

厚生省「精神・神経疾患研究委託費」

筋ジストロフィー及び類縁疾患の  
病態と治療法に関する研究

高木班

平成5年度研究報告書

平成6年3月(1994年)

# 総括研究報告

主任研究者 高木 昭夫

## 研究班の発足と一年のまとめ

### A) 研究目標と班構成

平成5年4月より当研究班が新たに発足した。班員34名，協力班員2名，顧問5名の構成である。本研究班は三好班，杉田班および荒木班の後継班である。これまでに輝かしい成果を挙げてきたことは周知であり，本年度の活動においても，随所にその伝統と遺産の恩恵を享受したといえる。

本研究班の目的は，筋ジストロフィーおよび類縁疾患について，診断，病態および治療に関する研究を行うことである。筋ジストロフィーとしては，Duchenne型（DMD），Becker型（BMD），顔面肩甲上腕型（FSH），肢帯型（LG），福山型（FCMD），遠位型などを対象とした。類縁疾患としては，ミトコンドリア脳筋症や筋緊張性ジストロフィー（MyD）を対象疾患とした。

班員各位から提出いただいた研究計画を以下の7群に分類した。

- i) DMD, BMDにおける dystrophin とその isoform, dystrophin related protein (DRP, utrophin), dystrophin associated glycoprotein (DAG) などの発現や病態に関する研究（担当幹事；若山吉弘，清水輝夫）
- ii) FSH, FCMD, 遠位型などの染色体や遺伝子解析（同；荒畑喜一）
- iii) カルシウムイオン調節，自己食誘起物質など（同；高木昭夫）
- iv) 筋ジストロフィーの治療法開発（同；寺尾寿夫，高木昭夫）
- v) 筋緊張性ジストロフィーの病態研究（同；後藤幾生）
- vi) ミトコンドリア脳筋症に関する研究（同；佐藤 猛，小澤高將）
- vii) SCARMD (Adhalin 欠損症)，筋炎などに関する研究（同；佐藤 猛，清水輝夫）

### B) 研究成果

- i) Dystrophin, DAG, Laminin, DRP など

Dystrophin 研究は DAG と称される一群の膜蛋白の発見につながり，細胞生物学の新しい頁を開いたといえる。現在 dystrophin は DAG を介して，細胞外マトリックスと連結し，細胞の補強や信号伝達に関与する可能性が考慮されている。43K-DAG は形質膜内側で dystrophin と相対していることが double immunogold labelling 法で証明された（若山ら）。光顕レベルでは，43K-DAG は DMD で中等度に低下していた（若山ら）。50K-DAG

(Adhalin) は SCARMD (severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy) で欠損することは既に報告されている。Adhalin 欠損症は北アフリカのアラブ人において発見されたが、その後人種を越えて広く分布するとされた (清水ら), また本邦においても同一症例が報告された (納ら)。Adhalin 欠損症は遺伝的には単一ではないといわれる (清水ら)。末梢神経には Dp116 (dystrophin isoform) や dystroglycan の発現をみたが adhalin の発現はなかった (清水ら)。

156K-DAG ( $\alpha$ -dystroglycan) は細胞外マトリックスの laminin M 鎖と結合している。Laminin M 鎖の免疫組織染色によると dy/dy 筋ジストロフィーマウス骨格筋で染色性が消失していた (荒畑ら)。FCMD における laminin subunit の染色性も検討された (水野ら)。

DRP (Utrophin) は DMD 女性保因者の心筋で dystrophin を欠く細胞で代償性に発現していた (川井ら)。ヒト培養筋細胞では未熟期には細胞質内に, 成熟すると NMJ に局在した (小林ら)。Utrophin は中枢神経では軟膜や血管壁に発現していたが, neuron での発現はなかった (内野ら)。Utrophin はまた血管内皮細胞に多く発現していた (清水ら)。

## ii) 遺伝子解析

BMD は多様な臨床症候を呈することで知られる。この中には, 拡張型心筋症を主徴とするものがあり, X-linked dilated cardiomyopathy とも呼ばれる。この群では dystrophin 遺伝子の exon 1-2 近傍の欠損が報告された。Intron 1 には転写調節機構が存在しその障害のための発病と推定された (吉田ら)。DMD のいわゆる revertant fiber においては, dystrophin 陰性筋線維と同一の DNA 欠失が証明された。発現している dystrophin 蛋白も不完全タイプのものであった (水野ら)。体細胞 mosaicism を呈する DMD 剖検症例が報告された。リンパ球では exon 1-7 の欠失を認めたが, 胸鎖乳突筋, 側頭筋, 横隔膜, 腎からの DNA には欠失を認めていない (斉藤ら)。FSH の DNA 診断には p13E-11 probe を使用する Southern 解析が行われている。新しい probe pFR 1 が開発された (荒畑ら)。

FCMD は本邦に多く, また中枢神経病変を伴うことで注目されている。ホモ接合性マッピング法を応用した連鎖解析から, 遺伝子局在は 9q31-33 と判明し, 今後の発展が期待される (戸田ら)。

## iii) 筋ジストロフィーの治療

筋芽細胞移植による筋ジストロフィーの治療に関しては種々の検討が加えられている。Myoblast が基底膜を通過しにくいことに鑑み, collagenase 1 併用を行い, 生着率を向上させた (寺尾ら)。本邦でも mdx マウスの実験的遺伝子治療が開始された。HVJ-リポゾーム法により dystrophin の全 cDNA を筋注して, dystrophin の発現をみた (岡田ら)。緩和的治療として, dantrolene や bestatin の効果が分析された (梶ら, 栗原ら)。

## iv) ミトコンドリア脳筋症

Mitochondrial DNA 欠失の検索は主として Southern 法で行なわれてきた。Multiplex

PCR法による検査法が開発された(湯浅ら)。3243変異を伴うMELASにおいて各種組織や細胞における変異mtDNAの比率が検討された。Ragged red fiber (RRF)ではmtDNA量はnon-RRFの5~17倍に増加しており、かつ変異mtDNA比率は有意に増加していた(内野ら)。いわゆるSSVと呼ばれる筋内小動脈でも変異mtDNAが増加していた。変異mtDNAによる細胞障害はその分配量に関係するとされる。MELAS症例の単一リンパ球における変異mtDNA量が検討された。各リンパ球におけるheteroplasmyの比率はほぼ一定であった(桃井ら)。MELASにおけるtRNAロイシン(UUR)の点変異として、3243(A→G)は80%、3271(T→C)は10%を占めている。残り10%はまだ不明である。3291(T→C)が新しい変異として報告された(宝来ら)。3291Tは種をこえて広く保存された塩基である。tRNA・チロシン遺伝子近傍の挿入変異の病因的意義が検討された(後藤ら)。慢性腎不全を主徴としミトコンドリア病の疑われた症例で12SrRNA遺伝子において、827A→G変異が報告された(小澤ら)。

MELASの発症機序の解明を目的として、cybridを応用した実験が行われた(太田ら)。3271変異では呼吸鎖酵素活性の低下が、また3243変異では酵素蛋白合成の低下が観察された。

#### v) その他

筋緊張性ジストロフィー(MyD)症例におけるCTGリピートの増大が分析された。いわゆるanticipationには世代間でのリピートの増幅が深く関係することが確認された。先天性MyDの出現機序にもCTGリピートの増加の関与が推定された(辻ら)。MyD剖検脳を使用して、MyD遺伝子のallele別発現を検討した。mRNA発現量の比較ではallele別に差を認めていない(後藤ら)。Ryanodine受容体遺伝子の1840(C→T)変異は一部の悪性高熱(MH)の病因とされている。本邦の4例のMHではこの変異は認められなかった(高木ら)。

### C) 総合班会議

平成5年度班会議は12月3日、4日(於:全共連ビル)で開催された。48題の研究報告があった。

「筋ジストロフィー」総合班会議は平成6年1月25日(於:日本都市センター)で行われ、第2班からは以下の発表を行った。

- 1) Adhalin (50kDa dystrophin-associated glycoprotein) 欠損症と筋ジストロフィー  
松村喜一郎(帝京大学医学部)
- 2) 福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子座  
戸田 達史(癌研究会研究所)
- 3) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの分子遺伝学  
荒畑 喜一(国立精神・神経センター)

4) ミトコンドリア脳筋症に関する最近の研究の進歩

後藤 雄一（国立精神・神経センター）

5) Duchenne型筋ジストロフィーの遺伝子治療 ——現況と遺伝子導入法の開発——

乾 幸治（大阪大学医学部）

## 追 悼

本年報の冒頭で深い悲しみの中で九州大学後藤幾生教授を追悼することとなった。

後藤教授は平成6年3月2日夕刻に急逝された。昨年12月の班会議に於いては、常時と変わらぬ穏やかさで御発言や御指導をいただいた私共にとって、まさに夢幻のような出来事であり、とても信じることはできない。

後藤教授は昭和57年より班員として活躍されてきた。平成2年からは幹事として指導的役割を分担されている。本研究班の年報を繙くだけでも、この分野における著明な御業績を伺い知ることが出来る。Rigid spine syndrome, Isaacs 症候群, scapulo-peroneal syndromeなどの症例研究がある。筋ジストロフィーモデル動物、塩基性線維芽細胞成長因子、ミトコンドリア脳筋症などに関しては、パイオニア的研究をされた。筋緊張性ジストロフィーの分子遺伝学的研究はまさに開花しつつあるお仕事であった。今後の研究班活動に生じた空白の大きさに茫然とするのみである。

ユーモアに富む優しいお人柄への哀惜は私共班員の共通の思いであろう。永年に亘る先生の御指導と御尽力に衷心よりの感謝を捧げるとともに、謹んで冥福をお祈りする次第である。

# 目 次

## I. 臨床・病理

- 1) 筋疾患における運動機能の評価 ..... 15  
北海道大学医学部神経内科 田代邦雄
- 2) 常染色体優性肢帯型筋ジストロフィーの1家系：  
臨床的・筋病理組織学的検討 ..... 19  
筑波大学臨床医学系神経内科 庄司進一
- 3) 筋緊張性ジストロフィーの糖鎖変化(Ⅲ) ..... 23  
名古屋大学医療技術短期大学 杉村公也
- 4) Marinesco-Sjögren 症候群の筋病理所見 ..... 26  
国立療養所犀潟病院神経内科 福原信義
- 5) 病的筋の細胞膜における免疫組織化学的検討 ..... 29  
愛知医科大学第四内科 佐橋功
- 6) Danon disease (lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase)  
の膜異常について ..... 32  
国立精神・神経センター武蔵病院 後藤雄一
- 7) 福山型先天性筋ジストロフィーにおける細胞外  
マトリックスの免疫組織学的研究 ..... 35  
東京都立神経病院神経内科 田邊等
- 8) 筋ジストロフィーマウスにおける細胞外マトリックスの検討 ..... 38  
国立精神・神経センター神経研究所 荒畑喜一

## II. 遺伝子 (Part 1)

- 9) 筋ジストロフィー及びその類縁疾患に関する細胞遺伝学的研究  
I. リンパ芽球細胞株を用いた高精度分染法の検討 ..... 43  
東京医科歯科大学難治疾患研究所遺伝疾患研究部門 斎藤深美子
- 10) 拡張型心筋症を主徴とするベッカー型筋ジストロフィーと  
ジストロフィン遺伝子異常について ..... 46  
信州大学医学部第三内科 吉田邦広
- 11) ジストロフィン分子の高システイン及びC末端領域が保持された  
重症 DMD 症例 ..... 49  
国立精神・神経センター神経研究所 荒畑喜一
- 12) Duchenne 型筋ジストロフィーにおけるジストロフィン陽性筋線維の解析 ..... 51  
順天堂大学医学部脳神経内科 水野美邦
- 13) ジストロフィンにおける体細胞モザイシズム ..... 54  
東京女子医科大学小児科 斎藤加代子
- 14) 福山型先天性筋ジストロフィー遺伝子は9q31-33に存在する ..... 58  
癌研究会癌研究所生化学部 戸田達史

### III. 遺伝子 (Part 2)

- 15) 筋緊張性ジストロフィー——CTGリピートの増大に関する臨床遺伝学的研究…………… 65  
新潟大学脳研究所神経内科 辻 省 次
- 16) 筋緊張性ジストロフィー症関連遺伝子の脳内発現の検討…………… 68  
九州大学医学部脳研神経内科 後 藤 幾 生
- 17) Ryanodine 受容体遺伝子突然変異の検討…………… 71  
虎の門病院神経内科 高 木 昭 夫
- 18) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の遺伝子解析…………… 74  
国立精神・神経センター神経研究所 荒 畑 喜 一
- 19) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの臨床的多様性と遺伝子診断…………… 77  
鹿児島大学医学部第三内科 納 光 弘

### IV. DRP

- 20) 培養下におけるDRPの発現に関する免疫組織学的研究…………… 83  
東京医科歯科大学医学部神経内科 小 林 高 義
- 21) 心症状を呈したDuchenne型筋ジストロフィーの症候性女性保因者2症例の骨格筋  
ならびに心筋におけるジストロフィンとジストロフィン関連蛋白の発現…………… 87  
徳島大学医学部第一内科 川 井 尚 臣
- 22) Duchenne型筋ジストロフィーの中樞神経系におけるDystrophin (Dy)と  
Dy関連蛋白…………… 91  
熊本大学医学部第一内科 内 野 誠
- 23) Utrophin (dystrophin-related protein) の抽出と血管内皮細胞における同定…………… 94  
帝京大学医学部神経内科 清 水 輝 夫

### V. DAG

- 24) 抗Dystrophin-associated glycoproteinペプチド抗体によるヒト生検筋の  
免疫組織化学的検討…………… 97  
昭和大学藤が丘病院神経内科 若 山 吉 弘
- 25) Double immunogold labelling法による43kDa dystrophin-associated  
glycoproteinとdystrophinの正常骨格筋細胞における超微局在  
——免疫透過電顕的検討——…………… 100  
昭和大学藤が丘病院神経内科 若 山 吉 弘
- 26) 末梢神経のdystroglycan複合体の検討…………… 105  
帝京大学医学部神経内科 清 水 輝 夫
- 27) 50kDa dystrophin-associated glycoprotein欠損を認めた重症筋ジストロフィーの  
一症例…………… 107  
鹿児島大学医学部第三内科 納 光 弘
- 28) Adhalin (50kDa dystrophin-associated glycoprotein) 欠損症の臨床病態…………… 110  
帝京大学医学部神経内科 清 水 輝 夫



## VI. 壊死・再生ほか

- 29) ジストロフィン欠損細胞のチャネル機能に関する研究 ..... 115  
金沢大学医学部神経内科 高 守 正 治
- 30) Duchenne型筋ジストロフィーの筋内血管壁における  
nerve growth factor receptor (NGFR) の発現について ..... 118  
東京都立神経病院 田 邊 等
- 31) 外液Ca<sup>2+</sup>による骨格筋崩壊現象 ..... 121  
国立精神・神経センター神経研究所 吉 田 瑞 子
- 32) 筋細胞死と再生に伴う各種プロテアーゼ群の変動 ..... 125  
順天堂大学医学部生化学第一講座 木 南 英 紀

## VII. ミトコンドリア (Part 1)

- 33) 進行性外眼筋麻痺症候群の眼科的異常 ..... 131  
国立精神・神経センター国府台病院神経内科 佐 藤 猛
- 34) Kearns-Sayre症候群患者の無症状の母親に認められた運動負荷時の高乳酸血症と  
筋ミトコンドリア異常 ..... 134  
徳島大学医学部第一内科 川 井 尚 臣
- 35) MERRFにおけるミトコンドリアDNA異常と臨床症状 ..... 138  
国立療養所犀潟病院神経内科 福 原 信 義
- 36) ミトコンドリア異常症の病態解析 ..... 141  
自治医科大学小児科 桃 井 真 里 子
- 37) Multiplex PCR法を用いたミトコンドリア病におけるmitochondrial DNA  
deletionの検索 ..... 144  
東京医科歯科大学医学部神経内科 湯 浅 龍 彦
- 38) ミトコンドリア異常症の臨床亜型の検討 ..... 150  
虎の門病院神経内科 高 木 昭 夫
- 39) 全身性カルニチン欠乏マウス (jvsマウス) のミトコンドリアの変化に関する研究 ..... 153  
国家公務員等共済組合連合会大手前病院 垂 井 清 一 郎

## VIII. ミトコンドリア (Part 2)

- 40) MELASにおけるミトコンドリアDNAの変異 ..... 159  
国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門 宝 来 聡
- 41) MELASの筋病理における変異 mtDNA の役割 ..... 163  
熊本大学医学部第一内科 内 野 誠
- 42) ミトコンドリア脳筋症MELASにおける複合体形成異常 ..... 165  
自治医科大学生化学第一教室 太 田 成 男
- 43) ミトコンドリアチロシン転移RNA遺伝子近傍の挿入変異とミトコンドリア病  
との関係 ..... 168  
国立精神・神経センター武蔵病院 後 藤 雄 一

44) ミトコンドリア病における12SリボソームRNA遺伝子変異 .....	170
埼玉医科大学総合医療センター第四内科 小澤高将	

## IX. 治療

45) mdxマウスを用いた治療開発に関する研究 .....	175
東邦大学医学部第四内科 栗原照幸	

46) mdxマウスに対するダントロレンナトリウムの影響——CK値，運動量および 組織学的検討 .....	178
京都大学医学部神経内科 梶 龍 兒	

47) Myoblast transferに関する研究——collagenaseの効果—— .....	181
帝京大学医学部神経内科 寺尾寿夫	

48) Duchenne型筋ジストロフィーにおける遺伝子治療の可能性に関する研究 .....	184
大阪大学医学部小児科 岡田伸太郎	

平成5年度研究班名簿 .....	189
------------------	-----

# I . 臨 床 · 病 理

# 1) 筋疾患における運動機能の評価

田代邦雄\*

研究協力者 伊藤和則\* 牧野均\*\*  
森若文雄\* 島功二\*\*\*

## はじめに

運動能力を客観的に把握する方法としてAT(anaerobic threshold), max VO<sub>2</sub>(最大酸素摂取量)が代表的な指標であるが、運動処方を行う場合、peak VO<sub>2</sub>や最大心拍数を基準とする方法は最大運動が必要となり、健常人でも困難な点が多い<sup>1)2)</sup>。また、種々の疾患を有する患者にはこの方法では判定できない。ATは最大運動を必要とせず、トレーニング効果、運動能力を鋭敏で安全な方法である。ATを考える場合、種々のパラメーターが存在し、それぞれの状態で区別して用いられているが、われわれが使用しているのはVT(換気閾値)を基準としている<sup>3)4)</sup>。今回われわれは筋疾患筋緊張性ジストロフィー(MyD)、多発筋炎の運動機能をVO<sub>2</sub>/W(AT)、心拍数(HR)、Load(W)、下腿(Hamstring, Quadriceps muscle)の筋力を測定することで薬剤の効果、および運動処方の妥当性について検討したので報告する。

## 対象と方法

筋緊張性ジストロフィー(MyD)5例について検討した。年齢は23歳-52歳(平均33.6歳)の男性4例、女性1例であり、5例とも歩行可能であり、握力は7~19kg(平均11.2kg)であり、CK(creatine phosphokinase)は154~688IU/I(平均369.2IU/I)であった(表1)。  
1. 各症例についてVO<sub>2</sub>/W, HR, Loadを測定した。症

例1, 症例5に対して塩酸プロカインアמיד250mg/day, 他3例にはplacebo(胃薬)を投与し, 1年間投与を継続した。その後VO<sub>2</sub>/W, HR, Load, peak時のLoad等を測定し, 投与前値と比較した。

2. 各症例に筋訓練測定装置(KIN/COM)を使用し, 右下腿(Hamstring, Quadriceps muscle)の筋力を測定し, 1同様に塩酸プロカインアמיד投与前後での筋力差を検討した。

多発筋炎2例についてVO<sub>2</sub>/Wの50%程度のLoadで運動を処方し, 運動を継続した場合, VO<sub>2</sub>/W, HR, Loadの変化, および筋力について検討した。症例は63歳, 38歳女性, 罹病期間は13年, 2年であり, CKは68-184IU/Iであった。プレドニソロン15mg~17.5mg/dayで連日投与をおこなっていた(表1)。

## VO<sub>2</sub>/W, HR, Load, 筋力の測定

呼気ガス分析はMINATO医科製エアロモニターAE280を使用しbreath by breath法で3秒毎, 酸素摂取量, 二酸化炭素排出量, 換気当量, 心拍数等を連続して測定した。運動負荷はエルゴメーターを使用し, 漸増運動負荷(ramp負荷)でおこなった。

筋力測定は筋訓練測定装置(KIN/COM)を用い, 右下腿(Hamstring, Quadriceps muscle)の最大筋力を測定した。Isokinetic modeで角速度30°, 90°にてconcentric contraction, eccentric contractionの動作で

表1 左: MyD 5例のプロフィール。症例は23歳から52歳までの男性4例, 女性1例である。  
右: 多発筋炎のプロフィール。63歳, 38歳のともに女性であり, 現在もステロイド治療を継続している。

筋緊張性ジストロフィー (MyD)						多発筋炎		
	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例1	症例2	
年齢	25歳	23歳	52歳	49歳	19歳	63歳	38歳	年齢
性別	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀	性別
体重	37kg	58kg	47kg	52kg	51kg	13年	2年	罹病期間
CK(IU/I)	356±45	154±58	187±89	461±38	688±157	184±64	68±36	CK(IU/I)
						17.5mg/day	15mg/day	Prednisolone

\*北海道大学医学部神経内科  
\*\*美唄労災病院リハビリテーション科  
\*\*\*国立療養所札幌南病院神経内科

実施した。concentric contractionとは蹴り挙げる運動、eccentric contractionとは膝関節を伸ばそうと努力するにもかかわらず、測定装置の力に負けて、膝関節が屈曲を強いられる運動である。

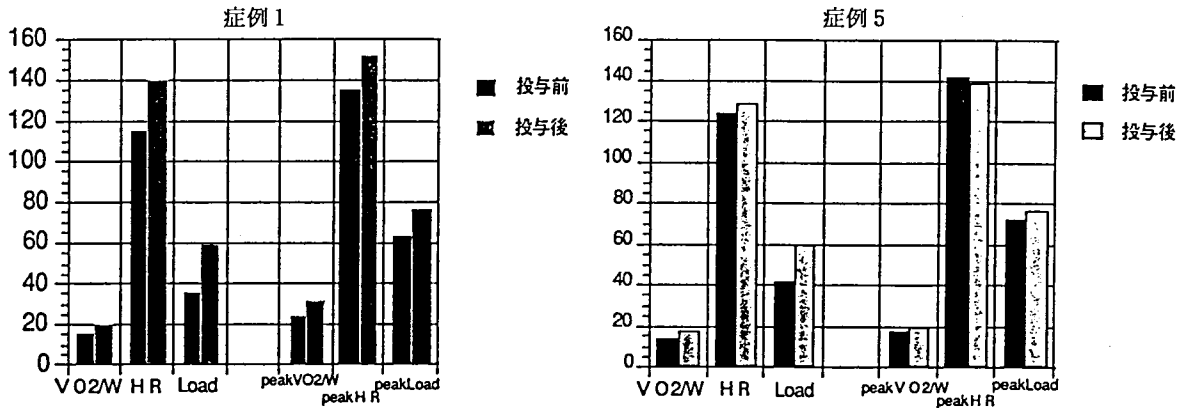
### 結 果

MyD例に対して塩酸プロカインアミドを投与した症例1はAT前値が15.1ml/kg/minであり、年齢を考慮しても著明に低下していた。またLoad35Wと同様に低下し、ATからpeakまでのHR、Loadは比較的に良好であった。投与後のVO<sub>2</sub>/Wは20.1ml/kg/minと有意に上昇が認められAT時のLoadも59Wと上昇した。しかしATからpeakへの時間が短く、AT以降における運動の持続性が少ないことが見られた。症例5も同様に塩酸プ

ロカインアミド投与前は13.5ml/kg/min、Load42W、peak時のLoadが55WとAT以降急速に運動能力が低下する。投与後はATが17.3ml/kg/min、Load60W、peak時のVO<sub>2</sub>/Wが19.5と有意に上昇していた(図1)。しかしAT以降の運動能力は依然として低下していた。placebo投与群(症例2, 3, 4)は投与前後で比較して14.5ml/kg/minから15.3ml/kg/min、11.2ml/kg/minから12.1ml/kg/min、症例4は投与前値がATまで測定できなかったが、1年後は10.2ml/kg/minと著明に低下しており、ほとんど変化がないと考えられた(表2)。

右下腿の筋力に関しては症例1, 2, 5で施行した。角速度30°でconcentric contractionの動作で施行したものが再現性が見られ、これによると塩酸プロカインアミド投与例の症例1, 5はともにQuadriceps muscleの

(MyD) 塩酸プロカインアミド投与例



(MyD) placebo投与例

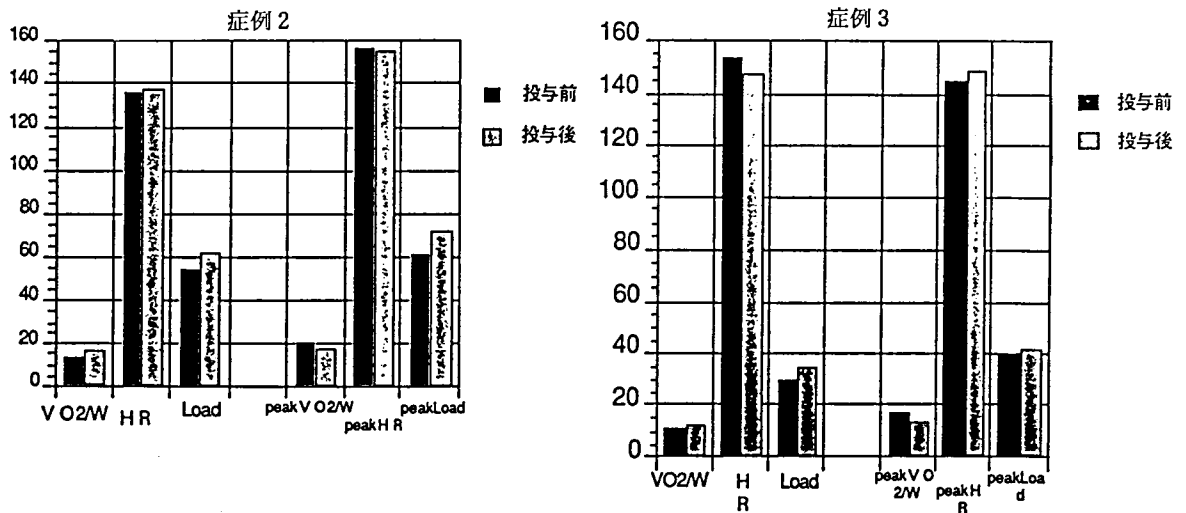


図1 上段：症例1, 5. プロカインアミド投与群, ATの上昇とpeak時のLoadの増加が認められた。下段：症例2, 3. placebo投与群, AT, HR, Loadともに変化を認めなかった。

表2 上段：MyD例の塩酸プロカインアミド投与群と placebo 投与群における AT, HR, Load である。症例 1, 5 は塩酸プロカインアミド投与群で投与前 AT が 15.1, 13.5 から投与後 1 年経過した時点の AT は 20.1, 17.3 ml/kg/mm と有意な上昇が見られた。下段：症例 1, 2, 5 の筋力を角速度 30° で concentric contraction で検討したもの。塩酸プロカインアミド投与群が Quadriceps muscle で上昇していることが認められた。

筋緊張性ジストロフィー 5 例のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
投与前					
VO <sub>2</sub> /W	15.1	14.5	11.2		13.5
HR	115	137	142		124
Load	35	55	30		42
peak VO <sub>2</sub> /W	24.0	20.5	17.5	12.0	17.5
peak HR	135	157	145	130	142
peak Load	60	62	39	39	55
投与後					
VO <sub>2</sub> /W	20.1	15.3	12.1	10.2	17.3
HR	140	138	147	132	129
Load	59	62	35	34	60
peak VO <sub>2</sub> /W	31.1	17.6	13.4	13.0	19.5
peak HR	152	155	148	142	139
peak Load	77	72	42	40	77

筋緊張性ジストロフィーの筋力変化

投与前 投与後  
Quadriceps/Hamstring Quadriceps/Hamstring

症例 1	158/58	197/78
症例 2	235/144	230/110
症例 5	57/98	88/158 (N)

concentric contraction (角速度 30°)

表3 上・中段：多発筋炎の AT, HR, Load の推移を示す。症例 1 は運動療法を毎日施行した場合 12.7 から 15.1 ml/kg/mm まで上昇したが、その後、運動量が減少することで AT はやや下降してきたが、peak 時の Load は平衡状態であった。症例 2 も同様な経過を推移した。下段：症例 2 における筋力の経過を追い検討した。角速度 30°, 90° で検討したが、比較的再現性が良好であり、筋力としての評価が可能であることが予想された。

多発筋炎

症例 1	5/12 91	7/13 91	6/2 92	6/3 93
VO <sub>2</sub> /W	12.7	15.1	13.8	12.9
HR			137	138
Load			41	42
peak VO <sub>2</sub> /W			18.2	17.8
peak HR			156	166
peak Load			85	84

症例 2	8/19 92	9/17 92	5/24 93	11/11 93
VO <sub>2</sub> /W	16.0	22.0	18.3	18.8
HR	141	133	127	133
Load	41	71	69	69
peak VO <sub>2</sub> /W	22.0	27.0	22.0	25.7
peak HR	150	146	150	153
peak Load	54	89	105	107

多発筋炎

症例 2	5/25 93	11/11 93
con/con (角速度 30°)	280/192	300/179
con/con (角速度 90°)	215/161	231/158
con/ecc (角速度 30°)	303/473	293/466
con/ecc (角速度 90°)	225/492	254/482 (N)

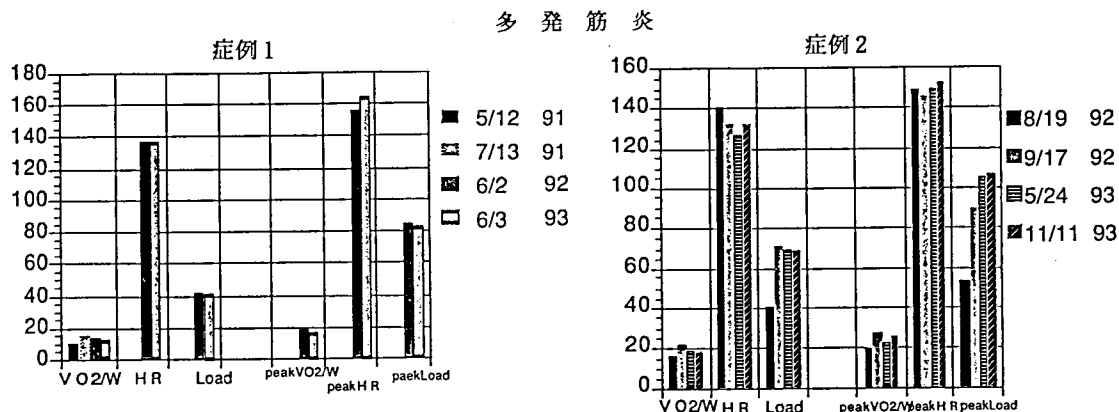


図2 左：症例 1. AT, HR, Load であるが、peak 時の Load は低下していなかった。右：症例 2. 同様に運動継続は peak 時の Load の維持に役立ち、運動量に比例して AT の増減が見られた。

筋力増加が認められた。筋力測定は特に最大筋力を測定する場合、疲労が問題であり、そのためこの値が有意なものかは今後の症例の集積が必要であると考えられた(表2)。多発筋炎に関して症例1はATが運動処方をおこない、連日運動療法を継続した場合は12.7ml/kg/minから15.1ml/kg/minと比較的上昇傾向が見られたが、その後、日常生活の場での運動療法だけでは13.8~12.9ml/kg/minと下降傾向となってきた。しかしATから以降の運動が比較的持続可能であり、AT時のLoadが41, 42Wからpeak時の85, 84Wと運動の持続性が見られた(図2)。症例2は運動療法開始以前はAT 16.0ml/kg/min, 運動開始1か月で22.0ml/kg/minと年齢を考慮してもほぼ正常なところまで改善していた。しかし日常生活と、週1回程度の運動量ではATが18.3, 18.8ml/kg/minと低下しているが、AT時のLoadは69Wと比較的高く維持されていた。またpeak時のLoadは105, 107Wと上昇しており、AT以降における運動持続性の向上が考えられた(表3)。筋力の測定は症例2で施行したが、それぞれの角速度とconcentric, eccentric contractionの検討したが、約6か月での筋力を検討したが、20~30Nの差はあるものの、有意な変化はなく、筋力は保持されていることが予想された(表3)。

#### 考 察

筋疾患の機能と呼気ガスを使用したATを指標として薬剤、または運動機能自体を測定、検討してきた。筋緊張性ジストロフィーに対して塩酸プロカインアミドの投与をおこなったが、この薬剤がmyotoniaにたいして効果があることは以前から知られており、臨床の場で使

用されている。この薬理学的特徴である細胞膜の安定化がmyotoniaの症状軽減に関与していることは周知であるが、今回われわれはこの薬剤が運動機能自体にも関与し、効果的であることが、AT, HR, Load, 筋力から推察された。その薬理学的機構に関しては今後の課題ではあるが、長期間の投与で運動能力の改善が多少なりとも認められることは、今後の治療の指標として重要であることが考えられた。また多発筋炎の運動は週1-2程度度の運動療法ではATの低下が見られるが、運動を継続することでpeak時のLoadが低下せず、平衡状態が保持できることが予想された。このことでAT以降での運動でも比較的長時間持続可能である。

#### 文 献

- 1) 谷口興一：心肺運動負荷テスト。南江堂，東京，1993，p155.
- 2) 中村好男：乳酸閾値と換気閾値との関連についてのBeaver, Wasserman, Whippの主張に対する疑問。体育の科学 40：453-460, 1990.
- 3) 田代邦雄，伊藤和則ほか：筋疾患の治療効果について—運動負荷試験によるAT(Anaerobic Threshold)の検討—。“厚生省「精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療法開発に関する研究”(荒木班)平成3年度研究報告書，1992，pp59-61.
- 4) 田代邦雄，伊藤和則ほか：筋疾患の治療効果“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研究”(荒木班)平成4年度研究報告書，1993，pp64-67.

## 2) 常染色体優性肢帯型筋ジストロフィーの1家系： 臨床的・筋病理組織学的検討

庄 司 進 一\*

研究協力者 小 國 英 一\* 大 越 教 夫\* 安 達 充 芳\*  
林 明 人\* 水 澤 英 洋\*

### はじめに

我々は常染色体優性肢帯型筋ジストロフィーの1家系例を経験した。この家系は推定発症者を含め、両性に渡り7人の患者を認めた(図1)。この家系例の特徴を明らかにするため、発症者を含めた同胞3例について、臨床所見、筋CTによる障害筋の分布、生検筋の筋病理組織を調べ、常染色体劣性肢帯型筋ジストロフィーの自験例と比較検討した。

### 対 象

症例1(発端者)：44歳女性 筑大神内 234420-1

主訴：四肢筋力低下

現病歴：25歳頃から両下肢を重く感じ、走れなくなった。30歳時、第2子出産後、階段昇降が困難となった。44歳時、当科外来を受診し、精査目的で当科入院となった。

一般身体所見は身長153cm、体重55kg、血圧140/80mm Hg、ほか胸部腹部に異常なし。神経学的には意識は清明で高次機能は異常なし。上腕三頭筋に徒手筋力テスト(MMT)4、大腿四頭筋・膝屈筋・前脛骨筋にMMT3の筋力低下を認めた。筋トーンスは低下し、腓腹部は肥大していた。深部反射は全般性に低下し、歩行は動揺性でGowers'徴候を認めた。感覚系、協調運動、自律神経系には異常を認めなかった。

検査所見ではCKが165IU/mlと正常のほか、尿、血算、生化学、免疫系、髄液はいずれも異常を認めなかった。針筋電図では上下肢とも低振幅多相性運動単位放電を認めた。

筋CT(図2A)では、大腿部で全般性に著しい筋萎縮と脂肪変性を認めるが、その程度は伸筋群で比較的軽く、大腿直筋はよく保たれていた。下腿部では大腿に比べ全般性に障害の程度は軽く、腓腹筋やヒラメ筋に比べ前脛骨筋等の屈筋群に強い筋萎縮と脂肪変性を認めた。

前脛骨筋で行った筋生検のHE染色標本では、筋線維

の大小不同を認め、著明に肥大線維が増加し、中心核、fiber splittingを認めた(図3A)。また、Phagocytosisを伴う壊死線維も認めた(図3B)。DYS3抗体を用いたジストロフィン染色では正常に染色された(図3C)。また、DYS1、DYS2でも同様に正常パターンに染色され、DRPでは染色されなかった。以上より本例を肢帯型筋ジストロフィーと診断した。

症例2(発端者の姉)：49歳女性 筑大神内 238769-5  
主訴：下肢筋力低下

現病歴：30歳頃より疲労時の下肢筋力低下を自覚したが、日常生活には支障なく、階段で4階までの新聞配達を続けていた。発端者の入院を契機に、精査目的で入院した。

神経学的には上肢・上肢帯に筋力低下なく、下肢近位筋にMMT4、下腿屈筋MMT3の筋力低下を認めた。筋トーンスは全般性に低下し、歩行は動揺性歩行に加え鶏歩を認め、爪先立ちは可能だが、踵立ちは不能であった。検査所見はCK119IU/mlと正常であった。筋CTでは症例1と同様に大腿は屈筋・内転筋群に著しい筋萎縮と脂肪変性を認め、伸筋群は比較的軽く、大腿直筋はよく保たれていた。同様に下腿は伸筋群に比べ屈筋群がより高度に障害されていた。

症例3(発端者の兄)：59歳男性 筑大神内 242478-9

現病歴：40歳頃から歩行時の疲労を感じるのみで、大工仕事で梯子で屋根に登れ、日常生活に支障なかった。発

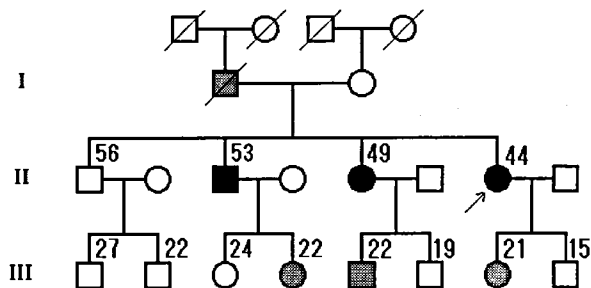


図1 家系図 発症者を黒、灰色で示す。黒は本研究の対象例

\*筑波大学臨床医学系神経内科



