東女医大誌	63(臨時増刊号):22-25, 1993
14. 斎藤加代子 大澤真木子 近藤恵里 池谷紀代子 山内あけみ 小峯聡 佐久間泉 森田玲子 宍倉啓子 鈴木暘子 原田隆代 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	東女医大誌	63(臨時増刊号):26-35, 1993
15. 炭田澤子 大澤真木子 新井ゆみ 村杉寛子 鈴木典子 平澤恭子 宍倉啓子 鈴木暘子 平山義人 斎藤加代子 福山幸夫	先天性筋ジストロフィー児におけるけいれんの臨床的脳波学的所見	東女医大誌	63(臨時増刊号):36-42, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
16. 池谷紀代子 斎藤加代子 近藤恵里 小峯聡 山内あけみ 大澤真木子 三島真弓 高橋里恵子 原田隆代 福山幸夫	剖検例の筋組織におけるジストロフィンの免疫組織化学的研究	東女医大誌	63(臨時増刊号):43-53, 1993
17. 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 福山幸夫	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わらず正常知能である Duchenne 型筋ジストロフィーの1例	東女医大誌	63(臨時増刊号):54-59, 1993
18. 近藤恵里 斎藤加代子 池谷紀代子 大澤真木子 小峯聡 宍倉啓子 鈴木暘子 福山幸夫	生前 Duchenne 型筋ジストロフィーと診断されていた兄の剖検骨格筋と，先天性筋ジストロフィーである妹の生検骨格筋におけるジストロフィンの免疫組織化学的検討	東女医大誌	63(臨時増刊号):60-69, 1993
19. 池中晴美 大澤真木子 炭田澤子 平沢恭子 新井ゆみ 鈴木暘子 宍倉啓子 鈴木典子 斎藤加代子 福山幸夫	前臨床段階で肝機能障害と診断されていた Duchenne 型筋ジストロフィー	東女医大誌	63(臨時増刊号):70-73, 1993
20. 小泉ひろみ 臼井紀久 大塚春美 井上孝夫 大澤真木子 福山幸夫	新生児，未熟児の Prader-Willi 症候群の臨床像	東女医大誌	63(臨時増刊号):158-162, 1993
21. 小林由美子 宍倉啓子 大澤真木子 鈴木暘子 池中晴美 小峯聡	慢性炎症性脱髄性根神経炎（CIDP）の1小児例	東女医大誌	63(臨時増刊号):285-292, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
平山義人 福山幸夫			
22. 洲鎌倫子 篠崎昌子 浦本恭子 宍倉啓子 大澤真木子 鈴木暘子 平山義人 福山幸夫 小林槇雄 今井三喜	新生児期より重篤な呼吸障害を呈した centronuclear myopathy の1剖検例	東女医大誌	63(臨時増刊号):293-303, 1993
23. N. SUZUKI M. OSAWA K. SHISHIKURA H. SUZUKI Y. ARAI Y. FUKUYAMA H. SUGIE S. TSURUI	A CASE OF LOW PHOSPHORYLASE B KINASE ACTIVITY WITH BIPHASIC PERIODIC PARALYSIS: PHOSPHORYLASE B KINASE CONVERSION ABNORMALITY	東女医大誌	63(臨時増刊号):304-314, 1993
24. 山岡光子 泉達郎 新井ゆみ 宍倉啓子 大澤真木子 鈴木暘子 粟屋豊 福山幸夫	ミオパチーを伴った Marinesco-Sjogren 症候群の1小児例	東女医大誌	63(臨時増刊号):315-321, 1993
25. 小峯聡 斎藤加代子 吉田眞 松崎美保子 鈴木暘子 宍倉啓子 新井ゆみ 高橋里恵子 大澤真木子 佐藤幹二 對馬敏夫 横田和子 福山幸夫	Hoffmann 症候群を呈した阻害型 TRAb 陽性の甲状腺機能低下症の1例	東女医大誌	63(臨時増刊号):322-330, 1993
26. 今野真紀 大澤真木子 宍倉啓子 新井ゆみ 鈴木典子 鈴木暘子 平山義人	結節性硬化症の同胞(兄)を持つ Becker 型先天性筋強直症の1男児例	東女医大誌	63(臨時増刊号):331-337, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
福山幸夫			
27. 武藤順子 大澤真木子 宍倉啓子 鈴木暘子 今泉友一 柳垣繁 福山幸夫 三木哲郎 山縣英久 永田道子	遺伝子解析により表現促進を解明した筋強直性ジストロフィーの1母児例	東女医大誌	63(臨時増刊号):338-344, 1993
28. Liwen. WU H. OGUNI M. OSAWA Y. FUKUYAMA	FUKUYAMA TYPE CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY WITH CENTROTEMPORAL EEG FOCI	東女医大誌	63(臨時増刊号):345-352, 1993
29. 板垣泰子 斎田恭子 西谷裕 松尾雅文 西尾久英	2世代にわたり女性発症者を見たデュシャンヌ型筋ジストロフィー症の一家系	臨床神経学	33(4):377-381, 1993
30. 石川悠加 石川幸辰 岡部稔 南良二	脊髄性筋萎縮症(中間型)に対する夜間の鼻マスクによる間歇性陽圧人工呼吸の試み	日本小児学会誌	97(1):134-138, 1993
31. 亀田桂司 石川幸辰 石川悠加 南良二	Duchenne 型筋ジストロフィー心不全例における Denopamine(カルグート)の長期投与経験	小児科診療	56(8):1635-1639, 1993
32. 石川幸辰 石川悠加 住谷晋 南良二	Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血漿エンドセリンの検討	小児科診療	56(9):1747-1750, 1993
33. 石川悠加 石川幸辰 南良二	Duchenne 型筋ジストロフィーの夜間呼吸不全に対する鼻マスク間欠性陽圧人工呼吸の効果についての検討	臨床神経学	33(8):856-861, 1993
34. 石川悠加 石川幸辰 南良二	Duchenne 型筋ジストロフィーの重症うっ血性心不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害剤の使用経験	医療	47(9):720-724, 1993
35. M. TAKAHASHI Y. NAKAMURA Y. MITSUI T. MATSUI S. YORIFUJI J. KANG	A Clinical Study of Cerebrolysin (FPF 1070) on Alzheimer's Disease and Cerebrovascular Dementia	Alzheimer's Disease: Advances in Clinical and Basic Research (Edited by B Corain, k Iqbal et al) John	597-601, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
N. IWAMOTO M. FUJIMOTO		Wiley & Sons Ltd	
36. 橋本和季 清水輝夫	ミオグロビン	内科	71(6):1076-1078, 1993
37. 橋本和季	筋萎縮	北海道医報	784:4-7, 1993
38. K. Shima N. Minami A. Takei K. Nakane S. Doi S. Maguchi T. Yoshida K. Tashiro	MYOTONIC DYSTROPHY AND PAROTID GLAND TUMORS	Can J Neurol Sci	20(suppl.4):S221, 1993
39. 大竹進 中島菊雄 原田征行	自己血回収装置によるジベカシン(DKB)の除去率	日本骨・関節感染症研究会記録誌	7:16-17, 1993
40. 木下真男 岡田聡 親松忠行 井口裕章	重症筋無力症と免疫	BRAIN and NERVE	45(10):909-916, 1993
41. 木下真男 親松忠行	重症筋無力症	総合臨床	42(増刊号):1672-1677, 1993
42. 木下真男	運動器I　筋生検	現代病理学大系 21A　中山書店	45-46, 1992
43. S. Katayama N. Takeshita T. Yano T. Ubagai Xiao Jin Qiu Y. Katagiri H. Kubo S. Hirakawa	DELETION DETECTION FOR DIAGNOSIS OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY IN THE JAPANESE POPULATION −COMPARISOM BETWEEN THE POLYMERASE CHAIN REACTION AND THE SOUTHERN BLOT ANALYSIS−	Jpn J Human Genet	38:177-184, 1993
44. 松岡幸彦	筋緊張性ジストロフィーの予後	モダンクリニカルポイント神経内科	216-217, 1993
45. 松岡幸彦 武上俊彦	形態的にみた神経系の老化　末梢神経	CLINICAL NEUROSCIENCE	11(9):968-969, 1993
46. 今村陽子 名倉英一 中山誠子 篠田昌孝 木村昌之 加知輝彦	ステロイドパルス療法が奏功した劇症型多発性筋炎の1例	医療	47(4):286-290, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
向山昌邦 山田英雄			
47. 向山昌邦 檜澤一夫 香川典子 高橋桂一	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に関する研究－24剖検例の検討－	臨床神経学	33(11):1154-1156, 1993
48. 小長谷正明 本田仁 飯田光男	好酸球性筋炎における血清ミオシン軽鎖1値－治療による推移－	医療	47(11):890-893, 1993
49. 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋緊張性ジストロフィーの分子生物学	細胞工学	12(2):124-132, 1993
50. 木原幸一 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋緊張性ジストロフィー症の1家系における遺伝子診断	臨床神経学	33(3):266-270, 1993
51. 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋ジストロフィーと遺伝子異常 筋緊張性ジストロフィー症	最新医学	48(4):508-515, 1993
52. 山縣英久 山中直樹 三木哲郎 荻原俊男	特集／神経疾患・筋疾患－分子レベルの病態・治療　筋強直性ジストロフィー	臨床分子医学	1(5):495-502, 1993
53. 山縣英久 山中直樹 三木哲郎 荻原俊男	特集：分子臨床神経学　筋緊張性ジストロフィーの分子遺伝学的研究の進歩	日本臨床	51(9):2474-2480, 1993
54. 武藤順子 大澤真木子 宍倉啓子 鈴木暘子 今泉友一 柳垣繁 福山幸夫 三木哲郎 山縣英久 永田道子	遺伝子解析により表現促進を解明した筋強直性ジストロフィーの1母児例	東女医大誌	63(臨時増刊号):338-344, 1993
55. 塚本浩子 乾幸治 岡田伸太郎	PCR 法を用いる Duchenne 型／Becker 型筋ジストロフィーの保因者診断と出生前診断	日本臨床	51(9):2428-2434, 1993
56. 塚本浩子 乾幸治	第1章　神経・筋・皮膚疾患 D. 筋ジストロフィー	小児疾患の DNA 診断　三輪書店	49-55, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
57. N. Narita H. Nishio Y. Kitoh Y. Ishikawa Y. Ishikawa R. Minami H. Nakamura M. Matsuo	Insertion of a 5'Truncated L1 Element into the 3'End of Exon 44 of the Dystrophin Gene Resulted in Skipping of the Exon during Splicing in a Case of Duchenne Muscular Dystrophy	J. Clin. Invest	91 : 1862-1867, 1993
58. 松尾雅文	ジストロフィン研究の新展開	日本小児科学会雑誌	97(3) : 655-658, 1993
59. S. Kuroki T. Saida M. Nukina T. Haruta M. Yoshioka Y. Kobayashi H. Nakanishi	Campylobacter jejuni Strains from Patients with Guillain-Barre Syndrome Belong Mostly to Penner Serogroup 19 and Contain β-N-Acetylglucosamine Residues	Ann Neurol	33 : 243-247, 1993
60. 吉岡真三 山本豊城 吉岡三恵子 黒木茂一	特発性小児脳梗塞例の検討	脳神経外科	21(7) : 611-616, 1993
61. 松本茂男 山本豊城 吉岡三恵子 森竹浩三	小児難治性てんかんに対する側頭葉焦点切除術の経験	神戸市立病院紀要	31 : 29-32, 1993
62. 吉岡三恵子	多発神経炎	今日の小児治療指針（編集 塙嘉之，三河春樹，重田政信，矢田純一）医学書院10版	512, 1993
63. 吉岡三恵子	小児の症候群 Rud 症候群	小児科診療	56(増刊号) : 135, 1993
64. 安東範明 藤本泰代 安東美波留 真野行生 高柳哲也	Duchenne 型筋ジストロフィー症の新しい歩行分析	臨床神経学	32(9) : 962-968, 1992
65. 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－	臨床神経学	32(9) : 956-961, 1992

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
66. 久保雅宏 松岡優 秋田裕司 早渕康信 松家豊 黒田康弘	Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心室遅延電位の研究 加算平均心電図の周波数領域および時間領域の解析	心臓	25(8):900-906, 1993
67. 足立克仁 川井尚臣 松家豊 森内幹 檜澤一夫	Duchenne 型筋ジストロフィー患者における心肥大に関する研究－臨床所見ならびに剖検所見による検討－	神経内科	39(6):616-622, 1993
68. 久保雅宏 松岡優 早渕康信 後口ユリ 多田羅勝義 松家豊 黒田泰弘	Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における加算平均心電図の周波数解析　解析区間の影響および高周波成分の定義に関する検討	呼吸と循環	41(11):1073-1077, 1993
69. 松家豊 野島元雄	筋ジストロフィー	装具治療マニュアル　疾患別・症状別適応　第2版 医歯薬出版	121-135, 1993
70. Ji-en Zhao K. Yoshioka T. Miike M. Miyatake	Developmental studies of dystrophin-positive fibers in mdx, and DRP localization	Journal of the Neurological Sciences	114:104-108, 1993
71. T. Tamura K. Yoshioka Y. Jinno N. Niikawa T. Miike	Dystrophin isoforms expressed in the mouse retina	Journal of the Neurological Sciences	115:214-218, 1993
72. 福永秀敏 納光弘	老年者の多発性筋炎（皮膚筋炎）	老化と疾患	6(2):223-228, 1993
73. H. Fukunaga R. Okubo T. Moritoyo N. Kawashima M. Osame	Long-term follow-up of patients with duchenne muscular dystrophy receiving ventilatory support	MUSCLE & NERVE	16:554-558, 1993
74. 福永秀敏 加世田俊 岩城宏之	筋萎縮性側索硬化症の今日的問題 －病名告知と呼吸器装着－	日本医事新報	3632:32-34, 1993
75. 迫田俊一 竹永智 吉嶺厚生	筋緊張性ジストロフィーにおける睡眠ポリグラフィーの検討 －終夜睡眠と昼寝の比較－	国療沖縄医誌	14(1):65-69, 1993

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
富山 由美子 高嶋 博			
76. 貝谷 久宣	遺伝子治療 期待と課題	読売新聞	1993

平成5年度　運営の経過

○平成5年4月20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5年7月21日	平成5年度ワークショップ　　於：日本都市センター
	第1回幹事会開催
	第1回班員会議開催
○平成5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5年9月1日	精神・神経疾患研究委託事業の契約締結
○平成5年10月5日	分担研究費配分（90%）
○平成5年10月8日	研究班会議演題および抄録提出締切
○平成5年11月30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
12月1日	研究班会議（第2日）
	第2回班員会議開催
○平成6年1月14日	研究報告書原稿提出締切
○平成6年1月24日	精神・神経疾患研究委託費評価部会　　於：全共連ビル
○平成6年1月25日	筋ジス研究班総合班会議　　於：日本都市センター
○平成6年2月1日	分担研究費配分（10%）
○平成6年2月28日	収支決算報告書提出締切
○平成6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5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・疫学及び遺伝相談に関する研究（筋ジス第3班）組織図

顧　問
- 祖父江逸郎
- 西谷　　裕
- 福山　幸夫

班　長
- 高橋　桂一

幹　事
- 高柳　哲也（運営）
- 檜澤　一夫（監事）
- 大澤真木子
- 斎田　恭子
- 南　　良二
- 石原　傳幸
- 姜　　進

事務局
- 池田　和義
- 大谷美智代

			プロジェクト・リーダー
Ⅰ	疫学・データベース		南　良二○　福永　秀敏○
Ⅱ	遺伝	A　遺伝相談・倫理	大澤真木子○　白井　泰子　貝谷　久宣
		B　遺伝子診断	石原　傳幸○　金沢　一　片山　進　三木　哲郎
		Quality Control	委託委員
Ⅲ	臨床	A　臨床症例・病態生理	高柳　哲也○　松家　豊
		B　画像診断	川井　充○
		C　先天性筋ジストロフィー	大澤真木子○　吉岡三恵子
		D　筋緊張性ジストロフィー	松岡　幸彦○
Ⅳ	病理	A　剖検	檜澤　一夫○　向山　昌邦
		B　ジストロフィン関連（脳を含む）	三池　輝久○　斎田　恭子
Ⅴ	治療	治療法と評価法の開発	姜　進○　木下　真男

○印：プロジェクト責任者
下線：国立療養所所属

課題番号　5指－3　筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究　平成5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
5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
5指－3－02	分担 運営幹事	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
5指－3－03	分担 (監事)	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
5指－3－04	分担 (幹事)	大澤真木子	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	31230	助教授
5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
5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
5指－3－07	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
5指－3－08	分担 (幹事)	姜進	国立療養所刀根病院神経内科	560	大阪府豊中市刀根山5－1－1	06-853-2001	181	医長
5指－3－09	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
5指－3－10	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
5指－3－11	分担	大竹進	国立療養所岩木病院整形外科	038-13	青森県南津軽郡 浪岡町大字女鹿字平野155	0172-62-4055	200	医長
5指－3－12	分担	鴻巣武	国立療養所西多賀病院神経内科	982	仙台市太白区鈎取本町2－11－11	022-245-2111	214	医長
5指－3－13	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
5指－3－14	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

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号	内線	職名
5指－3－15	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
5指－3－16	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
5指－3－17	分担	片山進	東邦大学医学部第一産婦人科	143	東京都大田区大森西5－21－16	03-3762-4151	2586	講師
5指－3－18	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
5指－3－19	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
5指－3－20	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
5指－3－21	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
5指－3－22	分担	松岡幸彦	国立名古屋病院神経内科	460	名古屋市中区三の丸4－1－1	052-951-1111	2408	医長
5指－3－23	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
5指－3－24	分担	小長谷正明	国立療養所鈴鹿病院神経内科	513	三重県鈴鹿市加佐登町658	0593-78-1321	301	医長
5指－3－25	分担	三木哲郎	大阪大学医学部老年病医学	565	大阪府吹田市山田丘2－2	06-879-3853		講師
5指－3－26	分担	乾幸治	大阪大学医学部小児科	565	大阪府吹田市山田丘2－2	06-879-5111		講師
5指－3－27	分担	松尾雅文	神戸大学医学部 付属医学国際交流センター	650	神戸市中央区楠町7－5－1	078-341-7451	3508	教授
5指－3－28	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
5指－3－29	分担	安東範明	国立療養所西奈良病院神経内科	630	奈良市七条西浦786	0742-45-4591		医師

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号	内線	職名
5指－3－30	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		医長
5指－3－31	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
5指－3－32	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
5指－3－33	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		医長
5指－3－34	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
5指－3－35	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
5指－3－36	分担	後藤勝政	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
5指－3－37	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
5指－3－38	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
5指－3－39	分担	大城盛夫	国立療養所沖縄病院	901-22	沖縄県宣野湾志字我如古867	098-898-2121	251	院長
5指－3－40	分担	貝谷久宣	日本筋ジストロフィー協会	162	東京都新宿区西早稲田2－2－8	03-5273-2930		理事
	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	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	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		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・疫学及び遺伝相談に関する研究　平成5年度研究報告書

発行日　平成6年3月28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・疫学及び遺伝相談に関する研究班（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